

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4463565号
(P4463565)

(45) 発行日 平成22年5月19日(2010.5.19)

(24) 登録日 平成22年2月26日(2010.2.26)

(51) Int.Cl.

C07D 401/12	(2006.01)	F 1
A61K 31/4375	(2006.01)	C 07 D 401/12 C S P
A61K 31/4709	(2006.01)	A 61 K 31/4375
A61K 31/498	(2006.01)	A 61 K 31/4709
A61K 31/519	(2006.01)	A 61 K 31/498
		A 61 K 31/519

請求項の数 12 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-584054 (P2003-584054)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月24日 (2002.5.24)
 (65) 公表番号 特表2005-519981 (P2005-519981A)
 (43) 公表日 平成17年7月7日 (2005.7.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2002/005708
 (87) 國際公開番号 WO2003/087098
 (87) 國際公開日 平成15年10月23日 (2003.10.23)
 審査請求日 平成17年5月19日 (2005.5.19)
 (31) 優先権主張番号 0112834.7
 (32) 優先日 平成13年5月25日 (2001.5.25)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

前置審査

(73) 特許権者 595047190
 スミスクライイン ピーチャム ピー エル
 シー
 イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
 , ミドルセックス, ブレントフォード, グ
 レート 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 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

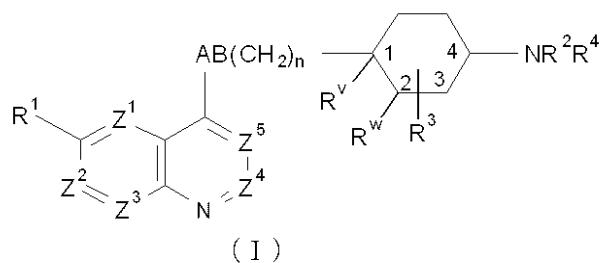
(54) 【発明の名称】 抗菌剤として用いるための窒素含有二環式複素環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



10

[式中 :

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の 1 個は N であり、1 個は CR^{1a} であり、残りは CH であるか、または Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の 1 個は CR^{1a} であり、残りは CH であり；

R^v および R^w は水素であるか、または R^v および R^w は一緒になって結合であり；

R^1 および R^{1a} は、独立して、水素；ヒドロキシ；(C_{1-6})アルコキシ、アミノ、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ(これらはいずれも、1 または 2 個の (C_{1-6})

20

C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基により N 置換されていてもよい) 、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシもしくは (C_{1-6}) アルキルスルホニルオキシにより置換されていてもよい (C_{1-6}) アルコキシ ; (C_{1-6}) アルコキシ - 置換 (C_{1-6}) アルキル ; ハロゲン ; (C_{1-6}) アルキル ; (C_{1-6}) アルキルチオ ; トリフルオロメチル ; ニトロ ; アジド ; アシル ; アシルオキシ ; アシルチオ ; (C_{1-6}) アルキルスルホニル ; (C_{1-6}) アルキルスルホキシド ; アリールスルホニル ; アリールスルホキシド、または 1 または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシルもしくは (C_{1-6}) 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、ペペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、 Z^1 が CR^{1a} である場合、 R^1 および R^{1a} は、一緒にになって (C_{1-2}) アルキレンジオキシであってもよく、あるいは、 Z^5 が CR^{1a} である場合、 R^{1a} は、シアノ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであってもよい : ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 が CR^{1a} または CH である場合、 R^1 は水素以外である ;

R^2 は水素であるか、または 1 または 2 個の (C_{1-4}) アルキル基により置換されていてもよいアミノ ; カルボキシ ; (C_{1-4}) アルコキシカルボニル ; (C_{1-4}) アルキルカルボニル ; (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル ; (C_{2-4}) アルケニルカルボニル ; アミノカルボニル (ここに、アミノ基は、ヒドロキシ、 (C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{1-4}) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、 (C_{2-4}) アルケニルスルホニル、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよい) ; シアノ ; テトラゾリル ; R^{10} により置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル ; 3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン - 4 - イル ; 2 , 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル ; テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル ; R^{10} により置換されていてもよい 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ; 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ; ハロゲン ; (C_{1-4}) アルキルチオ ; トリフルオロメチル ; (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよいヒドロキシ ; オキソ ; (C_{1-4}) アルキルスルホニル ; (C_{2-4}) アルケニルスルホニル ; または (C_{1-4}) アミノスルホニル (ここに、アミノ基は、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルにより置換されていてもよい) ;

から選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい (C_{1-4}) アルキルもしくは (C_{2-4}) アルケニルであり ;

R^3 は水素であるか ; あるいは

R^v および R^w が結合である場合、 R^3 は、 2 - 、 3 - または 4 - 位に存在し、 R^v および R^w が結合以外である場合、 R^3 は 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - 位に存在し、 R^3 は :

カルボキシ ; (C_{1-6}) アルコキシカルボニル ; アミノカルボニル (ここに、アミノ基は、ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、 (C_{2-6}) アルケニルスルホニル、 (C_{1-6}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、 (C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニルまたは (C_{2-6}) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよく、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-6}) アルキルまたは (C_{2-6}) アルケニルによりさらに置換されていてもよい) ; シアノ ; テトラゾリル ; R^{10} により置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル ; 3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン - 4 - イル ; 2 , 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル ; テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル ; R^{10} により置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい 1, 2, 4-トリアゾール-5-イル；または 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルであるか；または

R^3 について上記したいずれかの基、および／または：

ハロゲン；(C_{1-6})アルキルチオ；トリフルオロメチル；(C_{1-6})アルコキシカルボニル；(C_{1-6})アルキルカルボニル；(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル；(C_{2-6})アルケニルカルボニル；(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニルもしくはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルカルボニルまたは(C_{2-6})アルケニルカルボニルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよいヒドロキシ；(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニル、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル、(C_{2-6})アルケニルスルホニルもしくはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい)により置換または二置換されていてもよいアミノ；アミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、アミノカルボニル(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニルまたは(C_{2-6})アルケニルカルボニルにより置換されていてもよく、(C_{1-6})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、アミノカルボニル(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルによりさらに置換されていてもよい)；オキソ；(C_{1-6})アルキルスルホニル；(C_{2-6})アルケニルスルホニル；または(C_{1-6})アミノスルホニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい)；

から独立して選択される 0 ~ 2 個の R^{1-2} 基により置換されていてもよい(C_{1-4})アルキルもしくはエテニルであるか；または

(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニルもしくはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニルまたはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよいヒドロキシであるか；または

(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニル、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル、(C_{2-6})アルケニルスルホニルまたはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい)により置換または二置換されていてもよいアミノである；

ただし、 R^3 が 4-位に存在する場合、それは置換されていてもよいヒドロキシルまたはアミノ以外である；

加えて、 R^3 が、置換基を含有するヒドロキシまたはアミノおよび置換基を含有するカルボキシにより二置換されている場合、これらは一緒にになって、それぞれ、環状エステル、アミド結合を形成してもよく；

R^{1-0} は(C_{1-4})アルキルおよび(C_{2-4})アルケニル(これらはどちらも上記と同意義の R^{1-2} 基により置換されていてもよい)；カルボキシ；アミノカルボニル(ここに、アミノ基は、ヒドロキシ、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C_{2-6})アルケニルスルホニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニルまたは(C_{2-6})アルケニルカルボニルにより

置換されていてもよく、(C₁₋₆)アルキルまたは(C₂₋₆)アルケニルによりさらに置換されていてもよい)；(C₁₋₆)アルキルスルホニル；トリフルオロメチルスルホニル；(C₂₋₆)アルケニルスルホニル；(C₁₋₆)アルコキシカルボニル；(C₁₋₆)アルキルカルボニル；(C₂₋₆)アルケニルオキシカルボニル；および(C₂₋₆)アルケニルカルボニルから選択され；

— R⁴は-U-R⁵₂基であり、ここに、UはSO₂またはCH₂であり；R⁵₂は、置換されていてもよい下記の基：

1H-ピロ口[2,3-b]-ピリジン-2-イル、

フルオロによってC-置換されていてもよいベンズイミダゾール-2-イル、

10

ベンゾ[1,2,3]-チアジアゾール-5-イル、

ベンゾ[1,2,5]-チアジアゾール-5-イル、

ヒドロキシによってC-置換されていてもよいキノリン-2-イル、

キノキサリン-2-イル、

メチルによってC-置換されていてもよいベンゾチアゾール-5-イル、

メチルによってC-置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル、

4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル、

ヒドロキシによってC-置換されていてもよい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、

20

3-チア-1,2,5-トリアザ-インデン-6-イル、

1,1,3-トリオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-11⁶-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル、

ニトロまたはアミノによってC-置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、

フルオロによってC-置換されていてもよい2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、

フルオロ、ニトロまたはアミノによってC-置換されていてもよい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)、

30

フルオロによってC-置換されていてもよい、またはCH, CO, HもしくはCH, CO, Bu^tによってN-置換されていてもよい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)、

2-オキソ-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][1,4]チアジン-7-イル、

クロロ、フルオロ、プロモ、メチルまたはエチルによってC-置換されていてもよい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、

40

2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、

アミノまたはクロロによってC-置換されていてもよい2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]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、

6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-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、

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、

50

2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、

6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 8 - チア - 1 , 2 , 5 - トリアザ - ナフタレン - 3 - イル、 (6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピリダジノ [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - イル) 、

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、

3 - メチル - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、

2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル、

5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル、

7 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル、

2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - 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、 または 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル

であり、

n は 0 であり、 A B は、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ 、 CH_2CH_2 、 NHCO 、 NH-CO - NH 、 または NH-CO-O である： ただし、 A B が NH-CO-NH または NH-CO-O である場合、 R^V / R^W は結合以外である；

ここに、アシルは、 (C_{1-6}) アルコキシカルボニル、ホルミルまたは (C_{1-6}) アルキルカルボニル基であり；

ヘテロサイクルは、各々の環中に、酸素、窒素および硫黄から選択される 4 つまでのヘテロ原子を含有する、芳香族および非芳香族の、単環および縮合環であり、該環は、非置換であっても、または、 (C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；ハロ (C_{1-4}) アルコキシ；ハロ (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルキル； (C_{2-4}) アルケニル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル；メルカプト (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ； R^3 における対応する置換基により置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニル； (C_{1-4}) アルキルスルホニル； (C_{2-4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル (ここに、アミノ基は、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルにより置換されていてもよい) ；置換されていてもよいアリール、アリール (C_{1-4}) アルキルまたはアリール (C_{1-4}) アルコキシおよびオキソ基から選択される 3 個までの基により C - 置換されていてもよく；ここに、上記したような単環式または縮合非芳香族ヘテロサイクリック環の一部を形成するいずれのアミノ基も、H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、ハロもしくはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい (C_{1-4}) アルキル； (C_{2-4}) アルケニル；アリール；アリール (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル；ホルミル； (C_{1-6}) アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル (ここに、アミノ基は、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルにより置換されていてもよく、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルによりさらに置換されていてもよい) によって置換されていてもよく；

アリールは、置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり、

置換されていてもよいフェニルまたはナフチルは、 (C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；ハロ (C_{1-4}) アルコキシ；ハロ (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルキル； (C_{2-4}) アルケニル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル；

10

20

30

40

50

ボニル；(C₂~4)アルケニルカルボニル；(C₁~4)アルキルカルボニルオキシ；(C₁~4)アルコキシカルボニル(C₁~4)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁~4)アルキル；メルカブト(C₁~4)アルキル；(C₁~4)アルコキシ；ニトロ；シアノ、カルボキシ；R³における対応する置換基により置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニル；(C₁~4)アルキルスルホニル；(C₂~4)アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル(ここに、アミノ基は、(C₁~4)アルキルまたは(C₂~4)アルケニルにより置換されていてもよい)；フェニル、フェニル(C₁~4)アルキルまたはフェニル(C₁~4)アルコキシから選択される5個までの基により置換されていてもよい】

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物および/またはN-オキシド。

10

【請求項2】

Z⁵がCHまたはNであり、Z³がCHまたはCFであり、Z¹、Z²およびZ⁴が各々CHであるか、あるいはZ¹がNであり、Z³がCHまたはCFであり、Z²、Z⁴およびZ⁵が各々CHである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹がメトキシまたはフルオロであり、R^{1a}がHであるか、あるいはZ³がCR^{1a}である場合、それがC-Fであってもよい請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

R²が水素である請求項1ないし3のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項5】

R³が水素または1-位もしくは3-位に置換したヒドロキシである請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

ABがCH(OH)CH₂、CH₂CH₂またはNHC₆Oであり、AB(CH₂)_nおよびNR²R⁴がトランス位にある請求項1~5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R⁵₂が：

ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル、

4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン-6-イル、

30

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、

ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-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、

7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル、

2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-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、

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、

40

[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-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、

7-クロロ-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、

7-フルオロ-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、および

2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン-7-イル

から選択される請求項1~6のいずれか1項記載の化合物。

50

【請求項 8】

Trans - 4 - [(8 - ヒドロキシ - キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(ベンゾ [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (8 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(チアゾロ [5, 4 - b] - ピリジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(8 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

10

20

30

40

50

Trans - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 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] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 6 - { 4 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 - H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン ;

Trans - 2 - { 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシル } - 1 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エタノール ;

Trans - 4 - [(6 - ニトロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(6 - アミノ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(ベンゾチアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) アミド ;

Trans - 4 - [(4 - オキソ - 4 H ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 [6 - (3 - アミノ - プロポキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル] - アミド ;

Trans - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (8 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(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] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [([1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - スルホニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;

Trans - 4 - [(8 - ニトロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メト

10

20

30

40

50

キシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 Trans - 4 - [(8 - アミノ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [(ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [(ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [(7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 (R / S) - 4 - [カルボキシメチル - (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(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 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - ブロモ - 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 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(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] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 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] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 50

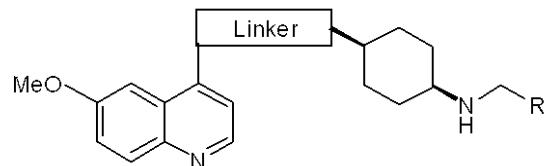
ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 1-ヒドロキシ-t-4-[(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサジン-7-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メチル-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 1-ヒドロキシ-t-4-[(7-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 1-ヒドロキシ-t-4-[(7-エチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド; 10
 1-ヒドロキシ-t-4-[(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-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 1-ヒドロキシ-t-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]-r-シクロヘキサンカルボン酸[6-(2-メトキシ-エトキシ)-[1, 5]ナフチリジン-4-イル]-アミド;
 1-ヒドロキシ-t-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]-r-シクロヘキサンカルボン酸(2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]キノリン-10-イル)-アミド; 20
 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド; 30
 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 (1S, 3S, 4S)-4-[(7-クロロ-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]-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 (1R, 3R, 4R)-4-[(7-クロロ-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]-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド; 40
 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[(7-フルオロ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-[(7-フルオロ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミド;
 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 50

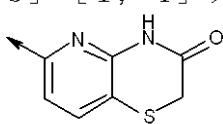
1, 4] オキサジン-3-オン；

— 表 A、B、C、D、E、F または G に示される化合物：

【表 1】

表 A

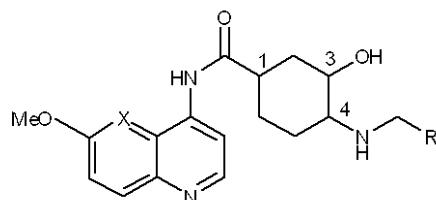


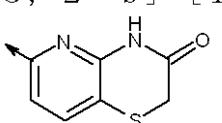
LINKER	R
NHCONH	キノキサリン-2-イル
NHC ₂ O	3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル 

10

【表 2】

表 B



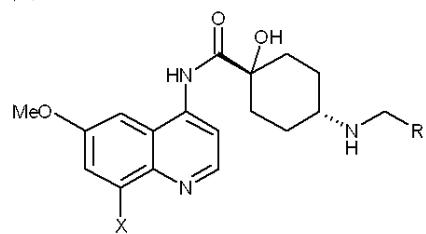
立体化学	X	R
1S, 3S, 4S / 1R, 3R, 4R	CH	3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル 

20

30

【表3-1】

表C



X	R	
F	2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル 	10
F	2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル 	
H	7-ブロモ-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 	20
H	2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル 	
H	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 	
OMe	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 	30
F	7-クロロ-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 	

10

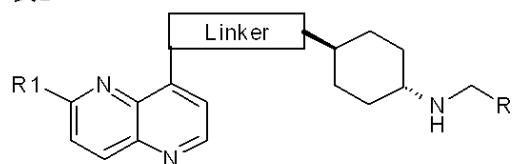
20

30

40

【表4】

表D



R ₁	LINKER	R
6-O(CH ₂) ₃ NH ₂	NHCO	ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル
6-OMe	NHCO	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-OMe	NHCO	5-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル
6-OMe	NHCO	5-アミノ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル
6-OMe	NHCO	2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b] [1, 4]オキサジン-7-イル
6-(OCH ₂) ₃ NH ₂	NHCO	4H-ベンゾ[1, 4]チアジン-3-オン-6-イル
6-OMe	NHCO	6-[(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]チアジン-4-イル) -酢酸]
6-OMe	NHCO	6-[(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]チアジン-4-イル) -酢酸tert-ブチルエステル]
6-OMe	NHCO	1, 1, 3-トリオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1 ¹⁶ -ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル
6-OMe	NHCONH cis型立体配置	キノキサリン-2-イル
6-OMe	NHC ₂ O trans型立体配置	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
6-OMe	NHC ₂ O cis型立体配置	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル

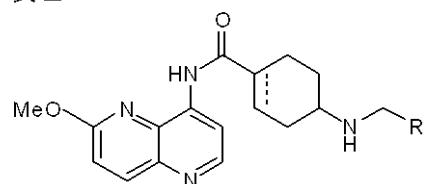
10

20

30

【表5-1】

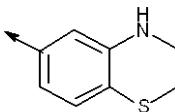
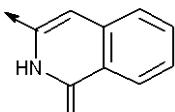
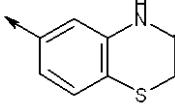
表E



立体化学	R	
trans-シクロヘキサン	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 	10
シクロヘキセン 単独のエナンチオマー (後)	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル 	
シクロヘキセン 単独のエナンチオマー (先)	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル 	20
trans-シクロヘキサン	7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル 	

30

【表 5 - 2】

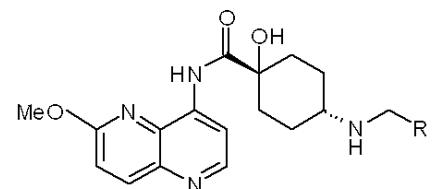
trans-シクロヘキサン	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル 
trans-シクロヘキサン	1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1ソキノリ ン-3-イル 
cis-シクロヘキサン	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン ゾ[1, 4]チアジン-6-イル 

10

20

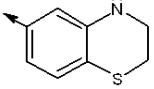
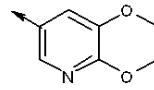
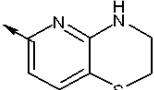
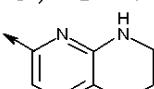
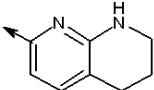
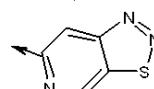
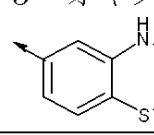
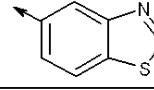
【表 6 - 1】

表F

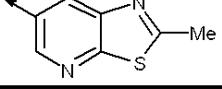
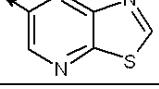
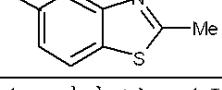
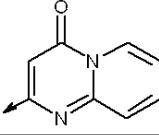
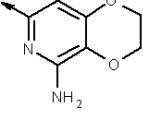
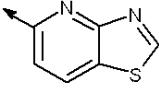
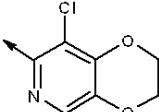
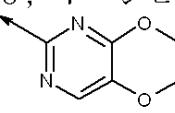


R	
4-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル	10
2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル	
7-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル	20
[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イル	
7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル	
2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル	30
2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b] [1, 4]チアジン-7-イル	
ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル	40

【表 6 - 2】

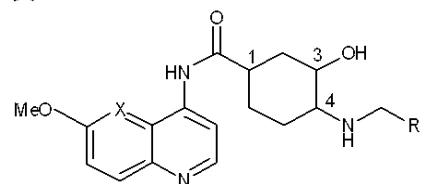
表F のつづき	
3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル	10
	
2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル	
	
3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イル	
	
3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル	
	
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-2-イル	20
	
3-チア-1, 2, 5-トリアザ-インデン-6-イル	
	
3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル	
	
ベンゾチアゾール-5-イル	30
	

【表6-3】

表Fのつづき	
2-メチル-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-6-イル	10
	
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-6-イル	10
	
2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル	10
	
4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル	10
	
5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル	20
	
チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル	20
	
8-クロロ-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル	30
	
6, 7-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル	30
	

【表7】

表G



立体化学	X	R
1 S, 3 S, 4 S / 1 R, 3 R, 4 R	N	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル
1 S, 3 S, 4 S / 1 R, 3 R, 4 R	N	2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]チアジン-7-イル
1 S, 3 S, 4 S / 1 R, 3 R, 4 R	N	2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル

10

20

から選択される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物および / または N - オキシド。

【請求項9】

哺乳類の細菌感染症の治療にて用いるための医薬の製造における、請求項1記載の化合物の使用。

【請求項10】

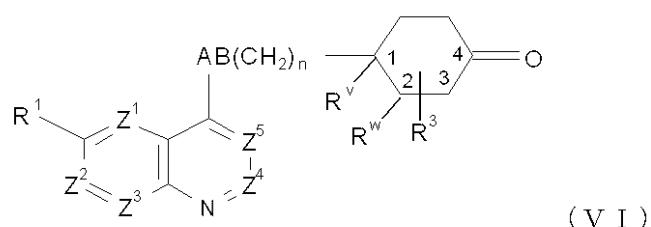
30

請求項1記載の化合物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項11】

式(VI) :

【化5】



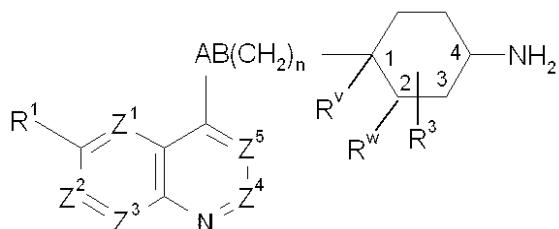
40

[ここに、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹、R³、R^v、R^w、A、Bおよびnは、請求項1の式(I)に関する記載と同意義である]
で示される化合物。

【請求項12】

式(VII) :

【化6】



[ここに、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹、R³、R^v、R^w、A、Bおよびnは、請求項1の式(I)に関する記載と同意義である]

10

で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規化合物、それを含んでなる組成物および抗菌剤としてのその使用に関する。

【0002】

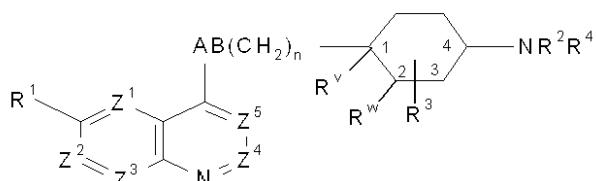
WO 099/37635、WO 00/21948、WO 00/21952、WO 00/43383、WO 00/78748、WO 01/07433、WO 01/07432、WO 02/08224、WO 02/24684およびWO 01/25227は、抗菌活性を有するキノリンおよびナフチリジン誘導体を開示している。

20

【0003】

本発明は、式(I)：

【化1】



30

(I)

【式中】

Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵の1個はNであり、1個はCR^{1a}であり、残りはCHであるか、またはZ¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵の1個はCR^{1a}であり、残りはCHであり；

R^vおよびR^wは水素であるか、またはR^vおよびR^wは一緒になって結合であり；

R¹およびR^{1a}は、独立して、水素；ヒドロキシ；(C₁₋₆)アルコキシ、アミノ、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ(これらはいずれも、1または2個の(C₁₋₆)アルキル、アシルまたは(C₁₋₆)アルキルスルホニル基によりN置換されてもよい)、CONH₂、ヒドロキシ；(C₁₋₆)アルキルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシもしくは(C₁₋₆)アルキルスルホニルオキシにより置換されていてもよい(C₁₋₆)アルコキシ；(C₁₋₆)アルコキシ-置換(C₁₋₆)アルキル；ハロゲン；(C₁₋₆)アルキル；(C₁₋₆)アルキルチオ；トリフルオロメチル；ニトロ；アジド；アシル；アシルオキシ；アシルチオ；(C₁₋₆)アルキルスルホニル；(C₁₋₆)アルキルスルホキシド；アリールスルホニル；アリールスルホキシド、または1または2個の(C₁₋₆)アルキル、アシルもしくは(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)

40

アシルスルホニル基により置換されていてもよいアミノ、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒になって(C₁₋₆)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、ピペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基から選択されるか、あるいは、Z¹がCR^{1a}である場合、R¹およびR^{1a}は、一緒にな

50

₂) アルキレンジオキシであってもよい：ただし、Z¹、Z²、Z³、Z⁴ およびZ⁵ が CR¹^a または CH である場合、R¹ は水素以外である；

【0004】

R² は水素であるか、または 1 または 2 個の (C₁~₄) アルキル基により置換されていてもよいアミノ；カルボキシ；(C₁~₄) アルコキシカルボニル；(C₁~₄) アルキルカルボニル；(C₂~₄) アルケニルオキシカルボニル；(C₂~₄) アルケニルカルボニル；アミノカルボニル（ここに、アミノ基は、ヒドロキシ、(C₁~₄) アルキル、ヒドロキシ (C₁~₄) アルキル、アミノカルボニル (C₁~₄) アルキル、(C₂~₄) アルケニル、(C₁~₄) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂~₄) アルケニルスルホニル、(C₁~₄) アルコキシカルボニル、(C₁~₄) アルキルカルボニル、(C₂~₄) アルケニルオキシカルボニルまたは (C₂~₄) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよい）；シアノ；テトラゾリル；R¹⁰ により置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；R¹⁰ により置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル；ハロゲン；(C₁~₄) アルキルチオ；トリフルオロメチル；(C₁~₄) アルキル、(C₂~₄) アルケニル、(C₁~₄) アルコキシカルボニル、(C₁~₄) アルキルカルボニル、(C₂~₄) アルケニルオキシカルボニル、(C₂~₄) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよいヒドロキシ；オキソ；(C₁~₄) アルキルスルホニル；(C₂~₄) アルケニルスルホニル；または (C₁~₄) アミノスルホニル（ここに、アミノ基は、(C₁~₄) アルキルまたは (C₂~₄) アルケニルにより置換されていてもよい）；から選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい (C₁~₄) アルキルもしくは (C₂~₄) アルケニルであり；

【0005】

R³ は水素であるか；あるいは

R^v および R^w が結合である場合、R³ は、2 - 、3 - または 4 - 位に存在し、R^v および R^w が結合以外である場合、R³ は 1 - 、2 - 、3 - または 4 - 位に存在し、R³ は：

カルボキシ；(C₁~₆) アルコキシカルボニル；アミノカルボニル（ここに、アミノ基は、ヒドロキシ、(C₁~₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁~₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁~₆) アルキル、(C₂~₆) アルケニル、(C₁~₆) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂~₆) アルケニルスルホニル、(C₁~₆) アルコキシカルボニル、(C₁~₆) アルキルカルボニル、(C₂~₆) アルケニルオキシカルボニルまたは (C₂~₆) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよく、(C₁~₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁~₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁~₆) アルキルまたは (C₂~₆) アルケニルによりさらに置換されていてもよい）；シアノ；テトラゾリル；R¹⁰ により置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；R¹⁰ により置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；または 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであるか；または

R³ について上記したいずれかの基、および / または：

ハロゲン；(C₁~₆) アルキルチオ；トリフルオロメチル；(C₁~₆) アルコキシカルボニル；(C₁~₆) アルキルカルボニル；(C₂~₆) アルケニルオキシカルボニル；(C₂~₆) アルケニルカルボニル；(C₁~₆) アルキル、(C₂~₆) アルケニル、(C₁~₆) アルコキシカルボニル、(C₁~₆) アルキルカルボニル、(C₂~₆) アルケニルオキシカルボニル、(C₂~₆) アルケニルカルボニルもしくはアミノカルボニル（ここに、アミノ基は、(C₁~₆) アルキル、(C₂~₆) アルケニル、(C₁~₆) アルキルカルボニルまたは (C₂~₆) アルケニルカルボニルにより置換されてい

てもよい)により置換されていてもよいヒドロキシ; (C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニル、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル、(C_{2-6})アルケニルスルホニルもしくはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい)により一置換または二置換されていてもよいアミノ; アミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、アミノカルボニル(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニルまたは(C_{2-6})アルケニルカルボニルにより置換されていてもよく、(C_{1-6})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、アミノカルボニル(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルによりさらに置換されていてもよい) ; オキソ; (C_{1-6})アルキルスルホニル; (C_{2-6})アルケニルスルホニル; または(C_{1-6})アミノスルホニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい);

から独立して選択される0~2個の R^{1-2} 基により置換されていてもよい(C_{1-4})アルキルもしくはエテニルであるか; または

(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニルもしくはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルカルボニルまたは(C_{2-6})アルケニルカルボニルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよいヒドロキシであるか; または

(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6})アルケニルカルボニル、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル、(C_{2-6})アルケニルスルホニルまたはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルにより置換されていてもよい)により一置換または二置換されていてもよいアミノである;

ただし、 R^3 が4-位に存在する場合、それは置換されていてもよいヒドロキシルまたはアミノ以外である;

加えて、 R^3 が、置換基を含有するヒドロキシまたはアミノおよび置換基を含有するカルボキシにより二置換されている場合、これらは一緒にになって、それぞれ、環状エステル、アミド結合を形成してもよく;

【0006】

R^{1-0} は(C_{1-4})アルキルおよび(C_{2-4})アルケニル(これらはどちらも上記と同意義の R^{1-2} 基により置換されていてもよい); カルボキシ; アミノカルボニル(ここに、アミノ基は、ヒドロキシ、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C_{2-6})アルケニルスルホニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、(C_{1-6})アルキルカルボニル、(C_{2-6})アルケニルオキシカルボニルまたは(C_{2-6})アルケニルカルボニルにより置換されていてもよく、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{2-6})アルケニルによりさらに置換されていてもよい); (C_{1-6})アルキルスルホニル; トリフルオロメチルスルホニル; (C_{2-6})アルケニルスルホニル; (C_{1-6})アルコキシカルボニル; (C_{1-6})アルキルカルボニル; (C_{2-6})アルケニルオキシカルボニル; および(C_{2-6})アルケニルカルボニルから選択され;

【0007】

R^4 は- $CH_2-R^5_1$ 基であり、ここに、 R^5_1 は:
(C_{4-8})アルキル; ヒドロキシ(C_{4-8})アルキル; (C_{1-4})アルコキシ(C_{4-8})アルキル; (C_{1-4})アルカノイルオキシ(C_{4-8})アルキル; (C_{3-5})

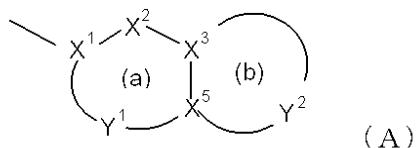
⁸) シクロアルキル (C₄ - 8) アルキル；ヒドロキシ-、(C₁ - 6) アルコキシ- または (C₁ - 6) アルカノイルオキシ- (C₃ - 8) シクロアルキル (C₄ - 8) アルキル；シアノ (C₄ - 8) アルキル；(C₄ - 8) アルケニル；(C₄ - 8) アルキニル；テトラヒドロフリル；モノ- またはジ- (C₁ - 6) アルキルアミノ (C₄ - 8) アルキル；アシルアミノ (C₄ - 8) アルキル；(C₁ - 6) アルキル- またはアシル- アミノカルボニル (C₄ - 8) アルキル；モノ- もしくはジ- (C₁ - 6) アルキルアミノ (ヒドロキシ) (C₄ - 8) アルキルから選択されるか；または

【0008】

R⁴ は -U-R⁵₂ 基であり、ここに、R⁵₂ は、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4個までのヘテロ原子を含有するヘテロサイクリック環系 (A) :

10

【化2】



(式中、：

(a) および (b) の少なくとも1個は芳香環であり；

X¹ 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、R¹⁻⁴ あり；

20

X² は、芳香環もしくは非芳香環の一部である場合、N、NR¹⁻³、O、S(O)_x、CO またはCR¹⁻⁴ あり、または加えて、非芳香環の一部である場合、CR¹⁻⁴R¹⁻⁵ であってもよく；X³ およびX⁵ は、独立して、N またはC であり；Y¹ は、0 ~ 4 個の原子のリンカー基であり、その各々の原子は、独立して、芳香環もしくは非芳香環の一部である場合、N、NR¹⁻³、O、S(O)_x、CO およびCR¹⁻⁴ から選択され、または加えて、非芳香環の一部である場合、CR¹⁻⁴R¹⁻⁵ 基であってもよく；

【0009】

30

Y² は、2 ~ 6 個の原子のリンカー基であり、Y² の各々の原子は、独立して、芳香環もしくは非芳香環の一部である場合、N、NR¹⁻³、O、S(O)_x、CO およびCR¹⁻⁴ から選択され、または、加えて、非芳香環の一部である場合、CR¹⁻⁴R¹⁻⁵ あり；R¹⁻⁴ およびR¹⁻⁵ は、各々独立して、H；(C₁ - 4) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C₁ - 4) アルキル；ハロ (C₁ - 4) アルコキシ；ハロ (C₁ - 4) アルキル；(C₁ - 4) アルキル；(C₂ - 4) アルケニル；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル；ホルミル；(C₁ - 4) アルキルカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；(C₁ - 4) アルキルカルボニルオキシ；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル (C₁ - 4) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C₁ - 4) アルキル；メルカプト (C₁ - 4) アルキル；(C₁ - 4) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；R³ における対応する置換基により置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニル；(C₁ - 4) アルキルスルホニル；(C₂ - 4) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル (ここに、アミノ基は、(C₁ - 4) アルキルまたは(C₂ - 4) アルケニルにより置換されていてもよい)；アリール；アリール (C₁ - 4) アルキル；アリール (C₁ - 4) アルコキシから選択され；

40

【0010】

R¹⁻³ は、各々独立して、H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルコキシ、(C₁ - 6) アルキルチオ、ハロもしくはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい (C₁ - 4) アルキル；(C₂ - 4) アルケニル；アリール；アリール (C₁ - 4) アルキル；アリールカルボニル；

50

ヘテロアリールカルボニル；(C₁~₄)アルコキシカルボニル；(C₁~₄)アルキルカルボニル；ホルミル；(C₁~₆)アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C₁~₄)アルコキシカルボニル、(C₁~₄)アルキルカルボニル、(C₂~₄)アルケニルオキシカルボニル、(C₂~₄)アルケニルカルボニル、(C₁~₄)アルキルまたは(C₂~₄)アルケニルにより置換されていてもよい、(C₁~₄)アルキルまたは(C₂~₄)アルケニルによりさらに置換されていてもよい)であり；

xは、各々独立して、0、1または2である)
であり；

【0011】

10

UはCO、SO₂またはCH₂であり；

R⁴は-X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}-X^{4a}基であり、ここに：

X^{1a}は、CH₂、COまたはSO₂であり；

X^{2a}はCR^{14a}R^{15a}であり

X^{3a}は、NR^{13a}、O、S、SO₂またはCR^{14a}R^{15a}であり；ここに：

R^{14a}およびR^{15a}は、各々独立して、上記したR¹⁴およびR¹⁵に関する基から選択される：ただし、同じ炭素原子上にあるR^{14a}およびR^{15a}は、両方とも、置換されていてもよいヒドロキシおよび置換されていてもよいアミノ以外から選択される；または

R^{14a}およびR^{15a}は、一緒にになってオキソを意味し；

20

R^{13a}は、水素；トリフルオロメチル；(C₁~₆)アルキル；(C₂~₆)アルケニル；(C₁~₆)アルコキシカルボニル；(C₁~₆)アルキルカルボニル；またはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は、(C₁~₆)アルコキシカルボニル、(C₁~₆)アルキルカルボニル、(C₂~₆)アルケニルオキシカルボニル、(C₂~₆)アルケニルカルボニル、(C₁~₆)アルキルまたは(C₂~₆)アルケニルにより置換されていてもよい、(C₁~₆)アルキルまたは(C₂~₆)アルケニルによりさらに置換されていてもよい)；または

2個のR^{14a}基またはR^{13a}およびR^{14a}基は、隣接原子で一緒にになって、結合を意味し、残りのR^{13a}、R^{14a}およびR^{15a}基は、上記と同意義であり；または

2個のR^{14a}基および2個のR^{15a}基は、X^{2a}およびX^{3a}が三重結合になるように、隣接原子で一緒にになって結合を意味し；

30

【0012】

X^{4a}は、フェニルまたはO、SおよびNから選択される4個までのヘテロ原子を含有するCもしくはN結合单環式芳香族5-または6-員のヘテロサイクルであり、これは、(C₁~₄)アルキルチオ；ハロ；カルボキシ(C₁~₄)アルキル；ハロ(C₁~₄)アルコキシ；ハロ(C₁~₄)アルキル；(C₁~₄)アルキル；(C₂~₄)アルケニル；(C₁~₄)アルコキシカルボニル；ホルミル；(C₁~₄)アルキルカルボニル；(C₂~₄)アルケニルオキシカルボニル；(C₂~₄)アルケニルカルボニル；(C₁~₄)アルキルカルボニルオキシ；(C₁~₄)アルコキシカルボニル(C₁~₄)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁~₄)アルキル；メルカプト(C₁~₄)アルキル；(C₁~₄)アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；R³における対応する置換基により置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニル；(C₁~₄)アルキルスルホニル；(C₂~₄)アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル(ここに、アミノ基は、(C₁~₄)アルキルまたは(C₂~₄)アルケニルにより置換されていてもよい)；アリール、アリール(C₁~₄)アルキルまたはアリール(C₁~₄)アルコキシから選択される3個までの基によりC-置換されていてもよい；

40

トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C₁~₆)アルコキシ、(C₁~₆)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(C₁~₄)アルキル；(C₂~₄)アルケニル；アリール；アリール(C₁~₄)アルキル；(C₁~₄)アルコキシカルボニル；(C₁~₄)アルキルカルボニル；ホルミル；(C₁~₆)アルキル

50

スルホニル；またはアミノカルボニル（ここに、アミノ基は、（C₁₋₄）アルコキシカルボニル、（C₁₋₄）アルキルカルボニル、（C₂₋₄）アルケニルオキシカルボニル、（C₂₋₄）アルケニルカルボニル、（C₁₋₄）アルキルまたは（C₂₋₄）アルケニルにより置換されていてもよく、（C₁₋₄）アルキルまたは（C₂₋₄）アルケニルによりさらに置換されていてもよい）によりN置換されていてもよく；

【0013】

nは0または1であり、ABは、NR¹⁻¹CO、CONR¹⁻¹、CO-CR⁸R⁹、CR⁶R⁷-CO、O-CR⁸R⁹、CR⁶R⁷-O、NHR¹⁻¹-CR⁸R⁹、CR⁶R⁷-NHR¹⁻¹、NR¹⁻¹SO₂、CR⁶R⁷-SO₂またはCR⁶R⁷-CR⁸R⁹である：ただし、R^vおよびR^wが結合であり、nが0である場合、BはNR¹⁻¹、OまたはSO₂以外である；

または、nは0であり、ABは、NH-CO-NHまたはNH-CO-Oであり、R^v/R^wは結合以外であるか；

または、nは0であり、ABは、CR⁶R⁷SO₂NR²、CR⁶R⁷CONR²またはCR⁶R⁷CH₂NR²であり、R^v/R^wは結合以外である：ただし、R⁶およびR⁷ならびにR⁸およびR⁹は、両方とも、ヒドロキシまたはアミノにより置換されていてもよい；

【0014】

ここに：

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、各々独立して、H；（C₁₋₆）アルコキシ；（C₁₋₆）アルキルチオ；ハロ；トリフルオロメチル；アジド；（C₁₋₆）アルキル；（C₂₋₆）アルケニル；（C₁₋₆）アルコキシカルボニル；（C₁₋₆）アルキルカルボニル；（C₂₋₆）アルケニルオキシカルボニル；（C₂₋₆）アルケニルカルボニル；R³における対応する置換基により置換されていてもよいヒドロキシ、アミノもしくはアミノカルボニル；（C₁₋₆）アルキルスルホニル；（C₂₋₆）アルケニルスルホニル；または（C₁₋₆）アミノスルホニル（ここに、アミノ基は、（C₁₋₆）アルキルまたは（C₂₋₆）アルケニルにより置換されていてもよい）から選択されるか；

または、R⁶およびR⁸は、一緒になって結合を意味し、R⁷およびR⁹は上記と同意義であり；

【0015】

R¹⁻¹は、各々独立して、H；トリフルオロメチル；（C₁₋₆）アルキル；（C₂₋₆）アルケニル；（C₁₋₆）アルコキシカルボニル；（C₁₋₆）アルキルカルボニル；またはアミノカルボニル（ここに、アミノ基は、（C₁₋₆）アルコキシカルボニル、（C₁₋₆）アルキルカルボニル、（C₂₋₆）アルケニルオキシカルボニル、（C₂₋₆）アルケニルカルボニル、（C₁₋₆）アルキルまたは（C₂₋₆）アルケニルにより置換されていてもよく、（C₁₋₆）アルキルまたは（C₂₋₆）アルケニルによりさらに置換されていてもよい）から選択され；

または、R³およびR⁶の一方、R⁷、R⁸またはR⁹がカルボキシ基を含有し、他がヒドロキシまたはアミノ基を含有する場合、これらは一緒になって、環状エステルまたはアミド結合を形成してもよく、または、R³がカルボキシ基を含有し、AまたはBがNHである場合、これらは縮合して、環状アミドを形成してもよい】
で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【0016】

また、本発明は、哺乳類における、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式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

また、本発明は、特に哺乳類における細菌感染症の治療において用いるための、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。

さらに、本発明は、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染症の治療方法であって、かかる

20

30

40

50

治療を必要とする哺乳類に、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誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【0017】

一の態様において、 R^1 および R^{1a} は、一緒になって (C_{1-2}) アルキレンジオキシを意味することではなく、 R^{1b} は、カルボキシまたは (C_{1-6}) アルコキシカルボニル以外を意味する。

好ましくは、 Z^5 は CH または N であり、 Z^3 は CH または CF であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^4 は、各々、 CH であるか、または Z^1 は N であり、 Z^3 は CH または CF であり、 Z^2 、 Z^4 および Z^5 は、各々、 CH である。

R^1 または R^{1a} が置換アルコキシである場合、好ましくは、それは、 N - 置換アミノ、グアニジノもしくはアミジノにより置換されていてもよい (C_{2-6}) アルコキシ、またはピペリジルにより置換されている (C_{1-6}) アルコキシである。 R^1 アルコキシの適当な例としては、メトキシ、トリフルオロメトキシ、 n - プロピルオキシ、 i - プチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、グアニジノプロピルオキシ、ピペリジン - 4 - イルメチルオキシ、フタルイミドペンチルオキシまたは 2 - アミノカルボニルプロブ - 2 - オキシが挙げられる。好ましくは、 R^1 は、メトキシ、アミノ (C_{3-5}) アルキルオキシ、グアニジノ (C_{3-5}) アルキルオキシ、ピペリジル (C_{3-5}) アルキルオキシ、ニトロまたはフルオロである。

【0018】

好ましくは、 R^1 および R^{1a} は、独立して、メトキシ、アミノ (C_{3-5}) アルキルオキシ、グアニジノ (C_{3-5}) アルキルオキシ、ピペリジル (C_{3-5}) アルキルオキシ、ニトロまたはフルオロ；より好ましくはメトキシ、フルオロ、アミノ (C_{3-5}) アルキルオキシまたはグアニジノ (C_{3-5}) アルキルオキシである。好ましくは、 R^{1a} は H または F である。最も好ましくは、 R^1 はメトキシまたはフルオロであり、 R^{1a} は H であるか、または Z^3 が CR^{1a} である場合、それは $C-F$ であってもよい。

Z^5 が CR^{1a} である場合、好ましくは、 R^{1a} は、水素、シアノ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであり、最も好ましくは水素である。

【0019】

好ましくは、 R^2 は、水素；カルボキシ、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カルボニル、置換されていてもよいアミノもしくは (C_{1-4}) アルコキシカルボニルにより置換されている (C_{1-4}) アルキル；または (C_{1-4}) アルコキシカルボニルまたはカルボキシにより置換されている (C_{2-4}) アルケニルである。最も好ましい R^2 基は、水素、カルボキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルアリルおよびカルボキシアリルであり、最も好ましくは水素である。

【0020】

R^3 の好ましい例としては、水素；ヒドロキシ；(C_{1-4}) アルキル；エテニル；置換されていてもよい 1 - ヒドロキシ - (C_{1-4}) アルキル；置換されていてもよいアミノカルボニル；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；置換されていてもよいアミノカルボニル (C_{1-4}) アルキル；シアノ (C_{1-4}) アルキル；置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニルおよび置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル (C_{1-4} アルキル) が挙げられる。より好ましい R^3 基は、水素；ヒドロキシ； $CONH_2$ ；1 - ヒドロキシアルキル、例えば CH_2OH 、 $CH(OH)CH_2CN$ ； CH_2CO_2H ； CH_2CONH_2 ； $-CONHCH_2CONH_2$ ；1, 2 - ジヒドロキシアルキル、例えば $CH(OH)CH_2OH$ ； CH_2CN ；2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル；2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル (C_{1-4} アルキル)；置換されていてもよいヒドロキシである。最も好ましくは、 R^3 は水素またはヒドロキシであり、ヒドロキシである場合、最も好ましくは 1 - または 3 - 位に置換されている。3 - 位の R^3 は、好ましくは、立体配置 R を有する。

10

20

30

40

50

【0021】

R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 が、一緒になって環状エステルまたはアミド結合を形成する場合、形成した環が 5 ~ 7 員環であることが好ましい。エステルまたはアミド結合を形成しない A または B 基は CH_2 であることがさらに好ましい。

A が $CH(OH)$ である場合、R-立体配置が好ましい。

好ましくは、A は NH 、 NCH_3 、 CH_2 、 $CHOH$ 、 $CH(NH_2)$ 、 $C(Me)(OH)$ または $CH(Me)$ である。

好ましくは、B は CH_2 または CO である。

好ましくは、n は 0 である。

好ましくは、 R^v および R^w が結合以外であり、n が 1 であるか、または $AB(CH_2)_n$ が $NHCONH$ または $NHCOO$ である場合、 $AB(CH_2)_n$ および NR^2R^4 は cis 型である。
10

好ましくは、 R^v および R^w が結合以外であり、n が 0 であり、AB が $NHCONH$ または $NHCOO$ 以外である場合、 $AB(CH_2)_n$ および NR^2R^4 は trans 型である。

【0022】

最も好ましくは：

n は 0 であり、A は $CHOH$ 、 CH_2 であり、B は CH_2 であるか、A は NH であり、B は CO である。

好ましくは、 R^{1-1} は水素または (C_{1-4}) アルキル、例えばメチルであり、より好ましくは水素である。
20

R^4 が CH_2R^{5-1} である場合、好ましくは、 R^{5-1} は (C_{6-8}) アルキルである。

R^4 が $-X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}-X^{4a}$ である場合：

好ましくは、 X^{1a} は CH_2 である。

好ましくは、 X^{2a} は CH_2 であるか、または X^{3a} で一緒になって、 $CH=CH$ または CC 基を形成する。

好ましくは、 X^{3a} は CH_2 、 O 、 S または NH であるか、または X^{2a} で一緒になって、 $CH=CH$ または CC 基を形成する。

好ましいリンカー基、 $-X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}-$ は、 $-CH_2)_2-O-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2)_3-$ 、 $-CH_2)_2-NH-$ または $-CH_2CONH-$ を含む。
30

【0023】

X^{4a} の単環式芳香族ヘテロサイクリック基は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、イソイミダゾリル、チアゾリル、フラニルおよびイミダゾリル、 $2H$ -ピリダゾン、 $1H$ -ピリド-2-オンを含む。好ましい芳香族ヘテロサイクリック基は、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、チアゾール-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-5-イルおよびフル-2-イルを含む。

ヘテロサイクリック X^{4a} 上の好ましい置換基は、ハロ、特にフルオロ、トリフルオロメチルおよびニトロを含む。

フェニル X^{4a} 上の好ましい置換基は、ハロ、特にフルオロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メチル、メトキシカルボニルおよびメチルカルボニルアミノを含む。
40

好ましくは、 X^{4a} は、2-ピリジル、3-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニルまたはチアゾール-2-イルである。

【0024】

好ましくは、 R^4 は $-U-R^{5-2}$ である。

好ましくは、 $-U-$ 基は $-CH_2-$ である。

好ましくは、 R^{5-2} は、少なくとも 1 個が N または NR^{1-3} である 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、8 ~ 11 環原子を有する、芳香族ヘテロサイクリック環 (A) であり、ここに、好ましくは、 Y^2 は 2 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、それらの 1 個は S であり、1 ~ 2 個は N であり、1 個の N は X^3 に結合している。
50

【0025】

別に、および好ましくは、ヘテロサイクリック環（A）は、置換されていてもよいベンゾおよびピリドから選択される芳香環（a）および非芳香環（b）を有し、Y²は、O、SまたはN R^{1,3}（ここに、R^{1,3}は水素以外である）から選択されるX⁵に結合したヘテロ原子、Nを介してX³に結合したNHC O、またはX³に結合したOを含む3～5個の原子を有する。環（A）の例としては、置換されていてもよい以下のものを含む：

【0026】

(a) および (b) が芳香環である場合

1H - ピロ口 [2 , 3 - b] - ピリジン - 2 - イル、1H - ピロ口 [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、ベンゾフル - 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、インダン - 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、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾチオフェン - 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 - 2 - イル、3H - キナゾリン - 4 - オン - 6 - 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 - a] ピリダジン - 2 - 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 [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - 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、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン - 3 - 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、4 - オキソ - 4H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - 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

【0027】

(a) が非芳香族である場合

(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、

【0028】

(b) が非芳香族である場合

1 , 1 , 3 - トリオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 11⁶ - 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、4H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン -

10

20

30

40

50

6 - イル、 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、 4 H - 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 - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) 、 4 H - 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 - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル) 、 4 H - 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 - 5 H - チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 6 - イル、 ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 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 - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - 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、 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 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、 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、 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 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 - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 8 - チア - 1 , 2 , 5 - トリアザ - ナフタレン - 3 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、 3 - 置換 - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、 3 - 置換 - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン - 7 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン - 7 - イル、 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - 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、 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 6 - イル。
【0029】

好ましくは、 R^{1-3} は、 環 (a) に存在する場合、 H であり、 または環 (b) に存在する場合、 付加的な (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。より好ましくは、 環 (b) に存在する R^{1-3} は、 NR^{1-3} が X^3 に結合している場合、 H であり、 NR^{1-3} が X^5 に結合している場合、 (C_{1-4}) アルキルである。
 30

好ましくは、 R^{1-4} および R^{1-5} は、 独立して、 水素、 ハロ、 ヒドロキシ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、 トリフルオロメトキシ、 ニトロ、 シアノ、 アリール (C_{1-4}) アルコキシおよび (C_{1-4}) アルキルスルホニルから選択される。

【0030】

より好ましくは、 R^{1-5} は水素である。

より好ましくは、 R^{1-4} は、 各々、 水素、 クロロ、 フルオロ、 ヒドロキシ、 メチル、 メトキシ、 トリフルオロメトキシ、 ベンジルオキシ、 ニトロ、 シアノおよびメチルスルホニルから選択される。最も好ましくは、 R^{1-4} は水素、 ヒドロキシ、 フッ素またはニトロから選択される。好ましくは、 0 ~ 3 個の R^{1-4} 基は、 水素以外の置換基である。
 40

最も好ましくは、 R^{1-4} および R^{1-5} は H である。

【0031】

最も好ましい R^{5-2} 基は：

[1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル
 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - 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 - c] ピリジン - 7 - イル
 50

2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - 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
 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7
 - イル
 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 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
 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 10
 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] チアジン - 3 - オン - 6 - イル)
 4 - オキソ - 4H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル
 6 - ニトロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル
 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン -
 6 - イル
 8 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - イル
 8 - ヒドロキシキノリン - 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] チアジアゾール - 5 - イル 20
 ベンゾチアゾール - 5 - イル
 チアゾロ - [5 , 4 - b] ピリジン - 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
 7 - クロロ - 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
 7 - フルオロ - 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 30
 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7
 - イル
【0032】
 特に、
 ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - 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] チアジン - 3 - オン - 6 - イル)
 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル
 ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - 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
 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン -
 6 - イル 40
 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7
 - 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
 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
 [1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 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
 7 - クロロ - 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 50

7 - フルオロ - 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 - イル

2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル

【 0 0 3 3 】

最も特別には、

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

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 - イル

7 - フルオロ - 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 - イル

2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、

から選択される。

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」なる用語は、直鎖および分枝鎖を有する基、例えば、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含む。「アルケニル」なる用語はこれに従って解釈されるべきである。

ハロまたはハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨウドを含む。

ハロアルキル基は、1 ~ 3 個のハロゲン原子を含む。

【 0 0 3 5 】

特記しない限り、本明細書で用いられる「ヘテロサイクル」なる用語は、適当には、各々の環中に、酸素、窒素および硫黄から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、芳香族および非芳香族の、単環および縮合環を含み、該環は、非置換であっても、または、例えば (C_{1 - 4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1 - 4}) アルキル；ハロ (C_{1 - 4}) アルコキシ；ハロ (C_{1 - 4}) アルキル；(C_{1 - 4}) アルキル；(C_{2 - 4}) アルケニル；(C_{1 - 4}) アルコキシカルボニル；ホルミル；(C_{1 - 4}) アルキルカルボニル；(C_{2 - 4}) アルケニルオキシカルボニル；(C_{2 - 4}) アルケニルカルボニル；(C_{1 - 4}) アルキルカルボニルオキシ；(C_{1 - 4}) アルコキシカルボニル (C_{1 - 4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1 - 4}) アルキル；メルカプト (C_{1 - 4}) アルキル；(C_{1 - 4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；R³ における対応する置換基により置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニル；(C_{1 - 4}) アルキルスルホニル；(C_{2 - 4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル（ここに、アミノ基は、(C_{1 - 4}) アルキルまたは (C_{2 - 4}) アルケニルにより置換されていてもよい）；置換されていてもよいアリール、アリール (C_{1 - 4}) アルキルまたはアリール (C_{1 - 4}) アルコキシおよびオキソ基から選択される3個までの基によりC - 置換されていてもよい。各々のヘテロサイクリック環は、適当には、4 ~ 7 個、好ましくは5または6個の環原子を有する。縮合ヘテロサイクリック環系は、カルボサイクリック環を含み、少なくとも1個のヘテロサイクリック環を含む必要がある。ヘテロサイクリル基を含有する本発明の化合物は、ヘテロサイクリル基の性質に応じて、2個またはそれ以上の互変異性体で存在することができ、かかるすべての互変異性体は本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 6 】

アミノ基が、上記したような単環式または縮合非芳香族ヘテロサイクリック環の一部を形成する場合、かかる置換されたアミノ基の適当な任意の置換基とは、H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C_{1 - 6}) アルコキシ、(C_{1 - 6}) アルキルチオ、ハロもしく

10

20

30

40

50

はトリフルオロメチルにより置換されていてもよい (C₁ - C₄) アルキル ; (C₂ - C₄) アルケニル ; アリール ; アリール (C₁ - C₄) アルキル ; (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル ; (C₁ - C₄) アルキルカルボニル ; ホルミル ; (C₁ - C₆) アルキルスルホニル ; またはアミノカルボニル (ここに、アミノ基は、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₄) アルキルカルボニル、(C₂ - C₄) アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - C₄) アルケニルカルボニル、(C₁ - C₄) アルキルまたは(C₂ - C₄) アルケニルにより置換されていてもよく、(C₁ - C₄) アルキルまたは(C₂ - C₄) アルケニルによりさらに置換されていてもよい) を含む。

【0037】

本明細書で用いられる場合、「アリール」なる用語は、フェニルおよびナフチルを含み 10 、これらの各々は、(C₁ - C₄) アルキルチオ ; ハロ ; カルボキシ (C₁ - C₄) アルキル ; ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ ; ハロ (C₁ - C₄) アルキル ; (C₁ - C₄) アルキル ; (C₂ - C₄) アルケニル ; (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル ; ホルミル ; (C₁ - C₄) アルキルカルボニル ; (C₂ - C₄) アルケニルオキシカルボニル ; (C₂ - C₄) アルケニルカルボニル ; (C₁ - C₄) アルキルカルボニルオキシ ; (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル (C₁ - C₄) アルキル ; ヒドロキシ ; ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル ; メルカプト (C₁ - C₄) アルキル ; (C₁ - C₄) アルコキシ ; ニトロ ; シアノ、カルボキシ ; R³ における対応する置換基により置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニル ; (C₁ - C₄) アルキルスルホニル ; (C₂ - C₄) アルケニルスルホニル ; またはアミノスルホニル (ここに、アミノ基は、(C₁ - C₄) アルキルまたは(C₂ - C₄) アルケニルにより置換されていてもよい) ; フェニル、フェニル (C₁ - C₄) アルキルまたはフェニル (C₁ - C₄) アルコキシから選択される 5 個まで、好ましくは 3 個までの基により置換されていてもよい。

「アシル」なる用語は、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、ホルミルまたは(C₁ - C₆) アルキルカルボニル基を含む。

【0038】

本発明の化合物のいくつかは、水溶液および有機溶媒から結晶化または再結晶することができる。この場合、溶媒和物を形成してもよい。本発明は、水和物ならびに凍結乾燥のようなプロセスにより得られる種々の量の水を含有する化合物を含む化学量論的溶媒和物を範囲内に含む。

【0039】

式 (I) で示される化合物は、医薬組成物において用いることを目的とするので、これらは各々、実質的に純粋な形態、例えば少なくとも 60 % の純度、より適当には少なくとも 75 % の純度、好ましくは少なくとも 85 % の純度、特に少なくとも 98 % の純度 (% は重量パーセント) で与えられることは容易に理解できるだろう。化合物の純粋でない調製物は、医薬組成物において用いるためのより純粋な形態を調製するために用いることができる; 化合物の純度に劣る調製物は、少なくとも 1 %、より適当に少なくとも 5 %、好ましくは 10 ~ 59 % の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を含有すべきである。

【0040】

上記した式 (I) で示される化合物の医薬上許容される誘導体は、遊離塩基形態、または鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸もしくはリン酸または有機酸、例えば酢酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸もしくは酒石酸との塩のような、酸付加塩または 4 級アンモニウム塩を含む。また、式 (I) で示される化合物は、N - オキシドとしても調製することができる。また、遊離カルボキシ基を有する式 (I) で示される化合物は、インビボで加水分解可能なエステルとして調製することができる。本発明はかかるすべての誘導体を範囲内に含む。

【0041】

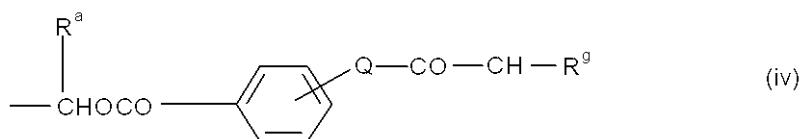
適当な医薬上許容されるインビボで加水分解可能なエステル形成基の例としては、ヒト 50

の体内で容易に分解して、親酸またはその塩を放出するエステルを形成するものである。この型の適当な群は、部分式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) および (v) :

【化 3】



10



20



【0042】

[式中、R^aは、水素、(C₁~6)アルキル、(C₃~7)シクロアルキル、メチルまたはフェニルであり、R^bは、(C₁~6)アルキル、(C₁~6)アルコキシ、フェニル、ベンジル、(C₃~7)シクロアルキル、(C₃~7)シクロアルキルオキシ、(C₁~6)アルキル(C₃~7)シクロアルキル、1-アミノ(C₁~6)アルキルまたは1(C₁~6)アルキル)アミノ(C₁~6)アルキルであるか；または、R^aおよびR^bは、一緒になって1または2個のメトキシ基により置換されていてもよい1,2-フェニレン基を形成し；R^cは、メチルまたはエチル基により置換されていてもよい(C₁~6)アルキレンであり；R^dおよびR^eは、独立して、(C₁~6)アルキルであり；R^fは(C₁~6)アルキルであり；R^gは、水素またはハロゲン、(C₁~6)アルキルもしくは(C₁~6)アルコキシから選択される3個までの基により置換されていてもよいフェニルであり；Qは酸素またはNHであり；R^hは水素または(C₁~6)アルキルであり；Rⁱは水素、ハロゲン、(C₂~6)アルケニル、(C₁~6)アルコキシカルボニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていてもよい(C₁~6)アルキルであるか；または、R^hおよびRⁱは、一緒になって、(C₁~6)アルキレンを形成し；R^jは水素、(C₁~6)アルキルまたは(C₁~6)アルコキシカルボニルであり；R^kは、(C₁~8)アルキル、(C₁~8)アルコキシ、(C₁~6)アルコキシ(C₁~6)アルコキシまたはアリールである]

で示されるものを含む。

【0043】

適当なインビポで加水分解可能なエステル基の例としては、例えば、アシリルオキシ(C₁~6)アルキル基、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、-アセトキシエチル、-ピバロイルオキシエチル、1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)プロブ-1-イルおよび(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチル；(C₁~6)アルコキシカルボニルオキシ(C₁~6)アルキル基、例えばエトキシカルボニルオキシメチル、-エトキシカルボニルオキシエチルおよびプロポキシカルボニルオキシエチル；ジ(

40

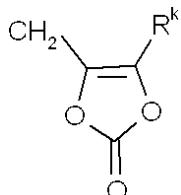
50

C_{1-6} ）アルキルアミノ（ C_{1-6} ）アルキル、特に（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（ C_{1-4} ）アルキル基、例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチルまたはジエチルアミノエチル；2-（（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル）-2-（ C_{2-6} ）アルケニル基、例えば2-（イソブトキシカルボニル）ペント-2-エニルおよび2-（エトキシカルボニル）ブト-2-エニル；ラクトン基、例えばフタリジルおよびジメトキシフタリジルが挙げられる。

【0044】

さらに適當な医薬上許容されるインピボで加水分解可能なエステル形成基は、式：

【化4】



10

[式中、 R^k は水素、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルである]で示されるものである。

好ましくは、 R は水素である。

【0045】

ある種の上記した式（I）で示される化合物は、光学異性体、例えばジアステレオマーおよびすべての比の異性体の混合物、例えばラセミ混合物で存在することができる。本発明はかかるすべての形態、特に純粋な異性体を含む。例えば、本発明は、 $A-B$ 基 $CH(OH)-CH_2$ がいずれかの異性体構造である化合物を含み、 R -異性体形態が好ましい。異なる異性体形態は、慣用的な方法により他から1つの形態を分離するか、または分割することができるか、またはいずれの所定の異性体を、慣用的な合成方法または立体特異的合成もしくは不斉合成により得ることができる。

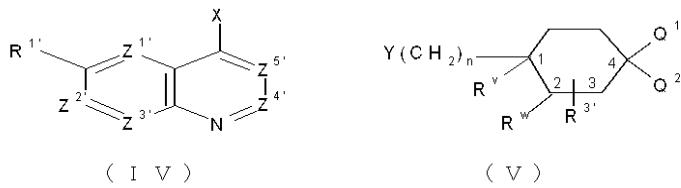
20

【0046】

本発明のさらなる態様において、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の製造方法であって、式（IV）で示される化合物を式（V）：

【化5】

30



(IV)

(V)

[式中、 n は式（I）の記載と同意義であり； $Z^{1'}$ 、 $Z^{2'}$ 、 $Z^{3'}$ 、 $Z^{4'}$ 、 $Z^{5'}$ 、 $R^{1'}$ および $R^{3'}$ は、式（I）の記載と同意義である Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 R^1 および R^3 またはそれに変換可能な基であり； R^v および R^w は式（I）の記載と同意義であり；

40

Q^1 は $NR^{2'}$ 、 $R^{4'}$ またはそれに変換可能な基であり、ここに、 $R^{2'}$ および $R^{4'}$ は、式（I）の記載と同意義である R^2 および R^4 またはそれに変換可能な基であり、 Q^2 は H または $R^{3'}$ であり、あるいは Q^1 および Q^2 は一緒にになって保護されていてもよいオキソ基を形成し；

【0047】

X および Y は、以下の組み合わせ：

(i) X および Y の一方は CO_2R^y であり、他方は $CH_2CO_2R^x$ である；

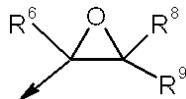
(ii) X は CHR^6R^7 であり、 Y は $C(=O)R^9$ である；

50

(i i i) X は $C R^7 = P R^z_3$ であり、 Y は $C (=O) R^9$ である；
 (i v) X は $C (=O) R^7$ であり、 Y は $C R^9 = P R^z_3$ である；
 (v) Y および X の一方は C O W であり、 他方は $N H R^{11}$ または $N R^{11}$ C O W である；
 (v i) X は $N H R^{11}$ であり、 Y は $C (=O) R^8$ であるか、 または X は $C (=O) R^6$ であり、 Y は $N H R^{11}$ である；
 (v i i) X は $N H R^{11}$ であり、 Y は $C R^8 R^9 W$ である；
 (v i i i) X は W または OH であり、 Y は $C H_2 OH$ である；
 (i x) X は $N H R^{11}$ であり、 Y は $S O_2 W$ である；
 (x) X および Y の一方は $(C H_2)_p - W$ であり、 他方は $(C H_2)_q N H R^{11}$ 、 $(C H_2)_q OH$ 、 $(C H_2)_q SH$ または $(C H_2)_q SCOR^x$ であり、 ここに $p + q$ は 1 である；
 (x i) X および Y の一方は OH であり、 他方は $- C H = N_2$ である；
 (x i i) X は NCO であり、 Y は OH または $N H_2$ である；
 (x i i i) X は $C R^6 R^7 S O_2 W$ 、 A ' C O W 、 $C R^6 = C H_2$ またはオキシランであり、 Y は $N H R^2$ である；
 (x i v) X は W であり、 Y は $C O N H_2$ である；
 (x v) X は W であり、 Y は 中間体 $- C - C -$ 基の水素化により得られる $- C H$ である；
 であってもよく、 ここに、 W は 脱離基、 例えばハロ、 メタンスルホニルオキシ、 トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはイミダゾリルであり； R^x および R^y は (C_{1-6}) アルキルであり； R^z は アリールまたは (C_{1-6}) アルキルであり； A ' および $N R^{11}$ は、 式 (I) の記載と同意義である A および $N R^{11}$ であるか、 またはそれに変換可能な基であり； オキシランは：

【 0048 】

【 化 6 】

(式中、 R^6 、 R^8 および R^9 は式 (I) の記載と同意義である)

30

である]

で示される化合物と反応させて、 ついで、 任意にまたは要すれば、 Q^1 および Q^2 を $N R^{21}$ に変換すること； A ' 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および $N R^{11}$ を A 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および $N R^{11}$ に変換すること； A - B を別の A - B に変換すること、 R^v 、 R^w 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および / または R^4 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誘導体を形成することを含む方法を提供する。

【 0049 】

変法 (i) は、 最初に、 A - B が $C O - C H_2$ または $C H_2 - C O$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

40

変法 (i i) は、 最初に、 A - B が $C R^6 R^7 - C R^9 OH$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (i i i) および (i v) は、 最初に、 A - B が $C R^7 = C R^9$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (v) は、 最初に、 A - B が $C O - N R^{11}$ または $N R^{11} - C O$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (v i) は、 最初に、 A - B が $N R^{11} - C H R^8$ または $C H R^6 - N H R^{11}$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (v i i) は、 最初に、 A - B が $N R^{11} - C R^8 R^9$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

50

変法 (v i i i) は、最初に、A - B が $O - CH_2$ である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (i x) は、最初に、A B が $NR^{1-1}SO_2$ である化合物を生成する。

変法 (x) は、最初に、A および B の一方が CH_2 であり、他方が NHR^{1-1} 、O または S である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (x i) は、最初に、A - B が OCH_2 または CH_2O である式 (I) で示される化合物を生成する。

変法 (x i i) は、最初に、A B が $NH - CO - NH$ または $NH - CO - O$ である化合物を生成する。

変法 (x i i i) は、最初に、n が 0 であり、A B が $CR^6R^7SO_2NR^2$ 、 $A' - CONR^2$ または $CR^6R^7CH_2NR^2$ である化合物を生成する。 10

変法 (x i v) は、最初に、A B が $NR^{1-1}CO$ または $NH - CO - O$ である化合物を生成する。

変法 (x v) は、最初に、A B が $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ である化合物を生成する。

【0050】

変法 (v) および (x i i i) (第2の変法) において、反応は、例えば、下記1、2を含む、標準的なアミドまたは尿素形成反応である：

1. カルボン酸を活性化 (例えば、酸クロライド、混合無水物、活性エステル、O - アシル - イソ尿素または別の種に) し、アミンで処理 (Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F. in The Chemistry of Functional Groups (Ed. Patai, S.) Suppl. B: The Chemistry of Acid Derivatives, Pt. 1 (John WileyおよびSons, 1979), pp 442-8; Beckwith, A.L.J. in The Chemistry of Functional Groups (Ed. Patai, S.) Suppl. B: The Chemistry of amides (Ed. Zabicky, J.) (John WileyおよびSons, 1970), p 73 ff) すること。酸およびアミンは、好ましくは、活性化剤、例えば 1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホルフェート (HATU) の存在下で反応させる；または 20

【0051】

2. 以下の特定の方法：

a. その系で、修飾クルチウス反応法により酸をアミド成分に変換すること (Shioiri, T., Murata, M., Hamada, Y., Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 2698)、

b. その系で、中性条件下で酸成分を酸クロライドに変換すること (Villeneuve, G. B.; Chan, T. H., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6489)。

【0052】

A' は、例えば、保護ヒドロキシメチレンであってもよい。

変法 (x i i i) (第3の変法) は、当業者によく知られた方法を用いる標準的な付加反応である。好ましくは、このプロセスは、極性有機溶媒、例えばアセトン中、有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行われる。 40

【0053】

変法 (x i i i) (第4の変法) において、カップリングは、アセトニトリル中、室温で、触媒としての 1 等量の過塩素酸リチウムの存在下 (J.E. Chateauneufら、J. Org. Chem., 56, 5939-5942, 1991の一般的な方法)、またはより好ましくはジクロロメタン中のイツテルビウムトリフラーートと一緒にを行うことができる。いくらかの場合、高温、例えば 40 ~ 70 が有益でありうる。別法として、式 (V) で示される化合物を、塩基、例えば 1 等量のブチルリチウムで処理し、得られた塩を、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、好ましくは高温、例えば 80 でオキシランと反応させることができる。キラルエポキシドの使用により、単独のジアステレオマーが得られるだろう。別法として、ジアステレオマーの混合物は、分取 HPLC により、またはキラル酸から形成された塩の結晶化 50

による慣用的な分割法により分離することができる。

【0054】

変法 (x i i) は、イソシアネートとアミンまたはアルコールとの反応からの標準的な尿素またはカルバメート形成反応であり、当業者によく知られた方法 (例えば、March, J; Advanced Organic Chemistry, Edition 3 (John WileyおよびSons, 1985), p802-3を参照) により行われる。プロセスは、好ましくは、極性溶媒、例えばN, N - ジメチルホルムアミド中で行われる。

【0055】

変法 (i) において、このプロセスは、第1に、塩基、好ましくは水素化ナトリウムまたはナトリウムアルコキシド、ナトリウムアミド、アルキルリチウムまたはリチウムジアルキルアミドを用いて、好ましくは非プロトン性溶媒、例えばエーテル、THFまたはベンゼン中で縮合させること; 第2に、水性有機溶媒中の無機酸、好ましくはHClを用いて、0 ~ 100 で加水分解する二段階の方法である。類似した経路は、DE 330945、EP 31753、EP 53964 およびH. Sargent, J. Am. Chem. Soc. 68, 2688-2692 (1946) に記載されている。同様のClaisen方法は、Soszkoら、Pr.Kom.Mat. Przyr.Poznan.Tow.Przyj.Nauk., (1962), 10, 15に記載されている。

【0056】

変法 (i i) において、反応は、塩基、好ましくは有機金属または水素化金属、例えばNaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはNaOEtの存在下、好ましくは非プロトン性溶媒、好ましくはTHF、エーテルまたはベンゼン中で、-78 ~ 25 で行う (Gutswillerら、(1978) J. Am. Chem. Soc. 100, 576に類似の方法)。

【0057】

変法 (i i i) および (i v) において、塩基を用いる場合、それは、好ましくは、NaH、KH、アルキルリチウム、例えばBuLi、金属アルコキシド、例えばNaOEt、ナトリウムアミドまたはリチウムジアルキルアミド、例えばジ-イソプロピルアミドである。類似の方法が、米国特許第3989691号およびM.Gatesら、(1970) J. Amer. Chem. Soc., 92, 205ならびに、Taylorら、(1972) JACS 94, 6218に記載されている。

変法 (v i) において、反応は、例えば、ボロヒドリドナトリウムまたはトリアセトキシボロヒドリドナトリウムを用いる標準的な還元アルキル化反応である (Gribble, G. W. in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed. Paquette, L. A.) (John WileyおよびSons, 1995), p 4649)。

【0058】

変法 (v i i) は、当業者によく知られた標準的なアルキル化反応であり、例えば、アルコールまたはアミンを、塩基の存在下ハロゲン化アルキルで処理する (例えば、March, J; Advanced Organic Chemistry, Edition 3 (John WileyおよびSons, 1985), p364-366 およびp342-343を参照のこと)。好ましくは、プロセスは、N, N - ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で行われる。

変法 (x i i i) (第1の変形型) において、反応は、当業者によく知られた標準的なスルホンアミド形成反応である。これは、例えば、ハロゲン化スルホニルとアミンとの反応である。

【0059】

XがW、例えばハロゲン、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシである変法 (v i i i) において、好ましくは、Y中のヒドロキシ基は、アルコールを塩基で処理することにより、Mがアルカリ金属であるOM基に変換される。好ましくは、塩基は、無機塩基、例えばNaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはナトリウムである。XがOHである場合、Y中のヒドロキシ基は、ミツノブ条件下で活性化される (Fletcherら、J Chem Soc. (1995), 623)。別法として、X = O および Y = CH₂OH 基は、1, 3 - ジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC) で活性化することにより直接反応させることができる (Chem. Berichte 1962, 95, 2997またはAngewante Chemie 1963, 75, 377)。

10

20

30

40

50

【0060】

変法 (i x) において、反応は、有機塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下、例えばFuhrmanら、J. Amer. Chem. Soc.; 67, 1245, 1945に記載のように行われる。X = N R^{1 1}, SO₂WまたはY = SO₂W中間体は、必要とするアミンから、例えばFuhrmanら、J. Amer. Chem. Soc.; 67, 1245, 1945に記載された方法と類似の方法でSO₂C_{1 2}と反応させることにより形成することができる。

【0061】

XおよびYの一方がNHR^{1 1}を含む変法 (x) において、脱離基Wはハロゲンであり、反応は、Malpass, J. R., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 2 (Ed. Sutherland, I. O.), p 4 ff. に記載されているような直接アルキル化のような、標準的なアミン形成反応であるか、または芳香族求核置換反応である (Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 6, p 946-947中に示される (反応のインデックス) 引用文献を参照; Smith, D. M. in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4 (Ed. Sammes, P. G.) p 20 ff.)。これは、GB 1177849に記載の方法と類似の方法である。

【0062】

XおよびYの一方がOHまたはSHを含有する変法 (x) において、これは、好ましくは、アルコール、チオールまたはチオアセテートを塩基で処理することにより、Mがアルカリ金属であるOMまたはSM基に変換される。好ましくは、塩基は、無機塩基、例えばNaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはナトリウムであるか、またはSHである場合、金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドである。チオアセテートSCOR^xを含有するX/Y基は、アルコールまたはハロゲン化アルキルを、チオ酢酸またはその塩で、ミツノブ条件下で処理することにより調製する。脱離基Vはハロゲンである。反応は、Chapmanら、J. Chem Soc., (1956), 1563、Gilliganら、J. Med. Chem., (1992), 35, 4 344、Aloupら、Med. Chem. (1987), 30, 24、Gilmanら、J.A.C.S. (1949), 71, 3667およびClintonら、J.A.C.S. (1948), 70, 491、Barluengaら、J. Org. Chem. (1987) 52, 519 0に記載のように行うことができる。別法として、XがOHであり、YがCH₂Vである場合、Vは、ミツノブ条件下で活性化されたヒドロキシ基である (Fletcherら、J. Chem Soc. (1995), 623)。

【0063】

変法 (xi) において、反応は、den Hertzogら、recl. Trav. Chim. Pays-Bas, (1950) 30, 69, 700に記載のものである。

変法 (xiv) において、脱離基Wは、好ましくは、クロロ、ブロモまたはトリフルオロメチルスルホニルであり、反応は、「Buchwald」反応 (J. YinおよびS. L. Buchwald, Org. Lett., 2000, 2, 1101) として知られているパラジウム触媒法である。

【0064】

変法 (xv) において、アセチレン化合物 (V) と化合物 (IV)とのカップリングは、標準的なPd - 媒介化学を用いて、例えば触媒としてのPd(PPh₃)₂C_{1 2}を単独で用いて、トリエチルアミンおよびジメチルホルムアミドの混合物中のCuIを添加して行われる。中間体-C-C-基の水素化は、慣用的には、適当な触媒、例えばPd/Cを用いて行われ、不完全に-CH=CH-に、または完全に-CH₂-CH₂-に水素化する。

【0065】

カルボニル基AまたはBのCHOHへの還元は、当業者によく知られた還元剤、例えば水性エタノール中のボロヒドリドナトリウム、エーテル性溶液中の水素化リチウムアルミニウムを用いて容易に行うことができる。これは、EP 53964、米国特許第384556号およびJ. Gutzwillerら、J. Amer. Chem. Soc., 1978, 100, 576に記載の方法と類似のものである。

【0066】

カルボニル基AまたはBは、還元剤、例えばエチレングリコール中のヒドラジンで、例えば130~160度、水酸化カリウムの存在下で処理することによりCH₂に還元す

10

20

30

40

50

ることができる。

カルボニル基 A または B と有機金属試薬との反応により、R⁶ または R⁸ が OH であり、R⁷ または R⁹ がアルキルである基が得られる。

【0067】

A または B のヒドロキシ基は、当業者によく知られた酸化剤、例えば二酸化マンガン、塩化クロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウムによりカルボニルに酸化することができる。

ヒドロキシアルキル A - B 基 C H R⁷ C R⁹ OH または C R⁷ (OH) C H R⁹ を、酸無水物、例えば酢酸無水物で処理することにより脱水素化し、C R⁷ = C R⁹ 基を得ることができる。

10

【0068】

C H R⁷ C H R⁹ に還元することによる C R⁷ = C R⁹ の変換方法は、当業者によく知られており、例えば触媒としての炭素担持パラジウムでの水素化を用いる。C R⁷ = C R⁹ を変換して A - B 基 C R⁷ (OH) C H R⁹ または C H R⁷ C R⁹ OH を得る方法は、当業者によく知られており、例えばエポキシド化、続いて水素化金属による還元、水和、ヒドロホウ素化またはオキシ水銀化による方法である。R^v および R^w が一緒になって結合を意味する場合、かかる変換は適用できないことは理解できるだろう。

【0069】

アミドカルボニル基は、還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウムを用いて対応するアミンに還元することができる。

20

A または B のヒドロキシ基は、活性化および置換により、例えばミツノブ条件下でアジ化水素酸を用いるか、またはジフェニルホスホリルアジドおよび塩基で処理することによりアジドに変換することができ、ついで、アジド基は、水素化によりアミノに還元することができる。

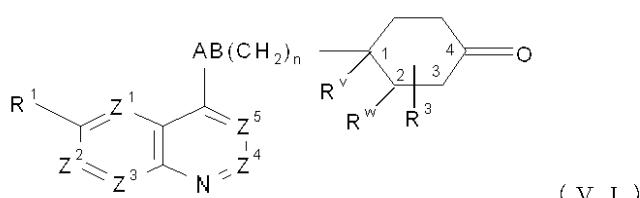
N R² R⁴ に変換することができる Q¹ 基の例は、N R² ' R⁴ ' またはハロゲンである。ハロゲンは、慣用的なアルキル化法により、アミン H N R² ' R⁴ ' に置換することができる。

【0070】

Q¹ Q² が一緒になって保護オキソ基を形成する場合、これは、アセタール、例えばエチレンジオキシであり、これを酸処理することにより除去して、式 (V I) :

30

【化7】



【ここに、可変部は式 (I) の記載と同意義である】

40

で示される化合物を得ることができる。

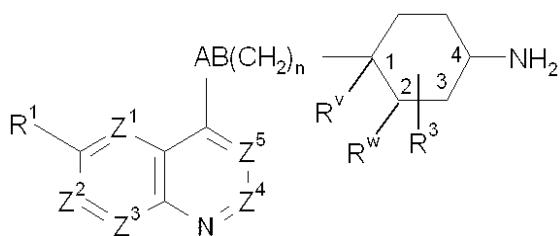
【0071】

式 (V I) で示される中間体は新規のものであり、本発明の一部を形成する。

式 (V I) で示されるケトンは、変法 (x) に上記したような慣用的な還元アルキル化により、アミン H N R² ' R⁴ ' と反応することができる。

【0072】

本発明の他の新規な中間体は、式 (V II) :



[式中、可変部は式(I)の記載と同意義である]

で示される化合物である。

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵基の例は、R^{1a}がR^{1a}に変換できる基であるCR^{1a}である。Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵は、好ましくは、Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵である。

【0073】

R^{1a}、R¹およびR²は、好ましくは、R^{1a}、R¹およびR²である。好ましくは、R¹はメトキシである。好ましくは、R²は水素である。R³はR³であるか、またはより好ましくは水素、ビニル、アルコキシカルボニルまたはカルボキシである。R⁴はR⁴であるか、またはより好ましくはHまたはN-保護基、例えばt-ブロキシカルボニル、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。

【0074】

R^{1a}、R¹、R²、R³およびR⁴の変換、ならびにR^{1a}、R¹、R²、R³およびR⁴の相互変換は、慣用的なものである。置換されていてもよいヒドロキシ基を含有する化合物において、分子の残りの部分を分裂されることなしに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である。N保護基を慣用的な方法により除去することができる。

【0075】

例えば、R¹メトキシは、リチウムおよびジフェニルホスフィン(Irelandら、(1973) J. Amer. Chem. Soc., 7829に記載の一般的な方法)またはHBrで処理することにより、R¹ヒドロキシに変換される。アルキル基を、脱離基、例えばハライドおよび保護アミノ、ペリジル、アミジノまたはグアニジノ基またはそれに変換可能な基を有する適当なアルキル誘導体でアルキル化し、ついで、変換/脱保護して、N-置換アミノ、ペリジル、グアニジノまたはアミジノにより置換されていてもよいR¹アルコキシを得る。

【0076】

R³アルケニルは、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのような適当な試薬を用いるヒドロホウ素化、エポキシド化および還元またはオキシ水銀化により、ヒドロキシアルキルに変換される。

R³1,2-ジヒドロキシは、R³アルケニルから、四酸化オスミウムまたは当業者によく知られた他の試薬を用いるか(Advanced Organic Chemistry (Ed. March, J.) (John WileyおよびSons, 1985), p 732-737およびそこに記載されている引用文献を参照)、またはエポキシド化、ついで、加水分解することにより(Advanced Organic Chemistry (Ed. March, J.) (John WileyおよびSons, 1985), p 332, 333およびそこに記載されている引用文献を参照)調製することができる。

R³ビニルは、例えば、ヒドロキシエチルに変換し、ついで、アルデヒドに酸化し、ついで、Wittig反応に付すことによる標準的なホモロゲ化により、鎖を伸長させることができる。

【0077】

エポキシドR³基をシアニドアニオンで開環して、CH(OH)-CH₂CN基を得る。

R³基を含有するエポキシドをアジドアニオンで開環して、アミンに還元することができるアジド誘導体を得る。アミンをカルバメートに変換し、ついで、塩基で閉環して、

10

20

30

40

50

R^3 基を含有する 2 - オキソ - オキサゾリジニルを得る。

【 0 0 7 8 】

R^3 アルキルまたはアルケニル上の置換基は、慣用的な方法により相互変換することができ、例えば、ヒドロキシは、エステル化、アシル化またはエーテル化により誘導体化することができる。ヒドロキシ基は、脱離基に変換し、必要とする基により置換し、必要に応じて加水分解もしくは酸化するか、または活性酸、イソシアネートまたはアルコキシソシアネートと反応させることにより、ハロゲン、チオール、アルキルチオ、アジド、アルキルカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、オキソ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルまたはアミノスルホニルに変換することができる。一級および二級ヒドロキシ基は、それぞれアルデヒドまたはケトンに酸化することができ、必要に応じて、適当な薬剤、例えば有機金属試薬でアルキル化して二級または三級アルコールを得ることができる。カルボキシレート基は、この酸のエステルを適当な還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウムで還元するこによりヒドロキシメチル基に変換することができる。

【 0 0 7 9 】

R^3 基を含有する置換された 2 - オキソ - オキサゾリジニルは、グリシンアニオン等価物と慣用的に反応させ、ついで、得られたアミノアルコールを環化することにより、対応するアルデヒドから調製することができる (M.Grauertら、Ann Chem (1985) 1817、Rozenbergら、Angew Chem Int Ed Engl (1994) 33(1) 91)。得られた 2 - オキソ - オキサゾリジニル基は、標準的な方法により別の R^{1-3} 基に変換することができるカルボキシ基を含有する。

【 0 0 8 0 】

R^3 基中のカルボキシ基は、対応するアルコール CH_2OH を、水 / メタノール中のクロム酸および硫酸を用いて、ジョーンズ酸化することにより調製することができる (E.R. H. Jonesら、J.C.S. 1946, 39)。他の酸化剤、例えば三塩化ルテニウム (G.F.Tutwilerら、J. Med. Chem., 1987, 30(6), 1094)、三酸化クロム - ピリジン (G. Justら、Synth. Commun. 1979, 9(7), 613)、過マンガン酸カリウム (D.E.Reedichら、J. Org. Chem., 1985, 50(19), 3535) および塩化クロム酸ピリジニウム (D. Askinら、Tetrahedron Letters, 1988, 29(3), 277) により触媒される過ヨウ素酸ナトリウムを、この変換に用いることができる。

【 0 0 8 1 】

別法として、カルボキシ基は 2 段階のプロセスで形成することができる。最初に、アルコールを、例えば塩化オキサリル (N.Cohenら、J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 3661) もしくはジシクロヘキシリカルボジイミド (R.M.Wengler, Angew. Chim. Int. Ed. Engl., 1985, 24(2), 77) で活性化されたジメチルスルホキシドを用いて対応するアルデヒドに酸化するか、またはルテニウム酸テトラブロピルアンモニウムで酸化する (Leyら、J. Chem. Soc. Chem Commun., 1987, 1625)。ついで、アルデヒドを、別個に、酸化剤、例えば酸化銀 (II) (R.Griggら、J. Chem. Soc. Perkin 1, 1983, 1929)、過マンガン酸カリウム (A.Zurcher, Helv. Chim. Acta., 1987, 70 (7), 1937)、三塩化ルテニウムにより触媒される過ヨウ素酸ナトリウム (T.Sakataら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61(6), 2025)、塩化クロム酸ピリジニウム (R.S.Reddyら、Synth. Commun., 1988, 18(51), 545) または三酸化クロム (R.M.Coatesら、J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 2198) を用いて、対応する酸に酸化することができる。

【 0 0 8 2 】

また、 R^3CO_2H 基は、アセトニトリル - 四塩化炭素 - 水溶媒系で三塩化ルテニウムにより触媒される過ヨウ素酸ナトリウムを用いて、対応するジオール、 $CH(OH)CH_2OH$ の酸化的開裂から調製することができる (V.S.Martinら、Tetrahedron Letters, 1988, 29(22), 2701)。

【 0 0 8 3 】

また、シアノまたはカルボキシ基を含有する R^3 基は、アルコールを、パラ - トルエンスルホニルクロライド (M.R.Bell, J. Med. Chem., 1970, 13, 389) またはヨウ化物と、

トリフェニルホスフィン、ヨウ素およびイミダゾールを用いて反応させることにより、適当な脱離基、例えば対応するトシレートに変換することにより調製することができる (G. Lange, *Synth. Commun.*, 1990, 20, 1473)。第2の段階は、脱離基を、シアニドアニオンにより置換することである (LA.Paquetteら、*J. Org. Chem.*, 1979, 44 (25), 4603; P. A.Griecoら、*J. Org. Chem.*, 1988, 53 (16), 3658)。最終的に、二トリル基を酸加水分解して、所望の酸を得る (H.Rosemeyerら、*Heterocycles*, 1985, 23 (10), 2669)。また、加水分解は、塩基、例えば水酸化カリウム (H.Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1958, 23, 248) で行うか、または酵素的に行うことができる (T. Beardら、*Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4 (6), 1085)。

【0084】

10

R^3 中の他の官能基は、カルボキシまたはシアノ基の慣用的な変換により得ることができる。

テトラゾールは、慣用的には、アジ化ナトリウムをシアノ基と反応させるか (例えば、F. Thomasら、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6 (6), 631; K.Kuboら、*J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2182) 、またはアジドトリ - n - ブチルスタンナンをシアノ基と反応させ、ついで、酸加水分解に付すことにより調製することができる (P.L.Ornstein, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 7682 および *J. Med. Chem.*, 1996, 39 (11), 2219) 。

【0085】

3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン - 4 - イル基 (例えば、R.M.Soll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3 (4), 757 および W. A. Kinney, *J. Med. Chem.*, 1992, 35 (25), 4720) は、以下の手順により調製することができる : (1) R^3 が (CH_2)_n CHO ($n = 0, 1, 2$) である化合物を、トリエチルアミン、四臭化炭素 / トリフェニルホスフィンで処理して、最初に (CH_2)_n $CH = CBr_2$ を得る ; (2) この中間体を、脱臭化水素して、対応するプロモエチン誘導体 (CH_2)_n $C - CBr$ を得る (例えば、この 2 段階の手順は、D. Grandjeanら、*Tetrahedron Letters*, 1994, 35 (21), 3529 を参照のこと) ; (3) プロモエチンを、4 - (1 - メチルエトキシ) - 3 - (トリ - n - ブチルスタンニル) シクロブト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンでパラジウム触媒カップリングする (Liebeskindら、*J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5359) ; (4) エチン基を、水素および炭素担持パラジウム触媒の標準的な条件下で - CH_2CH_2 - に還元する (Howardら、*Tetrahedron*, 1980, 36, 171 を参照) ; および最後に、(4) メチルエトキシエステルを酸加水分解して、対応する 3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン基を生成する (R.M.Soll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3 (4), 757) 。

20

【0086】

30

テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル基は、対応するカルボン酸および 2 - アミノテトラゾールから、標準的なペプチドカップリング剤、例えば 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾールで脱水素化することにより調製することができる (P. L. Ornsteinら、*J. Med. Chem.*, 1996, 39 (11), 2232) 。

アルキル - およびアルケニル - スルホニルカルボキサミドは、同様に、対応するカルボン酸およびアルキル - またはアルケニル - スルホニアミドから、標準的なペプチドカップリング剤、例えば 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾールで脱水素化することにより調製される (P. L. Ornsteinら、*J. Med. Chem.*, 1996, 39 (11), 2232) 。

40

【0087】

ヒドロキサム酸基は、標準的なアミドカップリング反応、例えば N. R. Patelら、*Tetrahedron*, 1987, 43 (22), 5375 により、対応する酸から調製する。

2 , 4 - チアゾリジンジオン基は、アルデヒドから、2 , 4 - チアゾリジンジオンと縮合させ、ついで、オレフィン二重結合を水素化して除去することにより、調製することができる。

【0088】

ニトリルからの 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの調製は、Y.Koharaら、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5(17), 1903 に記載されている。

50

1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル基は、対応するニトリルから、酸性条件下でアルコールと反応させ、ついで、ヒドラジン、ついで、R¹⁰ - 置換活性化カルボン酸と反応させることにより、調製することができる (JB Polyaの「Comprehensive Heterocyclic Chemistry」 Edition 1 p762、Ed AR KatritzkyおよびCW Rees, Pergamon Press, Oxford 1984およびJ.J. Aresら、J. Heterocyclic Chem., 1991, 28(5), 1197参照)。

【0089】

シクロヘキシリルアミンまたはシクロヘキセニルアミンNH₂は、慣用的な方法、例えば、塩基の存在下ハロゲン化アルキルまたは別のアルキル誘導体R₄ - Wでのアルキル化、アシリル化 / 還元またはアルデヒドでの還元アルキル化により、UまたはX^{1a}が、COまたはSO₂であるか、あるいはR⁴が-CH₂R⁵であるか、UまたはX^{1a}がCH₂である化合物のアシリル誘導体で、アミドまたはスルホンアミド形成することにより、NR²R⁴に変換される。

R³およびR⁶、R⁷、R⁸またはR⁹の1つが、カルボキシ基を含有し、他の1つがヒドロキシまたはアミノ基を含有する場合、これらは一緒に、環状エステルまたはアミド結合を形成することができる。この結合は、式(IV)および(V)の化合物のカップリングの間、または標準的なペプチドカップリング剤の存在下で、自然に形成される。

【0090】

ある種の環境下で相互変換が妨げられることは明らかであろう。例えば、AまたはB中のヒドロキシ基およびシクロヘキシリル - またはシクロヘキセニルアミンは、例えば、ヒドロキシに関しては、カルボキシ - またはシリル - エステル基として、窒素原子に関しては、アシリル誘導体として、R^{1a}、R¹、R²、R³もしくはR⁴の変換の間、または式(IV)および(V)で示される化合物のカップリングの間、保護する必要性があるだろう。

式(IV)および(V)で示される化合物は公知の化合物(例えば、Smithら、J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1301を参照)であり、例えば上記した引用文献を参照して、同様の方法で調製する。

【0091】

XがCR⁶R⁷SO₂Wである式(IV)で示される化合物は、Ahmed El Hadriら、J. Heterocyclic Chem., 1993, 30(3), 631の方法と類似の経路により調製することができる。かくして、XがCH₂SO₂OHである式(IV)で示される化合物は、対応する4 - メチル化合物をN - プロモスクシニミドと反応させ、ついで、亜硫酸ナトリウムで処理することにより調製することができる。脱離基Wは、別の脱離基W、例えばハロゲンに、慣用的な方法により変換することができる。

【0092】

式(IV)で示されるイソシアネートは、慣用的に、4 - アミノ誘導体、例えば4 - アミノ - キノリンおよびホスゲンまたはホスゲン等価物(例えば、トリホスゲン)から調製することができるか、またはより慣用的に、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を用いて「ワンポット(one-pot)」クルチウス反応により4 - カルボン酸から調製することができる [T. Shioriら、Chem. Pharm. Bull. 35, 2698-2704 (1987)を参照]。

【0093】

4 - アミノ誘導体は市販されているか、または慣用的な方法により、対応する4 - クロロ誘導体から、アンモニア(O.G. Backebergら、J. Chem. Soc., 381, 1942)またはプロピルアミン塩酸塩(R. Radinovら、Synthesis, 886, 1986)で処理することにより調製することができる。

式(IV)で示される4 - アルケニル化合物は、慣用的な方法により、対応するハロゲノ - 誘導体から、例えばOrganic Reactions, 1982, 27, 345に記載のHeck合成により調製することができる。

【0094】

式(IV)で示される4 - ハロゲノ誘導体は市販されているか、または当業者に公知の

10

20

30

40

50

方法により調製することができる。4-クロロキノリンは、対応するキノリン-4-オンから、オキシ塩化リン(POCl_3)または五塩化リン、 PCl_5 と反応させることにより調製される。4-プロモ-置換基は、キノリン-またはナフチリジン-4-オンから、DMF中の三臭化リンと反応させることにより調製することができる。4-クロロキナゾリンは、対応するキナゾリン-4-オンから、オキシ塩化リン(POCl_3)または五塩化リン、 PCl_5 と反応させることにより調製される。キナゾリノンおよびキナゾリンは、T.A. WilliamsonのHeterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfieldに記載されている標準的な経路により調製することができる。

【0095】

式(IV)で示される活性化カルボキシ誘導体 $\text{X} = \text{A}'\text{COW}$ は、 $\text{X} = \text{A}'\text{CO}_2\text{H}$ 誘導体から調製することができ、次に、 CO_2H 誘導体からホモログ化のような慣用的な方法により調製される。

10

式(IV)で示される4-カルボキシ誘導体は市販されているか、または当業者によく知られたカルボキシヘテロ芳香族を調製するための慣用的な方法により調製することができる。例えば、キナゾリンは、T.A. WilliamsonのHeterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfieldに記載されている経路により調製することができる。これらの4-カルボキシ誘導体は、慣用的な方法、例えばハロゲン化アシルまたは無水物に変換することにより活性化することができる。

【0096】

エステルのような4-カルボキシ誘導体は、例えば水素化リチウムアルミニウムを用いて、ヒドロキシメチル誘導体に還元することができる。塩化メシルおよびトリエチルアミンとの反応により、メシラート誘導体を得る。アジド化合物(X は $-\text{CH}=\text{N}_2$ である)は、4-カルボキシアルデヒドから、トシリヒドラゾンを介して調製することができる。4-カルボキシアルデヒドは、当業者によく知られた標準的な方法により、酸から得ることができる。

20

【0097】

式(IV)で示される4-オキシラン誘導体は、4-カルボン酸から、最初に塩化オキサリルに変換し、ついで、トリメチルシリルジアゾメタンと反応させて、ジアゾケトン誘導体を得ることにより調製することができる。ついで、5Mの塩酸と反応させて、クロロメチルケトンを得る。水性メタノール中の水素化ホウ素ナトリウムとの反応により、クロロヒドリンを得、これを閉環反応に付して、塩基、例えばエタノール-テトラヒドロフラン中の水酸化カリウムで処理して、エポキシドを得る。

30

【0098】

別法として、好ましくは、4-オキシラン誘導体は、4-ヒドロキシ化合物から当業者によく知られた別の経路により得ることができる、プロモメチルケトンから調製することができる。例えば、ヒドロキシ化合物は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と、標準的な条件下(K. Ritter, Synthesis, 1993, 735を参照)で反応させることにより、対応する4-トリフルオロメタンスルホネートに変換することができる。対応するブチルオキシビニルエーテルへの変換は、W. Cabriら、J. Org. Chem., 1992, 57 (5), 1481に従って、パラジウム触媒下で、ブチルビニルエーテルとHeck反応させることにより、活性化させることができる。別法として、等価物中間体は、トリフルオロメタンスルホネートまたは類似のクロロ誘導体を(1-エトキシビニル)トリブチルスズとStilleカップリングさせることにより得ることができる(T. R. Kelly, J. Org. Chem., 1996, 61, 4623)。ついで、アルキルオキシビニルエーテルを、J. F. W. Keana, J. Org. Chem., 1983, 48, 3621およびT. R. Kelly, J. Org. Chem., 1996, 61, 4623の方法と類似の方法で、テトラヒドロフラン中でN-プロモスクシニミドで処理することにより、対応するプロモメチルケトンに変換する。

40

【0099】

4-ヒドロキシ誘導体は、N. E. Heindelら、J. Het. Chem., 1969, 6, 77に記載の方法と類似の方法で、芳香族アミノから、プロピオン酸メチルと反応させ、ついで、結晶化

50

することにより調製することができる。例えば、5-アミノ-2-メトキシピリジンは、4-ヒドロキシ-6-メトキシ-[1,5]ナフチリジンにこの方法を用いて調製することができる。

【0100】

(+)または(-)-B-クロロジイソピノカンフェニルボラン[DIP-クロライド]のようなキラル還元剤を、水素化ホウ素ナトリウムの変わりに用いる場合、プロキラルクロロメチルケトンは、一般的にee値85~95%で、キラルクロロヒドリンに変換される[C. Bolmら、Chem. Ber. 125, 1169-1190, (1992) 参照]。キラルエポキシドを再結晶することにより、高い光学純度(典型的にはee95%)で母液中に物質が得られる。

10

(R)-エポキシドは、アミン誘導体と反応する場合、ベンジル位で(R)-立体化学を有する単独のジアスレテオマーとしてエタノールアミン化合物を与える。

【0101】

別法として、エポキシドは、4-カルボキシアルデヒドから、トリメチルスルホニウムヨウダイドを用いるWittig法によるか[G.A. EplingおよびK-Y Lin, J. Het. Chem., 1987, 24, 853-857を参照]、または4-ビニル誘導体のエポキシド化により調製することができる。

ピリダジンは、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 3, Ed A.J. BoultonおよびA. McKillopに記載の方法と類似の経路により調製することができ、ナフチリジンは、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 2, Ed A.J. BoultonおよびA. McKillopに記載の方法と類似の経路により調製することができる。

20

【0102】

4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジンは、3-アミノピリジン誘導体から、ジエチルエトキシメチレンマロネートと反応させて、4-ヒドロキシ-3-カルボン酸エステル誘導体を生成し、ついで、酸に加水分解し、ついで、キノリン中で熱脱カルボキシル化(例えば、4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸に関する、J. T. Adamsら、J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1317に記載のように)して調製することができる。

4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジンは、オキシ塩化リン中で加熱することにより4-クロロ誘導体に、またはそれぞれ、メタンスルホニルクロライドまたはトリフルオロメタンスルホン酸無水物と、有機塩基の存在下で反応させることにより4-メタンスルホニルオキシまたは4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体に変換することができる。4-アミノ1,5-ナフチリジンは、4-クロロ、4-メタンスルホニルオキシまたは4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体から、ピリジン中でn-プロピルアミンと反応させることにより得ることができる。

30

【0103】

同様に、6-メトキシ-1,5-ナフチリジン誘導体は、3-アミノ-6-メトキシピリジンから調製することができる。

1,5-ナフチリジンは、当業者によく知られた別の方法により調製することができる(例えば、P.A. Lowe in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Volume 2, p581-627, Ed A.R. KatritzkyおよびC.W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984を参照)。

40

【0104】

4-ヒドロキシおよび4-アミノ-シノリンは当業者によく知られた方法により調製することができる[A.R. OsbornおよびK. Schofield, J. Chem. Soc. 2100 (1955)を参照]。例えば、2-アミノアセトフェノンを、硝酸ナトリウムおよび酸でジアゾ化して、4-ヒドロキシシノリンを得、これを1,5-ナフチリジンの記載のようにクロロおよびアミノ誘導体に変換する。

【0105】

式(V)で示される化合物は、市販されているか、または慣用的な方法により調製することができる。

YがNHR¹¹である式(V)で示される化合物に関して、適当なアミンは、対応す

50

る 4 - 置換シクロヘキシル - またはシクロヘキセニル酸またはアルコールから調製することができる。第 1 の例において、置換基を有する酸を含有する N - 保護シクロヘキシル - またはシクロヘキセニルアミンをクルチウス転位に付し、中間体イソシアネートを、アルコールと反応させることによりカルバメートに変換することができる。アミンへの変換は、アミノ保護基を除去するために用いられる当業者によく知られた標準的な方法により達成される。例えば、酸置換 N - 保護シクロヘキシル - またはシクロヘキセニルアミンを、クルチウス転位に付し、例えば、ジフェニルホスホニルアジドで処理して、加熱し、中間体イソシアネートを、2 - トリメチルシリルエタノールの存在下で反応させて、トリメチルシリルエチルカルバメートを得る (T.L. Capson & C.D. Poulter, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3515)。これを、テトラメチルアンモニウムフルオライドで処理して開裂させて、式 (V) で示される 4 - アミン置換 N - 保護化合物を得る。別法として、酸基 (C H_2)_{n-1} CO₂H を、活性剤、例えばイソブチルクロロホルムートと反応させることにより (CH₂)_n NH R¹ に変換し、ついで、アミン R¹ NH₂ および得られたアミドを、還元剤、例えば LiAlH₄ で還元する。

【0106】

第 2 の例において、置換基を有するアルコールを含有する N - 保護シクロヘキシル - またはシクロヘキセニルアミンを、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの存在下で、スクシニミドとのミツノブ反応に付し (例えば、Mitsunobu の *Synthesis*, (1981), 1 を参照)、フタルイミドエチルシクロヘキシル - またはシクロヘキセニルアミンを得る。例えばメチルヒドラジンで処理することによるフタロイル基を除去することにより、式 (V) で示されるアミンを得る。

【0107】

n が 1 である式 (V) で示される化合物は、n が 0 である化合物から、例えば Y が CO₂H である式 (V) で示される化合物から開始してホモロゲ化することにより調製することができる。

- C - CH 基を有する式 (V) で示される化合物は、ケトンから、ジメチルホルムアミド中、低温でトリメチルシリルアセチレンおよび n - プチルリチウムで処理し、ついで、トリメチルシリル基を、メタノール中の炭酸カリウムまたはフッ素源、例えば KF またはテトラブチルアンモニウムフルオライドで除去することにより調製することができる。

【0108】

- CONH R¹ 基を有する式 (V) で示される化合物は、対応するニトリルから、濃鉱酸、例えば濃塩酸 (M. Brown ら、*J. Med. Chem.*, 1999, 42, (9), 1537) または濃硫酸 (F. Macias ら、*Tetrahedron*, 2000, 56, (21), 3409) で、外界温度で部分加水分解することにより調製することができる。

- OCONH₂ 基を有する式 (V) で示される化合物は、対応するアルコールから、ホスゲン、ついで、アンモニアと反応させることにより調製することができる。

【0109】

1 - または 4 - 位が R³ により置換されている式 (V) で示される化合物は 1 - ケト誘導体から、シアノヒドリンを介して、エーテル / 水二相系中のシアノ化ナトリウム / 塩酸と反応させることによるか (J. Marco ら、*Tetrahedron*, 1999, 55, (24), 7625)、またはジクロロメタン中のトリメチルシリルシアニドおよびヨウ化亜鉛触媒を用いて (A. Abd ら、*J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1996, 17, 2193)、ついで、濃塩酸中で加熱することにより加水分解して - ヒドロキシ酸 (Y が CO₂H であり、n が 0 であり、R³ が OH であり、Q¹ が NR² R⁴ である化合物 (V)) を得るか、または上記したようにカルボキサミド - CONH₂ に部分加水分解して調製することができる。例えば、アルコールのトリメチルシリル保護がある場合、これは、シアニド加水分解の酸性条件下で除去することができる。アミン保護基、例えば N - カルボン酸 tert - プチルエステルは、酸加水分解工程の間に同時に除去され、ジ - tert - プチルジカルボネートで標準的に再保護することを必要とし、重要な中間体 (V)、例えば (4 - カルバモイル - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - カルバミン酸 tert - プチルエステルが得られることは明らか

かだろう。シアノヒドリン形成の間、立体化学に関して、立体選択性は少ししかないか、または全くなく、このプロセスにおいて生成する(4-カルバモイル-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルはcisおよびtrans立体異性体の混合物であることは特筆すべきことである。これらの異性体は、慎重にクロマトグラフィーに付すことより分離することができる。

【0110】

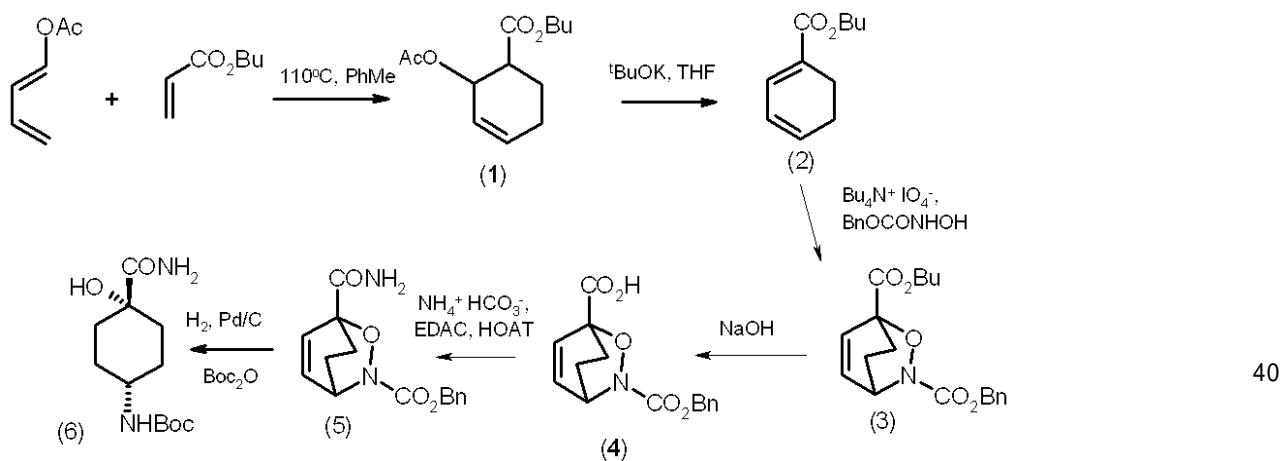
同一の1-ケト-誘導体を、Ph₃PC(=CO₂)MeとWitting反応に付して、
-不飽和カルボン酸MeO₂C-C(=C)C<環を得ることができ、これをエポキシ化して(例えば、クロロペル安息香酸)、-エポキシ-エステルを得ることができる。別法として、これは、ケト-誘導体から、-ハロゲノ-エステルとグリシド酸エステル縮合を介して、直接形成することができる。塩基加水分解は、-エポキシ-カルボン酸を与え、これを還元(例えば、水素化トリエチルホウ素リチウム(J. Miklefieldら、J. Amer. Chem. Soc. 117, 1153-1154 (1995)を参照)または酸化プラチナでの水素化(Artamonow Zh. Obshch. Khim. 28 1355-1359 (1958)を参照)することにより-ヒドロキシ酸(YがCO₂Hであり、nが1であり、R³がOHである化合物(V))が得られる。別法として、ケト-誘導体と-ブロモカルボン酸エステルおよび亜鉛をReformatsky反応させ、ついで、酸加水分解することにより、-ヒドロキシカルボン酸が直接得られる。また、1-ケト-誘導体を、Bucherer-Bergs法によるStrecker型合成(シアノ化カリウム/炭酸アンモニウム)[T. Scott Yokumら、Tetrahedron Letters, 38, 4013-4016 (1997)を参照]に付して、-アミノ-カルボン酸(YがCO₂Hであり、nが0であり、R³がNH₂である化合物(V))を得る。

【0111】

1-置換化合物(V)への別の経路は、アクリル酸ブチルおよびアセトキシブタジエン間のディールス・アルダー反応を含み、(1)が得られる。酢酸を除去し、その系中で生成したアシリニトロソ化合物とヘテロディールス・アルダー反応させて、ビサイクリックヒドロキシルアミン生成物(3)を得る。エステルを2段階でアミドに変換し、触媒水素化を用いて二重結合を還元し、窒素保護基を除去し、NO結合を開裂させる。アミノ基を再び保護した後、必要とする立体化学を有するシクロヘキサンアミドを得る。

【0112】

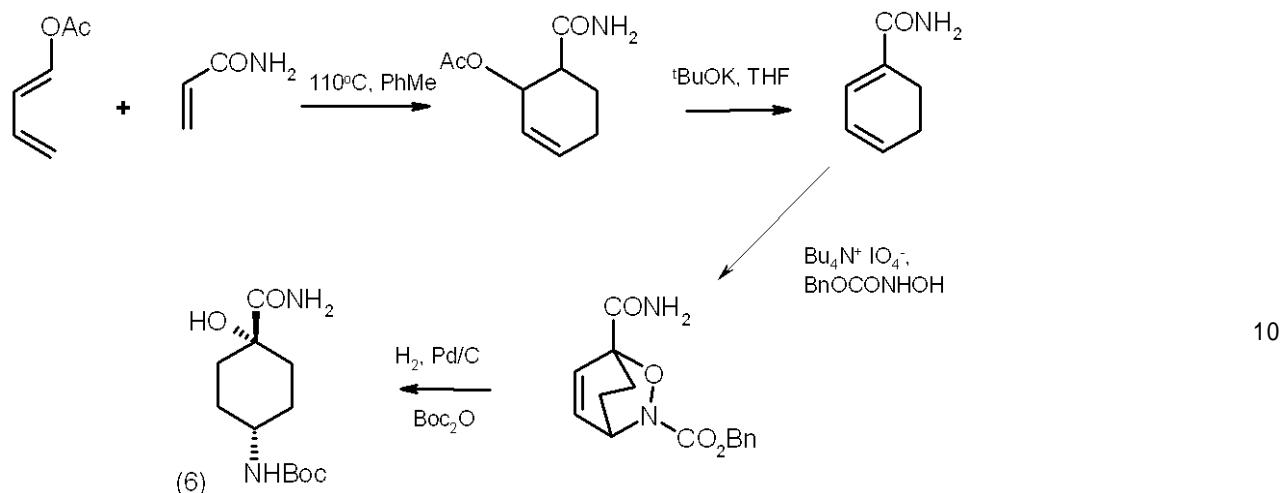
【化8】



【0113】

二段階の工程は、アクリルアミドで開始することにより回避することができる：

【化9】



【0114】

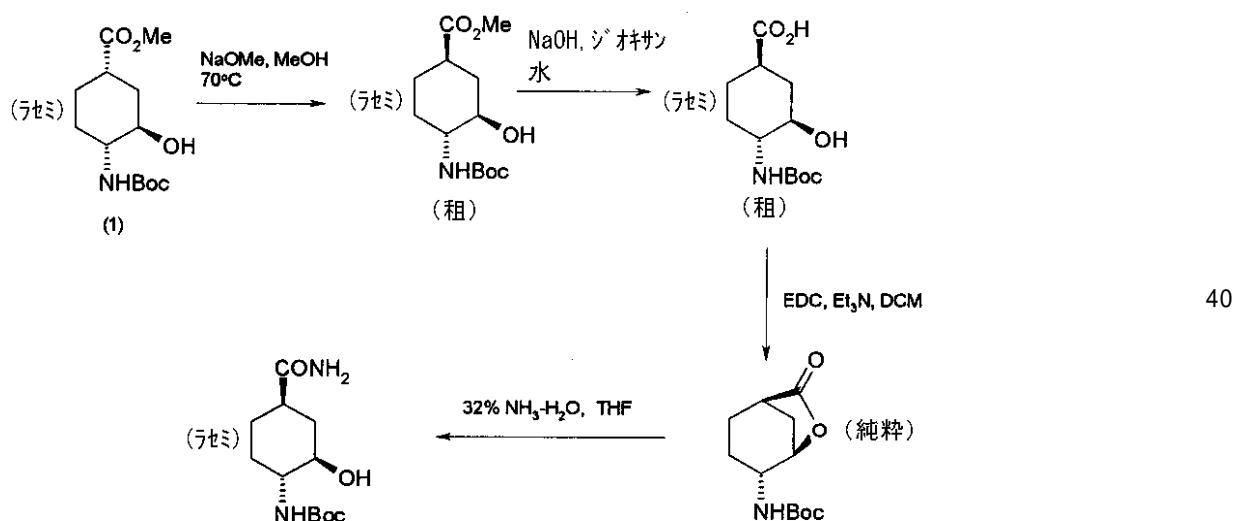
2-または3-位でR³に置換されている式(V)で示される化合物は、対応する置換フェニル誘導体1-Y(C₆H₅)_nPh(-R₃)-4-NR₂(例えば、Yはカルボン酸である)から、高温および高圧で、PtまたはRu触媒を用いて水素化することにより調製することができる。

【0115】

3-ヒドロキシル基を有する式(V)で示される化合物は、3,4オキシラン-シクロヘキサンカルボン酸から、アミンNHR²R⁴またはアジド(ついで、アジドをアミノに変換する)と反応させることにより調製することができる[例えば、K. Krajewskiら、*Tetrahedron Asymmetry* 10, 4591-4598 (1999)を参照]。エステル基は、強塩基中で加熱することによりエピマー化することができ、カルボン酸に加水分解し、慣用的なカップリング剤(EDC)を用いてラクトンに環化することができる。また、別の慣用的な試薬、例えばDCC、Im₂CO、HATU等も用いることができる。ラクトンは、クロマトグラフィーにより容易に精製することができる。ラクトンは、テトラヒドロフラン中の水性アンモニアで容易に開環し、必要とする(ラセミ)アミドを与える。

【0116】

【化10】



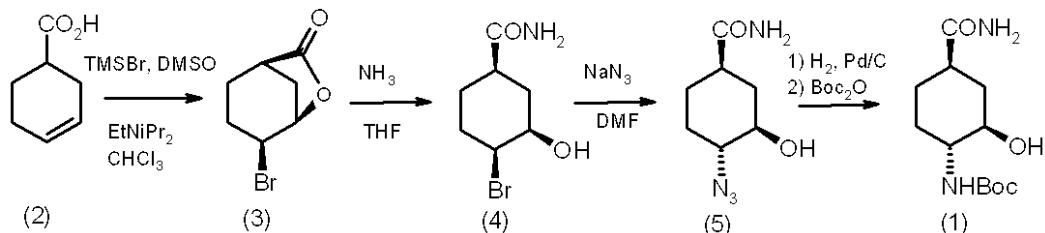
【0117】

3-シクロヘキサンカルボン酸から開始する改良された方法を、単独のエナンチオマー

を調製するために用いることができる。3-シクロヘキサンカルボン酸(2)は、-Meベンジルアミン塩を介して分解する(Schwartzら、J. Am. Chem. Soc., 100, 5199, (1978))。高収率のラクトン(3)を、大過剰の試薬を用いることにより得ることができる。アンモニアでラクトンを開環することにより(4)を得、これをアジドで処理して(5)を得、これはアミドおよびN-置換基の間の立体化学に必要なtrans相対立体化学を有する。最終的に、アジド還元し、Boc保護することにより式(V)で示される(1)化合物を得る。

【0118】

【化11】



10

【0119】

R⁴-ハライドおよびR⁴-W誘導体、アシル誘導体またはアルデヒドは市販されているか、または慣用的に調製される。アルデヒドは、対応するエステルを、水素化リチウムアルミニウムもしくは水素化ジ-イソブチルアルミニウムで部分還元するか、またはより好ましくは、水素化リチウムアルミニウムもしくは水素化ホウ素ナトリウムでアルコールに還元し(Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley, N.Y., 1997; JOC, 3197, 1984; Org. Synth. Coll., 102, 1990; 136, 1998; JOC, 4260, 1990; TL, 995, 1988; JOC, 1721, 1999; Liebigs Ann./Recl., 2385, 1997; JOC, 5486, 1987を参照)、ついで、二酸化マンガン(II)でアルデヒドに酸化するか、または「Sween」法(塩化オキサリル/DMSO)によるか、またはジクロム酸カリウム(PDC)を用いることにより調製することができる。また、アルデヒドは、カルボン酸から、2段階で、混合アルデヒドに変換することにより、例えば、クロロギ酸イソブチルと反応させ、ついで、水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより(R. J. Alabasterら、Synthesis, 598, 1989)、ヒドロキシメチル置換ヘテロ芳香族または芳香族を得、ついで、標準的な酸化剤、例えば二塩化ピリジニウムまたは二酸化マンガン(II)で酸化することにより調製することができる。アシル誘導体は、対応するエステルを活性化させることにより調製することができる。R⁴-ハライド、例えば臭化物は、アルコールR⁴OHから、ジクロロメタン/トリエチルアミン中の三臭化リンと反応させることにより調製することができる。X^{2a}がCOであり、X^{3a}がNR^{13a}である場合、R⁴-ハライドは、X^{4a}-NH₂アミンおよびプロモアセチルプロマイドをカップリングさせることにより調製することができる。R⁴-W誘導体、例えばメタンスルホニル誘導体は、アルコールR⁴OHから、メタンスルホニルクロライドと反応させることにより調製することができる。脱離基Wは、別の脱離基W、例えばハロゲン基に、慣用的な方法により変換することができる。別法として、アルデヒドR⁵²CHOおよびスルホン酸誘導体R⁵²SO₂Wは、R⁵²Hヘテロサイクルを適当な試薬で処理することにより調製することができる。例えば、ベンゾキサジノンまたは、より好ましくはそのN-メチル化誘導体は、修飾Duff法で、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸中のヘキサミンでホルミル化することができる[0. I. Petrovら、Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 494-497 (1997)]。また、4-メチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンは、ジクロロメチルメチルエーテルおよび塩化アルミニウムを用いてホルミル化することができ、独占的に、6-ホルミル誘導体を与える。

20

【0120】

R⁵²Hヘテロサイクルをクロロスルホン酸と反応させて、スルホン酸誘導体を得る(Teicherら、C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser.C; 270, 1601, 1970と類似の方法による)。

30

40

50

)。

アルデヒド R^5_2CHO は、 R^5_2 ハロゲンまたは R^5_2 トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体をオレフィンに変換し、ついで、標準的な方法により酸化的開裂することにより得ることができる。例えば、パラジウム触媒下での、trans-2-フェニルボロン酸との反応により、ステレン誘導体が得られ、これをオゾン分解して、必要とする R^5_2CHO を得る (Stephenson, G. R., *Adv. Asymmetric Synth.* (1996), 275-298. Publisher: Chapman & Hall, London)。

【0121】

R^5_2 が置換されていてもよいベンゾイミダゾール-2-イル基である場合、 R^4' が R^4 である式 (V) で示される化合物は、 R^4' シアノメチル基を、部分加水分解により変換して、2-エトキシカルボンイミドイルエチル基を得、ついで、これを適当な置換 1, 2-ジアミノベンゼンと縮合させて、必要とするベンゾイミダゾール-2-イル基を得ることにより得ることができる。

【0122】

R^5_2H ヘテロサイクルは市販されているか、または慣用的な方法により調製することができる。例えば、ベンゾキサジノンを必要とする場合、ニトロフェノールは、例えばプロモ酢酸エチルでアルキル化し、得られたニトロエステルを酢酸中の Fe (別法として、Zn / AcOH / HCl または H_2 / Pd / C または H_2 / ラネー Ni) により還元することができる。得られたアミンは、自然にベンゾキサジノンに環化するか、または酢酸中で加熱することにより環化を誘発することができる。別法として、ニトロフェノールは、アミノフェノールに還元することができ、これは、クロロアセチルクロライド [X. Huang および C. Chan, *Synthesis* 851 (1994) の方法]、または DMSO 中のプロモ酢酸エチル [Z. Moussavi ら、*Eur. J. Med. Chim. Ther.* 24, 55-60 (1989) の方法] と反応する。同様の一般的な経路を用いて、ベンゾチアジノンを調製することができる [例えば、F. Eid 30 en および F. Meinel, *Arch. Pharm.* 312, 302-312 (1979), H. Fenner および R. Grauert Liebigs. Ann. Chem. 193-313 (1978) を参照]。ベンゾチアジノンのアザ類似物を、重要な対応するアルデヒドを介して調製するために、種々の経路を利用することができる。例えば、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] チアジン-7-カルボアルデヒドを、5-フルオロ-2-ピコリン (E. J. Blanz, F. A. French, J. R. Do Amaral および D. A. French, *J. Med. Chem.* 1970, 13, 1124-1130) から、実施例に記載のように、ピリジル環上のチアジノン環を構築し、ついで、メチル置換基を官能基化することにより得ることができる。このアザ置換型のジオキシン類似物、2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-c] ピリジン-7-カルボアルデヒドは、コジック酸から、ピロンをピリドンにアミノ分解し、ついで、実験データに記載のように、ジオキシン環に環化する。また、ピリドチアジン-3-オン、ピリドオキサジン-3-オンおよびピリドジオキシン環系の別のアザ置換型も実施例に記載するように利用することができる。有利には、オルト-アミノチオフェノールを調製することができ、その亜鉛複合体として反応することができる [例えば、V. Taneja ら、*Chem. Ind.* 187 (1984) を参照]。ベンゾキサゾロンは、対応するアミノフェノールから、カルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはトリホスゲンと反応させることにより調製することができる。ベンゾキサゾロンを、五硫化二リンと反応させることにより、対応する 2-チオンが得られる。チアジンおよびオキサジンは、対応するアジノンまたはオキサジノンを、還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウムと反応させることにより調製することができる。

【0123】

アミン $R^2' R^4' NH$ は市販されているか、または慣用的に調製することができる。例えば、アミンは、プロモ誘導体から、ジメチルホルムアミド (DMF) 中でナトリウムアジドと反応させ、ついで、アジドメチル誘導体を炭素担持パラジウムを用いて水素化して調製することができる。別 の方法は、フタルイミドカリウム / DMF を用いて、フタルイミドメチル誘導体を得、ついで、DCM 中でヒドラジンと反応させて、一级アミンを遊離させる。

10

20

30

40

50

【0124】

X^{2a} が CO であり、 X^{3a} が NR^{13a} であるアミンは、N-保護グリシン誘導体 H $O_2C-X^{1a}-NH_2$ を $X^{4a}-NH_2$ と、例えば EDC を用いる慣用的なカップリングにより反応させることにより調製することができる。

R^{1a}' 、 R^{1b}' 、 R^{2a}' 、 R^{3a}' および R^{4a}' の変換は、これらの反応後の変換に関して上記したものと同じ方法で、式(I)で示される化合物を生成する反応の前に、式(IV)および(V)の中間体において行うことができる。

【0125】

本発明の医薬組成物は、経口、局所または非経口での使用に適した形態のものを含み、ヒトを含む哺乳類の細菌感染症の治療に用いることができる。

10

本発明の抗菌化合物は、他の抗菌剤と同様に、ヒトまたは獣医学において用いるためのいずれの慣用的な方法での投与用に処方することができる。

【0126】

組成物は、いずれの経路、例えば経口、局所または非経口による投与用に処方することができる。組成物は、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、ロゼンジ、クリームまたは液体製剤、例えば経口または滅菌非経口溶液もしくは懸濁液の形態であってもよい。

本発明の局所処方は、例えば、軟膏、クリームもしくはローション、点眼剤および眼もしくは耳滴剤、含浸包帯およびエアロゾルとして提供することができ、適当な慣用的添加剤、例えば保存剤、薬剤浸透補助溶媒および軟膏およびクリーム中の皮膚軟化剤を含有していてもよい。

20

【0127】

また、処方は、互換性のある慣用的な担体、例えばクリームまたは軟膏基剤および、ローション用に関してエタノールまたはオレイルアルコールを含有していてもよい。かかる担体は、処方の約 1% ~ 約 98% で存在することができる。より通常には、処方の約 80% までであるだろう。

【0128】

経口投与用の錠剤およびカプセルは、単位投与量形態であってもよく、慣用的な賦形剤、例えば結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、とうもろこしでんぶん、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えばぼてとでんぶん；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を含有していてもよい。錠剤は、通常の医薬手法でよくしられた方法によりコートされていてもよい。経口液体製剤は、例えば、水性もしくは油性懸濁液、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、使用前に水または他の適当なビヒクルで復元する乾燥粉末として提供されてもよい。かかる液体製剤は、慣用的な添加剤、例えば懸濁化剤、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、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用油、乳濁剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシア；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、油性エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコール；保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸、および要すれば、慣用的なフレーバーまたは着色剤を含有していてもよい。

30

坐剤は、慣用的な坐剤基剤、例えばココアバターまたは他のグリセライドを含有するだろう。

40

【0129】

経口投与に関して、液体単位剤形は、化合物および滅菌ビヒクル、好ましくは水を利用して製造される。使用するビヒクルおよび濃度に応じて、化合物は、ビヒクル中に懸濁することも、または溶解することもできる。調製した溶液において、化合物を注射用の水中に溶解し、滅菌濾過し、ついで、適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封すること

50

ができる。

【0130】

有利には、局部麻酔剤、保存剤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。安定性を増強させるために、組成物をバイアルに充填した後、凍結させ、水を減圧下で除去することができる。ついで、凍結乾燥粉末をバイアル中に密封し、使用前に付属の注射用水を加え、液体に復元することができる。局所投与用懸濁液は、実質的には、化合物を溶解させる代わりにビヒクル中に懸濁させ、濾過により滅菌を行えないこと以外は、同様の方法で調製される。化合物は、滅菌ビヒクルに懸濁させる前に、酸化ヒュレンに暴露することにより滅菌することができる。有利には、界面活性剤または湿潤剤を、化合物の均一な分散を促進させるために、組成物中に含ませる。

10

【0131】

組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%、好ましくは10~60重量%の活性成分を含有してもよい。組成物が投与量単位からなる場合、各々の単位は、好ましくは、50~500mgの活性成分を含有するだろう。成人のヒトの治療に用いる場合、投与量は、好ましくは、投与の経路および回数に応じて、1日あたり100~3000mg、例えば1日あたり1500mgの範囲だろう。かかる投与量は、1日あたり1.5~50mg/kgに相当する。適当には、投与量は1日あたり5~20mg/kgである。

【0132】

式(I)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そのインビポで加水分解可能なエステルを上記した投与量範囲で投与する場合、毒性効果は示されない。

20

式(I)で示される化合物は、本発明の組成物中で単独の治療剤であってもよく、または他の抗菌剤もしくは-ラクタマーゼ阻害剤と組み合わせて用いてもよい。

式(I)で示される化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌を含む広範囲の生物に対して活性である。

【0133】

以下の実施例で、式(I)で示されるある種の化合物の製造法、および、式(I)で示されるある種の化合物の種々の細菌性生物に対する活性を説明する。

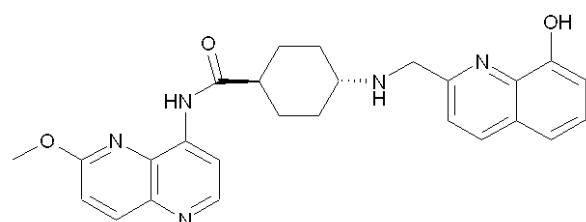
【0134】

実施例

実施例1 Trans-4-[(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドシュウ酸塩

30

【化12】



(a) 4-ヒドロキシ-6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン

40

プロピオン酸メチル(40mL、0.44mol)を含有するメタノール(1000mL)中の5-アミノ-2-メトキシピリジン(55g、0.44mol)を48時間攪拌し、ついで、蒸発させ、生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に付し、ついで、クロロメタン-ヘキサン(44.6g、48%)から再結晶することにより生成した。

暖ダウサム(Dowtherm)A(50mL)中の不飽和エステル(10.5g、0.05mol)を、還流ダウサムAに3分間にわたって加え、ついで、さらに20分間還流し、混合物を冷却し、ジエチルエーテル中に注いだ。沈殿を濾過して固体(6.26g、70%)を得た。

【0135】

50

(b) 1, 1, 1 - トリフルオロ - メタンスルホン酸 6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イルエステル

2, 6 - ルチジン (9.94 mL, 0.086 mol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.0057 mol) を含有するジクロロメタン (200 mL) 中のピリドン (1a) (10 g, 0.057 mol) を氷中で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (10.5 mL, 0.063 mol) で処理した。2.5 時間攪拌した後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、シリカゲル (ジクロロメタン) で精製して固体 (13.2 g) を得た。

【0136】

(c) 6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イルアミン

10

ピリジン (120 mL) 中のトリフラーート (1b) (8.0 g) およびプロピルアミン塩酸塩 (15.8 g) の溶液を 4 時間加熱還流した。溶媒を蒸発させて、混合物を 0.05 M の塩酸 (600 mL) 中に溶解し、ジクロロメタンで洗浄した。混合物を 40% の水酸化ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー (2~5% のジクロロメタン中のメタノール) に付して、橙色固体 (3.6 g, 63%) を得た。

$\text{H} (\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$, 8.39 (1H, d,), 8.09 (1H, d,), 7.08 (1H, d,), 6.71 (1H, d,), 5.25 (2H, brs), 4.05 (3H, s)。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z: 176 (MH⁺)。

【0137】

20

(d) [4 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イルカルバモイル) - シクロヘキシル] - カルボン酸 tert - ブチルエステル

アミン (1c) (2.44 g, 13.94 mmol)、4 - trans - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (3.39 g, 13.94 mmol) および O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (5.30 g, 13.94 mmol) を、N, N' - ジメチルホルムアミド (70 mL) 中にスラリーとして合した。この混合物にトリエチルアミン (3.88 mL, 27.88 mmol) を加え、反応容器を 60 に 10 時間加熱した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (2 × 200 mL) およびブライン (50 mL) 間で分配した。有機相を合し、および硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、減圧下で濃縮した。得られた油を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を白色固体として得た (3.33 g, 60%)。

MS (APCI+) m/z 401 (MH⁺)。

【0138】

(e) 4 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド

アミド (1d) (3.33 g, 8.325 mmol) をジクロロメタン (200 mL) 中に溶解した。この溶液に、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を 1, 4 - ジオキサン (100 mL) 中の 4 M の塩酸で処理した。得られた固体を濾過し、ついで、クロロホルムおよび 15% のメタノール (2 × 150 mL) 中の炭酸カリウム (4.59 g, 33.3 mmol) と攪拌した。スラリーを濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の化合物を灰白色固体として得た (1.82 g, 73%)。

MS (APCI+) m/z 301 (MH⁺)。

【0139】

(f) 標題化合物

アミド (1d) (796 mg, 1.99 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解し、0 に冷却した。トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、得られた溶液を室温で 20 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を無水ジクロロメタン (5 mL) およびメ

40

50

タノール (1 mL) 中に再び溶解した。この溶液に、3 の活性モレキュラーシープ (1 g)、8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボアルデヒド (263 mg、1.52 mmol) およびトリエチルアミン (0.21 mL、1.52 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で20分間攪拌し、ついで、水素化ホウ素ナトリウム (116 mg、3.05 mmol) を加えた。得られたスラリーを室温でさらに10分間攪拌した。反応混合物を水 (2 mL) を添加することによりクエンチし、減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を酢酸エチル (2 × 100 mL) およびブライン (20 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油をメタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として (33 mg、4%) 得た。

10

H (CD₃OD, 250MHz), 8.46 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.35-7.19 (3H, m), 7.11 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 4.09 (2H, s), 4.01 (3H, s), 2.61-2.49 (2H, m), 2.14-2.01 (4H, m), 1.45-1.22 (2H, m), 1.37-1.22 (2H, m)。

MS (APCI+) m/z 458 (M⁺)。

【0140】

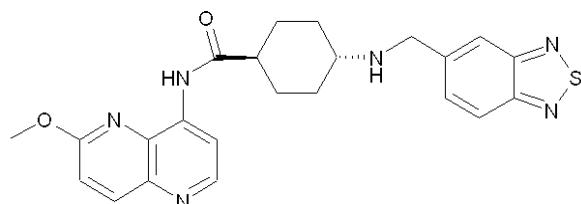
ジクロロメタン (1 mL) 中の油 (33 mg) を、ジエチルエーテル (10 mL) 中のシュウ酸 (6.5 mg) 中に加えて、シュウ酸塩を形成した。遠心分離し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して標題化合物単離した。

【0141】

実施例2 Trans-4-[(ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル) - アミドギ酸塩

20

【化13】



(a) ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル-メタノール

30

ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボン酸 (2.00 g、11.11 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (1.80 mL、12.87 mmol) を、ついで、クロロギ酸イソブチル (1.62 mL、12.40 mmol) を滴下した。得られたスラリーをさらに30分間0℃で攪拌し、ついで、氷水 (20 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (0.83 g、21.84 mmol) の混合物中に濾過した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、その容量の4分の1まで蒸発させ、ついで、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を合し、ついで、硫酸ナトリウムで乾燥した。ついで、減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色固体 (1.50 g、81%) として得、これをさらに精製することなしに用いた。

40

【0142】

(b) メタンスルホン酸ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イルメチルエステル

アルコール (2a) (200 mg、1.20 mmol) をジクロロメタン (6 mL) 中に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン (0.22 mL、1.57 mmol) を加えた。ついで、メタンスルホニルクロライド (0.11 mL、1.45 mmol) を滴下した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、ついで、10%の炭酸水素ナトリウム (25 mL) の水溶液およびジクロロメタン (2 × 50 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ついで、減圧下で乾燥させて、所望の生成物 (241 mg、70% w/w) を得、これをさらに精製することなしに用いた。

50

【0143】

(c) 標題化合物

アミン(1e)(160mg、0.533mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(5mL)中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム(74mg、0.533mmol)およびメシラート(2b)(130mg、0.533mmol)を加えた。得られた懸濁液を、室温で10時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(2×100mL)およびブライン(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油をメタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(71mg、30%)。

¹⁰
H(CDCl₃, 250MHz), 9.50 (1H, bs), 8.70 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.97 (2H, m), 7.63 (1H, dd), 7.13 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.00 (2H, s), 2.65-2.62 (1H, m), 2.46-2.40 (1H, m), 2.21-2.17 (4H, m), 1.71-1.66 (2H, m), 1.38-1.20 (2H, m)。

MS (APCI+) m/z 449 (MH⁺)。

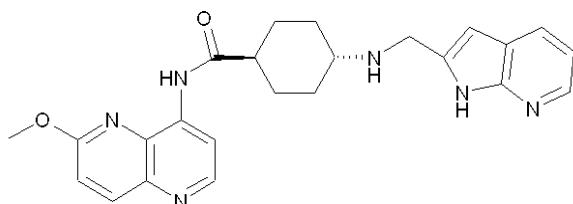
【0144】

ジクロロメタン(1mL)中の油(71mg)の溶液を、ジクロロメタンおよびメタノール(1:1、10mL)中のギ酸(18mg)中に加え、フマル酸塩を形成した。標題化合物を減圧下で揮発性物質を除去して単離した。

【0145】

²⁰
実施例3 Trans-4-[(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドギ酸塩

【化14】



(a) 7-アザインドール-2-カルボン酸。

テトラヒドロフラン(30mL)中の7-アザインドール(2.0g)の溶液を、-70℃に冷却し、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、11.1mL)を滴下した。-70℃で0.5時間後、二酸化炭素を10分間通気し、ついで、10分間攪拌した。混合物を0℃に加温し、混合物を減圧下で蒸発させ、約半分の容量にした。新たにテトラヒドロフラン(15mL)を加え、混合物を-70℃に冷却し、tert-ブチルリチウム(ペンタン中1.7M、10.5mL)を滴下した。-70℃で1時間の間攪拌した後、二酸化炭素を10分間通気し、さらに30分間攪拌した。水(1.2mL)を加え、混合物を室温に加温し、ついで、飽和塩化アンモニウム中に注いだ。水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、pH 3.5に酸性化した。白色沈殿物を回収し、乾燥して酸(2.38g)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 163 (MH⁺)。

【0146】

(b) 7-アザインドール-2-カルボン酸メチル

酸(3a)(1.0g)を、部分的に、N,N'-ジメチルホルムアミド(20mL)およびメタノール(2mL)中に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2M、3.1mL)を滴下して処理した。混合物を一晩攪拌し、ついで、蒸発させた。酢酸エチルおよびヘキサン溶媒の勾配を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、エステル(0.35g)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 177 (MH⁺)。

10

20

30

40

50

【0147】

(c) 7-アザインドール-2-カルボキシアルデヒド。

テトラヒドロフラン(5m1)中のエステル(3b)(0.34g)を、水素化リチウムアルミニウム(テトラヒドロフラン中1M、1.9m1)を0で滴下して処理した。2時間後、混合物を、8%の水酸化ナトリウム、ジクロロメタンおよび硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させた。得られた粗アルコールをテトラヒドロフラン(4m1)中に溶解し、酸化マンガン(I)I(0.74g)と4時間攪拌した。濾過し、溶媒を蒸発させて、アルデヒド(100mg)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 147(MH⁺)。

【0148】

(d) 標題化合物

アミン(1e)(245mg、0.822mmol)およびアルデヒド(3c)(120mg、0.822mmol)をクロロホルム(6mL)およびメタノール(2mL)中に溶解した。溶液を3のモレキュラーシープ(1g)と70に5時間加熱した。この後、混合物を0に冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(522mg、2.466mmol)を加えた。混合物を室温で10時間攪拌し、ついで、水(2mL)を添加することによりクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、酢酸エチル(2×100mL)およびブライン(25mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、蒸発させた。得られた油を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(74mg、22%)。

H(CDCl₃, 250MHz), 9.51(1H, bs), 8.68(1H, d), 8.50(1H, d), 8.28(1H, d), 8.22(1H, d), 7.84(1H, dd), 7.15(1H, d), 7.05(1H, dd), 6.31(1H, s), 4.11(2H, s), 4.09(3H, s), 2.64-2.60(1H, m), 2.42-2.37(1H, m), 2.19-2.17(4H, m), 1.73-1.63(2H, m), 1.31-1.22(2H, m)。

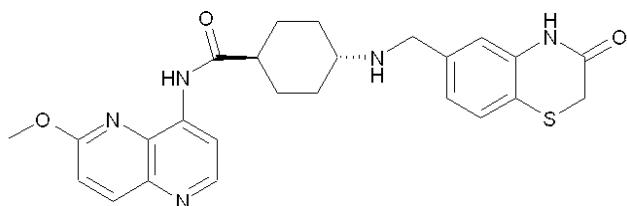
MS(APCI+)m/z 431(MH⁺)。

フマル酸塩を実施例2の方法により精製した。

【0149】

実施例4 Trans-4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドフマル酸塩

【化15】



(a) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボン酸

3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボン酸メチルエステル(6.74g)をテトラヒドロフラン(100mL)中に懸濁させ、2Mの水酸化ナトリウム(30mL)、ついで水(20mL)を加えた。溶液を2.5時間攪拌し、半分の容量に蒸発させ、2Mの塩酸で酸性化した。生成物を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体(6.2g)を得た。

MS(-veイオン電子スプレー)m/z 208(M-H)⁻

【0150】

(b) 6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン

テトラヒドロフラン(50mL)およびトリエチルアミン(4.7mL)中の酸(4a)を0に冷却し、クロロギ酸イソブチル(4.02mL)を滴下し、溶液を0で2時

10

20

30

40

50

間攪拌し、ついで、氷 / 水 (50 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (3.14 g) の攪拌溶液に濾過した。混合物を0℃で1時間攪拌し、室温に加温した。2Mの塩酸で酸性化し、半分の容量に蒸発させ、得られた生成物を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体 (4.5 g) を得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 194 (M - H) -

【0151】

(c) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド

クロロホルム (150 mL) およびテトラヒドロフラン (300 mL) 中のアルコール (4b) (3.5 g) の攪拌溶液を、二酸化マンガン (7.8 g) で18時間処理し、濾過し、蒸発させて、白色固体 (2.5 g) を得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 194 (M - H) -

【0152】

(d) 標題化合物

アミン (1e) (260 mg, 0.866 mmol) およびアルデヒド (4c) (167 mg, 0.866 mmol) をクロロホルム (5 mL) およびメタノール (3 mL) 中に溶解した。溶液を3のモレキュラーシーブ (1 g) と70℃に7時間加熱した。この後、混合物を0℃に冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (550 mg, 2.598 mmol) を加えた。混合物を室温で10時間攪拌し、ついで、水 (2 mL) を添加することによりクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た (145 mg, 35%)。

H (d₆-DMSO, 250MHz), 10.52 (1H, bs), 9.80 (1H, bs), 8.66 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.26 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.26 (1H, d), 6.99-6.96 (2H, m), 4.14 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.44 (2H, s), 2.68 (1H, m), 2.51-2.48 (1H, m), 2.04-1.90 (4H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 1.24-1.17 (2H, m)。

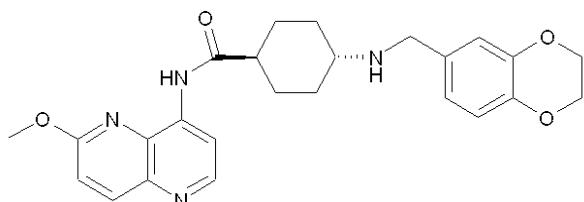
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 478 (MH⁺)。

フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0153】

実施例5 Trans-4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドギ酸塩

【化16】



(a) (2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メタノール

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボアルデヒド [RN 29668-44-8] (3.04 g, 18.54 mmol) をエタノール (100 mL) 中に溶解し、0℃に冷却した。得られた溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.41 g, 37.07 mmol) を加えた。得られたスラリーを室温で1時間攪拌し、ついで、水 (10 mL) でクエンチし、ついで、減圧下で濃縮して乾燥させた。残渣を、5%の炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) およびジクロロメタン (2 × 50 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、減圧下で蒸発させて油を得、これを、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の生成物を無色の油 (3.00 g, 97%) を得た。

【0154】

10

20

30

40

50

(b) メタンスルホン酸 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチルエステル

アルコール(5a)(640mg、3.855mmol)をジクロロメタン(20mL)中に溶解した。この溶液を0に冷却し、トリエチルアミン(0.70mL、5.012mmol)を加えた。ついで、メタンスルホニルクロライド(0.36mL、4.627mmol)を滴下した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、ついで、10%の炭酸水素ナトリウム水溶液(25mL)およびジクロロメタン(2×100mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ついで、減圧下で乾燥して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなしに用いた(1.00g、60%w/w)。

【0155】

10

(c) 標題化合物

アミン(1e)(150mg、0.50mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(10mL)中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム(76mg、0.55mmol)およびメシラート(5b)(122mg、0.50mmol)を加えた。得られた懸濁液を、50で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を、クロロメタン(2×100mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油をメタノールおよび酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(70mg、31%)。

H(CDCl₃, 250MHz), 9.48(1H, bs), 8.68(1H, d), 8.52(1H, d), 8.21(1H, d), 7.15(1H, d), 6.86-6.79(3H, m), 4.24(4H, m), 4.14(3H, s), 3.79(2H, m), 2.88-2.61(1H, m), 2.49-2.40(1H, m), 2.20-2.15(4H, m), 1.68-1.63(2H, m), 1.58-1.34(2H, m)。

20

MS(APCI+)m/z 449(MH⁺)。

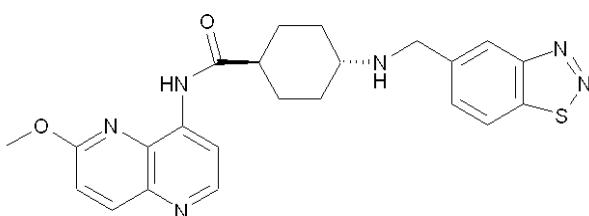
フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0156】

実施例6 Trans-4-[ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イルメチル]-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドギ酸塩

【化17】

30



(a) ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル-メタノール

ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボン酸(2.70g、15.0mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)中に溶解し、0に冷却した。これに、トリエチルアミン(2.50mL、18.0mmol)、ついで、クロロギ酸イソブチル(2.15mL、16.5mmol)を滴下した。得られたスラリーをさらに0で30分間攪拌し、ついで、氷水(20mL)中の水素化ホウ素ナトリウム(1.14g、30mmol)の混合物に濾過した。得られた混合物を0で15分間攪拌し、その4分の1の容量に蒸発させ、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)および酢酸エチル(3×50mL)間で分配した。有機相を合し、ついで、硫酸ナトリウムで乾燥した。ついで、減圧下で濃縮して油を得、これを酢酸エチルおよびヘキサン溶媒系を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を黄色固体として得た(1.40g、56%)。

40

【0157】

(b) メタンスルホン酸ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イルメチルエステ

50

ル

アルコール(6a)(150mg、0.904mmol)をジクロロメタン(2mL)中に溶解した。この溶液を0に冷却し、トリエチルアミン(0.14mL、0.994mmol)を加えた。ついで、メタンスルホニルクロライド(0.07mL、0.904mmol)を滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、水(25mL)およびジクロロメタン(2×50mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ついで、減圧下で乾燥して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなしに用いた。

【0158】

(c) 標題化合物

アミン(1e)(50mg、0.166mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(3mL)中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム(46mg、0.332mmol)およびメシラート(6b)(218mg、0.893mmol)を加えた。得られた懸濁液を室温で10時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(2×100mL)およびブライン(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油を、メタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(22mg、29%)。

H(CDCl₃, 250MHz), 9.51 (1H, bs), 8.69 (1H, d), 8.61 (1H, m), 8.51 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 4.11 (3H, s), 4.00 (2H, s), 2.70-2.64 (1H, m), 2.47-2.41 (1H, m), 2.23-2.18 (4H, m), 1.76-1.63 (2H, m), 1.40-1.25 (2H, m)。

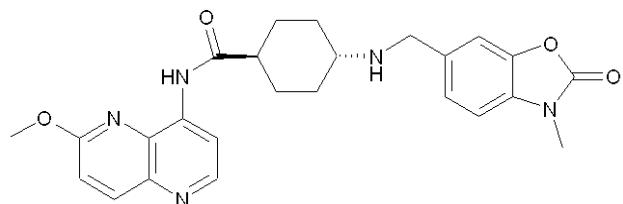
MS(APCI+)m/z 449(MH⁺)。

フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0159】

実施例7 Trans-4-[(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イルメチル) -アミノ] -シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル) -アミドシュウ酸塩

【化18】



(a) 3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-カルボアルデヒド

3-メチル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(2.00g、13.42mmol)およびヘキサメチレンテトラミン(3.76g、26.84mmol)をトリフルオロ酢酸(20mL)中に溶解し、20時間加熱還流した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を氷水(60mL)で処理した。得られた混合物を30分間攪拌し、ついで、炭酸ナトリウムで塩基性化した。固体を濾過により単離し、水で洗浄し、ついで減圧下で乾燥した。油を、酢酸エチルおよびヘキサン溶媒の勾配で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を白色固体として得た(1.07g、45%)。

H(CDCl₃, 250MHz), 9.95 (1H, s), 7.80-7.76 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.10 (1H, d), 3.48 (3H, s)。

【0160】

(b) 標題化合物

アミド(1d)(311mg、0.778mmol)をジクロロメタン(2mL)中に溶解し、0に冷却した。トリフルオロ酢酸(2mL)を加え、得られた溶液を室温で1

10

20

30

40

50

時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を再び無水ジクロロメタン (5 mL) およびメタノール (1 mL) 中に溶解した。この溶液に、活性化した 4 のモレキュラーシーブ (1 g)、アルデヒド (7 a) (138 mg, 0.778 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.40 mL, 2.333 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、ついで、水素化ホウ素ナトリウム (89 mg, 2.333 mmol) を加えた。得られたスラリーを室温でさらに 48 時間攪拌した。反応混合物を、水 (2 mL) を添加することによりクエンチし、減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を酢酸エチル (2 × 100 mL) およびブライン (20 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油を、メタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た (50 mg, 14%)。 10

¹³C NMR (CD₃OD, 250MHz), 8.66 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.40 (1H, m), 7.34-7.24 (2H, m), 7.21 (1H, d), 4.22 (3H, s), 4.03 (2H, s), 3.46 (3H, s), 2.80-2.65 (2H, m), 2.24 (4H, m), 1.58-1.53 (2H, m), 1.41-1.33 (2H, m)。

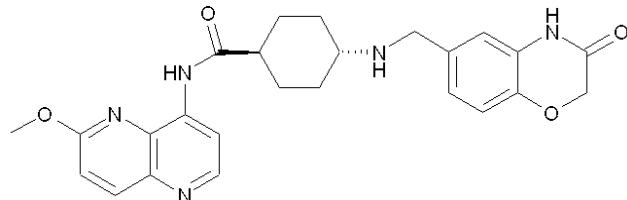
MS (APCI+) m/z 462 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0161】

実施例 8 Trans-4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドギ酸塩 20

【化19】



(a) (4-ホルミル-2-ニトロ-フェノキシ)-酢酸エチルエーテル

ジメチルホルムアミド (250 mL) 中の 4-ヒドロキシ-3-ニトロ-ベンズアルデヒド (6.9 g) およびプロモ酢酸エチル (5.0 mL) の溶液を、無水炭酸カリウム (10 g) で処理し、混合物を 60 度で 18 時間加熱し、蒸発させて乾燥した。残渣を水およびジエチルエーテル間で分配し、ジエチルエーテル層を 0.5 M の水酸化ナトリウムで洗浄した。ついで、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて油を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン) に付して油 (1.9 g) を得た。 30

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 253 (MH⁺)。

【0162】

(b) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボキシアルデヒド

酢酸 (40 mL) 中のエステル (8 a) (1.9 g) を鉄粉末 (4.2 g) で処理し、混合物を 60 度で 0.75 時間攪拌し、濾過し、蒸発させて乾燥した。重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチル間で分配した。有機フラクションをシリカゲルのクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して白色固体 (0.88 g) を得た。 40

MS (-ve イオン電子スプレー) m/z 176 (M-H)⁻

【0163】

(c) 標題化合物

アミン (1 e) (200 mg, 0.66 mmol) およびアルデヒド (8 b) (130 mg, 0.73 mmol) をクロロホルム (5 mL) およびメタノール (3 mL) 中に溶解した。溶液を 3 のモレキュラーシーブ (1 g) と 5 時間加熱還流した。ついで、溶媒をエバボレーションにより蒸発させ、N,N'-ジメチルホルムアミド (2 mL) およびトルエン (2 mL) で置き換えた。混合物をさらに 1 時間還流温度で攪拌した。これらの 50

溶媒を減圧下で除去し、クロロホルム (2 mL) およびメタノール (2 mL) で置き換えた。混合物を0 ℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (230 mg, 6.05 mmol) を加えた。ついで、混合物を室温で1時間攪拌し、水 (2 mL) を添加することによりクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をクロロホルム (2 × 100 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、減圧下で濃縮した。得られた油を、酢酸エチルおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を無色の固体として得た。酢酸エチルおよびメタノールから再結晶して、所望の化合物の遊離塩基 (60 mg, 19%)を得た。

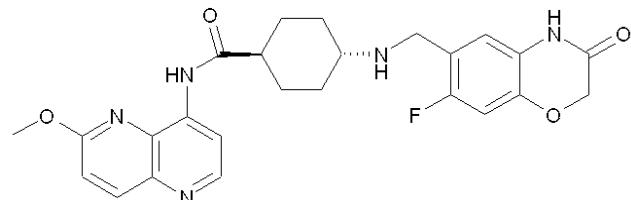
H (CD₃OD, 250MHz), 8.62 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.03-6.93 (3H, m), 4.56 (2H, s), 4.10 (3H, s), 3.86 (2H, s), 2.75-2.60 (2H, m), 2.20-2.16 (4H, m), 1.67-1.63 (2H, m), 1.42-1.28 (2H, m)。 10

フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0164】

実施例9 *Trans*-4-[(7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドニッシュウ酸塩

【化20】



20

(a) 5-アミノ-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリル

2-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルから、ニトロ化 (酢酸中の濃硝酸、40) ついで、エタノール中、10%のパラジウム/炭素で水素化して標題化合物を調製した。

【0165】

(b) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボニトリル 30

Xian HuangおよびCheng-Chu Chan, *Synthesis*, 851 (1984) の一般的な方法により標題化合物を調製した。クロロホルム (20 mL) 中のニトリル (9a) (1 g)、ベンジルトリエチル塩化アンモニウム (1.5 g) および重炭酸ナトリウム (2.22 g) の混合物を、0 ℃で、クロロホルム (5 mL) 中のクロロアセチルクロライド (0.632 mL) で処理し、ついで、5 ℃で1時間攪拌し、ついで、55 ℃に5時間加熱した。混合物を蒸発させて乾燥し、水で処理し、濾過して固体を得、エタノールから再結晶して白色固体 (0.35 g)を得た。母液をシリカゲルのクロマトグラフィー (クロロホルム、ついで、メタノール/ジクロロメタン) に付してさらに0.24 gを得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 191 (M - H)⁻

40

【0166】

(c) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボン酸

ニトリル (9b) (0.2 g) を、水酸化ナトリウム (0.167 g) を含有するテトラヒドロフラン (20 mL) および水 (20 mL) 中で72時間加熱還流した。2 Mの塩酸で酸性化し、生成物を回収し、減圧下で乾燥して、白色固体 (0.18 g)を得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 210 (M - H)⁻

40

【0167】

(d) 7-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

50

酸 (9c) (1.7 g) から、実施例4と類似の方法で、混合した無水物から還元することにより標題化合物を調製し、固体 (0.7 g) を得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 196 (M-H)⁻

【0168】

(e) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサン-6-カルボキシアルデヒド

アルコール (9d) (0.7 g) から、実施例4の方法に従って二酸化マンガンで酸化することにより標題化合物を調製して、固体 (0.51 g) を得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 194 (M-H)⁻

【0169】

(f) 標題化合物

アミン (1e) (300 mg、1.00 mmol) およびアルデヒド (9e) (214 mg、1.10 mmol) をクロロホルム (5 mL) およびメタノール (3 mL) 中に溶解した。溶液を3のモレキュラーシーブ (1 g) と4時間加熱還流した。この後、混合物を0に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (230 mg、6.05 mmol) を加えた。混合物を室温で10時間攪拌し、ついで、水 (2 mL) を添加することによりクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をクロロホルム (2 × 100 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、減圧下で濃縮した。得られた油を、酢酸エチルおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た (43 mg、9%)。

¹H (CDCl₃, 250MHz), 9.51 (1H, bs), 8.68 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (2H, s), 4.10 (3H, s), 3.78 (2H, s), 2.60-2.40 (2H, m), 2.16-2.05 (4H, m), 1.76-1.66 (2H, m), 1.39-1.25 (2H, m)。

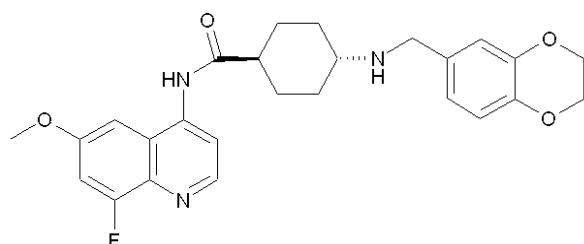
MS (APCI+) m/z 480 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0170】

実施例10 *Trans*-4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドギ酸塩

【化21】



(a) 8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-オール

メタノール (100 mL) 中の2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルアミン (3.80 g、26.7 mmol) およびプロピオン酸メチル (2.37 mL、0.267 mol) を室温で72時間攪拌し、ついで、50で24時間攪拌した。蒸発させ、生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製して固体 (1.66 g) を得、この一部をジクロロメタン-ヘキサンから再結晶した。

暖ダウサムA (5 mL) 中の不飽和エステル (0.96 g) を、3分間にわたって、還流ダウサムA (15 mL) に加え、さらに20分還流した後、混合物を冷却し、ジエチルエーテル中に注いだ。沈殿を濾過して標題化合物 (0.50 g、61%) を得た。

【0171】

(b) 1,1,1-トリフルオロ-メタンスルホン酸 8-フルオロ-6-メトキシ-キ

10

20

30

40

50

ノリン - 4 - イルエステル

ジクロロメタン (20 ml) および 2,6-ルチジン (0.48 ml) 中のピリドン (10 a) (0.48 g) およびジメチルアミノピリジン (0.03 g) を、トリフリック酸無水物 (0.48 ml) を滴下して処理し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。これを飽和塩化アンモニウムで洗浄し、乾燥し、蒸発させて、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付して黄色固体 (0.69 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 326 (MH⁺)。

【0172】

(c) 8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルアミン

ピリジン (10 ml) 中のトリフレート (10 b) (0.69 g) の溶液を、n-プロピルアミン塩酸塩 (1.2 g) で処理し、混合物を 16 時間加熱還流した。反応混合物を蒸発させて、0.05 M の HCl 中に溶解し、ジクロロメタンで洗浄し、水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで再抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー (2~5% のジクロロメタン中のメタノール) に付して、橙色固体 (1.0 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 193 (MH⁺)。

【0173】

(d) [4-(8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルカルバモイル)-シクロヘキシル]-カルボン酸 tert-ブチルエステル

アミン (10 c) (1.333 g, 6.943 mmol)、4-trans-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (1.68 g, 6.943 mmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2.64 g, 6.943 mmol) を、N,N'-ジメチルホルムアミド (70 mL) 中のスラリーとして合した。この混合物に、トリエチルアミン (1.93 mL, 13.87 mmol) を加え、反応容器を 60 に 10 時間加熱した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (2×200 mL) およびブライン (50 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、減圧下で濃縮した。得られた油を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を灰白色固体として得た (1.67 g, 58%)。

MS (APCI+) m/z 418 (MH⁺)。

【0174】

(e) 4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミド

アミド (10 d) (1.47 g, 3.525 mmol) をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解した。この溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を 1,4-ジオキサン (50 mL) 中の 4 M の塩酸で処理した。得られた固体を濾過し、ついで、クロロホルムおよび 15% のメタノール (2×100 mL) の混合物中で炭酸カリウム (1.95 g, 14.1 mmol) と攪拌した。スラリーを濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、灰白色固体として所望の化合物 (0.615 g, 55%) を得た。

MS (APCI+) m/z 318 (MH⁺)。

【0175】

(f) 標題化合物

4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミド (10 e) (186 mg, 0.587 mmol) を N,N'-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム (130 mg, 0.939 mmol)、メタンスルホン酸 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチルエステル (5 b) (215 mg, 0.881 mmol) を加えた。得られた懸濁液を、室温で 10 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (2×

10

20

30

40

50

100 mL) およびブライン (20 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油を、メタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルに付して精製した。所望の化合物の遊離塩基を、無色の油として得た (130 mg、48%)。

¹H (CDCl₃, 250MHz), 8.81 (1H, bs), 8.67 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.12 (1H, m), 7.08 (1H, dd), 7.01 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.80 (1H, m), 4.21 (4H, m), 3.96 (3H, s), 3.77 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.12-1.95 (4H, m), 1.58-1.53 (2H, m), 1.32-1.25 (2H, m)。

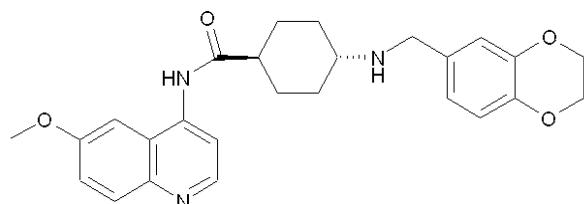
MS (APCI+) m/z 466 (MH⁺)。

フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0176】

実施例11 *Trans*-4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドフマル酸塩

【化22】



(a) 4-アミノ-6-メトキシキノリン

6-メトキシキノリン-4-カルボン酸 (WO 99/37635 の実施例51a) (4 g、20 mmol) を、*tert*-ブタノール (25 mL) 中で、ジフェニルホスホリルアジド (4.3 mL、20 mmol) およびトリエチルアミン (3.5 mL) でクルチウス転位させ、ついで、クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル-ジクロロメタン) に付して、*N*-*tert*-ブトキシカルバメート (2.47 g) を得た。還流温度で塩酸で処理し、ついで、塩基性化し、酢酸エチルで抽出して4-アミノキノリン (0.74 g) を得た。

また、この化合物は、4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリンから、オキシ塩化リンで塩素化して、4-クロロキノリンを得、ついで、*n*-プロピルアミン塩酸塩で処理することにより調製することもできる。

【0177】

(b) [4-(6-メトキシ-キノリン-4-イルカルバモイル)-シクロヘキシリル]-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

アミン (11a) (4.31 g、24.77 mmol)、4-*trans*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (6.02 g、24.77 mmol) およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (9.41 g、24.77 mmol) を、N,N'-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中にスラリーとして合した。この混合物に、トリエチルアミン (6.89 mL、49.54 mmol) を加え、反応容器を60

に10時間加熱した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (2×200 mL) およびブライン (50 mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、減圧下で濃縮した。得られた油を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を白色固体として得た (9.50 g、96%)。

MS (APCI+) m/z 400 (MH⁺)。

【0178】

(c) 4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミド

10

20

30

40

50

アミド(11b)(13.0g、32.58mmol)をジクロロメタン(200mL)中に溶解した。この溶液に、トリフルオロ酢酸(50mL)を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を1,4-ジオキサン(100mL)中の4Mの塩酸で処理した。得られた固体を濾過により単離し、クロロホルムおよび15%のメタノール(2×150mL)の混合物中の炭酸カリウム(12.66g、91.75mmol)と攪拌した。スラリーを濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の化合物を灰白色固体として得た(6.00g、62%)。

MS(APCI+)m/z 300(MH⁺)。

【0179】

(d) 標題化合物

アミン(11c)(200mg、0.667mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(10mL)中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム(276mg、2.00mmol)メタンスルホン酸2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチルエステル(5b)(488mg、2.00mmol)を加えた。得られた懸濁液を室温で10時間、ついで、60で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(2×100mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油をメタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルに付して精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(87mg、48%)。

H(CDCl₃, 250MHz), 8.68 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.30 (1H, bs), 8.00 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 6.84-6.76 (3H, m), 4.25 (4H, s), 3.93 (3H, s), 3.71 (2H, s), 2.58 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.20-2.01 (4H, m), 1.75-1.55 (2H, m), 1.25-1.10 (2H, m)。

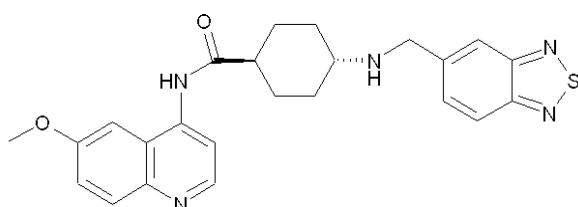
MS(APCI+)m/z 448(MH⁺)。

フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0180】

実施例12 Trans-4-[(ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドギ酸塩

【化23】



アミン(11c)(138mg、0.45mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(3mL)中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム(169mg、0.69mmol)メタンスルホン酸ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イルメチルエステル(2b)(169mg、0.69mmol)を加えた。得られた懸濁液を室温で10時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(2×100mL)およびブライン(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。再び減圧下で揮発性物質を除去し、得られた油を、メタノールおよびジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(67mg、33%)。

H(CDCl₃, 250MHz), 8.71 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.95 (2H, m), 7.67-7.60 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 4.05 (2H, s), 3.98 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.17 (4H, m), 1.75-1.71 (2H, m), 1.33-1.25 (2H, m)。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 448(MH⁺)。

フマル酸塩を実施例2の方法により調製した。

【0181】

10

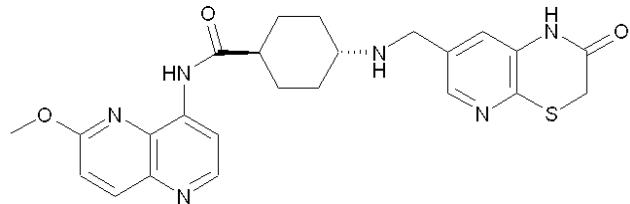
20

30

40

50

実施例 13 Trans - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドシュウ酸塩
【化 24】



10

(a) 6 - メトキシカルボニルメチルスルファニル - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル

トリエチルアミン (0 . 76 mL) を含有するジクロロメタン (10 mL) 中の 6 - クロロ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル (1 . 0 g) [A.H. Berrieら、J. Chem. Soc. 2590 - 2594 (1951) に記載のように調製した] の溶液を、メルカプト - 酢酸メチルエステル (0 . 44 mL) で処理し、溶液室温で 1 時間攪拌し、蒸発させて乾燥した。重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、蒸発させて固体 (1 . 0 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 287 (MH⁺)。

【0182】

20

(b) 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

酢酸 (50 mL) 中のエステル (13a) (1 . 0 g) を、鉄粉末 (10 g) で処理し、混合物を攪拌し、60°で 1 時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を蒸発させ、重炭酸ナトリウム溶液で処理し、暖クロロホルムで抽出した。乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、蒸発させて白色固体 (0 . 85 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 225 (MH⁺)。

【0183】

30

(c) 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - カルボン酸

エステル (13b) (2 . 8 g) を、テトラヒドロフラン中の水性水酸化ナトリウムで、実施例 (4a) の方法により加水分解して固体 (2 . 5 g) を得た。

MS (-ve イオン電子スプレー) m/z 209 (M - H⁻)。

【0184】

(d) 7 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 2 - オン

カルボン酸 (13c) (2 . 48 g) をクロロギ酸イソブチルおよび水素化ホウ素ナトリウムと、実施例 (4b) の方法により反応させて、クロロホルム - メタノール (9 : 1) から再結晶して固体 (1 . 3 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 197 (MH⁺)。

40

【0185】

(e) 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - カルボキシアルデヒド

アルコール (13d) (1 . 22 g) を、二酸化マンガンで、実施例 (4c) の方法により酸化して固体 (0 . 7 g) を得た。

MS (-ve イオン電子スプレー) m/z 193 (M - H⁻)。

【0186】

(f) 標題化合物

アミン (1e) (200 mg) およびカルボキシアルデヒド (13e) (129 mg) から、実施例 (4d) の方法により調製し、所望の化合物を無色の固体として得た (13)

50

8 mg)。

H (CDCl₃/CD₃OD 250MHz), 8.65 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.21 (1H, d), 4.15 (3H, s), 3.90 (2H, s), 3.60 (2H, s), 2.74 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.20 (4H, m), 1.70 (2H, m) 1.40 (2H, m)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 479 (M H⁺)。

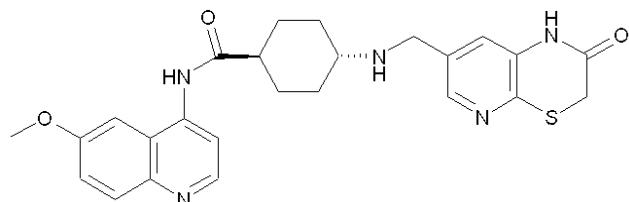
シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0187】

実施例14 Trans-4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドシュウ酸塩

10

【化25】



アミン(11c)(200mg)およびカルボキシアルデヒド(13e)(129mg)から、実施例(4d)の方法により調製し、所望の化合物の遊離塩基を無色の固体として得た(43mg)。

20

H (CDCl₃/CD₃OD 250MHz), 8.55 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 3.97 (3H, s), 3.90 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.60 (2H, m), 2.10 (4H, m), 1.70 (2H, m) 1.30 (2H, m)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 478 (M H⁺)。

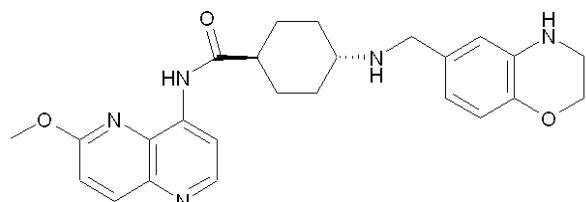
シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0188】

実施例15 Trans-4-[(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドシュウ酸塩

30

【化26】



(a) (3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-メタノール

乾燥テトラヒドロフラン(100mL)中のカルボキシアルデヒド(8b)(1.45g)の溶液を、ジエチルエーテル(24mL)中の1Mの水素化リチウムアルミニウムで処理し、混合物を18時間加熱還流した。冷却し、飽和炭酸ナトリウム溶液を加えた。クロロホルムおよび無水硫酸ナトリウムを加え、混合物を1時間攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させて白色固体(0.70g)を得た。

40

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 164 (M - H⁻)。

【0189】

(b) 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボキシアルデヒドおよび4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボキシアルデヒド

ジクロロメタン(10mL)中のアルコール(15a)(0.22g)の溶液を、二酸化マンガン(0.6g)と6時間攪拌した。ついで、濾過し、蒸発させ、クロロホルムで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、2つのアルデヒドの混合物を油とし

50

て得た (90 mg)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 162 および 164 (MH⁺)

【0190】

(c) 標題化合物

アミン (1e) (165 mg) およびカルボキシアルデヒド (15b) (90 mg) の混合物から、実施例 (4d) の方法により調製した。テトラヒドロフラン (15 mL) およびメタノール (15 mL) 中の生成物を水素化シアノホウ素ナトリウム (25 mg) で 18 時間処理した。混合物を蒸発させ、水で処理し、クロロホルム - メタノール (99:1) で抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー (クロロホルム、ついで、メタノール - ジクロロメタン) に付して、標題化合物 (遊離塩基) 無色の固体として調製した (55 mg)。 10

H (CDCl₃/CD₃OD 250MHz), 8.65 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.22 (1H, d), 6.75 (2H, m), 6.60 (1H, dd), 4.25 (1H, m), 4.15 (3H, s), 3.92 (2H, s), 3.40 (4H, m), 3.00 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.25 (4H, m), 1.70 (4H, m)。

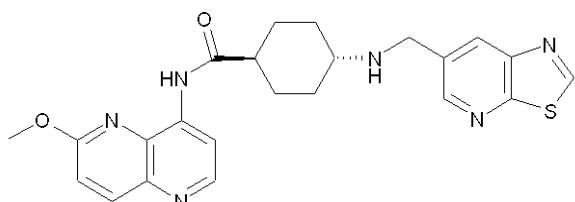
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 448 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0191】

実施例 16 Trans-4-[(チアゾロ [5,4-b] - ピリジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドシュウ酸塩 20

【化27】



(a) 5 - アミノ - 6 - チオキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

硫化ナトリウム九水和物 (2.17 g) および硫黄 (0.29 g) の混合物を、沸騰した水 (20 mL) 中で、溶液が均質化するまで加熱し、メタノール (50 mL) 中の 6 - クロロ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル (実施例 13a を参照) (3.10 g) の溶液に加えた。混合物を 15 分間沸騰させ、冷却した。得られたジスルフィドを回収し、水で洗浄して黄色固体 (2.46 g) を得た。酢酸 (100 mL) 中の固体 (5 g) およびジオキサン (50 mL) 中の 4 M の HCl を、亜鉛粉 (12 g) で処理し、混合物を室温で 30 分間攪拌し、濾過し、蒸発させて乾燥した。酢酸ナトリウムおよび硫酸ナトリウムを加え、混合物を暖クロロホルムで抽出し、クロロホルム、ついで、メタノール - クロロホルムで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して黄色固体 (2.3 g) を得た。 30

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 185 (MH⁺)

【0192】

(b) チアゾロ [5,4-b] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

アミン (16a) (0.7 g) を、ギ酸 (30 mL) 中で、還流温度で 30 分間加熱し、蒸発させて、シリカゲルのクロマトグラフィー (クロロホルム) に付して固体 (0.65 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 195 (MH⁺)

【0193】

(c) チアゾロ [5,4-b] ピリジン - 6 - イル - メタノール

- 45 に冷却した乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) および乾燥ジエチルエーテル (15 mL) 中のエステル (16b) (200 mg) の溶液を、ジエチルエーテル (1. 50

55 mL) 中の 1 M の水素化リチウムアルミニウム溶液で処理し、混合物を 18 時間加熱還流した。冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンおよび無水硫酸ナトリウムを加え、混合物を 15 分間攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させて白色固体 (95 mg) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 167 (MH⁺)

【0194】

(d) チアゾロ [5,4-b] ピリジン-6-カルボキシアルデヒド

クロロホルム (10 mL) 中のアルコール (16 c) (65 mg) を、二酸化マンガン (200 mg) と 5 時間攪拌し、濾過し、蒸発させ、ジクロロメタン、ついで、クロロホルムで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して固体 (65 mg) を得た。 10

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 165 (MH⁺)

【0195】

(e) 標題化合物

アミン (1e) (181 mg) およびカルボキシアルデヒド (16d) (90 mg) から、実施例 (4d) の方法により調製して、所望の化合物の遊離塩基を無色の固体として得た (89 mg)。

H (CDCl₃ 250MHz), 9.50 (1H, br.s) 9.15 (1H, s), 8.70 (2H, m), 8.55 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.16 (1H, d), 4.12 (3H, s), 4.10 (2H, s), 2.70 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.20 (4H, m), 1.70 (2H, m) 1.40 (2H, m)。

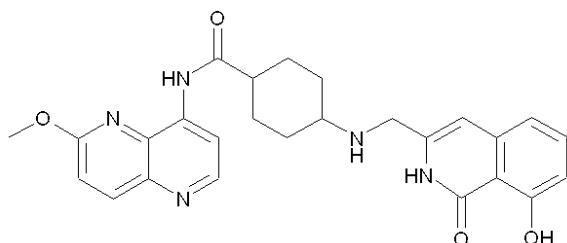
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 449 (MH⁺)。 20

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0196】

実施例 17 Trans-4-[(8-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5] ナフチリジン-4-イル)-アミドニ塩酸塩

【化28】



30

(a) エチル 2-メトキシメトキシ-6-メチル安息香酸

乾燥ジクロロメタン (30 mL) 中のエチル 2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸 (4.56 g、25.3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (13.2 mL、76 mmol) の溶液を氷浴で冷却した。クロロメチルメチルエーテル (3.83 mL、50.6 mmol) をゆっくりと加え、混合物を 0 になるまで静置し、室温にゆっくりと加温した。36 時間後、クロロメチルメチルエーテル (1.9 mL) を部分的に加え、混合物を一晩室温に維持した。ついで、混合物を 10% のクエン酸、水およびブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて標題化合物 (6.34 g、100%) を得た。 40

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 225 (MH⁺)。

【0197】

(b) 8-メトキシメトキシ-1-オキソ-1H-イソクロメン-3-カルボン酸エチルエーテル

n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、16.0 mL、25.5 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (36 mL) 中のジイソプロピルアミン (3.64 mL、25.5 mmol) および N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (4.01 mL、25.5 mmol) の溶液に、-78 で加えた。10 分後、乾燥テトラヒドロフラン (18 mL) 中のエステル (17a、5.10 g、22.8 mmol) の溶液を、初期温度 50

<-60 を維持しながら滴下した。深紅色の溶液を-78 で40分間攪拌し、ついで、テトラヒドロフラン(18mL)中のシュウ酸ジエチル(3.10mL、22.8mmol)を5分にわたって加えた。混合物を-78 で6.5時間攪拌し、ついで、10%のクエン酸で処理した。室温に加温した後、相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー(20~40%の酢酸エチル/ヘキサン)に付して、標題化合物(2.05g、32%)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z235(MH+からのメトキシメチルの欠如)。

【0198】

(c) 8-メトキシメトキシ-1,2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエーテル 10

イソクロメン(17b、2.04g、7.34mmol)を、エタノール(200mL)中の酢酸アンモニウム(4.99g)と、24時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび水中に溶解した。水相を酢酸エチルで抽出し、合した有機物を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(50~100%の酢酸エチル/ヘキサン)に付して、純粋でない生成物を得、イソクロメンを回収した。後者を、再び還流エタノール(50mL)中の酢酸アンモニウム(1.3g)で48時間処理し、ついで、前記したように処理した。粗物質を最初の純粋でない生成物と合し、シリカゲルのクロマトグラフィー(0~2%のメタノール/ジクロロメタン)に付した。溶出した物質を、再びクロマトグラフィー(50~100%の酢酸エチル/ヘキサン)に付して、標題化合物(0.87g、42%)を得た。 20

MS(+veイオン電子スプレー)m/z278(MH+).

【0199】

(d) 8-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-2H-イソキノリン-1-オンエステル(17c、0.66g、2.38mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(0.14g、3.6mmol)を、還流tert-ブタノール(3mL)中で加熱し、その間、メタノール(0.6mL)を1時間にわたって滴下した。加熱を2時間続け、ついで、冷却した混合物を酢酸エチルおよび水間で分配した。水相を再び酢酸エチルで抽出し、合した有機物をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて標題化合物(0.51g、91%)を得た。 30

MS(+veイオン電子スプレー)m/z236(MH+).

【0200】

(e) 8-メトキシメトキシ-1,2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリン-3-カルボキシアルデヒド

アルコール(17d、0.51g、2.17mol)を、1:1のジクロロメタン/テトラヒドロフラン(40mL)中の酸化マンガン(IV)(3.12g)と、室温で5時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させてアルデヒド(0.32g、63%)を得た。

MS(-veイオン電子スプレー)m/z232(M-H-).

【0201】

(f) 4-[(8-メトキシメトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-イルメチル) -アミノ] -シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル) -アミド 40

アルデヒド(17e、0.23g、0.99mol)およびアミン(1e、0.30g、1mmol)を、3 のモレキュラーシーブと、乾燥クロロホルム(8mL)およびメタノール(1mL)中で、還流温度で7時間加熱した。冷却した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.06g、5mmol)を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。水およびジクロロメタンを加え、水相を炭酸ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。合した有機物を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(2~10%のメタノール/ジクロロメタン)に付して標題化合物(0.157g、30%)を得た。 50

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 518 (MH⁺)。

【0202】

(g) 標題化合物

メトキシメチル化合物 (17f, 0.157g, 0.3mmol) を、部分的に、5M の塩酸 (10mL) および 1,4-ジオキサン (10mL) 中に溶解し、室温で 3.5 時間攪拌した。蒸発させて乾燥し、標題化合物 (0.16g, 98%) を得た。

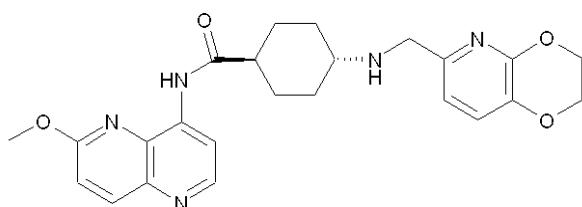
H (CDCl₃, 250MHz), 12.88 (1H, br s), 11.92 (1H, s), 10.30 (1H, s), 9.69 (1H, br s), 8.91 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.59 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.86 (1H, d), 4.24 (3H, s), 4.16 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.26 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.59 (4H, m)。 10

MS (+veイオン電子スプレー) m/z: 474 (MH⁺)。

【0203】

実施例 18 Trans-4-[(2,3-ジヒドロ- [1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル) - アミドシュウ酸塩

【化29】



20

(a) 2-(2-ヨウド-6-メチル-ピリジン-3-イルオキシ) - エタノール
2-ヨウド-6-メチル-ピリジン-3-オール (6.49g, 27.6mmol) を、水酸化ナトリウム水溶液 (1M, 30mL) 中に溶解した。2-ブロモエタノール (3.91mL, 55.2mmol) を滴下し、ついで、溶液を 100 に 3 時間加熱した。得られた混合物をクロロホルム (2 × 200mL) で抽出し、ついで、合した有機相を、水酸化ナトリウム水溶液 (1M, 50mL) で逆抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で揮発性物質を除去して、所望の生成物 (5.26g) を得、これをさらに精製することなしに用いた。 30

MS (APCI+) m/z 210 (MH⁺)。

【0204】

(b) 6-メチル-2,3-ジヒドロ- [1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
アルコール (18a) (6.52g, 23.37mmol) を N, N'-ジメチルホルムアミド (30mL) 中に溶解し、0 に冷却した。これに、水素化ナトリウム (60% w/w, 1.12g, 28.04mmol)、粉末銅 (0.62g, 9.82mmol) および硫酸銅 (II) (1.87g, 11.69mmol) を加えた。得られたスラリーを 100 に 18 時間加熱し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (2 × 100mL) および水 (25mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の生成物を褐色結晶固体として得た (480mg, 14%)。 40

MS (APCI+) m/z 152 (MH⁺)。

【0205】

(c) 6-メチル-2,3-ジヒドロ- [1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
- N-オキシド

ピリジルジオキシン (18b) (190mg, 1.26mmol) をジクロロメタン (10mL) 中に溶解し、0 に冷却した。この溶液に、メタ-クロロペル安息香酸 (388mg, 1.26mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌を続けた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール勾配を用いるシリカゲルで精製した。 50

所望の化合物を白色固体として得た (146 mg、69%)。

MS (APCI+) m/z 168 (MH⁺)。

【0206】

(d) 酢酸 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イルメチルエステル

N-オキシド (18c) (146 mg、0.874 mmol) を無水酢酸 (5 mL) 中に溶解した。溶液を 10 時間加熱還流し、この後、揮発性物質を除去した。所望の生成物を得、これをさらに精製することなしに用いた。

【0207】

(e) (2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-メタノール 10

エステル (18d) (182 mg、0.87 mmol) を、テトラヒドロフランおよび水の混合物 (1:1、4 mL) 中に溶解し、水酸化ナトリウム (70 mg、1.74 mmol) で処理した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌し、この後、溶媒を減圧下で除去した。この方法で得られた生成物をさらに精製することなしに用いた。

【0208】

(f) 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボアルデヒド

アルコール (18e) (145 mg、0.87 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解し、二酸化マンガン (151 mg、1.74 mmol) で処理した。得られたスラリーを室温で攪拌し、5 時間後、さらに二酸化マンガン (151 mg、1.74 mmol) を加えた。スラリーをさらに 10 時間攪拌し、ついで、セライトを通して濾過し、減圧下で揮発性物質を除去した。残渣をシリカゲルで精製して、所望の生成物 (95 mg、66%) を得た。 20

MS (APCI+) m/z 166 (MH⁺)。

【0209】

(g) 標題化合物

アミン (1e) (260 mg、0.864 mmol) およびカルボキシアルデヒド (18f) (95 mg、0.576 mmol) から、実施例 (4d) の方法により調製して、所望の化合物の遊離塩基を無色の固体として得た (220 mg、85%)。 30

H (CDCl₃, 250MHz), 9.48 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.24 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.45 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.13 (3H, s), 3.99 (2H, s), 2.76 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.20-2.15 (4H, m), 1.74-1.51 (4H, m)。

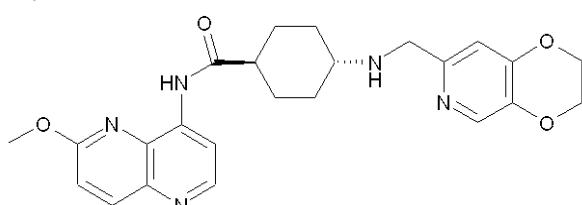
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 450 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0210】

実施例 19 Trans-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]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドシュウ酸塩 40

【化30】



(a) 4,5-ジヒドロキシ-ピリジン-2-カルボン酸エチルエーテル

4,5-ジヒドロキシ-ピリジン-2-カルボン酸 (844 mg、5.45 mmol) をエタノール (20 mL) 中に溶解した。塩化水素ガスを、氷浴で冷却した混合物に 5 分 50

間通気した。ついで、溶液を2時間加熱還流した。この方法をさらに2回繰り返し、ついで、混合物を24時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、水(5mL)を加えた。また、これを減圧下で除去した。所望の生成物の塩酸塩をこの方法で生成し、さらに精製することなしに用いた。

MS (APCI+) m/z 184 (MH⁺)。

【0211】

(b) 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボン酸エチルエーテル

エステル(19a)(540mg、2.95mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド中に溶解し、炭酸カリウム(1.22g、8.85mmol)を加えた。混合物を激しく攪拌してスラリーとし、1,2-ジブロモエタン(0.51mL、5.90mmol)を加えた。反応物を70℃に10時間加熱し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を褐色固体として得た(284mg、46%)。

MS (APCI+) m/z 210 (MH⁺)。

【0212】

(c) (2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-メタノール

ピリジルジオキシン(19b)(284mg、1.36mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)中に溶解し、-30℃に冷却した。水素化リチウムアルミニウム(1M、2.72mL、2.72mmol)の溶液を滴下した。溶液を、2時間にわたって室温まで加温し、この後、反応を水(2mL)を添加することによりクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、酢酸エチル/クロロホルム(2×200mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、メタノールおよびジクロロメタン溶媒の勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物を無色の油として得た(98mg、43%)。

MS (APCI+) m/z 168 (MH⁺)。

【0213】

(d) 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

アルコール(19c)(98mg、0.587mmol)をジクロロメタン(10mL)中に溶解し、二酸化マンガン(152mg、1.76mmol)を加えた。スラリーを室温で3時間攪拌し、ついで、さらに二酸化マンガン(152mg、1.76mmol)を加えた。さらに室温で10時間攪拌した後、酸化剤をセライトを通して濾過することにより除去し、溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物を得、さらに精製することなしに用いた。

MS (APCI+) m/z 166 (MH⁺)。

【0214】

(e) 標題化合物

アミン(1e)(176mg、0.587mmol)およびアルデヒド(19f)(65mg、0.392mmol)から、実施例(4d)の方法により、所望の化合物の遊離塩基を無色の固体として得た(120mg、68%)。

H (CDCl₃, 250MHz), 9.47 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.16 (1H, d), 6.87 (1H, s), 4.40-4.30 (4H, m), 4.13 (3H, s), 4.04 (2H, s), 2.77 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.30-2.06 (4H, m), 1.69-1.57 (4H, m)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 450 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0215】

実施例20 Trans-4-[(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-

10

20

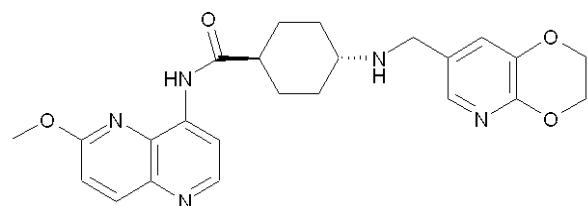
30

40

50

- b] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドシュウ酸塩

【化 3 1】



(a) 5 - ブロモ - ピリジン - 2 , 3 - ジオール

Dallacker, F; Fechter, P; Mues, V Journal Z. Naturforsch, 1979, 34b, 1729-1736
の方法に従って、2-フルアルデヒドからこの化合物を調製した。

MS (APCI+) m/z 190 / 192 (MH+).

(0 2 1 6)

(b) 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジンジオール(20a)(13.50g、71.43mmol)を、実施例(19b)と同様の方法で処理して、所望の化合物を褐色油性固体として得た(1.14g、7%)。

MS (APCI⁺) m/z 216/218 (MH⁺).

(0 2 1 7)

(c) 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-カルボン酸ブチルエステル

臭化物 (20b) を、室温でブタノール中に懸濁し、一酸化炭素ガス流で10分間脱気した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]アンデク-7-エン (0.50mL, 3.38mmol)、二塩化パラジウム (30mg, 0.169mmol) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (139mg, 0.338mmol) を加えた。混合物を、一酸化炭素雰囲気下、100 で 12 時間加熱した。ついで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (2 × 100mL) および水 (20mL) 間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で再び除去し、残渣を、酢酸エチルおよびヘキサン溶媒の勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の生成物を無色の油として得た (0.436g, 54%)。

MS (APCI +) m/z 238 (MH +).

[0 2 1 8]

(d) (2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - メタノール

エステル(20c)をテトラヒドロフラン(10mL)中に溶解した。溶液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン(1M、3.68mL、3.68mmol)中の水素化リチウムアルミニウムの溶液に加えた。反応物を0℃で1時間攪拌し、ついで、水(2mL)を添加することによりクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(3×100mL)および水(20mL)間で分配した。有機相を合し、濃縮して、所望の化合物を得、さらに精製することなしに用いた(320mg)。

MS (APCI+) m/z 168 (MH+).

〔 0 2 1 9 〕

(e) 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-カルボアルデヒド

アルコール(20d)を、実施例(19d)で用いた方法にしたがってアルデヒドに変換した。所望の化合物を無色の油として得た(28.2mg、89%)。

MS (APCI +) m/z 166 (MH +).

[0 2 2 0]

(f) 標題化合物

アミン (1 e) (2.52 mg, 0.836 mmol) およびアルデヒド (2.0 e) (1

3.8 mg、0.836 mmol) から、実施例(4d)の方法により調製し、所望の化合物の遊離塩基を無色の固体として得た(1.95 mg、52%)。

¹H (CDCl₃, 250MHz), 9.50 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.50 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.13 (3H, s), 3.84 (2H, s), 2.73 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.20-2.10 (4H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.55-1.40 (2H, m)。

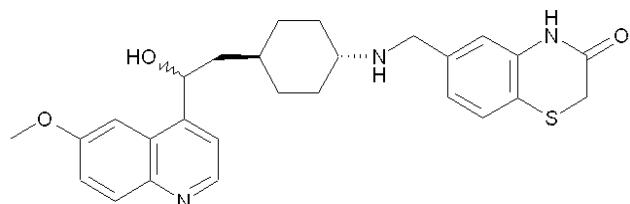
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 450 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0221】

実施例21 *Trans*-6-({4-[2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エチル]-シクロヘキシルアミノ}-メチル)-4-H-ベンゾ[1、4]チアジン-3-オンシュウ酸塩

【化32】



(a) 2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル)-3-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル

(4-Tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステル(1.00 g、3.69 mmol)を、テトラヒドロフラン(20 mL)中に溶解し、-78℃に冷却した。溶液に、テトラヒドロフラン(1M、11.0 mL、11.0 mmol)中の、リチウムヘキサメチルジシラジドを滴下した。反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、ついで、6-メトキシ-キノリン-4-カルボン酸メチルエステル(1.60 g、7.38 mmol)を、テトラヒドロフラン(10 mL)中の溶液として加えた。混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。反応を水(2 mL)を添加することによりクエンチし、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(2×100 mL)および水(20 mL)間で分配した。水相のpHを10に調節して、有機相に抽出される物質を最大限にした。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発性物質を吸引して除去した。得られた残渣を、酢酸エチルおよびヘキサン溶媒の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油として得た(1.90 mg、12%)。

MS (APCI+) m/z 457 (MH⁺)。

【0222】

(b) 2-(4-アミノ-シクロヘキシル)-1-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エタノン塩酸塩

ケトン(21a)(1.90 mg、0.42 mmol)を、塩酸溶液(5M、10 mL)中に溶解した。溶液をアルゴン雰囲気下で5時間還流し、ついで、揮発性物質を減圧下で除去した。所望の生成物を塩酸塩として得た(1.54 mg)。

MS (APCI+) m/z 299 (MH⁺)。

【0223】

(c) {4-[2-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-シクロヘキシル}-カルボン酸tert-ブチルエステル

アミン塩酸塩(21b)(2.77 g、8.28 mmol)をジクロロメタン(20 mL)中に溶解し、ついで、トリエチルアミン(3.46 mL、24.84 mmol)を加えた。ジ-tertブチルジカルボネート(1.80 g、8.28 mmol)を溶液に加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルで精製した。

10

20

30

40

50

所望の生成物を無色の油として得た。

MS (APCI+) m/z 399 (MH⁺)。

【0224】

(d) {4-[2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エチル]-シクロヘキシリル}-カルボン酸tert-ブチルエステル

ケトン(21c) (862mg、2.17mmol)をイソプロパノール(10mL)中に溶解し、溶液を0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム(125mg、3.25mmol)を加え、得られたスラリーを0℃で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(2×100mL)および水(20mL)間で分配した。有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。所望の化合物を得、これをさらに精製することなしに用いた。

MS (APCI+) m/z 401 (MH⁺)。

【0225】

(e) 標題化合物

アルコール(21d)をジクロロメタン中に溶解し、0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸で処理した。溶液を室温で3時間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水酸化ナトリウム水溶液(1M、10mL)で処理し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム(10mL)およびメタノール(5mL)中に溶解し、アルデヒド(4c) (170mg; 0.825mmol)を加え、混合物を3℃のモレキュラーシーブ(2g)と12時間加熱還流した。ついで、スラリーを冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(525mg、2.48mmol)を加えた。これを室温で48時間攪拌した。スラリーをセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を白色固体として得た(226mg、57%)。

H (CD₃OD, 250MHz), 8.66 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.44-7.33 (3H, m), 7.13 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 5.50 (1H, m), 4.18 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.14-3.09 (1H, m), 2.36-2.19 (3H, m), 1.91-1.65 (4H, m), 1.55-1.40 (2H, m), 1.25-1.05 (2H, m)。

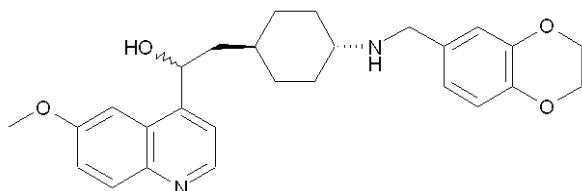
MS (APCI+) m/z 478 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0226】

実施例22 Trans-2-{4-[[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)メチル]-アミノ]-シクロヘキシリル}-1-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エタノールシュウ酸塩

【化33】



(a) 2-{4-[[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)メチル]-アミノ]-シクロヘキシリル}-1-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エタノン

アミン塩酸塩(21b) (233mg、0.697mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(5mL)中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム(289mg、2.09mmol)、ついで、メシラート(5b) (256mg、1.045mmol)を加えた。混合物を室温で10時間攪拌し、ついで、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、メタノールおよびジクロロメタン溶媒の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を無色の油として出た(42mg、14%)。

M S (A P C I +) m / z 4 4 7 (M H +) 。

【 0 2 2 7 】

(b) 標題化合物

ケトン (2 2 a) をイソプロパノール (1 m L) 中に溶解し、 0 に冷却した。溶液を水素化ホウ素ナトリウム (7 m g 、 0 . 1 6 8 m m o l) で処理した。室温で 1 0 時間攪拌し続け、ついで、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルで精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た (2 5 m g 、 5 0 %) 。

H (CDCl₃ , 250MHz) , 8.71 (1H, d) , 8.01 (1H, d) , 7.55 (1H, d) , 7.36 (1H, dd) , 7.15 (1H, d) , 6.76 (3H, m) , 5.42 (1H, dd) , 4.22 (4H, s) , 3.92 (3H, s) , 3.69 (2H, s) , 2.59-2.50 (2H, m) , 2.21-2.08 (1H, m) , 2.08-1.95 (2H, m) , 1.85-1.60 (4H, m) , 1.35-1.20 (2H, m) , 1.17-1.00 (2H, m) 。 10

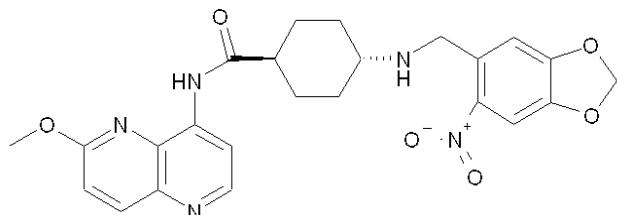
M S (A P C I +) m / z 4 4 9 (M H +) 。

シュウ酸塩を実施例 1 の方法に従って調製した。

【 0 2 2 8 】

実施例 2 3 Trans - 4 - [(6 - ニトロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドシュウ酸塩

【 化 3 4 】



クロロホルム / メタノール (2 m l / 1 m l) 中のアミン (1 e) (0 . 3 g 、 1 m m o l) および 6 - ニトロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボアルデヒド (0 . 2 1 g 、 1 . 1 m m o l) の溶液を 1 時間攪拌した。得られた沈殿 (イミン) をさらにメタノール (3 m l) を添加することにより溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (8 0 m g 、 2 . 2 m m o l) で処理した。 1 時間後、混合物をクロロホルムおよび水間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて油を得た (0 . 4 g) 。メタノール - 酢酸エチル勾配で溶出するシリカのクロマトグラフィーに付して標題化合物の遊離塩基 (0 . 1 6 g 、 3 3 %) を得た。 30

H (CDCl₃ , 250MHz) , 9.50 (1H, bs) , 8.70 (1H, d) , 8.55 (1H, d) , 8.20 (1H, d) , 7.50 (1H, d) , 7.15 (1H, d) , 7.10 (1H, s) , 6.10 (2H, s) , 4.15 (3H, s) , 4.00 (2H, s) , 2.65-2.60 (1H, m) , 2.40-2.35 (1H, m) , 2.20-2.10 (4H, m) , 1.80-1.60 (2H, m) , 1.30-1.20 (2H, m) 。

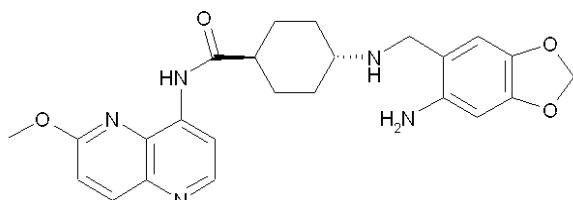
M S (+ v e イオン電子スプレー) m / z 4 8 0 (M H +) 。

これを実施例 1 の方法に従ってシュウ酸塩に変換した。

【 0 2 2 9 】

実施例 2 4 Trans - 4 - [(6 - アミノ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドニシュウ酸塩

【 化 3 5 】



20

30

40

50

ニトロ化合物(23a)(100mg、0.223mmol)から、10%の炭素担持パラジウム金属(20mg)の存在下で水素化することにより調製した。5時間後、触媒をセライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノールおよびジクロロメタン溶媒の勾配を用いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物の遊離塩基を無色の油として得た(56mg、60%)。

H (CDCl₃, 250MHz), 9.50 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.59 (1H, s), 6.29 (1H, d), 5.86 (2H, s), 4.12 (3H, m), 3.78 (2H, s), 2.60 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.21-2.15 (4H, m), 1.75-1.61 (2H, m), 1.32-1.26 (2H, m)。

MS (APCI+) m/z 450 (MH⁺)。

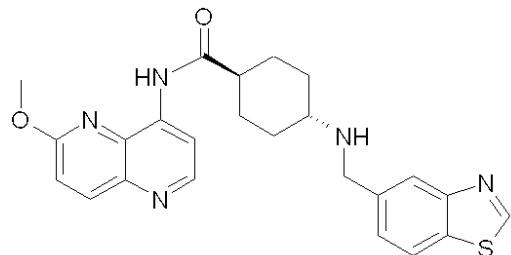
10

ニシュウ酸塩を実施例1の方法と類似の方法により調製した。

【0230】

実施例25 Trans-4-[[(ベンゾチアゾール-5-イルメチル)-アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)アミドニシュウ酸塩

【化36】



20

(a) ベンゾチアゾール-5-イルカルボン酸

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸(22g、0.11mol)を水中に懸濁させ、水酸化ナトリウム(4.33g、0.11mol)および硫化ナトリウム水和物(32g)を加え、混合物を24時間加熱還流した。5Mの塩酸で酸性化した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。この反応からの生成物(1g、5.9mmol)をフマル酸中に溶解し、亜鉛(0.1g)の存在下6時間加熱還流した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。テトラヒドロフランおよび酢酸エチル(1:1)で抽出して、淡黄色固体(0.48g)を得、メタノールジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルで精製した。

30

【0231】

(b) ベンゾチアゾール-5-イルカルボアルデヒド。

カルボン酸23(b)から、4(b)および(c)の方法により標題化合物を調製した。

H (CDCl₃, 250 MHz), 10.17 (1H, d), 9.14 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.00 (1H, dd)

40

【0232】

(c) 標題化合物

アミン(1e)(0.20g、0.66mmol)およびベンゾチアゾール-5-イルカルボアルデヒド(0.11g、0.67mmol)を、メタノール(1mL)およびクロロホルム(4mL)中、3のシーブスの存在下で8時間加熱還流した。ついで、混合物を室温に冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.4g)を加えた。24時間後、さらに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.3g)を加え、さらに0.2gを8時間後に加えた。14時間攪拌した後、混合物をメタノールで希釈し、固体炭酸水素ナトリウムを加えた。0.25時間攪拌した後、混合物を濾過し、蒸発させた。メタノールジクロロメタン混合物で溶出するシリカゲルで精製して、標題化合物の遊離塩基を得た(0.143g、48%)。

50

H (CDCl₃, 250 MHz), 9.45 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.58-8.39 (2H, m), 8.26 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 4.20-4.07 (2H, m), 4.13 (3H, s), 2.95-2.80 (1H, m), 2.53-2.37 (1H, m), 2.33-2.00 (4H, m), 1.72-1.49 (4H, m)。

MS (APCI+) m/z 448 (MH⁺)。

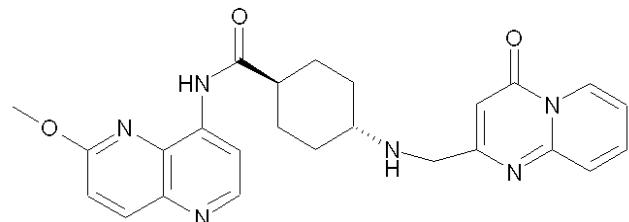
シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0233】

実施例26 Trans-4-[(4-オキソ-4Hピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドシュウ酸塩

10

【化37】



N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中のアミン(1e)(0.5g, 1.7mmol)および2-クロロメチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(0.32g, 1.7mmol)(W. BoehmeおよびK. Heinrich, Arch Pharm, 1977, 310, 26の方法により調製)および炭酸カリウム(0.25g, 1.8mmol)の混合物を、40で16時間加熱した。混合物を酢酸エチルおよび水間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させた。メタノール-酢酸エチル勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、標題化合物の遊離塩基を油として得た(0.17g, 22%)。

H (CDCl₃, 250MHz), 9.50 (1H, bs), 9.00 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.70 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.20-7.10 (2H, m), 6.55 (1H, s), 4.10 (3H, s), 3.90 (2H, s), 2.65-2.60 (1H, m), 2.40-2.35 (1H, m), 2.20-2.10 (4H, m), 1.80-1.60 (2H, m), 1.30-1.20 (2H, m)。

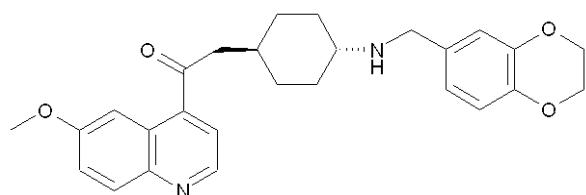
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 459 (MH⁺)。

これを実施例1の方法に従ってシュウ酸塩に変換した。

【0234】

実施例27 Trans-2-{4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシリル}-1-(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エタノンシュウ酸塩

【化38】



アミン塩酸塩(21b)(233mg, 0.697mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中に溶解した。これに炭酸カリウム(289mg, 2.09mmol)およびメシラート(5b)(256mg, 1.045mmol)を加えた。得られたスラリーを室温で48時間攪拌し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノール溶媒の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を無色の油として得た(42mg, 14%)。

H (CDCl₃, 250MHz), 8.85 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 6.87-6.82 (3H, m), 4.23 (4H, s), 3.92 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.91

40

50

(2H, d), 2.57-2.48 (1H, m), 2.04-2.01 (2H, m), 1.91-1.86 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m), 1.15-1.01 (2H, m)。

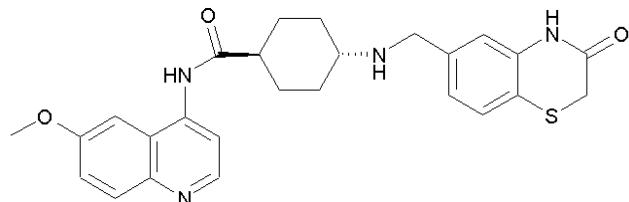
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 447 (MH⁺)。

これを実施例 1 の方法に従ってショウ酸塩に変換した。

【0235】

実施例 28 Trans-4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミド

【化39】



10

アミン (11c) (389 mg, 1.295 mmol) およびアルデヒド (4c) (250 mg, 1.295 mmol) を、メタノール (1 mL) およびクロロホルム (4 mL) 中、3 のシーブスの存在下で 8 時間加熱還流した。ついで、混合物を室温に冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.83 g) を加えた。24 時間後、さらに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.55 g) を加えた。48 時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。メタノールジクロロメタン混合物を用いるシリカゲルにより精製して、標題化合物の遊離塩基を白色固体として得た (311 mg, 56%)。

¹H (d⁶-DMSO, 250MHz), 9.98 (1H, s), 8.62 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.00 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.79 (2H, m), 3.45 (2H, s), 2.69 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.09-1.90 (4H, m), 1.56-1.49 (2H, m), 1.37-1.23 (2H, m)。

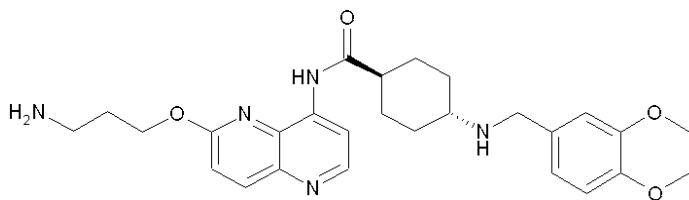
MS (APCI+) m/z 477 (MH⁺)。

【0236】

実施例 29 Trans-4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 [6-(3-アミノ-プロポキシ)-[1,5]ナフチリジン-4-イル]-アミドジオキサレート

20

【化40】



(a) 8-アミノ-1-H-[1,5]ナフチリジン-2-オン臭化水素酸塩

濃塩酸 (35 mL) 中のアミン (1c) (4.20 g, 24 mmol) の溶液を 120 で 2 時間加熱した。混合物を 2 時間冷蔵庫中に置き、ついで、濾過し、少量の氷水、ついで、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下で乾燥して、生成物を白色固体として得た (6.1 g, 100%)。

40

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 162 (MH⁺)。

【0237】

(b) [3-(8-アミノ-[1,5]ナフチリジン-2-イルオキシ)-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の塩酸塩 (29a) (1.2 g, 5 mmol) の懸濁液を、40 で、炭酸カリウム (2.1 g, 15 mmol) で処理し、0.25 時間後、N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (3-プロモ-プロピル) -

50

カルバミン酸ベンジルエステル (2 g、7.4 mmol) を加えた。混合物を40で4時間加熱し、ついで、蒸発させて乾燥した。残渣を酢酸エチルおよび希塩化ナトリウム水溶液間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて褐色油 (2.2 g) を得た。これをメタノール/酢酸エチル勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、透明油として生成物を得た (1.0 g、57%)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 353 (MH⁺)。

【0238】

(c) {4-[6-[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロポキシ]-[1,5]ナフチリジン-4-イルカルバモイル]-シクロヘキシリル}-カルボン酸tert-ブチルエステル

N,N'-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中のtrans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (0.7 g、2.8 mmol) およびトリエチルアミン (0.43 mL、0.3 g、3.1 mmol) の溶液を、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.1 g、2.84 mmol) で処理した。0.5時間後、N,N'-ジメチルホルムアミド (7 mL) 中のアミン (29b) (1.0 g、2.84 mmol) を加え、混合物を60に22時間加熱した。混合物を蒸発させて、残渣を酢酸エチルおよび希塩化ナトリウム水溶液間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて褐色油 (2.1 g) を得た。これをメタノール/酢酸エチル勾配で溶出するシリカのクロマトグラフィーに付して透明油として生成物を得た (0.9、55%)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 578 (MH⁺)。

【0239】

(d) [3-(8-{[1-(4-アミノ-シクロヘキシリル)-メタノイル]-アミノ}-[1,5]ナフチリジン-2-イルオキシ)-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステル

トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (5 mL / 5 mL) 中の (29c) (0.3 g、0.52 mmol) の溶液を、室温に0.25時間維持し、ついで、蒸発させて乾燥した。残渣を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させた。メタノール/酢酸エチル勾配で溶出するシリカのクロマトグラフィーに付して油 (0.15 g、60%) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 478 (MH⁺)。

【0240】

(e) (3-{8-[[(1-{4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシリル}-メタノイル)-アミノ]-[1,5]ナフチリジン-2-イルオキシ}-プロピル)-カルバミン酸ベンジルエステル

メタノール/ジクロロメタン (0.3 mL / 2.7 mL) 中の (29d) (0.15 g、0.3 mmol) および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 (82 mg、0.5 mmol) の溶液を、新たに活性化した3のモレキュラーシーブで処理し、アルゴン雰囲気下で2時間加熱還流した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.21 g、1 mol) を加え、混合物を40で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて、褐色油を得た。メタノール/酢酸エチル勾配で溶出するシリカのクロマトグラフィーに付して油 (105 mg、54%) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 626 (MH⁺)。

【0241】

(f) 標題化合物

エタノール (10 mL) 中の (29e) (100 mg、0.17 mmol) の溶液を、10%の炭素担持パラジウム (水を含む50%の分散液、60 mg) で処理し、2時間水素化した。さらに10%の炭素担持パラジウム (100 mg) を加え、混合物を2時間水素化した。濾過し、蒸発させて、生成物の遊離塩基を白色固体として得た (75 mg、9

10

20

30

40

50

0 %)。

H (CD_3OD , 250MHz), 8.65(1H, d), 8.55 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.00-6.80 (3H, m), 4.75 (2H, t), 4.25 (4H, s), 3.90 (2H, s), 3.20 (2H, t), 2.90-2.70 (2H, m), 2.40-2.10 (7H, m), 1.80-1.40 (3H, m)。

MS (APCI+) m/z 492 (MH^+)。

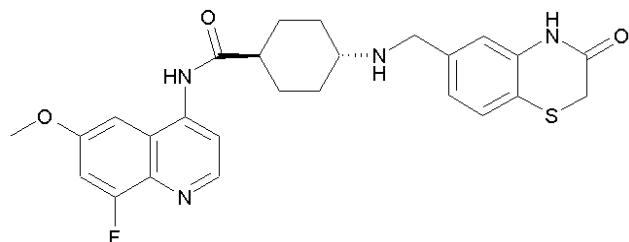
シュウ酸塩 (90 mg) を実施例1の方法により調製した。

【0242】

実施例30 *Trans*-4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドオキサレート

10

【化41】



アミン (10e) (225 mg, 0.710 mmol) を、アルデヒド (4c) (137 mg, 0.710 mmol) と、実施例4dの方法に従って反応させた。所望の化合物の遊離塩基を白色固体として得た (74 mg, 21%)。

20

H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 250MHz), 8.64 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.47 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 6.98-6.95 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.69 (2H, m), 3.43 (2H, s), 2.68 (1H, m), 2.49 (1H, m), 1.98-1.90 (4H, m), 1.50-1.46 (2H, m), 1.15-1.00 (2H, m)。

MS (APCI+) m/z 495 (MH^+)。

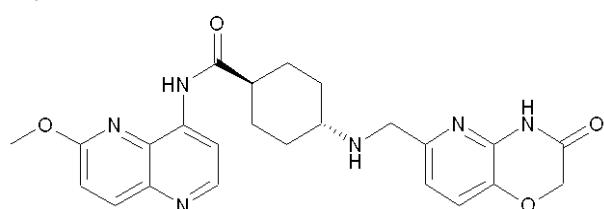
シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0243】

実施例31 *Trans*-4-[(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]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドオキサレート

30

【化42】



(a) 6-メチル-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンジメチルスルホキシド (60 ml) 中の 2-アミノ-6-メチル-ピリジン-3-オール (5.7 g, 46 mmol) (J. Kaminskiら, [J. Med. Chem., 30 (11), 2031 (1987)) の方法に従って、6-メチル-2-ニトロ-ピリジン-3-オールを還元することにより調製した) の溶液を、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (44 mmol) で処理した。0.25 時間後、クロロ酢酸メチル (4 mL, 5 g, 46 mmol) を加え、混合物を 100 で 3.5 時間加熱した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、ついで、ジクロロメタンおよび水間で分配した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させ、残渣を、ジクロロメタン中の 0~20% の酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーに付し、白色結晶性固体として生成物を得た (4.7 g, 62%)。

40

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 165 (MH^+)。

【0244】

50

(b) 6-メチル-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンN-オキシド

ジクロロメタン(100mL)中の(31a)(4.58g, 28mmol)の溶液を、0で、ジクロロメタン(100mL)中のメタ-クロロペル安息香酸(8.75g, 純度約55%、約28mmol)の溶液で処理した。1時間後、さらにメタ-クロロペル安息香酸(1.7g)を加えた。さらに2時間後、混合物をシリカゲルのカラムに直接充填した。水性アンモニア：メタノール：酢酸エチル(3:27:70)の溶媒混合物で溶出するクロマトグラフィーに付して、白色結晶性固体として生成物を得た(3.5g, 70%)。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 181(MH⁺)。

10

【0245】

(c) 酢酸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-イルメチルエステル

無水酢酸(20mL)中の(31b)(3.0g)の溶液を、塩化アセチル(0.14mL)で処理し、一晩加熱還流した。混合物を蒸発させて乾燥し、残渣を酢酸エチルおよび半飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。酢酸エチル抽出物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン中の0~10%の酢酸エチルの勾配で溶出するクロマトグラフィーに付して油を得た(1.0g)。この物質を分析することにより、生成物と出発物質(31b)の2:1の混合物であることが示され、これは所望の化合物(31c)の収率が19%であることと等価である。

20

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 223(MH⁺)。

【0246】

(d) 6-ヒドロキシメチル-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

水/ジオキサン(17mL/30mL)中の純粋でない(31c)(1.0g, 3.5mmolと等価)および水酸化ナトリウム(3.5mmol)の溶液を、室温で3日間攪拌した。シリカゲルを加え、溶媒を除去した。ジクロロメタン中の0~100%の酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーに付して、白色泡沫体として生成物(0.2g, 32%)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 181(MH⁺)。

30

【0247】

(e) 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-カルボキシアルデヒド

クロロホルム/ジオキサン/テトラヒドロフラン(10mL/10mL/5mL)中の(31d)(0.20g, 1.1mmol)の溶液を、二酸化マンガン(1.5g)と、40に2時間加熱した。濾過し、蒸発させて、生成物を白色固体として得た(0.14g, 70%)。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 179(MH⁺)。

【0248】

(f) 標題化合物

40

クロロホルム/メタノール(3mL/0.5mL)中のアミン(1e)(210mg, 0.7mmol)、アルデヒド(31e)(0.14g, 0.78mmol)および3のモレキュラーシープの混合物を、5時間加熱還流し、ついで、40で安定化させた。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.25g, 1.2mmol)を加え、混合物を40で0.5時間攪拌した。水(2mL)を加え、得られた白色固体を濾過により単離した。この固体を、酢酸エチルおよび半飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。酢酸エチル抽出物を乾燥し、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(140mg, 43%)。

H(d6-DMSO, 250MHz): 8.65(1H, d), 8.35 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.00 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.08 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.60 (1H, m), 2.37 (1H,

50

m), 1.90 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.20 (2H, m)。

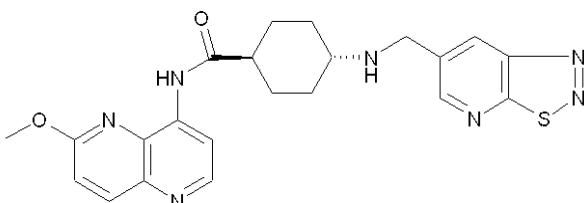
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 463 (MH⁺)。

遊離塩基を、実施例1の方法によりシュウ酸塩 (170mg) に変換した。

【0249】

実施例32 Trans-4-[([1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドオキサレート

【化43】



10

【0250】

(a) [1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

アミン(16a) (1.3g)を、0.5Mの塩酸(200mL)中に溶解し、-3に冷却した。水(3mL)中の硝酸ナトリウムの溶液(487mg)を、10分間で滴下し、混合物を2時間攪拌し、ついで、固体生成物を回収し、シリカゲルのクロマトグラフィー(クロロホルム)に付して固体(0.90g)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 196 (MH⁺)

【0251】

(b) [1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-カルボン酸

エステル(32a) (0.94g)を、テトラヒドロフラン中の水性水酸化ナトリウムで、実施例(4a)の方法により加水分解して固体を得た(0.84g)。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 180 (M-H⁻)。

【0252】

(c) [1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル-メタノール

カルボン酸(32b) (0.82g)を、クロロギ酸イソブチルおよび水素化ホウ素ナトリウムと、実施例(4b)の方法により反応させ、シリカゲルのクロマトグラフィー(クロロホルム)に付した後、半固体(0.12g)を得た。

30

【0253】

(d) [1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド

アルコール(32c) (0.10g)を、二酸化マンガンで、実施例(4c)の方法により酸化して、固体(51mg)を得た。

MS (メタノール中、+veイオン電子スプレー) m/z 198 (MH⁺メタノールに関する付加)

【0254】

(e) 標題化合物

アミン(1e) (102mg)およびカルボキシアルデヒド(32d) (51mg)から、実施例(4d)の方法により調製して(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムで、そのイミンの混合物をゆっくりと還元し、生成物を過剰のアセトキシボロヒドリドナトリウムで、72時間再び処理した)、所望の化合物の遊離塩基を無色の固体として得た(44mg)。

H (CDCl₃ 250MHz), 9.50 (1H, br.s) 8.95 (1H, d), 8.89 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.16 (2H, s), 4.11 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.45-2.15 (5H, m), 1.70 (2H, m), 1.35 (2H, m)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 450 (MH⁺)。

40

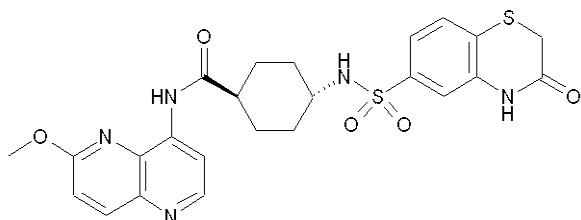
50

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0255】

実施例 33 *Trans* - 4 - (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - スルホニルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド

【化 44】



10

【0256】

(a) 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - スルホニルクロライド

粉末 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン (7 . 0 g) を、氷で冷却したクロロスルホン酸 (15 mL) に注意深く滴下 (20 分にわたって) した。1 時間後、青色溶液を室温に加温し、45 度で 2 時間加熱し、冷却し、氷に注いだ。固体を回収し、水およびヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体 (7 . 0 g) を得た。

【0257】

(b) 標題化合物

ジクロロメタン (20 mL) 中のアミン (1e) (0 . 20 g, 0 . 66 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (0 . 23 mL, 1 . 7 mmol) で処理し、ついで、塩化スルホニル (33a) (0 . 28 g, 1 mmol) を加えた。1 日後、この混合物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた固体を、沸騰したメタノールから再結晶して、標題化合物を白色固体として得た (7 mg, 2 %)。

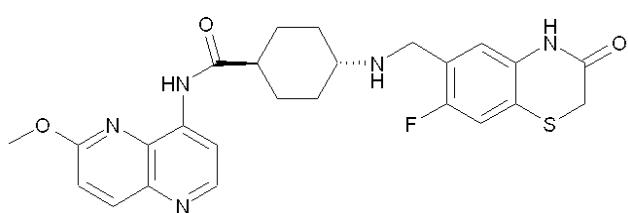
H (d6-DMSO, 250MHz): 10.85 (1H, bs), 9.70 (1H, bs), 8.62 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.45-7.30 (2H, m), 7.25 (1H, d), 4.10 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.95 (1H, m), 2.60 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.50 -1.20 (4H, m)

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 528 (MH+)。

【0258】

実施例 34 *Trans* - 4 - [(7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドシュウ酸塩

【化 45】



30

(a) 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸エチルエーテル

2 , 4 - ジフルオロ安息香酸エチルエーテル (5 . 33 g) を 0 度に冷却し、濃硫酸 (3 . 5 mL) 、ついで、発煙硝酸 (3 . 5 mL) で処理した。混合物を 2 時間 0 度で攪拌し、ついで、ジクロロメタン (2 x 50 mL) および水 (25 mL) 間で分配した。有機相を水 (25 mL) で逆抽出し、ついで、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。所望の化合物を白色固体 (5 . 00 g) として得、これをさらに精製することなしに用了いた。

【0259】

40

50

(b) 2-フルオロ-4-メトキシカルボニルメチルスルファニル-5-ニトロ-安息香酸エチルエーテル

エステル(34a)(2.82g、12.21mmol)をジクロロメタン(50mL)中に溶解し、トリエチルアミン(2.04mL、14.65mmol)を加えた。混合物を0℃に冷却し、メチルチオグリコレート(0.98mL、10.98mmol)を滴下した。0℃で3時間攪拌し続け、その後、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチルおよびヘキサン溶媒の勾配で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を黄色固体として得た(2.05g)。

【0260】

(c) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボン酸エチルエーテル 10

実施例(13b)と同様の方法を用いて、ニトロ化合物(34b)をイオン媒介還元的環化することにより調製した。所望の化合物を白色固体として得た(1.02g)。

【0261】

(d) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボン酸

エチルエーテル(34c)を、実施例(4a)の方法を用いて加水分解することにより調製して白色固体(1.00g)を得た。

【0262】

(e) 7-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オノン 20

混合酸無水物(34d)を、実施例(4b)の方法に従って還元して調製してアルコール(0.93g)を得た。

m/z (APCI+) 214 (MH⁺)。

【0263】

(f) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド

実施例(4c)の方法に従って、アルコール(34e)を二酸化マンガンで酸化して、アルデヒド(1.00g)を得た。

【0264】 30

(g) 標題化合物

実施例(4d)と同様の方法で、アミン(1e)をアルデヒド(34f)で還元アルキル化した。シリカゲルで精製した後、所望の化合物の遊離塩基(30mg)を得た。

シュウ酸塩を実施例1と同様の方法により生成した。

MS (APCI+) m/z 496 (MH⁺)

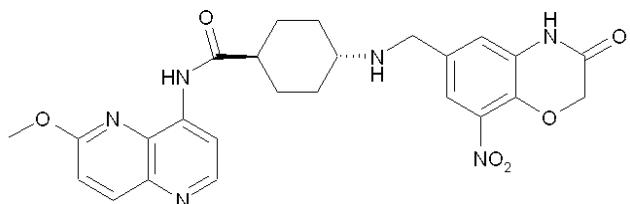
H (d6-DMSO, 250MHz) 10.60 (1H, bs), 9.76 (1H, bs), 8.67 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.26 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.22 (1H, bm), 7.11 (1H, d), 4.14 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.30 (2H, s), 2.70 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.05 (4H, m), 1.51 (2H, m), 1.10 (2H, m)。

m/z (APCI+) 496 (MH⁺)。 40

【0265】

実施例35 Trans-4-[(8-ニトロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ)-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドオキサレート

【化46】



(a) 8 - ニトロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシアルデヒド

カルボキシアルデヒド (8b) (0.18 g, 1.0 mmol) を攪拌し、氷で冷却し、発煙硝酸 (0.1 mL) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、ついで、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブライൻで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (0~1% のジクロロメタン中のメタノール) に付して固体 (0.16 g, 71%) を得た。

【0266】

(b) 標題化合物

メタノール (2 mL) およびクロロホルム (8 mL) 中のアミン (1e) (0.30 g 1.0 mmol) およびアルデヒド (35a) の溶液を、56 で7時間、3 のモレキュラーシーブと攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.04 g) を加え、混合物を室温で7日間、ついで、56 で7日間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、固体重炭酸ナトリウムを加えた。15分間攪拌した後、混合物を蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー (2~10% のジクロロメタン中のメタノール) に付した。かくして、イミンおよびアミンの混合物 (0.103 g) を得、メタノール (2 mL) およびクロロホルム (5 mL) 中に溶解し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.13 g) を加え、混合物を室温で24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 (0.13 g) を加え、24時間攪拌し続けた。混合物を処理し、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー (DCM 中の 2~7.5% のメタノール) に付して、遊離塩基として標題化合物 (0.036 g, 7%) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 507 (MH⁺)

H (CDCl₃, 250MHz), 8.68 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.19 (1H, d), 4.62 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.15 (3H, s), 2.63-2.20 (4H, m), 2.18-2.00 (2H, m), 1.78 (4H, m)。

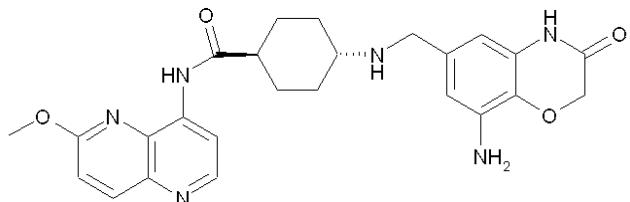
シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

また、標題化合物および4-[(8 - ニトロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - イミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド (0.059 g) の混合物もクロマトグラフィーの間に得た。

【0267】

実施例36 Trans - 4 - [(8 - アミノ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドオキサレート

【化47】



実施例 (35) の化合物および実施例 (35b) から得た 4 - [(8 - ニトロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - イミ

ノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ) - [1、5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド (0.059 g) の混合物をエタノール中に溶解し、10%の炭素担持パラジウムで18時間水素化した。混合物をキーゼルゲル (kieselgühr) を通して濾過し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (5~10%のメタノール / DCM、ついで、0.5~1%のNH₄OHを含有する5~10%のメタノール / ジクロロメタン) に付して、標題化合物を遊離塩基として得た (0.13 g)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 477 (MH⁺)

¹H (CDCl₃ + MeOD, 250MHz), 8.68 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.57 (1H, s), 6.33 (1H, s), 4.52 (2H, s), 4.12 (3H, s), 3.79 (2H, s), 2.61 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.19 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.26 (2H, m)。

10

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0268】

以下の実施例を類似の方法により調製した。

A : 実施例29の方法による

B : 実施例4の方法による

【表1】

実施例	合成法	R ₁	リンカー	塩	R	
					G	A
100	A	6-O(CH ₂) ₃ NH ₂	NHCO	G	ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル	
101	B	6-OMe	NHCO	G	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	
102	B	6-OMe	NHCO	G	5-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	20
103	a	6-OMe	NHCO	G	5-アミノ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	
104	B	6-OMe	NHCO	G	2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-7-イル	30
105	A	6-(OCH ₂) ₃ NH ₂	NHCO	AY	4H-ベンゾ[1, 4]チアジン-3-オン-6-イル	
106	b	6-OMe	NHCO	A	6-[<u>(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]チアジン-4-イル)-酢酸</u>]	
107	c	6-OMe	NHCO	G	6-[<u>(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]チアジン-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステル</u>]	40

【0269】

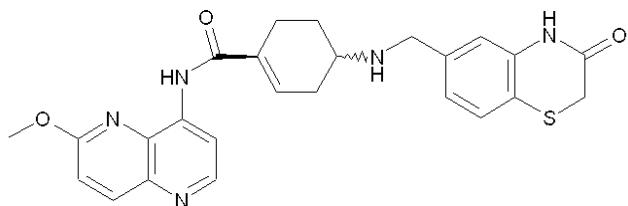
【表2】

108	d	6-OMe	NHCO	G	1, 1, 3-トリオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1 ¹⁶ -ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル	
109	e	6-OMe	NHCO NH c i s型 立体配置	AY	キノキサリン-2-イル	10
110	f	6-OMe	NHCO O t r a n s型立体 配置	遊離塩基	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	
111	g	6-OMe	NHCO O c i s型 立体配置	遊離塩基	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル	20
<p>a. 実施例102から、実施例36の方法に従ってパラジウム/炭素で水素化して調製した。</p> <p>b. 実施例107から、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸と反応させることにより調製した。</p> <p>c. 実施例(4c)をブロモ酢酸tert-ブチルでアルキル化し、ついで、アミン(1c)および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムと、実施例4の方法により反応させて調製した。</p> <p>d. アルコール(4b)から、m-クロロペル安息香酸、ついで、二酸化マンガンで酸化し、カルボキシアルデヒドとアミン(1c)および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを、実施例4の方法により反応させることにより調製した。</p> <p>e. c i s-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-アミノシクロヘキサンおよび6-メトキシ[1, 5]ナフチリジン-4-イソレシアネートを介して調製した。</p> <p>f. t r a n s-4-アミノシクロヘキサノールから、アミノ基をtert-ブチルオキシカルボニル保護し、ついで、ホスゲン、ついで、アンモニアと反応させることによりヒドロキシ基をアミノカルボニルオキシに変換した。ついで、得られたt r a n s-(4-カルバモイルオキシシクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルをトリフレート(1b)と、(300d)のパラジウム触媒法に従ってカップリングさ</p>						

【0270】

実施例150 (R/S)-4-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシ-1-エンカルボン酸(6-メトキシ-[1, 5]ナフチリジン-4-イル)-アミドオキサレート

【化48】



(a) (R/S)-4-tert-butyloxycarbonylaminocrotonyl-1-aminocarboxylic acid

水(30mL)中の水酸化カリウム(25g、446mmol)の溶液を、プロモホルム(25mL)中の4-tert-butyloxycarbonylaminocrotonyl-1-aminocarboxylic acid(13.53g、63.8mmol)およびベンジルトリエチル塩化アンモニウム(0.15g、0.64mmol)の激しく攪拌した溶液に0で滴下した。発熱反応が生じ、内部温度が80~90に達し、ついで、温度が下がった。外部冷却するために、1時間攪拌を続けた。水およびジクロロメタンを加え、相を分離した。水相をジクロロメタンで洗浄し、ついで氷で冷却し、pH4(希塩酸)に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させて酸(7.78g、47%)を得た。

【0271】

(b) (R/S)-4-tert-butyloxycarbonylaminocrotonyl-1-aminocarboxylic acid(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミド

方法A．乾燥ジクロロメタン(20mL)中の酸(150a)(2.58g、10mmol)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.26g、14mmol)を加えた。混合物を室温で7時間攪拌し、ついで蒸発させた。残渣を乾燥DMF(20mL)中に溶解し、6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルアミン(実施例1c)[RN249889-69-8](2.49g、14mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(0.15g)を加え、混合物を100に48時間加熱した。溶媒を蒸発させた後、残渣を酢酸エチルおよび水間で分配した。水相を再び抽出し、合した有機相を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(0~10%のメタノール/ジクロロメタン)に付して純粋でない生成物を得、これを再びクロマトグラフィー(シリカ、1~2%のメタノール/ジクロロメタン)に付してアミド(1.15g、29%)を得た。

【0272】

方法B．乾燥DMF(40mL)中の酸(150a)(5.0g、20.8mmol)の溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(7.98g、21mmol)およびトリエチルアミン(5.88mL、42mmol)を加えた。0.5時間室温で攪拌した後、6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルアミン(実施例1c)(3.64g、20.8mmol)を加え、混合物を50で48時間攪拌した。方法Aのように処理し、シリカゲルのクロマトグラフィー(1~3%のメタノール/ジクロロメタン)に付してアミド(5.73g、69%)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 399(MH⁺)。

【0273】

(c) (R/S)-4-アミノ-シクロヘキシ-1-エンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミド

アミド(150b)(0.83g、2.1mmol)をジクロロメタン(5mL)およびトリフルオロ酢酸(5mL)中に溶解し、溶液を2時間静置して室温にし、ついで、蒸発させた。残渣を少量の重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、40%の水酸化ナトリウムでpH10~11に塩基性化し、10%のメタノール/ジクロロメタン(総量125mL)で完全に抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させてアミン(0.69g、100%)を得た。

10

20

30

40

50

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 299 (MH⁺)。

【0274】

(d) 標題化合物

乾燥クロロホルム (2 mL) およびメタノール (0.2 mL) 中のアミン (150c) (0.10 g, 0.33 mmol) および 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド (実施例4c) (0.064 g, 0.33 mmol) の溶液を、3 のモレキュラーシーブと 15 時間加熱した。冷却した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.35 g, 1.65 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、相を分離した。水相をジクロロメタンで抽出し、合した有機相を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (5~7% のメタノール / ジクロロメタン) に付して標題化合物を遊離塩基として得た (0.08 g, 51%)。 10

H (d₆-DMSO, 400MHz), 10.49 (1H, s), 9.88 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.00-6.97 (2H, m), 6.91 (1H, br s), 4.10 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.42 (2H, s), 2.74 (1H, m), 2.67-2.37 (3H, m), 2.08 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.51 (1H, m)。

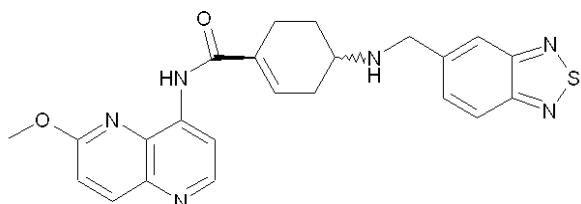
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 476 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0275】

実施例151 (R/S)-4-[(ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル) - アミドオキサレート 20

【化49】



(a) ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキシアルデヒド 30

ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル-メタノール (2a) を、ジクロロメタン中の二酸化マンガンで、実施例 (4c) の方法により酸化して調製した。

【0276】

(b) 標題化合物

乾燥クロロホルム (2 mL) およびメタノール (0.2 mL) 中のアミン (150c) (0.10 g, 0.33 mmol) およびカルボキシアルデヒド (51a) (0.055 g, 0.33 mmol) の溶液を、3 のモレキュラーシーブと 15 時間加熱した。冷却した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.35 g, 1.65 mmol) を加え、混合物を室温で 48 時間攪拌した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (2~5% のメタノール / ジクロロメタン) に付して、標題化合物を遊離塩基として得た (0.079 g, 53%)。 40

H (CDCl₃, 250MHz), 9.37 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.92-8.03 (2H, m), 7.64 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 6.94 (1H, br s), 4.10 (3H, s), 4.08 (2H, s), 3.06-2.91 (1H, m), 2.80-2.39 (2H, m), 2.32-2.07 (2H, m), 1.79-1.45 (3H, m)。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 447 (MH⁺)。

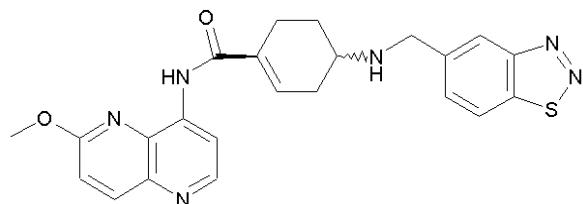
シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0277】

実施例152 (R/S)-4-[(ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル 50

メチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン - 4 - イル) アミドオキサレート

【化50】



(a) ベンゾ [1,2,3] チアジアゾール - 5 - カルボキシアルデヒド 10

ベンゾ [1,2,3] チアジアゾール - 5 - イル - メタノール (6a) を、ジクロロメタン中の二酸化マンガンで、実施例 (4c) の方法により酸化して調製した。

【0278】

(b) 標題化合物

カルボキシアルデヒド (152a) から、実施例 151 (0.75g、47%) の方法により調製した。

H (CDCl₃, 250MHz), 9.85 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 6.94 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 4.09 (3H, s), 3.08-2.94 (1H, m), 2.80-2.43 (2H, m), 2.33-2.08 (2H, m), 1.82-1.53 (3H, m)。 20

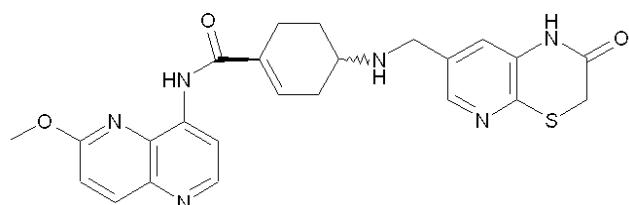
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 447 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0279】

実施例 153 (R/S) - 4 - [(2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2,3 - b] [1,4] チアジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドオキサレート

【化51】



乾燥クロロホルム (2mL) およびメタノール (0.2mL) 中のアミン (150c) (0.10g、0.33mmol) および 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2,3 - b] [1,4] チアジン - 7 - カルボキシアルデヒド (実施例 13e) (0.064g、0.33mmol) の溶液を、3 のモレキュラーシーブと 15 時間加熱した。冷却した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.35g、1.65mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。さらに、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.16g) を加え、一晩攪拌し続けた。混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基化し、相を分離した。水相をジクロロメタン / メタノールで抽出し、合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (2~5% のメタノール / ジクロロメタン) に付して標題化合物を遊離塩基として得た (0.055g、35%)。 40

H (CDCl₃/CD₃OD, 250MHz), 9.93 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.10 (1H, br s), 7.23-7.19 (2H, m), 6.94 (1H, br s), 4.12 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.93 (1H, m), 2.80-2.45 (3H, m), 2.16 (2H, m), 1.67 (1H, m)。

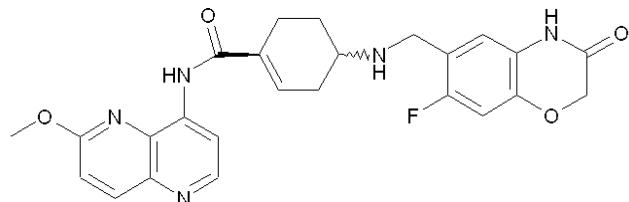
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 477 (MH⁺)。 50

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0280】

実施例154 (R/S)-4-[(7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシ-1-エンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドオキサレート

【化52】



10

アミン (150c) (0.10g, 0.33mmol) および 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボキシアルデヒド (実施例9e) (0.065g, 0.33mmol) から、実施例153の方法により調製した。シリカゲルのクロマトグラフィー (2~5%のメタノール/ジクロロメタン) に付して、標題化合物を遊離塩基として得た (0.071g, 39%)。

¹H (CDCl₃, 250MHz), 9.86 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.93 (1H, br s), 6.84 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.10 (3H, s), 3.84 (2H, s), 2.90 (1H, m), 2.78-2.43 (3H, m), 2.24-2.00 (2H, m), 1.63 (m)。

20

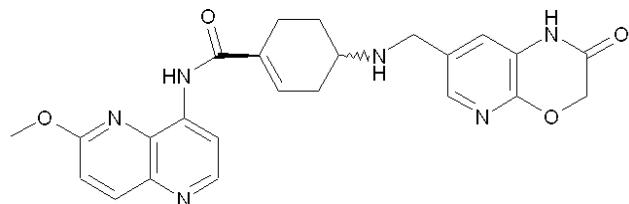
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 478 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例1の方法により調製した。

【0281】

実施例155 (R/S)-4-[(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-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシ-1-エンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドオキサレート

【化53】



30

(a) 6-エトキシカルボニルメトキシ-5-ニトロ-ニコチン酸メチルエステル

氷で冷却した乾燥ジオキサン (100mL) 中のグリオキシル酸エチル (2.80g) の溶液を、水素化ナトリウム (60%の油中分散液; 1.30g) で処理し、混合物を50度で30分間加熱し、氷で冷却した。ジオキサン (40mL) 中の 6-クロロ-5-ニトロ-ニコチン酸メチルエステル (5.25g) [A.H. Berrieら、J. Chem. Soc. 2590-2594 (1951) に記載のように調製] の溶液を加え、溶液を0度で30分間攪拌し、ついで、室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させて乾燥し、重炭酸ナトリウム水溶液を、pH 7になるまで加え、混合物をクロロホルムで抽出し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、蒸発させて半固体を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィー [ジクロロメタン-ヘキサン (1:1)、ついで、ジクロロメタン] に付して生成物 (4.70g) を得た。

40

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 285 (MH⁺)。

【0282】

(b) 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-カルボン酸メチルエステル

50

酢酸 (80 mL) 中のエステル (155a) (1.0 g) を鉄粉末 (10 g) で処理し、混合物を攪拌し、60 °C で 2.5 時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を蒸発させ、無水炭酸ナトリウムで処理し、暖クロロホルム - メタノール (98 : 2) で抽出した。乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、蒸発させて白色固体 (5.2 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 209 (MH⁺)。

【0283】

(c) 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-カルボン酸

エステル (155b) (4.5 g) を、テトラヒドロフラン中の水性水酸化ナトリウムで、実施例 (4a) の方法により加水分解して固体 (3.0 g) を得た。

MS (-ve イオン電子スプレー) m/z 193 (M-H⁻)。

【0284】

(d) 7-ヒドロキシメチル-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-2-オン

相対的に不溶性のカルボン酸 (155c) (1.20 g) を、初期溶媒がテトラヒドロフラン (350 mL)、クロロホルム (50 mL) およびジメチルホルムアミド (10 mL) であること以外は実施例 (4b) の方法により、クロロギ酸イソブチルおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させた。反応混合物を 4 分の 1 の容量まで蒸発させ、ジクロロメタンで抽出し、水性フラクションを蒸発させて乾燥し、メタノール - クロロホルム (1 : 3) 中に溶解し、シリカゲルのクロマトグラフィー [メタノール - ジクロロメタン (1 : 9)] に付して固体 (0.43 g) を得た。

MS (-ve イオン電子スプレー) m/z 179 (M-H⁻)。

【0285】

(e) 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-カルボキシアルデヒド

テトラヒドロフラン (200 mL) およびクロロホルム (100 mL) 中のアルコール (155d) (0.42 g) を、実施例 (4c) の方法により過剰の二酸化マンガンで酸化し、NMR で 17 % のアルコール (55d) を含有する必要な生成物 (0.30 g) を得た。

MS (-ve イオン電子スプレー) m/z 177 (M-H⁻)。

【0286】

(f) 標題化合物

アミン (150c) (0.132 g) および粗カルボキシアルデヒド (155e) (0.090 g) から、実施例 153 の方法により調製した。シリカゲルのクロマトグラフィー (2 ~ 10 % のメタノール / ジクロロメタン) に付して、標題化合物の遊離塩基として固体 (0.090 g) を得た。

H (CD₃OD, 250MHz), 8.55 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.28 (1H, d), 4.84 (2H, s), 4.17 (3H, s), 4.02 (2H, s), 2.93 (1H, m), 2.70 (1H, m) 2.25 (4H, m), 1.75 (2H, m) 1.45 (2H, m)。

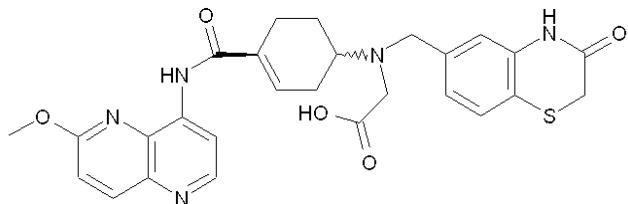
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 463 (MH⁺)。

シュウ酸塩を実施例 1 の方法により調製した。

【0287】

実施例 156 (R/S)-4-[カルボキシメチル-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシ-1-エンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドビス(トリフルオロ酢酸) 塩

【化54】



(a) (R/S) - 4 - (tert - ブトキカルボニルメチルアミノ) - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン - 4 - イル) - アミド

乾燥 DMF (5 mL) 中のアミン (150c) (0.20 g, 0.66 mmol) の溶液を、プロモ酢酸 tert - ブチル (0.107 mL, 0.66 mmol) および炭酸カリウムで処理し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (0~2% のメタノール / ジクロロメタン) に付してエステル (0.093 g, 34%) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 413 (MH⁺)。

【0288】

(b) (R/S) - 4 - [tert - ブトキカルボニルメチル - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシ - 1 - エンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン - 4 - イル) - アミド

乾燥 1,2 - ジクロロエタン (3 mL) 中のエステル (156a) (0.09 g, 0.2 mmol) および 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]チアジン - 6 - カルボキシアルデヒド (実施例 4c) (0.064 g, 0.33 mmol) の溶液を、4 のモレキュラーシーブと 7.5 時間加熱還流した。室温に冷却した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.175 g) を加え、混合物を一晩攪拌した。混合物を一晵加熱還流する間に、さらに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.92 g) およびアルデヒド (0.14 g) を加えた。重炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加え、相を分離した。水相をジクロロメタンで再抽出し、合した有機物を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (2~5% のメタノール / ジクロロメタン) に付して、アルキル化生成物 (0.012 g)、加えて生成物と出発物質の 2 : 1 の混合物 (0.046 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 590 (MH⁺)。

【0289】

(c) 標題化合物

純粋なエステル (156b) (0.012 g) をジクロロメタン (0.5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) 中に混合し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。蒸発させて乾燥して標題化合物 (0.018 g) を得た。

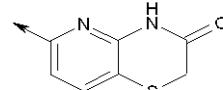
H (CD₃OD, 250MHz) 8.88 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.38 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.04 (1H, br s), 4.49 (2H, s), 4.23 (3H, s), 4.06 (2H, s), 3.78 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.00-2.85 (2H, m), 2.85-2.55 (2H, m), 2.44 (1H, m), 1.95 (1H, m)。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 534 (MH⁺)。

【0290】

以下の実施例を類似の方法により調製した。

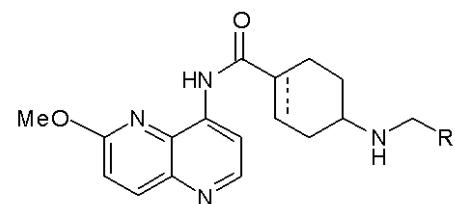
【表3】

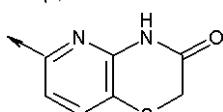
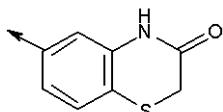
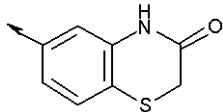
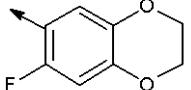
実施例	合成法	リンカー	塩 G シュウ酸塩 A Yニシュウ酸塩	R	10	
					20	20
200	a	N H C O N H	G	$(C H_2)_4 M e$		
201	b	N H C O N H t r a n s 型 立体配置	G	$(C H_2)_4 M e$		
202	a	N H C O N H	A Y	キノキサリン-2-イル		
203	d	C O N H	A Y	キノキサリン-2-イル		
204	c	N H C O		$(C H_2)_5 M e$		
205	e	C H (O H) C $H_2 N H$	G	$(C H_2)_4 M e$		
206	f	N H C O O	遊離塩基	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 		
a. c i s - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - アミノシクロヘキサン および 6 - メトキシキノリン - 4 - イソシアネートを介して調製した。						
b. t r a n s - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - アミノシクロヘキサン および 6 - メトキシキノリン - 4 - イソシアネートから調製した。						
c. 4 - c i s - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 および 6 - メトキシキノリン - 4 - イルアミンから、実施例 1 d の方法により調製した。 。						
d. c i s - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - アミノシクロヘキサン および 6 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸から、実施例 1 d の方法により調製した。 。						
e. c i s - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - アミノシクロヘキサン から、[R] - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) オキシランとの反応により調 製した。						

【0291】

特記しない限り、以下の化合物を、適当なカルボキシアルデヒドおよびアミンを水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムと反応させること（実施例 153 の方法）と類似の方法で調製した。

【表4】



実施例	合成法(アルデヒド)	立体化学	塩	R
210	(実施例301d)	<i>trans</i> —シクロヘキサン	B	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 
211	a	シクロヘキゼン 単独のエナンチオマー(後)	B	3—オキソ—3,4—ジヒドロ—2H—ベンゾ[1,4]チアジン—6—イル 
212	a	シクロヘキゼン 単独のエナンチオマー(先)	B	3—オキソ—3,4—ジヒドロ—2H—ベンゾ[1,4]チアジン—6—イル 
213	b	<i>trans</i> —シクロヘキサン	B	7—フルオロ—2,3—ジヒドロ—2H—ベンゾ[1,4]ジオキシン—6—イル 

【0292】

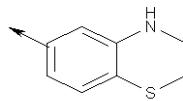
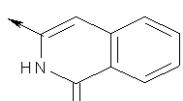
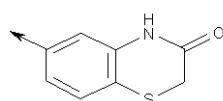
10

20

30

40

【表5】

214	c	trans-シクロヘキサン	B	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル 
215	d	trans-シクロヘキサン	B	1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-3-イル 
216	e	cis-シクロヘキサン	B	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル 

a. 実施例150bから、分取HPLCにより単独のエナンチオマーを得、これを実施例211（後に溶出されるエナンチオマー）および実施例212（先に溶出されるエナンチオマー）に、実施例150c/dの方法を用いて変換して調製した。

b. 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を、6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン[V. Daukasら、Chemija, 1999, 10 (1), 59]から、ジクロロメチルメチルエーテルおよび四塩化チタンとの反応により調製した。

c. 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-カルボキシアルデヒドを、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-カルボン酸メチルエステルから、水素化リチウムアルミニウムと反応させ、ついで、二酸化マンガンで酸化することにより調製した。

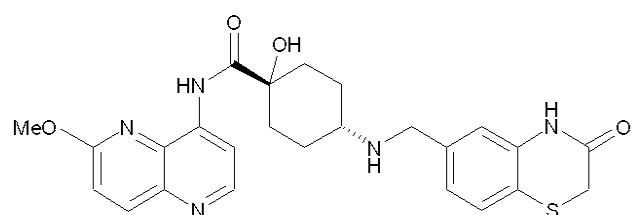
d. 1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボキシアルデヒド[A. Modiら、Indian J. Chem. 17b 624-6 (1979)]から調製した。

e. cis-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)-アミド(それ自体は、cis-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチルエステルから、実施例300dのパラジウム触媒化學を用いて誘導される)から、trans種(実施例1f)と類似の方法により調製

【0293】

実施例300 1-ヒドロキシ-t-4-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化55】



10

20

30

40

50

(a) *trans/cis* - (4-シアノ-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル) - カルバミン酸 *tert* ブチルエステル

(4-オキソ-シクロヘキシル) - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (50 g, 230 mmol) を、炭酸水素ナトリウム (40 g) およびシアノ化カリウム (23 g, 352 mmol) を含有する酢酸エチル (1リットル) および水 (750 ml) の激しく攪拌した混合物に加えた。20時間後、相を分離し、有機抽出物を水、ついで、ブラインで洗浄した。酢酸エチル相を乾燥 ($MgSO_4$) し、ついで、蒸発させて淡黄色泡沫体 (55.2 g, 100%) を得、これをさらに精製することなしに用いた。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 241 (MH⁺)。

【0294】

10

(b) *trans/cis* - 4-アミノ-1-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸アミド塩酸塩

シアノヒドリン (300a) (27.6 g, 115 mmol) を濃塩酸 (300 ml) (注-この規模で中程度に発熱反応であり、 CO_2 を発生する) 中に溶解した。2時間後、混合物を蒸発させて乾燥し、トルエン、ついで、クロロホルム (各々約3回) と共に沸させた。粗物質のまま用いた。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 159 (MH⁺)。

【0295】

20

(c) (4-カルバモイル-*r*-4-ヒドロキシ-*c*-シクロヘキシル) - カルバミン酸 *tert* ブチルエステル (方法A)

アミン (300b) (約115 mmol) を2Mの水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) 中に溶解し、ついで、ジオキサン (125 ml) 中のジ-*tert*-ブチルジカルボネート (26.7 g, 123 mmol) の溶液で処理した。混合物を2時間攪拌し、ついで、濾過した。濾液を酢酸エチル (約1.5リットル) およびブライン (約1リットル) 間で分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥して白色固体 (約6.5 g) を得、これは *trans/cis* の約1:1の混合物であった。0~10%のジクロロメタン中のメタノール勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、単独のカルバメートを白色固体として得た (2.5 g) (より遅く溶出される異性体)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 259 (MH⁺)。

【0296】

30

(d) [*r*-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルカルバモイル)-*c*-シクロヘキシル] - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

乾燥ジオキサン (20 ml) 中のアミド (300c) (0.51 g)、炭酸セシウム (0.818 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (38 mg)、および *rac*-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (77.4 mg) の混合物を、アルゴン雰囲気下、10分間超音波処理した。1,1,1-トリフルオロ-メタンスルホン酸6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルエステル (1b) (0.64 g) を加え、混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気下、85℃に18時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を蒸発させて、クロロホルム、ついで、(1~2%)メタノール-ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して固体 (0.85 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 417 (MH⁺)。

【0297】

40

(e) *t*-4-アミノ-1-ヒドロキシ-*r*-シクロヘキサンカルボン酸 (6-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミド

ジクロロメタン (30 ml) 中のカルバメート (300d) (0.85 g) を、トリフルオロ酢酸 (30 ml) で2時間処理し、蒸発させた。水および炭酸ナトリウム溶液を加え、得られた固体を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体 (0.64 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 317 (MH⁺)。

50

【0298】

(f) 標題化合物

クロロホルム (4 ml) およびメタノール (4 ml) 中のカルボキシアルデヒド (4 c) (6.9 mg) およびアミン (300 e) (9.5 mg) の混合物を、3 のモレキュラーシーブと 3 時間加熱還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.91 mg) で処理した。室温で 4 日間攪拌した後、混合物をクロロホルム (20 ml) で希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水相を再びクロロホルムで溶出し、合した有機フラクションを乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させ、2~10% のメタノール-ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して標題化合物の遊離塩基 (8.0 mg) を得た。

10

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.72 (1H, m), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.92 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.32 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.65 (1H, d)

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 494 (MH⁺)

クロロホルム/メタノール (1:1) 中の遊離塩基を、ジオキサン (0.5 ml) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物 (8.5 mg) を得た。

【0299】

実施例 (300 c) (4-カルバモイル-*r*-4-ヒドロキシ-*c*-シクロヘキシリ-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの別の調製法 (Method B)

20

(g) 2-アセトキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸ブチルエステル

1-アエトキシ-1,3-ブタジエン (30.1 g, 0.268 mol) をトルエン (20 mL) 中に溶解した。これにアクリル酸ブチル (37.9 mL, 0.265 mol) およびヒドロキノン (0.14 g) を加えた。無色の溶液を 120 に 26 時間アルゴン雰囲気下で加熱した。さらにトルエン (2 mL) 中の 1-アセトキシ-1,3-ブタジエン (10.6 g, 0.095 mol) を加え、さらに 68 時間加熱し続けた。ついで、溶液を減圧下で蒸発させて、粘性の黄色油 (6.9 g) を得、これをさらに精製することなしに用いた。

H (CDCl₃) 0.91-0.95 (3H, m), 1.3-2.2 (11H, m), 2.6-2.72 (1H, m), 4.01-4.16 (2H, m), および 5.48-6.07 (3H, m)。

30

【0300】

(h) シクロヘキサ-1,3-ジエンカルボン酸ブチルエステル

粗ブチルエステル (300 g) (55.25 g、最大 0.207 mol) を乾燥テトラヒドロフラン (320 mL) 中に溶解し、氷/塩浴で冷却した。この溶液に、ゆっくりと 1 時間にわたって、テトラヒドロフラン中のカリウム *t*-ブトキシド (1 M, 220 mL, 0.22 mol) を加えた。0.5 時間後、水および石油エーテルを加え、混合物をキーゼルゲルを通して急速に濾過した。相を分離し、水相をさらに石油エーテル (×2) で抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて移動橙色油 (31.85 g, 86%) を得、これをさらに精製することなしに用いた。

H (CDCl₃) 0.93-0.99 (3H, m), 1.3-1.7 (4H, m), 2.2-2.5 (4H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 6.0-6.2 (2H, m), および 6.95-7.02 (1H, m)。

40

【0301】

(i) 2-オキサ-3-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-1,3-ジカルボン酸 3-ベンジルエステル 1-ブチルエステル

粗ブチルエステル (300 h) (31.84 g、最大 0.176 mol) を、ジクロロメタン (300 mL) 中に溶解した。これに N-ヒドロキシカルバミン酸ベンジルエステル (30.9 g, 0.185 mol) を加えた。この溶液を氷/塩浴で冷却し、ついで、ジクロロメタン (100 mL) 中のテトラブチルアンモニウムペルヨウダイド (80.1 g, 0.185 mol) の溶液を 1 時間にわたって滴下した。さらに 1 時間冷却しながら攪拌した後、混合物を減圧下で少量にし、ついで、ジエチルエーテル (1 L) を加えなが

50

ら激しく攪拌した。混合物を濾過し、ジエチルエーテルでよく洗浄した。ついで、濾液を重亜硫酸ナトリウム(×2)およびブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて褐色油を得た。この残渣を、石油エーテル中の25~28%のジエチルエーテルで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、粘性淡橙色油(42.41g、約69%)（少量のベンジルアルコールを含有する）を得た。

H (CDCl₃) 0.94 (3H, t), 1.35-1.75 (6H, m), 2.15-2.4 (2H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 5.12-5.20 (2H, m), 6.59-6.71 (2H, m), および7.28-7.39 (5H, m)。

【0302】

(j) 2-オキサ-3-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-1,3-ジカルボン酸3-ベンジルエステル 10

1,4-ジオキサン(250mL)中のジ-エステル(300i)(42.13g、0.122mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(0.5M、250mL、0.125mmol)を加えた。混合物を50分間攪拌し、ついで、ジエチルエーテル(×3)で抽出した。水相を5Mの塩酸でpH2に調節し、酢酸エチル(×3)で抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させてクリーム状の固体(29.53g、84%)を得た。

H (CDCl₃/CD₃OD) 1.53-1.79 (2H, m), 2.13-2.39 (2H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 5.11-5.23 (2H, m), 6.57-6.69 (2H, m), および7.3-7.4 (5H, m)。

【0303】

(k) 1-カルバモイル-2-オキサ-3-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-3-カルボン酸ベンジルエステル 20

ベンジルエステル(300j)(12.0g、41.5mmol)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(6.26g、46mmol)をDMF(100mL)中に溶解し、ついで、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(8.79g、46mmol)を加えた。5分間攪拌した後、炭酸水素アンモニウム(8.22g、104mmol)を加えた。さらに少量の炭酸水素ナトリウムを7時間にわたって4回加えた。ついで、混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、酢酸エチル(×4)で抽出した。合した有機抽出物を5%のクエン酸水溶液、ついで、ブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて灰白色固体(9.9g、83%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー)m/z 289 (MH⁺)。

【0304】

(c) (4-カルバモイル-*r*-4-ヒドロキシ-*c*-シクロヘキシル)-カルバミン酸tertブチルエステル

ベンジルエステル(300k)(9.75g、33.8mmol)を1,4-ジオキサン(150mL)および水(60mL)中に溶解し、10%の炭素担持パラジウム(50%の水性ペースト、3.3g)で、40、55psiで68時間水素化した。4時間後にさらに触媒(2g)を加えた。ついで、混合物をキーゼルゲルにより濾過し、1,4-ジオキサンおよび水でよく洗浄した。この溶液に、2Nの水酸化ナトリウム(25mL、50mmol)、ついで、1,4-ジオキサン(10mL)中のジ-tert-ブチルジカルボネート(11.12g、51mmol)の溶液を加えた。反応混合物を5時間攪拌し、減圧下で容量を減少させ、ついで、酢酸エチル(×5)で抽出した。合した有機抽出物を乾燥し、蒸発させて白色固体(5.96g)を得、これをシリカのクロマトグラフィーに付した(400g)。0~6.5%のジクロロメタン中のメタノールで溶出して、白色粉末(5.52g、63%)を得、初期に生成された物質と一致した。

H (d₆-DMSO) 1.3-1.76 (17H, m), 3.17 (1H, br s), 4.95 (1H, s), 6.71 (1H, d), 7.0 (1H, s), および7.14 (1H, s)。

【0305】

1-カルバモイル-2-オキサ-3-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-3-カルボン酸ベンジルエステル(300k)の別の調製法 50

(1) 酢酸 6 - カルバモイル - シクロヘキサ - 2 - エニルエステル

1 - アエトキシ - 1 , 3 - ブタジエン (2 0 . 7 9 g, 0 . 1 8 5 m o l) をトルエン (2 1 m L) 中に溶解した。これにアクリルアミド (1 1 . 9 8 g, 0 . 1 6 8 m o l) およびヒドロキノン (0 . 1 1 1 g) を加えた。無色の溶液を 1 1 0 ℃ に 1 1 6 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。ついで、さらに 1 - アセトキシ - 1 , 3 - ブタジエン (5 . 6 7 g, 0 . 0 5 1 m o l) を加え、さらに 2 4 時間加熱し続けた。溶液を冷却し、ついで、ジクロロメタンを加えた。この溶液をシリカゲル (2 × 4 0 0 g) の Bi o t a g e 7 5 クロマトグラフィーにより精製して標題化合物を粘性油 (2 1 . 7 6 g, 7 1 %) として得、これを静置して固体化させた。

H (CDCl₃) 1.85 - 2.7 (8H, m), および 5.5 - 6.08 (5H, m)。

10

【0306】

(m) シクロヘキサ - 1 , 3 - ジエンカルボン酸アミド

エステル (3 0 0 1) (1 6 . 2 8 g, 8 9 m m o l) を乾燥テトラヒドロフラン (2 0 0 m L) 中に溶解し、氷浴で冷却した。これに、テトラヒドロフラン中のカリウム t - ブトキシド (1 M, 1 0 0 m L, 1 0 0 m m o l) を、ゆっくりと 0 . 5 時間にわたって滴下した。冷却しながら 0 . 5 時間、室温で 2 . 5 時間攪拌し、酢酸エチルを加え、溶液を少量の水で洗浄した。有機相を乾燥し、蒸発させて褐色油 (> 1 0 0 %) を得た。これをさらに精製することなしにすぐに用いた。

【0307】

(k) 1 - カルバモイル - 2 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 5 - エン - 3 - カルボン酸ベンジルエステル

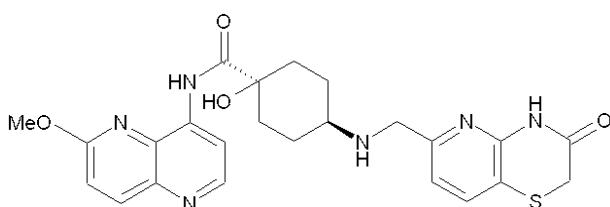
粗アミド (3 0 0 m) (最大 8 9 m m o l) をジクロロメタン (1 5 0 m L) 中に溶解した。これに N - ヒドロキシカルバミン酸ベンジルエステル (1 5 . 6 1 g, 9 3 . 5 m m o l) を加えた。この溶液を氷浴で冷却し、ついで、ジクロロメタン (5 0 m L) 中のテトラブチルアンモニウムペルヨウダイド (4 0 . 4 9 g, 9 3 . 5 m m o l) の溶液を、0 . 5 4 時間にわたって滴下した。さらに 1 4 時間攪拌した後、混合物を減圧下で少量にし、ついで、酢酸エチル (5 0 0 m L) で希釈した。ついで、混合物を水で洗浄し、飽和重亜硫酸ナトリウム (× 3) およびブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて黄色固体を得た。残渣を、石油エーテル中の 2 2 ~ 6 0 % の酢酸エチルで溶出するシリカ (8 0 0 g) の Bi o t a g e 7 5 クロマトグラフィーにより精製して白色固体 (9 . 4 7 g, 3 7 %) を得た。

H (CDCl₃) 1.52 - 1.62 (1H, m), 1.75 - 1.86 (1H, m), 2.12 - 2.24 (2H, m), 4.8 1 - 4.88 (1H, m), 5.11 - 5.23 (2H, m), 5.6 (1H, br s), 6.51 - 6.64 (3H, m), および 7.3 - 7.4 (5H, m)。

【0308】

実施例 3 0 1 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(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 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化 5 6】



(a) 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 - カルボン酸メチル

D M F (4 8 m l) 中の 2 - メルカプト酢酸エチル (1 . 4 7 3 m l) の溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (5 4 0 m g の 6 0 % の油中分散液) で処理した。1 時間後、6 - ア

50

ミノ - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (3 g) (T.R. Kelly および F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623-4633) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶液を *E t O A c* (1 リットル) で希釈し、水 (3 × 300 ml) で洗浄し、乾燥し、約 10 ml まで蒸発させた。白色固体を濾過し、1 リットルの *E t O A c* で洗浄してエステル (0.95 g) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 223 ([M - H]⁺, 100%)

【0309】

(b) 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b][1,4]チアジン - 6 - カルボン酸

ジオキサン (120 ml) / 水 (30 ml) 中のエステル (301 a) (788 mg) の溶液を、0.5 M の NaOH 溶液 (8 ml) で 2 時間にわたって滴下して処理した。約 3 ml に蒸発させた後、水 (5 ml) を加え、2 N の HCl で pH 4 にした。沈殿した固体を濾過し、少量の水で洗浄し、減圧下で乾燥して固体 (636 mg) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 209 ([M - H]⁺, 5%), 165 ([M - COOH]⁺, 100%)

【0310】

(c) 6 - ヒドロキシメチル - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b][1,4]チアジン

トリエチルアミン (0.396 ml) を含有する THF (24 ml) 中のカルボン酸 (301 b) (500 mg) の溶液を -10 に冷却し、クロロギ酸イソブチル (0.339 ml) を加えた。20 分後、懸濁液をキーゼルゲルを通して水 (8 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (272 mg) の氷冷溶液中に濾過し、混合物を 30 分間攪拌し、pH を希 HCl で 7 にした。溶媒を蒸発させ、残渣を水でトリチュレートした。生成物を濾過し、減圧下で乾燥して白色固体 (346 mg) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 195 ([M - H]⁺, 50%), 165 (100%)

【0311】

(d) 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

ジクロロメタン (30 ml) / THF (30 ml) 中のアルコール (301 c) (330 mg) の溶液を二酸化マンガン (730 mg) で処理し、室温で攪拌した。さらに二酸化マンガンを、1 時間後 (730 mg) および 16 時間後 (300 mg) に加えた。合わせて 20 時間後、混合物をキーゼルゲルを通して濾過し、濾液を蒸発させた。生成物を *E t O A c* / ヘキサン (1:1) でトリチュレートし、回収し、固体 (180 mg) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 195 ([M - H]⁺, 95%), 165 (100%)

【0312】

(e) 標題化合物

3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (1.5 ml) / メタノール (1.5 ml) 中のカルボキシアルデヒド (301 d) (62 mg) およびアミン (300 e) (100 mg) の溶液を 8 時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (237 mg) で処理した。一晩攪拌した後、混合物をクロロホルム (20 ml) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水相をクロロホルムで再び抽出し、合した有機フラクションを MgSO₄ で乾燥し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (95:5:0.5 の CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) に付して、標題化合物の遊離塩基 (100 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.98 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.63 (1H, d)

1:1 のクロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、エーテル (0.5 ml) 中の 1 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレート

10

20

30

40

50

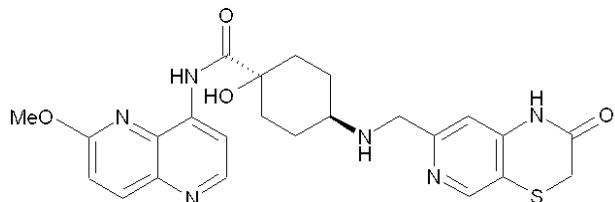
し、濾過し、減圧下で乾燥して標題化合物 (112 mg)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺、100%)

【0313】

実施例302 1-ヒドロキシ-t-4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン-7-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化57】



10

(a) 5-フルオロ-2-ピコリンN-オキシド

E.J. Blanz, F.A. French, J.R. Do Amaral および D.A. French, J. Med. Chem. 13, 1970, 1124-1130に基づいて調製した。エタノール (105 ml) および 50% フルオロホウ酸 (44.5 ml) 中の 5-アミノ-2-ピコリン (12.5 g) を -5 で攪拌し、45 分にわたって亜硝酸n-ブチル (31.25 ml) を滴下して処理した。溶液をこの段階で 3 時間維持し、エーテル (100 ml、-20 に予冷した) で処理し、固体を濾過し、すぐにフラスコに移し、ヘキサン (-20 に予冷した) で覆った。約 20 に加温し、3 日間静置した後、ヘキサンをデカントし、2 M の NaOH の溶液を塩基性 (pH 10) になるまで加えた。混合物を濾過し、濾液をジクロロメタン (10 × 200 ml) で抽出した。有機溶液を乾燥し、200 ml に蒸発させ、m-クロロペル安息香酸 (26.5 g) で処理した。16 時間攪拌した後、溶液を過剰の重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、水相をジクロロメタン (10 × 200 ml) で再び抽出した。有機フラクションを乾燥し、蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (15% の EtOH / EtOAc) に付して、ピリジンN-オキシド (5.5 g)を得た。

MS (APCI⁺) m/z 128 (MH⁺、100%)

【0314】

30

(b) 5-フルオロ-4-ニトロ-2-ピコリンN-オキシド

ピリジンN-オキシド (302a) (2.12 g) を、発煙硝酸 (7.1 ml) および濃硫酸 (7.1 ml) の氷冷した混合物で処理し、35~40 に 1 時間、および 65~70 に 5.5 時間加熱し、冷却し、水 (45 g) を加えた。10 M の NaOH を pH 10 になるまで加え、混合物を EtOAc (3 × 30 ml) で抽出した。有機フラクションを乾燥し、蒸発させて黄色固体 (2.16 g)を得た。

MS (APCI⁺) m/z 173 (MH⁺、30%)、127 (100%)

【0315】

40

(c) 5-エトキシカルボニルメチルチオ-4-ニトロ-2-ピコリンN-オキシド

ジオキサン (15.6 ml) 中の 2-メルカプト酢酸エチル (1.51 g) を、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (550 mg の 60% の油中分散液) で処理し、4 時間攪拌した。ピリジンN-オキシド (302b) (2.16 g) を加え、3 日間攪拌を続けた。水 (50 ml) を加え、混合物をクロロホルム (3 × 50 ml) で抽出した。有機フラクションを乾燥して黄色固体 (3.31 g) として得た。

MS (APCI⁺) m/z 273 (MH⁺、80%)、125 (100%)

【0316】

50

(d) 2-アエトキシメチル-5-エトキシカルボニルメチルチオ-4-ニトロピリジン

無水酢酸 (43 ml) 中のエステル (302c) (3.31 g) の溶液を、80 に 6 時間加熱し、蒸発させて、キシレン (100 ml) を加え、蒸発させた。残渣をクロマト

グラフィー(1:1のEtOAc/ヘキサン)に付してピリジン(1.03g)を得た。

【0317】

(e) 7-アエトキシメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン

氷酢酸(27.5ml)中のピリジン(302d)(1.03g)の溶液を、鉄粉末(1.75g)で処理し、60で3時間攪拌し、キーゼルゲルを通して濾過し、蒸発させて乾燥した。飽和重炭酸ナトリウム(300ml)を加え、混合物をEtOAc(3×200ml)で抽出した。有機フラクションを乾燥し、蒸発させた。残渣を酢酸(30ml)中に再び溶解し、100に24時間加熱し、蒸発させ、クロマトグラフィー(1:1のEtOAc/ヘキサンで溶出)に付して固体(340mg)を得た。

MS(APCI⁺)m/z 237([M-H]⁺、90%)、195(100%)

【0318】

(f) 7-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン

ジオキサン(9ml)中のピリドチアジノン(302e)(340mg)の溶液を、0.5MのNaOH(3.7ml)を2時間にわたって滴下して処理し、18時間攪拌し、蒸発させた。水(10ml)を加え、生成物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体(231mg)を得た。

MS(APCI⁺)m/z 195([M-H]⁺、100%)

【0319】

(g) 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン-7-カルボキシアルデヒド

ピリドチアジノン(226mg)、二酸化マンガン(600mg)、THF(22.5ml)および1,2-ジクロロエタン(22.5ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下65で18時間加熱した。キーゼルゲルを通して濾過し、溶媒を蒸発させて灰白色固体(173mg)として生成物を得た。

MS(APCI⁺)m/z 193([M-H]⁺、100%)

【0320】

(h) 標題化合物

3のモレキュラーシープを含有するクロロホルム(1.5ml)/メタノール(1.5ml)中のカルボキシアルデヒド(302g)(62mg)およびアミン(300e)(100mg)の混合物を24時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(237mg)で処理した。一晩攪拌した後、混合物をクロロホルム(20ml)で希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。水性フラクションをクロロホルム中の20%のエタノールで3回再抽出し、合した有機フラクションをMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー(95:5:0.5のCHCl₃/MeOH/NH₄OH)に付して標題化合物の遊離塩基(88mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7(2H, m), 1.8-2.2(6H, m), 2.5-2.7(1H, m), 3.48(2H, s), 3.87(2H, s), 4.17(3H, s), 6.91(1H, s), 7.22(1H, d), 8.17(1H, d), 8.37(1H, s), 8.54(1H, d), 8.62(1H, d)

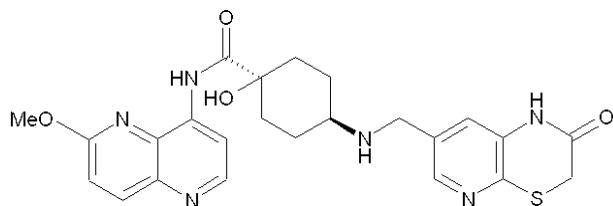
1:1のクロロホルム/メタノール中の溶液としての物質を、エーテル(0.5ml)中の1MのHClで処理し、蒸発させて乾燥した。この固体を減圧下で乾燥して標題化合物(78mg)を調製した。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 495(MH⁺、100%)

【0321】

実施例303 1-ヒドロキシ-t-4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化58】



(a) 標題化合物

3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (4 ml) / メタノール (4 ml) 中のカルボキシアルデヒド (13 e) (37 mg) およびアミン (300 e) (55 mg) を 3 時間還流し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (300 mg) で処理した。室温で 7 日間攪拌した後、混合物をクロロホルムで希釈し、Na₂CO₃ の水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。残渣を、2 ~ 10 % のメタノール - ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、標題化合物の遊離塩基 (30 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.2 (6H, m), 2.65 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.25 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.62 (1H, d)

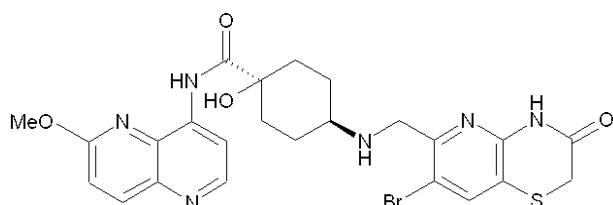
1 : 1 のクロロホルム / メタノールの溶液としての物質を、ジオキサン (0.2 ml) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体を減圧下で乾燥して、標題化合物 (35 mg) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺、100 %)

【0322】

実施例 304 1 - ヒドロキシ - t - 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] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化59】



(a) 6 - アミノ - 3,5 - ジプロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル

クロロホルム (570 ml) 中の 6 - アミノ - 3 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (20.62 g) (T.R. Kelly および F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623-4633) の溶液を、クロロホルム (115 ml) 中の臭素 (4.62 ml) を 2 時間にわたって滴下して処理し、16 時間攪拌した。溶液を過剰の重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。EtOAc / ヘキサンから結晶化してプロモピリジン (13.5 g) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 309, 311, 313 (MH⁺、70 %)、295, 297, 299 (100 %)。

【0323】

(b) 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 - カルボン酸メチル

メチル 6 - アミノ - 3,5 - ジプロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (12.75 g) から、実施例 (301a) の方法により調製して 5.85 g を得た。

MS (APCI⁺) m/z 303, 305 (MH⁺、30 %)、271, 273 (100 %)

10

20

30

40

50

【0324】

(c) 7 - ブロモ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボン酸

この化合物をエステル (304b) から実施例 (301b) の方法により調製した (73%)。

MS (APCI⁺) m/z 287, 289 ([M - H]⁺, 3%)、243, 245 ([M - COOH]⁺, 100%)

【0325】

(d) 7 - ブロモ - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン

この化合物をカルボン酸 (304c) から実施例 (301c) の方法で調製した (80%)。

MS (APCI⁺) m/z 275, 277 (MH⁺, 20%)、257, 259 (100%)

【0326】

(e) 7 - ブロモ - 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

7 - ブロモ - ピリドチアジノン (304d) (518mg)、二酸化マンガン (870mg)、THF (45ml) および 1, 2 - ジクロロエタン (45ml) の混合物を、アルゴン雰囲気下 60 度で加熱した。さらに二酸化マンガンを 4 時間後 (870mg) および 20 時間後 (600mg) に加えた。合わせた 30 時間後、キーゼルゲルを通して濾過し、溶媒を蒸発させて固体 (320mg) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 271, 273 ([M - H]⁺, 40%)、152 (100%)

【0327】

(f) 標題化合物

3 のモレキュラーシーブを含有するクロロホルム (2ml) / メタノール (2ml) 中のカルボキシアルデヒド (304e) (87mg) およびアミン (300e) (100mg) の混合物を 18 時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (237mg) で処理した。一晩攪拌した後、混合物をクロロホルム (20ml) で処理し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水性フラクションをクロロホルム中の 20% のエタノールで再抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (95:5:0.5 の CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) に付して標題化合物の遊離塩基 (80mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.2 (6H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.17 (3H, s), 7.22 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.63 (1H, d)

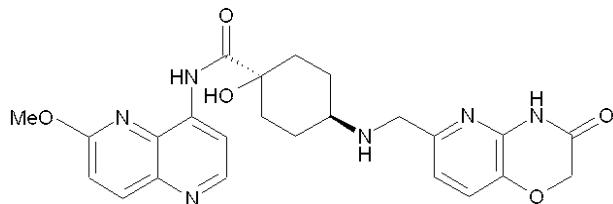
1:1 のクロロホルム / メタノールの溶液としてのこの物質を、エーテル (0.35ml) 中の 1M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して標題化合物 (90mg) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 573 および 575 (MH⁺, 100%)

【0328】

実施例 305 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(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] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化 6 0】



(a) 2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 6 - ニトロピリジン

3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジン (2 0 g、 0 . 1 4 3 m o l) をメタノール (4 0 0 m l) 中に溶解し、メタノール (3 3 m l 、 0 . 1 3 m o l) 中の 2 5 % のナトリウムメトキシドの溶液を室温で加えた。混合物を 3 0 分間攪拌し、ついで、 0 で冷却し、臭素 (7 . 2 m l 、 0 . 1 4 m o l) をゆっくりと加えた。ついで、反応を 0 で 3 0 分間攪拌し、ついで、氷 A c O H (2 . 5 m l) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去して、物質 (3 0 g、 9 6 %) を得、これをさらに精製することなしに用いた。

M S (E S) m / z 2 1 9 . 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 2 9 】

(b) (6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) 酢酸エチル
ヒドロキシピリジン (3 0 5 a) (3 0 g、 0 . 1 4 m o l) をアセトン (2 0 0 m l) 中に懸濁させ、炭酸カリウム (3 9 g、 0 . 2 8 m o l) を加え、ついで、ブロモ酢酸エチル (1 5 . 7 m l 、 0 . 1 4 m m o l) を加えた。反応を 1 0 時間加熱還流し、ついで、室温に冷却し、 E t ₂ O で希釈した。沈殿物を吸引濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して物質 (3 8 g、 8 9 %) を得、これをさらに精製することなしに用いた。

M S (E S) m / z 3 0 5 . 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 3 0 】

(c) 6 - ブロモ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン
ニトロピリジン (3 0 5 b) (3 8 g、 0 . 1 2 5 m o l) を氷 A c O H (1 5 0 m l) 中に溶解し、鉄粉末 (2 0 g、 0 . 3 6 m o l) を加えた。混合物を機械的に攪拌し、 9 0 に 5 時間加熱し、ついで、室温に冷却し、 E t O A c (3 0 0 m l) で希釈した。混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をから再結晶した (1 5 g、 5 2 %) 。

M S (E S) m / z 2 2 9 . 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 3 1 】

(d) 6 - ((E) - スチリル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン
ブロモピリジン (3 0 5 c) (6 . 0 g、 2 6 . 3 m m o l) および t r a n s - 2 - フェニルビニルボロン酸 (3 . 9 g、 2 6 . 3 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 5 0 m l) 中に溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。 (P h ₃ P) ₄ P d (2 3 0 m g、 0 . 2 m m o l) 、ついで、 H ₂ O (2 0 m l) の炭酸カリウム (6 . 9 g、 5 0 m m o l) の溶液を加えた。反応物をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流し、ついで、室温に冷却し、 E t O A c (2 0 0 m l) で希釈した。溶液を H ₂ O およびブライインで連続的に洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下で濃縮した。固体残渣を新たなシリカゲルのクロマトグラフィー (5 ~ 1 0 % の E t O A c / C H C l ₃) により精製して固体 (2 . 5 g、 3 8 %) を得た。

M S (E S) m / z 2 5 3 . 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 3 2 】

(e) 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 - カルボキシアルデヒド

ピリジン (3 0 5 d) (1 . 2 g、 4 . 8 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (2 0 0 m l) 中に溶解し、溶液を - 7 8 に冷却した。オゾンを淡青色が現れるまで攪拌しながら通気し、ついで、過剰のオゾンを、 1 5 分間溶液に酸素を通気することにより除去した。硫化ジ

10

20

30

40

50

メチル (1.76 ml, 24 mmol) を溶液に加え、反応物を -78 で 3 時間、ついで、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を Et₂O (50 ml) でトリチュレートした。回収した固体を付加的な Et₂O で洗浄し、乾燥して固体 (700 mg, 82%) を得た。

MS (ES) m/z 179.0 (M + H)⁺。

【0333】

(e) 標題化合物

メタノール (35 ml) / ジメチルホルムアミド (35 ml) / 酢酸 (3.5 ml) 中のカルボキシアルデヒド (305 e) (0.5 g; 2.8 mmol) およびアミン (300 e) (0.93 g; 2.94 mmol) の混合物を、3 のモレキュラーシーブと一緒に 3 時間 80 に加熱し、冷却し、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.6 g; 9.5 mmol) で処理した。室温で一晩攪拌した後、混合物をメタノール - クロロホルム (1:1) で希釈し、濾過し、濾液を蒸発させて乾燥した。炭酸ナトリウム水溶液で処理し、メタノール - クロロホルム (1:9) (4×) で抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、蒸発させて乾燥した。残渣をクロマトグラフィー (2~10% のメタノール - ジクロロメタン) に付して、標題化合物の遊離塩基 (1.03 g; 74%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.0-2.12 (2H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.96 (1H, d), 7.25 (2H, m), 8.18 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.62 (1H, d)。

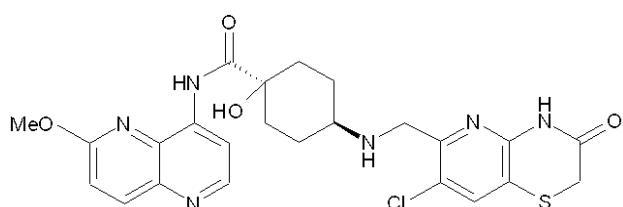
1:1 のクロロホルム / メタノールの溶液としての物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、減圧下で乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 479 (MH⁺)

【0334】

実施例 306 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - クロロ - 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] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化61】



(a) 6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸メチル酢酸 (900 ml) 中の 6 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (20.04 g) の溶液に、N - クロロスクシニミド (13.96 g) を加え、得られた溶液を 120 に 1 時間加熱した。ついで、溶液を蒸発させ、過剰の重炭酸ナトリウムで処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機フラクションを乾燥し、蒸発させて生成物 (21.98 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 265 および 267 (MH⁺, 100%)

【0335】

(b) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 6 - カルボン酸メチルエステル (306 a) (23.8 g) から、実施例 (301 a) の方法により調製して (51%)、固体 (11.8 g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 257 (MH⁺, 100%)

【0336】

(c) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 6 - カルボン酸メチル (306 a) (23.8 g) から、実施例 (301 a) の方法により調製して (51%)、固体 (11.8 g) を得た。

10

20

30

40

50

, 4] チアジン - 6 - カルボン酸

エステル (306b) (11.84 g) から、実施例 (301b) の方法によりこの化合物を調製して (96%)、固体 (9.6 g) を得た。

MS (APCI-) m/z 243 ([M - H] -、2%)、199 ([M - COOH] -、100%)

【0337】

(d) 7 - クロロ - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - オキソ - 3,4 - デヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン

カルボン酸 (306c) から実施例 (301c) の方法によりこの化合物を調製した (70%)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 231 (MH⁺、100%)

【0338】

(e) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3,4 - デヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 6 - カルボキシアルデヒド

アルコール (306d) から実施例 (304e) の方法によりこの化合物を調製して (49%)、固体 (2.01 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 229 (MH⁺、100%)

【0339】

(f) 標題化合物

3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (3m1) / メタノール (3m1) 中のカルボキシアルデヒド (306e) (134 mg) およびアミン (300e) (187 mg) の混合物を 18 時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (376 mg) で処理した。一晩攪拌した後、混合物をジクロロメタン (50m1) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水性フラクションを 10% のジクロロメタン中のメタノールで再び抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (90:10 の CH₂Cl₂ : MeOH) に付して、標題化合物の遊離塩基 (84 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO) 1.4-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (6H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.10 (3H, s), 6.09 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.69 (1H, d), 11.09 (2H, br s)

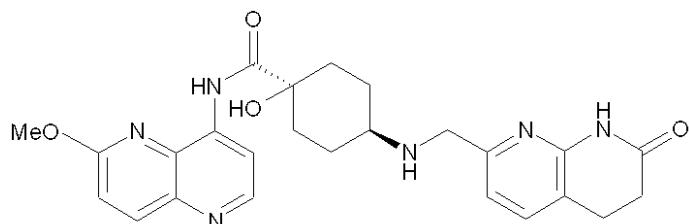
1:1 のジクロロメタン : メタノールとしてこの物質をジオキサン (0.10m1) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して標題化合物 (75 mg) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 529 (MH⁺、100%)。

【0340】

実施例 307 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - [1,8] ナフチリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化62】



(a) 6 - アミノ - 5 - ((E) - エトキシカルボニル - ビニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド (50m1) 中の 6 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸メチル (1.06 g)、アクリル酸エチル (2.49 ml)、トリ-*o*-トリルホスフィン (280 mg)、トリエチルアミン (3.18 ml) の脱気した溶液に、トリス(ジベンジルイデンアセトン)パラジウム(0) (211 mg)を加え、得られた溶液を50 °で72時間加熱した。一晩攪拌した後、混合物を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (50 ml) で処理し、H₂Oで洗浄した。水性フラクションを10%のジクロロメタン中のメタノールで再抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (60~80%の石油エーテル-酢酸エチル 4:1) に付して生成物 (360 mg, 31%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 251 (MH⁺, 100%)

【0341】

(b) 6-アミノ-5-(2-エトキシカルボニル-エチル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

MeOH (50 ml) 中のエステル (307a) (350 mg) の溶液を、炭素担持パラジウム (10%) (35 mg) で24時間水素化した。懸濁液を濾過し、蒸発させて生成物 (345 mg, 97%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 253 (MH⁺, 100%)

【0342】

(c) 7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸メチルエステル

酢酸 (20 ml) 中のアミン (307b) (345 mg) の溶液を100 °で1時間加熱した。ついで、酢酸を蒸発させて固体 (276 mg, 98%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 206 (MH⁺, 100%)

【0343】

(d) 7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸

エステル (307c) (272 mg) から実施例 (301b) の方法でこの化合物を調製して (96%) 固体 (263 mg)を得た。

MS (APCI-) m/z 191 ([M-H]⁻, 1%)、147 ([M-COOH]⁻, 100%)

【0344】

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

カルボン酸 (307d) から実施例 (301c) の方法でこの化合物を調製した (80%)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 179 (MH⁺, 100%)

【0345】

(f) 7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-2-カルボキシアルデヒド

アルコール (307e) から実施例 (304e) の方法によりこの化合物を調製して (28%)、固体 (72 mg)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 229 (MH⁺, 100%)

【0346】

(g) 標題化合物

メタノール (5 ml) /ジメチルホルムアミド (5 ml) /酢酸 (0.5 ml) 中のカルボキシアルデヒド (307f) (72 mg) およびアミン (300e) (130 mg) の混合物を、3 のモレキュラーシーブと、80 °で3時間加熱し、冷却し、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.6 g; 9.5 mmol) で処理した。室温で一晩攪拌した後、混合物をメタノール-クロロホルム (1:1) で希釈し、濾過し、濾液を蒸発させて乾燥した。炭酸ナトリウムで処理し、メタノール-クロロホルム (1:9) (4×) で抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、蒸発させて乾燥した。残渣をクロマトグラフィー (0~1

10

20

30

40

50

0 % のメタノール - ジクロロメタン) に付して標題化合物 (102 mg; 52 %) を得た。

¹H NMR (DMSO) 1.4-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (6H, m), 2.47-2.51 (1H, m), 2.83-2.87 (2H, t), 3.17-3.31 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.10 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.54 (2H, m), 8.27 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.68 (1H, d), 10.32, 11.08.

1 : 1 のクロロホルム / メタノールの溶液としての物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

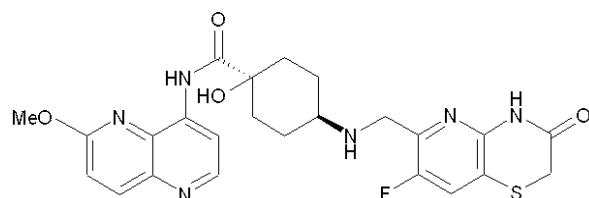
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 477 (MH⁺)

10

【0347】

実施例 308 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - フルオロ - 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] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1,5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドヒドロクロライド

【化63】



20

(a) 6 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル

アセトニトリル (340 ml) 中のメチル 6 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (19.8 g) (T. R. Kelly および F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623-4633) および 1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1,4 - ディアゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) (34.3 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下で、40 で 1 時間、ついで 80 で一晩加熱した。EtOAc および水 (各々 500 ml) 間で分配した後、水性フラクションを EtOAc (300 ml) で再抽出し、合した有機溶液を MgSO₄ で乾燥し、蒸発させた。クロマトグラフィー (20 %、ついで 30 % のヘキサン中 EtOAc) に付して、種々の副生成物を必要とするエステル (2.09 g) から分離した。

30

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 249 および 251 (MH⁺、100 %)

【0348】

(b) 6 - アミノ - 5 - エトキシカルボニルメチルチオ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル

DMF (40 ml) 中のメルカプト酢酸エチル (1.15 ml) の溶液を、アルゴン雰囲気下で冷却し、水素化ナトリウム (420 mg の 60 % の油中分散液) で処理し、すべてが溶液になるまで (約 1 時間) 搅拌した。エステル (308a) (2.48 g) を加え、混合物を室温に暖め、一晩搅拌した。EtOAc (150 ml) を加え、溶液を水 (3 × 150 ml) で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (30 %、ついで、40 % のヘキサン中 EtOAc) に付して、生成物を油として得た (1.7 g)。

40

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 289 (MH⁺、100 %)

【0349】

(c) 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 6 - カルボン酸メチル

酢酸 (100 ml) 中のフルオロピリジン (308b) (1.7 g) の溶液を、一晩 10 で搅拌し、蒸発させて、減圧下で乾燥して、生成物を白色固体として得た (1.55 g、0.33 等量の酢酸を含有)。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 243 (MH⁺、85 %)、211 (100 %)

50

%)

【0350】

(d) 7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボン酸

エステル(308c)から実施例(301b)(86%)の方法でこの化合物を調製した。

【0351】

(e) 7-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン

カルボン酸(308d)から実施例(301c)(73%)の方法でこの化合物を調製した。 10

MS(-veイオン電子スプレー)m/z 213([M-H]⁻、100%)

【0352】

(f) 7-フルオロ-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

7-フルオロ-ピリドチアジノン(308e)(971mg)、二酸化マンガン(3.72g)、THF(70ml)および1,2-ジクロロエタン(70ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、20時間加熱した。キーゼルゲルを通して濾過し、溶媒を蒸発させて固体を得、これを1:3のEtOAc/ヘキサンでトリチュレートして、回収した(608mg)。 20

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 213(MH⁺、100%)

【0353】

(g) 標題化合物

3のモレキュラーシープを含有するクロロホルム(2.5ml)/メタノール(2.5ml)中のカルボキシアルデヒド(308f)(94mg)およびアミン(300e)(120mg)の混合物を18時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(285mg)で処理した。6時間攪拌した後、混合物を濾過し、クロロホルム(20ml)で希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。水性フラクションをクロロホルム中の10%のエタノールで再び抽出し、合した有機フラクションを乾燥(MgSO₄)し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー(95:5:0.5のCHCl₃/MeOH/NH₄OH)に付して、標題化合物の遊離塩基(117mg)を得た。 30

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.16 (3H, s), 7.21 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.63 (1H, d)

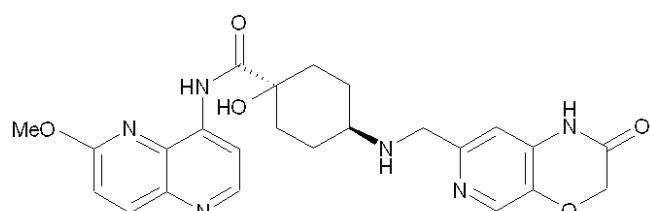
1:1のクロロホルム/エタノール中の溶液としてのこの物質を、エーテル(0.5ml)中の1MのHClで処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物(135mg)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 513(MH⁺、100%)

【0354】

実施例309 1-ヒドロキシ-4-[(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-イルメチル)-アミノ]-1-シクロヘキサンカルボン酸(6-メチル-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミド 40

【化64】



(a) 5-ヒドロキシ-2-メチルピリジンN-オキシド

50

5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン (25 g) をクロロホルム (500 ml) 中に懸濁させ、m - クロロペル安息香酸 (純度 57 ~ 86 % として記載して 57 g の物質) で処理した。1 時間攪拌した後、溶液を MgSO₄ で乾燥し、シリカカラムに注いだ。EtOAc、ついで、EtOAc 中の 20 ~ 50 % の EtOH で溶出して副生成物を除去して生成物 (27.7 g) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 126 (MH⁺、60%)、109 (100%)

【0355】

(b) 5 - メトキシカルボニルメトキシ - 2 - メチルピリジン N - オキシド

DMF (450 ml) 中のピリジン N - オキシド (309a) (21.12 g) の溶液を、炭酸カリウム (26.2 g) 水溶液で、30 分後プロモ酢酸メチル (16 ml) で処理し、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、飽和ブライン (500 ml) を加え、混合物をクロロホルム (6 × 200 ml) で抽出した。合した有機溶液を乾燥し、蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (EtOAc 中の 20 % の EtOH) に付して生成物 (18.5 g) を得た。

MS (APCI⁺) m/z 198 (MH⁺、100%)

【0356】

(c) 5 - カルボキシメトキシ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン N - オキシド

ピリジン N - オキシド (309b) (18.5 g) を、発煙硝酸 (90 ml) および濃硫酸 (90 ml) の冷混合物中に溶解し、40 で 1 時間、ついで、65 で一晩加熱した。混合物を冷却し、氷中に注ぎ、EtOAc (250 ml) を加えた。氷が溶解する、混合物を振盪し、固体を濾過した。EtOAc を乾燥し、蒸発させて、残渣をエーテルでトリチュレートし、固体を濾過した。濾過した固体を回収し、生成物 (8.4 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 229 (MH⁺、70%)、154 (100%)

【0357】

(d) 5 - メトキシカルボニルメトキシ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン N - オキシド

DMF (100 ml) 中のカルボン酸 (309c) (8.4 g) を炭酸カリウム (7.6 g) およびヨウドメタン (2.8 ml) で処理し、3 日間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、水 (200 ml) を加え、混合物を 10 分間攪拌し、固体を濾過し、減圧下で乾燥して生成物 (5.32 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 243 (MH⁺、100%)

【0358】

(e) 5 - メトキシカルボニルメトキシ - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロアセトキシメチルピリジン

トリフルオロ無水酢酸 (120 ml) 中のピリジン N - オキシド (309d) (3.8 g) を、アルゴン雰囲気下で 24 時間還流し、溶媒を蒸発させて、残渣をクロロホルムおよび NaHCO₃ 水溶液 (各々 50 ml) 間で分配した。水性フラクションをクロロホルム (3 × 50 ml) で再抽出し、合した有機溶液を乾燥し、蒸発させて生成物を (1.8 g) 得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 339 (MH⁺、100%)

【0359】

(f) 5 - メトキシカルボニルメトキシ - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロアセトキシメチルピリジンおよび 2 - ヒドロキシメチル - 5 - メトキシカルボニルメトキシ - 4 - ニトロピリジンの混合物

物質 (309e) をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した場合、トリフルオロアセチル基が部分的に損失し、生成物の混合物が得られる。

【0360】

(g) 7 - アエトキシメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3 , 4

10

20

30

40

50

- b] [1 , 4] オキサジン

酢酸 (5 5 m l) 中のニトロピリジン (3 0 9 f) (7 . 3 7 m m o l) の混合物を、鉄粉 (4 . 2 g) で処理し、60 度で1時間加熱し、冷却し、キーゼルゲルを通して濾過した。濾液を 1 1 0 度で一晩加熱し、蒸発させて乾燥し、クロロホルムおよび NaHCO_3 水溶液 (各々 1 0 0 m l) 間で分配した。鉄の塩を濾過して除去し、相を分離した後、水性フラクションをクロロホルム (1 0 × 5 0 m l) で再抽出し、合した有機溶液を乾燥し、蒸発させて生成物 (1 . 1 7 g) を得た。

M S (- v e イオン電子スプレー) m / z 2 2 1 ([M - H] ⁻ 、 1 0 0 %)

【 0 3 6 1 】

(h) 7 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4] 10

- b] [1 , 4] オキサジン

ジオキサン (7 5 m l) / 水 (1 5 m l) 中の酢酸塩 (3 0 9 g) (1 . 1 7 g) の溶液を、2 M の NaOH 溶液 (3 m l) を滴下して処理し、一晩静置した。pH を希 HCl で 6 に減少させ、溶媒を蒸発させた。水 (5 m l) を加え、pH を 6 に調節し、固体を濾過し、減圧下で乾燥して生成物 (8 7 7 m g) を得た。

M S (- v e イオン電子スプレー) m / z 1 7 9 ([M - H] ⁻ 、 1 0 0 %)

【 0 3 6 2 】

(i) 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキシアルデヒド

ヒドロキシメチルオキサジノン (3 0 9 h) (5 8 4 m g) 、二酸化マンガン (2 . 3 g) 、 THF (5 0 m l) および 1 , 2 - ジクロロエタン (5 0 m l) の混合物を、アルゴン雰囲気下で 60 度に 20 時間加熱した。キーゼルゲルを通して濾過し、溶媒を蒸発させて固体を得、1 : 3 の EtOAc / ヘキサンでトリチュレートして、濾過し、乾燥した (3 8 3 m g) 。

M S (- v e イオン電子スプレー) m / z 1 7 7 ([M - H] ⁻ 、 1 0 0 %)

【 0 3 6 3 】

(j) 標題化合物

3 のモレキュラーシーブを含有するクロロホルム (2 . 5 m l) / メタノール (2 . 5 m l) 中のカルボキシアルデヒド (3 0 9 i) (6 8 m g) およびアミン (3 0 0 e) (1 2 0 m g) の混合物を、18時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2 8 5 m g) で処理した。室温で3時間および60度で1時間攪拌した後、混合物を濾過し、クロロホルム (2 0 m l) で希釈し、 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。水性フラクションを 10 % のクロロホルム中のエタノール (6 × 1 0 m l) で再抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO_4) し、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (9 5 : 5 : 0 . 5 の CHCl_3 / MeOH / NH_4OH) に付して、標題化合物の遊離塩基 (9 2 m g) を得た。

¹H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.17 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.61 (1H, d)

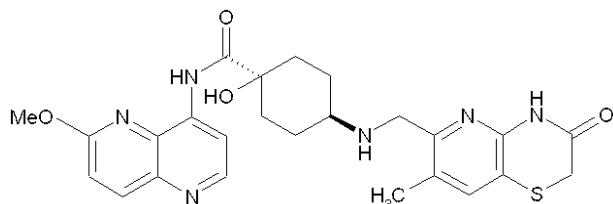
1 : 1 のクロロホルム / エタノール中の溶液としてのこの物質を、エーテル (0 . 4 m l) 中の 1 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物 (9 8 m g) を得た。

M S (+ v e イオン電子スプレー) m / z 4 7 9 (MH^+ 、 1 0 0 %)

【 0 3 6 4 】

実施例 3 1 0 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - メチル - 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 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化65】



(a) 7 - メチル - 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 - カルボン酸メチル

ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 7 - プロモ - 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 - カルボン酸メチル (実施例 304 b) (1.50 g, 4.95 mmol) 、テトラメチルスズ (1.71 mL, 12 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.84 g, 1.2 mmol) を 120 °C に 24 時間加熱した。混合物をキーゼルゲルを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (10 ~ 50 % の酢酸エチル / 石油エーテル) に付して標題化合物 (1.0 g, 85 %) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 239 (MH⁺)

【0365】

(b) 7 - メチル - 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 - カルボン酸

水酸化ナトリウム水溶液 (2 M, 2.5 mL, 5 mmol) を、テトラヒドロフラン (25 mL) 中のエステル (310a) (0.99 g, 4.16 mmol) の攪拌懸濁液にゆっくりと加えた。徐々に透明に形成された混合物を、室温で 24 時間攪拌し、ついで、酢酸エチルで抽出した。重い沈殿を含有する水相を pH 2 に酸性化し、酢酸エチル / メタノールで数回抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させて生成物 (0.87 g, 93 %) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 225 (MH⁺)

【0366】

(c) 6 - ヒドロキシメチル - 7 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン

酸 (310b) (0.87 g, 3.9 mmol) から実施例 (301c) の方法によりこの化合物を調製した。中和した後、混合物を酢酸エチルで数回抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させ、残渣をシリカのクロマトグラフィー (1 : 1 の酢酸エチル / ヘキサン、ついで、酢酸エチル) に付して固体 (0.48 g, 59 %) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 211 (MH⁺)

【0367】

(d) 7 - メチル - 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 - カルボキシアルデヒド

ジクロロメタン (50 mL) 中のアルコール (310c) (0.47 g, 2.2 mmol) の溶液を、二酸化マンガン (2.8 g) と、室温で 16 時間攪拌した。混合物をキーゼルゲルを通して濾過し、ジクロロメタン / メタノールで洗浄し、蒸発させて、対応するメチルヘミアセタールをいくぶん含有する標題化合物 (0.34 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 209 (MH⁺)

【0368】

(e) 標題化合物

無水クロロホルム / ジメチルホルムアミド / メタノール (10 : 5 : 1, 16 mL) 中のアルデヒド (310d) (0.13 g, 0.63 mmol) およびアミン (実施例 300e) (0.20 g, 0.63 mmol) を、3 のモレキュラーシーブと、100 °C で 16 時間加熱した。冷却した後、ナトリウム (トリアセトキシ) ボロヒドリド (0.60 g) を加え、混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物を重炭酸ナトリウムで塩基性化し、

10

20

30

40

50

ジクロロメタンおよび水で希釈した。水相を 10 % のメタノール / ジクロロメタンで数回抽出し、合した有機物を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (5 ~ 8 % のメタノール / ジクロロメタン) に付して、標題化合物の遊離塩基 (0.143 g、45 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.9-2.2 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.96 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.02 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.31 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.62 (1H, d), 11.04 (1H, s)

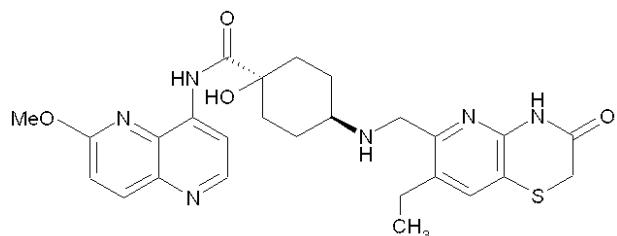
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 509 (MH⁺)

クロロホルム中の遊離塩基を、2等量のジオキサン中の0.4 Mの塩酸で処理した。溶媒を蒸発させ、エーテルでトリチュレートしてジヒドロクロライド塩を得た。 10

【0369】

実施例 311 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(7 - エチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化66】



(a) 7 - エチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボン酸メチル

ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の 7 - ブロモ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボン酸メチル (実施例 304 b) (2.00 g、6.6 mmol)、テトラエチルスズ (3.17 mL、1.6 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (1.12 g、1.6 mmol) を 120 °C で 24 時間加熱した。混合物をキーゼルゲルを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (20 ~ 50 % の酢酸エチル / 石油エーテル) に付して、7 - エチルおよび 7 - ビニル化合物の混合物 (0.29 g) を得た。この混合物を、メタノール / 酢酸エチル (2:1、60 mL) 中で、10 % の炭素担持パラジウム (60 mg) (1 気圧、室温) で、24 時間処理した。濾過し、溶媒を蒸発させたて生成物 (0.28 g) を得た。 30

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 253 (MH⁺)

【0370】

(b) 7 - エチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボン酸

水酸化ナトリウム水溶液 (2 M、0.67 mL、1.33 mmol) を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中のエステル (311a) (0.28 g、1.11 mmol) の攪拌懸濁液にゆっくりと加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、ついで、さらに水酸化ナトリウム (2 M、0.4 mL、0.8 mmol) を加えた。さらに 8 時間攪拌した後、混合物を蒸発させた。残渣を水中に溶解し、pH 3 に酸性化し、沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥して固体 (0.25 g、95 %) を得た。 40

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 239 (MH⁺)

【0371】

(c) 7 - エチル - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン

酸 (311b) (0.25 g、1.05 mmol) から実施例 (310c) の方法によ 50

りこの化合物を調製した。シリカゲルのクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付してアルコール(0.11g、47%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 225 (MH⁺)

【0372】

(d) 7-エチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド

ジクロロメタン(10mL)中のアルコール(311c)(0.11g、0.49mmol)の溶液を、二酸化マンガン(0.7g)と、室温で16時間攪拌した。混合物をキーゼルゲルを通して濾過し、ジクロロメタン/メタノールで洗浄し、蒸発させて、対応するメチルヘミアセタールをいくぶん含有する標題化合物(0.078g)を得た。 10

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 223 (MH⁺)

【0373】

(e) 標題化合物

ジメチルホルムアミド/メタノール/酢酸(10:10:1、11.5mL)中のアルデヒド(311d)(0.078g、0.35mmol)およびアミン(実施例300e)(0.11g、0.35mmol)を、3のモレキュラーシーブと、80で4時間加熱した。冷却した後、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.066g、1.05mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を重炭酸ナトリウムで塩基性化し、水で希釈し、10%のメタノール/ジクロロメタンで数回抽出した。合した有機物を乾燥し、蒸発させた。シリカのクロマトグラフィー(2~10%のメタノール/ジクロロメタン)に付して、標題化合物の遊離塩基(0.082g、45%)を得た。 20

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.25 (3H, t), 1.68 (2H, q), 1.88 (2H, d), 1.97 (2H, d), 2.08 (2H, m), 2.65 (2H, q), 2.70 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.17 (3H, s), 7.24 (1H, d), 7.68 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d)

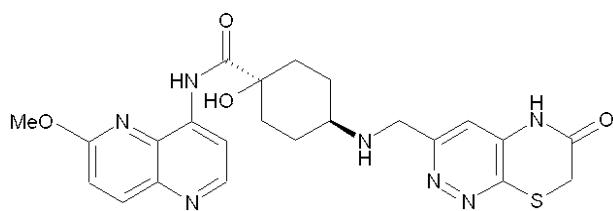
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 523 (MH⁺)

クロロホルム/メタノールの遊離塩基を、ジオキサン中の2等量0.4Mの塩酸で処理した。溶媒を蒸発させて、エーテルでトリチュレートしてジヒドロクロライド塩を得た。

【0374】

実施例312 1-ヒドロキシ-t-4-[(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-イルメチル)-アミノ]-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド 30

【化67】



(a) 4-アミノ-3,6-ジクロロピリダジン

濃アンモニア水溶液(1L)中の3,4,6-トリクロロピリダジン(B. Kasnarら、Nucleosides and Nucleotides, 1994, 13, 459の方法により調製した)(10.0g)の懸濁液を、75で16時間加熱した。混合物を少量に濃縮して、酢酸エチルで数回抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。粗生成物を酢酸エチルから再結晶して生成物(5.03g)を得た。 40

【0375】

(b) 3-クロロ-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

無水ジメチルホルムアミド(10mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.3

10

20

30

40

50

5 g、8.5 mmol) のよく攪拌した懸濁液に、0で、メルカプト酢酸メチル(0.70 mL、7.9 mmol)を加えた。この温度で20分間攪拌した後、ジメチルホルムアミド(10 mL)中のアミン(312a)(1.29 g、7.87 mmol)の溶液を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、ついで、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥した。シリカゲルのクロマトグラフィー(0~2%のメタノール/ジクロロメタン)に付して、生成物(0.21 g、13%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 202/204 (MH⁺)

【0376】

(c) 6-オキソ-3-ビニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリダジノ[3,4-b][1,4]チアジン 10

ジメチルホルムアミド(3 mL)中のピリダジノチアジノン(312b)(0.15 g、0.75 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(84 mg、0.12 mmol)および塩化リチウム(63 mg、1.2 mmol)の混合物中に、トリブチル(ビニル)スズ(0.36 mL、1.2 mmol)を加えた。混合物を110~120で16時間加熱し、ついで、蒸発させた。残渣を水および酢酸エチル間で分配し、水相をさらに酢酸エチルで抽出し、合した有機物を乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(0~3%のメタノール/ジクロロメタン)に付して生成物(45 mg、31%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 194 (MH⁺)

20

【0377】

(d) 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-カルボキシアルデヒド

1,4-ジオキサン(60 mL)中のビニル化合物(312c)(0.6 g、3.35 mmol)の懸濁液に、四酸化オスミウム(水中4%、2 mL、0.335 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.43 g、6.7 mmol)および水(20 mL)を加えた。混合物を室温で7時間攪拌し、ついで、水およびジクロロメタンで希釈し、相を分離した。水相を10%のメタノール/ジクロロメタンで2回抽出し、合した有機物を乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(0~2%のメタノール/ジクロロメタン)に付して、対応するメチルヘミアセタールをいくぶん含有するアルデヒド(0.206 g)を得た。

30

【0378】

(e) 標題化合物

1:1のメタノール/クロロホルム(10 mL)中のアルデヒド(312d)(84 mg、0.4 mmol)およびアミン(300e)(0.13 g、0.4 mmol)を、3のモレキュラーシープと、65で16時間加熱した。冷却した混合物を、1:1のメタノール/クロロホルム(20 mL)で希釈し、ナトリウム(トリアセトキシ)ボロヒドリド(過剰)を加えた。ナトリウム(トリアセトキシ)ボロヒドリドをさらに加えながら、混合物を5日間攪拌した。ついで、混合物をクロロホルムで希釈し、濾過し、少量で蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、10%のメタノール/クロロホルムで4回抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させて、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(2~10%のメタノール/ジクロロメタン)に付して、標題化合物の遊離塩基(31 mg、16%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.61(2H, m), 1.80-2.15(6H, m), 2.65 (1H, m), 3.70 (2H, s), 4.06(2H, s), 4.17(3H, s), 7.04(1H, s), 7.22(1H, d), 8.18(1H, d), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d)

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 496 (MH⁺)

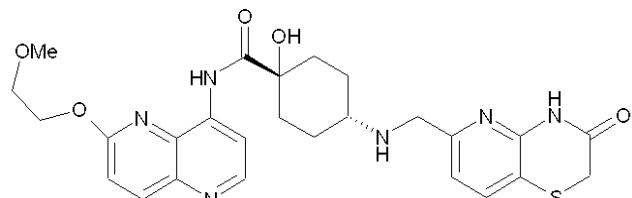
クロロホルム/メタノール中の遊離塩基を、ジオキサン中の2等量の4 Mの塩酸で処理した。溶媒を蒸発させて、エーテルでトリチュレートし、ジヒドロクロライド塩を得た。

【0379】

50

実施例 313 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(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 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 [6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル] - アミドジヒドロクロライド

【化 6 8】



10

(a) 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イルアミン

実施例 (29a) から、(29b) の方法に従って、アルキル化剤としての 2 - プロモエテニルイルメチルエーテルを用いて、収率 42% (1.9 g) で調製した。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 220 (MH+)。

【0380】

(b) 8 - プロモ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン

9M の硫酸 / メタノール (35m1 / 18m1) 中の (313a) (1.9 g, 8.7 mmol) 、硫化銅 (I I) (4.2 g, 26.1 mmol) および臭化ナトリウム (3.6 g, 34.8 mmol) の溶液を、0 で、水 (18m1) 中の硝酸ナトリウム (0.9 g, 13.1 mol) の溶液で処理した。混合物を室温に戻るまで 0.5 時間静置し、ついで、40 で 0.5 時間加熱した。混合物を希水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチル間で分配した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン中の 0 ~ 50% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して油 (1.1 g, 45%) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 284 (MH+)。

【0381】

(c) { r - 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イルカルバモイル] - c - シクロヘキシル } - カルボン酸 tert - プチルエステル

(313b) から実施例 (300d) の方法に従って、ほとんど定量的な収率 (1.8 g) で調製した。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 461 (MH+)。

【0382】

(d) t - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - r - シクロヘキサンカルボン酸 [6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル] - アミド

(313c) から、実施例 (300e) の方法に従って、トリフルオロ酢酸で処理し、ついで、塩基処理して、収率 40% (280mg) で調製した。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 361 (MH+)。

【0383】

(e) 標題化合物

アミン (313d) およびアルデヒド (301d) から、水素化シアノホウ素ナトリウムを用いて、実施例 (357) に従って還元アルキル化することにより調製して、標題化合物の遊離塩基を白色固体として得た (62mg, 29%)。

H (CDCl₃, 250MHz): 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.90 (1H, d), 4.65 (2H, m), 4.00 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.80 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.30 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.20-1.50 (8H, m)

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 539 (MH+)。

これを標題化合物 (70mg) に実施例 300 と同様の方法により変換した。

【0384】

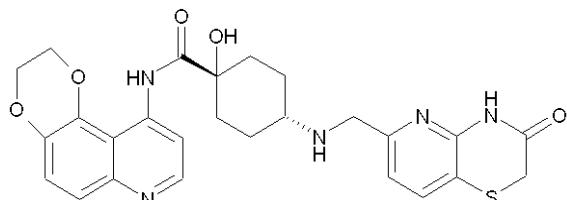
30

40

50

実施例 314 1 - ヒドロキシ - t - 4 - [(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 - イルメチル) - アミノ] - r - シクロヘキサンカルボン酸 (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化 6 9】



10

(a) 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミンジクロロメタン (1 リットル) 中の 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミン (32 g 、 212 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (100 ml) 中の臭素 (10.8 ml 、 212 mmol) の溶液で、 0 度で処理した。添加した後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、少量の硫酸ナトリウムを含有する飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて油を得、これを、ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して油 (14.8 g 、 30 %) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 231 (M+) 。

【0385】

20

(b) 5 - [(7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミノ) - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオンエタノール (70 ml) 中のアニリン (314 a) (14.8 g 、 64.3 mmol) 、オルトギ酸トリエチル (12.7 ml 、 77.2 mmol) および 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (Meldrum 酸) (11.1 g 、 77.2 mmol) の混合物を、加熱還流した。1 時間後、混合物を室温に冷却し、ついで、濾過し、エタノール、ついで、エーテルで洗浄して、白色固体 (22.9 g 、 93 %) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 385 (M+) 。

【0386】

(c) 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - オン

30

エナミン (314 b) (22.9 g) を、還流ダウサム A (45 ml) に 3 分間にわたって滴下した。さらに 3 分環還流した後、混合物を室温に冷却した。酢酸エチル / ヘキサン (10 ml / 20 ml) を加え、黒色固体を濾過により単離した。この残渣をメタノール (400 ml) 中に溶解し、キーゼルゲルを通して濾過した。水 (800 ml) を加え、混合物を 5 度で一晩貯蔵した。濾過し、乾燥して、淡黄色固体 (10.3 g 、 61 %) を得た。

MS (APCI -) m/z 281 [M - H] -

【0387】

(d) 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - オン

40

水 / ジオキサン (150 ml / 80 ml) 中の (314 c) (3.4 g 、 12 mmol) の懸濁液を、 1 M の水酸化ナトリウム水溶液で処理し、ついで、 10 % の炭素担持パラジウム (1.5 g) で 20 分間水素化した。ついで、混合物を 5 M の塩酸で酸性化した。約 100 ml に濃縮すると、固体が結晶化し始めた。混合物を 5 度で一晩貯蔵した。濾過し、乾燥して淡黄色固体 (2.8 g 、 100 %) を得た。

MS (APCI -) m/z 202 [M - H] -

【0388】

(e) 10 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン

50

(314d) (2.5g) およびオキシ臭化リン (7.8g) の混合物を、120 で 0.75 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水で処理し、炭酸カリウムで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて油 (475mg、14%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 268 (MH⁺)。

【0389】

(f) [4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリン-10-イルカルバモイル)-r-4-ヒドロキシ-c-シクロヘキシリル]-カルボン酸tert-ブチルエステル

(314e) から、実施例 (300d) の方法に従って、収率 25% (0.2g) で調製した。 10

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 444 (MH⁺)。

【0390】

(g) t-4-アミノ-1-ヒドロキシ-c-シクロヘキサンカルボン酸 (2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリン-10-イル)-アミド

カルバメート (314f) から、実施例 (300e) の方法に従って、トリフルオロ酢酸で処理し、ついで、塩基処理して、収率 52% (80mg) で調製した。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 344 (MH⁺)。

【0391】

(h) 標題化合物

20

アミン (314g) およびアルデヒド (301d) から、水素化シアノホウ素ナトリウムを用いて、実施例 (357) の方法に従って還元アルキル化することにより調製して、標題化合物の遊離塩基を白色固体として得た (21mg、17%)。

H (CD₃OD, 250MHz): 8.60 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.05 (1H, d), 4.55 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.15 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.62 (1H, m), 2.20-1.50 (8H, m)

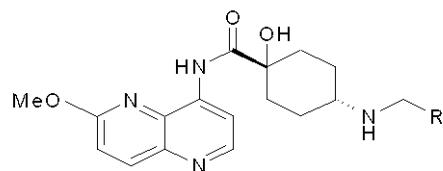
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 522 (MH⁺)。

実施例 (300) と同様の方法により、これを標題化合物 (18mg) に変換した。

【0392】

特記しない限り、以下の実施例をアミン (300e) および適当なカルボキシアルデヒドから、実施例 (300f) と類似の方法により調製した。 30

【表6】



実施例	合成法 (アルデ ヒド)	塩	R
320	a	B	4-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル
321		B	2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル
322	(実施例 9 e)	B	7-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル
323	(実施例 32 d)	B	[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イル
324	b	B	7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル

【0393】

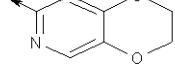
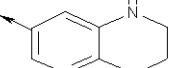
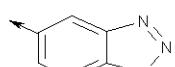
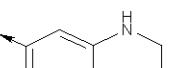
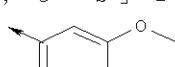
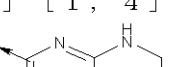
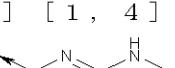
10

20

30

40

【表7】

3 2 5	(実施例 1 9 d)	B	2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル 
3 2 6	c	B	2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b] [1, 4]チアジン-7-イル 
3 2 7	(メシラ ート 6 b)	B	ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル 
3 2 8	d	B	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チ アジン-6-イル 
3 2 9	(実施例 2 0 e)	B	2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル 
3 3 0	e	B	3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b] [1, 4]チアジン-6-イル 
3 3 1	f	R	3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b] [1, 4]オキサジン-6-イル 

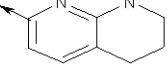
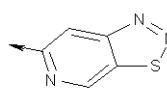
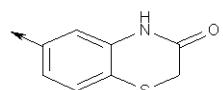
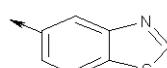
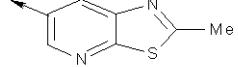
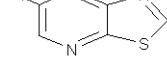
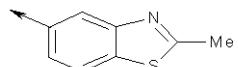
【0394】

10

20

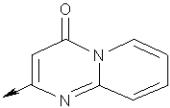
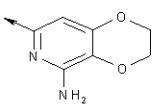
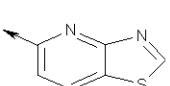
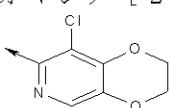
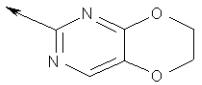
30

【表8】

3 3 2	g	A	5, 6, 7, 8-テトラヒドロー[1, 8]ナフチリジン-2-イル 	
3 3 3	h	B	3-チア-1, 2, 5-トリアザ-インデン-6-イル 	10
3 3 4	c i s - 異性体 i	B	3-オキゾ-3, 4-ジヒドロー-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-イル 	
3 3 5	(実施例 2 5 b)	B	ベンゾチアゾール-5-イル 	
3 3 6	j	B	2-メチル-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イル 	20
3 3 7	(実施例 1 6 d)	B	チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イル 	
3 3 8	k	B	2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル 	30

【0395】

【表9】

3 3 9	1	B	4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル 
3 4 0	m	B	5 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル 
3 4 1	n	B	チアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル 
3 4 2	o	B	8 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル 
3 4 3	p		6 , 7 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル 

【0396】

10

20

【表10】

- a. 3-フルオロベンゼン-1, 2-ジアミンから、グリコール酸と反応させ、ついで、二酸化マンガンで酸化することにより調製される、4-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキシアルデヒドから調製した。
- b. 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を、6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン[V. Daukasら、Chemija, 1999, 10 (1), 59]から、ジクロロメチルメチルエーテルおよび四塩化チタンと反応させることにより調製した—実施例213を参照。
- c. エステル(13b)を水素化リチウムアルミニウムと反応させ、二酸化マンガンで酸化することにより調製し、カルボキシアルデヒドを得た。
- d. 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-6-カルボン酸メチルエステルを水素化リチウムアルミニウムと反応させ、二酸化マンガンで酸化することにより調製し、カルボキシアルデヒドを得た。
- e. エステル(301a)を水素化リチウムアルミニウムと反応させ、ついで、二酸化マンガンで酸化して、カルボキシアルデヒドを得た。
- f. (305e)を水素化リチウムアルミニウムと反応させ、ついで、二酸化マンガンで酸化して調製し、カルボキシアルデヒドを得た。
- g. 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-2-カルボキシアルデヒドをWO 98/08840の方法に従って調製した。
- h. (302b)から、ジオキサン中のベンジルナトリウムメルカプタンと反応させ、無水酢酸中で加熱して、アセトキシメチルピリジンを形成し、酢酸中の鉄で60℃でニトロ基を還元し、希塩酸中の硝酸ナトリウムと反応させて、チアジアゾール環を形成し、得られたアルコールを二酸化マンガンで酸化して形成される、[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-カルボキシアルデヒドから調製した。

【0397】

10

20

【表 11】

i. (4-カルバモイル-*r*-4-ヒドロキシ-*t*-シクロヘキシリ)カルボン酸テル-*t*-ブチルエステル(実施例300c-先に溶出される異性体を参照)から、実施例(300d-f)の方法により調製した。

j. カルボキシアルデヒドを、アミン(16a)を無水酢酸/酢酸/酢酸ナトリウムと加熱して2-メチルチアゾールを得、ついで、エステルを水素化リチウムアルミニウムで-30℃で還元し、ついで、二酸化マンガンで酸化することにより調製した。

k. カルボキシアルデヒドを、4-メルカプト-3-ニトロ-安息香酸エチルエーテルの亜鉛塩から、無水酢酸中で加熱し、ついで、エステルを水素化リチウムアルミニウムで、-30℃で還元し、ついで二酸化マンガンで酸化して調製した。

l. アミン(300e)を2-クロロメチル-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オンと、無水炭酸カリウムを含有するDMF中で反応することにより調製した(実施例26の方法により)。

m. 実施例(19c)から、酸化マンガン(I I)で酸化してニトロ化することにより8-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボアルデヒドを得、実施例(300f)の方法に従ってアミン(300e)で還元アルキル化し、最終的に、ニトロ基をアミノに変換して調製して標題化合物を得た。

n. 実施例(304a)から、3-メルカプト-プロピオン酸エチルエーテルのナトリウム塩と反応させ、6-アミノ-3-ブロモ-5-メルカプト-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得、ついで、ギ酸と100℃で環化させてチアゾロピリジンを得、これを水素化(エタノール中Pd/C)により脱臭素化して調製した。エステルをTHF中のLiAlH₄で処理してチアゾロ[45-b]ピリジン-5-カルボキシアルデヒドを得、これを実施例(341)に変換した。

o. 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-1H-ピリジン-4-オン(T. Teitei, Aust. J. Chem., 1983, 36, (11), 2307)から、酢酸中のN-クロロスクシニドで塩素化して、5-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-ヒドロキシメチル-1H-ピリジン-4-オンを得、ついで、水素化してベンジル基を除去し、1,2-ジブロモエタンおよび炭酸カリウムと反応させて(8-クロロ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-メタノールを得、ついで、酸化マンガン(I I)で酸化することにより、8-クロロ-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を得、ついで、アミン(300e)で、実施例(300f)の方法に従って還元アルキル化して標題化合物の遊離塩基を得た。

p. 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-3H-ピリミジン-4-オン(A. Harris, Aust. J. Chem., 1976, 29, 1335)から、ベンジル保護基を加水分解し、ジブロモエタンと環化させて(6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-メタノールを得、ついで、酸化マンガン(I I)で酸化して

【0398】

実施例350 (1S,3S,4S)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

および(1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

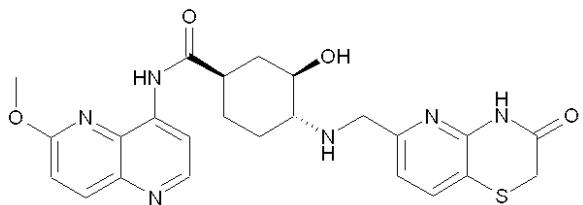
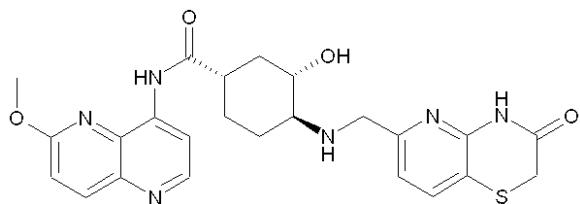
10

20

30

40

【化70】



10

(a) (1R,3S,4S) - および (1S,3R,4R) - 4 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

実質的に K. Krajewski ら、*Tetrahedron: Asymmetry* 10 (1999) 4591-4598 に記載のように調製し、約 20 % の 3 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 部位異性体を含有した。

一部をシリカゲルクロマトグラフィー (2 : 1 のヘキサン - 酢酸エチル) およびエーテル - ペンタンから再結晶することにより精製して結晶を得、この X - 線構造は上記の構造と一致した。

20

【0399】

(b) (1S,3S,4S) - および (1R,3R,4R) - 4 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

乾燥メタノール (200 ml) 中の粗エステル (350 a) (21.19 g) を、25 % のメタノール (33.5 ml) 中のナトリウムメトキシドで処理し、70 ℃ に 3 日間加熱した。氷で冷却し、2 N の塩酸で中和し、蒸発させて乾燥した。水を加え、得られた固体を回収し、水で洗浄し、乾燥して生成物 (8.0 g) を得た。水性フラクションをジクロロメタンで抽出し、ついで、シリカゲルクロマトグラフィー (2 % のメタノール - ジクロロメタン) に付して、純度に劣る物質をさらに 4.3 g 得た。

30

【0400】

(c) (1S,3S,4S) - および (1R,3R,4R) - 4 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸

ジオキサン (100 ml) および水 (5 ml) 中のエステル (350 b) (2.4 g) を 2 N の水酸化ナトリウム (6.6 ml) で処理し、室温で一晩攪拌した。混合物を 2 N の塩酸で酸性化し、4 分の 1 の容量まで蒸発させ、酢酸エチル (5 x) で抽出し、1 リットルの水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、蒸発させて泡沫体として生成物を得た (2.4 g)。

M S (- v e イオン電子スプレー) m / z 258 (M - H⁻)

40

【0401】

(d) ((1S,4S,5S) - および - (1R,4R,5R) - 7 - オキソ - 6 - オキサ - ビシクロ [3.2.1] オクト - 4 - イル) - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

乾燥ジクロロメタン (50 ml) 中のカルボン酸 (350 c) (2.6 g) を、トリエチルアミン (1.01 g) および 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.11 g) で処理し、室温で一晩攪拌した。生成物を蒸発させて乾燥し、水および重炭酸ナトリウムを加え、溶液をジクロロメタンで抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。シリカゲルのクロマトグラフィー (0.5 ~ 2 % のメタノール - ジクロロメタン) に付して、白色固体 (0.90 g) を得た。

50

max 1, 780 cm⁻¹

【0402】

(e) (1S, 2S, 4S) および - (1R, 2R, 4R) - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ - カルボン酸 tert - ブチルエステル

テトラヒドロフラン (150 ml) 中のラクトン (350 d) (3.14 g) を、32 % のアンモニア水 (100 ml) で処理し、混合物を一晩よく攪拌し、蒸発させて乾燥して固体 (3.25 g) を得た。

MS (-veイオン電子スプレー) m/z 257 (M - H -)

【0403】

(f) [(1S, 2S, 4S) - および (1R, 2R, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イルカルバモイル) - シクロヘキシリ] - カルバミン酸

乾燥ジオキサン (9 ml) 中のアミド (350 e) (0.215 g)、炭酸セシウム (0.344 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム (0) (16.3 mg) およびrac - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (32.6 mg) の混合物を、アルゴン雰囲気下、10分間超音波処理し、1, 1 - トリフルオロ - メタンスルホン酸 6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イルエステル (1b) (0.27 g) を加え、混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気下で 80 ~ 85 に 24 時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を蒸発させて、クロロホルム、ついで、(1 ~ 2 %) メタノール - ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して固体 (0.21 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 417 (MH⁺)。

【0404】

(g) (1S, 3S, 4S) - および (1R, 3R, 4R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミド

ジクロロメタン (10 ml) 中のカルバメート (350 f) (0.21 g) を、トリフルオロ酢酸 (10 ml) で 2 時間処理し、蒸発させた。炭酸ナトリウム溶液を加え、溶液を 10 % のメタノール - クロロホルム (5 x) で抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、蒸発させて白色固体 (0.148 g) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 317 (MH⁺)。

【0405】

(h) 標題化合物

3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (5 ml) およびメタノール (5 ml) 中のカルボキシアルデヒド (301 d) (45 mg) およびアミン (350 g) (70 mg) の混合物を、4 時間加熱還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (300 mg) で処理し、40 で一晩加熱した。混合物を冷却し、クロロホルムおよびメタノールで希釈し、濾過し、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム水溶液で処理し、10 % のメタノール - クロロホルム (3 x) で抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (Na₂O₄) し、蒸発させ、2 ~ 10 % のメタノール - ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、標題化合物の遊離塩基 (80 mg) を得た。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 1.2 - 1.8 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.5 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.55 (1H, m), 3.80 (1H, d), 3.95 (1H, d), 4.17 (3H, s), 6.96 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.65 (1H, d)

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺)

クロロホルム / メタノール (1 : 1) 中の遊離塩基を、ジオキサン (0.5 ml) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して標題化合物 (87 mg) を得た。

ラセミ体の遊離塩基を分取 HPLC [Chiralpak AD 250 mm × 20 mm]

10

20

30

40

50

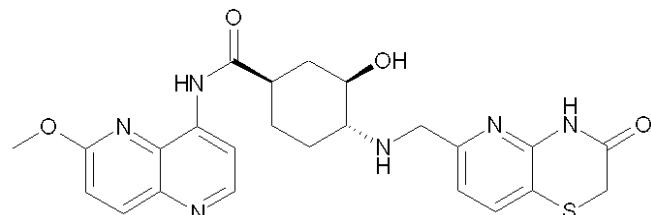
i. d. ; 10ミクロン粒度；溶出：n-ヘキサン-エタノール（両方とも0.1%のDEAを含有）、70:30v/v；流速：15.0ml/分]に付して、最初に溶出された単独のエナンチオマー[保持時間13.4分]および後に溶出された単独のエナンチオマー[保持時間16.9分]を、両方とも100%eeで得た。

【0406】

実施例351 (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-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] -シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1, 5]ナフチリジン-4-イル) -アミドジヒドロクロライド

【化71】

10



(a) (1R, 4S, 5R)-4-ブロモ-6-オキサビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン

(R)-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸 (2.30g, 18.2mmol) ([]_D = +83.8° (c = 1, CHCl₃) = 88.2%ee. Schwartzら、J. Am. Chem. Soc., 100, 5199, (1978)の方法により分割)を、トリメチルシリルブロマイドおよびDMSO (Iwataら、Heterocycles., 31, 987 (1990)の方法による)と反応させて、白色固体 (2.13g, 10.4mmol, 57%)を得た；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.68 (1H, dddd), 1.86 (1H, d), 1.98-2.02 (1H, m), 2.20 (1H, dddd), 2.42 (1H, ddd), 2.50-2.56 (1H, m), 2.73 (1H, br s), 4.15 (1H, dd), 4.91 (1H, d)。

【0407】

(b) (1R, 3R, 4S)-4-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸アミド

(1R, 4S, 5R)-4-ブロモ-6-オキサビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン (351a) (2.13g, 10.4mmol)を、THF (20mL)中に溶解し、.880アンモニア (5.3mL)で、20 で24時間、攪拌しながら処理した。ついで、溶媒を減圧下で除去して、白色固体を定量的な収率で得た；[]_D = +40.6° (c = 1, MeOH)。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.63 (1H, dd), 1.73-1.80 (1H, m), 1.85-2.03 (3H, m), 2.16-2.21 (1H, m), 2.36 (1H, tt), 3.54 (1H, dt), 4.55 (1H, bs)。

【0408】

(c) (1R, 3R, 4R)-4-アジド-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸アミド

(1R, 3R, 4S)-4-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸アミド (351b) (2.31g, 10.4mmol)を、60 で15.5時間、DMF (100mL)中のアジ化ナトリウム (1.35g, 20.8mmol)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~10%のDCM:MeOH)により精製して、白色固体 (1.09g, 5.93mmol, 57%)を得た；[]_D = -15.5° (c = 1, MeOH)。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.30 (1H, dq), 1.42-1.56 (2H, m), 1.83 (1H, dt), 1.99-2.08 (2H, m), 2.30 (1H, tt), 3.16 (1H, ddd), 3.41 (1H, ddd)。

【0409】

(d) (1R, 3R, 4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸アミド酢酸塩

50

M e O H / A c O H (9 : 1 、 3 0 m L) 中の (1 R , 3 R , 4 R) - 4 - アジド - 3 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸アミド (3 5 1 c) (7 6 5 m g 、 4 . 1 5 m m o l) に P d / C (1 0 % 、 3 0 0 m g) を加え、混合物を大気圧下 2 2 時間水素化した。反応が完了すると、混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、M e O H で洗浄し、合した有機溶液を減圧下で濃縮して、白色固体を定量的な収率で得た。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.42-1.59 (3H, m) , 1.87-1.92 (1H, m) , 1.92 (3H, s) , 2.07-2.14 (2H, m) , 2.37 (1H, tt) , 2.84 (1H, dt) , 3.50 (1H, dt) 。

【 0 4 1 0 】

(e) ((1 R , 2 R , 4 R) - 4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシリル) - カルボン酸 t e r t - プチルエステル 10

アミド、酢酸塩 (3 5 1 d) (9 0 5 m g 、 4 . 1 5 m m o l) を、ジオキサン (3 0 m L) および M e O H (5 0 m L) 中の N , N - ジイソプロピルエチルアミン (8 6 8 μ L 、 4 . 9 8 m m o l) およびジ - t e r t - プチル - ジカルボネート (1 . 0 8 g 、 4 . 9 8 m m o l) で 1 6 時間処理した。ついで、溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッショカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 ~ 1 0 % の D C M : M e O H) により精製して白色固体 (8 0 4 m g 、 3 . 1 1 m m o l 、 7 5 %) を得た ; []_D = - 1 7 . 0 $^{\circ}$ (c = 1 、 M e O H) 。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.18-1.32 (1H, m) , 1.44 (9H, s) , 1.43-1.55 (2H, m) , 1.81 (1H, bd) , 1.98 (1H, bd) , 2.09 (1H, bd) , 2.29 (1H, tt) , 3.22 (1H, dt) , 3.33 (1H, dt) 。

【 0 4 1 1 】

(f) [(1 R , 2 R , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イルカルバモイル) - シクロヘキシリル] - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

アミド (3 5 1 e) (6 7 1 m g 、 2 . 6 0 m m o l) を、トリフラートエステル (1 b) (8 0 1 m g 、 2 . 6 0 m m o l) と、実施例 (3 5 0 f) の方法により、ただし 6 0 $^{\circ}$ で反応させて、白色固体 (8 8 9 m g 、 2 . 1 3 m m o l 、 8 2 %) を得た ;

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.34-1.50 (1H, m) , 1.46 (9H, s) , 1.62-1.71 (2H, m) , 2.04-2.12 (2H, m) , 2.32-2.38 (1H, m) , 2.70-2.78 (1H, m) , 3.27-3.34 (1H, m) , 3.45-3.51 (1H, m) , 4.15 (3H, s) , 7.24 (1H, d) , 8.17 (1H, d) , 8.47 (1H, d) , 8.60 (1H, d) ;

M S (+ v e イオン電子スプレー) m / z 4 1 7 (M H⁺ 、 1 0 0 %) 。

【 0 4 1 2 】

(g) (1 R , 3 R , 4 R) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - シクロヘキシリル] - アミド

D C M (3 0 m L) 中のカルバメート (3 5 1 f) (8 6 0 m g 、 2 . 0 6 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (1 0 m L) で処理した。3 5 分後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッショカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 D C M : M e O H / N H₃ (2 M) 0 ~ 1 5 %) により処理して、白色固体 (6 2 4 m g 、 1 . 9 7 m m o l 、 9 5 %) を得た ; []_D = - 0 . 8 $^{\circ}$ (c = 1 、 M e O H) 。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.30-1.41 (1H, m) , 1.57-1.70 (2H, m) , 1.99-2.10 (2H, m) , 2.25-2.31 (1H, m) , 2.53-2.59 (1H, m) , 2.76-2.84 (1H, m) , 3.30-3.36 (1H, m) , 4.17 (3H, s) , 7.26 (1H, d) , 8.19 (1H, d) , 8.49 (1H, d) , 8.61 (1H, d) ;

M S (+ v e イオン電子スプレー) m / z 3 1 7 (M H⁺ 、 1 0 0 %) 。

【 0 4 1 3 】

(h) 標題化合物

M e O H (2 1 m L) および D M F (2 1 m L) 中のアミン (3 5 1 g) (0 . 6 6 4 m m o l) を、アルゴン雰囲気下、カルボキシアルデヒド (3 0 1 d) (0 . 6 6 4 μ m o l) および 3 のモレキュラーシーブ (1 g) 、ついで、A c O H (2 . 1 m L) で処理した。水素化シアノホウ素ナトリウム (8 3 m g 、 1 . 3 3 m m o l) を 2 0 分後に加

10

20

30

40

50

えた。反応が完了すると、混合物を S C X カートリッジに吸収させ、MeOHで洗浄し、MeOH / NH₃ (2M) で抽出し、溶媒を適当なフラクションから蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM : MeOH / NH₃ (2M) 0 ~ 12%) により精製して、標題化合物 (収率 72%) を得た；

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃/CD₃OD) 1.23-1.33 (1H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.62 (1H, tt), 3.46-3.53 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.78, 3.95 (2H, ABq), 4.14 (3H, s), 6.93 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.64 (1H, d)；

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺、100%)。

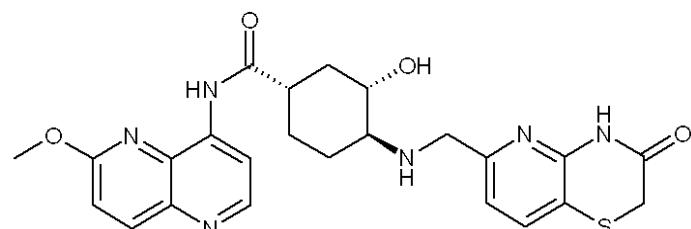
分析 HPLC [Chiral pak AD 250 mm × 4.6 mm i.d. ; 10 mM クロン粒度；溶出：n-ヘキサン - エタノール (各々 0.1% の DEA を含有する)、25 : 75 v/v；流速：1.2 mL/min] は、遅く溶出される単独のエナンチオマー [保持時間 50.9 分] に対して副成分である早く抽出される単独のエナンチオマー [保持時間 34.2 分] に関してこの物質が 69.8% の ee を有することを示した。

1 : 1 の DCM / MeOH 中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン (0.5 mL) 中の 4M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥し、ついで減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

【0414】

実施例 352 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-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] - シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5] ナフチリジン-4-イル) - アミドジヒドロクロライト

【化72】



(a) (1S, 4R, 5S)-4-ブロモ-6-オキサビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン

(S)-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸 (1.98 g、15.7 mmol) ([D] = -92.7° (c = 1, CHCl₃) = 97.5% ee. e. Schwartzら、J. Am. Chem. Soc., 100, 5199, (1978) の方法により分割) を、トリメチルシリルプロマイド (4.10 mL、31.3 mmol)、DMSO (2.23 mL、31.3 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.45 mL、31.3 mmol) (Iwataら、Heterocycles., 31, 987 (1990) の方法を修飾することにより) で処理して、白色固体 (2.91 g、14.2 mmol、90%) を得た。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 1.68 (1H, dddd), 1.86 (1H, d), 1.97-2.06 (1H, m), 2.20 (1H, dddd), 2.42 (1H, ddd), 2.50-2.57 (1H, m), 2.73 (1H, br s), 4.16 (1H, dd), 4.92 (1H, d)

【0415】

(b) (1S, 3S, 4R)-4-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸アミド

(1S, 4R, 5S)-4-ブロモ-6-オキサビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン (352a) (2.88 g、14.0 mmol) を THF (27 mL) 中に溶解し、20 度で 24 時間攪拌しながら、.880 アンモニア (7.1 mL) で処理した。ついで、溶媒を減圧下で蒸発させて白色固体を定量的に得た； [D] = -55.4° (c = 50

1、MeOH)。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.64 (1H, dd), 1.74-1.82 (1H, m), 1.85-2.05 (3H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.37 (1H, tt), 3.53 (1H, dt), 4.55 (1H, bs)。

【0416】

(c) (1S, 3S, 4S)-4-アジド-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸アミド

(1S, 3S, 4R)-4-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸アミド (352b) (3.11g, 14.0 mmol) を、DMF (140 mL) 中のアジ化ナトリウム (1.82g, 28.0 mmol) で 60 度で 16 時間処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM:MeOH / NH₃ (2N) 0~5%) により精製して、白色固体 (1.30g, 7.0 mmol, 50%) を得た; []_D = +17.7° (c = 1, MeOH)。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.30 (1H, dq), 1.44-1.57 (2H, m), 1.82 (1H, dt), 2.00-2.10 (2H, m), 2.30 (1H, tt), 3.16 (1H, ddd), 3.41 (1H, ddd)。

【0417】

(d) (1S, 3S, 4S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸アミド

MeOH (30 mL) 中の (1S, 3S, 4S)-4-アジド-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸アミド (352c) (760 mg, 4.13 mmol) に、Pd/C (10%、500 mg) を加え、混合物を大気圧下 18 時間水素化した。反応が完了すると、混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を MeOH で洗浄し、合した有機溶液を減圧下で濃縮して、白色固体を定量的収率で得た;

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.22 (1H, dq), 1.4-1.54 (2H, m), 1.76-1.83 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.32 (1H, tt), 2.47 (1H, dt), 3.19 (1H, dt)。

【0418】

(e) ((1S, 2S, 4S)-4-カルバモイル-2-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)カルボン酸tert-ブチルエステル

アミド (352d) (653 mg, 4.13 mmol) を、ジオキサン (30 mL) および MeOH (50 mL) 中のジ-tert-ブチル-ジカルボネート (1.08g, 4.95 mmol) で 16 時間処理した。ついで、溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM:MeOH 5~10%) により精製して、白色固体 (890 mg, 3.45 mmol, 84%) を得た; []_D = +17.0° (c = 1, MeOH)。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.21-1.31 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.43-1.56 (2H, m), 1.81 (1H, bd), 1.98 (1H, bd), 2.09 (1H, bd), 2.29 (1H, tt), 3.21 (1H, dt), 3.34 (1H, dt)。

【0419】

(f) [(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルカルバモイル)-シクロヘキシリル]カルボン酸tert-ブチルエステル

カルバメート (352e) (400 mg, 1.55 mmol) を、トリフラートエステル (1b) (477 mg, 1.55 mmol) と、実施例 (350f) の方法により反応させて白色固体 (400 mg, 0.960 mmol, 62%) を得た;

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.34-1.50 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.71 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.75 (1H, bt), 3.27-3.34 (1H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 4.16 (3H, s), 7.26 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.61 (1H, d);

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 417 (MH⁺, 100%)。

【0420】

10

20

30

40

50

(g) (1S, 3S, 4S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミド

DCM(30mL)中のアミド(352f)(691mg, 1.66mmol)を、トリフルオロ酢酸(20mL)で処理した。45分後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH/NH₃(2M)5%)により精製して、白色固体(376mg, 1.19mmol, 72%)を得た；[α]_D = +0.5°(c = 1, MeOH)。

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 1.33-1.46 (1H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 4.17 (3H, s), 7.27 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.61 (1H, d);
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 317 (MH⁺, 100%)。 10

【0421】

(h) 標題化合物

実施例(351h)の方法に従って、0.657mmol規模で、アミド(352g)およびアルデヒド(301d)から調製して、標題化合物の遊離塩基を収率53%で得た；

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 1.29-1.41 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.15 (1H, bd), 2.24 (1H, bd), 2.41 (1H, bd), 2.49-2.63 (2H, m), 3.40, 3.44 (2H, ABq), 3.58 (1H, m), 3.85 (1H, d), 4.05 (1H, d), 4.10 (3H, s), 4.5 (1H, b) 6.91 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.67 (1H, d), 9.49 (1H, s);
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺, 100%)。 20

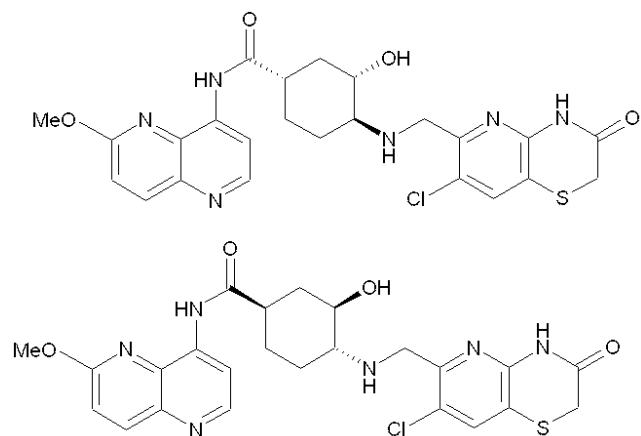
分析HPLC [Chiralpak AD 250 mm × 4.6 mm i.d.; 10 mMクロン粒度；溶出；n-ヘキサン-エタノール(両方0.1%のDEAを含有)、25:75v/v；流速：1.2mL/分]は、遅く溶出される単独のエナンチオマー[保持時間50.9分]に対して主成分である早く溶出される単独のエナンチオマー[保持時間33.5分]に関して89.6%eeを示した。

1:1のDCM/MeOH中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン(0.5mL)中の4MのHClで処理し、蒸発させて乾燥し、ついで、減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

【0422】

実施例353 (1S, 3S, 4S)-4-[(7-クロロ-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]-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドおよび(1R, 3R, 4R)-4-[(7-クロロ-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]-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化73】



30

40

50

(a) 標題化合物

3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (3 m l) / メタノール (3 m l) 中のカルボキシアルデヒド (306 e) (54 mg) およびラセミ体のアミン (350 g) (74 mg) の混合物を、18時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (149 mg) で処理した。一晩攪拌した後、混合物をジクロロメタン (50 m l) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水性フラクションを 10 % のジクロロメタン中のメタノールで再抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (90 : 10 の CH₂Cl₂ : MeOH) に付して標題化合物の遊離塩基 (23 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO) 1.11-1.56 (3H, m), 1.91-2.32 (4H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.7-4.1 (3H, m), 4.12 (3H, s), 4.75 (1H, s), 7.3 (1H, d), 7.9 (1H, s), 8.2 (1H, d), 8.4 (1H, d), 8.7 (1H, d), 9.7 (1H, s), 11.10 (1H, s)。 10

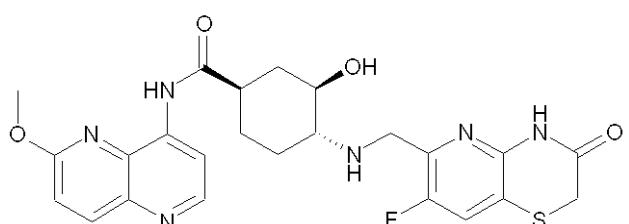
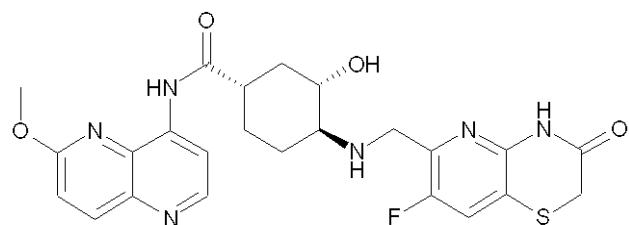
1 : 1 のジクロロメタン : メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン (0.10 m l) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレーントし、濾過し、減圧下で乾燥して標題化合物 (25 mg) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 529 (MH⁺、100 %)。

【0423】

実施例 354 (1S, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(7 - フルオロ - 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] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライドおよび (1R, 3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(7 - フルオロ - 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] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド 20

【化74】



【0424】

3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (1.5 m l) / メタノール (1.5 m l) 中のカルボキシアルデヒド (308 f) (41 mg) およびアミン (350 g) (60 mg) の混合物を 18 時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (143 mg) で処理した。室温で 5 時間攪拌した後、混合物を濾過し、クロロホルム (20 m l) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水性フラクションを、クロロホルム中の 10 % のエタノール (2 × 10 m l) で再抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (95 : 5 : 0.5 の CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) により精製して標題化合物の遊離塩基 (80 mg) を得た。 40

¹H NMR (CDCl₃) 1.3-1.5 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.13 (1H, ブロード d), 2.26 (50

1H, broad d), 2.41 (1H, broad d), 2.45-2.6 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.93 (1H, d), 4.05-4.15 (4H, m)、3Hを含む, s at 4.09), 7.14 (1H, d), 7.32 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.68 (1H, d), 9.48 (1H, s)

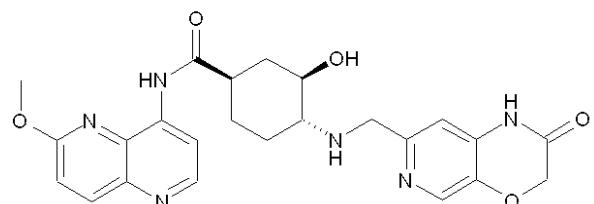
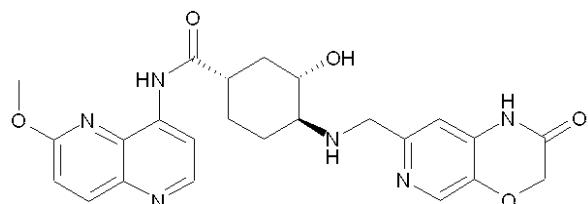
1 : 1 のクロロホルム / エタノール中の溶液としてのこの物質を、エーテル (0.4 ml) 中の 1 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥して標題化合物 (89 mg) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 513 (MH⁺、100%)

【0425】

実施例 355 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[(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-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル) -アミドジヒドロクロライドおよび (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-[(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-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル) -アミドジヒドロクロライド

【化75】



3 のモレキュラーシープを含有するクロロホルム (1.5 ml) / メタノール (1.5 ml) 中のカルボキシアルデヒド (309 i) (34 mg) およびアミン (350 g) (60 mg) の混合物を 18 時間還流し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (143 mg) で処理した。室温で 5 時間、および 45 度で 2 時間攪拌した後、混合物を濾過し、クロロホルム (20 ml) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水性フラクションをクロロホルム中の 10% のエタノール (3 × 10 ml) で再び抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (95:5:0.5 の CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) により精製して標題化合物の遊離塩基 (45 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.2-1.4 (1H, m), 1.5-1.8 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.80 (1H, d), 3.94 (1H, d), 4.16 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.62 (1H, d)

1 : 1 のクロロホルム / エタノール中のこの溶液を、エーテル (0.2 ml) 中の 1 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥して標題化合物 (50 mg) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 479 (MH⁺、100%)

【0426】

実施例 356 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [3,4-b] [1,4]チアジン-7-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1,5]ナフチリジン-4-イル) -アミドジヒドロクロライドおよび (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [3,4-b] [1,4]チアジン-7-イ

10

20

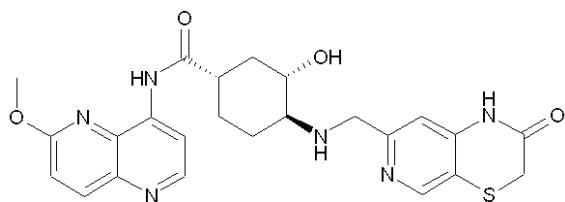
30

40

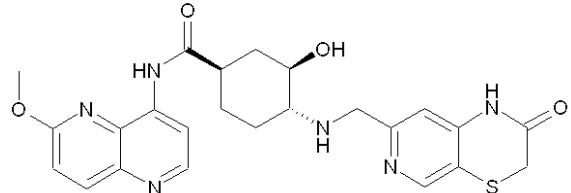
50

ルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

【化76】



10



DMF (1.5 ml) / メタノール (1.5 ml) / 酢酸 (0.15 ml) 中のカルボキシアルデヒド (302 g) (20 mg) およびアミン (350 g) (33 mg) の混合物を 3 時間還流し、冷却し、水素化シアノホウ素ナトリウム (13 mg) で処理した。室温で 18 時間攪拌した後、混合物をクロロホルム中の 10% のメタノール (20 ml) で希釈し、濾過し、蒸発させて乾燥した。残渣を NaHCO₃ (10 ml) 水溶液で洗浄し、クロロホルム中の 10% のメタノール (4 × 10 ml) で再び抽出し、合した有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (93:7:0.7 の CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) に付して、標題化合物の遊離塩基 (25 mg) を得た。

クロロホルム中の溶液としてのこの物質を、エーテル (0.12 ml) 中の 1M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥して標題化合物 (24 mg) を得た。

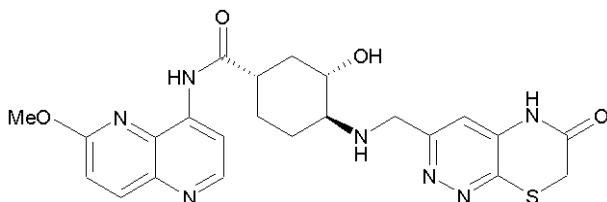
【0427】

実施例 357 (1S, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(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 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライドおよび (1R, 3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(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 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アミドジヒドロクロライド

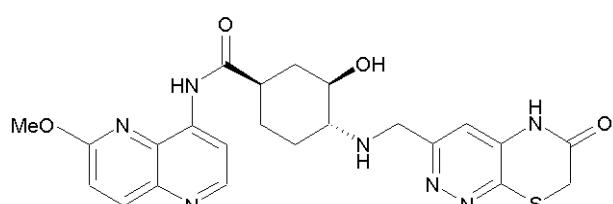
20

30

【化77】



40



DMF (1.5 ml) / メタノール (1.5 ml) / 酢酸 (0.15 ml) 中のカルボキシアルデヒド (312 d) (55 mg) およびアミン (350 g) (40 mg) の混合

50

物を、3のモレキュラーシーブと8時間還流し、冷却し、水素化シアノホウ素ナトリウム(24mg)で処理した。室温で18時間攪拌した後、混合物をクロロホルム中の10%のメタノールで希釈し、濾過し、蒸発させて乾燥した。残渣をNa₂CO₃水溶液で処理し、クロロホルム中の10%のメタノール(4×)で抽出し、合した有機フラクションを乾燥(Na₂SO₄)し、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(CHCl₃、ついで、2~10%のメタノール-ジクロロメタン)に付して標題化合物の遊離塩基(32mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.2-1.4 (1H, m), 1.5-1.8 (2H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 3.5 (1H, m), 3.7 (2H, s), 4.1 (2H, q), 4.16 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.62 (1H, d)。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 496 (MH⁺)

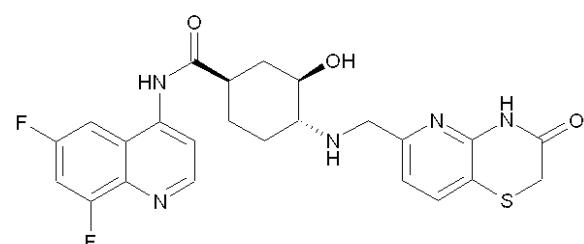
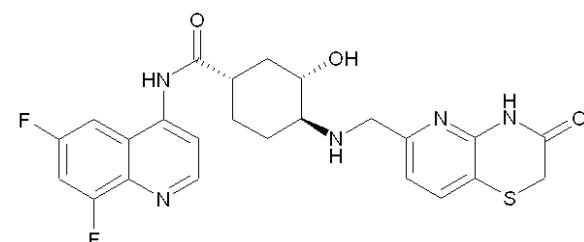
クロロホルム/メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の4MのHClで処理し、蒸発させて乾燥し、エーテルでトリチュレートして標題化合物(38mg)を得た。

【0428】

実施例358 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6, 8-ジフルオロ-キノリン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

および(1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6, 8-ジフルオロキノリン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化78】



(a) 4-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-キノリン

4-ヒドロキシ-6, 8-ジフルオロ-キノリンから、ジメチルホルムアミド中の三臭化リンと加熱して調製した。

【0429】

(b) (1R, 3S, 4S)-および(1S, 3R, 4R)-4-[(6, 8-ジフルオロ-キノリン-4-イルカルバモイル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-カルバミン酸tertブチルエステル

乾燥ジオキサン(15ml)中のアミド(350e)(0.34g)、炭酸セシウム(0.52g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(24.5mg)およびrac-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(49mg)の混合物を、アルゴン雰囲気下で、10分間超音波処理し、ブロモ-キノリン(358a)(0.32g)を加え、混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気下95℃に12時間加

10

20

30

40

50

熱した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を蒸発させ、クロロホルム、ついで、(2~5%)メタノール-ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して固体(0.34g)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 422(MH⁺)。

【0430】

(c)(1S,3S,4S)-および(1R,3R,4R-4-アミノ-3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イル)-アミド

ジクロロメタン(20ml)中のカルバメート(358b)(0.34g)を、トリフルオロ酢酸(20ml)で2時間処理し、蒸発させた。炭酸ナトリウム溶液を加え、溶液を、10%のメタノール-クロロホルム(5×)で抽出し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発させて白色固体(0.245g)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 322(MH⁺)。

【0431】

(d)標題化合物

無水ジメチルホルムアミド(2ml)、メタノール(2ml)および酢酸(0.2ml)中のカルボキシアルデヒド(301d)(43mg)およびアミン(358c)(72mg)の混合物を、3のモレキュラーシーブと80で2時間加熱還流した。冷却した後、水素化シアノホウ素ナトリウム(42mg)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させて、残渣を炭酸ナトリウムで塩基性化し、10%のメタノール/クロロホルムで数回抽出し、合した有機フラクションを乾燥し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(2~10%のメタノール/ジクロロメタン)に付して、標題化合物の遊離塩基(50mg)を得た。

¹H NMR(CDCl₃/CD₃OD) 1.2-1.8(3H, m), 2.03(1H, m), 2.25(2H, m), 2.5(1H, m), 2.78(1H, m), 3.49(3H, m), 3.78(1H, d), 3.95(1H, d), 6.96(1H, d), 7.35(1H, m), 7.65(1H, d), 7.8(1H, m), 8.28(1H, d), 8.75(1H, d)

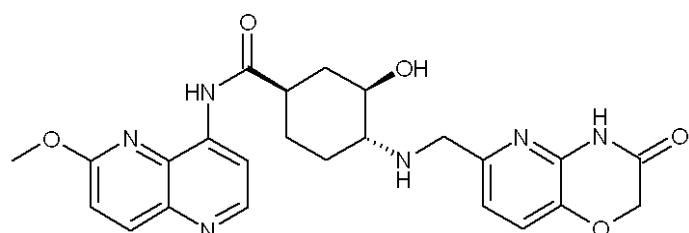
MS(+veイオン電子スプレー)m/z 500(MH⁺)

クロロホルム/メタノール(1:1)中の遊離塩基を、ジオキサン(0.2ml)中の4MのHClで処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して標題化合物(59mg)を得た。

【0432】

実施例359(1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-[(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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化79】



MeOH(15mL)およびDMF(15mL)中のアミン(351g)(0.47mmol)を、アルゴン雰囲気下で、カルボキシアルデヒド(305e)(0.47mmol)および3のモレキュラーシーブ(1g)、ついで、AcOH(1.5mL)で処理した。(ポリスチリルメチル)トリメチルアンモニウムシアノボロヒドリド(0.940mmol)を20時間後に加えた。反応が完了すると、樹脂を濾過により除去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH/NH₃(2M) 0~12%)により精製して標題化合物の遊離塩基を収率79%で得た。

10

20

20

30

40

50

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃) 1.24-1.35 (1H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.32-3.38 (1H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.62 (1H, tt), 3.48-3.52 (1H, m), 3.75, 3.94 (2H, ABq), 4.14 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.21 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.65 (1H, d);

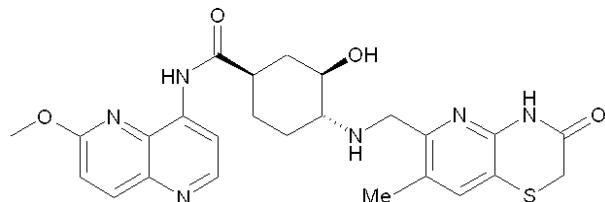
MS (+veイオン電子スプレー) m/z 479 (MH⁺, 100%).

1:1のDCM/MeOH中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン(0.5mL)中の4MのHClにより処理し、蒸発させて乾燥し、ついで、減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

【0433】

実施例360 (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-[(7-メチル-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]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化80】



10

実施例(359)の方法により、0.449mmolの規模で、アミン(351g)およびアルデヒド(310d)から調製して、標題化合物の遊離塩基を収率74%で得た；

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃) 1.28-1.40 (1H, m), 1.61-1.77 (2H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.37-2.43 (1H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 2.62 (1H, tt), 3.45 (2H, s), 3.52-3.58 (1H, m), 3.77, 3.97 (2H, ABq), 4.14 (3H, s), 7.18 (1H, d), 7.40 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.66 (1H, d);

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 509 (MH⁺, 100%).

1:1のDCM/MeOH中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン(0.5mL)中の4MのHClで処理し、蒸発させて乾燥し、ついで、減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

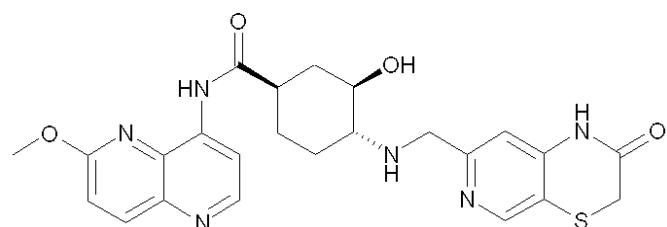
20

30

【0434】

実施例361 (1R, 3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン-7-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化81】



40

実施例(359)の方法により、0.470mmolの規模で、アミン(351g)およびアルデヒド(302g)から調製して、標題化合物の遊離塩基を収率79%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃) 1.25-1.36 (1H, m), 1.59-1.72 (2H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.34-2.40 (1H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.63 (1H, t), 3.46 (2H, m), 3.46-3.52 (1H, m), 3.83, 3.97 (2H, ABq), 4.15 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.63 (1H, d);

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺, 100%).

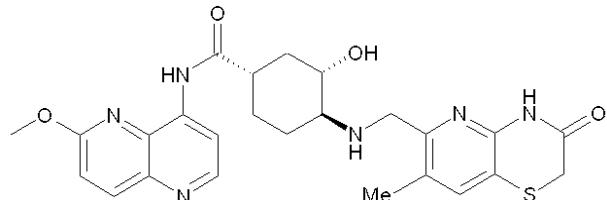
50

1 : 1 の DCM / MeOH 中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン (0.5 mL) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥し、ついで、減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

【0435】

実施例 362 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[(7-メチル-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] -シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1, 5] ナフチリジン-4-イル) -アミドジヒドロクロライド

【化82】



10

実施例 (359) の方法により、0.432 mmol の規模で、アミン (352 g) およびアルデヒド (310 d) から調製して、標題化合物の遊離塩基を収率 85 % で得た；

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD/CDCl₃) 1.28-1.37 (1H, m), 1.59-1.76 (2H, m), 2.13 (1H, bd), 2.20-2.24 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.38 (1H, bd), 2.51 (1H, dt), 2.65 (1H, tt), 3.45 (2H, s), 3.52-3.58 (1H, m), 3.75, 3.95 (2H, ABq), 4.15 (3H, s), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.64 (1H, d);

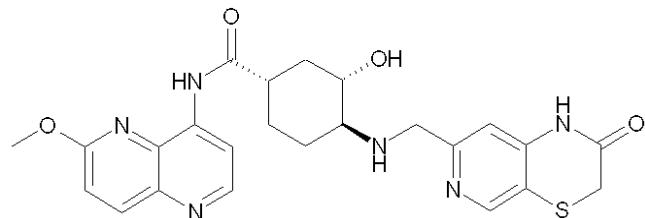
MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 509 (MH⁺, 100 %)。

1 : 1 の DCM / MeOH 中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン (0.5 mL) 中の 4 M の HCl で処理し、蒸発させて乾燥し、ついで、減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

【0436】

実施例 363 (1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4]チアジン-7-イルメチル) -アミノ] -シクロヘキサンカルボン酸 (6-メトキシ- [1, 5] ナフチリジン-4-イル) -アミドジヒドロクロライド

【化83】



30

実施例 (359) の方法により、0.463 mmol の規模で、アミン (352 g) およびアルデヒド (302 g) から調製して、標題化合物の遊離塩基を収率 52 % で得た；

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD/CDCl₃) 1.25-1.36 (1H, m), 1.59-1.74 (2H, m), 2.15 (1H, bd), 2.18-2.24 (1H, m), 2.38 (1H, bd), 2.47 (1H, dt), 2.65 (1H, tt), 3.45 (2H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.83, 3.97 (2H, ABq), 4.15 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.63 (1H, d);

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 495 (MH⁺, 100 %)。

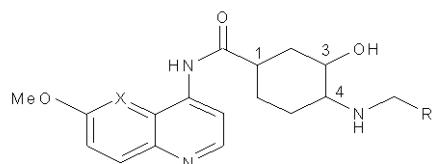
1 : 1 の DCM / MeOH 中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン (0.5 mL) 中の 4 M の HCl で処理して、蒸発させて乾燥し、ついで、減圧下で乾燥して標題化合物を得た。

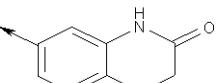
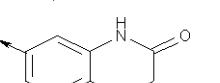
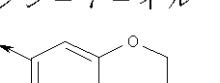
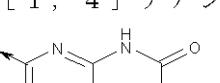
【0437】

以下の化合物を実施例 (350h) の方法により製造した。

40

【表 1 2】

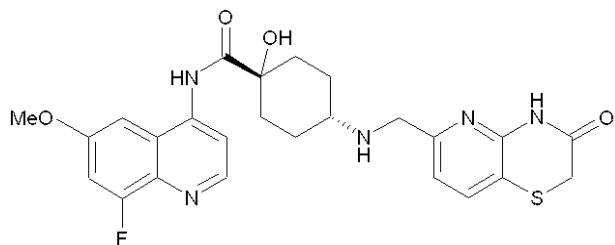


実施例	合成法 (アルデ ヒド)	立体化学	塩 B 塩酸塩	X	R
380	(4c)	1S、3S 、4S/1 R、3R、 4R	B	N	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ -2-ベンゾ[1, 4]チアジ ン-6-イル 
381	(13e)	1S、3S 、4S/1 R、3R、 4R	B	N	2-オキソ-2, 3-ジヒドロ -1H-ピリド[2, 3-b] [1, 4]チアジン-7-イル 
382	(20e)	1S、3S 、4S/1 R、3R、 4R	B	N	2, 3-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ[2, 3-b]ピリ ジン-7-イル 
383	a	1S、3S 、4S/1 R、3R、 4R	B	CH	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 

【 0 4 3 8 】

実施例 390 1-ヒドロキシ-4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアゾン-6-イルメチル)-アミノ-rr-シクロヘキサンカルボン酸(8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドヒドロクロライド

【化 8 4】



(a) [4-(8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルカルバモイル)-r-4-ヒドロキシ-c-シクロヘキシリル]-カルボン酸tert-ブチルエステル

1,4-ジオキサン中のアミド(300c)(1.46g、5.66mmol)および炭酸セシウム(2.66g、8.18mmol)の混合物を、アルゴン流を5分間通気し、脱酸素化した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.125g、0.13mmol)およびrac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.25g、0.40mmol)を加え、2分間脱酸素化を続けた。混合物を15分間超音波処理した。トリフラートエステル(10b)(2.2g、6.77mmol)を加え、混合物を一晩105℃に加熱した。反応混合物を濾過し、濾過した固体を熱クロロホルム/メタノールで抽出した。合した有機物を蒸発させ、粗生成物を、5%のメタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルで精製して固体(1.29g、53%)を得た。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 434(MH⁺)。

【0439】

(b) t-4-アミノ-1-ヒドロキシ-r-シクロヘキサンカルボン酸(8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミド
ジクロロメタン(20ml)およびトリフルオロ酢酸(10ml)中のカルバメート(390a)(1.28g、2.96mmol)を室温で2時間攪拌し、ついで、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウムおよび氷水で塩基性化し、沈殿を水で洗浄し、乾燥して固体(0.97g、98%)を得た。

【0440】

(c) 標題化合物
メタノール(5ml)およびクロロホルム(5ml)中のアミン(390b)(0.17g、0.51mmol)およびカルボキシアルデヒド(301d)(0.099g、0.51mmol)を、3のシーブスと65℃で18時間攪拌した。混合物を静置して冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.50g、2.36mmol)を加えた。混合物を3日間攪拌した後、濾過し、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム中の10%のメタノールで抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させて、粗生成物を、0~10%のジクロロメタン中のメタノールで溶出するシリカゲルで精製して、標題化合物の遊離塩基(0.224g、91%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃/CD₃OD) 1.6-1.8(2H, m), 1.8-2.2(7H, m), 2.72(1H, m), 3.4(2H, d), 3.5(2H, s), 3.95(2H, s), 3.97(3H, s), 6.92(2H, m), 7.15(1H, d), 7.65(1H, d), 8.35(1H, d), 8.7(1H, d)。

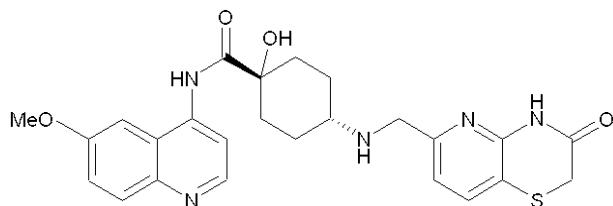
ジオキサン中4Mの塩酸を加え、沈殿をエーテルでトリチュレートして標題化合物に変換した。

MS(+veイオン電子スプレー)m/z 483(MH⁺)

【0441】

実施例391 1-ヒドロキシ-t-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-r-シクロヘキサンカルボン酸(6-メトキシ-キノリン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化85】



(a) 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - キノリン

これをクロロホルム (40ml) 中の 6 - メトキシ - キノリン - 4 - オール (1g) およびオキシ臭化リン (5g) を 18 時間加熱還流することにより調製した。この混合物を冷却し、重炭酸ナトリウムで塩基性化し、5% のメタノール - クロロホルムで抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (2~5% のメタノール - ジクロロメタン) に付して固体 (0.68g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 238 / 240 (MH⁺)

別法として、この物質を、N, Nジメチルホルムアミド中の 1 等量の三臭化リンで処理することにより、約 90% の収率で調製した。

【0442】

(b) [4 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルカルバモイル) - r - 4 - ヒドロキシ - c - シクロヘキシリル] - カルボン酸

1, 4 - ジオキサン (40ml) 中のアミド (300c) (0.84g) および炭酸セシウム (1.20) の混合物を、アルゴン流を 5 分間通気して脱酸素化した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (60mg) および rac - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ピナフチル (120mg) を加え、2 分間脱酸素化を続けた。混合物を 10 分間超音波処理した。臭化物 (391a) (0.8g) を加え、混合物を一晩 103 に加熱した。反応混合物を濾過し、濾過した固体を熱クロロホルム / メタノールで抽出した。合した有機物を蒸発させ、粗生成物を、クロロホルム、ついで、2% のメタノール / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルで精製して固体 (1.27g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 416 (MH⁺)。

【0443】

(c) t - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - r - シクロヘキサンカルボン酸 (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - アミド

ジクロロメタン (50ml) およびトリフルオロ酢酸 (50ml) 中のカルバメート (391b) (1.43g) を室温で 2 時間攪拌し、ついで、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウムおよび氷水で塩基性化し、沈殿を水で洗浄し、乾燥して固体 (0.8g) を得た。

MS (+ve イオン電子スプレー) m/z 316 (MH⁺)。

【0444】

(d) 標題化合物

メタノール (8ml) およびクロロホルム (8ml) 中のアミン (391c) (0.162g) およびカルボキシアルデヒド (301d) (0.1g) を、3 のシーブスと 65 で 18 時間攪拌した。混合物を静置して冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.50g) を加えた。混合物を 2 日間攪拌した後、濾過し、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム溶液で中和し、5% のクロロホルム中のメタノールで抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させて、粗生成物を、クロロホルム、ついで、2~10% のジクロロメタン中のメタノールで溶出するシリカゲルで精製して、標題化合物の遊離塩基 (0.2g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.6-1.8 (2H, m), 1.8-2.2 (6H, m), 2.62 (1H, m), 3.4 (2H, d), 3.5 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.0 (3H, s), 6.98 (2H, m), 7.2 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.62 (1H, d)。

ジオキサン中の 4M の塩酸を加え、沈殿をエーテルでトリチュレートして、標題化合物

10

20

30

40

50

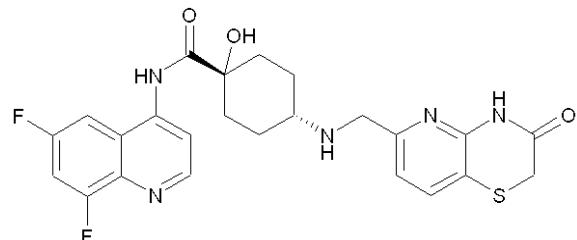
に変換した。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 494 (MH⁺)

【0445】

実施例392 1-ヒドロキシ-*t*-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-*r*-シクロヘキサンカルボン酸(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イル)-アミドジヒドロクロライド

【化86】



10

(a) 1,1,1-トリフルオロ-メタンスルホン酸6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イルエステル

油中60%分散液中の水素化ナトリウム(0.062g、1.55mmol)を、ヘキサンで洗浄し、DMF中に懸濁させた。0に冷却した後、6,8-ジフルオロ-キノリン-4-オール(0.20g、1.1mmol)を加え、混合物を0で15分間攪拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(0.47g、1.3mmol)を加え、混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび水間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、合した有機物を乾燥し、蒸発させ、ジクロロメタンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付してトリフラート(0.318g、92%)を得た。

20

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 314 (MH⁺)。

【0446】

(b) [4-(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イルカルバモイル)-*r*-4-ヒドロキシ-*c*-シクロヘキシル]-カルボン酸*tert*-ブチルエステル

カルボキサミド(300c)(0.25g、0.97mmol)およびトリフラートエステル(392a)(0.318g、1.0mmol)を、混合物を100~105で加熱すること以外は実施例(391b)の方法により調製した(0.165g、40%)。

30

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 422 (MH⁺)。

【0447】

(c) *t*-4-アミノ-1-ヒドロキシ-*r*-シクロヘキサンカルボン酸(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イル)-アミド

カルバメートをトリフルオロ酢酸で実施例(391c)の方法により脱保護した。

【0448】

(d) 標題化合物

40

アミン(392c)(0.067g、0.21mmol)を、メタノール(3ml)およびクロロホルム(3ml)中のカルボキシアルデヒド(301d)(0.049g、0.25mmol)と、3のシーブスの存在下、一晩65で反応させた。混合物を静置して冷却し、さらにクロロホルム(5ml)を加え、透明な溶液を得た。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.4g)を加え、混合物を室温で48時間攪拌した。シーブスからデカントした後、混合物を蒸発させ、炭酸ナトリウム溶液で処理し、10%のジクロロメタン中のメタノールで抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させ、2~10%のジクロロメタン中のメタノールで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、標題化合物の遊離塩基(0.076g、73%)を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 500 (MH⁺)。

50

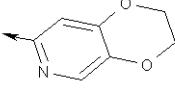
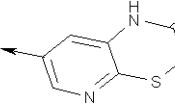
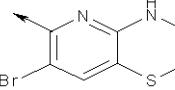
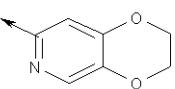
¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) 1.55-1.7 (2H, m), 1.85-2.2 (6H, m), 2.68 (1H, m), 3.5 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.25-7.4 (2H, m), 7.65 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.81 (1H, d)。

ジオキサン中の4Mの塩酸を加え、エーテルで沈殿をトリチュレートして標題化合物に変換した。

【0449】

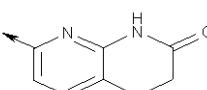
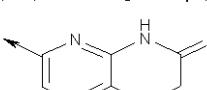
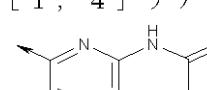
以下の化合物を類似の方法により調製した。

【表13】

実施例	合成法 (アルデヒド)	塩 B 二塩 酸塩	X	R
400	a (19d)	B	F	2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル 
421	a (13e)	B	F	2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]チアジン-7-イル 
422	b (304g)	B	H	7-ブロモ-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 
423	b (19d)	B	H	2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル 

【0450】

【表14】

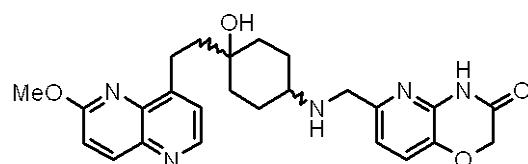
4 2 4	b (305e)	B	H	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル 
4 2 5	c (301d)	B	O M e	3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イル 
4 2 6	a (306e)	B	F	7-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イル 

a. 実施例(390)の方法により調製した。
b. 実施例(391)の方法により調製した。
c. 4-ブロモ-6, 8-ジメトキシキノリンから実施例(391)の方法により調製した。

【0451】

実施例430 6-({4-ヒドロキシ-4-[2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-エチル]-シクロヘキシルアミノ} -メチル) -4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

【化87】



(a) (4-ヒドロキシ-4-トリメチルシリル-シクロヘキシル) -カルボン酸tert-ブチルエステル

T H F (60mL) 中のトリメチルシリルアセチレン (4.14g, 0.042mol) の溶液を、-78度で、n-ブチルリチウム (29mL, 0.042mol; T H F 中の1.6Mの溶液) で処理した。得られた混合物を-78度で15分間攪拌した。T H F (120mL) 中のN-4-Boc-アミノシクロヘキサン (3g, 0.014mol; A sta te ch, Inc) の溶液を、30分間にわたって滴下した。得られた混合物を-78度で1時間攪拌し、ついで、1時間にわたってゆっくりと室温に加温した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、E t O A cで希釈して、飽和N a H C O 3水溶液、H 2 O および飽和N a C l水溶液で洗浄した。有機層をM g S O 4で乾燥し、濃縮して灰白色泡体 (4.38g, 100%)を得た。

M S (+veイオン電子スプレー) m/z 312 (M+H) +。

【0452】

(b) (4-エチニル-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル) -カルボン酸tert-ブチルエステル

M e O H (50mL) 中のカルバメート (430a) (4.38g, 0.014mol)

10

20

30

40

50

) の溶液を、 K_2CO_3 (5.83 g、 0.42 mol) で処理し、 室温で 3 時間攪拌した。 溶媒を減圧下で除去し、 残渣を EtOAc および $NaCl$ 水溶液間で分配し、 有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、 濃縮して油 (2.7 g、 89%) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 240 ($M + H$)⁺。

【0453】

(c) [4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルエチニル)-シクロヘキシリ] -カルボン酸tert-ブチルエステル

トリエチルアミンおよびDMF (10 mL) の 1 : 1 の混合物中のカルバメート (430b) (2.7 g、 0.011 mol) およびトリフラートエステル (1b) (3.13 g、 0.01 mol) を、 (Ph_3P)₂PdCl₂ (0.3 g ; 4% mol) および CuI (0.24 g、 8% mol) で処理した。得られた混合物を、 70¹⁰ で 24 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、 残渣を CH_2Cl_2 および $NaCl$ 水溶液間で分配し、 有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、 減圧下で濃縮した。得られた油をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配 : 20 ~ 50% EtOAc / ヘキサン) で精製して油 (2.24 g、 50%) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 398 ($M + H$)⁺。

【0454】

d) {4-ヒドロキシ-4-[2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-エチル]-シクロヘキシリ} -カルボン酸tert-ブチルエステル

MeOH (10 mL) 中のカルバメート (430c) (0.8 g、 2 mmol) の溶液を、 10% の炭素担持パラジウム (触媒) で処理し、 Parr ボトル中 40 psi で 6 時間水素化した。溶液をセライト (登録商標) のプラグを通して濾過し、 濾液を MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し黄色油 (0.7 g、 80%) を得た。生成物をさらに精製することなしに用いた。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 402 ($M + H$)⁺。

NMR 分析は、 化合物が 5 : 1 の異性体の混合物であることを示した。異性体混合物はさらなる特徴付けを行わず、 残りの工程を行った。

【0455】

(e) 4-アミノ-1-[2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-エチル]-シクロヘキサノール

CH_2Cl_2 (10 mL) 中のカルバメート (430d) (0.4 g、 1 mmol) の溶液を、 トリフルオロ酢酸 (0.15 mL、 2 mmol) で処理した。溶液を室温で 1 時間攪拌し、 ついで、 減圧下で濃縮した。 MeOH を加え、 溶液を再び濃縮し、 過剰の TFA を除去した。残った固体を MeOH (5 mL) 中に溶解し、 MP - 炭酸樹脂 (1.00 g、 2.87 mmol ; Argonaut Technologies, Inc.) で処理した。ついで、 溶液を濾過し、 濃縮して、 褐色油 (0.3 g、 70%) を得た。生成物をさらに精製することなしに用いた。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 302 ($M + H$)⁺。

【0456】

(f) 標題化合物

アミン (430e) (0.169 g、 0.561 mmol) を、 DMF (3 mL) 、 MeOH (2 mL) および酢酸 (0.2 mL) 中に溶解したカルボキシアルデヒド (305e) (0.100 g、 0.561 mmol) の溶液に加えた。ついで、 3 のモレキュラーシーブを反応混合物に加え、 溶液を 80⁴⁰ で 40 時間攪拌した。溶液を 0^o に冷却し、 水素化ホウ素ナトリウム (0.042 g、 1.12 mmol) を加えた。反応物を外界温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水間で分配した。有機層を水 (2 ×) およびブラインで洗浄し、 乾燥 (Na_2SO_4) し、 濃縮して黄色油を得た。生成物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (90 : 10 : 1 の $CHCl_3$ / MeOH / NH_4OH) に付して、 黄色固体 (0.025 g、 11%) を得た。

MS (+veイオン電子スプレー) m/z 464 ($M + H$)⁺。

10

20

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.91 (br m, 6H); 1.69 (m, 2H); 1.45 (m, 2H)。

【0457】

生物学的活性

試験化合物の種々の生物に対するMIC (μg / ml) を測定した：

エス・アウレウス O x f o r d、エス・アウレウス W C U H 2 9、エス・ニューモニエ 1 6 2 9、エス・ニューモニエ N 1 3 8 7、エス・ニューモニエ E R Y 2、イー・フェカーリス I、イー・フェカーリス 7、エイチ・インフルエンザ Q 1、エイチ・インフルエンザ N E M C 1、エム・カタラーリス 1 5 0 2。 10

実施例 2 ~ 6、8、9、12、13、19 ~ 21、23、28、30、31、32、34、35、101、150、153、154、210 ~ 214、300 ~ 305、320 ~ 333、380、381、390、391、400、422、423 は、すべての生物に対して、4 μg / ml のMIC 値を有していた。

実施例 10、11、14 ~ 17、22、24、26、29、102、104、155、156、215、334 ~ 336、382 は、すべての生物に対して、16 μg / ml のMIC 値を有していた。

実施例 7、18、25、27、36、100、103、105、337 および 338 は、すべての生物に対して、64 μg / ml のMIC 値を有していた。 20

【0458】

別に選択した生物に対するさらなる試験化合物のMIC (mg / ml) を測定した：

エス・アウレウス W C U H 2 9、エス・ニューモニエ 1 6 2 9、エイチ・インフルエンザ A T C C 5 1 9 0 7、エム・カタラーリス R a v i s i o。

実施例 306 ~ 310、312、314、350 ~ 363、392、421、424 ~ 426、430 は、すべての生物に対して、4 μg / ml のMIC 値を有していた。

実施例 311、313、340、342、343、383 は、すべての生物に対して、16 μg / ml のMIC 値を有していた。

実施例 110、111、206、341 は、いくらかの生物に対して、16 μg / ml のMIC 値を有していた。 30

106 および 203 を除く他の実施例は、少なくとも 1 つの生物に対して、64 μg / ml のMIC 値を有していた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 K 31/538 (2006.01)	A 61 K 31/538
A 61 K 31/5383 (2006.01)	A 61 K 31/5383
A 61 K 31/5415 (2006.01)	A 61 K 31/5415
A 61 K 31/542 (2006.01)	A 61 K 31/542
A 61 P 31/04 (2006.01)	A 61 P 31/04
C 07 D 405/12 (2006.01)	C 07 D 405/12
C 07 D 417/12 (2006.01)	C 07 D 417/12
C 07 D 471/04 (2006.01)	C 07 D 471/04 112Z
C 07 D 513/04 (2006.01)	C 07 D 513/04 383
C 07 D 519/00 (2006.01)	C 07 D 519/00 C 07 D 519/00 301 C 07 D 519/00 311

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジェラルド・ブルックス

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 デイビッド・トーマス・デイビーズ

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 グラハム・エルジン・ジョーンズ

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 ロジャー・エドワード・マークウェル

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 ニール・デイビッド・ピアソン

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2002-527431(JP,A)

特表2002-505689(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12

C07D 405/12

C07D 417/12

C07D 471/04

C07D 513/04

C07D 519/00

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)