

(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 1

C07D 215/12	(2006.01)	C07D 215/12
A61P 31/04	(2006.01)	A61P 31/04
A61P 31/06	(2006.01)	A61P 31/06
C07D 215/18	(2006.01)	C07D 215/18 C S P
A61K 31/47	(2006.01)	A61K 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) 國際出願番号 PCT/EP2006/064656
 (87) 國際公開番号 WO2007/014885
 (87) 國際公開日 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 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシユーチカ・ナーム
 ローゼ・フェンノートシャツブ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーグ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

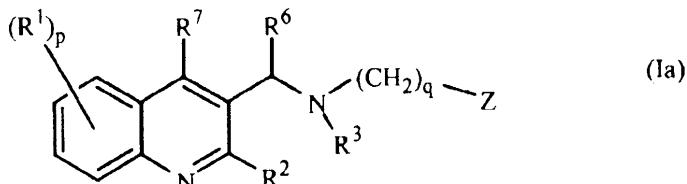
(54) 【発明の名称】抗細菌性キノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

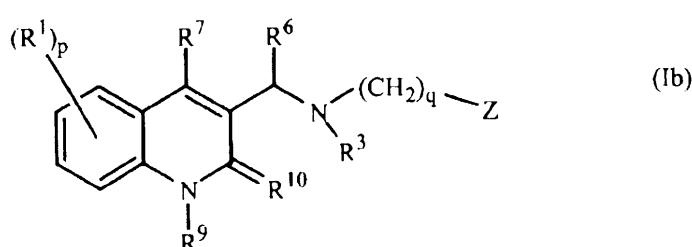
【請求項 1】

一般式 (Ia) または式 (Ib) :

【化 1】



10



20

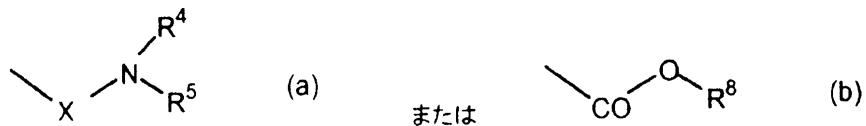
「式中、

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 】



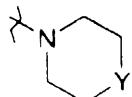
10

から選択される墓であり、

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、

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

【化 3】



20

の基であり、ここでYはCH₂、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、 Het または Het - 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、 Het - 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

R^4 および R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にになって場合により 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、2H - 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

R^6 はアリールまたは $He\,t$ であり、

R^7 は水素、ハロ、アルキル、アリールまたは Het 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、

R^{10} 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

59

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になって、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になって 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になって 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。 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。 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】

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 (*Enterococcus*) 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*) (MRS A) 、メチシリン耐性コアグラーセ陰性ブドウ球菌 (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*) (MRS A) 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・アビアム (*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病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れば、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は 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

z i n a m i d e) 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ムピシンである。結核菌の多剤耐性菌に感染した患者に関しては、例えばエタムブトール (e t h a m b u t o l) 、ストレプトマイシン (s t r e p t o m y c i n) 、カナマイシン (k a n a m y c i n) 、アミカシン (a m i k a c i n) 、カブレオマイシン (c a p r e o m y c i n) 、エチオニアミド (e t h i o n a m i d e) 、シクロセリン (c y c l o s e r i n e) 、シプロフォキサシン (c i p r o f o x a c i n) およびオフロキサシン (o f l o x a c i n) 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独剤または 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。

【 0 0 0 4 】

10

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 種の薬品が一緒に与えられる集中的なすなわち殺細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。

【 0 0 0 5 】

20

T B 流行の複雑性は多剤耐性菌すなわち M D R - T B の発生増加である。全症例の 4 % までが M D R - T B 、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ムピシンに耐性であるもの、と考えられる。M D R - T B 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らうじて有効である。有効な療法がないため、感染性 M D R - T B 患者は疾病を蔓延し続けて、M D R - T B 菌による新たな感染を生ずる。薬品耐性、特に M D R 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。

【 0 0 0 6 】

30

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。該耐性は単独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うる。M D R 結核症は現在では 2 種の最も強力な抗 - T B 薬品であるイソニアジドおよびリファムピシン（他の薬品に対する耐性のあるもしくはない）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。

【 0 0 0 7 】

40

T B 流行の抑制における別の因子は潜在性 T B の問題である。数十年にわたる結核症 (T B) 撲滅プログラムにもかかわらず、約 20 億人が無徵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 T B に進行する危険性がある。T B の世界的な流行は T B を有する H I V 患者の感染および多剤耐性 T B 菌 (M D R - T B) の増加により刺激される。潜在性 T B 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 H I V 感染者で 32 % の死亡を引き起こす。T B 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 T B 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

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、ピラジンアミドの 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 棒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棒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、少割合の棒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。これらの棒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棒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。

【 0 0 0 8 】

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、メチシリソ - 耐性黄色ブドウ球菌、多剤耐性サルモネラ菌である。

【 0 0 0 9 】

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。

【 0 0 1 0 】

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。

【 0 0 1 1 】

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ます。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できる。

【 0 0 1 2 】

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。

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

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

10

20

30

40

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。

【0015】

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2004/011436号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2005/070924号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2005/070430号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2005/075428号パンフレット

【特許文献5】米国特許第5,965,572号明細書

10

【特許文献6】国際公開第00/34265号パンフレット

【非特許文献1】Science(2005), 307, 223-227

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

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・アビア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】

【0017】

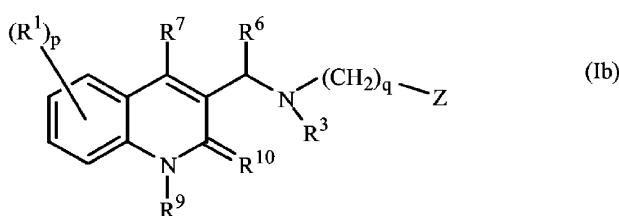
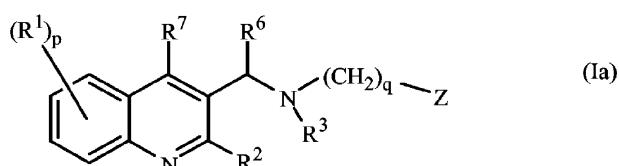
発明の要旨

本発明は、式(Ia)または式(Ib)：

【0018】

30

【化1】



【0019】

[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、

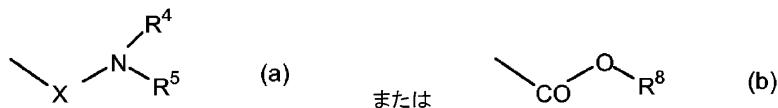
Zは式：

【0020】

40

50

【化 2】



〔 0 0 2 1 〕

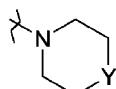
から選択される基であり、

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C₂H₅、O、S、N-H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、 He_t または He_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、 Het -アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、 Het 、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になって場合により 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、2H-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 He_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、

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、

B^9 は水素またはアルキルであり

B¹ 0 はオキソであり、そして

×は-CH-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、チフチル、アセチルまたはテトラヒドロチ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。

【 0024 】

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。

【 0025 】

式 (I a) および式 (I b) に従う化合物は、例えば、 $R^{1,0}$ 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) 。

【 0026 】

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。

【 0027 】

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。

【 0028 】

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

【 0029 】

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當な酸類、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、硝酸および燐酸；有機酸類、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ビルビン酸、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】

酸性プロトンを含有する式(Ia)または式(Ib)に従う化合物を適當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。適當な塩基塩形態は、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と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當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。

【0032】

本発明の枠内で使用される付加塩の用語は、式(Ia)または式(Ib)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レート類である。

【0033】

以上で使用された用語「第四級アミン」は、式(Ia)または(b)に従う化合物の塩基性窒素および適當な第四級化剤、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、アリールアルキルハライド、アルキルカルボニルハライド、Arカルボニルハライド、HettアルキルハライドまたはHett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(Ia)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、Hettはフラニルもしくはチエニルから選択される單環式複素環、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、各々の單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、スルホネートを包含する。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。

【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(Ia)および式(Ib)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有する。特に、ステレオジエン中心は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(Ia)または式(Ib)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。

【0035】

CAS-命名法則に従い、既知の絶対的立体配置の2つのステレオジエ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。第二のステレオジエ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

10

20

30

40

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當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、適當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。

【 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 値窒素をその 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) の出発物質を適當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ソ酸またはハロ置換されたベンゼンカルボペルオキソ酸、例えば 3 - クロロベンゼンカルボペルオキソ酸、ペルオキソアルカン酸類、例えばペルオキソ酢酸、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

【0041】

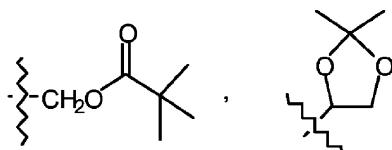
本発明はまた、インビボで分解して本発明に従う化合物を生成する本発明に従う薬理学的に活性な化合物の誘導化合物（一般的に「プロドラッグ類」と称する）も含んでなる。プロドラッグ類は（必ずしも常にではないが）一般にそれらが分解される化合物より低い効力を標的受容体において有する。所望する化合物がその投与を困難または無効にするような化学的または物理的性質を有する時には、プロドラッグ類が特に有用である。例えば、所望する化合物が劣悪な可溶性しか有していないこともあり、それが粘膜内皮を越えて劣悪に移送されるかもしれない、或いはそれが望ましくない短い血漿半減期を有することもある。プロドラッグ類に関するさらなる論議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

【0042】

本発明に従う薬理学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（Ia）または式（Ib）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-COO^Xの基が含まれ、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：

【0043】

【化4】



【0044】

の1つである。アミド化された基には式-CO-NR^YR^Zの基が含まれ、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-OH、H、C₁₋₆アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0045】

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。

【0046】

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の環式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。

【0047】

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。

【0048】

好ましくは、Het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。

10

20

30

40

50

【0049】

好ましくは、ハロはプロモ、フルオロまたはクロロである。

【0050】

好ましくは、ハロアルキルはトリフルオロメチルである。

【0051】

式(Ia)の化合物が一般的に好ましい。

【0052】

好ましくは、本発明はR¹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R¹がハロ、シアノ、アルキルもしくはHettである式(Ia)もしくは(Ib)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、R¹はハロである。最も好ましくは、R¹はプロモである。

10

【0053】

好ましくは、本発明はpが0または1に相当する式(Ia)もしくは(Ib)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。

【0054】

式(Ia)の化合物に関すると、好ましくは、本発明はR²がアルキルオキシ、アリール、アリールオキシまたはHett、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(Ia)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、R²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、R²はメチルオキシまたはフェニルである。

20

【0055】

式(Ib)の化合物に関すると、好ましくは、本発明はR⁹がアルキルでありそしてR¹⁰がオキソである式(Ib)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。

【0056】

好ましくは、本発明は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Hett-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Hett-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(Ia)もしくは(Ib)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

【0057】

好ましくは、本発明はqが1または2に相当する式(Ia)もしくは(Ib)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。

【0058】

好ましくは、本発明は置換基R⁴またはR⁵の定義内のHettがピリジニルまたはベンゾフラニルである式(Ia)もしくは(Ib)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。

【0059】

Zが式(a)の基である式(Ia)または式(Ib)の化合物に関すると、好ましくは本発明はR⁴およびR⁵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(Ia)もしくは(Ib)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

【0060】

好ましくは、本発明はR⁴およびR⁵がそれらが結合する窒素原子と一緒ににな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も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。

【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。

【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にな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 - 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、R¹ ~ 0 がオキソである、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。

【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

10

20

30

40

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になって 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、ピペラ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もよいアリール、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】

10

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、プロモ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もよいフェニル、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になって 4 - チオモルホリノ基、4 - 位置がメチルで置換されたピペラジノ基または 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】

20

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、プロモ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になって 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も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】

30

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 - プロモ - 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 - プロモ - 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、

40

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 - プロモ - 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 - プロモ - 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 - プロモ - 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 - プロモ - 2 - メトキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル

50

] - 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。

【 0 0 7 2 】

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、 10
 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、 20
 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 30
 、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。

【 0 0 7 3 】

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病、特に例えは結核菌（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・アビア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、を包含する細菌性疾病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 (I a) または式 (I b) 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。 40

【 0 0 7 4 】

さらに、本発明はマイコバクテリア疾病を包含する細菌性疾病の処置用薬品の製造のための、式 (I a) または式 (I b) 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。

【 0 0 7 5 】

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(*S. a phyllocoeci*)、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. pneumonia*)、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. influenza*)；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ーセ陰性ブドウ球菌(*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

【0079】

本発明の化合物は耐性細菌菌株に対して活性を示す。

【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複合体の亜単位の阻害にあり、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。

30

【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含まれる。

【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】

10

20

30

40

50

式(Ⅰa)または式(Ⅰb)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。

【0090】

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。

【0091】

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。

【0092】

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。

【0093】

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。

【0094】

(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、組み合わせて与えられる時には、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。

【0095】

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单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。

【0096】

式(Ⅰa)または式(Ⅰb)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)、天然セファロスポリン類(natural cephalosporins)、半合成セファロスポリン類(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(tetraacyclines)、アンヒドロテトラシクリン類(anthydrotetracyclines)、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、プラスチシジンS(blasticidin S)；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(gramicidins)、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 (amphomycin)、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 (variotin)；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)；フジシン酸；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)、フェネチシリソウ (phenethicillin potassium)、プロピシリソウ (propicillin)、カルベニシリソウ (carbenicillin) (ニナトリウム、フェニルナトリウム、インダニルナトリウム)、スルベニシリソウ (sulbenicillin)、チカルシリソウ (ticarcillin disodium)、メチシリソウ (methicillin sodium)、オキサシリソウ (oxacillin sodium)、クロキサシリソウ (cloxacillin sodium)、ジクロキサシリソウ (dicloxacillin)、フルクロキサシリソウ (flucloxacillin)、アムピシリソウ (ampicillin)、メズロシリソウ (mezlocillin)、ピペラシリソウ (piperacillin sodium)、アモキシリソウ (amoxicillin)、シクラシリソウ (cicloacillin)、ヘクタシリソウ (hectacillin)、スルバクタム・ナトリウム (sulbactam sodium)、タラムピシリソウ (talampicillin) 塩酸塩、バカムピシリソウ (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 (cephacetrile 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)、セフチゾキシム・ナトリウム (ceftizoxime 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)、セフタジジム (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)、ダウノルビシン(daunorubicin)塩酸塩、ドキソルビシン(doxorubicin)、アクラルビシン(aclarubicin)、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(gentamycin sulfate)、ジベカシン(dibekacin)、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)、アプラマイシン(apramycin)、シソミシン시스omicin)、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(kasugamycin)、ポリオキシン(polyoxin)、プラスチシジンS(blasticidin 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)、磷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(traceyloleandomycin)、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 sulfate)、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)、硫酸カプレオマイシン(capreomycin sulfate)、バイオマイシン(viomycin)、エンビオマイシン(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(lincomycin)、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)、ペシロシン(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(pyrrrolnitrin)、フォスフォマイシン(fosfomycin)、フシジン酸、ビコザマイシン(bicozamycin)、チアムリン(ti 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 26210 26211 26212 26213 26214 26215 26216 26217 26218 26219 26220 26221 26222 26223 26224 26225 26226 26227 26228 26229 262210 262211 262212 262213 262214 262215 262216 262217 262218 262219 262220 262221 262222 262223 262224 262225 262226 262227 262228 262229 2622210 2622211 2622212 2622213 2622214 2622215 2622216 2622217 2622218 2622219 2622220 2622221 2622222 2622223 2622224 2622225 2622226 2622227 2622228 2622229 26222210 26222211 26222212 26222213 26222214 26222215 26222216 26222217 26222218 26222219 26222220 26222221 26222222 26222223 26222224 26222225 26222226 26222227 26222228 26222229 262222210 262222211 262222212 262222213 262222214 262222215 262222216 262222217 262222218 262222219 262222220 262222221 262222222 262222223 262222224 262222225 262222226 262222227 262222228 262222229 2622222210 2622222211 2622222212 2622222213 2622222214 2622222215 2622222216 2622222217 2622222218 2622222219 2622222220 2622222221 2622222222 2622222223 2622222224 2622222225 2622222226 2622222227 2622222228 2622222229 26222222210 26222222211 26222222212 26222222213 26222222214 26222222215 26222222216 26222222217 26222222218 26222222219 26222222220 26222222221 26222222222 26222222223 26222222224 26222222225 26222222226 26222222227 26222222228 26222222229 262222222210 262222222211 262222222212 262222222213 262222222214 262222222215 262222222216 262222222217 262222222218 262222222219 262222222220 262222222221 262222222222 262222222223 262222222224 262222222225 262222222226 262222222227 262222222228 262222222229 2622222222210 2622222222211 2622222222212 2622222222213 2622222222214 2622222222215 2622222222216 2622222222217 2622222222218 2622222222219 2622222222220 2622222222221 2622222222222 2622222222223 2622222222224 2622222222225 2622222222226 2622222222227 2622222222228 2622222222229 26222222222210 26222222222211 26222222222212 26222222222213 26222222222214 26222222222215 26222222222216 26222222222217 26222222222218 26222222222219 26222222222220 26222222222221 26222222222222 26222222222223 26222222222224 26222222222225 26222222222226 26222222222227 26222222222228 26222222222229 262222222222210 262222222222211 262222222222212 262222222222213 262222222222214 262222222222215 262222222222216 262222222222217 262222222222218 262222222222219 262222222222220 262222222222221 262222222222222 262222222222223 262222222222224 262222222222225 262222222222226 262222222222227 262222222222228 262222222222229 2622222222222210 2622222222222211 2622222222222212 2622222222222213 2622222222222214 2622222222222215 2622222222222216 2622222222222217 2622222222222218 2622222222222219 2622222222222220 2622222222222221 2622222222222222 2622222222222223 2622222222222224 2622222222222225 2622222222222226 2622222222222227 2622222222222228 2622222222222229 26222222222222210 26222222222222211 26222222222222212 26222222222222213 26222222222222214 26222222222222215 26222222222222216 26222222222222217 26222222222222218 26222222222222219 26222222222222220 26222222222222221 26222222222222222 26222222222222223 26222222222222224 26222222222222225 26222222222222226 26222222222222227 26222222222222228 26222222222222229 262222222222222210 262222222222222211 262222222222222212 262222222222222213 262222222222222214 262222222222222215 262222222222222216 262222222222222217 262222222222222218 262222222222222219 262222222222222220 262222222222222221 262222222222222222 262222222222222223 262222222222222224 262222222222222225 262222222222222226 262222222222222227 262222222222222228 262222222222222229 2622222222222222210 2622222222222222211 2622222222222222212 2622222222222222213 2622222222222222214 2622222222222222215 2622222222222222216 2622222222222222217 2622222222222222218 2622222222222222219 2622222222222222220 2622222222222222221 2622222222222222222 2622222222222222223 2622222222222222224 2622222222222222225 2622222222222222226 2622222222222222227 2622222222222222228 2622222222222222229 26222222222222222210 26222222222222222211 26222222222222222212 26222222222222222213 26222222222222222214 26222222222222222215 26222222222222222216 26222222222222222217 26222222222222222218 26222222222222222219 26222222222222222220 26222222222222222221 26222222222222222222 26222222222222222223 26222222222222222224 26222222222222222225 26222222222222222226 26222222222222222227 26222222222222222228 26222222222222222229 262222222222222222210 262222222222222222211 262222222222222222212 262222222222222222213 262222222222222222214 262222222222222222215 262222222222222222216 262222222222222222217 262222222222222222218 262222222222222222219 262222222222222222220 262222222222222222221 262222222222222222222 262222222222222222223 262222222222222222224 262222222222222222225 262222222222222222226 262222222222222222227 262222222222222222228 262222222222222222229 2622222222222222222210 2622222222222222222211 2622222222222222222212 2622222222222222222213 2622222222222222222214 2622222222222222222215 2622222222222222222216 2622222222222222222217 2622222222222222222218 2622222222222222222219 2622222222222222222220 2622222222222222222221 2622222222222222222222 2622222222222222222223 2622222222222222222224 2622222222222222222225 2622222222222222222226 2622222222222222222227 2622222222222222222228 2622222222222222222229 26222222222222222222210 26222222222222222222211 26222222222222222222212 26222222222222222222213 26222222222222222222214 26222222222222222222215 26222222222222222222216 26222222222222222222217 26222222222222222222218 26222222222222222222219 26222222222222222222220 26222222222222222222221 26222222222222222222222 26222222222222222222223 26222222222222222222224 26222222222222222222225 26222222222222222222226 26222222222222222222227 26222222222222222222228 26222222222222222222229 262222222222222222222210 262222222222222222222211 262222222222222222222212 262222222222222222222213 262222222222222222222214 262222222222222222222215 262222222222222222222216 262222222222222222222217 262222222222222222222218 262222222222222222222219 262222222222222222222220 262222222222222222222221 262222222222222222222222 262222222222222222222223 262222222222222222222224 262222222222222222222225 262222222222222222222226 262222222222222222222227 262222222222222222222228 262222222222222222222229 2622222222222222222222210 2622222222222222222222211 2622222222222222222222212 2622222222222222222222213 2622222222222222222222214 2622222222222222222222215 2622222222222222222222216 2622222222222222222222217 2622222222222222222222218 2622222222222222222222219 2622222222222222222222220 2622222222222222222222221 2622222222222222222222222 2622222222222222222222223 2622222222222222222222224 2622222222222222222222225 2622222222222222222222226 2622222222222222222222227 2622222222222222222222228 2622222222222222222222229 26222222222222222222222210 26222222222222222222222211 26222222222222222222222212 26222222222222222222222213 26222222222222222222222214 26222222222222222222222215 26222222222222222222222216 26222222222222222222222217 26222222222222222222222218 26222222222222222222222219 26222222222222222222222220 26222222222222222222222221 26222222222222222222222222 26222222222222222222222223 26222222222222222222222224 26222222222222222222222225 26222222222222222222222226 26222222222222222222222227 26222222222222222222222228 26222222222222222222222229 262222222222222222222222210 262222222222222222222222211 262222222222222222222222212 262222222222222222222222213 262222222222222222222222214 262222222222222222222222215 262222222222222222222222216 262222222222222222222222217 262222222222222222222222218 262222222222222222222222219 262222222222222222222222220 262222222222222222222222221 262222222222222222222222222 262222222222222222222222223 262222222222222222222222224 262222222222222222222222225 262222222222222222222222226 262222222222222222222222227 262222222222222222222222228 262222222222222222222222229 2622222222222222222222222210 2622222222222222222222222211 2622222222222222222222222212 2622222222222222222222222213 2622222222222222222222222214 2622222222222222222222222215 2622222222222222222222222216 2622222222222222222222222217 2622222222222222222222222218 2622222222222222222222222219 2622222222222222222222222220 2622222222222222222222222221 2622222222222222222222222222 2622222222222222222222222223 2622222222222222222222222224 2622222222222222222222222225 2622222222222222222222222226 2622222222222222222222222227 2622222222222222222222222228 2622222222222222222222222229 26222222222222222222222222210 26222222222222222222222222211 26222222222222222222222222212 26222222222222222222222222213 26222222222222222222222222214 26222222222222222222222222215 26222222222222222222222222216 26222222222222222222222222217

amuline)、シッカニン(siccanin)である。

〔 0 0 9 8 〕

式 (Ia) または (Ib) の化合物と組み合わせうる他のマイコバクテリア剤は例えばリファムピシン (rifampicin) (=リファムピン (rifampin)) ; イソニアジド (isoniazid) ; ピラジンアミド (pyrazinamide) ; アミカシン (amikacin) ; エチオンアミド (ethionamide) ; モキシフロキサシン (moxifloxacin) ; エタムブトール (ethambutol) ; ストレプトマイシン (streptomycin) ; パラ - アミノサリチル酸 ; シクロセリン (cycloserine) ; カプレオマイシン (capreomycin) ; カナマイシン (kanamycin) ; チオアセトゾン (thioacetazone) ; PA-824 ; キノロン類 / フルオロキノロン類、例えばオフロキサシン (ofloxacin) 、シプロフロキサシン (ciprofloxacin) 、スバルフロキサシン (sparfloxacin) ; マクロリド類、例えばクラリスロマイシン (clarithromycin) 、クロファジミン (clofazimine) 、アモキシシリソ (amoxicilline) とクラブラン酸 ; リファマイシン類 (rifamycins) ; リファブチン (rifabutin) ; リファペンチン (rifapentine) である。

[0 0 9 9]

一般的製造

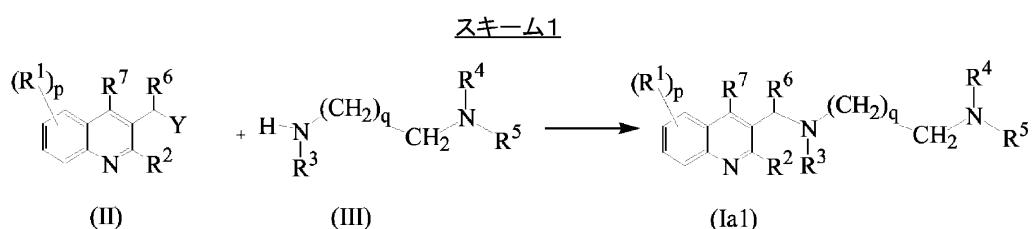
本発明に従う化合物は、各々が当業者に既知である段階の連続により一般的に製造する
ことができる。 20

[0 1 0 0]

以下で式(I a 1)により表示される、Zが式(a)の基であり、ここでXが-CH₂-である式(I a)の化合物は、以下の反応スキーム1に従い式(I I)の化合物を式(I I I)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 0 1]

【化 5】



【 0 1 0 2 】

(ここでYは脱離基、例えばプロモ、クロロ、ヒドロキシル、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)。Yがプロモである時には、反応は一般的に塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、Et₃N、の存在下でそして適當な溶媒、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。Yがヒドロキシである時には、反応は一般的にP(Ph)₃およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)またはアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)の存在下で適當な溶媒、例えばテトラヒドロフランの中で行われる。

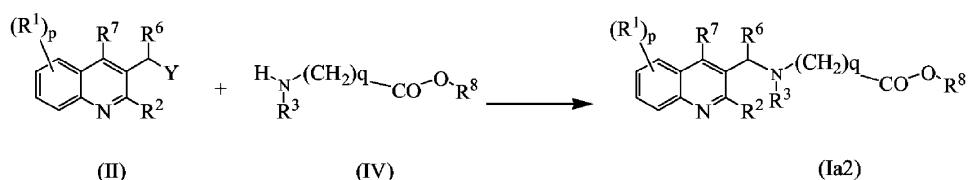
【 0 1 0 3 】

以下で式(Ⅰa2)により表示される、Zが式(Ⅰb)の基である式(Ⅰa)の化合物は、以下の反応スキーム2に従い式(Ⅱ)の化合物を式(Ⅳ)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 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

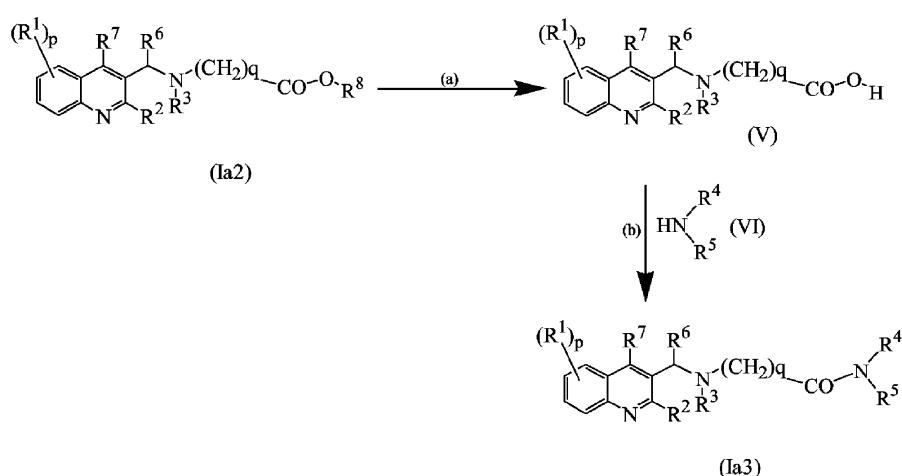
【0106】

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



【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の水性水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】

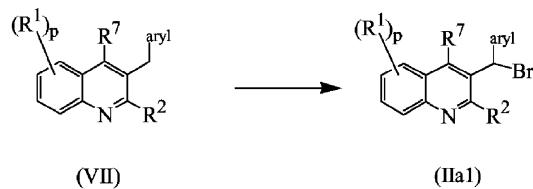
40

以下で式(IIa1)により表示される、R⁶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(VIII)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。

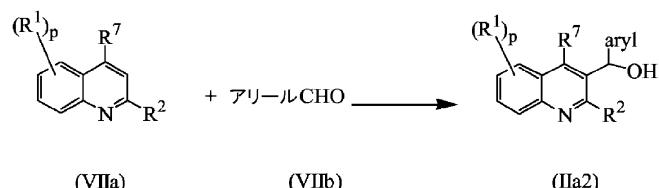
【0112】

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(VIIIa)の化合物と式(VIIIb)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



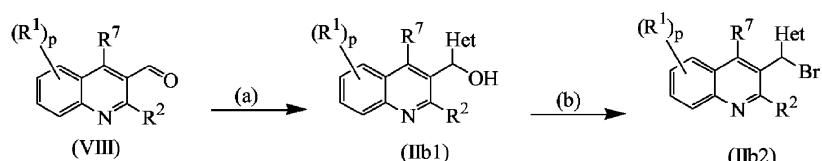
【0114】

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ブロモである式(II)の中間化合物は、以下の反応スキーム5aに従い式(VIII)の化合物の臭素化により製造することができる：

【0115】

【化10】

スキーム5a



【0116】

段階(a)において、式(VIII)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Hetと反応させてHet基の導入を行う。段階(b)において、ヒドロキシ基からブ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、例えば三臭化燐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。

【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】

10

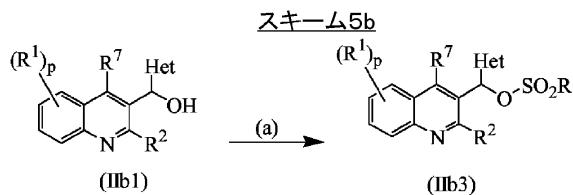
20

30

40

50

【化11】



【0119】

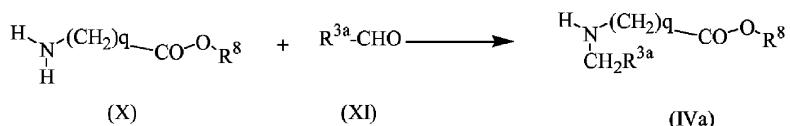
ヒドロキシ基からメシレートまたはトシレートエステル基への転化は例えば、塩基、例えばトリエチルアミン、の存在下におけるそして適当な溶媒、例えばジクロロメタン、の中でのそれぞれ塩化メタンスルホニルまたは塩化p-トルエンスルホニルを用いる化合物(IId1)の処置により行うことができる。

【0120】

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：

【0121】

【化12】

スキーム6

【0122】

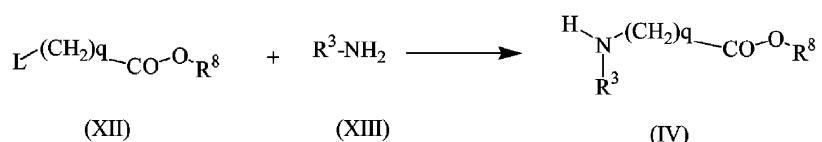
式(X)の化合物と式(XI)の化合物の反応は一般的にはシアノホウ水素化ナトリウムを用いて酸、例えば酢酸、の存在下で、そして適当な溶媒、例えばメタノール、の中で行われる。

【0123】

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：

【0124】

【化13】

スキーム7

【0125】

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。

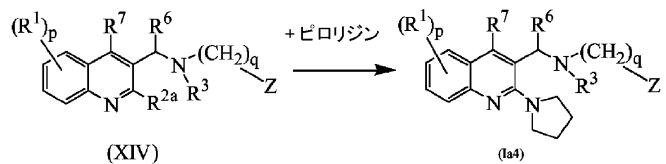
【0126】

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：

【0127】

【化14】

スキーム8



【0128】

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

【0129】

R^1 がハロ、例えばブロモ、である式(I)の化合物を、 $Pd(PPh_3)_4$ 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 $CH_3B(OH)_2$ または $(CH_3)_4Sn$ を用いる処理により、 R^1 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、 R^1 がハロ、例えばブロモである式(I)の化合物を、 $Pd(PPh_3)_4$ 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、 R^1 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

【0130】

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。

【0131】

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。

【0132】

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

【0133】

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】

【0134】

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-ヒドロキシベンズ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

【0135】

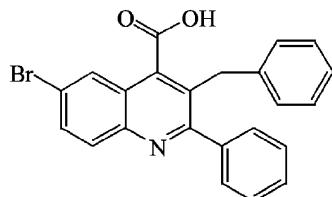
A. 中間化合物の製造

実施例 A 1

a) 中間体 1 の製造

【0136】

【化15】



10

【0137】

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 °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 °に加熱し、次に冷却そして酢酸で 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

【0138】

【化16】

20



【0139】

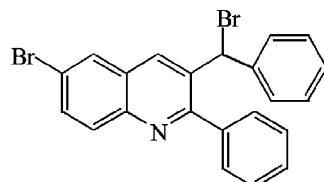
中間体 1 (1 5 g) のジフェニルエーテル (1 5 0 m l) 中混合物を 3 0 0 °において一晩にわたり攪拌した。生じた混合物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン : 1 0 0) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量： 3 . 0 g の中間体 2 (2 2 %) 。

30

c) 中間体 3 の製造

【0140】

【化17】



【0141】

40

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 C C l₄ (1 0 m l) 中混合物を 1 時間にわたり攪拌そして還流し、次に H₂O の中に注ぎそして C H₂C l₂ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (M g S O₄) 、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 %) 。

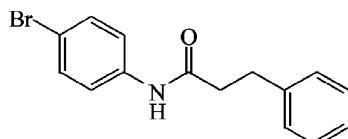
【0142】

実施例 A 2

a) 中間体 4 の製造

【0143】

【化18】



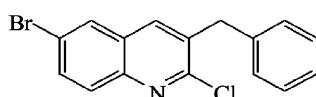
【0144】

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Et₃N(70ml)およびCH₂Cl₂(700ml)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NH₄OHの中に注ぎ、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を乾燥し(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。残渣(119.67g)をCH₂Cl₂の中に加えそして1N HClで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 107.67gの中間体4(87%)。

b) 中間体5の製造

【0145】

【化19】



10

20

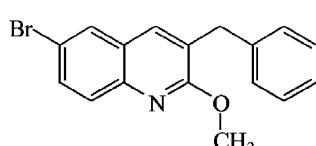
【0146】

反応を2回行った。POCl₃(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CH₂Cl₂で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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: 77.62gの中間体5(67%)。

c) 中間体6の製造

【0147】

【化20】



30

【0148】

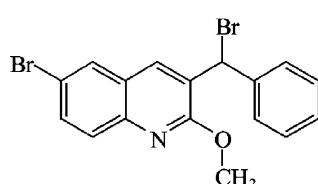
中間体5(0.233モル)のCH₃OH中30%CH₃ONa(222.32ml)およびCH₃OH(776ml)中の混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流し、次に氷の上に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: CH₂Cl₂/シクロヘキサン20/80そして次に100/0; 20-45μm)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 25gの中間体6(33%)。

40

d) 中間体7の製造

【0149】

【化21】



【0150】

50

中間体 6 (0.03モル)、1-ブロモ-2,5-ピロリジンジオン (0.03モル) および過酸化ジベンゾイル (0.1g) の CCl_4 (100ml) 中混合物を1時間にわたり攪拌しそして還流した。10% 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: 12.2g の中間体 7 (98%)。

【0151】

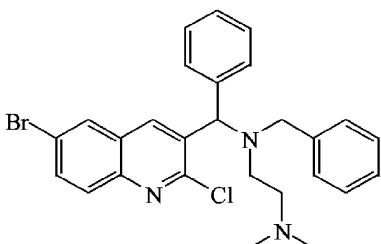
実施例 A 3

中間体 8 の製造

【0152】

【化22】

10



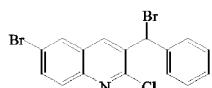
【0153】

中間体

【0154】

【化23】

20



【0155】

6-ブロモ-3-(ブロモ-フェニル-メチル)-2-クロロ-キノロン (A2.dと同様にして製造された) (0.0036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 (0.0036モル) および K_2CO_3 (0.0036モル) の CH_3CN (20ml) 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 (2.3g) 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 98/2; 70-200μm) 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: 0.4g の中間体 8。

30

【0156】

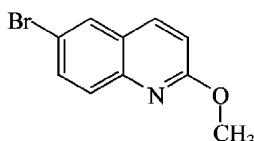
実施例 A 4

a) 中間体 9 の製造

【0157】

【化24】

40



【0158】

6-ブロモ-2-クロロキノリン (0.06モル) の CH_3OH 中 30% CH_3ONa (70ml) および CH_3OH (140ml) 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 (12.6g) 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 40/60; 15-35μm) 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: 7.5g

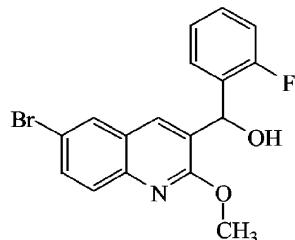
50

の中間体9。

b) 中間体34の製造

【0159】

【化25】



10

【0160】

1.6M 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 (90ml)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 (39.6ml)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 (11.1ml)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: 9.96g。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; 15-40μm)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: 2.52gの画分Aおよび0.75g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: 4.10gの中間体34 (45%)。

20

【0161】

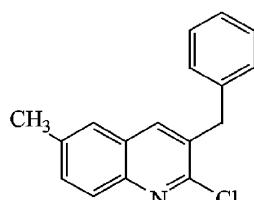
実施例A5

a) 中間体10の製造

【0162】

【化26】

30



【0163】

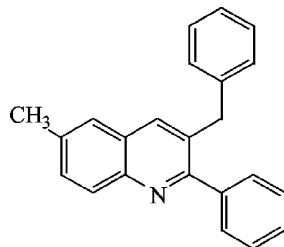
POCl₃ (327ml)を5においてDMF (120ml)にゆっくり加えた。添加完了後に、N-(4-メチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド (0.501モル)を加えた。混合物を80において一晩にわたり攪拌し、次に室温にしそして氷の上に注いだ。EtOAcを加えた。氷を加えながら混合物を1時間にわたり攪拌しそして次にEtOAcで抽出した。有機層を分離し、H₂Oで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 182.2gの中間体10。

40

b) 中間体11の製造

【0164】

【化27】



【0165】

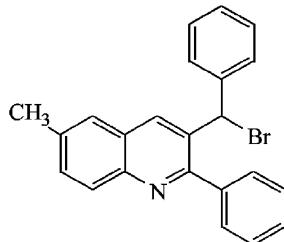
中間体10(0.0112モル)、フェニルボロン酸(0.034モル)、Pd(PPh₃)₄(0.0011モル)および2M Na₂CO₃(0.056モル)のDME(50ml)中混合物を90において攪拌し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(5g)をDIEから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 1g(29%)。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤: シクロヘキサン/EtOAc 90/10; 15-0μm)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 2gの中間体11(58%)。

c) 中間体12の製造

【0166】

【化28】

20



【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。

30

【0168】

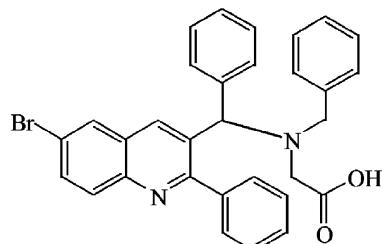
実施例A6

a) 中間体13の製造

【0169】

【化29】

40



【0170】

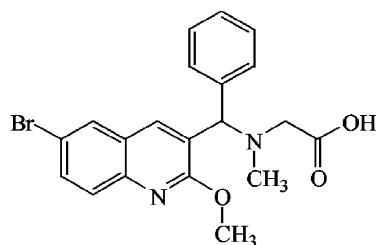
LiOH, H₂O(0.0035モル)を最終化合物146(B1.aに従い製造された)(0.0018モル)のTHF(10ml)およびH₂O(10ml)中混合物に加えた。混合物を60において一晩にわたり攪拌した。THFを蒸発させた。3N HClを加えた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 1gの中間体13(100%)。

b) 中間体14の製造

50

【0171】

【化30】



【0172】

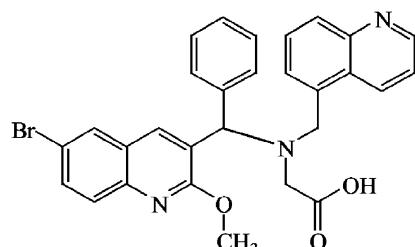
10

中間体13と同様な方法であるが最終化合物131(B2.aに従い製造された)から出発して中間体14が製造された。収量:中間体14(86%)。

c) 中間体15の製造

【0173】

【化31】



20

【0174】

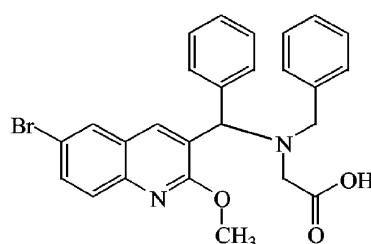
最終化合物145(B2.cに従い製造された)(0.0008モル)およびLiOH, H₂O(0.0026モル)のTHF(8ml)およびH₂O(2ml)中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、次に60°において12時間にわたり攪拌し、H₂Oの中に注いだ。pHが5になるまで5N HClを加えた。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量:0.45gの中間体15(97%)。

d) 中間体16の製造

30

【0175】

【化32】



【0176】

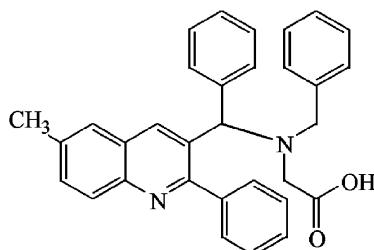
40

最終化合物137(B2.bに従い製造された)(0.0069モル)およびLiOH, H₂O(0.0143モル)のTHF(20ml)およびH₂O(20ml)中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、次に60°において24時間にわたり攪拌した。THFを蒸発させた。残渣をH₂O/3N HClの中に加えた。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:3gの中間体16(56%)。

e) 中間体17の製造

【0177】

【化33】



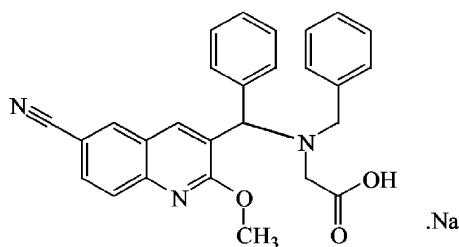
【0178】

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（10ml）およびH₂O（10ml）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。3N 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：0.3gの中間体17。 10

f) 中間体18の製造

【0179】

【化34】



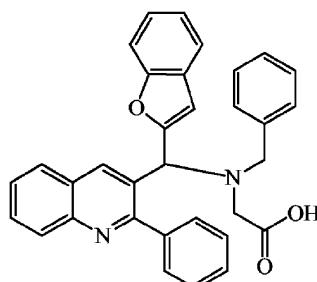
【0180】

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（20ml）およびTHF（20ml）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。3N 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：1.6gの中間体18（90%）。 20 30

g) 中間体37の製造

【0181】

【化35】



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（8ml）およびH₂O（8ml）中混合物を65において24時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。3N HClを加えた。混合物を乾固まで蒸発させた。収量：0.85gの中間体37（100%）。 6

【0183】

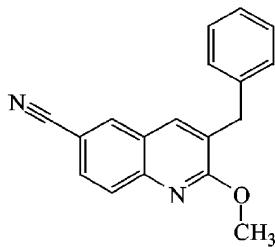
実施例A7

a) 中間体19の製造

【0184】

50

【化 3 6】



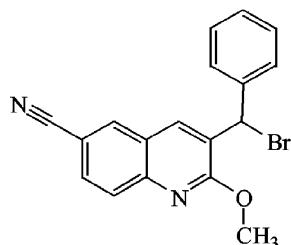
【 0 1 8 5 】

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(25ml)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、H₂O/エチレンジアミンの中に加えそしてCH₂Cl₂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。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:CH₂Cl₂)により精製した。濾液を乾固まで蒸発させた。収量:1.1gの中間体19(53%)。

b) 中間体 20 の製造

[0 1 8 6]

【化 3 7】



[0 1 8 7]

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(30ml)中混合物を80において3時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。H₂OおよびC₂H₂Cl₂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(3.5g)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 92/8; 15-40μm)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: 1.9gの中間体20(81%)。

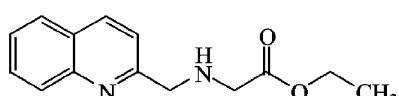
[0 1 8 8]

寒施例 A 8

a) 中間体 21 の製造

[0 1 8 9]

【化 3.8】



[0 1 9 0]

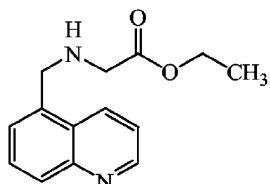
2-キノリンカルボキシアルデヒド(0.0019モル)エチルエステルグリシン塩酸塩(0.002モル)およびNaBH₃CN(0.0028モル)のCH₃OH(1ml)およびCH₃COOH(20ml)中混合物を室温において3時間にわたり攪拌し、H₂Oおよび10%K₂CO₃の中に注ぎそしてCH₂Cl₂/CH₃OHで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 15-40μm)により精製した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発

させた。収量：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 (0.5ml) のメタノール (80ml) 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% K₂CO₃ 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。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 / NH₄OH: 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】

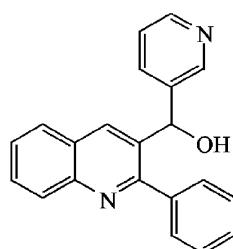
20

実施例 A 9

a) 中間体 22 の製造

【0194】

【化40】



30

【0195】

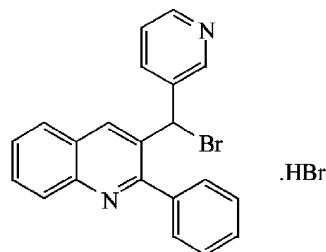
ヘキサン中 1.6 M nBuLi (0.0103モル) を-70において3-ブロモピリジン (0.0103モル) のジエチルエーテル (20ml) 中溶液にN₂下で加えた。混合物を-45にし、次に再び-70に冷却した。2-フェニル-3-キノリン-カルボキシアルデヒド (0.0008モル) のTHF (20ml) 中溶液を加えた。混合物を-70から室温において2時間にわたり攪拌した。H₂Oを加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルの中に加えた。混合物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄しそして50において真空下で乾燥した。収量：2.1 g の中間体 22 (79%)。

b) 中間体 23 の製造

【0196】

40

【化41】



【0197】

中間体22(0.0046モル)のPBr₃(3ml)およびトルエン(45ml)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:2.4gの中間体23(>100%)(融点:161)。

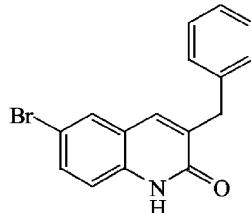
【0198】

実施例A10

a) 中間体24の製造

【0199】

【化42】



20

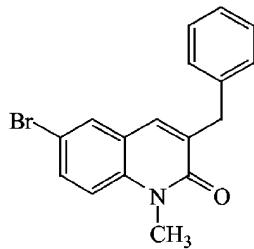
【0200】

中間体5(A2.bに従い製造された)(0.009モル)のHCl(6N)(50ml)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、H₂Oで、次にDIEPで洗浄し、そして乾燥した。収量:2.8gの中間体24。

b) 中間体25の製造

【0201】

【化43】



30

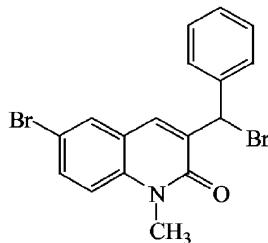
【0202】

中間体24(0.0089モル)、ICH₃(0.026モル)およびBTEAC(0.0044モル)のNaOH(40ml)およびTHF(30ml)中混合物を室温において一晩にわたり攪拌した。H₂Oを加えた。混合物をEtOAc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:1.5gの中間体25(79%)。

c) 中間体26の製造

【0203】

【化44】



【0204】

中間体25(0.0043モル)およびNBS(0.0048モル)の1,2-ジクロロエタン(25ml)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。収量：2gの中間体26。

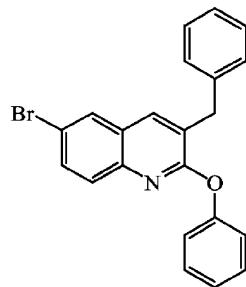
【0205】

実施例A11

a) 中間体28の製造

【0206】

【化45】



20

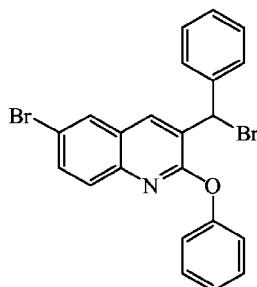
【0207】

フェノール(0.066モル)を一部分ずつ、60%NaH(0.069モル)の1,4-ジオキサン(200ml)およびDMF(80ml)中混合物に加え、次に中間体5(A2.bに従い製造された)(0.033モル)を加え、そして懸濁液を還流下で20時間にわたり加熱した。混合物を冷却しそして10%K₂CO₃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。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/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：7.3gの中間体28(57%)(融点：111)。

b) 中間体29の製造

【0208】

【化46】



40

【0209】

中間体28(0.0026モル)、NBS(0.0028モル)および過酸化ジベンゾイル(0.00005モル)の混合物を80において3時間にわたり攪拌し、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

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)。

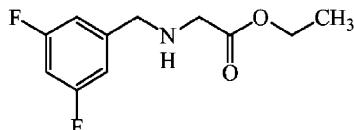
【0210】

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 (7 ml) 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 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。収量：0.58 g の中間体 30 (60%)。

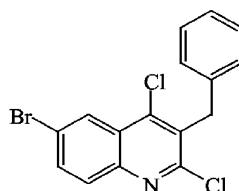
【0213】

実施例 A 1 3

a) 中間体 31 の製造

【0214】

【化48】



20

【0215】

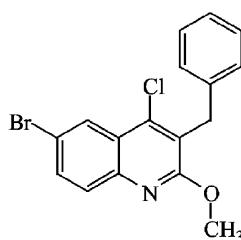
4-ブロモアニリン (0.011モル)、ベンジルマロン酸 (0.011モル) およびオキシ塩化燐 (10 ml) の混合物を 5 時間にわたり 80 に加熱し、次に乾固まで蒸発させた。残渣を水および CH_2Cl_2 の中に加え、塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：2.48 g の中間体 31 (62%)。

30

b) 中間体 32 の製造

【0216】

【化49】



40

【0217】

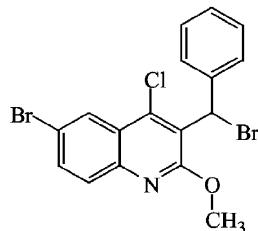
中間体 31 (0.011モル) およびナトリウムメトキシド (MeOH 中 30%、0.011モル) の MeOH 中混合物を還流下で 3 時間にわたり加熱し、次に室温に冷却しそして氷 / 水の中に注いだ。沈殿を濾別し、乾燥しそしてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / CH_2Cl_2 : 70 / 30) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：1.6 g の中間体 32 (40%)。

50

c) 中間体 3 3 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 (31ml) 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 (2.68g) 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: 2.4g の中間体 33 (85%) (融点: 117 °C)。

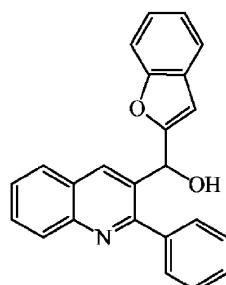
【0220】

実施例 A 1 4a) 中間体 3 5 の製造

20

【0221】

【化51】



30

【0222】

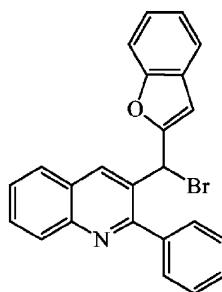
ヘキサン中 1.6M nBuLi (0.0257モル) を -70 °C においてベンゾフラン (0.0257モル) の THF (30ml) 中溶液にN₂ 流下で加えた。混合物を -70 °C において3時間にわたり攪拌した。2-フェニル-キノリン-3-カルバルデヒド (引用することにより本発明の内容となる米国特許出願公開 (2004) 第2004009976号明細書における教示に従い製造された) (0.0129モル) の THF (30ml) 中溶液を加えた。混合物を -70 °C において3時間にわたり攪拌し、次に氷上に -20 °C において注ぎそして EtOAc で抽出した。有機層を飽和水性 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: 3.75g の中間体 35 (83%) (融点: 184 °C)。

40

b) 中間体 3 6 の製造

【0223】

【化52】



【0224】

10

PBr₃ (0.0006モル)を室温において中間体35 (0.0005モル)のCH₂Cl₂ (5ml)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】

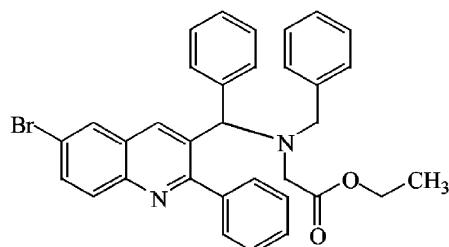
B. 最終化合物の製造

実施例B1

a) 化合物146の製造

【0226】

【化53】



【0227】

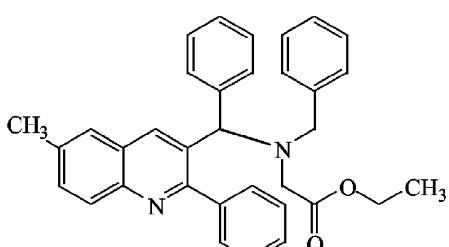
中間体3 (A1.cに従い製造された) (0.0004モル)、N-(フェニルメチル)グリシンエチルエステル (0.0008モル) およびK₂CO₃ (0.0013モル) のCH₃CN (6ml)中混合物を80°において一晩にわたり攪拌した。H₂Oを加えた。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.3g) をクロマシル (kromasil) 上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン/EtOAc 90/10; 10μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.165gの最終化合物146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

20

b) 化合物150の製造

【0228】

【化54】



【0229】

最終化合物146 (B1.aに従い製造された) (0.0007モル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.00007モル) および(C₆H₅)₄Sn (0.0014モル)のトルエン (8ml)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(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 0.165gの最終化合物150 (66%)。

40

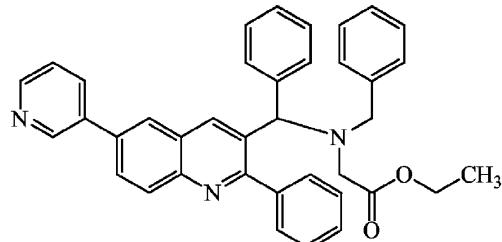
50

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 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: 0.109 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 (2 M、0.0027 モル) のジメチルグリコール (7 ml) 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: 62 mg の最終化合物 152 (21 %)。

20

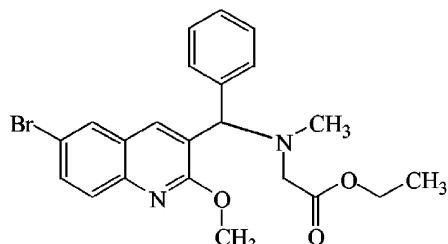
【0232】

実施例 B 2

a) 化合物 131 の製造

【0233】

【化56】



30

【0234】

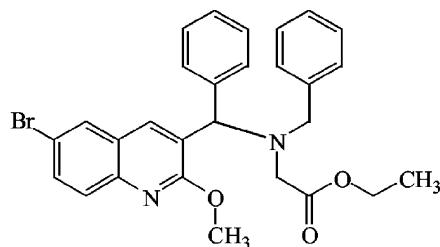
中間体 7 (A2. d に従い製造された) (0.24 ミリモル)、サルコシンエチルエ斯特ル塩酸塩 (0.24 ミリモル) および K₂CO₃ (0.24 ミリモル) の CH₃CN (5 ml) 中混合物を 80 ℃ において 18 時間にわたり攪拌した。混合物を冷却しそして水の中に注ぎそして CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 最終化合物 137 (100 %)。

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K₂CO₃(0.0014ミリモル)のCH₃CN(8ml)中混合物を80において一晩にわたり攪拌し、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(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; 15-40μm)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%)。

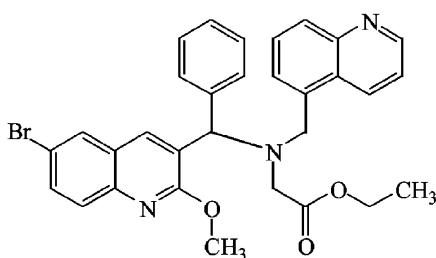
c) 化合物145の製造

【0237】

【化58】

10

20



【0238】

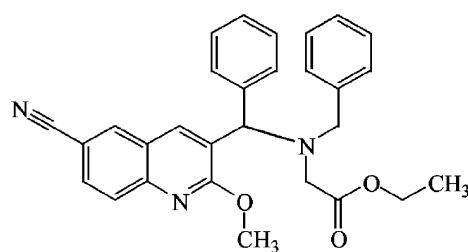
中間体7(A2.dに従い製造された)(0.0098モル)、中間体27(A8.bに従い製造された)(0.0098モル)およびK₂CO₃(0.0108ミリモル)のCH₃CN(80ml)中混合物を80において12時間にわたり攪拌した。溶媒を蒸発させた。混合物をCH₂Cl₂/H₂Oで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(5.4g)をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤勾配:CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2~99/1; 15-40μm)により2回精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.66gの最終化合物145(12%) (融点: 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K₂CO₃(0.008ミリモル)のCH₃CN(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

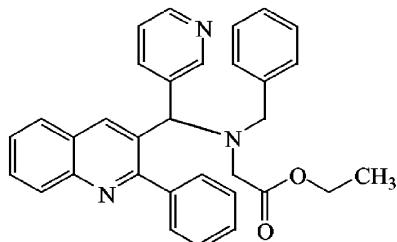
50

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 1-1 (74%) (融点: 148°)。

e) 化合物 129 の製造

[0 2 4 1]

【化 6 0 】



10

[0 2 4 2]

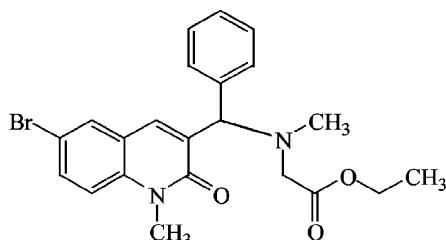
中間体23（A9.aに従い製造された）（0.0037モル）のN-（フェニルメチル）グリシンエチルエステル（7ml）中溶液を125℃において6時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却し、H₂Oの中に注ぎそしてEtOAcで抽出した。有機層をH₂Oで、次に飽和水性NaCl溶液で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量：0.4g。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン/EtOAc 60/40；15-40μm）により精製した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：2.65gの画分1および0.35gの画分2（19%）。画分1をCH₂Cl₂/ポリメルラブ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：0.32gの最終化合物129（18%）。

30

f) 化合物 153 の製造

[0 2 4 3]

【化 6 1】



30

[0 2 4 4]

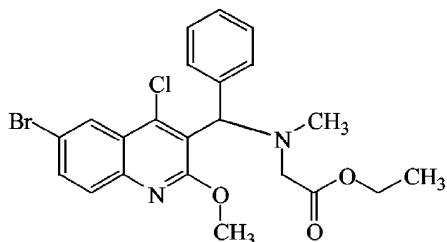
中間体 2 6 (A 1 0 . c に従い製造された) (0 . 0 0 1 2 モル) 、 N - メチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (0 . 0 0 1 9 モル) および K_2CO_3 (0 . 0 0 2 4 モル) の CH_3CN (1 5 m l) 中混合物を 8 0 ℃ において 6 時間にわたり攪拌した。溶媒を乾燥まで蒸発させた。残渣を H_2O および CH_2Cl_2 の中に加えた。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$) 、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0 . 4 6 g の最終化合物 1 5 3 。

18

g) 化合物 132 の製造

[0 2 4 5]

【化62】



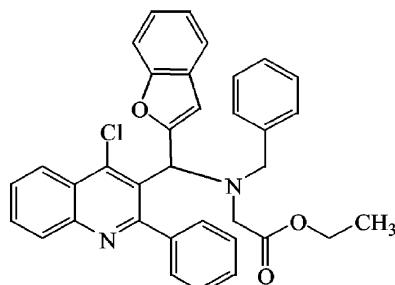
【0246】

中間体33 (A13.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K₂CO₃ (0.004モル) のCH₃CN (12ml) 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K₂CO₃ (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H₂OおよびEtOAcの中に加えた。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。残渣 (1.15g) 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; 15-40μm) 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: 0.68g の最終化合物132 (52%)。

h) 化合物130の製造

【0247】

【化63】



【0248】

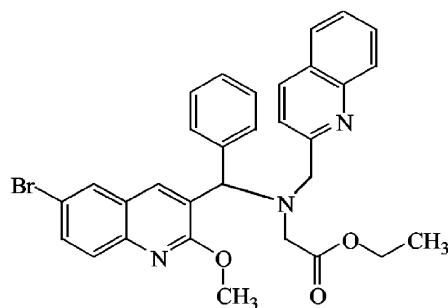
中間体36 (A14.bに従い製造された) (0.0056モル)、N-(フェニルメチル)グリシンエチルエステル (0.0171モル) およびK₂CO₃ (0.0171モル) のCH₃CN (50ml) 中混合物を18時間にわたり攪拌しそして還流し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (5g) をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン/EtOAc 90/10) により精製した。純粹画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.79g の最終化合物130 (27%)。

。

i) 化合物143の製造

【0249】

【化64】



10

20

30

40

50

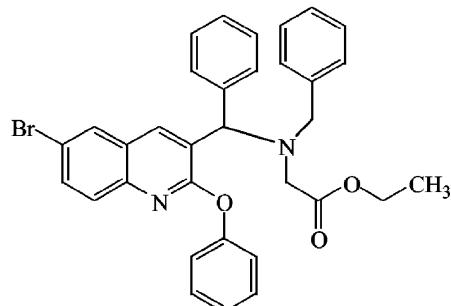
【0250】

最終化合物143はB2.cと同様な方法で中間体21から出発して製造された。

j) 化合物148の製造

【0251】

【化65】



10

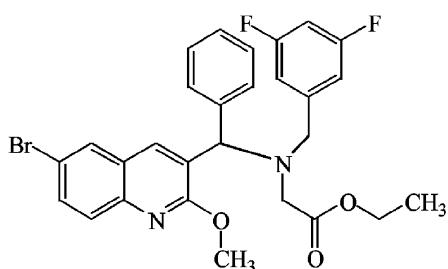
【0252】

最終化合物148はB2.cと同様な方法で中間体29から出発して製造された。

k) 化合物141の製造

【0253】

【化66】



20

【0254】

最終化合物141はB2.cと同様な方法で中間体30から出発して製造された。

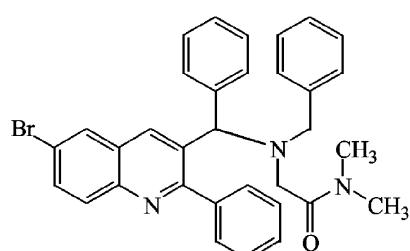
【0255】

30

実施例B3a) 化合物53の製造

【0256】

【化67】



40

【0257】

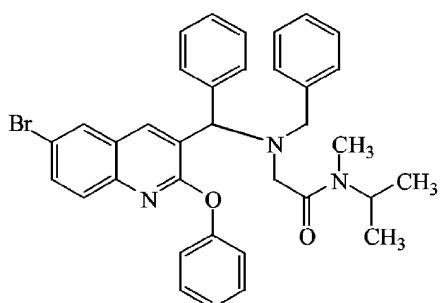
中間体13(A6.aに従い製造された)(0.0003モル)、ジメチルアニリン(0.0005モル)、EDCI(0.0005モル)、HOBT(0.0005モル)およびEt₃N(0.0005モル)のCH₂Cl₂/THF(8ml)中混合物を室温において3時間にわたり攪拌し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.2g)をDIEPから結晶化させた。沈殿を濾別そして乾燥した。収量: 0.053gの最終化合物53(融点: 110)。

b) 化合物30の製造

50

【0258】

【化68】



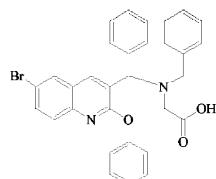
10

【0259】

中間体

【0260】

【化69】



20

【0261】

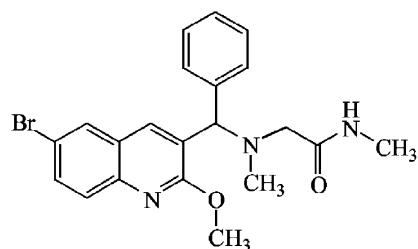
({ベンジル - [(6 - プロモ - 2 - フェノキシ - キノリン - 3 - イル) - フェニル - メチル] - アミノ } - 酢酸) (A 6 . c と同様な方法で製造された) (0 . 0 0 0 2 モル) 、 N - メチル - 2 - プロパンアミン塩酸塩 (0 . 0 0 0 3 モル) 、 E D C I (0 . 0 0 0 4 モル) および H O B T (0 . 0 0 0 4 モル) の C H ₂ C l ₂ (3 m l) および T H F (3 m l) 中混合物を室温において 12 時間にわたり攪拌し、次に H ₂ O および C H ₂ C l ₂ の中に注いだ。有機層を分離し、乾燥し (M g S O 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 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：最終化合物 30 (37 %) 。

30

c) 化合物 3 の製造

【0262】

【化70】



40

【0263】

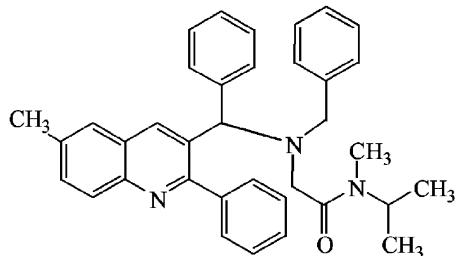
中間体 14 (A 6 . b に従い製造された) (0 . 0 0 0 2 モル) 、メチルアミン塩酸塩 (0 . 0 0 0 2 モル) 、 E D C I (0 . 0 0 0 3 モル) および H O B T (0 . 0 0 0 3 モル) の C H ₂ C l ₂ (2 m l) 、 T H F (2 m l) およびトリエチルアミン (0 . 1 m l) 中混合物を室温において 12 時間にわたり攪拌し、次に H ₂ O の中に注ぎそして C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 1 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 : C H ₂ C l ₂ 1 0 0 ~ C H ₂ C l ₂ / C H ₃ O H 9 0 / 1 0 ; 5 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 . 0 6 3 g の最終化合物 3 (62 %) (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 〕

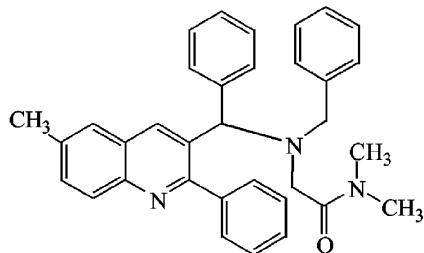
中間体 1 7 (A 6 . e に従い製造された) (0 . 0 0 0 8 モル)、N - メチル - 2 - プロパンアミン (0 . 0 0 1 モル)、E D C I (0 . 0 0 1 2 モル) および H O B T (0 . 0 0 1 2 モル) の C H ₂ C l ₂ (5 m l) および T H F (5 m l) 中混合物を室温において 1 2 時間にわたり攪拌し、H ₂ O および C H ₂ C l ₂ の中に注ぎ、次に 5 分間にわたり攪拌した。有機層を分離し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 4 2 g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : C H ₂ C l ₂ / C H ₃ O H 9 9 / 1 ; 5 μ 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 . 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 $^{\circ}$) 。

20

e) 化合物 4, 5 の製造

[0 2 6 6]

【化 7.2】



30

[0 2 6 7]

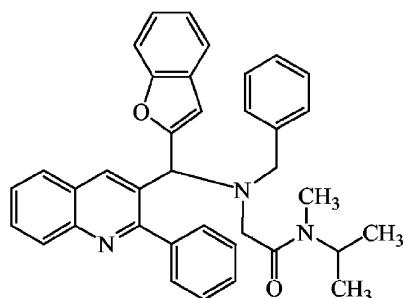
中間体17 (A6.eに従い製造された) (0.0002モル)、ジメチルアミン (0.0003モル)、Et₃N (0.0004モル)、EDCI (0.0003モル) およびHOBt (0.0003モル) のCH₂Cl₂ (2ml) およびTHF (2ml) 中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.1g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH 99/1; 10 μm) により精製した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.056g の画分A および 0.1g 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: 0.055g の最終化合物45 (52%)。

40

f) 化合物 3-6 の製造

【 0 2 6 8 】

【化73】



【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-ブロパンアミン (0.0004モル)、EDCI (0.0006モル) およびHOBt (0.0006モル) のCH₂Cl₂ (5ml) およびTHF (5ml) 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CH₂Cl₂で抽出し、次に濾過した。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 (0.12g) 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 100 / 0 ~ 98 / 2; 5μm) 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: 0.073g の最終化合物36 (33%)。

【0270】

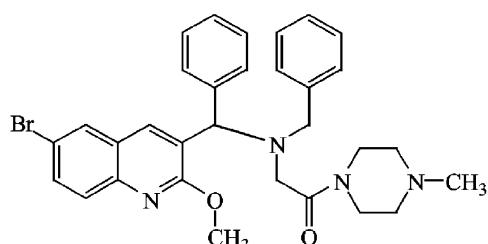
20

実施例B4

a) 化合物104の製造

【0271】

【化74】



30

【0272】

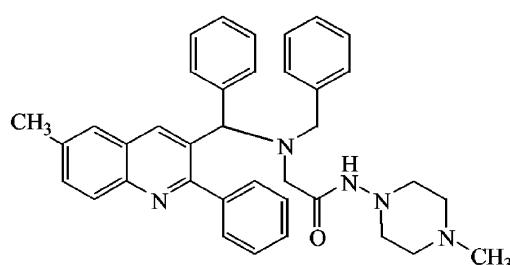
中間体16 (A 6. d に従い製造された) (0.0006モル)、1-メチルピペラジン (0.0009モル)、EDCI (0.0009モル) およびHOBt (0.0009モル) のCH₂Cl₂ (8ml) およびTHF (8ml) 中混合物を室温において1時間にわたり攪拌し、次にH₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.4g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 / 5; 5μm) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣をDipe / 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: 0.107g の最終化合物104 (31%) (融点: 152)。

40

b) 化合物69の製造

【0273】

【化75】



50

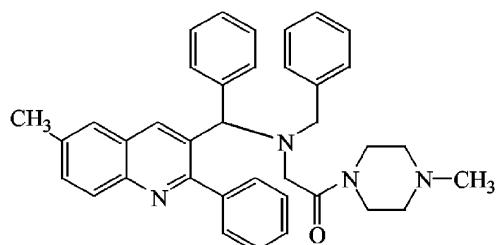
【0274】

中間体17 (A6.eに従い製造された) (0.0002モル)、4-メチルピペラジンアミン (0.0002モル)、EDCI (0.0003モル) およびHOBt (0.0003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、次に乾固まで蒸発させた。残渣をEtOHの中に加えた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量 0.3g。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: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 95 / 5 / 0.1; 10 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: 0.082g の画分A (34%) および0.03g 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: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 98 / 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: 0.05g の最終化合物69 (21%)。 10

c) 化合物72の製造

【0275】

【化76】



20

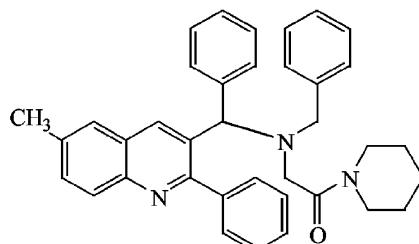
【0276】

中間体17 (A6.eに従い製造された) (0.0021モル)、N-メチルピペラジン (0.0003モル)、EDCI (0.0033モル) およびHOBt (0.0033モル) のCH₂Cl₂ (2ml) およびTHF (2ml) 中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、H₂Oの中に注ぎそして次に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 (0.1g) 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 96 / 4 / 0.1; 10 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: 0.06g の画分A および 0.007g 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: 0.056g の最終化合物72 (48.5%)。 30

d) 化合物66の製造

【0277】

【化77】



40

【0278】

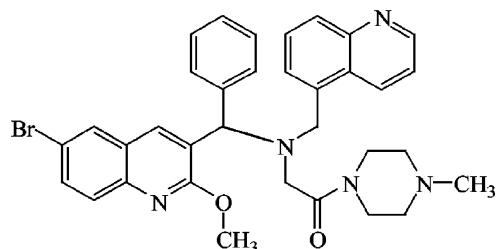
中間体17 (A6.eに従い製造された) (0.0008モル)、ピペリジン (0.001モル)、EDCI (0.0012モル) およびHOBt (0.0012モル) のCH₂Cl₂ (5ml) およびTHF (5ml) 中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.46g) をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH 99 / 1; 5 μm) により精製 50

した。2つの画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.094gの画分Aおよび0.048g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：0.094gの最終化合物66(21%)(融点：78)。

e) 化合物114の製造

【0279】

【化78】



10

【0280】

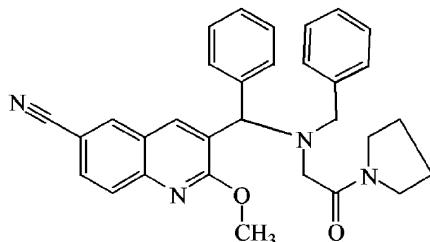
中間体15(A6.cに従い製造された)(0.0001モル)、N-メチルピペラジン(0.0002モル)、EDCI(0.0002モル)およびHOBT(0.0002モル)のCH₂Cl₂(3ml)およびTHF(3ml)中混合物を室温において12時間にわたり攪拌し、H₂O/CH₂Cl₂の中に注いだ。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.11g)をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 5μm)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルと共に乾燥した。収量:0.062gの最終化合物114(55%)。

20

f) 化合物122の製造

【0281】

【化79】



30

【0282】

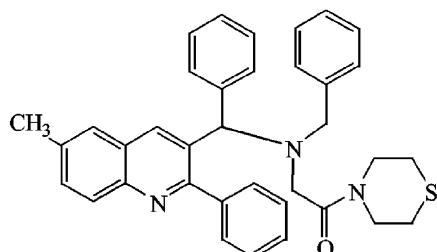
中間体18(A6.fに従い製造された)(0.0004モル)、ピロリジン(0.006モル)、EDCI(0.0006モル)およびHOBT(0.0006モル)のCH₂Cl₂(4ml)およびTHF(4ml)中混合物を室温において18時間にわたり攪拌した。H₂OおよびCH₂Cl₂を加えた。混合物を濾過した。濾液を蒸発させた。残渣をクロマシル上のカラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 10μm)により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.14g)をジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿を濾別しそして50において真空下で乾燥した。収量:0.068gの最終化合物122(32%)(融点:161)。

40

g) 化合物70の製造

【0283】

【化 8 0】



【0284】

中間体 17 (A 6. e に従い製造された) (0.0008 モル)、チオモルホリン (0.001 モル)、EDCI (0.0012 モル) および HOBt (0.0012 モル) の CH₂Cl₂ (5 ml) および THF (5 ml) 中混合物を室温において 12 時間にわたり攪拌し、H₂O および CH₂Cl₂ 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 (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.48 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 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 (0.117 g) を DIP 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: 0.029 g の最終化合物 70 (25%) (融点: 144)。

【0285】

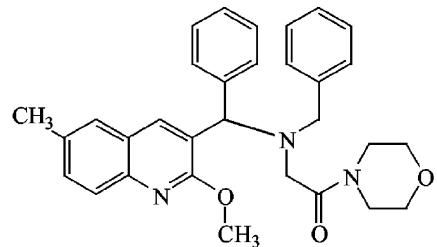
実施例 B 5

20

化合物 59 の製造

【0286】

【化 8 1】



30

【0287】

最終化合物 105 (B 4. a に従い製造された) (0.0002 モル)、メチルボロン酸 (0.0005 モル)、Pd (PPh₃)₄ (0.00002 モル) および 2 M Na₂CO₃ (0.0011 モル) の DME (2.9 ml) 中混合物を 90 において 6 時間にわたり攪拌し、次に室温に冷却した。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て、0.238 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: CH₂Cl₂ / CH₃OH 99/1; 10 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: 0.08 g の画分 A および 0.06 g の画分 B。画分 B を DIP E から結晶化させた。沈殿を濾別しそして乾燥した。収量: 0.047 g の最終化合物 59 (33%) (融点: 126)。

40

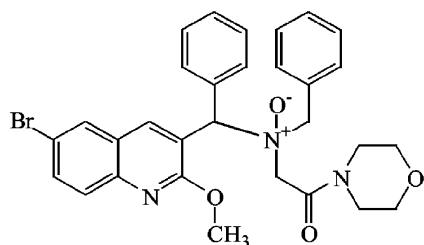
【0288】

実施例 B 6

化合物 154 の製造

【0289】

【化82】



【0290】

3-クロロベンゼンカルボペルオキソ酸(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CH₂Cl₂(7ml)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、H₂Oの中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。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(0.3g)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 100/0~98/2; 5μm)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:0.07gの画分Aおよび0.013gの最終化合物154(4%)。

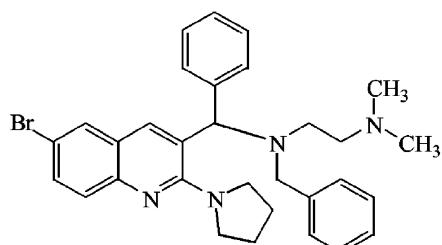
【0291】

実施例B7

化合物29の製造

【0292】

【化83】



【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(0.5ml)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:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 10μm)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:0.08gの中間体29(58%)。

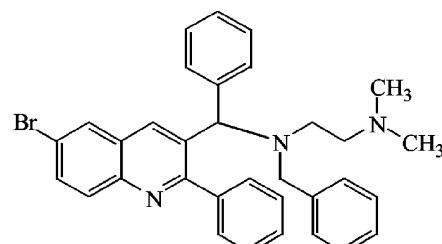
【0294】

実施例B8

a) 化合物51の製造

【0295】

【化84】



【0296】

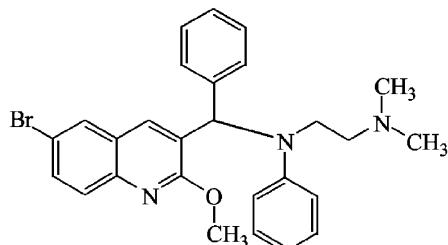
中間体3(A1.cに従い製造された)(0.0006モル)、N,N-ジメチル-N'-(フェニルメチル)-1,2-エタンジアミン(0.0009モル)およびK₂CO₃50

$_{3}$ (0.0009モル)のCH₃CN (6ml)中混合物を80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。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、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:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.5; 20μm)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K₂CO₃(0.0018モル)のCH₃CN(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CH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過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:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40μm)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DIEから結晶化させた。沈殿を濾別そして乾燥した。収量: 0.03gの最終化合物18(融点: 120)。

20

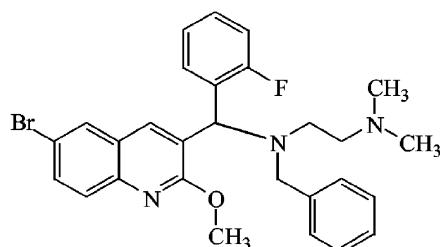
【0299】

実施例B9

化合物22の製造

【0300】

【化86】



30

【0301】

DIAE(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PPh₃(0.0027モル)のTHF(15ml)中混合物にN₂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、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(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:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40μm)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:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 10μm)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

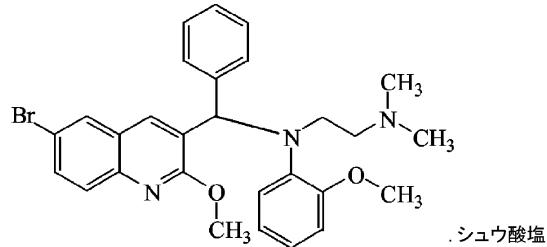
【0302】

実施例 B 1 0

a) 化合物 2 0 の製造

【0303】

【化 8 7】



. シュウ酸塩

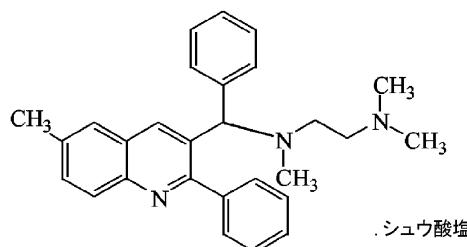
【0304】

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 H ₂ O および C H ₂ C l ₂ の中に加えた。有機層を分離し、乾燥し (M g S O ₄) 、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 : C H ₂ C l ₂ / C H ₃ O H / N H ₄ O H 9 5 / 5 / 0 . 1 ; 1 0 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。残渣 (0 . 0 8 4 g) を C H ₃ C O C H ₃ 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) 。

b) 化合物 3 7 の製造

【0305】

【化 8 8】



. シュウ酸塩

【0306】

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 H ₂ O および C H ₂ C l ₂ の中に加えた。有機層を分離し、乾燥し (M g S O ₄) 、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 : C H ₂ C l ₂ / C H ₃ O H / N H ₄ O H 9 5 / 5 / 0 . 1 ; 1 0 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。残渣 (0 . 0 8 4 g) を C H ₃ C O C H ₃ 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) 。

【0307】

実施例 B 1 1

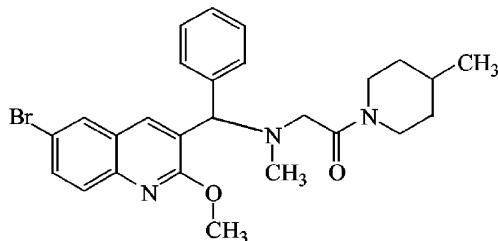
a) 化合物 8 3 の製造

【0308】

30

40

【化89】



【0309】

中間体14 (A6.bに従い製造された) (0.17ミリモル)、4-メチルピペリジン (0.255ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.255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 (0.03g、0.255ミリモル) のTHF/CH₂Cl₂ (1:1、4ml) 中混合物を室温において12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5μm、250×20mm、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%)。

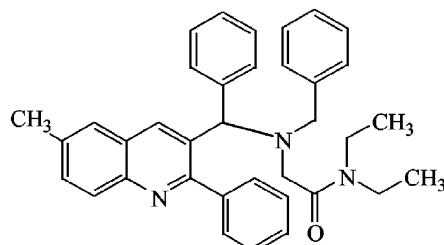
b) 化合物47の製造

【0310】

【化90】

10

20



【0311】

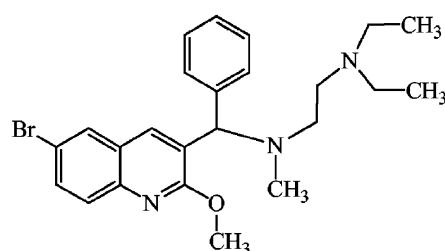
中間体17 (A6.eに従い製造された) (0.15ミリモル)、ジエチルアミン (0.225ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.225ミリモル) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.255ミリモル) のTHF/CH₂Cl₂ (1:1、4ml) 中混合物を室温において12時間にわたり攪拌した。混合物を水の中に注ぎそして有機層を分離した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (クロマシル5μm、250×20mm、CH₂Cl₂:100~CH₂Cl₂/MeOH; 95:5) により精製した。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 最終化合物47 (44%)。

30

c) 化合物2の製造

【0312】

【化91】



40

【0313】

中間体7 (A2.dと同様にして製造された) (0.25ミリモル)、N,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン (0.25ミリモル) および炭酸カリウム (0.25ミリモル) のアセトニトリル (5ml) 中混合物を80において18時間にわたり攪拌

50

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 μ m、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 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】

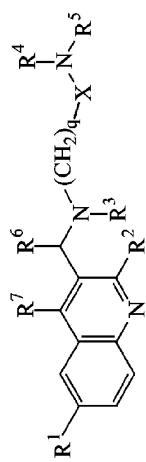
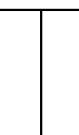
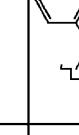
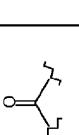
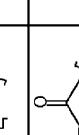
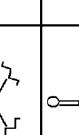
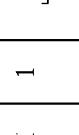
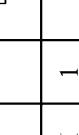
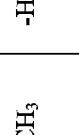
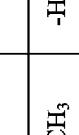
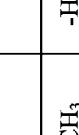
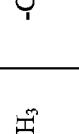


表1

化合物実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的性質: 融点 (°C)
1 B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	
2 B11.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -	
3 B3.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-H	-CH ₃	-CH ₂ -	190°C
4 B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	
5 B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -	
6 B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -	

【0 3 1 6】

【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	物理的性質： 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

【0 3 1 7】

10

20

30

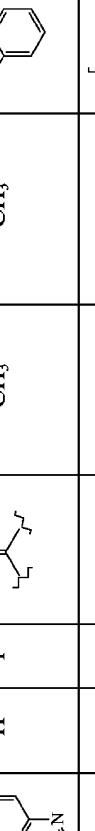
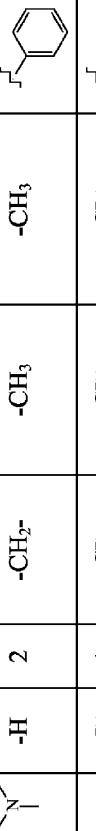
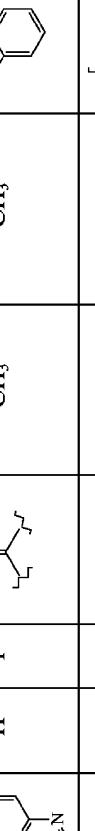
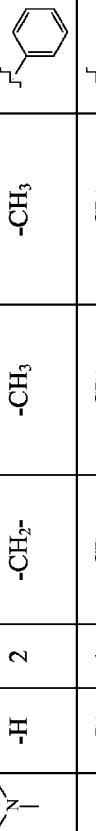
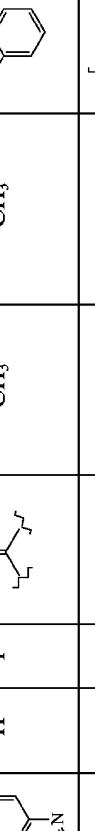
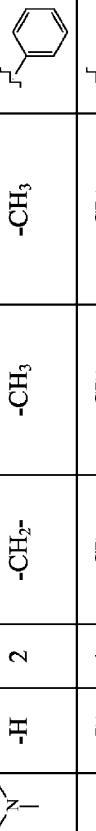
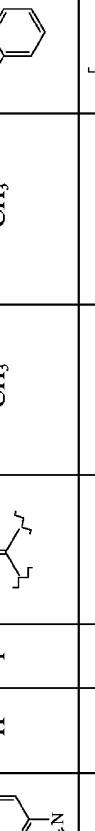
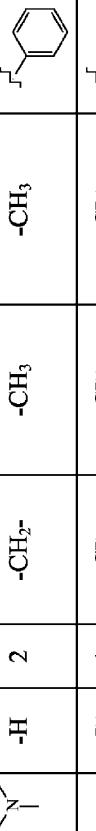
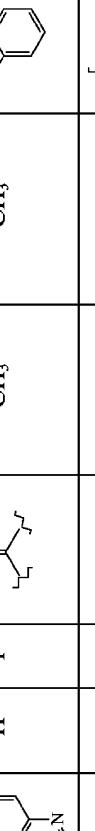
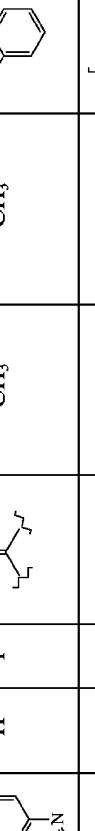
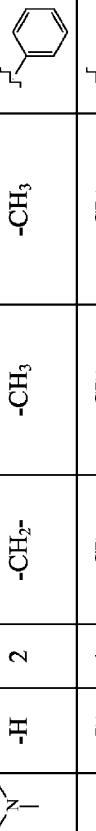
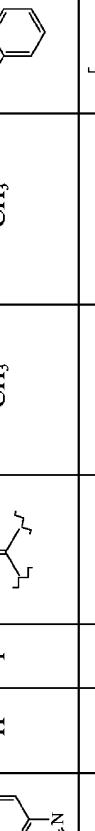
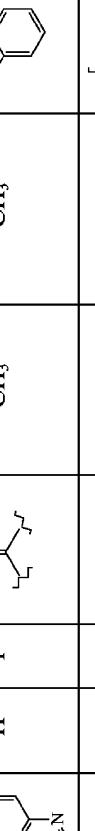
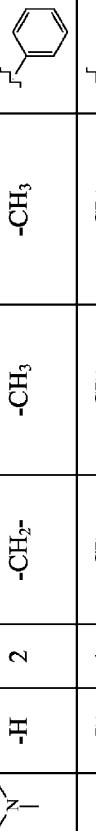
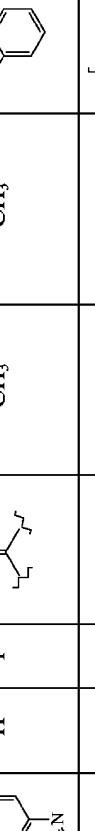
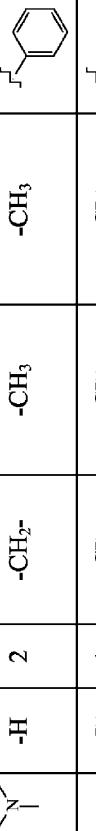
40

【表3】

化合物実施例番号	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	-CH ₃	-
17 B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		-
18 B8b	-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】

【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	物理的性質: 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		
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2		-CH ₂ -	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1		-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】

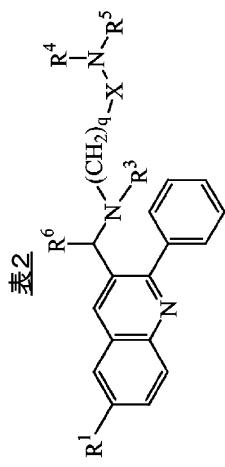
10

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	物理的性質：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		

【0 3 2 0】

10

20

30

40

【表 6】

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理的性質：融点(°C)
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₃		シユウ酸塩: 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	物理的性質: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			

【0322】

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	物理的性質： 融点 (°C)
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃			
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃			
51	B8.a	-Br		1		-CH ₂	-CH ₃		
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1			-CH ₃		110°C

【0 3 2 3】

10

20

30

40

【表9】

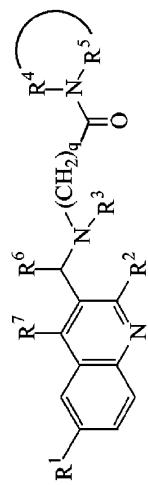


表3

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ -N- R ⁵	R ⁶	物理的性質： 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			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	R ⁶	物理的性質： 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	B4d	-CH ₃			-H	1			78°C
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			

【0325】

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 ⁵)	R ⁶	物理的性-タ: 融点 (°C)
69	B4.b	-CH ₃			-H	1			
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			
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 】

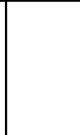
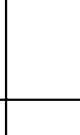
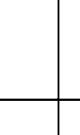
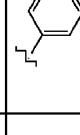
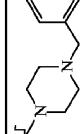
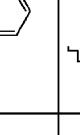
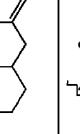
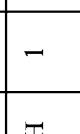
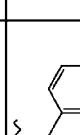
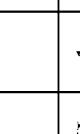
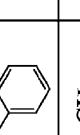
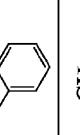
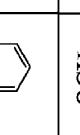
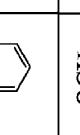
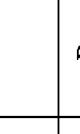
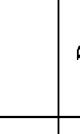
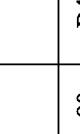
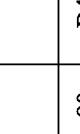
10

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 ⁴ N(R ⁵)	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			
81	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			88°C
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】

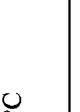
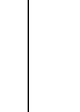
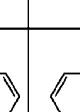
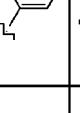
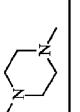
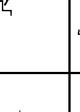
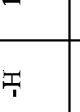
10

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 ⁴ (R ⁵)	R ⁶	物理的性質： 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】

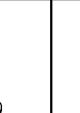
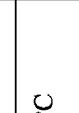
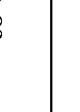
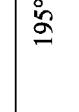
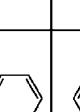
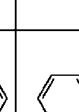
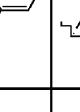
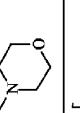
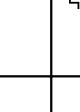
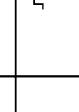
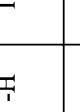
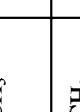
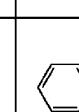
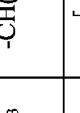
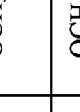
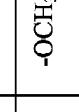
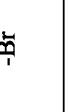
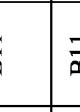
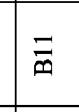
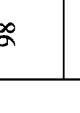
10

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 ⁴	R ⁶	物理的性質： 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				
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C	
										142°C

【0 3 2 9】

10

20

30

40

【表 15】

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ (R ⁵)	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			

【0330】

10

20

30

40

【表 1 6】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理的性質: 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 ⁴ (R ⁵)	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			
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			

【0332】

10

20

30

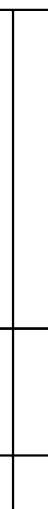
40

【表 1 8 】

化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理的性質：	
								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 】

【表 1 9】

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理的性質： 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】

【表 20】

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理的性質： 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	

【0335】

【表 2 1】

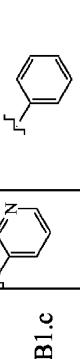
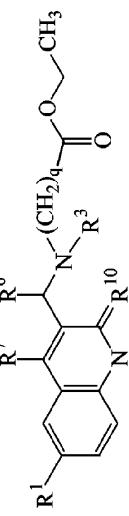
化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理 $\bar{\pi}$ -タ: 融点(°C)
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

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 $\bar{\pi}$ -タ: 融点(°C)
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O	

【0 3 3 6】

10

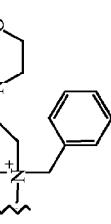
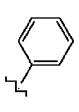
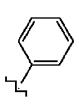
20

30

40

【表 2 2】

表6

化合物番号	実施例番号	R^1	R^2	R^6	R^7	物理的性-タ: 融点 (°C)
		L	L			
154	B6	-Br	-OCH ₃		-H	

【0337】

40

C. 分析データ

多くの化合物に関して、融点またはLCMSデータのいずれかが記録された。

【0338】

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（Leica VMHB Koehler bank）を用いて得られた。融点は補正されていない。

【0339】

2. LCMS 条件方法 1 :

LCMSを行った（クロマシルC18（インターチム（Interchim）、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/1); 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(インターフィム、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/1); 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)。

【0341】

方法3:

LCMSを行った(サンファイア(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/1); 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)。

【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)。

【0343】

【表 2 3】

表2 : 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

【0 3 4 5】

【表 25】

化合物番号	LCMS 親ピーク (M ⁺)	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 (M ⁺)	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

30

【0347】

D. 薬理学的実施例

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

【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 μl のミドルブルック (Middelbrook) (1×) プロス培地を充填した。引き続き、化合物の培液 (10 × 最終試験濃度) を 25 μl 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 倍希釀をカラム 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.)、ホプキンソン、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 回の希釀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 (1×) プロス培地中に 100 μl 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 ℃ 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 μl 量で加えそしてプレートをさらに 24 時間にわたり 37 ℃ 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つい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 BS A 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、ホブキンソン、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) 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 において 48 時間にわたり湿った 5 % CO₂ 霧囲気 (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 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 (Biosearch)) 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】

【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ピ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	-

10

20

30

【0353】

【表 2 8】

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

【0 3 5 4】

【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30】

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

【0356】

【表31】

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

【0357】

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つい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・プロス (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 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 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 T C I D₅₀ を検知し、ここで T C I D₅₀ 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 T C I D₅₀ 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 : I C₉₀ 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 B S A が補充された 180 μl 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 × 最終試験濃度) を 45 μl 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 μl 中の 45 μl) をカラム 2 からカラム 11 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 T C I D₅₀) を、2.8 × ミュエラー-ヒントン・プロス培地中に 100 μl 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 において 24 時間にわたり通常の雰囲気 (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 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、レスザリン (resazurin) (0.6 mg / ml) を全てのウエルに接種 3 時間後に 20 μl 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。I C₉₀ (μg / 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

【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 N C C L S 標準^{*} に従う標準的寒天希釈方法を行うことにより、M I C₉₉ 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。^{*} C l i n i c a l l a b o r a t o r y s t a n d a r d i n s t i t u t e . 2 0 0 5 . M e t h o d s f o r d i l u t i o n A n t i m i c r o b i a l s u s c e p t i b i l i t y t e s t s f o r b a c t e r i a t h a t g r o w s A e r o b i c a l l y : a p p r o v e d s t a n d a r d - s i x t h e d i t i o n

30

【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プロス微量希釈方法^{*} 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 (M R S A) に関する時間死滅検定では、黄色ブドウ球菌および M R S A の出発接種物はミュエラー-ヒントン・プロス中の 10⁶ CFU / ml である。抗細菌性化合物を M I C (すなわち、マイクロタイタープレート内で測定される I C₉₀) 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 においてインキュベートした。0、4、24、および 48 時間の

40

50

インキュベーション後に、殺菌性P B S 中での順次希釈(10⁻¹ ~ 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 μl)による生存数測定用に試料を取り出す。プレートを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。1ml当たりのlog₁₀CFU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。殺細菌効果は一般的に未処置接種物と比べて1ml当たりのCFU数における3-log₁₀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)

【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(ATCC29213)株を100ml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(300rpm)インキュベートすることにより検定を行う。OD_{405nm}を測定しそしてCFU/mlを計算する。培養物を1×10⁶CFU/mlに希釈し(ATP測定用の最終濃度:1ウエル当たり1×10⁵CFU 100μl)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IC₉₀)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300rpm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0.6ml細菌懸濁液を使用しそして新しい2mlのエッペンドルフ・チューブを加える。0.6ml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カン・アセント・ラブシステムズ(LuminoScan Ascent Lab systems))を30℃まで暖める。1つのカラム(=6ウエル)に100μlの同じ試料を充填する。100μl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ウエルに加える。ルミネセンスを1秒間にわたり測定する。

【0362】

【表32】

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 (μg/ml)。

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	
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											

【0363】

10

20

30

【表33】

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		

【0364】

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はメチシリソ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。

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・ジヨルジュ
 フランス・エフ - 2 7 1 0 6 バルドレユイルセーデクス・ビーピー 6 1 5 ・カンパスマグエルモン
 ・アディビジョンオブジヤンセン - 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ユーチカル内
- (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 バルドレユイルセーデクス・ビーピー 6 1 5 ・カンパスマグエルモン
 ・アディビジョンオブジヤンセン - 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ユーチカル内
- (72)発明者 パスキエ , エリザベト・テレーズ・ジヤンヌ
 フランス・エフ - 2 7 1 0 6 バルドレユイルセーデクス・ビーピー 6 1 5 ・カンパスマグエルモン
 ・アディビジョンオブジヤンセン - 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ユーチカル内
- (72)発明者 アンドリース , ケンラート・ジヨゼフ・ロデビーク・マルセル
 ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トゥルンホウトセベーグ 3 0 ・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・トゥルンホウトセベーグ 3 0 ・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 (JP , A)
 国際公開第2 0 0 4 / 0 1 1 4 3 6 (WO , A 1)
 特開昭6 4 - 0 6 3 5 1 8 (JP , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB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)