

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3754467号
(P3754467)

(45) 発行日 平成18年3月15日(2006.3.15)

(24) 登録日 平成17年12月22日(2005.12.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/22 (2006.01)
A 6 1 K 31/435 (2006.01)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 215/22
A 6 1 K 31/435
A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 31/12
C O 7 D 401/04

請求項の数 9 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-305692
(22) 出願日 平成6年11月16日(1994.11.16)
(65) 公開番号 特開平8-151368
(43) 公開日 平成8年6月11日(1996.6.11)
審査請求日 平成13年11月13日(2001.11.13)
(31) 優先権主張番号 特願平6-261348
(32) 優先日 平成6年9月30日(1994.9.30)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000003698
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
(72) 発明者 長木 秀嘉
富山県富山市山室252-2
(72) 発明者 古田 要介
富山県富山市下奥井1-6-30
(72) 発明者 高橋 和美
富山県富山市下富居1-8-15 県営住宅
1-202
(72) 発明者 廣瀬 正俊
富山県富山市中島1-8-54
(72) 発明者 松原 信之
富山県富山市中川原新町285-4

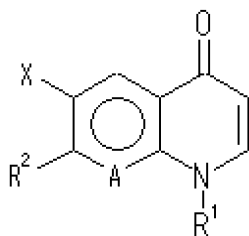
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩、それらからなる抗ウイルス剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化1】



[式中、 R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいアルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を； R^2 は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミ

ノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイル基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいアリールまたは複素環式基（但し、ピペラジニル基を除く）を；Xは、水素原子またはハロゲン原子を；Aは、NまたはCHを示す。]

で表わされるナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩。

【請求項2】

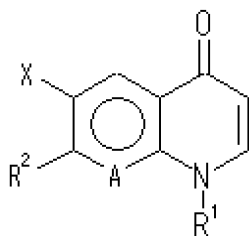
R¹ がハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基である請求項1記載のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩。

【請求項3】

R¹ がハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル、アリールまたは複素環式基；R² がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイル基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい複素環式基（但し、ピペラジニル基を除く）である請求項2記載のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩。

【請求項4】

【化3】



[式中、R¹ は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいアルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を；R² は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイ

ル基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；Xは、水素原子またはハロゲン原子を；Aは、NまたはCHを示す。]

で表わされるナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩を含有する抗ヘルペスウイルス剤。

【請求項5】

R¹ がハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基である請求項4記載のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩を含有する抗ヘルペスウイルス剤。

10

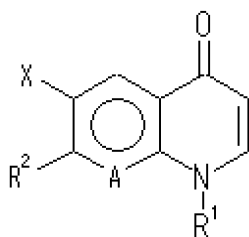
【請求項6】

R¹ がハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル、アリールまたは複素環式基；R² がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイル基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい複素環式基である請求項5記載のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩を含有する抗ヘルペスウイルス剤。

20

【請求項7】

【化4】



30

[式中、R¹ は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいアルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を；R² は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイル基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；Xは、水素原子またはハロゲン原子を；Aは、NまたはCHを示す。]

40

50

で表わされるナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩を含有する抗エイズウイルス剤。

【請求項 8】

R^1 がハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基である請求項 7 記載のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩を含有する抗エイズウイルス剤。

10

【請求項 9】

R^1 がハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル、アリールまたは複素環式基； R^2 がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイル基から選ばれる、一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい複素環式基である請求項 8 記載のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩を含有する抗エイズウイルス剤。

20

【発明の詳細な説明】

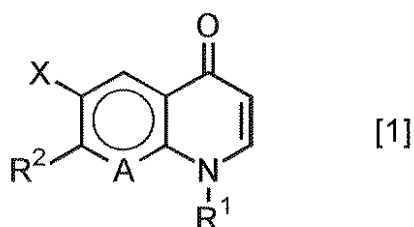
【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、一般式 [1]

【化 5】

30



[式中、 R^1 は、置換されていてもよいアルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を； R^2 は、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；X は、水素原子またはハロゲン原子を；A は、N または CH を示す。]

40

で表わされる抗ウイルス作用を発揮する新規なナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩、それらからなる抗ウイルス剤を提供するものである。なお、ここでいう抗ウイルス剤とは、ヘルペスウイルス [単純ヘルペスウイルス、水痘 - 帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、突発性発疹 (HHV - 6) ウイルスおよびエプスタイン・バー (EB) ウイルス]、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、ポリオウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルスやエイズウイルスなどによる感染症に対して、有効な薬剤を意味する。

【0002】

50

【従来の技術】

特公昭53-18600号は、8-エチル-2-(1-ピペラジノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン塩酸塩に抗炎症活性のあることを開示している。また、特開昭59-95287号は、ピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体に心臓の収縮性を増加する作用のあることを開示している。さらに、最近、アンチバイラルケミストリーアンドケモセラピー (Anti viral Chemistry & Chemotherapy)、第5巻、第3号、第169-175頁(1994年)において、8-アルキル-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オンがエイズウイルスに対して有効であるとの報告がされている。

一方、現在、抗ウイルス剤として、核酸誘導体が広く使用されている。単純ヘルペスウイルスや帯状疱疹ウイルスによる感染症に対しては、アシクロビルに優れた臨床効果が認められているが、長期投与した場合において耐性ウイルスの出現が問題になっている。また同じヘルペスウイルス属のサイトメガロウイルスによる感染症に対しては、ガンシクロビルが使用されているが、好中球減少および血小板減少などの重篤な副作用が問題となっている。さらに、エイズウイルスに対してはAZTが使用されているが、その治療効果は充分とは言えず、また耐性ウイルスの出現が問題となっている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

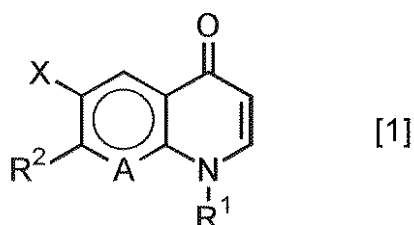
したがって、核酸系以外の新しい抗ウイルス剤の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

このような状況下において、本発明者らは鋭意検討を行った結果、一般式[1]

【化6】



[式中、R¹は、置換されていてもよいアルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を；R²は、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；Xは、水素原子またはハロゲン原子を；Aは、NまたはCHを示す。]

で表わされるナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩が優れた抗ウイルス活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

以下、本発明化合物について詳述する。

【0005】

本明細書において特にことわらないかぎり、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；低級アルキル基とは、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびペンチルなどのC₁ - C₅ アルキル基を；低級アルコキシ基とは、好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシおよびペンチルオキシなどのC₁ - C₅ アルコキシ基を；低級アルキルチオ基とは、好ましくは、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオおよびペンチルなどのC₁ - C₅ アルキルチオ基を；アシル基とは、好ましくは、ホルミル基、アセチルおよびエチルカルボニルなどのC₂ - C₅ アルカノイル基並びにベンゾイルおよびナフチルカルボニルなどのアロイル基を；低級アルコキシカルボニル基とは、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル

、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルおよびベンチルオキシカルボニルなどのC₁ - 5 アルコキシカルボニル基を；ヒドロキシ-低級アルキル基とは、好ましくは、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよびヒドロキシプロピルなどのヒドロキシ-C₁ - 5 アルキル基を；低級アルキルアミノ基とは、好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどのモノまたはジ-C₁ - 5 アルキルアミノ基を；アミノ-低級アルキル基とは、好ましくは、アミノメチル、アミノエチルおよびアミノプロピルなどのアミノ-C₁ - 5 アルキル基を；低級アルキルアミノ-低級アルキル基とは、好ましくは、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノメチル、メチルアミノプロピル、プロピルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルおよびジメチルアミノプロピルなどのモノまたはジ-C₁ - 5 アルキルアミノ-C₁ - 5 アルキル基を；ハロゲン-低級アルキル基とは、好ましくは、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどのハロゲン-C₁ - 5 アルキル基を；アルケニル基とは、好ましくは、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどのC₂ - 10 アルケニル基を；低級アルケニル基とは、好ましくは、ビニルおよびアリルなどのC₂ - 5 アルケニル基を；シクロアルキル基とは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどのC₃ - 6 シクロアルキル基を；低級アルキルスルホニル基とは、好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルおよびベンチルスルホニルなどのC₁ - 5 アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルファモイル基とは、好ましくは、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、*n*-プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、*n*-ブチルスルファモイル、イソブチルスルファモイル、*sec*-ブチルスルファモイル、*tert*-ブチルスルファモイル、ベンチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルおよびエチルメチルスルファモイルなどのモノまたはジ-C₁ - 5 アルキルスルファモイル基を；アリール基とは、好ましくは、フェニルおよびナフチルなどの基を；複素環式基とは、好ましくは、アゼチジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピラニル、モルホリニル、1, 2, 4-トリアジニル、ペンゾチエニル、ナフトチエニル、ペンゾフリル、イソペンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、フテリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ペンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ「1, 2-b」[1, 2, 4]トリアジニルおよびキヌクリジニルなどのような酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの異項原子を含有する4~6員または縮合複素環式基をそれぞれ意味する。

【0006】

R¹における置換されていてもよい低級アルケニル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ

10

20

30

40

50

基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン - 低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基およびジ - 低級アルキルアミノ基が挙げられ、これら一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい。

【0007】

R²における置換されていてもよいアリールまたは複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基および低級アルキルスルファモイル基が挙げられ、これら一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい。

【0008】

カルボキシ基の保護基としては、通常のカルボキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、1,1 - ジメチルプロピル、n - ブチルおよびtert - ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p - ニトロベンジル、p - メトキシベンジルおよびビス (p - メトキシフェニル) メチルなどのアル - 低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p - ニトロベンゾイルメチル、p - ブロモベンゾイルメチルおよびp - メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル - 低級アルキル基；2 - テトラヒドロピラニルおよび2 - テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2 - トリクロロエチルなどのハロゲン - 低級アルキル基；2 - (トリメチルシリル) エチルなどの低級アルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシアルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式 - 低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルなどの低級アルコキシ - 低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル - 低級アルコキシ - 低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2 - メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ - 低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ - 低級アルキル基；1,1 - ジメチル - 2 - プロペニル、3 - メチル - 3 - ブチニルおよびアリールなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert - ブチルメトキシフェニルシリルなどの低級アルキル置換シリルなどが挙げられる。

【0009】

また、アミノ、低級アルキルアミノ、アミノ低級アルキル基および低級アルキルアミノ - 低級アルキル基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、o - ブロモベンジルオキシカルボニル、(モノ - 、ジ - 、トリ -) クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert - アミルオキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4 - (フェニルアゾ) ベンジルオキシカルボニル、2 - フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1 - ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1 - アダマンチルオキシカルボニルおよび8 - キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル - 低級アルキル基；2 - ニトロフェニルチオおよび2,4 - ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp - トルエンスルホニルなどのアルカン - もしくはアレーン - スルホニル基；N,N - ジ

10

20

30

40

50

メチルアミノメチレンなどのジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキリデン基 ; ベンジリデン、2 - ヒドロキシベンジリデン、2 - ヒドロキシ - 5 - クロロベンジリデンおよび 2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチルメチレンなどのアル - 低級アルキリデン基 ; 3 - ヒドロキシ - 4 - ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基 ; シクロヘキシリデン、2 - エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2 - エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2 - アセチルシクロヘキシリデンおよび 3, 3 - ジメチル - 5 - オキシシクロヘキシリデンなどシクロアルキリデン基 ; ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール - もしくはジアル - 低級アルキルホスホリル基 ; 5 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル - メチルなどの含酸素複素環式アルキル基 ; 並びにトリメチルシリルなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

10

【 0 0 1 0 】

さらに、ヒドロキシルおよびヒドロキシ低級アルキル基の保護基としては、通常のヒドロキシル保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4 - ニトロベンジルオキシカルボニル、4 - プロモベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、1, 1 - ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリプロモエトキシカルボニル、2 - (トリメチルシリル) エトキシカルボニル、2 - (フェニルスルホニル) エトキシカルボニル、2 - (トリフェニルホスホニオ) エトキシカルボニル、2 - フルフリルオキシカルボニル、1 - アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、5 - ベンジルチオカルボニル、4 - エトキシ - 1 - ナフチルオキシカルボニル、8 - キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基 ; メチル、tert - ブチル、2, 2, 2 - トリクロロエチルおよび 2 - トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基 ; アリルなどの低級アルケニル基 ; ベンジル、p - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル - 低級アルキル基 ; テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基 ; メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルおよび 1 - エトキシエチルなどの低級アルコキシ - および低級アルキルチオ - 低級アルキル基 ; メタンスルホニルおよび p - トルエンスルホニルなどのアルキル - およびアリール - スルホニル基 ; 並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび tert - ブチルメトキシフェニルシリルなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

20

30

【 0 0 1 1 】

一般式 [1] の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩 ; 酒石酸、ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩 ; 並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩 ; カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩との塩 ; アンモニウム塩 ; 並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、N - メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - ベンジル - フェネチルアミン、1 - エフェナミンおよび N, N' - ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩

40

50

などを挙げることができる。

また、一般式 [1] の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

【 0 0 1 2 】

本発明化合物中、 R^1 が置換されていてもよい低級アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基であるナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩である化合物が好ましく、さらに、 R^1 が置換されていてもよいシクロアルキル、アリールまたは複素環式基； R^2 が置換されていてもよい複素環式基であるナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩である化合物が特に好ましい。

10

【 0 0 1 3 】

本発明化合物中、代表的化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

- ・ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - シクロペンチル - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - ピペリジノ - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - ニトロピリジン - 6 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (チアゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン

20

30

【 0 0 1 4 】

- ・ 1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 - ピペリジノ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - ピペリジノ - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 6 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン
- ・ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン
- ・ 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 - ピペリジノ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン
- ・ 1 - ピペリジノ - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 ,

40

50

8 - ナフチリジン

・ 1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1,8 - ナフチリジン

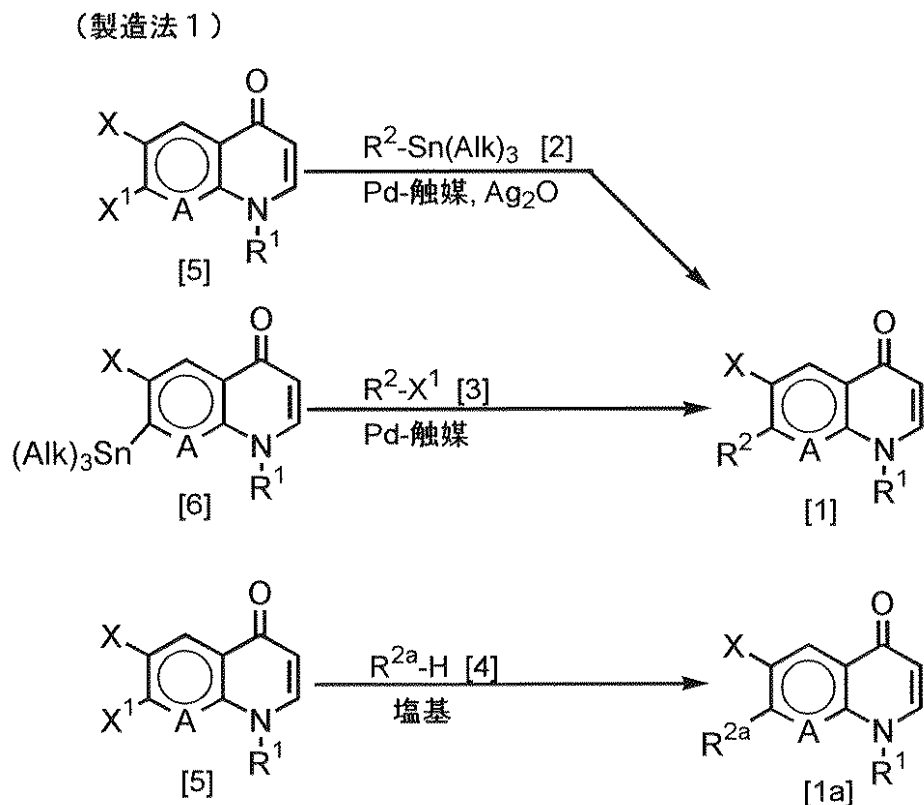
・ 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1,8 - ナフチリジン

【 0 0 1 5 】

つぎに、本発明化合物の製造法について説明する。

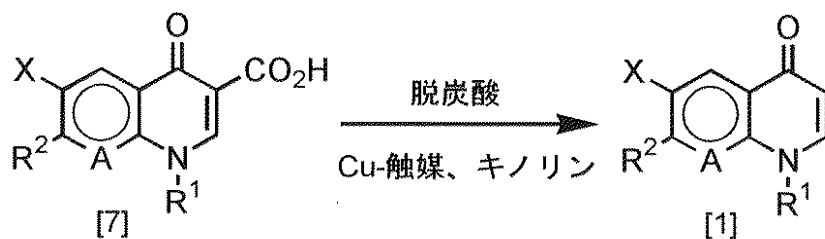
本発明化合物は、たとえば、つぎに示すルートにしたがって合成することができる。

【 化 7 】



【 化 8 】

(製造法2)



【 0 0 1 6 】

[式中、 R^1 、 R^2 、AおよびXは、前記したと同様の意味を有し； R^{2a} は、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピロリジン、ピペリジンなどのN-を介する置換が可能な複素環式基を； X^1 は、塩素、臭素またはヨウ素原子を；Alkは、炭素数1-6のアルキル基を示す。]

一般式[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]および[1a]の化合物の塩としては、一般式[1]の化合物の塩で説明したと同様の塩が挙げられる。

【0017】

(製造法1)

一般式[1]の化合物またはその塩は、酸化銀の存在下または不存在下、パラジウム触媒の存在下、一般式[5]の化合物またはその塩と一般式[2]の有機スズ化合物またはその塩あるいは一般式[6]の有機スズ化合物またはその塩と一般式[3]の化合物またはその塩をカップリング反応に付すことによって得ることができる。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応で用いられるパラジウム触媒としては、たとえば、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2[P(O\text{-トリル})_3]_2$ 、 $PdCl_2+2P(OEt)_3$ および $PdCl_2(PhCN)_2$ [ただし、Etはエチル基を、Phはフェニル基を示す。]などが挙げられる。一般式[2]の有機スズ化合物またはその塩の使用量は、一般式[5]の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0-2.0倍モルであればよく、一般式[3]の化合物またはその塩の使用量は、一般式[6]の有機スズ化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0-5.0倍モルであればよい。このカップリング反応は、通常、不活性ガス（たとえば、アルゴンおよび窒素などが挙げられる。）雰囲気下、50-170℃で、1分-24時間実施すればよい。

【0018】

一般式[1a]の化合物またはその塩は、一般式[5]の化合物またはその塩に、一般式[4]の化合物またはその塩を銅触媒の存在下または不存在下、塩基を脱酸剤として用いて、反応させることにより得ることができる。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応で使用される塩基としては、トリエチルアミン、カリウム-tert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムおよび水素化ナトリウムなどの、無機または有機塩基が挙げられる。また、この反応で用いられる銅触媒としては、銅粉、塩化第一銅、臭化第一銅およびヨウ化第一銅などが挙げられる。一般式[4]の化合物またはその塩の使用量は、一般式[5]の化合物またはその塩に対して等モル以上、好ましくは、1.0-3.0倍モル使用すればよい。この反応は、通常、50-250℃、好ましくは、100-200℃で、5分-24時間、好ましくは、30分-10時間実施すればよい。

【0019】

(製造法2)

一般式[1]の化合物またはその塩は、一般式[7]の化合物またはその塩を銅触媒およびキノリンの存在下、加熱することにより得ることもできる。この反応に使用される銅触媒としては、たとえば、銅粉、CuO、CuCO₃などが挙げられる。銅触媒の使用量は、一般式[7]の化合物またはその塩に対して0.01-3.0倍モル、好ましくは0.1-2.0倍モルであ

10

20

30

40

50

ればよい。キノリンの使用量は、一般式〔 7 〕の化合物またはその塩に対して1.0 - 20倍モル、好ましくは、3.0 - 10倍モルであればよい。この脱炭酸反応は、通常、100 - 300、好ましくは、150 - 250 で、10分 - 10時間、好ましくは、30分 - 5時間実施すればよい。

【 0 0 2 0 】

このようにして得られた一般式〔 1 〕または〔 1a 〕の化合物もしくはそれらの塩を、たとえば、酸化、還元、転位、置換、付加、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことによって、またはそれらを適宜組み合わせることによって、他の一般式〔 1 〕の化合物またはその塩に誘導することができる。

【 0 0 2 1 】

上で述べた製造法における一般式〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕、〔 5 〕、〔 6 〕、〔 7 〕または〔 1a 〕の化合物もしくはそれらの塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体を使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を使用することができる。

【 0 0 2 2 】

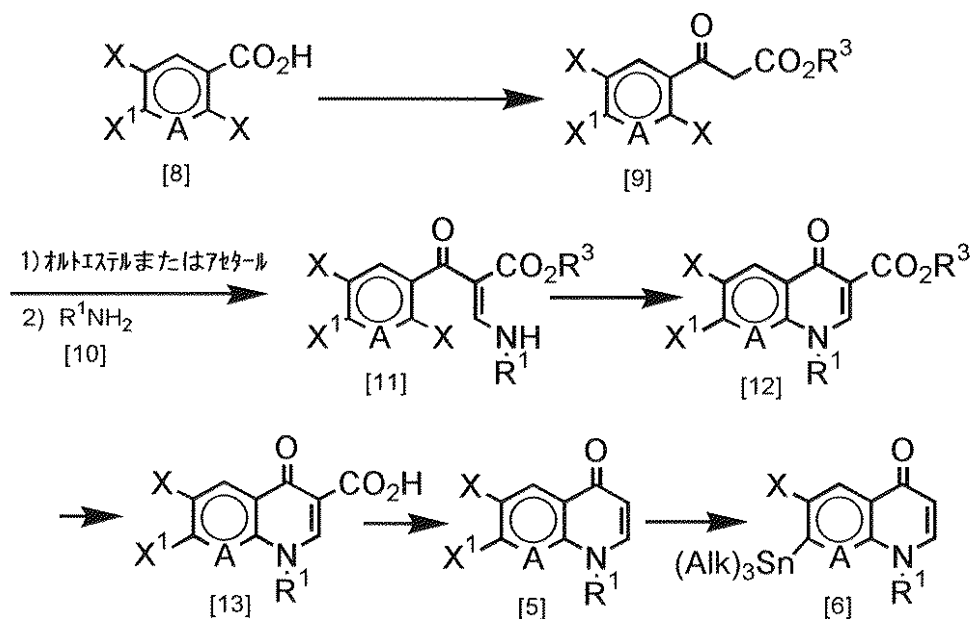
一般式〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕、〔 5 〕、〔 6 〕または〔 7 〕もしくはそれらの塩において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

【 0 0 2 3 】

つぎに、本発明化合物を製造するための原料である一般式〔 5 〕または〔 7 〕の化合物もしくはそれらの塩および新規化合物である一般式〔 6 〕の有機スズ化合物もしくはそれらの塩の製造法について説明する。

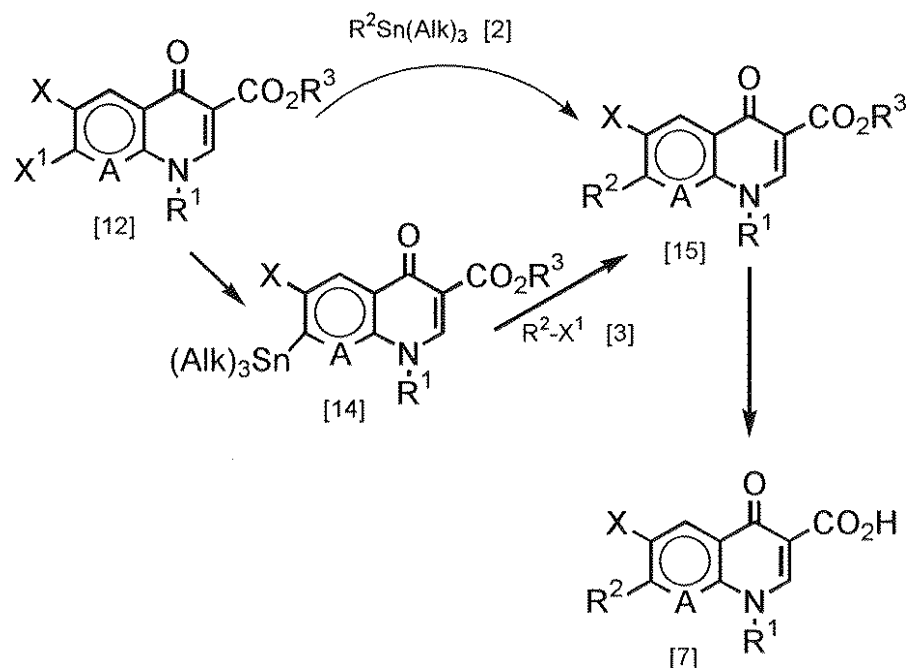
【 化 9 】

(製造法A)



【 化 1 0 】

(製造法B)



[式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 X^1 および Alk は、前記したと同様の意味を有する。 R^3 は、公知の方法で脱離が可能なカルボキシル保護基である。]

一般式[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]および[15]の化合物の塩としては、一般式[1]の化合物の塩で説明したと同様の塩が挙げられる。

【0024】

(製造法A)

(1) 一般式[9]の化合物またはその塩は、一般式[8]の化合物またはその塩を通常、当該分野で知られているケトエステル化反応に付すことによって得ることができる。たとえば、アングバンテ・ヘミ・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ (Angew.Chem.Int.Ed.Engl.) 第18巻、第72頁 (1979年) に記載の方法に準じて、一般式[8]の化合物またはその塩のカルボキシル基を、たとえば、 N,N' -カルボニルジイミダゾールで活性酸アミドに誘導した後、マロン酸モノエステルのマグネシウム塩と反応させ、それぞれ、一般式[9]の化合物またはその塩を得ることができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；並びに N,N -ジメチルホルムアミドおよび N,N -ジメチルアセトアミドなどのアミド類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。 N,N' -カルボニルジイミダゾールおよびマロン酸モノエステルのマグネシウム塩の使用量は、一般式[8]の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよく、好ましくは、1 - 2倍モルであればよい。この反応は、通常、0 - 100℃、好ましくは、10 - 80℃で、5分 - 30時間実施すればよい。

30

40

【0025】

(2)(a) 一般式[11]の化合物またはその塩は、一般式[9]の化合物またはその塩に、オルトエステル類を無水酢酸存在下、反応させた後、一般式[10]の化合物またはその塩を反応させることによって得ることができる。この反応で使用される溶媒としては

50

、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。オルトエステル類としては、たとえば、オルトギ酸メチルまたはオルトギ酸エチルなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔9〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよく、好ましくは、1 - 10倍モルであればよい。一般式〔9〕の化合物またはその塩とオルトエステル類の反応は、通常、0 - 150 、好ましくは、50 - 150 で、20分 - 50時間実施すればよい。

10

【0026】

ついで、得られた反応混合物と一般式〔10〕の化合物またはその塩の反応において、一般式〔10〕の化合物またはその塩の使用量は、一般式〔9〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよい。この反応は、通常、0 - 100 、好ましくは、10 - 60 で、20分 - 30時間実施すればよい。

【0027】

(b) 別法として、一般式〔11〕の化合物またはその塩は、一般式〔9〕の化合物またはその塩にアセタール類を酸無水物の存在下あるいは不存在下に反応させた後、一般式〔10〕の化合物またはその塩を反応させることによって得ることができる。この反応で使用する溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、(2)(a)で挙げた溶媒と同様の溶媒が挙げられる。酸無水物としては、たとえば、無水酢酸などが挙げられる。また、アセタール類としては、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールまたはN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔9〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1 - 5倍モルであればよい。この反応は、通常、0 - 100 、好ましくは、20 - 85 で、20分 - 50時間実施すればよい。

20

【0028】

ついで、一般式〔10〕の化合物またはその塩を反応させるには、一般式〔10〕の化合物またはその塩を、一般式〔9〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上使用すればよい。この反応は、通常、0 - 100 、好ましくは、10 - 60 で、20分 - 30時間実施すればよい。

30

【0029】

(3) 一般式〔12〕の化合物またはその塩は、一般式〔11〕の化合物またはその塩を、フッ化塩もしくは塩基の存在下または不存在下に閉環反応に付すことによって得ることができる。この反応で使用する溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジオキサン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応で所望に応じて用いられるフッ化塩としては、たとえば、フッ化ナトリウムおよびフッ化カリウムなどが挙げられ、所望に応じて用いられる塩基としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび水素化ナトリウムなどが挙げられ、それらの使用量は、一般式〔11〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0 - 3.0倍モルであればよい。この反応は、通常、0 - 180 で、5分 - 30時間実施すればよい。

40

【0030】

(4) 一般式〔13〕の化合物またはその塩は、一般式〔12〕の化合物またはその塩を、公知の方法により脱保護することにより得られる。

50

【 0 0 3 1 】

(5) 一般式 [5] の化合物またはその塩は、一般式 [13] の化合物またはその塩から、製造法 2 と同様の方法により得られる。

【 0 0 3 2 】

(6) 一般式 [6] のアリールスズ化合物またはその塩は、一般式 [5] のハロゲン化アリール化合物またはその塩を、たとえば、プレティン・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Bull.Chem.Soc.Jpn.)、第56巻、第3855 - 3856頁(1983年)に記載の方法に準じ、パラジウム触媒を用いて、ヘキサアルキルジスタナンと反応させることによって得ることができる。この反応で使用される溶媒およびパラジウム触媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、具体的には、製造法 1 に記載したと同様のものが挙げられる。ヘキサアルキルジスタナンの使用量は、一般式 [5] のハロゲン化アリール化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0 - 3.0倍モルであればよい。この反応は、通常、40 - 160 で、1時間 - 72時間実施すればよい。

10

【 0 0 3 3 】

(製造法 B)

(1) 一般式 [14] の化合物またはその塩は、一般式 [12] の化合物またはその塩から、製造法 A の (6) と同様の方法により得ることができる。

(2) 一般式 [15] の化合物またはその塩は、一般式 [14] の有機スズ化合物またはその塩に一般式 [3] の化合物またはその塩を製造法 1 に記載のカップリング反応に付することにより得ることができる。

20

(3) 一般式 [7] の化合物またはその塩は、一般式 [15] の化合物またはその塩を自体公知の方法により脱保護することにより得られる。

【 0 0 3 4 】

さらに、製造ルートにおいて、一般式 [1a]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14] または [15] の化合物もしくはそれらの塩がアミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する場合は、あらかじめこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

【 0 0 3 5 】

前述した製造法において、一般式 [1a]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14] または [15] の化合物もしくはそれらの塩に異性体 (たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など) が存在する場合、これらの異性体を使用することができ、また、溶媒和物、水和物および所望の形状の結晶を使用することができる。また、反応終了後、反応目的物は単離せずに、そのままつぎの反応に用いてもよい。

30

【 0 0 3 6 】

このようにして得られた一般式 [1] の化合物またはその塩は、抽出、晶出および/またはカラムクロマトグラフィーなどの常法にしたがって単離精製することができる。

【 0 0 3 7 】

本発明化合物を医薬として用いる場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口 (たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など) 的投与により、1日、0.1 - 100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

40

【 0 0 3 8 】

つぎに、本発明の代表的化合物についての薬理作用を説明する。

1. 抗ウイルス作用

試験方法

50

1 単純ヘルペスウイルス

アンチバイラル・リサーチ (Antiviral Research)、第22巻、第175 - 188頁 (1993年) 記載のインビトロプラーク減少法に準じて行った。すなわち、6穴培養プレートにVero細胞を十分増殖させ、HSV-2 (G) 株を100PFU / 0.5mlで感染させた。感染終了後、各種濃度の被験化合物を含んだ培地を添加し、3日間培養した。判定は、メチレンブルーで染色後、プラークを計数し、対照に対する百分率から50%抑制値 (IC₅₀) を算出した。その結果を表1に示す。

【表1】

| 実施例No. | IC ₅₀ (μg/ml) |
|--------|--------------------------|
| 1 | 0.75 |
| 3(3) | 3.4 |
| 5 | 2.0 |
| 9 | 0.50 |
| 10 | 0.078 |

10

20

【0039】

2 エイズウイルス

96穴培養プレートにMT-4細胞を1 × 10⁴個 / 穴で蒔き込み、被験化合物を添加した。ついで、HIV-IIBを用い感染させ、4日間培養した。効果判定はHIV感染者血清を1次抗体とし、FITC (Fluorescein isothiocyanate) 化抗ヒトIgG抗体を二次抗体とする蛍光抗体法により行った。なお、対照群には、薬剤溶解時に使用したジメチルスルホキシドを終濃度0.1%になるように添加した。その結果を表2に示す。

【表2】

| 実施例No. | 薬剤濃度 (μg/mg) | 感染率 (%) | 抑制率 (%) |
|--------|-----------------|------------|------------|
| 対照群 | — | 86.0 | — |
| 1 | 1 | 13.5 | 84.3 |
| η | 5 | 8.5 | 90.1 |

30

40

【0040】

【実施例】

つぎに本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、すべて用量比であり、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、シリカゲル60、No.7734 (メルク社製) を用いた。また、参考例および実施例中で用いられる記号は、つぎの意味を有する。

TFA-d₁: 重トリフルオロ酢酸

50

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

【0041】

参考例 1

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸30.0gを無水テトラヒドロフラン300mlに溶解させ、氷冷下、N,N' - カルボニルジイミダゾール32.9gを加え、室温で1時間攪拌する。ついで、エトキシカルボニル酢酸のマグネシウム塩29.4gを加え、同温度で20時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル600mlおよび水600mlの混合溶媒に加え、6 N 塩酸でpH1に調整した後、有機層を分取する。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; n - ヘキサン: 酢酸エチル=10:1] で

10

IR(neat): $\nu_{\text{C=O}}$ 1745, 1693

NMR(CDCl₃) 値: 1.10-1.42(3H, tt, J=7.8Hz), 3.90-4.50(3H, m), 5.80(0.5H, s), 7.21-8.00(3.5H, m)

【0042】

参考例 2

(1) 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル酢酸エチルエステル37.6gを塩化メチレン190mlに溶解させ、無水酢酸26.5gおよびN,N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール30.0gを加え、室温で1時間攪拌し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノール120mlに溶解させ、4 - フルオロアニリン17.3gを加え、室温で10時間攪拌し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にn - ヘキサンを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) - 3 - (4 - フルオロアニリノ) アクリル酸エチルエステル42.1gを得る。

20

(2) 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) - 3 - (4 - フルオロアニリノ) アクリル酸エチルエステル42.1gをジメチルスルホキシド210mlに溶解させ、炭酸カリウム21.3gを加え、100 °で30分間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却後、水1.00lを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の7 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル34.0gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1726, 1695

30

NMR(DMSO-d₆) 値: 1.25(3H, t, J=7.4Hz), 4.15(2H, q, J=7.4Hz), 7.03(1H, bs), 7.25-7.90(5H, m), 8.10(1H, d, J=7.5Hz), 8.39(1H, s)

【0043】

参考例 3

7 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル1.0gをジオキサン10mlに懸濁させ、6 N 塩酸10mlを加え、1時間加熱還流する。冷却後、反応混合物に水20mlを加え、結晶を濾取すれば、淡黄色結晶の7 - ブロモ - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸0.85gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1728, 1618

40

NMR(CDCl₃) 値: 7.00-7.80(6H, m), 8.35(1H, d, J=7.8Hz), 8.66(1H, s), 14.30(1H, bs)

【0044】

参考例 4

7 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸0.80gをキノリン4.0mlに懸濁させ、銅粉0.40gを加え、190 °で1時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液をカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル=3:1] で精製した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の7 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン0.50gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1635

50

NMR(DMSO- d_6) 値:6.23(1H,d,J=7.8Hz),7.00-8.35(8H,m)

【0045】

参考例 5

7 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル20gをトルエン400mlに懸濁させ、ビス(トリブチルスズ)59gおよび塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2)0.36gを加え、2時間加熱還流する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液;トルエン:酢酸エチル=10:1]で精製すれば、無色結晶の1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - トリブチルスタニル - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル8.6gを得る。

10

IR(KBr) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$ 1727,1624

NMR(CDCl_3) 値:0.75-1.75(30H,m),4.35(2H,q,J=7.2Hz),7.03(1H,bs),7.20-7.80(5H,m),8.35-8.55(2H,m)

【0046】

参考例 6

7 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル1.0gをキシレン20mlに懸濁させ、4 - トリメチルスタニルピリジン0.80g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)20mgを加えた後、窒素雰囲気下、5時間加熱還流する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1]で精製した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル0.75gを得る。

20

IR(KBr) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$ 1730,1616

NMR(DMSO- d_6) 値:1.35(3H,t,J=7.0Hz),4.25(2H,q,J=7.0Hz),7.10-8.80(12H,m)

【0047】

参考例 7

1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル0.75gをジオキサン7.5mlに懸濁させ、1N水酸化ナトリウム水溶液7.5mlを加えた後、室温で2時間攪拌する。反応混合物に1N塩酸7.5mlを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸0.60gを得る。

30

IR(KBr) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$ 1717,1616

NMR(TFA- d_1) 値:7.20-9.20(11H,m),9.40(1H,s)

【0048】

実施例 1

7 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン0.50gをN,N - ジメチルホルムアミド10mlに懸濁させ、ついで、イミダゾール0.21g、臭化第一銅0.045g、水素化ナトリウム0.13gを順次加え、室温で10分間攪拌後、3時間加熱還流する。反応混合物を冷却した後、クロロホルム20mlおよび水20mlの混合溶媒を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液;トルエン:酢酸エチル:メタノール=5:5:1]で精製すれば、無色結晶の1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン0.15gを得る。

40

IR(KBr) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$ 1634

NMR(CDCl_3) 値:6.36(1H,d,J=8.3Hz),6.80-7.85(7H,m),8.53(1H,d,J=8.8Hz)

【0049】

実施例 2

50

2,6-ジクロロニコチン酸を原料として参考例1、2、3および4と同様にして得た7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン0.40gをN,N-ジメチルホルムアミド8mlに懸濁させ、臭化第一銅0.10g、炭酸カリウム0.24gおよびイミダゾール0.12gを順次加え、120℃で8時間反応する。反応混合物を冷却した後、クロロホルム20mlおよび水20mlの混合溶媒を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル：メタノール=10：10：1〕で精製すれば、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン0.15を得る。

10

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1639

NMR(CDCl₃) 値: 6.42(1H, d, J=7.8Hz), 6.80-7.85(8H, m), 8.80(1H, d, J=7.8Hz)

【0050】

実施例3

(1) 2-ブロモチアゾール0.42gをN,N-ジメチルホルムアミド5.0mlに溶解させ、酸化銀(1)0.58g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)0.19gを加え、窒素雰囲気下、100℃で5分間攪拌する。ついで、この反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド2.5mlに溶解させた1-(4-フルオロフェニル)-7-トリブチルスタニル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル0.50gを加え、100℃で15分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル20mlおよび水50mlの混合溶媒に加え、2N塩酸でpH2に調整後、不溶物を濾去し、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル=3：1〕で精製した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の1-(4-フルオロフェニル)-7-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル0.16gを得る。

20

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1727, 1688

NMR(CDCl₃) 値: 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 7.36-7.88(8H, m), 8.40-8.54(2H, m)

【0051】

30

(2) 1-(4-フルオロフェニル)-7-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル0.15gをジオキサン1.5mlに懸濁させ、1N水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物に1N塩酸1.5mlを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の1-(4-フルオロフェニル)-7-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸0.10gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1724, 1613

NMR(CDCl₃) 値: 7.10-7.90(10H, m), 14.50(1H, bs)

【0052】

(3) 1-(4-フルオロフェニル)-7-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸0.09gをキノリン0.9mlに懸濁させ、銅粉0.03gを加え、190℃で1時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル=3：1〕で精製した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の1-(4-フルオロフェニル)-7-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン0.04gを得る。

40

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1633

NMR(CDCl₃) 値: 6.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.00-8.00(9H, m), 8.51(1H, d, J=8.3Hz)

【0053】

実施例4-6

実施例3(1)-(3)と同様にして、つぎの化合物を得る。

50

No.4 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - ニトロピリジン - 6 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1630

NMR(DMSO-d₆) 値:6.21(1H,d,J=7.8Hz),7.25-8.75(10H,m),9.30(1H,d,J=2.5Hz)

No.5 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (4 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1630

NMR(CDCl₃) 値:6.22(1H,d,J=7.8Hz),7.10-8.45(12H,m)

No.6 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (チアゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1637

NMR(CDCl₃) 値:6.38(1H,d,J=7.8Hz),6.80-8.35(9H,m)

【 0 0 5 4 】

実施例 7

1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸0.60gをキノリン3.0mlに懸濁させ、銅粉0.3gを加え、190 で1時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液をカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; トルエン : 酢酸エチル = 2 : 1] で精製した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン0.35gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1627

NMR(CDCl₃) 値:6.39(1H,d,J=7.8Hz),7.00-7.90(9H,m),8.40-8.80(3H,m)

【 0 0 5 5 】

実施例 8 - 10

参考例 2、6、7 および実施例 7 と同様にして、つぎの化合物を得る。

No. 8 1 - シクロペンチル - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1627

NMR(CDCl₃) 値:1.50-2.60(8H,m),4.75-5.30(1H,m),6.33(1H,d,J=8.8Hz),7.28-7.80(5H,m),8.50-8.85(3H,m)

No. 9 1 - ピペリジノ - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1626

NMR(DMSO-d₆) 値:1.20-2.10(6H,m),1.85-2.30(4H,m),6.12(1H,d,J=7.8Hz),7.55-8.90(8H,m)

No.10 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

IR(KBr)cm⁻¹: $c_{=O}$ 1629

NMR(DMSO-d₆) 値:6.25(1H,d,J=7.8Hz),7.00-8.10(8H,m),8.35(1H,d,J=8.3Hz),8.50-8.75(2H,m)

【 0 0 5 6 】

【 発明の効果 】

本発明化合物のナフチリドンまたはキノロン化合物もしくはそれらの塩は、優れた抗ウイルス活性を有し、医薬品として有用である。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 D 417/04 (2006.01) C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 471/04 (2006.01) C 0 7 D 471/04

(72)発明者 白木 公康
富山県富山市五福末広町 2 5 5 6 - 4

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 高橋良典, Ciprofloxacin Hydrochlorideの物理化学的性質及び安定性, 医薬品研究, 1 9 8 6 年, Vol.17, No.4, p.726-735
西條政幸, 抗ウイルス剤の使い方, medicina, 1 9 9 3 年, Vol.27, No.7, p.1990-1997

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D215/22
A61K 31/435
A61K 31/47
A61P 31/12
C07D401/04
C07D417/04
C07D471/04
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)