

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5100647号
(P5100647)

(45) 発行日 平成24年12月19日 (2012.12.19)

(24) 登録日 平成24年10月5日 (2012.10.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/12 (2006.01)

C O 7 D 215/12

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/06

C O 7 D 215/18 (2006.01)

C O 7 D 215/18

C S P

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

請求項の数 14 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-523352 (P2008-523352)
 (86) (22) 出願日 平成18年7月26日 (2006.7.26)
 (65) 公表番号 特表2009-502869 (P2009-502869A)
 (43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/064656
 (87) 国際公開番号 W02007/014885
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)
 審査請求日 平成21年7月16日 (2009.7.16)
 (31) 優先権主張番号 05106962.3
 (32) 優先日 平成17年7月28日 (2005.7.28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビーエルセ・ト
 ウルンハウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所

最終頁に続く

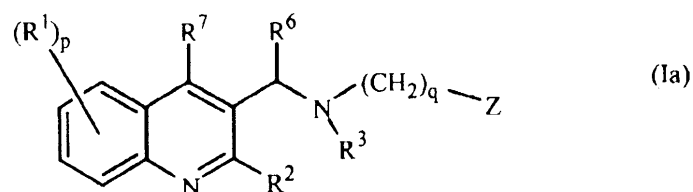
(54) 【発明の名称】 抗細菌性キノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

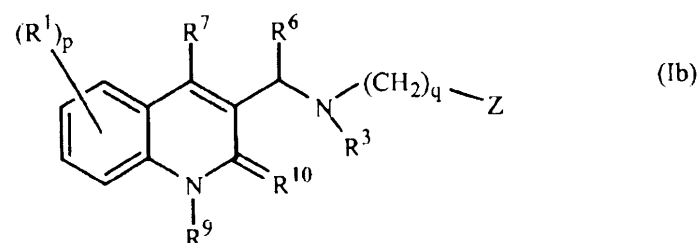
【請求項1】

一般式 (I a) または式 (I b) :

【化1】

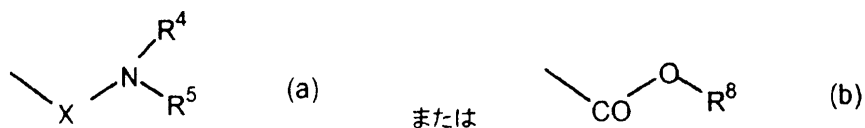


10



20

[式中、
 p は 0、1、2、3 または 4 に相当する整数であり、
 q は 1、2 または 3 に相当する整数であり、
 Z は式：
 【化 2】



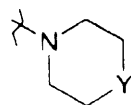
10

から選択される基であり、

R¹ はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキル、ジ(アリール)アルキル、アリールまたは H e t であり、

R² は水素、アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルチオ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、ピロリジノまたは式

【化 3】



20

の基であり、ここで Y は C H₂、O、S、N H または N - アルキルであり、

R³ はアルキル、アリールアルキル、アリール、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル、H e t または H e t - アルキルであり、

R⁴ および R⁵ は各々独立して水素、アルキル、アルキルオキシアルキル、アリールアルキル、H e t - アルキル、モノ - もしくはジアルキルアミノアルキル、またはアリールであり、或いは

R⁴ および R⁵ はそれらが結合する窒素原子と一緒に場合により 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4 - チオモルホリノ、2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル、1, 4 - ジアザシクロヘプチル、1 - アザ - 4 - オキサシクロヘプチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル、2 H - ピロリル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルよりなる群から選択される基を形成し、各置換基はアルキル、ハロアルキル、ハロ、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、ピリジルまたはピリミジニルから選択され、

30

40

R⁶ はアリールまたは H e t であり、

R⁷ は水素、ハロ、アルキル、アリールまたは H e t であり、

R⁸ は炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であり、

R⁹ は水素またはアルキルであり、

R¹⁰ はオキソであり、そして

X は - C H₂ - または - C O - であり、

アルキルは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であるか、または炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基であるか、または炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基に結合された炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基であり、ここで各炭素原子は場合によりシアノ、ヒドロキシ、アルキルオキシまたはオキソで置換されて

50

いてもよく、

アリールは各々が場合により 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、各置換基はヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニルまたはモノ - もしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択され、

H e t は N - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルから選択される単環式複素環、またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニルもしくはベンゾ [1, 3] ジオキソリルから選択される二環式複素環であり、各単環式および二環式複素環は場合により 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていてもよく、各置換基はハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシから独立して選択され、

ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される置換基であり、そしてハロアルキルは 1 個もしくはそれ以上の炭素原子が 1 個もしくはそれ以上のハロ原子で置換されている炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であるかまたは炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基であるかまたは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基に結合された炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基である]

に従う化合物、その製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩、その第四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態 またはその N - オキシド形態。

【請求項 2】

p が 0 または 1 であり、R¹ がハロまたはアルキルであり、R² がアルキルオキシまたはアリールであり、R³ がアリール、アリールアルキルまたは H e t - アルキルであり、q が 1 であり、R⁴ および R⁵ が各々独立してアルキルであり、或いは R⁴ および R⁵ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキルもしくはアリールアルキルで置換された 4 - チオモルホリノ、ピペリジノまたはピペラジノ基を形成し、R⁶ が場合によりハロで置換されていてもよいアリールであり、或いは R⁶ がベンゾフラニルであり、R⁷ が水素であり、そして R⁸ が炭素数 1 ~ 4 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

p が 1 であり、Z が式 (a) の基であり、R¹ がブロモまたはメチルであり、R² がメチルオキシまたはフェニルであり、R³ が場合によりメチルオキシで置換されていてもよいフェニル、またはベンジルであり、q が 1 であり、R⁴ および R⁵ が各々メチル、エチルまたはイソプロピルであり或いは R⁴ および R⁵ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって 4 - チオモルホリノ基、4 - 位置がメチルで置換されたピペリジノ基または 4 - 位置がベンジルで置換されたピペラジノ基を形成し、R⁶ がフェニルまたはベンゾフラニルであり、そして R⁷ が水素であることを特徴とする請求項 1 および 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

p が 0 または 1 であり、R¹ がブロモまたはメチルであり、R² がメチルオキシまたはフェニルであり、R³ がフェニル、ベンジルまたはキノリン - 5 - イルメチルであり、q が 1 であり、R⁴ および R⁵ が各々メチルであり或いは R⁴ および R⁵ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって 4 - 位置がメチルで置換されたピペラジノ基を形成し、R⁶ が場合により 2 - 位置がフルオロで置換されていてもよいフェニルであり、R⁷ が水素であり、そして R⁸ がエチルであることを特徴とする請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

化合物が

10

20

30

40

50

2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - N - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド、
 N - [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N ' , N ' - ジメチル - N - フェニル - エタン - 1 , 2 - ジアミン、
 N - ベンジル - N - [(6 - ブロモ - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N ' , N ' - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 2 - { [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - キノリン - 5 - イルメチル - アミノ } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 2 - {ベンジル - [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 N - ベンジル - N - [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - (2 - フルオロ - フェニル) - メチル] - N ' , N ' - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン、
 {ベンジル - [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 酢酸エチルエステル、および
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 1 - ピペリジン - 1 - イル - エタノン、
 その製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩、その第四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはそのN - オキシド形態から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

10

20

【請求項 6】

化合物が

2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 1 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 N - [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N - (2 - メトキシ - フェニル) - N ' , N ' - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - N , N - ジメチル - アセトアミド、
 N - ベンジル - N - [(6 - ブロモ - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N ' , N ' - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 1 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - N , N - ジエチル - アセトアミド、
 2 - {ベンジル - [(6 - ブロモ - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - N , N - ジメチル - アセトアミド、
 2 - {ベンゾフラン - 2 - イル - (2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - メチル] - ベンジル - アミノ } - N - イソプロピル - N - メチル - アセトアミド、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 1 - チオモルホリン - 4 - イル - エタノン、および
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - N - イソプロピル - N - メチル - アセトアミド、
 その製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩、その第四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはそのN - オキシド形態から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

30

40

【請求項 7】

薬品としての使用のための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

50

製薬学的に許容可能な担体および、活性成分としての、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項で定義された化合物を含んでなる組成物。

【請求項 9】

細菌性感染の処置用薬品の製造のための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 に記載の組成物の使用。

【請求項 10】

細菌性感染がブドウ球菌 (*Staphylococci*)、腸球菌 (*Enterococci*) または連鎖球菌 (*Streptococci*) による感染である請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

細菌性感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA)、メチシリン耐性コアグラセ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) または多剤耐性エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) による感染である請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

細菌性感染が黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) または肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による感染である請求項 9 に記載の使用。

【請求項 13】

細菌性感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) による感染である請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) により引き起こされる細菌性疾患の処置用薬品の製造のための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、病原性マイコバクテリア、例えば結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、ウシ結核菌 (*M. bovis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*M. avium*) およびマイコバクテリウム・マリナム (*M. marinum*)、により引き起こされる疾病を包含するがそれらに限定されない細菌性疾患の処置に有用な新規な置換されたキノリン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

結核菌は、世界的に分布する重大で且つ致死可能性のある感染症である結核症 (TB) を引き起こす因子である。世界健康機関からの推定は毎年 800 万人以上が TB に罹りそして 200 万人が毎年結核症で死亡することを示している。最近の 10 年間に、TB 症例は世界的に 20% 増加し、最貧社会で最高の負荷がかかる。これらの傾向が続くなら、TB 発生は次の 20 年間に 41% 増加するであろう。有効な化学療法の導入から 50 年で、TB は世界の成人死亡の第一感染原因であるエイズの次である。TB 流行の複雑性は多剤耐性菌の増加傾向および HIV による致命的な共生である。HIV - 陽性であり且つ TB に感染した人間は HIV - 陰性である人間より 30 倍ほど活性 TB を進行させるようでありそして世界的には TB は HIV / エイズのある人間の死因の 1 / 3 である。

【0003】

結核症の処置のための現存する方式は複数の剤の組み合わせを全てが包含する。例えば、米国公衆衛生機関により推奨される処方 2 ヶ月間にわたるイソニアジド (*isoniazid*)、リファムピシン (*rifampicin*) およびピラジンアミド (*pyra*

10

20

30

40

50

zinamide)の組み合わせ、その後のさらに4ヶ月間にわたる単独でのイソニアジドおよびリファンプシンである。結核菌の多剤耐性菌に感染した患者に関しては、例えばエタムブートル(ethambutol)、ストレプトマイシン(streptomycin)、カナマイシン(kanamycin)、アミカシン(amikacin)、カプレオマイシン(capreomycin)、エチオンアミド(ethionamide)、シクロセリン(cycloserine)、シプロフロキサシン(ciprofloxacin)およびオフロキサシン(ofloxacin)の如き剤が組み合わせ療法に加えられる。結核菌の臨床処置において有効な単剤または6ヶ月間以内の期間の療法の可能性を与える剤の組み合わせは存在しない。

【0004】

患者および供給者のコンプライアンスを高める処方を可能にすることにより最近の処置を改良する新薬に関する大きな医学的要望がある。より短い処方およびより少ない管理を必要とする処方がある。これを達成する最良の方法である。処置からの利点のほとんどは4種の薬品と一緒に与えられる集中的なすなわち殺菌フェーズの間の最初の2ヶ月間に生じ、細菌の負荷が大きく減じられ、そして患者は非感染性になる。残存する桿菌を排除しそして再発の危険性を最少にするためには4 - ~ - 6ヶ月間の持続すなわち殺菌フェーズが必要である。処置を2ヶ月間以内に短縮する有効な殺菌薬が非常に有利であろう。より少ない集中的な管理を必要とすることによりコンプライアンスを高める薬品も要望される。もちろん、処置の合計期間および薬品投与の頻度の両方を減らす化合物は最大の利益を与えるであろう。

【0005】

TB流行の複雑性は多剤耐性菌すなわちMDR-TBの発生増加である。全症例の4%までがMDR-TB、すなわち4種薬品標準の最も有効な薬品類であるイソニアジドおよびリファンプシンに耐性であるもの、と考えられる。MDR-TBは未処置では致死性でありそして標準的療法により適切に処置することができないため処置は2年間までの「第二系統」薬品を必要とする。これらの薬品はしばしば有毒であり、高価でありそしてかろうじて有効である。有効な療法がないため、感染性MDR-TB患者は疾病を蔓延し続けて、MDR-TB菌による新たな感染を生ずる。薬品耐性、特にMDR菌、に対する活性を示すような新しい活性機構を有する新薬に関する大きな医学的要望がある。

【0006】

以上および以下で使用される用語「薬品耐性」は微生物学の専門家により良く理解されている用語である。薬品耐性マイクバクテリアは少なくとも1種の以前は有効な薬品にもはや感受性がないマイクバクテリアであり、それは少なくとも1種の以前は有効な薬品による抗生物質作用に耐える能力を発展させている。薬品耐性菌はその子孫に耐える能力に依存しうる。該耐性は単剤薬品または種々の薬品に対するその感受性を変える細菌性細胞における無作為な遺伝的突然変異により生ずる。MDR結核症は現在では2種の最も強力な抗-TB薬品であるイソニアジドおよびリファンプシン(他の薬品に対する耐性のあるもしくははない)に少なくとも耐性である細菌による薬品耐性結核症の具体的な形態である。それ故、以上または以下で使用される場合には常に、「薬品耐性」は多剤耐性を包含する。

【0007】

TB流行の抑制における別の因子は潜在性TBの問題である。数十年にわたる結核症(TB)撲滅プログラムにもかかわらず、約20億人が無徴候性であるが結核菌により感染している。これらの人間の約10%が彼らの寿命中に活性TBに進行する危険性がある。TBの世界的な流行はTBを有するHIV患者の感染および多剤耐性TB菌(MDR-TB)の増加により刺激される。潜在性TBの再活性化は疾病進行に関する高い危険因子でありそしてHIV感染者で32%の死亡を引き起こす。TB流行を撲滅するために必要なことは、休眠中または潜在性である桿菌を死滅させる新薬を発見することである。休眠中のTBは腫瘍壊死因子 またはインターフェロン- に対する抗体のような免疫抑制剤の使用による宿主免疫性の抑制のような数種の因子により再活性化されて疾病を引き起こ

10

20

30

40

50

しうる。H I V陽性患者の場合には、潜在性T B用に利用可能な予防処置だけでもリファムピシン、ピラジニアミドの2 - 3ヶ月間にわたる処方である。処置処方の有効性は依然として明らかでなくそしてさらに処置期間が資源 - 有限環境における重要な制限事項である。従って、潜在性T B桿菌のある人間のための化学的予防剤として作用しうる新薬を特定することが大きな要望である。結核菌は吸入により健康な人間に入り、それらは肺胞大食細胞により食菌作用する。これが有効な免疫応答および肉芽腫の形成をもたらし、それらはT細胞により取り囲まれる結核菌が感染した大食細胞よりなる。6 - 8週間の期間後に、宿主免疫応答は壊死による感染細胞の死滅並びに大食細胞、上皮細胞および末梢におけるリンパ球組織層により取り囲まれたある種の細胞外桿菌による乾酪性物質の蓄積を引き起こす。健康な人間の場合には、マイコバクテリアのほとんどはこれらの環境により殺されるが、少割合の桿菌は依然として生存しておりそして非 - 複製性の代謝低下状態で存在すると考えられそしてイソニアジドのような抗 - T B薬品による死滅に対して耐性がある。これらの桿菌は人間の寿命の間でも変化した生理学的環境では疾病の臨床的徴候を示すことなく残存しうる。しかしながら、症例の10%ではこれらの潜在性桿菌が再活性化されて疾病を引き起こしうる。これらの残存する細菌の発展に関する仮説の1つは、人間病変における病態生理学的環境、すなわち減じられた酸素圧力、栄養制限、および酸性pH、である。これらの因子はこれらの細菌を主要な抗 - マイコバクテリア薬品に表現型的に耐性にさせることが仮定される。

10

【0008】

T B流行の管理の他に、第一系統の抗生物質剤に対する耐性発生問題がある。数種の重要な例は、ペニシリン - 耐性肺炎連鎖球菌、バンコマイシン - 耐性腸球菌、メチシリン - 耐性黄色ブドウ球菌、多剤耐性サルモネラ菌である。

20

【0009】

抗生物質剤に対する耐性の発生は重篤性である。耐性微生物により引き起こされる感染症は処置に対する応答に失敗して、長期の病気およびより大きい死亡危険性をもたらす。処置の失敗はより長い感染期間ももたらし、それは集団内で移動する感染人間数を増加させそして耐性菌感染症にかかる危険性を全集団に与える。病院は世界的に抗微生物耐性問題の重大な構成要素である。高感受性患者、強力で且つ長期にわたる抗微生物剤の使用、並びに交差 - 感染の組み合わせが高度に耐性である細菌病原菌による感染症をもたらした。

30

【0010】

抗微生物剤による自己 - 投薬が耐性に起因する別の主要な因子である。自己 - 投薬された微生物剤は不必要であることがあり、しばしば不適切に投与され、或いは適量の活性薬を含有しないこともある。

【0011】

推奨される処置に伴う患者のコンプライアンスが別の主要な因子である。患者は投薬を忘れ、彼らが良くなり始めると彼らの処置を中断し、或いは全工程を与えることができないこともあり、それにより微生物に関して死滅よりむしろ適合する理想的な環境を作成することがある。

【0012】

複数の抗生物質に対する耐性発生のために、医師は有効な療法がない感染症に直面する。そのような感染症の罹病率、死亡率、および経済的費用が世界的に健康管理システムに対する負担を高めている。

40

【0013】

従って、細菌性感染症、特に薬品耐性および潜在性マイコバクテリア感染症を包含するマイコバクテリア感染症、並びに他の細菌性感染症、特に耐性細菌菌株により引き起こされるもの、を処置するための新規な化合物に関する高い要望がある。

【0014】

特許文献1、特許文献2、特許文献3および特許文献4は、マイコバクテリアに対する、特に結核菌に対する、活性を有するある種の置換されたキノリン誘導体を開示している

50

。これらの置換されたキノリン誘導体の 1 つの特定化合物は非特許文献 1 に記載されている。

【 0 0 1 5 】

他の置換されたキノリン類は抗生物質耐性感染症の処置に関しては特許文献 5（アメリカ合衆国）にそして細菌性微生物の成長の抑制に関しては特許文献 6 に開示されている。

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 1 4 3 6 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 0 9 2 4 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 0 4 3 0 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 5 4 2 8 号パンフレット

【特許文献 5】米国特許第 5 , 9 6 5 , 5 7 2 号明細書

10

【特許文献 6】国際公開第 0 0 / 3 4 2 6 5 号パンフレット

【非特許文献 1】Science (2 0 0 5) , 3 0 7 , 2 2 3 - 2 2 7

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 6 】

本発明の目的は、特にマイコバクテリアの細菌成長を抑制する性質を有しそしてその結果としてマイコバクテリア性疾病、特に例えば結核菌（潜在性疾病を包含しそして薬品耐性結核菌も包含する）、ウシ結核菌、マイコバクテリウム・アビウムおよびマイコバクテリウム・マリナムの如き病原性マイコバクテリアにより引き起こされる疾病の処置に有用である新規な化合物、特に置換されたキノリン誘導体を提供することである。化合物は下記のような他の細菌性感染症の処置においても有用である。本発明に従う化合物は、キノリン核の 3 - 位置に結合された側鎖内のアルファ位置における第三級窒素の存在により特徴づけられそしてそれ故この位置に非対称性炭素原子を有する上記の特許文献 1 に記載されたキノリン誘導体とは異なる基本構造を有する。本発明に従う化合物は従って特許文献 1 の化合物より少ないエナンチオマー類を生成しうる利点を有する。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 7 】

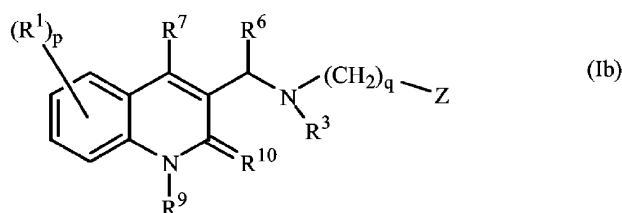
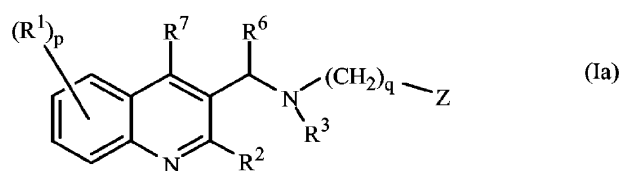
発明の要旨

本発明は、式 (I a) または式 (I b) :

【 0 0 1 8 】

30

【化 1】



40

【 0 0 1 9 】

[式中、

p は 0、1、2、3 または 4 に相当する整数であり、

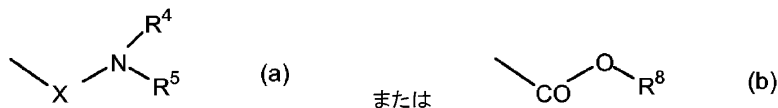
q は 1、2 または 3 に相当する整数であり、

Z は式：

【 0 0 2 0 】

50

【化 2】



【 0 0 2 1】

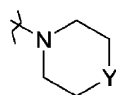
から選択される基であり、

R^1 はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキル、ジ（アリール）アルキル、アリールまたは H e t であり、

R^2 は水素、アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルチオ、モノもしくはジ（アルキル）アミノ、ピロリジノまたは式

【 0 0 2 2】

【化 3】



【 0 0 2 3】

の基であり、ここで Y は CH_2 、O、S、NH または N - アルキルであり、

R^3 はアルキル、アリールアルキル、アリール、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル、H e t または H e t - アルキルであり、

R^4 および R^5 は各々独立して水素、アルキル、アルキルオキシアルキル、アリールアルキル、H e t - アルキル、モノ - もしくはジアルキルアミノアルキル、H e t、またはアリールであり、或いは

R^4 および R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって場合により 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4 - チオモルホリノ、2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル、1, 4 - ジアザシクロヘプチル、1 - アザ - 4 - オキサシクロヘプチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル、2 H - ピロリル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルよりなる群から選択される基を形成し、各置換基はアルキル、ハロアルキル、ハロ、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、ピリジルまたはピリミジニルから選択され、

R^6 はアリールまたは H e t であり、

R^7 は水素、ハロ、アルキル、アリールまたは H e t であり、

R^8 は炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であり、

R^9 は水素またはアルキルであり、

R^{10} はオキソであり、そして

X は $-CH_2-$ または $-CO-$ であり、

アルキルは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であるか、または炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基であるか、または炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基に結合された炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基であり、ここで各炭素原子は場合によりシアノ、ヒドロキシ、アルキルオキシまたはオキソで置換されていてもよく、

アリールは各々が場合により 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

10

20

30

40

50

各置換基はヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、ホルホルニルまたはモノ - もしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択され、

H e t は N - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルから選択される単環式複素環、またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニルもしくはベンゾ [1, 3] ジオキソリルから選択される二環式複素環であり、各単環式および二環式複素環は場合により 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていてもよく、各置換基はハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシから独立して選択され、

ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される置換基であり、そしてハロアルキルは 1 個もしくはそれ以上の炭素原子が 1 個もしくはそれ以上のハロ原子で置換されている炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であるかまたは炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基であるかまたは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基に結合された炭素数 3 ~ 6 の環式の飽和炭化水素基である]

に従う新規な置換されたキノリン誘導体、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらの N - オキシド形態またはそれらのプロ - ドラッグ類に関する。

【 0 0 2 4 】

断らない限り、式 (I a) または式 (I b) に従う上記の化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらの N - オキシド形態またはそれらのプロ - ドラッグ類は以下では本発明に従う化合物と称する。

【 0 0 2 5 】

式 (I a) および式 (I b) に従う化合物は、例えば、 R^{10} がオキソに相当する式 (I b) の化合物が R^2 がヒドロキシに相当する式 (I a) の化合物である点で相互に関係がある (ケト - エノール互変異性) 。

【 0 0 2 6 】

H e t の定義では、複素環の全ての可能な異性体形態を包含することが意味され、例えば、ピロリルは 1 H - ピロリルおよび 2 H - ピロリルを含んでなる。

【 0 0 2 7 】

断らない限り、以上または以下で記載されているように式 (I a) または式 (I b) の化合物の置換基 (例えば R^3) の定義において挙げられたアリールまたは H e t は式 (I a) または式 (I b) の分子の残部に適宜いずれかの環炭素またはヘテロ原子を介して結合されうる。それ故、例えば、H e t がイミダゾリルである時には、それは 1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリルなどでありうる。

【 0 0 2 8 】

環系内で置換基から引かれた線は結合が適当な環原子のいずれかに結合されうることを示す。

【 0 0 2 9 】

製薬学的に許容可能な酸付加塩類は式 (I a) または式 (I b) に従う化合物が形成しうる治療的に活性な無毒の酸付加塩形態を含んでなると定義される。該酸付加塩類は式 (I a) または式 (I b) に従う化合物の塩基形態を適当な酸類、例えば無機酸類、例えばハロゲン化水素酸、特に塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸 ; 有機酸類、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - ア

10

20

30

40

50

ミノサリチル酸およびパモ酸で処理することにより得られうる。

【0030】

酸性プロトンを含む式 (I a) または式 (I b) に従う化合物を適当な有機および無機塩基を用いる処理によりそれらの治療的に活性な無毒の塩基付加塩形態に転化することもできる。適当な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩類、アルカリおよびアルカリ土類金属塩類、特にリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム塩類、有機塩基、例えばベンザチン、N - メチル - D - グルカミン、との塩類、ヒドラミン塩類、並びにアミノ酸類、例えばアルギニンおよびリシンの塩類を含んでなる。

【0031】

逆に、該酸または塩基付加塩形態を適当な塩基または酸を用いる処理により遊離形態に転化することもできる。

10

【0032】

本発明の枠内で使用される付加塩の用語は、式 (I a) または式 (I b) に従う化合物並びにそれらの塩類が形成しうる溶媒和物も含んでなる。そのような溶媒和物は、例えば、水和物およびアルコール類である。

【0033】

以上で使用された用語「第四級アミン」は、式 (I a) または (b) に従う化合物の塩基性窒素および適当な第四級化剤、例えば、場合により置換されていてもよいアルキルハライド、アリアルキルハライド、アルキルカルボニルハライド、Arカルボニルハライド、HetアルキルハライドまたはHetカルボニルハライド、例えばヨウ化メチルまたはヨウ化ベンジルの間の反応により式 (I a) または (b) の化合物が形成しうる第四級アンモニウム塩類を定義する。好ましくは、Hetはフラニルもしくはチエニルから選択される単環式複素環、またはベンゾフラニルもしくはベンゾチエニルから選択される二環式複素環を表わし、各々の単環式および二環式複素環は場合により1、2もしくは3個の置換基で置換されていてもよく、各置換基はハロ、アルキルおよびArの群から独立して選択される。好ましくは、第四級化剤はアルキルハライドである。良好な脱離基を有する他の反応物、例えばトリフルオロメタンスルホン酸アルキル類、メタンスルホン酸アルキル類、およびp - トルエンスルホン酸アルキル類を使用することもできる。第四級アミンは正に荷電された窒素を有する。製薬学的に許容可能な対イオンはクロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロアセテート、アセテート、トリフラート、サルフェート、スルホネートを含む。好ましくは、対イオンはヨードである。選択された対イオンはイオン交換樹脂を用いて導入されうる。

20

30

【0034】

以上または以下で使用される用語「立体化学的異性体形態」は、式 (I a) および式 (I b) の化合物、並びにそれらのN - オキシド類、付加塩類または生理学的機能性誘導体が有することができる全ての可能な立体異性体形態を定義する。断らない限り、化合物の化学的表示は全ての可能な立体化学的異性体形態の混合物を示し、該混合物は基本的分子構造の全てのジアステレオマー類およびエナンチオマー類を含む。特に、ステレオジェン中心はR - またはS - 立体配置を有することができ、2価の環式 (部分的) 飽和基上の置換基はシス - またはトランス - 立体配置のいずれかを有することができる。二重結合を含む化合物は該二重結合においてE (entgegen) またはZ (zusammen) - 立体化学性を有することができる。シス、トランス、R、S、EおよびZの用語は当業者に既知である。式 (I a) または式 (I b) の化合物の立体化学的異性体形態は明らかに本発明の範囲内にあることが意図される。

40

【0035】

CAS - 命名法則に従い、既知の絶対的立体配置の2つのステレオジェン中心が分子内に存在する時には、RまたはSの記述は (カーン - インゴールド - プレログ (Cahn - Ingold - Prelog) 配列則に基づき) 対比中心である最低数のキラル中心に向かって表示される。第二のステレオジェン中心の立体配置は相対的記述である [R*, R*] または [R*, S*] を用いて示され、ここでR*は常に対比中心として指定されそ

50

して $[R^*, R^*]$ は同じキラル性を有する中心を示しそして $[R^*, S^*]$ は異なるキラル性の中心を示す。例えば、分子内の最低数のキラル中心が S 立体配置を有しそして第二の中心が R である場合には、立体記述は $S - [R^*, S^*]$ として指定されるであろう。「 」および「 」が使用される場合には、最低の環数を有する環系内の非対称性炭素原子上の最高優先置換基の位置は恣意的に常に環系により決められる中間面の「 」位置にある。対比原子上の最高優先置換基の位置に関する環系内の他の非対称性炭素原子上の最高優先置換基の位置は、それが環系により決められる中間面の同一側にある場合には「 」と命名され、またはそれが環系により決められる中間面の他の側にある場合には「 」と命名される。

【 0 0 3 6 】

10

特定の立体異性体形態が示される時には、これは該形態が他の 1 種もしくは複数の異性体を実質的に含まない、すなわち 50 % より少ない、好ましくは 20 % より少ない、より；好ましくは 10 % より少ない、さらにより好ましくは 5 % より少ない、さらに好ましくは 2 % より少ないそして最も好ましくは 1 % より少ない他の 1 種もしくは複数の異性体を伴う。それ故、式 (I) の化合物が例えば (S , R) と指定される時には、これは化合物が (R , S) 異性体を実質的に含まないことを意味する。

【 0 0 3 7 】

式 (I a) および式 (I b) のいずれかの化合物はエナンチオマー類のラセミ混合物の形態で合成することができ、それらは互いに既知の分解工程に従い分離できる。式 (I a) および式 (I b) のいずれかの化合物のラセミ化合物を適当なキラル酸との反応により対応するジアステレオマー塩形態に転化することができる。該ジアステレオマー塩形態は引き続き、例えば、選択的または分別結晶化により分離されそしてエナンチオマー類はそこからアルカリにより遊離される。式 (I a) および式 (I b) のいずれかの化合物のエナンチオマー形態を分離する別の方法はキラル静止相を用いる液体クロマトグラフィーを包含する。該純粋な立体化学的異性体形態は、反応が立体特異的に起きる限り、適当な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形態からも誘導されうる。好ましくは、特異的な立体異性体が所望される場合には、該化合物は立体特異的製造方法により合成されるであろう。これらの方法は有利にはエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用するであろう。

20

【 0 0 3 8 】

30

式 (I a) または式 (I b) の化合物の互変異性体形態はエノール基がケト基に転化されている式 (I a) または式 (I b) の化合物を含んでなることを意味する (ケト - エノール互変異性) 。

【 0 0 3 9 】

本化合物の N - オキシド形態は 1 個もしくは数個の第三級窒素原子がいわゆる N - オキシドに酸化されている式 (I a) または式 (I b) の化合物を含んでなることを意味する。

【 0 0 4 0 】

3 価窒素をその N - オキシド形態に転化させるための当該技術で既知の工程に従い式 (I a) および式 (I b) の化合物を対応する N - オキシド形態に転化させうる。該 N - 酸化反応は一般的には式 (I) の出発物質を適当な有機または無機過酸化物と反応させることにより実施されうる。適する無機過酸化物は、例えば、過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んでなり、適する有機過酸化物はペルオキシ酸類、例えば、ベンゼンカルボペルオキシ酸またはハロ置換されたベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば 3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸類、例えばペルオキシ酢酸、アルキルヒドロ過酸化物、例えばヒドロ過酸化 t - ブチルを含んでなりうる。適する溶媒は、例えば、水、低級アルコール類、例えばエタノールなど、炭化水素類、例えばトルエン、ケトン類、例えば 2 - ブタノン、ハロゲン化された炭化水素類、例えばジクロロメタン、並びにそのような溶媒の混合物を含んでなりうる。

40

50

【 0 0 4 1 】

本発明はまた、インピボで分解して本発明に従う化合物を生成する本発明に従う薬理的に活性な化合物の誘導化合物（一般的に「プロドラッグ類」と称する）も含んでなる。プロドラッグ類は（必ずしも常にではないが）一般にそれらが分解される化合物より低い効力を標的受容体において有する。所望する化合物がその投与を困難または無効にするような化学的または物理的性質を有する時には、プロドラッグ類が特に有用である。例えば、所望する化合物が劣悪な可溶性しか有していないこともあり、それが粘膜内皮を越えて劣悪に移送されるかもしれず、或いはそれが望ましくない短い血漿半減期を有することもある。プロドラッグ類に関するさらなる論議は Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112 - 176 および Drugs, 1985, 29, pp. 455 - 473 に見ることができる。

10

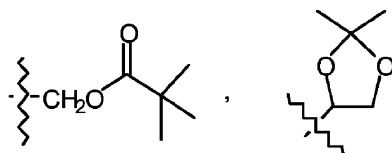
【 0 0 4 2 】

本発明に従う薬理的に活性な化合物のプロドラッグ形態は、一般に、エステル化またはアミド化された酸基を有する式 (I a) または式 (I b) に従う化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸または塩基付加塩類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態およびそれらの N - オキシド形態であろう。そのようなエステル化された酸基には式 - C O O R^x の基が包含され、ここで R^x は C₁ - 6 アルキル、フェニル、ベンジルまたは以下の基：

【 0 0 4 3 】

20

【 化 4 】



【 0 0 4 4 】

の 1 つである。アミド化された基には式 - C O N R^y R^z の基が包含され、ここで R^y は H、C₁ - 6 アルキル、フェニルまたはベンジルでありそして R^z は - O H、H、C₁ - 6 アルキル、フェニルまたはベンジルである。

30

【 0 0 4 5 】

アミノ基を有する本発明に従う化合物は、ケトンまたはアルデヒド、例えばホルムアルデヒド、を用いて誘導化されてマンニッヒ塩基を形成しうる。この塩基は水溶液中で一次速度則で加水分解するであろう。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、アルキルはメチル、エチル、プロピルもしくはブチルから選択される炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基または場合によりシアノで置換されていてもよいシクロプロピルもしくはシクロヘキシルから選択される炭素数 3 ~ 6 の環状飽和炭化水素基である。或いはアルキルは C₁ - 6 アルキルである。C₁ - 6 アルキルは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、2 - メチル - エチル、ペンチル、ヘキシルなどである。C₁ - 6 アルキルの好ましい群は炭素数 1 ~ 4 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基を表わす C₁ - 4 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、2 - メチル - エチルなどである。

40

【 0 0 4 7 】

好ましくは、アリールは各々が場合によりハロ、例えばクロロ、アルキル、例えばメチル、またはアルキルオキシ、例えばメチルオキシ、から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよいナフチルまたはフェニル、より好ましくはフェニルである。

【 0 0 4 8 】

好ましくは、H e t はフラニル、ピリジル、ピリジニル、キノリニルまたはベンゾフラニルである。

50

【 0 0 4 9 】

好ましくは、ハロはブロモ、フルオロまたはクロロである。

【 0 0 5 0 】

好ましくは、ハロアルキルはトリフルオロメチルである。

【 0 0 5 1 】

式 (I a) の化合物が一般的に好ましい。

【 0 0 5 2 】

好ましくは、本発明は R^1 がハロ、アリール、アルキルもしくはアルキルオキシであり、または R^1 がハロ、シアノ、アルキルもしくは Het である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。より好ましくは、 R^1 はハロである。最も好ましくは、 R^1 はブロモである。

10

【 0 0 5 3 】

好ましくは、本発明は p が 0 または 1 に相当する式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【 0 0 5 4 】

式 (I a) の化合物に關すると、好ましくは、本発明は R^2 がアルキルオキシ、アリール、アリールオキシまたは Het 、特にアルキルオキシ、アリール、アリールオキシまたはピロリジノである式 (I a) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。より好ましくは、 R^2 はアルキルオキシまたはアリールである。最も好ましくは、 R^2 はメチルオキシまたはフェニルである。

20

【 0 0 5 5 】

式 (I b) の化合物に關すると、好ましくは、本発明は R^9 がアルキルでありそして R^{10} がオキシである式 (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【 0 0 5 6 】

好ましくは、本発明は R^3 がアルキル、アリールアルキル、アリール、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル、または Het - アルキル、例えばフラニル - 、ピリジル - もしくはキノリニル - アルキル、より好ましくは Het - メチル、最も好ましくはフラニル - 、ピリジル - もしくはキノリニル - メチルである式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

30

【 0 0 5 7 】

好ましくは、本発明は q が 1 または 2 に相当する式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。より好ましくは、 q は 1 に相当する。

【 0 0 5 8 】

好ましくは、本発明は置換基 R^4 または R^5 の定義内の Het がピリジニルまたはベンゾフラニルである式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【 0 0 5 9 】

Z が式 (a) の基である式 (I a) または式 (I b) の化合物に關すると、好ましくは本発明は R^4 および R^5 が各々独立して水素またはアルキル、より好ましくは水素、メチルまたはエチル、最も好ましくはメチル、である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

40

【 0 0 6 0 】

好ましくは、本発明は R^4 および R^5 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって場合によりアルキル、アリールアルキル、アリール、ピリジルまたはピリミジニルから選択される 1 もしくは 2 個の置換基、より好ましくは 1 個の置換基で置換されていてよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4 - チオモルホリノ、2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル、1 - アザ - 4 - オキサシクロヘプチル、1, 4 - ジアザシクロヘプチル、または

50

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルから選択される基を形成する式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【0061】

Z が式 (b) の基である式 (I a) または式 (I b) に従う化合物に関すると、好ましくは本発明は R⁸ が炭素数 1 ~ 4 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、好ましくはメチルまたはエチル、である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【0062】

好ましくは、本発明は R⁶ が各々が場合によりハロまたはアルキルから独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてよいフェニルまたは H e t、例えばベンゾフラニルまたはピリジニル、である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

10

【0063】

好ましくは、本発明は R⁷ が水素またはハロ、例えばクロロ、である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【0064】

好ましくは、本発明は R⁹ がアルキル、より好ましくは C₁₋₆ アルキル、例えばメチル、である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

20

【0065】

好ましくは、本発明は Z が式 (a) の基である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【0066】

好ましくは、本発明は Z が式 (b) の基である式 (I a) もしくは (I b) の化合物または以上で好ましい態様として挙げられたそれらの副群に関する。

【0067】

化合物の好ましい群は、p が 0 または 1 であり、R² がアルキルオキシ、アリール、アリールオキシまたは H e t であり、R³ がアルキル、アリールアルキル、アリール、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル、または H e t - アルキルであり、q が 1 または 2 に相当し、R⁴ および R⁵ が各々独立して水素、アルキル、アルキルオキシアルキル、アリールアルキル、H e t - アルキル、モノ - もしくはジアルキルアミノアルキル、H e t、またはアリールであり、或いは R⁴ および R⁵ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって場合によりアルキル、アリールアルキル、アリール、ピリジルまたはピリジニルから選択される 1 もしくは 2 個の置換基、より好ましくは 1 個の置換基で置換されていてよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4 - チオモルホリノ、2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル、1 - アザ - 4 - オキサシクロヘプチル、1, 4 - ジアザシクロヘプチル、または 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルから選択される基を形成し、R⁶ がフェニルまたは H e t であり、R⁷ が水素またはハロであり、R⁸ が炭素数 1 ~ 4 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基であり、R⁹ がアルキルであり、R¹⁰ がオキシである、式 (I a) に従う化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらの N - オキシド形態またはそれらのプロドラッグ類である。

30

40

【0068】

化合物の特に好ましい群は、p が 0 または 1 であり、R¹ が、好ましくは 6 - 位置の、ハロ、特にブロモ、またはアルキル、特にメチルであり、R² が特にメチルオキシ、またはアリール、特にフェニルであり、R³ がアリール、特にフェニル、アリールアルキル、特にベンジル、または H e t - アルキル、特にキノリン - 5 - イルメチルであり、q が 1 であり、R⁴ および R⁵ が各々独立してアルキル、特にメチル、エチルまたはイソプロピ

50

ルであり、或いは R^4 および R^5 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって 4 - 位置でアルキル、特にメチルでまたはアリールアルキル、特にベンジルで置換された 4 - チオモルホリノ、ピペリジノまたはピペラジノ基を形成し、 R^6 が場合により好ましくは 2 - 位置でハロ、特にフルオロで置換されていてよいアリール、特にフェニルであり、或いは R^6 がベンゾフラニルであり、 R^7 が水素であり、そして R^8 が炭素数 1 ~ 4 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、特にエチルである、式 (I a) に従う化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらの N - オキシド形態またはそれらのプロドラッグ類である。

【0069】

マイコバクテリアに対するそれらの活性のために別の特に好ましい化合物の群は、p が 1 であり、Z が式 (a) の基であり、 R^1 が、好ましくは 6 - 位置の、ブromoまたはメチルであり、 R^2 がメチルオキシ、またはフェニルであり、 R^3 が場合によりメチルオキシで置換されていてよいフェニル、またはベンジルであり、q が 1 であり、 R^4 および R^5 が各々メチル、エチルまたはイソプロピルであり、或いは R^4 および R^5 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって 4 - チオモルホリノ基、4 - 位置がメチルで置換されたピペリジノ基または 4 - 位置がベンジルで置換されたピペラジノ基を形成し、 R^6 がフェニルまたはベンゾフラニルであり、そして R^7 が水素である、式 (I a) に従う化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらの N - オキシド形態またはそれらのプロドラッグ類である。

【0070】

マイコバクテリア以外の細菌に対するそれらの活性のために別の特に好ましい化合物の群は、p が 0 または 1 であり、 R^1 が、好ましくは 6 - 位置の、ブromoまたはメチルであり、 R^2 がメチルオキシまたはフェニルであり、 R^3 がフェニル、ベンジルまたはキノリン - 5 - イルメチルであり、q が 1 であり、 R^4 および R^5 が各々メチルであり、或いは R^4 および R^5 がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって 4 - 位置がメチルで置換されたピペラジノ基を形成し、 R^6 が場合により 2 - 位置がフルオロで置換されていてよいフェニルであり、 R^7 が水素であり、そして R^8 がエチルである、式 (I a) に従う化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらの N - オキシド形態またはそれらのプロドラッグ類である。

【0071】

最も好ましくは、非 - マイコバクテリアに対する活性のためには、化合物は
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - N - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド、
 N - [(6 - ブromo - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N', N' - ジメチル - N - フェニル - エタン - 1, 2 - ジアミン、
 N - ベンジル - N - [(6 - ブromo - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N', N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 2 - {[(6 - ブromo - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - キノリン - 5 - イルメチル - アミノ} - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 2 - {ベンジル - [(6 - ブromo - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 N - ベンジル - N - [(6 - ブromo - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - (2 - フルオロ - フェニル) - メチル] - N', N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、
 {ベンジル - [(6 - ブromo - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル

]- アミノ}- 酢酸エチルエステル、および
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - 1 - ピペリジン - 1 - イル - エタノン、
 並びにそれらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらのN - オキシド形態またはそれらのプロ - ドラッグ類から選択される。

【0072】

最も好ましくは、マイコバクテリアに対する活性のためには、化合物は
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - 1 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン、
 N - [(6 - ブロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N - (2 - メトキシ - フェニル) - N', N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - N, N - ジメチル - アセトアミド、
 N - ベンジル - N - [(6 - ブロモ - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - N', N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - 1 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - N, N - ジエチル - アセトアミド、
 2 - {ベンジル - [(6 - ブロモ - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - N, N - ジメチル - アセトアミド、
 2 - {ベンゾフラン - 2 - イル - (2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - メチル] - ベンジル - アミノ} - N - イソプロピル - N - メチル - アセトアミド、
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - 1 - チオモルホリン - 4 - イル - エタノン、および
 2 - {ベンジル - [(6 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ} - N - イソプロピル - N - メチル - アセトアミド、
 並びにそれらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらのN - オキシド形態またはそれらのプロ - ドラッグ類から選択される。

【0073】

薬理学

本発明に従う化合物は、特にマイコバクテリア性疾患、特に例えば結核菌（潜在性疾患を包含しそして薬品耐性結核菌も包含する）、ウシ結核菌、マイコバクテリウム・アビウムおよびマイコバクテリウム・マリナムの如き病原性マイコバクテリアにより引き起こされる疾患、を包含する細菌性疾患の処置に適することが驚くべきことに示された。本発明はそれ故、薬品としての使用のための、以上で定義された式(Ia)または式(Ib)の化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらのN - オキシド形態およびそれらのプロ - ドラッグ類にも関する。

【0074】

さらに、本発明はマイコバクテリア疾患を包含する細菌性疾患の処置用薬品の製造のための、式(Ia)または式(Ib)の化合物、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩類、それらの第四級アミン類、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態、それらのN - オキシド形態およびそれらのプロ - ドラッグ類、並びに以下で記載されるそれらの製薬学的組成物のいずれかの使用にも関する。

【0075】

10

20

30

40

50

従って、別の面で、本発明は患者に治療的に有効な量の本発明に従う化合物または製薬学的組成物を投与することを含んでなる、マイコバクテリア疾病を包含する細菌性疾病に罹っているかまたはその危険性のある患者を処置する方法を提供する。

【0076】

マイコバクテリアに対するそれらの活性の他に、本発明に従う化合物は他の細菌に対しても活性である。一般的に、細菌病原体はグラム - 陽性またはグラム - 陰性病原体のいずれかとして分類されうる。グラム - 陽性またはグラム - 陰性病原体の両者に対する活性を有する抗生物質化合物は一般的に広域活性を有するとみなされる。本発明の化合物はグラム - 陽性および/またはグラム - 陰性細菌病原体に対して活性であるとみなされる。特に、本化合物は少なくとも1種のグラム - 陽性細菌に対して、好ましくは数種のグラム - 陽性細菌に対して、より好ましくは1種もしくはそれ以上のグラム - 陽性細菌に対しておよび/または1種もしくはそれ以上のグラム - 陰性細菌に対して活性である。

10

【0077】

本化合物は殺細菌または静細菌活性を有する。

【0078】

グラム - 陽性またはグラム - 陰性の好気性および嫌気性細菌の例は、ブドウ球菌 (*Staphylococci*)、例えば黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*)；腸球菌 (*Enterococci*)、例えばエンテロコッカス・ファエカリス (*E. faecalis*)；連鎖球菌 (*Streptococci*)、例えば肺炎連鎖球菌 (*S. pneumoniae*)、ミュータンス連鎖球菌 (*S. mutans*)、化膿連鎖球菌 (*S. pyogenes*)；バシラス (*Bacilli*)、例えば枯草菌 (*Bacillus subtilis*)；リステリア (*Listeria*)、例えばリステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)；ヘモフィルス (*Haemophilus*)、例えばインフルエンザ菌 (*H. influenzae*)；モラクセラ (*Moraxella*)、例えばモラクセラ・カタールハリス (*M. catarrhalis*)；シュードモナス (*Pseudomonas*)、例えば緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)；およびエシェリキア (*Escherichia*)、例えば大腸菌 (*E. coli*)、を包含する。グラム - 陽性病原体、例えばブドウ球菌、腸球菌および連鎖球菌、は処置が難しく且つ慢性になると病院環境からの根絶が難しい耐性菌株の進化のために特に重要である。そのような菌株の例はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性コアグラセ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌および多剤耐性エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) である。

20

30

【0079】

本発明の化合物は耐性細菌菌株に対しても活性を示す。

【0080】

本発明の化合物は、耐性黄色ブドウ球菌、例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、を包含する黄色ブドウ球菌、および肺炎連鎖球菌に対して特に活性である。

【0081】

特に、本発明の化合物は細菌の生存力がF1F0ATPシンターゼの適切な機能に依存する細菌に対して活性である。いずれかの理論に拘束されるものではないが、本発明の化合物の活性はF1F0ATPシンターゼの阻害、特にF1F0ATPシンターゼのF0複合体の阻害、より特にF1F0ATPシンターゼのF0複合体の垂単位の阻害にあり、細菌の細胞ATPレベルの枯渇により細菌の死滅をもたらす。

40

【0082】

本化合物により処置できる細菌性感染症は、例えば、中枢神経系感染症、外耳感染症、中耳の感染症、例えば急性中耳炎、頭蓋洞の感染症、眼の感染症、口腔の感染症、例えば歯、歯肉および粘膜の感染症、上部呼吸管感染症、下部呼吸管感染症、尿生殖器感染症、胃腸感染症、婦人科感染症、敗血症、骨および関節感染症、皮膚および皮膚構造感染症、細菌性心内膜炎、火傷、手術の抗細菌予防、並びに免疫抑制患者、例えば癌化学療法を受

50

けている患者、または器官移植患者における抗細菌予防を包含する。

【0083】

以下または以上で使用される場合には、常に、化合物が細菌性感染症を処置しうることは化合物が1種もしくはそれ以上の細菌菌株による感染症を処置しうることを意味する。

【0084】

以下または以上で使用される場合には常に、細菌性感染症がマイコバクテリア感染症以外であることは細菌性感染症が1種もしくはそれ以上のマイコバクテリアによる感染症以外であることを意味する。

【0085】

本発明はまた、製薬学的に許容可能な担体および、活性成分としての、治療的に有効な量の本発明に従う化合物を含んでなる組成物にも関する。本発明に従う化合物は投与目的のために種々の製薬学的形態に調合することができる。適する組成物として、全身投与薬品用に一般的に使用される全ての組成物が挙げられる。本発明の製薬学的組成物を製造するためには、活性成分としての有効量の特定化合物を、場合により付加塩形態で、投与に所望される調剤の形態によって広範囲の形態をとりうる製薬学的に許容可能な担体と密に混合して組み合わせる。これらの製薬学的組成物は、特に経口的にまたは非経口注射による投与に適する単位薬用量形態が望ましい。例えば、組成物を経口薬用量形態で製造する際には、経口液体調剤、例えば懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤、の場合には一般的な製薬学的媒体、例えば、水、グリコール類、油類、アルコール類など、または散剤、カプセル剤および錠剤の場合には固体担体、例えば澱粉類、糖類、カオリン、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などのいずれでも使用することができる。投与におけるそれらの容易さのために、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口薬用量単位形態であり、その場合には固体の製薬学的担体がもちろん使用される。非経口組成物のためには、担体は一般的には少なくとも大部分が殺菌水を含んでなるが、例えば溶解を助けるための、他の成分を含むことができる。例えば、担体が食塩水溶液、グルコース溶液または食塩水およびグルコース溶液の混合物を含んでなる注射液剤を製造することができる。注射懸濁剤を製造することもでき、その場合には適する液体担体、懸濁化剤などを使用することができる。使用直前に液体形態調剤に転化することが意図される固体形態の剤も包含される。

【0086】

投与の方式によるが、製薬学的組成物は0.05~99重量%、より好ましくは0.1~70重量%、の活性成分、および1~99.95重量%、より好ましくは30~99.9重量%、の製薬学的に許容可能な担体を含んでなり、全ての百分率は全組成物を基準とする。

【0087】

製薬学的組成物は当該技術で既知の種々の他の成分、例えば、潤滑剤、安定剤、緩衝剤、乳化剤、粘度-調節剤、界面活性剤、防腐剤、香味剤または着色剤をさらに含有しうる。

【0088】

上記の製薬学的組成物を単位薬用量形態に調合することが投与の容易さおよび薬用量の均一性のために特に有利である。ここで使用される単位薬用量形態は単位薬用量として適する物理的に分離している単位をさし、各単位は必要な製薬学的担体と一緒にされて所望する治療効果を生ずるように計算された予め決められた量の活性成分を含有する。そのような単位薬用量形態の例は錠剤(刻み目付きもしくはコーティング錠剤を包含する)、カプセル剤、丸剤、散剤パケット剤、ウエファー剤、坐剤、注射液剤もしくは懸濁剤など、並びにそれらの分離された複数分である。本発明に従う化合物の1日薬用量は、もちろん、使用する化合物、投与の方式、所望する処置および指示されるマイコバクテリア疾病により変動するであろう。しかしながら、一般的には、本発明に従う化合物は1グラムを越えない、例えば10~50mg/kgの体重の範囲内の、1日薬用量で投与される。

【0089】

式 (I a) または式 (I b) の化合物が細菌性感染症に対して活性である場合には、本化合物は細菌性感染症を効果的に阻止するために他の抗細菌剤と組み合わせることができる。

【 0 0 9 0 】

従って、本発明は (a) 本発明に従う化合物、および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗細菌剤の組み合わせにも関する。

【 0 0 9 1 】

本発明は、また、薬品としての使用のための、 (a) 本発明に従う化合物、および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗細菌剤の組み合わせにも関する。

【 0 0 9 2 】

本発明は、また、細菌性感染症の処置のための以上で定義された組み合わせまたは製薬学的組成物の使用にも関する。

【 0 0 9 3 】

製薬学的に許容可能な担体並びに、活性成分としての、治療的に有効な量の (a) 本発明に従う化合物および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗細菌剤を含んでなる製薬学的組成物も本発明により含まれる。

【 0 0 9 4 】

(a) 本発明に従う化合物および (b) 1 種もしくは複数の他の抗細菌剤の重量比は、組み合わせると与えられる時には、当業者により決めることができる。この比並びに正確な薬用量および投与頻度は、当業者に既知であるように、使用される本発明に従う特定化合物および 1 種もしくは複数の他の抗細菌剤、処置される特定症状、処置される症状の重篤度、特定患者の年齢、体重、性別、食事、投与時間および全般的な身体的状態、並びに投与の方式および個人が受ける他の投薬に依存するであろう。さらに、処置される被験体の応答によりおよび / または本発明の化合物を処方する医師の評価により有効 1 日量を増減しうる。

【 0 0 9 5 】

本発明に従う化合物および 1 種もしくはそれ以上の抗細菌剤を単一調剤内で組み合わせることができ、或いはそれらを別個の調剤に調合してそれらを同時に、別個にまたは順次に投与することができる。それ故、本発明はまた (a) 本発明に従う化合物および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗細菌剤を細菌性感染症の処置における同時、別個または順次使用のための組み合わせ調剤として含有する製品にも関する。

【 0 0 9 6 】

式 (I a) または式 (I b) の化合物と組み合わせうる他の抗細菌剤は当該技術で既知の抗細菌剤である。他の抗細菌剤は、 - ラクタム基の抗生物質、例えば天然ペニシリン類 (natural penicillins)、半合成ペニシリン類 (semisynthetic penicillins)、天然セファロsporin 類 (natural cephalosporins)、半合成セファロsporin 類 (semisynthetic cephalosporins)、セファマイシン類 (cephamycins)、1 - オキサセフェム類 (1 - oxacephems)、クラブラン酸類 (clavulanic acids)、ペネム類 (penems)、カルバペネム類 (carbapenems)、ノカルジシン類 (nocardicins)、モノバクタム類 (monobactams)；テトラシクリン類 (tetracyclines)、アンヒドロテトラシクリン類 (anhydrotetracyclines)、アントラシクリン類 (anthracyclines)；アミノグリコシド類 (aminoglycosides)、ヌクレオシド類、例えば N - ヌクレオシド類、C - ヌクレオシド類、炭素環式ヌクレオシド類、プラスチックジン S (blastidins)；マクロリド類 (macrolides)、例えば 12 - 員環マクロリド類、14 - 員環マクロリド類、16 - 員環マクロリド類；アンサマイシン類 (ansamycins)；ペプチド類、例えばブレオマイシン類 (bleomycins)、グラミシジン類 (gramidins)、ポリミキシン類 (polymyxins)、バシトラシン類 (bacitracins)、

10

20

30

40

50

ラクトン結合を含有する大環式ペプチド抗生物質、アクチノマイシン類 (actinomycins)、アムフォマイシン (amphotomycin)、カプレオマイシン (capreomycin)、ジスタマイシン (distamycin)、エンジュラシジン類 (enduracidins)、ミカマイシン (mikamycin)、ネオカルジノスタチン (neocarzinostatin)、ステンドマイシン (stendomycin)、バイオマイシン (viomycin)、ビルギニアマイシン (virginiamycin); シクロヘキシミド (cycloheximide); シクロセリン (cycloserine); バリオチン (variotion); サルコマイシンA (sarkomycin A); ノボビオシン (novobiocin); グリセオフルビン (griseofulvin); クロラムフェニコール (chloramphenicol); ミトマイシン類 (mitomycins); フマギリン (fumagillin); モネンシン類 (monensins); ピロールニトリン (pyrrolnitrin); フォスフォマイシン (fosfomycin); フシジン酸; D - (p - ヒドロキシフェニル) グリシン; D - フェニルグリシン; エネジイン類 (enediynes) を含んでなる。

【0097】

式 (Ia) または式 (Ib) の本化合物と組み合わせうる具体的な抗生物質は例えばベンジルペニシリン (カリウム、プロカイン、ベンザチン)、フェノキシメチルペニシリン (カリウム)、フェネチシリン・カリウム (phenethicillin potassium)、プロピシリン (propicillin)、カルベニシリン (carbenicillin) (二ナトリウム、フェニルナトリウム、インダニルナトリウム)、スルベニシリン (sulbenicillin)、チカルシリン・二ナトリウム (ticarcillin disodium)、メチシリン・ナトリウム (methicillin sodium)、オキサシリン・ナトリウム (oxacillin sodium)、クロキサシリン・ナトリウム (cloxacillin sodium)、ジクロキサシリン (dicloxacillin)、フルクロキサシリン (flucloxacillin)、アンプシリン (ampicillin)、メズロシリン (mezlocillin)、ピペラシリン・ナトリウム (piperacillin sodium)、アモキシリン (amoxicillin)、シクラシリン (ciclacillin)、ヘクタシリン (hectacillin)、スルバクタム・ナトリウム (sulbactam sodium)、タラムピシリン (talampicillin) 塩酸塩、バカムピシリン (bacampicillin) 塩酸塩、ピブメシリナム (pivmecillinam)、セファレキシン (cephalexin)、セファクロル (cefaclor)、セファログリシン (cephaloglycin)、セファドロキシル (cefadroxil)、セフラジン (cephradine)、セフロキサジン (cefroxadine)、セファピリン・ナトリウム (cephapirin sodium)、セファロシン・ナトリウム (cephalothin sodium)、セファセトリル・ナトリウム (cephacetriple sodium)、セフスロジン・ナトリウム (cef sulodin sodium)、セファロリジン (cephaloridine)、セファトリジン (cefatrizine)、セフォペラゾン・ナトリウム (cefoperazone sodium)、セファマンドール (cefamandole)、ベフォチアム (vefotiam) 塩酸塩、セファゾリン・ナトリウム (cefazolin sodium)、セフトゾキシム・ナトリウム (ceftizoxime sodium)、セフトタキシム・ナトリウム (cefotaxime sodium)、セフメノキシム (cefmenoxime) 塩酸塩、セフロキシム (cefuroxime)、セフトリアキソン・ナトリウム (ceftriaxone sodium)、セフトアジジム (ceftazidime)、セフォキシチン (cefoxitin)、セフメタゾール (cefmetazole)、セフォテタン (cefotetan)、ラタモキセフ (latamoxef)、クラブラン酸、イミペネム (imipenem)、アズトレオナム (aztreonam)、テトラシクリン (tetracycline)、クロルテトラシ

10

20

30

40

50

クリン(chlortetracycline)塩酸塩、デメチルクロルテトラシクリン
 (demethylchlortetracycline)、オキシテトラシクリン(oxytetracycline)、メタシクリン(methacycline)、ドキシ
 シクリン(doxycycline)、ロリテトラシクリン(rolitetracycline)、ミノシクリン(minocycline)、ダウノルピシン(daunorub
 icin)塩酸塩、ドキシルピシン(doxorubicin)、アクラルピシン(acclarubicin)、硫酸カナマイシン(kanamycin sulfate)
 、ベカナマイシン(bekanamycin)、トブラマイシン(tobramycin)、硫酸ゲンタマイシン(gentamicin sulfate)、ジベカシン(di
 bekacin)、アミカシン(amikacin)、ミクロノミシン(micronomicin)、リボスタマイシン(ribostamycin)、硫酸ネオマイシン(neomycin sulfate)
 、硫酸パロモマイシン(paromomycin sulfate)、硫酸ストレプトマイシン(streptomycin sulfate)、ジヒドロストレプトマイシン(dihydrostreptomycin)、デスト
 マイシンA(destomycin A)、ヒグロマイシンB(hygromycin B)、アブラマイシン(apramycin)、シソミシン(sisomicin)、硫酸
 ネチルミシン(netilmicin sulfate)、スペクチノマイシン(spectinomycin)塩酸塩、硫酸アストロミシン(astromicin sulfate)、バリダマイシン(validamycin)、カスガマイシン(kasug
 amycin)、ポリオキシン(polyoxin)、ブラスチシジンS(blastiscidin S)、エリスロマイシン(erythromycin)、エリスロマイシン
 ・エストレート(erythromycin estolate)、燐酸オレアンドマイシン(oleandomycin phosphate)、トラセチロレアンドマイシン
 (tracetyleandomycin)、キタサマイシン(kitasamycin)、ジョサマイシン(josamycin)、スピラマイシン(spiramycin)、チロシン(tylosin)、イベルメクチン(ivermectin)、ミデカ
 マイシン(midecamycin)、硫酸ブレオマイシン(bleomycin sulfate)、硫酸ペプロマイシン(peplomycin sulfate)、グラミ
 シジンS(gramicidin S)、ポリミキシンB(polymyxin B)、バシトラシン(bacitracin)、硫酸コリスチン(colistin sulf
 ate)、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム(colistinmethanesulfonate sodium)、エンラマイシン(enramycin)、ミカマイ
 シン(mikamycin)、バージニアマイシン(virginiamycin)、硫酸カブレオマイシン(capreomycin sulfate)、バイオマイシン(vi
 omycin)、エンピオマイシン(enviomycin)、バンコマイシン(vancomycin)、アクチノマイシンD(actinomycin D)、ネオカルジ
 ノスタチン(neocarzinostatin)、ベスタチン(bestatin)、ペプスタチン(pepstatin)、モネンシン(monensin)、ラサロシド(lasalocid)、サリノマイシン(salinomycin)、アムフォテリシン
 B(amphotericin B)、ニスタチン(nystatin)、ナタマイシン(natamycin)、トリコマイシン(trichomycin)、ミスラマイシン(mithramycin)、リンコマイシン(lincocomycin)、クリンダマイ
 シン(clindamycin)、パルミチン酸クリンダマイシン(clindamycin palmitate)塩酸塩、フラボホスホリポール(flavophospholipol)、シクロセリン(cycloserine)、ベシロシン(pecilocin)、グリセオフルビン(griseofulvin)、クロラムフェニコール(chloramphenicol)、パルミチン酸クロラムフェニコール(chloramphenicol palmitate)、ミトマイシンC(mitomycin C)、ピロールニトリン(pyrrolnitrin)、フォスフォマイシン(fosfomycin)、フシジン酸、ピコザマイシン(bicozamycin)、チアムリン(ti

10

20

30

40

50

【 0 0 9 8 】

10

【 0 0 9 9 】

20

20

【 0 1 0 0 】

20

【 0 1 0 1 】

【化 5】



【 0 1 0 2 】

40

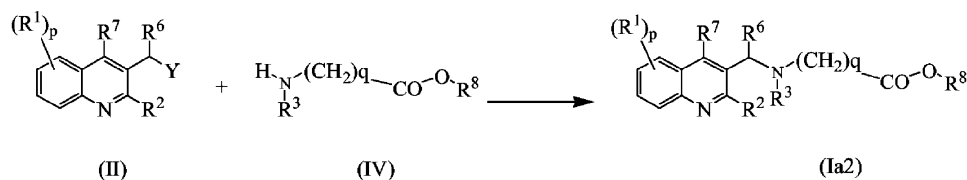
【 0 1 0 3 】

40

【 0 1 0 4 】

【化6】

スキーム2



【0105】

反応は以上のスキーム1における反応に関して記載されたものと同様な条件下で行うことができる。

10

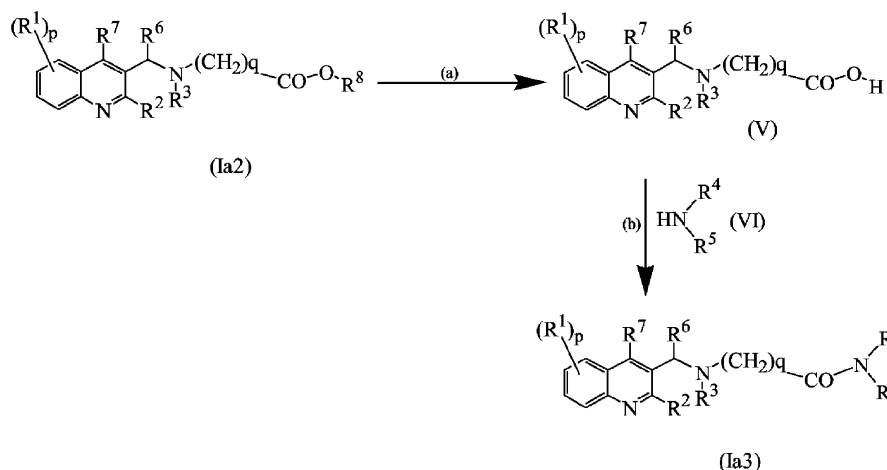
【0106】

以下の反応スキーム3に記載されているように、式(Ia2)の化合物を式(V)の中間化合物に転化することができ、それらを引き続き式(VI)の化合物と反応させ、そして以下で式(Ia3)により表示される、Zが式(a)の基であり、ここでXが-COである式(Ia)の化合物に転化させることができる：

【0107】

【化7】

スキーム3



20

30

【0108】

段階(a)において、式(Ia2)の化合物を例えばテトラヒドロフランの如き有機溶媒中での水性酸化リチウムを用いる処理により加水分解することができる。段階(b)において、式(V)の中間化合物を例えばN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下で、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下でそして適当な溶媒、例えばジクロロメタンおよび/またはテトラヒドロフランの中で式(VI)のアミン化合物と反応させる。

【0109】

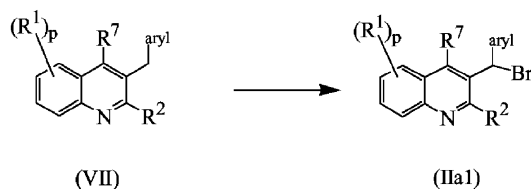
40

以下で式(IIa1)により表示される、 R^6 がアリールでありそしてYがプロモである式(II)の中間化合物は、以下の反応スキーム4aに従い式(VII)の化合物の臭素化により製造することができる：

【0110】

【化 8】

スキーム4a



【0111】

式(VII)の化合物の臭素化は例えば、適当な溶媒、例えば四塩化炭素、の中でのN-ブロモスクシンイミド(NBS)および過酸化ジベンゾイルを用いる処理により行うことができる。Yがクロロである対応する式(II)の化合物は同様な方法で製造することができる。

10

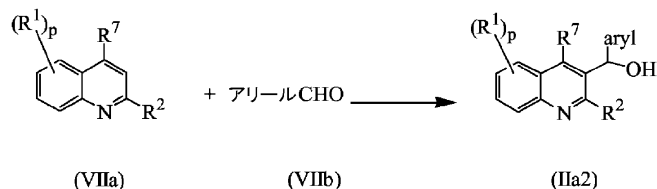
【0112】

以下で式(IIa2)により表示される、R⁶がアリールでありそしてYがヒドロキシである式(II)の中間化合物は、以下の反応スキーム4bに従い式(VIIa)の化合物と式(VIIb)の化合物との反応により製造することができる：

【0113】

【化 9】

スキーム4b



20

【0114】

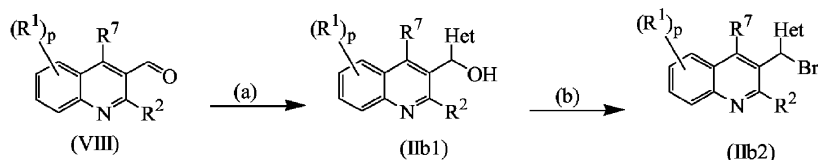
以下で式(IIb1)および(IIb2)により表示される、R⁶がHetでありそしてYがヒドロキシまたはプロモである式(II)の中間化合物は、以下の反応スキーム5aに従い式(VII)の化合物の臭素化により製造することができる：

30

【0115】

【化 10】

スキーム5a



【0116】

段階(a)において、式(VII)の化合物を例えばn-ブチルリチウムを用いて適当な溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはEt₂Oの中で化合物HetHと反応させてHet基の導入を行う。段階(b)において、ヒドロキシ基からプロモ基への転化は例えば適当な溶媒、例えばジクロロメタン、の中での臭素化剤、例えば三臭化リンまたは水性臭化水素酸、を用いる式(IIb1)の化合物の処理により行うことができる。Yがクロロである対応する式(II)の化合物は同様な方法で製造することができる。

40

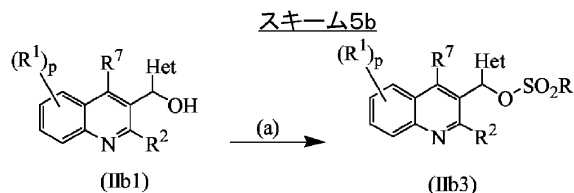
【0117】

以下で式(IIb3)により表示される、R⁶がHetでありそしてYが以下でRSO₂Oにより表示されるp-トルエンスルホニルオキシまたはメタンスルホニルオキシである式(II)の中間化合物は、以下の反応スキーム5bに従い製造することができる：

【0118】

50

【化 1 1】



【0 1 1 9】

ヒドロキシ基からメシレートまたはトシレートエステル基への転化は例えば、塩基、例えばトリエチルアミン、の存在下におけるそして適当な溶媒、例えばジクロロメタン、の中でのそれぞれ塩化メタンスルホニルまたは塩化 p - トルエンシルホニルを用いる化合物 (IIb1) の処置により行うことができる。

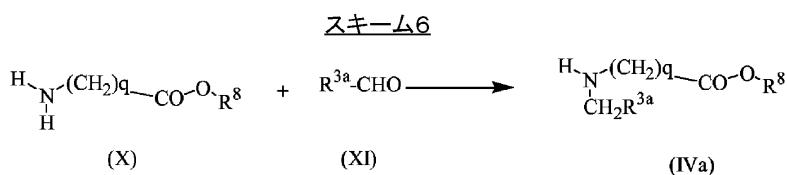
10

【0 1 2 0】

R^{3a} がアリールまたは Het である以下で式 (IVa) により表示される、 R^3 がアリールメチルまたは Het - メチルである式 (IV) の中間化合物は、以下の反応スキーム 6 に従い式 (X) の化合物を式 (XI) の化合物と反応させることにより製造することができる：

【0 1 2 1】

【化 1 2】



20

【0 1 2 2】

式 (X) の化合物と式 (XI) の化合物の反応は一般的にはシアノホウ水素化ナトリウムを用いて酸、例えば酢酸、の存在下で、そして適当な溶媒、例えばメタノール、の中で行われる。

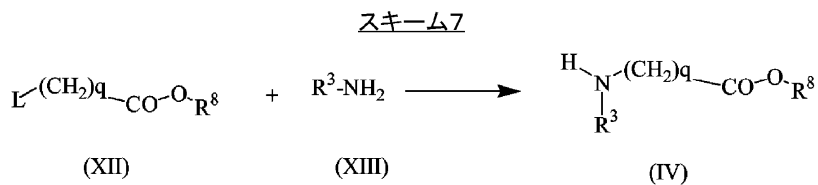
【0 1 2 3】

或いは、式 (IV) の中間化合物は以下の反応スキーム 7 に従い式 (XII) の化合物を式 (XIII) の化合物と反応させることにより製造することができる：

30

【0 1 2 4】

【化 1 3】



【0 1 2 5】

以上のスキームにおける式 (XII) の化合物において、L は適当な脱離基、例えばクロロであり、そして反応は一般的には塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、の存在下で、適当な溶媒、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドンまたはジグリムの存在下で行われる。

40

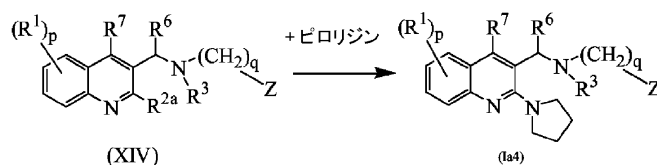
【0 1 2 6】

以下で式 (Ia4) により表示される、 R^2 がピロリジノである式 (Ia) の化合物は、以下のスキーム 8 に従い R^{2a} がハロ、例えばクロロである式 (XIV) の化合物をピロリジンと反応させることにより製造することができる：

【0 1 2 7】

【化 1 4】

スキーム8



【 0 1 2 8】

式 (XIV) の出発物質はスキーム 1 に示されている式 (I) の化合物の製造に関して記載された方法と同様な方法で製造することができる。

10

【 0 1 2 9】

R¹ がハロ、例えばブロモ、である式 (I) の化合物を、Pd (PPh₃)₄ の存在下における、適当な溶媒、例えばトルエンまたは 1, 2 - ジメトキシエタン (DME) の中での適当なアルキル化剤、例えば CH₃B(OH)₂ または (CH₃)₄Sn を用いる処理により、R¹ がアルキル、例えばメチルである対応する式 (I) の化合物に転化することができる。同様に、R¹ がハロ、例えばブロモである式 (I) の化合物を、Pd (PPh₃)₄ および塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下における、適当な溶媒、例えば DME の中での 3 - (1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - ピリジンを用いる処理により、R¹ がピリジルである対応する式 (I) の化合物に転化することができる。

20

【 0 1 3 0】

式 (Ib) の化合物は式 (Ia) の化合物に関して以上で記載された方法と同様な方法で製造することができる。

【 0 1 3 1】

式 (Ia) または式 (Ib) の化合物を普遍的な方法で、例えば、適当な溶媒、例えばジクロロメタン、の中での 3 - クロロ過安息香酸を用いる処理により、それらの対応する N - オキシド類に転化することができる。

【 0 1 3 2】

以上および以下の反応において、反応生成物を反応媒体から単離し、そして必要なら当該技術で一般的に既知の方法、例えば抽出、結晶化およびクロマトグラフィーに従いさらに精製できることは明らかである。1 種より多いエナンチオマー形態で存在する反応生成物を既知の技術、特に分取クロマトグラフィー、例えば分取 HPLC、によりそれらの混合物から単離できることも明らかである。典型的には、式 (Ia) または式 (Ib) の化合物をそれらの異性体形態に分離することができる。

30

【 0 1 3 3】

以下の実施例は本発明を説明するものであるが、それらに限定するものではない。

【実施例】

【 0 1 3 4】

実験の部

以下で、「DME」は 1, 2 - ジメトキシエタンであると定義され、「NBS」は N - ブロモスクシンアミドであると定義され、「DMF」は N, N - ジメチルホルムアミドであると定義され、「THF」はテトラヒドロフランであると定義され、「DIPE」はジイソプロピルエーテルであると定義され、「BTAC」は塩化ベンジルトリエチルアンモニウムであると定義され、「EDCI」は 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・HCl であると定義され、「HOBt」は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであると定義され、「DIAD」はアゾジカルボン酸ジイソプロピルであると定義されそして「ポリメルラブ NCO」はメチルイソシアネートポリスチレンであると定義される。

40

【 0 1 3 5】

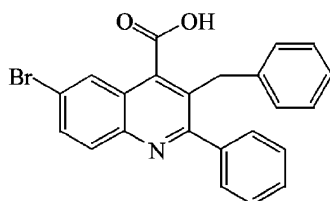
A . 中間化合物の製造

50

実施例 A 1a) 中間体 1 の製造

【 0 1 3 6 】

【 化 1 5 】



10

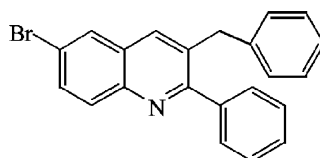
【 0 1 3 7 】

5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン (0 . 0 6 6 モル) の 3 N NaOH (1 5 0 m l) 中混合物を 8 0 °C において 3 0 分間にわたり攪拌し、次に室温にした。1, 3 - ジフェニル - プロパノン (0 . 0 6 6 モル) を加えそして混合物を一晩にわたり 8 0 °C に加熱し、次に冷却しそして酢酸で pH 5 に酸性化した。沈殿を濾別し、H₂O およびジイソプロピルエーテルで洗浄しそして乾燥した。収量 : 1 5 g の中間体 1 (5 5 %) 。

b) 中間体 2 の製造

【 0 1 3 8 】

【 化 1 6 】



20

【 0 1 3 9 】

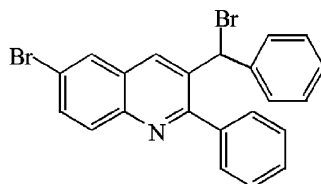
中間体 1 (1 5 g) のジフェニルエーテル (1 5 0 m l) 中混合物を 3 0 0 °C において一晩にわたり攪拌した。生じた混合物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン : 1 0 0) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 3 . 0 g の中間体 2 (2 2 %) 。

30

c) 中間体 3 の製造

【 0 1 4 0 】

【 化 1 7 】



【 0 1 4 1 】

中間体 2 (0 . 0 0 2 7 モル) 、 1 - ブロモ - 2 , 5 - ピロリジンジオン (0 . 0 0 2 7 モル) および過酸化ジベンゾイル (0 . 0 0 0 0 5 モル) の CCl₄ (1 0 m l) 中混合物を 1 時間にわたり攪拌しそして還流し、次に H₂O の中に注ぎそして CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量 : 1 g の中間体 3 (8 0 %) 。

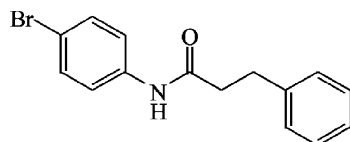
40

【 0 1 4 2 】

実施例 A 2a) 中間体 4 の製造

【 0 1 4 3 】

【化 18】



【0144】

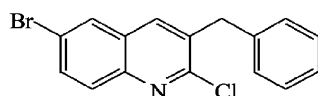
塩化ベンゼンプロパノイル (0.488 モル) を室温において 4 - ブロモベンゼンアミン (0.407 モル) の Et_3N (70 ml) および CH_2Cl_2 (700 ml) 中溶液に滴下しそして混合物を室温において一晩にわたり攪拌した。混合物を水および濃 NH_4OH の中に注ぎ、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化させた。残渣 (119.67 g) を CH_2Cl_2 の中に加えそして 1 N HCl で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 107.67 g の中間体 4 (87%)。

10

b) 中間体 5 の製造

【0145】

【化 19】



20

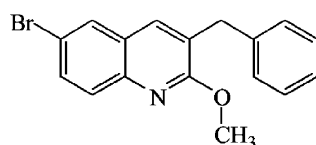
【0146】

反応を 2 回行った。 POCl_3 (1.225 モル) を 10 において DMF (0.525 モル) に滴下した。次に中間体 4 (0.175 モル) を室温において加えた。混合物を一晩にわたり 80 において攪拌し、氷上に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物をさらなる精製なしに使用した。収量: 77.62 g の中間体 5 (67%)。

c) 中間体 6 の製造

【0147】

【化 20】



30

【0148】

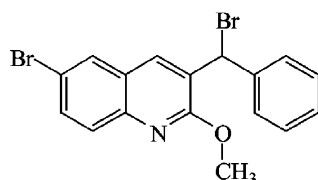
中間体 5 (0.233 モル) の CH_3OH 中 30% CH_3ONa (222.32 ml) および CH_3OH (776 ml) 中の混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流し、次に氷の上に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / シクロヘキサン 20 / 80 そして次に 100 / 0 ; 20 - 45 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 25 g の中間体 6 (33%)。

40

d) 中間体 7 の製造

【0149】

【化 21】



【0150】

50

中間体 6 (0 . 0 3 モル)、1 - ブロモ - 2 , 5 - ピロリジンジオン (0 . 0 3 モル) および過酸化ジベンゾイル (0 . 1 g) の CCl_4 (1 0 0 m l) 中混合物を 1 時間 にわたり攪拌しそして還流した。1 0 % K_2CO_3 を加えそして混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量 : 1 2 . 2 g の中間体 7 (9 8 %)。

【 0 1 5 1 】

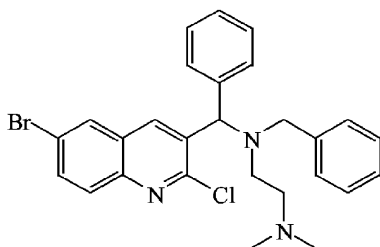
実施例 A 3

中間体 8 の製造

【 0 1 5 2 】

【 化 2 2 】

10



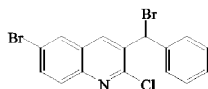
【 0 1 5 3 】

中間体

【 0 1 5 4 】

20

【 化 2 3 】



【 0 1 5 5 】

6 - ブロモ - 3 - (ブロモ - フェニル - メチル) - 2 - クロロ - キノロン (A 2 . d と同様にして製造された) (0 . 0 0 3 6 モル)、N , N - ジメチル - N ' - (フェニルメチル) - 1 , 2 - エタンジアミン (0 . 0 0 3 6 モル) および K_2CO_3 (0 . 0 0 3 6 モル) の CH_3CN (2 0 m l) 中混合物を 8 0 °C において 1 2 時間 にわたり攪拌した。溶媒を蒸発させた。混合物を CH_2Cl_2 / H_2O で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (2 . 3 g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 8 / 2 ; 7 0 - 2 0 0 μm) により精製した。所望する画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0 . 4 g の中間体 8。

30

【 0 1 5 6 】

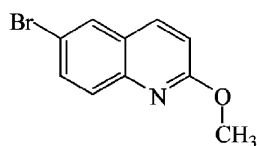
実施例 A 4

a) 中間体 9 の製造

【 0 1 5 7 】

【 化 2 4 】

40



【 0 1 5 8 】

6 - ブロモ - 2 - クロロキノリン (0 . 0 6 モル) の CH_3OH 中 3 0 % CH_3ONa (7 0 m l) および CH_3OH (1 4 0 m l) 中の混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流し、次に H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (1 2 . 6 g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 / シクロヘキサン 4 0 / 6 0 ; 1 5 - 3 5 μm) により精製した。所望する画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 7 . 5 g

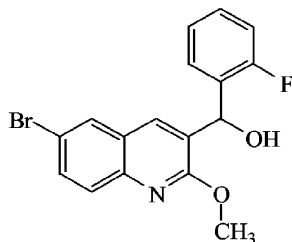
50

の中間体 9。

b) 中間体 3 4 の製造

【 0 1 5 9 】

【 化 2 5 】



10

【 0 1 6 0 】

1.6 M nBuLi (0.03 モル) を -20 ~ -10 の間の温度において 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (0.03 モル) の THF (90 ml) 中溶液に N₂ 流下で滴下した。混合物を -20 において 20 分間にわたり攪拌し、次に -70 に冷却した。中間体 9 (0.025 モル) の THF (39.6 ml) 中溶液を滴下した。混合物を -70 において 1 時間にわたり攪拌した。2 - フルオロベンズアルデヒド (0.03 モル) の THF (11.1 ml) 中溶液を滴下した。混合物を -70 において 3 時間 30 分にわたり攪拌し、次に室温にし、室温において一晩にわたり攪拌し、H₂O の中に注ぎそして EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 9.96 g。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤勾配: シクロヘキサン / CH₂Cl₂ 50 / 50 ~ 100 / 0; 15 - 40 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 2.52 g の画分 A および 0.75 g の画分 2。カラムを CH₃OH で洗浄することにより第三画分が得られた。溶媒を蒸発させた。収量: 4.10 g の中間体 3 4 (45%)。

20

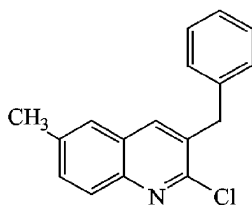
【 0 1 6 1 】

実施例 A 5

a) 中間体 1 0 の製造

【 0 1 6 2 】

【 化 2 6 】



30

【 0 1 6 3 】

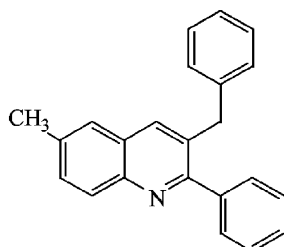
POCl₃ (327 ml) を 5 において DMF (120 ml) にゆっくり加えた。添加完了後に、N - (4 - メチルフェニル) ベンゼンプロパンアミド (0.501 モル) を加えた。混合物を 80 において一晩にわたり攪拌し、次に室温にしそして氷の上に注いだ。EtOAc を加えた。氷を加えながら混合物を 1 時間にわたり攪拌しそして次に EtOAc で抽出した。有機層を分離し、H₂O で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 182.2 g の中間体 1 0。

40

b) 中間体 1 1 の製造

【 0 1 6 4 】

【化 27】



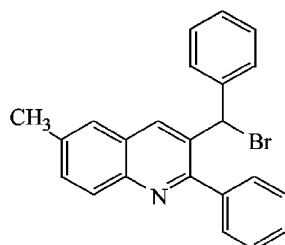
【0165】

中間体10(0.0112モル)、フェニルボロン酸(0.034モル)、Pd(PPh₃)₄(0.0011モル)および2M Na₂CO₃(0.056モル)のDME(50ml)中混合物を90℃において攪拌し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(5g)をDIEから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量:1g(29%)。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/EtOAc90/10;15-0μm)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:2gの中間体11(58%)。

c) 中間体12の製造

【0166】

【化 28】



【0167】

中間体11(0.0088モル)およびNBS(0.0098モル)の1,2-ジクロロエタン(50ml)中混合物を3時間にわたり攪拌しそして還流し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量:3.6gの中間体12。

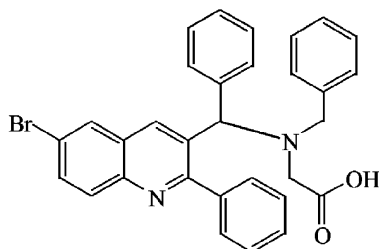
【0168】

実施例A6

a) 中間体13の製造

【0169】

【化 29】



【0170】

LiOH, H₂O(0.0035モル)を最終化合物146(B1.aに従い製造された)(0.0018モル)のTHF(10ml)およびH₂O(10ml)中混合物に加えた。混合物を60℃において一晩にわたり攪拌した。THFを蒸発させた。3N HClを加えた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量:1gの中間体13(100%)。

b) 中間体14の製造

10

20

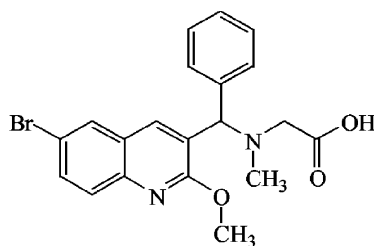
30

40

50

【 0 1 7 1 】

【 化 3 0 】



【 0 1 7 2 】

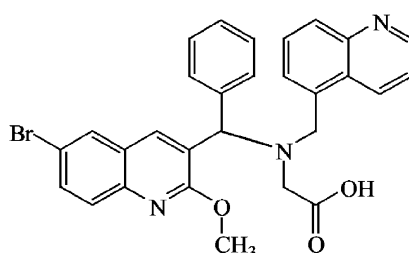
10

中間体 1 3 と同様な方法であるが最終化合物 1 3 1 (B 2 . a に従い製造された) から出発して中間体 1 4 が製造された。収量：中間体 1 4 (8 6 %)。

c) 中間体 1 5 の製造

【 0 1 7 3 】

【 化 3 1 】



20

【 0 1 7 4 】

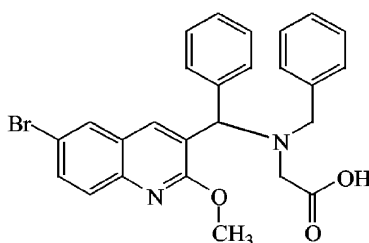
最終化合物 1 4 5 (B 2 . c に従い製造された) (0 . 0 0 0 8 モル) および LiOH , H_2O (0 . 0 0 2 6 モル) の THF (8 m l) および H_2O (2 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、次に 6 0 において 1 2 時間にわたり攪拌し、 H_2O の中に注いだ。p H が 5 になるまで 5 N HCl を加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：0 . 4 5 g の中間体 1 5 (9 7 %)。

d) 中間体 1 6 の製造

30

【 0 1 7 5 】

【 化 3 2 】



【 0 1 7 6 】

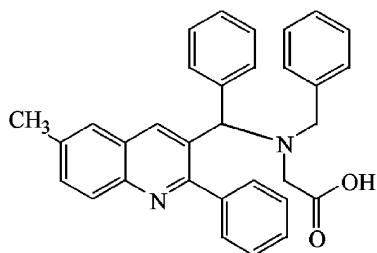
40

最終化合物 1 3 7 (B 2 . b に従い製造された) (0 . 0 0 6 9 モル) および LiOH , H_2O (0 . 0 1 4 3 モル) の THF (2 0 m l) および H_2O (2 0 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、次に 6 0 において 2 4 時間にわたり攪拌した。 THF を蒸発させた。残渣を H_2O / 3 N HCl の中に加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：3 g の中間体 1 6 (5 6 %)。

e) 中間体 1 7 の製造

【 0 1 7 7 】

【化 3 3】



【0178】

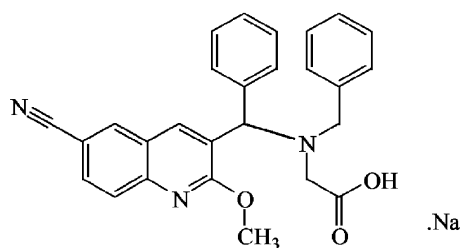
最終化合物 150 (B1. b に従い製造された) (0.0007 モル) および LiOH, H₂O (0.0023 モル) の THF (10 ml) および H₂O (10 ml) 中混合物を室温において 12 時間にわたり攪拌し、H₂O の中に加えた。3 N HCl を加えた。混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 0.3 g の中間体 17。

10

f) 中間体 18 の製造

【0179】

【化 3 4】



20

【0180】

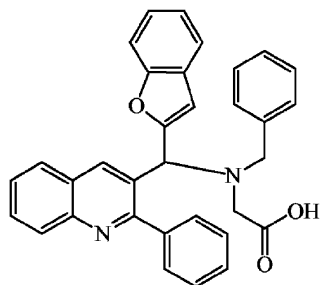
最終化合物 151 (B2. d に従い製造された) (0.0038 モル) および LiOH, H₂O (0.0077 モル) の H₂O (20 ml) および THF (20 ml) 中混合物を室温において 4 日間にわたり攪拌した。H₂O および EtOAc を加えた。3 N NaOH を加えた。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 1.6 g の中間体 18 (90%)。

30

g) 中間体 37 の製造

【0181】

【化 3 5】



40

【0182】

最終化合物 130 (B2. h に従い製造された) (0.0015 モル) および LiOH, H₂O (0.0045 モル) の THF (8 ml) および H₂O (8 ml) 中混合物を 65 °C において 24 時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。3 N HCl を加えた。混合物を乾固まで蒸発させた。収量: 0.85 g の中間体 37 (100%)。

【0183】

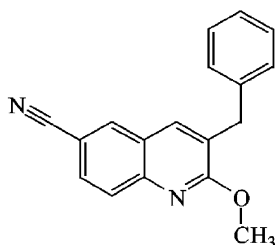
実施例 A 7

a) 中間体 19 の製造

【0184】

50

【化 3 6】



【0185】

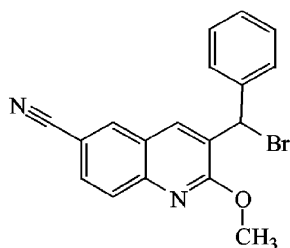
中間体 6 (A 2 . c に従い製造された) (0 . 0076 モル) および CuCN (0 . 028 モル) の DMF (25 ml) 中混合物を 16 時間にわたり攪拌しそして還流し、次に室温に冷却しそして氷水の中に注いだ。沈殿を濾過し、 H_2O / エチレンジアミンの中に加えそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。混合物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2) により精製した。濾液を乾固まで蒸発させた。収量: 1 . 1 g の中間体 19 (53%)。

10

b) 中間体 20 の製造

【0186】

【化 3 7】



20

【0187】

中間体 19 (0 . 0066 モル)、 NBS (0 . 0066 モル) および過酸化ジベンゾイル (0 . 0003 モル) の 1 , 2 - ジクロロエタン (30 ml) 中混合物を 80 °C において 3 時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。 H_2O および CH_2Cl_2 を加えた。有機層を H_2O で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (3 . 5 g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / EtOAc 9 / 2 ; 15 - 40 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 1 . 9 g の中間体 20 (81%)。

30

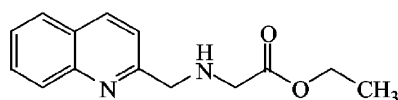
【0188】

実施例 A 8

a) 中間体 21 の製造

【0189】

【化 3 8】



40

【0190】

2 - キノリンカルボキシアリデヒド (0 . 0019 モル) エチルエステルグリシン塩酸塩 (0 . 002 モル) および NaBH_3CN (0 . 0028 モル) の CH_3OH (1 ml) および CH_3COOH (20 ml) 中混合物を室温において 3 時間にわたり攪拌し、 H_2O および 10% K_2CO_3 の中に注ぎそして CH_2Cl_2 / CH_3OH で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH 9 / 2 / 0 . 1 ; 15 - 40 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発

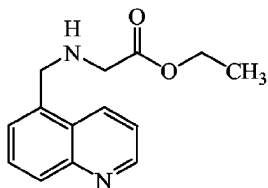
50

させた。収量：1.7 g の中間体 21 (37%)。

b) 中間体 27 の製造

【0191】

【化39】



10

【0192】

シアノホウ水素化ナトリウム (0.0334 モル) を一部分ずつ、5-キノリンカルボキシアルデヒド (0.0223 モル)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (0.0245 モル) および酢酸 (0.5 ml) のメタノール (80 ml) 中混合物に 0 において加えた。混合物を 4 時間にわたり室温において攪拌し、次に 10% K_2CO_3 の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH : 97.5 / 2.5 / 0.1) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 2.3 g の中間体 27 (43%)。

【0193】

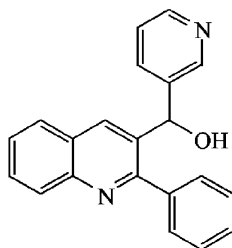
20

実施例 A 9

a) 中間体 22 の製造

【0194】

【化40】



30

【0195】

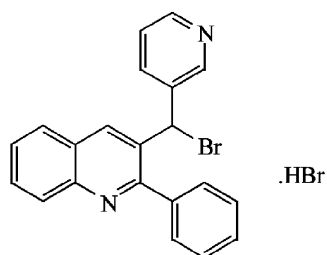
ヘキサン中 1.6 M $nBuLi$ (0.0103 モル) を -70 において 3-プロモピリジン (0.0103 モル) のジエチルエーテル (20 ml) 中溶液に N_2 下で加えた。混合物を -45 にし、次に再び -70 に冷却した。2-フェニル-3-キノリンカルボキシアルデヒド (0.0008 モル) の THF (20 ml) 中溶液を加えた。混合物を -70 から室温において 2 時間にわたり攪拌した。 H_2O を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を飽和 $NaCl$ で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルの中に加えた。混合物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄しそして 50 において真空下で乾燥した。収量: 2.1 g の中間体 22 (79%)。

40

b) 中間体 23 の製造

【0196】

【化 4 1】



【0197】

中間体 22 (0.0046 モル) の PBr_3 (3 ml) およびトルエン (45 ml) 中混合物を 1 時間 30 分にわたり攪拌しそして還流し、次に室温に冷却した。沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄しそして 60 において真空下で乾燥した。収量: 2.4 g の中間体 23 (>100%) (融点: 161)。

10

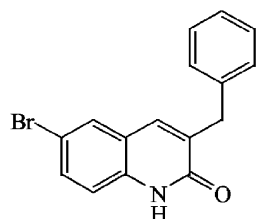
【0198】

実施例 A 10

a) 中間体 24 の製造

【0199】

【化 4 2】



20

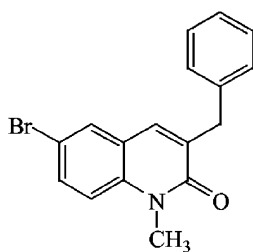
【0200】

中間体 5 (A 2. b に従い製造された) (0.009 モル) の HCl (6 N) (50 ml) 中混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流した。沈殿を濾過し、 H_2O で、次に DIPE で洗浄し、そして乾燥した。収量: 2.8 g の中間体 24。

b) 中間体 25 の製造

【0201】

【化 4 3】



30

【0202】

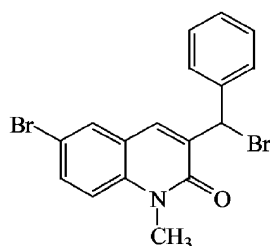
中間体 24 (0.0089 モル)、 ICH_3 (0.026 モル) および BTEAC (0.0044 モル) の NaOH (40 ml) および THF (30 ml) 中混合物を室温において一晩にわたり攪拌した。 H_2O を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 1.5 g の中間体 25 (79%)。

40

c) 中間体 26 の製造

【0203】

【化 4 4】



【 0 2 0 4】

中間体 2 5 (0 . 0 0 4 3 モル) および N B S (0 . 0 0 4 8 モル) の 1 , 2 - ジクロロエタン (2 5 m l) 中混合物を 3 時間 に わり 攪拌 し して 還流 し、 H_2O の 中 に 注い
だ。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：
2 g の中間体 2 6。

10

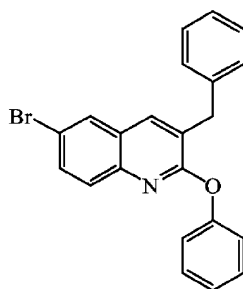
【 0 2 0 5】

実施例 A 1 1

a) 中間体 2 8 の製造

【 0 2 0 6】

【化 4 5】



20

【 0 2 0 7】

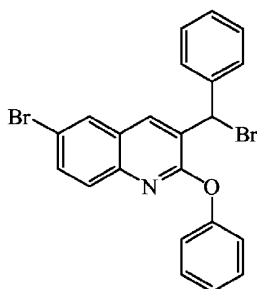
フェノール (0 . 0 6 6 モル) を一部分ずつ、60% NaH (0 . 0 6 9 モル) の 1 ,
4 - ジオキサン (2 0 0 m l) および D M F (8 0 m l) 中混合物に加え、次に中間体 5
(A 2 . b に従い製造された) (0 . 0 3 3 モル) を加え、そして懸濁液を還流下で 2 0
時間 に わり 加熱 した。混合物を冷却しそして 10% K_2CO_3 の 中 に 注ぎ して CH_2Cl_2
で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発さ
せた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / CH_2Cl_2
：70 / 30) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量
：7 . 3 g の中間体 2 8 (57%) (融点：111)。

30

b) 中間体 2 9 の製造

【 0 2 0 8】

【化 4 6】



40

【 0 2 0 9】

中間体 2 8 (0 . 0 0 2 6 モル)、N B S (0 . 0 0 2 8 モル) および過酸化ジベンゾ
イル (0 . 0 0 0 5 モル) の混合物を 80 において 3 時間 に わり 攪拌 し、 H_2O の
中 に 注ぎ して CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過

50

し、そして溶媒を蒸発させた。収量：1.3 g の中間体 29 (100%) (融点：110)。

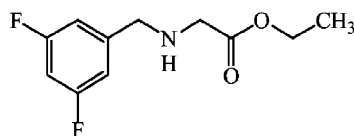
【0210】

実施例 A 1 2

中間体 30 の製造

【0211】

【化 47】



10

【0212】

3,5-ジフルオロベンジルアミン(4.2ミリモル)、クロロ酢酸エチル(4.2ミリモル)および炭酸カリウム(4.2ミリモル)のアセトニトリル(7ml)中混合物を80において18時間にわたり攪拌した。混合物を冷却しそして水の中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：0.58 g の中間体 30 (60%)。

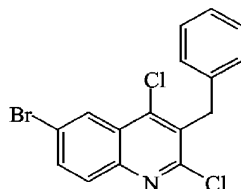
【0213】

実施例 A 1 3

a) 中間体 31 の製造

【0214】

【化 48】



20

【0215】

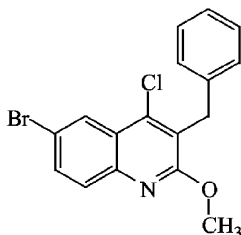
4-ブロモアニリン(0.011モル)、ベンジルマロン酸(0.011モル)およびオキシ塩化リン(10ml)の混合物を5時間にわたり80に加熱し、次に乾固まで蒸発させた。残渣を水およびCH₂Cl₂の中に加え、塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：2.48 g の中間体 31 (62%)。

30

b) 中間体 32 の製造

【0216】

【化 49】



40

【0217】

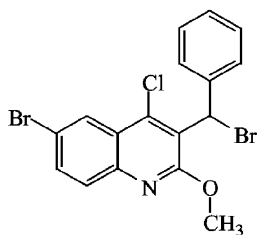
中間体 31 (0.011モル)およびナトリウムメトキシド(MeOH中30%、0.011モル)のMeOH中混合物を還流下で3時間にわたり加熱し、次に室温に冷却しそして氷/水の中に注いだ。沈殿を濾別し、乾燥しそしてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤：シクロヘキサン/CH₂Cl₂：70/30)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：1.6 g の中間体 32 (40%)。

50

c) 中間体 33 の製造

【0218】

【化50】



10

【0219】

中間体 32 (0.0053 モル)、NBS (0.0053 モル) および過酸化ジベンゾイル (0.0002 モル) のトリフルオロトルエン (31 ml) 中混合物を 80 °C において 5 時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。H₂O および CH₂Cl₂ を加えた。有機層を H₂O で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (2.68 g) をジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 2.4 g の中間体 33 (85%) (融点: 117 °C)。

【0220】

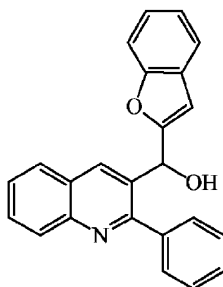
実施例 A14

a) 中間体 35 の製造

20

【0221】

【化51】



30

【0222】

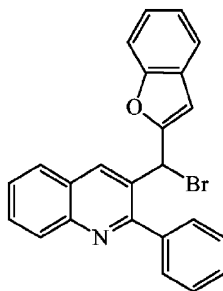
ヘキサン中 1.6 M nBuLi (0.0257 モル) を -70 °C においてベンゾフラン (0.0257 モル) の THF (30 ml) 中溶液に N₂ 流下で加えた。混合物を -70 °C において 3 時間にわたり攪拌した。2-フェニル-キノリン-3-カルバルデヒド (引用することにより本発明の内容となる米国特許出願公開 (2004) 第 2004009976 号明細書における教示に従い製造された) (0.0129 モル) の THF (30 ml) 中溶液を加えた。混合物を -70 °C において 3 時間にわたり攪拌し、次に氷上に -20 °C において注ぎそして EtOAc で抽出した。有機層を飽和水性 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 3.75 g の中間体 35 (83%) (融点: 184 °C)。

40

b) 中間体 36 の製造

【0223】

【化52】



【0224】

10

PBr₃ (0.0006 mol) を室温において中間体35 (0.0005 mol) の CH₂Cl₂ (5 ml) 中溶液に滴下した。混合物を室温において30分間にわたり攪拌し、次に乾固まで蒸発させた。収量：中間体36。

【0225】

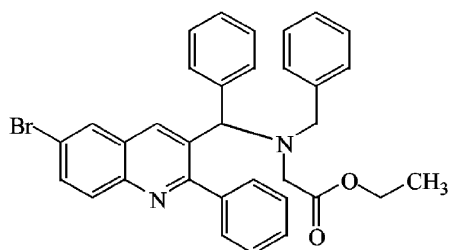
B. 最終化合物の製造

実施例 B 1

a) 化合物146の製造

【0226】

【化53】



20

【0227】

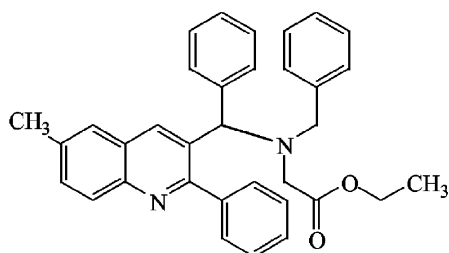
中間体3 (A1. c に従い製造された) (0.0004 mol)、N-(フェニルメチル)グリシンエチルエステル (0.0008 mol) および K₂CO₃ (0.0013 mol) の CH₃CN (6 ml) 中混合物を 80 ° において一晩にわたり攪拌した。H₂O を加えた。混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.3 g) をクロマシル (kromasil) 上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / EtOAc 90 / 10 ; 10 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.165 g の最終化合物146 (66%)。

30

b) 化合物150の製造

【0228】

【化54】



40

【0229】

最終化合物146 (B1. a に従い製造された) (0.0007 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.00007 mol) および (CH₃)₄Sn (0.0014 mol) のトルエン (8 ml) 中混合物を2時間にわたり攪拌しそして還流し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO

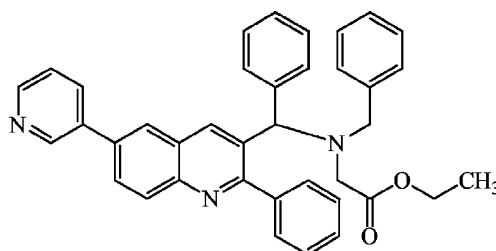
50

4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/EtOAc 90/10; 15-40 μ m)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.109 gの最終化合物150(31%)。

c) 化合物152の製造

【0230】

【化55】



10

【0231】

最終化合物146(B1.aに従い製造された)(0.53ミリモル)、Pd(PPh₃)₄(0.053ミリモル)、ピリジンボロン酸-1,3-プロパンジオール環式エステル(0.0016モル)および無水炭酸ナトリウム(2M、0.0027モル)のジメチルグリコール(7ml)中混合物を90において2時間にわたり攪拌し、次に水の中に注ぎ、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/MeOH:95/5)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:62mgの最終化合物152(21%)。

20

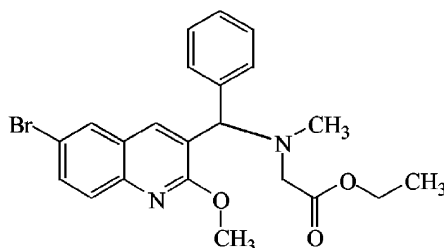
【0232】

実施例B2

a) 化合物131の製造

【0233】

【化56】



30

【0234】

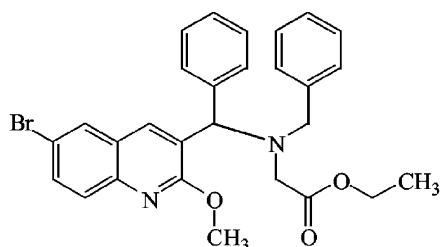
中間体7(A2.dに従い製造された)(0.24ミリモル)、サルコシンエチルエステル塩酸塩(0.24ミリモル)およびK₂CO₃(0.24ミリモル)のCH₃CN(5ml)中混合物を80において18時間にわたり攪拌した。混合物を冷却しそして水の中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量:最終化合物137(100%)。

40

b) 化合物137の製造

【0235】

【化57】



【0236】

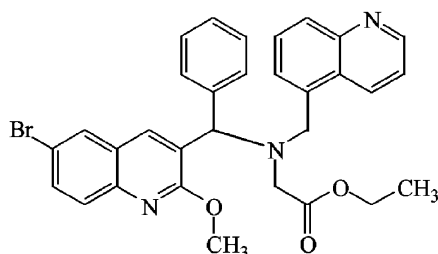
中間体7 (A2.dに従い製造された) (0.004モル)、N-(フェニルメチル)グリシンエチルエステル (0.0009モル) および K_2CO_3 (0.0014ミリモル) の CH_3CN (8ml) 中混合物を80℃において一晩にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.3g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / EtOAc 90 / 10; 15 - 40 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.054gの最終化合物137 (21%)。

10

c) 化合物145の製造

【0237】

【化58】



20

【0238】

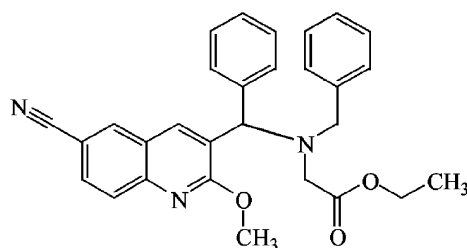
中間体7 (A2.dに従い製造された) (0.0098モル)、中間体27 (A8.bに従い製造された) (0.0098モル) および K_2CO_3 (0.0108ミリモル) の CH_3CN (80ml) 中混合物を80℃において12時間にわたり攪拌した。溶媒を蒸発させた。混合物を CH_2Cl_2 / H_2O で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (5.4g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤勾配: CH_2Cl_2 / CH_3OH 98 / 2 ~ 99 / 1; 15 - 40 μm) により2回精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.66gの最終化合物145 (12%) (融点: 96℃)。

30

d) 化合物151の製造

【0239】

【化59】



40

【0240】

中間体20 (A7.bに従い製造された) (0.0053モル)、N-(フェニルメチル)グリシンエチルエステル (0.008モル) および K_2CO_3 (0.008ミリモル) の CH_3CN (20ml) 中混合物を18時間にわたり攪拌しそして還流し、次に室温

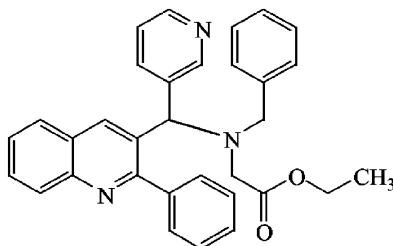
50

に冷却しそして H_2O および $EtOAc$ の中に注いだ。有機層を飽和 $NaCl$ で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(3 g)をジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 1.85 gの最終化合物151(74%)(融点: 148)。

e) 化合物129の製造

【0241】

【化60】



10

【0242】

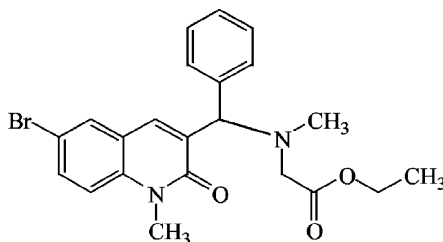
中間体23(A9.aに従い製造された)(0.0037モル)のN-(フェニルメチル)グリシンエチルエステル(7 ml)中溶液を125 において6時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却し、 H_2O の中に注ぎそして $EtOAc$ で抽出した。有機層を H_2O で、次に飽和水性 $NaCl$ 溶液で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.4 g。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: シクロヘキサン/ $EtOAc$ 60/40; 15 - 40 μm)により精製した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 2.65 gの画分1および0.35 gの画分2(19%)。画分1を CH_2Cl_2 /ポリメルラブ NCO の中に加えた。混合物を室温において2時間にわたり攪拌し、次に濾過した。濾液を蒸発させた。収量: 0.32 gの最終化合物129(18%)。

20

f) 化合物153の製造

【0243】

【化61】



30

【0244】

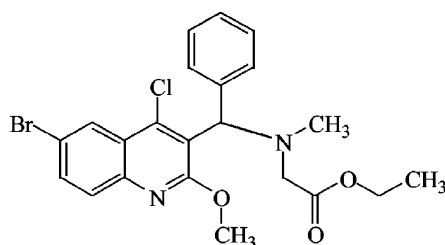
中間体26(A10.cに従い製造された)(0.0012モル)、N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩(0.0019モル)および K_2CO_3 (0.0024モル)の CH_3CN (15 ml)中混合物を80 において6時間にわたり攪拌した。溶媒を乾固まで蒸発させた。残渣を H_2O および CH_2Cl_2 の中に加えた。有機層を分離し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.46 gの最終化合物153。

40

g) 化合物132の製造

【0245】

【化 6 2】



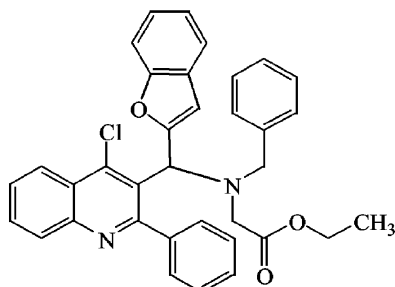
【 0 2 4 6 】

中間体 33 (A 13 . c に従い製造された) (0 . 0027 モル)、N - メチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (0 . 0027 モル) および K_2CO_3 (0 . 004 モル) の CH_3CN (12 ml) 中混合物を 23 時間にわたり攪拌した。N - メチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (1 当量) を、次に K_2CO_3 (1 当量) を加えた。混合物を 24 時間にわたり攪拌しそして還流し、次に室温に冷却しそして H_2O および $EtOAc$ の中に加えた。有機層を飽和 $NaCl$ で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (1 . 15 g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / $EtOAc$ 95 / 5 ; 15 - 40 μm) により精製した。所望する画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 68 g の最終化合物 132 (52%)。

h) 化合物 130 の製造

【 0 2 4 7 】

【化 6 3】



【 0 2 4 8 】

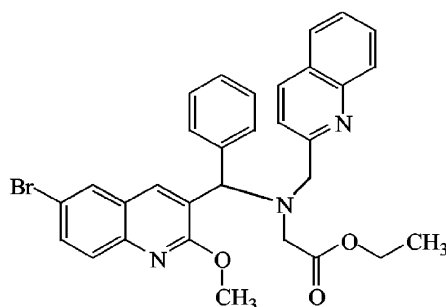
中間体 36 (A 14 . b に従い製造された) (0 . 0056 モル)、N - (フェニルメチル) グリシンエチルエステル (0 . 0171 モル) および K_2CO_3 (0 . 0171 モル) の CH_3CN (50 ml) 中混合物を 18 時間にわたり攪拌しそして還流し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を飽和 $NaCl$ で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (5 g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / $EtOAc$ 90 / 10) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 79 g の最終化合物 130 (27%)。

。

i) 化合物 143 の製造

【 0 2 4 9 】

【化 6 4】



10

20

30

40

50

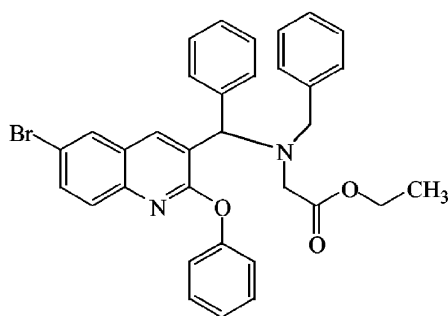
【 0 2 5 0 】

最終化合物 1 4 3 は B 2 . c と同様な方法で中間体 2 1 から出発して製造された。

j) 化合物 1 4 8 の製造

【 0 2 5 1 】

【化 6 5 】



10

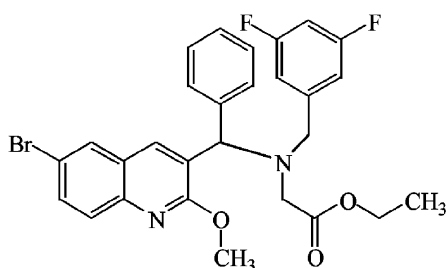
【 0 2 5 2 】

最終化合物 1 4 8 は B 2 . c と同様な方法で中間体 2 9 から出発して製造された。

k) 化合物 1 4 1 の製造

【 0 2 5 3 】

【化 6 6 】



20

【 0 2 5 4 】

最終化合物 1 4 1 は B 2 . c と同様な方法で中間体 3 0 から出発して製造された。

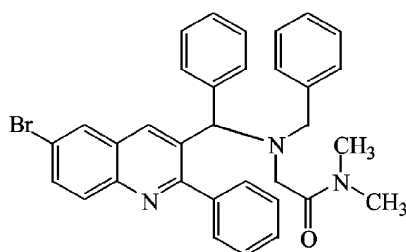
【 0 2 5 5 】

実施例 B 3

a) 化合物 5 3 の製造

【 0 2 5 6 】

【化 6 7 】



40

【 0 2 5 7 】

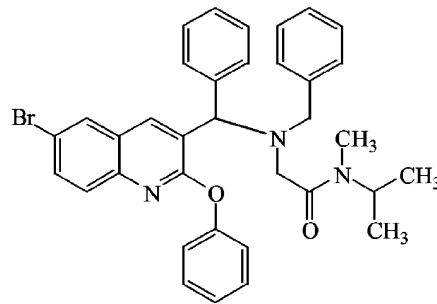
中間体 1 3 (A 6 . a に従い製造された) (0 . 0 0 0 3 モル) 、 ジメチルアニリン (0 . 0 0 0 5 モル) 、 E D C I (0 . 0 0 0 5 モル) 、 H O B T (0 . 0 0 0 5 モル) および Et_3N (0 . 0 0 0 5 モル) の CH_2Cl_2 / T H F (8 m l) 中混合物を室温において 3 時間にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 2 g) を D I P E から結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量 : 0 . 0 5 3 g の最終化合物 5 3 (融点 : 1 1 0) 。

b) 化合物 3 0 の製造

50

【 0 2 5 8 】

【 化 6 8 】



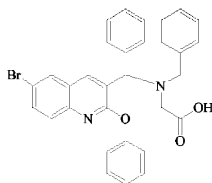
10

【 0 2 5 9 】

中間体

【 0 2 6 0 】

【 化 6 9 】



20

【 0 2 6 1 】

({ ベンジル - [(6 - ブロモ - 2 - フェノキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 酢酸) (A 6 . c と同様な方法で製造された) (0 . 0 0 0 2 モル) 、 N - メチル - 2 - プロパンアミン塩酸塩 (0 . 0 0 0 3 モル) 、 E D C I (0 . 0 0 0 4 モル) および H O B T (0 . 0 0 0 4 モル) の CH_2Cl_2 (3 m l) および T H F (3 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、次に H_2O および CH_2Cl_2 の中に注いだ。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 2 5 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (1 5 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：最終化合物 3 0 (3 7 %)

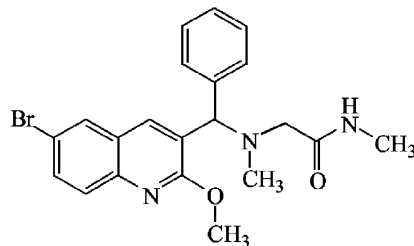
。

30

c) 化合物 3 の製造

【 0 2 6 2 】

【 化 7 0 】



40

【 0 2 6 3 】

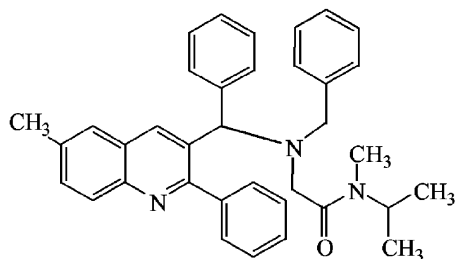
中間体 1 4 (A 6 . b に従い製造された) (0 . 0 0 0 2 モル) 、メチルアミン塩酸塩 (0 . 0 0 0 2 モル) 、 E D C I (0 . 0 0 0 3 モル) および H O B T (0 . 0 0 0 3 モル) の CH_2Cl_2 (2 m l) 、 T H F (2 m l) およびトリエチルアミン (0 . 1 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、次に H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 1 5 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 1 0 0 ~ CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 0 / 1 0 ; 5 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0 . 0 6 3 g の最終化合物 3 (6 2 %) (融点：1 9 0) 。

50

d) 化合物 4 1 の製造

【 0 2 6 4 】

【 化 7 1 】



10

【 0 2 6 5 】

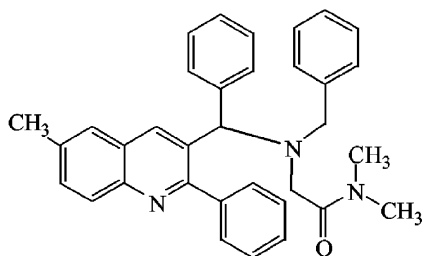
中間体 1 7 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 0 8 モル)、N - メチル - 2 - プロパンアミン (0 . 0 0 1 モル)、E D C I (0 . 0 0 1 2 モル) および H O B T (0 . 0 0 1 2 モル) の CH_2Cl_2 (5 m l) および T H F (5 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、 H_2O および CH_2Cl_2 の中に注ぎ、次に 5 分間にわたり攪拌した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 4 2 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 9 / 1 ; 5 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0 . 1 4 g の画分 1 および 0 . 0 6 4 g の画分 2。画分 1 を D I P E / ジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量 : 0 . 1 3 8 g の最終化合物 4 1 (3 1 %) (融点 1 2 6)。

20

e) 化合物 4 5 の製造

【 0 2 6 6 】

【 化 7 2 】



30

【 0 2 6 7 】

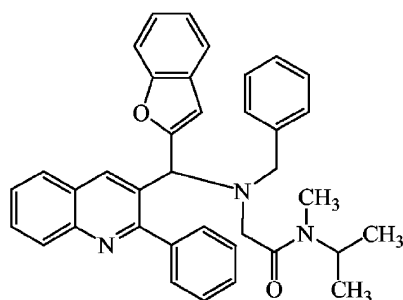
中間体 1 7 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 0 2 モル)、ジメチルアミン (0 . 0 0 0 3 モル)、 Et_3N (0 . 0 0 0 4 モル)、E D C I (0 . 0 0 0 3 モル) および H O B T (0 . 0 0 0 3 モル) の CH_2Cl_2 (2 m l) および T H F (2 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 1 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 9 / 1 ; 1 0 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0 . 0 5 6 g の画分 A および 0 . 1 g の画分 B。画分 A をジエチルエーテルの中に加えた。混合物を蒸発させた。収量 : 0 . 0 5 5 g の最終化合物 4 5 (5 2 %)。

40

f) 化合物 3 6 の製造

【 0 2 6 8 】

【化 7 3】



【0269】

10

中間体 37 (A 6 . g に従い製造された) (0 . 0004 モル)、N - メチル - 2 - プロパンアミン (0 . 0004 モル)、EDCI (0 . 0006 モル) および HOBt (0 . 0006 モル) の CH_2Cl_2 (5 ml) および THF (5 ml) 中混合物を室温において 3 時間にわたり攪拌した。H₂O を加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、次に濾過した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 12 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH 100 / 0 ~ 98 / 2 ; 5 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 073 g の最終化合物 36 (33%)。

【0270】

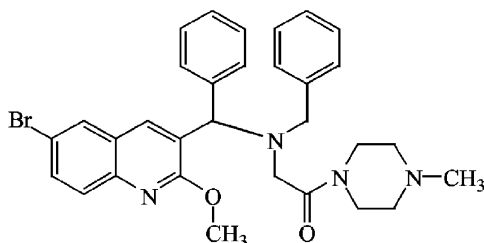
20

実施例 B 4

a) 化合物 104 の製造

【0271】

【化 7 4】



30

【0272】

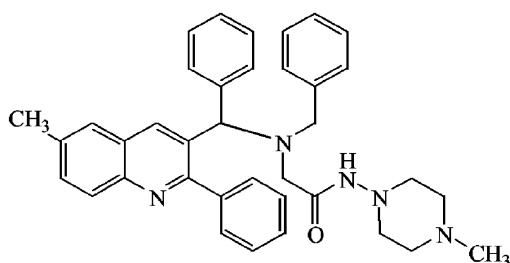
中間体 16 (A 6 . d に従い製造された) (0 . 0006 モル)、1 - メチルピペラジン (0 . 0009 モル)、EDCI (0 . 0009 モル) および HOBt (0 . 0009 モル) の CH_2Cl_2 (8 ml) および THF (8 ml) 中混合物を室温において 1 時間にわたり攪拌し、次に H₂O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 4 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH 95 / 5 ; 5 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を DIPE / ジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 0 . 107 g の最終化合物 104 (31%) (融点: 152)。

40

b) 化合物 69 の製造

【0273】

【化 7 5】



50

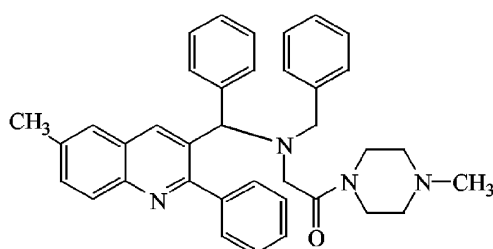
【 0 2 7 4 】

中間体 17 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 0 2 モル)、4 - メチルピペラジン
ンアミン (0 . 0 0 0 2 モル)、E D C I (0 . 0 0 0 3 モル) および H O B T (0 . 0
0 0 3 モル) の CH_2Cl_2 (3 m l) および T H F (3 m l) 中混合物を室温において
1 2 時間にわたり攪拌し、次に乾固まで蒸発させた。残渣を E t O H の中に加えた。沈殿
を濾別しそして乾燥した。収量 0 . 3 g。この画分をクロマシル上のカラムクロマトグラ
フィー (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH}$ 9 5 / 5 / 0 . 1 ; 1 0 μm)
により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 0 8 2 g の画分
A (3 4 %) および 0 . 0 3 g の画分 B。画分 A をクロマシル上のカラムクロマトグラ
フィー (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH}$ 9 8 / 2 / 0 . 2 ; 3 . 5 μm)
により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 0 5 g の最終化合
物 6 9 (2 1 %)。

c) 化合物 7 2 の製造

【 0 2 7 5 】

【 化 7 6 】



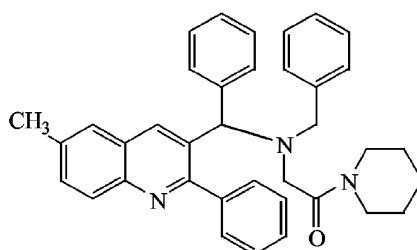
【 0 2 7 6 】

中間体 17 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 2 1 モル)、N - メチルピペラジ
ン (0 . 0 0 0 3 モル)、E D C I (0 . 0 0 3 3 モル) および H O B T (0 . 0 0 3 3
モル) の CH_2Cl_2 (2 m l) および T H F (2 m l) 中混合物を室温において 1 2 時
間にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離
し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 1 g) をクロ
マシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH}$
9 6 / 4 / 0 . 1 ; 1 0 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させ
た。収量: 0 . 0 6 g の画分 A および 0 . 0 0 7 g の画分 B。画分 A をジエチルエーテル
の中に溶解させた。混合物を蒸発させた。収量: 0 . 0 5 6 g の最終化合物 7 2 (4 8 .
5 %)。

d) 化合物 6 6 の製造

【 0 2 7 7 】

【 化 7 7 】



【 0 2 7 8 】

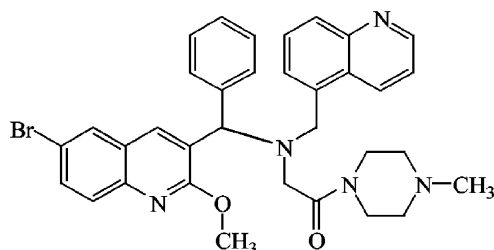
中間体 17 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 0 8 モル)、ピペリジン (0 . 0
0 1 モル)、E D C I (0 . 0 0 1 2 モル) および H O B T (0 . 0 0 1 2 モル) の CH_2Cl_2
(5 m l) および T H F (5 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪
拌し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (Mg
 SO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 4 6 g) をクロマシル上のカラム
クロマトグラフィー (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 9 9 / 1 ; 5 μm) により精製

した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.094 gの画分Aおよび0.048 gの画分B。画分BをD I P E / ジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量：0.094 gの最終化合物66 (21%) (融点：78)

e) 化合物114の製造

【0279】

【化78】



10

【0280】

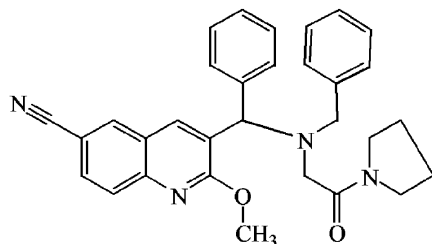
中間体15 (A6, cに従い製造された) (0.0001モル)、N-メチルピペラジン (0.0002モル)、EDCI (0.0002モル) およびHOBt (0.0002モル) のCH₂Cl₂ (3ml) およびTHF (3ml) 中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、H₂O / CH₂Cl₂の中に注いだ。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.11 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤：CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 / 5 ; 5 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルと共に乾燥した。収量：0.062 gの最終化合物114 (55%)。

20

f) 化合物122の製造

【0281】

【化79】



30

【0282】

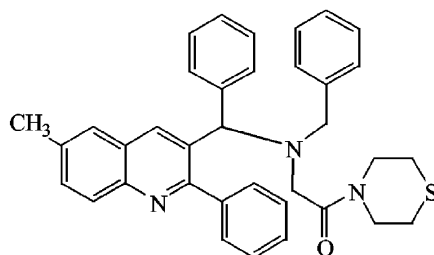
中間体18 (A6, fに従い製造された) (0.0004モル)、ピロリジン (0.0006モル)、EDCI (0.0006モル) およびHOBt (0.0006モル) のCH₂Cl₂ (4ml) およびTHF (4ml) 中混合物を室温において18時間にわたり攪拌した。H₂OおよびCH₂Cl₂を加えた。混合物を濾過した。濾液を蒸発させた。残渣をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤：CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 / 5 ; 10 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.14 g) をジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして50 において真空下で乾燥した。収量：0.068 gの最終化合物122 (32%) (融点：161)

40

g) 化合物70の製造

【0283】

【化 8 0】



【 0 2 8 4】

中間体 17 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 0 8 モル)、チオモルホリン (0 . 0 0 1 モル)、E D C I (0 . 0 0 1 2 モル) および H O B T (0 . 0 0 1 2 モル) の CH_2Cl_2 (5 ml) および T H F (5 ml) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、 H_2O および CH_2Cl_2 の中に注ぎ、次に 5 分間にわたり攪拌した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 4 8 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH 99 / 1 ; 5 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 1 1 7 g) を D I P E / ジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 0 . 0 2 9 g の最終化合物 7 0 (2 5 %) (融点: 1 4 4)。

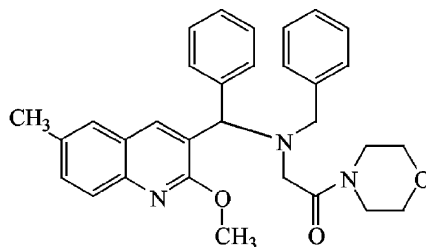
【 0 2 8 5】

実施例 B 5

化合物 5 9 の製造

【 0 2 8 6】

【化 8 1】



【 0 2 8 7】

最終化合物 1 0 5 (B 4 . a に従い製造された) (0 . 0 0 0 2 モル)、メチルボロン酸 (0 . 0 0 0 5 モル)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 0 0 0 0 2 モル) および 2 M Na_2CO_3 (0 . 0 0 1 1 モル) の D M E (2 . 9 ml) 中混合物を 9 0 において 6 時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。 H_2O を加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、0 . 2 3 8 g を与えた。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH 99 / 1 ; 1 0 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 0 8 g の画分 A および 0 . 0 6 g の画分 B。画分 B を D I P E から結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 0 . 0 4 7 g の最終化合物 5 9 (3 3 %) (融点: 1 2 6)。

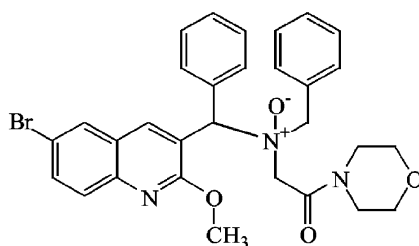
【 0 2 8 8】

実施例 B 6

化合物 1 5 4 の製造

【 0 2 8 9】

【化 8 2】



【0290】

3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (0.0005 モル) を 5 において最終化合物 105 (B4. a に従い製造された) (0.0005 モル) の CH_2Cl_2 (7 ml) 中溶液に加えた。混合物を室温において 24 時間にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.3 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 100 / 0 ~ 98 / 2 ; 5 μm) により精製した。2 つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.07 g の画分 A および 0.013 g の最終化合物 154 (4%)。

10

【0291】

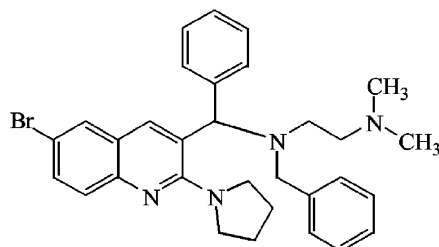
実施例 B 7

化合物 29 の製造

20

【0292】

【化 8 3】



【0293】

中間体 8 (A3. a に従い製造された) (0.0002 モル) のピロリジン (0.5 ml) 中混合物を 140 において 12 時間にわたり攪拌した。残渣をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH}$ 98 / 2 / 0.1 ; 10 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルの中に加えそして乾燥した。収量: 0.08 g の中間体 29 (58%)。

30

【0294】

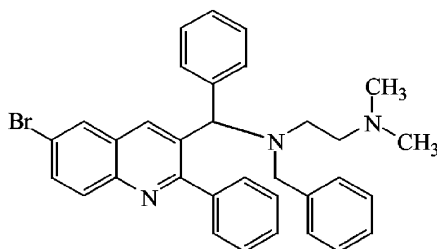
実施例 B 8

a) 化合物 51 の製造

【0295】

【化 8 4】

40



【0296】

中間体 3 (A1. c に従い製造された) (0.0006 モル)、N, N - ジメチル - N' - (フェニルメチル) - 1, 2 - エタンジアミン (0.0009 モル) および K_2CO_3

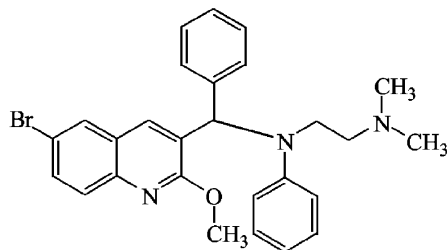
50

3 (0.0009モル)の CH_3CN (6ml)中混合物を80 において一晩にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.44g)をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 98 / 2 / 0.5 ; 20 \mu\text{m}$)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.17gの最終化合物51(47%)。

b) 化合物18の製造

【0297】

【化85】



10

【0298】

中間体7(A2.dに従い製造された)(0.0012モル)、 N,N -ジメチル- N' -フェニル-1,2-エタンジアミン(0.0018モル)および K_2CO_3 (0.0018モル)の CH_3CN (10ml)中混合物を80 において一晩にわたり攪拌し、氷の上に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.86g)をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 97 / 3 / 0.1 ; 15 - 40 \mu\text{m}$)により精製した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.64gの画分Aおよび0.01gの画分B。画分Aを DIPE から結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 0.03gの最終化合物18(融点: 120)。

20

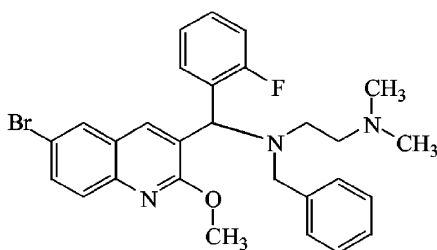
【0299】

実施例B9

化合物22の製造

【0300】

【化86】



30

【0301】

DIAD (0.0027モル)を0 において中間体34(A4.bに従い製造された)(0.0014モル)、 N,N -ジメチル- N' -(フェニルメチル)-1,2-エタンジアミン(0.0027モル)および PPh_3 (0.0027モル)の THF (15ml)中混合物に N_2 流下で滴下した。混合物を室温において一晩にわたり攪拌し、 H_2O の中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(2.6g)をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 97 / 3 / 0.1 ; 15 - 40 \mu\text{m}$)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.086g)をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 98 / 2 / 0.1 ; 10 \mu\text{m}$)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.05gの最終化合物22(7%)。

40

50

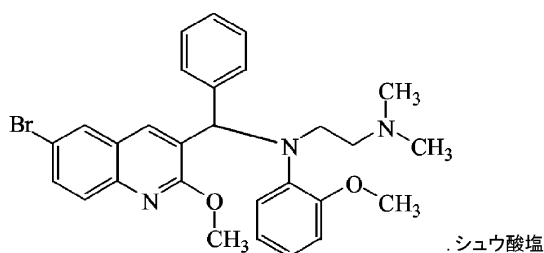
【 0 3 0 2 】

実施例 B 1 0

a) 化合物 2 0 の製造

【 0 3 0 3 】

【 化 8 7 】



10

【 0 3 0 4 】

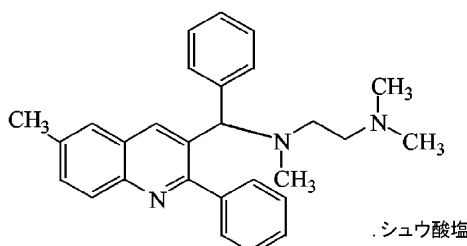
中間体 7 (A 2 . d に従い製造された) (0 . 0 0 1 3 モル) および N , N - ジメチル - N ' - (2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - エタンジアミン (0 . 0 0 2 6 モル) の混合物を 9 0 において 2 時間にわたり攪拌し、次に H₂O および CH₂Cl₂ の中に加えた。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 5 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 95 / 5 / 0 . 1 ; 10 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 0 8 4 g) を CH₃COCH₃ の中に溶解させそしてエタンジオン酸塩に転化した。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量 : 0 . 0 9 9 g の最終化合物 2 0 (1 8 %) (融点 : 1 4 2)。

20

b) 化合物 3 7 の製造

【 0 3 0 5 】

【 化 8 8 】



30

【 0 3 0 6 】

中間体 1 2 (A 5 . c に従い製造された) (0 . 0 0 1 3 モル) および N , N , N ' - トリメチル - 1 , 2 - エタンジアミン (0 . 0 0 2 6 モル) の混合物を 9 0 において 2 時間にわたり攪拌し、次に H₂O および CH₂Cl₂ の中に加えた。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 5 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 95 / 5 / 0 . 1 ; 10 μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 0 8 4 g) を CH₃COCH₃ の中に溶解させそしてエタンジオン酸塩に転化した。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量 : 0 . 0 9 9 g の最終化合物 3 7 (1 8 %) (融点 : 1 4 2)。

40

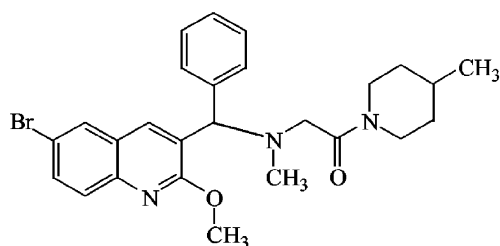
【 0 3 0 7 】

実施例 B 1 1

a) 化合物 8 3 の製造

【 0 3 0 8 】

【化 8 9】



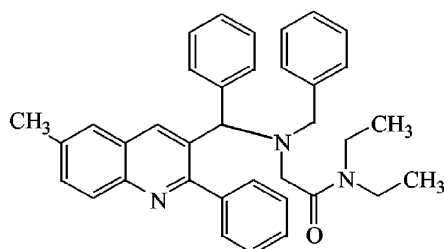
【 0 3 0 9 】

中間体 14 (A 6 . b に従い製造された) (0 . 1 7 ミリモル)、4 - メチルピペリジン (0 . 2 5 5 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 2 5 5 ミリモル) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 3 g、0 . 2 5 5 ミリモル) の THF / CH₂Cl₂ (1 : 1、4 ml) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌した。混合物を水の中に注ぎそして有機層を分離した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (クロマシル 5 μm、250 × 20 mm、CH₂Cl₂ : 100 ~ CH₂Cl₂ / MeOH ; 90 : 10) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 最終化合物 83 (58%)。

b) 化合物 47 の製造

【 0 3 1 0 】

【化 9 0】



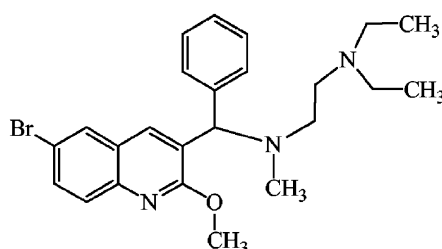
【 0 3 1 1 】

中間体 17 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 1 5 ミリモル)、ジエチルアミン (0 . 2 2 5 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 2 2 5 ミリモル) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 2 5 5 ミリモル) の THF / CH₂Cl₂ (1 : 1、4 ml) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌した。混合物を水の中に注ぎそして有機層を分離した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (クロマシル 5 μm、250 × 20 mm、CH₂Cl₂ : 100 ~ CH₂Cl₂ / MeOH ; 95 : 5) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 最終化合物 47 (44%)。

c) 化合物 2 の製造

【 0 3 1 2 】

【化 9 1】



【 0 3 1 3 】

中間体 7 (A 2 . d と同様にして製造された) (0 . 2 5 ミリモル)、N , N - ジエチル - N ' - メチルエチレンジアミン (0 . 2 5 ミリモル) および炭酸カリウム (0 . 2 5 ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 中混合物を 80 °C において 1 8 時間にわたり攪拌

した。混合物を水の中に注ぎそして有機層を分離した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（クロマシル 5 μm 、 $250 \times 20\text{ mm}$ 、 CH_2Cl_2 : $100 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$: $95 / 5$ ）により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：最終化合物 2（ 69% ）。

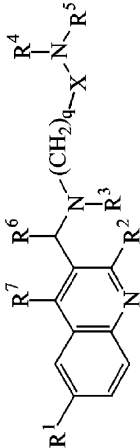
【0314】

表 1 - 6 は、上記実施例（実施例番号）のものと同様な方法で製造された化合物を挙げる。

【0315】




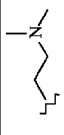





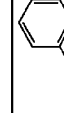




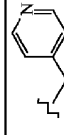




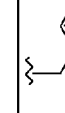



【表 1】

表1























化合物 番号	実施例 番号	R¹	R²	R³	R⁷	q	X	R⁴	R⁵	R⁶	物理的データ： 融点 (°C)
1	B11	-Br	-OCH₃	-CH₃	-H	1	-CH₂-	-CH₃	-CH₃		
2	B11.c	-Br	-OCH₃	-CH₃	-H	1	-CH₂-	-CH₂CH₃	-CH₂CH₃		
3	B3.c	-Br	-OCH₃	-CH₃	-H	1		-H	-CH₃		190°C
4	B3	-Br	-OCH₃	-CH₃	-H	1		-CH₃	-CH₃		
5	B3	-Br	-OCH₃	-CH₃	-H	1		-CH₃	-CH(CH₃)₂		
6	B3	-Br	-OCH₃	-CH₃	-H	1		-CH₃	-CH₂CH₂CH₂CH₃		

【表 2】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
7	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
8	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
9	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
10	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
11	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
12	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃			
13	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
14	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			-CH ₂ CH ₂ CN		
15	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1		-CH ₃	-CH ₃		130°C

【表 3】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
16	B3	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
17	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
18	B8.b	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		120°
19	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		192°C
20	B10.a	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		シユウ酸塩； 148°C
21	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
22	B9	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
23	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-H	-CH ₃		172°C
24	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		66°C

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

【表 4】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ: 融点 (°C)
25	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
26	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
27	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
30	B3.b	-Br			-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
31	B11	-CN	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		191°C

【 0 3 1 9 】

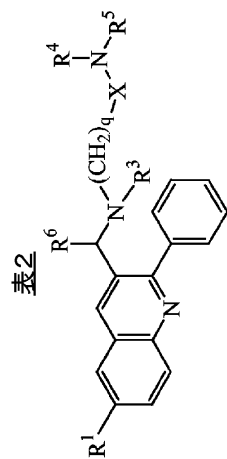
10

20

30



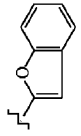















40

【表 5】



化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
32	B4	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
33	B4	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
34	B3	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
35	B3	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		

【表 6】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃	-CH ₃	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		シュウ酸塩： 142°C
38	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-H	-CH ₃		
39	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-CH ₃	-CH ₃		
40	B4	-CH ₃		1		-H	-CH ₃		
41	B3.d	-CH ₃		1		-H	-CH(CH ₃) ₂		126°C
42	B4	-CH ₃		1		-H			

【 0 3 2 1 】






















10

20

30

40

【表 7】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
43	B4	-CH ₃		1		-H			
44	B4	-CH ₃		1		-H			
45	B3.e	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₃		
46	B3	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
47	B11.b	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
48	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			

【 0 3 2 2 】















10

20

30

40

【表 8】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
51	B8.a	-Br		1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		110°C

【 0 3 2 3 】

10

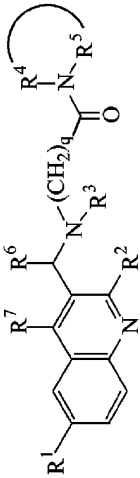
20

30

40

【表 9】

表3



化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
54	B3	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
55	B3	-H			-H	1			96°C
56	B3	-H			-H	1			
57	B3	-H			-H	1			
58	B3	-H			-H	1			
59	B5	-CH ₃	-OCH ₃		-H	1			126°C

【 0 3 2 4 】





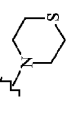


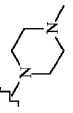










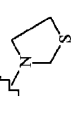



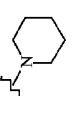



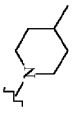





10

20

30

40

【表 10】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ N(R ⁵)	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
60	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	2			
61	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
62	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
63	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
64	B4	-CH ₃			-H	1			
65	B4	-CH ₃			-H	1			
66	B4.d	-CH ₃			-H	1			78°C
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			

【 0 3 2 5 】

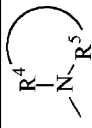


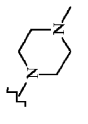



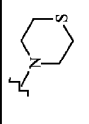



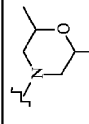



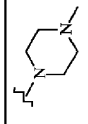



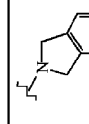



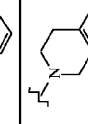



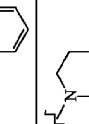



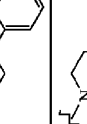

10

20

30

40

【表 1 1】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ 	R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
69	B4.b	-CH ₃			-H	1			
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			144°C
71	B4	-CH ₃			-H	1			
72	B4.c	-CH ₃			-H	1			
73	B4	-CH ₃			-H	1			
74	B4	-CH ₃			-H	1			
75	B4	-CH ₃			-H	1			
76	B4	-CH ₃			-H	1			

【 0 3 2 6 】

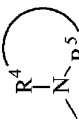


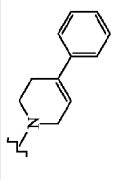



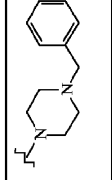



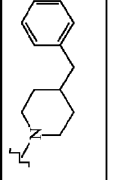



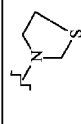

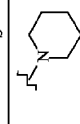

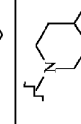

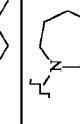

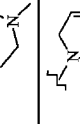

10

20

30

40

【表 1 2】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
77	B4	-CH ₃			-H	1			
78	B4	-CH ₃			-H	1			
79	B4	-CH ₃			-H	1			
80	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			88°C
81	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
82	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
83	B11.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
84	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
85	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

【 0 3 2 7 】

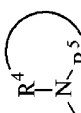
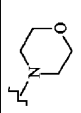
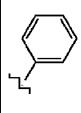
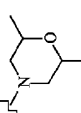
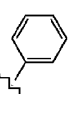
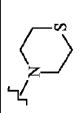
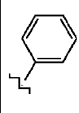
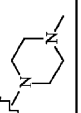
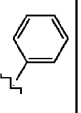
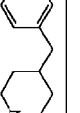
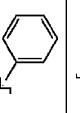
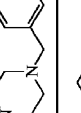
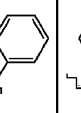
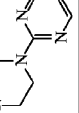
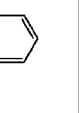
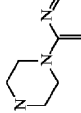
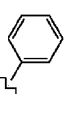
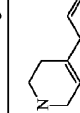
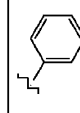
10

20

30

40

【表 1 3】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
86	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			138°C
90	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
91	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

【 0 3 2 8 】

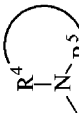
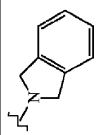

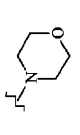

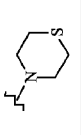

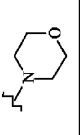


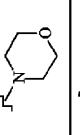


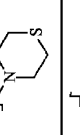


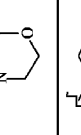


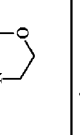


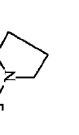

10

20

30

40

【表 1 4】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
95	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
96	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			
102	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			142°C

【 0 3 2 9 】

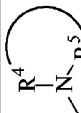

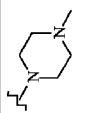


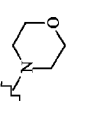


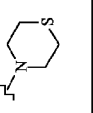





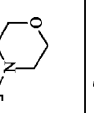


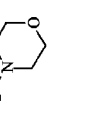


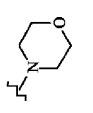


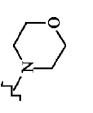

10

20

30

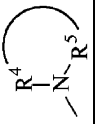
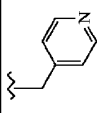
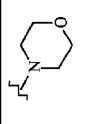
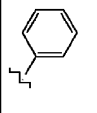
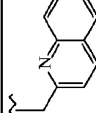
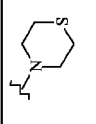
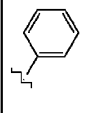
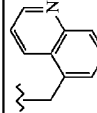
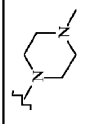
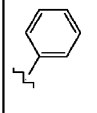
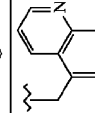
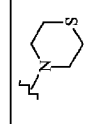
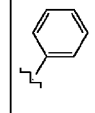
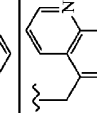
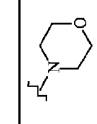
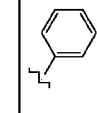
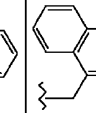
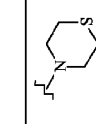
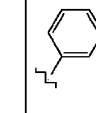
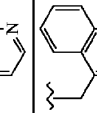
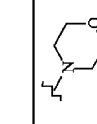
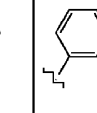
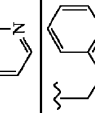
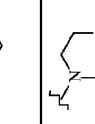
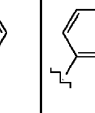
40

【表 1 5】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
104	B4.a	-Br	-OCH ₃		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			160°C
106	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			136°C
108	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			198°C
110	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

【 0 3 3 0 】

【表 16】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
112	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			126°C
113	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
114	B4.e	-Br	-OCH ₃		-H	1			
115	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
116	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
117	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
118	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
119	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

【 0 3 3 1 】

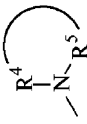

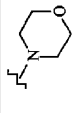



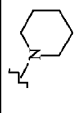


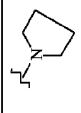


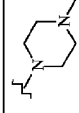


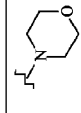


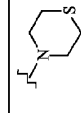



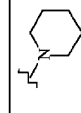



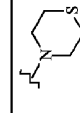

10

20

30

40

【表 17】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的データ： 融点 (°C)
120	B4	-Br	-OCH ₃		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			
122	B4.f	-CN	-OCH ₃		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			193°C
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

【 0 3 3 2 】

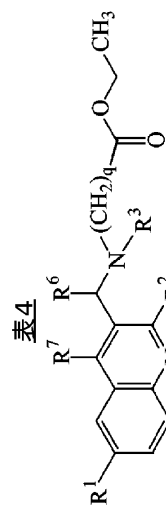
10

20

30

40

【表 1 8】



化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理的データ： 融点 (°C)
128	B2	-H			1		-H	
129	B2.e	-H			1		-H	
130	B2.h	-H			1		-H	
131	B2.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-H	
132	B2.g	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-Cl	
133	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
134	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

【 0 3 3 3 】

10

20

30

【表 19】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理的データ： 融点 (°C)
135	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	120°C
137	B2.b	-Br	-OCH ₃		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
141	B2.k	-Br	-OCH ₃		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

【 0 3 3 4 】

10

20

30

【表 20】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理的データ： 融点 (°C)
143	B2.i	-Br	-OCH ₃		1		-H	220°C
144	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	128°C
145	B2.c	-Br	-OCH ₃		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	
149	B1	-CH ₃		-CH ₃	1		-H	
150	B1.b	-CH ₃			1		-H	

【 0 3 3 5 】

10

20

30

【表 2 1】





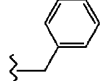

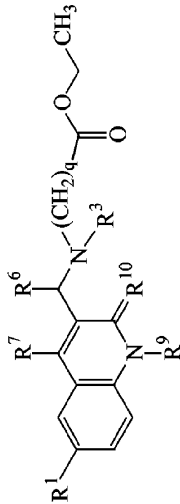

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理データ： 融点 (°C)
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

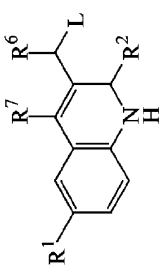
表5


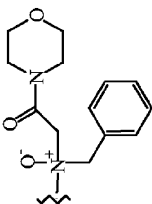


化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ³	q	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	物理データ： 融点 (°C)
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O	

【表 2 2】

表6



化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	L	物理的データ： 融点 (°C)
154	B6	-Br	-OCH ₃		-H		

【 0 3 3 7 】

C . 分析データ

多くの化合物に関して、融点または L C M S データのいずれかが記録された。

【 0 3 3 8 】

1 . 融点

可能なら、融点 (または範囲) はレイカ・VMHB・コフラー・バンク (L e i c a V M H B K o f f l e r b a n k) を用いて得られた。融点は補正されていない。

【 0 3 3 9 】

2 . L C M S 条件

方法 1 :

L C M S を行った (クロマシル C 1 8 (インターキム (I n t e r c h i m)、モント

10

20

30

40

50

ルコン、フランス) 5 μ m、4.6 \times 150 mm) 上で正方式での100から900 amuに走査する電子噴霧イオン化；流速1 ml / 分。2つの移動相(移動相A：30%の6.5 mM酢酸アンモニウム + 40%のアセトニトリル + 30%の蟻酸(2 ml / l)；移動相B：100%のアセトニトリル)を使用して1分間にわたる100% Aから4分間にわたる100% B、5分間にわたる100% Bから3分間にわたる100% Aおよび2分間にわたる100% Aでの再平衡化の勾配条件を行った)。

【0340】

方法2：

LCMSを行った(クロマシルC18(インターキム、モントルコン、フランス) 3.5 μ m、4.6 \times 100 mm) 上で正および負(パルス)の両方の方式での電子噴霧イオン化；流速0.8 ml / 分。2つの移動相(移動相A：35%の6.5 mM酢酸アンモニウム + 30%のアセトニトリル + 35%の蟻酸(2 ml / l)；移動相B：100%のアセトニトリル)を使用して1分間にわたる100% Aから4分間にわたる100% B、4分間にわたる1.2 ml / 分の流速での100% Bから3分間にわたる0.8 ml / 分の流速での100% A、および1.5分間にわたる100% Aでの再平衡化の勾配条件を行った)。

10

【0341】

方法3：

LCMSを行った(サンファイアー(Sunfire) C18(ウォーターズ(Waters)、ミルフォード、米国) 3.5 μ m、4.6 \times 100 mm) 上で正および負(パルス)の両方の方式での電子噴霧イオン化；流速0.8 ml / 分。2つの移動相(移動相A：35%の6.5 mM酢酸アンモニウム + 30%のアセトニトリル + 35%の蟻酸(2 ml / l)；移動相B：100%のアセトニトリル)を使用して1分間にわたる100% Aから4分間にわたる100% B、4分間にわたる1.2 ml / 分の流速での100% Bから3分間にわたる0.8 ml / 分の流速での100% A、および1.5分間にわたる100% Aでの再平衡化の勾配条件を行った)。

20

【0342】

方法4：

LCMSを行った(エクステラ(Xterra) MS C18(ウォーターズ、ミルフォード、マサチューセッツ州) 5 μ m、3.9 \times 150 mm) 上で正方式での電子噴霧イオン化；流速1 ml / 分。2つの移動相(移動相A：85%の6.5 mM酢酸アンモニウム + 15%のアセトニトリル；移動相B：20%の6.5 mM酢酸アンモニウム + 80%のアセトニトリル)を使用して3分間にわたる100% Aから5分間にわたる100% B、6分間にわたる100% Bから3分間にわたる100% A、および3分間にわたる100% Aでの再平衡化の勾配条件を行った)。

30

【0343】

【表 2 3】

表7 : LCMS 親ピーク

化合物番号	LCMS 親ピーク (MH ⁺)	LCMS 方法
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1
13	530	1
14	558	1
16	470	1
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1
30	608	1
33	514	2

10

20

30

【 0 3 4 4 】

【表 2 4】

化合物番号	LCMS 親ピーク (MH ⁺)	LCMS 方法
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	286	3
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1

10

20

30

40

【 0 3 4 5 】

【表 2 5】

化合物番号	LCMS 親ピーク (MH ⁺)	LCMS 方法
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1
79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1

10

20

30

40

【 0 3 4 6 】

【表 2 6】

化合物番号	LCMS 親ピーク (MH ⁺)	LCMS 方法
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1
152	564	1
153	443	1
154	576	1

10

20

【0347】

D. 薬理学的実施例

30

D. 1. 結核菌 (*M. tuberculosis*) に対して化合物を試験するためのインビトロ方法。

【0348】

平底の殺菌性 96 - ウエルプラスチックマイクロタイタープレートに 100 μ l のミドルブルック (Middlebrook) (1x) プロス培地を充填した。引き続き、化合物の培液 (10x 最終試験濃度) を 25 μ l 量でカラム 2 内の一連の二重ウエルに加えて細菌成長に対するそれらの効果を評価した。一連の 5 倍希釈をカラム 2 から 11 のマイクロタイタープレート中で注文製作されたロボットシステム (ジマーク・コーポレーション (Zymark Corp.)、ホプキントン、マサチューセッツ州) を用いて直接行った。ピペット先端を 3 回の希釈後毎に変えて高度に疎水性の化合物によるピペット操作誤差を最少にした。接種物あり (カラム 1) およびなし (カラム 12) の未処置対照試料が各マイクロタイタープレートに含まれた。1 ウエル当たり約 5000 CFU の結核菌 (菌株 H37RV) を、ミドルブルック (1x) プロス培地中に 100 μ l 量で、カラム 12 を除いて、列 A ~ H に加えた。カラム 12 には同量の接種物なしのプロス培地を列 A ~ H に加えた。培養物を 37 °C において 7 日間にわたり湿った雰囲気 (解放空気弁および連続的排気のあるインキュベーター) 内でインキュベートした。接種 6 日後であるインキュベーションの終了 1 日前に、レサズリン (Resazurin) (1:5) を全てのウエルに 20 μ l 量で加えそしてプレートをさらに 24 時間にわたり 37 °C においてインキュベートした。7 日目に、細菌成長を蛍光光度法により定量化した。

40

【0349】

50

コンピューター - 調節された蛍光光度計 (スペクトラマックス・ジェミニ・EM (Spectramax Gemini EM)、モレキュラー・デバイセス (Molecular Devices)) 内で 530 nm の励起波長および 590 nm の発光波長において蛍光を読み取った。化合物により得られた成長抑制率を標準的方法に従い計算しそして pIC_{50} 値として表示した。結果は表 8 に示される。

【0350】

D. 2. スメグマ菌 (M. Smegmatis) ATCC 607 に対して抗細菌活性に関して化合物を試験するためのインビトロ方法。

平底の殺菌性 96 - ウエルプラスチックマイクロタイタープレートに 0.25 % の BSA が補充された 180 μ l の殺菌性脱イオン水を充填した。引き続き、化合物の培液 (7.8 \times 最終試験濃度) を 45 μ l 量でカラム 2 内の一連の二重ウエルに加えて細菌成長に対するそれらの効果を評価した。一連の 5 倍希釈 (180 μ l 中の 45 μ l) をカラム 2 から 11 のマイクロタイタープレート中で注文製作されたロボットシステム (ジマーク・コーポレーション、ホプキントン、マサチューセッツ州) を用いて直接行った。ピペット先端を 3 回の希釈後毎に変えて高度に疎水性の化合物によるピペット操作誤差を最少にした。接種物あり (カラム 1) およびなし (カラム 12) の未処置対照試料が各マイクロタイタープレートに含まれた。1 ウエル当たり約 250 CFU の細菌接種物を、2.8 \times ミュエラー - ヒントン (Mueller - Hinton) ブロス培地中に 100 μ l 量で、カラム 12 を除いて、列 A ~ H に加えた。カラム 12 には同量の接種物なしのブロス培地を列 A ~ H に加えた。培養物を 37 °C において 48 時間にわたり湿った 5 % CO₂ 雰囲気 (解放空気弁および連続的排気のあるインキュベーター) 内でインキュベートした。接種 2 日後であるインキュベーションの終了時に、細菌成長を蛍光光度法により定量化した。そのために、アラマー・ブルー (Alamar Blue) (10 \times) を全てのウエルに 20 μ l の量で加えそしてプレートをさらに 2 時間にわたり 50 °C においてインキュベートした。

【0351】

コンピューター - 調節された蛍光光度計 (サイトフルオル (Cytofluor)、バイオサーチ (Bioscience)) 内で 530 nm の励起波長および 590 nm (増加 30) の発光波長において蛍光を読み取った。化合物により得られた成長抑制率を標準的方法に従い計算しそして pIC_{50} 値として表示した。結果は表 8 に示される。

【0352】

10

20

30

【表 27】

表8：スメグマ菌（pIC₅₀）および結核菌（pIC₅₀）に関する本発明に従う化合物の
インビトロースクリーニングの結果。

化合物番号	スメグマ菌 pIC ₅₀	結核菌 pIC ₅₀
21	5.8	5.1
1	5.1	-
18	5.7	-
2	5.7	-
27	5.5	-
131	6.0	4.5
28	5.1	-
146	6.3	4.3
51	6	5.1
150	6.4	4.4
152	5.6	-
53	6.5	4.7
4	5.1	-
86	4.9	-
80	5.1	-
89	5	-
88	4.9	4.05
3	4.05	<4
52	5.8	-
122	4.2	-
123	5.2	-
82	4.4	-
11	5.1	-
5	5.1	-
14	5.2	-

【0353】

10

20

30

【表 28】

化合物番号	スメグマ菌 pIC ₅₀	結核菌 pIC ₅₀
7	4.9	-
8	5.1	-
85	5.1	-
6	5.1	-
124	5.05	-
91	4.1	-
84	5.1	-
13	4.6	-
83	5.6	-
95	4.9	-
10	4.7	-
12	5.1	-
81	5	-
87	5.1	-
92	5.1	-
9	5	-
133	5.7	4.4
16	4.4	-
17	5.3	-
15	4.8	-
96	5.2	-
97	4.4	4.2
24	5.1	-
105	6.0	-
104	5.8	-
106	6.4	<4
103	4.5	-
32	5.7	-
55	6.0	4.3
98	5.3	-
111	5.8	-
139	4.3	-
107	5.8	-

10

20

30

40

【0354】

【表 2 9】

化合物番号	スメグマ菌 pIC ₅₀	結核菌 pIC ₅₀
54	5.0	-
61	5.1	-
62	5.1	-
63	5.1	-
39	4.5	-
38	4.5	-
154	5.4	-
108	5.9	4.0
64	6.5	5.0
68	6.5	5.1
113	4.5	-
115	4.8	-
114	4.7	-
116	5.3	-
25	5.4	-
20	5.9	-
117	4.3	-
118	5.6	-
26	5.7	-
119	5.5	-
101	4.9	-
59	5.8	-
110	5.2	-
145	4.5	-
136	4.4	-
37	4.7	-
120	5.6	-
22	5.8	-
102	5.8	-
60	5.3	-
74	5.2	5.0
66	5.6	4.4
41	7.0	5.2

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

【表 3 0】

化合物番号	スメグマ菌 pIC ₅₀	結核菌 pIC ₅₀
46	5.8	5.0
75	4.0	5.4
49	5.2	4.6
77	4.0	-
78	4.0	6.05
79	4.0	5.7
67	6.0	5.7
73	4.0	4.5
65	6.5	5.0
71	5.7	5.1
76	4.0	5.0
70	6.6	5.5
47	6.5	5.2
48	4.0	4.1
50	5.8	-
40	5.6	-
72	5.8	-
45	6.0	5.0
112	5.8	-
30	6.2	-
33	6.5	-
127	6.5	-
126	6.4	-
42	5.8	-
44	5.1	-
43	5.2	-
34	5.8	-
56	5.8	-
129	5.8	-
36	6.5	-
58	6.1	-
35	5.6	-
57	5.9	-

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

【表 3 1】

化合物番号	スメグマ菌 pIC ₅₀	結核菌 pIC ₅₀
69	5.8	-

【 0 3 5 7 】

50

D. 3. 種々の非 - マイコバクテリア菌株に対して抗細菌活性に関して化合物を試験するためのインビトロ方法

感受性試験用の細菌懸濁液の製造

100 ml のミュエラー - ヒントン・ブロス (ベクトン・ディキンソン (Becton Dickinson) - 登録番号 275730) を殺菌性脱イオン水の中に含有するフラスコ内でこの試験で使用される細菌を振りながら 37 °C において一晩にわたり成長させた。株 (0.5 ml / チューブ) を - 70 °C において使用まで貯蔵した。細菌滴定をマイクロタイタープレート内で行って $TCID_{50}$ を検知し、ここで $TCID_{50}$ は接種した培養物の 50 % で細菌成長をもたらす希釈度を表わす。一般的に、約 100 の $TCID_{50}$ の接種物レベルを感受性試験用に使用した。

10

【0358】

抗細菌感受性試験: IC_{90} 測定

マイクロタイタープレート検定

平底の殺菌性 96 - ウエルプラスチックマイクロタイタープレートに 0.25 % の BSA が補充された 180 μ l の殺菌性脱イオン水を充填した。引き続き、化合物の培液 (7.8 \times 最終試験濃度) を 45 μ l 量でカラム 2 内の一連の二重ウエルに加えて細菌成長に対するそれらの効果を評価した。一連の 5 倍希釈 (180 μ l 中の 45 μ l) をカラム 2 からカラム 1 に達するまでマイクロタイタープレート中で直接行った。接種物あり (カラム 1) およびなし (カラム 12) の未処置対照試料が各マイクロタイタープレートに含まれた。細菌タイプにより、1 ウエル当たり約 10 ~ 60 CFU の細菌接種物 (100 $TCID_{50}$) を、2.8 \times ミュエラー - ヒントン・ブロス培地中に 100 μ l 量で、カラム 12 を除いて、列 A ~ H に加えた。カラム 12 には同量の接種物なしのブロス培地を列 A ~ H に加えた。培養物を 37 °C において 24 時間にわたり通常の雰囲気 (解放空気および連続的排気のあるインキュベーター) 内でインキュベートした。接種 1 日後であるインキュベーションの終了時に、細菌成長を蛍光光度法により定量化した。そのために、レサズリン (resazurin) (0.6 mg / ml) を全てのウエルに接種 3 時間後に 20 μ l 量で加え、そしてプレートを一晩にわたり再びインキュベートした。青色からピンク色への変色は細菌の成長を示した。コンピューター - 調節された蛍光光度計 (サイトフルオル、バイオサーチ) 内で 530 nm の励起波長および 590 nm の発光波長において蛍光を読み取った。化合物により得られた成長抑制 % を標準的方法に従い計算した。 IC_{90} (μ g / ml で表示) は細菌成長に関する 90 % 抑制濃度として定義された。結果は表 9 に示される。

20

30

【0359】

寒天希釈方法。

使用する培地がミュエラー - ヒントン寒天を含む NCCLS 標準 * に従う標準的寒天希釈方法を行うことにより、 MIC_{99} 値 (細菌成長の 99 % 抑制を得るための最低濃度) を測定することができる。* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sixth edition

40

【0360】

時間死滅検定

化合物の殺細菌または静細菌活性を時間死滅検定においてブロス微量希釈方法 * を用いて測定することができる。黄色ブドウ球菌およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に関する時間死滅検定では、黄色ブドウ球菌および MRSA の出発接種物はミュエラー - ヒントン・ブロス中の 10^6 CFU / ml である。抗細菌性化合物を MIC (すなわち、マイクロタイタープレート内で測定される IC_{90}) の 0.1 ~ 10 倍の濃度で使用する。抗細菌剤を受容しないウエルが培養成長対照である。微生物および試験化合物を含有するプレートを 37 °C においてインキュベートした。0、4、24、および 48 時間の

50

インキュベーション後に、殺菌性PBS中での順次希釈 ($10^{-1} \sim 10^{-6}$) およびミュエラー-ヒントン寒天上でのプレート培養 ($200 \mu\text{l}$) による生存数測定用に試料を取り出す。プレートが37℃において24時間にわたりインキュベートしそしてコロニー数を測定する。 1 ml 当たりの $\log_{10} \text{CFU}$ を時間に対してプロットすることにより死滅曲線を作成することができる。殺菌効果は一般的に未処置接種物と比べて 1 ml 当たりの CFU 数における $3 - \log_{10}$ 減少として定義される。薬品の有効な残存効果は順次希釈およびプレート培養に使用される最高希釈におけるコロニーの計数により除かれる。

* Zurenko, G. E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996)

10

【0361】

細胞ATPレベルの測定

合計細胞ATP濃度における変化を(ATP・バイオルミネッセンス・キット(ATP bioluminescence Kit)、ロッシュ(Roche)を用いて)分析するために、黄色ブドウ球菌(ATCC 29213)株を 100 ml のミュエラー-ヒントン・フラスコ内で成長させそしてシェーカー-インキュベーター内で24時間にわたり37℃において(300 rpm)インキュベートすることにより検定を行う。 $\text{OD}_{405 \text{ nm}}$ を測定しそして CFU/ml を計算する。培養物を $1 \times 10^6 \text{ CFU/ml}$ に希釈し(ATP測定用の最終濃度: 1 well 当たり $1 \times 10^5 \text{ CFU}$ $100 \mu\text{l}$)そして試験化合物をMIC(すなわち、マイクロタイタープレート内で測定される IC_{50})の0.1~10倍の濃度で加える。これらのチューブを0、30および60分間にわたり 300 rpm および37℃においてインキュベートする。スナップ-キャップチューブからの0.6 ml 細菌懸濁液を使用しそして新しい2 ml のエッペンドルフ・チューブを加える。0.6 ml の細胞溶解試薬(ロッシュ・キット)を加え、最大速度で攪拌しそして5分間にわたり室温においてインキュベートする。氷の上で冷却する。ルミノメーター(注入器付きのルミノスキャン・アセント・ラブシステムズ(Luminoskan Ascent Lab systems))を30℃まで暖める。1つのカラム(=6 well)に $100 \mu\text{l}$ の同じ試料を充填する。 $100 \mu\text{l}$ のルシフェラーゼ試薬を注入器システムを用いることにより各 well に加える。ルミネッセンスを1秒間にわたり測定する。

20

30

【0362】

【表 3 2】

表9：マイクロタイタープレート検定に従い測定されたIC90値（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）。

化合物 番号	IC90 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
21	10.1	12.7	10.1	12.7	12.7	12.7	10.1	12.7	10.1		11.3	10.1	
147		13.4											
137		13.0									11.6		
146		14.2											
51		13.8	11.0	13.8	13.8	11.0	6.9	2.8	2.8		12.3	11.0	12.3
152		14.2											
53		14.2											
52		13.8											
122		12.3											
123		13.1						13.1					
11												11.8	
124		12.7											
105		14.1											
104	12.8	14.4				14.4	11.4	14.4	11.4		12.8	11.4	12.8
106		14.5											
103		13.7											
55		12.9											
111		14.1											
107		14.4											
108		14.9											
114		62.5		12.5	49.6		15.7			12.5		12.5	
20		15.7		15.7	15.7		12.5	15.7	12.5			14.0	14.0
59		12.4											
120		14.4											

【 0 3 6 3 】

【表 3 3】

化合物 番号	IC90 (μg/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
22	41.5	52.2	41.5	10.4	8.3	13.1					8.3	10.4	
102		13.8											
74		14.8											
66		13.6											
41		13.3											
65		13.7											
70		14.0		14.0	14.0								
72	8.8	55.5			11.1		13.9			11.1	11.1	11.1	
112												14.1	
34												51.5	
69												9.0	

10

【 0 3 6 4 】

BSU43639は枯草菌 (*Bacillus subtilis*) (ATCC43639) を意味し、ECO25922は大腸菌 (*Escherichia coli*) (ATCC25922) を意味し、EFA14506はエンテロコックス・ファエカリス (*Enterococcus faecalis*) (ATCC14506) を意味し、EFA29212はエンテロコックス・ファエカリス (*Enterococcus faecalis*) (ATCC29212) を意味し、LMO49594はリステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*) (ATCC49594) を意味し、PAE27853は緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (ATCC27853) を意味し、SMU33402はミュータンス連鎖球菌 (*Streptococcus mutans*) (ATCC33402) を意味し、SPN6305は肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (ATCC6305) を意味し、SPY8668は化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (ATCC8668) を意味し、STA43300は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC43300) を意味し、STA25923は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC25923) を意味し、STA29213は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC29213) を意味し、STA RMETHはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) (アントワープ大学からの臨床用単離体) を意味する。ATCCはアメリカ基準組織培養物を意味する。

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 215/22	(2006.01)	C 0 7 D 215/22
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553
C 0 7 D 215/48	(2006.01)	C 0 7 D 215/48

(72)発明者 ギルモン, ジエローム・エミール・ジョルジュ

フランス・エフ - 2 7 1 0 6 パルドレユイルセーデクス・ビービー 6 1 5・カンパストメグルモン
・アディビジョンオブジャンセン - シラグ・リサーチアンドデベロップメント・ジョンソンアンド
ジョンソンファーマシューチカル内

(72)発明者 ランソワ, デイビッド・フランシス・アラン

フランス・エフ - 2 7 1 0 6 パルドレユイルセーデクス・ビービー 6 1 5・カンパストメグルモン
・アディビジョンオブジャンセン - シラグ・リサーチアンドデベロップメント・ジョンソンアンド
ジョンソンファーマシューチカル内

(72)発明者 パスキエ, エリザベト・テレーズ・ジャンヌ

フランス・エフ - 2 7 1 0 6 パルドレユイルセーデクス・ビービー 6 1 5・カンパストメグルモン
・アディビジョンオブジャンセン - シラグ・リサーチアンドデベロップメント・ジョンソンアンド
ジョンソンファーマシューチカル内

(72)発明者 アンドリース, ケンラート・ジョゼフ・ロデビーク・マルセル

ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0・ジャンセン・ファーマシュー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 コウル, アニル

ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0・ジャンセン・ファーマシュー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ内

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 3 0 0 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 1 4 3 6 (W O , A 1)

特開昭 6 4 - 0 6 3 5 1 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 215/00-215/60

C07D 401/00-421/00

A61K 31/33-31/554

A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MARPAT(STN)