

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5389013号  
(P5389013)

(45) 発行日 平成26年1月15日(2014.1.15)

(24) 登録日 平成25年10月18日(2013.10.18)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 471/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 471/16	C S P
<b>A61P 31/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 31/04	
<b>C07D 519/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 519/00	3 O 1
<b>A61K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/519	
<b>A61K 31/4375</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4375	

請求項の数 20 (全 139 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-503491 (P2010-503491)  
 (86) (22) 出願日 平成20年4月16日 (2008.4.16)  
 (65) 公表番号 特表2010-524884 (P2010-524884A)  
 (43) 公表日 平成22年7月22日 (2010.7.22)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/054621  
 (87) 國際公開番号 WO2008/128942  
 (87) 國際公開日 平成20年10月30日 (2008.10.30)  
 審査請求日 平成23年4月15日 (2011.4.15)  
 (31) 優先権主張番号 0707705.0  
 (32) 優先日 平成19年4月20日 (2007.4.20)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)  
 (31) 優先権主張番号 0720569.3  
 (32) 優先日 平成19年10月19日 (2007.10.19)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 G L A X O G R O U P L I M I T E D  
 イギリス ミドルセックス ティーダブリ  
 ュ8 9ジーエス ブレントフォード グ  
 レイ特 ウエスト ロード 980  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100084146  
 弁理士 山崎 宏  
 (74) 代理人 100122301  
 弁理士 富田 慎史  
 (74) 代理人 100156100  
 弁理士 西野 满

最終頁に続く

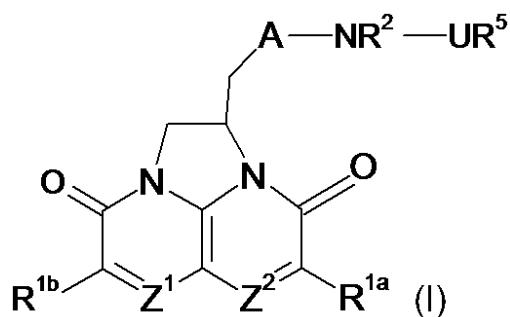
(54) 【発明の名称】 抗菌剤としての三環式含窒素化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

[式中 :

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、独立して、C H および N から選択され；  
 R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> は、独立して、水素；ハロゲン；シアノ；(C<sub>1</sub> - 6) アルキル；  
 (C<sub>1</sub> - 6) アルキルチオ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；カルボキシ；  
 (C<sub>1</sub> - 6) アルキルまたは(C<sub>1</sub> - 6) アルコキシ - 置換(C<sub>1</sub> - 6) アルキルにより  
 置換されていてもよいヒドロキシ；(C<sub>1</sub> - 6) アルコキシ - 置換(C<sub>1</sub> - 6) アルキル  
 ; ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6) アルキル；1 または 2 個の(C<sub>1</sub> - 6) アルキル、ホルミル、

20

(C<sub>1</sub> - 6) アルキルカルボニルまたは(C<sub>1</sub> - 6) アルキルスルホニル基によりN-置換されていてもよいアミノ基；およびアミノ基が(C<sub>1</sub> - 4) アルキルにより置換されていてもよいアミノカルボニルから選択される：

ただし、Z<sup>2</sup> がNである場合は、R<sup>1a</sup> はHであり、Z<sup>1</sup> がNである場合は、R<sup>1b</sup> はHである；

R<sup>2</sup> は水素、または(C<sub>1</sub> - 4) アルキルであるか、あるいはR<sup>6</sup> と一緒にになって下記に定義するようなY基を形成し；

Aは基(i)：

【化2】

10

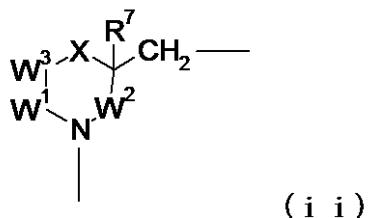


または

[式中：R<sup>3</sup> はR<sup>1a</sup> およびR<sup>1b</sup> と同意義であるか、またはオキソであり、nは1または2である]

または、Aは基(ii)：

【化3】



20

30

(式中、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup> およびW<sup>3</sup> はCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup> であり；

または、W<sup>2</sup> およびW<sup>3</sup> はCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup> であり、W<sup>1</sup> はW<sup>3</sup> およびN間の結合を意味し；

XはO、CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>、またはNR<sup>6</sup> であり；

1つのR<sup>4</sup> はR<sup>1a</sup> およびR<sup>1b</sup> と同意義であって、残りおよびR<sup>8</sup> は水素であるか、あるいは1つのR<sup>4</sup> およびR<sup>8</sup> と一緒にになってオキソであって、残りは水素であり；

R<sup>6</sup> は水素または(C<sub>1</sub> - 6) アルキルであるか；あるいはR<sup>2</sup> と一緒にになってYを形成し；

R<sup>7</sup> は水素；ハロゲン；(C<sub>1</sub> - 6) アルキルにより置換されていてもよいヒドロキシ；または(C<sub>1</sub> - 6) アルキルであり；

40

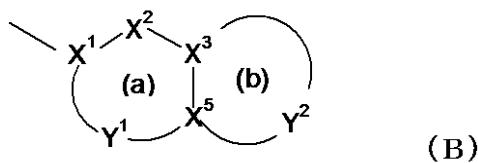
YはCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>CH<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>；(C=O)；CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>；CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>(C=O)；または(C=O)CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup> であり；

あるいは、XがCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup> である場合、R<sup>8</sup> およびR<sup>7</sup> と一緒にになって結合を意味する) であり；

Uは、COおよびCH<sub>2</sub> から選択され；

R<sup>5</sup> は、4個までのヘテロ原子を含有する置換されていてもよい二環式カルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環系(B)：

## 【化4】



(ここに、環(a)および(b)の少なくとも1つは芳香族であり；

X<sup>1</sup>は、芳香環の一部である場合CまたはNであり、または非芳香環の一部である場合CR<sup>1~4</sup>であり；

X<sup>2</sup>は、芳香環または非芳香環の一部である場合N、NR<sup>1~3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、COまたはCR<sup>1~4</sup>であり、または非芳香環の一部である場合、加えて、CR<sup>1~4</sup>R<sup>1~5</sup>であってもよく；

X<sup>3</sup>およびX<sup>5</sup>は、独立して、NまたはCであり；

Y<sup>1</sup>は0~4個の原子リンカー基であり、その各々の原子は、芳香環または非芳香環の一部である場合、独立して、N、NR<sup>1~3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、COおよびCR<sup>1~4</sup>から選択され、または非芳香環の一部である場合、加えてCR<sup>1~4</sup>R<sup>1~5</sup>であってもよく；

Y<sup>2</sup>は、2~6個の原子リンカー基であり、Y<sup>2</sup>の各々の原子は、独立して、芳香環または非芳香環の一部である場合、N、NR<sup>1~3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、CO、CR<sup>1~4</sup>であり、または、非芳香環の一部である場合、加えてCR<sup>1~4</sup>R<sup>1~5</sup>であってもよく；

R<sup>1~4</sup>およびR<sup>1~5</sup>は、各々独立して、H；(C<sub>1~4</sub>)アルキルチオ；ハロ；カルボキシ(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシカルボニル；(C<sub>1~4</sub>)アルキルカルボニル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシ(C<sub>1~4</sub>)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；(C<sub>1~4</sub>)アルキルによりモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；から選択されるか；または

R<sup>1~4</sup>およびR<sup>1~5</sup>は、一緒になってオキソを意味し；

R<sup>1~3</sup>は、各々独立して、H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C<sub>1~6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1~6</sub>)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>2~4</sub>)アルケニル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシカルボニル；(C<sub>1~4</sub>)アルキルカルボニル；(C<sub>1~6</sub>)アルキルスルホニル；アミノ基が(C<sub>1~4</sub>)アルキルにより1または2置換されていてもよいアミノカルボニルであり；

xは、各々独立して、0、1または2である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくはN-オキシド。

## 【請求項2】

(i) Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>が両方CHであるか；

(ii) Z<sup>1</sup>がNであり、Z<sup>2</sup>がCHであるか；または

(iii) Z<sup>1</sup>がCHであり、Z<sup>2</sup>がNである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

R<sup>1~a</sup>が水素であり、R<sup>1~b</sup>が水素である、上記請求項1または2いずれか一項記載の化合物。

## 【請求項4】

Aが(i a)であり、nが1であり、R<sup>3</sup>が3位のHまたはヒドロキシであるか、Aが(i i)であり、XがCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>であり、R<sup>8</sup>がHであり、R<sup>4</sup>がHまたはOHであるか、またはAが(i i)であり、XがOであり、R<sup>7</sup>がHであり、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>およびW<sup>3</sup>が各々CH<sub>2</sub>である、上記請求項1~3いずれか一項記載の化合物。

## 【請求項5】

Aがピペリジン-4-イルまたはピロリジン-4-イルメチルである、請求項4記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 6】

UがCH<sub>2</sub>である、上記請求項1～5いずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>5</sup>が、少なくとも1つがNまたはNR<sup>1～3</sup>である2～4個のヘテロ原子を含む8～11個の環原子を有する芳香族ヘテロサイクリック環(B)(ここに、Y<sup>2</sup>が2～3個のヘテロ原子を含有し、その1つがSであり、1～2個がNであり、1つのNがX<sup>3</sup>に結合している)であるか、あるいは、ヘテロサイクリック環(B)が、置換されていてもよいベンゾ、ピリド、ピリダジノおよびピリミジノから選択される芳香環(a)を有し、非芳香環(b)およびY<sup>2</sup>が、少なくとも1つのヘテロ原子を含む3～5個の原子を有し、O、S、CH<sub>2</sub>またはNR<sup>1～3</sup>がX<sup>5</sup>に結合しており(ここに、R<sup>1～3</sup>は水素以外である)、NHCOがNを介してX<sup>3</sup>に結合しているか、またはO、S、CH<sub>2</sub>またはNHがX<sup>3</sup>に結合している、上記請求項1～6いずれか一項記載の化合物。 10

## 【請求項 8】

R<sup>5</sup>が：

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

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

2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル

[1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イル

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル

2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イル

3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル

5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル

5-カルボニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル

から選択される、請求項1～6いずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 9】

1-(4-[2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン； 30

1-(4-[2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン；

1-(4-[2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン；

1-(4-[7-プロモ-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン； 40

(1R)-1-(4-[2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン；

(1R)-1-(4-[2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン；

(1R)-1-(4-[5,6,7,8-テトラヒドロ-3-イソキノリニルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ 50

[ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 1 , 3 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ; 10  
 7 - [ ( { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } アミノ ) メチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル ;  
 1 - [ ( 4 - { [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾチアジン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル } メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ; 20  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 ( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 ( 2 S ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ; 30  
 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 ( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ; 40  
 ( 2 S ) - 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;  
 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ; 50

(1R) - 1 - ({4 - メチル - 4 - [( [1, 3] オキサチオロ [5, 4 - c] ピリジン - 6 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(2R) - 2 - ({4 - [(2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

(2R) - 2 - [(4 - {[ (7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

(2R) - 2 - ({4 - [(3, 4 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサチエピノ [2, 3 - c] ピリジン - 8 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

(2R) - 2 - ({4 - [( [1, 3] オキサチオロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

(2R) - 2 - [(4 - {[ (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

(1R) - 1 - ({4 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - [(4 - {[ (8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - [(4 - {[ (7 - クロロ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - [(4 - {[ (4 - クロロ - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - [(4 - {[ (7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] チアジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - ({4 - [(1, 2, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - ({4 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - i j] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン;

(1R) - 1 - ({4 - [(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

(1R) - 1 - ({4 - [(2, 3 - ジヒドロフロ [2, 3 - c] ピリジン - 5 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン;

10

20

30

40

50

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;

( 2 R ) - 2 - [ ( 4 - { [ ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;

7 - { [ ( 1 - { [ ( 2 R ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ] メチル } - 4 - ピペリジニル ) アミノ ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル ; 10

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロフロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ; 20

( 1 R ) - 1 - [ ( ( 2 S ) - 2 - { [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] メチル } - 4 - モルホリニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - { [ ( 2 S ) - 2 - ( { [ ( 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } メチル ) - 4 - モルホリニル ] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ; 30

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ; 40

( 2 R ) - 2 - [ ( 4 - { [ ( 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - { [ ( 2 S ) - 2 - ( { [ ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } メチル ) - 4 - モルホリニル ] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ;

( 1 R ) - 1 - [ ( ( 3 S ) - 3 - { [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリ 50

ジン - 6 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 - ピロリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

7 - { [ ( 1 - { [ ( 1 R ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル] メチル} - 4 - ピペリジニル) アミノ] メチル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル;

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン;

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン;

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

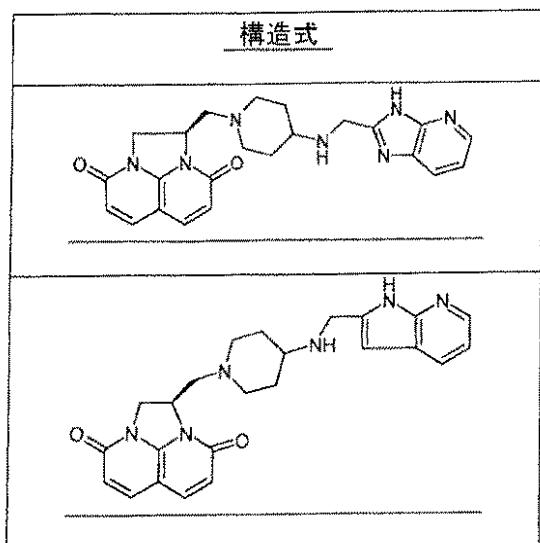
1 - [ ( 4 - { [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

1 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン;

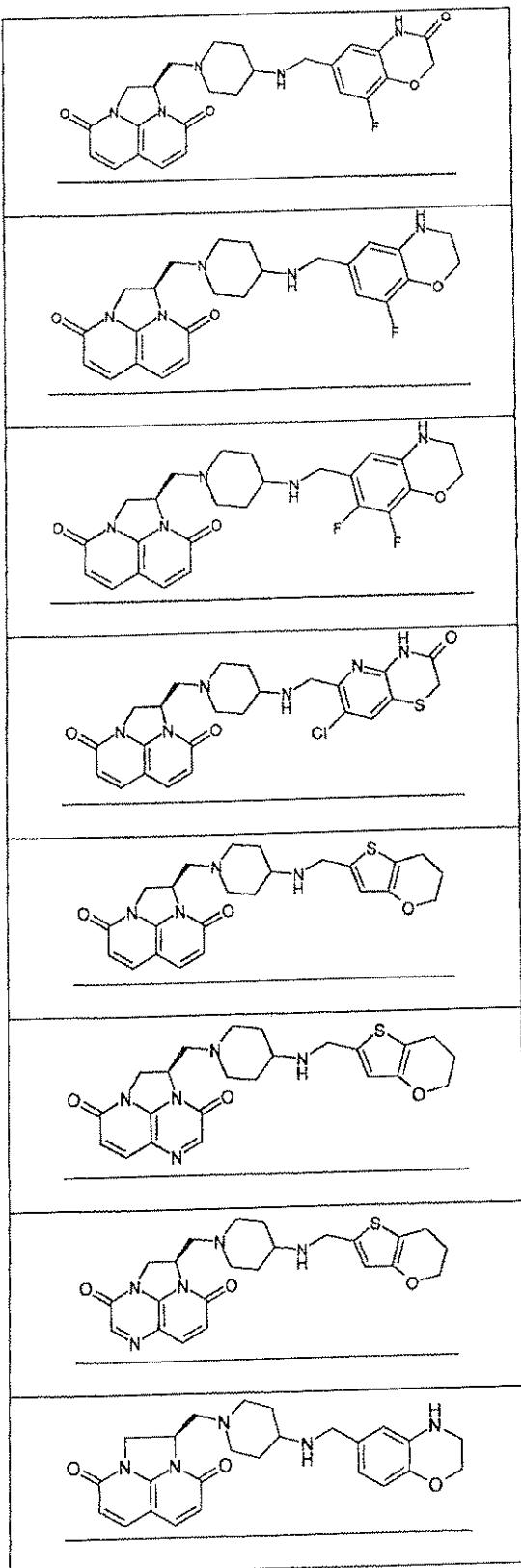
または表 1

:

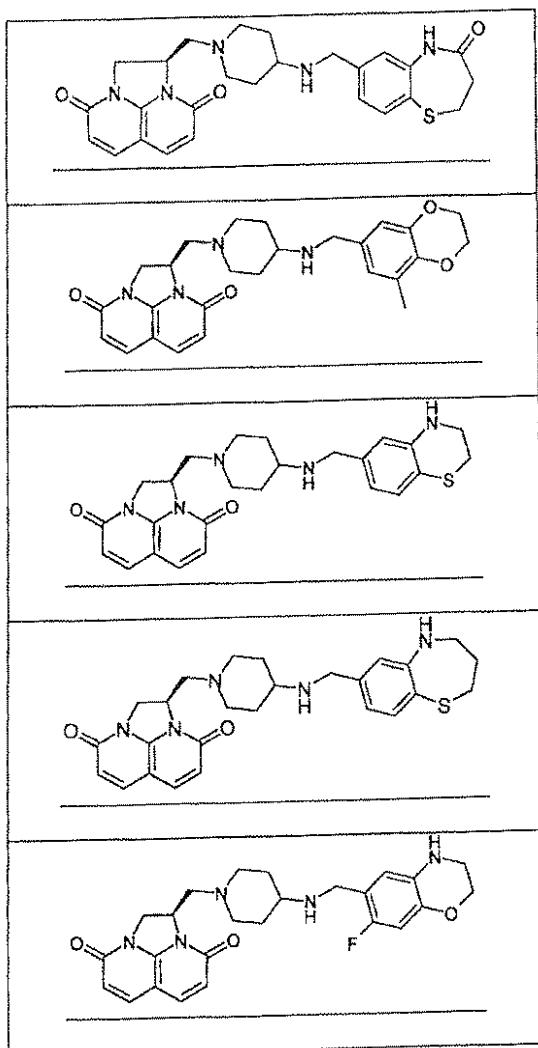
【表 1 - 1】



【表1-2】



【表 1 - 3】



10

20

30

の化合物の遊離塩基から選択される請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 1 0】

(2R) - 2 - ( { 4 - [ (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオンまたはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 1 1】

(2R) - 2 - ( { 4 - [ (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩。

40

## 【請求項 1 2】

哺乳動物における細菌感染症の治療において用いるための医薬の製造における請求項 1 ~ 1 1 いずれか一項記載の化合物の使用。

## 【請求項 1 3】

上気道および / または下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、尿路感染症および / または結核の治療における請求項 1 2 に記載の使用。

## 【請求項 1 4】

哺乳動物における細菌感染症の治療において用いるための医薬の製造における請求項 1 0 または 1 1 に記載の化合物の使用であって、細菌感染症がスタフィロコッカス・アウレ

50

ウス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス、エンテロコッカス・フェカリスおよびエンテロコッカス・フェシウムから選択されるグラム陽性生物により、またはヘモフィルス・インフルエンザ、モラキセラ・カタラーリス、エシェリヒア・コリ、シードモナス・アエルギノサ、プロテウス・ミラビリス、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、クレブシエラ・ニューモニエおよびステノトロホモナス・マルトフィリアから選択されるグラム陰性生物により、あるいはマイコバクテリウム・チューバキュロウセスにより惹起される、使用。

**【請求項 15】**

治療において用いるための請求項 1 ~ 11 いずれか一項記載の化合物。

**【請求項 16】**

哺乳動物の細菌感染症の治療に用いるための請求項 1 ~ 11 いずれか一項記載の化合物。

**【請求項 17】**

請求項 1 ~ 9 いずれか一項記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

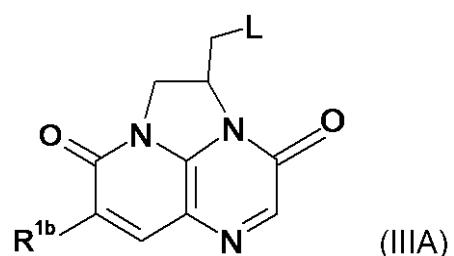
**【請求項 18】**

請求項 10 または 11 に記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

**【請求項 19】**

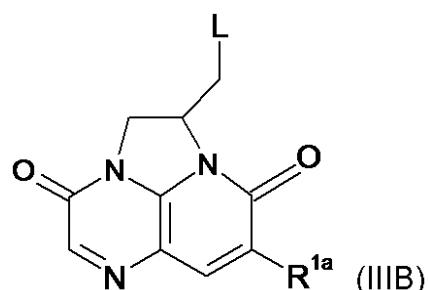
式 ( IIIA ) :

**【化 5】**



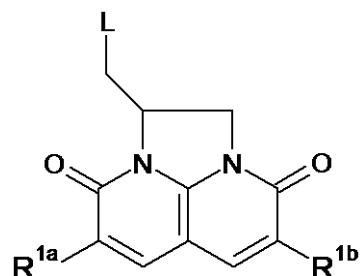
式 ( IIIB ) :

**【化 6】**



または式 ( 8 ) :

**【化 7】**



[式中、Lは-A-N(R<sup>2</sup>)<sup>0</sup>)R<sup>2</sup>'であり、R<sup>2</sup><sup>0</sup>は水素であり、R<sup>2</sup>'はR<sup>2</sup>またはN-保護基であり、A、R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は請求項1の記載と同意義である]

10

20

30

40

50

で示される化合物。

**【請求項 20】**

(2R)-2-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、新規化合物、それを含有する組成物および結核の治療における使用を含む抗菌剤としてのその使用に関する。

**【背景技術】**

**【0002】**

WO 02 / 08224、WO 02 / 50061、WO 02 / 56882、WO 02 / 96907、WO 2003087098、WO 2003010138、WO 2003064421、WO 2003064431、WO 2004002992、WO 2004002490、WO 2004014361、WO 2004041210、WO 2004096982、WO 2002050036、WO 2004058144、WO 2004087145、WO 2006002047、WO 2006014580、WO 2006010040、WO 2006017326、WO 2006012396、WO 2006017468、WO 2006020561、WO 2006081179、WO 2006081264、WO 2006081289、WO 2006081178、WO 2006081182、WO 01 / 25227、WO 02 / 40474、WO 02 / 07572、WO 2004024712、WO 2004024713、WO 2004035569、WO 2004087647、WO 2004089947、WO 2005016916、WO 2005097781、WO 2006010831、WO 2006021448、WO 2006032466、WO 2006038172、WO 2006046552、WO 06099884、WO 06126171、WO 06137485、WO 06105289、WO 06125974、WO 06134378、WO 07016610、WO 07081597、WO 07071936、WO 07115947、WO 07118130、WO 07122258、WO 08006648、WO 08003690およびWO 08009700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を開示している。WO 2004104000は、カンナビノイド受容体で選択的に作用することができる三環式縮合環化合物を開示している。WO 2003048081、WO 2003048158およびUS 2003232804は、Xa因子阻害剤としてのグリシンアミド類を開示している。

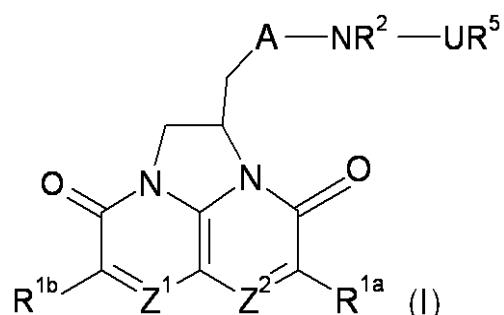
**【発明の概要】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0003】**

本発明は、式(I)：

**【化1】**



**[式中：**

**Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、独立して、C H および N から選択され；**

10

20

30

30

40

50

$R^1^a$  および  $R^1^b$  は、独立して、水素；ハロゲン；シアノ；(C<sub>1-6</sub>)アルキル；(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；カルボキシ；(C<sub>1-6</sub>)アルキルまたは(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-置換(C<sub>1-6</sub>)アルキルにより置換されていてもよいヒドロキシ；(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-置換(C<sub>1-6</sub>)アルキル；ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル；1または2個の(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ホルミル、(C<sub>1-6</sub>)アルキルカルボニルまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホニル基によりN-置換されていてもよいアミノ基；およびアミノ基が(C<sub>1-4</sub>)アルキルにより置換されていてもよいアミノカルボニルから選択される：

ただし、Z<sup>2</sup>がNである場合は、R<sup>1^a</sup>はHであり、Z<sup>1</sup>がNである場合は、R<sup>1^b</sup>はHである；

R<sup>2</sup>は水素、または(C<sub>1-4</sub>)アルキルであるか、あるいはR<sup>6</sup>と一緒にになって下記に定義するようなY基を形成し；

Aは基(i)：

【化2】



10

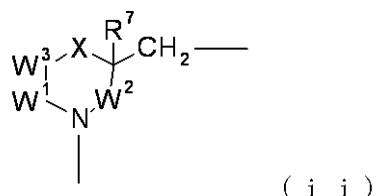
20

または

[式中：R<sup>3</sup>はR<sup>1^a</sup>およびR<sup>1^b</sup>と同意義であるか、またはオキソであり、nは1または2である]

または、Aは基(ii)：

【化3】



30

(式中、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>およびW<sup>3</sup>はCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>であり；

または、W<sup>2</sup>およびW<sup>3</sup>はCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>であり、W<sup>1</sup>はW<sup>3</sup>およびN間の結合を意味し；

XはO、CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>、またはNR<sup>6</sup>であり；

1つのR<sup>4</sup>はR<sup>1^a</sup>およびR<sup>1^b</sup>と同意義であって、残りおよびR<sup>8</sup>は水素であるか、あるいは1つのR<sup>4</sup>およびR<sup>8</sup>は一緒にになってオキソであって、残りは水素であり；

R<sup>6</sup>は水素または(C<sub>1-6</sub>)アルキルであるか；あるいはR<sup>2</sup>と一緒にになってYを形成し；

R<sup>7</sup>は水素；ハロゲン；(C<sub>1-6</sub>)アルキルにより置換されていてもよいヒドロキシ；または(C<sub>1-6</sub>)アルキルであり；

YはCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>CH<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>；(C=O)；CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>；CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>(C=O)；または(C=O)CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>であり；

あるいは、XがCR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>である場合、R<sup>8</sup>およびR<sup>7</sup>は一緒にになって結合を意味する)であり；

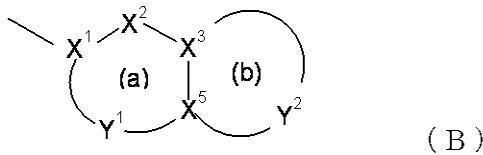
Uは、COおよびCH<sub>2</sub>から選択され；

R<sup>5</sup>は、4個までのヘテロ原子を含有する置換されていてもよい二環式カルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環系(B)；

40

50

## 【化4】



(ここに、環(a)および(b)の少なくとも1つは芳香族であり；

$X^1$ は、芳香環の一部である場合CまたはNであり、または非芳香環の一部である場合CR<sup>1~4</sup>であり；

$X^2$ は、芳香環または非芳香環の一部である場合N、NR<sup>1~3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、COまたはCR<sup>1~4</sup>であり、または非芳香環の一部である場合、加えて、CR<sup>1~4</sup>R<sup>1~5</sup>であってもよく；

$X^3$ および $X^5$ は、独立して、NまたはCであり；

$Y^1$ は0~4個の原子リンカー基であり、その各々の原子は、芳香環または非芳香環の一部である場合、独立して、N、NR<sup>1~3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、COおよびCR<sup>1~4</sup>から選択され、または非芳香環の一部である場合、加えてCR<sup>1~4</sup>R<sup>1~5</sup>であってもよく；

$Y^2$ は、2~6個の原子リンカー基であり、 $Y^2$ の各々の原子は、独立して、芳香環または非芳香環の一部である場合、N、NR<sup>1~3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、CO、CR<sup>1~4</sup>であり、または、非芳香環の一部である場合、加えてCR<sup>1~4</sup>R<sup>1~5</sup>であってもよく；

CR<sup>1~4</sup>およびR<sup>1~5</sup>は、各々独立して、H；(C<sub>1~4</sub>)アルキルチオ；ハロ；カルボキシ(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>1~4</sub>)アルケニル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシカルボニル；(C<sub>1~4</sub>)アルキルカルボニル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシ(C<sub>1~4</sub>)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；(C<sub>1~4</sub>)アルキルによりモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；から選択されるか；または

CR<sup>1~4</sup>およびR<sup>1~5</sup>は、一緒になってオキソを意味し；

CR<sup>1~3</sup>は、各々独立して、H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C<sub>1~6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1~6</sub>)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい(C<sub>1~4</sub>)アルキル；(C<sub>2~4</sub>)アルケニル；(C<sub>1~4</sub>)アルコキシカルボニル；(C<sub>1~4</sub>)アルキルカルボニル；(C<sub>1~6</sub>)アルキルスルホニル；アミノ基が(C<sub>1~4</sub>)アルキルにより1または2置換されていてもよいアミノカルボニルであり；

[xは、各々独立して、0、1または2である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩および/またはN-オキシドを提供する。

## 【0004】

本発明はまた、哺乳動物、特にヒトの結核を含む細菌感染症の治療方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に、有効量の式(I)で示される化合物、またはその医薬上許容される塩および/またはN-オキシドを投与することを含む方法を提供する。

## 【0005】

本発明はまた、哺乳動物における結核を含む細菌感染症の治療に用いるために医薬の製造における、式(I)で示される化合物、またはその医薬上許容される塩および/またはN-オキシドの使用を提供する。

## 【0006】

本発明はまた、式(I)で示される化合物、またはその医薬上許容される塩および/またはN-オキシド、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

一の態様において、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>の1つはCHまたはNであり、他方はCHである。

特定の態様において：

10

20

30

40

50

$Z^1$  および  $Z^2$  が両方 CH であるか；  
 $Z^1$  が N であり、  $Z^2$  が CH であるか；  
 $Z^1$  が CH であり、  $Z^2$  が N である。

#### 【0008】

特定の態様において、  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、独立して、水素、(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1-4</sub>)アルキルチオ、(C<sub>1-4</sub>)アルキル、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシメチルまたはハロゲン；特に、水素、メトキシ、メチル、シアノ、またはハロゲンである。

特定の具体例において、  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は水素である。

特定の態様において、  $R^2$  は水素である。

10

#### 【0009】

$R^3$  の具体的な例としては、水素；置換されていてもよいヒドロキシ；置換されていてもよいアミノ；ハロゲン；(C<sub>1-4</sub>)アルキル；1-ヒドロキシ-(C<sub>1-4</sub>)アルキル；置換されていてもよいアミノカルボニルが挙げられる。より具体的には、 $R^3$  基は水素；CONH<sub>2</sub>；1-ヒドロキシアルキル例えば、CH<sub>2</sub>OH；置換されていてもよいヒドロキシ、例えばメトキシ；置換されていてもよいアミノ；およびハロゲンであり、特に、フルオロである。最も特別には、 $R^3$  は水素、ヒドロキシまたはフルオロである。

#### 【0010】

特定の態様において、A が (ia) である場合、n は 1 である。さらなる態様において、R<sup>3</sup> は 3 - または 4 - 位にある。さらに特別な態様において、A は (ia) であり、n は 1 であり、R<sup>3</sup> は 3 - 位にあり、より具体的には、NR<sup>2</sup> 基に対して cis 位にある。

20

特定の具体例において、A は基 (ia) であり、ここに、n は 1 であり、R<sup>3</sup> は水素またはヒドロキシである。

#### 【0011】

より特別には、A がピペリジン-4-イルである場合、立体配置は (3R, 4S) または (3S, 4R) である。

#### 【0012】

別のさらなる特定の態様において、A が (ia) である場合、n は 1 であり、R<sup>3</sup> は 4 位にあり、メチルである。

#### 【0013】

30

特定の態様において、A が (ii) である場合、X は CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は H または OH であり、より具体的には、OH は R<sup>7</sup> の trans にある。さらなる態様において、W<sup>1</sup> は結合である。別の態様において、R<sup>7</sup> は H である。さらなる態様において、W<sup>1</sup> は結合であり、W<sup>2</sup> および W<sup>3</sup> は両方 CH<sub>2</sub> であり、R<sup>7</sup> は H である。A が 4 - ヒドロキシピロリジン-3 - イルメチルである場合、特定の態様において、立体配置は (3S, 4S) である。A がピロリジン-3 - イルメチルである場合、特定の態様において、立体配置は 3S である。

#### 【0014】

特定の態様において、A が (ii) である場合、X は O であり、R<sup>7</sup> は H であり、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup> および W<sup>3</sup> は、各々、CH<sub>2</sub> である。

40

#### 【0015】

ある具体例において、U は CH<sub>2</sub> である。

ある具体例において、R<sup>5</sup> は、少なくとも 1 つが N または NR<sup>13</sup> である 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 11 個の環原子を有する芳香族ヘテロサイクリック環 (B) であり、特定の具体例において、Y<sup>2</sup> は 2 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、これらの 1 つが S であり、1 ~ 2 個が N であり、1 個の N 原子が X<sup>3</sup> に結合している。

#### 【0016】

別の具体例において、ヘテロサイクリック環 (B) は、置換されていてもよいベンゾ、ピリド、ピリダジノおよびピリミジノから選択される芳香環 (a) および非芳香環 (b) を有し、Y<sup>2</sup> は 3 ~ 5 個の原子、より特別には 4 個の原子を有し、少なくとも 1 つはヘテロ

50

原子であり、O、S、CH<sub>2</sub>またはNR<sup>1~3</sup>(ここに、R<sup>1~3</sup>は水素以外である)でX<sup>5</sup>に結合し、Nを介してNHC OでX<sup>3</sup>に結合しているか、あるいはO、S、CH<sub>2</sub>またはNHでX<sup>3</sup>に結合する。特定の態様において、環(a)は、芳香族窒素を含有し、より特別には、環(a)はピリジンまたはピラジンである。

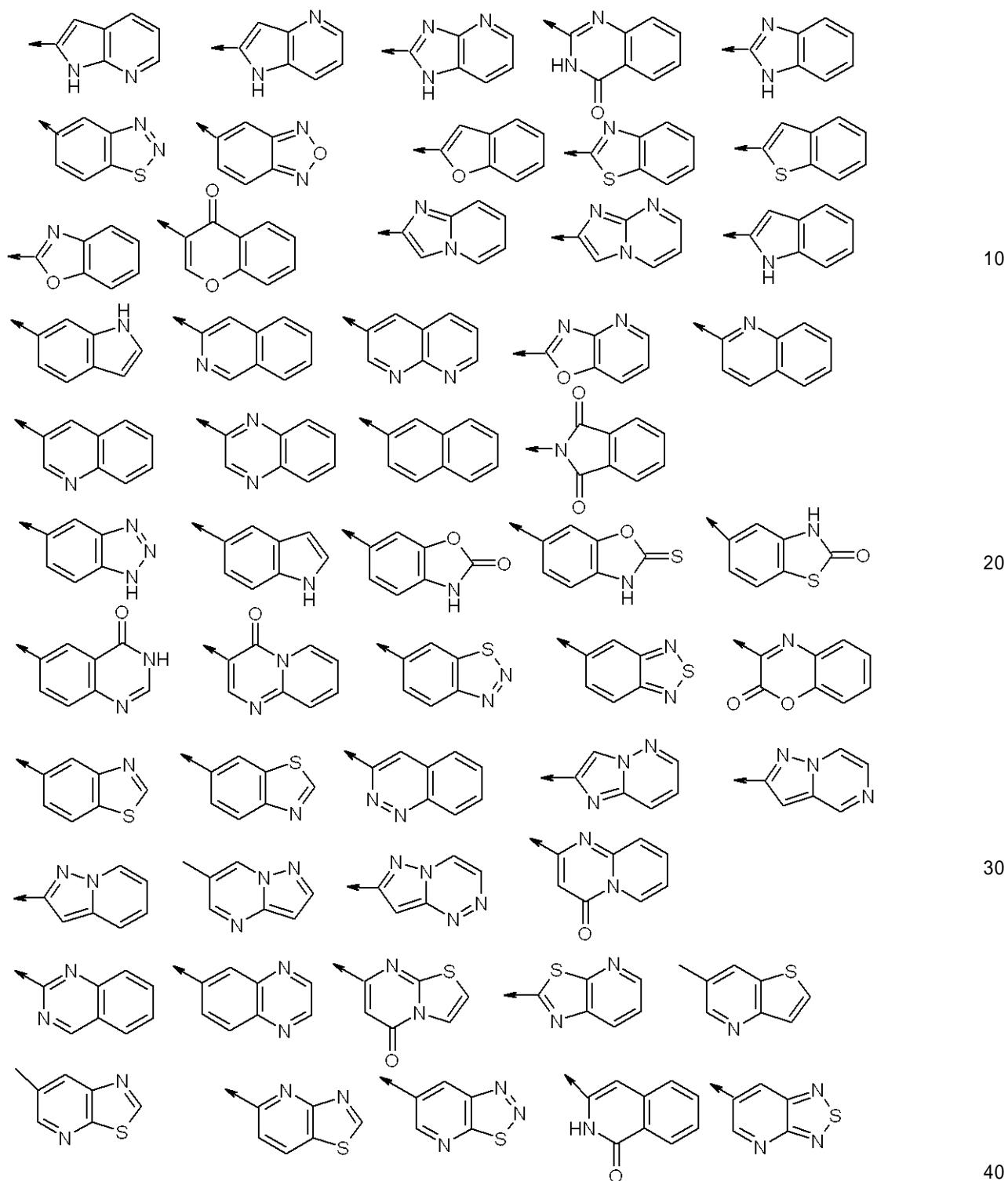
環(B)の例としては置換されていてもよい以下の基が挙げられる:

(a) および(b) 芳香族

1H - ピロロ[2,3-b] - ピリジン - 2 - イル、1H - ピロロ[3,2-b] - ピリジン - 2 - イル、3H - イミダゾ[4,5-b] - ピリド - 2 - イル、3H - キナゾリン - 4 - オン - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾ[1,2,3] - チアジアゾール - 5 - イル、ベンゾ[1,2,5] - オキサジアゾール - 5 - イル、ベンゾフロ - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル、ベンゾキサゾール - 2 - イル、クロメン - 4 - オン - 3 - イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル、イミダゾ[1,2-a] - ピリミジン - 2 - イル、インドール - 2 - イル、インドール - 6 - イル、イソキノリン - 3 - イル、[1,8] - ナフチリジン - 3 - イル、オキサゾロ[4,5-b] - ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノキサリン - 2 - イル、ナフタレン - 2 - イル、1,3 - ジオキソ - イソインドール - 2 イル、1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル、1H - インドール - 5 - イル、3H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、3H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオン - 6 - イル、3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - 5 - イル、3H - キナゾリン - 4 - オン - 6 - イル、ピリド[1,2-a]ピリミジン - 4 - オン - 3 - イル(4 - オキソ - 4H - ピリド[1,2-a]ピリミジン - 3 - イル)、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール - 6 - イル、ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール - 5 - イル、ベンゾ[1,4]オキサジン - 2 - オン - 3 - イル、ベンゾチアゾール - 5 - イル、ベンゾチアゾール - 6 - イル、シノリン - 3 - イル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 2 - イル、ピラゾロ[1,5-a]ピラジン - 2 - イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - イル、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン - 3 - イル、ピリド[1,2-a]ピリミジン - 4 - オン - 2 - イル(4 - オキソ - 4H - ピリド[1,2-a]ピリミジン - 2 - イル)、キナゾリン - 2 - イル、キノキサリン - 6 - イル、チアゾロ[3,2-a]ピリミジン - 5 - オン - 7 - イル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イル、チエノ[3,2-b]ピリジン - 6 - イル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン - 6 - イル、チアゾロ[4,5-b]ピリジン - 5 - イル、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン - 6 - イル、2H - イソキノリン - 1 - オン - 3 - イル(1 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - イル)、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン - 6 - イル

【0017】

【化5】



[ は結合位置である ]

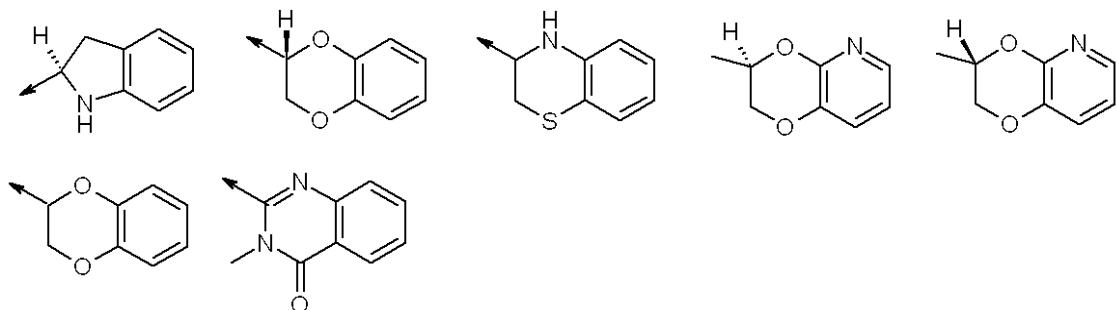
【0018】

(a) が非芳香族

(2S)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル、(2S)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル、3-(R,S)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-イル、3-(R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル、3-(S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサン-2-イル、3-置換-3H-キナゾリン-4-オン-2-イル、

【0019】

## 【化6】



10

[ は結合位置である ]

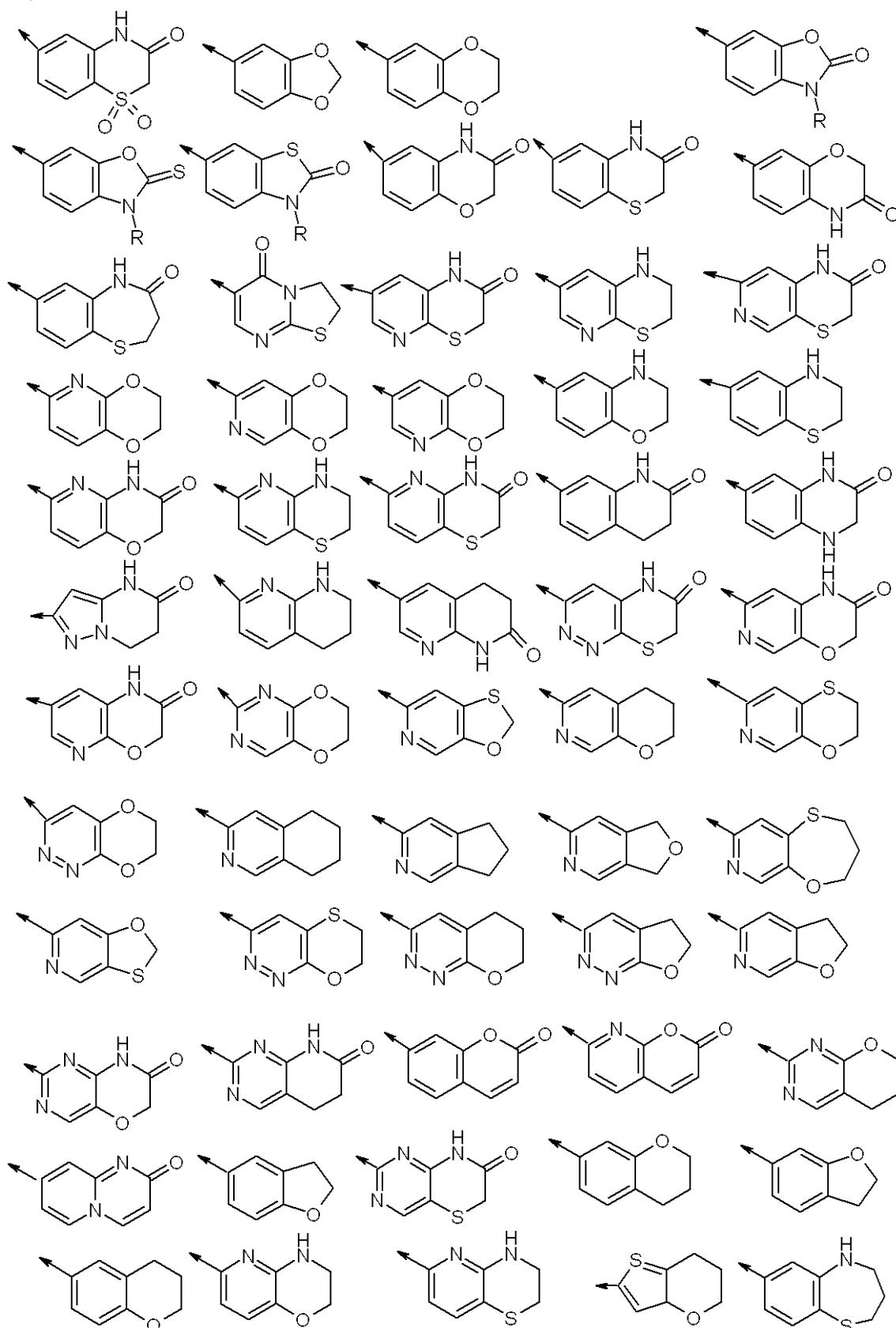
## 【0020】

(b) が非芳香族

1 , 1 , 3 - トリオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ 11<sup>6</sup> - ベンゾ [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル、3 - 置換 - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、3 - 置換 - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオン - 6 - イル、3 - 置換 - 3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - 6 - イル、4H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) 、4H - ベンゾ [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン - 6 - イル ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル ) 、4H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン - 7 - イル、4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] チアゼピン - 7 - イル、5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル、1H - ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 2 - オン - 7 - イル ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [ 2 , 3 - b ] チアジン - 7 - イル ) 、2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [ 3 , 4 - b ] チアジン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 7 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン - 7 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノキサリン - 2 - オン - 7 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - オン - 2 - イル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 2 - イル ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 7 - イル ) 、2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 6 - イル、6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - ピリダジノ [ 3 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - イル ( 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 8 - チア - 1 , 2 , 5 - トリアザ - ナフタレン - 3 - イル ) 、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [ 3 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル、[ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イル、6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - イル、1 , 3 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 50

6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 4 ] オキサチエピノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン  
- 8 - イル、[ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒ  
ドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル、6 , 7 - ジヒドロ -  
5 H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル、5 , 6 - ジヒドロフロ [ 2 , 3 - c ]  
] ピリダジン - 3 - イル、2 , 3 - ジヒドロフロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル、2  
- 置換 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 ( 6 H ) - オン、2 - 置  
換 5 , 6 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 1 H ) - オン、7 - 置換 2 H  
- クロメン - 2 - オン、7 - 置換 2 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オン、2 -  
置換 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン、8 - 置換 2 H - ピリド  
[ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - オン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル  
、1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 7 ( 6 H ) - オン - 2 - イル、3  
, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6  
- イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド  
[ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [  
3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 3 , 2  
- b ] ピラン - 2 - イル、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン -  
7 - イル；  
【 0 0 2 1 】

【化 7】



[ ここに、  $R$  は任意の置換基であり；  
は結合位置である ]。

( 0 0 2 2 )

ある具体例において、 $R^{1-3}$  は、環 (a) である場合、H であるか、あるいは環 (b) である場合、さらに ( $C_{1-4}$ ) アルキル、例えばメチルまたはイソプロピルである。よ



[ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イル  
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル  
 5 - カルボニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 7 - イル  
 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イル  
 6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル  
 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - イル  
 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - イル  
 1 , 3 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イル  
 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 7 - イル  
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 4 ] オキサチエピノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 8 - イル 10

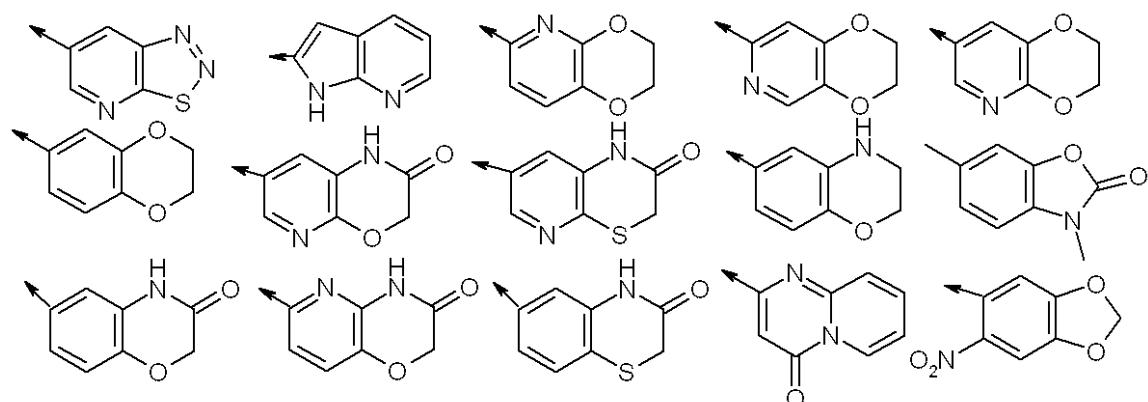
'  
 [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル  
 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル  
 6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル  
 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル  
 5 , 6 - ジヒドロフロ [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 3 - イル  
2 , 3 - ジヒドロフロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル  
 2 - 置換 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 ( 6 H ) - オン  
 2 - 置換 4 - クロロ - 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 ( 6 H )  
 - オン 20

2 - 置換 5 , 6 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 1 H ) - オン  
 2 - 置換 4 - クロロ - 5 , 6 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 1 H ) -  
 オン  
 2 - 置換 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 1 H ) -  
 オン  
 2 - 置換 4 - メチルオキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 1  
 H ) - オン  
 7 - 置換 2 H - クロメン - 2 - オン  
 7 - 置換 2 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オン  
 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル 30  
 8 - 置換 2 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - オン  
 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル )  
 5 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル  
 6 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル  
 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル  
 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 6 - イル  
 イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] チアゾール - 6 - イル  
 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 7 - イル  
 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル  
 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 7 ( 6 H ) - オン - 2 - イル 40  
 [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル  
 4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル  
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル  
 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル  
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル  
 6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 7 - イル  
 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6  
 - イル  
 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 -  
 イル 50

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル  
5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 7 - イル  
5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル  
8 - フルオロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 ( 4 H ) - オン - 6 - イル  
8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル  
7 , 8 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル  
6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 3 , 2 - b ] ピラン - 2 - イル  
5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 7 - イル  
4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン - 7 - イル  
3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾチアジン e - 6 - イル  
2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン - 7 - イル  
7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン e - 6 - イル

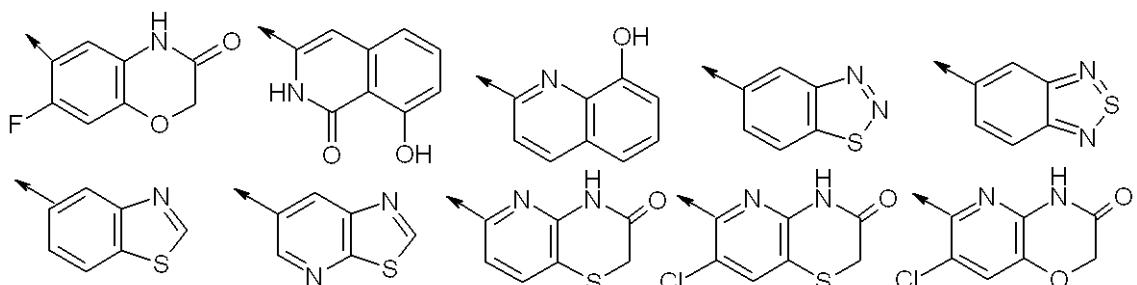
【 0 0 2 6 】

【化 8】



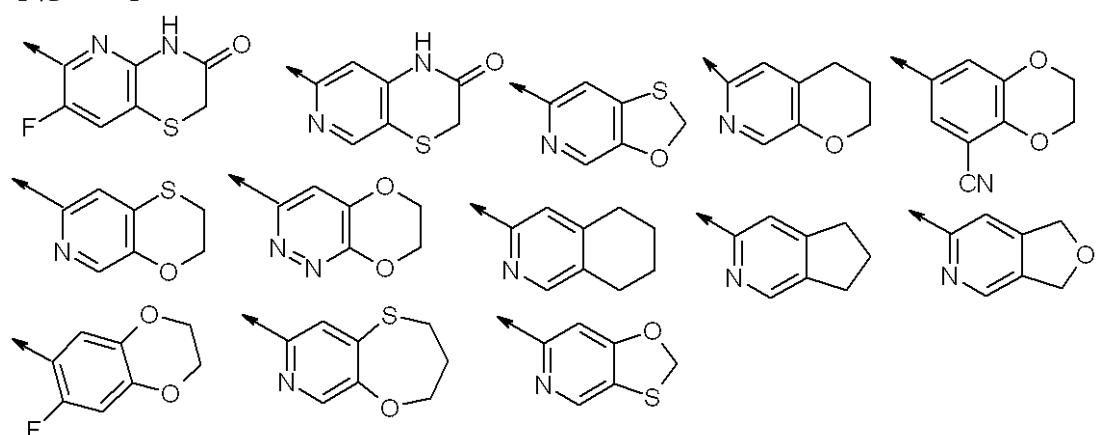
【 0 0 2 7 】

【化 9】



[ 0 0 2 8 ]

【化 1.0】



( 0 0 2 9 )

10

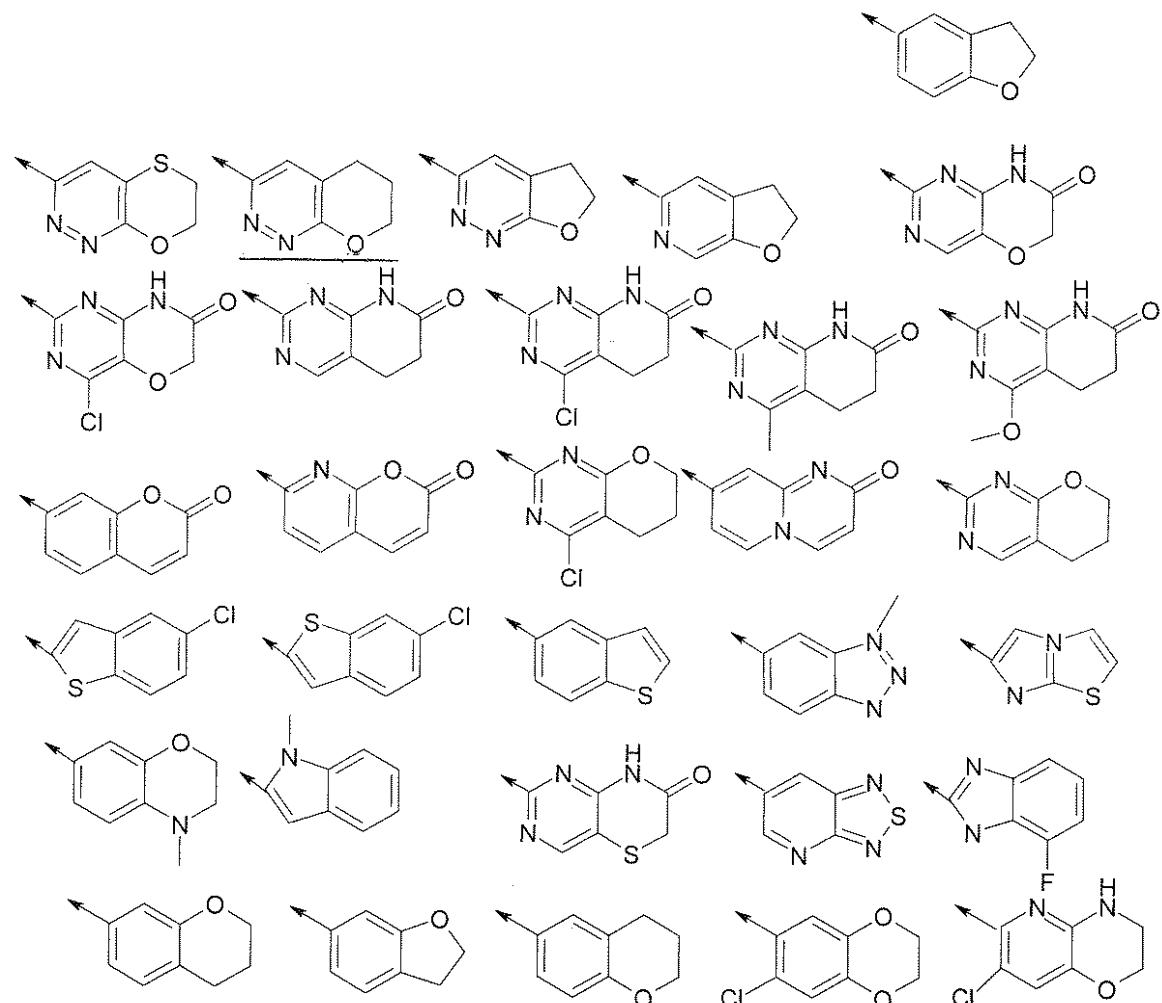
20

30

40

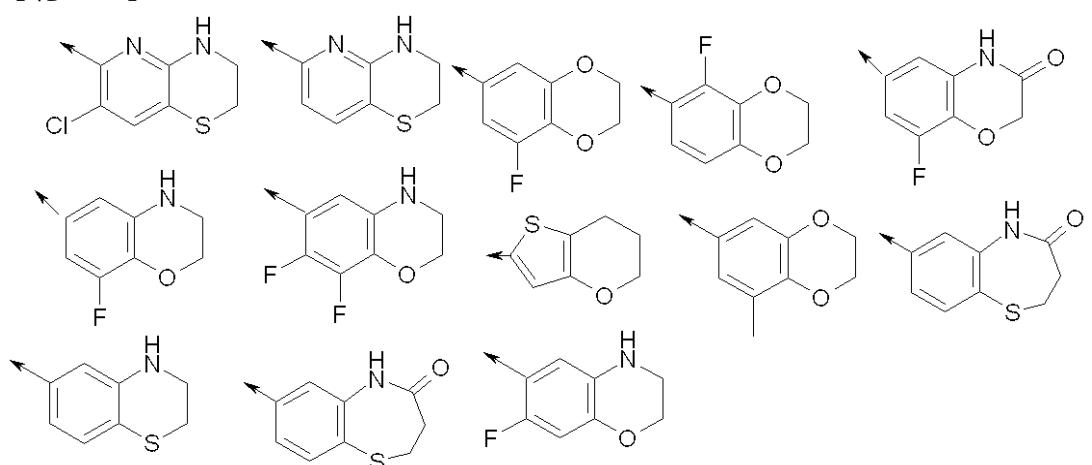
50

## 【化11】



## 【0030】

## 【化12】



[ は結合位置である ]。

特に

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

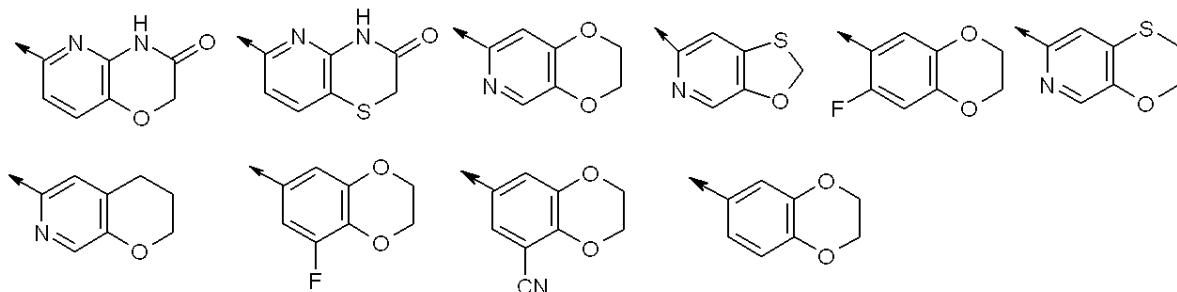
3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル

2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル  
 [1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イル  
 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル  
 2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イル  
 3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル  
 5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル  
 5-カルボニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル  
 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル

## 【0031】

## 【化13】

10



[ は結合位置である ]

である。

20

## 【0032】

本明細書において用いられる場合、「アルキル」なる語は、直鎖または分岐鎖を有する基、例えば、適当には、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、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルを包む。「アルケニル」なる語はそれに応じて解釈されるべきである。

## 【0033】

ハロまたはハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包む。

ハロアルキル部分は1～3個のハロゲン原子を含む。

## 【0034】

本発明の範囲内の化合物はヘテロシクリル基を含み、そのヘテロシクリル基の特性に応じて2種以上の互変異性型にて存在してもよく；このような互変異性型のすべては本願発明の範囲内に含まれる。

30

## 【0035】

本発明の化合物のいくつかは水性または有機溶媒のような溶媒から結晶化または再結晶化してもよい。そのような場合には、溶媒和物が形成され得る。本願発明はその範囲内に、凍結乾燥のような方法により製造され得る、水和物および可变量の水を含有する化合物を含んでいる化学量論的溶媒和物を含む。

## 【0036】

さらには、「式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩またはN-オキシド」のような語句は、式(I)で示される化合物、式(I)のN-オキシド、式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩、式(I)の溶媒和物またはこれらの医薬上許容される組み合わせを含むことを意図することが理解されるであろう。それゆえ、説明を目的とする本明細書で使用される非限定的な例として、「式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩」は、さらには溶媒和物として存在する、式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩を含んでもよい。

40

## 【0037】

式(I)で示される化合物は医薬組成物での使用を意図としているので、具体的な実施形態において、それらは実質的に純粋な状態、例えば、少なくとも60%純度、より適切には少なくとも75%の純度、詳細には少なくとも85%の純度、特に少なくとも98%の純度（%は重量基準に対する重量）にて提供されることがすぐに理解されるであろう。

50

該化合物の純粋でない調製物は医薬組成物に使用される、より純粋な剤形を調製するため  
に用いてもよい；これらの化合物のあまり純粋でない調製物は、少なくとも1%の、より  
適切には少なくとも5%、およびより詳細には10%の式(I)で示される化合物または  
その医薬上許容される塩および/またはN-オキシドを含まなくてはならない。

## 【0038】

本発明における具体的な化合物は、実施例に記載の化合物およびその医薬上許容される  
N-オキシド、塩または溶媒和物を含む。

## 【0039】

上記した式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩は、酸付加塩または四級アン  
モニウム塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸もしくはリン酸のような鉱酸、または  
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もしくは酒石酸のような有機酸との塩を含  
む。式(I)で示される化合物はまた、N-オキシドとして調製されてもよい。本願発明  
はこのようなすべての誘導体に及ぶものである。  
10

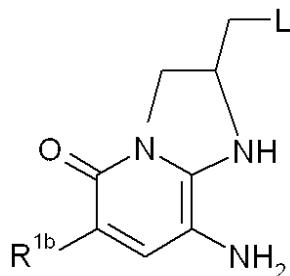
## 【0040】

ある種の式(I)で示される化合物は、光学異性体、例えばジアステレオ異性体および  
全ての比率での異性体の混合物、例えばラセミ混合物にて存在してもよい。本願発明はこ  
のようすすべての形態、具体的には純粋な異性体を含む。例えば、本発明は、NR<sup>2</sup>およ  
びR<sup>3</sup>の結合部でのエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。異なる異性体は、  
一の異性体を他の異性体から慣用的方法により分離もしくは分割してもよく、または所定  
の異性体を慣用的な合成方法により、もしくは立体特異的合成もしくは不斉合成により得  
てもよい。ある種の式(I)で示される化合物は多形体として存在することができ、本発  
明はかかる多形体を包含する。  
20

## 【0041】

本発明のさらなる態様において、Z<sup>2</sup>が窒素である式(I)で示される化合物、および  
その医薬上許容される塩、および/またはN-オキシドの調製方法であって、下記式(I  
IA)：

## 【化14】

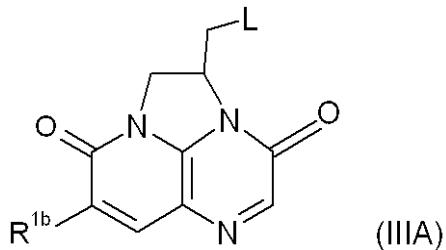


(IIA)

[式中、Lは脱離基または-A(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>)であり、ここに、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は両方  
ともAの同じ元素に結合しており、Q<sup>1</sup>はHであり、Q<sup>2</sup>はN(R<sup>20</sup>)R<sup>2'</sup>であるか  
、またはQ<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は一緒になってエチレンジオキシまたはオキソを形成し、R<sup>20</sup>  
はUR<sup>5</sup>またはそれに変換可能な基であり、R<sup>2'</sup>はR<sup>2</sup>またはそれに変換可能な基であ  
り、A、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、UおよびR<sup>5</sup>、は式(I)の記載と同意義である]  
40

で示される化合物を、(i)プロモ酢酸エチルと反応させ、ついで、環化および酸化する  
か、または(ii)オキソ酢酸エチルと反応させ、ついで、環化して、式(IIIA)：

## 【化15】



で示される化合物を得、その後所望により、または必要に応じて、Lを-A-NR<sup>2</sup>-UR<sup>5</sup>に変換すること、いずれの可変基を相互変換すること、および/または医薬上許容される塩および/またはN-オキシドを形成することを含む方法を提供する。

## 【0042】

変法(i)は、塩基性条件下(例えば炭酸カリウム)、プロモ酢酸エチルでの選択的アルキル化(2,3-ジアミノピリジンのアルキル化の選択性の例としては、Yoshizawa, H.ら、Heterocycles (2004), 63 (8), 1757-1763を参照)、強塩基条件(例えば、カリウムt-ブトキシド)下での熱環化、ついで、慣用的な条件下(例えば、Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001を参照)、二酸化マンガンでの酸化である。

## 【0043】

変法(ii)はトルエン中で行うことができ、環化は、強塩基条件下(カリウムt-ブトキシド)で行う。

Lは、慣用的な手段、例えば慣用的な条件下でのHA-N(R<sup>20</sup>)R<sup>2'</sup>での還元アルキル化に関しては、1,1,1-トリス-(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨウドオキソール-3-(1H)-オンによりアルデヒドに酸化することができるヒドロキシ基であってもよい(例えば、Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001を参照)。

別法として、Lは、慣用的な条件下、HA-N(R<sup>20</sup>)R<sup>2'</sup>でアルキル化することができるプロモであってもよい。

## 【0044】

Q1およびQ2が一緒になってエチレンジオキシを形成する場合、ケタールを、慣用的な酸加水分解処理、例えばHCl水溶液またはトリフルオロ酢酸によりケトン(Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は一緒になってオキソを形成する)に変換することができ、アミンNHR<sup>2</sup>'R<sup>20</sup>での慣用的な還元アルキル化によりNR<sup>2</sup>UR<sup>5</sup>に変換することができ(例えば、Nudelman, A., ら、Tetrahedron 60 (2004) 1731-1748)、ついで、所望の置換アミンに変換することができ、または直接NHR<sup>2</sup>UR<sup>5</sup>、例えばジクロロメタン/メタノール中トリアセトキシボロヒドリドナトリウムで変換することができる。

## 【0045】

有利には、R<sup>20</sup>およびR<sup>2'</sup>の1つはN-保護基、例えばt-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは9-フルオレニルメチルオキシカルボニルである。これは当業者に公知の方法(例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999を参照)、例えば、リフルオロ酢酸または塩酸での慣用的な酸加水分解により除去することができる。本発明は、さらに、Lが-A-N(R<sup>20</sup>)R<sup>2'</sup>であり、R<sup>20</sup>が水素である式(IIIA)で示される化合物を提供する。

## 【0046】

R<sup>20</sup>が水素である式(IIIA)で示される遊離アミンは、慣用的な手段、例えばア

10

20

30

40

50

シル誘導体  $R^5COW$  でのアミド形成により、 $NR^2UR^5$  に変換することができ、 $U$  が  $CO$  であるか、 $U$  が  $CH_2$  である化合物に関しては、塩基性存在下、ハロゲン化アルキル  $R^5CH_2$ -ハライドでのアルキル化、アシリル誘導体  $R^5COW$  でのアシリル化 / 還元、または慣用的な条件下でのアルデヒド  $R^5CHO$  でのアルキル化により変換することができる（例えば、Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001 を参照）。所望の  $R^5$  基を含有する適当な試薬は、公知化合物であるか、または公知の化合物と類似の方法で調製することができる。例えば、WO 02/08224、WO 02/50061、WO 02/56882、WO 02/96907、WO 2003087098、WO 2003010138、WO 2003064421、WO 2003064431、WO 2004002992、WO 2004002490、WO 2004014361、WO 2004041210、WO 2004096982、WO 2002050036、WO 2004058144、WO 2004087145、WO 06002047、WO 06014580、WO 06010040、WO 06017326、WO 06012396、WO 06017468、WO 06020561、WO 2004/035569、WO 2004/089947、WO 2003082835、WO 06002047、WO 06014580、WO 06010040、WO 06017326、WO 06012396、WO 06017468、WO 06020561、WO 06132739、WO 06134378、WO 06137485、WO 06081179、WO 06081264、WO 06081289、WO 06081178、WO 06081182、WO 07016610、WO 07081597、WO 07071936、WO 07115947、WO 07118130、WO 07122258、WO 08006648、WO 08003690、WO 08009700、WO 2007067511 および EP 0559285 を参照。

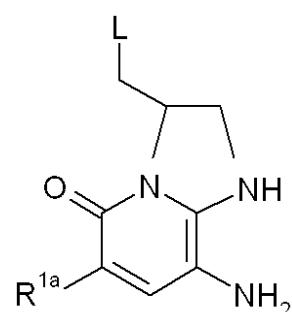
## 【0047】

$R^5$  が  $NH$  基を含有する場合、これは、適当な  $N$ -保護基、例えば  $t$ -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは  $9$ -フルオレニルメチルオキシカルボニルで、 $R^5$  誘導体が式 (IIB) で示される化合物とカップリングする間、保護してもよい。保護基は、慣用的な方法、例えばトリフルオロ酢酸で処理することにより除去することができる。

## 【0048】

本発明のさらなる態様において、 $Z^1$  が窒素である式 (I) で示される化合物およびその医薬上許容される塩および / または  $N$ -オキシドの調製法であって、式 (IIB) :

## 【化16】



[式中、 $L$  は脱離基または  $-A(Q^1)(Q^2)$  であり、 $Q^1$  および  $Q^2$  は、両方とも  $A$  上の同じ炭素原子に結合しており、 $Q^1$  は  $H$  であり、 $Q^2$  は  $N(R^{20})R^{2'}$  であるか、または  $Q^1$  および  $Q^2$  は一緒にになって、エチレンジオキシまたはオキソを形成し、 $R^{20}$  は  $UR^5$  またはそれに変換可能な基であり、 $R^{2'}$  は  $R^2$  またはそれに変換可能な基であり、 $A$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $U$  および  $R^5$ 、は式 (I) の記載と同意義である]

で示される化合物と、(i) プロモ酢酸エチルを反応させ、ついで、環化および酸化すること、または (ii) オキソ酢酸エチルと反応させ、ついで、環化することにより、式 (IIB)

10

20

30

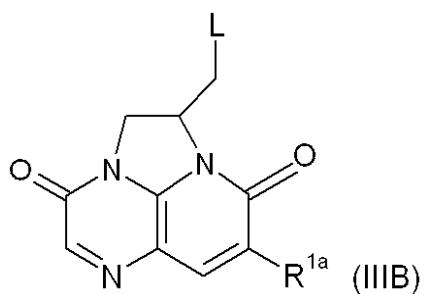
40

40

50

I I I B ) :

【化 17】



10

で示される化合物を得、その後、所望により、または必要に応じて、 $L$ を $-A-NR^2-U$  $R^5$ に変換すること、いずれの可変基を相互変換すること、および/またはその医薬上許容される塩および/またはN-オキシドを形成することを含む方法を提供する。

反応、および続く変換を、式(I I I A)で示される化合物の調製に関して行う。

【0049】

本発明は、さらに、 $L$ が $-A-N(R^{20})R^{21}$ であり、 $R^{20}$ が水素である式(I I I B)で示される化合物の調製法を提供する。

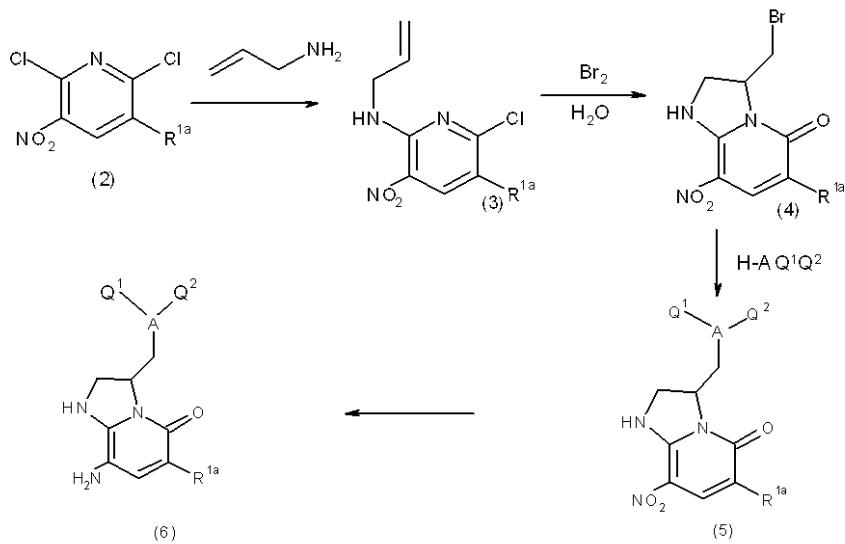
【0050】

式(I I I B)で示される化合物( $L = -A(Q^1)(Q^2)$ )は、スキーム1により調製することができる:

20

【化 18】

スキーム1



30

【0051】

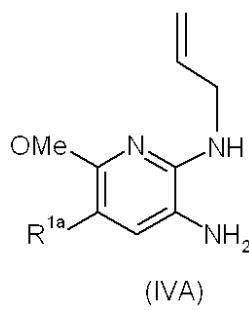
クロロピリジン(2)をアリルアミンと反応させて(3)を得、ついで、これを臭素供給ピリドン(4)で環化し、ついで、加水分解処理する(Schmidt, Sら、Synthesis, 2005(18), 3107を参照)。 $H-A(Q^1)(Q^2)$ での置換により(5)を得、(5)をPd/Cで水素化して、アミン(6)を得る。

40

【0052】

式(I I I A)で示される化合物を、式(IV A)で示される化合物を利用してスキーム2により調製した。

## 【化19】



## 【0053】

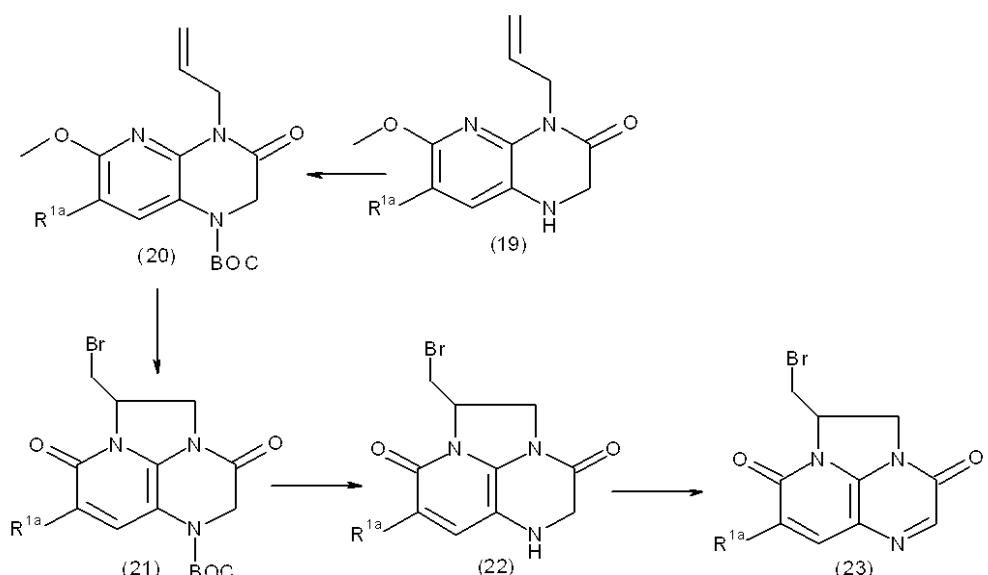
10

出発物質を、スキーム1からの化合物(3)をナトリウムメトキシドと反応させ、ついで、塩化スズ(I I )またはナトリウムジチオナイトで還元することにより調製した。(I V A)をプロピオレートエステルで環化して、(19)を得た(スキーム2)(Kalyanam, N.ら、Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry(1992), 31B(7), 415 - 420)。標準的な保護により(20)を得、ついで、臭素で環化して(Schmid, S.ら、Synthesis, 2005(18), 3107)、プロモメチルアナログ(21)を得、これをTFAで脱保護して(22)を得、過酸化水素または二酸化マンガンで酸化して、(23)(Sakata, G., Heterocycles(1985), 23(1), 143 - 51)を得た。

## 【0054】

## 【化20】

## スキーム2



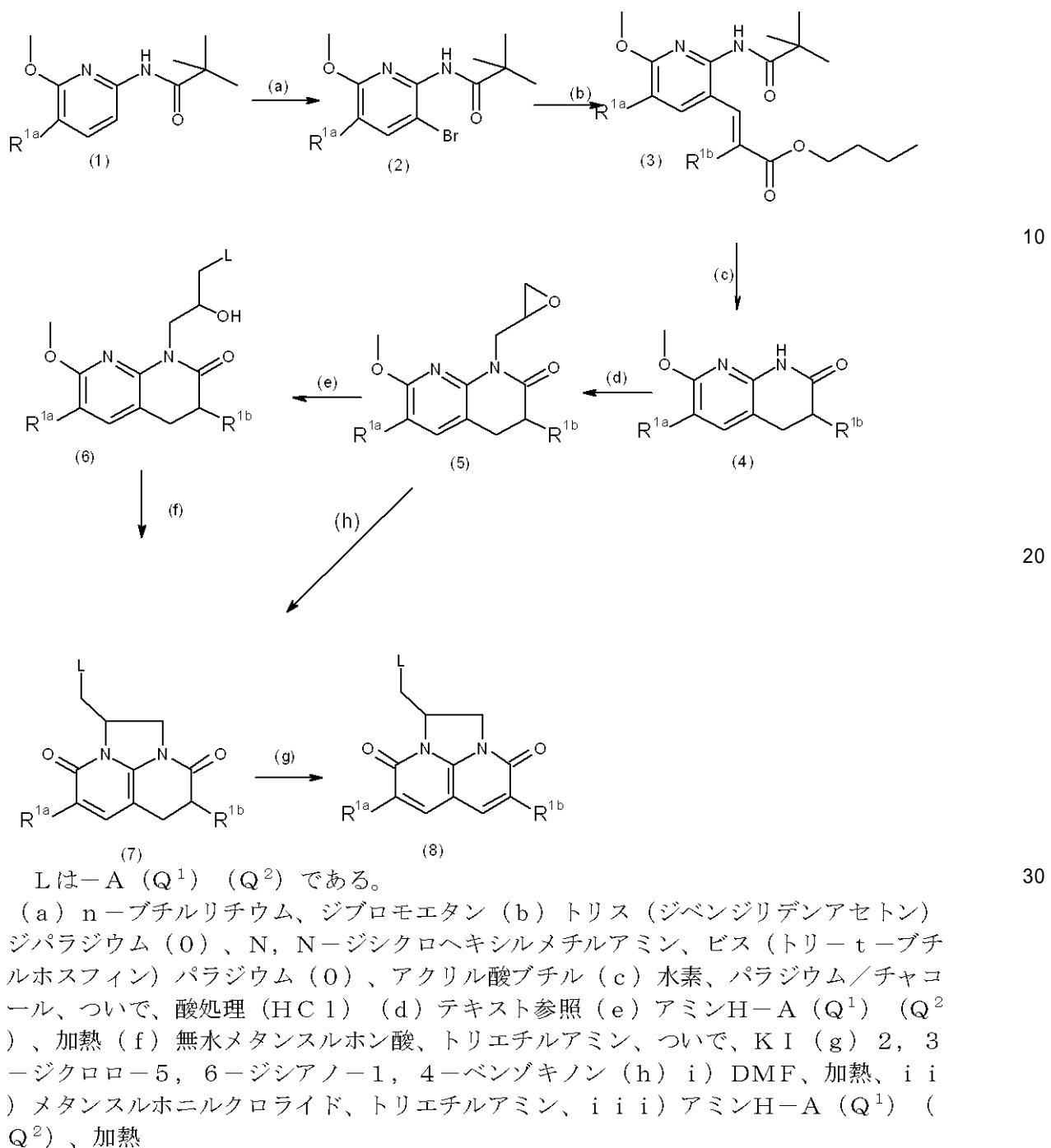
## 【0055】

$Z^1$ および $Z^2$ が両方ともCHである式(I)で示される化合物はスキーム3により調製することができる：

40

## 【化21】

スキーム3



## 【0056】

(1) (市販されている)をn-ブチルリチウムでメタル化し、ついで、ジブロモエタンで臭素化して、ブロモピリジン誘導体(2)を得る(Zhichkin, P.ら、Synlett (2006), (3), 379-382を参照、このタイプのメタル化の例)。(2)をパラジウム触媒を用いてHeck反応に付し(Sydorenko, N.ら、Organic & Biomolecular Chemistry (2005), 3 (11), 2140-2144、Heck反応におけるこのタイプの触媒の例)、アクリレート(3)を得る。(3)の二重結合を水素化し、ついで、酸処理して、ピバレート残渣を得、ラクタム化して、二環式ラクタム(4)を得る。エポキシド(5)への変換を、多くの方法 - 塩基性条件下エピクロロヒドリンとの反応により行い、ラセミエポキシドを

得る。(市販されている) R または S - グリシジルノシレート ((2R) - または (2S) ) - 2 - オキシラニルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホネート) または (2R) - または (2S) - 2 - オキシラニルメチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの、塩基、例えば水素化ナトリウムまたはカリウム t - ブトキシドとの反応により、対応するキラルエポキシドを得る。別法として、塩基性条件下での臭化アリルでアリル化して、対応する N - アリル物質を得、これを標準的なアキラルまたはキラル条件下でエポキシド化して、対応するアキラルまたはキラルエポキシドを得る。エポキシド (5) をアミン H - A (Q<sup>1</sup>) (Q<sup>2</sup>)、例えば 1, 1 - ジメチルエチル 4 - ピペリジニルカルバメートを用いて、DMF 中で加熱することにより開環して (6) を得、ついで、無水メタンスルホン酸で環化して (7) を得ることができる。別法として、エポキシド (5) を開環し、直接加熱して環化して (7) (L = OH) を得る。(8)への酸化は、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (DDQ) による酸化により行うことができる。続く、式 (I) で示される化合物への変換は、本明細書に一般的に記載のように行うことができる。詳細には、L の A (Q<sup>1</sup>) (Q<sup>2</sup>) への変換は、(7) または (8) において行うことができる。スキーム 3 のさらなる変法として、エポキシド (5) を、(2) から最初に適当なエポキシド前駆体 (-CH<sub>2</sub> - CHOH - CH<sub>2</sub>OH、環状エステルとして保護) を調製し、ついで、工程 (b) および (c) を行うことにより調製することができる。

## 【0057】

本発明は、さらに、スキーム 3 から式 (8) で示される化合物を提供する (L は -A - N (R<sup>2</sup>0) R<sup>2</sup>、であり、R<sup>2</sup>0 は水素である)。

## 【0058】

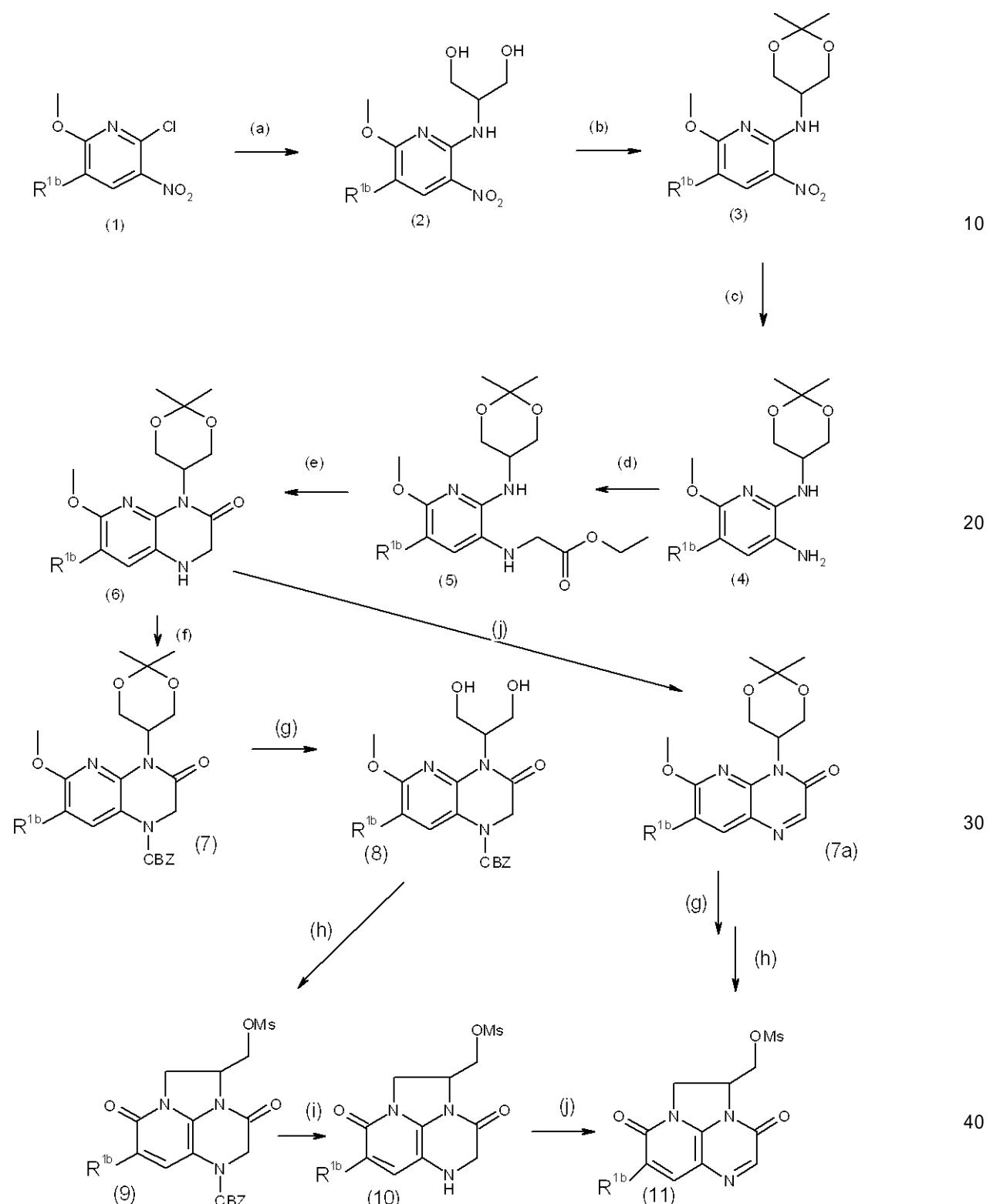
Z<sup>2</sup> が N である式 (I) で示される化合物は、別法として、スキーム 4 により調製することができる：

10

20

## 【化22】

スキーム4



(a) 2-アミノ-1,3-プロパンジオール (b) ジメトキシプロパン、p-トルエンスルホン酸 (c) 水素、パラジウム/チャコール (d) ブロモ酢酸エチル、炭酸カリウム (e) 水素化ナトリウム (f) クロロギ酸ベンジル (g) 酸水溶液 (h) 無水メタ

## 【0059】

ニトロピリジン(1)を2-アミノ-1,3-プロパンジオールと反応させてジオール

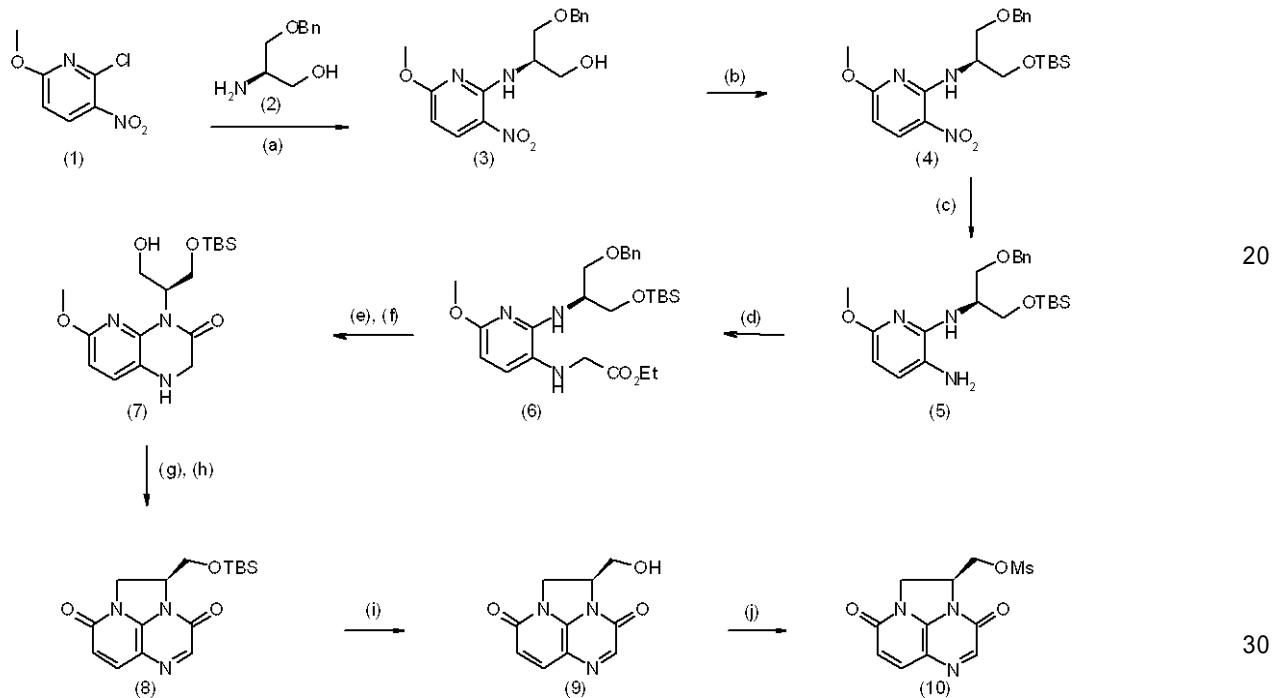
(2)を得、これをアセタール(3)として保護する。ニトロ基を還元してアミン(4)を得、アルキル化してエステル(5)を得る。水素化ナトリウムで環化して(6)を得る。これをカルボキシベンジル(CBz)基(7)で保護し、ついで、開裂させてジオール(8)を得る。無水メタンスルホン酸で環化してメシレート(9)を得、ついで、CBz基(10)を水素化分解し、ついで、二酸化マンガンで酸化して、主要なジオン中間体メシレート(11)を得る。工程の順番は、(7a)を介するように変更することができる。メシレート(11)を、本明細書に一般的に記載するように式(I)で示される化合物に変換することができる。

## 【0060】

$Z^2$ がNであるキラル式(I)で示される化合物は、別法として、スキーム4aにより調製することができる：

## 【化23】

スキーム4a



Bn = ベンジル

(a) EtOH、還流、(b) TBS-Cl、(c) 亜鉛、酢酸、(d) ブロモ酢酸エチル、炭酸カリウム (e) NaH、(f) 水素、パラジウム/チャコール、(g) MnO<sub>2</sub>、(h) 無水メタンスルホン酸 (i) TFA、(j) 無水メタンスルホン酸

## 【0061】

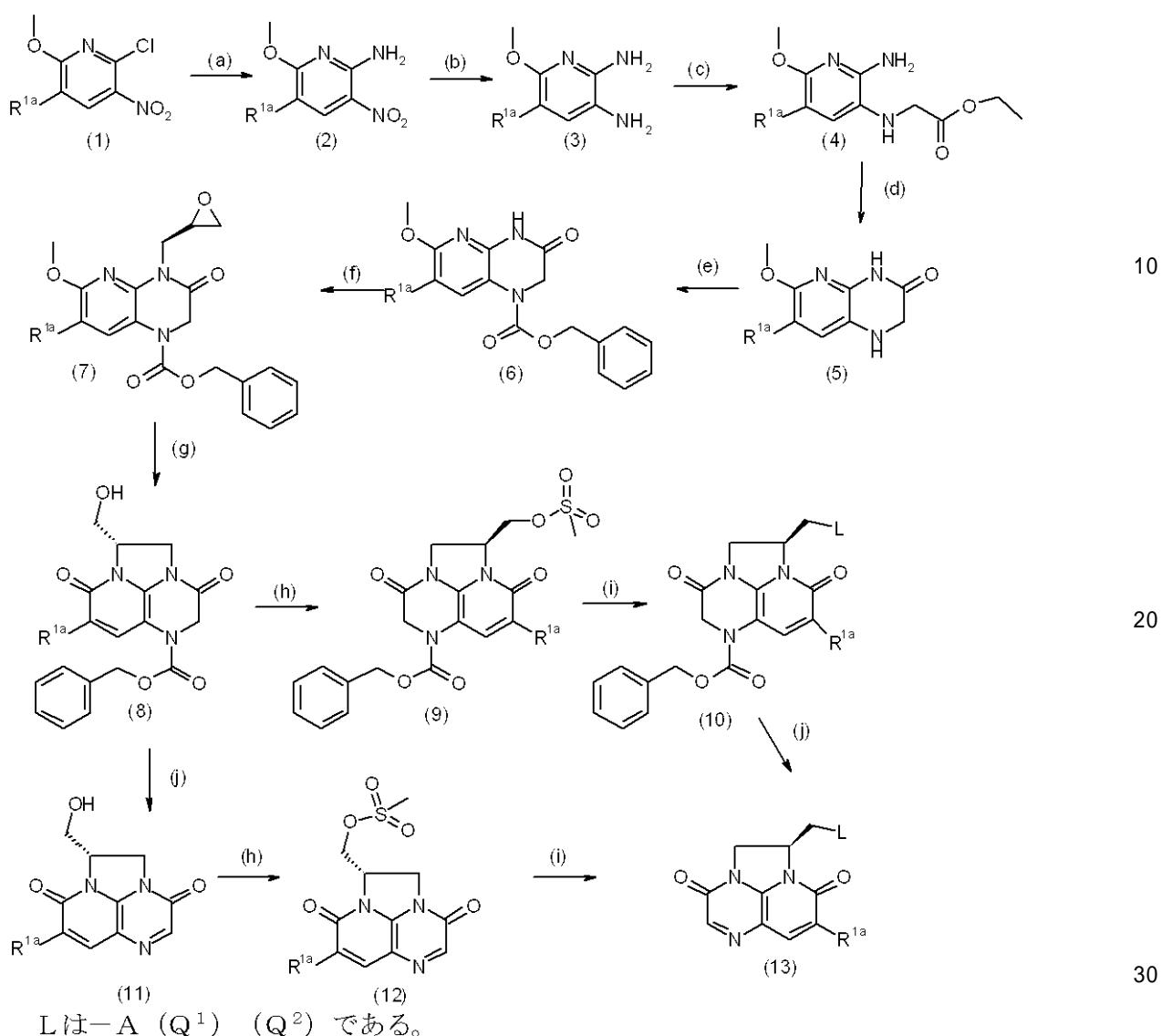
ニトロピリジン(1)をキラルアミン(2)と反応させて、中間体(3)を得る。(3)をtert-ブチル-ジメチルシリルクロライドで保護して(4)を得る。ニトロ基を還元してアミン(5)を得、これをアルキル化して、エステル(6)を得る。(6)を水素化ナトリウムを用いて環化し、ついで、パラジウム/チャコール触媒を用いて水素で処理して、中間体(7)を得る。二酸化マンガンで酸化し、無水メタンスルホン酸で処理して(8)を得る。この中間体をTFAで脱保護して(9)を得る。無水メタンスルホン酸と反応させて(10)を得る。形成したメシレート(10)を、本明細書に一般的に記載されているように式(I)で示される化合物に変換する。

## 【0062】

別法として、 $Z^1$ がNである式(I)で示される化合物は、スキーム5により調製することができる：

## 【化24】

スキーム5

Lは-A (Q<sup>1</sup>) (Q<sup>2</sup>)である。

(a) NH<sub>3</sub>/MeOH (b) 水素、パラジウム/チャコール (c) Et<sub>3</sub>NHCl/Et<sub>2</sub>O、炭酸カリウム (d) カリウムtert-ブトキシド (e) CBzCl (f) NaBH<sub>4</sub>、(S)-グリシジルノシレート (g) DMF、加熱 (h) メタンスルホニルクロライド (i) アミンH-A (Q<sup>1</sup>) (Q<sup>2</sup>)、加熱 (j) 水素、パラジウム/チャコール、ついで、MnO<sub>2</sub>

## 【0063】

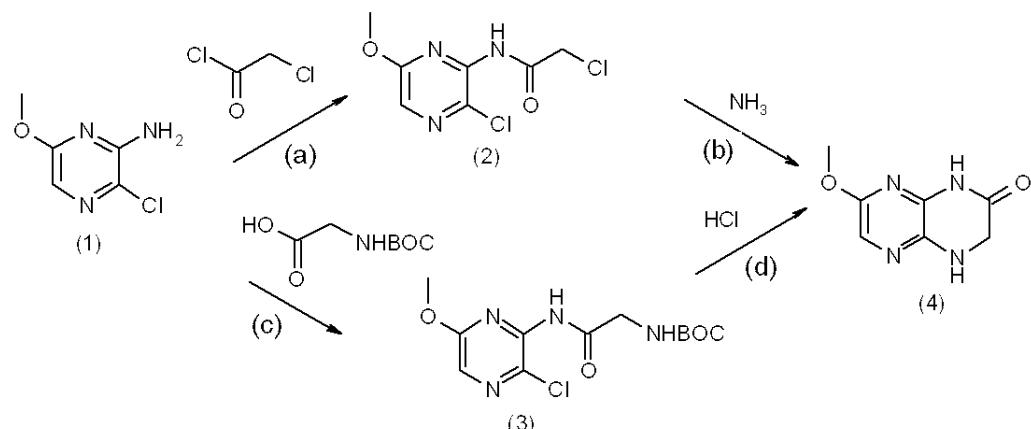
ニトロピリジン(1)をアンモニアと反応させて、ニトロ-ピリジン(2)を得、これをビス-アニリン(3)に還元する。プロモ酢酸エチルでアルキル化し、ついで、カリウムtert-ブトキシドで環化して(5)を得る。これをカルボキシベンジル基で保護して(6)を得、ついで、(市販されている)S-グリシジルノシレート((2S)-2-オキシラニルメチル3-ニトロベンゼンスルホネート)と反応させて(7)を得る。熱条件下で環化して(8)を得る。メシリ化し、適当なアミンで置換し、CBz基(10)を水素化分化し、ついで、二酸化マンガンで酸化して(13)を得る。別法として、CBz基(10)を水素化分解し、続いて二酸化マンガンで酸化し、ついで、メシリ化し、適当なアミンで置換して(13)を得ることもできる。これは、本明細書に一般的に記載されるように式(I)で示される化合物に変換することができる。

## 【0064】

$Z^1$  および  $Z^2$  が両方 N である式 (I) で示される化合物は、スキーム 6 により調製することができる：

【化 25】

スキーム 6



(a) クロロギ酸クロライド (b) アンモニア (c) Boc-グリシン (d) HCl

【0065】

化合物 (1) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15 (24), 5446 - 5449) を、クロロギ酸クロライドでのアシル化により (2) に変換し、ついで、アンモニアで処理して (4) を得る。別法として、(1) を、Boc-グリシンとカップリングさせて (3) に変換し、ついで、酸脱保護により (4) を得る。ついで、化合物 (4) を、スキーム 5 の化合物 (5) の変換と類似の方法で式 (I) で示される化合物に変換する。

【0066】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、A および  $R^5$  の相互変換は慣用的である。保護されていてもよいヒドロキシ基を含む化合物において、分子の他の部分に影響を与えることなく除去することができる適当な慣用的なヒドロキシ保護基は、アシルおよびアルキルシリル基を含む。N-保護基は、慣用的な方法により除去することができる。

【0067】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  基の相互変換は、慣用的に、式 (I) で示される化合物において行うことができる。例えば、 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  メトキシは、リチウムおよびジフエニルホスフィン ( Ireland, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 7829 に記載の一般法) または HBr により、 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  ヒドロキシに変換することができる。ハライドのような脱離基を有する適当なアルキル誘導体を有するヒドロキシ基のアルキル化により、 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  置換アルコキシを得る。 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  ハロ、例えばプロモは、N,N-ジメチルホルムアミド中のシアノ化銅 (I) で処理することにより、シアノに変換することができる。 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  カルボキシは、 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  シアノの慣用的な加水分解により得ることができ、カルボキシは、慣用的な還元によりヒドロキシメチルに変換することができる。

【0068】

式  $HA-N(R^{20})R^{21}$  で示される化合物は公知の化合物であり、または公知の化合物と類似の方法で調製することができる、例えば、WO 2004 / 035569、WO 2004 / 089947、WO 02 / 08224、WO 02 / 50061、WO 02 / 56882、WO 02 / 96907、WO 2003087098、WO 2003010138、WO 2003064421、WO 2003064431、WO 2004002992、WO 2004002490、WO 2004014361、WO 2004041210、WO 2004096982、WO 2002050036、WO 2004058144、WO 2004087145、WO 2003082835、WO 2002026723、WO

10

20

30

40

50

0 6 0 0 2 0 4 7 および WO 0 6 0 1 4 5 8 0、WO 0 6 1 3 4 3 7 8、WO 0 6 1 3 7  
4 8 5、WO 0 7 0 1 6 6 1 0、WO 0 7 0 8 1 5 9 7、WO 0 7 0 7 1 9 3 6、WO 0  
7 1 1 5 9 4 7、WO 0 7 1 1 8 1 3 0、WO 0 7 1 2 2 2 5 8、WO 0 8 0 0 6 6 4 8  
、WO 0 8 0 0 3 6 9 0 および WO 0 8 0 0 9 7 0 0 を参照。

**【 0 0 6 9 】**

式(I)で示される化合物の調製についてのさらなる詳細は実施例に示す。

**【 0 0 7 0 】**

本発明による抗菌化合物は、他の抗菌化合物 / 抗結核剤化合物と同様に、ヒトまたは獣医薬としての使用に都合のよいいずれの方法によって、投与のために製剤化されてもよい。  
10

**【 0 0 7 1 】**

本発明の医薬組成物は、いずれの経路による投与のために処方することができ、経口、局所または非経口の使用に適した形態であるものを含み、ヒトを含む哺乳動物の結核を含む細菌感染症の治療に使用してもよい。

**【 0 0 7 2 】**

組成物は、錠剤、カプセル、散剤、顆粒、トローチ、坐剤、クリームまたは、経口または滅菌非経口溶液または懸濁液のような液体製剤の形態であってもよい。

**【 0 0 7 3 】**

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏、クリームもしくはローション、眼用軟膏および点眼もしくは点耳剤、含浸包帯およびエアロゾールとして提供してもよく、保存剤、薬剤の浸透を補助する溶媒、軟膏およびクリーム中の皮膚軟化剤のような適切な標準的な添加剤を含んでもよい。  
20

**【 0 0 7 4 】**

また製剤は、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のような、適合する標準的な担体を含んでもよい。そのような担体は、製剤の約1% ~ 約98%まで存在してもよい。より一般的には、これらは製剤の約80%までを形成するであろう。

**【 0 0 7 5 】**

経口投与用の錠剤およびカプセルは、単位投与剤形であってもよく、結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントもしくはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン；打錠潤滑剤、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もしくはシリカ；崩壊剤、例えば、ジャガイモデンプン；または許容される湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、のような標準的な賦形剤を含んでもよい。錠剤は、通常の薬務において周知の方法によって被覆されていてもよい。経口用液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態であってもよく、使用前に水または適当なビヒクルでもどす乾燥製剤として提供してもよい。そのような液体製剤は、懸濁化剤、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、カルボキシメチセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルもしくは硬化食用油、乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレイン酸エステル、もしくはアカシア；非水性ビヒクル（食用油を含んでいてもよい）、例えばアーモンド油、グリセリンのような油性エステル、プロピレングリコール、もしくはエチルアルコール；保存料、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルもしくはソルビン酸、および、所望により、標準的な香料または着色料のような、標準的な添加剤を含んでもよい。  
30  
40

**【 0 0 7 6 】**

座剤は、標準的な坐剤基剤、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドを含むであろう。

**【 0 0 7 7 】**

非経口投与のための液体単位剤形は、化合物および滅菌ビヒクル、好ましくは水、を利  
50

用して調製される。化合物を、使用するビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクル中に懸濁または溶解することができる。溶液の調製において、化合物を注射のための水に溶解し、滅菌濾過し、その後、適当なバイアルまたはアンプルに充填して、密封する。

#### 【0078】

有利には、局所麻酔剤、保存料および緩衝剤のような薬剤をビヒクル中に溶解することができる。安定性強化のため、組成物は真空化で水分が除去され、バイアルに充填した後冷凍される。ついで、凍結乾燥粉末をバイアル中に密閉し、注射のための水の入った添付のバイアルを供給し、使用前に液体にもどしてもよい。非経口の懸濁液は化合物がビヒクル中に溶解の代わりに懸濁していることおよびろ過による滅菌ができないことを除いて、実質的に同じ方法で調製する。化合物は、滅菌ビヒクルに懸濁する前に、エチレンオキシドに曝露することにより滅菌することができる。有利には、化合物の均一な分布を促進するため、界面活性剤または湿潤剤が組成物に含まれる。10

#### 【0079】

組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%から、好ましくは10~60重量%の活性物質を含んでもよい。組成物が単位用量を含む場合、各々の単位は、好ましくは、50~1000mgの活性成分を含有するであろう。成人の治療に用いられる投与量は、好ましくは、1日あたり100~3000mg、例えば、投与経路および頻度に応じて1日あたり1500mgであろう。そのような投与量は、1日あたり約1.5~約50mg/kgに相当する。適切には、投与量は1日あたり5~30mg/kgである。

#### 【0080】

式(I)で示される化合物は、本発明の組成物中にある唯一の治療剤であってもよく、または、他の抗結核化合物を含む抗菌剤と組み合わせてもよい。他の抗菌剤が-ラクタムである場合、-ラクタマーゼ阻害剤を用いてもよい。20

#### 【0081】

式(I)で示される化合物は、グラム-陰性およびグラム-陽性の生物の両方を含む広範囲の生物に起因する細菌感染、例えば上気道および/または下気道感染症、皮膚および軟組織感染症および/または尿路感染症の治療に使用することができる。式(I)で示される化合物はまた、Mycobacterium tuberculosisにより引き起こされる結核の治療に用いることができる。いくつかの式(I)で示される化合物は、1つ以上の生物に対して活性であり得る。これは、本明細書に記載の方法により測定することができる。30

#### 【0082】

以下の実施例は、式(I)で示される特定の化合物の調製および種々のMycobacterium tuberculosisを含む細菌性生物に対する式(I)で示される特定の化合物の活性を説明する。

#### 【実施例】

#### 【0083】

##### 実施例および実験例

##### 一般

##### 実施例における略語:

M S = 質量スペクトル

E S = エレクトロスプレー質量分析

L C M S / L C - M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

r t = 室温

R f = 保持因子

#### 【0084】

ある種の試薬もまた、本明細書において省略される。TFAはトリフルオロ酢酸を意味し、THFはテトラヒドロフランを意味し、Pd/Cは炭素担持パラジウム触媒を意味し、DCMはジクロロメタンを意味し、MeOHはメタノールを意味し、DMFはジメチル

10

20

30

40

50

ホルムアミドを意味し、E t O A cは酢酸エチルを意味し、D D Qは2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノンを意味し、N a B H ( O A c )<sub>3</sub>はトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを意味し、P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub>はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を意味する。

#### 【0085】

プロトン核磁気共鳴(<sup>1</sup>H NMR)スペクトルは400または250MHzで記録し、化学シフトは、内部標準テトラメチルシラン(TMS)からの百万分率で示す。NMRデータの略号は、以下の通りである：s = シングレット、d = ダブレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、dd = ダブレットダブレット、dt = ダブレットトリプレット、td = トリプレットダブレット、app = 見かけ、br = プロード。<sup>10</sup> Jは、Hertzで測定したNMRカップリング定数を意味する。C D C l<sub>3</sub>は重クロロホルムであり、C D<sub>3</sub>ODは三重メタノールである。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。すべての温度は摂氏で報告する。

#### 【0086】

M P - カルボネットは、微細孔トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカルボネット(Argonaut Technologies)を意味する。Amberlyst(登録商標)A 21は、アルキルアミン官能基を有する弱塩基性大網状樹脂であり、Rohm & Haas Co.の登録商標である。

#### 【0087】

A D mix アルファは、オスミウムカリウム(K<sub>2</sub>O s O<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O)(0.52g), (3a, 9R, 3', 'a, 4', 'b, 9', 'R)-9, 9' - [1, 4 - フタルラジンジイルビス(オキシ)]ビス[6' - (メチルオキシ)-10, 11 - ジヒドロシンコナン][(DHQ)<sub>2</sub>PHAL](5.52g)を混合し、ついで、フェリシアン化カリウム[K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>](700g)および粉末炭酸カリウム(294g)を添加することにより調製する。この混合物を30分間混合機で攪拌する。これにより、約1kgのAD mix アルファが得られ、Aldrichから市販されている。<sup>20</sup> K. Barry Sharplessら、J. Org. Chem., 1992, 57(10), 2771を参照。AD mix ベータは、(9S, 9', 'S)-9, 9' - [1, 4 - フタラジンジイルビス(オキシ)]ビス[6' - (メチルオキシ)-10, 11 - ジヒドロシンコナン][(DHQD)<sub>2</sub>PHAL]から製造される対応する混合物である。<sup>30</sup> AD mix アルファ/beta混合物に言及される場合、これはアルファおよびベータmixの1:1混合物を意味する。

#### 【0088】

Celite(登録商標)は、酸洗浄珪藻土シリカからなる濾過補助剤であり、Manville Corp., Denver, Coloradoの商標である。

SCXカートリッジは、Varian, USAにより提供される強力チオノ交換樹脂(ベンゼンスルホン酸)を含むイオンカラムである。

#### 【0089】

Chiralpak IAおよびChiralpak AS-Hは、ポリサッカライド基材キラルHPLCカラム(Chiral Technologies Inc.)である。Chiralpak AS-Hカラムは、5 μmシリカでコートされたアミローストリス[(S)-アルファ-メチルベンジルカルバメート]を含む。<sup>40</sup> Chiralpak IAカラムは、アミローストリス(3, 5 - ジメチルフェニルカルバメート)で固定化した分取カラム用シリカ(5 μm粒度, 21mm ID × 250mm L)を含む。Chiralpak ADおよびAD-Hカラムは、アミローストリス(3, 5 - ジメチルフェニルカルバメート)でコートされた分取カラム用シリカ(5 μm粒度, AD-Hおよび10 μm粒度 AD, 21mm ID × 250mm L; 20 μM粒度 AD, 101mm ID × 250mm L)を含む(Chiral Technologies USA)。測定した保持時間は、測定した保持時間は、クロマトグラフィー法の正確な条件に依存する。下記実施例において示される場合、溶出の順番を示す。<sup>50</sup>

Kromasil 5ミクロン C-18カラム(21mm×250mm)は、5ミクロン細孔にシリカゲルに結合したオクタデシルシランを含む。

**【0090】**

当業者であれば、他の調製物の一般的方法と類似の方法で、または他の調製方法により実施される調製に対する言及は、時間、温度、後処理条件、試薬量等のわずかな変化などの操作条件の変化を包含していてもよいことを認識するであろう。

**【0091】**

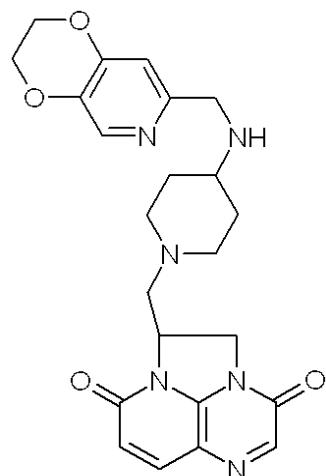
水素化リチウム、水素化アルミニウムリチウム、ジ-イソブチルアルミニウムハイドライド、水素化ナトリウム、ボロヒドリドナトリウムを含む水素化金属に関する反応は、アルゴン雰囲気下または他の不活性ガス雰囲気下で行った。

10

**【0092】**

実施例1 1-( {4-[ (2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ペペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン二塩酸塩

**【化26】**



20

(a) 6-クロロ-3-ニトロ-N-2-プロパン-1-イル-2-ピリジンアミン Schmid, Sら、合成(2005), (18), 3107-3118の方法を就職して調製した。2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(8.0g、41.45mmol)の無水ジクロロメタン(180ml)を-15にアルゴン雰囲気下で冷却した。トリエチルアミン(6.0ml、43mmol)を加え、ついで、アリルアミン(3.23ml、43mmol)を少量ずつで3時間にわたって温度を-15に保持しながら加えた。反応混合物を一晩攪拌し、この間に室温に加温した。反応混合物を0.2M水性クエン酸(100ml)で処理し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100ml)で洗浄し、疎水性フリットを通して、蒸発させて黄色油を得、ヘキサン中0~50%酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィーに付して、黄色固体(7.49g、85%)を得た。

30

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>C<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として計算値213, MS(E<sup>+</sup>)m/z214, 216(MH<sup>+</sup>)

40

**【0093】**

(b) 3-(プロモメチル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オン

Schmid, Sら、合成(2005), (18), 3107-3118の改法によりこれを調製した。A 6-クロロ-3-ニトロ-N-2-プロパン-1-イル-2-ピリジンアミン(20g、93.6mmol)のクロロベンゼン(500ml)中溶液を、クロロベンゼン(100ml)中臭素含有溶液(4.75ml、92.7mmol)を滴下して4.5時間にわたって、必要に応じて温度を<26に冷却しながら加えた。粘性懸濁液を室温にて18時間攪拌し、ヘキサン(200ml)で希釈し、ついで、反応混合物をヘキサン(1000ml)に注いだ。15分後、橙色沈殿を濾過により回収し、ヘキサン

50

(250ml)で洗浄して、26.6gの橙色固体(3-(プロモメチル)-5-クロロ-8-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-1-イウムプロマイド)を得た。この中間体を45分にわたって加え、すぐに攪拌溶液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1000ml)および酢酸エチル(500ml)を加えた。明赤色混合物を1時間攪拌し、酢酸エチル(200ml)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(200ml)で洗浄し、有機抽出物を合し、乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発させて、生成物を褐色固体として得た(18.3g、40%6-プロモ-3-(プロモメチル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オン含有)。

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として計算値273, MS(ES+)m/z 274, 276(MH<sup>+</sup>) 10

#### 【0094】

(c) 1,1-ジメチルエチル {1-[ (8-ニトロ-5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート

3-(プロモメチル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オンおよび6-プロモ-3-(プロモメチル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オン(18.2g)の3:2混合物の懸濁液を、1,1-ジメチルエチル 4-ピペリジニルカルバメート(26.6g、132.8mmol)のアセトニトリル(900ml)中溶液、ついで、ピリジン(10.7ml、132mmol)で処理した。混合物をアルゴン雰囲気下60°で17時間攪拌し、ついで、70°で2時間加熱し、冷却し、蒸発させて、約半分の容量にした。粘性黄色沈殿濾過により除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を蒸発させて乾燥し、残渣をクロロホルム(500ml)および水(200ml)間で分配した。不溶性の物質を濾過により除去し、クロロホルム(100ml)で洗浄した。濾液中の層を分離し、水層をクロロホルム(200ml)で洗浄した。合した有機抽出物を疎水性フリットを通して、蒸発させて、暗い黄色ガムを得、これをヘキサン中0~100%酢酸エチル、ついで、酢酸エチル中0~30%メタノールで溶出するクロマトグラフィーに付して、黄色固体(10.98g)を得た。 20

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>として計算値393, MS(ES+)m/z 394(MH<sup>+</sup>) 30

#### 【0095】

(d) 1,1-ジメチルエチル {1-[ (3,8-ジオキソ-1,2,5a,8b-テトラヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-1-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルボネート

1,1-ジメチルエチル {1-[ (8-ニトロ-5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート(2.0g、5.08mmol)および無水炭酸カリウム(700mg、5.06mmol)の無水アルコール(150ml)中溶液を、C担持10%Pd(1g)の存在下常圧で4時間水素化した。反応物をKieselguhrで濾過し、エタノール(100ml)で洗浄し、暗紫色混合物をすぐに無水炭酸カリウム(1.4g、10mmol)およびプロモ酢酸エチル(550ul、4.95mmol)により反応させ、室温にて20時間攪拌し、ついで、60°で30分間加熱した。45分後、さらに、0.25mlのプロモ酢酸エチルを加え、60°で1.5時間加熱した。0.25mlのプロモ酢酸エチルを加え、反応物を再び60°で1時間加熱した。反応物をKieselguhrで濾過し、蒸発させて、乾燥した。混合物をクロロホルムで共沸させ、ついで、ヘキサン中0~100%酢酸エチル、ついで、酢酸エチル中0~20%メタノールで溶出するクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル中0~50%メタノールで溶出して第2の精製をして暗色ガムを得た(37mg、1.6%)。 40

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として計算値401, MS(ES+)m/z 402(MH<sup>+</sup>)

#### 【0096】

(e) 1 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 a , 8 b - テトラヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン  
 1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [ (3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 a , 8 b - テトラヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル) メチル] - 4 - ピペリジニル } カルバメート (37 mg、0.092 mmol) の無水ジクロロメタン (2 ml) 中溶液を、TFA (1 ml) で処理し、室温にて1時間攪拌し、蒸発させて、乾燥し、無水ジクロロメタンで混合し、蒸発させて暗色ガムを得た。これを、1 : 1 ジクロロメタン : メタノール (10 ml) 中に溶解し、MP - カルボネート樹脂 (600 mg) で処理し、1.5時間攪拌した。反応物を濾過し、樹脂を、1 : 1 ジクロロメタン : メタノール (30 ml) で洗浄し、濾液を蒸発させて乾燥した。メタノール ~ 2 N メタノール性アンモニア勾配で溶出する 5 g SCX カラムで精製して、生成物をガムとして得た。さらにジエチルエーテルから蒸発させて、生成物を褐色固体として得た (22.8 mg、82%)。

$C_{15}H_{19}N_5O_2$  として計算値 301, MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0097】

(f) 標題化合物

1 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 a , 8 b - テトラヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン (22.8 mg、0.0757 mmol) の無水ジクロロメタン (3 ml) および無水メタノール (0.6 ml) 中溶液を、2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボアルデヒド (12.5 mg、0.076 mmol) (合成に関しては、WO 2004058144 実施例 2 (c) または WO 03/087098 実施例 19 (d) を参照) で処理し、アルゴン雰囲気下で15分間処理し、ついで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (48 mg、0.226 mmol) で処理し、室温にて17時間攪拌した。ついで、反応物を 2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボアルデヒド (2 mg) およびトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (10 mg) で処理し、混合物を4時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 ml) で処理し、10分間攪拌した。層を分離し、水層を 9 : 1 ジクロロメタン : メタノール (2 × 10 ml) で洗浄した。合した有機抽出物を、疎水性フリットに通し、蒸発させて褐色ガムを得、ジクロロメタン中 0 ~ 30% メタノールで溶出するクロマトグラフィーに付して、標題化合物の遊離塩基を黄色ガムとして得た (20.6 mg、60%)。

$C_{23}H_{26}N_6O_4$  として計算値 450, MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) 1.38 - 1.54 (2H, m), 1.83 - 1.93 (2H, m), 2.19 - 2.36 (2H, m), 2.54 - 2.73 (3H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.09 - 3.15 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.26 - 4.61 (6H, m), 4.96 - 5.05 (1H, m), 6.33 (1H, d), 6.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.87 (1H, s) および 8.10 (1H, s) および 8.10 (1H, s)

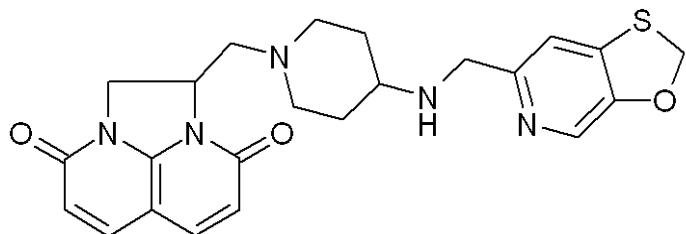
標題化合物の遊離塩基を無水ジクロロメタン (2 ml) および無水メタノール (0.5 ml) に溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M の HCl (0.5 ml) で処理した。ジエチルエーテルを加え (5 ml) 、懸濁液を冷却した。遠心分離した後、溶媒を除去し、固体を乾燥して、標題化合物を褐色固体として得た (23.5 mg)。

$C_{23}H_{26}N_6O_4$  として計算値 450, MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0098】

実施例 2 1 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩

## 【化27】



(a) N - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド  
 6 - クロロ - 2 - ピリジンアミン (13 . 776 g、107 mmol) のトルエン (100 ml) およびトリエチルアミン (16 . 28 ml、118 mmol) 中溶液を、アルゴン雰囲気下 50 度で、2 , 2 - ジメチルプロパノイルクロライド (13 . 81 ml、112 mmol) で処理した。反応物を 50 度で 4 時間攪拌し、ついで、室温で 18 時間攪拌した。2 M の HCl (200 ml) を加え、混合物をジエチルエーテル (3 × 500 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥し ( $MgSO_4$ ) 、濾過し、蒸発させて、生成物を褐色固体として得た (21 . 005 g、92 %)。

MS (ES+) m/z 213 / 215 (MH<sup>+</sup>)

## 【0099】

(b) N - (3 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド  
 20

N - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (4 . 83 g、22 . 7 mmol) の THF (40 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下 - 78 度で、n - ブチルリチウム (20 ml、ヘキサン中 2 . 5 M、50 mmol) で 10 分にわたって処理し、ついで、0 度に加温し、0 度で 3 時間攪拌し、ついで、- 78 度に冷却した。ついで、反応物をジブロモエタン (2 . 057 ml、23 . 9 mmol) を滴下して処理し、反応物を室温に加温し、室温で 0 . 5 時間攪拌した。ついで、反応物を水 (5 ml) で処理し、室温で 5 分間攪拌し、水 (500 ml) で処理し、ジエチルエーテル (3 × 500 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥し ( $MgSO_4$ ) 、濾過し、蒸発させ、残渣クロマトグラフィー (0 - 25 % 酢酸エチル : ヘキサン) に付して、生成物を黄色固体として得た (3 . 489 g、53 %)。

MS (ES+) m/z 291 / 293 / 295 (MH<sup>+</sup>)

## 【0100】

(c) N - (3 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチル - N - 2 - プロパン - 1 - イルプロパンアミド

N - (3 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (2 . 305 g、7 . 907 mmol) の DMF (40 ml) 中溶液に、アルゴン雰囲気下 0 度で、水素化ナトリウム (0 . 696 g、17 . 395 mmol) で処理し、ついで、室温で 0 . 25 時間攪拌し、ついで、室温で 0 . 25 時間攪拌し、ついで、ヨウ化アリル (1 . 61 ml、17 . 395 mmol) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。ついで、反応物を水 (10 ml) で処理し、濃縮して、約 5 ml にし、さらに水 (200 ml) で処理し、DCM (3 × 200 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥し ( $MgSO_4$ ) 、濾過し、蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (0 - 20 % 酢酸エチル : ヘキサン) に付して、生成物を黄色油として得、これを固体化して、灰白色固体として得た (5 . 324 g、67 %)。

MS (ES+) m/z 331 / 333 / 335 (MH<sup>+</sup>)

## 【0101】

(d) N - [3 - プロモ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 2 , 2 - ジメチル - N - 2 - プロパン - 1 - イルプロパンアミド

N - (3 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチル - N - 2 - プロパン - 1 - イルプロパンアミド (12 . 388 g、37 . 370 mmol) のメタノール  
 40 50

(100ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、ナトリウムメトキシド溶液(メタノール中25%w/v、17.76g、82.212mmol)で処理し、42時間加熱還流した。ついで、反応物を冷却し、水(500ml)で処理し、ジエチルエーテル(3×200ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて、生成物を得た(10.918g、89%)。

MS (ES+) m/z 327 / 329 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0102】

(e) N - [3 - プロモ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド

N - [3 - プロモ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 2 - ジメチル - N - 2 - プロパン - 1 - イルプロパンアミド(1.246g、3.81mmol)のtert - ブタノール(40ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、水(40ml)で処理し、ついで、AD-mix (2.86g)およびAD-mix (2.86g)で処理し、室温で18時間攪拌した。ついで、反応物を飽和硫酸ナトリウム(40ml)で処理し、10分間攪拌し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×100ml)。有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて、tert - ブタノール残渣を含有する粗生成物(1.728g、126%)を得た。

MS (ES+) m/z 361 / 363 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0103】

(f) N - [3 - プロモ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 2 - ジメチル - N - [(2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル] プロパンアミド

N - [3 - プロモ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド(7.628g、21.130mmol)のDCM(100ml)およびピリジン(3.407ml、42.26mmol)中溶液を、アルゴン雰囲気下 - 78°で、トリホスゲン(6.27g、21.130mmol)のDCM(20ml)中溶液で5分にわたって処理し、ついで、反応物を室温に加温し、室温で30分間攪拌した。ついで、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200ml)で注意深く処理し、DCM(3×200ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、クロマトグラフィー(0 - 50%酢酸エチル：ヘキサン)に付して、生成物を白色固体として得た(5.722g、70%)。

MS (ES+) m/z 387 / 389 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0104】

(g) プチル (2E) - 3 - [2 - { (2, 2 - ジメチルプロパノイル) [(2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル] アミノ} - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] - 2 - プロパノエート

N - [3 - プロモ - 6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 2 - ジメチル - N - [(2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル] プロパンアミド(5.722g、14.722mmol)、Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(151mg、0.296mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(135mg、0.149mmol)の1, 4 - ジオキサン(40ml)中混合物を、N, N' - ジシクロヘキシルメチルアミン(3.48ml、16.265mmol)およびn - アクリル酸ブチル(2.54ml、17.743mmol)で処理し、ついで、混合物を80°で1時間加熱した。ついで、反応物を冷却し、水(200ml)で処理し、DCM(3×200ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、クロマトグラフィー(0 - 50%酢酸エチル：ヘキサン)に付して、生成物を黄色油として得た(6.156g、96%)。

MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0105】

(h) ブチル 3 - [2 - { (2, 2 - ジメチルプロパノイル) [(2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル] アミノ} - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] プロパノエート

10

20

30

40

50

ブチル (2E)-3-[2-{(2,2-ジメチルプロパノイル)[(2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]アミノ}-6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-2-プロパノエート (6.156 g, 14.184 mmol) のエタノール (200 ml) 中溶液を、炭素担持パラジウム (10%ペースト、1.23 g) で処理し、ついで、混合物を、1気圧の水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。ついで、反応混合物を、Celiteのパッドで濾過し、さらにエタノール (200 ml) で抽出した。有機濾液を蒸発させて、生成物を黄色油として得た (6.065 g, 98%)。

MS (ES+) m/z 437 (MH<sup>+</sup>)

【0106】

(i) 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン 10

ブチル 3-[2-{(2,2-ジメチルプロパノイル)[(2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]アミノ}-6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]プロパノエート (6.065 g, 13.911 mmol) のメタノール (100 ml) 中溶液を、濃HCl (12 M, 50 ml) で処理し、ついで、48時間加熱した。ついで、反応混合物を濃縮して、約50 mlとし、炭酸カリウムで中和し、20%メタノール/DCMで抽出した (3 × 100 ml)。有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて、粗生成物を黄色油として得た (2.325 g, 66%)。

MS (ES+) m/z 279 (MH<sup>+</sup>)

【0107】 20

(j) 7-(メチルオキシ)-1-(2-オキシラニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (2.325 g, 9.226 mmol) のDCM (40 ml) およびトリエチルアミン (1.915 ml, 13.839 mmol) 中溶液を、アルゴン雰囲気下0°で、メタンスルホニルクロライド (0.714 ml, 9.226 mmol) で処理し、0°で0.5時間攪拌した。ついで、反応混合物を水 (100 ml) で処理し、DCM (3 × 100 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。ついで、残渣をメタノール (50 ml) 中に溶解し、炭酸カリウム (6.366 g, 46.130 mmol) で処理し、室温で15分間攪拌した。ついで、反応混合物を水 (100 ml) で処理し、DCM (3 × 200 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、クロマトグラフィー (0-100%酢酸エチル:ヘキサン) に付して、生成物を黄色油として得た (428 mg, 20%)。 30

MS (ES+) m/z 235 (MH<sup>+</sup>)

【0108】

(k) 1,1-ジメチルエチル {1-[2-ヒドロキシ-3-[7-(メチルオキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-ピペリジニル}カルバメート

7-(メチルオキシ)-1-(2-オキシラニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (428 mg, 1.829 mmol) および1,1-ジメチルエチル 4-ピペリジニルカルバメート (366 mg, 1.829 mmol) のDMF (2 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下120°で1時間加熱した。ついで、混合物を蒸発させ、クロマトグラフィー (0-10%メタノール/DCM) に付して、生成物を黄色油として得た (301 mg, 38%)。 40

MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>)

【0109】

(l) 1,1-ジメチルエチル {1-[4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート

1,1-ジメチルエチル {1-[2-ヒドロキシ-3-[7-(メチルオキシ)-2-

10

20

30

30

40

50

- オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] プロピル } - 4 - ピペリジニル ) カルバメート ( 301 m g 、 0 . 694 m m o l ) のクロロホルム ( 10 m l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 24 m l 、 1 . 735 m m o l ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、無水メタンスルホン酸 ( 242 m g 、 1 . 388 m m o l ) で処理し、2時間加熱した。ついで、反応混合物を蒸発させ、アセトニトリル ( 10 m l ) 中に溶解し、ヨウ化ナトリウム ( 520 m g 、 3 . 47 m m o l ) で処理し、80 で 0 . 25 時間加熱した。ついで混合物を冷却し、蒸発させ、ついで、水 ( 200 m l ) で処理し、20%メタノール / D C M で抽出した ( 3 × 200 m l ) 。有機抽出物を乾燥し ( M g S O 4 ) 、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 10%メタノール / D C M ) に付して、生成物を橙色油として得た ( 194 m g 、 70% ) 。

MS ( E S + ) m / z 403 ( M H + )

#### 【 0110 】

( m ) 1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート

1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H , 7 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート ( 194 m g 、 0 . 0 . 483 m m o l ) ( 301 m g 、 0 . 694 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m l ) 中溶液を、 D D Q ( 164 m g 、 0 . 724 m m o l ) で処理し、 60 で 24 時間攪拌した。さらに、 D D Q ( 164 m g 、 0 . 724 m m o l ) を加え、反応物をさらに 2 時間攪拌した。ついで、反応物を 5%炭酸カリウム水溶液 ( 100 m l ) で処理し、 20%メタノール / D C M で抽出した ( 3 × 200 m l ) 。有機抽出物を乾燥し ( M g S O 4 ) 、蒸発させて、生成物を橙色油として得た ( 159 m g 、 82% ) 。

MS ( E S + ) m / z 401 ( M H + )

#### 【 0111 】

( n ) 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオンニ塩酸塩

1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート ( 159 m g 、 0 . 398 m m o l ) のクロロホルム ( 2 m l ) およびメタノール ( 2 m l ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、 1 , 4 - ジオキサン中 4 M の H C l ( 2 m l ) で処理し、室温で 0 . 5 時間攪拌した。ついで、反応物を乾燥し、蒸発させて、生成物を黄色固体として得た ( 138 m g 、 93% ) 。

MS ( E S + ) m / z 301 ( M H + )

#### 【 0112 】

( o ) 標題化合物

1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオンニ塩酸塩 ( 49 m g 、 0 . 131 m m o l ) の D C M ( 2 m l ) およびメタノール ( 0 . 1 m l ) 中混合物を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン ( 58 μ l 、 0 . 419 m m o l ) で処理し、室温で 0 . 25 時間攪拌し、ついで、 [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、 WO 2004058144 実施例 6 1 を参照 ) ( 22 m g 、 0 . 131 m m o l ) を加えた。ついで、混合物を室温で 1 時間攪拌し、 N a B H ( O A c ) 3 ( 56 m g 、 0 . 262 m m o l ) を加えた。反応物を室温でさらに 0 . 5 時間攪拌し、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 20 m l ) を加えた。混合物を 20%メタノール / D C M で抽出した ( 3 × 100 m l ) 。有機抽出物を乾燥し ( M g S O 4 ) 、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 20%メタノール / D C M ) に付して、生成物を透明油として得た ( 28 m g 、 47% ) 。

MS ( E S + ) m / z 452 ( M H + )

10

20

30

40

50

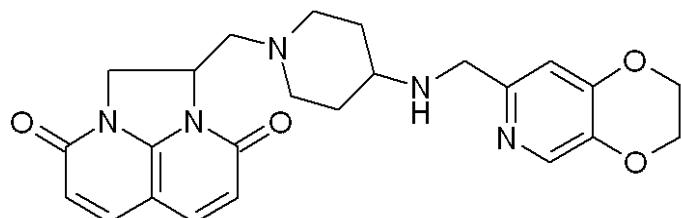
H ( C D C l<sub>3</sub>, 4 0 0 M H z ) 1 . 3 8 - 1 . 4 8 ( 2 H , m ) , 1 . 7 8 - 1 . 9 5 ( 2 H , m ) , 2 . 1 5 - 2 . 3 7 ( 2 H , m ) 2 . 4 5 - 2 . 6 0 ( 1 H , m ) , 2 . 6 1 - 2 . 7 2 ( 2 H , m ) , 2 . 9 2 - 3 . 0 2 ( 1 H , m ) , 3 . 0 5 - 3 . 1 2 ( 1 H , m ) , 3 . 8 3 ( 2 H , s ) , 4 . 3 2 - 4 . 4 2 ( 1 H , m ) , 4 . 5 2 - 4 . 6 1 ( 1 H , m ) , 4 . 9 6 - 5 . 0 5 ( 1 H , m ) , 5 . 7 4 ( 2 H , s ) , 6 . 2 2 - 6 . 3 2 ( 2 H , m ) , 7 . 2 0 ( 1 H , s ) , 7 . 4 5 - 7 . 5 2 ( 2 H , m ) , 7 . 9 9 ( 1 H , s )

メタノールおよびクロロホルム中の標題化合物の遊離塩基を、当量の 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 塩化水素を添加し、ついで、蒸発させて乾燥することにより塩酸塩に変換した。

## 【 0 1 1 3 】

実施例 3 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩

## 【 化 2 8 】



10

20

方法 A

1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン二塩酸塩 ( 3 6 m g 、 0 . 0 9 6 5 m m o l ) ( 調製に関しては、実施例 2 ( n ) を参照 ) の D C M ( 2 m l ) およびメタノール ( 0 . 1 m l ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン ( 4 3 μ l 、 0 . 3 0 9 m m o l ) で処理し、室温で 0 . 2 5 時間攪拌し、ついで、 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - カルボキシアルデヒド ( 合成に関しては、 W O 2 0 0 4 0 5 8 1 4 4 実施例 2 ( c ) または W O 0 3 / 0 8 7 0 9 8 実施例 1 9 ( d ) を参照 ) ( 1 6 m g 、 0 . 0 9 6 5 m m o l ) で処理した。ついで、混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、 N a B H ( O A c )<sub>3</sub> ( 4 1 m g 、 0 . 1 9 3 m m o l ) を加えた。反応物を室温でさらに 0 . 5 時間攪拌し、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 0 m l ) を添加した。混合物を 2 0 % メタノール / D C M で抽出した ( 3 × 1 0 0 m l ) 。有機抽出物を乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> ) 、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 2 0 % メタノール / D C M ) に付して、標題化合物の遊離塩基を透明油として得た ( 2 4 m g 、 5 5 % ) 。

M S ( E S + ) m / z 4 5 0 ( M H<sup>+</sup> )

H ( C D C l<sub>3</sub>, 4 0 0 M H z ) 1 . 3 0 - 1 . 5 0 ( 2 H , m ) , 1 . 8 0 - 1 . 9 2 ( 2 H , m ) , 2 . 1 9 - 2 . 3 5 ( 2 H , m ) 2 . 4 9 - 2 . 7 2 ( 3 H , m ) , 2 . 9 2 - 3 . 0 2 ( 1 H , m ) , 3 . 0 7 - 3 . 1 3 ( 1 H , m ) , 3 . 8 1 ( 2 H , s ) , 4 . 2 2 - 4 . 5 1 ( 5 H , m ) 4 . 5 2 - 4 . 6 0 ( 1 H , m ) , 4 . 9 6 - 5 . 0 4 ( 1 H , m ) , 6 . 2 2 - 6 . 3 2 ( 2 H , m ) , 6 . 8 1 ( 1 H , s ) , 7 . 4 5 - 7 . 5 3 ( 2 H , m ) , 8 . 0 4 ( 1 H , s )

メタノールおよびクロロホルム中の標題化合物の遊離塩基を、当量の 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 塩化水素を添加し、ついで、蒸発させて乾燥することにより塩酸塩に変換した。

## 【 0 1 1 4 】

方法 B

( a ) 2 - プロモ - 3 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] プロパン酸

ラセミ O - ( フェニルメチル ) セリン ( 5 g 、 2 5 . 6 m m o l ) および臭化カリウム

30

40

50

(10.7 g、89.6 mmol) を氷冷 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.5 N) 中に溶解し、水 (30 ml) 中硝酸ナトリウム (2.65 g) で 50 分にわたって処理した (反応温度を < 4 に維持した)。ついで、反応物を 0° で 45 分間攪拌し、ついで、室温で 1 時間攪拌し、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合した有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、生成物を黄色油として得た (6 g、90 %)。

MS (ES+) m/z 259 / 261 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0115】

(b) メチル 2 - プロモ - 3 - [ (フェニルメチル) オキシ ] プロパノエート  
2 - プロモ - 3 - [ (フェニルメチル) オキシ ] プロパン酸 (6 g、23.2 mmol) のメタノール (40 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、塩化チオニル (1.7 ml、23.2 mmol) で処理し、ついで、反応物を室温で 3 時間攪拌し、ついで、蒸発させて、生成物を黄色油として得た (6.3 g、99 %)。

MS (ES+) m/z 273 / 275 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0116】

(c) メチル 2 - [ 4 - ((2,3 -ジヒドロ [ 1,4 ] ジオキシノ [ 2,3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル) { [ (1,1 -ジメチルエチル) オキシ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] - 3 - [ (フェニルメチル) オキシ ] プロパノエート  
1,1 -ジメチルエチル (2,3 -ジヒドロ [ 1,4 ] ジオキシノ [ 2,3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル) 4 - ピペリジニルカルバメート (1.087 g、3.11 mmol) (合成に関しては、WO 2004 / 058144 実施例 99 (h) を参照)、メチル 2 - プロモ - 3 - [ (フェニルメチル) オキシ ] プロパノエート (1.0 g、3.66 mmol) および炭酸カリウム (0.860 g、6.22 mmol) の DMF (50 ml) 中混合物を、80° に加熱し、アルゴン雰囲気下で 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。水層を DCM で抽出し (5 × 100 ml)、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、0 - 100% EtOAc / 40 - 60 石油エーテルで溶出するクロマトグラフィーに付した。適當なフラクションを合し、減圧下で蒸発させた。ついで、残渣を DCM (50 ml) 中に溶解し、水 (20 ml) で洗浄した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で蒸発させて、生成物 (618 mg、35 % 収率) を得た。

MS (ES+) m/z 542 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0117】

(d) 1,1 -ジメチルエチル (2,3 -ジヒドロ [ 1,4 ] ジオキシノ [ 2,3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル) [ 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - { [ (フェニルメチル) オキシ ] メチル } エチル ) - 4 - ピペリジニル ] カルバメート  
メチル 2 - [ 4 - ((2,3 -ジヒドロ [ 1,4 ] ジオキシノ [ 2,3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル) { [ (1,1 -ジメチルエチル) オキシ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] - 3 - [ (フェニルメチル) オキシ ] プロパノエート (618 mg、1.141 mmol) の乾燥 THF (8 ml) 中溶液に、Ar 雰囲気下 -78° で、LiAlH<sub>4</sub> (1.312 ml、1.312 mmol) を滴下した。反応混合物を約 -10° に 2 時間にわたって加温した。ついで、混合物を 0° で 2 時間攪拌し、ついで、水 (0.1 ml)、ついで水酸化ナトリウム (0.18 ml、0.360 mmol)、ついで水 (0.2 ml) を添加した。ついで、混合物をさらに 2 時間室温で攪拌した。得られた混合物を濾過し、THF (100 ml) で洗浄した。合した濾液および洗浄液を減圧下で蒸発させて、生成物を得た (0.519 g、89 % 収率)。

MS (ES+) m/z 514 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0118】

(e) 1,1 -ジメチルエチル [ 1 - (2 - クロロ - 1 - { [ (フェニルメチル) オキシ ] メチル } エチル ) - 4 - ピペリジニル ] (2,3 -ジヒドロ [ 1,4 ] ジオキシノ [ 2,3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル) カルバメート

10

20

30

40

50

1, 1 - ジメチルエチル (2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - { [(フェニルメチル) オキシ] メチル} エチル) - 4 - ピペリジニル] カルバメート (150 mg, 0.292 mmol) およびトリエチルアミン (0.049 ml, 0.350 mmol) の DCM (5 ml) 中溶液を 0 度で、メタンスルホニルクロライド (0.025 ml, 0.321 mmol) で処理した。溶液を室温に加温し、この温度で 1 時間攪拌した。さらに、0.2 当量のトリエチルアミンおよび 0.4 当量のメタンスルホニルクロライドを加え、反応物を 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM (20 ml) で希釈し、水 (2 ml) で処理した。水層を DCM (50 ml) で再び抽出した。有機層を合し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗生成物 (101 mg, 65%) を得、これをさらに精製することなく用いた。  
10

MS (ES+) m/z 532 / 534 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0119】

(f) 1, 1 - ジメチルエチル (2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) [1 - (2 - [7 - (メチルオキシ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - イル] - 1 - { [(フェニルメチル) オキシ] メチル} エチル) - 4 - ピペリジニル] カルバメート

方法 1 : 1, 1 - ジメチルエチル [1 - (2 - クロロ - 1 - { [(フェニルメチル) オキシ] メチル} エチル) - 4 - ピペリジニル] (2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) カルバメート (101 mg, 0.190 mmol) の DMF (10 ml) 中溶液を、7 - (メチルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オンのナトリウム塩 (33.8 mg, 0.190 mmol) の DMF 中溶液 (10 ml) (水素化ナトリウム (9.11 mg, 0.228 mmol) を 7 - (メチルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン (33.8 mg, 0.190 mmol) に添加して調製した (調製に関しては、実施例 5 (e) を参照) の DMF (10 ml) 中溶液に加えた。溶液を、アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。ついで、60 度に加熱し、Ar 雰囲気下この温度で 1 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、さらに当量の水素化ナトリウム (9.11 mg, 0.228 mmol) を、アルゴン雰囲気下で攪拌しながら加えた。反応物を室温で 72 時間攪拌した。  
20

#### 【0120】

方法 2 : 1, 1 - ジメチルエチル [1 - (2 - クロロ - 1 - { [(フェニルメチル) オキシ] メチル} エチル) - 4 - ピペリジニル] (2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) カルバメート (343 mg, 0.645 mmol) の DMF (10 ml) 中溶液を、7 - (メチルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オンのナトリウム塩 (138 mg, 0.774 mmol) (水素化ナトリウム (60%, 38.7 mg, 0.967 mmol) を 7 - (メチルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン (138 mg, 0.774 mmol) の DMF (10 ml) 中溶液に添加することにより調製した (調製に関しては、実施例 5 (e) を参照) ) の溶液に滴下した。溶液を一晩アルゴン雰囲気下室温にて攪拌した。  
30

方法 1 および方法 2 からの混合物を合し、DMF 減圧下で除去した。残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および水 (20 ml) で処理し、DCM (3 × 100 ml) で抽出した。合した有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で除去した。粗生成物を、0 - 100% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーに付した。適当なフラクションを合して、生成物の 2 つのバッチ (バッチ 1 : 167 mg, 38%) および (バッチ 2 : 低純度、78 mg, 18%) を得た。  
40

MS (ES+) m/z 674 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0121】

(g) 1, 1 - ジメチルエチル (2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 -

50

c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - { [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] メチル } エチル ) - 4 - ピペリジニル ] カルバメート

1 , 1 - ジメチルエチル ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) [ 1 - ( 2 - [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] - 1 - { [ ( フェニルメチル ) オキシ ] メチル } エチル ) - 4 - ピペリジニル ] カルバメート ( 167 mg 、 0 . 248 mmol ) のエタノール ( 20 ml ) 中溶液を、 1 気圧の水素雰囲気下で約 9 日間水素化した。反応物をセライトにより濾過し、エタノールで洗浄した。合した濾液および洗浄液を減圧下で蒸発させて、生成物を得た ( 162 mg 、 91 % ) 。  
10

MS ( ES+ ) m/z 584 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0122 】

( h ) 1 , 1 - ジメチルエチル ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H , 7 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート

1 , 1 - ジメチルエチル ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - { [ 7 - ( メチルオキシ ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 ( 2 H ) - イル ] メチル } エチル ) - 4 - ピペリジニル ] カルバメート ( 162 mg 、 0 . 278 mmol ) の DCM ( 10 ml ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下で 0 度に冷却し、トリエチルアミン ( 0 . 046 ml 、 0 . 333 mmol ) およびメタンスルホニルクロライド ( 0 . 026 ml 、 0 . 333 mmol ) で処理した。反応物を室温に加温し、この温度で 1 時間攪拌した。さらに、 1 . 2 当量のトリエチルアミン ( 0 . 046 ml 、 0 . 333 mmol ) およびメタンスルホニルクロライド ( 0 . 026 ml 、 0 . 333 mmol ) を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。さらに、 1 . 2 当量のトリエチルアミン ( 0 . 046 ml 、 0 . 333 mmol ) およびメタンスルホニルクロライド ( 0 . 026 ml 、 0 . 333 mmol ) を加え、溶液を 50 度に 6 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 ml ) を加え、水相を 20 % MeOH / DCM で抽出した ( 3 × 100 ml ) 。有機相を合し、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を 0 - 15 % MeOH / DCM で溶出するクロマトグラフィーに付した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、生成物を得た ( 80 mg 、 48 % ) 。  
20

MS ( ES+ ) m/z 552 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0123 】

( i ) 1 , 1 - ジメチルエチル ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート

1 , 1 - ジメチルエチル ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) { 1 - [ ( 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H , 7 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート ( 80 mg 、 0 . 145 mmol ) および DDQ ( 49 . 4 mg 、 0 . 218 mmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 ml ) 中溶液を、 120 度で 2 時間攪拌した。さらに、 0 . 5 当量の DDQ ( 17 mg ) を加え、溶液をさらに 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 10 ml ) で処理した。水層を 20 % MeOH / DCM ( 3 × 100 ml ) で抽出した。有機層を合し、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た ( 64 mg 、 83 % ) 。  
40

MS ( ES+ ) m/z 550 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0124 】

( j ) 標題化合物  
50

1, 1 - ジメチルエチル (2, 3 - ジヒドロ [1, 4]ジオキシノ[2, 3 - c]ピリジン - 7 - イルメチル) {1 - [(4, 9 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 1 - イル)メチル] - 4 - ピペリジニル}カルバメート (64mg, 0.116mmol) in DCM (2ml) および HCl の 1, 4 - ジオキサン中溶液 (0.291ml, 1.164mmol) を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、イオン交換カラムに加え、MeOH (20ml)、ついで、2MのMeOH中NH<sub>3</sub> (15ml) で溶出して、標題化合物の遊離塩基 (34mg, 65%)を得た。

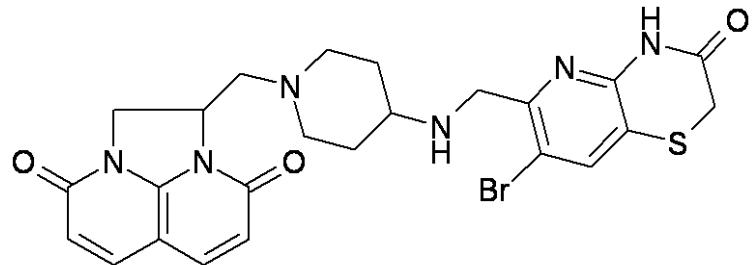
<sup>1</sup>H NMR および LC - MS は、実施例 3 A の生成物と同じであった。

標題生成物の遊離塩基を、DCM (2ml) 中に溶解し、エーテル中 1 当量の 1M の HCl で処理することにより HCl 塩に変換した。溶媒を減圧下で除去して、標題塩酸塩を得た。

#### 【0125】

実施例 4 1 - [(4 - [(7 - プロモ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル)アミノ] - 1 - ピペリジニル]メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン塩酸塩 1

#### 【化29】



1 - [(4 - アミノ - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン二塩酸塩 (51mg, 0.136mmol) (調製に関しては、実施例 2 (n) を参照) の DCM (2ml) およびメタノール (0.1ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン (60μl, 0.438mmol) で処理し、室温で 0.25 時間攪拌し、ついで、7 - プロモ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボキシアルデヒド (合成に関しては、WO 2002056882 実施例 33 (e) を参照) (37mg, 0.136mmol) を加えた。ついで、混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (86mg, 0.408mmol) を添加した。反応物を室温でさらに 0.5 時間攪拌し、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えた。混合物を 20% メタノール / DCM で抽出した (3 × 100ml)。有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、クロマトグラフィー (0 - 20% メタノール / DCM) に付して、標題化合物の遊離塩基を透明油として得た (36mg, 48%)。

MS (ES+) m/z 558 (MH<sup>+</sup>)

H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 1.32 - 1.51 (2H, m), 1.81 - 2.00 (2H, m), 2.20 - 2.41 (2H, m) 2.50 - 2.75 (3H, m), 2.93 - 3.03 (1H, m), 3.04 - 3.15 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.32 - 4.41 (1H, m) 4.52 - 4.61 (1H, m), 4.98 - 5.04 (1H, m), 6.22 - 6.32 (2H, m), 7.48 - 7.51 (2H, m), 7.75 (1H, s)

メタノールおよびクロロホルム中の遊離塩基を、1, 4 - ジオキサン中 1 当量の 4M 塩化水素を加え、ついで、蒸発させて乾燥することにより標題塩酸塩に変換した。

#### 【0126】

10

20

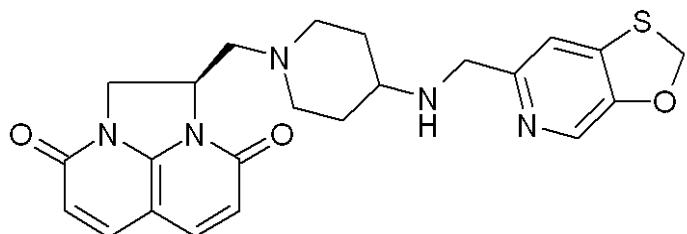
30

40

50

実施例 5 A (1R)-1-[{4-[(1,3-オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩

## 【化30】



10

(a) 2,2-ジメチル-N-[6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル]プロパンアミド

トリメチルアセトアミド(18.08g、178.744mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(68.823g、211.242mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.488g、1.625mmol)およびキサントホス(4,5-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)(1.880g、3.249mmol)の乾燥脱気1,4-ジオキサン(800ml)中混合物を、アルゴン雰囲気下で、0.25時間超音波処理し、ついで、2-クロロ-6-(メチルオキシ)ピリジン(19.32ml、162.494mmol)で処理した。ついで、混合物を24時間加熱還流した。混合物を蒸発させ、水(1L)で処理し、3×DCM(1L、ついで、2×500ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、クロマトグラフィー(50-100%DCM/40-60石油エーテル、ついで、0-5%メタノール/DCM)に付して、標題化合物を黄色固体として得た(25.191g、121.111mmol、75%)。純粋でないフラクションを再びカラムに付して(上記のように溶出)、さらに生成物(4.990g、23.990mmol、15%)を得た。総収率90%。

MS(ES+)m/z 209(MH<sup>+</sup>, 100%)。

## 【0127】

(b) N-[3-ブロモ-6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド

2,2-ジメチル-N-[6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル]プロパンアミド(55.011g、264.467mmol)のTHF(450ml)中溶液を、内部温度計を備えた1Lの三ツ口フラスコにおいて、アルゴン雰囲気下で、-78に冷却し、n-ブチルリチウム(232ml、581.847mmol)で15分にわたって処理し、ついで、0に加温し、0で7時間攪拌した。ついで、混合物を-78に再び冷却し、1,2-ジブロモエタン(27.3ml、317mmol)で10分間処理し、ついで、溶液を室温に加温し、室温にて30分間攪拌し、この間に、すべての形成した固体が再び溶解した。ガスがこの段階で発生したので、フラスコの口の1つにガスバブラーを取り付けた。ついで、水(100ml)を10分にわたって注意深く加えた。さらに、水(500ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(3×500ml)で抽出した。ついで、合した有機溶媒を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。ついで、これを暖酢酸エチル(100ml)中に溶解し、冷凍庫に一晩置いた。結晶化して得られた固体を濾過し、氷冷ジエチルエーテル(20ml)で洗浄し、減圧下で乾燥して、生成物を白色固体として得た(45.660g、159.011mmol、60%収率)。濾液を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(0-25%酢酸エチル/40-60石油エーテル)に付して、出発物質(7.264g、34.9mmol)を回収し、生成物を白色固体として得た(8.038g、27.992mmol、10%収率)。再結晶およびシリカクロマトグラフィーにより得た生成物を、NMRおよびLC-MSにより同定して合した。

20

30

40

50

M S ( E S + ) m / z 2 8 7 / 2 8 9 ( M H <sup>+</sup> , 1 0 0 % )。

【 0 1 2 8 】

( c ) プチル ( 2 E ) - 3 - [ 2 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) アミノ ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] - 2 - プロパノエート

N - [ 3 - プロモ - 6 - ( メチルオキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( 7 8 . 7 8 3 g 、 2 7 4 mm o l ) 、 ビス ( トリ - t - プチルホスфин ) パラジウム ( 0 ) ( 1 g 、 1 . 9 5 7 mm o l ) およびトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 8 9 2 g 、 0 . 9 7 4 mm o l ) の乾燥脱気 1 , 4 - ジオキサン ( 6 0 0 m l ) 中混合物を、 n - アクリル酸プチル ( 4 7 . 1 m l 、 3 2 9 mm o l ) およびジシクロヘキシリルメチルアミン ( 6 4 . 5 m l 、 3 0 2 mm o l ) で処理した。ついで、反応混合物を 8 0 度4時間加熱し、ついで、 1 2 0 度3時間加熱した。ついで、反応物を蒸発させ、水 ( 1 0 0 0 m l ) を加え、混合物をジエチルエーテル ( 3 × 5 0 0 m l ) で抽出した。ついで、合した有機溶媒を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。ついで、これを D C M ( 3 0 0 m l ) 中に溶解し、クロマトグラフィー ( 1 0 - 3 0 % 酢酸エチル : 4 0 - 6 0 石油エーテル ) に付し、ついで、減圧下で乾燥して、生成物を白色固体として得た ( 8 7 . 4 1 2 g 、 9 5 % ) 。 10

M S ( E S + ) m / z 3 3 5 ( M H <sup>+</sup> , 1 0 0 % )。

【 0 1 2 9 】

( d ) プチル 3 - [ 2 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) アミノ ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] プロパノエート

プチル ( 2 E ) - 3 - [ 2 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) アミノ ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] - 2 - プロパノエート ( 4 3 . 7 0 6 g 、 1 3 1 mm o l ) のエタノール ( 4 5 0 m l ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、炭素担持パラジウム ( 5 . 0 g 、 4 7 . 0 mm o l ) で処理し、ついで、1気圧の水素雰囲気下室温で90時間攪拌した。ついで、反応混合物を K i e s e l g u h r の薄層パッドで濾過し、生成物をさらにエタノール ( 2 0 0 m l ) で洗浄した。ついで、溶媒を蒸発させて、生成物を黄色油として得た ( 4 3 . 5 4 9 、 9 9 % ) 。 20

M S ( E S + ) m / z 3 3 7 ( M H <sup>+</sup> , 1 0 0 % )。

【 0 1 3 0 】

( e ) 7 - ( メチルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

プチル 3 - [ 2 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) アミノ ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] プロパノエート ( 8 6 . 0 1 g 、 2 5 6 mm o l ) の塩酸 ( 5 0 0 m l 、 3 0 0 0 mm o l ) ( 6 M 水溶液 ) 中混合物を、 8 0 度6時間加熱した。反応物を冷却し、水 ( 5 0 0 m l ) で処理し、 5 L の三角フラスコに移し、固体炭酸カリウム ( 約 2 5 0 g 必要 ) で注意深く中和した ( 多くの発泡が見られた ) 。ついで、混合物を 2 0 % M e O H / D C M ( 3 × 5 0 0 m l ) で抽出した。ついで、合した有機溶媒を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させて、粗生成物を黄色固体として得た ( 3 5 . 8 4 g 、 7 9 % ) 。 30

M S ( E S + ) m / z 1 7 9 ( M H <sup>+</sup> , 1 0 0 % )。

【 0 1 3 1 】

( f ) 7 - ( メチルオキシ ) - 1 - [ ( 2 R ) - 2 - オキシラニルメチル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン

7 - ( メチルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 . 9 7 4 g 、 2 7 . 9 mm o l ) の D M F ( 1 0 0 m l ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下 0 度、水素化ナトリウム ( 6 0 % 、 1 . 3 4 0 g 、 3 3 . 5 mm o l ) で処理し、 0 度20分間攪拌した。ついで、反応混合物を ( 2 S ) - 2 - オキシラニルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホネート ( 7 . 6 0 g 、 2 9 . 3 mm o l ) で処理し、 0 度攪拌し、ついで、室温に加温し、室温で1時間攪拌した。ついで、水 ( 5 m l ) を加えた。反応液を蒸発させ、飽和重炭酸塩水溶液 ( 5 0 0 m l ) を加え、混合物を D C M で抽出した ( 3 40

で 2 0 分間攪拌した。ついで、反応混合物を ( 2 S ) - 2 - オキシラニルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホネート ( 7 . 6 0 g 、 2 9 . 3 mm o l ) で処理し、 0 度攪拌し、ついで、室温に加温し、室温で1時間攪拌した。ついで、水 ( 5 m l ) を加えた。反応液を蒸発させ、飽和重炭酸塩水溶液 ( 5 0 0 m l ) を加え、混合物を D C M で抽出した ( 3 50

$\times 500\text{m}\ell$ )。ついで、合した有機溶媒を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。

$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z 235 (\text{MH}^+, 100\%)$

【0132】

(g) (1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン  
7-(メチルオキシ)-1-[ (2R)-2-オキシラニルメチル]-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.167g、4.98mmol)のDMF(20mL)中溶液を、アルゴン雰囲気下、120<sup>10</sup>に6時間加熱した。ついで、反応物を蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、生成物を橙色固体として得た(339mg、31%)。

$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z 221 (\text{MH}^+, 100\%)$ 。

別法として、反応物をマイクロ波を用いて160<sup>20</sup>で40分間加熱することができる。

【0133】

(h) 1,1-ジメチルエチル (1-{[(2R)-4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバメート  
(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(1.909g、8.67mmol)のDCM(100mL)中溶液を、アルゴン雰囲気下0<sup>20</sup>で、トリエチルアミン(1.450mL、10.40mmol)、ついで、メタンスルホニルクロライド(0.743mL、9.54mmol)で処理し、ついで、室温に加温し、室温で1時間攪拌した。ついで、反応混合物を飽和重炭酸塩水溶液(100mL)で処理し、混合物をDCMで抽出した(2×100mL)。ついで、合した有機溶媒を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて、粗中間体[(2S)-4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル]メチルメタンスルホネートを得た。これを乾燥アセトニトリル(100mL)中に溶解し、ついで、ピリジン(1.402mL、17.34mmol)および1,1-ジメチルエチル-4-ピペリジニルカルバメート(3.47g、17.34mmol)で処理し、70<sup>30</sup>で20時間加熱した。20時間後、さらに1,1-ジメチルエチル-4-ピペリジニルカルバメート(3.47g、17.34mmol)およびピリジン(1.402mL、17.34mmol)を加え、温度を還流温度(加熱は95<sup>30</sup>で止まった)にし、反応物をこの温度でさらに4時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (200mL)を加え、混合物をDCMで抽出した(3×200mL)。ついで、合した有機溶媒を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて、粗生成物を固体として得た。

$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z 403 (\text{MH}^+, 100\%)$

【0134】

(i) 1,1-ジメチルエチル (1-{[(1R)-4,9-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-1-イル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバメート  
1,1-ジメチルエチル (1-{[(2R)-4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバメート(5.710g、14.19mmol)<sup>40</sup>の1,4-ジオキサン(50mL)中溶液を、室温でDDQ(4.83g、21.28mmol)で処理し、ついで、120<sup>40</sup>で1時間加熱した。ついで、反応物を室温に冷却した。反応混合物を飽和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(5%、1000mL)で処理し、DCM(3×500mL)で抽出した。ついで、合した有機溶媒を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて、粗生成物を固体として得た。反応を、さらにカルバメート(2.889g、7.18mmol)のDDQ(2.444g、10.77mmol)含有1,4-ジオキサン(50mL)中溶液を用いて繰り返した。上記のように反応を行い、処理し、合し<sup>50</sup>

た残渣を、クロマトグラフィー(0 - 100%酢酸エチル: 40 - 60石油エーテル、ついで、0 - 20%メタノール: 酢酸エチル)に付して、生成物を褐色固体として得た(1.532g)。

MS (ES+) m/z 401 (MH<sup>+</sup>, 100%)

【0135】

(j) (1R)-1-[((4-アミノ-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩

1,1-ジメチルエチル (1-{[(1R)-4,9-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-1-イル]メチル}-4-ペペリジニル)カルバメート (1.532g, 3.83mmol) のクロロホルム (20ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、1,4-ジオキサン中4MのHC1 (10ml, 40.0mmol) で処理し、室温で0.25時間攪拌した。メタノール (20ml) を加え、反応物をさらに0.25時間攪拌した。ついで、反応物を蒸発させ、ジエチルエーテルでトリチュレートした (20ml)。固体を減圧下で乾燥して、純粋でない生成物を褐色固体として得た (1.443g, 101%)。

MS (ES+) m/z 301 (MH<sup>+</sup>, 100%)

一般法(実施例5(a)-(j))により得られた1-[((4-アミノ-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩を、キラルHPLC (Chiralpak AS-H (5ミクロン)) で分析し、Rと推定される単一のエナンチオマーであることがわかった。

【0136】

(k) 標題化合物

(1R)-1-[((4-アミノ-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(純粋でない生成物) (575mg, 1.540mmol) のクロロホルム (20ml) およびメタノール (1ml) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン (0.644ml, 4.62mmol) で処理し、室温で0.25時間攪拌した。ついで、溶液を [1,3] オキサチオロ [5,4-c] ピリジン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144 実施例61を参照) (258mg, 1.540mmol) で処理し、さらに0.5時間攪拌した。ついで、溶液をNaBH(OAc)<sub>3</sub> (979mg, 4.62mmol) で処理し、室温で0.5時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100ml) で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した (3×200ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た (574mg, 1.273mmol, 83%)。

H(CDCI<sub>3</sub>, 250MHz) 1.25-1.45 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, dd), 3.85 (2H, s), 4.30-4.40 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 5.75 (2H, s), 6.25 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 8.00 (1H, s)

MS (ES+) m/z 452 (MH<sup>+</sup>)

DCM/MeOH 2:1 (15ml) 中の遊離塩基を、ジエチルエーテル中の1MのHC1で処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ塩酸塩を得た。

【0137】

実施例5B (1R)-1-(4-[(1,3]オキサチオロ [5,4-c] ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4

10

20

30

40

50

H, 9 H - イミダゾ [ 1, 2, 3 - i j ] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオンベンゾエート

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( [ 1, 3 ] オキサチオロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H, 9 H - イミダゾ [ 1, 2, 3 - i j ] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオンをメタノール中に溶解し、安息香酸（1当量）で処理した。濃縮し、ジエチルエーテルで処理し、溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物を安息香酸塩として得た。

【 0 1 3 8 】

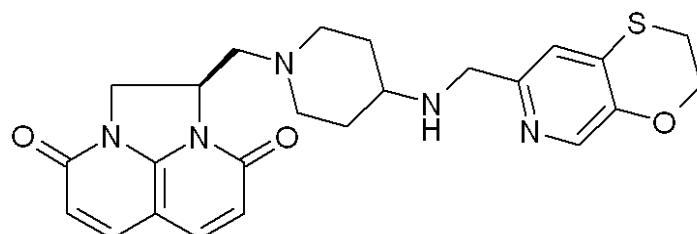
実施例 5 C ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( [ 1, 3 ] オキサチオロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H, 9 H - イミダゾ [ 1, 2, 3 - i j ] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオンジ - トリフルオロアセテート

溶出液〔水中 10% MeCN (0.1% TFA を含有)〕中の ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( [ 1, 3 ] オキサチオロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H, 8 H - 2 a, 5, 8 a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオン塩酸塩を、分取逆層HPLCカラムに付した。生成物含有フラクションを合し、濃縮し、濃縮物を凍結乾燥した。生成物を粘性白色泡体として単離し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>とデシケートに入れた（週末の間）。

【 0 1 3 9 】

実施例 6 A ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2, 3 - ジヒドロ [ 1, 4 ] オキサチイノ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H, 9 H - イミダゾ [ 1, 2, 3 - i j ] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン塩酸塩

【 化 3 1 】



( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H, 9 H - イミダゾ [ 1, 2, 3 - i j ] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオンニ塩酸塩 ( 511 mg, 1.369 mmol ) ( 調製に関しては、実施例 5 ( j ) を参照 ) のクロロホルム ( 20 ml ) およびメタノール ( 1 ml ) 中懸濁液は、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン ( 0.572 ml, 4.11 mmol ) で処理し、室温で 0.25 時間攪拌した。ついで、溶液を 2, 3 - ジヒドロ [ 1, 4 ] オキサチイノ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 7 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、WO2004058144、実施例 6 0 を参照 ) ( 248 mg, 1.369 mmol ) で処理し、さらに 0.5 時間攪拌した。ついで、溶液を NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 870 mg, 4.11 mmol ) で処理し、室温で 0.5 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 100 ml ) で処理し、20% メタノール / DCM で抽出した ( 3 × 200 ml ) 。合した有機抽出物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 20% メタノール / DCM ) に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た ( 499 mg, 78% ) 。

MS ( ESI+ ) m/z 466 ( MH<sup>+</sup> )

H ( CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz ) 1.21 - 1.48 ( 2 H, m ), 1.72 - 1.92 ( 2 H, m ), 2.12 - 2.39 ( 2 H, m ), 2.41 - 2.78 ( 3 H, m ), 2.89 - 3.22 ( 4 H, m ), 3.78 ( 2 H, s ), 4.28 - 4.48 ( 3 H, m ), 4.50 - 4.61 ( 1 H, m ), 4.96 - 5.04 ( 1 H, m ), 6.19 - 6.32 ( 2 H, m ), 7.01 ( 1 H, s ), 7.42 - 7.53 ( 2 H, m ), 8.0

10

20

30

40

50

0 ( 1 H , s )

D C M / M e O H 2 : 1 中の遊離塩基 ( 1 5 m l ) を 1 当量のジエチルエーテル中の 1 M の H C 1 で処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ塩酸塩を得た。

【 0 1 4 0 】

実施例 6 B ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオンをメタノール中に溶解し、安息香酸 ( 1 当量 ) で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物を安息香酸塩として得た。 10

【 0 1 4 1 】

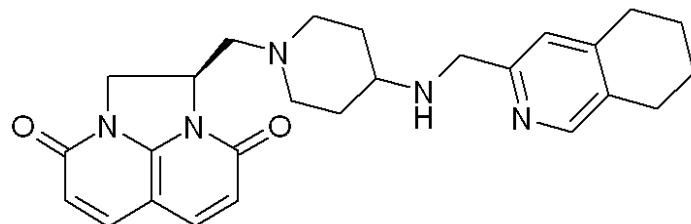
実施例 6 C ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオンジトリフルオロ口酢酸塩

( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオ口 [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩を、0 . 1 % T F A を含有する水中 1 0 % M e C N の分取逆層 H P L C カラムに付した。生成物含有フラクションを合し、濃縮し、濃縮物を凍結乾燥した。生成物 ( ビス - T F A 塩 ) を白色固体として得、ついで、 P 2 O 5 で乾燥させた。 20

【 0 1 4 2 】

実施例 7 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリニルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩

【 化 3 2 】



30

( a ) エチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリンカルボキシレート 1 , 7 - オクタジイン ( 4 . 0 0 m l 、 3 0 . 1 m m o l ) およびシアノギ酸エチル ( 2 . 9 5 m l 、 3 0 . 1 m m o l ) の乾燥脱気 1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 0 m l ) 中の溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、シクロペンタジエニル - コバルト ( I ) - ジカルボニル ( 0 . 8 1 4 g 、 4 . 5 2 m m o l ) で処理し、ついで、 1 8 時間加熱還流した。ついで、反応物を蒸発させ、ルエン ( 1 0 0 m l ) で処理し、再び蒸発させ、 D C M ( 1 0 0 m l ) 中に溶解し、 D C M で溶出する K i e s e l g u h r のショートパッドで濾過し、有機抽出物を蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 1 0 0 % D C M : 4 0 - 6 0 石油エーテル、ついで、 0 - 1 0 % メタノール / D C M ) に付して、生成物を純粋でない褐色油として得た ( 1 . 2 7 g 、 2 1 % ) 。 40

M S ( E S + ) m / z 2 0 6 ( M H + )

【 0 1 4 3 】

( b ) 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリニルメタノール  
エチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリンカルボキシレート ( 1 . 2 7 g 、 6 . 1 9 m m o l ) の T H F ( 5 0 m l ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下 - 7 8 で 50

、 $\text{LiAlH}_4$  (THF中1M溶液、6.19ml、6.19mmol)溶液で処理し、室温に加温した。室温で10分後、水(1ml)、2MのNaOH水溶液(1ml)および水(1ml)を連續して加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。ついで、混合物をKieselguhrのショートパッドで濾過し、THF(50ml)で溶出して、ついで、有機抽出物を蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、生成物を橙色油として得た(0.572g、57%)。

MS(ES+)m/z 164(MH<sup>+</sup>)

#### 【0144】

(c) 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリンカルボアルデヒド  
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリニルメタノール(572mg、3.5 10  
0mmol)の(DCM)(10ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、二酸化マンガン(3.047g、35.0mmol)で処理し、ついで、室温で2時間攪拌した。反応混合物をKieselguhrの薄層パッドで濾過し、DCM(50ml)で溶出し、有機抽出物を蒸発させて、粗生成物を褐色油として得た(435mg、77%)。

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

#### 【0145】

(d) 標題化合物

(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H, 9 H - イミダゾ[1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオンニ塩酸塩(87mg、0.233mmol) (調製に関しては、実施例5(j)を参照)のクロロホルム(5ml)およびメタノール(0.2ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン(97μl、0.699mmol)で処理し、室温で0.25時間攪拌した。ついで、溶液を5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリンカルボアルデヒド(37.6mg、0.233mmol)で処理し、さらに0.5時間攪拌した。溶液をNaBH(OAc)<sub>3</sub>(148mg、0.699mmol)で処理し、室温で0.5時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×200ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た(66mg、64%)。

MS(ES+)m/z 446(MH<sup>+</sup>)

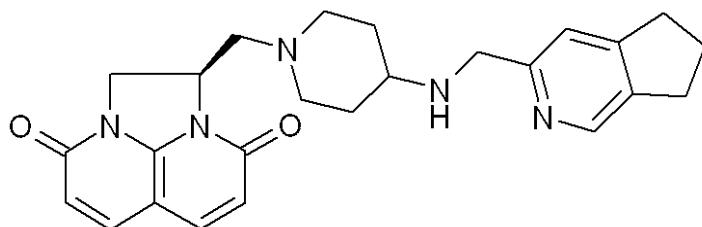
H(CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) 1.22 - 1.51(2H, m), 1.71 - 1.99(7H, m), 2.15 - 2.38(2H, m) 2.45 - 2.82(4H, m), 2.61 - 3.22(4H, m), 3.85(2H, s), 4.29 - 4.42(1H, m) 4.50 - 4.61(1H, m), 4.96 - 5.04(1H, m), 6.18 - 6.32(2H, m), 7.00(1H, s), 7.47 - 7.59(2H, m), 8.21(1H, s)

DCM/MeOH 2 : 1 中の遊離塩基(15ml)を1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ塩酸塩を得た。

#### 【0146】

実施例8 (1R)-1-{ {4 - [(6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[c]ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル} - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H, 9 H - イミダゾ[1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン塩酸塩 40

## 【化33】



(a) エチル 6, 7 -ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート

1, 6 - ヘプタジイン (1.242 ml、10.85 mmol) およびシアノギ酸エチル (1.063 ml、10.85 mmol) の乾燥脱気 1, 4 - ジオキサン (100 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、シクロペンタジエニル - Cobalt (I) - ジカルボニル (0.293 g、1.628 mmol) で処理し、ついで、18時間加熱還流した。ついで、反応物を蒸発させ、トルエン (100 ml) で処理し、再び蒸発させ、DCM (100 ml) 中に溶解し、Kieselguhr のショートパッドで濾過し、DCM で溶出し、有機抽出物を蒸発させ、クロマトグラフィー (0 - 100% DCM: 40 - 60 石油エーテル、ついで、0 - 10% メタノール / DCM) に付して、生成物を純粋でない褐色油として得た (427 mg、21%)。

MS (ES+) m/z 192 (MH<sup>+</sup>)

## 【0147】

(b) 6, 7 -ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - イルメタノールエチル 6, 7 -ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (427 mg、2.233 mmol) の (THF) (20 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下 -78℃ で、LiAlH<sub>4</sub> (1 M in THF) (2.233 ml、2.233 mmol) で処理し、室温に加温した。室温で10分後、水 (1 ml)、2 M の NaOH 水溶液 (1 ml) および水 (1 ml) を連続して加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。ついで、混合物を Kieselguhr のショートパッドで濾過し、THF で溶出し (50 ml)、ついで、有機抽出物を蒸発させ、クロマトグラフィー (0 - 20% メタノール / DCM) に付して、生成物を橙色油として得た (189 mg、57%)。

MS (ES+) m/z 150 (MH<sup>+</sup>)

## 【0148】

(c) 6, 7 -ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - カルボアルデヒド 6, 7 -ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - イルメタノール (189 mg、1.267 mmol) の DCM (10 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、二酸化マンガン (1.101 g、12.67 mmol) で処理し、ついで、室温で2時間攪拌し、Kieselguhr の薄層パッドで濾過し、DCM で溶出し (40 ml)、有機抽出物を蒸発させて、粗生成物を褐色油として得た (110 mg、59%)。

MS (ES+) m/z 148 (MH<sup>+</sup>)

## 【0149】

(d) 標題化合物

(1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル ] - 1, 2 - ジヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオンニ塩酸塩 (82 mg、0.220 mmol) (調製に関しては、実施例5(j)を参照) のクロロホルム (5 ml) およびメタノール (0.2 ml) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン (92 μl、0.659 mmol) で処理し、室温で0.25時間攪拌した。ついで、溶液を 6, 7 -ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ c ] ピリジン - 3 - カルボアルデヒド (32.3 mg、0.220 mmol) で処理し、さらに0.5時間攪拌した。ついで、溶液を NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140 mg、0.659 mmol) で処理し、室温で0.5時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml) で

10

20

30

40

50

処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×200ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た(39mg、41%)。

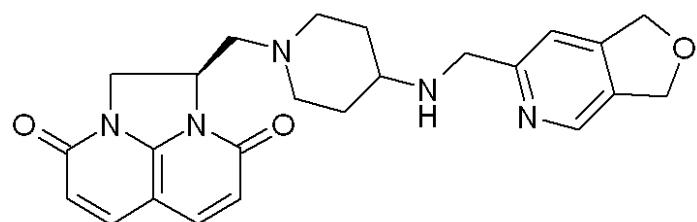
MS (ES+) m/z 432 (MH<sup>+</sup>)

H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) 1.32-1.59 (2H, m), 1.82-2.40 (6H, m) 2.51-2.72 (3H, m), 2.82-3.18 (6H, m), 3.95 (2H, s), 4.31-4.42 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.92-5.08 (1H, m), 6.19-6.32 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.38 (1H, s)

DCM/MeOH 2:1中の遊離塩基(15ml)を1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ塩酸塩を得た。

#### 【0150】

実施例9 (1R)-1-(4-[(1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル)メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩  
【化34】



(a) エチル 1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレートジ-2-プロピン-1-イルエーテル(5.01g、53.2mmol)およびシアノギ酸エチル(5.21ml、53.2mmol)の乾燥脱気1,4-ジオキサン(500ml)中溶液に、アルゴン雰囲気下室温で、シクロヘキサジエニル-コバルト(I)-ジカルボニル(1.437g、7.98mmol)で処理し、ついで、18時間加熱還流した(加熱ブロック温度120℃)。反応液を蒸発させ、トルエン(100ml)で処理し、再び蒸発させ、DCM(100ml)中に溶解し、Kieselguhrのショートパッドで濾過し、DCMで溶出し、有機抽出物を蒸発させ、クロマトグラフィー(0-100% DCM: 40-60石油エーテル、ついで、0-10%メタノール/DCM)で処理して、生成物を純粋でない褐色固体として(0.871g)および純粋でない生成物を黒色油として得(2.684g)、これを再びクロマトグラフィー(0-10-10%メタノール/DCM)に付して、さらに物質を褐色固体として得た(1.261g)。得られた生成物の合計は(2.132g、21%)であった。

MS (ES+) m/z 194 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0151】

(b) 1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-イルメタノールエチル 1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(0.871g、4.51mmol)のTHF(20ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下-78℃で、LiAlH<sub>4</sub>(THF中1M)(4.51ml、4.51mmol)で処理し、室温に加温した。室温で10分後、水(1ml)、2MのNaOH水溶液(1ml)および水(1ml)を連続して加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。ついで、混合物をKieselguhrのショートパッドで濾過し、THFで溶出し(50ml)、ついで、有機抽出物を蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、生成物を橙色油として得た(66mg、10%)。

MS (ES+) m/z 152 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0152】

10

20

30

40

50

(c) 1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド  
 1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-イルメタノール(66mg、0.437mmol)のDCM(5ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、二酸化マンガン(380mg、4.37mmol)で処理し、ついで、室温で2時間攪拌し、Kieselguhrの薄層パッドで濾過し、DCM(40ml)およびメタノール(10ml)で溶出し、有機抽出物を蒸発させて、粗生成物を褐色油として得た(65mg、100%)。

M S ( E S + ) m / z 1 5 0 ( M H + )

【 0 1 5 3 】

( d ) 標題化合物

(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(121mg、0.324mmol)(調製に関しては、実施例5(j)を参照)のクロロホルム(5ml)およびメタノール(0.2ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン(0.136ml、0.972mmol)で処理し、室温で0.25時間攪拌した。ついで、溶液を1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(48.3mg、0.324mmol)で処理し、さらに0.5時間攪拌した。ついで、溶液をNaBH(OAc)<sub>3</sub>(206mg、0.972mmol)で処理し、室温で0.5時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×200ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た(37mg、26%)。

M S ( E S + ) m / z 4 3 4 ( M H + )

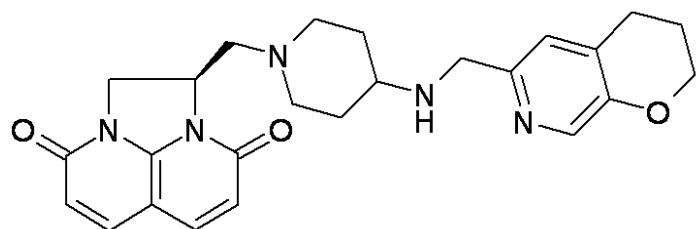
H ( C D C 1<sub>3</sub>, 250 MHz ) 1.21 - 1.52 ( 2 H , m ) , 1.78 - 2.00 ( 2 H , m ) , 2.15 - 2.40 ( 2 H , m ) 2.49 - 3.15 ( 5 H , m ) , 3.95 ( 2 H , s ) , 4.31 - 4.48 ( 1 H , m ) 4.50 - 4.62 ( 1 H , m ) , 4.92 - 5.19 ( 5 H , m ) , 6.19 - 6.32 ( 2 H , m ) , 7.27 ( 1 H , s ) , 7.41 - 7.54 ( 2 H , m ) , 8.45 ( 1 H , s )

D C M / M e O H 2 : 1 中の遊離塩基 ( 1 5 m l ) を 1 当量のジエチルエーテル中の 1 M の H C l で処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ塩を得た。

【 0 1 5 4 】

実施例 10 (1R)-1-( {4-[ (3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-i,j]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩

【化 3 5】



(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(調製に関しては、実施例5(j)を参照)(51mg、0.14mmol)のクロロホルム:メタノール(9:1、3ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン(0.06ml)で処理し、室温で10分間攪拌した。溶液を3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO 2004 058144、実施例126(e)を参照)(21mg、0.133mmol)で処理

し、さらに2時間攪拌した。ついで、溶液をNaBH(OAc)<sub>3</sub>(87mg)で処理し、室温で2時間攪拌した。ついで、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×50ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た(20mg、32%)。

MS(ES+)m/z 448(MH<sup>+</sup>)

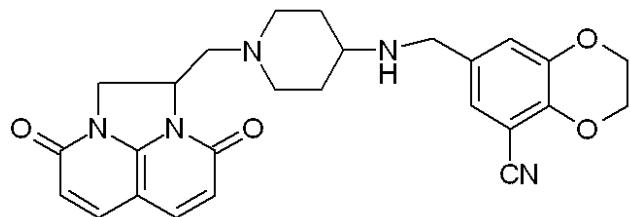
H(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 1.15-1.49(2H, m), 1.61-1.95(2H, m), 1.99-2.09(2H, m) 2.20-2.38(1H, m), 2.45-2.85(6H, m), 2.92-3.02(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.78(2H, s), 4.20(2H, t), 4.30-4.42(1H, m), 4.52-4.61(1H, m), 4.95-5.05(1H, m), 6.23-6.32(2H, m), 7.00(1H, s), 7.47-7.50(2H, m), 8.07(1H, s) 10

DCM中の遊離塩基を1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ塩酸塩を得た。

### 【0155】

実施例11 7-[{1-[{(4,9-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-1-イル)メチル]-4-ピペリジニル}アミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボニトリル塩酸塩(R:Sの2:1混合物) 20

### 【化36】



(a) 1,1-ジメチルエチル {1-[{(2R)-2-ヒドロキシ-3-[7-(メチルオキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-ピペリジニル}カルバメート 30

7-(メチルオキシ)-1-[{(2S)-2-オキシラニルメチル]-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン((2R)-2-オキシラニルメチル3-ニトロベンゼンスルホネートを用いること以外は実施例5(f)の一般法に従って調製した)(3.1g、13.3mmol)および1,1-ジメチルエチル 4-ピペリジニルカルバメート(2.7g、13.3mmol)のDMF(3ml)中混合物を、110度1時間加熱した。ついで、DMFを蒸発させた。粗生成物を、0-10%メタノール/ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を淡黄色固体として得、これはRエナンチオマーと推測された(3.9g; 89%; 90%純度)。 40

MS(ES+)m/z 435(MH<sup>+</sup>)

### 【0156】

(b) 1,1-ジメチルエチル {1-[{(4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート(R:Sの2:1混合物)

1,1-ジメチルエチル {1-[{(2R)-2-ヒドロキシ-3-[7-(メチルオキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}-4-ピペリジニル}カルバメート(3.9g、8.97mmol)のクロロホルム(150ml)およびトリエチルアミン(3.1ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下で、無水メタンスルホン酸(3.1g、17.94mmol)で室温にて処理し、ついで 50

、2.5時間加熱還流した。媒を蒸発させ、残渣をアセトニトリル(150ml)中に溶解し、ヨウ化ナトリウム(6.7g、44.85mmol)で処理し、80℃に加熱した。45分後、アセトニトリルを蒸発させ、残渣を水(250ml)および20%メタノール/ジクロロメタン(250ml)間に分配し；層を分離し、水層を20%メタノール/ジクロロメタン(4×250ml)で抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗を、0-10%メタノール/ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を明橙色泡沫体として得た(1.83g；57%、トリエチルアミン残渣により純粋でない)。水層を蒸発させ、ついで、クロロホルムで処理し；固体を濾過し、クロロホルムを蒸発させて、2.77gの黄色固体を得た。固体をメタノール中に溶解し、メタノールで予め湿らせたSCXカートリッジに充填した。カートリッジをメタノール(50ml)で洗浄し、ついで、メタノール中2Mアンモニア(50ml)で洗浄した。メタノール中2Mアンモニアを蒸発させて、純粋な生成物を白色固体として得た(220mg)(R:Sの2:1混合物と推定される)。

MS(ES+)m/z 403(MH<sup>+</sup>)

#### 【0157】

(c) 1,1-ジメチルエチル {1-[ (4,9-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-1-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート(R:Sの2:1混合物)

1,1-ジメチルエチル {1-[ (4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート(R:Sの2:1混合物)(1.83g、4.55mmol)およびDDQ(1.6g、6.83mmol)の1,4-ジオキサン(100ml)中混合物を、アルゴン雰囲気下60℃で一晩攪拌した。さらにDDQ(1.6g、6.83mmol)を加え、反応物を60℃でさらに1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、5%炭酸カリウム水溶液(600ml)で処理し、20%メタノール/ジクロロメタン(3×500ml)で抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗物質を褐色油として得た。LCMSは、これらがまだ約8%の出発物質を含んでいることを示し、したがって、油をさらに出発物質(220mg)と合し、上記工程の水相から再び回収し、1,4-ジオキサン(100ml)中に溶解し、1当量のDDQで処理し、60℃で1時間加熱した。LCMSは、反応が完了していないことを示したので、0.5gのDDQを加え、反応物を60℃で0.5時間攪拌した。少量の処理により、反応が完了されたことが示されたので、反応物を5%炭酸カリウム水溶液(500ml)で処理し、20%メタノール/ジクロロメタン(2×500ml)で処理した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、生成物を得、明褐色泡沫体として得た(1g、50%)。

MS(ES+)m/z 401(MH<sup>+</sup>)

#### 【0158】

(d) 1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(R:Sの2:1混合物)

1,1-ジメチルエチル {1-[ (4,9-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-1-イル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバメート(R:Sの2:1混合物)(1g、2.5mmol)をクロロホルム(10ml)中に溶解し、1,4-ジオキサン中4MのHCl溶液(10ml)で室温にて処理した。固体が沈殿したので、いくらかのメタノールをこれを溶解するために加えた。1時間後、LCMSは、反応が完了したことを示したので、さらにメタノール、ついで、トルエン(約50ml)を加えてすべての固体を溶解した。すべての溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色固体を得た。固体を100mlのメタノールに溶解し、Amberlyst A21樹脂と1時間攪拌した。ついで、樹脂を濾過し、メタノールを除去し

10

20

30

40

50

て、0.7 g の褐色ガムを得た。ガムをメタノール中に溶解し、予めメタノールで湿らせた S C X カートリッジに充填した。カートリッジをメタノール、ついで、メタノール中 2 M アンモニアで洗浄した。メタノール中 2 M アンモニアを蒸発させて、生成物を明褐色ガムとして得た (0.6 g, 80%)。

M S ( E S + ) m / z 3 0 1 ( M H + )

この一般法により製造した生成物を、キラルHPLC（Chiralpak AS-H（5ミクロン）、移動相として90:10:0.1アセトニトリル:メタノール:イソプロピルアミン）で分析した。異性体比（R:Sと推測）は、約2:1であった。

( 0 1 5 9 )

( e ) 標題化合物

1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ( R : S の 2 : 1 混合物 ) ( 60 mg 、 0.2 mmol ) および 7 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル ( 合成に関しては、 WO 06014580 調製法 13 または WO 2007122258 実施例 31 ( d ) を参照 ) ( 37.8 mg 、 0.2 mmol ) を、ジクロロメタン / メタノール ( 2 / 0.1 ml ) 中に、アルゴン雰囲気下室温にて溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。ついで、 NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 85 mg 、 0.4 mmol ) で処理し、 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム ( 15 ml ) の飽和溶液を加え、水層を 20% メタノール / ジクロロメタンで抽出した ( 3 × 35 ml ) 。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗物質を、 0 - 20% メタノール / ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物の遊離塩基を淡黄色ガムとして得た ( 26 mg 、 27% ) 。

H C D C 1<sub>3</sub>, (250 MHz) 1.15 - 1.45 (m, 2H), 1.53 (bs, 1H), 1.70 - 1.90 (m, 2H), 2.15 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.75 (m, 2H), 2.85 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 3.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.25 - 4.45 (m, 5H), 4.50 - 4.65 (m, 1H), 4.90 - 5.10 (m, 1H), 6.20 - 6.35 (m, 2H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.40 - 7.55 (m, 2H).

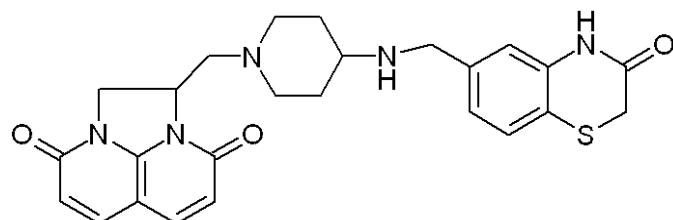
MS (ES+) m/z 474 (MH<sup>+</sup>)

遊離塩基を D C M 中に溶解し、1 当量のジエチルエーテル中の 1 M の H C l で処理することにより標題化合物を調製した。ついで、これを蒸発させて乾燥し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の存在下減圧デシケーター中で乾燥した。

[ 0 1 6 0 ]

実施例 1 2 1 - [ ( 4 - { [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾチアジン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩 ( R : S の 2 : 1 混合物 )

【化 3 7】



1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ( R : S の 2 : 1 混合物 , 調製に関しては、実施例 11 ( d ) を参照 ) ( 60 mg 、 0.2 mmol ) および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾチアジン - 6 - カルボアルデ

ヒド（合成に関しては、WO 2002056882、実施例6(c)を参照）(38.6 mg、0.2 mmol)をジクロロメタン/メタノール(2/0.1 ml)中に、アルゴン雰囲気下室温にて溶解し、室温にて1時間攪拌した。ついで、これをNaBH(OAc)<sub>3</sub>(85 mg、0.4 mmol)で処理し、1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム(20 ml)の飽和溶液を加え、水層を20%メタノール/ジクロロメタンで抽出した(3×35 ml)。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、0-20%メタノール/ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た(37 mg、39%)。

H C D C l<sub>3</sub>, (250 MHz) 1.20-1.45(m, 2H), 1.70-2.15(m, 4H), 2.15-2.40(m, 2H), 2.40-2.75(m, 3H), 2.95(d, 1H), 3.05-3.15(m, 1H), 3.40(s, 2H), 3.76(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 4.50-4.65(m, 1H), 4.90-5.10(m, 1H), 6.20-6.35(m, 2H), 6.85-7.00(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.40-7.60(m, 2H), 8.53(b s, 1H)

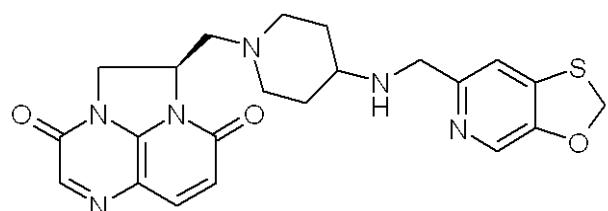
M S ( E S + ) m / z 478 ( M H<sup>+</sup> )

遊離塩基をDCM/MeOH中に溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理することにより標題化合物を調製した。ついで、これを蒸発させて乾燥し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の存在下減圧デシケーター中で4日間乾燥した。

#### 【0161】

実施例13A (1R)-1-[{4-[(1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

#### 【化38】



(a) 6-(メチルオキシ)-3-ニトロ-2-ピリジンアミン  
2-クロロ-6-(メチルオキシ)-3-ニトロピリジン(65.7 g、348 mmol)のメタノール中2Mアンモニア(500 ml、1000 mmol)および水性アンモニア(500 ml、348 mmol)中溶液/懸濁液を、65で18時間攪拌した。反応物を冷却し、固体濾過し、水(2×100 ml)で洗浄した。固体を減圧オープン中40で一晩乾燥して生成物を明黄色固体として得た(52.14 g、NMRによると84%純度、74%)。

M S ( E S + ) m / z 170 ( M H<sup>+</sup> )

#### 【0162】

(b) 6-(メチルオキシ)-2,3-ピリジンジアミン  
6-(メチルオキシ)-3-ニトロ-2-ピリジンアミン(26 g、129 mmol)をエタノール(500 ml)中に、アルゴン雰囲気下室温にて懸濁させ、ついで、炭素担持パラジウム(15 g、14.10 mmol)(10%ペースト)で処理した。版の物を1 atmの水素雰囲気下で一晩水素化した。反応物をセライトパッドで濾過し、パッドをエタノール(500 ml)で洗浄した。エタノールを蒸発させて、生成物を淡色油として得た(20.68 g、わずかに純粋でない)。

M S ( E S + ) m / z 140 ( M H<sup>+</sup> )

#### 【0163】

(c) エチル N-[2-アミノ-6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]グリシネート

10

20

30

40

50

6 - (メチルオキシ) - 2 , 3 - ピリジンジアミン (21.7 g、推定 87% 純度、136 mmol) を、アセトニトリル (500 ml) 中に、アルゴン雰囲気下室温にて溶解し、ついで、炭酸カリウム (24.38 g、176 mmol) およびプロモ酢酸エチル (18.13 ml、163 mmol) を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。アセトニトリルを減圧下で除去した。反応をさらにアセトニトリル (500 ml) 中 6 - (メチルオキシ) - 2 , 3 - ピリジンジアミン (20.68 g、87% 純度、129 mmol) 、炭酸カリウム (23.23 g) およびプロモ酢酸エチル (17.27 g) を用いて繰り返し、反応物を再び室温にて一晩攪拌し、アセトニトリルを減圧下で除去した。残渣を水 (1 L) および酢酸エチル (1 L) 間で分配し、層を分離した。水層をさらに酢酸エチル (1 L) で抽出し、合した有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて、単色油 (6.4 g) を得た。油を DCM (300 ml) で処理し、不溶性不純物を濾過した。DCM 溶液を、800 g シリカカラムに充填し、0 - 2% MeOH / DCM で溶出して、40.6 g の所望の生成物を褐色固体として得た (LCMS および NMR は 75% の所望の生成物と 15% の環化生成物 6 - (メチルオキシ) - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (2H) - オンに一致し、6.4 g の環化生成物 6 - (メチルオキシ) - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (2H) - オンを淡色固体として得た)。

MS (ES+) m/z 226 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0164】

(d) 6 - (メチルオキシ) - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (2H) - オン

エチル N - [2 - アミノ - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] グリシネート (40.6 g、135 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (1 L) 中に、アルゴン雰囲気下室温にて溶解し、カリウム *tert* - プトキシド (15.17 g、135 mmol) で処理した。2 時間後、室温にて飽和 NH<sub>4</sub>Cl (500 ml) を加え、THF を蒸発させた。水 (500 ml) 、ついで、20% MeOH / DCM (1 L) を加え；不溶性物質を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、を減圧オープン中 40° で一晩乾燥して所望の生成物を黄色固体として得た (15.3 g) : LCMS および NMR は生成物に一致した (NMR によると 9% の酸化物質が存在した)。

2つの相を分離漏斗に移し、分離した。水層を 20% MeOH / DCM (2 × 500 ml) で 2 回抽出し、合した有機抽出物を乾燥し、MgSO<sub>4</sub> 濾過し、蒸発させて、褐色固体を得、これを多量のジエチルエーテルで洗浄して、さらなる所望の生成物を淡緑色固体として得た (7.7 g) : LCMS および NMR は生成物に一致した (NMR によると 20% の酸化物質が存在する)。

MS (ES+) m/z 180 (MH<sup>+</sup>)

別法：

エチル N - [2 - アミノ - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] グリシネート (16.2 g、72 mmol) をテトラヒドロフラン (500 ml) 中に溶解し、0 (冰浴冷却) にアルゴン雰囲気下で冷却した。ついで、これをカリウム *tert* - プトキシド (THF 中 1 M、80 ml、80 mmol) で処理した。1.5 時間後、反応物を酢酸 (80 mmol) で処理し、蒸発させて、暗色固体を得た。これを水 (200 ml) でトリチュレートして、濾過し、減圧下で乾燥し (約 13 g、定量的)、これをさらに精製することなく用いた。

#### 【0165】

(e) フェニルメチル 6 - (メチルオキシ) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 1 (2H) - カルボキシレート

6 - (メチルオキシ) - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (2H) - オン (6.35 g、35.4 mmol) の酢酸エチル (600 ml) / 炭酸水素ナトリウム (飽和溶液) (200 ml) 中溶液に、室温にてクロロギ酸ベンジル (5.31 ml、37.2 mmol) を加えた。45 分後、反応が完了した。層を分離し、有機層を硫酸

10

20

30

40

50

マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、所望の生成物を灰白色固体として得た(11g、99%)。

MS (ES+) m/z 314 (MH<sup>+</sup>)

【0166】

(f) フェニルメチル 6 - (メチルオキシ) - 4 - [ (2R) - 2 - オキシラニルメチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b ] ピラジン - 1 (2H) - カルボキシレート

フェニルメチル 6 - (メチルオキシ) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b ] ピラジン - 1 (2H) - カルボキシレート (11g、35.1mmol) を DMF (300ml) 中n、アルゴン雰囲気下室温にて溶解して、黄色溶液を得た。ついで、溶液を氷浴で冷却し、水素化ナトリウム (1.685g、42.1mmol) で処理した。溶液を室温に加温した。20分後、(2S) - 2 - オキシラニルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホネート (9.56g、36.9mmol) を加えた。1時間後、すべての出発物質が消費されたので、反応物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (350ml) で処理し、水層を DCM で抽出した (3 × 400ml)。合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、明褐色油 (16.93g) を得た。生成物を次の工程に粗物質として用いた。

MS (ES+) m/z 370 (MH<sup>+</sup>)

【0167】

(g) フェニルメチル (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 5 - カルボキシレート

フェニルメチル 6 - (メチルオキシ) - 4 - [ (2R) - 2 - オキシラニルメチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b ] ピラジン - 1 (2H) - カルボキシレート (粗、15.93g、推定 32.8mmol) を DMF (250ml) 中に室温にて溶解し、130 で二晩加熱し、120 で一晩加熱した。反応が完了したので、DMF を蒸発させ、残渣を水 / ブライン (350 / 50ml) および DCM (500ml) で処理した。層を分離し、水層を DCM (500ml) で1回以上抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、褐色油を得、これを減圧下で週末の間乾燥した。粗生成物を、0 - 10% メタノール / ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を金色泡沫体として得た (3.6g、30.9%)。

MS (ES+) m/z 356 (MH<sup>+</sup>)

【0168】

(h) (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン

フェニルメチル (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 5 - カルボキシレート (1.6g、4.50mmol) をエタノール (100ml) 中に室温にて溶解し、ついで、炭素担持パラジウム (10%ペースト) (1g、0.940mmol) で処理した。すべてを 1 atm の水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。ついで、反応物をセライトパッドで濾過し、純粋でない物質をさらにエタノールで洗浄した。ついで、生成物を DMF (400ml) で溶出し、DMF を蒸発させて、褐色固体 (780mg) を得た。ついで、固体を 30% MeOH / DCM (150ml) 中に懸濁し、二酸化マンガン (1.174g、13.51mmol) と室温にて 5 時間攪拌し、ついで、Celite のパッドで濾過し、20% メタノール / ジクロロメタン (100ml) で洗浄した。溶媒を蒸発させて、所望の化合物を褐色固体として得た (750mg、76%)。

MS (ES+) m/z 220 (MH<sup>+</sup>)

【0169】

(i) [(1S) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H , 8H - 2a , 5 , 8

10

20

30

40

50

a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル ] メチルメタンスルホネート

( 1 S ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8  
 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 750 mg 、 3.42 mmol ) を乾燥  
 DCM ( 100 ml ) 中に、アルゴン雰囲気下室温にて懸濁させ、ついで、トリエチルア  
 ミン ( 0.572 ml 、 4.11 mmol ) で処理した。混合物を、氷水浴槽を用いて冷  
 却した。メタンスルホニルクロライド ( 0.293 ml 、 3.76 mmol ) を加え、反  
 応物を室温に加温した。50分後、出発物質は残っていなかったので、混合物を飽和 Na  
 HCO<sub>3</sub> ( 100 ml ) で洗浄した。水層を 20% MeOH / DCM で抽出した ( 2 × 1  
 00 ml ) ; 合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、生成  
 物を褐色泡体として得た ( 1.05 g 、 LCMS により 90% 純度 ) 。 10

MS ( ES+ ) m/z 297.9 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0170 】

( j ) 1 , 1 - ジメチルエチル ( 1 - { [ ( 1 R ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジ  
 ヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル ] メチル } -  
 4 - ピペリジニル ) カルバメート

[ ( 1 S ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - ト  
 リアザアセナフチレン - 1 - イル ] メチルメタンスルホネート ( 1.05 g 、 3.53 m  
 mol ) の乾燥アセトニトリル ( 50 ml ) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温にて、ピリ  
 ジン ( 0.343 ml 、 4.24 mmol ) 、ついで、 1 , 1 - ジメチルエチル 4 - ピ  
 ペリジニルカルバメート ( 0.884 g 、 4.24 mmol ) で処理した。混合物を 20

で 1.5 時間加熱し、ついで、 90 度で 3 時間加熱した。LCMS が約 25% の生成物  
 を示した。したがって、 0.5 当量のピリジンおよび 0.5 当量の 1 , 1 - ジメチルエチ  
 尔 4 - ピペリジニルカルバメートを加え、反応物を 90 度で一晩加熱し、ついで、室温  
 にて二日間攪拌した。反応は完了した。溶媒を蒸発させ、残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> および  
 20% メタノール / ジクロロメタン間で分配した ( 100 ml / 100 ml ) 。層を分離  
 し、水層を 20% メタノール / ジクロロメタンで再び抽出した ( 2 × 100 ml ) 。合  
 した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、 1.7 g の粗物質を得  
 、 0 - 5% メタノール / ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精  
 製して、生成物を黄色固体として得た ( 0.57 g 、 40.2% ) 。 30

MS ( ES+ ) m/z 402 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0171 】

( k ) ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒド  
 ロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン二塩酸塩  
 1 , 1 - ジメチルエチル ( 1 - { [ ( 1 R ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ  
 - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル ] メチル } - 4 - ピ  
 ペリジニル ) カルバメート ( 0.57 g 、 1.420 mmol ) のクロロホルム ( 7 ml )  
 中溶液を、室温にて、 1 , 4 - ジオキサン中 4 M の HCl ( 7 ml ) で処理した。固体  
 が沈殿し、混合物を室温にて攪拌した。 0.5 時間後、メタノール、ついで、トルエンを  
 加えてほとんどの固体を溶解させ、すべての溶媒を蒸発させて、生成物を黄色固体として  
 得た ( 0.53 g 、 100% ) 。 40

MS ( ES+ ) m/z 302 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0172 】

##### ( 1 ) 標題化合物

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3  
 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン二塩酸塩 ( 165  
 mg 、 0.441 mmol ) のクロロホルム ( 10 ml ) およびメタノール ( 0.4 ml )  
 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温にて、トリエチルアミン ( 0.184 ml 、 1.3  
 23 mmol ) で処理し、 0.25 時間攪拌した ( 懸濁液は溶液に変わった ) 。 [ 1 , 3  
 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、 WO  
 2004058144 実施例 61 を参照 ) ( 73.7 mg 、 0.441 mmol ) を加 50

え、反応物を室温にて0.5時間搅拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(280mg、1.323mmol)を加え、反応物を室温にて搅拌した。1.5時間後、LCMSは、まだいくつかのイミンが混合物中に存在することを示したので、1当量のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1時間後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50ml)を、ついで、20%メタノール/ジクロロメタン(80ml)を加え、水層を抽出し、ついで有機層から分離した。水層を再び20%メタノール/ジクロロメタン(2×80ml)で抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、215mgの粗生成物を得、0-20%メタノール/ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た(185mg、93%)。

<sup>10</sup>  
H C D C l<sub>3</sub>, (250MHz) 1.20 - 1.45 (m, 2H), 1.75 - 2.75 (m, 8H), 2.94 (d, 1H), 3.00 - 3.15 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.30 - 4.45 (m, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 1H), 4.90 - 5.10 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)  
MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物を、遊離塩基をメタノール/ジクロロメタン中に溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、これを蒸発させて乾燥し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の存在下減圧デシケーター中で乾燥することにより調製した。

#### 【0173】

実施例13B (1R)-1-( {4-[([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオンベンゾエート(1R)-1-( {4-[([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩(45mg、0.092mmol)を、CH<sub>3</sub>CN:CH<sub>3</sub>OH:1%イソプロピルアミンでのAD-Hカラムを用いて精製した。主なピークを回収し、溶媒を除去した。安息香酸塩を、化合物をMeOH中に溶解し、1当量の安息香酸を加えることにより調製した。溶液を1時間搅拌し、溶媒を除去して、生成物を得た。

#### 【0174】

実施例13C (1R)-1-( {4-[([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオンスマレート(1R)-1-( {4-[([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩(49mg、0.100mmol)を、MeOH 10mL中に溶解し、SCXカートリッジ2g(メタノールで予め湿らせた)に充填した。粗物質をカートリッジに吸収させ、ついで、カートリッジをメタノール(15mL)で洗浄した。生成物をメタノール(15mL)中の2MのNH<sub>3</sub>で溶出した;生成物を含有するフラクションを蒸発させて、遊離アミン生成物(41.5mg、92%回収)を得た。LCMSおよびNMRは生成物に一致した。遊離アミンを少量のDCM/MeOHに溶解し、1当量のフル酸(10.6mg)で処理し、10分間搅拌した。溶媒を除去し、固体をデシケーター(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)で一晩乾燥して、生成物を白色固体として得た(51mg、LCMSおよびNMRは生成物に一致した)。

#### 【0175】

実施例14 (1R)-1-( {4-[ (2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

10

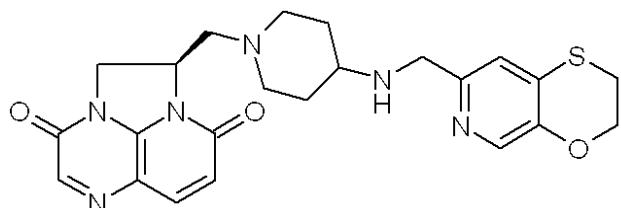
20

30

40

50

## 【化39】



(1R)-1-[{(4-アミノ-1-ビペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン二塩酸塩(160mg、0.428mmol)(調製に関しては、実施例13(k)または15(d)を参照)のクロロホルム(10ml)およびメタノール(0.400ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温にて、トリエチルアミン(0.179ml、1.283mmol)で処理し、室温にて0.25時間攪拌した(すべて溶液になった)。2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144、実施例60を参照)(77mg、0.428mmol)を加え、反応物を室温にて0.5時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(272mg、1.283mmol)を加え、反応物を室温にて攪拌した。1.5時間後、LCM Sにより依然としてイミンが存在したので、1当量のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1時間後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50ml)を、ついで、20%メタノール/ジクロロメタン(80ml)を加え、水相を抽出し、ついで有機層から分離した。水層を再び20%メタノール/ジクロロメタン(2×80ml)で2回抽出した。合した有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で完了し、濾過し、蒸発させて、215mgの粗生成物を得、0-20%メタノール/ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色泡沫体として得た(179mg、90%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.20-1.50 (m, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.95-2.40 (m, 3H), 2.45-2.75 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.30-4.50 (m, 3H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)

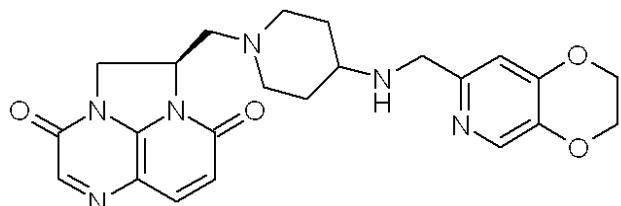
MS (ES+) m/z 467 (MH<sup>+</sup>)

遊離塩基をDCM/MeOH中に溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理することにより標題化合物を調製した。ついで、これを蒸発させて乾燥し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の存在下減圧デシケーター中で乾燥した。

## 【0176】

実施例15 (1R)-1-{[4-[(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ビペリジニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン二塩酸塩

## 【化40】



(a)フェニルメチル (1S)-1-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-3,8-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-5-カルボキシレート

フェニルメチル (1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3,8-ジオキソ-1,2,

10

20

30

40

50

3 , 4 - テトラヒドロ - 5 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 5 - カルボキシレート ( 242 mg、0 . 681 mmol ) ( 調製に関しては、実施例 13 ( g ) を参照 ) を DCM ( 10 ml ) 中に、アルゴン雰囲気下室温にて溶解し、ついで、トリエチルアミン ( 0 . 114 ml、0 . 817 mmol ) で処理した。混合物を、氷水浴を用いて冷却した。メタンスルホニルクロライド ( 0 . 058 ml、0 . 749 mmol ) を加え、反応物を室温に加温した。1時間後、混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 10 ml ) で洗浄した。水層を DCM で抽出 ( 2 × 50 ml ) 、合した有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて、生成物を黄色泡沫体として得た ( 232 mg、LCMS によると 95 % 純度、74 . 7 % ) 。

MS ( ES+ ) m / z 434 ( MH<sup>+</sup> )

10

#### 【 0177 】

( b ) フェニルメチル ( 1 R ) - 1 - { [ 4 - ( { [ ( 1 , 1 -ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] メチル } - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 5 - カルボキシレート

フェニルメチル ( 1 S ) - 1 - { [ ( メチルスルホニル ) オキシ ] メチル } - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 5 - カルボキシレート ( 232 mg、0 . 508 mmol ) を乾燥アセトニトリル ( 10 ml ) 中に、アルゴン雰囲気下室温にて溶解し、ピリジン ( 0 . 049 ml 、 0 . 610 mmol ) で処理した。1 , 1 -ジメチルエチル 4 - ピペリジニルカルバメート ( 127 mg、0 . 610 mmol ) を加え、反応物を 70 °C で一晩加熱した。ついで、0 . 049 ml のピリジンおよび 127 mg の 1 , 1 -ジメチルエチル 4 - ピペリジニルカルバメートを反応物に加え、温度を 80 °C に 8 時間加熱し、ついで、反応物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> および DCM ( 50 / 50 ml ) 間で分配した。層を分離し、水層を DCM で抽出した ( 2 × 50 ml ) 。合した有機抽出物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させて、280 mg の粗生成物を得、0 - 5 % メタノール / ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色ガムとして得た ( 130 mg、47 . 6 % ) 。

MS ( ES+ ) m / z 538 ( MH<sup>+</sup> )

20

#### 【 0178 】

( c ) 1 , 1 -ジメチルエチル ( 1 - { [ ( 1 R ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル ] メチル } - 4 - ピペリジニル ) カルバメート

フェニルメチル ( 1 R ) - 1 - { [ 4 - ( { [ ( 1 , 1 -ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] メチル } - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 5 - カルボキシレート ( 130 mg、0 . 242 mmol ) をエタノール ( 10 ml ) 中に室温にて溶解し、ついで、炭素担持パラジウム ( 10 % ペースト ) ( 100 mg、0 . 094 mmol ) で処理した。すべてを、1 atm の水素雰囲気下 3 時間室温にて攪拌した。ついで、反応物をセライトパッドで濾過し、さらにエタノール ( 50 ml ) で洗浄した。エタノールを蒸発させて、黄色ガムを得 ( 79 mg ) 、これを DCM ( 約 10 ml ) 中に溶解し、二酸化マンガン ( 63 . 1 mg、0 . 725 mmol ) と室温にて一晩攪拌した。ついで、1 . 5 当量の二酸化マンガンを加え ( 32 mg ) 、反応物を室温にて 3 時間攪拌した。LCMS によると依然として出発物質が存在していたので、2 当量の二酸化マンガンを加えた。反応物を室温にて 2 時間攪拌し、ついで、セライトパッドで濾過した。セライトパッドを DCM で洗浄し、溶媒を蒸発させて、生成物を褐色固体として得た ( 76 mg、78 % ) 。

MS ( ES+ ) m / z 402 ( MH<sup>+</sup> )

40

#### 【 0179 】

( d ) ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒド

50

口 - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオンニ塩酸塩  
 1 , 1 - ジメチルエチル ( 1 - { [ ( 1 R ) - 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ  
 - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 1 - イル ] メチル } - 4 - ピ  
 ペリジニル ) カルバメート ( 76 mg, 0 . 189 mmol ) のクロロホルム ( 2 ml )  
 中溶液を、室温にて、1 , 4 - ジオキサン中 4 M の HCl ( 2 ml ) で処理した。固体が  
 沈殿し、混合物を室温で攪拌した。0 . 5 時間後、反応が完了したので、メタノール、ついで、トルエンを加えてほとんどの固体を溶解し、すべての溶媒を除去して、生成物暗黄色固体として得た ( 70 . 9 mg, 99 % )。

MS ( ES+ ) m/z 302 ( MH<sup>+</sup> )

### 【 0180 】

10

#### ( e ) 標題化合物

( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオンニ塩酸塩 ( 70 mg, 0 . 187 mmol ) のクロロホルム ( 5 ml ) およびメタノール ( 0 . 2 ml ) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温にて、トリエチルアミン ( 0 . 078 ml, 0 . 561 mmol ) で処理し、0 . 25 時間攪拌した。すべてが溶液になった； 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、WO2004058144 実施例 2 ( c ) または WO03/087098 実施例 19 ( d ) を参照 ) ( 30 . 9 mg, 0 . 187 mmol ) を加え、反応物を室温にて 0 . 5 時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 119 mg, 0 . 561 mmol ) を加え、反応物を室温にて攪拌した。1 . 5 時間後、1 当量のさらなるトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1 時間後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 50 ml ) を、ついで、20% MeOH / DCM ( 50 ml ) を加え、水層を抽出し、ついで有機層から分離した。水層を 20% MeOH / DCM ( 2 × 50 ml ) で再び 2 回抽出した。合した有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて、90 mg の粗生成物を得、これを、0 - 20% メタノール / ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物の遊離塩基を淡黄色ガムとして得た ( 60 mg, 71 % )。

HCDCI<sub>3</sub>, ( 250 MHz ) 1 . 25 - 1 . 50 ( m , 2 H ) , 1 . 86 ( t , 2 H ) , 2 . 10 - 2 . 75 ( m , 6 H ) , 2 . 93 ( d , 1 H ) , 3 . 00 - 3 . 15 ( m , 1 H ) , 3 . 79 ( s , 2 H ) , 4 . 20 - 4 . 45 ( m , 5 H ) , 4 . 50 - 4 . 65 ( m , 1 H ) , 4 . 90 - 5 . 10 ( m , 1 H ) , 6 . 33 ( d , 1 H ) , 6 . 82 ( s , 1 H ) , 7 . 76 ( d , 1 H ) , 7 . 86 ( s , 1 H ) , 8 . 11 ( s , 1 H )  
 MS ( ES+ ) m/z 451 ( MH<sup>+</sup> )

20

標題化合物を、遊離塩基を DCM / MeOH 中に溶解し、2 当量のジエチルエーテル中の 1 M の HCl で処理することにより調製した。ついで、これを蒸発させて乾燥し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の存在下減圧デシケーター中で乾燥した。

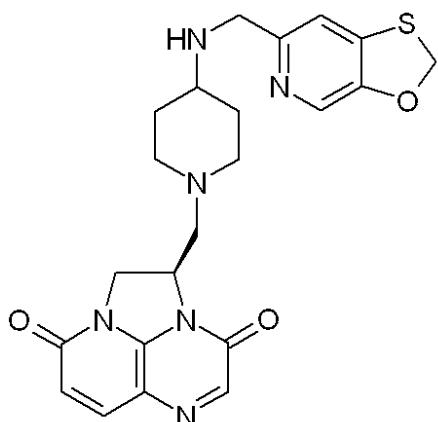
### 【 0181 】

30

実施例 16 A ( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩

40

## 【化41】



10

(a) 2 - { [ 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ] アミノ } - 1 ,  
3 - プロパンジオール

6 - メトキシ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン ( 36 . 94 g, 195 . 9 mmol ) および 2 - アミノプロパン - 1 . 3 - ジオール ( 35 . 65 g, 391 . 3 mmol ) 2 当量 ) をエタノール ( 500 ml ) 中で、アルゴン雰囲気下還流温度で 3 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、一晩静置した。溶媒を減圧下で一部除去し ( 約 150 ml まで ) 、得られた明黄色スラリーを氷水 ( 1 . 5 L ) に激しく攪拌しながら注いだ。混合物を 1 時間攪拌し、ついで、吸引濾過して、固体を得た。これを、氷冷水 ( 200 ml ) で冷却し、空気乾燥して、標題化合物を明黄色固体として得た ( 45 . 03 g, 94 % ) 。 LCMS は、所望の生成物 ( 93 % ) + 7 % 出発物質を示した。生成物をさらに精製することなく用いた。

MS ( E S + ) m / z 244 ( M H + )

## 【0182】

(b) N - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ニトロ - 2 - ピリジンアミン

2 - { [ 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ] アミノ } - 1 , 3 - プロパンジオール ( 53 . 93 g, 228 . 7 mmol ) を、 2 , 2 - ジメトキシプロパン ( 900 ml ) 中、アルゴン雰囲気下で攪拌し、 p - トルエンスルホン酸 - 水和物 ( 1 . 00 g ) を加えた。混合物を室温にて一晩攪拌した。これをジクロロメタン ( 1 L ) で希釈し、得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 20 ml ) および固体炭酸水素ナトリウム ( 20 g ) で注意深く処理した ( 発泡 ) 。混合物を 20 分間激しく攪拌し、ついで、残った水を無水硫酸ナトリウムを添加して吸収させた。混合物を吸引濾過し、固体を DCM ( 500 ml ) で洗浄した。合した濾液と洗浄液を減圧下で蒸発させて、黄色固体を得、これを石油エーテル ( 40 - 60 ° ) と週末の間攪拌した。固体を、吸引濾過により単離し、石油エーテル ( 40 - 60 ° ) で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物を明黄色固体として得た ( 57 . 83 g, 92 % ) 。

MS ( E S + ) m / z 284 ( M H + )

20

## 【0183】

(c) N<sup>2</sup> - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) - 2 , 3 - ピリジンジアミン

N - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ニトロ - 2 - ピリジンアミン ( 35 . 00 g, 123 . 6 mmol ) を 2 つのアリコートに分割し、その各々を 1 , 4 - ジオキサン ( 500 ml ) 中に溶解し、 10 % 炭素担持 Pd ( ペースト、水を含有する 1 : 1 w : w 、 4 . 00 g ) を用いて 1 atm 水素の水素圧下、室温にて一晩水素化した。生成物と空気の接触を最小限にするように注意して、混合物をアルゴン雰囲気下 C el i t e で吸引濾過した。溶液を減圧下で蒸発させて、標題化合物を深紫油として得た。これをすぐに次の工程に用いた。

40

50

M S ( E S + ) m / z 2 5 4 ( M H + )

【 0 1 8 4 】

( d ) エチル N - [ 2 - [ ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) アミノ ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] グリシネート

実施例 1 6 A ( c ) で調製した粗 N <sup>2</sup> - ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) - 2 , 3 - ピリジンジアミン ( 推定 1 2 3 . 6 m m o l ) を無水 D M F ( 5 0 0 m l ) 中にアルゴン雰囲気下で溶解し、無水炭酸カリウム ( 3 7 . 5 6 g 、 2 . 2 当量 ) を加え、ついで、プロモ酢酸エチル ( 1 2 . 3 1 m l 、 0 . 9 当量 ) を加えた。混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた赤褐色スラリーを D C M ( 1 . 2 L ) および水 ( 3 0 0 m l ) 間で分配した。有機相を分離し、水 ( 3 0 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、暗赤色油を得、これを最小量の D C M に溶解し、シリカカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル ( 4 0 - 6 0 ° ) 中 5 % - 6 0 % 酢酸エチルで溶出 ) により精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物を暗橙色油として得た ( 3 5 . 4 2 g 、 8 4 % )。

M S ( E S + ) m / z 3 4 0 ( M H + )

【 0 1 8 5 】

( e ) 4 - ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) - 1 , 4 - デヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 2 H ) - オン

エチル N - [ 2 - [ ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) アミノ ] - 6 - ( メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] グリシネート ( 3 5 . 4 2 g 、 1 0 4 . 4 m m o l ) を乾燥 T H F ( 5 0 0 m l ) 中に溶解し、溶液を 2 時間にわたって、水素化ナトリウム ( 4 . 1 7 3 g の 6 0 % w : w 油中分散液、 1 . 0 0 当量 ) の乾燥 T H F ( 5 0 0 m l ) 中冷却した ( 0 ) 懸濁液にアルゴン雰囲気下で加えた。添加の間に、懸濁液の色が橙色から緑色に変化した。混合物を 0 でさらに 1 5 分間攪拌し、ついで、室温に加温し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム ( 1 5 m l ) を激しく攪拌しながら注意深く加えた ( 発泡が見られた ) 。発泡が収まった後、混合物を室温に加温し、4 時間攪拌し、ついで、酢酸エチル ( 5 0 0 m l ) で希釈し、吸引濾過した。固体を酢酸エチル ( 3 0 0 m l ) で洗浄し、合した濾液 + 洗浄液を減圧下で蒸発させて、暗褐色固体を得た。これを石油エーテル ( 4 0 - 6 0 ° ) ( 5 0 0 m l ) と酢酸エチル ( 2 0 m l ) と 2 時間攪拌し、吸引濾過して、明渴書奥固体を得、石油エーテル ( 4 0 - 6 0 ° ) ( 1 0 0 m l ) で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物をアモルファス黄褐色固体として得た ( 2 5 . 3 7 g 、 8 2 . 8 % )。

M S ( E S + ) m / z 3 1 6 ( M N a + )

【 0 1 8 6 】

( f ) 4 - ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン

4 - ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) - 1 , 4 - デヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 5 . 3 7 g ) および活性化二酸化マンガン ( 1 2 0 g 、 約 1 5 当量 ) を D C M ( 5 0 0 m l ) 中で室温にて 2 時間、ついで、一晩攪拌した。混合物を吸引濾過し、固体を D C M ( 2 × 1 0 0 m l ) で洗浄した。合した濾液 + 洗浄液を減圧下で蒸発させて褐色泡沫体を得た；これを、シリカカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル ( 4 0 - 6 0 ° ) 中 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチル ) で精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物明黄褐色固体として得た ( 1 7 . 4 0 g 、 6 9 % )。

M S ( E S + ) m / z 3 1 4 ( M N a + )

【 0 1 8 7 】

( g ) 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 1 - ( ヒドロキシメチル ) エチル ] - 6 - ( メチルオキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン

4 - ( 2 , 2 -ジメチル - 1 , 3 -ジオキサン - 5 -イル ) - 6 - ( メチルオキシ ) ピ

10

20

30

40

50

リド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン ( 17 . 40 g、 59 . 7 mmol ) をテトラヒドロフラン ( THF ) ( 220 ml ) 中に溶解して、暗黄色溶液を得た。 1 M の HC1 水溶液 ( 200 ml ) を加え ( 一時的に青色および緑色が溶液に現れた ) 、明黄色溶液を室温にて 1 時間攪拌した。混合物を、冷却水浴を用いるロータリーエバポレーターで約 300 ml に濃縮して、( この工程の間にいくらかの固体が沈殿した ) 、ついで、激しく攪拌し、固体炭酸水素ナトリウムを、混合物が約 pH 8 になるまで加えた ( 注意 : 発泡 ) 。得られた黄色固体を吸引濾過により回収し、水 ( 2 × 20 ml ) で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物をアモルファス黄色固体として得た ( 13 . 805 g、 91 % ) 。

MS ( ES+ ) m/z 252 ( MH<sup>+</sup> )

【 0188 】

( h ) ( 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 a , 8 b - テトラヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) メチルメタンスルホネート

1 L の丸底フラスコにおいて、フラスコに 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 1 - ( ヒドロキシメチル ) エチル ] - 6 - ( メチルオキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン ( 11 . 330 g、 45 . 1 mmol ) を加えた。無水クロロホルム ( 280 ml ) を加え、ついで、トリエチルアミン ( 31 . 4 ml、 225 mmol ) および無水メタンスルホン酸 ( 31 . 4 g、 180 mmol ) を加えて、暗黄色 - 褐色溶液を得た。無水メタンスルホン酸を添加する間、溶媒を沸騰させるの十分な発熱が生じた。混合物を、アルゴン雰囲気下還流温度で激しく 4 . 5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、DCM で約 600 ml に希釈し、水 ( 200 ml ) を洗浄した。有機相を分離し、水相を DCM で抽出した ( 2 × 200 ml ) 。合した有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗メシレートを暗褐色油として得た。これを一晩 40 - 60 °C 石油エーテル ( 200 ml ) と DCM ( 50 ml ) と一緒に攪拌した。得られた固体を吸引濾過で単離し、4 : 1 石油 : DCM ( 2 × 50 ml ) で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物を褐色アモルファス固体として得た ( 6 . 950 g、 52 % ) 。

MS ( ES+ ) m/z 332 ( MNa<sup>+</sup> ) , 298 ( MH<sup>+</sup> )

【 0189 】

( i ) 1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [ ( 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル } カルバメート

粗 ( 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 a , 8 b - テトラヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) メチルメタンスルホネート ( 6 . 950 g、 23 . 38 mmol ) を乾燥アセトニトリル ( 200 ml ) 中に溶解し、混合物をピリジン ( 7 . 55 ml、 94 . 0 mmol ) 、ついで、1 , 1 - ジメチルエチル 4 - ピペリジニルカルバメート ( 10 . 30 g、 51 . 4 mmol ) で処理した。混合物を、アルゴン雰囲気下で還流温度で 3 時間攪拌し、ついで、50 °C で週末の間攪拌した。混合物を 90 °C で 2 時間攪拌し、ついで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を DCM ( 600 ml ) および水 ( 100 ml ) 間で分配した。有機相を分離し、水相を DCM で抽出した ( 2 × 200 ml ) 。合した有機抽出物を水 ( 2 × 100 ml ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、暗褐色固体を得；これを最小量の DCM 中 5 % MeOH に溶解し、DCM 中 0 - 10 % MeOH で溶出するシリカクロマトグラフィーに付した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物をアモルファス淡黄褐色固体として得た ( 5 . 444 g、 56 . 8 % ) 。

MS ( ES+ ) m/z 424 ( MNa<sup>+</sup> ) , 402 ( MH<sup>+</sup> )

【 0190 】

( j ) 2 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( ラセミおよびエナンチオマー 1 および 2 合成 )

方法 A ( ラセミ合成 ) :

1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [ ( 3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8

10

20

30

40

50

H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 2 - イル) メチル] - 4 - ピペリジニル} カルバメート (1 . 6 3 0 g、4 . 0 6 m m o l ) を D C M (3 0 m l ) 中に溶解し、1 , 4 - ジオキサン中 4 M の H C l (1 5 m l ) を加えて、明黄色懸濁液を得た (ガスが発生した)。明黄色混合物を室温にて 1 時間静置した。L C M S は出発物質が残っていないことを示した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を減圧下で一晩乾燥して、標題化合物の二塩酸塩をアモルファス黄褐色固体として得た (1 . 7 6 0 g (残った溶媒の存在のため、二塩酸塩の理論的収率以上))。

粗二塩酸塩 (0 . 5 1 3 g) をメタノール (4 m l ) および水 (1 m l ) 中に溶解し、S C X カラム (1 0 g) に適用した (2 カラム容量のメタノールで予め条件付けた)。カラムを重力下で (i) メタノール (2 × 5 0 m l ) 、(i i) メタノール中 0 . 5 M アンモニアで溶出した (3 × 5 0 m l フラクション)。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、粗標題化合物を黄褐色アモルファス固体 (4 1 0 m g) を得、これは L C M S により見えないメタノール - 不溶性物質を含有する (可能性としては塩化アンモニウム)。生成物をメタノール (3 0 m l ) と振盪させ、懸濁液を濾過した。固体をメタノール (2 0 m l ) で洗浄し、合した濾液および洗浄液を減圧下で蒸発させて、標題化合物を得た (3 6 0 m g、8 7 %)。

M S ( E S + ) m / z 3 0 2 ( M H <sup>+</sup> )

#### 【0 1 9 1】

##### 方法 B

1 , 1 - ジメチルエチル {1 - [ (3 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 2 - イル) メチル] - 4 - ピペリジニル} カルバメート (9 . 7 3 5 g、2 4 . 2 5 m m o l ) を D C M (9 0 m l ) 中に懸濁させ、1 , 4 - ジオキサン中 4 M の H C l (4 5 m l ) を加えて明黄色懸濁液を得た (ガスが発生した)。明黄色混合物を室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗二塩酸塩を明黄色アモルファス固体として得た (1 0 . 4 2 0 g) (残った溶媒を含有する)。

ラセミ二塩酸塩 (1 0 . 4 g) を、分取キラルH P L C (C h i r a l p a k A D (2 0 ミクロン) 分取カラムを用い、移動相として 5 0 : 5 0 : 0 . 1 アセトニトリル : メタノール : イソプロピルアミン、3 バッチ) により 2 つのエナンチオマーに分割した。アルファ値は 3 . 1 であり、ベースライン溶液を 3 つすべてで観察した。フラクションは重ならず、両方のエナンチオマー (遊離塩基として) を、各々 > 9 9 . 8 e e で単離した。

(2 R) - 2 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン (最初に溶出された成分) : (3 . 3 0 g、明ベージュ固体、キラルH P L C : 1 0 0 % e e )

M S ( E S + ) m / z 3 0 2 ( M H <sup>+</sup> )

旋光度 : アルファ D = - 1 2 0 ° (C = 1 . 0 0 、メタノール、2 1 . 8 )

(2 S) - 2 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン (第二の溶出された成分) : (3 . 3 0 g、明ベージュ固体、キラルH P L C : 9 9 . 8 % e e )

M S ( E S + ) m / z 3 0 2 ( M H <sup>+</sup> )

旋光度 : アルファ D = + 1 2 2 ° (C = 1 . 0 0 、メタノール、2 1 . 8 )

#### 【0 1 9 2】

##### (k) 標題化合物

(2 R) - 2 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン (1 0 0 m g、0 . 3 3 2 m m o l ) を [1 , 3 ] オキサチオロ [5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - カルボアルデヒド (合成に関しては、W O 2 0 0 4 0 5 8 1 4 4 実施例 6 1 を参照) (4 5 m g、0 . 8 1 1 当量) と、クロロホルム : メタノール (9 : 1 、v : v 、5 m l ) 中室温にて 2 時間攪拌した ; ついで、混合物をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (2 1 1 m g 、3 . 0 当量) で、激しく攪拌しながら室温にて 3 0 分間処理した。混合物を飽和炭酸水

10

20

30

40

50

素ナトリウム水溶液(1ml)を添加してクエンチした。DCM(10ml)を加え、10分間強く攪拌を続け、ついで、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を、減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM中0-12%(2MのMeOH中NH<sub>3</sub>)で溶出)により精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させ、減圧下で週末の間乾燥させ、標題化合物の遊離塩基を淡黄色泡沢として得た(70mg、44.3%)。

MS(ES+)m/z 453(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.00(1H, s); 7.82(1H, s); 7.77(1H, d, J=9.7Hz); 7.18(1H, s); 6.39(1H, d, J=9.7Hz); 5.73(2H, s); 5.03(1H, m); 4.55(1H, dd, J=12.5Hz, 4.6Hz); 4.38(1H, dd, J=12.5Hz, 9.2Hz); 3.80(2H, s); 3.13(1H, dd, J=12.9Hz, 3.5Hz); 2.93(1H, m); 2.70(1H, dd, J=12.9Hz, 9.0Hz); 2.67(1H, m); 2.50(1H, m); 2.33(1H, dt, J=11.4Hz, 2.6Hz); 2.25(1H, dt, J=11.4Hz, 2.6Hz); 1.85(3H, m); 1.36(2H, m)

DCM(1ml)中の上記の遊離塩基(70mg)を1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、溶媒を減圧下で除去した後、標題化合物を淡黄褐色アモルファス固体として得た(75mg)。

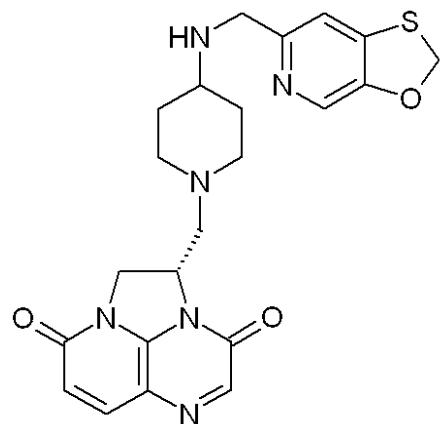
MS(ES+)m/z 453(MH<sup>+</sup>)

20

#### 【0193】

実施例17A (2S)-2-[{4-[(1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

#### 【化42】



30

(2S)-2-[{4-アミノ-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(100mg、0.332mmol)を、[1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144実施例61を参照)(45mg、0.811当量)と、クロロホルム:メタノール(9:1、v:v、5ml)中で室温にて2時間攪拌した;ついで、混合物をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(211mg、3.0当量)で、激しく攪拌しながら室温にて30分間処理した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を添加してクエンチした。DCM(10ml)を加え、10分間勢いよく攪拌を続け、ついで、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、DCM中(2MのMeOH中NH<sub>3</sub>)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーに付した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させ、週末の間減圧下で乾燥し、標題化合物の遊離塩基を淡黄色泡沢として得た(91mg、61%)。

40

50

MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ((2R)エナンチオマー、実施例16Aと同じである)  
 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 9.7 Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, J = 9.7 Hz); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.38 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 9.2 Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 3.5 Hz); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 9.0 Hz); 2.67 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, J = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.25 (1H, dt, J = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.85 (3H, m); 1.36 (2H, m) 10

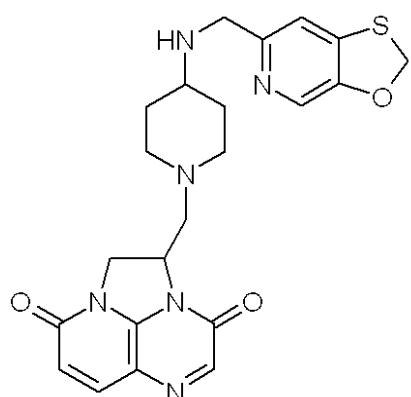
上記DCM中の遊離塩基 (1m1) を1当量のジエチルエーテル中の1MのHC1で処理し、減圧下で溶媒を除去し、標題化合物をアモルファス黄色固体 (95mg) として得た。

MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>)

【0194】

実施例18 2 - { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩

【化43】



20

ラセミ 2 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H , 8H - 2a , 5 , 8a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 調製に関しては、実施例16A (j) を参照 ) ( 400mg 、 1.327mmol ) を、 [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、 WO2004058144 実施例61を参照 ) ( 200mg 、 0.9当量 ) と、クロロホルム : メタノール ( 9 : 1 、 v : v 、 15m1 ) 中、室温にて 30 分間攪拌した ; ついで、混合物をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 844mg 、 3.0当量 ) で、勢いよく攪拌しながら、室温にて 30 分間処理した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5m1 ) を添加してクエンチし、混合物を室温にて 5 分間攪拌した。有機相を分離し、無水 Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 0 - 12% ( メタノール中 2M アンモニア ) で溶出 ) に付して、適当なフラクションを含し、減圧下で蒸発させて、 ( ラセミ体 ) 標題化合物の遊離塩基を淡黄色泡体として得た ( 290mg 、 46.8% ) 。 40

MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ( NH 部以外はホモキラル試料 ( 実施例16A および17A ) のものと同じである ) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 9.7 Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, J = 9.7 Hz); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.38 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 9.2 Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 3.5 Hz); 2.9 (2H, s); 3.13 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 3.5 Hz); 2.9 50

3 ( 1 H , m ) ; 2 . 7 0 ( 1 H , d d , J = 1 2 . 9 H z , 9 . 0 H z ) ; 2 . 6 7 ( 1 H , m ) ; 2 . 5 0 ( 1 H , m ) ; 2 . 3 3 ( 1 H , d t , J = 1 1 . 4 H z , 2 . 6 H z ) ; 2 . 2 5 ( 1 H , d t , J = 1 1 . 4 H z , 2 . 6 H z ) ; 1 . 8 5 ( 2 H , m ) ; ( 1 . 7 0 での H O D ピーク下に N H ) ; 1 . 3 6 ( 2 H , m )

遊離塩基 ( 2 9 0 m g ) を D C M ( 5 m l ) に溶解し、1 当量のジエチルエーテル中の 1 M の H C 1 で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物を淡黄色のアモルファス固体として得た ( 2 8 1 m g ) 。

M S ( E S + ) m / z 4 5 3 ( M H <sup>+</sup> )

#### 【 0 1 9 5 】

実施例 1 6 B ( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオンベンゾエートおよび

実施例 1 7 B ( 2 S ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオンベンゾエート

ラセミ 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩 ( 2 0 0 m g ) を、分取キラル H P L C ( 2 1 × 2 5 0 m m Chiral pak IA ( 5 ミクロロン ) 分取カラムを用いる、移動相として 1 : 1 アセトニトリル ( 0 . 1 % イソプロピルアミンを含有 ) およびアセトニトリル ( 0 . 1 % T F A を含有 ) ) により、2 つのエナンチオマーに分割した。

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 最初に溶出された成分 ) : ( 8 1 m g )

旋光度 : { アルファ } D 、 2 3 . 9 = - 8 5 . 5 8 ° ( C = . 7 9 8 、 M e O H 中 )

M S ( E S + ) m / z 3 0 2 ( M H <sup>+</sup> )

遊離塩基をメタノール中に溶解し、安息香酸 ( 1 当量 ) で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物 ( 実施例 1 6 B ) を安息香酸塩として得た。

( 2 S ) - 2 - ( { 4 - [ ( [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 第二の溶出された成分 ) : ( 7 6 m g )

旋光度 : { アルファ } D 、 2 3 . 9 = + 8 4 . 9 ° ( C = . 7 9 8 、 M e O H 中 )

M S ( E S + ) m / z 3 0 2 ( M H <sup>+</sup> )

遊離塩基をメタノール中に溶解し、安息香酸 ( 1 当量 ) で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物 ( 実施例 1 7 B ) を安息香酸塩として得た。

#### 【 0 1 9 6 】

実施例 1 9 A ( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩

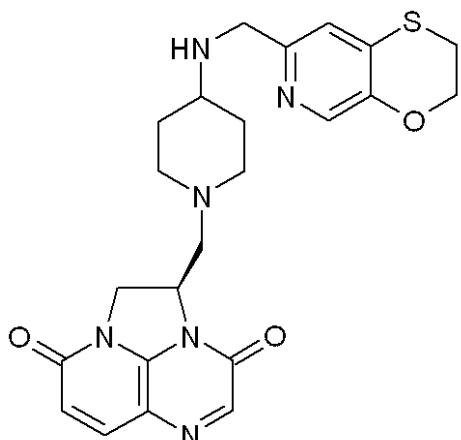
10

20

30

40

【化44】



10

(2R)-2-[[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(600mg、1.991mmol)、2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144、実施例60を参照)(325mg、0.900当量)および20μL酢酸を、クロロホルム：メタノール(9:1、v:v、30ml)中、室温にて2時間攪拌した；ついで、混合物をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(1.266g、3.0当量)を、勢いよく攪拌しながら室温にて30分間処理した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(6ml)を添加してクエンチした。DCM(60ml)を加え、10分間勢いよく攪拌を続け、ついで、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM中0-12%(2MのMeOH中NH<sub>3</sub>)で溶出)に付した。

20

適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させ、減圧下で一晩乾燥して、標題化合物の遊離塩基を淡黄色のアモルファス固体として得た(658mg)。

MS(ES+) m/z 467(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 1.25-1.40(2H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.45-2.55(1H, m), 2.65-2.75(2H, m), 2.90-2.95(1H, m), 3.10-3.20(3H, m), 3.75(2H, s), 4.35-4.45(3H, m), 4.50-4.60(1H, dd), 5.00-5.10(1H, m), 6.40(1H, d), 7.00(1H, s), 7.75(1H, d), 7.85(1H, s), 8.05(1H, s)

30

遊離塩基(650mg、1.393mmol)を、乾燥DCM(10ml)中に懸濁させ、ジエチルエーテル中塩化水素の1M溶液(1393μL、1.000当量)を加えた。系の密封状態を保持し、1分間振盪し、ついで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を減圧下で乾燥して、標題化合物をアモルファス黄色固体(682mg)として得た。

【0197】

40

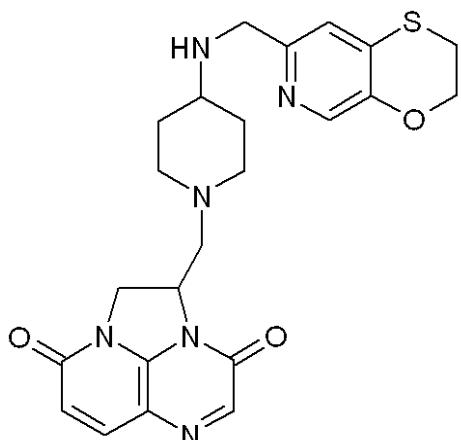
実施例20 2-[(4-[(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル]メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

実施例19B (2R)-2-[(4-[(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル]メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオントリフルオロアセテート、および

実施例21 (2S)-2-[(4-[(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル]メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン

50

## 【化45】



10

ラセミ 2 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 調製に関しては、実施例 16 A ( j ) を参照 ) ( 360 mg 、 1 . 195 mmol ) を、 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、 WO 2004058144 、 実施例 60 を参照 ) ( 195 mg 、 0 . 9 当量 ) と、 クロロホルム : メタノール ( 9 : 1 、 v : v 、 15 ml ) 中室温にて 30 分間攪拌した ; 混合物を、 トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 760 mg 、 3 . 0 当量 ) で、 勢いよく攪拌しながら室温にて 30 分間処理した。反応を、 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) を添加してクエンチし、 混合物を室温にて 5 分間攪拌した。有機相を分離し、 無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、 減圧下で蒸発させた。粗生成物を、 シリカカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 0 - 12 % ( メタノール中 2 M アンモニア ) で溶出 ) に付して、 適当なフラクションを合し、 減圧下で蒸発させて、 標題化合物の遊離塩基を淡黄色泡沫体として得た ( 235 mg 、 42 % ) 。

NMR および LC - MS は、 実施例 19 A の生成物と一致した。

遊離塩基 ( 225 mg ) を DCM ( 5 ml ) に溶解し、 1 当量のジエチルエーテル中の 1 M の HCl で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させて、 標題化合物 ( 実施例 20 ) を淡黄色のアモルファス固体として得た ( 224 mg ) 。

MS ( ES+ ) m/z 467 ( MH<sup>+</sup> )

## 【0198】

標題ラセミ塩酸塩 ( 実施例 20 ) ( 80 mg ) を、 分取キラル HPLC ( 21 × 250 mm Chiral pak IA ( 5 ミクロン ) 分取カラムを用い、 移動相として 2 : 2 : 1 メタノール : アセトニトリル : t - ブタノール ( 0 . 1 % イソプロピルアミンを含有 ) を用いる ) により 2 つのエナンチオマーに分割した。

( 2R ) - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 最初に溶出された成分 ) : ( 31 mg ) MS ( ES+ ) m/z 467 ( MH<sup>+</sup> )

2 R 物質は 98 . 7 % 純度であった ; さらに精製を、 逆相 HPLC ( Kromasil 5 ミクロン C - 18 カラム ( 21 mm × 250 mm ) 、 9 : 1 水 ( + 0 . 1 % TFA ) およびアセトニトリル ( + 0 . 1 % TFA ) ( 3 ラン ) ) で行い、 ジ - トリフルオロアセテート塩 ( 実施例 19 B ) を得た。

( 2S ) - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 第二の溶出された成分 ) : ( 32 mg ) ( 実施例 21 ) 。この化合物の立体化学を、 小分子 X 線結晶解析により測定した。 MS ( ES+ ) m/z 467 ( MH<sup>+</sup> )

## 【0199】

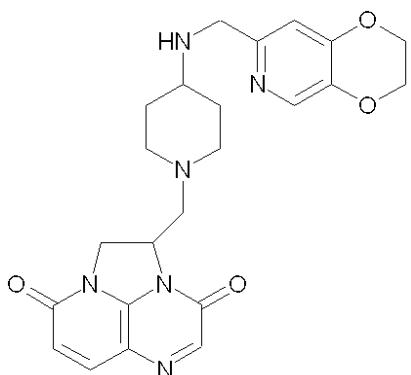
20

30

40

50

実施例 22 2 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩  
【化 4 6】



10

ラセミ 2 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン ( 調製に関しては、実施例 16 A ( j ) を参照 ) ( 50 mg 、 0.166 mmol ) を、 9 : 1 v : v クロロホルム : メタノール ( 2 ml ) 中で、 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、 WO 2004058144 実施例 2 ( c ) または WO 03/087098 実施例 19 ( d ) を参照 ) ( 28 mg 、 1.0 当量 ) と、 室温にて 30 分間攪拌し、ついで、混合物をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 105 mg 、 3.0 当量 ) で、勢いよく攪拌しながら処理した。さらに 25 分攪拌した後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 ml ) を添加してクエンチし、ジクロロメタンで希釈し、室温にて 20 分間勢いよく攪拌した。有機相を分離し ( 疎水性フリット ) 、圧下で蒸発させて、橙色ガムを得た；これを、シリカカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 0 - 12% ( 2 M の MeOH 中 NH<sub>3</sub> ) で溶出する ) に付した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物の遊離塩基をクリーム色アモルファス固体として得た ( 30 mg 、 40% ) 。

MS ( ES+ ) m/z 451 ( MH<sup>+</sup> )

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) 7.98 ( 1H, s ) ; 7.88 ( 1H, d , J = 9.7 Hz ) ; 7.77 ( 1H, s ) ; 6.94 ( 1H, s ) ; 6.37 ( 1H, d , J = 9.7 Hz ) ; 5.12 ( 1H, m ) ; 4.43 ( 2H, m ) ; 4.35 ( 2H, m ) ; 4.29 ( 2H, m ) ; 3.73 ( 2H, s ) ; 3.07 ( 1H, m ) ; 3.03 ( 1H, m ) ; 2.83 ( 1H, dd , J = 13.2 Hz , 8.3 Hz ) ; 2.70 ( 1H, m ) ; 2.44 ( 1H, m ) ; 2.26 ( 1H, dt , J = 11.6 Hz , 2.4 Hz ) ; 2.18 ( 1H, dt , J = 11.6 Hz , 2.4 Hz ) ; 1.85 ( 2H, m ) ; 1.33 ( 2H, m )

遊離塩基を DCM ( 1 ml ) に溶解し、ジエチルエーテル中塩化水素の 1M 溶液で処理した ( 67 μL 、 1.0 当量 ) ；容器をシールし、室温にて 5 分間保持し、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物を得た ( 20 mg ；いくらかの生成物を、溶媒の蒸発中に飛ばして喪失した ) 。

MS ( ES+ ) m/z 451 ( MH<sup>+</sup> )

#### 【 0200 】

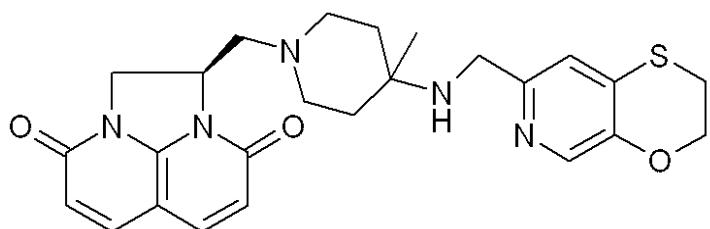
実施例 23 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサチイノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルメチル ) アミノ ] - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩

20

30

40

## 【化47】



(a) 1,1-ジメチルエチル 4-メチル-4-{[(フェニルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート

1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-メチル-4-ピペリジンカルボン酸(12.092g、49.7mmol)のトルエン(300ml)中溶液を、トリエチルアミン(13.85ml、99mmol)、ついで、ジフェニルホスホリルアジド(21.42ml、99mmol)で処理し、90°で2時間加熱し(泡が観測された)、ついで、ベンジルアルコール(10.34ml、99mmol)で処理した。ついで、反応物を90°でさらに18時間加熱し、ついで、冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)で処理し、有機抽出物を分離し、水溶液を、ジエチルエーテル(200ml)で抽出し、合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、カラム(0-50%酢酸エチル:40-60石油エーテル、Rf=0.4、4:1酢酸エチル:40-60石油エーテル)に付して、生成物を透明油として得た(15.473g、89%)。

## 【0201】

(b) フェニルメチル (4-メチル-4-ピペリジニル)カルバメート

1,1-ジメチルエチル 4-メチル-4-{[(フェニルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート(15.473g、44.4mmol)のDCM(50ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリフルオロ酢酸(50ml、64.9mmol)で処理し、室温で0.5時間攪拌した。ついで、反応混合物を蒸発させ、水(200ml)中に溶解し、ジエチルエーテル(3×200ml)で処理した。ついで、水相を固体炭酸カリウムで塩基性化し、20%メタノール/DCMで抽出し(3×200ml)、ついで、有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、生成物を黄色油として得た(6.327g、57%)。

MS (ES+) m/z 249 (MH<sup>+</sup>)

## 【0202】

(c) フェニルメチル (1-{[(2R)-4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル]メチル}-4-メチル-4-ピペリジニル)カルバメート

(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(調製に関しては、実施例5A(g))(1.494g、6.78mmol)のDCM(50ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下0°で、トリエチルアミン(1.7ml、12.20mmol)、ついで、メタンスルホニルクロライド(0.800ml、10.27mmol)で処理し、ついで、室温に加温し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸塩(200ml)で処理し、混合物をDCMで抽出した(3×200ml)。ついで、合した有機溶媒を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、粗メシレートを得た(2.082g、6.987mmol、103%粗収率)。メシレートを乾燥アセトニトリル(30ml)中に溶解し、ついで、ピリジン(1.097ml、13.57mmol)およびフェニルメチル(4-メチル-4-ピペリジニル)カルバメート(3.164g、12.74mmol)の乾燥アセトニトリル(20ml)中溶液で処理し、6時間加熱還流した(加熱プロック95°)。ついで、反応混合物を蒸発させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200ml)で処理し、混合物をDCMで抽出した(3×200ml)。ついで、合した有機溶媒

10

20

30

40

50

を乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、蒸発させて、粗生成物を橙色固体として得、ついで、クロマトグラフィー (0 - 10% メタノール / DCM,  $R_f = 0.5$ 、10% メタノール / DCM) に付して、生成物を黄色固体として得た (1.848 g、61%)。

MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

【0203】

(d) (1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン

フェニルメチル (1 - { [ (2R) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4H , 7H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - メチル - 4 - ピペリジニル) カルバメート (1.848 g、4.10 mmol) のエタノール中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、炭素担持パラジウム (10% ベースト) (0.462 g、4.34 mmol) (20% w/w) で処理し、1気圧の水素雰囲気下で2時間攪拌し、反応混合物を Kieselgelguhr の薄層パットでエタノール (100 ml) で溶出して濾過した・濾液を炭素担持パラジウム (10% ベースト) (0.462 g、4.34 mmol) で処理し、1 atm の水素雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を、Kieselgelguhr の薄層パッドでエタノール (500 ml) で溶出して濾過し、ついで、濾液を蒸発させて、生成物を黄色固体として得た (1.294 g、100%)。

MS (ES+) m/z 317 (MH<sup>+</sup>)

20

【0204】

(e) (1R) - 1 - [ (4 - イソシアナト - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン

(1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン (1.294 g、4.09 mmol) の DCM (30 ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン (0.684 ml、4.91 mmol) 、ついで、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.045 ml、4.50 mmol) 、最後に 4 - ジメチルアミノピリジン (0.050 g、0.409 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で処理し、DCM (3 × 200 ml) で抽出した。合した有機フラクションを乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、蒸発させて、粗生成物を黄色固体として得、ついで、クロマトグラフィー (0 - 10% メタノール / DCM、 $R_f = 0.5$ 、10% メタノール / DCM) に付して、生成物を白色固体として得た (561 mg、40%)。

MS (ES+) m/z 343 (MH<sup>+</sup>)

30

【0205】

(f) (1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン

(1R) - 1 - [ (4 - イソシアナト - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン (561 mg、1.638 mmol) の THF (10 ml) および水 (10.00 ml) 中溶液を、室温で水酸化ナトリウム (5 ml、10.00 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。ついで、反応物を濃縮 HCl (5 ml、12 M) で処理し、室温で18時間攪拌し、ついで、蒸発させた。得られた固体をメタノール (20 ml) で処理し、ついで、溶媒を固体からデカントし、蒸発させて、生成物を純粋でない緑色固体として得た (687 mg、108%)。

MS (ES+) m/z 317 (MH<sup>+</sup>)

40

【0206】

50

(g) N - (1 - { [ (2R) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4H , 7H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 -イル] メチル } - 4 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル ] - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン (687mg、1.765mmol) の DCM (20ml) およびトリエチルアミン (1.476ml、10.59mmol) 中溶液を、アルゴン雰囲気下0で、トリフルオロ無水酢酸 (0.299ml、2.118mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム (50ml) で処理し、DCM (3 × 100ml) で抽出した。ついで、合した有機溶媒を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、粗生成物を橙色固体として得、ついで、これをクロマトグラフィー (0 - 10%メタノール / DCM、Rf = 0.4、10%メタノール / DCM) に付して、生成物を純粋でない黄色固体として得た (375mg、52%)。

MS (ES+) m/z 413 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0207】

(h) N - (1 - { [ (1R) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 -イル] メチル } - 4 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド N - (1 - { [ (2R) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4H , 7H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 -イル] メチル } - 4 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (375mg、0.909mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (20ml) 中溶液を、室温で wDDQ (248mg、1.091mmol) で処理し、ついで、80で1時間加熱した。反応物を、ついで、室温に冷却した。反応混合物を飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (5%、100ml)、ついで、DCM (100ml) で処理し、混合物を Kieselgur で濾過した。有機フラクションを分離し、水層を DCM (2 × 100ml) で抽出した。ついで、合した有機溶媒を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、粗生成物を黄色油として得た。シリカクロマトグラフィー (0 - 10%メタノール : DCM、Rf = 0.4、10%MeOH / DCM) に付して、生成物を透明油として得た (171mg、46%)。

MS (ES+) m/z 411 (MH<sup>+</sup>)

30

#### 【0208】

(i) (1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン N - (1 - { [ (1R) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 -イル] メチル } - 4 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (171mg、0.417mmol) を、7%溶液の炭酸カリウム (2ml水 / 5mlメタノール中450mg) で処理し、室温で2時間攪拌し、ついで、70で18時間攪拌し、ついで、蒸発させ、5% MeOH / DCM (100ml) 中に溶解し、濾過し、SCX (5g、MeOH、ついで、0.5MのNH<sub>3</sub> / MeOH、ついで、2MのNH<sub>3</sub> / MeOHで溶出) に付した。生成物を含有するフラクションを蒸発させて、生成物を桃色固体として得た (60mg、46%)。

MS (ES+) m/z 315 (MH<sup>+</sup>)

40

#### 【0209】

(j) 標題化合物

(1R) - 1 - [ (4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ピペリジニル) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4H , 9H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン (34mg、0.108mmol) のクロロホルム (2ml) およびメタノール (0.1ml) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4 ] オキ

50

サチイノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド(19.60mg、0.108mmol)(合成に関しては、WO2004058144、実施例60を参照)で処理し、2時間攪拌した。溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(68.8mg、0.324mmol)で処理し、室温で0.5時間攪拌した。ついで、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×100ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM、Rf=0.4、15%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た(32mg、0.067mmol、62%)。

MS (ES+) m/z 517 (MH<sup>+</sup>)

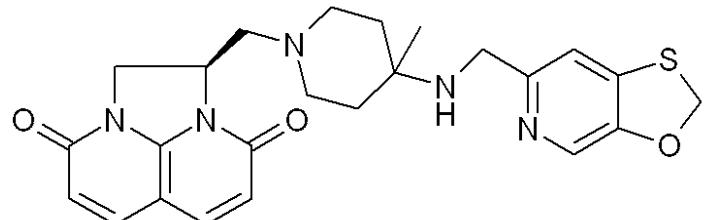
H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) 1.14 (3H, s), 1.42-1.70 (4H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.05-3.22 (3H, m), 3.68 (2H, s), 4.28-4.48 (3H, m) 4.51-4.63 (1H, m), 4.96-5.11 (1H, m), 6.20-6.35 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 8.00 (1H, s)

DCM中の遊離塩基/MeOH 2:1 (10ml)をジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ-塩酸塩を白色固体として得た(34mg)。

#### 【0210】

実施例24 (1R)-1-[{4-メチル-4-[(1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩

#### 【化48】



(1R)-1-[{4-アミノ-4-メチル-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(26mg、0.083mmol)(調製に関しては、実施例23(i)を参照)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.1ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、[1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(13.83mg、0.083mmol)(合成に関しては、WO2004058144実施例61を参照)で処理し、室温で2時間攪拌した。ついで、溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(52.6mg、0.248mmol)で処理し、室温で0.5時間攪拌した。ついで、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×50ml)。合した有機フラクションを乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM、Rf=0.3、15%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た(29mg、75%)。

MS (ES+) m/z 466 (MH<sup>+</sup>)

H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) 1.14 (3H, s), 1.40-1.71 (4H, m), 2.30-2.46 (1H, m), 2.51-2.82 (4H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.73 (2H, s), 4.28-4.42 (1H, m) 4.51-4.65 (1H, m), 4.92-5.09 (1H, m), 5.72 (2H, s)

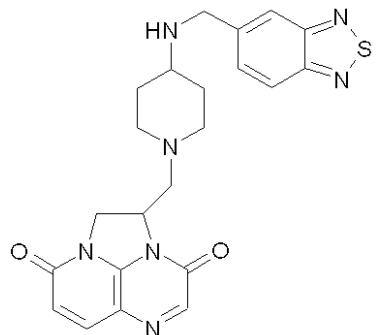
, 6.20 - 6.34 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.50 - 7.51 (2H, m), 7.98 (1H, s)

DCM中の遊離塩基 / MeOH 2 : 1 (5ml) をジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題モノ - 塩酸塩を得た。

**【0211】**

実施例25 (2R)-2-[{4-[[(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

**【化49】**



(2R)-2-[{(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン (50mg, 0.166mmol) (調製に関しては、実施例16(j)を参照) および 2,1,3-ベンゾチアジアゾロ-5-カルボアルデヒド (25mg, 0.918当量) を、9:1v:v クロロホルム:メタノール (1ml) 中で 2.5 時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (105mg, 3.000当量) を加え、混合物を室温にて 30 分間勢いよく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.5ml) を加え、ついで、ジクロロメタン (10ml) を加え、混合物を室温にて 10 分間勢いよく攪拌し、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー (DCM中0-12% (2MのMeOH中NH<sub>3</sub>) で溶出) により精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た (41mg)。

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.95 (1H, d, J = 9.0Hz); 7.90 (1H, s); 7.83 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 9.7Hz); 7.61 (1H, dd, J = 9.2Hz, 1.8Hz); 6.39 (1H, d, J = 9.7Hz); 5.03 (1H, m); 4.56 (1H, dd, J = 12.5Hz, 4.6Hz); 4.39 (1H, dd, J = 12.5Hz, 9.2Hz); 3.98 (2H, s); 3.14 (1H, dd, J = 13.2Hz, 3.5Hz); 2.94 (1H, broad); 2.69 (2H, m); 2.56 (1H, m); 2.34 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 2.25 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 1.89 (2H, m); (HODのピーク下にNH at 1.48); 1.37 (2H, m)

遊離塩基 (35mg, 0.078mmol) を DCM (1ml) に溶解し、ジエチルエーテル (78μL, 1.0当量) 中塩化水素 (1.0M) を加えた。系をシールし、室温にて 1 分間振盪し、ついで、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物を黄色固体として得た (38mg)。

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

**【0212】**

実施例26 (2R)-2-[{(4-{[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン 塩酸塩

10

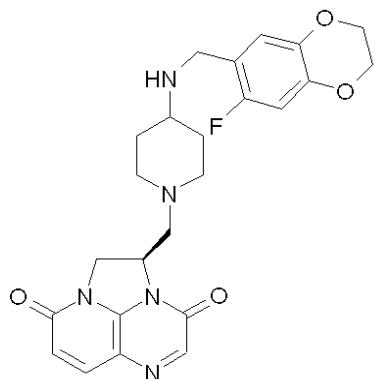
20

30

40

50

## 【化 5 0】



10

(2R)-2-[[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(50mg、0.166mmol)(調製に関しては、実施例16(j)を参照)および7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボキシアルデヒド(28mg、0.926当量)(合成に関しては、WO2002056882、実施例23(a)を参照)を、9:1v:vクロロホルム:メタノール(1ml)中2.5時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(105mg、3.000当量)を一度に加え、混合物を室温にて30分間勢いよく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、ついで、ジクロロメタン(10ml)を加え、混合物を室温にて10分間攪拌し、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー(0-12%(DCM中2MのMeOH中NH<sub>3</sub>で溶出)により精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物の遊離塩基を白色固体として得た(48mg)。

MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, J = 9.7Hz); 6.79 (1H, d, J = 7.2Hz); 6.57 (1H, d, J = 10.5Hz); 6.38 (1H, d, J = 9.7Hz); 5.03 (1H, m); 4.54 (1H, dd, J = 12.5Hz, 4.4Hz); 4.38 (1H, dd, J = 12.5Hz, 9.4Hz); 4.23 (4H, m); 3.71 (2H, s); 3.12 (1H, d, J = 12.9Hz, 3.3Hz); 2.92 (1H, m); 2.68 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.47 (1H, m); 2.33 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 2.24 (1H, dt, J = 11.4Hz, 2.6Hz); 1.83 (2H, m); (1.50でHODのピーク下にNH); 1.33 (2H, m)

20

遊離塩基(48mg、0.103mmol)をDCM(1ml)に溶解し、ジエチルエーテル中塩化水素(1.0M)(103μL、1.0当量)を加えた。系をシールし、室温にて1分間振盪して、ついで、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物を黄色固体として得た(55mg)。

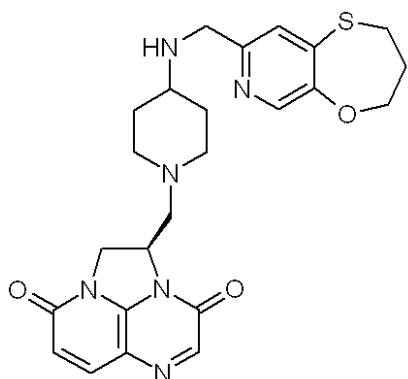
MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

## 【0213】

40

実施例27 (2R)-2-[(4-[(3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサチエピノ[2,3-c]ピリジン-8-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

【化 5 1】



(2R)-2-[ (4-アミノ-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(50mg、0.166mmol)（調製に関しては、実施例16(j)を参照）および3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサチエビノ[2,3-c]ピリジン-8-カルボアルデヒド(29mg、0.895当量)（ジプロモエタンをジプロモプロパンに置き換える以外は、2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド(WO2004058144、実施例60)の合成と類似の方法で調製した）を、9:1v:vクロロホルム：メタノール(1ml)中で2.5時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(105mg、3.000当量)を一度に加え、混合物を勢いよく室温にて30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、ついで、ジクロロメタン(10ml)を加え、混合物を室温にて10分間勢いよく攪拌し、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM中0-12%(2MのMeOH中NH<sub>3</sub>)で溶出)により精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物の遊離塩基を淡黄色固体として得た(65mg)。

M S ( E S + ) m / z 481 ( M H + )

<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.12 ( 1 H , s ) ; 7.82 ( 1 H , s ) ; 7.76 ( 1 H , d , J = 9.7 Hz ) ; 7.17 ( 1 H , s ) ; 6.38 ( 1 H , d , J = 9.7 Hz ) ; 5.03 ( 1 H , m ) ; 4.55 ( 1 H , dd , J = 12.5 Hz , 4.5 Hz ) ; 4.37 ( 3 H , m ) ; 3.79 ( 2 H , s ) ; 3.13 ( 3 H , m ) ; 2.94 ( 1 H , m ) ; 2.69 ( 2 H , m ) ; 2.52 ( 1 H , m ) ; 2.30 ( 4 H , m ) ; 1.86 ( 3 H , m ) ; 1.37 ( 2 H , m ) . 30

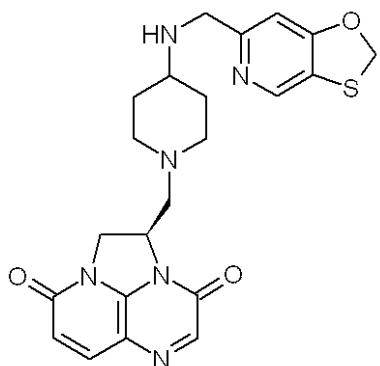
遊離塩基 (60 mg、0.125 mmol) を乾燥 DCM (1 ml) 中に懸濁させ、ジエチルエーテル中塩化水素の 1 M 溶液 (125 μL、1.000 当量) を加えた。系の密封を保持し、1 分間振盪し、ついで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を減圧下で乾燥して、標題化合物をアモルファス黃色固体 (64 mg) として得た。

$\text{MS} (\text{ES}^+) \text{m/z } 481 (\text{MH}^+)$

[ 0 2 1 4 ]

実施例28 (2R)-2-( {4-[([1,3]オキサチオロ[4,5-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-8H-2a-5-8a-トリアザアセナフチレン-3-8-ジオン塩酸塩 40

## 【化52】



10

(a) [1, 3]オキサチオロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド

標題化合物を：(i) [5-({[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸メチル（合成に関しては、WO 2004058144、実施例60(c)を参照）を、トリフェニルホスフィン、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびベンジルアルコールで処理して、{5-({[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-[ (フェニルメチル)オキシ]-2-ピリジニル}酢酸メチルを得；(ii) {5-({[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-[ (フェニルメチル)オキシ]-2-ピリジニル}酢酸メチルを、トリフルオロ酢酸およびトリエチルシランで処理して、{5-ヒドロキシ-4-[ (フェニルメチル)オキシ]-2-ピリジニル}酢酸メチルトリフルオロアセテートを得；(iii) {5-ヒドロキシ-4-[ (フェニルメチル)オキシ]-2-ピリジニル}酢酸メチルトリフルオロアセテートを、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミドおよびトリエチルアミンで処理して、(4-[ (フェニルメチル)オキシ]-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-ピリジニル)酢酸メチルを得；(iv) (4-[ (フェニルメチル)オキシ]-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-ピリジニル)酢酸メチルを、(R)-(+) - 2, 2ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル、酢酸パラジウムおよびナトリウム2-メチル-2-プロパンチオラートで処理して、{5-[ (1, 1-ジメチルエチル)チオ]-4-[ (フェニルメチル)オキシ]-2-ピリジニル}酢酸メチルを得；(v) {5-[ (1, 1-ジメチルエチル)チオ]-4-[ (フェニルメチル)オキシ]-2-ピリジニル}酢酸メチルを、炭素担持パラジウムで、1気圧の水素雰囲気下で処理して、{5-[ (1, 1-ジメチルエチル)チオ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-ピリジニル}酢酸メチルを得；(vi) {5-[ (1, 1-ジメチルエチル)チオ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-ピリジニル}酢酸メチルを、濃塩酸で処理して、2-(ヒドロキシメチル)-5-メルカプト-4(1H)-ピリジノンを得(vii) 2-(ヒドロキシメチル)-5-メルカプト-4(1H)-ピリジノンを、炭酸カリウムおよびdiプロモメタンで処理して、[1, 3]オキサチオロ[4, 5-c]ピリジン-6-イルメタノールを得、および(viii) [1, 3]オキサチオロ[4, 5-c]ピリジン-6-イルメタノールを、二酸化マンガンで処理して、標題化合物を得た。

## 【0215】

(b) 標題化合物

(2R)-2-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-3H, 8H-2a, 5, 8a-トリアザアセナフチレン-3, 8-ジオン(50mg, 0.166mmol)（調製に関しては、実施例16(j)を参照）および[1, 3]オキサチオロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(25mg, 0.901当量)を、9:1v:vクロロホルム:メタノール(1ml)中で2.5時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(105mg, 3.000当量)を一度に加え、混合物を、30分間室温にて攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.5ML)を加え、つ

40

50

いで、ジクロロメタン(10ml)を加え、混合物を室温にて10分間勢いよく攪拌し、相を分離した(疎水性フリット)。有機相を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM中0-12%(2MのMeOH中NH<sub>3</sub>)で溶出)により精製した。適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物の遊離塩基を淡黄色のアモルファス固体として得た(48mg)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 8.22(1H, s); 7.82(1H, s); 7.76(1H, d, J=9.7Hz); 6.80(1H, s); 6.38(1H, d, J=9.7Hz); 5.77(2H, s); 5.03(1H, m); 4.55(1H, dd, J=12.5Hz, 4.6Hz); 4.38(1H, dd, J=12.5Hz, 9.4Hz); 3.81(2H, s); 3.13(1H, dd, J=13.0Hz, 3.5Hz); 2.93(1H, m); 2.68(2H, m); 2.49(1H, m); 2.33(1H, dt, J=11.4Hz, 2.6Hz); 2.24(1H, dt, J=11.4Hz, 2.6Hz); 1.84(3H, m); (HODのピーク下にNH at 1.66); 1.34(2H, m)

MS(ES+) m/z 453(MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基(48mg、0.106mmol)を、乾燥DCM(1ml)中に懸濁させ、ジエチルエーテル中塩化水素の1M溶液(106μL、1.000当量)を加えた。系の密封を保持し、1分間振盪して、ついで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を減圧下で乾燥して、標題化合物をアモルファス黄色固体として得た(48mg)。

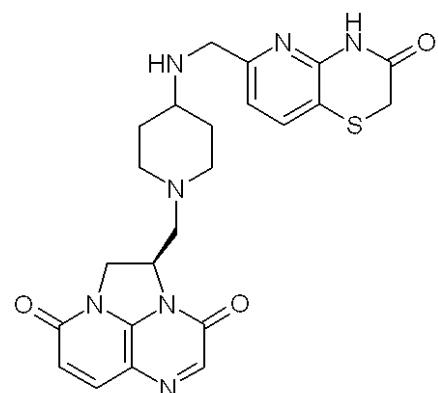
MS(ES+) m/z 453(MH<sup>+</sup>)

20

#### 【0216】

実施例29 (2R)-2-[[(4-{[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

#### 【化53】



30

(2R)-2-[[(4-{[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(50mg、0.166mmol)(調製に関しては、実施例16(j)を参照)および3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド(29mg、0.90当量)(合成に関しては、WO2003087098、実施例301(d)を参照)を、9:1クロロホルム:メタノール(1ml)中、室温にて3時間攪拌し、ついで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(105mg、3.00当量)を加えた。混合物を、室温にてさらに30分間攪拌し、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、有機相をDCM(10ml)で希釈した。混合物を10分間勢いよく攪拌し、ついで、有機相を分離し(疎水性フリット)、減圧下で蒸発させた。残渣をDCM(約3ml)+1滴のMeOH中に溶解し、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM中0-12%(2MのMeOH中NH<sub>3</sub>)により溶解した)により精製した。適当なフラクションを合し、蒸発させて、標題化合物の遊離塩基を黄色アモルファス固

40

50

体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (1H, プロード) ; 7.83 (1H, s) ; 7.77 (1H, d, J = 9.7 Hz) ; 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz) ; 6.97 (1H, d, J = 7.8 Hz) ; 6.38 (1H, d, J = 9.7 Hz) ; 5.04 (1H, m) ; 4.55 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.5 Hz) ; 4.38 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 9.3 Hz) ; 3.82 (2H, s) ; 3.47 (2H, s) ; 3.14 (1H, dd, J = 13.0 Hz, 3.5 Hz) ; 2.94 (1H, m) ; 2.69 (2H, m) ; 2.51 (1H, m) ; 2.33 (1H, dt, J = 11.4 Hz, 2.4 Hz) ; 2.25 (1H, dt, J = 11.4 Hz, 2.4 Hz) ; (2.06でHODのピーク下にNH) ; 1.85 (2H, m) ; 1.37 (2H, m) 10  
MS (ES+) m/z 480 (MH<sup>+</sup>)

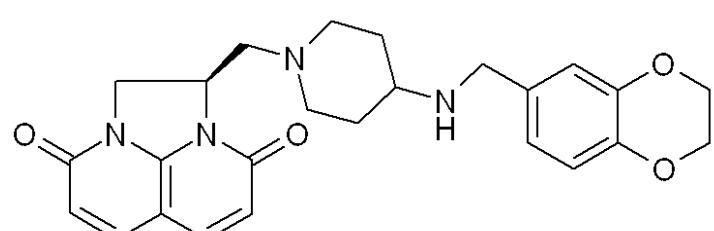
標題化合物の遊離塩基 (43mg、0.090mmol) をDCM (2ml) 中に溶解し、ジエチルエーテル中塩化水素の1M溶液を加えた。系の密封を保持し、1分間振盪させ、ついで溶媒を減圧下で除去し、残渣を減圧下で乾燥して、標題化合物をアモルファス黄色固体として得た (38mg)。

MS (ES+) m/z 480 (MH<sup>+</sup>)

溶媒を除去し、固体をデシケーター (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) で一晩乾燥して、生成物を白色固体として得た (51mg、LCMS およびNMR は生成物に一致した)。

#### 【0217】

実施例30 (1R)-1-[{4-[ (2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩 20  
【化54】



(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩 (調製に関しては、実施例5A(j)を参照) (60mg、0.161mmol) のクロロホルム (2ml) およびメタノール (0.100ml) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン (0.067ml、0.482mmol) で処理し、室温で15時間攪拌した。ついで、溶液を2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド (市販されている) (23.75mg、0.145mmol) で処理し、さらに30分間攪拌した。ついで、溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (102mg、0.482mmol) で処理し、室温で30分間攪拌し、30後、LC-MSはいくらかの発物質の存在を示し、さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (19mg) を加え、反応物を15分間攪拌した。ついで、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10ml) で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した (3×25ml)。合した有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー (0-20%メタノール/DCM) に付して、標題化合物の遊離塩基 (48mg、67%) を黄色ガムとして得た。 40

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (250MHz) 1.28-1.51 (m, 2H), 1.75-1.99 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.41-2.80 (m, 3H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.90-5.08 (m, 1H), 6.20-6.32 (m, 1H) 50

m, 2 H), 6.81 (m, 2 H), 6.84 (m, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H)

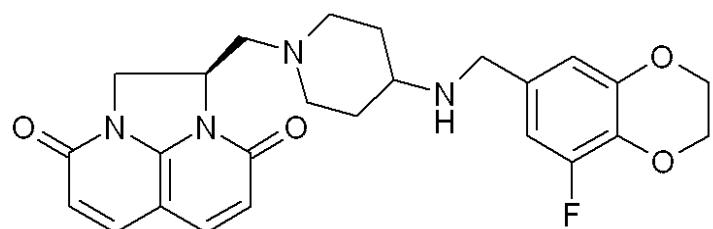
MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のDCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題化合物をモノHCl塩として得た(44mg、53%)。LCMSは生成物と一致した。

【0218】

実施例31 (1R)-1-[{[(4-[(8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]アミノ)-1-ペリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩 10

【化55】



(1R)-1-{[(4-[(1,2,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)メチル]アミノ)-1-ペリジニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例5A(j)を参照)(50mg、0.134mmol)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.100ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で、トリエチルアミン(0.056ml、0.402mmol)で処理し、室温で15分間攪拌した。溶液を8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2007122258、実施例8(b)を参照)(21.96mg、0.121mmol)で処理し、さらに30分間攪拌した。溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(85mg、0.402mmol)で処理し、室温で30分間攪拌し、30分後、LCMSは依然として出発物質およびイミン生成物が存在することを示した。したがって、さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(40mg)を加え、反応物をさらに30分間攪拌した。この後、LCMSは、反応が完了したことを示した。ついで、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×25ml)。合した有機フラクションを乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基(6mg、9.6%)を淡黄色固体として得、いくらかの粗生成物(15mg、24%)を純粋でない淡黄色固体として得、これを、SCXカラムを用いて精製して、さらに標題化合物の遊離塩基を調製した。 20

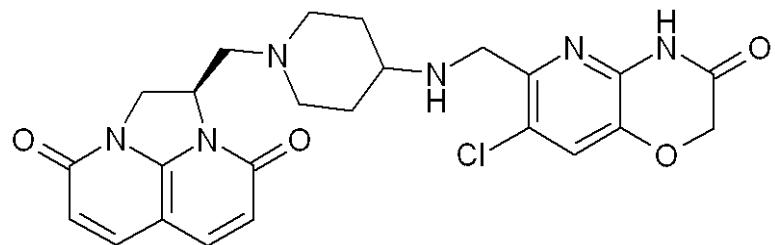
<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (250MHz) 1.15 - 1.50 (m, 2 H), 1.70 - 2.10 (m, 2 H), 2.15 - 2.39 (m, 2 H), 2.41 - 2.58 (m, 1 H), 2.60 - 2.74 (2H, m), 2.85 - 3.11 (m, 1 H), 3.11 - 3.15 (m, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 4.22 - 4.45 (m, 5 H), 4.50 - 4.62 (m, 1 H), 4.90 - 5.09 (m, 1 H), 6.20 - 6.35 (m, 2 H), 6.60 - 6.72 (m, 2 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H) 40

MS (ES+) m/z 467 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基をDCMに溶解し、ついで、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理して、標題化合物をモノ塩酸塩として得た(16.7mg、27.5%)。LCMSは生成物と一致した。

【0219】

実施例 3 2 (1 R) - 1 - [ (4 - { [ (7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン二塩酸塩  
【化 5 6】



10

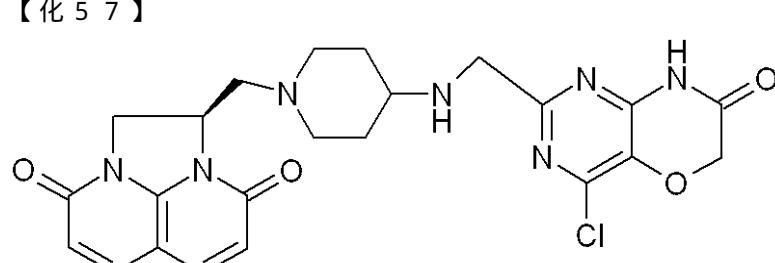
10 mL の丸底フラスコにおいて、フラスコ (1 R) - 1 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン (調製に関しては、実施例 5 A (j) を参照) (80 mg、0 . 266 mmol) 、7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボアルデヒド (合成に関しては、WO 2003064421、実施例 15 (c) を参照) (62 . 3 mg、0 . 293 mmol) 、および炭酸水素ナトリウム (100 mg、1 . 190 mmol) を DCM (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中に合して、褐色溶液を得た。硫酸ナトリウム (200 mg、1 . 408 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。15 時間後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (113 mg、0 . 533 mmol) を加え、反応物を窒素雰囲気下 25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、0 - 10 % MeOH / DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH) を用いて精製した。生成物の LCMS および 1H NMR は、遊離塩基としての標題化合物と一致した。

<sup>1</sup>H NMR HD - 4 MeOH, (400 MHz) 1 . 24 - 1 . 45 (m , 2 H) , 1 . 79 - 1 . 96 (m , 2 H) , 2 . 22 - 2 . 31 (m , 2 H) , 2 . 46 - 2 . 53 (m , 1 H) , 2 . 59 - 2 . 68 (m , 1 H) , 2 . 87 - 3 . 09 (m , 4 H) , 3 . 89 (s , 2 H) , 4 . 42 - 4 . 51 (m , 2 H) , 4 . 69 (s , 2 H) , 5 . 07 - 5 . 15 (m , 1 H) , 6 . 26 - 6 . 35 (m , 2 H) , 7 . 39 (s , 1 H) , 7 . 75 - 7 . 81 (m , 2 H) ,  
MS (ES+) m/z 497 / 499 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を 10 % MeOH / DCM 中に溶解し、1 N の HCl で処理して、標題化合物を二 HCl 塩として得た (55 mg、36 . 2 %)。

## 【0220】

実施例 3 3 (1 R) - 1 - [ (4 - { [ (4 - クロロ - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン  
【化 5 7】



40

10 mL の丸底フラスコにおいて、(1 R) - 1 - [ (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 -

50

ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン (調製に関しては、実施例 5 A ( j ) を参照) ( 6 0 m g 10  
、 0 . 1 7 8 m m o l ) 、 4 - クロロ - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - カルボアルデヒド (合成に関しては、 W O 2 0 0 8 0 0 9 7 0 0 、 実施例 1 2 4 ( g ) を参照) ( 3 8 m g 、 0 . 1 7 8 m m o l ) 、 および炭酸水素ナトリウム ( 1 5 0 m g 、 1 . 7 8 m m o l ) を D C M ( 5 m l ) およびメタノール ( 1 m l ) 中に合して、褐色溶液を得た。硫酸ナトリウム ( 2 0 0 m g 、 1 . 4 0 8 m m o l ) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。15時間後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 1 1 3 m g 、 0 . 5 3 3 m m o l ) を加え、反応物を窒素雰囲気下 25 度 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、 0 - 2 0 % M e O H / D C M ( 1 % N H <sub>4</sub> O H ) を用いて精製して、標題化合物を得た ( 4 m g 橙色固体、 4 . 5 1 % )。

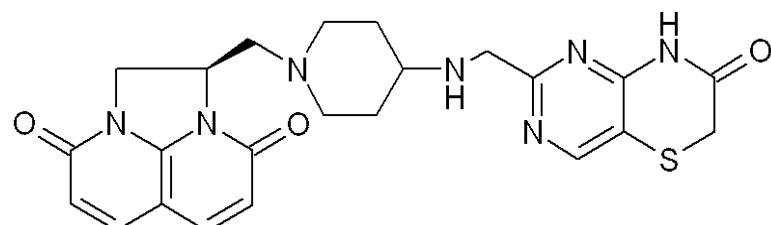
<sup>1</sup> H N M R     H C D C l <sub>3</sub> , ( 2 5 0 M H z ) 1 . 2 8 - 1 . 5 1 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 9 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 - 2 . 3 8 ( m , 2 H ) , 2 . 4 1 - 2 . 8 0 ( m , 3 H ) , 2 . 9 0 - 3 . 1 5 ( m , 2 H ) , 3 . 7 5 ( s , 2 H ) , 4 . 3 1 - 4 . 4 2 ( m , 1 H ) , 4 . 5 1 - 4 . 6 2 ( m , 1 H ) , 4 . 8 ( s , 2 H ) , 4 . 9 0 - 5 . 0 8 ( m , 1 H ) , 6 . 2 5 - 6 . 3 2 ( m , 2 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 5 3 ( m , 2 H )

M S ( E S + ) m / z 4 9 8 / 5 0 0 ( M H <sup>+</sup> )

#### 【 0 2 2 1 】

実施例 3 4 ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 2 - イル ) メチル } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン二塩酸塩

#### 【 化 5 8 】



20

30

( a ) [ ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジニル ) チオ ] 酢酸エチル

5 - ブロモ - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ピリミジンジオン ( 1 5 g 、 7 9 m m o l ) およびメルカプト酢酸エチル ( 8 . 5 8 m l 、 7 9 m m o l ) の D M F ( 2 0 0 m L ) 中溶液を、硫酸水素テトラブチルアンモニウム ( 6 . 6 7 g 、 1 9 . 6 4 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 3 . 8 8 g 、 1 7 3 m m o l ) で処理し、常温で一晩攪拌した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、粗標題化合物を黄色油として得、これを減圧下で泡沫体にした。

M S ( E S + ) m / z 2 3 1 . 1 ( M H <sup>+</sup> )

#### 【 0 2 2 2 】

40

( b ) [ ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ピリミジニル ) チオ ] 酢酸エチル

[ ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジニル ) チオ ] 酢酸エチル ( 粗物質 ) ( 1 8 . 1 9 g 、 7 9 m m o l ) のオキシ塩化リン ( 1 0 0 m l 、 1 0 7 3 m m o l ) 中懸濁液を、ジメチルアニリン ( 2 . 5 0 0 m l 、 1 9 . 7 2 m m o l ) で処理し、反応物を加熱還流し、2時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、ゆっくりと氷に注いで過剰のオキシ塩化リンをクエンチした。クエンチして、水層を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 × ) で抽出した。有機層を合し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、 0 - 5 0 % E t O A c / ヘキサンの勾配を用いるクロマトグラフィーに付して、生成物を暗黄色油として単離した。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) p p m 1 . 2 2 ( t , J = 7 . 0 7

50

H<sub>z</sub>, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.15 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H)

**【0223】**

(c) [(4-アミノ-2-クロロ-5-ピリミジニル)チオ]酢酸エチル  
[(2,4-ジクロロ-5-ピリミジニル)チオ]酢酸エチル(2.0 g, 7.49 mmol)のDMF(75 ml)中溶液を、イソプロパノール中アンモニア(7.49 ml, 14.97 mmol)の溶液で、圧力チューブにて処理した。チューブに封をし、反応物を常温で攪拌した。完了後、溶液を減圧下で濃縮し、ポンプで残ったDMFを除去した。粗物質を、0-10%アセトン/クロロホルムの勾配を用いるクロマトグラフィーで精製した。生成物は少量の環化物質を含有していた(これは、次n工程の生成物である)。

生成物を、淡黄色固体として単離した。  
10

MS (ES+) m/z 248.0 (MH<sup>+</sup>)

**【0224】**

(d) 2-クロロ-1H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-7(6H)-オン

[(4-アミノ-2-クロロ-5-ピリミジニル)チオ]酢酸エチル(0.786 g, 3.17 mmol)のエタノール(50 ml)中懸濁液を、70℃に加圧した。炭酸セシウム(1.034 g, 3.17 mmol)を加え、溶液をさらに5分間加熱した。すぐに溶液から白色固体が沈殿した。溶液を減圧下で濃縮した。残渣を水中に溶解し、1NのHClでpH=5にした。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×)で抽出した。有機層を合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、明黄色固体を得た。

MS (ES+) m/z 202.0 (MH<sup>+</sup>)

**【0225】**

(e) 2-エテニル-1H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-7(6H)-オン

2-クロロ-1H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-7(6H)-オン(0.639 g, 3.17 mmol)を、1,4-ジオキサン(4 ml)およびトルエン(4 mL)中トリブチルビニルスズ(1.388 ml, 4.76 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(0.293 g, 0.254 mmol)で、マイクロ波バイアル中で処理した。反応物をマイクロ波で140℃に20分間加熱した。溶液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で希釈した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機溶液を合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、0-60%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)(90:10:1)勾配を用いるクロマトグラフィーに付した。生成物を所望の生成物およびトリフェニルホスphinの混合物として単離した。純粋な物質を、ジエチルエーテルトリチユレート、洗浄することにより得た。生成物を橙色固体として単離した。

MS (ES+) m/z 194.0 (MH<sup>+</sup>)

**【0226】**

(f) 7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-2-カルボアルデヒド 2-エテニル-1H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-7(6H)-オン(0.262 g, 1.356 mmol)のメタノール/DCM中溶液を、-78℃に冷却し、溶液が青色に変わるまでオゾンで、処理した。溶液を-78℃でさらに5分間拡販した。硫化ジメチル(5.0 ml, 67.6 mmol)を加え、溶液を室温に加温し、一晩攪拌した。溶液をシリカゲル上で濃縮し、粗物質を、0-100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)(90:10:1)勾配を用いるクロマトグラフィーに付した。生成物を淡黄色固体として単離した。

MS (ES+) m/z 195.9 (MH<sup>+</sup>)

**【0227】**

(g) 標題化合物

(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4

10

20

30

40

50

H, 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン(調製に関しては、実施例 5 A ( j ) を参照) ( 0 . 0 6 0 g, 0 . 1 7 9 m m o l ) の 1 : 1 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / M e O H ( 1 0 m L ) 中懸濁液を、7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピリミド [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 2 - カルボアルデヒド ( 0 . 0 3 5 g 、 0 . 1 7 9 m m o l ) および炭酸水素ナトリウム ( 0 . 1 5 1 g, 1 . 7 9 3 m m o l ) で処理した。過剰の N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> を加え、反応物を室温にて 1 8 時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 0 . 1 1 4 g, 0 . 5 3 8 m m o l ) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶液をシリカゲル上で濃縮し、粗物質を、0 - 1 0 0 % C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / ( C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / M e O H / N H<sub>4</sub> O H ) ( 9 0 : 1 0 : 1 ) の勾配を用いるクロマトグラフィーに付した。標題化合物の遊離塩基を黄色固体として単離した ( 0 . 0 2 7 g )。

M S ( E S + ) m / z 4 8 0 . 1 ( M H<sup>+</sup> )

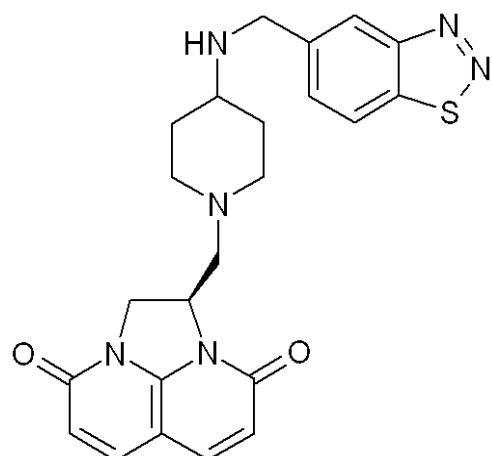
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) p p m 1 . 6 2 ( d , J = 2 . 5 3 H z , 1 H ) 1 . 6 1 ( b r . s . , 1 H ) 1 . 9 0 - 2 . 0 9 ( m , 3 H ) 2 . 2 0 - 2 . 4 2 ( m , 2 H ) 2 . 5 9 - 2 . 7 8 ( m , 2 H ) 3 . 1 4 ( d d , J = 1 2 . 8 8 , 3 . 0 3 H z , 2 H ) 3 . 5 3 ( s , 2 H ) 4 . 0 5 - 4 . 1 4 ( m , 2 H ) 4 . 4 1 ( d d , J = 1 2 . 3 8 , 9 . 3 5 H z , 1 H ) 4 . 5 7 ( d d , J = 1 2 . 6 3 , 4 . 0 4 H z , 1 H ) 5 . 0 4 ( d d , J = 7 . 9 6 , 4 . 4 2 H z , 1 H ) 5 . 3 2 ( s , 1 H ) 6 . 2 8 ( d d , J = 1 6 . 2 9 , 9 . 2 2 H z , 2 H ) 7 . 4 9 ( d , J = 3 . 2 8 H z , 1 H ) 7 . 5 0 - 7 . 5 7 ( m , 1 H )

標題二 H C l 塩を、遊離塩基を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中に溶解し、0 . 1 1 3 m L の 1 N の H C l / エーテルを加えることにより形成させた。

#### 【 0 2 2 8 】

実施例 3 5 ( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩

#### 【 化 5 9 】



( 1 R ) - 1 - ( { 4 - [ ( 1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例 5 A ( j ) を参照) ( 6 0 m g, 0 . 1 6 1 m m o l ) のクロロホルム ( 2 m l ) およびメタノール ( 0 . 1 0 0 m l ) 中懸濁液を、窒素雰囲気下室温で、トリエチルアミン ( 0 . 0 6 7 m l, 0 . 4 8 2 m m o l ) で処理し、室温で 1 5 時間攪拌した。ついで、溶液を 1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - カルボアルデヒド(合成に関しては、W O 0 2 0 8 2 2 4 実施例 2 0 ( a ) を参照) ( 2 3 . 7 5 m g, 0 . 1 4 5 m m o l ) で処理し、さらに 3 0 分間攪拌した。溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 1 0 2 m g, 0 . 4 8 2 m m o l ) で処理し、室温で 4 5 分間攪拌し、4 5 分後に、L C - M

10

20

30

40

50

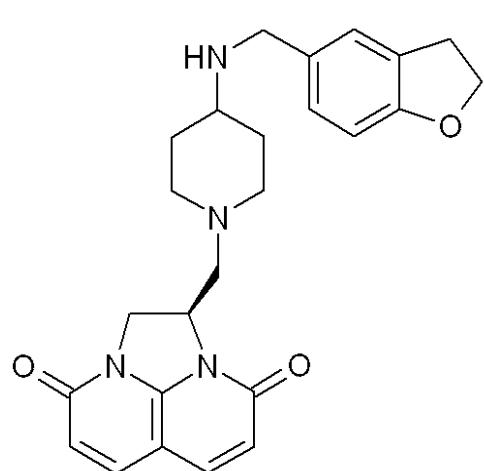
Sは、反応の完了を示した。ついで、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×25ml)。合した有機抽出物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-5%メタノール/DCM 5%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基(26mg、36%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.30-1.49(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 2.21-2.39(m, 2H), 2.51-2.61(m, 1H), 2.61-2.75(m, 2H), 2.90-3.02(m, 1H), 3.05-3.19(m, 1H), 4.04(s, 2H), 4.31-4.42(m, 1H), 4.51-4.61(m, 1H), 4.92-5.05(m, 1H), 6.20-6.31(m, 2H), 7.45-7.53(2H, m), 7.71(d, 1H). 8.11(d, 1H), 8.56(s, 1H)  
MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のDCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題化合物をモノHCl塩として得た(16.2mg、20.8%)。LCMSは生成物と一致した。

#### 【0229】

実施例36 (1R)-1-[{4-[(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩  
【化60】



(1R)-1-[{4-[(1,2,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例5A(j)を参照)(60mg、0.161mmol)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.100ml)中の溶液を、窒素雰囲気下室温で、トリエチルアミン(0.067ml、0.482mmol)で処理し、室温で15分間攪拌した。ついで、溶液を2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボアルデヒド(市販されている)(0.020ml、0.161mmol)で処理し、さらに30分間攪拌した。ついで、溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(102mg、0.482mmol)で処理し、室温で45分間攪拌した。ついで、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×25ml)。合した有機フラクションを乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(5-25%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基(24mg、34.5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.22-1.49(m, 2H), 1.79-2.10(m, 2H), 2.21-2.40(m, 2H), 2.45-2.55(m, 2H), 3.05-3.19(m, 1H), 4.04(s, 2H), 4.31-4.42(m, 1H), 4.51-4.61(m, 1H), 4.92-5.05(m, 1H), 6.20-6.31(m, 2H), 7.45-7.53(2H, m), 7.71(d, 1H). 8.11(d, 1H), 8.56(s, 1H)  
MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

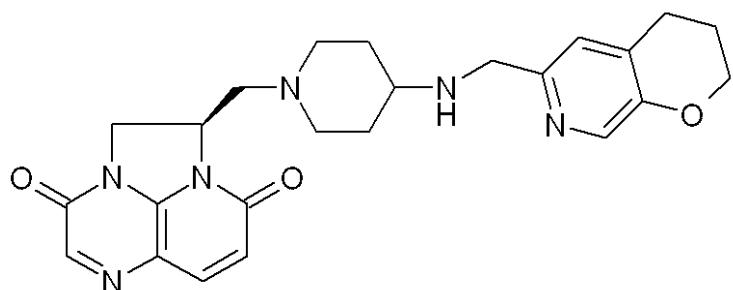
8 (m, 1 H), 2.61 - 2.72 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H),  
 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.21 (t, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 4.  
 32 - 4.42 (m, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 3 H), 4.95 - 5.05 (m, 1 H), 6.22 - 6.33 (m, 2 H), 6.72 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.45 - 7.52 (2 H, m)

MS (ES+) m/z 433 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のDCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題化合物をモノHCl塩として得た(22.7mg、28.6%)。LCMSは生成物と一致した。

【0230】

実施例37 (1R)-1-[{4-[{(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩  
【化61】



(1R)-1-[{(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例13(k)または15(d)を参照)(50mg、0.100mmol)のクロロホルム(4ml)およびメタノール(0.200ml)中懸濁液を、窒素雰囲気下室温にて、トリエチルアミン(0.042ml、0.301mmol)で処理し、0.25時間攪拌した(懸濁液は溶液に変化した)。3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144、実施例126(e)を参照)(16.35mg、0.100mmol)を加え、反応物を室温にて0.5時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(67.1mg、0.301mmol)を加え、反応物を室温にて攪拌した。3時間後、依然としていくらかの出発物質が残っていたので、30mgのトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25mL)、ついで、20%メタノール/DCM(25mL)を加え、水層を抽出し、ついで有機層から分離した。水層を20%メタノール/DCMで再び2回抽出した(2×25mL)。合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、60mgの粗生成物を得た。粗生成物を、シリカクロマトグラフィー(0-20%MeOH/DCM)により精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た(39mg、87%)。

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.25 - 1.45 (m, 2 H),  
 1.78 - 2.08 (m, 4 H), 2.22 - 2.38 (m, 2 H), 2.45 - 2.60 (m, 1 H), 2.62 (d, 1 H), 2.67 - 2.80 (m, 3 H), 2.93 (d, 1 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 4.15 - 4.25 (m, 2 H), 4.30 - 4.45 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.95 - 5.05 (m, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H)  
 MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のメタノール/DCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中1M塩酸で処理した。溶媒を除去し、固体をデシケーター(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の存在下)で、週末の間乾燥して、標題化合物をモノHCl塩としての黄色固体として得た(40.6m

10

20

30

40

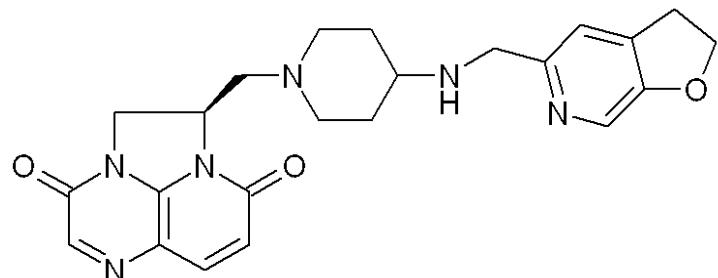
50

g、79%）。LCMSは生成物と一致した。

**【0231】**

実施例38 (1R)-1-[{4-[{(2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-5-イルメチル)アミノ]-1-ペペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

**【化62】**



10

(1R)-1-[{(4-アミノ-1-ペペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン二塩酸塩（調製に関しては、実施例13(k)または15(d)を参照）(50mg、0.100mmol)のクロロホルム(20ml)およびメタノール(0.800ml)中懸濁液を、窒素雰囲気下室温にて、トリエチルアミン(0.042ml、0.301mmol)で処理し、0.25時間乾燥した（懸濁液は溶液に変化した）。2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボアルデヒド（合成に関しては、WO2007122258、実施例43(f)を参照）(14.94mg、0.100mmol)を加え、反応物を室温にて0.5時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(67.1mg、0.301mmol)を加え、反応物を室温にて攪拌した。3時間後、依然として出発物質が存在していたので、30mgのトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25mL)を、ついで、20%メタノール/DCM(25mL)を加え、水層を抽出し、ついで有機層から分離した。水層を20%メタノール/DCMで再び2回抽出した(2×25mL)。合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、50mgの粗生成物を得た。粗生成物を、シリカクロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)により精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た(31mg、71.2%)。

20

<sup>1</sup>H NMR HCDC1<sub>3</sub>, (250MHz) 1.25-1.43(m, 2H), 1.81-2.00(m, 2H), 2.22-2.35(m, 2H), 2.49-2.54(m, 1H), 2.66(d, 1H), 2.71-2.74(m, 1H), 2.92(d, 1H), 3.07-3.12(m, 1H), 3.19-3.24(m, 2H), 3.82(s, 2H), 4.37-4.42(m, 1H), 4.56-4.62(m, 3H), 4.96-5.06(m, 1H), 6.33(d, 1H), 7.18(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.86(s, 1H), 8.06(s, 1H)  
MS (ES+) m/z 435(MH<sup>+</sup>)

30

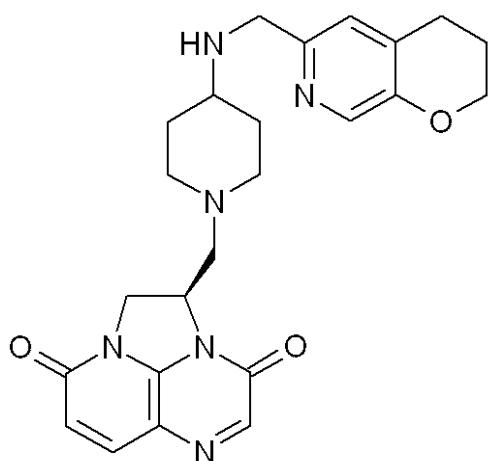
標題化合物の遊離塩基を少量のメタノール/DCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中1M塩酸で処理した。溶媒を除去し、固体をデシケーター(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の存在下)で週末の間乾燥して、標題化合物をモノHCl塩としての橙色固体として得た(33.5mg、67.4%)。LCMSは生成物と一致した。

40

**【0232】**

実施例39 (2R)-2-[{4-[{(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

## 【化63】



(2R)-2-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(60mg、0.199mmol)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144、実施例126(e)を参照)(29.2mg、0.179mmol)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.061ml)中懸濁液を、窒素霧囲気下室温で、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(127mg、0.597mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。ついで、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×20ml)。合した有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、シリカクロマトグラフィー(0-20%MeOH/DCM)を用いて精製して、標題化合物の遊離塩基を淡褐色固体として得た。

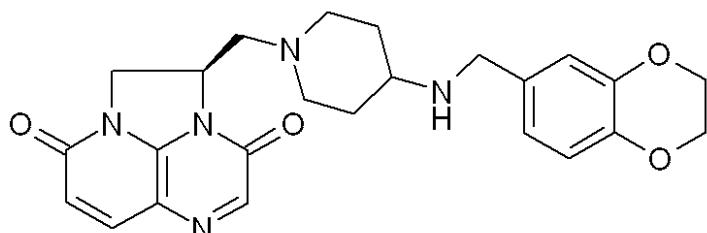
<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.28-1.40(m, 2H), 1.78-1.86(m, 2H), 1.96-2.01(m, 2H), 2.14-2.34(m, 2H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.62-2.74(m, 4H), 2.91(m, 1H), 3.07-3.11(m, 1H), 3.74(s, 2H), 4.16-4.18(m, 2H), 4.32-4.37(m, 1H), 4.48-4.52(m, 1H), 4.97-5.03(m, 1H), 6.34(d, 1H), 6.93(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.77(s, 1H), 8.03(s, 1H), MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

少量のDCM中の標題化合物の遊離塩基を1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、(0.17ml)、蒸発させ、デシケーターで一晩乾燥して、標題化合物をモノHCl塩として得た(57.3mg、56.4%収率)。LCMSは生成物と一致した。

## 【0233】

実施例40 (2R)-2-[ {4-[ (2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

## 【化64】



(2R)-2-[[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(60mg、0.199mmol)および2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド(市販されている)(29.4mg、0.179mmol)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.100ml)中の懸濁液を、窒素雰囲気下室温で、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(127mg、0.597mmol)で処理し、90分間攪拌した。90分後、LC-MSは、反応の完了を示した。これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×25ml)。合した有機抽出物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基(46.8mg、58.4%)を黄色ガムとして得た。  
10

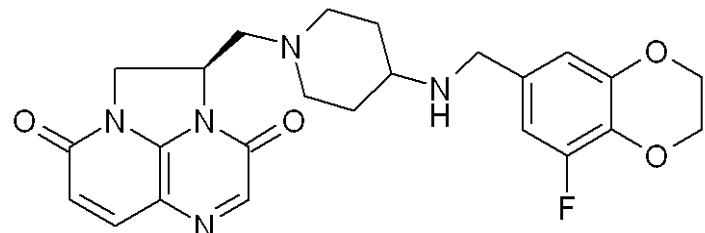
<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.20-1.41(m, 2H), 1.73-1.91(m, 2H), 2.09-2.38(m, 2H), 2.42-2.55(m, 1H), 2.61-2.72(m, 2H), 2.85-2.95(m, 1H), 3.05-3.15(m, 1H), 3.68(s, 2H), 4.32(m, 4H). 4.32-4.42(m, 1H), 4.49-4.59(m, 1H), 4.95-5.06(m, 1H), 6.39(d, 1H), 6.71-6.85(m, 3H), 7.75(d, 1H), 7.81s, 1H)  
MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のDCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、標題化合物をモノHCl塩として得た(43.8mg、53.4%)。LCMSは生成物と一致した。  
20

#### 【0234】

実施例41 (2R)-2-[[(4-{[(8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

#### 【化65】



(2R)-2-[[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(58.5mg、0.194mmol)および8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2007122258、実施例8(b)を参照))(31.8mg、0.175mmol)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.100ml)中溶液を、窒素雰囲気下室温にて0.5時間攪拌した。これを、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(123mg、0.582mmol)で処理し、90分間攪拌した。ついで、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×25ml)。合した有機抽出物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、シリカクロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)を用いて精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色ガムとして得た(44.9mg、49.5%)。

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.24-1.55(m, 2H), 1.78-1.85(m, 2H), 2.21-2.36(m, 2H), 2.44-2.51(m, 1H), 2.64-2.73(m, 2H), 2.92(d, 1H), 3.10-3.15(m, 1H), 4.32-4.42(m, 1H), 4.49-4.59(m, 1H), 4.95-5.06(m, 1H), 6.39(d, 1H), 6.71-6.85(m, 3H), 7.75(d, 1H), 7.81s, 1H)  
MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

3.14 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.26 - 4.30 (m, 4H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 4.52 - 4.56 (m, 1H), 4.99 - 5.05 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.62 - 6.67 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H)

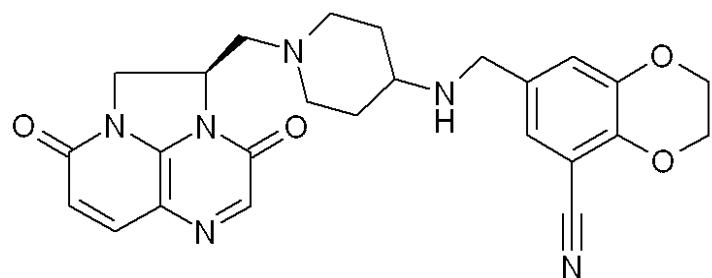
MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のDCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させ、デシケーターで一晩攪拌して、標題化合物をモノHCl塩として得た(30.1mg、29.2%)。LCMSは生成物と一致した。

#### 【0235】

実施例42 7-[[(1-[(2R)-3,8-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-2-イル]メチル]-4-ピペリジニル]アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボニトリル塩酸塩

#### 【化66】



10

20

30

(2R)-2-[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(60mg、0.199mmol)および7-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボニトリル(合成に関しては、WO06014580 調製例13またはWO2007122258、実施例31(d)を参照)(37.7mg、0.199mmol)のクロロホルム(2ml)およびメタノール(0.100ml)中懸濁液を、窒素雰囲気下室温にて、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(127mg、0.597mmol)で処理し、90分間攪拌した。ついで、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で処理し、20%メタノール/DCMで抽出した(3×25ml)。合した有機抽出物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、シリカクロマトグラフィー(0-20%メタノール/DCM)を用いて精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色ガムとして得た(40mg、42.3%)。

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.24 - 1.56 (m, 2H), 1.79 - 1.86 (m, 2H), 2.21 - 2.36 (m, 2H), 2.43 - 2.50 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.12 - 3.16 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.29 - 4.41 (m, 5H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 5.00 - 5.06 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)

MS (ES+) m/z 475 (MH<sup>+</sup>)

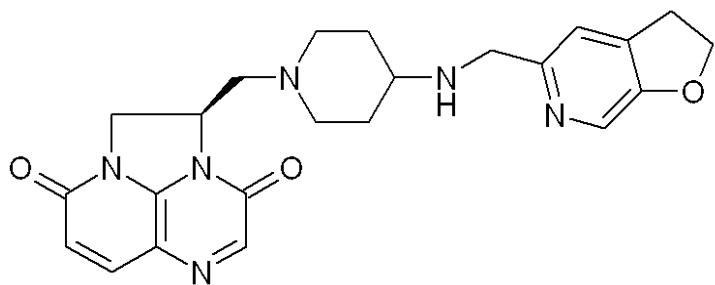
標題化合物の遊離塩基を少量のDCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、蒸発させ、デシケーターで一晩乾燥して、標題化合物をモノHCl塩として得た(45mg、42%)を淡黄色固体として得た。LCMSは生成物と一致した。

#### 【0236】

実施例43 (2R)-2-(4-[(2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-5-イルメチル]アミノ)-1-ピペリジニル]メチル)-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

40

## 【化67】



(2R)-2-[{(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H, 8H-2a, 5, 8a-トリアザアセナフチレン-3, 8-ジオン (調製に関しては、実施例16A(j)を参照) (70mg, 0.232mmol) および2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボアルデヒド (合成に関しては、WO2007122258、実施例43(f)を参照) (34.6mg, 0.232mmol) のクロロホルム (5ml) およびメタノール (0.250ml) 中懸濁液を、窒素雰囲気下室温にて、0.5時間攪拌した (懸濁液は溶液に変化した)。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (155mg, 0.697mmol) を加え、反応物を室温にて攪拌した。3時間後、出発物質は存在していなかったので、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25mL) ついで、20%メタノール/DCM (25mL) を加え、水層を抽出し、ついで有機層から分離した。水層を20%メタノール/DCMで再び2回抽出した (2×25mL)。合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、90mgの粗生成物を得た。粗生成物を、シリカクロマトグラフィー (0-20%MeOH/DCM) により精製して、標題化合物の遊離塩基を淡黄色固体として得た (77mg, 76%)。

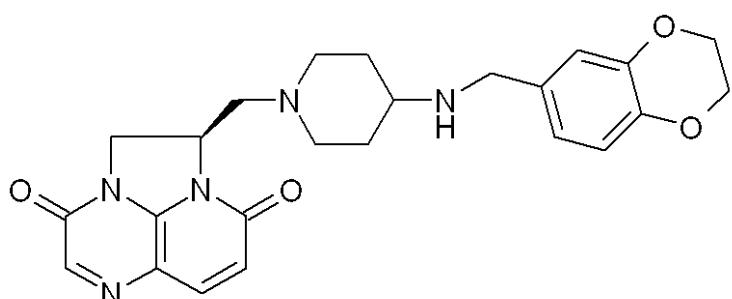
<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.28-1.48 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 3H), 4.95-5.08 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)  
MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量のメタノール/DCMに溶解し、1当量のジエチルエーテル中1M塩酸で処理した。溶媒を除去し、固体をデシケーター(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の存在下)中で週末の間乾燥して、標題化合物をモノHCl塩としての灰白色固体として得た (78.9mg, 68.5%)。LCMSは生成物と一致した。

## 【0237】

実施例44 (1R)-1-{[4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-8-yl)methyl]amino]-1-methylpropyl}-1,2-dihydro-3H, 8H-2a, 5, 8a-トリアザアセナフチレン-3, 8-ジオン塩酸塩

## 【化68】



(1R)-1-[{(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H, 8H-2a, 5, 8a-トリアザアセナフチレン-3, 8-ジオン二塩酸塩 (調製に

10

20

30

40

50

関しては、実施例 13 (k) または 15 (d) を参照) (50 mg、0.100 mmol) のクロロホルム (4 ml) およびメタノール (0.200 ml) 中懸濁液を、窒素雰囲気下室温にて、トリエチルアミン (0.042 ml、0.301 mmol) で処理し、0.25 時間攪拌した (懸濁液は溶液に変化した)。2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド (市販されている) (16.45 mg、0.100 mmol) を加え、反応物を室温にて 0.5 時間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (67.1 mg、0.301 mmol) を加え、反応物を室温にて攪拌した。3 時間後、さらに 40 mg のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1 時間後、さらに 30 mg のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを加えた。1 時間後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)、ついで、20% MeOH / DCM (25 mL) を加え、水層を有機層から分離した。水層を 20% MeOH / DCM (2 × 25 mL) で 2 回抽出した。合した有機抽出物を NaSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、リカクロマトグラフィー (0-20% MeOH / DCM) により精製して、27 mg の標題化合物の遊離塩基を得た (59.9% の総収率)。

<sup>1</sup>H NMR HCDCl<sub>3</sub>, (400 MHz) 1.21-1.42 (m, 2H), 1.70-1.92 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.58-2.78 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.75-6.84 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.87 (s, 1H)

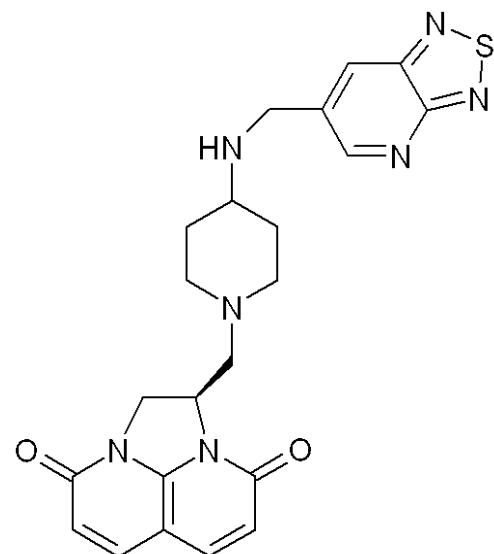
MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を少量の MeOH / DCM 中に溶解し、1 当量の Et<sub>2</sub>O 中 HCl の 1 M 溶液で処理し、溶媒を除去し、固体をデシケーター (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) で一晩乾燥して、モノ HCl 塩としての標題化合物 (26 mg、0.051 mmol、50.7% 収率) を黄色固体として得た。

#### 【0238】

実施例 45 (1R)-1-[{4-[([1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩

#### 【化69】



(1R)-1-[{4-[アミノ-1-ペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩 (調製に関しては、実施例 5A (j) (60 mg、0.161 mmol を参照) に、

10

20

30

40

50

クロロホルム (3 ml)、メタノール (0.3 ml) およびトリエチルアミン (0.067 ml、0.482 mmol) を加えた。反応物を、窒素雰囲気下30分間攪拌し、ついで、[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボアルデヒド（調製に関しては、実施例49(b)を参照）(25.2 mg、0.153 mmol) を加えた。反応物をさらに2時間攪拌し、ついで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (102 mg、0.482 mmol) を加え、攪拌を16時間続けた。さらに、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (102 mg、0.482 mmol) を加え、30分間攪拌した。さらに、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (102 mg、0.482 mmol) を加え、攪拌を2時間完了した。反応物を、飽和NaHCO<sub>3</sub> およびDCM中20%MeOH間で分配した。さらに、水溶液をDCM中20%MeOHで抽出し、合した有機抽出物を疎水性フリットに通し、濃縮して、赤褐色固体（約65 mg）を得た。これを、DCM中0-20%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物の遊離塩基を淡黄褐色ガムとして得た (18 mg)。

<sup>1</sup>H NMR HCD<sub>3</sub>OD 400 MHz 1.30 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.88 (br d, 1H), 1.98 (br d, 1H), 2.28 (q, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.06 (br d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.28 (dd, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.41 (br d, 1H), 9.08 (br d, 1H)

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

10

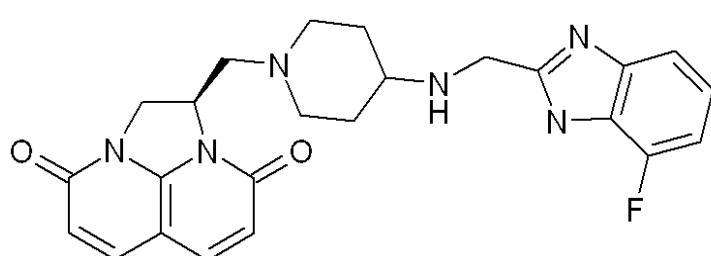
20

標題化合物の遊離塩基を2:1 DCM:MeOH (1 ml) 中に溶解し、HCl (ジエチルエーテル中1 M) (0.040 ml、0.04 mmol) を加えた。溶媒を蒸発させて、淡褐色固体を得た (22 mg、28%)。

### 【0239】

実施例46 (1R)-1-[[(4-{[(4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩

### 【化70】



30

10 mL の丸底フラスコに、DCM (4 ml) およびメタノール (1 ml) 中における (1R)-1-[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン（調製に関しては、実施例5A(j)を参照）(80 mg, 0.238 mmol)、4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボアルデヒド（合成に関しては、WO2003087098, 実施例320参照）(42.9 mg, 0.261 mmol) および炭酸水素ナトリウム (100 mg, 1.190 mmol) を加えて、茶色の懸濁液を得た。硫酸ナトリウム (200 mg, 1.408 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。15時間後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (101 mg, 0.475 mmol) を加え、反応物を窒素下、25℃で4時間攪拌した。反応混合物をシリカ上に吸着させ、0-10% MeOH/DCM (1% NH<sub>4</sub>OH) を用いて精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。LCMS および<sup>1</sup>H NMR は、所望の生成物と一致した。

<sup>1</sup>H NMR H D-4 MeOH, (400 MHz) 1.35 - 1.55 (m,

40

50

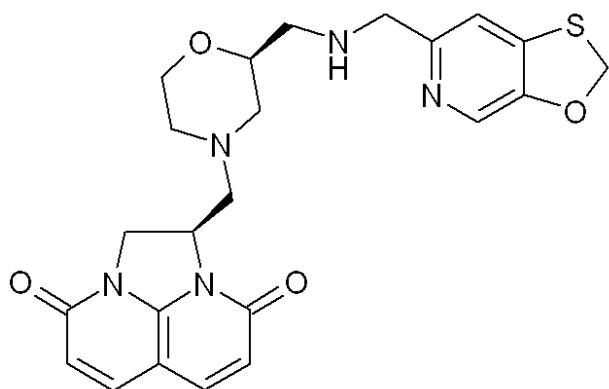
2 H) , 1.90 - 1.96 (m, 2 H) , 2.30 - 2.41 (m, 2 H) , 2.71  
- 2.81 (m, 2 H) , 2.91 - 2.99 (m, 1 H) , 3.05 - 3.15 (m,  
2 H) ,  
4.20 (s, 2 H) , 4.41 - 4.50 (m, 2 H) , 4.69 (s, 2 H) , 5.  
10 - 5.20 (m, 1 H) , 6.25 - 6.36 (m, 2 H) , 6.91 - 7.05 (m,  
1 H) , 7.16 - 7.25 (m, 1 H) , 7.31 - 7.39 (m, 1 H) , 7.  
75 - 7.81 (m, 2 H) ,  
MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を 10% MeOH / DCM 中に溶解し、1N の HCl で処理して、標題化合物を 2HCl 塩として得た (17 mg, 0.033 mmol, 13.73% 収率)。 10

#### 【0240】

実施例 47 (1R)-1-[((2S)-2-{[(1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル]アミノ]メチル}-4-モルホリニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩

#### 【化71】



20

(a) 1,1-ジメチルエチル [( (2S)-4-{[(2R)-4,9-ジオキソ-1,2,8,9-テトラヒドロ-4H,7H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-2-イル]メチル}-2-モルホリニル)メチル]カルバメート

100 mL の丸底フラスコ中に、DCM (20 mL) 中における (1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン (調製に関しては、実施例 5A (g) 参照) (450 mg, 2.043 mmol) およびトリエチルアミン (0.342 mL, 2.452 mmol) を 0 度加えて橙色溶液を得た。メタンスルホニルクロリド (0.174 mL, 2.248 mmol) を加え、反応物を室温に加温し、1時間攪拌した。LCMS は、メタンスルホネートが形成されたことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、2 × 25 mL の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶液を真空下で濃縮し、アセトニトリル (20.00 mL) 中に溶解した。ピリジン (0.500 mL) を加え、次いで、1,1-ジメチルエチル [(2R)-2-モルホリニルメチル]カルバメート (合成に関しては、WO2008009700 実施例 89 (e) 参照) (884 mg, 4.09 mmol) を加え、反応物を 75 度に加熱した。反応物を 5 時間攪拌し、その際、LCMS は、完全な反応を示した。反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、25 mL の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。得られた残渣をシリカ上 (0-10% MeOH / DCM) で精製し、標題化合物を赤色油として単離した (805 mg, 1.539 mmol, 75% 収率)。

MS (ES+) m/z 419 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0241】

40

50

(b) 1, 1 -ジメチルエチル [ ((2S)-4-{[(1R)-4, 9-ジオキソ-1, 2-ジヒドロ-4H, 9H-イミダゾ[1, 2, 3-ij]-1, 8-ナフチリジン-1-イル]メチル}-2-モルホリニル)メチル]カルバメート

50 mLの丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(10 mL)中における1, 1-ジメチルエチル [((2S)-4-{[(2R)-4, 9-ジオキソ-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4H, 7H-イミダゾ[1, 2, 3-ij]-1, 8-ナフチリジン-2-イル]メチル}-2-モルホリニル)メチル]カルバメート(805 mg, 1.924 mmol)を窒素雰囲気下室温で加えて、橙色溶液を得た。DDQ(655 mg, 2.89 mmol)を加え、反応物が非常に暗い色になった。反応物を油浴上で90℃に加熱し、30分間攪拌した。反応物を室温に冷却し、200 mLの5%水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を加え、反応物をDCMで抽出した(3×200 mL)。合した有機層を飽和水性NaCl溶液で洗浄し、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、および濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、0-20% MeOH/CHCl<sub>3</sub>で溶出して、標題化合物を赤色油として得た(830 mg, 1.794 mmol, 93%収率)。

MS(ES+) m/z 417 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0242】

(c) (1R)-1-{[(2S)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-4H, 9H-イミダゾ[1, 2, 3-ij]-1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン(HCl)

50 mLの丸底フラスコに、DCM(10 mL)中における1, 1-ジメチルエチル [((2S)-4-{[(1R)-4, 9-ジオキソ-1, 2-ジヒドロ-4H, 9H-イミダゾ[1, 2, 3-ij]-1, 8-ナフチリジン-1-イル]メチル}-2-モルホリニル)メチル]カルバメート(830 mg, 1.993 mmol)を加えて、褐色溶液を得た。ジオキサン中における4NのHCl(2.491 mL, 9.96 mmol)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。30分後、溶液が濁ったので、2 mLのメタノールを加え、反応物をさらに30分間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、HCl塩としての所望の生成物を褐色固体として得(520 mg, 1.474 mmol, 74.0%収率)、これをさらに精製することなく用いた。

#### 【0243】

(d) 標題化合物：

10 mLの丸底フラスコに、DCM(4 mL)およびメタノール(1 mL)中における(1R)-1-{[(2S)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-4H, 9H-イミダゾ[1, 2, 3-ij]-1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン(HCl)(85 mg, 0.241 mmol)、[1, 3]オキサチオロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド(40.3 mg, 0.241 mmol)(合成に関しては、WO2004058144実施例61を参照)、およびNaHCO<sub>3</sub>(60.7 mg, 0.723 mmol)を加えて、黄色懸濁液を得た。反応物を一晩攪拌し、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(102 mg, 0.482 mmol)を加えた。反応物を4時間攪拌し、次いで、セライトにより濾過し、パッドを10% MeOH/DCMで洗浄した。0-10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>(1% NH<sub>4</sub>OH)で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにより標題化合物の遊離塩基を得、ここに、LCMS、<sup>1</sup>H NMRが一致した。

<sup>1</sup>H NMR H D-4 MeOH, (400 MHz) 2.02-2.13 (m, 1H), 2.34-2.49 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.40-3.68 (m, 2H), 3.72-3.89 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.80-5.89 (m, 2H), 6.23-6.38 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H),  
MS(ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を10% MeOH/DCM中に溶解し、500 μLのエーテル中

10

20

30

40

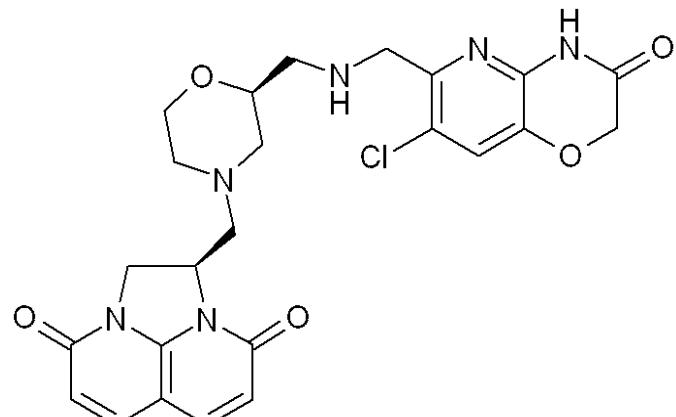
50

における 1 N の HCl で処理した。溶液を減圧下で濃縮して、2 HCl 塩としての標題化合物を黄褐色固体として得た (49 mg, 0.091 mmol, 37.6% 収率)。

【0244】

実施例 48 (1R)-1-[[(2S)-2-((7-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)アミノ]メチル]-4-モルホリニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩

【化72】



10

20

10 mL の丸底フラスコに、DCM (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中における (1R)-1-[[(2S)-2-((アミノメチル)-4-モルホリニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン (HCl) (調製に関しては、実施例 47 (c) を参照) (85 mg, 0.241 mmol)、7-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボアルデヒド (51.0 mg, 0.241 mmol) (合成に関しては、WO 2003064421, 実施例 15 (c) を参照)、および NaHCO<sub>3</sub> (60.7 mg, 0.723 mmol) を加えて、黄色懸濁液を得た、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (171 mg, 1.205 mmol) を加え、反応物を一晩攪拌し、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (102 mg, 0.482 mmol) を加えた。反応物を 4 時間攪拌し、セライテにより濾過し、パッドを 10% MeOH / DCM で洗浄した。0-10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> (1% NH<sub>4</sub>OH) で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにより標題化合物の遊離塩基を得、ここに、LCMS、<sup>1</sup>H NMR は所望の生成物と一致した。

<sup>1</sup>H NMR H-D-4 MeOH, (400 MHz) 2.05-2.13 (m, 1H), 2.32-2.49 (m, 2H), 2.59-2.80 (m, 2H), 2.88-3.07 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.72-3.96 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.10-5.18 (m, 1H), 6.22-6.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H) 7.72-7.80 (m, 2H)  
MS (ES+) m/z 513/515 (MH<sup>+</sup>)

30

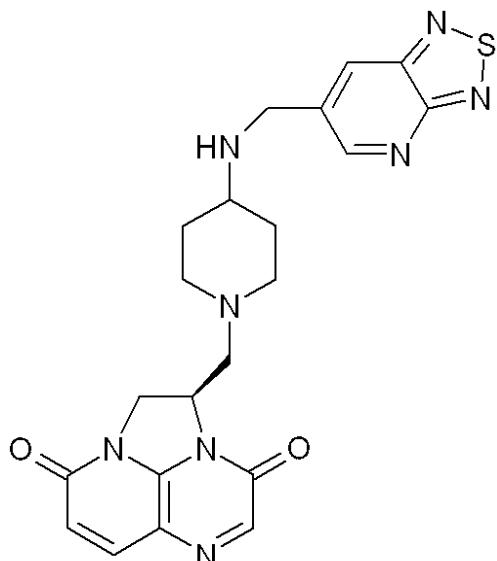
40

標題化合物の遊離塩基を 10% MeOH / DCM 中に溶解し、500 μL のエーテル中における 1 N の HCl で処理した。溶液を減圧下で濃縮して、2 HCl 塩として標題化合物を淡黄色固体として得た (61 mg, 0.104 mmol, 43.2% 収率)。

【0245】

実施例 49 (2R)-2-((4-[[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イルメチル]アミノ]-1-ピペリジニル)メチル}-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン

## 【化73】



10

(a) 6 - [ (E) - 2 - フェニルエテニル ] [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

6 - ブロモ [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン（調製に関しては、 Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1979), 17B(1), 13 - 16 参照）(1.9 g, 8.79 mmol)、[ (E) - 2 - フェニルエテニル ] ボロン酸 (1.561 g, 10.55 mmol) 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) (0.508 g, 0.440 mmol) に、1, 4 - ジオキサン (38 ml)、次いで、水 (19 ml) 中における炭酸カリウム (1.276 g, 9.23 mmol) を加えた。次いで、反応物を 1.5 時間、還流下で攪拌した。冷却した反応物をクロロホルムおよび水の間に分配した。相を疎水性フリットで分離し、有機抽出物を濃縮して、黒色固体 / ゴム (~2.4 g) を得た。粗物質をシクロヘキサン中における 20 - 50 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーによって精製して、生成物を黄色 / 茶色固体として得た (0.88 g)。

<sup>1</sup>H NMR H D6 - DMSO 400 MHz 7.36 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)  
MS (ES+) m/z 240 (MH<sup>+</sup>)

## 【0246】

(b) [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボアルデヒド 6 - [ (E) - 2 - フェニルエテニル ] [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン (0.88 g, 3.68 mmol) に、アセトン (30 ml)、水中における N - メチル - モルホリン - N - オキシド (50 wt %) (1.525 ml, 7.35 mmol)、次いで、水中における四酸化オスミウム (0.225 ml, 0.037 mmol) を加えた。次いで、反応物を 20 時間攪拌した。該薄茶色溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (3.15 g, 14.71 mmol) を加え、45 分間攪拌を続けた。溶媒をロータリー エバボレーションによって濃縮し、残留物をクロロホルムおよび水の間に分配した。水層をさらにクロロホルムで抽出し、合した有機抽出物を疎水性フリットに通し、濃縮して、茶色 / 黒色固体を得た (0.6 g)。該物質の一部 (0.575 g) をシクロヘキサン中における 20 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体を得た (160 mg)。

<sup>1</sup>H NMR H D6 - DMSO 400 MHz 9.18 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

20

30

40

50

## 【0247】

## (c) 標題化合物

(2R)-2-[[(4-アミノシクロヘキシリ)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオンニ塩酸塩(調製に関しては、実施例16A(j)を参照)(100mg,0.333mmol)に、クロロホルム(3ml)、メタノール(0.300ml)およびトリエチルアミン(0.139ml,0.999mmol)を加えた。混合物を20分間攪拌し、次いで、[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボアルデヒド(52.2mg,0.316mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌し、次いで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(212mg,0.999mmol)を1時間攪拌を続けながら加えた。さらに、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(212mg,0.999mmol)を加え、反応物を1時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>およびクロロホルム中における20%MeOHの間に分配した。水層をさらにクロロホルム中における20%MeOHで抽出し、合した有機抽出物を疎水性フリットに通し、濃縮した。粗物質(~110mg)をDCM中における0-20%MeOHで溶出するクロマトグラフィーによって精製して、生成物を得た(46mg,27%)。これを1,4-ジオキサンから凍結乾燥して、標題化合物を淡褐色固体として得た(45mg,25%)。

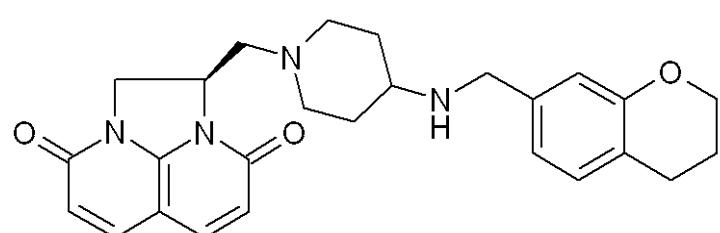
<sup>1</sup>H NMR H CDCl<sub>3</sub> 400MHz 1.38(m, 2H), 1.91(t, 2H), 2.25(dt, 1H), 2.35(dt, 1H), 2.58(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.96(br d, 1H), 3.16(dd, 1H), 4.06(s, 2H), 4.40(dd, 1H), 4.56(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 6.40(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.83(s, 1H), 8.26(s, 1H)

MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

## 【0248】

実施例50 (1R)-1-[(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニルメチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオンニ塩酸塩

## 【化74】



(1R)-1-[(3,4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオンニ塩酸塩(調製に関しては、実施例5A(j)参照)(188mg,0.503mmol)およびトリエチルアミン(0.175ml,1.256mmol)のクロロホルム(4.5ml)およびメタノール(0.5ml)中における溶液を室温で15分間攪拌し、次いで、クロロホルム(2ml)中における3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2007067511実施例19参照(クロマン-7-カルボアルデヒド))(68mg,0.419mmol)を室温で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(444mg,2.096mmol)を一度に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、生成物といくらかの残留アルデヒドの混合物を示した。付加的なトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(267mg,1.258mmol)を加え、反応物を室温で6時間攪拌した。反応物をNaHCO<sub>3</sub>(aq)(20ml)でクエンチし、20%MeOH/DCM(3×30ml)で抽出した。合した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させ

、クロマトグラフィー(0 - 50% MeOH / DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基を淡黄色透明油として得た(49mg, 0.11mmol, 26%)。

<sup>1</sup>H NMR H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.28 - 1.42 (m, 2H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.97 - 2.01 (m, 2H), 2.17 - 2.31 (m, 2H), 2.47 - 2.55 (m, 1H), 2.62 - 2.68 (m, 2H), 2.74 - 2.77 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 3.07 (dd, 1H) 3.71 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.35 (dd, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.96 - 5.02 (m, 1H), 6.23 - 6.31 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 2H)

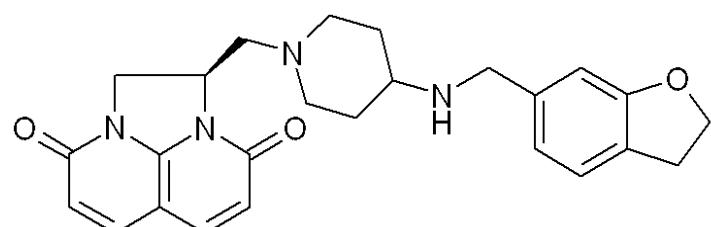
MS (ES+) m/z 447 (MH<sup>+</sup>)

2mlのDCM中における標題化合物の遊離塩基を1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理し、ついで、蒸発させて、モノHCl塩としての標題化合物を薄橙色粉末として得た(51mg, 25%)。LCMSは生成物と一致した。

#### 【0249】

実施例51 (1R)-1-[{4-[(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩

#### 【化75】



(a) 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-カルボアルデヒド THF(4ml)中における6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン(190mg, 0.955mmol)の溶液に、-78で、n-BuLi(1.313ml, 2.100mmol)を加えた。反応混合物を-78で45分間攪拌し、次いで、THF(2ml)中におけるDMF(1.109ml, ヘキサン中1.6M, 14.32mmol)の溶液を滴下し、反応物を-78で10分間攪拌し、次いで、室温まで加温し、1時間攪拌した。LCMSは、残留する出発物質を示さなかった。反応物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を注意深く2MのHCl(50ml)中に注ぎ入れ、酢酸乙チル(3×50ml)で抽出した。合した有機抽出物をブライン(50ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー(0-100% EtOAc/ヘキサンで溶出)で精製した。関連フラクションを合し、蒸発させて、生成物を透明の無色油として得た(44mg, 0.297mmol, 31%)。

<sup>1</sup>H NMR H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 3.28 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 9.91 (s, 1H)

#### 【0250】

(b) 標題化合物  
クロロホルム(4.5ml)およびメタノール(0.5ml)中における(1R)-1-[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例5A(j)を参照)(133mg, 0.356mmol)およびトリエチルアミン(0.124ml, 0.891mmol)の溶液を室温で15分間攪拌し、次いで、クロロホルム(2ml)中における2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-カルボアルデヒド(44mg, 0.297mmol)を室温で滴下した。反応混合物を室温で

10

20

30

40

50

一晩攪拌した。反応物を  $\text{NaHCO}_3$  ( aq ) ( 20 ml ) でクエンチし、20%  $\text{MeOH}$  / DCM ( 3 × 30 ml ) で抽出した。合した有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 50%  $\text{MeOH}$  / DCM ) に付した。関連フラクションを合し、蒸発させて、標題化合物の遊離塩基を淡黄色透明油として得た ( 18 mg, 0.04 mmol, 26% )。

$^1\text{H NMR}$  H CDCl<sub>3</sub>, ( 400 MHz ) 1.40 - 1.53 ( m, 2 H ), 1.85 - 1.92 ( m, 2 H ), 2.16 - 2.30 ( m, 2 H ), 2.54 - 2.68 ( m, 3 H ), 2.98 ( d, 1 H ), 3.08 ( dd, 1 H ), 3.16 ( t, 2 H ), 3.78 ( s, 2 H ), 4.33 - 4.38 ( m, 1 H ), 4.52 - 4.57 ( m, 3 H ), 4.96 - 5.02 ( m, 1 H ), 6.24 ( d, 1 H ), 6.29 ( d, 1 H ), 6.79 ( s, 1 H ), 6.84 ( d, 1 H ), 7.13 ( d, 1 H ), 7.47 - 7.50 ( m, 2 H )

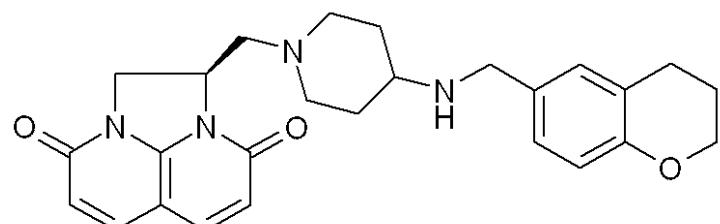
MS ( ESI+ ) m/z 433 ( MH<sup>+</sup> )

2 ml の DCM 中における標題化合物の遊離塩基を、ジエチルエーテル中における 1 M の  $\text{HCl}$  ( 0.04 ml, 0.04 mmol ) で滴下処理して、モノ  $\text{HCl}$  塩としての標題化合物を橙色粉末として得た ( 20 mg, 14% )。

#### 【0251】

実施例 52 ( 1R ) - 1 - [ ( 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イルメチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - ij ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩

#### 【化76】



DCM ( 4.5 ml ) およびメタノール ( 0.5 ml ) 中における ( 1R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - ij ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン二塩酸塩 ( 調製に関しては、実施例 5A ( j ) を参照 ) ( 12 mg, 0.032 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.139 ml, 0.999 mmol ) の溶液を室温で 5 分間攪拌した。3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - カルボアルデヒド ( 市販品 ) ( 45 mg, 0.277 mmol ) を加え、得られた溶液を 18 時間一晩攪拌した。LCMS は、アルデヒドが残存し、アミンが残存しないことを示した。付加的な ( 1R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - ij ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ( 120 mg, 0.321 mmol ) および付加的なトリエチルアミン ( 0.138 ml, 0.999 mmol ) を加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。付加的なトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 294 mg, 1.387 mmol ) を加え、得られた溶液を 60 時間攪拌した。反応物を DCM ( 10 ml ) および炭酸水素ナトリウム溶液 ( 10 ml ) で希釈し、室温で 10 分間攪拌し、メタノール : DCM ( 20%, 3 × 150 ml ) で抽出した。合した有機抽出物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 50% メタノール : DCM ) に付した。カラム廃棄液を濃縮して、茶色油を得、それを再度クロマトグラフィー ( 0 - 50% メタノール : DCM ) に付した。関連フラクションを合して、標題化合物の遊離塩基を白色固体として得た ( 27 mg, 0.06 mmol, 22% )。

$^1\text{H NMR}$  H CDCl<sub>3</sub>, ( 400 MHz ) 1.76 - 1.86 ( m, 2 H ), 1.91 - 1.97 ( m, 2 H ), 2.04 - 2.06 ( mm, 2 H ), 2.15 ( t, 1 H ), 2.24 ( t, 1 H ), 2.62 ( dd, 1 H ), 2.75 - 2.81 ( m,

4 H ) , 3 . 0 6 - 3 . 1 4 ( m , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 2 H ) , 4 . 1 2 ( t , 2 H ) , 4 . 4 0 ( dd , 1 H ) , 4 . 5 1 ( dd , 1 H ) , 4 . 9 6 - 5 . 0 2 ( m , 1 H ) , 6 . 2 2 - 6 . 2 9 ( m , 2 H ) , 6 . 7 7 ( d , 1 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 2 7 ( m , 2 H ) , 7 . 4 7 - 7 . 5 0 ( m , 2 H )

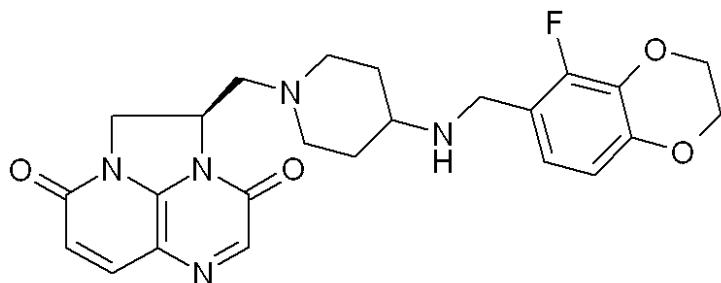
M S ( E S + ) m / z 4 4 7 ( M H <sup>+</sup> )

クロロホルム ( 5 m l ) およびメタノール ( 3 m l ) 中における標題化合物の遊離塩基をエーテル中における塩酸 ( 1 M , 0 . 0 6 m l , 0 . 0 6 mm o l ) で滴下処理して、モノ H C 1 塩としての標題化合物を白色固体として得た ( 6 m g , 4 % ) 。

### 【 0 2 5 2 】

実施例 5 3 ( 2 R ) - 2 - [ ( 4 - { [ ( 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩

### 【 化 7 7 】



10

20

30

( a ) 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン

D M F ( 5 0 m l ) 中における 3 - フルオロ - 1 , 2 - ベンゼンジオール ( 5 . 2 7 8 g , 4 1 . 2 mm o l ) の溶液を炭酸カリウム ( 1 7 . 0 8 g , 1 2 4 mm o l ) および 1 , 2 - ジブロモエタン ( 3 . 9 1 m l , 4 5 . 3 mm o l ) で処理し、室温で 7 2 時間攪拌した。反応物を水 ( 2 0 0 m l ) で希釈し、3 × 2 0 0 m l ( E t O A c ) で抽出した。合した有機抽出物を水 ( 2 0 0 m l ) 、ブライン ( 2 0 0 m l ) で洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 2 0 % E t O A c - シクロヘキサン ) に付して、生成物を透明油として得た ( 2 . 4 3 7 g , 3 8 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R H C D C l <sub>3</sub> , ( 4 0 0 M H z ) 4 . 2 2 - 4 . 3 9 ( m , 4 H ) , 6 . 6 0 - 6 . 8 2 ( m , 3 H )

### 【 0 2 5 3 】

( b ) 6 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン

メタノール ( 1 0 m l ) 中における 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン ( 0 . 3 3 5 g , 2 . 1 7 3 mm o l ) の溶液を 0 °C にて臭素 ( 0 . 1 3 4 m l , 2 . 6 1 mm o l ) で処理し、1 0 分かけて室温に加温し、室温で 1 8 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和水性ナトリウム メタビサルフェート ( 1 0 0 m l ) で処理し、3 × 1 0 0 m l ( D C M ) で抽出し、合した有機抽出物を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 5 0 % E t O A C : シクロヘキサン ) に付して、生成物を透明油として得、それをフリーザー中で固体化して、白色固体を得た ( 3 5 1 m g , 5 9 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R H C D C l <sub>3</sub> , ( 4 0 0 M H z ) 4 . 2 0 - 4 . 3 9 ( m , 4 H ) , 6 . 5 2 - 6 . 6 5 ( m , 1 H ) , 6 . 9 1 - 7 . 0 5 ( m , 1 H )

### 【 0 2 5 4 】

( c ) 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - カルボアルデヒド

T H F ( 5 m l ) 中における 6 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン ( 1 4 6 m g , 0 . 6 2 7 mm o l ) の溶液を - 7 8 °C にて、窒素雰囲気下 n - B u L i ( 0 . 5 5 1 m l , 1 . 3 7 8 mm o l ) で処理し、- 7 8 °C で 1 5 分

40

50

間攪拌した後、T H F ( 2 . 0 0 m l ) 中における D M F ( 0 . 2 4 3 m l , 3 . 1 3 m m o l ) の溶液で処理した。反応物を - 7 8 °C で 10 分間攪拌し、次いで、反応物を 10 分かけて室温に加温し、室温で 0 . 5 時間攪拌した。反応物を 2 M の H C l ( 2 0 m l ) で処理し、酢酸エチル ( 3 × 1 0 0 m l ) で抽出した。有機抽出物を蒸発させ、乾燥し ( M g S O 4 ) 、濾過し、蒸発させ、クロマトグラフィー ( 0 - 1 0 0 % E t O A C : シクロヘキサン ) に付して、生成物を白色固体として得た ( 2 5 m g , 2 2 % )。

M S ( E S + ) m / z 1 8 3 ( M H + )

#### 【 0 2 5 5 】

##### ( d ) 標題化合物

クロロホルム ( 5 m l ) およびメタノール ( 0 . 1 m l ) 中における ( 2 R ) - 2 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオンニ塩酸塩 ( 調製に関しては、実施例 1 6 A ( j ) 参照、アミンはキラル H P L C 精製後にニ塩酸塩に変換された ) ( 5 1 . 3 m g , 0 . 1 3 7 m m o l ) の懸濁液をアルゴン雰囲気下、室温で、トリエチルアミン ( 0 . 0 5 7 m l , 0 . 4 1 1 m m o l ) で処理し、室温で 0 . 2 5 時間攪拌した。次いで、溶液を 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - カルボアルデヒド ( 2 4 . 9 5 m g , 0 . 1 3 7 m m o l ) で処理し、さらに 0 . 5 時間攪拌した。次いで、溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 1 7 4 m g , 0 . 8 2 2 m m o l ) で処理し、室温で 2 時間攪拌し、さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 1 7 4 m g , 0 . 1 3 7 m m o l ) を加え、反応物をさらに 1 時間攪拌し、次いで、反応物を飽和 N a H C O 3 水溶液 ( 2 0 m l ) で処理し、2 0 % メタノール / D C M で抽出した ( 3 × 2 0 m l ) 。合した有機抽出物を乾燥し ( M g S O 4 ) 、クロマトグラフィー ( 0 - 2 0 % メタノール : D C M ) に付して、標題化合物の遊離塩基を白色固体として得た ( 2 9 m g , 0 . 0 6 2 m m o l , 4 5 % )。

<sup>1</sup> H N M R H C D C l 3 , ( 4 0 0 M H z ) 1 . 2 0 - 1 . 4 6 ( m , 2 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 3 9 ( m , 2 H ) , 2 . 4 1 - 2 . 5 5 ( m , 1 H ) , 2 . 6 1 - 2 . 7 5 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 - 3 . 0 0 ( m , 1 H ) , 3 . 1 0 - 3 . 2 0 ( m , 1 H ) , 3 . 7 8 ( s , 2 H ) , 4 . 2 2 - 4 . 4 2 ( m , 5 H ) , 4 . 5 1 - 4 . 6 0 ( m , 1 H ) , 4 . 9 5 - 5 . 0 9 ( m , 1 H ) , 6 . 3 8 ( d , 1 H ) , 6 . 6 2 ( m , 1 H ) , 6 . 7 1 - 6 . 8 0 ( m , 1 H ) , 7 . 7 6 ( d , 1 H ) , 7 . 8 1 ( s , 1 H )

M S ( E S + ) m / z 4 6 8 ( M H + )

D C M / M e O H 2 : 1 ( 5 m l ) 中における標題化合物の遊離塩基 ( 2 9 m g ) をジエチルエーテル ( 6 2 u l ) 中の 1 M の H C l で処理し、ついで、蒸発させて、モノ H C l 塩としての標題化合物を黄色固体として得た ( 3 1 m g , 0 . 0 6 2 m m o l ) 。

#### 【 0 2 5 6 】

実施例 5 4 ( 1 R ) - 1 - { [ ( 2 S ) - 2 - ( { [ ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } メチル ) - 4 - モルホリニル ] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオンニ塩酸塩

10

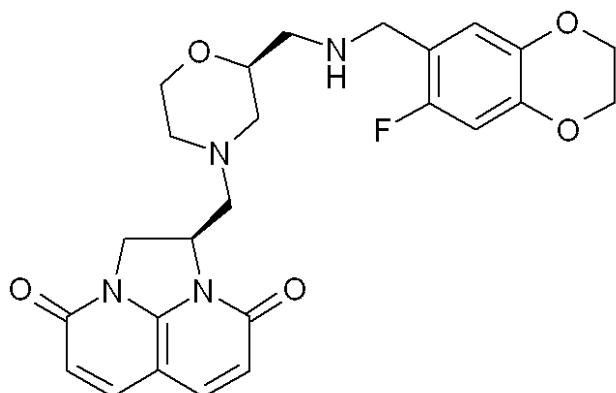
20

20

30

40

## 【化78】



10

10 mL の丸底フラスコに、DCM (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中における (1R)-1-[[(2S)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン (HCl) (85 mg, 0.241 mmol) (調製に関しては、実施例 47(c) を参照) )、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド (48.3 mg, 0.265 mmol) (合成に関しては、WO 2002056882, 実施例 23(a) 参照)、およびNaHCO<sub>3</sub> (60.7 mg, 0.723 mmol) を加えて、黄色懸濁液を得た。硫酸ナトリウム (171 mg, 1.205 mmol) を加え、反応物を一晩攪拌し、その時点で、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (102 mg, 0.482 mmol) を加えた。反応物を 4 時間攪拌し、その時点で、LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM 中における 10% MeOH (20 mL) で希釈し、濾過し、シリカ上に吸着させ、0-10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> (1% NH<sub>4</sub>OH) で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物の遊離塩基を得、ここに、LCMS、<sup>1</sup>H NMR は所望の生成物と一致した。

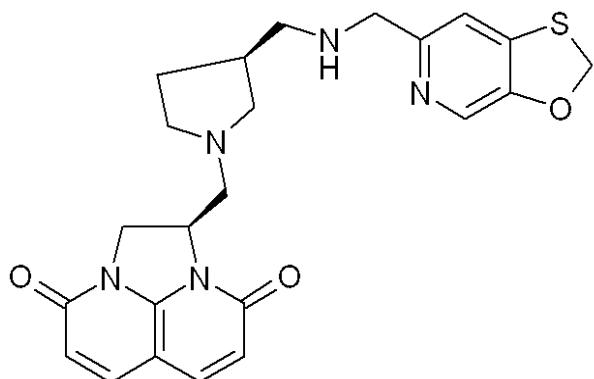
<sup>1</sup>H NMR H D - 4 MeOH, (400 MHz) 2.03 - 2.10 (m, 1H), 2.33 - 2.49 (m, 2H), 2.51 - 2.68 (m, 2H), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 2.99 - 3.07 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.41 - 3.50 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 3.68 - 3.80 (m, 3H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 6.22 - 6.32 (m, 2H), 6.58 - 6.62 (m, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 2H)  
MS (ES+) m/z 483 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を 5% MeOH / CHCl<sub>3</sub> 中に希釈し、エーテル中における 1N の HCl (100 uL) で処理し、濃縮して、2HCl 塩としての標題化合物を淡黄色固体として得た (55 mg, 0.099 mmol, 41.1% 収率)。

## 【0257】

実施例 55 (1R)-1-[(3S)-3-{[(1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル]アミノ]メチル}-1-ピロリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩

## 【化79】



10

(a) 1, 1 - ジメチルエチル (3S) - 3 - { [ (トリフルオロアセチル) アミノ ] メチル } - 1 - ピロリジンカルボキシレート

100 mL の丸底フラスコに、DCM (20 mL) 中における 1, 1 - ジメチルエチル (3S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - ピロリジンカルボキシレート (市販されている) (750 mg, 3.74 mmol) を加えて、無色溶液を得た。トリエチルアミン (1.044 mL, 7.49 mmol) を加え、反応物を 0 ℃ に冷却した。無水トリフルオロ酢酸 (0.635 mL, 4.49 mmol) を加え、14 時間攪拌しながら反応物を室温に加温した。溶液を 100 mL の DCM で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液および NaCl の飽和水性溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーに付して、生成物を淡黄色油として得た (0.990 g, 3.34 mmol, 89% 収率)。

MS (ES+) m/z 297 (MH<sup>+</sup>)

## 【0258】

(b) 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [ (3R) - 3 - ピロリジニルメチル ] アセトアミド塩酸塩

100 mL の丸底フラスコに、DCM (25 mL) 中における 1, 1 - ジメチルエチル (3S) - 3 - { [ (トリフルオロアセチル) アミノ ] メチル } - 1 - ピロリジンカルボキシレート (830 mg, 2.80 mmol) を 25 ℃ で加えて、無色溶液を得た。ジオキサン中における 4N の HCl (3.50 mL, 14.01 mmol) を加え、反応物を一晩攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、所望の化合物を無色油として得、それをさらに精製することなく次反応に用いた。2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [ (3R) - 3 - ピロリジニルメチル ] アセトアミドを単離した (550 mg, 2.364 mmol, 84% 収率)。

MS (ES+) m/z 197 (MH<sup>+</sup>)

## 【0259】

(c) N - [ ((3S) - 1 - { [ (2R) - 4, 9 - ジオキソ - 1, 2, 8, 9 - テトラヒドロ - 4H, 7H - イミダゾ [1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル ] メチル } - 3 - ピロリジニル ) メチル ] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

100 mL の丸底フラスコに、DCM (20 mL) 中における (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H, 9H - イミダゾ [1, 2, 3 - ij] - 1, 8 - ナフチリジン - 4, 9 - ジオン HCl (調製に関しては、実施例 47 (c) を参照) (350 mg, 1.589 mmol)、トリエチルアミン (0.266 mL, 1.907 mmol) を 0 ℃ で加えて、橙色溶液を得た。メタンスルホニルクロリド (0.135 mL, 1.748 mmol) を加え、反応物を室温に加温し、1 時間攪拌した。LCMS は、メタンスルホネートが形成したことを示した。反応物を DCM (100 mL) で希釈し、2 × 25 mL の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶液を真空下で濃縮し、アセトニトリル (20.00 mL) で希釈し、ピリジン (0.500 mL) を加えた。2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [ (

20

30

40

50

3 R ) - 3 - ピロリジニルメチル ] アセトアミド ( 5 5 0 m g , 2 . 3 6 4 m m o l ) を加え、反応物を 8 0 ℃ に加熱し、2 5 時間攪拌した。LCMSは、完全な反応を示した。反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。反応混合物を DCM ( 1 0 0 m L ) で希釈し、2 5 m L の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。粗生成物を 0 - 1 5 % MeOH / DCM で溶出するシリカ上で精製して、生成物を淡黄色油として得た ( 2 4 0 m g , 0 . 6 0 2 m m o l , 3 7 . 9 % 収率 )。

MS ( E S + ) m / z 3 9 9 ( M H<sup>+</sup> )

#### 【 0 2 6 0 】

( d ) N - [ ( ( 3 S ) - 1 - { [ ( 1 R ) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ] メチル } - 3 - ピロリジニル ) メチル ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド 10  
 2 5 m L の丸底フラスコに、1 , 4 - ジオキサン ( 5 m l ) 中における N - [ ( ( 3 S ) - 1 - { [ ( 2 R ) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H , 7 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル ] メチル } - 3 - ピロリジニル ) メチル ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ( 2 4 0 m g , 0 . 6 0 2 m m o l ) を窒素雰囲気下室温で加えて、橙色溶液を得た。DDQ ( 2 0 5 m g , 0 . 9 0 4 m m o l ) を加え、反応物が非常に暗い色になった。反応物を油浴上で 8 0 ℃ に加熱し、1 0 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した。5 % 水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 0 m L ) を加え、反応物を DCM で抽出した ( 3 X 1 0 0 m L ) 。合した有機層を飽和水性 NaCl 溶液で洗浄し、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、0 - 2 0 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> で溶出して、生成物を橙色固体として得た ( 8 5 m g , 0 . 2 1 4 m m o l , 3 5 . 6 % 収率 )。 20

MS ( E S + ) m / z 3 9 7 ( M H<sup>+</sup> )

#### 【 0 2 6 1 】

( e ) ( 1 R ) - 1 - { [ ( 3 S ) - 3 - ( アミノメチル ) - 1 - ピロリジニル ] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン

2 5 m L の丸底フラスコに、メタノール ( 9 m l ) および水 ( 1 . 0 0 m l ) 中における N - [ ( ( 3 S ) - 1 - { [ ( 1 R ) - 4 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 - イル ] メチル } - 3 - ピロリジニル ) メチル ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ( 8 5 m g , 0 . 2 1 4 m m o l ) を加えて、黄色溶液を得た。炭酸カリウム ( 5 9 . 3 m g , 0 . 4 2 9 m o l ) を加え、反応物を一晩攪拌した。LCMSは、完全な反応を示した。反応物を 2 0 % MeOH / DCM ( 1 0 0 m L ) で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を橙色固体として得た ( 6 0 m g , 0 . 2 0 0 m m o l , 9 3 % 収率 )。 30

MS ( E S + ) m / z 3 0 1 ( M H<sup>+</sup> )

#### 【 0 2 6 2 】

##### ( f ) 標題化合物

1 0 m L の丸底フラスコに、DCM ( 4 m l ) およびメタノール ( 1 . 0 0 m l ) 中における ( 1 R ) - 1 - { [ ( 3 S ) - 3 - ( アミノメチル ) - 1 - ピロリジニル ] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [ 1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン ( 6 0 m g , 0 . 2 0 0 m m o l ) 、 [ 1 , 3 ] オキサチオロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 6 - カルボアルデヒド ( 3 3 . 4 m g , 0 . 2 0 0 m m o l ) ( 合成に関しては、WO2004058144 実施例61を参照 ) 、および硫酸ナトリウム ( 2 5 0 m g , 1 . 7 6 0 m m o l ) を加えて、橙色懸濁液を得た。反応物を窒素下で一晩攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 8 5 m g , 0 . 4 0 0 m m o l ) を加え、反応物を 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 0 % MeOH / DCM ( 2 0 m L ) で希釈し、濾過し、シリカ上に吸着させ、次いで、0 - 1 0 % MeOH / DCM ( 1 % NH<sub>4</sub>OH ) で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物の遊離塩基を黄色油として得た。LCMS / NMRは、所望の生成物と一致した。 40  
 50

<sup>1</sup>H NMR H D - 4 MeOH, (400 MHz) 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 2.38 - 2.51 (m, 3H), 2.68 - 2.75 (m, 1H), 2.04 - 3.17 (m, 2H), 3.41 - 3.50 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.26 - 6.32 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.94 (s, 1H)

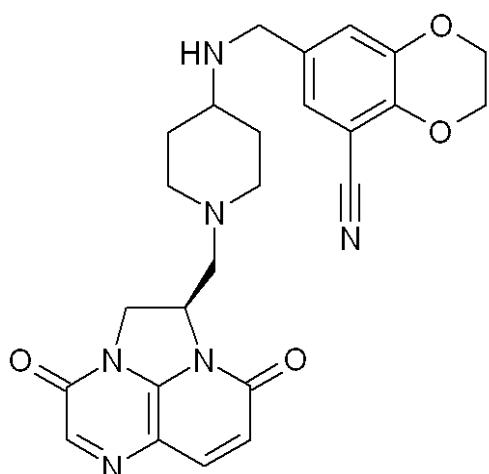
MS (ES+) m/z 452 (MH<sup>+</sup>)

標題化合物の遊離塩基を 10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で希釈し、100uL のエーテル中における 1N の HCl を加え、混合物を真空下で濃縮して、二塩酸塩としての標題化合物を黄褐色固体として得た (47mg, 0.090mmol, 44.9% 収率)。 10

### 【0263】

実施例 56 7 - { [(1R)-3,8-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-1-イル]メチル} - 4 - ピペリジニル)アミノ]メチル} - 2,3 - ジヒドロ-1,4 - ベンゾジオキシン-5 - カルボニトリル塩酸塩

### 【化80】



20

クロロホルム (4ml) およびメタノール (0.121ml) 中における (1R)-1 - [(4 - アミノ - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1,2 - ジヒドロ - 3H, 8H - 2a, 5, 8a - トリアザアセナフチレン - 3, 8 - ジオンニ塩酸塩 (調製に関しては、実施例 13 (k) または 15 (d) 参照) (50mg, 0.100mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下、室温で、トリエチルアミン (0.587ml, 4.21mmol) で処理し、15分間攪拌した (懸濁液は溶液に変化した)。7 - ホルミル - 2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル (合成に関しては、WO 06014580 調製例 13 または WO 2007122258, 実施例 31 (d) 参照) (18.95mg, 0.100mmol) を加え、反応物を 30 分間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (63.7mg, 0.301mmol) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。LC - MS は、1 時間後、ある程度のイミン中間体を示したので、さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (63.7mg, 0.301mmol) を加え、反応物を 2 時間攪拌した。その後、LCMS はまだイミン中間体を示した。さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (63.7mg, 0.301mmol) を加え、反応物を一晩 (16h) 攪拌し、その後、LCMS は出発物質を示さなかった。飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10mL) を加え、次いで、20% MeOH / DCM (20ml) を加え、水相を抽出し、ついで有機層から分離した。水相を再度、20% MeOH / DCM (2 × 20ml) で抽出した。合した有機抽出物を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカカラム (0 - 20% MeOH / DCM) 上で精製して、標題化合物の遊離塩基を得た (33mg, 69.4%)。 40

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR H CDCl<sub>3</sub>, (400 MHz) 1.15 - 1.41 (m, 2H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 2.19 - 2.39 (m, 2H), 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.53 - 2.78 (m, 2H), 2.89 - 2.98 (m, 1H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.22 - 4.49 (m, 5H), 4.51 - 4.62 (m, 1H), 4.98 - 5.08 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)  
MS (ES+) m/z 475 (MH<sup>+</sup>)

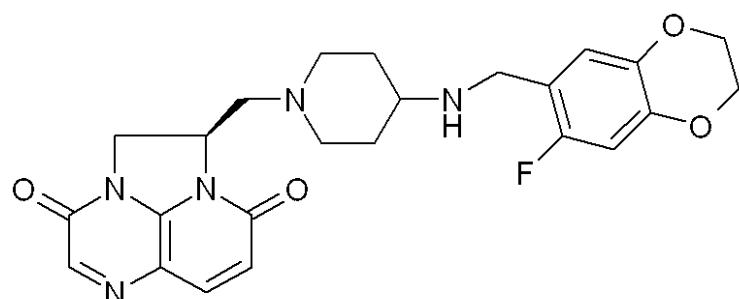
標題化合物の遊離塩基を少量のDCM中に溶解し、1当量のジエチルエーテル中の1MのHClで処理した。これにより、標題化合物をモノHCl塩として得た(33mg, 65%).

10

## 【0264】

実施例57 (1R)-1-[{[(4-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]アミノ]-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン塩酸塩

## 【化81】



20

(1R)-1-[{[(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H,8H-2a,5,8a-トリアザアセナフチレン-3,8-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例13(k)または15(d)を参照)(50mg、0.100mmol)のクロロホルム(3ml)およびメタノール(0.150ml)中懸濁液を窒素雰囲気下室温にてトリエチルアミン(0.042ml、0.301mmol)で処理し、0.25時間攪拌した(懸濁液は溶液に変化した)。ついで、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2002056882、実施例23(a)を参照)(18.25mg、0.100mmol)を加え、反応物を室温にて0.5時間攪拌した。ついで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(67.1mg、0.301mmol)を加え、反応物を室温にて攪拌した。1時間後、さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(67.1mg、0.301mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。ついで、さらにトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(67.1mg、0.301mmol)を加え、反応物を室温で攪拌した。1時間後、出発物質は残っていなかった。飽和NaHCO<sub>3</sub>(30mL)、ついで20%MeOH/DCM(30mL)を加え、水相を抽出し、ついで有機層から分離した。水相を再度20%MeOH/DCM(2×30mL)で2回抽出した。合した有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカクロマトグラフィー(0-20%MeOH/DCM)で精製し、35mgの標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た(74.7%)。

30

<sup>1</sup>H NMR H CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) 1.21 - 1.41 (m, 2H), 1.76 - 1.92 (m, 2H), 2.10 - 2.39 (m, 2H), 2.41 - 2.52 (m, 1H), 2.61 - 2.79 (m, 2H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 3.05 - 3.14 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.18 - 4.29 (m, 4H), 4.38 - 4.43 (m, 1H), 4.51 - 4.62 (m, 1H), 4.94 - 5.05 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.80 (1H, d), 7.77 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)

40

50

M S ( E S + ) m / z 4 6 8 ( M H <sup>+</sup> )

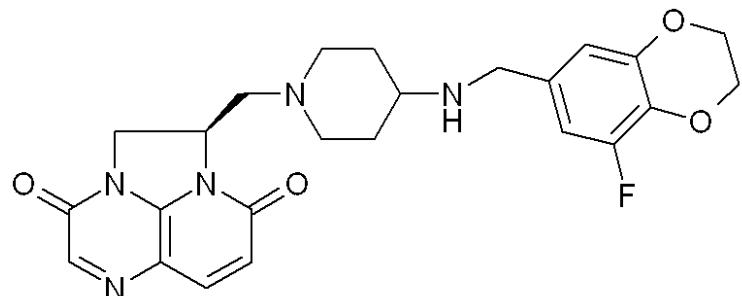
標題化合物の遊離塩基を少量の D C M / M e O H で溶解し、1 当量の、H C l の E t <sub>2</sub> O 中 1 M 溶液で処理した。溶媒を除去し、固体をデシケーター ( P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) 中で乾燥し、標題化合物を塩酸塩として、暗黄色の固体として得た ( 3 6 m g )。

【 0 2 6 5 】

実施例 5 8 ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン塩酸塩

【 化 8 2 】

10



( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - アミノ - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H , 8 H - 2 a , 5 , 8 a - トリアザアセナフチレン - 3 , 8 - ジオン二塩酸塩 ( 調製に関しては、実施例 1 3 ( k ) または 1 5 ( d ) を参照 ) ( 5 0 m g 、 0 . 1 0 0 m m o l ) のクロロホルム ( 2 5 m l ) およびメタノール ( 1 . 2 5 0 m l ) 中懸濁液を窒素雰囲気下室温にてトリエチルアミン ( 0 . 0 4 2 m l 、 0 . 3 0 1 m m o l ) で処理し、0 . 2 5 時間攪拌した ( 懸濁液は溶液に変化した ) 。 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - カルボアルデヒド ( 合成に関しては、W O 2 0 0 7 1 2 2 2 5 8 、実施例 8 ( b ) を参照 ) ( 1 9 . 6 2 m g 、 0 . 1 0 0 m m o l ) を加え、反応物を室温にて 0 . 5 時間攪拌した。ついで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 6 7 . 1 m g 、 0 . 3 0 1 m m o l ) を加え、反応物を室温で攪拌した。1 時間後、まだ出発物質があるため、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 6 7 . 1 m g 、 0 . 3 0 1 m m o l ) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。まだ出発物質があるため、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 6 7 . 1 m g 、 0 . 3 0 1 m m o l ) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 3 0 m L ) 、ついで 2 0 % M e O H / D C M ( 3 0 m L ) を加え、水相を抽出し、ついで有機層から分離した。水相を再度 2 0 % M e O H / D C M ( 2 × 3 0 m L ) で 2 回抽出した。合した有機抽出物を N a S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカクロマトグラフィー ( 0 - 2 0 % M e O H / D C M ) で精製し、2 6 m g の標題化合物の遊離塩基を黄色固体として得た。

<sup>1</sup> H N M R H C D C l <sub>3</sub> ( 4 0 0 M H z ) 1 . 2 0 - 1 . 4 1 ( m , 2 H ) , 1 . 7 2 - 1 . 8 9 ( m , 2 H ) , 2 . 0 9 - 2 . 3 5 ( m , 2 H ) , 2 . 4 2 - 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 5 5 - 2 . 7 8 ( m , 2 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 9 9 ( m , 1 H ) , 3 . 0 8 - 3 . 1 5 ( m , 1 H ) , 3 . 6 3 ( s , 2 H ) , 4 . 2 2 - 4 . 4 8 ( m , 5 H ) , 4 . 5 1 - 4 . 6 3 ( m , 1 H ) , 4 . 9 5 - 5 . 0 6 ( m , 1 H ) , 6 . 3 2 ( d , 1 H ) , 6 . 6 1 - 6 . 7 2 ( m , 2 H ) , 7 . 7 5 ( d , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 1 H )

M S ( E S + ) m / z 4 6 8 ( M H <sup>+</sup> )

標題化合物の遊離塩基を少量の D C M / M e O H で溶解し、1 当量の、H C l の E t <sub>2</sub> O 中 1 M 溶液で処理した。溶媒を除去し、固体をデシケーター ( P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) 中で乾燥し、標題化合物を塩酸塩として、黄色固体として得た ( 2 6 . 6 m g 、生成物に一致した ) 。

【 0 2 6 6 】

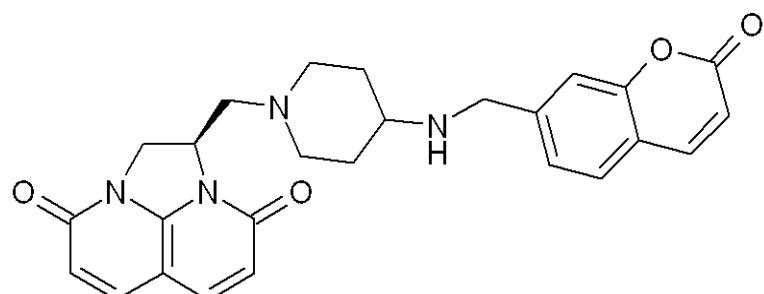
実施例 5 9 ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - { [ ( 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イル ) メチル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミ

30

40

50

ダゾ[1,2,3-i j]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン  
【化83】



10

10 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(DCM)(4 mL)およびメタノール(1 mL)中の(1R)-1-[4-アミノ-1-ビペリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-i j]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例5A(j)を参照)(80 mg、0.266 mmol)、2-オキソ-2H-クロメン-7-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO 2008009700、実施例224を参照)(46.4 mg、0.266 mmol)、およびNaHCO<sub>3</sub>(100 mg、1.190 mmol)を加え、褐色溶液を得た。硫酸ナトリウム(200 mg、1.408 mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。15時間後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(113 mg、0.533 mmol)を加え、反応物を窒素雰囲気下25°Cで4時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、0-10%MeOH/DCM(1%NH<sub>4</sub>OH)を用いて精製し、標題化合物を遊離塩基として(30 mg、0.064 mmol、24.07%収率)、黄褐色固体として得た。LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRは所望の生成物と一致した。

<sup>1</sup>H NMR H D - 4 MeOH(400 MHz) 1.20 - 1.39(m, 2H), 1.72 - 1.89(m, 2H), 1.90 - 2.09(m, 1H), 2.13 - 2.31(m, 2H), 2.39 - 2.50(m, 1H), 2.56 - 2.70(m, 2H), 2.90 - 3.10(m, 2H), 3.83(s, 2H), 4.32 - 4.58(m, 2H), 4.98 - 5.18(m, 1H), 6.20 - 6.39(m, 3H), 7.19 - 7.28(m, 2H), 7.39 - 7.51(m, 3H), 7.62 - 7.71(m, 1H)

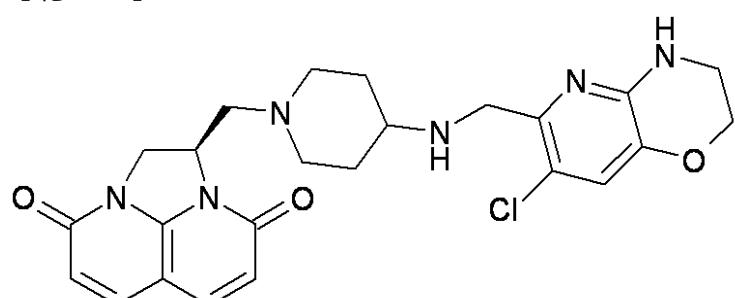
30

MS(ES+) m/z 459(MH<sup>+</sup>)

【0267】

実施例60 (1R)-1-[4-{[(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル]アミノ}-1-ビペリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-i j]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン

【化84】



40

10 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(DCM)(4 mL)およびメタノール(1 mL)中の(1R)-1-[4-アミノ-1-ビペリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-i j]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例5A(j)を参照)(45 mg、0.134 mmol)、7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキ

50

サジン - 6 - カルボアルデヒド ((1) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボアルデヒド(合成に関しては、WO 2003064421 実施例 15 (c) を参照)の、LiAlH<sub>4</sub> での還元により (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)メタノールを得て、ついで (2) MnO<sub>2</sub> での酸化により調製した) (29 . 2 mg、0 . 147 mmol)、およびNaHCO<sub>3</sub> (100 mg、1 . 190 mmol) を加え、褐色懸濁液を得た。硫酸ナトリウム (200 mg、1 . 408 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。15 時間後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (56 . 6 mg、0 . 267 mmol) を加え、反応物を窒素雰囲気下 25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、0 - 10 % MeOH / DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH) を用いて精製し、標題化合物を遊離塩基として得た (9 . 4 mg、0 . 019 mmol、14 . 57 % 収率)。

<sup>1</sup>H NMR H D - 4 MeOH (400 MHz) 1 . 49 - 1 . 70 (m, 2 H), 2 . 00 - 2 . 17 (m, 2 H), 2 . 28 - 2 . 49 (m, 2 H), 2 . 72 - 2 . 81 (m, 1 H), 2 . 89 - 2 . 94 (m, 1 H), 3 . 05 - 3 . 20 (m, 3 H), 3 . 38 (s, 2 H), 3 . 50 - 3 . 58 (m, 1 H), 4 . 18 (s, 2 H), 4 . 20 - 4 . 24 (m, 2 H), 4 . 43 - 4 . 50 (m, 2 H), 5 . 08 - 5 . 18 (m, 1 H), 6 . 28 - 6 . 35 (m, 2 H), 7 . 06 (s, 1 H), 7 . 78 - 7 . 83 (m, 2 H)

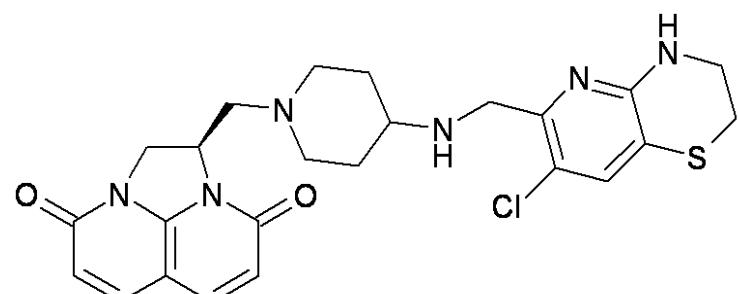
MS (ES+) m/z 483 / 485 (MH<sup>+</sup>)

10

## 【0268】

実施例 61 (1R) - 1 - [(4 - {[(7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン

## 【化 85】



20

10 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (DCM) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中の (1R) - 1 - [(4 - アミノ - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 , 3 - i j ] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 , 9 - ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例 5 A (j) を参照) (75 mg、0 . 223 mmol)、7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド ((1) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド(合成に関しては、WO 2003087098 実施例 306 (e) を参照)の、LiAlH<sub>4</sub> での還元により (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル)メタノールを得て、ついで (2) MnO<sub>2</sub> での酸化により調製した) (47 . 8 mg、0 . 223 mmol)、およびNaHCO<sub>3</sub> (100 mg、1 . 190 mmol) を加え、褐色懸濁液を得た。硫酸ナトリウム (200 mg、1 . 408 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。15 時間後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (94 mg、0 . 445 mmol) を加え、反応物を窒素雰囲気下 25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、0 - 10 % MeOH / DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH) を用いて精製し、標題化合物を遊離塩基として得た (45 mg、0 . 090 mmol、40 .

30

40

50

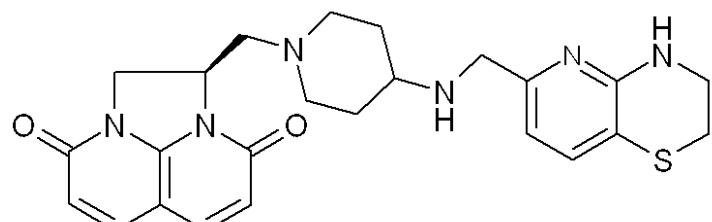
5 % 収率)。LCMS および  $^1\text{H}$  NMR は所望の生成物と一致した。

$^1\text{H}$  NMR H D - 4 MeOH (400 MHz) 1.20 - 1.45 (m, 2 H), 1.65 - 1.92 (m, 2 H), 2.19 - 2.39 (m, 2 H), 2.42 - 2.71 (m, 2 H), 2.82 - 3.10 (m, 5 H), 3.65 - 3.80 (m, 4 H), 4.40 - 4.50 (m, 2 H), 5.05 - 5.20 (m, 1 H), 6.25 - 6.35 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 2 H)  
MS (ES+) m/z 483 / 485 (MH $^+$ )

### 【0269】

実施例 62 (1R)-1-[{4-[{(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン 10

### 【化86】



20

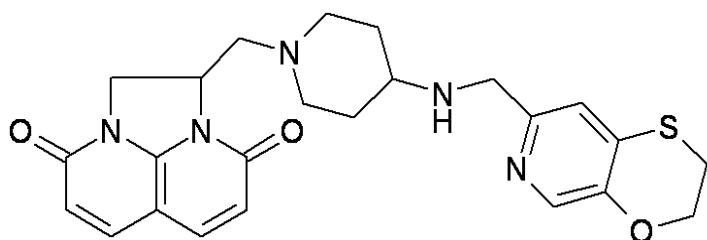
(1R)-1-[{(4-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン二塩酸塩(調製に関しては、実施例 5A(j)を参照)(0.075 g、0.201 mmol)のジクロロメタン(5 ml)およびメタノール(1 ml)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド((1)3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド(合成に関しては、WO2003087098、実施例 301(d)参照)の、LiAlH<sub>4</sub>での還元により3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イルメタノールを得て、ついで(2)MnO<sub>2</sub>での酸化により調製した)(0.036 g、0.201 mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.150 g、1.786 mmol)および硫酸ナトリウム(0.300 g、2.112 mmol)で処理し、室温で5時間攪拌した。溶液をトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(0.128 g、0.603 mmol)で処理し、週末の間65時間攪拌した。溶液を蒸発させ、CH<sub>3</sub>OHに溶解し、シリカゲルに吸着させ、シリカクロマトグラフィー(DCM(1%NH<sub>4</sub>OH)中の0-15%CH<sub>3</sub>OH)により、標題化合物を遊離塩基として、ベーデュの個体として得た(59 mg、63%)。 30

$^1\text{H}$  NMR DMSO-D<sub>6</sub>、(400 MHz) 1.02 - 1.27 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 1.96 (s, 1 H), 2.01 - 2.19 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 1 H), 2.67 - 2.79 (m, 1 H), 2.82 - 2.98 (m, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 3.55 - 3.61 (m, 2 H), 4.21 - 4.34 (m, 2 H), 4.91 - 4.99 (m, 1 H), 6.10 - 6.19 (m, 2 H), 6.48 - 6.52 (d, 1 H), 6.69 - 6.75 (s, 1 H), 7.12 - 7.19 (d, 1 H), 7.71 - 7.82 (d, 2 H)  
MS (ES+) m/z 465 (MH $^+$ ) 40

### 【0270】

実施例 63 1-[{(4-{[(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン塩酸塩(R:Sの2:1混合物)

## 【化 8 7】



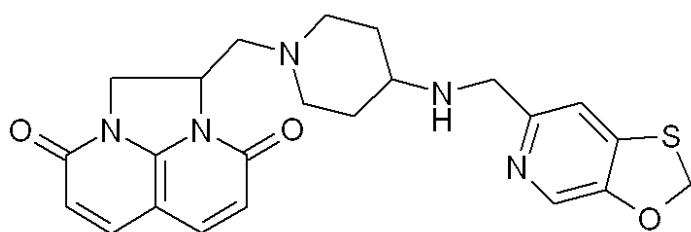
標題化合物を、1-[4-(1-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(R:Sの2:1混合物、調製に関しては、実施例11(d)を参照)および2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144、実施例60)より、実施例12の一般法に従って調製した。

<sup>1</sup>H NMR、LC-MSおよびモノ塩酸塩の構造は実施例6Aの通り。

## 【0271】

実施例64 1-[{4-[([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(R:Sの2:1混合物)

## 【化88】



標題化合物を、1-[4-(1-アミノ-1-ピペリジニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H,9H-イミダゾ[1,2,3-ij]-1,8-ナフチリジン-4,9-ジオン(R:Sの2:1混合物、実施例11(a-d)に類似の方法で調製した)より、7-(メチルオキシ)-1-[[(2R)-2-オキシラニルメチル]-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(合成に関しては、実施例5(f)を参照)および2,3-ジヒドロ[1,4]オキサチイノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2004058144、実施例60を参照)を使用するが、実施例12の一般法に従って調製した。

<sup>1</sup>H NMR、LC-MSおよびモノ塩酸塩の構造は実施例6Aの通り。

## 【0272】

表1:特定の出発物質を使用して実施例5(K)の方法に従って作製

## 【0273】

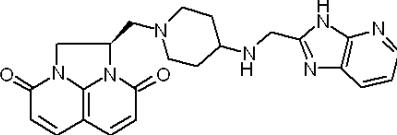
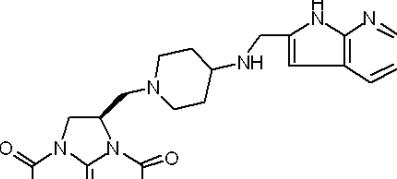
10

20

30

40

【表1-1】

実施例番号	塩形態 MS (ES+) m/z 432(MH <sup>+</sup> )	構造	出発物質 (調製に関しては、参考実施例を参照)
65	ジ-HCl MS (ES+) m/z 432(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ビペリジニル) メチル]-1, 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i]ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 1 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-カルボアルデヒド (市販) 10
66	遊離塩基 MS (ES+) m/z 431(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ビペリジニル) メチル]-1, 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i]ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 1 H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボアルデヒド (市販) 20

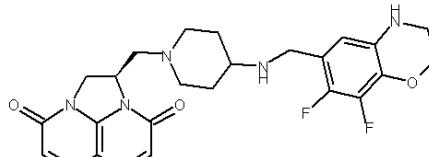
【0274】

【表1 - 2】

67	ジ-HCl MS (ES+) m/z 480(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ビペリジニル) メチル]-1, 2-ジヒドロ-4H, 9H-イミダゾ[1, 2, 3-i j]-1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 8-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボアルデヒド (合成に関しては、WO 2006 014580調製法15を参照)	10
68	ジ-HCl MS (ES+) m/z 466(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ビペリジニル) メチル]-1, 2-ジヒドロ-4H, 9H-イミダゾ[1, 2, 3-i j]-1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボアルデヒド (1) 8-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボアルデヒド (合成に関しては、WO 2006 014580調製法15を参照) を、LiAlH <sub>4</sub> で還元して、(8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)メタノールを得、ついで、(2) MnO <sub>2</sub> で酸化することにより調製した)	20 30

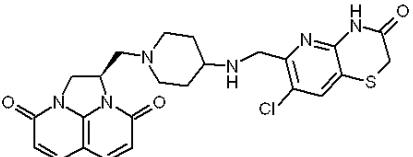
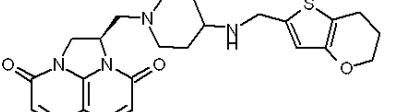
【0275】

【表1 - 3】

69	遊離塩基 MS (ES+) m/z 484(MH <sup>+</sup> )		(1R) - 1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] - 1 , 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i j] - 1 , 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A (j)) 7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボアルデヒド (1) メチル 7, 8-ジフルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボキシレートを LiAlH <sub>4</sub> で還元して、(7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) メタノールを得、ついで、(2) MnO <sub>2</sub> で酸化することにより調製した)
			10 20

【0276】

【表1-4】

70	遊離塩基 MS (ES+) m/z 513/515(MH <sup>+</sup> )		(1R) - 1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] - 1, 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i j] - 1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 7-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO03087098Ex306(e)を参照)
71	モノHCl MS (ES+) m/z 453(MH <sup>+</sup> )		(1R) - 1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] - 1, 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i j] - 1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 6, 7-ジヒドロ-5 H-チエノ[3, 2-b]ピラン-2-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2007122258実施例88(c)を参照)

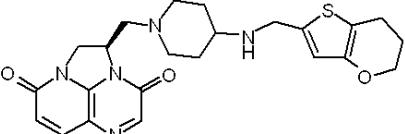
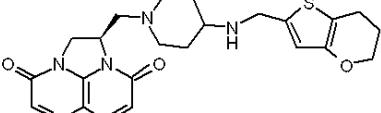
10

20

30

【0277】

【表1 - 5】

72	モノHCl MS (ES+) m/z 454(MH <sup>+</sup> )		(2R)-2-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-3H, 8H-2a, 5, 8a-トリアザアセナフチレン-3, 8-ジオン (実施例16A(j)方法B) 6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[3, 2-b]ピラン-2-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2007122258実施例88(c)を参照)
73	モノHCl MS (ES+) m/z 454(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-3H, 8H-2a, 5, 8a-トリアザアセナフチレン-3, 8-ジオン二塩酸塩 (実施例13A(k)または15(d)) 6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[3, 2-b]ピラン-2-カルボアルデヒド(合成に関しては、WO2007122258実施例88(c)を参照)

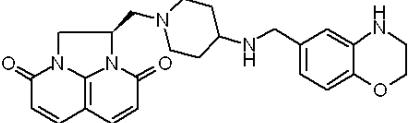
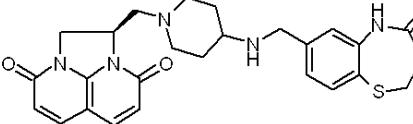
【0278】

10

20

30

【表1-6】

74	ジ-HCl MS (ES+) m/z 448(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ [1, 2, 3-i j] -1 , 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (市販)
75	ジ-HCl MS (ES+) m/z 492(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ [1, 2, 3-i j] -1 , 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-7カルボアルデヒド (合成に関しては、WO 2004 058144 実施例128(e) を参照)

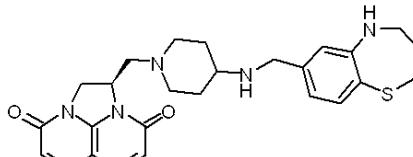
【0279】

【表1 - 7】

76	ジ-HCl MS (ES+) m/z 463(MH <sup>+</sup> )		(1R) -1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i j] -1 , 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 8-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド (8-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド (合成に関しては、WO 2007122258 実施例31(c)を参照) から、テトラメチルスズを用いるパラジウム触媒S titaneカップリングにより調製した)
77	遊離塩基 MS (ES+) m/z 464(MH <sup>+</sup> )		(1R) -1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i j] -1 , 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボアルデヒド (合成に関しては、WO 2003087098 実施例214を参照)

【0280】

【表1-8】

78	ジ-HCl MS (ES+) m/z 478(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1 , 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i]j] -1 , 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-7-カルボアルデヒド(メチル 4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-7-カルボキシレート(合成に関しては、WO 2007016610, 調製法18(c)を参照)から、Borane-THFで処理して、メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-7-カルボキシレートを得、ついで、これをLiAlH <sub>4</sub> で処理して、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-7-イルメタノールを得、最後にMnO <sub>2</sub> で処理することにより調製した。
			10
			20

【0281】

【表1-9】

79	ジ-HCl MS (ES+) m/z 466(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[ (4-アミノ-1-ピペリジニル) メチル] -1, 2-ジヒドロ-4 H, 9 H-イミダゾ[1, 2, 3-i]j-1, 8-ナフチリジン-4, 9-ジオン二塩酸塩 (実施例5A(j)) 7-フルオロー-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボアルデヒド(7-フルオロー-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-カルボニトリル(合成に関しては、WO 2002056882, 実施例8(b)を参照)から、ジイソブチルアルミニウムヒドライドで処理することにより調製した)
----	--	--	--

10

20

## 【0282】

調製法A：6, 7-ジヒドロ[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-カルボアルデヒド

(a) 3, 4, 6-トリクロロピリダジン

これを、Kasnara、Nucleosides & Nucleotides (1994), 13(1-3), 459-79の方法をわずかに改変した方法により調製した。

硫酸ヒドラジン塩(51g)を水(250ml)中に懸濁し、加熱還流し、無水プロモマレイン酸(90.38g)を滴下した。混合物を4時間加熱還流し、ついで、室温に冷却した。反応を、29g硫酸ヒドラジン、53g無水プロモマレイン酸および130ml水で繰り返した。沈殿を濾過により回収し、水およびアセトンで洗浄し、減圧下で合したバッチとして乾燥して、4-プロモ-1, 2-ジヒドロ-3, 6-ピリダジンジオンを白色固体として得た(113g)。

2つのバッチで固体をオキシ塩化リン(2×200ml)で処理し、3.5時間加熱還流した。混合物を冷却し、蒸発させ、トルエンと共に沸させた。残渣をジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液間で分配し、DCMで2回以上抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させた。この残渣をジクロロメタン中に再び溶解し、シリカゲルのクロマトグラフィー(300g)(溶出液としてDCM)に付して、白色固体を得た(101.5g、87%)。

(LC/MS分析は、約20-30%不純物、プロモ-ジクロロピリダジンの異性体を示した)

MS (+veイオンエレクトロスプレー)m/z 184/185/186(MH<sup>+</sup>),  
トリクロロピリダジン

MS (+veイオンエレクトロスプレー)m/z 228/229/231(MH<sup>+</sup>),  
プロモ-ジクロロピリダジン

## 【0283】

(b) 2-[ (3, 6-ジクロロ-4-ピリダジニル) オキシ] エタノール

エチレングリコール(55ml)のテトラヒドロフラン(200ml)中溶液を、約0

30

40

50

(氷浴冷却)で、水素化ナトリウム(60%油中分散液、5.9g)で40分にわたって処理した。添加が完了した後、不純物としてプロモ-ジクロロピリダジンを含有する3,4,6-トリクロロピリダジン(27g)を滴下し、さらに乾燥THF(50ml)で洗浄し、混合物を0℃で1時間、ついで、室温にて一晩攪拌した。混合物を(1/3容量)に濃縮し、ついで、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルム(5×)および酢酸エチル(3×)で抽出した。合した有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、固体を濾過し、CHCl<sub>3</sub>で洗浄し(×3)、減圧オーブン中一晩40℃で乾燥し、いくらかのプロモ-誘導体(10~15%)を含有する白色固体(25.5g、83%)を得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 209/211(MH<sup>+</sup>)

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 255/7(MH<sup>+</sup>)、プロモ-誘導体

#### 【0284】

(c) 3-クロロ-6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリダジン  
いくらかのプロモ-誘導体を含有する2-[3,6-ジクロロ-4-ピリダジニル]オキシエタノール(15.46g; 0.0703mol)の乾燥1,4-ジオキサン(1.2L)中溶液を、水素化リチウム(2.3g; 0.28mol)で処理し、アルゴン雰囲気下室温にて1時間処理し、ついで、110℃一晩加熱した。反応混合物を湿1,4-ジオキサン、ついで、冰水でクエンチした。溶液を蒸発させて半分の容量にし、ついで、5M塩酸でpH8にし、蒸発させて、乾燥した。水を加え、残渣をクロロホルムで5回抽出し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、蒸発させて、白色固体(12.4g、約77%)(約15%のプロモ種)を得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 173/5(C1MH<sup>+</sup>); 217/9(BrMH<sup>+</sup>)

#### 【0285】

(d) 3-エテニル-6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリダジン  
約15%のプロモ種を含有する3-クロロ-6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリダジン(13.6g、0.079mol)のジメトキシエタン(400ml)中溶液を、アルゴン雰囲気下で10分間脱気し、ついで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2g)、炭酸カリウム(10.33g)、2,4,6-トリビニルシクロトリボロキサンピリジン複合体(11.32g)および水(55ml)を加えた。混合物を95℃で48時間加熱し、冷却し、蒸発させて、乾燥した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、DCMで抽出した(5×)。抽出物を乾燥し(硫酸ナトリウム)、蒸発させ、残渣を0-100%酢酸エチル-ヘキサンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィー(500g)に付して、生成物(6.43g、50%)を得た；[また、いくらかの純粋でないフラクション(1.8g)を得た]。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 165(MH<sup>+</sup>)

#### 【0286】

(e) 標題化合物  
3-エテニル-6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリダジン(11.58g)の1,4-ジオキサン/水(600ml/180ml)中溶液を、氷で冷却し、四酸化オスミウム水溶液(4%w/v、25ml)および過ヨウ素酸ナトリウム(43g)で処理した。この混合物を室温に加温し、7時間攪拌した後、混合物を蒸発させて乾燥し、1,4-ジオキサンと共に沸させた。シリカゲル、1,4-ジオキサンおよびクロロホルムを加え、混合物を蒸発させて、一晩乾燥し、ついで、シリカカラム(400g)に加え、クロマトグラフィークロロホルム、ついで、ヘキサン中0-100%酢酸エチルで溶出して、白色固体を得た(7.55g、64%)。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 167(MH<sup>+</sup>)

#### 【0287】

10

20

30

40

50

## 生物学的活性

### 抗微生物活性アッセイ：

全細胞抗微生物活性は、臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) が推奨する手法、ドキュメント M7-A7、「好気的に生育する細菌のための希釈感受性試験方法 (Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically)」を用いる培養液微量希釈によって測定した。化合物は、0.016 ~ 16 mcg / mL の範囲で 1 連の 2 倍希釈において試験した。

### 【0288】

最小阻害濃度 (MIC) は、可視的な生育を阻害した化合物の最低濃度と決定した。MIC 終点の決定を補助するためにミラーリーダーを用いた。

### 【0289】

化合物は、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) およびエンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) から選択されるグラム陽性生物に対して評価された。

### 【0290】

さらに、化合物は、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、モラキセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*)、シュードモナス・アエルギノサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、およびステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) から選択されるグラム陰性生物に対して評価された。

### 【0291】

本明細書に同定された実施例 71 ~ 73 および 76 ~ 79 以外の列挙した実施例の各々は、少なくとも 1 つの例示される塩または遊離塩基形態で試験した。特記しない限り、試験した実施例は、少なくとも 1 つの列挙した生物の株に対して MIC 2 µg / mL を有しており、実施例 9 は、少なくとも 1 つの列挙した生物の株に対して 4 µg / mL で活性であった。すべての上記した生物の少なくとも 1 つの株に関して、少なくとも 1 つの試験した実施例が MIC 2 µg / mL を有していた。

### 【0292】

#### マイコプラズマ結核 H37Rv 阻害アッセイ

列挙した化合物について最小阻害濃度 (MIC) を、96 ウエルフラットボトム・ポリスチレンマイクロタイープレートで測定した。400 µM で開始するニート DMSO の薬剤の 2 倍希釈を 10 回行った。5 µl のこれらの薬剤溶液を、95 µl の Middlebrook 7H9 培地に加えた (Lines A - H, 1 ~ 10 列のプレートレイアウト)。イソニアジドを正の対照として用い、イソニアジドの 160 µg / mL で開始する 2 倍希釈法を 8 回行い、5 µl のこの対照曲線を 95 µl の Middlebrook 7H9 (Diffco catalogue Ref. 271310) + ADC 培地 (Becton Dickinson Catalogue Ref. 211887) (列 11、ライン A - H) に加えた。5 µl のニート DMSO を列 12 に加えた (成長およびプランク対照)。

### 【0293】

10

20

30

40

50

接種菌を約  $1 \times 10^7$  c f u / m l に標準化し、Middlebrook 7H9 + A DC 培地および 0.025% Tween 80 (Sigma P4780) 中で 100 倍希釈し、H37Rv 株 (ATCC 25618) の最終接種菌を製造した。100 μl のこの接種菌を、G-12 および H-12 ウェル (ブランク対照) を除く全プレートに加えた。すべてのプレートをシールしたボックス内に置き、末梢ウェルの乾燥を予防し、これらを振盪することなく 6 日間 37°でインキュベートした。レザズリン溶液を、1 個のレザズリン錠剤 (レザズリン錠剤、Milk Testing; Ref 330884Y VWR International Ltd) を 30 ml の滅菌 PBS (リン酸緩衝セイライン) に溶解することにより調製した。25 μl のこの溶液を各々のウェルに加えた。48 時間後に蛍光を測定して MIC 値を決定した (Spectramax M5 Molecular Devices、励起 530 nm、発光 590 nm)。

#### 【0294】

実施例 1 ~ 4、5A、6A、7 ~ 9、12、13A、14、15、16A、17A、19A、20、23 ~ 32、34、37 ~ 44、46 ~ 50、53 ~ 57、59 および 63 を、マイコプラズマ結核 H37Rv 阻害アッセイで試験した。実施例 2、4、5A、6A、7、8、12、13A、14、16A、19A、20、23 ~ 26、28 ~ 32、34、37、39、40、42、44、46、49、50、56、59 および 63 は、MIC 値 2.0 μg / m l 以下を示した。実施例 4、5A、7、8、12、13A、14、16A、19A、25、26、30 ~ 32、37、40、49、50、および 56 は、MIC 値 1.0 μg / m l 以下を示した。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/542
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/554
	A 6 1 K 31/538

(31)優先権主張番号 0805311.8

(32)優先日 平成20年3月20日(2008.3.20)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 デイビッド・エバン・デイビーズ

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン

(72)発明者 デイビッド・トマス・デイビーズ

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン

(72)発明者 イラリア・ジョルダーノ

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン

(72)発明者 アラン・ジョゼフ・ヘネシー

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン

(72)発明者 ニール・デイビッド・ピアソン

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

審査官 小川 由美

(56)参考文献 国際公開第2006/137485(WO,A1)

特表2006-505505(JP,A)

特表2004-502771(JP,A)

特表2009-512695(JP,A)

特表2009-534444(JP,A)

特表2010-521518(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D , A 6 1 K

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )