

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-509975

(P2011-509975A)

(43) 公表日 平成23年3月31日(2011.3.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 113	4C065
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C086
<b>A61K 31/501 (2006.01)</b>	A61K 31/4545	
<b>A61K 31/497 (2006.01)</b>	A61K 31/501	
<b>A61K 31/506 (2006.01)</b>	A61K 31/497	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-542630 (P2010-542630)  
 (86) (22) 出願日 平成21年1月15日 (2009.1.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年9月16日 (2010.9.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/050436  
 (87) 国際公開番号 W02009/090222  
 (87) 国際公開日 平成21年7月23日 (2009.7.23)  
 (31) 優先権主張番号 08382002.7  
 (32) 優先日 平成20年1月18日 (2008.1.18)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

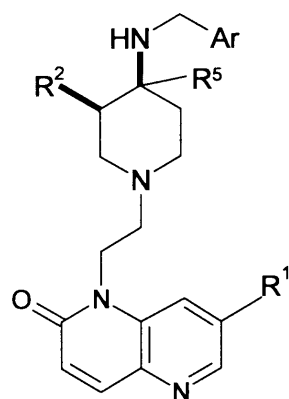
(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100117787  
 弁理士 勝沼 宏仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌剤として有用なナフチリジン-2 (1H) -オン化合物

## (57) 【要約】

式(I) (式中、置換基 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>5</sup> は定義されている通りであり、Ar は、置換フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニル、イミダゾリルおよびチオフェニルを表す) の化合物、それらを含む組成物、例えば結核の処置のための、抗菌剤としてそれらの使用を含む医療におけるそれらの使用、ならびにこのような化合物の製造方法が提供される。



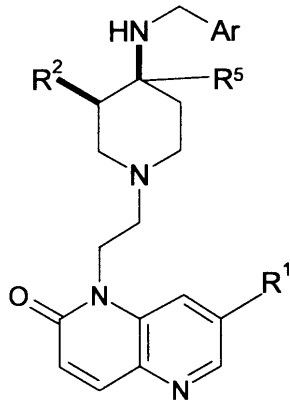
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



相対立体化学  
を示す

(I)

10

[ 式 (I) において、

$R^1$  は、水素；ハロ；または  $C_{1-3}$  アルコキシ - を表し；

$R^2$  は、水素またはヒドロキシを表し；

20

$Ar$  は、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニル、イミダゾリルおよびチオフェニルから選択される基を表し；

ここで、

$Ar$  は第一の基  $R^3$  で置換され、ここで、 $R^3$  はハロ、 $CF_3$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  ヒドロキシアルキル、ニトロおよびシアノから選択される基を表し； $Ar$  がピリジルを表す場合、 $R^3$  は代替的に  $C_{1-3}$  アルコキシ - を表してもよく；

$Ar$  は第二の基  $R^4$  で置換されていてもよく；

$R^3$  がハロを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロを表し；

$R^3$  が  $CF_3$  を表す場合、任意の  $R^4$  基はハロを表し；

$R^3$  が  $C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{1-5}$  ヒドロキシアルキルを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、ニトロおよび  $C_{1-3}$  アルコキシ - から選択され；

30

$R^3$  がニトロを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロおよび  $CF_3$  から選択され；

$R^3$  がシアノを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$  アルキルおよびニトロから選択され；

$R^3$  が  $C_{1-3}$  アルコキシ - を表す場合、任意の  $R^4$  基はハロおよびニトロから選択され；

$R^2$  が水素であれば、 $R^5$  は水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、 $R^2$  がヒドロキシルであれば、 $R^5$  は水素である]

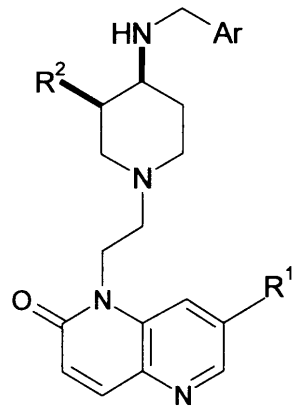
の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

## 【請求項 2】

40

式 (IA) :

## 【化 2】



(IA)

10

[ 式 ( I A ) において、

$R^1$  は、水素；ハロ；または  $C_{1-3}$  アルコキシ - を表し；

$R^2$  は、水素またはヒドロキシを表し；

$Ar$  は、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニル、イミダゾリルおよびチオフェニルから選択される基を表し；

ここで、

20

$Ar$  は第一の基  $R^3$  で置換され、ここで、 $R^3$  はハロ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、ニトロおよびシアノから選択される基を表し；ピリジルを表す場合、 $R^3$  は代替的に  $C_{1-3}$  アルコキシ - を表してもよく；

$Ar$  は第二の基  $R^4$  で置換されていてもよく；

$R^3$  がハロを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロを表し；

$R^3$  が  $CF_3$  を表す場合、任意の  $R^4$  基はハロを表し；

$R^3$  が  $C_{1-3}$  アルキルを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、ニトロおよび  $C_{1-3}$  アルコキシ - から選択され；

$R^3$  がニトロを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロおよび  $CF_3$  から選択され；

$R^3$  がシアノを表す場合、任意の  $R^4$  基はハロ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$  アルキルおよびニトロから選択され；

30

$R^3$  が  $C_{1-3}$  アルコキシ - を表す場合、任意の  $R^4$  基はハロおよびニトロから選択される]

を有する式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

## 【請求項 3】

$Ar$  がフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニルおよびチオフェニルから選択される基を表す、請求項 1 または 2 に記載の式 ( I ) もしくは ( I A ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

## 【請求項 4】

置換基  $R^4$  が存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

40

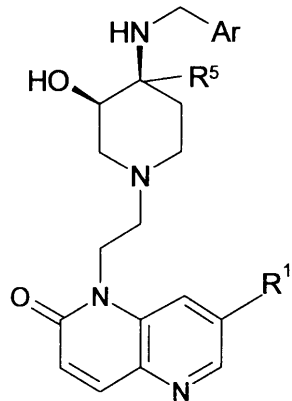
## 【請求項 5】

$Ar$  がフェニルを表す場合、置換基  $R^3$  と任意の置換基  $R^4$  が、 $Ar$  と分子の残りの部分との結合点に対してメタ位またはパラ位に存在する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 ( I ) または ( I A ) の化合物。

## 【請求項 6】

式 ( I ) の化合物の絶対立体化学が

## 【化 3】



絶対立体化学  
を示す

10

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>3</sup> がハロを表し、任意の R<sup>4</sup> 基がハロを表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>3</sup> が CF<sub>3</sub> を表し、R<sup>4</sup> がハロを表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 9】

R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキルを表し、R<sup>4</sup> 基がハロ、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキルおよびニトロから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

20

## 【請求項 10】

R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルコキシ - を表し、R<sup>4</sup> がハロおよびニトロから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 11】

Ar がフェニルであり、R<sup>3</sup> が CF<sub>3</sub> であり、R<sup>4</sup> が存在しないか、または存在して、メチルまたはクロロである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 12】

Ar がフェニルであり、R<sup>3</sup> がクロロであり、R<sup>4</sup> が存在しないか、または存在してクロロである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

30

## 【請求項 13】

Ar がピリジルであり、R<sup>3</sup> が CF<sub>3</sub> であり、R<sup>4</sup> が存在しない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 14】

Ar がピリジルであり、R<sup>3</sup> がクロロであり、R<sup>4</sup> が存在してメチル、メトキシまたはフルオロである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 15】

Ar がチエニルであり、R<sup>3</sup> がプロモであり、R<sup>4</sup> が存在してプロモまたはメチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

40

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物の薬学上許容される塩。

## 【請求項 17】

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 (

50

1 H) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - ブロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - ブロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1

10

20

30

40

50

- ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピ  
 リダジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン -  
 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 3 - イソチアゾリル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)  
 エチル] - 7 - (エチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 7 - (エチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピ  
 リジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン - 2  
 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - (エチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1  
 H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( ( 3R, 4S) - 4 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ  
 } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H)  
 - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジメチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 -  
 ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジメチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ  
 } - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) -  
 オン ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - フラニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン ;

10

20

30

40

50

- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - (メチルオキシ) - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - ニトロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2, 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - ブロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - クロロ - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - クロロ - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - ブロモ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4, 5 - ジブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 3 - クロロ - 4 - (メチルオキシ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジブロモフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 4 - { [ ( 1 - { 2 - [ 7 - (メチルオキシ) - 2 - オキソ - 1, 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] エチル } - 4 - ピペリジニル ) アミノ ] メチル } ベンゾニトリル ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4, 5 - ジブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - フルオロ - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - フラニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 4 - メチル - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - フルオロ - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - フルオロ - 5 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 3 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

10

20

30

40

50

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジプロモフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジプロモフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 4 - メチル - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオ

10

20

30

40

50

キシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( (3R, 4S) - 4 - { [ (3, 4 - ジクロロフェニル) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - { 2 - [ (3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( (3S, 4R) - 4 - { [ (3, 4 - ジクロロフェニル) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - { 2 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (3 - クロロフェニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (4 - クロロフェニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (4 - プロモ - 2 - チエニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (2 - プロモ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (4, 5 - ジプロモ - 2 - チエニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (4 - プロモ - 2 - チエニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - (メチルオキシ) - 6 - ニトロ - 2 - ピリジニル ] メチル } アミノ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (6 - クロロ - 2 - ピラジニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

2 - フルオロ - 5 - { [ (1 - { 2 - [ 7 - (メチルオキシ) - 2 - オキソ - 1, 5 - ナフチリジン - 1 (2H) - イル ] エチル } - 4 - ピペリジニル) アミノ ] メチル } ベンゾニトリル;

7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル ] メチル } アミノ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (4, 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (5 - クロロ - 3 - ピリジニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル) エチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( (3R, 4S) - 4 - { [ (5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)

10

20

30

40

50

メチル]アミノ} - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン トリフルオロアセテート;

2 - フルオロ - 5 - [ ( { 1 - [ 2 - ( 7 - フルオロ - 2 - オキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 1 (2H) - イル)エチル] - 4 - ピペリジニル}アミノ)メチル]ベンゾニトリル;

1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - ( 1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - フルオロ - 5 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( ( 3R, 4S) - 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5, 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( ( 3R, 4S) - 4 - { [ ( 5 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( ( 3R, 4S) - 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン; および

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン

から選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の薬学上許容される塩、またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

【請求項 18】

式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドと、1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 19】

哺乳類、特にヒトにおける結核の処置方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N -

10

20

30

40

50

オキシドを投与することを含んでなる、方法。

【請求項 20】

哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置方法であって、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを投与することを含んでなる、方法。

【請求項 21】

医療に用いるための、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

【請求項 22】

哺乳類、特にヒトにおける結核の処置に用いるための、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

10

【請求項 23】

哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置に用いるための、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシド。

【請求項 24】

哺乳類、特にヒトにおける結核の処置に用いるための薬剤の製造における、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドの使用。

【請求項 25】

哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造における、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドの使用。

20

【請求項 26】

哺乳類、特にヒトにおける結核の処置に用いるための医薬組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドと、1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 27】

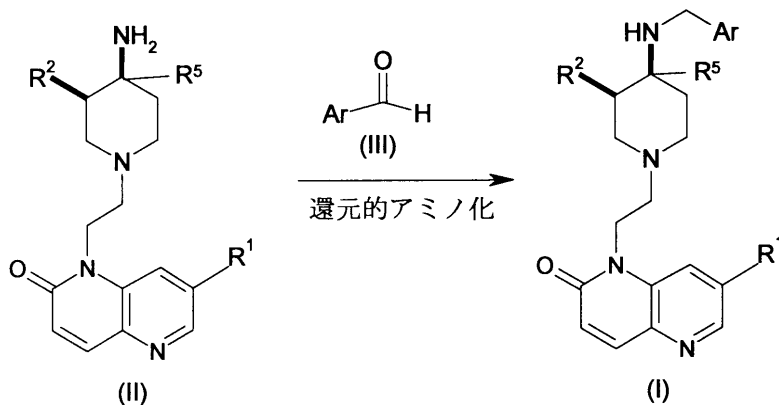
哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置に用いるための医薬組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドと、1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 28】

以下のスキーム：

30

【化 4】



40

スキーム 1

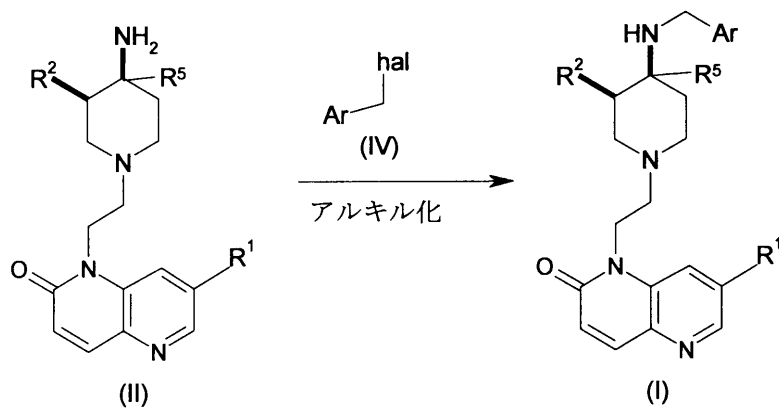
に従った、式 (II) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^5$  は式 (I) に関して定義される通り) の化合物または塩酸塩などの式 (II) の化合物の酸塩と、式 (III) (式中、Ar は式 (I) に関して定義される通り) のアルデヒドの間の反応による、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

【請求項 29】

50

以下のスキーム：

【化5】



10

に従った、式 (II) (式中、 $R^1$  は式 (I) に関して定義される通りであり、 $R^2$  は水素である) の化合物と、式 (IV) (式中、 $hal$  はハロ基である) のアルキル化剤の間の反応による、式 (I) (式中、 $R^1$  および  $Ar$  は式 (I) に関して定義される通りであり、 $R^2$  は水素である) の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

20

【0001】

発明の分野

本発明は、化合物、それらを含む組成物、例えば結核の処置のための、抗菌剤としてそれらの使用を含む医療におけるそれらの使用、ならびにこのような化合物の製造方法に関する。

【0002】

発明の背景

PCT特許公報 WO02/08224、WO02/50061、WO02/56882、WO02/96907、WO2003087098、WO2003010138、WO2003064421、WO2003064431、WO2004002992、WO2004002490、WO2004014361、WO2004041210、WO2004096982、WO2002050036、WO2004058144、WO2004087145、WO2006002047、WO2006014580、WO2006010040、WO2006017326、WO2006012396、WO2006017468、WO2006020561、WO2006081179、WO2006081264、WO2006081289、WO2006081178、WO2006081182、WO01/25227、WO02/40474、WO02/07572、WO2004024712、WO2004024713、WO2004035569、WO2004087647、WO2004089947、WO2005016916、WO2005097781、WO2006010831、WO2006021448、WO2006032466、WO2006038172、WO2006046552、WO2006099884、WO2006105289、WO2006081178、WO2006081182、WO2007016610、WO2007081597、WO2007071936、WO2007115947、WO2007118130およびWO2007122258には、抗菌活性を有するキノリン、ナフチリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ピペリジンおよびピペラジン誘導体、ならびに三環式縮合環化合物もまた開示されている。WO2004104000には、カンナビノイド受容体に選択的に作用し得る三環式縮合環化合物が開示されている。

30

40

【0003】

結核 (TB) を処置するための合成薬は半数を超える国で入手可能であるが、この疾病

50

の罹患率は世界中で上昇し続けている。2004年では、24,500人が活動性疾患を発症し、毎日と5,500人近くがTBから死に至ったと推測される(World Health Organization, Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2006, Geneva, Switzerland, ISBN 92-4 156314-1)。HIVの同時感染が罹患率の増加に拍車をかけ(Williams, B. G.; Dye, C. Science, 2003, 301, 1535)、アフリカではAIDS患者の31%の死因をTBに帰すことができる(Corbett, E. L.; Watt, C. J.; Catherine, J.; Walker, N.; Maher D.; Williams, B. G.; Raviglione, M. C; Dye, C. Arch. Intl. Med., 2003, 163, 1009, Septkowitz, A.; Raffalli, J.; Riley, T.; Kiehn, T. E.; Armstrong, D. Clin. Microbiol. Rev. 1995, 8, 180)。結核菌の多剤耐性株(Mycobacterium tuberculosis)の出現と組み合わせると、この問題規模は増幅される。WHOがTBを「地球規模の健康の緊急事態」と宣言してから10年以上が経つ(World Health Organization, Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2006, Geneva, Switzerland, ISBN 92-4 156314-1)。

10

## 【0004】

結核の療法および予防の制限は周知である。現在利用可能なワクチンであるBCGは1921年に導入され、小児期を過ぎた人は大部分保護することができない。活動性疾患に感染した患者は現在、イソニアジド、リファンピン、ピラジニアミドおよびエタンブトールの併用療法で2ヶ月間、その後さらに4か月間、イソニアジドとリファンピンを継続服用することで持ちこたえている。毎日の投与が必要とされ、コンプライアンスの低さが、治療が難しい多剤耐性株の出現と拡散に拍車をかけている。最近刊行された詳細な総説は、病因、疫学、創薬およびワクチン開発など、TBのこれまでの多くの局面を述べている(Nature Medicine, Vol 13(3), pages 263-312)。

20

## 【0005】

服用の頻度を少なくでき、耐性出現に高い障壁をもたらすより有効な薬剤、すなわち、多剤耐性TB株(MDR-TB)に対して有効な薬剤への近道が早急に必要とされている。よって、TBの処置のための新たな化学存在を発見および開発する必要がある(最近の合成リードが、Ballell, L.; Field, R. A.; Duncan, K.; Young, R. J. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 2153に総説されている)。

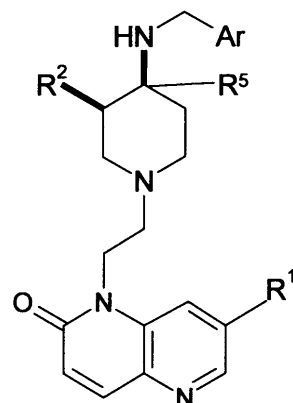
## 【発明の開示】

## 【0006】

30

本発明は、式(I)：

## 【化1】



相対立体化学  
を示す

40

(I)

[式(I)において、

R<sup>1</sup>は、水素；ハロ；またはC<sub>1-3</sub>アルコキシ-を表し；

R<sup>2</sup>は、水素またはヒドロキシを表し；

Arは、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニル、イミダゾリルおよびチオフェニルから選択される基を表し；

50

ここで、

Ar は第一の基 R<sup>3</sup> で置換され、ここで、R<sup>3</sup> はハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>1-5</sub> ヒドロキシアルキル、ニトロおよびシアノから選択される基を表し；Ar がピリジルを表す場合、R<sup>3</sup> は代替的に C<sub>1-3</sub> アルコキシ - を表してもよく；

Ar は第二の基 R<sup>4</sup> で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup> がハロを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロを表し；

R<sup>3</sup> が CF<sub>3</sub> を表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロを表し；

R<sup>3</sup> が C<sub>1-3</sub> アルキルまたは C<sub>1-5</sub> ヒドロキシアルキルを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> アルキル、ニトロおよび C<sub>1-3</sub> アルコキシ - から選択され；

R<sup>3</sup> がニトロを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロおよび CF<sub>3</sub> から選択され；

R<sup>3</sup> がシアノを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> アルキルおよびニトロから選択され；

R<sup>3</sup> が C<sub>1-3</sub> アルコキシ - を表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロおよびニトロから選択され；

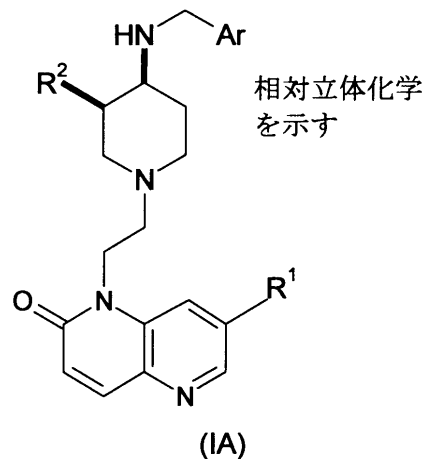
R<sup>2</sup> が水素であれば、R<sup>5</sup> は水素または C<sub>1-3</sub> アルキルであり、R<sup>2</sup> がヒドロキシルであれば、R<sup>5</sup> は水素である ]

の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを提供する。

【 0 0 0 7 】

一つの実施態様では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I A ) :

【 化 2 】



[ 式 ( I A ) において、

R<sup>1</sup> は、水素；ハロ；または C<sub>1-3</sub> アルコキシ - を表し；

R<sup>2</sup> は、水素またはヒドロキシを表し；

Ar は、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニル、イミダゾリルおよびチオフェニルから選択される基を表し；

ここで、

Ar は第一の基 R<sup>3</sup> で置換され、ここで、R<sup>3</sup> はハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> アルキル、ニトロおよびシアノから選択される基を表し；ピリジルを表す場合、R<sup>3</sup> は代替的に C<sub>1-3</sub> アルコキシ - を表してもよく；

Ar は第二の基 R<sup>4</sup> で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup> がハロを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロを表し；

R<sup>3</sup> が CF<sub>3</sub> を表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロを表し；

R<sup>3</sup> が C<sub>1-3</sub> アルキルを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> アルキル、ニトロおよび C<sub>1-3</sub> アルコキシ - から選択され；

R<sup>3</sup> がニトロを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロおよび CF<sub>3</sub> から選択され；

R<sup>3</sup> がシアノを表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> アルキルおよびニトロから選択され；

R<sup>3</sup> が C<sub>1-3</sub> アルコキシ - を表す場合、任意の R<sup>4</sup> 基はハロおよびニトロから選択される]

を有するか、またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドである。

【0008】

本発明はさらに、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドと、1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0009】

本発明はまた、哺乳類、特にヒトにおける結核の処置方法を提供し、該方法は、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを投与することを含んでなる。

10

【0010】

本発明はさらに、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置方法を提供し、該方法は、そのような処置を必要とする哺乳類に、有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを投与することを含んでなる。

【0011】

本発明はさらに、医療に用いるための式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを提供する。

【0012】

本発明はなおさらに、哺乳類、特にヒトにおける結核の処置に用いるための、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを提供する。

20

【0013】

本発明はなおさらに、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置に用いるための、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドを提供する。

【0014】

本発明はなおさらに、哺乳類、特にヒトにおける結核の処置に用いるための薬剤の製造における、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドの使用を提供する。

【0015】

本発明はなおさらに、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造における、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドの使用を提供する。

30

【0016】

本発明はまた、哺乳類、特にヒトにおける結核の処置に用いるための医薬組成物であって、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドと、1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0017】

本発明はまた、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の処置に用いるための医薬組成物であって、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドと、1 以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

40

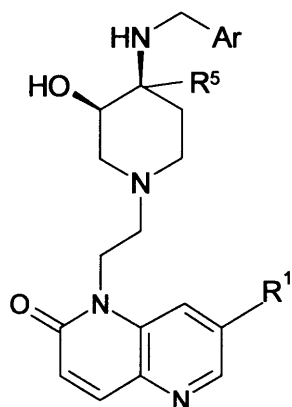
【0018】

本発明の一つの態様において、Ar がフェニルを表す場合、置換基 R<sup>3</sup> と任意の置換基 R<sup>4</sup> は、Ar と分子の残りの部分との結合点に対してメタ位またはパラ位に存在する。

【0019】

本発明の一つの態様において、R<sup>2</sup> がヒドロキシを表す場合、式 ( I ) の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキシドの絶対立体化学は、

## 【化3】



絶対立体化学  
を示す

10

である。

## 【0020】

本発明の一つの態様において、Arはフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、フラニルおよびチオフェニルから選択される基を表す。

## 【0021】

本発明の一つの態様において、

R<sup>3</sup>がハ口を表す場合、任意のR<sup>4</sup>基はハ口を表し；

R<sup>3</sup>がCF<sub>3</sub>を表す場合、任意のR<sup>4</sup>基はハ口を表し；

20

R<sup>3</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-5</sub>ヒドロキシアルキルを表す場合、任意のR<sup>4</sup>基はハ口、C<sub>1-3</sub>アルキルおよびニトロから選択され；

R<sup>3</sup>がC<sub>1-3</sub>アルコキシ-を表す場合、任意のR<sup>4</sup>基はハ口およびニトロから選択される。

## 【0022】

アルキル基R<sup>3</sup>の例はメチル、エチルおよび第三級ブチルである。C<sub>1-5</sub>ヒドロキシアルキル基の例はヒドロキシメチルである。

## 【0023】

本発明の一つの態様では、置換基R<sup>4</sup>が存在する。本発明の別の態様では、置換基R<sup>3</sup>はハ口、例えば、クロロであり、置換基R<sup>4</sup>が存在して、ハ口、例えば、クロロである。

30

## 【0024】

本発明の一つの実施態様では、Arはフェニルであり、R<sup>3</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>4</sup>は存在しないか、または存在して、メチルまたはクロロである。

## 【0025】

別の実施態様では、Arはフェニルであり、R<sup>3</sup>はクロロであり、R<sup>4</sup>は存在しないか、または存在してクロロである。

## 【0026】

別の実施態様では、Arはピリジルであり、R<sup>3</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>4</sup>は存在しない。

## 【0027】

別の実施態様では、Arはピリジルであり、R<sup>3</sup>はクロロであり、R<sup>4</sup>が存在してメチル、メトキシまたはフルオロである。

40

## 【0028】

別の実施態様では、Arはチエニルであり、R<sup>3</sup>はプロモであり、R<sup>4</sup>が存在してプロモまたはメチルである。

## 【0029】

一つの態様において、本発明において有用な化合物は式(I)の化合物の薬学上許容される塩である。

## 【0030】

一つの態様において、本発明において有用な化合物には、例に挙げられているものおよびそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドが含まれる。

50

## 【 0 0 3 1 】

別の態様において、本発明において有用な化合物には、

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - プロモ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 二塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

10

20

30

40

50

エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)  
 エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン 二塩酸塩  
 ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)  
 エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロフェニル)メチル]アミノ} - 1  
 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピ  
 リダジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン -  
 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 3 - イソチアゾリル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)  
 エチル] - 7 - (エチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 7 - (エチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピ  
 リジニル]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン - 2  
 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - (エチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - ブロモ - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1  
 H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( ( 3R, 4S) - 4 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ  
 } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H)  
 - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジメチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ}  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン;

10

20

30

40

50

- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - フラニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( メチルオキシ ) - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - ニトロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - プロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - クロロ - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - クロロ - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジプロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 3 - クロロ - 4 - ( メチルオキシ ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジプロモフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 4 - { [ ( 1 - { 2 - [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] エチル } - 4 - ピペリジニル ) アミノ ] メチル } ベンゾニトリル ;

- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジプロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 4 - メチル - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - フルオロ - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - フラニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 4 - メチル - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - フルオロ - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - フルオロ - 5 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

- ニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジメチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 -  
 ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) -  
 オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オ  
 ン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - 10  
 ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) -  
 オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 -  
 ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) -  
 オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピ  
 ペリジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - プロモ - 2 - チエニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ 20  
 ニル)エチル] - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジプロモフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - チエニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル  
 }アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ} 30  
 - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1  
 H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジプロモフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ]メチル}アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H)  
 - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル) 40  
 エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル}  
 アミノ) - 1 - ピペリジニル]エチル} - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン  
 - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジ  
 ニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - プロモ - 2 - ピリジニル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリ  
 ジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン;  
 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)メチル]アミノ 50  
 } - 1 - ピペリジニル)エチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (

1 H) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - { 2 - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - ブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - ブロモ - 2 - チエニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 5 - ( メチルオキシ ) - 6 - ニトロ - 2 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

2 - フルオロ - 5 - { [ ( 1 - { 2 - [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] エチル } - 4 - ピペリジニル ) アミノ ] メチル } ベンゾニトリル ;

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ピリミジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン -

10

20

30

40

50

2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン トリフルオロアセテート ;

2 - フルオロ - 5 - [ ( { 1 - [ 2 - ( 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) エチル ] - 4 - ピペリジニル } アミノ ) メチル ] ベンゾニトリル ;

1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) フェニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - フルオロ - 5 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 塩酸塩 ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 5 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( ( 3 R , 4 S ) - 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ; および

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

20

30

40

50

、またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN - オキシドが含まれる。

【0032】

用語と定義

本明細書において「(C<sub>1-3</sub>)アルキル」とは、1～3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を表す。(C<sub>1-3</sub>)アルキル基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピルが挙げられる。

【0033】

本明細書において「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード基を表す。一つの態様において、本明細書で用いる「ハロ」とは、フルオロ、クロロおよびプロモ基を表す。別の態様において、本明細書で用いる「ハロ」とは、クロロ、プロモおよびヨード基を表す。

10

【0034】

本明細書において「(C<sub>1-3</sub>)アルコキシ」とは、1～3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基を表す。(C<sub>1-3</sub>)アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシが挙げられる。

【0035】

本明細書において「本発明の化合物」とは、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN - オキシドを意味する。「本発明の化合物」とは、上記に定義された本発明の化合物のいずれか1つを意味する。

【0036】

さらに、「式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN - オキシド」または「本発明の化合物」などの句は、式(I)の化合物、式(I)の化合物の薬学上許容される塩、溶媒和物またはN - オキシド、または薬学上許容されるこれらの組合せのいずれもを包含することを意図すると理解される。よって、例示目的で本明細書で用いられる限定されない例によれば、「式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN - オキシド」とは、溶媒和物として存在する式(I)の化合物の薬学上許容される塩を包含するか、またはこの句は、式(I)の化合物と式(I)の化合物の塩との混合物を含み得る。

20

【0037】

さらに、本発明の化合物のあらゆる結晶形、多型および鏡像異性体、またはその混合物が本発明の範囲内にあるものと考えられる。特に断りのない限り(例えば、絶対立体化学が示されている場合)、立体中心を有し、従って、鏡像異性体を形成し得る本発明の化合物(例えば、R<sup>2</sup>がヒドロキシを表す場合)では、その化合物は鏡像異性体の1:1混合物、すなわち、鏡像異性体のラセミ混合物を含む。これらはキラルHPLCなどの常法を用いて分離することができる。

30

【0038】

本発明の化合物のいくつかは、水性溶媒および有機溶媒などの溶媒から結晶化または再結晶させることができる。このような場合、溶媒和物が形成され得る。本発明はその範囲内に、水和物を含む化学量論的溶媒和物、ならびに凍結乾燥などのプロセスによって製造することができる様々な水分量を含む化合物を含む。

40

【0039】

式(I)の化合物は医薬組成物においての使用が意図されることから、特定の実施態様では、それらは実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純度、より好適には少なくとも75%の純度、特には少なくとも85%、特には少なくとも98%(%は重量に対する重量)の純度で提供されることが容易に理解される。本化合物の不純な調製物は、医薬組成物において用いられるより純粋な形態を製造するために使用可能であり、本化合物のこれらの純度の低い調製物は少なくとも1%、より好適には少なくとも5%、より特には10～59%の式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物および/またはN - オキシドを含んでいなければならない。

【0040】

50

式 ( I ) の化合物の薬学上許容される塩には、酸付加塩または第四級アンモニウム塩、例えば、それらの、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸もしくはリン酸などの無機酸、または例えば酢酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸または酒石酸などの有機酸との塩が含まれる。本発明の一つの態様において、式 ( I ) の化合物の塩は塩酸塩である。別の対応において、式 ( I ) の化合物の塩は二塩酸塩である。式 ( I ) の化合物はまた、N - オキシドとして存在してもよい。本発明はこのような全ての塩、溶媒和物および / または N - オキシドに及ぶ。

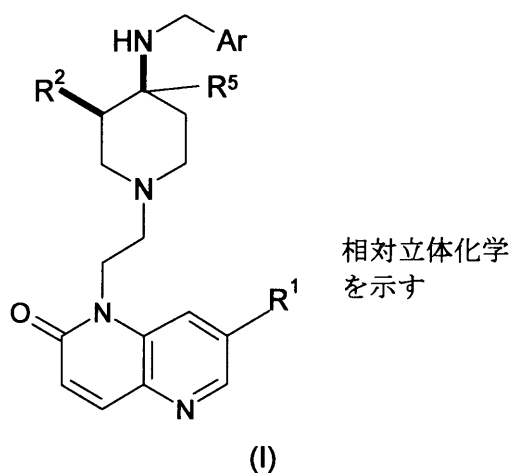
【 0 0 4 1 】

#### 化合物の製造

式 ( I ) の化合物の合成に用いる一般手順を反応スキーム 1 ~ 1 1 に記載し、実施例で例示する。

【 0 0 4 2 】

【 化 4 】



【 0 0 4 3 】

式 ( I ) および ( I A ) の化合物 ( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  および Ar は式 ( I ) および ( I A ) に関して定義される通り ) は、スキーム 1 に従った、式 ( I I ) ( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^5$  は式 ( I ) に関して定義される通り ) の化合物または式 ( I I ) の化合物の酸塩、例えば塩酸塩と、式 ( I I I ) ( 式中、Ar は式 ( I ) に関して定義される通り ) のアルデヒドの間の還元的アミノ化反応により製造することができる。化合物 ( I I ) を、 $NaBH(AcO)_3$  またはポリマー支持  $NaBH_3CN$  などのヒドリド供与体の存在下、所望により、酢酸などの触媒酸またはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、1, 2 - ジクロロエタン、または THF、または DCM と MeOH の混合物などの好適な溶媒の存在下で化合物 ( I I I ) と反応させて化合物 ( I ) を得る。

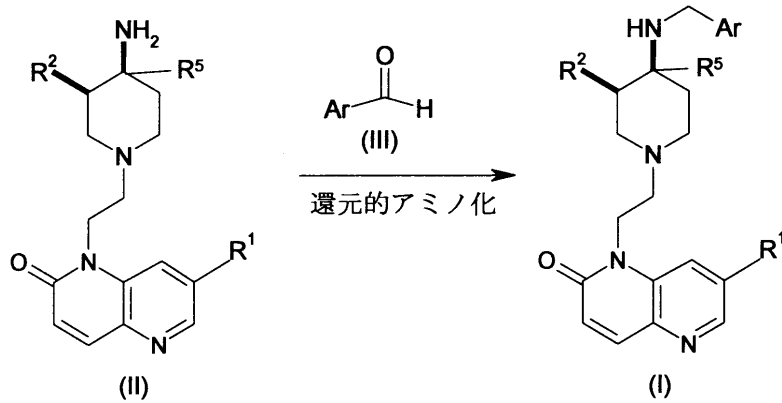
【 0 0 4 4 】

10

20

30

## 【化5】



スキーム1

10

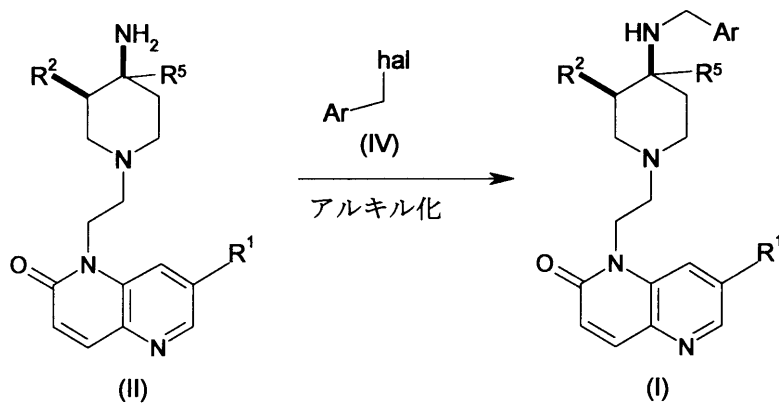
## 【0045】

あるいは、式(I) (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>およびArは式(I)に関して定義される通りであり、R<sup>2</sup>は水素である)の化合物は、スキーム2に従った、式(II) (式中、R<sup>1</sup>は式(I)に関して定義される通りであり、R<sup>2</sup>は水素である)の化合物と、式(IV) (式中、halはハロ基、例えばブromoである)のアルキル化剤の間のアルキル化反応により製造することができる。化合物(II)を、アセトニトリルなどの好適な溶媒中、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの好適な塩基の存在下で化合物(IV)と反応させて化合物(I)を得る。

20

## 【0046】

## 【化6】



スキーム2

30

## 【0047】

式(I) (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびArは式(I)に関して定義される通り)の化合物の酸塩は、DCMなどの好適な溶媒中の式(I)の化合物の溶液を好適な酸で処理することにより製造することができる。例えば、式(I)の化合物の塩酸塩を製造するためには、1,4-ジオキサンまたはMeOH中、HClの溶液を用いればよい。式(I)の化合物の一塩酸塩が必要な場合は、例えば、1当量のHClを用いればよい。式(I)の化合物の二塩酸塩が必要な場合は、過剰なHClを用いればよい。

40

## 【0048】

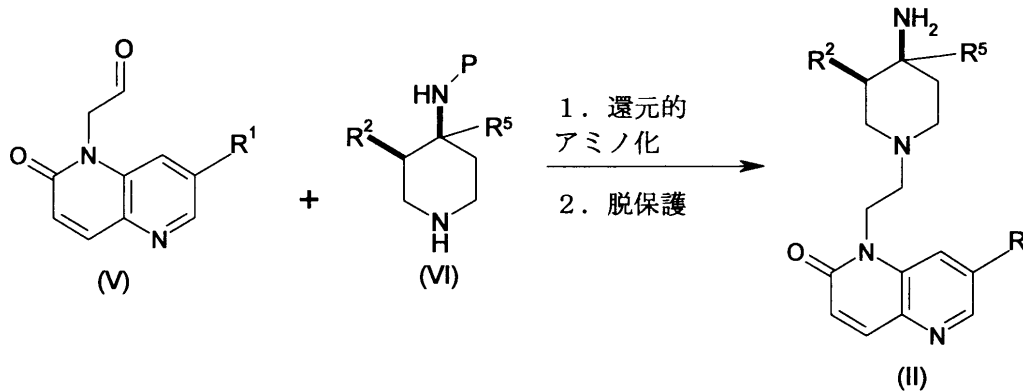
式(II) (式中、R<sup>2</sup>は式(I)に関して定義される通りであり、R<sup>1</sup>は水素；ハロ；またはC<sub>1-3</sub>アルコキシ-である)の化合物は、スキーム3に従った、式(V) (式中、R<sup>1</sup>は水素；ハロ；またはC<sub>1-3</sub>アルコキシ-である)の化合物と、式(VI) (式中、R<sup>2</sup>は式(I)に関して定義される通りであり、PはBOCなどの窒素保護基であ

50

る)の化合物の間の還元的アミノ化反応と、その後の脱保護反応により製造することができる。化合物(V)を、 $\text{CHCl}_3$ もしくはDCM、またはこれらの溶媒のいずれかとMeOHとの混合物などの好適な溶媒中、 $\text{fNaBH}(\text{AcO})_3$ などのヒドリド供与体の存在下で化合物(VI)と反応させた後、脱保護反応を行って保護基Pを除去する。例えば、保護基がBOCの場合、これはDCMなどの好適な溶媒中、HCl(例えば、1,4-ジオキサン中の溶液)などの好適な酸で処理することによって除去し、化合物(II)の塩酸塩を得る。化合物(II)の遊離塩基が必要な場合には、この後、冷却しながらNaOH水溶液などの好適な塩基で処理し、化合物(II)を得ることができる。

【0049】

【化7】



10

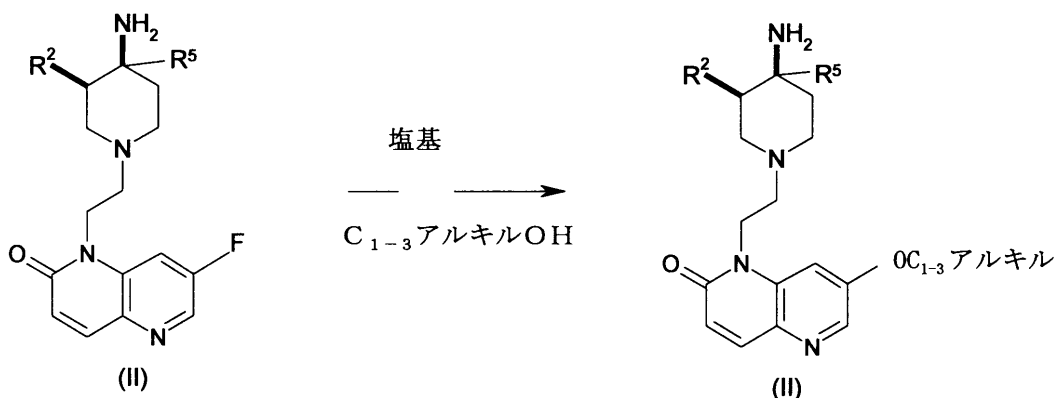
20

【0050】

$\text{R}^2$ が水素であり、 $\text{R}^1$ が $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ-である式(II)の化合物は、 $\text{R}^2$ が水素であり、 $\text{R}^1$ がフルオロである式(II)の化合物からスキームに示されるように製造することができる。式(II)のフルオロ化合物は、例えばマイクロ波オープン中の加熱下で、1,4-ジオキサンと適当なアルコール $\text{C}_{1-3}$ アルキルOHの混合物などの好適な溶媒中、NaHなどの好適な塩基で処理すればよい。

【0051】

【化8】



30

40

【0052】

$\text{R}^2$ が水素である式(VI)の化合物は市販されている(例えば、Aldrichから)。 $\text{R}^2$ がヒドロキシであり、保護基Pが例えばBOCである式(VI)の化合物は、WO2004058144、実施例5(c)、シス-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸terf-ブチルエステル鏡像異性体1に示されている手順に従って製造することができる。

【0053】

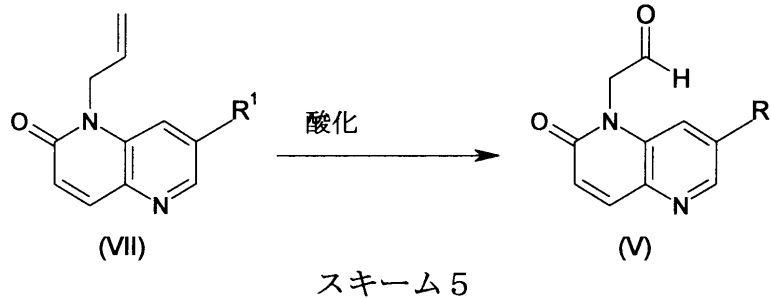
式(V)(式中、 $\text{R}^1$ は水素;ハロ;または $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ-である)化合物は、

50

スキーム5に従った、式(VII)(R式中、<sup>1</sup>は水素;ハロ;またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルコキシ-である)の化合物の酸化により製造することができる。化合物(VII)を、1,4-ジオキサンと水の混合物などの好適な溶媒中、過ヨウ素酸ナトリウムおよび四酸化オスミウムなどの好適な酸化剤で処理して化合物(V)を得る。

【0054】

【化9】



10

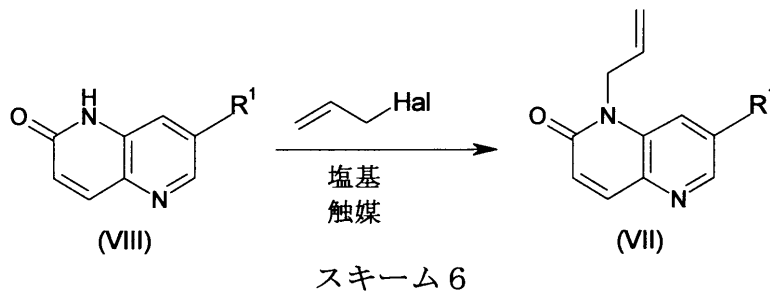
【0055】

式(VII)(式中、R<sup>1</sup>は水素;ハロ;またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルコキシ-である)の化合物は、スキーム6に従った、式(VIII)(式中、R<sup>1</sup>は水素;ハロ;またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルコキシである)の化合物のN-アルキル化により製造することができる。化合物(VIII)を、高温、例えば50~75にて、DMEとDMFの混合物などの好適な溶媒中、NaHなどの好適な塩基と所望によりLiBrなどの触媒の存在下、式CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-hal(式中、halはハロ基である)の化合物、例えば臭化アリルで処理して化合物(VII)を得る。

20

【0056】

【化10】



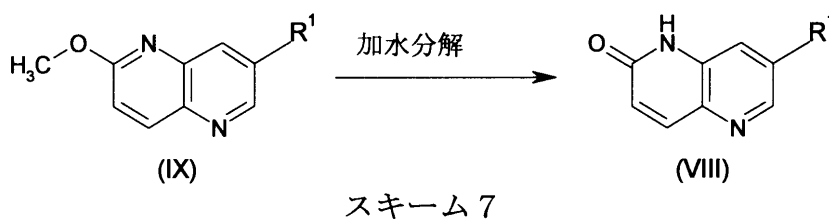
30

【0057】

式(VIII)(式中、R<sup>1</sup>は水素;ハロ;またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルコキシ-である)の化合物は、スキーム7に従った、式(IX)(式中、R<sup>1</sup>は水素;ハロ;またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルコキシ-である)の化合物の加水分解反応により製造することができる。化合物(IX)を、高温、例えば90~110にてHCl水溶液などの酸で処理して化合物(VIII)を得る。

【0058】

【化11】



40

【0059】

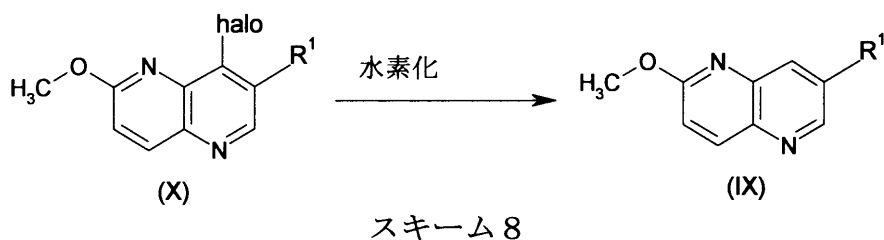
式(IX)(式中、R<sup>1</sup>は水素;ハロ;またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルコキシ-である)の化合物

50

は、スキーム 8 に従い、式 (X) (式中、 $R^1$  は水素；ハロ；または  $C_{1-3}$  アルコキシ-であり、ハロはクロロまたはプロモ、例えばプロモである) の化合物から製造することができる。化合物 (X) を、パラジウム / 炭素などの好適な触媒の存在下、 $NaHCO_3$  などの好適な塩基の存在下で水素化して化合物 (IX) を得る。

【0060】

【化12】



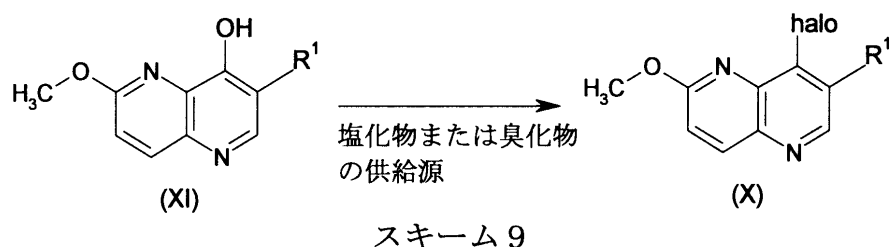
10

【0061】

式 (X) (式中、 $R^1$  は水素またはハロである) の化合物は、スキーム 9 に従い、式 (XI) (式中、 $R^1$  は水素またはハロである) の化合物から製造することができる。化合物 (XI) を、DMF などの好適な溶媒中、 $PBr_3$  などの塩化物または臭化物の供給源で処理して化合物 (X) を得る。

【0062】

【化13】



20

【0063】

$R^1$  が水素である式 (XI) の化合物は、WO2007016610、製法 2 (a) に示されている手順に従って製造することができる。

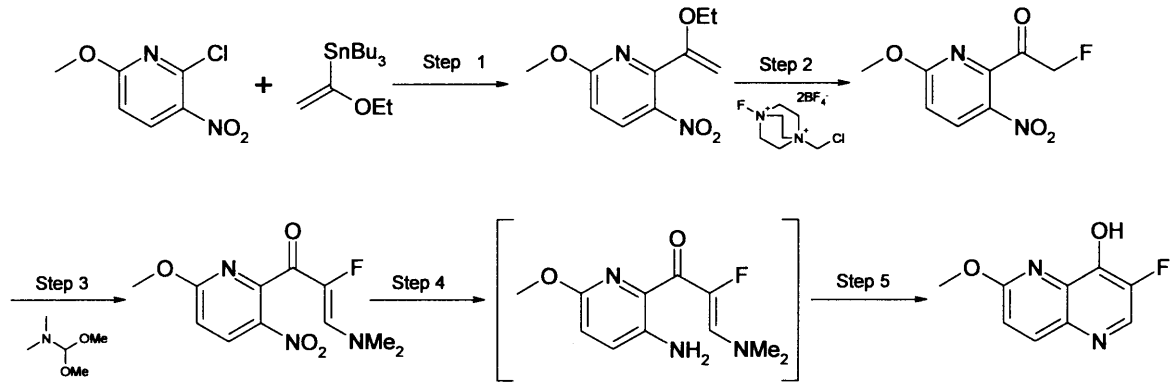
30

【0064】

$R^1$  がハロ、例えばフルオロである式 (XI) の化合物は、スキーム 10 の合成に従って製造することができる。

【0065】

## 【化14】



10

**Step 1:** PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>などの触媒; CH<sub>3</sub>CNなどの溶媒; 40~65℃で加熱

**Step 2:** CH<sub>3</sub>CNとH<sub>2</sub>Oの混合物などの溶媒

**Step 3:** PhCH<sub>3</sub>などの溶媒; 50℃などの加熱

**Step 4:** パラジウム/炭素などの触媒、DMFなどの溶媒、45~50℃の加熱の存在下での水素化

**Step 5:** 6N HCl水溶液などの酸、DMFなどの溶媒

## スキーム10

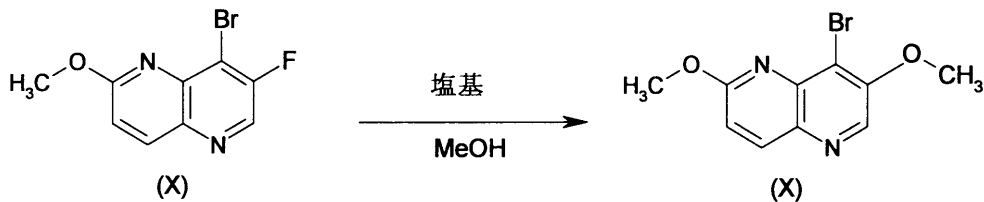
20

## 【0066】

R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ-である式(X)の化合物は、スキーム11に従い、R<sup>1</sup>がハロ、例えばフルオロである式(X)の化合物から製造することができる。R<sup>1</sup>がフルオロである化合物(X)を、高温、例えば40~65にて、適当なアルコール溶媒(C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルOH)、例えばメタノール中、NaOC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、例えばNaOMeなどの適当な塩基で処理する。

## 【0067】

## 【化15】



30

## スキーム11

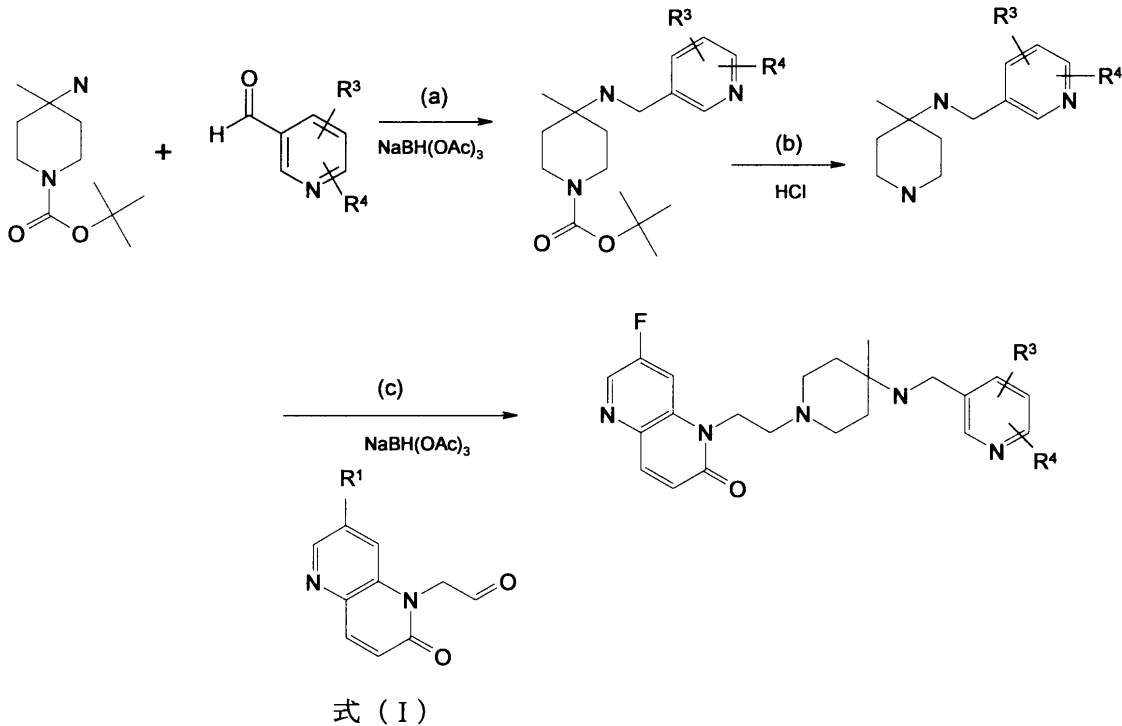
## 【0068】

R<sup>5</sup>がメチルである式(I)の化合物は、以下のスキーム12を用いて製造することができる。ピリジルである基Arで例示しているが、同じ方法論が他の基Arでも有用であると思われる。

## 【0069】

40

【化 1 6】



10

20

スキーム 1 2

【 0 0 7 0】

工程 1 2 ( a ) は、室温にてジクロロメタン中で行うことができる。工程 1 2 ( b ) は室温にてジクロロメタン中で行うことができる。工程 1 2 ( c ) は室温にてジクロロメタン中で行うことができる。

【 0 0 7 1】

当業者ならば、式 ( I ) の化合物の製造において、望まない副反応を防ぐために分子または適当な中間体の 1 以上の感受性基を保護することが必要かつ / または望ましい場合があることが分かるであろう。本発明に従って用いるのに好適な保護基は当業者に周知であり、常法で使用することができる。例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wutsによる "Protective groups in organic synthesis" (John Wiley & sons 1991) または P.J. Kocienski による "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag 1994) 参照。好適なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基 (例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル)、芳香族ウレタン型保護基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル (C b z) および置換 C b z)、脂肪族ウレタン保護基 (例えば、9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c)、t - ブチルオキシカルボニル (B o c)、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル) およびアルキルまたはアラキル型保護基 (例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル) が挙げられる。好適な酸素保護基の例としては、例えば、トリメチルシリルもしくは t e r t - ブチルジメチルシリルなどのアルキルシリル基；テトラヒドロピラニルもしくは t e r t - ブチルなどのアルキルエーテル；またはアセテートなどのエステルが挙げられる。

30

40

【 0 0 7 2】

式 ( I ) の他の化合物は、上記で概略を示したものと類似の方法を用いて、または本明細書に示される実施例で詳細に示される実験手順を参照して製造することができる。式 ( I ) の化合物の製造に関するさらなる詳細は実施例に見出せる。

【 0 0 7 3】

組成物および処方物

50

本発明の化合物は、抗菌剤の処方または他の抗結核薬の処方と同様にして、ヒト医薬または獣医薬で用いるための常法で投与するために処方することができる。

【0074】

本発明の化合物は必須ではないが通常、患者に投与する前に医薬組成物として処方される。一つの態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを含んでなる医薬組成物に向けられる。別の態様において、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドと、1以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる医薬組成物に向けられる。担体、賦形剤または希釈剤は、その処方物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。

10

【0075】

本発明の医薬組成物は経口用または非経口用に適した形態のものを含み、ヒトを含む哺乳類において結核の処置に使用可能である。

【0076】

本発明の医薬組成物は経口用、局所用または非経口用に適した形態のものを含み、ヒトを含む哺乳類において細菌感染の処置に使用可能である。

【0077】

本組成物は、慣例のいずれの経路による投与のためにも処方可能である。結核処置のためには、本組成物を錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、エアゾール、または経口もしくは無菌非経口溶液もしくは懸濁液などの液体製剤の形態であってよい。細菌感染の処置のためには、本組成物は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、クリーム、エアゾール、または経口もしくは無菌非経口溶液もしくは懸濁液などの液体製剤の形態であってよい。

20

【0078】

細菌感染の処置のためには、局所処方物は例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼用軟膏および点眼剤または点耳剤、含浸包帯およびエアゾールとして提供してもよく、保存剤、薬剤浸透を助ける溶媒ならびに軟膏およびクリーム中の保湿剤などの適当な慣例の添加剤を含んでもよい。

【0079】

本処方物はまた、クリームまたは軟膏基剤およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールなどの適合する慣例の担体を含んでもよい。このような担体は処方物の約1%から約98%までで存在してよい。より通常には、それらは処方物の約80%までを形成する。

30

【0080】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は単位投与剤形であってもよく、結合剤、例えば、シロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガムまたはポリビニルピロリドン；増量剤、例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンブ、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えば、ジャガイモデンブ；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの許容される湿潤剤といった慣例の賦形剤を含んでもよい。錠剤は通常の薬務で周知の方法に従ってコーティングしてもよい。経口液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルション、シロップまたはエリキシル剤の形態であってもよいし、あるいは使用前に水または他の好適なビヒクルで再構成するための乾燥製品として提供してもよい。このような液体製剤は、沈殿防止剤、例えば、ソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂、乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアラビアガム；非水性ビヒクル（食用油を含み得る）、例えば、アーモンド油、油性エステル、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存剤、例えば、メチルまたはプロピル p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸、および所望により慣例の香味剤または着

40

50

色剤薬剤といった慣例の添加剤を含み得る。

【0081】

坐剤は、慣例の坐剤基剤、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドを含む。

【0082】

非経口投与では、化合物と無菌ビヒクル（水が好ましい）を用いて流動単位投与形が調製される。ビヒクルおよび使用濃度によって、化合物はビヒクル中に懸濁または溶解させることができる。溶液を作製する際は、化合物を注射水に溶解させ、濾過除菌した後、好適なバイアルまたはアンプルに充填し、封止することができる。

【0083】

本発明の一つの態様において、局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤などの薬剤をビヒクルに溶解させることができる。安定性を高めるためには、本組成物はバイアルに充填した後に凍結させ、真空下で水を除去することができる。次に、この凍結乾燥粉末をバイアルに封入し、使用前に液体を再構成するために、注射水のバイアルを添えて供給すればよい。非経口懸濁液は、化合物をビヒクル中に溶解させる代わりに懸濁させることと、滅菌が濾過により行えないこと以外は実質的に同様にして作製される。この化合物は無菌ビヒクルに懸濁させる前にエチレンオキシドに曝すことにより滅菌することができる。有利には、化合物の均質な分布を助けるために組成物に界面活性剤または湿潤剤を含める。

10

【0084】

本組成物は0.1重量%、好ましくは投与方法によって10~60重量%の有効物質を含み得る。組成物が単位用量を含んでなる場合には、各単位は好ましくは50~1000mgの有効成分を含む。成人の処置に用いる場合の用量は、好ましくは、投与の経路および頻度によって100~3000mg/日、例えば、1500mg/日の範囲である。このような用量は、1.5~50mg/kg/日に対応する。好適には、この用量は5~30mg/kg/日である。

20

【0085】

式(I)の化合物またはその薬学上許容される薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドは本発明の組成物中の単剤治療薬であってもよいし、あるいは1以上の付加的治療薬と組み合わせて処方物で提供してもよい。よって、本発明は、さらなる態様において、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを1以上の付加的治療薬とともに含んでなる組合せを提供する。

30

【0086】

1以上の付加的治療薬は、例えば、哺乳類における結核の処置に有用な薬剤である。このような治療薬の例としては、イソニアジド、エタンブトール、リファンピン、ピラジニアミド、ストレプトマイシン、カプレオマイシン、シプロフロキサシンおよびクロファジミンが挙げられる。

【0087】

式(I)の化合物またはその薬学上許容される薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドが1以上の付加的治療薬と組み合わせて用いられる場合、その化合物または薬剤の用量は、その化合物または薬剤が単独で用いられる場合と異なり得る。当業者ならば、適当な用量が容易に分かるであろう。処置に用いるのに必要な本発明の化合物および1以上の付加的治療薬の量は、処置される症状の性質ならびに患者の年齢および状態によって異なり、最終的には担当医または獣医の裁量にある。

40

【0088】

これらの組合せは便宜には医薬処方物で用いるために提供され得る。本発明のさらなる態様において、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを1以上の付加的治療薬および1以上の薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とともに含んでなる医薬組合せが提供される。このような組合せの個々の成分は、任意の便宜な経路により個別または組合せ医薬処方物で逐次または同時のいずれかで投与され得る。

【0089】

50

投与が逐次である場合、本発明の化合物または1以上の付加的治療薬のいずれを最初に投与してもよい。投与が同時である場合、その組合せを同じ医薬組成物または異なる医薬組成物のいずれで投与してもよい。同じ処方物に組み合わせる場合、それらの化合物および薬剤は安定であり、互いに、また、その処方物の他の成分と適合しなければならないと考えられる。個別に処方される場合、それらは便宜には当技術分野でこのような化合物に関して知られているような方法で、任意の便宜な処方物として提供することができる。

略号

【0090】

本発明を記載するにあたって、化学元素は元素の周期表に従って識別される。本明細書に用いられる略号および記号は、化学分野の熟練者によるそのような略号および記号の通常の用法に従う。本明細書では次の略号を用いる。

E t O A c 酢酸エチル

A c O H 酢酸

A c 2 O 無水酢酸

B O C N - t e r t - ブトキシカルボニル

B O C 無水二炭酸ジ - t e r f - ブチル

セライト(登録商標) 酸洗浄した珪藻シリカからなる濾過補助材

(Manville Corp, Denver, Coloradoの商標)

D M E ジメトキシエタン

D C M ジクロロメタン

D I B A L - H 水素化ジイソブチルアルミニウム

D M F ジメチルホルムアミド

D M S O - d 6 重水素化ジメチルスルホキシド

D M S O ジメチルスルホキシド

E S M S エレクトロスプレー質量分析

E t O H エタノール

h 時間

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

L C M S 液体クロマトグラフィー質量分析

M e O H メタノール

N a B H ( O A c ) <sub>3</sub> トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

N M R 核磁気共鳴法

t - B u O M e メチルト - ブチル エーテル

T F A トリフルオロ酢酸

T H F テトラヒドロフラン

U V 紫外線

【実施例】

【0091】

次の実施例は本発明を例示する。これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物および方法を製造および使用するために当業者に指針を与えるものである。本発明の特定の実施態様を記載するが、当業者ならば、種々の変化および改変が行えることが分かるであろう。他の製造と同様にして、または他の製造の一般法により行われる製造は、時間、温度、後処理条件、試薬量の微細な変化などの慣例のパラメーターにおけるバリエーションを包含し得る。

【0092】

プロトン核磁気共鳴(<sup>1</sup>H NMR)スペクトルを記録し、化学シフトは内部標準テトラメチルシラン(TMS)から低磁場方向へのppm( )で報告する。NMRデータに関する略号は次の通り: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、dd = 二重の二重線、dt = 二重の三重線、app = 明瞭、br = 幅広。質量スペクトルはエレクトロスプレー(ES)イオン化法を用いて得た。温度は総てセ氏度で報告する

10

20

30

40

50

。

## 【0093】

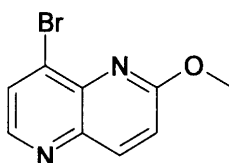
水素化リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジ - イソブチルアルミニウム、水素化ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを含む水素化金属を含む反応は特に断りのない限りアルゴン下で行う。

## 【0094】

中間体

中間体 1

## 【化17】



10

8 - ブロモ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン

## 【0095】

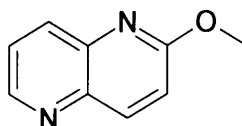
6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - オール ( 21 . 5 g ) ( 合成に関してはWO2007016610製法2(a)を参照)をN<sub>2</sub>下0 でDMF ( 150 ml ) 中で攪拌し、三臭化リン ( 13 . 5 ml ) をゆっくり加えた。この混合物を室温まで温め、90分間攪拌した。H<sub>2</sub>O ( 375 ml ) を加え、固体Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の添加によりpHをpH7に調整した。固体を吸引濾過により単離し、焼結体上で吸引しながら2時間乾燥させた後、45 で真空乾燥させ、目的化合物を得た ( 26 . 0 g 、 90 % ) 。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.59 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.06 (s, 3H).

20

## 【0096】

中間体 2

## 【化18】



30

2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン

## 【0097】

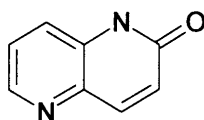
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 200 ml ) およびEtOH ( 200 ml ) 中、中間体 1 ( 25 . 5 g ) の混合物に、NaHCO<sub>3</sub> ( 20 g ) および5%湿潤パラジウム / 炭素 ( 4 g ) 加えた。得られた懸濁液を1.5パールで21時間水素化した。この混合物をセライトで吸引濾過し、固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOH 1 : 1 ( 2000 ml ) で洗浄した。合わせた濾液および洗液を減圧濃縮した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O 2 : 1 ( 1600 ml ) で処理した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、目的化合物を得た ( 15 . 8 g 、 92 % ) 。[ES MS] m/z 161 (MH+).

40

## 【0098】

中間体 3

## 【化19】

1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【0099】

中間体 2 ( 15 . 8 g ) を6N HCl ( 100 ml ) 中、110 で2時間攪拌した

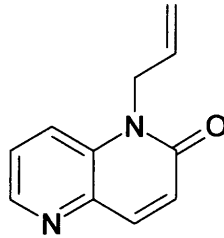
50

。この混合物を 0 で冷却し、pHを固体NaOHで6~7に調整した。沈殿した固体を吸引濾過により単離し、焼結体上で吸引しながら2時間乾燥させ、45 で真空乾燥させ、目的化合物を得た(14.4g、98%)。[ES MS] m/z 147 (MH<sup>+</sup>)。

【0100】

中間体4

【化20】



10

1-(2-プロペン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

【0101】

アルゴン下、0にて、乾燥DME(180ml)および乾燥DMF(45ml)中、中間体3(5.9g)の懸濁液に、NaH(鉱油中60%w:w分散物、3.2g)を少量ずつ加えた。45分間攪拌した後、この混合物を臭化リチウム(8.8g)で処理し、懸濁液を室温まで温めた。45分間攪拌した後、この混合物を臭化アリル(7ml)で処理した後、65で3時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した後、t-BuOMe(300ml)を加え、その後、この混合物を1N NH<sub>4</sub>Cl(200ml)で洗浄した。合わせた水相をt-BuOMe(2x100ml)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(200ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、EtOAcとヘキサンの勾配(50~75%)を用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た(4.29g、57%)。さらなる量の目的化合物を得るため、合わせた水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で徹底的に抽出した。その後、有機抽出液を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、EtOAcとヘキサンの勾配(50~75%)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た(1.5g、20%)。[ES MS] m/z 187 (MH<sup>+</sup>)。

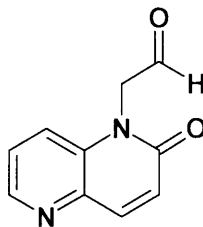
20

30

【0102】

中間体5

【化21】



40

(2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)アセトアルデヒド(メチルヘミアセタールとの混合物)

【0103】

1,4-ジオキサン(100ml)およびH<sub>2</sub>O(50ml)中、中間体4(5.2g)の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(13.8g)および四酸化オスミウム(支持OsO<sub>4</sub> 4g)を連続的に加えた。この混合物を室温で24時間攪拌した。さらなる量の過ヨウ素酸ナトリウム(1.4g)および四酸化オスミウム(500mg)を加え、この混合物をさらに72時間攪拌した。この混合物を濾過し、固体をH<sub>2</sub>O(250ml)およびTHF(125ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(525/125; 375/125および375/125ml)で抽出した。有機抽出液を

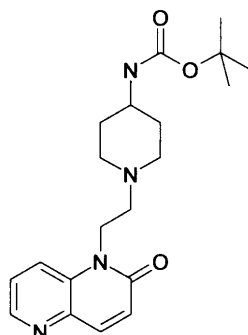
50

合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、目的生成物を得た(5.4 g、90%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.75 (s, 1/2H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.03-7.85 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.15-4.25 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 1/2H), 3.42-3.30 (m, 1H).

【0104】

中間体6

【化22】



10

1,1-ジメチルエチル{1-[2-(2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル]-4-ピペリジニル}カルバメート

【0105】

20

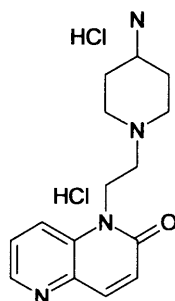
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 ml) および  $\text{MeOH}$  (20 ml) 中、中間体5 (10.2 g) の混合物に、1,1-ジメチルエチル-4-ピペリジニルカルバメート (10.8 g、Aldrichから) を加えた。1時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34.4 g) を加えた。この反応物を3時間攪拌した後、 $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (400 ml) を加えた。この反応物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$  (500 / 75、450 / 50 および 450 / 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、蒸発させ、残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と  $\text{MeOH}$  の勾配を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を得た (12.7 g、63%)。[ES MS]  $m/z$  373 (MH+).

【0106】

30

中間体7

【化23】



40

1-[2-(4-アミノ-1-ピペリジニル)エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン二塩酸塩

【0107】

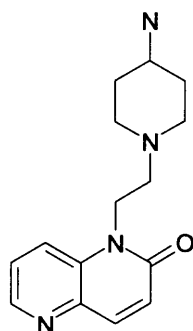
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) 中、中間体6 (7.2 g) の溶液に、 $\text{HCl}$  (1,4-ジオキサン中4 M 溶液、35 ml) を加えた。20時間攪拌した後、得られた固体を濾過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、乾燥させ、6.8 g の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 8.52 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.6-4.60 (m), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H).

50

【 0 1 0 8 】

中間体 8

【 化 2 4 】



10

1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 0 1 0 9 】

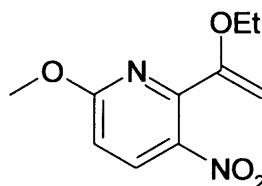
0 にて、 $H_2O$  ( 20 ml ) 中、中間体 7 ( 2 g ) の溶液に、pH 11 まで 1 N NaOH 水溶液を加えた。次に、この反応物を  $CH_2Cl_2 / MeOH$  95 : 5 ( 50 ml ) で抽出した。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、蒸発させ、目的化合物を得た ( 387 mg )。水相を蒸発させ、残渣を  $CH_2Cl_2$  ( 25 ml ) で処理し、この混合物を 1 時間攪拌した。その後、それを濾過し、溶媒を蒸発させ、さらなる量の標題化合物を得た ( 1.0 g )。 $^1H-NMR$  ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 8.55 ( d, 1H), 7.90 ( d, 1H), 7.77 ( d, 1H), 7.48-7.44 ( m, 1H), 6.91 ( d, 1H), 4.38 ( t, 2H), 2.99-2.94 ( m, 2H), 2.73-2.62 ( m, 3H), 2.18 ( dt, 2H), 1.87-1.76 ( m, 2H); 1.43-1.30 ( m, 2H), 1.25-1.13 ( m, 2H)。

20

【 0 1 1 0 】

中間体 9

【 化 2 5 】



30

2 - [ 1 - ( エチルオキシ ) エテニル ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ニトロピリジン

【 0 1 1 1 】

$N_2$  下、65 にて、アセトニトリル ( 4200 ml ) 中、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン ( 600 g ) および  $PdCl(PPh_3)_2$  ( 33.5 g ) の懸濁液に、2 時間かけて ( 1 - エトキシビニル ) - トリブチル - スタンナン ( 1182 ml ) を滴下した。得られた懸濁液を 65 で 4 時間攪拌した後、一晚室温まで放冷した。この反応混合物を激しく攪拌しながら 10% KF 水溶液 ( 3600 ml ) で急冷し、1 時間攪拌した。得られた固体を真空濾過により除去し、アセトニトリル ( 7 x 1000 ml ) で洗浄した。層に分け、有機層を 3000 ml まで蒸発させた。これを Whatman、GF/B ガラスマイクロファイバー濾紙で濾過し、少量の褐色固体を除去し、 $MeCN$  ( 1800 ml ) で洗浄した。 $EtOAc$  ( 3600 ml ) を加え、容量を 1800 ml まで減らした。シクロヘキサン ( 3600 ml ) を加え、容量を 3000 ml まで減らした。シクロヘキサン ( 2400 ml ) およびシリカゲル ( 600 g、1 wt ) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。固体を真空濾過により除去し、 $EtOAc / シクロヘキサン$ 、1 : 8 ( 4200 ml ) で洗浄した。濾液を 1800 ml まで減らした。シクロヘキサン ( 2400 ml ) を加え、容量を 1800 ml まで減らした。シクロヘキサン ( 3600 ml ) および  $EtOAc$  ( 600 ml ) およびシリカゲル ( 600 g、1 wt ) を加え、1.5 時間攪拌した。固体を真空濾過により除去し、 $EtOAc / シクロヘキサン$  1 : 8 ( 4

40

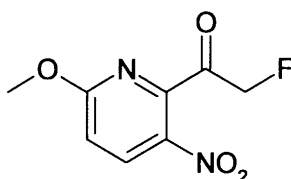
50

200 ml) で洗浄した。溶媒を蒸発乾固させた。MeCN (2000 ml) を加え、蒸発させ、橙色の油状物を得た。

【0112】

中間体10

【化26】



10

2 - フルオロ - 1 - [ 6 - (メチルオキシ) - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ] エタノン

【0113】

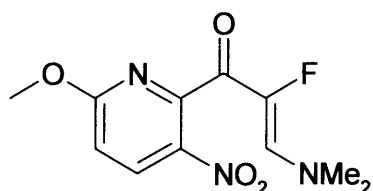
アセトニトリル (2060 ml) および H<sub>2</sub>O (820 ml) 中、Selectfluor (1286.4 g) の懸濁液に、氷/水浴を用いて温度を < 15 に維持しながら、アセトニトリル (1416 ml) 中の中間体9を1.5時間かけて滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2140 ml) で急冷し、30分間攪拌した。回転蒸発により容量を3250 ml まで減らした。得られた黄色懸濁液に EtOAc (4400 ml) および H<sub>2</sub>O (720 ml) を加え、15分間攪拌した。層に分け、水層を EtOAc (2 × 1000 ml) で抽出した。有機層を合わせ、H<sub>2</sub>O (1000 ml) および飽和 NaCl (1000 ml) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> (400 g) で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。アセトニトリル (1000 ml) を加え、蒸発させて橙色の油状物を得、これは放置するとゆっくり固化した。

20

【0114】

中間体11

【化27】



30

(2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - フルオロ - 1 - [ 6 - (メチルオキシ) - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ] - 2 - プロペン - 1 - オン

【0115】

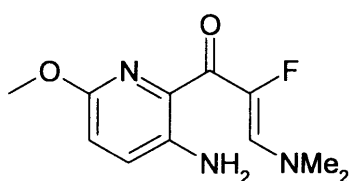
N<sub>2</sub> 下、トルエン (2700 ml) 中、中間体10 (657.0 g) の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1550 ml) を加えた。この反応混合物を4時間50 で加熱した。シクロヘキサン (2000 ml) を加え、氷/水浴を用い、この反応混合物を1時間かけてゆっくり < 5 まで冷却した。沈殿した固体を真空濾過により回収し、EtOAc/シクロヘキサン、1:1 (3 × 1000 ml) で洗浄した。黄色固体を炉にて真空下、40 で一晩乾燥させた。

40

【0116】

中間体12

【化28】



(2Z) - 1 - [ 3 - アミノ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - フルオロ - 2 - プロペン - 1 - オン

50

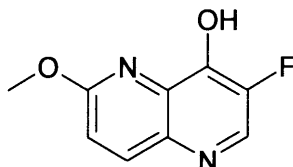
## 【0117】

DMF (10500 ml) 中、中間体 11 (1146.7 g) の混合物に、DMF (1000 ml) 中、5% 湿潤パラジウム / 炭素 (274.4 g) を加えた。得られた懸濁液を、温度を 45 ~ 50 の間に維持しながら、1.0 バールで 3 時間水素化した。この反応混合物を 60 まで温めた。DMF (1800 ml) を 50 に温め、加圧フィルターにかけた。この温反応混合物を、加圧フィルターを通して 1.0 バールで窒素置換し、触媒を除去した。この容器を温 DMF (2 × 1500 ml) ですすいだ。生成物は単離せず、そのまま次の工程で用いた。

## 【0118】

中間体 13

【化 29】



3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - オール

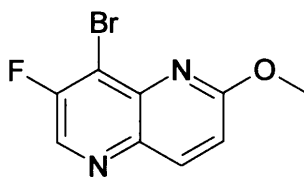
## 【0119】

0 にて、DMF 中、中間体 12 の溶液に、6 N HCl 水溶液 (184 ml) を滴下した。この反応物を室温まで温め、一晚攪拌した。50 での回転蒸発により、この反応混合物の容量を ~ 2000 ml まで減らし、氷 / 水浴を用いて黄色懸濁液を 10 まで冷却した。H<sub>2</sub>O (4000 ml) を 30 分かけてゆっくり加えた。この反応混合物を 1 時間激しく攪拌した。沈殿した固体を真空濾過により回収し H<sub>2</sub>O (3000 ml)、次いで EtOAc / シクロヘキサン、1 : 1 (3 × 2000 ml) で洗浄した。この淡褐色固体を炉にて真空下、50 で 4 日間乾燥させた。

## 【0120】

中間体 14

【化 30】



8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン

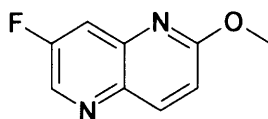
## 【0121】

これは、中間体 1 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 13 (15.8 g) から製造し、19.6 g (93%) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.08 (s, 3H).

## 【0122】

中間体 15

【化 31】



7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン

## 【0123】

これは、中間体 2 に関して記載した手順と同様の手順を用い、中間体 14 (12.7 g) から製造し、8.3 g (94%) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.6

10

20

30

40

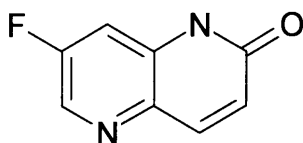
50

7 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.08 (s, 3H).

【 0 1 2 4 】

中間体 1 6

【 化 3 2 】



7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

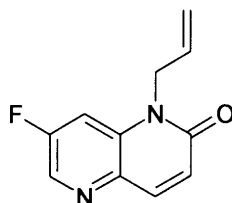
【 0 1 2 5 】

これは、中間体 3 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 1 5 ( 6 . 4 g ) から製造し、5 . 7 g ( 9 5 % ) の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 279 (MH+).

【 0 1 2 6 】

中間体 1 7

【 化 3 3 】



20

7 - フルオロ - 1 - ( 2 - プロペン - 1 - イル ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 0 1 2 7 】

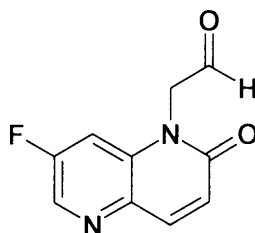
これは、中間体 4 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 1 6 ( 5 . 0 g ) から製造し、5 . 4 g ( 8 8 % ) の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 205 (MH+).

【 0 1 2 8 】

中間体 1 8

【 化 3 4 】

30



7 - フルオロ - ( 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) アセトアルデヒド ( メチルヘミアセタールとの混合物 )

【 0 1 2 9 】

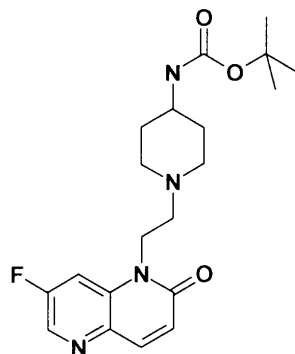
これは、中間体 5 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 1 7 ( 5 . 4 g ) から製造し、5 . 8 g の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.77 (s, 1/2H), 8.45 (bs, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1/2H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.49 (s, 5/2H), 3.42 (s, 5/2H).

40

【 0 1 3 0 】

中間体 1 9

## 【化 3 5】



10

1 - [ 2 - ( 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) エチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート

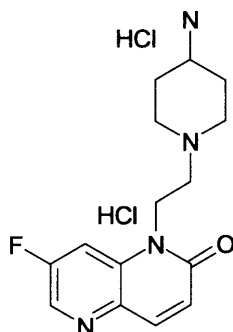
## 【 0 1 3 1 】

これは、中間体 6 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 1 8 ( 5 . 8 g ) から製造し、7 . 2 g ( 6 6 % ) の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 391 (MH+).

## 【 0 1 3 2 】

中間体 2 0

## 【化 3 6】



20

1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

30

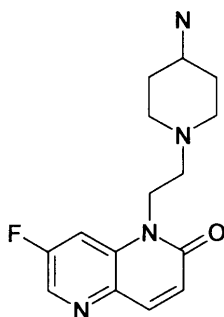
## 【 0 1 3 3 】

これは、中間体 7 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 1 9 ( 1 2 . 7 g ) から製造し、1 3 . 5 g の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, D<sub>2</sub>O): 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.70-4.55 (m), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.25 (bd, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H).

## 【 0 1 3 4 】

中間体 2 1

## 【化 3 7】



40

1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

50

## 【0135】

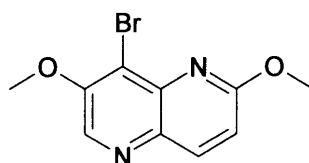
0にて、H<sub>2</sub>O (110 ml) 中、中間体 20 (13.5 g) の溶液に、2 N NaOH 水溶液を pH 11 まで加えた。次に、この反応物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95 : 5 (120 ml) で抽出した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させ、目的化合物を得た (760 mg)。水相を蒸発させ、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95 : 5 (120 ml) で処理し、この混合物を 1 時間攪拌した。その後、それを濾過し、溶媒を蒸発させ、さらなる量の標題化合物を得た (8.0 g)。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.54 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.65-3.15 (m, 4H), 3.35 (d, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.53-2.48 (m), 2.01 (t, 2H), 1.72 (d, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H).

10

## 【0136】

中間体 22

## 【化38】

8 - ブロモ - 2 , 7 - ビス (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン

## 【0137】

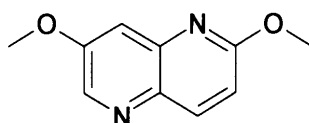
N<sub>2</sub> 下、乾燥 MeOH (600 ml) 中、中間体 14 (62.5 g) の溶液に、NaMeO (MeOH 中 25 重量% 溶液、525 ml) を加えた。この混合物を 60 で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。ブライン (800 ml)、H<sub>2</sub>O (800 ml) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 L) を加えた。この混合物を攪拌し、吸引濾過した。有機相を分離し、水相をさらなる CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮し、目的化合物を得た (60.1 g、92%)。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.15, 4.16 (s, 6H).

20

## 【0138】

中間体 23

## 【化39】



30

2 , 7 - ビス (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン

## 【0139】

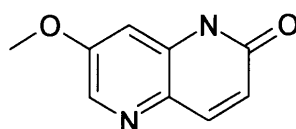
これは、中間体 2 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 22 (15.0 g) から製造し、10.4 g (98%) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.52 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

40

## 【0140】

中間体 24

## 【化40】

7 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【0141】

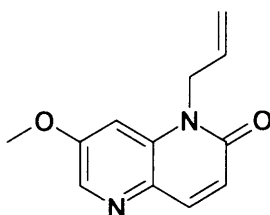
50

これは、中間体 3 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 2 3 ( 3 9 . 7 g ) から製造し、3 6 . 2 ( 9 8 % ) の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1 1.78 (bs, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.86 (s, 3H).

【 0 1 4 2 】

中間体 2 5

【化 4 1】



10

7 - メチルオキシ - 1 - ( 2 - プロペン - 1 - イル ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 0 1 4 3 】

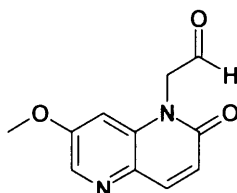
これは、中間体 4 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 2 4 ( 1 5 . 0 g ) から製造し、1 4 . 5 g ( 7 9 % ) の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8 .27 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.00-5.88 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.92-4.89 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).

20

【 0 1 4 4 】

中間体 2 6

【化 4 2】



30

[ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] アセトアルデヒド

【 0 1 4 5 】

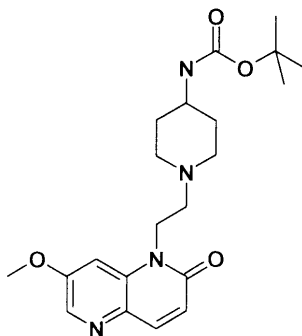
1 , 4 - ジオキサン ( 2 5 0 m l ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 2 0 m l ) 中、中間体 2 5 ( 1 5 . 4 g ) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム ( 3 5 g ) および四酸化オスミウム ( 支持  $\text{OsO}_4$  1 1 . 3 g ) を連続的に加えた。この混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。さらなる量の過ヨウ素酸ナトリウム ( 3 . 5 g ) および四酸化オスミウム ( 1 . 2 g ) を加え、この混合物をさらに 7 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  9 : 1 ( 3 0 0 、 2 0 0 および 1 0 0 m l ) で抽出した。有機相を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、目的生成物を得た ( 1 4 . 9 g 、 9 5 % ) 。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.72 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (bd, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

40

【 0 1 4 6 】

中間体 2 7

【化 4 3】



10

1 - 1 - ジメチルエチル ( 1 - { 2 - [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 1 . 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] エチル } - 4 - ピペリジニル ) カルバメート

【 0 1 4 7 】

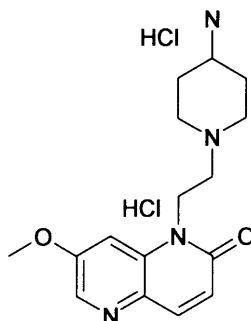
これは、中間体 6 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 2 6 ( 1 2 . 8 g ) から製造し、1 5 . 3 g ( 6 5 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8 . 27 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.44 (bs, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.47 (bs, 1H), 2.94 (bd, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.26 (t, 2H), 1.9 5 (bd, 2H), 1.70 (bs, 2H), 1.44 (s, 9H).

20

【 0 1 4 8 】

中間体 2 8

【化 4 4】



30

1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

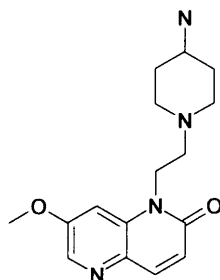
【 0 1 4 9 】

これは、中間体 7 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 2 7 ( 1 5 . 4 g ) から製造した。

【 0 1 5 0 】

中間体 2 9

【化 4 5】



40

遊離塩基および二塩酸塩としての 1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - メチルオキシ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 0 1 5 1 】

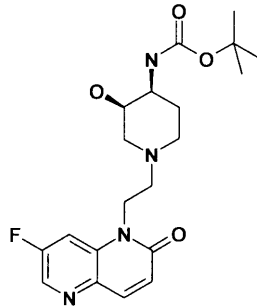
50

これは、中間体 2 1 に記載した手順により、中間体 2 8 から製造し、11.5 g (99%) の標題化合物を得た<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.26 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (bs, 2H), 2.92 (bd, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.54-2.48 (m), 2.03 (t, 2H), 1.72 (bd, 2H), 1.35-1.24 (m, 2H).

【0152】

中間体 3 0

【化 4 6】



10

1, 1 - ジメチルエチル { ( 3 R , 4 S ) - 1 - [ 2 - ( 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) エチル ] - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル } カルバメート

20

【0153】

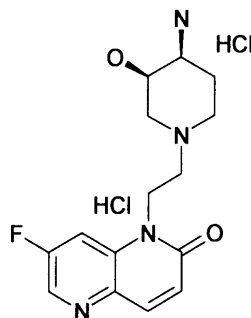
中間体 1 8 ( 2 0 0 m g ) および 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル ] カルバメート ( 1 8 2 m g ) ( 合成に関しては、WO 2 0 0 4 0 5 8 1 4 4、実施例 5 ( c )、シス - ( 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - カルバミン酸 t e r f - ブチルエステル鏡像異性体 1 を参照) を C H C l <sub>3</sub> ( 1 0 m l ) および M e O H ( 0 . 5 m l ) 中、アルゴン下で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 5 3 4 m g ) を一度に加え、この混合物を一晩室温で攪拌した後、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m l ) の添加により急冷し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 2 0 % v : v の M e O H ( 3 × 2 0 0 m l ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 0 ~ 2 0 % ( M e O H 中 2 M アンモニア ) で溶出させるシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、標題化合物 ( 2 4 7 m g ) を灰白色泡沫として得た。[ES MS] m/z 407 (MH+).

30

【0154】

中間体 3 1

【化 4 7】



40

1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

【0155】

中間体 3 0 ( 2 4 0 m g ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m l ) に溶解させ、この溶液を 1 , 4 - ジオキサソ中 4 M の H C l ( 2 m l ) で処理した。起沸および沈殿の形成が見られた。

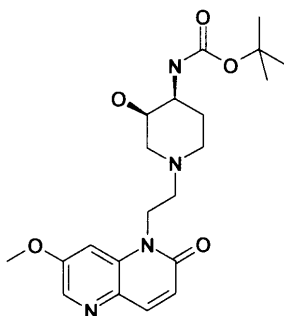
50

2 時間後、減圧下で溶媒を除去し、残渣を減圧下で一晩乾燥させ、220 mg の標題化合物を灰白色固体として得た。[ES MS] m/z 307 (MH+).

【0156】

中間体 3 2

【化 4 8】



10

1 - 1 - ジメチルエチル ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - { 2 - [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 1 , 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] エチル } - 4 - ピペリジニル ) カルバメート

【0157】

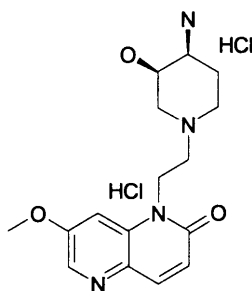
これは、中間体 3 0 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 2 6 ( 2 0 0 m g ) および 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル ] カルバメート ( 1 7 3 m g ) ( 合成に関しては、WO 2 0 0 4 0 5 8 1 4 4 、実施例 5 ( c ) 、シス - ( 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル鏡像異性体 1 を参照 ) から製造し、263 mg の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 419 (MH+).

20

【0158】

中間体 3 3

【化 4 9】



30

1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

【0159】

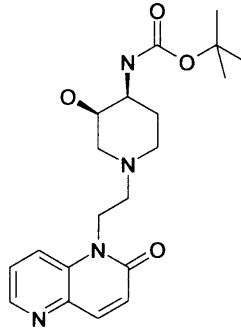
これは、中間体 3 1 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 3 2 ( 2 5 8 m g ) から製造し、223 mg の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 319 (MH+).

40

【0160】

中間体 3 4

【化50】



10

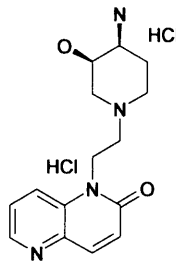
1 - 1 - ジメチルエチル { ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドオキシ - 1 - [ 2 - ( 2 - オキソ - 1 . 5 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) エチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート  
【0161】

これは、中間体30に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体5 ( 639 mg ) および 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル ] カルバメート ( 250 mg ) ( 合成に関しては、WO2004058144、実施例5 ( c )、シス - ( 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル鏡像異性体1を参照) から製造し、250 mg の標題化合物を得た。

【0162】

中間体35

【化51】



1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

30

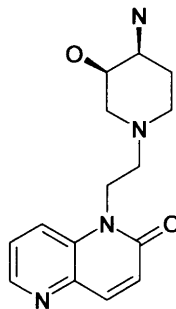
【0163】

これは、中間体31に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体34 ( 250 mg ) から製造し、250 mg の標題化合物を得た。

【0164】

中間体35b

【化52】



40

1 - { 2 - [ ( 3 R , 4 S ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【0165】

H<sub>2</sub>O中、中間体35の溶液に、固体NaHCO<sub>3</sub>をpH9まで加えた。次に、この反

50

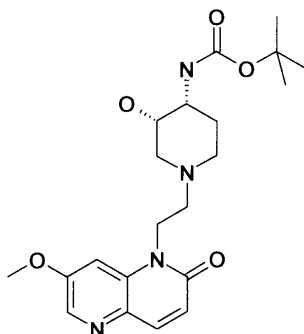
応物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  9 : 1 で抽出した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、蒸発させて 28 mg の黄色固体を得、この  $^1\text{H-NMR}$  は目的化合物と一致しなかった。水相を蒸発させ、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で処理し、この混合物を室温で攪拌した。次に、それを濾過し、溶媒を蒸発させ、標題化合物（遊離塩基）（45 mg）を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (, ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.56 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 3H), 2.34 (d, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 5H).

【0166】

中間体 36

【化53】

10



20

1,1-ジメチルエチル((3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-{2-[7-(メチルオキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]エチル}-4-ピペリジニル)カルバメート

【0167】

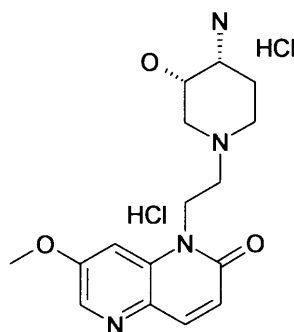
これは、中間体 30 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 26 (200 mg) および 1,1-ジメチルエチル[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-ピペリジニル]カルバメート (182 mg) (合成に関しては、WO2004058144、実施例 5(c)、シス-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル鏡像異性体 2 を参照) から製造し、226 mg の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 419 (MH+).

30

【0168】

中間体 37

【化54】



40

1-{2-[(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]エチル}-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン二塩酸塩

【0169】

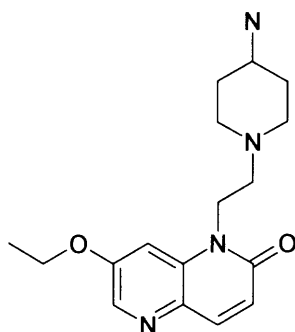
これは、中間体 31 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 36 (223 mg) から製造し、209 mg の標題化合物を得た。[ES MS] m/z 319 (MH+).

【0170】

50

中間体 3 8

【化 5 5】



10

1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( エチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 0 1 7 1 】

1, 4 - ジオキサン ( 2 m l ) と E t O H ( 2 m l ) の混合物に水素化ナトリウム ( 1 2 4 m g ) を加え、それを室温で 5 分間攪拌した。中間体 2 1 ( 3 0 0 m g ) を加え、この混合物を 1 0 分間 1 6 0 までマイクロ波加熱した。H<sub>2</sub>O を加え、それを 2 N H C l で酸性化した。水相を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / M e O H 1 0 % で洗浄し、2 N N a O H 水溶液で p H を 1 1 に調整した。水層を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / M e O H の 9 : 1 混合物で抽出し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮し、2 5 5 m g の標題化合物を黄色油状物として得た。20

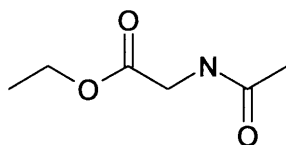
<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.25 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.34-4.22 (m, 4H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.21-1.09 (m, 2H). [ES MS] m/z 317 (MH<sup>+</sup>).

20

【 0 1 7 2 】

中間体 3 9

【化 5 6】



30

N - アセチルグリシン酸エチル

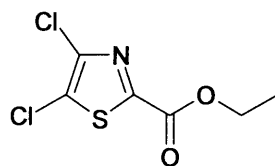
【 0 1 7 3 】

A r 下、E t O H ( 4 0 m l ) 中、N - アセチルグリシン ( 3 g ) の溶液に、p - トルエンスルホン酸 ( 4 4 1 m g ) を加えた。この混合物を一晩 9 0 で加熱した。冷却した混合物を真空濃縮し、残渣を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> と飽和 N a H C O<sub>3</sub> とで分液した。有機相を真空濃縮し、2 . 5 g ( 6 9 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, C D C l<sub>3</sub>): 6.00 (b s, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

【 0 1 7 4 】

中間体 4 0

【化 5 7】



40

4 , 5 - ジクロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸エチル

【 0 1 7 5 】

無水ベンゼン ( 1 0 m l ) 中、中間体 3 9 ( 1 . 2 g ) および塩化チオニル ( 3 . 2 m l ) の溶液を還流下で 1 時間加熱した。冷却した混合物を真空濃縮した。得られた残渣を

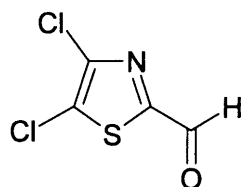
50

、溶出剤としてヘキサン/EtOAc 9:1を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、500mg(26%)の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 4.48 (q, 2H), 1.43 (t, 3H). [ES MS] m/z 226 (MH+).

【0176】

中間体41

【化58】



10

4,5-ジクロロ-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

【0177】

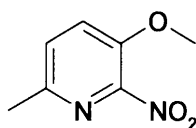
N<sub>2</sub>下、-78にて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7ml)中、中間体40(500mg)の溶液に、水素化ジ-イソブチルアルミニウム(トルエン中1.5M溶液、1.6ml)を滴下した。この溶液を-78で45分間攪拌した。次に、さらなるDIBAL-H(トルエン中1.5M溶液、1.0ml)を加えた。この反応物を-78で30分間攪拌した。この溶液に、MeOH/酢酸2:1(6ml)、次いで、H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>をゆっくり加えた。合わせた有機相の混合物をラインで洗浄し、真空濃縮し、76.3mgの標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.73 (s, 1H).

20

【0178】

中間体42

【化59】



6-メチル-3-(メチルオキシ)-2-ニトロピリジン

【0179】

N<sub>2</sub>下、DMF(40ml)中、6-メチル-2-ニトロ-3-ピリジノール(2.5g)の溶液に、DMF(10ml)中、NaH(鉱油中60%w:w分散物、714mg)の溶液を加えた。この反応物を還流下で1.5時間加熱した後、室温まで冷却した。この溶液にヨードメタン(1.05ml)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。次に、さらなるヨードメタン(0.28ml)を加えた。1.5時間攪拌した後、イソプロパノール(10ml)を加え、この混合物を30分間攪拌した。この混合物を真空濃縮し、残渣をH<sub>2</sub>OとEtOAcとで分液した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤としてヘキサン/EtOAcを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を、出発材料を伴って得た。得られた固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 9:1で分液した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、2.3gの標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.39 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

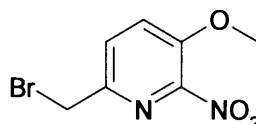
30

40

【0180】

中間体43

【化60】



6-(ブロモメチル)-3-(メチルオキシ)-2-ニトロピリジン

50

## 【0181】

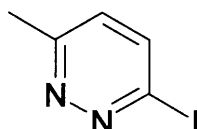
CCl<sub>4</sub> (10 ml) 中、中間体 42 (500 mg) の溶液に、N - プロモスクシンイミド (525 mg) および過酸化ベンゾイル (35.8 mg) を加えた。この混合物を還流下で一晩加熱した。その後、さらなる過酸化ベンゾイル (35.8 mg) を加えた。24 時間還流した後、溶媒を真空下で蒸発させ、得られた残渣を、溶出剤としてヘキサン / EtOAc を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、109 mg の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

## 【0182】

中間体 44

10

## 【化61】

3 - ヨード - 6 - メチルピリダジン

## 【0183】

HI (3 ml) 中、3 - クロロ - 6 - メチルピリダジン (500 mg) の溶液に、NaI (782 mg) を加えた。この反応物を 40 °C で 4 時間、そして 70 °C で一晩加熱した。黄色沈殿を濾過した。母液を固体 NaOH で塩基性とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、溶出剤として EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、HPLC によりほぼ純粋な、171.7 mg (20%) の標題化合物を白色固体として得た。この黄色沈殿を、同じ水相を用いて塩基性とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、579.1 mg (68%) の純粋な標題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.74 (1H, d), 7.02 (1H, d), 2.66 (3H, s). [ES MS] m/z 221 (MH<sup>+</sup>).

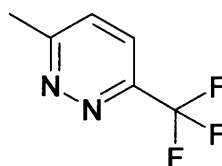
20

## 【0184】

中間体 45

30

## 【化62】

3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン

## 【0185】

CuI (263 mg) と KF (80 mg) の混合物を、緑がかった色が見られるまで真空下で 30 分間加熱した。この系に N<sub>2</sub> を充填し、DMF (1.25 ml) および N - メチルピロリジノン (1.25 ml) 中、中間体 44 (300 mg) の溶液、次いで、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (185 μl) を順次加えた。暗褐色が見られた。室温で 5 日間攪拌した後も、反応は完了しなかった。CuI (263 mg)、KF (80 mg) および CF<sub>3</sub>TMS (185 μl) を加え、一晩攪拌を続けた。さらなる CuI (135 mg)、KF (40 mg) および CF<sub>3</sub>TMS (90 μl) を加え、室温でさらに 1 日後、出発材料はほとんど見られなかった。アンモニア水および t - BuOMe を加え、相に分けた。水相を t - BuOMe で洗浄した。有機抽出液を合わせた後、アンモニア水、1 M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、70 mg (35%) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.72 (1H, d), 7.53 (1H, d), 2.85 (3H, s). [ES MS] m/z 163 (MH<sup>+</sup>).

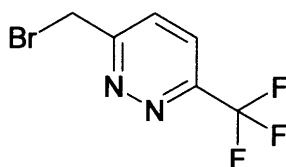
40

## 【0186】

50

中間体 4 6

【化 6 3】

3 - ( ブロモメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリダジン

【 0 1 8 7 】

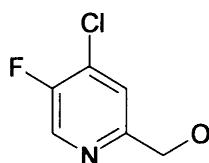
中間体 4 5 ( 7 0 m g )、N - プロモスクシンイミド ( 8 4 m g )、アゾビスイソブチロニトリル ( 1 4 . 1 m g ) および  $CCl_4$  ( 3 m l ) の混合物を還流下で 2 日間加熱した。溶媒を真空下で蒸発乾固させた。得られた残渣を、溶出剤として EtOAc / ヘキサン混合物を用いるシリカゲル ( A I T、Flashsmart BP - SUP、2 0 ~ 4 0  $\mu$  m ) でのクロマトグラフィーカラムのより精製し、1 4 m g ( 1 4 % ) の標題化合物を 1 5 . 3 m g ( 1 1 % ) の二臭化誘導体とともに得た。 $^1H$ -NMR ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 7.9 0 (1H, d), 7.86 (1H, d), 4.83 (2H, s). [ES MS] m/z 241 and 243 ( $MH^+$ ).

10

【 0 1 8 8 】

中間体 4 7

【化 6 4】



20

( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) メタノール

【 0 1 8 9 】

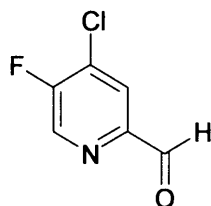
4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド ( 8 4 0 m g ) ( 合成に関しては、J. Med. Chem., 1989, 32, 1970-1977を参照 ) を  $Ac_2O$  ( 6 m l ) 中で 1 時間還流した。 $H_2O$ を加えた後、2 N NaOH水溶液で pH を 9 に調整した。水相を  $CH_2Cl_2$  で抽出し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、酢酸 ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) メチル ( 主 ) と ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) メタノールの混合物 7 0 0 m g を得た。この混合物を 3 5 % HCl 水溶液 ( 4 m l ) および  $H_2O$  ( 4 m l ) に溶解させ、3 0 分間還流した。 $H_2O$ を加えた後、2 N NaOH水溶液で pH を 9 ~ 1 4 に調整した。水相を  $CH_2Cl_2$  で抽出し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、4 7 5 m g の標題化合物を無色の油状物として得た。 $^1H$ -NMR ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 8.43 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.74 (d, 2H).

30

【 0 1 9 0 】

中間体 4 8

【化 6 5】



40

4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジンカルバルデヒド

【 0 1 9 1 】

$CH_2Cl_2$  ( 5 m l ) 中、中間体 4 7 ( 2 0 0 m g ) の溶液に、酸化マンガン ( 8 6 1 m g ) を加えた。この懸濁液を一晩攪拌し、濾過し、 $CH_2Cl_2$  で溶出させた。濾液

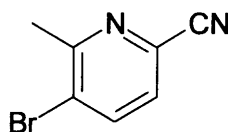
50

を真空濃縮し、130 mg (66%) の標題化合物を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 10.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 (d, 1H).

【0192】

中間体 49

【化66】



10

#### 5 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジンカルボニトリル

【0193】

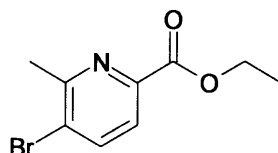
DMF (4 ml) 中、3,6-ジブロモ-2-メチルピリジン (200 mg)、シアン化亜鉛 (140 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (92.4 mg) の混合物を 100 で 10 時間加熱した。次に、過剰量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (93 mg) を加えた。この混合物を 140 で 20 時間加熱した。冷却後、この反応物をセライトパッドで濾過し、EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した (3 回)。次に、合わせた水層を EtOAc で洗浄した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、314 mg の褐色の粘稠な固体を得た。これを、溶出剤としてヘキサン/EtOAc 8:2 を用いる Biota g e で精製し、89 mg の標題化合物を白色固体として得た。[ES MS] m/z 197 (MH+).

20

【0194】

中間体 50

【化67】



30

#### 5 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジンカルボン酸エチル

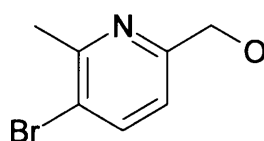
【0195】

EtOH (2 ml) 中、中間体 49 (89 mg) とボラン-テトラヒドロフラン複合体 (0.23 ml) の混合物をアルゴン下で一晩還流させた。LCMS により出発材料が検出されなくなるまでの EtOH 中、ボラン-テトラヒドロフラン複合体を加えた。溶媒を真空で除去し、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O とで分液し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> カートリッジを取り付けた相分離器に通した。溶媒を真空で除去し、87 mg の標題化合物を黄色固体として得た。[ES MS] m/z 266 (M+Na).

【0196】

中間体 51

【化68】



40

#### (5 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル)メタノール

【0197】

0 にて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 ml) 中、中間体 50 (200 mg) の懸濁液に、水素化ジ-イソブチルアルミニウム (トルエン中 1.5 M 溶液、1.1 ml) を加えた。こ

50

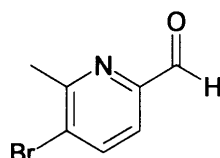
の溶液を 0 で 8 時間攪拌した。次に、さらなる D I B A L - H (トルエン 1 . 5 M 溶液、1 . 1 m l ) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この溶液に飽和酒石酸 N a K 水溶液、次いで、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を加えた。このエマルジョンを激しく攪拌した。相に分け、水相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、目的生成物を得た ( 1 5 5 m g 、 9 6 % ) 。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, C D C l <sub>3</sub> ) : 7.78 ( d , 1 H ) , 6.96 ( d , 1 H ) , 4.68 ( d , 2 H ) , 3.55 ( t , 1 H ) , 2.67 ( s , 3 H ) . [ E S M S ] m / z 202 ( M H + ) .

【 0 1 9 8 】

中間体 5 2

【 化 6 9 】

10



#### 5 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジンカルバルデヒド

【 0 1 9 9 】

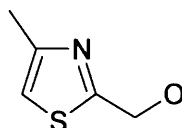
これは、中間体 4 8 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 5 1 ( 1 5 5 m g ) から製造し、8 1 m g ( 5 3 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, C D C l <sub>3</sub> ) : 1 0.01 ( s , 1 H ) , 8.00 ( d , 1 H ) , 7.66 ( d , 1 H ) , 2.78 ( s , 3 H ) .

20

【 0 2 0 0 】

中間体 5 3

【 化 7 0 】



#### ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メタノール

【 0 2 0 1 】

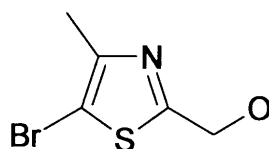
0 にて、T H F ( 3 m l ) および E t O H ( 3 m l ) 中、4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルバルデヒド ( 3 0 0 m g ) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 2 6 7 m g ) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に懸濁させた。この懸濁液を 2 時間攪拌し、得られた塩を濾去した。濾液を真空濃縮し、2 5 2 m g の標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 43 ( d , 1 H ) , 7.37 ( d , 1 H ) , 3.94 ( s , 3 H ) , 2.53 ( s , 3 H ) .

30

【 0 2 0 2 】

中間体 5 4

【 化 7 1 】



40

#### ( 5 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メタノール

【 0 2 0 3 】

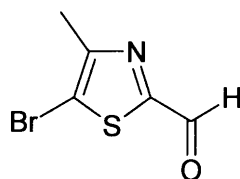
D M F 中、中間体 5 3 ( 2 5 2 m g ) の溶液に、N - プロモスクシンイミド ( 3 8 5 m g ) を加えた。この混合物を還流下で一晩加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた残渣を、溶出剤としてヘキサン / E t O A c を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、9 5 m g の標題化合物を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, C D C l <sub>3</sub> ) : 4.86 ( s , 2 H ) , 2.38 ( s , 3 H ) .

50

【 0 2 0 4 】

中間体 5 5

【 化 7 2 】

5 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルバルデヒド

10

【 0 2 0 5 】

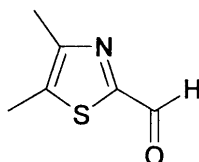
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中、中間体 5 4 (95 mg) の溶液に、酸化マンガン (118 mg) を加えた。この混合物を還流下で一晩加熱した。次に、さらなる MnO<sub>2</sub> (79 mg) を加えた。一晩還流した後、冷却した溶液をセライトで濾過し、対応する濾液を真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤としてヘキサン / EtOAc を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、50 mg の標題化合物を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.82 (s, 1H), 2.52 (s, 3H).

【 0 2 0 6 】

中間体 5 6

【 化 7 3 】

20

4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルバルデヒド

【 0 2 0 7 】

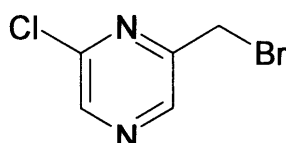
- 78 にて、THF (10 ml) 中、ブチリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液、2.2 ml) の溶液に、4,5-ジメチル-1,3-チアゾール (360 μl) を加えた。  
- 78 で 1 時間攪拌した後、DMF (286 μl) を加え、この反応物を室温まで温めた。溶媒を真空下で蒸発させた。H<sub>2</sub>O および飽和 NaCl を加え、水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で数回洗浄した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、310 mg の標題化合物を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.84 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

30

【 0 2 0 8 】

中間体 5 7

【 化 7 4 】



40

2 - ( ブロモメチル ) - 6 - クロロピラジン

【 0 2 0 9 】

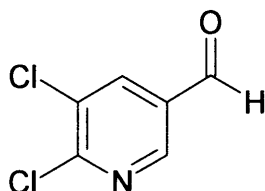
これは、中間体 4 6 に記載した手順により、2-クロロ-6-メチルピラジン (200 mg) から製造した。得られた残渣を、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、55 mg (17%) の標題化合物を 15.3 mg (11%) の二臭化誘導体とともに得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.63 (s, 1H) 8.54 (s, 1H), 4.52 (s, 2H).

【 0 2 1 0 】

中間体 5 8

50

## 【化 7 5】

5,6-ジクロロ-3-ピリジンカルバルデヒド

## 【0211】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、(5,6-ジクロロ-3-ピリジニル)メタノール(200 mg)の溶液に、モレキュラーシーブス(3A)(55 mg)および4-メチル(-methy-)モルホリン-N-オキシド(198 mg)を加え、室温で10分間攪拌した。次に、過ルテニウム酸テトラ-n-プロピルアンモニウム(VII)(38 mg)を加え、一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で蒸発乾固させた。得られた残渣を、溶出剤としてEtOAc/ヘキサン混合物を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーカラムにより精製し、44 mg(22%)の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 10.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

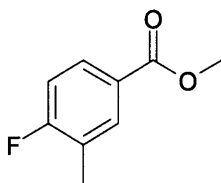
10

## 【0212】

中間体 5 9

## 【化 7 6】

20

4-フルオロ-3-メチル安息香酸メチル

## 【0213】

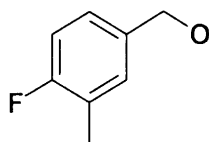
MeOH(4.5 ml)中、4-フルオロ-3-メチル安息香酸(300 mg)の懸濁液に、塩化チオニル(142 μl)を滴下した。この溶液を室温で一晩攪拌し、真空濃縮し、297 mgの標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.92-7.84 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.32 (d, 3H).

30

## 【0214】

中間体 6 0

## 【化 7 7】



40

(4-フルオロ-3-メチルフェニル)メタノール

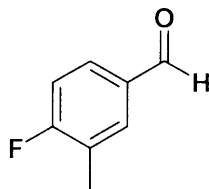
## 【0215】

これは、中間体 5 1 に関して記載したものと同様の手順を用い、5 9(297 mg)から製造し、240 mg(97%)の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.16 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 4.63 (d, 2H), 2.28 (s, 3H).

## 【0216】

中間体 6 1

【化 7 8】

4 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド

【0 2 1 7】

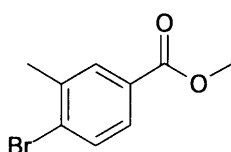
これは、中間体 4 8 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 6 0 ( 2 4 0 m g ) から製造し、1 5 0 m g ( 6 1 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.94 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 2.37 (d, 3H).

10

【0 2 1 8】

中間体 6 2

【化 7 9】



20

4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸

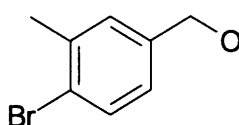
【0 2 1 9】

これは、中間体 5 9 に関して記載したものと同様の手順を用い、4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸 ( 3 0 0 m g ) から製造し、3 1 5 m g ( 9 8 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.91 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

【0 2 2 0】

中間体 6 3

【化 8 0】



30

( 4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル ) メタノール

【0 2 2 1】

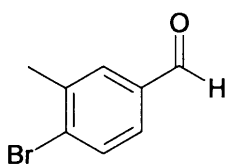
これは、中間体 5 1 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 6 2 ( 3 0 0 m g ) から製造し、2 1 2 m g ( 8 1 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.52 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 2.41 (s, 3H).

【0 2 2 2】

中間体 6 4

【化 8 1】

40

4 - ブロモ - 3 - メチルベンズアルデヒド

【0 2 2 3】

これは、中間体 5 8 に関して記載したものと同様の手順を用い、中間体 6 3 ( 2 0 5 m g ) から製造し、6 2 m g ( 3 1 % ) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9

50

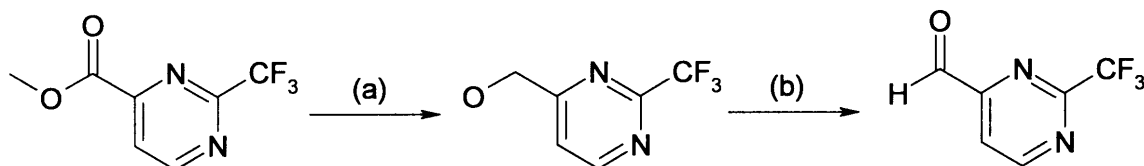
.96 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 2.49 (s, 3H).

【0224】

中間体65

2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジンカルバルデヒド (実施例113の製造に使用)

【化82】



10

【0225】

(a) [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル]メタノール

窒素下、0℃にて、DCM (5 ml) 中、2 - トリフルオロメチル - 4 - ピリミジンカルボン酸メチル (200 mg、0.97 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中 1.5 M 溶液、1.62 ml、2.43 mmol) を滴下した。0℃で6時間攪拌した後、TLCは出発材料が存在しないことを示した。この反応物をMeOHの添加により急冷した。次に、真空下で溶媒を除去し、この反応の粗生成物をDCMに溶解させ、有機相を1N HClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、[2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル]メタノール (103 mg、0.578 mmol、60%) を、次の工程で用いるのに十分純粋な褐色の油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.90 (1H, d), 7.63 (1H, d), 4.90 (2H, s).

20

【0226】

(b) 標題化合物: 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジンカルバルデヒド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中、[2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル]メタノール (62 mg、0.35 mmol) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (177 mg、0.42 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。さらなる量のデス・マーチン・ペルヨージナン (885 mg) を加え、この混合物をさらに24時間攪拌した。この反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液の添加により急冷した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジンカルバルデヒド (113 mg、0.642 mmol、95%) を、次の工程で用いるのに十分純粋な黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 10.13 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.02 (1H, d).

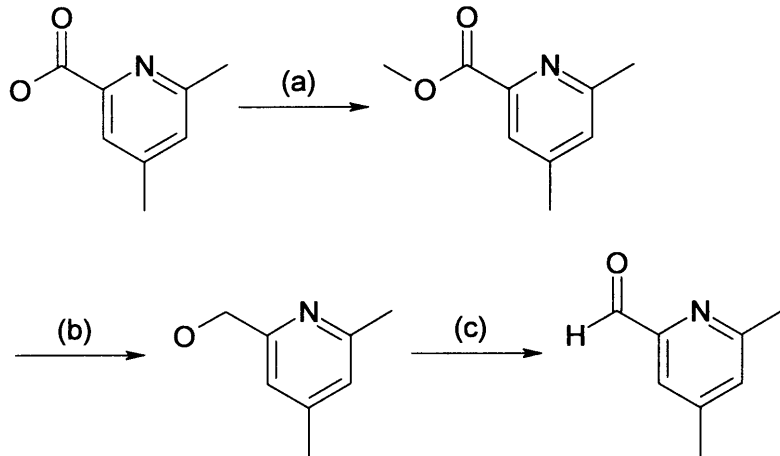
30

【0227】

中間体66

4,6 - ジメチル - 2 - ピリジンカルバルデヒド (実施例114の製造に使用)

## 【化 8 3】



10

## 【0228】

(a) 4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸メチル

室温のメタノール(6ml)中、4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸(400mg、2.65mmol)の溶液に、塩化チオニル(0.193ml、2.65mmol)を注意深く加え、この混合物をこの温度で攪拌した。反応をLCMSによりモニタリングした。翌日、さらなる塩化チオニル(0.193ml、2.65mmol)を加えた。8日後、LCMSはほぼ完全な変換を示した。真空下で溶媒を除去し、次の工程で用いるのに十分純粋な4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸メチル(575mg、2.62mmol、収率99%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

20

## 【0229】

(b) (4,6-ジメチル-2-ピリジニル)メタノール

窒素下、0℃にて、テトラヒドロフラン(8ml)およびジクロロメタン(4ml)中、4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸メチル(575mg、2.62mmol)塩酸塩の溶液に、水素化リチウムアルミニウム(3.94ml、3.94mmol)をゆっくり加え、この混合物を室温で一晩温めた。18時間後、LCMSはほぼ完全な変換を示した。この反応物を0℃まで冷却し、酢酸エチルおよび飽和酒石酸Na-K溶液を加えた。抽出後、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。(4,6-ジメチル-2-ピリジニル)メタノール(306.2mg、2.232mmol、収率85%)は、次の工程で用いるのに十分純粋な褐色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

30

## 【0230】

(c) 標題化合物: 4,6-ジメチル-2-ピリジンカルバルデヒド

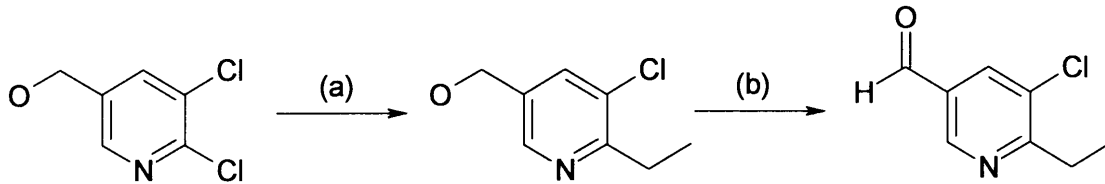
室温にて、ジクロロメタン(DCM)(10ml)中、(4,6-ジメチル-2-ピリジニル)メタノール(306mg、2.231mmol)の溶液に、二酸化マンガンを(776mg、8.92mmol)を加え、この混合物をこの温度で攪拌した。進行をTLC(DCM中10%MeOH)によりモニタリングした。ほぼ完全な変化を得るには、酸化マンガンを(776mg、8.92mmol)の2回の追加と48時間が必要であった。固体を濾去し、溶媒を蒸発させた。次の工程で用いるのに十分純粋な4,6-ジメチル-2-ピリジンカルバルデヒド(192mg、1.421mmol、収率63.7%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 10.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

40

## 【0231】

中間体67

## 【化 8 4】



5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド (実施例 1 2 7 の製造に使用)

## 【 0 2 3 2 】

( a ) ( 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジニル ) メタノール

5 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジンメタノール ( 5 0 0 m g 、 2 . 8 1 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 1 1 6 5 m g 、 8 . 4 3 m m o l ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロ - パラジウム ( I I ) ( 2 0 6 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l ) およびテトラヒドロフラン ( 1 6 . 8 m l ) の混合物に、ジエチル亜鉛 ( 5 . 6 7 m l 、 5 . 6 7 m m o l ) を加えた。この反応物を還流下で 1 6 時間加熱した後、室温まで冷却し、p H = 7 まで H C l 水溶液を加えることにより急冷し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗反応物を、溶出剤として E t O A c / ヘキサン混合物を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 ( 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジニル ) メタノール ( 1 0 3 m g 、 0 . 6 0 0 m m o l 、 収率 2 1 . 3 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, C D C l <sub>3</sub> ) : 8.3 4 ( s , 1 H ) , 7.69 ( s , 1 H ) , 4.68 ( s , 2 H ) , 2.94 ( q , 2 H ) , 1.27 ( t , 3 H ) . [ E S M S ] m / z 1 7 2 ( M H + ) .

## 【 0 2 3 3 】

( b ) 標題化合物 : 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド

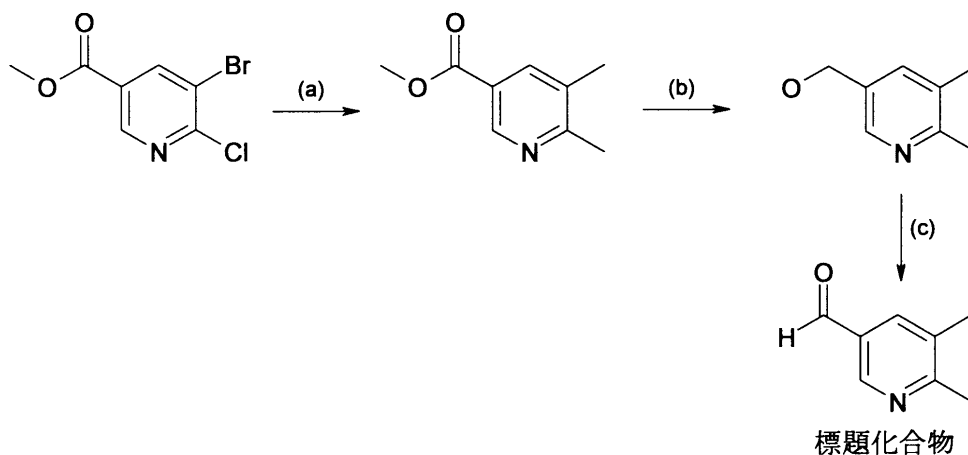
( 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジニル ) メタノール ( 1 0 3 m g 、 0 . 6 0 0 m m o l ) をジクロロメタン ( 4 m l ) に溶解させ、酸化マンガン ( I V ) ( 6 2 0 m g 、 7 . 1 3 m m o l ) を加えた。この反応混合物を一晩攪拌した。酸化マンガン ( I V ) ( 2 6 1 m g 、 3 . 0 0 m m o l ) を加えた。3 時間後、反応が完了した。この反応混合物を濾過し、蒸発させ、次の工程で用いるのに十分純粋な 5 - クロロ - 6 - エチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド ( 5 2 m g 、 0 . 3 0 7 m m o l 、 収率 5 1 . 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H-N M R ( , ppm, C D C l <sub>3</sub> ) : 10.07 ( s , 1 H ) , 8.89 ( s , 1 H ) , 8.07 ( s , 1 H ) , 3.08 ( q , 2 H ) , 1.31 ( t , 3 H ) .

## 【 0 2 3 4 】

中間体 6 8

5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド (実施例 1 2 5 の製造に使用)

## 【化 8 5】



## 【 0 2 3 5 】

10

20

30

40

50

( a ) 5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジンカルボン酸メチル

アルゴン下、ジオキサン ( 6 . 5 m l ) 中、5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - ピリジンカルボン酸メチル ( 5 9 5 m g 、 2 . 3 7 5 m m o l ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 2 7 5 m g 、 0 . 2 3 8 m m o l ) および炭酸カリウム ( 4 9 2 m g 、 3 . 5 6 m m o l ) の混合物に、トリメチルボロキシ ( 1 . 3 2 8 m l 、 9 . 5 0 m m o l ) を加えた。この反応混合物を 1 1 0 ° で 1 6 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、シリカパッドで濾過し、濃縮し、8 5 7 m g の粗材料を得た。Flashmaster II、2 0 g シリカゲルカートリッジおよび溶出剤としてのヘキサンと EtOAc の混合物を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2 7 6 m g の目的化合物を得た。

10

【 0 2 3 6 】

( b ) ( 5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル ) メタノール

窒素下、- 7 8 ° にて、DCM ( 6 m l ) 中、5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジンカルボン酸メチル ( 2 7 6 m g 、 1 . 6 7 1 m m o l ) の溶液に、DIBAL - H ( トルエン中 1 . 5 M 溶液、3 . 3 4 m l 、 5 . 0 1 m m o l ) を滴下した。この反応混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。この溶液に、飽和酒石酸 NaK 水溶液、次いで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮し、1 7 5 m g の粗材料を得た。Flashmaster II、5 g シリカゲルカートリッジおよび溶出剤としての DCM / MeOH 混合物を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1 0 5 m g の目的化合物を得た。

20

【 0 2 3 7 】

( c ) 標題化合物 : 5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド

DCM ( 4 m l ) 中、( 5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル ) メタノール ( 1 0 5 m g 、 0 . 7 6 5 m m o l ) の溶液に、MnO<sub>2</sub> ( 5 3 2 m g 、 6 . 1 2 m m o l ) を加えた。一晚攪拌した後、過剰量の MnO<sub>2</sub> ( 3 3 3 m g 、 3 . 8 3 m m o l ) を加え、その後、この混合物をさらに 3 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させ、5 1 m g の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR , ppm, CDCl<sub>3</sub>: 10.05 ( s, 1H ), 8.75 ( s, 1H ), 7.87 ( s, 1H ), 2.60 ( s, 3H ), 2.30 ( s, 3H ).

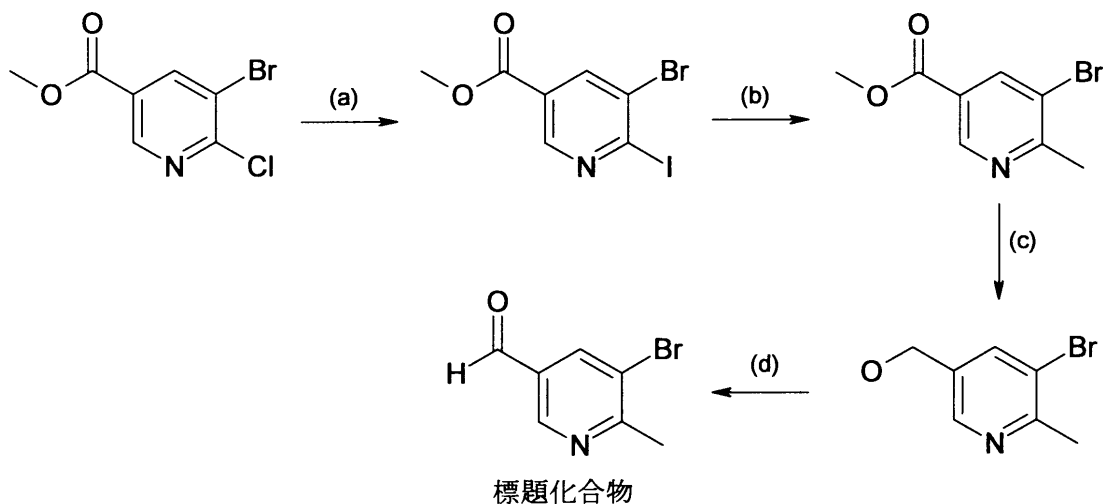
【 0 2 3 8 】

中間体 6 9

30

5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド ( 実施例 1 2 6 の製造に使用 )

【 化 8 6 】



40

【 0 2 3 9 】

( a ) 5 - プロモ - 6 - ヨード - 5 - ピリジンカルボン酸メチル

プロピオニトリル ( 3 0 m l ) 中、5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - ピリジンカルボン酸

50

メチル (1 g、3.99 mmol) の混合物に、ヨードトリメチルシラン (0.689 ml、3.99 mmol)、次いで、ヨウ化ナトリウム (1.795 g、11.98 mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた固体を H<sub>2</sub>O に溶解させた。2 M NaOH で pH を塩基性に調整し、DCM を加えた。有機相を抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1.2 g (79%) の目的化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

【0240】

(b) 5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジンカルボン酸メチル

方法 A

窒素下、ジオキサン (5 ml) 中、5 - プロモ - 6 - ヨード - S - ピリジンカルボン酸メチル (232 mg、0.679 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (39.2 mg、0.034 mmol) および炭酸カリウム (281 mg、2.036 mmol) の混合物に、トリメチルボロキシリン (0.095 ml、0.679 mmol) を加えた。この反応混合物を 110 °C で加熱し、さらなるテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を、HPLCにより出発材料が検出されなくなるまで数回に分けて加えた。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。この反応の粗生成物を、Flashmaster II、5 g シリカゲルカートリッジおよびヘキサンとEtOAcの混合物を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (75 mg、48%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MS (ES+) m/z 230 (MH+).

【0241】

方法 B

アルゴン下、ジオキサン (5 ml) 中、5 - プロモ - 6 - クロロ - S - ピリジンカルボン酸メチル (400 mg、1.597 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (185 mg、0.160 mmol) および炭酸カリウム (331 mg、2.395 mmol) の混合物に、トリメチルボロキシリン (0.446 ml、3.19 mmol) を加えた。この反応混合物を 110 °C で5時間加熱した。この反応混合物を冷却し、シリカパッドで濾過し、濃縮し、176 mg の粗材料を得た。Flashmaster II、5 g 球状(espherical)シリカゲルカートリッジおよび溶出剤としてのヘキサンとDCMの混合物を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、76 mg の目的化合物と副生成物としての84 mgの6 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ピリジンカルボン酸メチルを得た。MS (ES+) m/z 230 (MH+).

【0242】

(c) (5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メタノール

窒素下、-78 °C にて、DCM (1.5 ml) 中、5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジンカルボン酸メチル (76 mg、0.330 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中 1.5 M 溶液、0.661 ml、0.991 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。この溶液に、飽和酒石酸NaK水溶液、次いで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮し、次の工程で用いるのに十分純粋な56 mgの5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メタノール (56 mg、84%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

【0243】

(d) 標題化合物: 5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド

DCM (2 ml) 中、(5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル)メタノール (56 mg、0.277 mmol) の溶液に、MnO<sub>2</sub> (193 mg、2.217 mmol) を加えた。一晚攪拌した後、過剰量のMnO<sub>2</sub> (120 mg、1.386 mmol) を加えた後、この混合物をさらに3時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させ、次の工

10

20

30

40

50

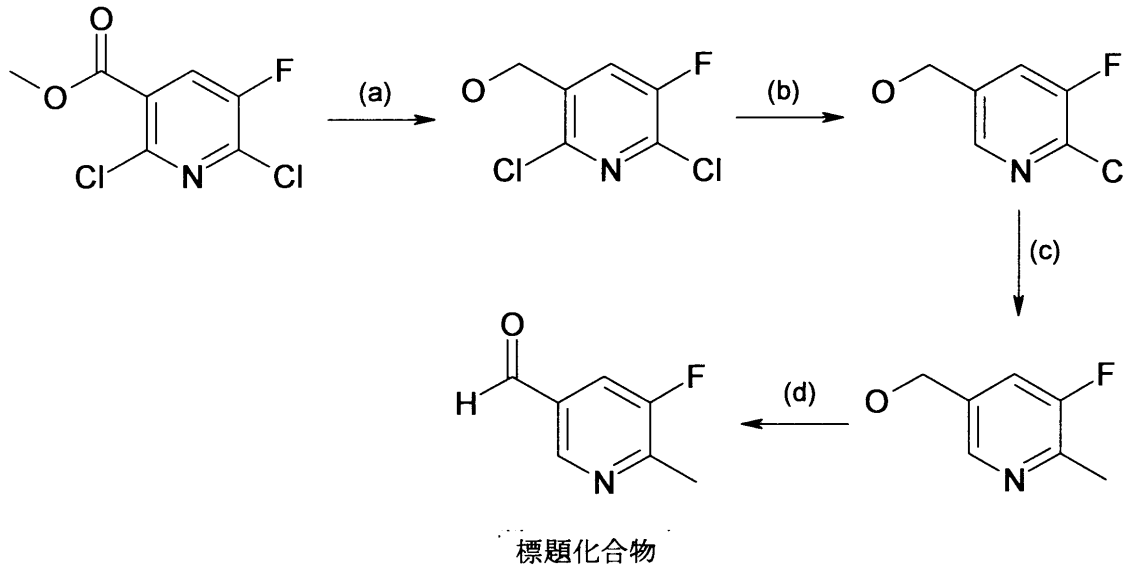
程で用いるのに十分純粋な 30 mg の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 10.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 2.75 (s, 3H).

【0244】

中間体 70

5 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジンカルバルデヒド (実施例 128 の製造に使用)

【化 87】



10

20

【0245】

(a) (2,6-ジクロロ-5-フルオロ-3-ピリジニル)メタノール

N<sub>2</sub> 下、0 °にて、DCM (12 ml) 中、2,6-ジクロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸メチル (3 g, 13.39 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中 1.5 M 溶液、19.20 ml, 28.8 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0 °で 20 時間攪拌した。TLC (DCM) は、出発材料が残っていることを示した。次に、さらなる DIBAL-H (トルエン 1.5 M 溶液、10 ml) を加えた。この反応物を 0 °で 20 時間攪拌した。この反応混合物を MeOH で希釈し、減圧濃縮した。残渣を 1 N HCl 溶液で処理し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、1.5 g (53%) の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.77 (d, 1H); 4.77 (bs, 2H)

30

【0246】

(b) (6-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジニル)メタノール

1,4-ジオキサン (20 ml) 中、(2,6-ジクロロ-5-フルオロ-3-ピリジニル)メタノール (4.4 g, 22.45 mmol) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (3.42 ml, 24.69 mmol)、ギ酸 (0.947 ml, 24.69 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.297 g, 1.122 mmol) を加えた。次に、耐圧試験管でこの混合物を 110 °で 6 時間加熱した。粗生成物を H<sub>2</sub>O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O および飽和 NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を、Flashmaster II、70 g 球状シリカゲルカートリッジおよび溶出剤としての DCM/MeOH 98:2 を用いるフラッシュクロマトグラフィにより精製し、次の工程で用いるのに十分純粋な 2.0 g (41%) の標題化合物を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.18 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 4.78 (bs, 2H); 1.93 (bs, 1H)

[ES MS] m/z 162 (MH<sup>+</sup>)

【0247】

(c) (5-フルオロ-6-メチル-3-ピリジニル)メタノール

50

1, 4 - ジオキサン ( 10 ml ) 中、 ( 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル )  
メタノール ( 1.3 g、 8.05 mmol ) の溶液に、  $K_2CO_3$  ( 3.34 g、 24.  
14 mmol )、 トリメチルボロキシン ( 1.125 ml、 8.05 mmol ) および  $Pd(PPh_3)_4$  ( 0.465 g、 0.402 mmol ) を加えた。次に、この混合物を  
耐圧試験管にて 110 で 20 時間加熱した。得られた混合物を  $H_2O$  で急冷し、  $AcOEt$   
で抽出し、  $MgSO_4$  で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、 Flashmaster  
II、 25 g 球状シリカゲルカートリッジおよび溶出剤としての  $DCM/MeOH$  9  
8 : 2 を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、 560 mg の標題化合物を  
 $Ph_3PO$  とともに得た。これを再び水で洗浄しおよび  $AcOEt$  で抽出して  $Ph_3PO$   
を除去した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、次の工程で用いるの  
に十分純粋な 468 mg ( 39% ) の標題化合物を得た。

$^1H-NMR$  ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 8.27 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 4.74 (bs, 2H); 2.49 (s, 3H)

[ES MS] m/z 142 ( $MH^+$ )

【 0 2 4 8 】

( d ) 標題化合物

$DCM$  ( 4 ml ) 中、 ( 5 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジニル ) メタノール ( 4  
68 mg、 3.32 mmol ) の溶液に、  $CrO_2$  (Magtrieve) ( 4.2 g、 49.7 m  
mol ) を加えた。この混合物を 35 で 4 時間攪拌した。  $TLC$  (  $DCM$  中 5%  $MeOH$   
 $H$  ) は、出発材料が残っていることを示した。過剰量の  $CrO_2$  (Magtrieve) ( 2.8 g  
、 33.3 mmol ) を加えた。この混合物を 35 で 48 時間攪拌した。固体を濾去し  
、溶媒を蒸発させ、 144 mg ( 28% ) の標題化合物を得た。

$^1H-NMR$  ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 10.32 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 2.87 (s, 3H)

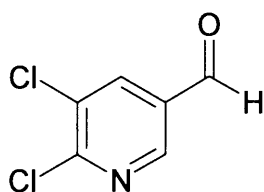
[ES MS] m/z 140 ( $MH^+$ ).

【 0 2 4 9 】

中間体 7 1

5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジンカルバルデヒド ( 実施例 1 2 9 の製造に使用 )

【 化 8 8 】



【 0 2 5 0 】

$CH_2Cl_2$  中、 ( 5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジニル ) メタノール ( 200 mg ) の  
溶液に、モレキュラーシーブス ( 3A ) ( 55 mg ) および 4 - メチル - (-methy-) モル  
ホリン - N - オキシド ( 198 mg ) を加え、室温で 10 分間攪拌した。次に、過ルテニ  
ウム酸テトラ - n - プロピルアンモニウム (  $VI$  ) ( 38 mg ) を加え、一晩攪拌した  
。この反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で蒸発乾固させた。得られた残渣を、溶出剤と  
して  $EtOAc$  / ヘキサン混合物を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーカラムによ  
り精製し、 44 mg ( 22% ) の標題化合物を得た。  $^1H-NMR$  ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 10.09 (s,  
1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

【 0 2 5 1 】

実施例

実施例 1

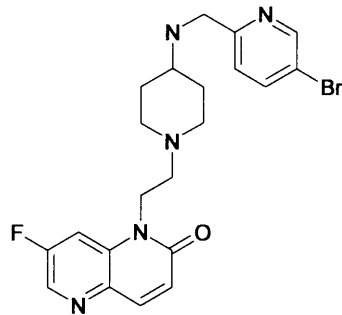
10

20

30

40

## 【化 8 9】



10

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 2 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【 0 2 5 2 】

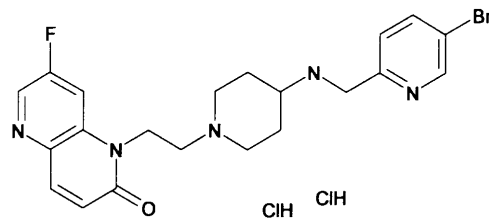
1, 2 - ジクロロエタン ( 2 0 m l ) 中、中間体 2 1 ( 6 6 2 m g ) の溶液に、5 - ブロモ - 2 - ピリジンカルバルデヒド ( 4 0 4 m g 、 Alfa Aesar から ) を加えた。数分間攪拌した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  ( トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ) ( 1 . 4 5 g ) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌し、さらなる  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。真空下で溶媒を除去して乾固させ、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させた。この混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  9 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、4 9 0 m g ( 4 9 % ) の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$  ): 8.60 ( d, 1H ), 8.42 ( d, 1H ), 7.88 ( d, 1H ), 7.76 ( dd, 1H ), 7.56 ( dd, 1H ), 7.24 ( d, 1H ), 6.85 ( d, 1H ), 4.32 ( t, 2H ), 3.89 ( s, 2H ), 2.97 ( bd, 2H ), 2.64 ( t, 2H ), 2.57-2.46 ( m, 1H ), 2.18 ( bt, 2H ), 1.92 ( bd, 2H ), 1.51-1.34 ( m, 2H ). [ES MS] m/z 460 (MH+).

20

## 【 0 2 5 3 】

実施例 1 b

## 【化 9 0】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 2 - ピリジニル ) メチル 1 アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

## 【 0 2 5 4 】

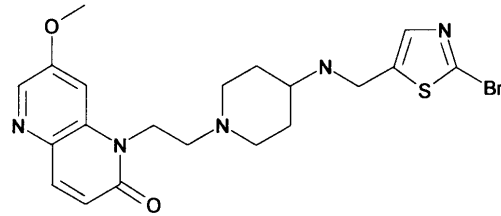
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 . 5 m l ) 中、実施例 1 ( 2 4 m g ) の溶液に、 $\text{HCl}$  溶液 ( 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、2 6  $\mu\text{l}$  ) を滴下した。この混合物を室温で 1 0 分間攪拌した後、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 2 8 m g ) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ): 1 0.94-10.64 ( m, 1H ), 9.81-9.64 ( m, 1H ), 8.78 ( s, 1H ), 8.59 ( s, 1H ), 8.37-8.27 ( m, 1H ), 8.19-8.16 ( m, 1H ), 7.97 ( d, 1H ), 7.58 ( d, 1H ), 6.85 ( d, 1H ), 4.64-4.45 ( m, 2H ), 4.33 ( s, 2H ), 3.85-3.63 ( m, 1H ), 3.11-2.93 ( m, 2H ), 2.26-1.90 ( m, 4H ). [ES MS] m/z 460 (MH+).

40

## 【 0 2 5 5 】

実施例 2

## 【化 9 1】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ }  
- 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1  
H ) - オン

10

## 【 0 2 5 6 】

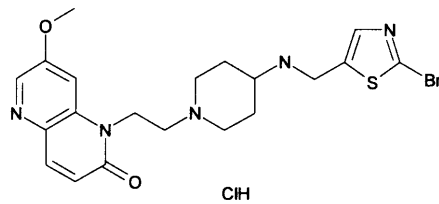
1, 2 - ジクロロエタン ( 8 m l ) 中、中間体 2 9 ( 2 1 0 m g ) の溶液に、2 - プロモ  
モ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルバルデヒド ( 8 0 m g 、 COMBI-BLOCKS から ) を加えた  
。数分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 7 8 m g ) を加えた。  
この反応物を室温で一晩攪拌し、さらなる  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を、出発材料が LCMS  
により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。真空下で溶媒を除去して乾固させ、残  
渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させた。この混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、ラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$   
9 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、1 1 0 m g ( 5 5 % ) の  
標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.28 (d, 1H), 7.84 (d, 1H),  
7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.99 (bd, 2H), 3.98 (s,  
3H), 2.97 (bd, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.19 (bt, 2H), 1.89 (bd, 2  
H), 1.47-1.30 (m, 2H). [ES MS] m/z 478 (MH+).

20

## 【 0 2 5 7 】

## 実施例 2 b

## 【化 9 2】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] アミノ }  
- 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1  
H ) - オン塩酸塩

## 【 0 2 5 8 】

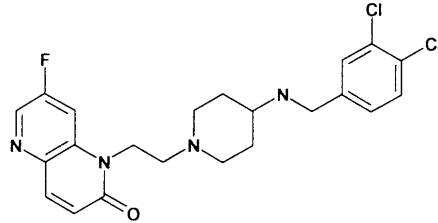
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 . 5 m l ) 中、実施例 2 ( 8 3 m g ) の溶液に、 $\text{HCl}$  溶液 ( 1 , 4  
- ジオキサン中 4 M 溶液、8 7  $\mu\text{l}$  ) を滴下した。この混合物を室温で 1 0 分間攪拌した  
後、溶媒を真空濃縮し、目的生成物を得た ( 8 7 . 5 m g ) 。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$   
) : 8.30-8.29 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 6.67 (d  
, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2  
.89-2.72 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H). [ES M  
S] m/z 478 (MH+).

40

## 【 0 2 5 9 】

## 実施例 3

## 【化 9 3】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

## 【 0 2 6 0 】

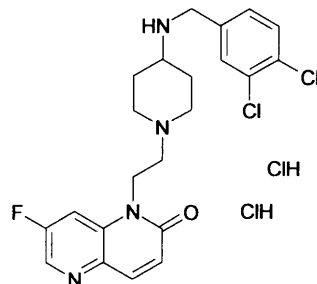
1, 2 - ジクロロエタン ( 3 0 m l ) 中、中間体 2 1 ( 7 0 0 m g ) の溶液に、3, 4 - ジクロロベンズアルデヒド ( 4 0 1 m g、Fluka から ) を加えた。数分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 1 . 5 g ) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。真空下で溶媒を除去して乾固させ、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させた。この混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  9 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、4 9 5 m g の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.55 (d, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 2H). [ES MS] m/z 449 (MH+).

20

## 【 0 2 6 1 】

実施例 3 b

## 【化 9 4】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

## 【 0 2 6 2 】

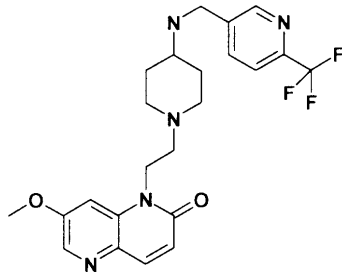
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 m l ) 中、実施例 3 ( 4 6 8 m g ) の溶液に、 $\text{HCl}$  溶液 ( 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、5 2 0  $\mu\text{l}$  ) を滴下した。この混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 5 4 3 m g ) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1 0.90-10.78 (m, 1H), 9.76-9.66 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-8.26 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.24 -4.16 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.13-1.9 8 (m, 2H). [ES MS] m/z 449 (MH+).

40

## 【 0 2 6 3 】

実施例 4

【化 9 5】



7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

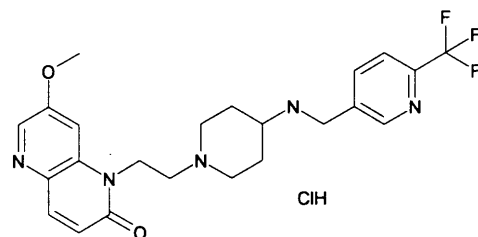
【 0 2 6 4 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) と MeOH ( 3 ml ) の混合物中、中間体 28 ( 100 mg ) および Et<sub>3</sub>N ( 0.1 ml ) の溶液に、6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンカルバルデヒド ( 42 mg、Aldrich から ) を加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 167 mg ) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、さらなる NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 668 mg ) を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。真空下で溶媒を除去して乾固させ、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させた。この混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、15 mg の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.69 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.27-1.15 (m, 2H). [ES MS] m/z 462 (MH+).

【 0 2 6 5 】

実施例 4 b

【化 9 6】



7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン塩酸塩

【 0 2 6 6 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1.5 ml ) 中、実施例 4 ( 76 mg ) の溶液に、HCl 溶液 ( 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、82 μl ) を滴下した。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 78 mg ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.30-8.29 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H). [ES MS] m/z 478 (MH+).

【 0 2 6 7 】

実施例 5

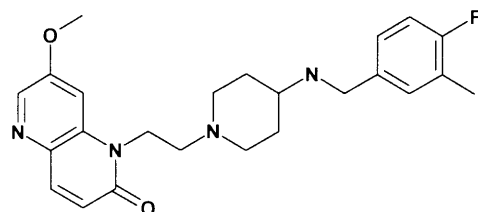
10

20

30

40

【化97】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

【0268】

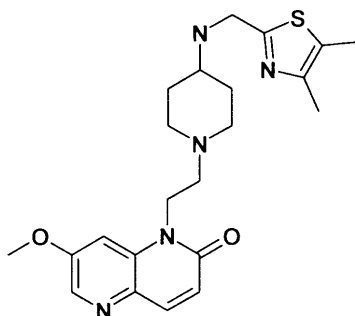
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 . 5 m l ) と MeOH ( 2 . 5 m l ) の混合物中、中間体 29 ( 105 m g ) の溶液に、中間体 61 ( 48 m g ) を加えた。数分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 223 m g ) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、中間体 61 ( 30 m g )、NaBH(OAc)<sub>3</sub> および数滴の酢酸を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。得られた混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC ( 勾配溶出 : 10 ~ 100 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 0 . 1 % TFA、uv 検出 254 nm ) により精製し、標題化合物を塩として得た。得られた化合物を 10 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液に溶解させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、20 m g の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.24 (bd, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.99 (bd, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.26 (bd, 3H), 2.19 (bt, 2H), 1.91 (bd, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 425 (MH+).

20

【0269】

実施例 6

【化98】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

40

【0270】

テトラヒドロフラン ( 5 m l ) 中、中間体 29 ( 100 m g ) の溶液に、中間体 56 ( 57 m g ) を加えた。1時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 76 m g ) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS は、反応が起こっていないことを示した。溶媒を真空下で蒸発乾固させ、5 m l の 1 , 2 - ジクロロエタンおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 152 m g ) を加え、この反応物を一晩攪拌下に置いた。溶媒を真空下で蒸発乾固させた。H<sub>2</sub>O / NaHCO<sub>3</sub> 10 % を加え、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮し、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 80 : 20 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、33 m g の標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.27 (s, 1H), 7

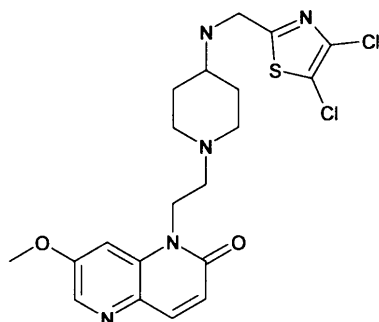
50

.84 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.71-2.51 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.53-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 428 (MH+).

【0271】

実施例 7

【化99】



10

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【0272】

20

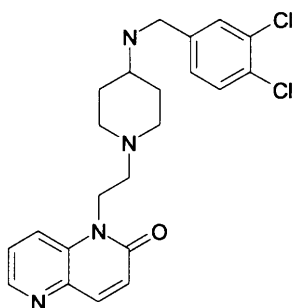
1, 2 - ジクロロエタン ( 10 ml ) 中、中間体 29 ( 128 mg ) の溶液に、中間体 41 ( 76 mg ) を加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 293 mg ) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、293 mg の NaBH(OAc)<sub>3</sub> を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。真空下で溶媒を除去して乾固させ、H<sub>2</sub>O を加え、NaOH 水溶液で pH を 11 に調整した。この反応混合物に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え、有機相を抽出した。得られた残渣を分取 HPLC により精製した。得られた化合物を 0.5 N NaOH に溶解させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、32 mg の標題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.19 (dt, 2H), 1.91 (bd, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H). [ES MS] m/z 468 (MH+).

30

【0273】

実施例 8

【化100】



40

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【0274】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10 ml ) および MeOH ( 10 ml ) の混合物中、中間体 8 ( 1.5 g ) の溶液に、3, 4 - ジクロロベンズアルデヒド ( 965 mg, Fluka から ) を加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 3.5 g ) を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で急冷し、CH

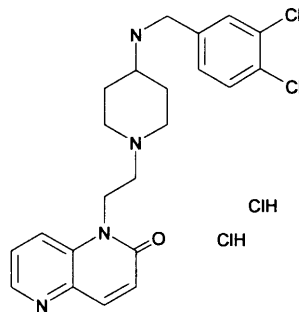
50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、 $\text{MeOH}$  および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  勾配 (0 ~ 20%) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を白色固体として得た (1.58 g、67%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.55 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.97 (d, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.18 (t, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.42 (m, 4H). [ES MS] m/z 431 (MH+).

【0275】

実施例 8 b

【化101】



10

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

20

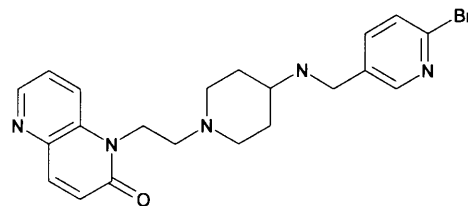
【0276】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 中、実施例 8 (940 mg) の溶液に、 $\text{HCl}$  溶液 (1, 4-ジオキササン中 4 M 溶液、1.1 ml) を滴下した。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 (1.04 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.97-10.85 (m, 1H), 9.82-9.67 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.32-8.16 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.74-7.58 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.68-4.52 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83-3.66 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.40-1.90 (m, 4H). [ES MS] m/z 431 (MH+).

【0277】

実施例 9

【化102】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - プロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【0278】

1, 2-ジクロロエタン (5 ml) 中、中間体 8 (60 mg) の溶液に、6-プロモ-3-ピリジンカルバルデヒド (39 mg、Aldrich から) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (140 mg) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、さらなる  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を、出発材料が  $\text{LCMS}$  により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。真空下で溶媒を除去して乾固させ、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させた。この混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を分取  $\text{HPLC}$  (勾配溶出: 10 ~ 100%  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 、X-terra 19 x 150 mm、uv 検出 254 nm) により精製し、42 mg (43%) の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.54 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.25-1.70 (m, 4H). [ES MS]

40

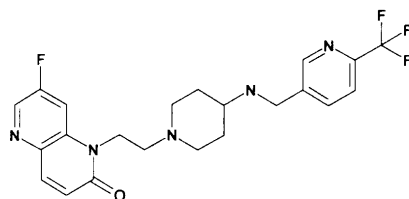
50

m/z 447 (MH+).

【0279】

実施例10

【化103】



10

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【0280】

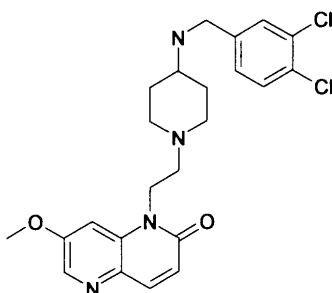
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) と MeOH ( 1 ml ) の混合物中、中間体 20 ( 90 mg ) および Et<sub>3</sub>N ( 0.1 ml ) の溶液に、6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジンカルバルデヒド ( 41 mg、Apollo から ) を加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 150 mg ) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、さらなる NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 600 mg ) および数滴の酢酸を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。真空下で溶媒を蒸発乾固させ、H<sub>2</sub>O を加え、30% アンモニア水で pH を 11 に調整した。水層を EtOAc で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮し、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、45 mg ( 44% ) の標題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.67 ( s, 1H ), 8.42 ( d, 1H ), 7.88 ( d, 2H ), 7.64 ( d, 1H ), 7.53 ( bd, 1H ), 6.86 ( d, 1H ), 4.32 ( t, 2H ), 3.92 ( s, 2H ), 2.97 ( bd, 2H ), 2.66 ( t, 2H ), 2.56-2.49 ( m, 1H ), 2.19 ( t, 2H ), 1.92 ( bd, 2H ), 1.46-1.36 ( m, 2H ). [ES MS] m/z 450 (MH+).

20

【0281】

実施例11

【化104】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

40

【0282】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 ml ) と MeOH ( 0.6 ml ) の混合物中、中間体 28 ( 189 mg ) および Et<sub>3</sub>N ( 0.2 ml ) の溶液に、3,4 - ジクロロベンズアルデヒド ( 76 mg、Fluka から ) を加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 300 mg ) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、さらなる NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 900 mg ) を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。得られた混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH の 8 : 2 混合物で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95 : 5 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、82 mg ( 40% ) の標題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDC

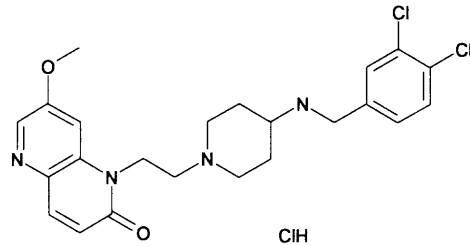
50

$I_3$ ): 8.28 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (bd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (bd, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH+).

【0283】

実施例 11b

【化105】



10

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン塩酸塩

【0284】

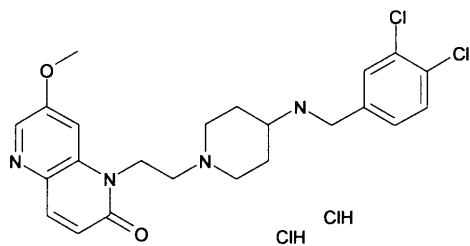
$CH_2Cl_2$  ( 0.5 ml ) 中、実施例 11 ( 14.3 mg ) の溶液に、HCl 溶液 ( 1, 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、15.5  $\mu$ l ) を滴下した。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 12 mg ) を得た。 $^1H$ -NMR ( , ppm,  $DMSO-d_6$ ): 8.28 (d, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH+).

20

【0285】

実施例 11c

【化106】



30

1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩

【0286】

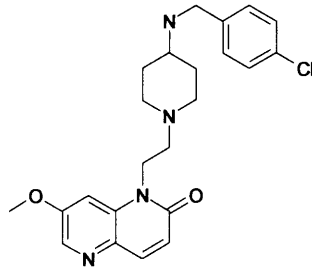
$CH_2Cl_2$  ( 5 ml ) 中、実施例 11 ( 230 mg ) の溶液に、HCl 溶液 ( 1, 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、249  $\mu$ l ) を滴下した。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 259 mg ) を得た。 $^1H$ -NMR ( , ppm,  $DMSO-d_6$ ): 11.32-11.18 (m, 1H), 9.75-9.56 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.74-7.57 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.27-3.02 (m, 3H), 2.43-1.93 (m, 4H). [ES MS] m/z 461 (MH+).

40

【0287】

実施例 12

## 【化107】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン 10

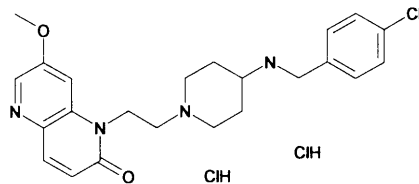
## 【0288】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) と MeOH ( 1 ml ) の混合物中、中間体 28 ( 100 mg ) および Et<sub>3</sub>N ( 0.1 ml ) の溶液に、4 - クロロベンズアルデヒド ( 34 mg、Fluka から ) を加えた。30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 167 mg ) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、さらなる NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 668 mg ) を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。得られた混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 85 : 15 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、66 mg ( 59% ) の標 20  
題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.25 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.07 (bd, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.59 (bs, 1H), 2.31 (bs, 2H), 1.96 (d, 2H), 1.41-1.60 (m, 2H). [ES MS] m/z 427 (MH+).

## 【0289】

実施例 12 b

## 【化108】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン二塩酸塩 30

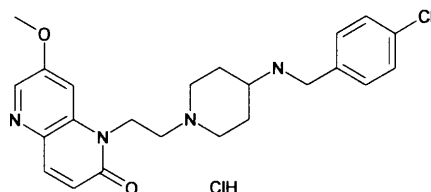
## 【0290】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) 中、実施例 12 ( 205 mg ) の溶液に、HCl 溶液 ( 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、240 μl ) を滴下した。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 215 mg ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.14-11.07 (m, 1H), 9.57-9.48 (m, 1H), 9.10-8.96 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 5H), 6.69-6.67 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.17-2.98 (m, 3H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.62-1.47 (m, 1H). [ES MS] m/z 427 (MH+). 40

## 【0291】

実施例 12 c

## 【化109】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン塩酸塩

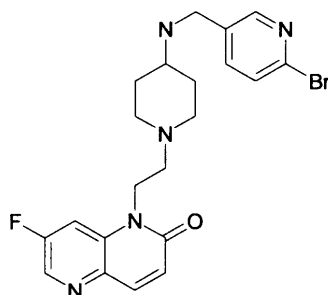
## 【0292】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 ml ) 中、実施例 1 2 ( 3 2 8 mg ) の溶液に、HCl 溶液 ( MeOH 中 3 N 溶液、2 4 0 μ l ) を滴下した。この混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、目的生成物 ( 2 1 5 mg ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, D<sub>2</sub>O): 8.13 ( d, 1H), 7.78 ( d, 1H), 7.33-7.17 ( m, 5H), 6.62 ( d, 1H), 4.29 ( bt, 2H), 4.04 ( s, 2H), 3.83 ( s, 3H), 3.08 ( bd, 3H), 2.60 ( bt, 2H), 2.18 ( bt, 2H), 2.03 ( bd, 2H), 1.62-1.44 ( m, 2H). [ES MS] m/z 427 (MH+).

## 【0293】

実施例 1 3

## 【化110】



1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 6 - ブロモ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

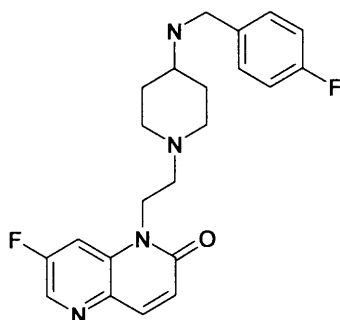
## 【0294】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) と MeOH ( 1 ml ) の混合物中、中間体 2 0 ( 1 0 0 mg ) および Et<sub>3</sub>N ( 0 . 1 1 ml ) の溶液に、6 - ブロモ - 3 - ピリジニルカルバルデヒド ( 4 9 mg、Aldrich から ) を加えた。3 0 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 1 7 1 mg ) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、さらなる NaBH ( OAc )<sub>3</sub> ( 6 8 4 mg ) を、出発材料が LCMS により検出されなくなるまで数回に分けて加えた。溶媒を真空下で蒸発乾固させ、H<sub>2</sub>O を加え、6 N NaOH 水溶液で pH を 1 1 に調整した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH の 9 5 : 5 混合物で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮し、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 5 : 5 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、5 2 mg ( 4 5 % ) の標題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CD<sub>3</sub>OD): 8.48 ( d, 1H), 8.32 ( d, 1H), 7.92-8.00 ( m, 2H), 7.72 ( dd, 1H), 7.56 ( d, 1H), 6.86 ( d, 1H), 4.42 ( t, 2H), 3.78 ( s, 2H), 3.04 ( d, 2H), 2.65 ( t, 2H), 2.43-2.55 ( m, 2H), 2.16 ( t, 2H), 1.99 ( d, 2H), 1.33-1.49 ( m, 2H). [ES MS] m/z 460 (MH+).

## 【0295】

実施例 1 4

【化 1 1 1】



10

7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 1 -  
ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 0 2 9 6 】

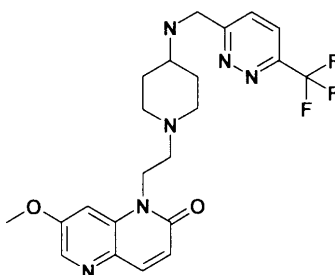
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) と MeOH ( 1 ml ) の混合物中、中間体 20 ( 90 mg ) および Et<sub>3</sub>N ( 0 . 11 ml ) の溶液に、4 - フルオロベンズアルデヒド ( 0 . 02 ml 、 Acros から ) を加えた。オービタルシェーカーで 5 分間攪拌した後、ポリマー支持シアノ水素化ホウ素物 ( 242 mg 、 添加 = 2 . 5 mmol / g ) の溶液と数滴の酢酸を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を濾過し、この樹脂を MeOH および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。真空下で溶媒を除去した。得られた残渣を、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、20 mg ( 22 % ) の標題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CD<sub>3</sub>OD): 8 . 50 ( d, 1H), 8.01-7.95 ( m, 2H), 7.55-7.50 ( m, 2H), 7.23-7.17 ( m, 2H), 6.88 ( d, 1H), 4.49 ( t, 2H), 4.21 ( s, 2H), 3.29-3.18 ( m, 3H), 2.87 ( m, 2H), 2.38 ( m, 2H), 2 . 18 ( bd, 2H), 1.71 ( m, 2H). [ES MS] m/z 399 (MH+).

20

【 0 2 9 7 】

実施例 1 5

【化 1 1 2】



30

7 - ( メチルオキシ ) - 1 - { 2 - [ 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリ  
ダジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2  
( 1 H ) - オン

【 0 2 9 8 】

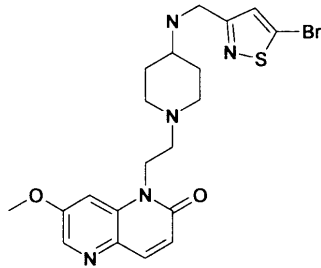
アセトニトリル ( 1 . 5 ml ) 中、中間体 29 ( 35 . 1 mg ) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 16 . 0 mg ) と中間体 46 ( 14 . 0 mg ) の混合物を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。固体を濾去し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、溶出剤として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、16 mg ( 60 % ) の標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 ( d, 1H), 7.88-7.77 ( m, 3H), 7.23 ( bd, 1H), 6.75 ( d, 1H), 4.38 ( bt, 2H), 4.26 ( s, 2H), 3.99 ( s, 3H), 3.07-2.96 ( m, 2H), 2.73-2.53 ( m, 3H), 2.22 ( bt, 2H), 1.95 ( bd, 2H), 1.56-1.38 ( m, 2H). [ES MS] m/z 463 (MH+).

40

【 0 2 9 9 】

実施例 1 6

## 【化 1 1 3】



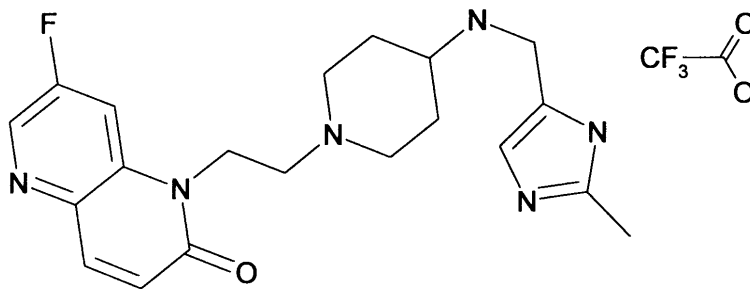
1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 5 - ブロモ - 3 - イソチアゾリル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 【 0 3 0 0 】

アセトニトリル ( 2 m l ) およびメタノール ( 1 m l ) 中、中間体 2 9 ( 9 2 . 0 m g ) の溶液に、 $K_2CO_3$  ( 4 1 . 5 m g ) と 5 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) イソチアゾール ( 3 9 . 2 m g 、 Sunshine Chemlab ) の混合物を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。固体を濾去し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、溶出剤として  $CH_2Cl_2 / MeOH$  を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、さらに、 $t - BuOMe /$ ヘキサンの 1 : 2 混合物での摩砕により精製し、15.5 mg ( 2 1 % ) の標題化合物をベージュ色の固体として得た。 $^1H-NMR$  ( , ppm,  $CDCl_3$ ): 8.28 ( d, 1H ), 7.85 ( d, 1H ), 7.29-7.24 ( m, 1H ), 7.19 ( s, 1H ), 6.74 ( d, 1H ), 4.39 ( bt, 2H ), 3.99 ( s, 3H ), 3.95 ( s, 2H ), 3.09-2.95 ( m, 2H ), 2.67 ( bt, 2H ), 2.63-2.50 ( m, 1H ), 2.23 ( bt, 2H ), 1.93 ( bd, 2H ), 1.55-1.37 ( m, 2H ). [ES MS] m/z 478 and 480 (MH+).

## 【 0 3 0 1 】

実施例 1 1 9

## 【化 1 1 4】



7 - フルオロ - 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
トリフルオロアセテート

## 【 0 3 0 2 】

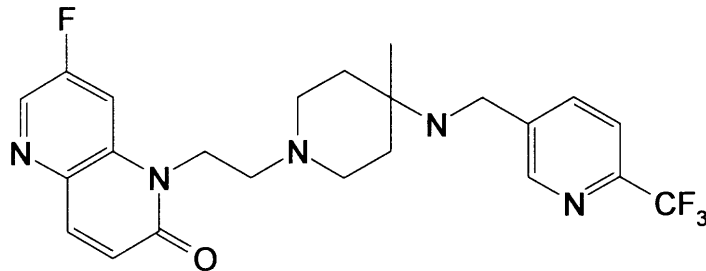
窒素雰囲気下、THF / EtOH 混合物 ( 3 : 1 . 4 m l ) 中、1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 0 m g 、 0 . 2 4 1 m m o l ) および 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド ( 2 9 m m o l 、 0 . 2 6 5 m m o l ) の懸濁液に、チタン ( IV ) イソプロポキシド ( 1 3 7 m g 、 0 . 4 8 2 m m o l ) を加え、この混合物を攪拌下で 7 時間放置した。次に、水素化ホウ素ナトリウム ( 2 7 . 4 m g 、 0 . 7 2 3 m m o l ) を加え、反応物を一晩放置した。翌朝、LCMS は、反応が完了したことを示した。真空下で溶媒を除去し、MeOH を加え、対応する沈殿を濾過し、得られた濾液を濃縮乾固した。得られた粗生成物をフラッシュマスター II、-NH<sub>2</sub>ゲル、DCM / MeOH ( 0 ~ 1 5 % ) により精製し、十分な純度ではない目的生成物 ( 4 8 m g ) を得た。得られた残渣を分取 HPLC ( 勾配溶出 : 1 0 ~ 1 0 0 %  $CH_3CN / H_2O$  0 . 1 % TFA、Sunfire カラム ) により精製し、11 mg ( 9 % ) の目的化合物をトリフルオロアセテート

として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CD<sub>3</sub>OD): 8.54 (s, 1H), 8.09-7.92 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.49-3.73 (m, 3H), 3.30-2.28 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H). [ES MS] m/z 385 (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 0 3 】

実施例 1 3 1

【 化 1 1 5 】



10

7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( スキーム 1 2 )

【 0 3 0 4 】

( a ) 4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル

20

DCM ( 1 5 m l ) 中、4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル ( 5 0 0 m g 、 2 . 3 3 3 m m o l ) の溶液に、6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - カルボキシアルデヒド ( 3 8 8 m g 、 2 . 2 1 6 m m o l ) を加えた。この混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 1 4 8 3 m g 、 7 . 0 0 m m o l ) を加え、それを室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた固体を DCM に溶解させた。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル 5 0 : 5 0 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物と対応するイミンの 7 : 3 混合物 4 4 0 m g を得た。この混合物をそれ以上精製せずに次の工程に用いた。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.70 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.47 (bs, 4H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.22 (s, 3H). [ES MS] m/z 374 (MH<sup>+</sup>).

30

【 0 3 0 5 】

( b ) 4 - メチル - N - { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } - 4 - ピペリジンアミン

DCM ( 4 m l ) 中、4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル ( 2 2 0 m g 、 0 . 5 8 9 m m o l ) の溶液に、HCl 溶液 ( 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、1 . 5 m l ) を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を蒸発させて白色固体を得、この残渣を次にメタノールに溶解させ、5 g S C X カラムにのせ、メタノール、次いで、メタノール中 2 M の NH<sub>3</sub> で溶出させた。塩基性画分を蒸発させ、1 4 2 . 4 m g ( 8 8 % ) の目的化合物を次の工程で用いるのに十分純粋な無色透明の油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.67 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 3 . 78 (s, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 4H), 1.16 (s, 3 H). [ES MS] m/z 274 (MH<sup>+</sup>).

40

【 0 3 0 6 】

( c ) 標題化合物 : 7 - フルオロ - 1 - { 2 - [ 4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 ( 1 N ) - オン

50

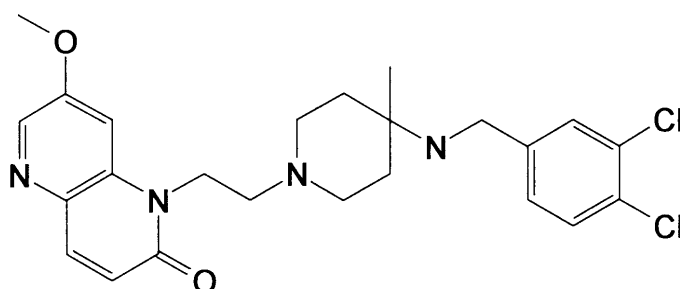
1, 2 - ジクロロエタン (5 ml) 中、(7 - フルオロ - 2 - オキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 1 (2H) - イル) アセトアルデヒド (50.2 mg, 0.243 mmol) (上記の中間体 18) の溶液に、4 - メチル - N - { [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] メチル } - 4 - ピペリジンアミン (70.0 mg, 0.256 mmol) を加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した後、 $\text{NaBH(OAc)}_3$  (163 mg, 0.769 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を DCM に溶解させた。有機相を飽和  $\text{NaHCO}_3$  およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤として DCM / MeOH 95 : 5 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、67.2 mg (54%) の標題化合物を淡色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (bd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.71-2.62 (m, 6H), 1.65 (bs, 4H), 1.18 (s, 3H). ([ES MS] m/z 464 ( $\text{MH}^+$ )).

10

【0307】

実施例 132

【化 116】



20

7 - (メチルオキシ) - 1 - { 2 - [ 4 - メチル - 4 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル ] メチル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] エチル } - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン (スキーム 12)

【0308】

(a) 4 - { [ (3, 4 - ジクロロフェニル) メチル ] アミノ } - 4 - メチル - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル

30

DCM (15 ml) 中、3, 4 - ジクロロベンズアルデヒド (388 mg, 2.216 mmol) の溶液に、4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (500 mg, 2.333 mmol) を加え、この溶液を室温で 12 時間攪拌した。次に、 $\text{NaBH(OAc)}_3$  (1483 mg, 7.00 mmol) を加え、この混合物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を DCM に溶解させた。有機相を飽和  $\text{NaHCO}_3$  およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル 50 : 50 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物と対応するイミンの 7 : 3 混合物 412 mg を得た。この混合物をそれ以上精製せずに次の工程に用いた。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.46 (bs, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (s, 3H). [ES MS] m/z 373 ( $\text{MH}^+$ ).

40

【0309】

(b) N - [ (3, 4 - ジクロロフェニル) メチル ] - 4 - メチル - 4 - ピペリジンアミン

DCM (4 ml) 中、4 - { [ (3, 4 - ジクロロフェニル) メチル ] アミノ } - 4 - メチル - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (200 mg, 0.269 mmol) の溶液に HCl 溶液 (1, 4 - ジオキサン中 4 M 溶液, 1.3 ml) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。この混合物を蒸発させて白色固体を得、この残渣を次に MeOH に溶解させ、この透明な黄色の溶液を 5 g SCX カラムにのせ、メタ

50

ノール、次いで、MeOH中2MのNH<sub>3</sub>で溶出させた。塩基性画分を蒸発させ、118.5mgの目的化合物を、次の工程で用いるのに十分純粋な無色透明の油状物を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 4H), 1.19 (s, 3H). [ES MS] m/z 273 (MH<sup>+</sup>).

【0310】

(c) 標題化合物：7-(メチルオキシ)-1-{2-[4-メチル-4-({[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]メチル}アミノ)-1-ピペリジニル]エチル}-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

1,2-ジクロロエタン(5ml)中、[7-(メチルオキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]アセトアルデヒド(39.7mg、0.182mmol)(上記の中間体26)の溶液に、N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチル-4-ピペリジニアミン(52.3mg、0.191mmol)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した後、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(122mg、0.574mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をDCMに溶解させた。有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>およびブラインで洗浄し、飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてDCM/MeOH 95:5を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、74.4mg(82%)の標題化合物を淡色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.00 (bs, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.70 (bs, 5H), 1.67 (bs, 3H), 1.52 (bs, 2H), 1.18 (s, 3H). ([ES MS] m/z 475 (MH<sup>+</sup>)).

【0311】

実施例17~135

実施例17~135は、下表に示されているような出発材料を用い、上記の実施例に関して記載したものと同様の方法を用いて製造した。

【0312】

【表 1】

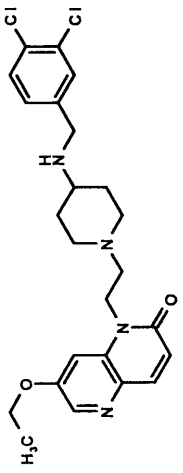
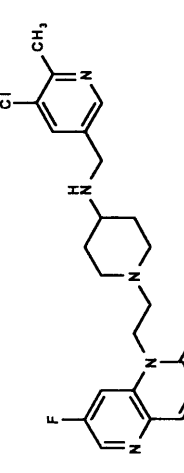
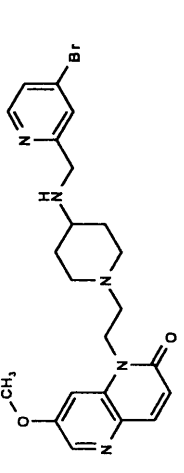
実施例	構造	化学名	物理データ	どの実施例と同様の方法か	出発アルデヒド* (入手先)	出発ナフチリドン
17		1-[2-(4-[[4-(クロロフェニル)メチル]アミノ]-1-ピペリジン]エチル)-7-(エチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.25 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.38-7.37 (m, 1H); 7.34 (s, 4H); 6.64 (d, 1H); 4.32-4.22 (m, 4H); 3.69 (s, 2H); 2.91-2.87 (m, 2H); 2.38-2.30 (m, 1H); 2.03-1.95 (m, 2H); 1.78-1.73 (m, 2H); 1.39 (t, 3H); 1.27-1.16 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-クロロベンズアルデヒド (Fluka)	中間体 38
18		7-(エチルオキシ)-1-[2-(4-[[[6-(トリフルロメチル)-3-ピペリジン]エチル]アミノ]-1-ピペリジン]エチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.69 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.86-7.82 (m, 2H); 7.38-7.37 (m, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.35-4.22 (m, 4H); 3.82 (s, 2H); 2.91-2.88 (m, 2H); 2.37-2.29 (m, 1H); 2.04-1.97 (m, 2H); 1.79-1.75 (m, 2H); 1.39 (t, 3H); 1.26-1.15 (m, 2H). [ES MS] m/z 476 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	6-(トリフルロメチル)ピリジン-3-カルボキシアルデヒド (Apollo)	中間体 38

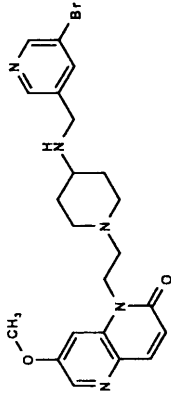
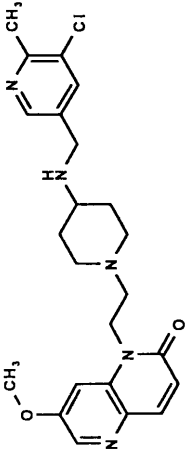
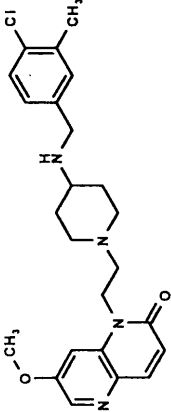
10

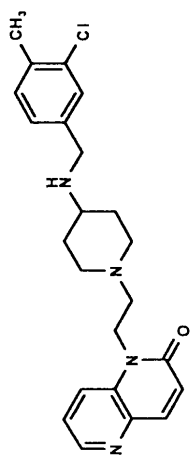
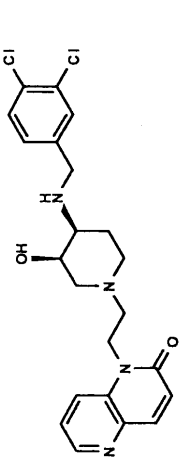
20

30

40

19		1-[2-(4-((3,4-ジクロロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-エチルオキシ]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.25 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.33-7.29 (m, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.34-4.22 (m, 4H); 3.69 (s, 2H); 2.90-2.87 (m, 2H); 2.35-2.25 (m, 1H); 2.03-1.96 (m, 2H); 1.76-1.72 (m, 2H); 1.39 (t, 3H); 1.25-1.14 (m, 2H). [ES MS] m/z 475 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	1-[2-(4-((3,4-ジクロロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-エチルオキシ]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン (Fluka)	中間体 3 8
20		1-[2-(4-((5-クロロ-6-メチル-3-ピリジニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.36 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.54 (bd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.39 (bd, 2H); 3.99 (s, 3H); 3.92 (s, 2H); 3.08-2.96 (m, 2H); 2.72-2.62 (m, 2H); 2.62-2.51 (m, 1H); 2.32-2.14 (m, 2H); 1.99-1.80 (m, 2H); 1.76-1.59 (m, 3H). [ES MS] m/z 472 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (WO20006/137 485A1 に記載)	中間体 2 1
21		1-[2-(4-((4-ブロモ-2-ピリジニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-エチルオキシ]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.56 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.88-8.83 (m, 2H); 7.22 (bd, 1H); 4.37 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.82 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.19 (bt, 2H); 2.23 (bt, 2H); 1.87-1.99 (m, 2H); 1.60-1.37 (m, 4H). [ES MS] m/z 472 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-ブロモ-2-ピリジンカルバルデヒド (PRINCETON)	中間体 2 9

2 2		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-3-ピリジニ ル)メチル]アミ ノ)-1-ピペリジニ ル)エチル]-7-(メ チルオキシ)-1,5- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.29- 7.23 (m, 2H); 7.18 (bd, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 4.37 (bt, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.58-2.45 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブromo-3- ピリジンカルバ ル ド (Aldrich)	中間体 2 9
2 3		1-[2-(4-((5-ク ロロ-6-メチル-3- ピリジニル)メチ ル]アミノ)-1-ピ ペリジニル)エチ ル]-7-(メチルオ キシ)-1,5-ナフチ リジン-2(1H)-オ ン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 4.40 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.99 (d, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.20 (t, 2H); 1.90 (d, 2H); 1.50-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 411 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-3- ピリ ジンカルバ ル ド ( WO20006/137 485A1 に記載)	中間体 2 9
2 4		1-[2-(4-((4-ク ロロ-3-メチル ピリジニル)ア ミノ)-1-ピペリ ジニル)エチル]-7- (メチルオキシ)- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.56 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.46- 7.44 (m, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.29-7.24 (m, 1H); 7.18 (dd, 1H); 4.55-4.24 (m, 2H); 3.90- 3.84 (m, 2H); 3.78 (d, 2H); 2.98 (dd, 2H); 2.70 (bt, 2H); 2.51-2.42 (m, 1H). [ES MS] m/z 447 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-クロロ-3- メチルベンズアル ド (Fluorochem)	中間体 2 9

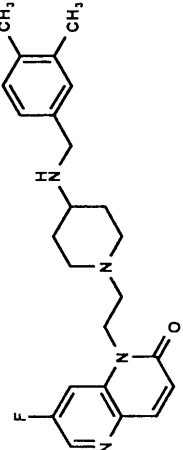
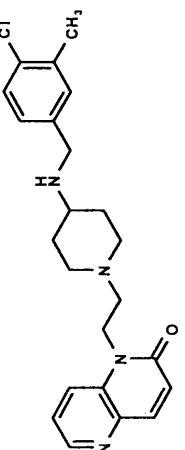
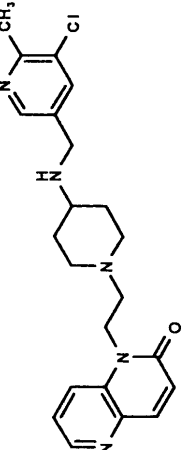
25		1-[2-(4-((3-クロロ-4-メチルフェニル)エチル)ピペリジン-1-yl)-1-ピペリジン-1,5-ナフチル]オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41(d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.08 (d, 2H); 7.03 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.31 (bt, 2H); 3.74 (s, 2H); 2.94 (bd, 2H); 2.64 (bt, 2H); 2.59-2.47 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.16 (bd, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.50-1.34 (bd, 3H). [ES MS] m/z 409 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体8
26		1-[2-((3R,4S)-4-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)ブチル)ピペリジン-1-yl)-1-ピペリジン-1,5-ナフチル]オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.54 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.80 (bd, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.18 (bs, 1H); 7.07 (bd, 1H); 6.91 (d, 1H); 4.40 (t, 2H); 3.74 (s, 2H); 2.99 (d, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.58-2.48 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.20 (bt, 2H); 1.90 (d, 2H); 1.52-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 411 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	3, 4-ジクロロベンズアルデヒド (Fluka)	中間体35b

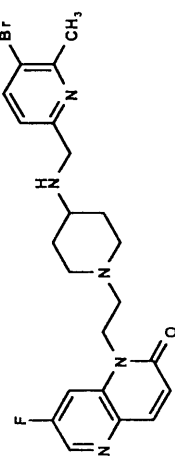
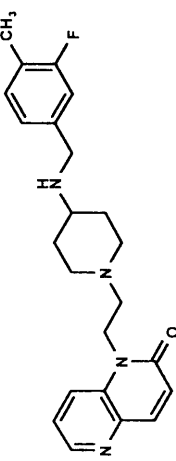
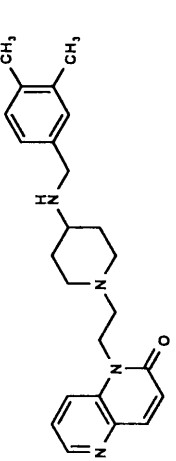
10

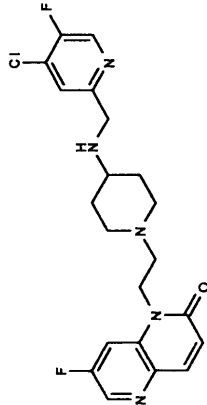
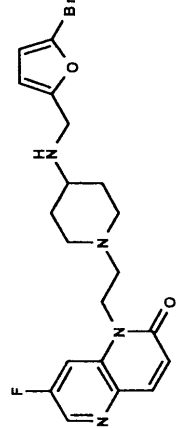
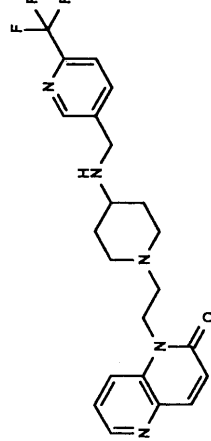
20

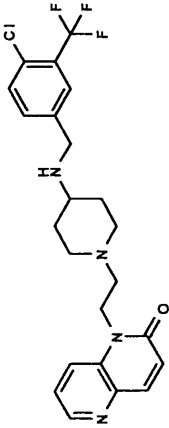
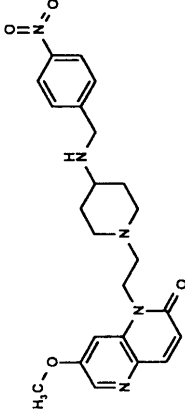
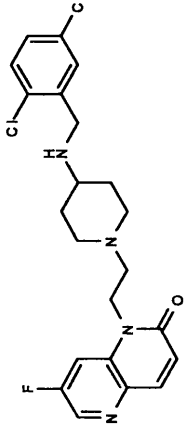
30

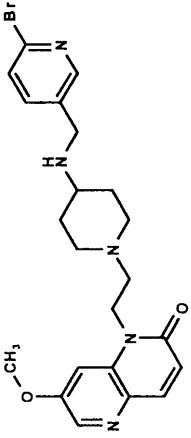
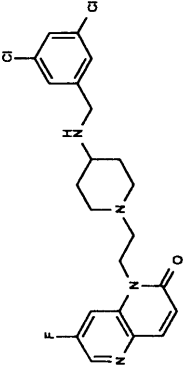
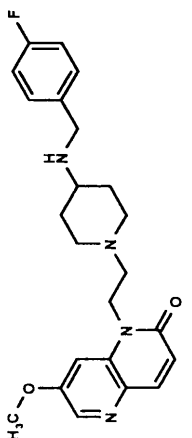
40

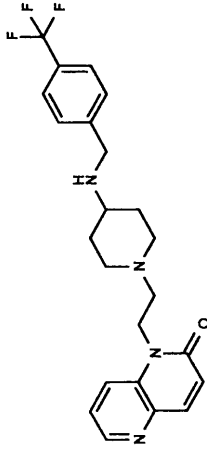
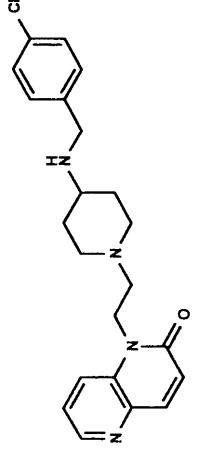
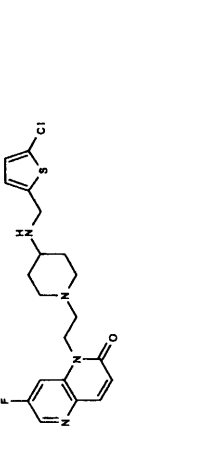
27		1-[2-(4-((3,4-ジメチルフェニル)アミノ)エチル)ピペリジン-7-イル)ピペリジン-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.83 (bd, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.12 (t, 1H); 7.00-6.96 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 4.41 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.00 (bd, 2H); 2.66 (t, 2H); 2.61-2.49 (m, 1H); 2.30-2.16 (m, 5H); 2.02-1.85 (m, 7H); 1.53-1.38 (m, 2H). [ES MS] m/z 395 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	3, 4-ジメチルベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体21
28		1-[2-(4-((3-クロロフェニル)アミノ)エチル)ピペリジン-7-イル)ピペリジン-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.81 (bd, 1H); 7.50-7.44 (m, 1H); 7.13-7.01 (m, 3H); 6.91 (d, 1H); 4.39 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.97 (bd, 2H); 2.66 (t, 2H); 2.61-2.49 (m, 1H); 2.31-2.13 (m, 8H); 2.02-1.85 (m, 2H); 1.53-1.38 (m, 2H). [ES MS] m/z 391 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	4-クロロ-3-メチルベンズアルデヒド (Fluorochem)	中間体8
29		1-[2-(4-((5-クロロ-6-メチル-3-ピリジニル)メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-7-イル)ピペリジン-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (bd, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.21 (d, 1H); 6.14 (d, 1H); 4.32 (bt, 2H); 3.77 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.58-2.44 (m, 1H); 2.18 (bt, 2H); 1.87 (bd, 2H); 1.48-1.31 (m, 2H). [ES MS] m/z 449 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	5-クロロ-6-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (WO20006/137485A1に記載)	中間体8

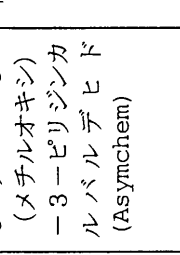
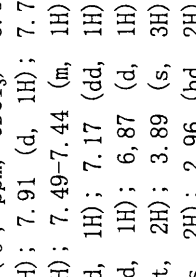
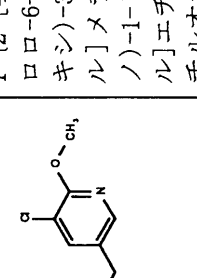
3 0		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-6-メチル-2- ピリジニル)メチ ル]アミノ)エチ ル]-7-フルオロ- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( δ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.68 (s, 1H); 8.54 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.78 (bd, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.50-7.43 (m, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.40 (bt, 2H); 3.92 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.66 (bt, 2H); 2.59-2.46 (m, 1H); 2.20 (bt, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.51-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 432 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブromo-6- メチル-2-ピリ ジンカルバルデヒ ド (中間体 5 2)	中間体 2 1
3 1		1-[2-(4-((3-フ ルオロ-4-メチル フェニル)メチル アミノ)エチル)- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( δ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.54 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.79 (bd, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.45 (s, 2H); 6.92 (d, 1H); 4.40 (bt, 2H); 3.83 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.58-2.45 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.51-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 465.	実施例 1	3-フルオロ-4- メチルベンズア ルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 8
3 2		1-[2-(4-((3,4- ジメチルフェニ ル)メチル)アミ ノ)エチル]-1,5- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( δ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 8.18 (d, 2H); 7.84 (d, 1H); 7.51 (d, 2H); 7.21 (bs, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.37 (bt, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.93 (s, 2H); 3.00 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.60-2.46 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.48-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 438 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3, 4-ジメチル ベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 8

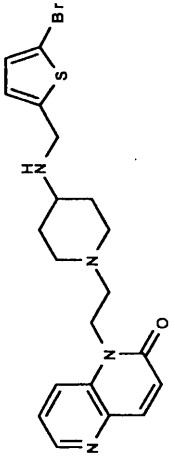
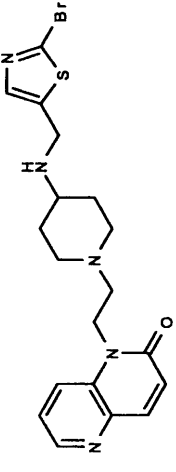
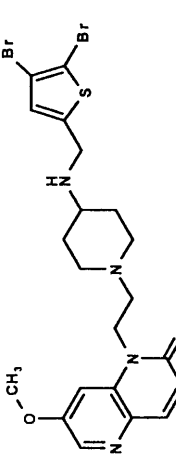
3 3		1-[2-(4-([4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル)メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1-イル)エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチレンジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.86 (s, 2H); 2.96 (bs, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.58-2.46 (m, 1H); 2.20 (t, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.50-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 449 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジンカルバルデヒド (中間体 4 8)	中間体 2 1
3 4		1-[2-(4-([5-ブロモ-2-フラニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1-イル)エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチレンジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.31 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.72-7.69 (dd, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.68 (s, 2H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.35-2.26 (m, 2H); 2.05-1.97 (m, 2H); 1.77-1.73 (m, 2H); 1.25-1.13 (m, 2H). [ES MS] m/z 472 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブロモ-2-フラニルカルバルデヒド (Aldrich)	中間体 2 1
3 5		1-[2-(4-([6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン-2-イル]メチル)アミノ)-1-ピペリジン-1-イル)エチル]-1,5-ナフチレンジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.56-7.53 (m, 1H); 7.23 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.35-4.30 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 2.99-2.95 (m, 2H); 2.68-2.63 (m, 2H); 2.55-2.46 (m, 1H); 2.23-2.15 (m, 2H); 1.93-1.88 (m, 2H); 1.47-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 449 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルバルデヒド (Apollo)	中間体 8

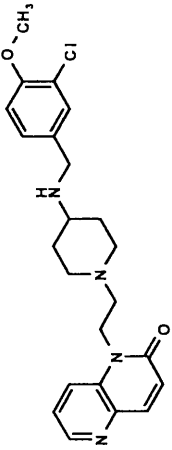
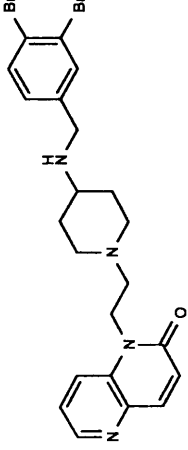
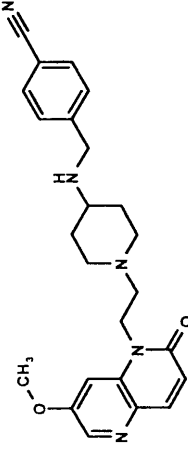
36		1-[2-[4-({[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.40-7.32 (m, 3H); 7.12-7.06 (m, 2H); 6.65 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.67 (s, 2H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.37-2.28 (m, 1H); 2.04-1.97 (m, 2H); 1.78-1.74 (m, 2H); 1.26-1.14 (m, 2H). [ES MS] m/z 411 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 8
37		7-(メチルオキシ)-1-[2-({[4-ニトロフェニル]メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.52-8.50 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.66-7.53 (m, 5H); 6.85 (d, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.79 (s, 2H); 2.90-2.86 (m, 2H); 2.36-2.30 (m, 1H); 2.04-1.97 (m, 2H); 1.79-1.74 (m, 2H); 1.28-1.18 (m, 2H). [ES MS] m/z 431.	実施例 1	4-ニトロベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 29
38		1-[2-(4-({[2,5-ジクロロフェニル]メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.52-8.50 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.62-7.58 (m, 1H); 7.34 (s, 4H); 6.85 (d, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 2.90-2.86 (m, 2H); 2.39-2.31 (m, 1H); 2.04-1.96 (m, 2H); 1.77-1.74 (m, 2H); 1.26-1.16 (m, 2H). [ES MS] m/z 397 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	2,5-ジクロロベンズアルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 21

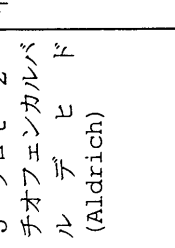
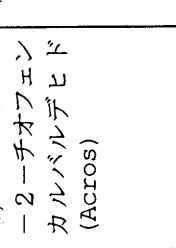
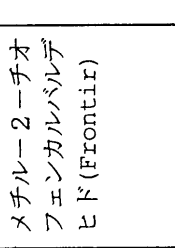
39		1-[2-(4-((6-ブ ロモ-3-ピリジニ ル)メチル]アミ ノ)-1-ピペリジニ ル)エチル]-7-(メ チルオキシ)-1,5- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (bd, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.92 (s, 2H); 2.95 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.61-2.52 (m, 1H); 2.23-2.16 (m, 2H); 1.89 (bd, 2H); 1.44-1.37 (m, 2H). [ES MS] m/z 421 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	6-ブromo-3- ピリジンカルバル デヒド (Aldrich)	中間体 29
40		1-[2-(4-((3,5- ジクロロフェニ ル)メチル]アミ ノ)-1-ピペリジニ ル)エチル]-7- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.55 (bd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 3.73 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.55-2.47 (m, 1H); 2.22-2.15 (m, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.46-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 446 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3, 5-ジクロロ ベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 21
41		1-[2-(4-((4- フロロフェニル) メチル]アミノ)- 1-ピペリジニル) エチル]-7-(メチ ルオキシ)-1,5- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.41-7.38 (m, 4H); 6.64 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.69 (s, 2H); 2.91-2.87 (m, 2H); 2.34-2.25 (m, 1H); 2.05-1.97 (m, 2H); 1.76-1.71 (m, 2H); 1.25-1.14 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-フルオロベン ズアルデヒド (Acros)	中間体 29

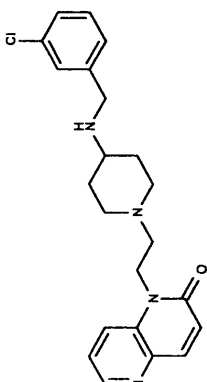
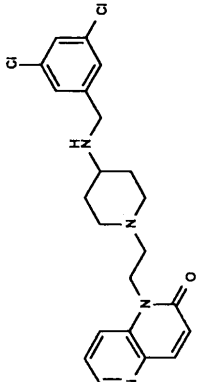
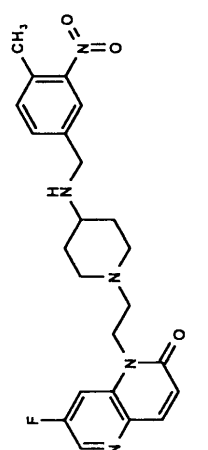
4 2		1-[2-[[4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)メチル]アミノ]-1-ピペリジン-2(1H)-オン]	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.27 (d, 1H); 8.03-8.02 (m, 1H); 7.87-7.84 (m, 2H); 7.40-7.39 (m, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.64 (s, 2H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.36-2.27 (m, 1H); 2.05-1.98 (m, 2H); 1.77-1.73 (m, 2H); 1.25-1.14 (m, 2H). [ES MS] m/z 458 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド (Aldrich)	中間体 8
4 3		1-[2-[[4-((4-クロロフェニル)アミノ)エチル]アミノ]-1-ピペリジン-2(1H)-オン]	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.79 (bd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.66 (d, 1H); 4.39 (t, 2H); 3.94 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.57 (bs, 1H); 2.23-2.16 (m, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.47-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 447 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-クロロベンゾアミド (Fluka)	中間体 8
4 4		1-[2-[[4-((5-クロロ-2-ピリジン-2-イル)アミノ)エチル]アミノ]-1-ピペリジン-2(1H)-オン]	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.79 (bd, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.37 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.40 (bt, 2H); 3.98 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.66 (bt, 2H); 2.60-2.47 (m, 1H); 2.18 (bt, 2H); 1.87 (bd, 2H); 1.47-1.31 (m, 2H). [ES MS] m/z 448 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-2-ピリジン-2-イルアミド (Aldrich)	中間体 2 1

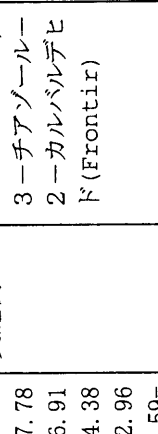
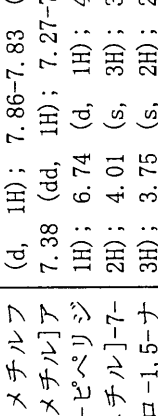
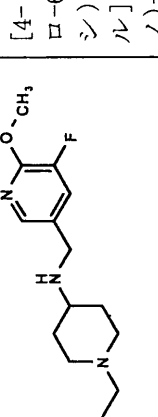
45		1-[2-[4-({[5-クロロ-6-(メチルオキシ)-3-ピリジンル]メチル}アミノ)-1-ピペリジン]エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフトリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.26 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.21 (s, 1H); 6.76-6.72 (m, 2H); 4.36 (bt, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.93 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.60-2.49 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.88 (bd, 2H); 1.48-1.31 (m, 2H). [ES MS] m/z 555 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6-(メチルオキシ)-3-ピリジンルバルデヒド (Asymchem)	中間体 21
46		1-[2-[4-({[3,5-ジクロロフェニル]メチル}アミノ)-1-ピペリジン]エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフトリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.79 (bd, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.87 (d, 1H); 4.40 (t, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.73 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.59-2.45 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.89 (bd, 2H); 1.52-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 427 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3, 5-ジクロロベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 29
47		1-[2-[4-({[5-クロロ-6-(メチルオキシ)-3-ピリジンル]メチル}アミノ)-1-ピペリジン]エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフトリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.78 (bd, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.13 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.39 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.58-2.44 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.87 (bd, 2H); 1.49-1.32 (m, 2H). [ES MS] m/z 519 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6-(メチルオキシ)-3-ピリジンルバルデヒド (Asymchem)	中間体 29

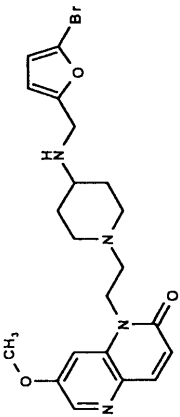
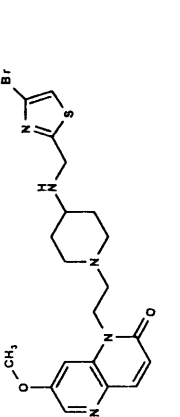
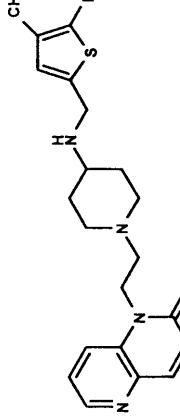
48		1-[2-(4-((5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ)エチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.21 (s, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.37 (bt, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.88 (s, 2H); 2.97 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.59-2.45 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.89 (bd, 2H); 1.52-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 418 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-プロモ-2-チオフェンカルバド (Aldrich)	中間体 8
49		1-[2-(4-((2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-イル)アミノ)エチル)-1-ピペリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.86 (bd, 1H); 7.40-7.39 (m, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.77 (bd, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.43-2.32 (m, 1H); 2.05-1.98 (m, 2H); 1.77-1.73 (m, 2H); 1.24-1.14 (m, 2H). [ES MS] m/z 477 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	2-プロモ-1,3-チアゾール-5-カルバド (Combi-Blocks)	中間体 8
50		1-[2-(4-((4,5-ジブロモ-2-ピリジル)アミノ)エチル)-1-ピペリジン-2(1H)-オン]	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.52-8.50 (m, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.62-7.58 (m, 1H); 6.94 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.83 (s, 2H); 2.89-2.86 (m, 2H); 2.38-2.31 (m, 1H); 2.04-1.97 (m, 2H); 1.76-1.71 (m, 2H); 1.24-1.13 (m, 2H). [ES MS] m/z 525 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4, 5-ジブロモ-2-チオフェンカルバド (Acros)	中間体 29

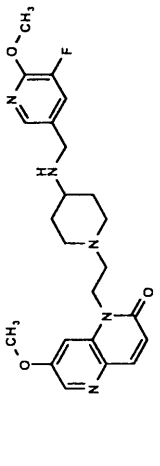
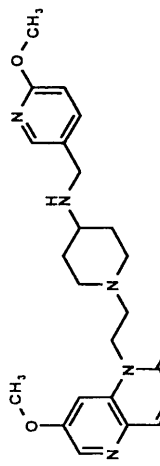
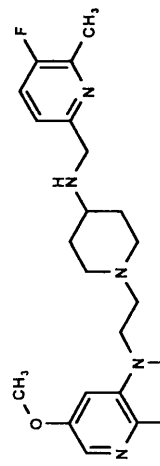
5 1		1-[2-[4-({[3-(4-クロロフェニル)プロピル]アミノ)エチル]メチル]ピペリジン-1,5-ナフチルジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.55 (bs, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.60 (s, 1H); 4.33 (bs, 2H); 3.89 (s, 2H); 2.97-2.95 (m, 2H); 2.68-2.63 (m, 2H); 2.57 (bs, 1H); 2.23-2.18 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.91-1.87 (m, 2H); 1.41 (bs, 2H). [ES MS] m/z 479 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 8
5 2		1-[2-(4-{{[3,4-ジブロモフェニル]メチル]アミノ)ノ}1-ピペリジン-1,5-ナフチルジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.81 (bd, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.28-7.18 (m, 3H); 6.92 (d, 1H); 4.40 (bt, 2H); 3.79 (s, 2H); 2.97 (bd, 2H); 2.66 (bt, 2H); 2.59-2.46 (m, 1H); 2.20 (bt, 2H); 1.89 (bd, 2H); 1.53-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 397 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3, 4-ジブロモベンズアルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 8
5 3		4-{{[1-(2-[7-(メチルオキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチルジン-1(2H)-イル]エチル)-4-ピペリジン-1-yl]アミノ]メチル}ベンゾトリアゾール	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.79 (bd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.27-7.23 (m, 3H); 6.92 (d, 1H); 4.39 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.54-2.47 (m, 1H); 2.23-2.16 (m, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.47-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 431 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-ホルミルベンゾトリアゾール (Fluka)	中間体 2 9

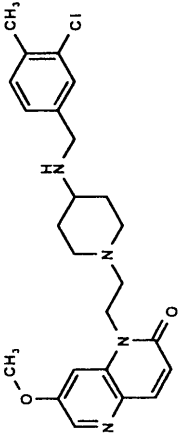
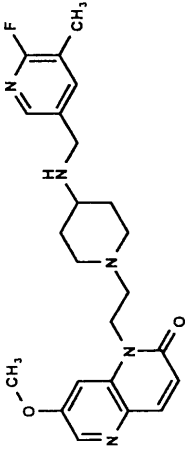
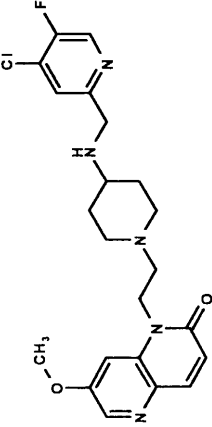
5 4		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-2-チエニル) メチル]アミノ)エ チル)-7-(メチ ルオキシ)-1,5-ナ フチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.54 (bd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.85 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.57 (s, 3H); 2.55-2.48 (m, 1H); 2.22-2.15 (m, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.47-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 440 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブプロモ-2-チオフェンカルバ ル デ ヒ ド (Aldrich)	中間体 2 9
5 5		1-[2-(4-((4,5- ジブ ロモ-2-チエ ニル)メチル]アミ ノ)エチル)-1,5- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.53 (bd, 1H); 7.16 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 4.12 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.60-2.54 (m, 1H); 2.22-2.14 (m, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.47-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 466 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4, 5-ジブプロモ -2-チオフェン カルバ ル デ ヒ ド (Acros)	中間体 8
5 6		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-4-メチル-2- チエニル)メチル] アミノ)エチル)- 7-(フルオロ-1,5- ナフチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.85 (d, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.95 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.58-2.45 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.18 (bt, 2H); 1.87 (bd, 2H); 1.49-1.31 (m, 2H). [ES MS] m/z 429 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブプロモ-4- メチル-2-チオ フェンカルバ ル デ ヒ ド (Frontier)	中間体 2 1

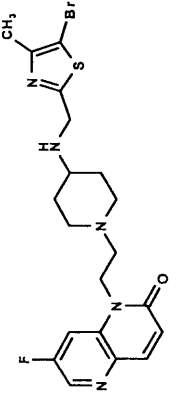
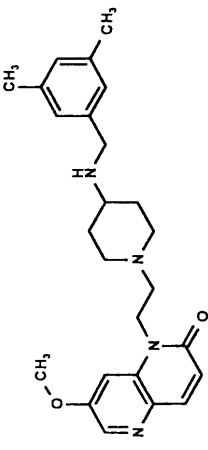
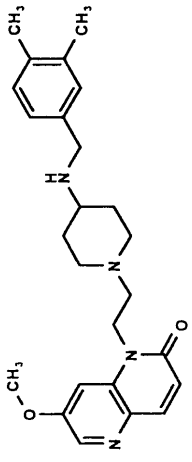
57		1-[2-(4-((3-クロロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジニル)エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.38 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.31 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 2.95 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.55-2.45 (m, 1H); 2.22-2.14 (m, 2H); 1.89 (bd, 2H); 1.45-1.32 (m, 2H). [ES MS] m/z 430 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3-クロロベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 8
58		1-[2-(4-((3,5-ジクロロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジニル)エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.15 (d, 1H); 4.36 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.77 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.56-2.46 (m, 1H); 2.18 (t, 2H); 1.87 (bd, 2H); 1.47-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3, 5-ジクロロベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 8
59		7-フルオロ-1-[2-(4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジニル]エチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.16 (s, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.36 (t, 2H); 4.12 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.62-2.52 (m, 1H); 2.18 (t, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.50-1.32 (m, 2H). [ES MS] m/z 478 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-メチル-3-ニトロベンズアルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 21

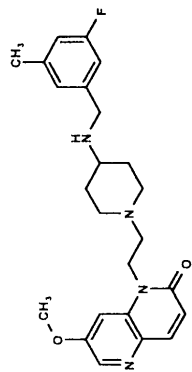
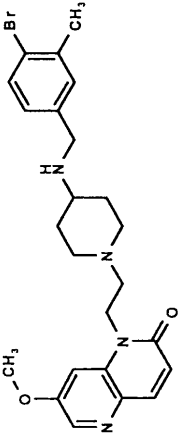
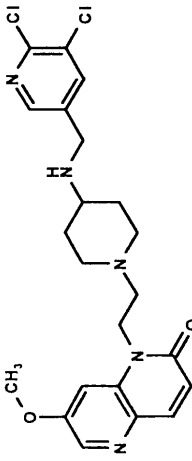
60		1-[2-(4-[[4-プロモ-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ]-1-ピペリジン-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.55 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.59 (s, 1H); 4.38 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.59-2.52 (m, 1H); 2.19 (t, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.88 (bd, 2H); 1.50-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	4-プロモ-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (Frontier)	中間体21
61		1-[2-(4-[[3-クロロ-4-メチルフェニル]エチル]アミノ)-1-ピペリジン-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.86-7.83 (m, 2H); 7.38 (dd, 1H); 7.27-7.21 (m, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.36 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 2.98 (d, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.56-2.46 (m, 1H); 2.18 (t, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.47-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 442 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体21
62		7-フルオロ-1-[2-(4-[[5-フルオロ-6-(メチルオキシ)-3-ピペリジン]メチル]アミノ)-1-ピペリジン-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.23 (bs, 1H); 6.76-6.71 (m, 2H); 4.37 (bd, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 3.74 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.54 (bs, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.51-1.41 (m, 2H). [ES MS] m/z 424 (MH <sup>+</sup> ).	実施例1	5-フルオロ-6-(メチルオキシ)-3-ピペリジンカルバルデヒド (Asynchem)	中間体21

6 3		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-2-フラニル) メチル]アミノ)- 7-ピペリジニル)- エチル]-7-(メチ ルオキシ)-1,5-ナ フチリジン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.29- 7.23 (m, 2H); 7.15-7.11 (m, 1H); 6.73 (d, 1H); 4.38 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.87 (s, 2H); 3.01 (bd, 2H); 2.66 (t, 2H); 2.56 (bs, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.20 (bs, 2H); 1.94 (bd, 2H); 1.53-1.41 (m, 2H). [ES MS] m/z 426 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブプロモ-2- フランカルバルデ ヒド(Aldrich)	中間体 2 9
6 4		1-[2-(4-((4-ブ ロモ-1,3-チアゾ ール-2-イル)メチ ル]アミノ)-1-ピ ペリジニル)エチ ル]-7-(メチルオ キシ)-1,5-ナフチ リジン-2(1H)-オ ン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.31- 7.08 (m, 4H); 6.74 (d, 1H); 4.36 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 2.98 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.55-2.47 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.18 (bt, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.52-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-ブプロモ-1, 3-チアゾール- 2-カルバルデヒ ド(Frontier)	中間体 2 9
6 5		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-4-メチル-2- チエニル)メチル] アミノ)-1-ピペリ ジニル)エチル]- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.62-7.58 (m, 1H); 7.23-7.19 (m, 1H); 6.74 (d, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.77 (s, 2H); 3.03- 2.99 (m, 2H); 2.68-2.64 (m, 2H); 2.56-2.49 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.24-2.18 (m, 2H); 1.95-1.90 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H). [ES MS] m/z 426(MH <sup>+</sup> )	実施例 1	5-ブプロモ-4- メチル-2-チオ フェンカルバルデ ヒド(Frontier)	中間体 8

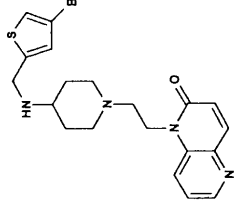
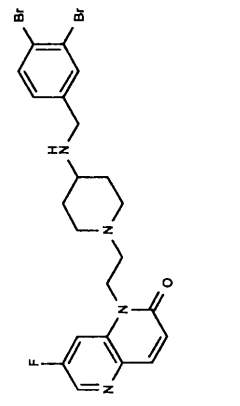
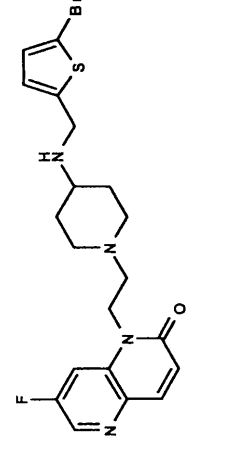
6 6		1-[2-[4-({[5- ルオロ-6-(メチル オキシ)-3-ピリジ ニル]メチル)アミ ノ]-1-ピペリジニ ル]エチル]-7-(メ チルオキシ)-1,5- ナフチリジレン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 6.96-6.87 (m, 3H); 6.75 (d, 1H), 4.38 (bt, 2H); 3.98 (s, 3H) 3.74 (s, 2H); 3.04-2.94 (m, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.61-2.50 (m, 1H); 2.31 (s, 6H); 2.20 (dt, 2H); 1.94 (bd, 2H); 1.53-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 421 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-フルオロ-6- シ)-(メチルオキ ンカルバルデヒド (Asymchem)	中間体 2 9
6 7		7-(メチルオキ シ)-1-[2-[4- ({[6-(メチルオキ シ)-3-ピリジニ ル]メチル)アミ ノ]-1-ピペリジニ ル]エチル]-1,5- ナフチリジレン- 2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.12-7.01 (m, 3H); 6.74 (d, 1H), 4.37 (bt, 2H); 3.98 (s, 3H) 3.75 (s, 2H); 3.04-2.93 (m, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.61-2.49 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 2.19 (dt, 2H); 1.93 (bd, 2H); 1.52-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 421 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	6-(メチルオキ シ)-3-ピリジ ンカルバルデヒド (Aldrich)	中間体 2 9
6 8		1-[2-(4-({[5- ルオロ-6-メチル 2-ピリジニル)メ チル]アミノ}-1- ピペリジニル)エ チル]-7-(メチル オキシ)-1,5-ナフ チリジレン-2(1H)- オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.25-7.23 (m, 1H); 6.90-6.77 (m, 3H); 6.74 (d, 1H); 4.37 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.56-2.48 (m, 1H); 2.33 (s, 3H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.49-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 425 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-フルオロ-6- メチル-2-ピ リジンカルバルデ ヒド (Asymchem)	中間体 2 9

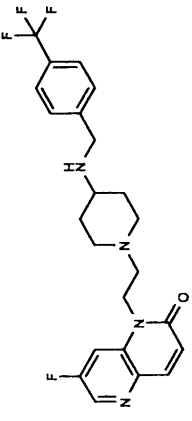
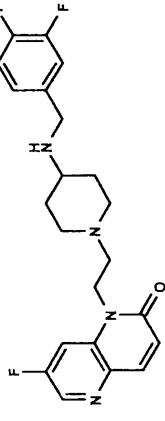
69		1-[2-(4-((3-クロロ-4-メチルフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-ニル)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.25 (bd, 1H); 7.14-7.09 (m, 1H); 7.00-6.96 (m, 2H); 6.74 (d, 1H); 4.37 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.77 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.58-2.48 (m, 1H); 2.25 (d, 3H); 2.18 (bd, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.49-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 425 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 29
70		1-[2-(4-((6-フルオロ-5-メチルピペリジン-2-ニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-ニル)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.18 (bs, 1H); 7.07 (bdd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.74 (s, 2H); 2.95 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.56-2.46 (m, 1H); 2.18 (t, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.47-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 429 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	6-フルオロ-5-メチルピペリジンカルバルデヒド (Asymchem)	中間体 29
71		1-[2-(4-((4-クロロ-5-フルオロピペリジン-2-ニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-ニル)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.47 (bd, 1H); 8.42 (d, 1H); 7.90 (bs, 1H); 7.90 (bs, 1H); 7.87 (bs, 1H); 7.54 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.82 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.57-2.47 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.46-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 460 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-クロロ-5-フルオロ-2-ピペリジンカルバルデヒド (中間体 48)	中間体 29

7 2		1-[2-(4-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.54 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.10 (s, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.83 (s, 1H); 4.40 (t, 2H); 3.97 (s, 2H); 2.98 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.25-1.70 (m, 4H). [ES MS] m/z 447 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 7	5-ブロモ-4-メチル-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (中間体 55)	中間体 21
7 3		1-[2-(4-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.13 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.32 (bt, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.57-2.44 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.89 (bd, 2H); 1.47-1.31 (m, 2H). [ES MS] m/z 537 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 8	3, 5-ジメチルベンズアルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 29
7 4		1-[2-(4-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (bd, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.66 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.94 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.66 (t, 2H); 2.57 (bs, 1H); 2.23-2.17 (m, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.45-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 465 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 8	3, 4-ジメチルベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 29

75		1-[2-(4-((3-(4-フルオロフェニル)メチル)フェニル)メチル)アミノ]エチル]ピペリジン-1,5-ナフチルジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.61-7.51 (m, 3H); 7.45 (d, 2H); 6.86 (d, 1H); 4.33 (bt, 2H); 3.87 (s, 2H); 2.95 (bd, 2H); 2.66 (bt, 2H); 2.60-2.48 (m, 1H); 2.20 (bt, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.49-1.36 (m, 2H). [ES MS] m/z 449 (MH <sup>+</sup> ).	実施例8	3-フルオロベンゾアルデヒド (Apollo)	中間体29
76		1-[2-(4-((4-ブromo-3-メチル)フェニル)メチル)アミノ]エチル]ピペリジン-1,5-ナフチルジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (bd, 1H); 7.21-6.99 (m, 3H); 6.85 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.76 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.57-2.45 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.48-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 417 (MH <sup>+</sup> ).	実施例8	4-ブromo-3-メチルベンゾアルデヒド (中間体64)	中間体29
77		1-[2-(4-((5,6-ジクロロ-3-ピリジン)メチル)アミノ]エチル]ピペリジン-1,5-ナフチルジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.11 (dd, 1H); 6.75 (d, 1H); 4.40 (bs, 2H); 3.99 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 3.01 (bs, 2H); 2.68 (bs, 2H); 2.54 (bs, 1H); 2.25 (bs, 2H); 1.90 (bs, 2H); 1.47 (bs, 2H). [ES MS] m/z 549 (MH <sup>+</sup> ).	実施例8	5,6-ジクロロ-3-ピリジンカルバアルデヒド (中間体58)	中間体29



8 1		1-[2-(4-[(4-ブロモ-2-チエニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8, 26 (d, 1H); 7, 84 (d, 1H); 7, 66 (s, 1H); 7, 44 (s, 2H); 7, 29 (bs, 1H); 6, 73 (d, 1H); 4, 43 (t, 2H); 3, 97 (s, 3H); 3, 83 (s, 2H); 3, 08 (d, 2H); 2, 72 (t, 2H); 2, 51-2, 65 (m, 1H); 2, 32 (t, 2H); 1, 95 (d, 2H); 1, 41-1, 59 (m, 2H). [ES MS] m/z 495 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 9	4-プロモ-2-チオフェンカルバール デヒ ド (Aldrich)	中間体 8
8 2		1-[2-(4-[(3,4-ジプロモフェニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1,5-ナフチロロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8, 35 (dd, 2H); 6, 74 (d, 1H); 4, 39 (bs, 2H); 3, 98 (s, 3H); 3, 86 (s, 2H); 2, 99 (bs, 2H); 2, 67 (bs, 2H); 2, 52 (bs, 2H); 2, 32 (bs, 1H); 2, 17 (bs, 2H); 1, 91 (bs, 2H); 1, 49-1, 60 (m, 2H): ([ES MS] m/z 461 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 10	3, 4-ジプロモ 3, 4-ジプロモペンズアルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 20
8 3		1-[2-(4-[(5-ブロモ-2-チエニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1,5-ナフチロロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8, 65 (d, 1H); 8, 28 (d, 1H); 7, 9 (dd, 1H); 7, 92 (d, 1H); 7, 49 (d, 1H); 7, 40 (d, 1H); 6, 74 (d, 1H); 4, 49 (t, 2H); 4, 09 (s, 2H); 4, 03 (s, 3H); 3, 09-3, 18 (m, 2H); 2, 83 (bs, 1H); 2, 70 (t, 2H); 2, 21 (t, 2H); 2, 04 (d, 2H); 1, 47-1, 64 (m, 2H). ([ES MS] m/z 472 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 10	5-プロモ-2-チオフェンカルバール デヒ ド (Aldrich)	中間体 20

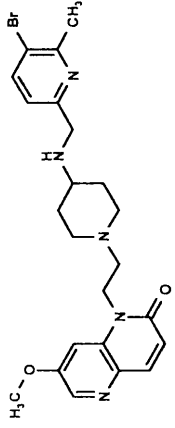
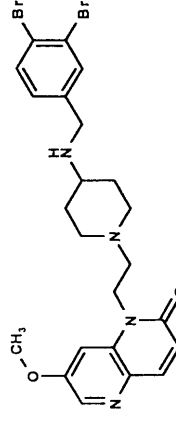
8 4		7-フルオロ-1-{2-[4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル]-1-ピペリジン-1,5-ナフチル}オン	<sup>1</sup> H-NMR ( δ , ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.40-7.39 (m, 1H); 6.64 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.87 (s, 2H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.396-2.31 (m, 1H); 2.05-1.97 (m, 2H); 1.76-1.72 (m, 2H); 1.24-1.15 (m, 2H). [ES MS] m/z 434 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 10	4-(トリフルオロメチル)ベンゾアルデヒド (Aldrich)	中間体20
8 5		1-[2-(4-{[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]アミノ}-1-ピペリジン-7-イル)エチル]-5-ナフチルジエン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( δ , ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.40-7.39 (m, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.79 (s, 2H); 2.91-2.88 (m, 2H); 2.40-2.30 (m, 1H); 2.06 (s, 3H); 2.03-1.97 (m, 2H); 1.76-1.72 (m, 2H); 1.23-1.15 (m, 2H). [ES MS] m/z 491 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 10	3,4-ジフルオロベンゾアルデヒド (Aldrich)	中間体20

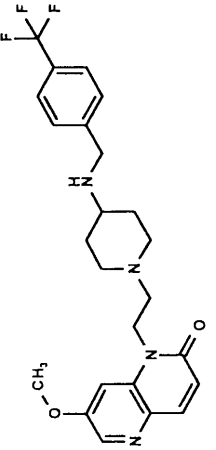
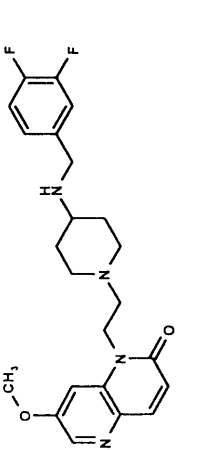
10

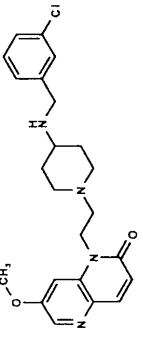
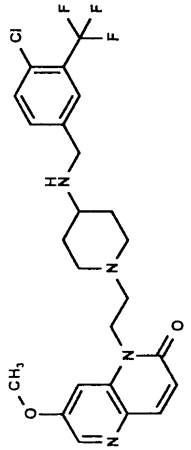
20

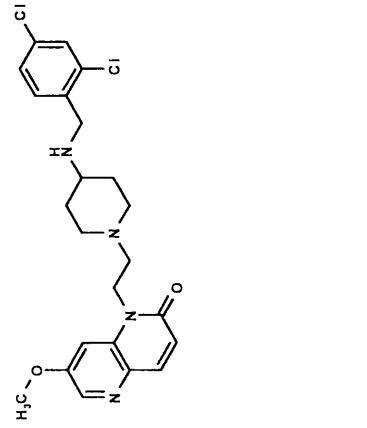
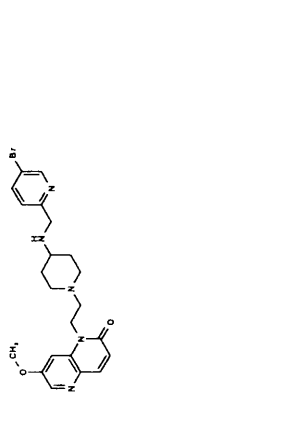
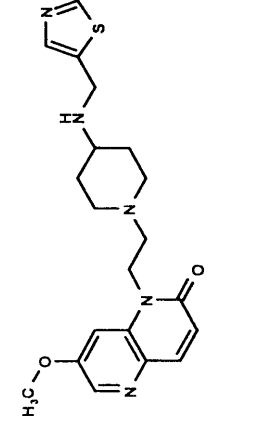
30

40

86		1-[2-(4-((5-ブ ロモ-6-メチル-2- ピリジニル)メチ ル)アミノ)-1-ピ ペリジニル)エチ ル]-7-(メチルオ キシ)-1,5-ナフチ リジン-2(1H)-オ ン	1H-NMR ( $\delta$ , ppm, CDC <sub>13</sub> ): 8.43 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.49-7.35 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 4.49-4.37 (m, 1H); 4.30-4.17 (m, 1H); 3.88 (bs, 1H); 3.83 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 3.13 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 2.69 (t, 2H); 2.54-2.42 (m, 1H); 2.3 (d, 1H); 2.20 (td, 1H). [ES MS ] <sub>m/z</sub> 465 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1	5-ブromo-6-メチル-2-ピリジンカルバルデヒド (中間体52)	中間体29
87		1-[2-(4-((3,4-ジブromoフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジニル)-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	1H-NMR ( $\delta$ , ppm, CDC <sub>13</sub> ): 8.68 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 4.57-4.34 (m, 1H); 4.28-3.94 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.95 (bs, 1H); 3.91 (bs, 2H); 3.17 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 2.75-2.55 (m, 2H); 2.46-2.44 (m, 1H); 2.3 (d, 1H); 2.18 (td, 1H). [ES MS ] <sub>m/z</sub> 478 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	3, 4-ジブromoベンズアルデヒド (Alfa Aesar)	中間体28

88		7-(メチルオキシ)-1-[2-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)アミノ]-1-ピペリジン-4-カルボニル-7-quinolin-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR( $\delta$ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.29(d, 1H); 7.85(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.38(d, 1H); 7.18(dd, 1H); 7.12(d, 1H); 6.75(d, 1H); 4.55-4.41(m, 1H); 4.32-4.20(m, 1H); 3.99(bs, 1H); 3.89(b s, 1H); 3.78(q, 2H); 3.15(d, 1H); 2.87(d, 1H); 2.77-2.63(m, 2H); 2.53-2.44(m, 1H); 2.3(d, 1H); 2.21(td, 1H). [ES MS] m/z 477 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	4-(トリフルオロメチル)ベンゾアルデヒド (Aldrich)	中間体 28
89		1-[2-(4-((3,4-ジフルオロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR( $\delta$ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.68(s, 1H); 8.29(d, 1H); 7.90(d, 1H); 7.86(d, 1H); 7.65(d, 1H); 7.09(d, 1H); 6.76(d, 1H); 4.57-4.44(m, 1H); 4.30-4.14(m, 1H); 3.99(s, 3H); 3.97-3.85(m, 4H); 3.17(bd, 1H); 2.87(b d, 1H); 2.76-2.64(m, 2H); 2.52-2.40(m, 1H); 2.3(d, 1H); 2.20(td, 1H). [ES MS] m/z 478 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	3, 4-ジフルオロベンゾアルデヒド (Aldrich)	中間体 28

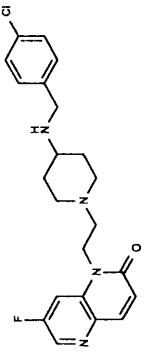
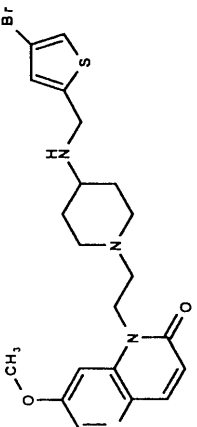
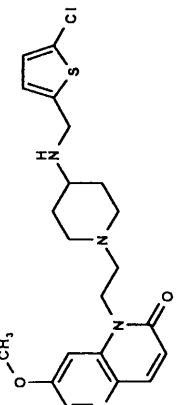
90		1-[2-(4-((3-クロロフェニル)メチル)アミノ)-1-ピペリジン]ピペリジン-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 4.55-4.41 (m, 1H); 4.33-4.18 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.88 (bs, 1H); 3.83 (d, 2H); 3.74 (d, 1H); 3.15 (bd, 1H); 2.86 (bd, 1H); 2.74-2.63 (m, 2H); 2.53-2.42 (m, 1H); 2.3 (d, 1H); 2.20 (td, 1H). [ES MS] m/z 477 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	3-クロロベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 28
91		1-[2-[4-((1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)アミノ)-1-ピペリジン]-7-(メチル)エチル]ピペリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.68 (s, 1H); 8.56 (dd, 1H); 7.97-7.87 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.51-7.43 (m, 1H); 6.94 (d, 1H); 4.59-4.46 (m, 1H); 4.33-4.20 (m, 1H); 4.01-3.63 (m, 3H); 3.21-3.12 (bd, 1H); 2.90-2.80 (bd, 1H); 2.74-2.66 (m, 2H); 2.50-2.41 (m, 1H); 2.28 (d, 1H); 2.19 (td, 1H). [ES MS] m/z 448 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (Aldrich)	中間体 28

9 2		1-[2-(4-((2,4-ジクロロフェニル)メチル)アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.68(s, 1H); 8.44(d, 1H); 7.90(d, 1H); 7.64(d, 1H); 7.42(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 4.53-4.40(m, 1H); 4.14-4.27(m, 1H); 4.02-3.84(m, 3H); 3.21-3.12(m, 1H); 2.80-2.90(m, 1H); 2.75-2.64(m, 2H); 2.51-2.42(m, 1H); 2.3(d, 1H); 2.20(td, 1H). [ES MS] m/z 466 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	2, 4-ジクロロペンゼンアルデヒド (Fluka)	中間体 2 8
9 3		1-[2-(4-((5-ブロモ-2-ピリジン)メチル)アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.55(m, 1H); 8.01-7.97(m, 1H); 7.93(d, 1H); 7.39(s, 1H); 7.31-7.23(m, 3H); 6.82(d, 1H); 4.31-4.27(t, 2H); 3.68(s, 2H); 2.88-2.84(m, 2H); 2.34-2.26(m, 1H); 2.02-1.95(t, 2H); 1.76-1.71(m, 2H); 1.22-1.10(m, 2H).	実施例 1 2	5-プロモ-2-ピリジンカルバルデヒド (Alfa Aesar)	中間体 2 8
9 4		1-[2-(4-((2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.55(d, 1H); 7.98(br d, 1H); 7.93(d, 1H); 7.33(s, 4H); 6.82(d, 1H); 4.29(t, 2H); 3.67(s, 2H); 2.88-2.84(m, 2H); 2.34-2.25(m, 1H); 2.01-1.95(m, 2H); 1.75-1.71(m, 2H); 1.22-1.14(m, 2H). [ES MS] m/z 415 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	2-クロロ-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド (ABCR)	中間体 2 8

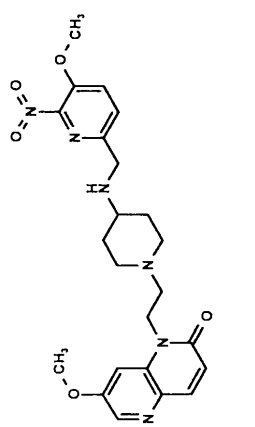
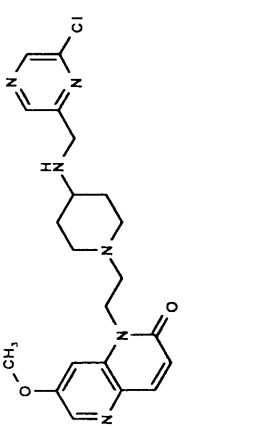


98		1-[2-((3R,4S)-4- [[3,4-ジクロロ フェニル]メチル] アミノ]-3-ヒドオ キシ-1-ピペリジ ニル)エチル]-7- (メチルオキシ)- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ) : 8.49 (d, 1H) ; 7.91-8.01 (m, 2H) ; 6.83-6.92 (m, 2H) ; 4.43 (t, 2H) ; 3.97 (s, 2H) ; 3.08 (d, 3H) ; 2.69 (t, 2H) ; 2.55-2.64 (m, 1H) ; 2.22 (t, 2H) ; 1.94- (d, 2H) ; 1.39-1.53 (m, 2H) . . [ES MS] 543 m/z (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	3, 4-ジクロロ ベンズアルデヒド (Fluka)	中間体 3 3
99		1-[2-[(3S,4R)-3- ヒドオキシ-4- [[6-(トリフルオ ロメチル)-3-ピリ ジニル]メチル]ア ミノ]-1-ピペリジ ニル]エチル]-7- (メチルオキシ)- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ , ppm, MeOD <sub>3</sub> ) : 8.48 (d, 1H) ; 7.91-8.01 (m, 2H) ; 7.26 (s, 1H) ; 6.94 (s, 1H) ; 6.86 (d, 1H) ; 4.42 (t, 2H) ; 3.95 (s, 2H) ; 3.03 (d, 2H) ; 2.64 (t, 2H) ; 2.48-2.60 (m, 1H) ; 2.15 (t, 2H) ; 1.91 (d, 2H) ; 1.31-1.48 (m, 2H) . [ES MS] 465 m/z (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	6- (トリフルオ ロメチル) -3- ピリジンカルバル デヒド (Apollo)	中間体 3 7
100		1-[2-((3S,4R)-4- [[3,4-ジクロロ フェニル]メチル] アミノ]-3-ヒドオ キシ-1-ピペリジ ニル)エチル]-7- (メチルオキシ)- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ) : 8.42 (d, 1H) ; 8.31 (d, 1H) ; 7.86 (d, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 7.54 (d, 1H) ; 6.86 (d, 1H) ; 4.32 (t, 2H) ; 3.79 (s, 2H) ; 2.96 (bd, 2H) ; 2.65 (t, 2H) ; 2.60 (s, 3H) ; 2.55-2.46 (m, 1H) ; 2.18 (bt, 2H) ; 1.90 (bd, 2H) ; 1.46-1.33 (m, 2H) . [ES MS] m/z 430 (MH <sup>+</sup> )	実施例 1 2	3, 4-ジクロロ ベンズアルデヒド (Fluka)	中間体 3 7

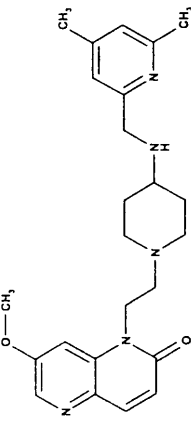
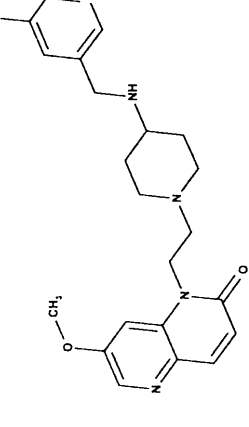


104		1-[2-(4-((4-クロロフェニル)メチル)アミノ)ピペリジン-5-イル)エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 6.73 (d, 1H); 3.99 (t, 3H); 3.96 (s, 3H); 3.90 (s, 2H); 3.05 (d, 2H); 2.68 (t, 2H); 2.56 (bs, 1H); 2.24 (bs, 2H); 1.93 (d, 2H); 1.86-1.64 (m, 2H); 1.42-1.57 (m, 2H); [ES MS] m/z 469 (MH <sup>+</sup> )	実施例 12	4-クロロベンズアルデヒド (Fluka)	中間体20
105		1-[2-(4-((4-ブロモ-2-チエニル)メチル)アミノ)ピペリジン-5-イル)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (d, 1H); 7.88-7.77 (m, 3H); 7.23 (bd, 1H); 6.75 (d, 1H); 4.38 (bt, 2H); 4.26 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 3.07-2.96 (m, 2H); 2.73-2.53 (m, 3H); 2.22 (bt, 2H); 1.95 (bd, 2H); 1.56-1.38 (m, 2H). [ES MS] m/z 463 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 13	4-プロモ-2-チオフェンカルバルデヒド (Aldrich)	中間体28
106		1-[2-(4-((5-クロロ-2-チエニル)メチル)アミノ)ピペリジン-5-イル)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.59-8.54 (m, 2H); 8.01-7.92 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 4.29 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 2.88-2.84 (m, 2H); 2.37-2.29 (m, 2H); 2.03-1.96 (m, 2H); 1.75-1.71 (m, 2H); 1.22-1.11 (m, 2H). [ES MS] m/z 434 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 13	5-クロロ-2-チオフェンカルバルデヒド (Aldrich)	中間体28

107		1-[2-(4-((2-ブ ロモ-1,3-チアゾ ール-5-イル)メチ ル)アミノ)-1-ピ ペリジン-7-フルオロ- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO): 8.60 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 4.36- 4.31 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.81 (s, 2H); 2.92-2.89 (m, 2H); 2.41-2.34 (m, 1H); 2.06- 1.98 (m, 2H); 1.79-1.74 (m, 2H); 1.27-1.16 (m, 2H). [ES MS] m/z 446 (MH+)	実施例 13	2-ブプロモ-1, 3-チアゾール- 5-カルバルデヒ ド (Combi- Blocks)	中間体20
108		1-[2-(4-((4,5- ジブプロモ-2-チエ ニル)メチル)アミ ノ)-1-ピペリジニ ル)エチル]-7-フ ルオロ-1,5-ナフ チリジン-2(1H)- オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.56 (bd, 1H); 7.04 (d, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.85 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.67-2.63 (m, 2H); 2.64 (s, 3H); 2.58-2.49 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.50-1.38 (m, 2H). [ES MS] m/z 474 (MH+).	実施例 13	4,5-ジブプロモ -2-チオフェン カルバルデヒド (Acros)	中間体20
109		1-[2-(4-((4-ブ ロモ-2-チエニル) メチル)アミノ)- 1-ピペリジン-7- エチル]-7-フルオ ロ-1,5-ナフチリ ジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.73 (d, 1H); 4.39 (bs, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.85 (s, 2H); 3.01 (bd, 2H); 2.69- 2.64 (m, 5H); 2.56 (bs, 1H); 2.22 (bs, 2H); 1.94 (bd, 2H); 1.54-1.47 (m, 2H). [ES MS] m/z 486 (MH+).	実施例 13	4-ブプロモ-2- チオフェンカルバ ルデヒド (Aldrich)	中間体20

110		7-(メチルオキシ)-1-[2-[4-([5-(メチルオキシ)-6-ニトロ-2-ピリジンル]メチル)アミノ]-1-ピペリジンル]エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42(d, 1H); 7.88(d, 1H); 7.56(d, 1H); 6.85(d, 1H); 4.43(t, 2H); 4.03(s, 2H); 2.97(d, 2H); 2.66(t, 2H); 2.56(b s, 1H); 2.35(s, 3H); 2.20(bs, 2H); 1.95(d, 2H); 1.63(bs, 2H); 1.35-1.50(m, 2H); [ES MS ] <sub>m/z</sub> 480 (MH <sup>+</sup> )	実施例 15	6-(ブロモメチル)-3-(メチルオキシ)-2-ニトロピリジン (*アルデヒドではない) (中間体 43)	中間体 29
111		1-[2-(4-[(6-クロロ-2-ピラジニル)メチル]アミノ)-1-ピペリジンル]エチル]-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27(s, 1H); 7.84(d, 1H); 6.63(d, 1H); 4.37(t, 2H); 4.02(s, 2H); 3.98(s, 3H); 3.04-2.90(m, 2H); 2.71-2.51(m, 3H); 2.32(s, 3H); 2.29(s, 3H); 2.20(t, 2H); 2.00-1.85(m, 2H); 1.53-1.34(m, 2H). [ES MS ] <sub>m/z</sub> 428 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 15	6-(ブロモメチル)-6-クロロピリジン (*アルデヒドではない) (中間体 57)	中間体 29



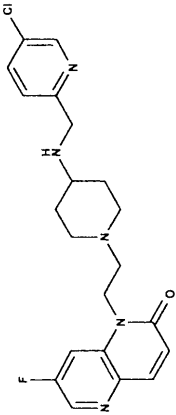
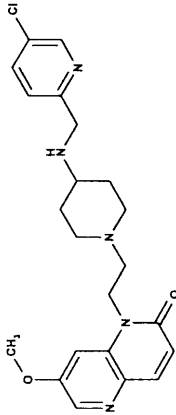
114		1-[2-(4-((4,6-ジメチル-2-ピリジンニル)メチル)アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチル-2-オン	<sup>1</sup> H-NMR (d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.27 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.28 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.37 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 3.00 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.60-2.48 (m, 1H); 2.49 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.20 (bt, 2H); 1.94 (bd, 2H); 1.56-1.40 (m, 2H). [ES MS] m/z 422 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4, 6-ジメチル-2-ピリジンカルバールデヒド (中間体 66)	中間体 29
115		1-[2-(4-((5-クロロ-3-ピリジンニル)メチル)アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチル-2-オン	<sup>1</sup> H-NMR (d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.46 (d, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.72 (bt, 1H); 7.22 (bd, 1H); 6.75 (d, 1H); 4.37 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.59-2.47 (m, 1H); 2.20 (bt, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.50-1.35 (m, 2H). [ES MS] m/z 428 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-3-ピリジンカルバールデヒド (市販品)	中間体 29

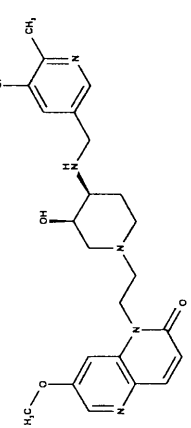
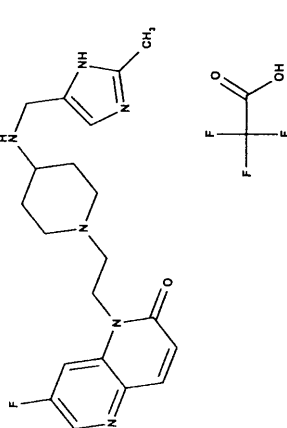
10

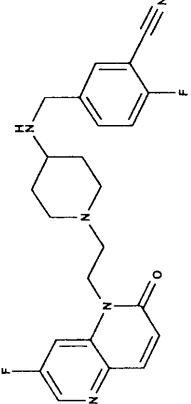
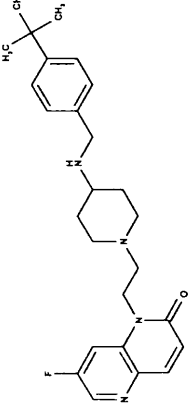
20

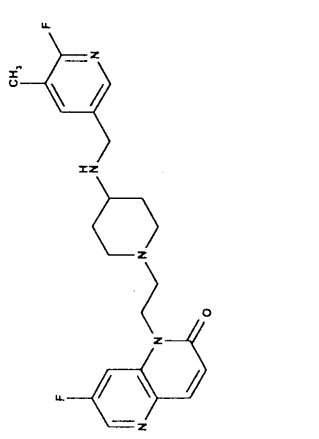
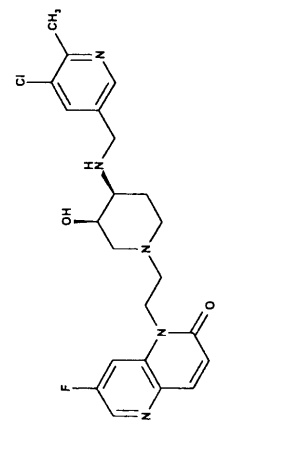
30

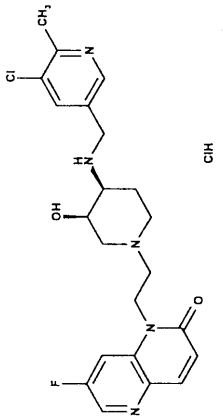
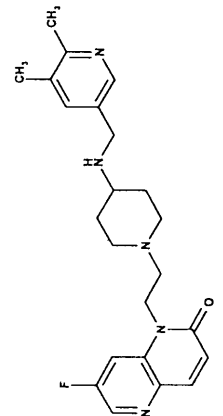
40

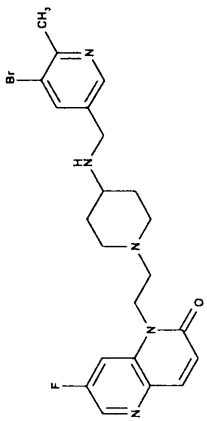
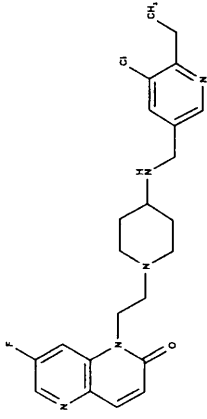
116		1-[2-(4-[[[5-(2-クロロピリジン-2-yl)ピリジン-2-yl]アミノ]エチル]アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.51 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.31-7.22 (m, 2H); 6.74 (d, 1H); 4.37 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.91 (s, 2H); 2.99 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.58-2.48 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.54-1.37 (m, 2H). [ES MS] m/z 428 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-2-ピリジンカルバールデヒド (市販品)	中間体 20
117		1-[2-((3R,4S)-4-[[[5-(2-メチロキシピリジン-2-yl)ピリジン-2-yl]アミノ]エチル]アミノ)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (dd, 2H); 7.83 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.73 (d, 1H); 4.51-4.41 (m, 1H); 4.28-4.19 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.38-3.72 (m, 3H); 3.14 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 2.73-2.65 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.49-2.43 (m, 1H); 2.28 (d, 1H); 2.18 (td, 1H); 1.72-1.57 (m, 2H). [ES MS] m/z 458 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-2-ピリジンカルバールデヒド (市販品)	中間体 29

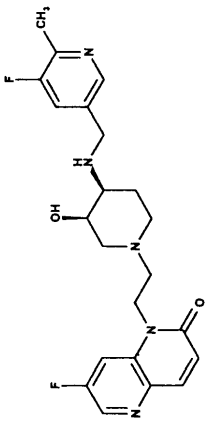
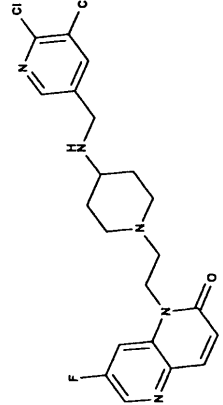
118		1-[2-((3R,4S)-4-[[5-クロロ-6-メチル-3-ピリジン-3-イル)メチル]アミノ)-3-ヒドオキシ-1-ピペリジン-7-イル)エチル]-1,5-チロキシン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (dd, 2H); 7.83 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.73 (d, 1H); 4.51-4.41 (m, 1H); 4.28-4.19 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.38-3.72 (m, 3H); 3.14 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 2.73-2.65 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.49-2.43 (m, 1H); 2.28 (d, 1H); 2.18 (td, 1H); 1.72-1.57 (m, 2H). [ES MS] m/z 458 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (WO-A-2006/137485)	中間体 33
119		7-フルオロ-1-[2-(4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン]トリフルオロアセテート	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CD <sub>3</sub> OD): 8.54 (s, 1H); 8.09-7.92 (m, 2H); 7.59 (s, 1H); 6.90 (d, 1H); 4.76-4.64 (m, 2H); 4.46 (s, 2H); 4.12-3.97 (m, 2H); 3.49-3.73 (m, 3H); 3.30-2.28 (m, 2H); 2.65 (s, 3H); 2.57-2.37 (m, 2H); 2.17-2.00 (m, 2H). [ES MS] m/z 385 (MH <sup>+</sup> ).	上記参照	2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (市販品)	中間体 20

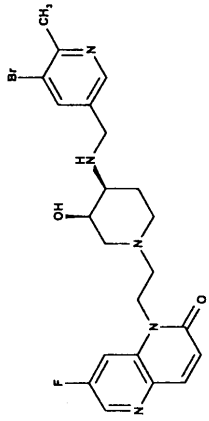
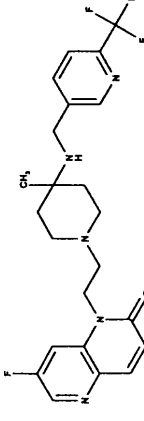
120		2-フルオロ-5-オロ-2-(7-フル-1,5-ナフチル-2-イル)エチル]アミノ)メチル	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.68-7.48 (m, 3H); 7.16 (t, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.81 (s, 2H); 3.03-2.90 (m, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.58-2.44 (m, 1H); 2.19 (bt, 2H); 1.95-1.84 (m, 2H); 1.48-1.32 (m, 2H). [ES MS] m/z 424 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル (市販品)	中間体 20
121		1-(2-[4-({[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]メチル}アミノ)-1-ピペリジン]エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチル-2-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.35-7.32 (m, 2H); 7.26-7.23 (m, 2H); 6.84 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.59-2.52 (m, 1H); 2.19 (t, 2H); 1.92 (bd, 2H); 1.51-1.36 (m, 2H); 1.30 (m, 9H). [ES MS] m/z 437 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	4-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアルデヒド (市販品)	中間体 20

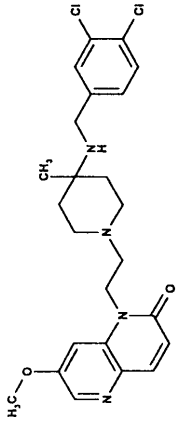
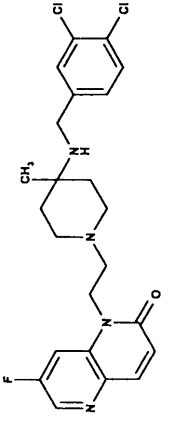
1 2 2		7-フルオロ-1-[2-(4-[[6-フルオロ-5-メチル-3-ピリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42(d, 1H); 7.93(bs, 1H); 7.89(d, 1H); 7.60(dd, 1H); 7.54(dd, 1H); 6.86(d, 1H); 4.32(t, 2H); 3.76(s, 2H); 2.96(bd, 2H); 2.65(t, 2H); 2.58-2.46(m, 1H); 2.28(s, 3H); 2.18(bt, 2H); 1.90(bd, 2H); 1.48-1.32(m, 2H). [ES MS] m/z 414 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	6-フルオロ-5-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (市販品)	中間体 2 0
1 2 3		1-[2-((3R,4S)-4-[[5-クロロ-6-メチル-3-ピリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.55(d, 1H); 8.39(s, 1H); 8.03(dd, 1H); 7.94(d, 1H); 7.89(s, 1H); 6.82(d, 1H); 4.62(bs, 1H); 4.30(t, 2H); 3.85(s, 2H); 3.77(bs, 1H); 2.91-2.63(m, 3H); 2.63- 2.54(m, 1H); 2.51(s, 3H); 2.40-2.28(m, 1H); 2.28- 2.13(m, 1H); 1.73-1.47(m, 2H) [ES MS] m/z 446 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (WO-A-2006/137485)	中間体 3 1

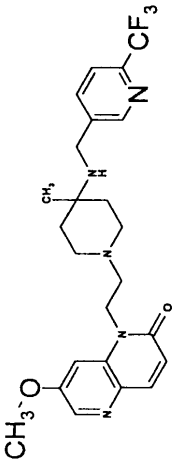
124		1-[2-((3R,4S)-4-[[5-クロロ-6-メチル-3-ピリジンメチル]アミノ]-3-ヒドオキシ-1-ピペリジン-1-エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	<sup>1</sup> H-NMR (d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 8.24 (bd, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.40 (bs, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.59-2.45 (m, 1H); 2.48 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.50-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 410 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (WO-A-2006/137485)	中間体 31
125		1-[2-(4-[[5,6-ジメチル-3-ピリジンニル]メチル]アミノ)-1-ピペリジン-1-エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 8.24 (bd, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.40 (bs, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.96 (bd, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.59-2.45 (m, 1H); 2.48 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.19 (bt, 2H); 1.91 (bd, 2H); 1.50-1.33 (m, 2H). [ES MS] m/z 410 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5,6-ジメチル-3-ピリジンカルバルデヒド (中間体 68)	中間体 20

126		1-[2-(4-((5-(3-(4-ブ ロモ-6-メチル-3- ピリジニル)メチ ル)アミノ)-1-ピ ペリジニル)エチ ル]-7-フルオロ- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR( δ , ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42(d, 1H); 8.35(d, 1H); 7.89(d, 1H); 7.84(s, 1H); 7.72-7.51(m, 1H); 6.86(d, 1H); 4.37(bs, 2H); 3.78(s, 2H); 3.12-2.91(m, 2H); 2.79- 2.67(m, 2H); 2.65(s, 3H); 2.61-2.45(m, 1H); 2.35- 2.13(m, 2H); 2.04-1.83(m, 2H); 1.67-1.36(m, 2H). [ES MS] m/z 474 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブromo-6- メチル-3-ピリ ジンカルバルデヒ ド (中間体69)	中間体20
127		1-[2-(4-((5-ク ロロ-6-エチル-3- ピリジニル)メチ ル)アミノ)-1-ピ ペリジニル)エチ ル]-7-フルオロ- 1,5-ナフチリジ ン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR(d, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42(d, 1H); 8.35(bd, 1H); 7.89(d, 1H); 7.66(bd, 1H); 7.57(bd, 1H); 6.86(d, 1H); 4.34(t, 2H); 3.79(s, 2H); 2.97(bd, 2H); 2.95(q, 2H); 2.66(t, 2H); 2.60-2.48(m, 1H); 2.21(bt, 2H); 1.92(bd, 2H); 1.50-1.34(m, 2H); 1.29(t, 3H). [ES MS] m/z 444 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-クロロ-6- メチル-3-ピリ ジンカルバルデヒ ド (中間体67)	中間体20

128		7-フルオロ-1-[2-(3R,4S)-4-[[5-(3-ピロリジン-3-ピリジニル)メチル]アミノ]-3-ヒドオキシ-1-ピペリジニル]エチル]ピペリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.44 (d, 1H); 8.24 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.57-7.50 (m, 2H); 6.87 (d, 1H); 4.55-4.46 (m, 1H); 4.30-4.21 (m, 1H); 4.01 (bs, 1H); 3.83 (q, 2H); 3.23 (bd, 1H); 2.93 (bd, 1H); 2.76 (bs, 2H); 2.62-2.54 (m, 1H); 2.51 (s, 3H); 2.41-2.28 (m, 2H); 1.85-1.70 (m, 2H). [ES MS] m/z 430 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-フルオロ-3-ピリジンカルバルデヒド (中間体 70)	中間体 31
129		1-[2-(4-[[5,6-ジクロロ-3-ピリジニル]メチル]アミノ)-1-ピペリジニル]-7-フルオロ-1,5-ナフチルピリジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 8.23 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.81 (s, 2H); 2.96 (db, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.54-2.48 (m, 1H); 2.20 (t, 2H); 1.90 (bd, 2H); 1.46-1.34 (m, 2H). [ES MS] m/z 450 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5, 6-ジクロロ-3-ピリジンカルバルデヒド (中間体 71)	中間体 20

130		1-[2-((3R,4S)-4-[[5-ブromo-6-メチル-3-ピリジン]アミノ]-3-ヒドオキシ-1-ピペリジン)エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチレンジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CD <sub>3</sub> OD): 8.49 (d, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.05-7.96 (m, 3H); 6.86 (d, 1H); 4.45-4.33 (m, 2H); 3.91 (bs, 1H); 3.85-3.73 (m, 2H); 3.07-3.02 (m, 1H); 2.91-2.87 (m, 1H); 2.68-2.54 (m, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.34 (bd, 1H); 2.27-2.19 (m, 1H); 1.71-1.67 (m, 2H). [ES MS] m/z 490 (MH <sup>+</sup> ).	実施例 1	5-ブromo-6-メチル-3-ピリジンカルバルデヒド (中間体69)	中間体31
131		7-フルオロ-1-([2-[4-メチル-4-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]メチル]アミノ]-1-ピペリジン]エチル)-1,5-ナフチレンジン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.70 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 7.93-7.87 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.55 (bd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.35 (t, 2H); 3.79 (s, 2H); 2.71-2.62 (m, 6H); 1.65 (bs, 4H); 1.18 (s, 3H). [ES MS] m/z 464 (MH <sup>+</sup> ).	上記の通り	4-メチル-N-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]ピペリジンアミン	中間体20

132		1-[2-(4-[[3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ]-4-メチル-1-ピペリジン-1-イル)エチル]-7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.27 (bs, 1H); 7.19 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.43 (bs, 2H); 4.00 (bs, 3H); 3.65 (s, 2H); 2.70 (bs, 5H); 1.67 (bs, 3H); 1.52 (bs, 2H); 1.18 (s, 3H). (ES MS) m/z 475 (MH <sup>+</sup> ).	上記の通り	N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチル-1-ピペリジンアミン	中間体26
133		1-[2-(4-[[3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ]-4-メチル-1-ピペリジン-1-イル)エチル]-7-フルオロ-1,5-ナフチン-2(1H)-オン	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ): 8.42 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.58 (db, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.35 (t, 2H); 3.64 (s, 2H); 2.72-2.62 (m, 6H); 1.64 (bs, 4H); 1.16 (s, 3H). (ES MS) m/z 463 (MH <sup>+</sup> ).	実施例132の通り	N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチル-1-ピペリジンアミン	中間体18

134	 <p>CH<sub>3</sub>O</p>	<p>7-(メチルオキシル)-1-(2-[4-メチルピロリジン-1-イル]-1-ピペリジン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8.70 (bs, 1H); 8.29 (d, 1H); 7.91 (db, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.27 (bs, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.43 (bs, 2H); 4.01 (bs, 3H); 3.80 (s, 2H); 2.70 (bs, 5H); 1.68 (bs, 3H); 1.55 (bs, 2H); 1.21 (s, 3H). ([ES MS] m/z 476 (MH<sup>+</sup>)).</p>	<p>実施例 1 32 の通り</p>	<p>4-メチル-N-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]メチル]-4-ピペリジンアミン</p>	<p>中間体 20</p>
-----	--	---	--	-------------------------	--	---------------

10

20

30

40

50

### 一般抗微生物活性アッセイ

全細胞抗微生物活性を、臨床検査標準 ( C L S I ) が推奨する手順 Document M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" を用いて、培養液微小希釈により測定した。化合物は  $0.016 \sim 64 \mu\text{g} / \text{mL}$  の範囲の一連の2倍希釈で試験した。

#### 【0314】

化合物は、i) 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ii) 肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) および iii) フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*) から選択されるグラム陽性菌で評価した。2つの化合物については、さらに化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) およびフェシウム菌 (*Enterococcus faecium*) でも評価した。

10

#### 【0315】

さらに、化合物は、iv) インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、v) カタル菌 (*Moraxella catarrhalis*) および vi) 大腸菌 (*Escherichia coli*) から選択されるグラム陰性菌でも評価した。2つの化合物については、さらに緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) およびステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) でも評価した

#### 【0316】

最小阻害濃度 ( M I C ) を、視覚的増殖を阻害した化合物の最小濃度として求めた。M I C エンドポイントを決定する際の助けとしてミラーリーダーを用いた。

20

#### 【0317】

### 一般抗微生物活性アッセイの結果

実施例 1、1 b、2、2 b、3、3 b、4、4 b、5 ~ 8、8 b、9 l ~ 1 1、1 1 c、1 2、1 2 b、1 2 c、1 3 ~ 5 4、5 6 ~ 7 1、7 3 ~ 8 6、8 9 ~ 1 0 9、1 1 1 ~ 1 2 5 および 1 2 7 ~ 1 3 3 を、抗微生物活性アッセイで上記に挙げた微生物に対して試験した。実施例 2 3 および 8 2 はさらに、上記に挙げた他の微生物に対しても試験した。上記に挙げた少なくとも1つの微生物株に対して M I C 値 4 を示した実施例 1 4 と 5 7 ; 上記に挙げた少なくとも1つの微生物株に対して M I C 値 3 2 を示した実施例 6 0 と 1 2 8 ; 上記に挙げた少なくとも1つの微生物株に対して M I C 値  $> 64$  を示した実施例 1 1 9 ; そして微生物 i ) ~ v i ) に活性を示さなかった実施例 5 8 以外の総ての供試例は、上記に挙げた少なくとも1つの微生物株に対して  $2 \mu\text{g} / \text{mL}$  以下の M I C 値を示した。上記に挙げた i ) ~ v i ) の各微生物の少なくとも1つの株では、少なくとも1つの供試例が  $2 \mu\text{g} / \text{mL}$  以下の M I C 値を持っていた。

30

#### 【0318】

### 結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) H 3 7 R v 阻害アッセイ

各供試化合物に関する最小阻害濃度 ( M I C ) の測定は、96 ウェル平底ポリスチレンマイクロタイタープレートで行った。400  $\mu\text{M}$  で始め、無希釈 D M S O で 10 種の 2 倍希釈を行った。これらの薬剤溶液 5  $\mu\text{l}$  を 95  $\mu\text{l}$  の M i d d l e b r o o k 7 H 9 培地に加えた (プレートレイアウトは A ~ H 行、1 ~ 10 列)。イソニアジドを陽性対照として使い、160  $\mu\text{g} / \text{mL}$  で始め、8 種の 2 倍イソニアジド希釈液を作製し、95  $\mu\text{l}$  の M i d d l e b r o o k 7 H 9 培地 (Difco catalogue ref. 271310) にこの対照曲線 5  $\mu\text{l}$  を加えた (11 列、A ~ H 行)。列 1 2 には 5  $\mu\text{l}$  の無希釈 D M S O を加えた (増殖およびブランク対照)。

40

#### 【0319】

接種物をおよそ  $1 \times 10^7 \text{ c f u} / \text{mL}$  の標準化し、M i d d l e b r o o k 7 H 9 培養液 (Becton Dickinson Catalogue Ref. 211887 から入手可能な微生物種の増殖を補助する脱水培養培地 Middlebrook ADC enrichment) 中 1 : 100 希釈し、H 3 7 R v 株 (A T C C 2 5 6 1 8) の最終接種物を作製した。この接種物 100  $\mu\text{l}$  を G - 1 2 および H - 1 2 ウェル (ブランク対照) を除く総てのプレートに加えた。周辺ウェルの乾燥を防ぐ

50

ために総てのプレートを密閉ボックスに入れ、それらを37℃で振盪せずに6日間培養した。レザズリン(乳汁試験用レザズリン錠; Ref 330884Y VWR International Ltd) 1錠を30mlの無菌PBS(リン酸緩衝生理食塩水)に溶かすことにより、レザズリン溶液を作製した。この溶液25μlを各ウェルに加えた。48時間後に蛍光を測定し(Spectramax M5 Molecular Devices、励起530nm、発光590nm)、MIC値を求めた。

結

【0320】

核菌(Mycobacterium tuberculosis) H37Rv 阻害アッセイの結果

実施例1、1b、2、2b、3、3b、4、4b、5~8、8b、9~11、11c、12、12b、12cおよび13~111を結核菌H37Rv阻害アッセイで試験した。実施例1、1b、2、2b、3、3b、4、4b、5~8、8b、9~11、11b、11c、12、12b、12c、13~59、61~118および120~135は2.4μg/ml以下のMIC値を示した。実施例1、1b、2、2b、3、3b、4、4b、5、7~8、8b、10、11、11b、11c、12、12b、12c、13、15~33、35~37、39~47、50、52~56、58、59、61~63、65~67、69~80、82~102、104~110、112、115、117、118、120、122、123、124、126、127、129および133~135は、1.0μg/ml以下のMIC値を示した。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/050436

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/138974 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., JAPAN; TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 6 December 2007 (2007-12-06) Compounds 464, 474, 475, 479, 482, 487, 491, 508, 509, 514-518, 521-523 Preparation thereof as well as use as antibacterial agents	1-18, 21-29
A	BALLELL L ET AL: "NEW SMALL-MOLECULE SYNTHETIC ANTIMYCOBACTERIALS" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 49, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 2153-2163, XP008056050 ISSN: 0066-4804 the whole document	1-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>17 April 2009</b>		Date of mailing of the international search report <b>08/05/2009</b>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <b>Goss, Ilaria</b>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/050436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007138974 A1	06-12-2007	AU 2007268749 A1	06-12-2007
		CA 2652501 A1	06-12-2007
		EP 2022793 A1	11-02-2009

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
	A 6 1 P 31/04	

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

(74) 代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74) 代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(74) 代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(72) 発明者 カルロス、アレムパルテ ガリャルド

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ルイス、バリエル パヘス

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ダビド、バロス アギレ

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 モニカ、カチョ イスキエルド

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 フリア、カストロ ピチェル

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ホセ、マリア、フィアンドル ロマン

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 アラン、ジョセフ、ヘネシー

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ニール、デイビッド、ピアソン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 モデスト、ヘスス、レムイナン ブランコ

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テクノロヒコ、デ、マドリッド、カリエ、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ04 KK01 LL01 LL02

LL03 PP03 PP06 PP07 PP09 PP12 PP13 PP14 PP17 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05

NA14 ZB35