

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-503416

(P2005-503416A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.Cl.⁷

C07H 17/08
A61K 31/7048
A61P 31/04
// C07M 7:00

F I

C O 7 H 17/08
 A 6 1 K 31/7048
 A 6 1 P 31/04
 C O 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C O 5 7
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 151 頁)

(21) 出願番号 特願2003-528832 (P2003-528832)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月16日 (2002.9.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月10日 (2004.3.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/029314
 (87) 国際公開番号 W02003/024986
 (87) 国際公開日 平成15年3月27日 (2003.3.27)
 (31) 優先権主張番号 60/322,762
 (32) 優先日 平成13年9月17日 (2001.9.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598093026
 オーソー・マクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602 ラリタン・ユーエスルート
 ナンバー202
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 グラント, ユージーン・ビー, ザサード
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08822
 フレミントン・チャペルビュードライブ12

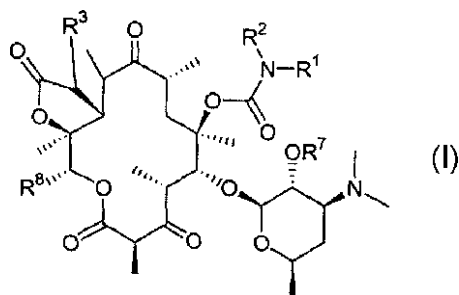
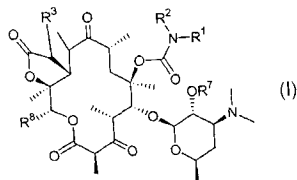
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6-O-カルバメート-11,12-ラクト-ケトライド抗菌剤

(57) 【要約】

式 (I)

【化1】



[式中、R 1、R 2、R 3、R 7およびR 8は本明細書に記述する通りであり、そしてこれらの置換基は説明の中に示す意味を有する]

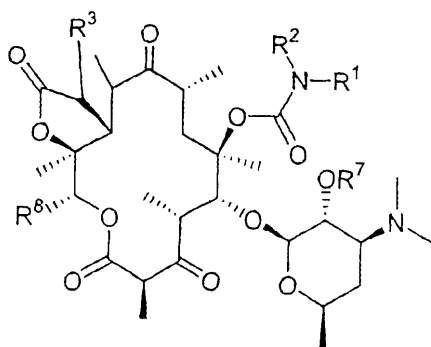
で表される 6 - O - カルバメート - 11 , 12 - ラクト - ケトライド抗菌剤。これらの化合物は抗菌剤として用いるに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



式 1

10

[式中、

R^1 および R^2 は、独立して、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 - C_8$ - アルキル、場合により置換されていてもよい $-CH_2 - C_{2-8}$ アルケニル、および場合により置換されていてもよい $-CH_2 - C_{2-8}$ アルキニルから選択され、ここで、その置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシおよび $C_1 - 8$ アルコキシから成る群から選択され、

20

R^3 は、水素、 OR^4 、 SR^4 および NR^5R^6 (ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルから成る群から選択され、ここで、前記 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルは場合によりアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシおよび $C_1 - 6$ アルコキシから成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい) から選択され、

30

R^7 は、水素、またはヒドロキシ保護基であり、そして

R^8 は、水素、アルキル、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリール ($C_1 - C_{10}$) アルキル、アリール ($C_2 - C_{10}$) アルケニル、アリール ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、ヘテロシクロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、ヘテロシクロ ($C_2 - C_{10}$) アルケニルおよびヘテロシクロ ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ - シクロアルケニル、各アルキルもしくはアルコキシ基中に炭素原子を 1 - 6 個含有するアルコキシアルキル、および各アルキルもしくはチオアルキル基中に炭素原子を 1 - 6 個含有するアルキルチオアルキルから選択される]

で表される化合物、またはこれの光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体またはラセミ混合物、またはこれの薬学的に受け入れられる塩、エステルまたはプロドラッグ。

40

【請求項 2】

R^1 および R^2 が独立して水素、置換されている $C_1 - 8$ アルキル、場合により置換されていてもよい $-CH_2 - C_{2-8}$ アルケニル、および置換されている $-CH_2 - C_{2-8}$ アルキニルから選択され、ここで、その置換基がアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が水素または OR^4 である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^7 が水素である請求項 2 記載の化合物。

50

【請求項 5】

R⁸ がエチルである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ および R² が独立して水素および置換されている -CH₂-C₂-₈ アルケニルから選択され、ここで、その置換基が置換アリールまたは置換ヘテロアリールである請求項 3、4 または 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ および R² が独立して水素、置換されている C₁-₈ アルキル、場合により置換されていてもよい -CH₂-C₂-₈ アルケニル、および置換されている -CH₂-C₂-₈ アルキニルから選択され、ここで、その置換基がアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択され、

R³ が水素または OR⁴ であり、そして

R⁷ が水素である、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R⁴ が C₁-₈ アルキルである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が水素である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R⁸ がエチルである請求項 9 記載の化合物。

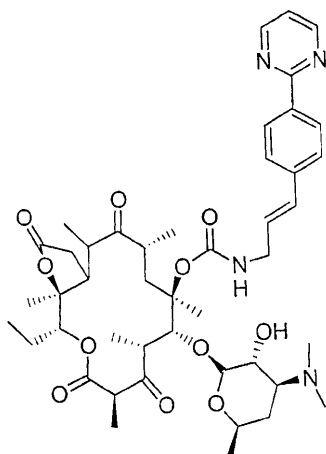
【請求項 11】

R¹ および R² が独立して水素、(E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニル、(E)-3-[1-(2-ピラジニル)-イミダゾール-4-イル]-2-プロペニル、(E)-3-(4-イソキノリニル)-2-プロペニル、(E)-3-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロペニルおよび(E)-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニルから選択される請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

構造

【化 2】



で表される請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 13】

構造

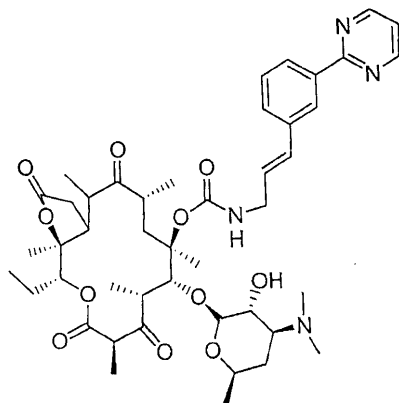
10

20

30

40

【化 3】



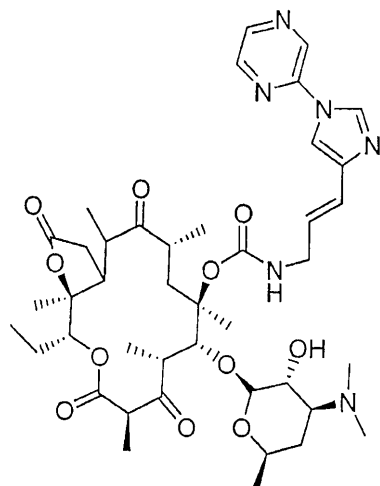
10

で表される請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 14】

構造

【化 4】



20

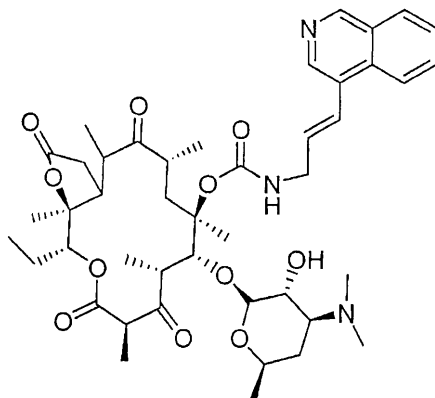
30

で表される請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 15】

構造

【化 5】



40

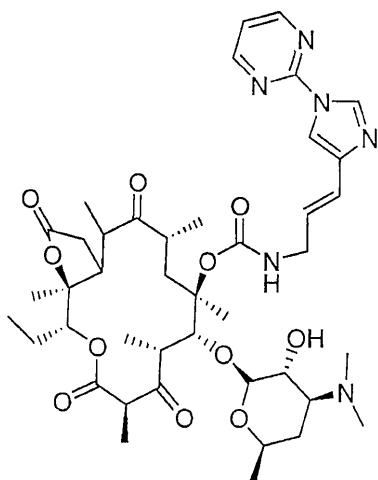
で表される請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

50

【請求項 16】

構造

【化 6】



10

で表される請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 17】

請求項 1 記載の化合物と薬学的に受け入れられる担体を含んで成る薬剤組成物。

20

【請求項 18】

細菌感染によって引き起こされるか或は細菌感染が一因である状態を有する被験体を治療する方法であって、前記被験体に請求項 1 記載の式 1 で表される化合物を治療有効量で投与することを含んで成る方法。

【請求項 19】

被験体が細菌感染によって引き起こされるか或は細菌感染が一因である状態に苦しまないようにする方法であって、前記被験体に請求項 1 記載の式 1 で表される化合物を予防有効量で投与することを含んで成る方法。

【請求項 20】

前記状態が院外感染性肺炎、上気道および下気道感染、皮膚および軟組織感染、髄膜炎、院内感染性肺炎感染そして骨および関節感染から選択される請求項 18 または 19 記載の方法。

30

【請求項 21】

前記細菌が黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎連鎖球菌、腸球菌種、モラクセラ・カタリスおよびインフルエンザ菌から選択される請求項 18 または 19 記載の方法。

【請求項 22】

前記細菌がグラム陽性球菌である請求項 18 または 19 記載の方法。

【請求項 23】

前記グラム陽性球菌が抗生物質耐性である請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

前記グラム陽性球菌がエリスロマイシン耐性である請求項 23 記載の方法。

40

【請求項 25】

薬剤組成物の製造方法であって、請求項 1 記載の化合物のいずれかと薬学的に受け入れられる担体を混合することを含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌活性を有するマクロライド化合物の分野、前記化合物を含有させた薬剤組成物および前記化合物を用いて細菌感染を治療する方法に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

エリスロマイシンは、グラム陽性およびグラム陰性細菌によって引き起こされる細菌感染を治療および予防する目的で幅広く用いられている良く知られた抗菌剤である。しかしながら、それらが酸性環境下で示す安定性は低いことから、それらはしばしば副作用を持ち、例えば経口による吸収が劣りかつ不安定である。他の抗菌剤の場合と同様に、エリスロマイシンに耐性を示すか或はそれに対する感受性が充分でない菌株が経時的に生じ、それらは院外感染性肺炎、上気道および下気道感染、皮膚および軟組織感染、髄膜炎、院内感染性肺炎感染そして骨および関節感染の如き病気に苦しんでいる患者の中で同定される。特に問題となる病原体には、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、そしてペニシリン耐性およびマクロライド耐性肺炎連鎖球菌が含まれる。従って、抗菌活性が向上しておりそして/またはいろいろな標的微生物、特にエリスロマイシン耐性菌株に対する選択性が思いがけないほどである新規なエリスロマイシン誘導化合物を同定する努力が継続して求められている。

10

【 0 0 0 3 】

下記の文献は抗菌活性を有すると開示されたいろいろなエリスロマイシン誘導体に関する。

【 0 0 0 4 】

抗菌活性のある 6 - カルバメートエリスロマイシン誘導体の特許文献 1 および 2 に開示されており、それらは「抗菌特性、特にグラム陽性細菌に対してばかりでなくまたある種のグラム陰性細菌に対しても抗菌特性を有する」と述べられている。

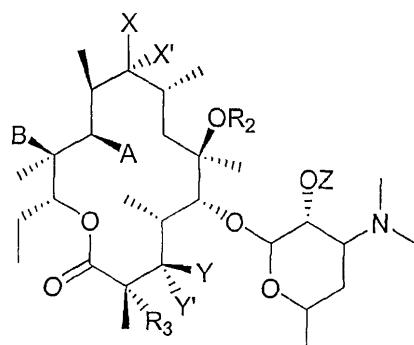
20

【 0 0 0 5 】

エリスロマイシン化合物、例えば式

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



30

【 0 0 0 7 】

[式中、置換基は特許文献 3、4 および 5 に記述されている通りである]
で表される化合物が特許文献 3、4 および 5 に開示されており、これらは全部抗生物質として有用であると述べられている。

【 0 0 0 8 】

6 - O - 置換ケトライドが特許文献 6 および 7 に開示されており、それらはエリスロマイシン A および 6 - O - メチルエリスロマイシン A に比較して酸安定性が向上しておりかつグラム陰性細菌およびマクロライド耐性グラム陽性細菌に対する活性が向上していると述べられている。

40

【 0 0 0 9 】

三環状エリスロマイシン誘導体の特許文献 8 に開示されており、それらは細菌感染の治療および予防で用いるに有用であると述べられている。

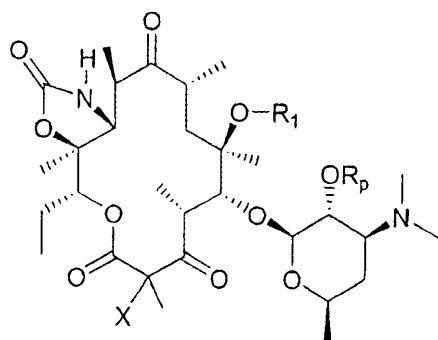
【 0 0 1 0 】

式

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】

50



10

【 0 0 1 2 】

[式中、置換基は特許文献 9 に記述されている通りである]
 で表される 2 - ハロ - 6 - O - 置換ケトライド誘導体の特許文献 9 に開示されており、それらは抗菌活性を有すると述べられている。

【 0 0 1 3 】

6 , 1 1 - 橋渡しエリスロマイシン誘導体の特許文献 1 0 に開示されており、それらは抗菌活性を有すると述べられている。

【 0 0 1 4 】

6 - O - カルバメートケトライド化合物の特許文献 1 1 に開示されており、それは哺乳動物における感染の治療および予防で用いるに有用であると述べられている。

20

【 特許文献 1 】

E P 2 1 6 , 1 6 9

【 特許文献 2 】

B r a i n 他の特許第 4 , 8 2 6 , 8 2 0 号

【 特許文献 3 】

A g o u r i d a s 他の特許第 5 , 4 4 4 , 0 5 1 号

【 特許文献 4 】

A g o u r i d a s 他の特許第 5 , 5 6 1 , 1 1 8 号

【 特許文献 5 】

A g o u r i d a s 他の特許第 5 , 7 7 0 , 5 7 9 号

30

【 特許文献 6 】

O r 他の特許第 5 , 8 6 6 , 5 4 9 号

【 特許文献 7 】

O r 他の特許第 9 8 / 0 9 9 7 8

【 特許文献 8 】

O r 他の特許第 9 7 / 1 7 3 5 6

【 特許文献 9 】

P h a n 他の特許第 9 9 / 2 1 8 7 1

【 特許文献 1 0 】

O r 他の特許第 9 9 / 2 1 8 6 4

40

【 特許文献 1 1 】

P h a n 他の特許第 0 0 / 7 5 1 5 6

【 発明の開示 】

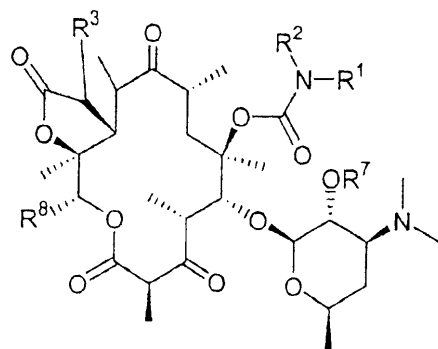
【 0 0 1 5 】

(発明の要約)

本発明は、式 1

【 0 0 1 6 】

【 化 3 】



式 1

10

【0017】

[式中、

R^1 および R^2 は、独立して、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 - C_8$ - アルキル、場合により置換されていてもよい $-CH_2 - C_{2-8}$ アルケニル、および場合により置換されていてもよい $-CH_2 - C_{2-8}$ アルキニルから選択され、ここで、その置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシおよび $C_1 - 8$ アルコキシから成る群から選択され、

20

R^3 は、水素、 OR^4 、 SR^4 および NR^5R^6 (ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルから成る群から選択され、ここで、前記 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルは場合によりアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシおよび $C_1 - 6$ アルコキシから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい) から選択され、

R^7 は、水素、またはヒドロキシ保護基 (hydroxy protecting group) であり、そして

R^8 は、水素、アルキル、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリール ($C_1 - C_{10}$) アルキル、アリール ($C_2 - C_{10}$) アルケニル、アリール ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、ヘテロシクロ ($C_1 - C_{10}$) アルキル、ヘテロシクロ ($C_2 - C_{10}$) アルケニルおよびヘテロシクロ ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ - シクロアルケニル、各アルキルもしくはアルコキシ基中に炭素原子を1 - 6個含有するアルコキシアルキル、および各アルキルもしくはチオアルキル基中に炭素原子を1 - 6個含有するアルキルチオアルキルから選択される]

30

で表される化合物、またはこれらの光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体またはラセミ混合物、またはこれらの薬学的に受け入れられる塩、エステルまたはプロドラッグを提供するものである。

40

【0018】

式1で表される化合物は、被験体、例えば人および動物などにおける細菌感染の治療の目的で抗菌剤として用いるに有用である。

【0019】

本発明は、また、細菌感染によって引き起こされるか或は細菌感染が一因である状態を有する被験体を治療する方法にも向けたものであり、この方法は、前記被験体に前記式1で表される化合物を治療有効量で投与することを含んで成る。

【0020】

本発明は、更に、被験体が細菌感染によって引き起こされるか或は細菌感染が一因である状態に苦しまないようにする方法にも向けたものであり、この方法は、前記被験体に前記

50

式 1 で表される化合物を予防有効量で投与することを含んで成る。

【 0 0 2 1 】

以下の明細書を再吟味することで他の目的および利点が本分野の技術者に明らかになるであろう。

(詳細な説明)

この上で行った説明に関して、下記の如き特定の定義を適用する。

【 0 0 2 2 】

特に明記しない限り、本開示の全体に渡って用いる標準的命名法の下で、示す側鎖の末端部分を最初に記述した後、隣接する官能性を結合点に向かって記述する。

【 0 0 2 3 】

特に明記しない限り、用語「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」には、これらを単独で用いるか或はある置換基の一部として用いるかに拘らず、炭素原子を 1 から 8 個有するか或はこの範囲内のいずれかの数で有する直鎖および分枝鎖が含まれる。用語「アルキル」は直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を指す。「アルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合を少なくとも 1 つ有する直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を指す。「アルキニル」は、炭素 - 炭素三重結合を少なくとも 1 つ有する直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を指す。例えば、アルキル基には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、3 - (2 - メチル) ブチル、2 - ペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、2 - ヘキシルおよび 2 - メチルペンチルが含まれる。「アルコキシ」基は、この上に記述した直鎖もしくは分枝鎖アルキル基から生じる酸素エーテルである。「シクロアルキル」基は環原子を 3 から 8 個、好適には環原子を 5 から 7 個含有する。そのようなアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル基およびアルコキシ基は、独立して、これらに限定するものでないが、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、 $-OCOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-NRR_aR_b$ 、 $-CONRR_aR_b$ 、 $-OCONRR_aR_b$ 、 $-NHCOOR_a$ 、 $-NHCOONRR_aR_b$ および $-NHCONRR_aR_b$ [ここで、 R_a および R_b は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択される] を包含する群の 1 員以上で置換されていてもよい。

10

20

30

【 0 0 2 4 】

本明細書で用いる如き用語「アシル」は、これを単独で用いるか或はある置換基の一部として用いるかに拘らず、有機酸からヒドロキシル基が取り除かれることで生じた炭素原子数が 2 から 6 の有機基 (分枝または直鎖) を意味する。本明細書で用いる如き用語「Ac」は、これを単独で用いるか或はある置換基の一部として用いるかに拘らず、アセチルを意味する。

【 0 0 2 5 】

用語「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。(モノ - 、ジ - 、トリ - およびパー -) ハロ - アルキルは、水素原子が独立してハロゲンに置き換わることによってハロゲンで置換されているアルキル基である。

40

【 0 0 2 6 】

「アリール」または「Ar」は、これを単独で用いるか或はある置換基の一部として用いるかに拘らず、炭素環状芳香基であり、これには、これらに限定するものでないが、フェニル、1 - もしくは 2 - ナフチルなどが含まれる。この炭素環状芳香基は、独立して、これの 1 から 3 個の水素原子がアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_2 - C_8$ - アルケニル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_8$ - アルキル) アミノ、(モノ - 、ジ - 、トリ - およびパー -) ハロアルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキル - CO - O - 、 $C_1 - C_8$ - アルキル - CO - NH - またはカルボキサミドに置き換わることで、それらで置換されてい

50

てもよい。説明的アリール基には、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、ベンジル、ベンゾイルオキシフェニル、カルボエトキシフェニル、アセチルフェニル、エトキシフェニル、フェノキシフェニル、ヒドロキシフェニル、カルボキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシエチルフェニル、アセトアミドフェニル、トリル、キシリル、ジメチルカルバミルフェニルなどが含まれる。「Ph」また「PH」はフェニルを表す。「Bz」はベンゾイルを表す。

【0027】

「ヘテロアリール」は、これを単独で用いるか或はある置換基の一部として用いるかに拘らず、環原子を5から10個有して前記環原子の中の1つがS、OおよびNから選択され、0-2個の環原子がS、OおよびNから独立して選択される追加的ヘテロ原子であり、そして残りの環原子が炭素である環状の完全不飽和基を指す。この基は前記環原子の中のいずれかを通して分子の残りと連結していてもよい。典型的なヘテロアリール基には、例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソチアゾリル、N-オキソ-ピリジニル、1,1-ジオキソチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル-N-オキサイド、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、シノリニル、キノキサリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（例えばフロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニルまたはフロ[2,3-b]ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えばイミダゾ[4,5-b]ピリジニルまたはイミダゾ[4,5-c]ピリジニル）、ナフチリジニル、フタラジニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、チエノフリル、チエノピリジニルおよびチエノチエニルが含まれる。そのようなヘテロアリール基は、独立して、これの1から3個の水素原子がアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、 C_1-C_8 -アルキルチオ、 C_1-C_8 -アルキルアミノ、ジ(C_1-C_8 -アルキル)アミノ、(モノ-、ジ-、トリ-およびパー)ハロアルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 C_1-C_8 -アルキル-CO-O-、 C_1-C_8 -アルキル-CO-NH-またはカルボキサミドに置き換わることで、それらで置換されていてもよい。ヘテロアリールはモノ-オキソで置換されていてもよく、それによって例えば4-オキソ-1H-キノリンが生じる。

【0028】

用語「複素環」、「複素環式」および「ヘテロシクロ」は、場合により置換されていてもよい完全飽和、部分飽和または非芳香環状基を指し、これは例えば4から7員の単環状、7から11員の二環状または10から15員の三環状環系であり、これは炭素原子を少なくとも1個含有する環の中にヘテロ原子を少なくとも1個有する。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1、2または3個持っていてよく、また場合により、前記窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてよい。場合により、前記窒素原子は第四級であってもよい。このような複素環式基はいずれかのヘテロ原子または炭素原子の所で結合し得る。

【0029】

典型的な単環状複素環式基には、ピロリジニル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキサイド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、ジオキソラニル、チエタニル、チイラニル、2-オキサゼピニル、アゼピニルなどが含まれる。典型的な二環状複素環式基には

、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル）、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、クロモニル、クマリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、ピペロニル、テトラヒドロキノリニルなどが含まれる。

【0030】

置換アリール、置換ヘテロアリールおよび置換複素環は、また、2番目の置換アリール、2番目の置換ヘテロアリールまたは2番目の置換複素環で置換されていてもよく、それによって、例えば4-ピラゾール-1-イル-フェニルまたは4-ピリジン-2-イル-フェニルなどが生じる。

10

【0031】

示した炭素原子数（例えば $C_1 - C_8$ または C_{1-8} ）は、独立して、アルキルまたはシクロアルキル部分の中の炭素原子数またはアルキルが接頭根（prefix root）として現われる大きな置換基の中のアルキル部分の炭素原子数を指す。

【0032】

特に明記しない限り、ある分子の中の個々の場所に位置する如何なる置換基の定義も変数の定義もこの分子の中の他の場所の定義から独立していることを意図する。本分野の通常の技術者は化学的に安定でありかつ本技術分野で公知の技術ばかりでなく本明細書に挙げた方法を用いて容易に合成可能な化合物が得られるように本発明の化合物の置換基および置換様式を選択することができるであろうと理解する。

20

【0033】

用語「ヒドロキシ保護基」は、そのような目的に適することが本技術分野で知られる基を指す。通常用いるヒドロキシ保護基は、例えばT. H. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley & Sons、ニューヨーク（1991）（引用することによって本明細書に組み入れられる）などに関連されている。説明的ヒドロキシ保護基には、これらに限定するものでないが、テトラヒドロピラニル、ベンジル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ピバロイル、フェニルスルホニル、トリフェニルメチル、三置換シリル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、トリ-イソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリ-t-ブチルシリル、メチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、t-ブチルジフェニルシリルなど、アシルおよびアロイル、例えばアセチル、ベンゾイル、ピバロイルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-ニトロベンゾイルおよび脂肪族アシルアリールが含まれる。

30

【0034】

本発明に従う化合物が立体中心（stereogenic center）を少なくとも1つ有する場合、それらはそれに応じて鏡像異性体として存在する可能性がある。本化合物が立体中心を2つ以上持つ場合、それらは追加的にジアステレオマーとしても存在し得る。その上、本化合物の結晶形態のいくつかは同質異像として存在する可能性があり、従って、それらを本発明に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物（即ち水化物）を形成するか或は一般的有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、このように、溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

40

【0035】

本発明の化合物の数種はトランスおよびシス異性体を持つ可能性がある。加うるに、本発明に従う化合物の製造方法で立体異性体の混合物がもたらされる場合、通常技術、例えば調製用クロマトグラフィーなどを用いてそのような異性体を分離することができる。本化合物は単一の立体異性体としてか或は可能な数種の立体異性体の混合物としてラセミ混合物形態で調製可能である。ラセミ混合物でない形態を合成または分割で得ることができる。例えば、そのような化合物に分割を標準技術を用いて受けさせてそれらの成分である鏡

50

像異性体を生じさせてもよく、例えばそれらは塩を生じさせることでジアステレオマー対を生じさせることなどを通して分割可能である。また、そのような化合物をキラル助剤 (chiral auxiliary) と共有結合させた後、クロマトグラフィーで分離しそして/または結晶学的に分離しそして前記キラル助剤を除去することを通して、それらを分割することも可能である。別法として、そのような化合物にキラルクロマトグラフィー (chiral chromatography) を用いた分割を受けさせることも可能である。

【0036】

語句「薬学的に受け入れられる塩」は、遊離塩基の1種以上の塩（これらは前記遊離塩基の所望薬理学的活性を有しかつ生物学的にも他の様式でも望ましい）を指す。このような塩は無機もしくは有機酸から誘導可能である。無機酸の例は、塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸または燐酸である。有機酸の例は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、こはく酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、サリチル酸などである。その上、適切な塩は無機もしくは有機塩基、例えばKOH、NaOH、Ca(OH)₂、Al(OH)₃、ピペリジン、モルホリン、エチルアミン、トリエチルアミンなどの塩である。

10

【0037】

水をいろいろな量で含有する水和形態の本化合物、例えば水化物、半水化物およびセスキ水化物形態の本化合物も本発明の範囲内に包含させる。本発明では、また、本発明の化合物のプロドラッグも本発明の範囲内に包含させる。そのようなプロドラッグは、一般に、インビボで容易に所望化合物に変化し得る本化合物の機能的誘導体である。このように、本発明の治療方法では、用語「投与」に、具体的に開示した化合物または具体的には開示することができなかったが患者に投与した後にインビボで指定化合物に変化する化合物を用いて記述したいろいろな障害を治療することを包含させる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に通常の手順が例えば「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard 編集、Elsevier、1985に記述されている。

20

【0038】

用語「被験体」に、これらに限定するものでないが、如何なる動物も人工的な修飾を受けさせた動物も包含させる。特別な態様として、そのような被験体は人である。

30

【0039】

用語「薬剤に耐性がある」または「薬剤耐性」は、微生物が現在入手可能な抗菌剤、例えば抗生物質などの存在下でこれの常規通りの有効な濃度で生存すると言った特徴を指す。

【0040】

本発明に記述する化合物は、これらが有する新規な構造が理由で抗菌活性を示し、人および動物における細菌感染の治療で抗菌剤として用いるに有用である。

【0041】

このような目的の場合、好適には、R¹ および R² が独立して水素、置換されている C₁ - ₈ アルキル、場合により置換されていてよい - CH₂ - C₂ - ₈ アルケニル、および置換されている - CH₂ - C₂ - ₈ アルキニル（ここで、これらの置換基はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールから選択される）から選択される式1で表される化合物が本発明の態様である。特に、R³ は水素またはOR⁴ である。特に、R⁷ は水素である。特に、R⁸ はエチルである。

40

【0042】

R¹ および R² が独立して水素および置換されている - CH₂ - C₂ - ₈ アルケニル（ここで、これの置換基は置換アリールまたは置換ヘテロアリールである）から選択され式1で表される化合物が本発明の好適な態様である。特に、R³ は水素であり、そして R¹ および R² を、独立して、水素、(E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペニル、(E) - 3 - [1 - (2 - ピラジニル) - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペニル、(E) - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロペニル、(E) - 3 - [

50

1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペニルおよび (E) - 3 - [3 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペニルから選択する。

【0043】

下記の式1で表される化合物が本発明の更に好適な態様であり、ここで、

R^3 は水素または OR^4 (ここで、 R^4 は $C_1 - 8$ アルキルである) であり、

R^7 は水素であり、

R^8 はエチルであり、そして

R^1 および R^2 は、独立して、水素、置換されている $C_1 - C_8$ - アルキル、場合により置換されていてもよい - $CH_2C_2 - C_8$ - アルケニル、および置換されている - $CH_2C_2 - C_8$ - アルキニル (ここで、これらの置換基はアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される) から選択される。

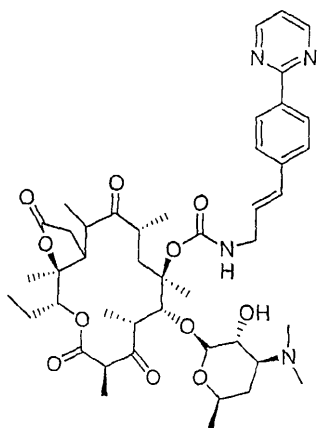
10

【0044】

そのような目的では特に下記の化合物が本発明の好適な態様である：

【0045】

【化4】



20

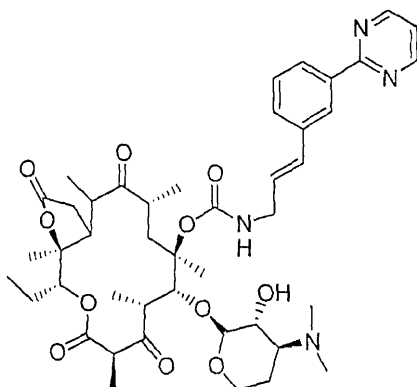
【0046】

化合物7 (式1: R_1 が (E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H である)

30

【0047】

【化5】



40

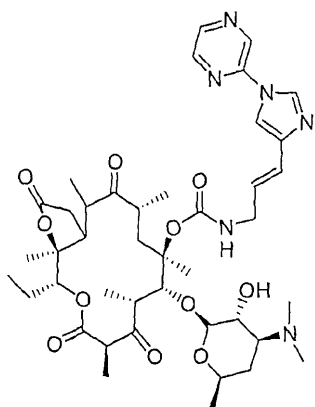
【0048】

化合物8 (式1: R_1 が (E) - 3 - [3 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H である)

【0049】

【化6】

50



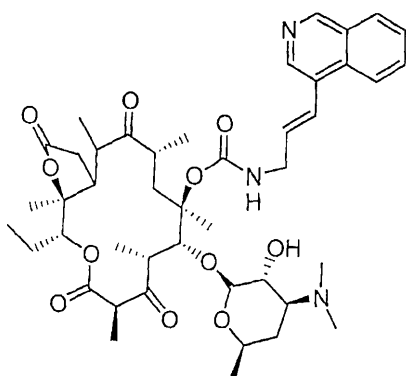
10

【 0 0 5 0 】

化合物 17 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [1 - (2 - ピラジニル) - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H である)

【 0 0 5 1 】

【 化 7 】



20

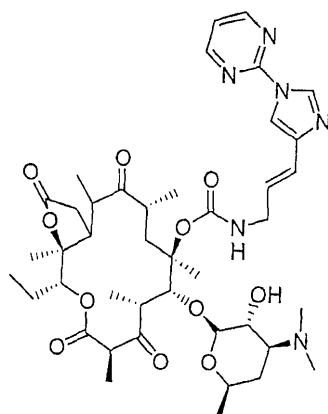
【 0 0 5 2 】

化合物 30 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H である)

30

【 0 0 5 3 】

【 化 8 】



40

【 0 0 5 4 】

化合物 37 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H である)

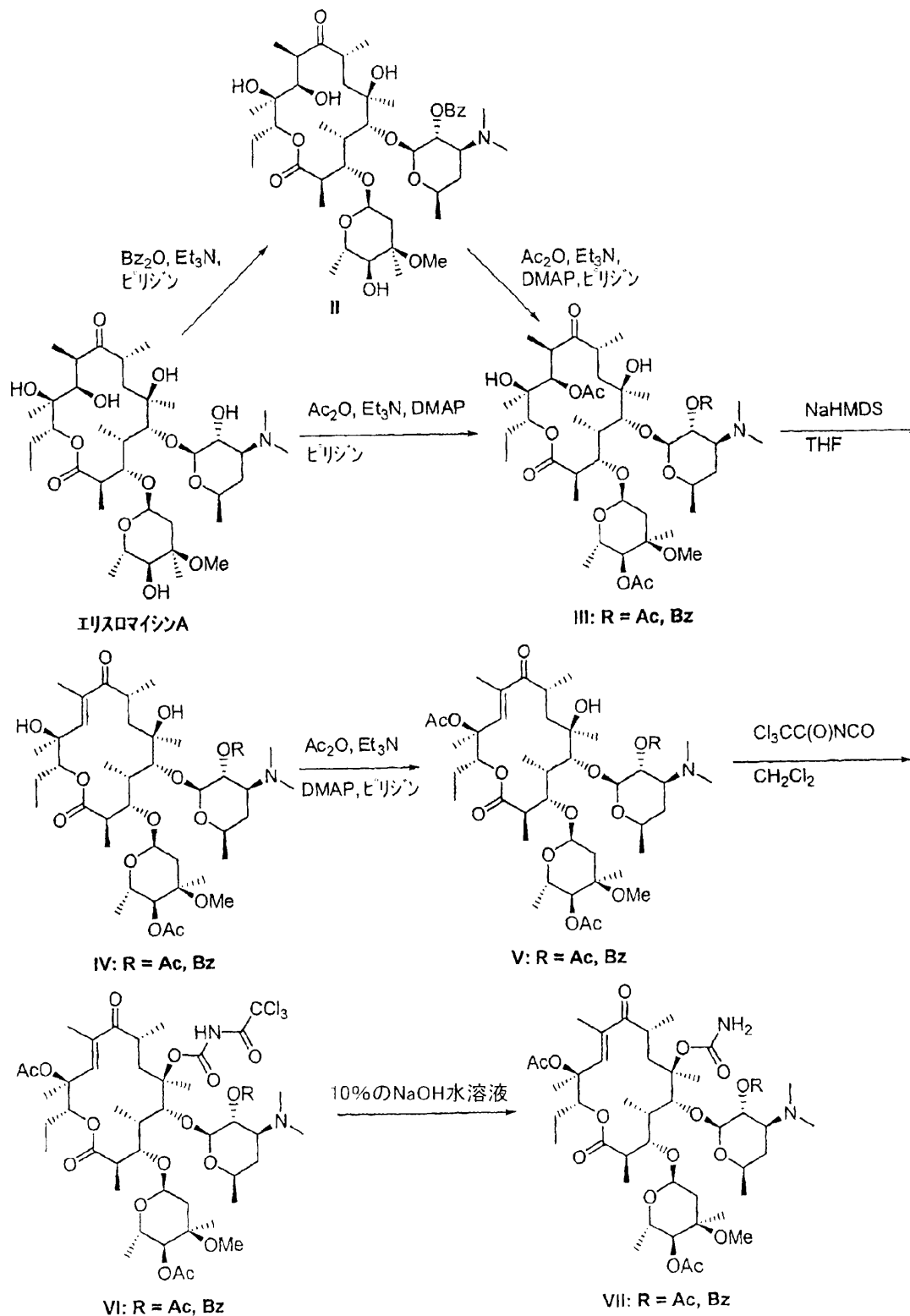
50

本発明は、また、本化合物を製造する方法も提供する。式 1 で表される化合物の調製は、容易に入手可能な出発材料、例えば本技術分野で良く知られているエリスロマイシンおよびエリスロマイシン誘導体などを用いて実施可能である。スキーム 1 から 4 に、本発明の化合物の代表的な調製手順の概略を示す。スキーム 5 から 9 に、本発明の化合物の合成で用いるに有用な鍵となる中間体の製造手順を示す。

【 0 0 5 5 】

【 化 9 】

スキーム1



【0056】

スキーム1に、本発明の化合物の前駆体である2', 4'', 12-トリアセチル-6-カルバミル-10, 11-アンヒドロエリスロマイシンA (VII: R = Ac) および4'', 12-ジアセチル-2'-ベンゾイル-6-カルバミル-10, 11-アンヒドロエリスロマイシンA (VII: R = Bz) の合成方法を示す。エリスロマイシンAに無水安息香酸による処理を塩基である第三級アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどの存在下で-20 から37 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはTHF (テトラヒドロフラン) など中で2 から72 時間受けさせることで2' -ベンゾイルエリスロマイシンA (II) を生じさせる。IIに無水酢酸による処理を塩基である第三級アミン、例えばピリジン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどおよびアシル化用触媒、例えばDMAP (4-(ジメチルアミノ)ピリジン) などの存在下で-20 から37 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはTHF など中で2 から72 時間受けさせることでジアセチル誘導体 (III: R = Bz) を得ることができる。別法として、エリスロマイシンAに無水酢酸による処理を塩基である第三級アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどおよびアシル化用触媒、例えばDMAPなどの存在下で-20 から37 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはTHF など中で2 から72 時間受けさせることでトリアセチル誘導体 (III: R = Ac) を直接得ることも可能である。10, 11-アンヒドロ誘導体 (IV) は、IIIに塩基による処理を-78 から80 の範囲の温度の不活性な溶媒、例えばTHF、ジオキサン、DME (1, 2-ジメトキシエタン) またはDMF (ジメチルホルムアミド) など中で1 から24 時間受けさせることで容易に入手可能である。そのような除去をもたらす適切な塩基には、これらに限定するものでないが、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、LDA (リチウムジイソプロピルアミド)、リチウムテトラメチルピペリジド、DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン) およびテトラメチルグアニジンが含まれる。2', 4''-ジアセチル-10, 11-アンヒドロエリスロマイシンAの代替合成方法を利用することができることは本分野の技術者に明らかであると思われ、それには、Hauske, J. R. およびKostek, G., J. Org. Chem. 1982, 47, 1595に記述されているように、エチレンカーボネートを用いてエリスロマイシンAを11, 12-環状カーボネート誘導体に変化させた後にテトラメチルグアニジンを用いた除去を行うことが含まれる。次に、無水酢酸を塩基である第三級アミンの存在下で用いることで、2' および4''-ヒドロキシル基の保護を容易に達成することができる。同様に、無水安息香酸を塩基である第三級アミンまたはアルカリ金属の炭酸塩の存在下で用いて2'-ヒドロキシル基に安息香酸エステル誘導体として選択的保護を受けさせた後、無水酢酸をピリジンの存在下で用いて4''-ヒドロキシル基にアセチル化を受けさせることでも、10, 11-アンヒドロエリスロマイシンAから4''-アセチル-2'-ベンゾイル-10, 11-アンヒドロエリスロマイシンAを得ることを達成することができるであろう。また、2'-および4''-ヒドロキシル基にアセチル、プロピオニル、ベンゾイル、ホルミル、ベンジルオキシカルボニルまたはトリアルキルシリル基による差別的保護を受けさせる代替の保護基方策も考えられ得る。

【0057】

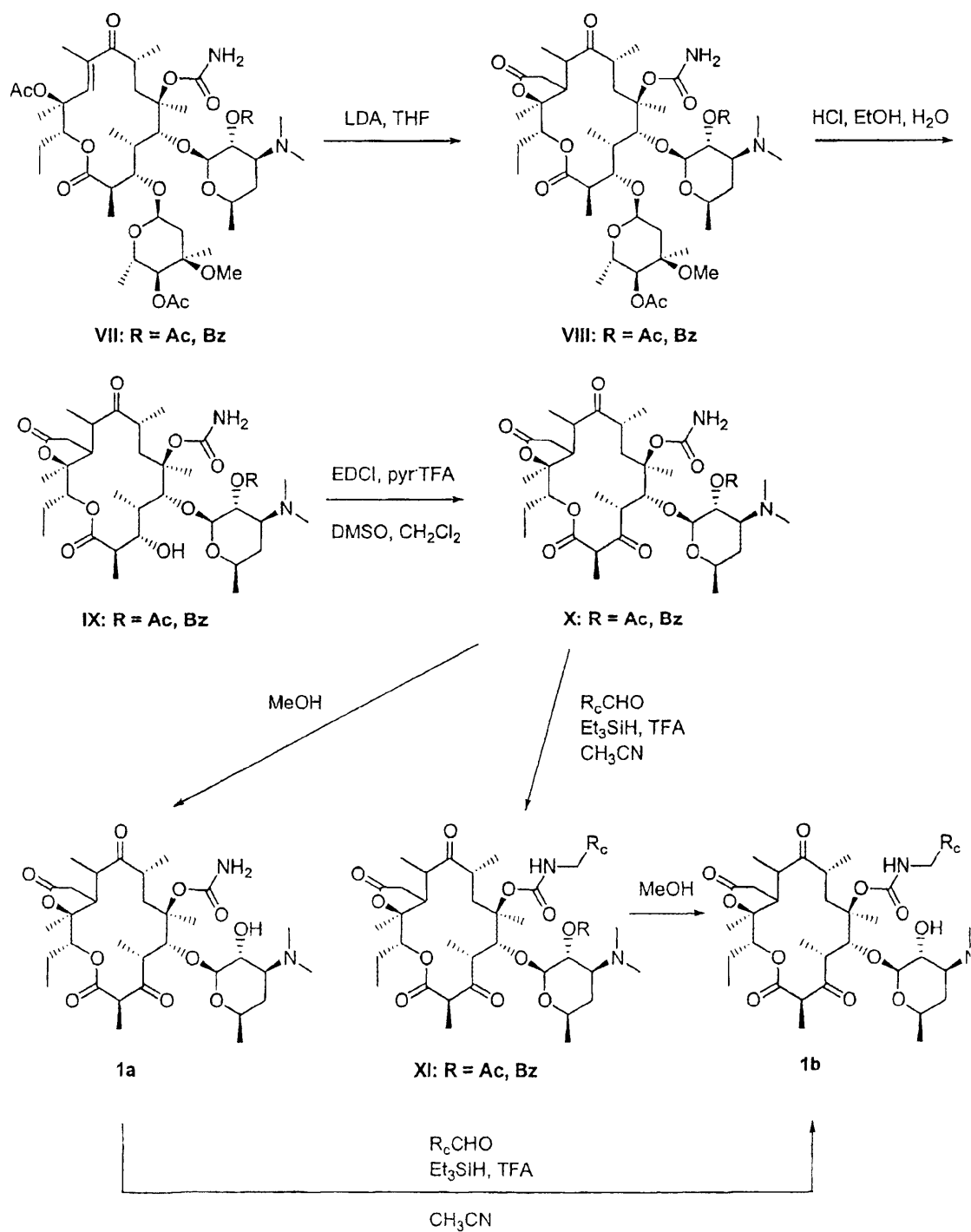
適切に保護された10, 11-アンヒドロ誘導体を得た後、それに無水酢酸による処理を塩基である第三級アミン、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどおよびアシル化用触媒、例えばDMAPなどの存在下で-20 から80 の範囲の温度のピリジン中で2 から72 時間受けさせることで、12-ヒドロキシル基にアセチル化を受けさせて化合物Vを生じさせることを達成することができる。場合により、適切な共溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはTHFなどを用いてもよい。残存する第三ヒドロキシ基の誘導化 (derivatization) は、それにトリクロロアセチルイソシアネートによる処理を-20 から37 の範囲の温度の不活性な溶媒、例えば

塩化メチレン、クロロホルムまたはTHFなど中で1 - 24時間受けさせてN - トリクロロアセチルカルバメート(VI)を生じさせることで実施可能である。N - トリクロロアセチルカルバメート官能性に適切な塩基、例えば10%の水酸化ナトリウムなどによる処理を20 から80 の範囲の温度の2相溶媒系、例えば酢酸エチル/水、塩化メチレン/水など中で1 - 24時間受けさせることで加水分解を受けさせて相当する第一カルバメート(VII)を生じさせることができる。この変換を起こさせる目的で代替塩基、例えば水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは第三級アミン塩基、例えばトリエチルアミンなどを水性溶媒混合物に入れて用いることも同様に可能である。

【0058】

【化10】

スキーム2



10

20

30

40

【0059】

スキーム2に、R_cCHOがアルデヒド(R_cは、これらに限定するものでないが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニルおよびヘテロシクロアルキルを包含する群の一員であってもよい)である式1aおよび1bで表される本発明の化合物の合成を示す。 -ラクトン誘導体(VIII)は、化合物VIIと塩基を-78から20の範囲の温度の不活性溶媒、例えばTHF、ジオキサンまたはDMEなど中で1-24時間反応させることで得る

50

ことができる。この変換を起こさせるに適した塩基には、これらに限定するものでないが、LDA、リチウムテトラメチルピペリジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドおよびカリウムヘキサメチルジシラジドが含まれる。本分野の技術者は、V I IをV I I Iに変化させる時に新しい立体中心が2個生じる結果としてV I I Iがジアステレオ異性体の混合物として存在し得ることを理解するであろう。これらの立体異性体は、この段階で、適切なクロマトグラフィー方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高性能液クロ(HPLC)などを用いて分離可能であり、或はそのような立体異性体の混合物を合成手順を通して継続させて存在させ、場合により、後の段階で分離してもよい。クラジノース(c l a d i n o s e)糖の選択的除去は、V I I Iと酸、例えば塩酸、硫酸、クロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などをアルコールと水の存在下で反応させてI Xを生じさせることで達成可能である。温度を-10から37の範囲にした時の反応時間は典型的に0.5-72時間である。I Xの3-ヒドロキシ基に酸化を受けさせて化合物Xを生じさせる酸化は、トリフルオロ酢酸ピリジニウムの存在下でDMSO(ジメチルスルホキサイド)およびカルボジイミド、例えばEDCI(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)などを用いて-20から37の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレンなど中で1から24時間かけて実施可能である。代替酸化方法はN-クロロスクシニミドとジメチルスルフィドの錯体を用いることを包含し、その後、それに第三級アミン塩基、Dess-Martinペリオジナンまたは塩化オクザリル/DMSOによる処理を受けさせた後に第三級アミン塩基による処理を受けさせる。化合物Xの2'-アセチル基の除去は、メタノールを用いたエステル交換を-20から65の範囲の温度で2-48時間行って化合物1aを生じさせることで容易に達成される。化合物Xでは場合により2'-ベンゾイル基を保護基として用いることも可能であり、その場合、その除去は、メタノールを用いたエステル交換を20から65の範囲の温度で2-72時間行って化合物1aを生じさせることで容易に達成可能である。2'-アセチルまたは2'-ベンゾイル基の代替脱保護方法には、加水分解をアルカリ金属の水酸化物またはアルカリ金属の炭酸塩、例えば水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの存在下で起こさせること、またはアンモニアを用いた加圧分解をメタノール中で起こさせることが含まれる。式X Iで表される化合物は、Xの第一カルバメートに選択的アルキル置換を適切に置換されているアルデヒドまたはアセタールを還元剤および酸の存在下で用いて受けさせることで容易に入手可能である。この変換を起こさせる時の好適な反応体はトリエチルシランとトリフルオロ酢酸であり、これらを適切な溶媒、例えばアセトニトリル、塩化メチレンまたはトルエンに入れて-20から100で用いる。この反応をアルデヒドまたはアセタールの反応性に応じて典型的には2-96時間実施する。次に、この上にXから1aへの変換に関して記述したようにして、化合物X Iの2'-アセチルまたは2'-ベンゾイル基を除去することで式1bで表される化合物を得ることができる。別法として、この上にXからX Iへの変換に関して記述したようにして、式1aで表される化合物の第一カルバメートに適切に置換されているアルデヒドによる選択的アルキル置換を還元剤および酸の存在下で受けさせることで式1bで表される化合物を直接得ることも可能である。

10

20

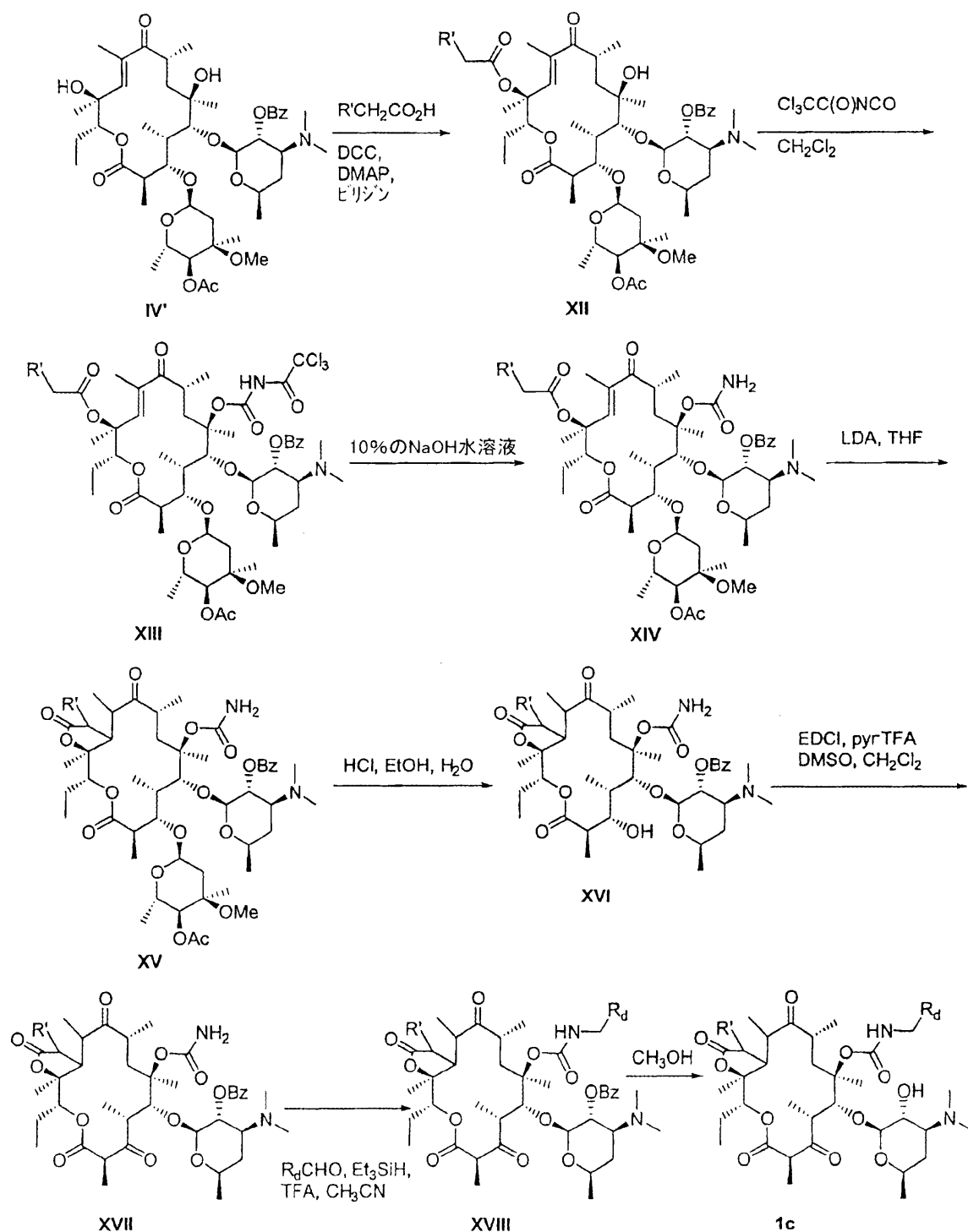
30

40

【0060】

【化11】

スキーム3



10

20

30

40

【 0 0 6 1 】

スキーム3に、置換基（ R' ）を γ -ラクトン環上に含有する式1cで表される本発明の化合物の合成を示す。以下に示すように、 R_dCHO は適切に置換されているアルデヒド（ R_d は、これらに限定するものでないが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アラキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニルおよびヘテロシクロアルキルを包含する群の一員であってもよい）である。化合物IV'に適切に置換されているカルボン酸誘導体による処理を - 20 から 62 の範囲の温度の適切な溶

50

媒、例えばピリジン、塩化メチレン、クロロホルムまたはTHFなど中でカップリング用反応体、例えばDCCなどおよびアシル化用触媒、例えばDMAPなどの存在下で2 - 72時間受けさせることで化合物XIIを生じさせる。また、12 - ヒドロキシ基にアシル化を受けさせる代替方法を用いることも可能であり、そのような方法には、化合物IVと前以て生じさせておいたカルボン酸の活性エステル誘導体をアシル化用触媒、例えばDMAPなどの存在下の不活性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、THFまたはDMFなど中で反応させることが含まれる。適切な活性エステル誘導体には、これらに限定するものでないが、ペンタフルオロフェニル、p - ニトロフェニル、N - ヒドロキシスクシニミドおよび3 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - ベンゾトリアジンエステルが含まれる。

10

【0062】

残存する第三ヒドロキシ基の誘導化は、トリクロロアセチルイソシアネートによる処理を - 20 から37 の範囲の温度の不活性な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはTHFなど中で1 - 24時間行ってN - トリクロロアセチルカルバメート(XIII)を生じさせることで実施可能である。そのN - トリクロロアセチルカルバメート官能性に適切な塩基、例えば10%の水酸化ナトリウムなどによる処理を20 から80 の範囲の温度の2相溶媒系、例えば酢酸エチル/水、塩化メチレン/水など中で1 - 24時間受けさせることで加水分解を受けさせて相当する第一カルバメート(XIV)を生じさせることができる。この変換を起こさせる目的で代替塩基、例えば水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは第三級アミン塩基、例えばトリエチルアミンなどを水性溶媒混合物に入れて用いることも同様に可能である。

20

【0063】

- ラクトン誘導体(XV)は、化合物XIVと塩基を - 78 から20 の範囲の温度の不活性な溶媒、例えばTHF、ジオキサンまたはDMEなど中で1 - 24時間反応させることで得ることができる。この変換を起こさせるに適した塩基には、これらに限定するものでないが、LDA、リチウムテトラメチルピペリジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドおよびカリウムヘキサメチルジシラジドが含まれる。本分野の技術者は、XIVをXVに変化させる時に新しい立体中心が3個生じる結果としてXVがジアステレオ異性体の混合物として存在し得ることを理解するであろう。これらの立体異性体は、この段階で、適切なクロマトグラフィー方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたはHPLCなどを用いて分離可能であり、或はそのような立体異性体の混合物を合成手順を通して継続させて存在させ、場合により、後の段階で分離してもよい。クラジノース糖の選択的除去は、XVと酸、例えば塩酸、硫酸、クロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などをアルコールと水の存在下で反応させてXVIを生じさせることで達成可能である。温度を - 10 から37 の範囲にした時の反応時間は典型的に0.5 - 72時間である。XVIの3 - ヒドロキシ基に酸化を受けさせて化合物XVIIを生じさせる酸化は、トリフルオロ酢酸ピリジニウムの存在下でDMSOおよびカルボジイミド、例えばEDCIなどを用いて - 20 から37 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレンなど中で1から24時間かけて実施可能である。代替酸化方法はN - クロロスクシニミドとジメチルスルフィドの錯体を用いることを包含し、その後、それに第三級アミン塩基、Desse - Martinペリオジナンまたは塩化オクザリル/DMSOによる処理を受けさせた後に第三級アミン塩基による処理を受けさせる。式XVIIで表される化合物は、XVIIの第一カルバメートに選択的アルキル置換を適切に置換されているアルデヒドまたはアセタールを還元剤および酸の存在下で用いて受けさせることで得ることができる。この変換を起こさせる時の好適な反応体はトリエチルシランとトリフルオロ酢酸であり、これらを適切な溶媒、例えばアセトニトリル、塩化メチレンまたはトルエンに入れて - 20 から100 で用いる。この反応をアルデヒドまたはアセタールの反応性に応じて典型的には2 - 96時間実施する。次に、化合物XVIIの2' - ベンゾイル基とメタノールのエステル交換を20 から65 の範囲の温度で2 - 72時間起こさせることで式1cで表される化合物を得ることができる。スキーム3の最後の2段階は、スキーム2と類似した様式

30

40

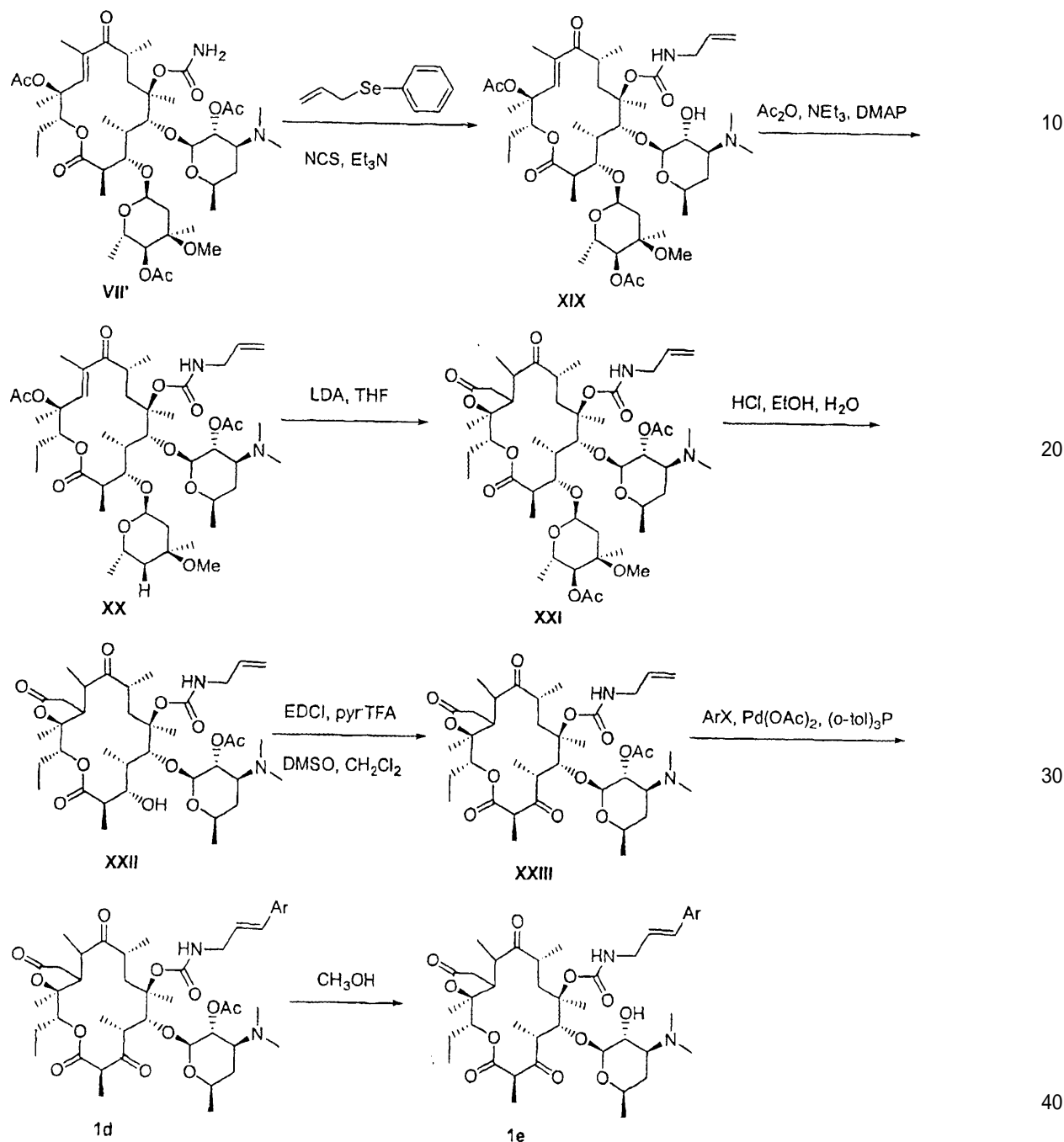
50

で逆の順で実施して式 1 c で表される本発明の化合物を得ることで実施可能である。

【 0 0 6 4 】

【 化 1 2 】

スキーム4



【 0 0 6 5 】

スキーム 4 に、式 1 d および 1 e で表される本発明の化合物の合成を示す。式 1 e で表される化合物における Ar はアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。化合物 VII' にアリルフェニルセリドによる処理を適切な酸化剤、例えば N - クロロスクシニミドなどおよび第三級アミン塩基、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの存在下で - 20 から 65 の適切な求核性溶媒、例えばメタノールなど中で 2 から 48 時間受けさせることで N - アリルカルバメート誘導

体 (X I X) を生じさせる。このような反応条件下では、2' - アセトキシ基がメタノール分解を受けて相当するヒドロキシルが生じる。V I I' から X I X への変換を起こさせる目的で代替反応条件を用いることも同様に可能であり、例えば化合物 V I I' と適切なアリル化剤、例えば t - ブチルアリルカーボネートなどの反応を遷移金属触媒、例えばトリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウムなどおよび適切なホスフィン配位子、例えば 1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタンなどの存在下の不活性溶媒、例えば T H F など中で起こさせることも同様に可能である (例えば W O 0 0 / 7 5 1 5 6 を参照)。

2' - ヒドロキシル基に再保護を受けさせて X X を生じさせる時、それに無水酢酸による処理を第三級アミン塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどおよび場合によりアシル化用触媒、例えば D M A P などの存在下で - 2 0 から 3 7 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたは T H F など中で 2 から 4 8 時間受けさせることで再保護を実施することができる。 - ラクトン誘導体 (X X I) は、化合物 X X と塩基を - 7 8 から 2 0 の範囲の温度の不活性溶媒、例えば T H F、ジオキサンまたは D M E など中で 1 - 2 4 時間反応させることで得ることができる。この変換を起こさせるに適した塩基には、これらに限定するものでないが、L D A、リチウムテトラメチルピペリジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドおよびカリウムヘキサメチルジシラジドが含まれる。本分野の技術者は、X X を X X I に変化させる時に新しい立体中心が 2 個生じる結果として X X I がジアステレオ異性体の混合物として存在し得ることを理解するであろう。これらの立体異性体は、この段階で、適切なクロマトグラフィー方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは H P L C などを用いて分離可能であり、或はそのような立体異性体の混合物を合成手順を通して継続させて存在させ、場合により、後の段階で分離してもよい。クラジノース糖の選択的除去は、X X I と酸、例えば塩酸、硫酸、クロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などをアルコールと水の存在下で反応させて X X I I を生じさせることで達成可能である。温度を - 1 0 から 3 7 の範囲にした時の反応時間は典型的に 0 . 5 - 7 2 時間である。X X I I の 3 - ヒドロキシ基に酸化を受けさせて化合物 X X I I I を生じさせる酸化は、トリフルオロ酢酸ピリジニウムの存在下で D M S O およびカルボジイミド、例えば E D C I などを用いて - 2 0 から 3 7 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレンなど中で 1 から 2 4 時間かけて実施可能である。代替酸化方法は N - クロロスクシニミドとジメチルスルフィドの錯体を用いることを包含し、その後、それに第三級アミン塩基、D e s s - M a r t i n ペリオジナンまたは塩化オクザリル / D M S O による処理を受けさせた後に第三級アミン塩基による処理を受けさせる。N - アリルカルバメート (X X I I I) とアリールハライド、置換アリールハライド、ヘテロアリールハライドまたは置換ヘテロアリールハライドの反応を P d (I I) もしくは P d (0)、ホスフィン配位子および第三級アミンもしくは無機塩基を用いた H e c k 条件下で起こさせることで本発明の化合物 1 d を生じさせる。化合物 1 d の 2' - アセチル基の除去は、メタノールを用いたエステル交換を - 2 0 から 6 5 の範囲の温度で 2 - 4 8 時間行って本発明の化合物 1 e を生じさせることで容易に達成される。

10

20

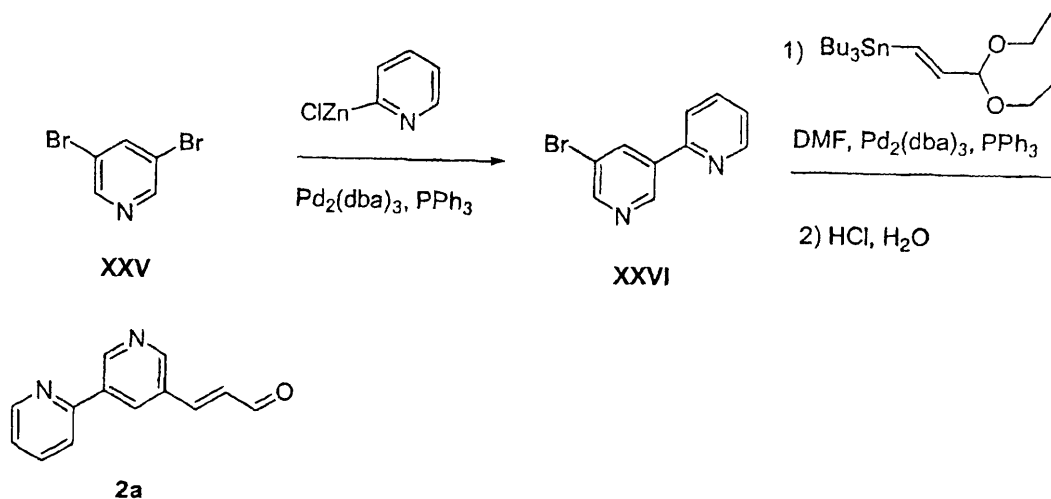
30

40

【 0 0 6 6 】

【 化 1 3 】

スキーム5



10

【0067】

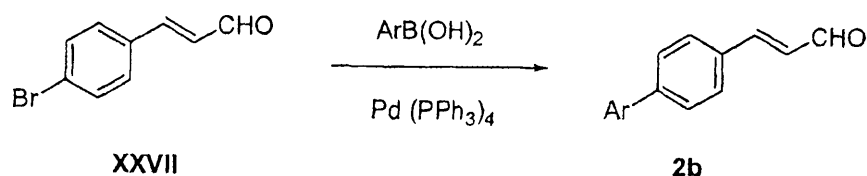
スキーム5に、化合物11および化合物12の調製で用いる(E)-3-[5-(2-ピリジニル)-ピリジン-3-イル]-2-プロペナルの合成を示す。3,5-ジブromoピリジン(XXV)とクロロ-2-ピリジニル亜鉛をパラジウム触媒作用条件[この場合にはトリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウムおよびトリフェニルホスフィン]下で25 から62 のTHF中で4から8時間反応させることで3-ブromo-5-(2-ピリジニル)ピリジン(XXVI)を生じさせる。XXVIとトリブチル[(1E)-3,3-ジエトキシ-1-プロペニル]スタナン[Parrain, J. L., Duchene, A. およびQuintard, J. P., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, 187に記述されているように調製]と触媒作用のあるトリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウムとトリフェニルホスフィンを25 から80 のDMF中で4から48時間反応させた後、希塩酸による加水分解を15分から2時間かけて起こさせることで、所望のアルデヒド2aを生じさせる。

30

【0068】

【化14】

スキーム6



40

【0069】

スキーム6に、本発明の化合物の調製で用いる特定のアルデヒド(2b)の合成を示す。ブromoシナムアルデヒド誘導体(XXVII)とアリールボロン酸を反応させてビアリール誘導体(2b)を生じさせる反応を典型的なSuzukiカップリング条件下で実施する、即ちPd⁰触媒、典型的にはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンおよび塩基、典型的には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、燐酸カリウムまたはトリエチルアミンの存在下の適切な溶媒、例えばトルエン、エタノール、メタノール、DMFまたはTHF中で実施する。温度を20 から110 の範囲にした時の反応時間は

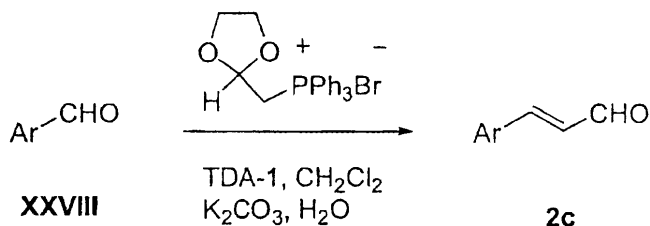
50

典型的に2から48時間である。この変換ではまたアリールヨードおよびアリールトリフレートも適切な基質である。

【0070】

【化15】

スキーム7



10

【0071】

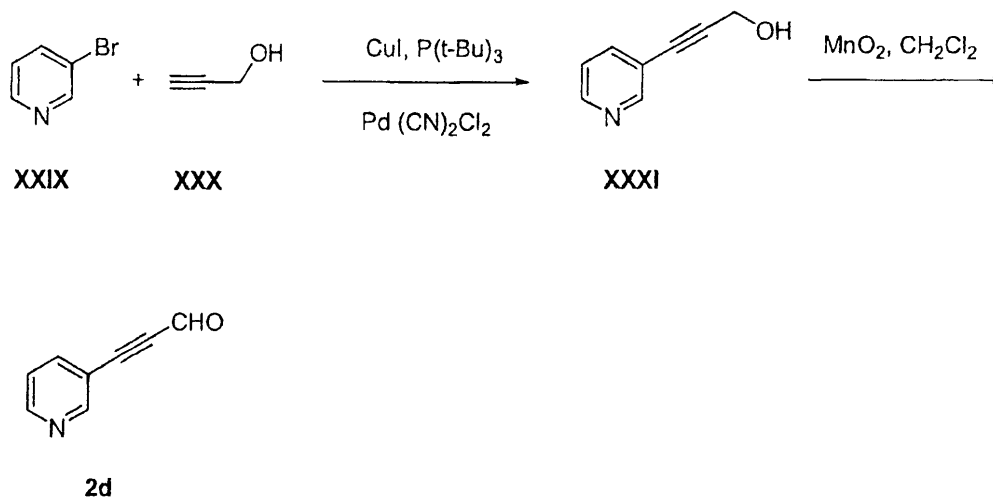
スキーム7に、本発明の化合物の調製で用いる特定のアルデヒド(2c)の合成方法を示す。芳香族アルデヒド(XXVIII)と1,3-ジオキソラン-2-イル-メチルトリフェニルホスホニウムプロマイドのWittig型反応を無機塩基、例えば炭酸カリウムなどの存在下の2相溶媒系中で相移動条件下で起こさせることで相当するビニロガス(vinyllogous)アルデヒド(2c)を生じさせる。この反応を典型的には0から37の範囲の温度で2から48時間行う。この方法はDaubresse, N., Francesch, C.およびRolando, C., Tetrahedron, 1998, 54, 10761により詳細に記述されている。

20

【0072】

【化16】

スキーム8



30

40

【0073】

スキーム8に、化合物18の調製で用いる3-(3-ピリジニル)-2-プロピナール(2d)の合成を示す。3-ブロモピリジンとプロパルギルアルコールを典型的なSonogashiraカップリング条件下で反応、即ちPd⁰またはPd^{II}触媒、典型的にはビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)およびアミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの存在下で触媒量の銅(I)塩、典型的にはヨウ化銅およびホスフィン配位子、例えばトリ-t-ブチルホスフィンなどの存在下の適切な溶媒、例えばTHFなど中で反応させることで、所望の3-(3-ピリジニル)-2-プロピナール(X

50

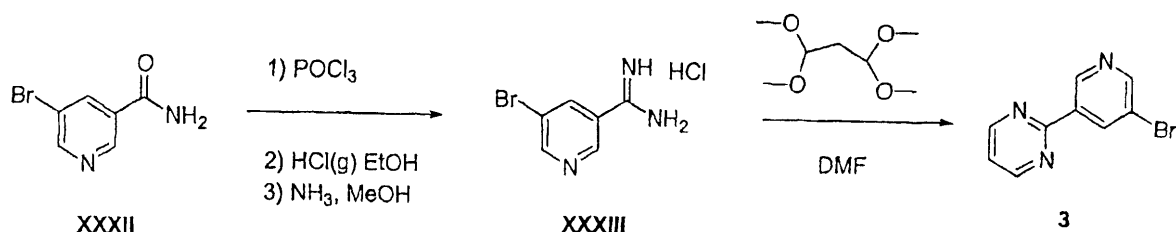
XXI)を生じさせる。温度を-20 から60 の範囲にした時の反応時間は典型的に2から72時間である。このアルコール誘導体(XXXI)から相当するアルデヒド(2d)を生じさせる酸化は、それに二酸化マンガンによる処理を0 から37 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば塩化メチレンなど中で2から48時間受けさせることで容易に実施可能である。前記アルコールに酸化を受けさせる時に代替反応体も考えることができ、例えばN-クロロスクシニミドとジメチルスルフィドの錯体が続く第三級アミン塩基、Deess-Martinペリオジナン、塩化オクザリル/DMSOそして次に第三級アミン塩基による処理か、或はクロムが基になった酸化剤、例えばクロロクロム酸ピリジニウムまたは重クロム酸ピリジニウムによる処理も考えられ得る。

【0074】

10

【化17】

スキーム9



20

【0075】

スキーム9に、化合物40の調製で用いる3-ブromo-5-(2-ピリミジニル)ピリジン(3)の合成を示す。5-ブromo-3-ピリジンカルボキサミド(XXXII)とオキシ塩化燐を20 から106 の範囲の温度で2から48時間反応させることで相当するニトリルを生じさせる。このニトリルに最初に気体状塩化水素およびエタノールによる処理を受けさせてイミデートを得た後にこのイミデートとアンモニアを典型的にはアルコール溶媒、例えばメタノールなど中で反応させることでそれを相当するアミジン(XXXIII)に変化させる。このアミジンを遊離塩基または酸付加塩、好適には塩酸塩として単離してもよい。その塩酸アミジン(XXXIII)と1,1,3,3-テトラメトキシプロパンを適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリジノンなど中で反応させることで所望の3-ブromo-5-(2-ピリミジニル)ピリジン(3)を生じさせる。この反応を典型的には20 から110 の範囲の温度で2から72時間実施する。

30

【0076】

化合物XI、XVIIおよびXXIIの調製で用いるアルデヒド、アセタールまたはアリールハライドを商業的に入手することができない場合、先行文献に従い、標準的な反応体および反応条件を用いて容易に入手可能な出発材料から通常の合成手順でそれらを入力することができる。XI、XVIIおよびXXIIの調製で用いるアルデヒドの数の典型的な合成を本明細書の以下に参考実施例として示す。

40

【0077】

R⁷がアシル以外のヒドロキシ保護基である本発明の化合物の調製は、この上のスキームに示した方法に類似した方法で、商業的に入手可能であるか或は公知方法を用いて製造可能な適切な反応体を用いて実施可能である。

【0078】

13位の所の置換基(即ちR⁸)がエチル以外の基である本発明の化合物の調製は、修飾を受けさせておいたエリスロマイシン誘導体、例えばWO 99/35157、WO 00/62783、WO 00/63224およびWO 00/63225に記述されている誘導体を出発材料として用いて開始して実施可能である。

【0079】

50

本化合物は、感受性および薬剤耐性グラム陽性およびグラム陰性細菌に対して抗菌活性を示す。これらは特に人および動物における細菌感染の治療の目的で幅広い範囲の抗菌剤として用いるに有用である。本化合物は特に黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎連鎖球菌、*S. ピオゲネス* (*S. pyogenes*)、腸球菌、モラクセラ・カタラリス (*moraxella catarrhalis*) およびインフルエンザ菌に対して活性を示す。本化合物は特に院外感染性肺炎、上気道および下気道感染、皮膚および軟組織感染、髄膜炎、院内感染性肺感染そして骨および関節感染の治療で用いるに有用である。

【0080】

最少阻止濃度 (MIC) は、本技術分野で幅広く用いられているインビトロ抗菌活性指標である。National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) による試験方法に従う微量希釈ブロス方法 (microdilution broth method) を用いて本化合物がインビトロで示す抗菌活性を測定した。この方法は NCCLS Document M7-A4、17巻、No. 2、「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically - Fourth Edition」(これは引用することによって本明細書に組み入れられる) に記述されている。

10

【0081】

この方法では、カチオン調整を受けさせておいた Mueller-Hinton ブロスをを用いて一連の2倍希釈を受けさせた薬剤を微量希釈用トレイの中のウェルに加える。活発に増殖しているブロス培養物の濁りが試験有機体をウェルに加えた後の最終濃度が約 5×10^4 CFU/ウェルになるように調整することで試験有機体の調製を行う。

20

【0082】

前記微量希釈用トレイに接種を受けさせた後、これらのトレイを35℃で16-20時間インキュベートし、次に読み取りを行う。MICは、試験生物の増殖の完全な抑制が起こる最も低い試験化合物濃度である。試験化合物を入れておいたウェルの中で起こる増殖の度合を各トレイで用いた増殖対照ウェル(試験化合物が入っていない)の増殖の度合と比較する。表1に挙げるように、本発明の化合物に試験をいろいろなグラム陽性およびグラム陰性の病原性細菌に対して受けさせた結果、活性の範囲は試験を受けさせた生物に依存していた。

30

【0083】

以下の表1に、本発明のいくつかの化合物が示した生物学的活性 (MIC、 $\mu\text{g/mL}$) を挙げる。

【0084】

【表1】

表1. 式 I で表されるいくつかの化合物が示したMIC値($\mu\text{g/mL}$)

(A: 大腸菌OC2605; B: 黄色ブドウ球菌ATCC29213; C: *E.ファエカリス*ATCC29212;
D: 肺炎連鎖球菌ATCC49619; E: インフルエンザ菌ATCC49247)

番号	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					番号	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	A	B	C	D	E		A	B	C	D	E
1	>16	8	2	0.5	>16	22	16	1	0.25	0.06	4
2	>16	1	0.12	0.06	16	23	>16	8	2	2	>16
3	>16	1	0.25	0.06	8	24	>16	0.5	0.25	0.06	4
4	>16	>16	8	1	>16	25	>16	0.5	0.25	0.06	4
5	16	0.5	0.06	0.03	16	26	>16	1	0.12	0.06	8
6	>16	1	1	0.25	8	27	16	0.5	0.06	0.03	1
7	>16	0.25	0.12	0.06	8	28	>16	2	0.5	0.12	8
8	>16	0.5	0.12	0.06	2	29	>16	0.5	0.25	0.06	2
9	>16	0.5	0.25	0.06	8	30	16	0.25	0.12		2
10	>16	1	0.5	0.12	8	31	16	0.25	0.06	0.03	>16
11	>16	0.5	0.12	0.06	4	32	>16	0.5	0.25	0.06	8
12	>16	2	0.5	0.12	16	33	>16	2	0.5	0.12	8
13	>16	1	0.25	0.06	4	34	>16	0.5	0.12	0.06	2
14	>16	2	0.5	0.12	8	35	>16	0.5	0.25	0.12	4
15	>16	1	0.25	0.12	8	36	>16	4	1	0.25	16
16	16	0.5	0.25	0.06	4	37	>16	0.5	0.12	0.03	4
17	>16	0.5	0.12	0.06	4	38	>16	0.5	0.12	0.03	2
18	>16	2	0.5	0.12	8	39	16	0.5	0.12	0.03	4
19	>16	16	1	0.25	>16	40	16	0.25	0.12	0.03	1
20	>16	2	0.5	0.12	16						
21	>16	2	1	0.25	8						

10

20

30

40

50

【0085】

本発明は、更に、温血動物における細菌感染を治療する方法、または他の抗菌剤の活性を向上させるか或は強める方法も提供し、この方法は、前記動物に本発明の化合物を単独でか或は別の抗菌剤との混合物として本発明に従う薬剤の形態で投与することを含んで成る。

【0086】

本化合物をこの上に示した用途で用いる場合、これらを1種以上の薬学的に受け入れられる担体、例えば溶媒、希釈剤などと一緒にしてもよく、そしてこれらを錠剤、カプセル、分散性粉末、顆粒、または懸濁剤が例えば約0.5%から5%入っている懸濁液、糖が例えば約10%から50%入っているシロップ、およびエタノールが例えば約20%から50%入っているエリキシルなどの如き形態で経口投与してもよい、或は注射可能無菌溶液、または懸濁剤を等張媒体に約0.5%から5%入れることで生じさせた懸濁液の形態で非経口投与することも可能である。このような薬調剤に本活性材料を担体と一緒に例えば約0.5重量%から約90重量%、より通常には5重量%から60重量%含有させてもよい。

【0087】

局所投与用組成物に持たせる形態は液体、クリームまたはゲルであってもよく、これに本発明の化合物を皮膚科学的に受け入れられる担体と混合した状態で治療有効濃度で含有させる。

【0088】

経口投薬形態の組成物を調製する場合、通常の薬剤媒体のいずれも使用可能である。固体状担体には、澱粉、ラクトース、磷酸ジカルシウム、微結晶性セルロース、スクロースおよびカオリンが含まれる一方、液状担体には、無菌水、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤および食用油、例えばコーン、ピーナッツおよびゴマ油などが含まれる（それらが本活性材料の性質および望まれる個々の投与形態に適切な限り）。有利には、薬

剤組成物の調製で通常用いられるアジュバント、例えば風味剤、着色剤、防腐剤および抗酸化剤、例えばビタミンE、アスコルビン酸、BHT(2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール)およびBHA(2-*t*-ブチル-4-メトキシフェノール)などを入れてもよい。

【0089】

調製および投与が容易であると言った観点から好適な薬剤組成物は、固体状組成物、特に錠剤および硬質充填(hard-filled)もしくは液体充填(liquid-filled)カプセルである。本化合物は経口投与が好適である。本活性化合物はまた非経口または腹腔内投与も可能である。本活性化合物が遊離塩基または薬理的に受け入れられる塩として入っている溶液または懸濁液の調製では、界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースなどと適切に混合しておいた水を用いて調製可能である。また、グリセロール、液状ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物を油の状態を用いて分散液を調製することも可能である。通常の貯蔵および使用条件下で起こる微生物の増殖を防止する目的で、そのような調剤に防腐剤を含有させてもよい。

10

【0090】

注射使用に適した薬剤形態には、無菌の水溶液もしくは分散液、および注射可能な無菌溶液もしくは分散液を即座に生じる無菌粉末が含まれる。その形態は如何なる場合にも無菌でなければならず、かつ注射器で容易に注射できる度合で流体であるべきである。それは製造および貯蔵条件下で安定でなければならずかつ微生物、例えば細菌および菌・カビなどによる汚染作用に対抗するように防腐処理を受けているべきである。前記担体は、溶媒、または例えば水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液状のポリエチレングリコール)、これらの適切な混合物および植物油などを入れておいた分散用媒体であってもよい。

20

【0091】

用いる本活性材料の有効投薬量は、用いる個々の化合物、投与様式、および治療を受けさせる状態のひどさに応じて多様であり得る。しかしながら、本発明の化合物を一般に動物の体重1kg当たり約0.1mgから1kg当たり約400mg/日の投薬量(これを1日当たり2回から4回に分割した用量で与えてもよいか或は徐放形態で与えてもよい)で投与すると満足される結果が得られる。最も大型の哺乳動物の場合の1日当たりの総投薬量は約0.07gから7.0g、好適には約100mgから2000mgである。内部使用(internal use)に適した投薬形態は、本活性化合物をこれが固体もしくは液体状の薬学的に受け入れられる担体と密に混ざり合っている状態で約100mgから1200mg含んで成る。最適な治療反応が得られるように、そのような投薬管理を調整してもよい。例えば、1日当たり数回に分割した用量で投与してもよい、或は治療状況の緊急度で示されるように用量を比例して少なくしてもよい。

30

【0092】

上述した薬剤組成物および薬剤の製造は本技術分野で公知の如何なる方法で実施されてもよく、例えば本活性材料1種または2種以上を希釈剤1種または2種以上と混合して薬剤組成物(例えば粒子)を生じさせた後にこの組成物を成形して薬剤(例えば錠剤)にすることなどで実施可能である。

40

【0093】

以下の実施例に本発明の代表的な化合物の化学的合成を詳細に記述する。これらの手順は説明であり、これらで示す化学的反応および条件によって本発明を限定するとして解釈されるべきでない。これらの反応では得る収率を最適にする試みは全く行っておらず、反応時間、温度、溶媒および/または反応体を変えることで収率を高くすることができるであろうことは本分野の技術者に明らかであろう。

【実施例1】

【0094】

化合物1(式1: R_1 がHであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである)

50

参考実施例 21 の生成物の溶液をメタノール (2 mL) に溶解させて 24 時間撹拌した。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 13.4 mg (17%) 得た。MS 642 (M + H)⁺。

【実施例 2】

【0095】

化合物 2 (式 1 : R₁ が 4 - (5 - ピリミジニル) - ベンジルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 21 の生成物 (50 mg、0.073 ミリモル)、トリエチルシラン (0.033 mL、0.21 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.016 mL、0.21 ミリモル) および 4 - (5 - ピリミジニル) - ベンズアルデヒド (WO 9736896 に記述されている如く調製、39 mg、0.21 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて 12 時間撹拌した。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 1.5 mg (2.5%) 得た。MS 810 (M + H)⁺。

【実施例 3】

【0096】

化合物 3 (式 1 : R₁ が 6 - キノリニルメチルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 21 の生成物 (50 mg、0.073 ミリモル)、トリエチルシラン (0.26 mL、1.62 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.13 mL、1.62 ミリモル) および 6 - キノリンカルボキサアルデヒド (171 mg、1.08 ミリモル) を CH₃CN (0.1 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流に 18 時間温めた。この反応混合物を 25 に冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて 12 時間撹拌した。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を緑色の発泡体として 6.0 mg (11%) 得た。MS 782 (M + H)⁺。

【実施例 4】

【0097】

化合物 4 (式 1 : R₁ が 4 - カルボキシベンジルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 21 の生成物 (100 mg、0.146 ミリモル)、トリエチルシラン (0.116 mL、0.73 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.060 mL、0.73 ミリモル) および 4 - ホルミル安息香酸 (109 mg、0.73 ミリモル) を CH₃CN (1.0 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流に 2.5 時間温めた。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて 12 時間撹拌した。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 26.8 mg (24%) 得た。MS 775 (M + H)⁺。

【実施例 5】

【0098】

化合物 5 (式 1 : R₁ が (E) - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロペニルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 21 の生成物 (82 mg、0.12 ミリモル)、トリエチルシラン (0.10 50

0 mL、0.60ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.060 mL、0.60ミリモル)および(E)-3-(3-キノリニル)-2-プロペナル(WO 99 02524に記述されている如く調製、110 mg、0.60ミリモル)をCH₃CN(0.4 mL)に入れることで生じさせた溶液を25で24時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて12時間攪拌した。クロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色の発泡体として14.8 mg(15%)得た。MS 808 (M+H)⁺。

【実施例6】

10

【0099】

化合物6(式1: R₁が(E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペニルであり、R₂がHであり、R₃がメトキシであり、R₇がHであり、R₈がエチルである)

参考実施例20の生成物(45 mg、0.058ミリモル)、トリエチルシラン(0.063 mL、0.40ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.038 mL、0.40ミリモル)および(E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペナル(参考実施例31の生成物、61 mg、0.29ミリモル)をCH₃CN(0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25で24時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた後、25に冷却し、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色の発泡体として6.3 mg(15%)得た。MS 865 (M+H)⁺。

20

【実施例7】

【0100】

化合物7(式1: R₁が(E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニルであり、R₂がHであり、R₃がHであり、R₇がHであり、R₈がエチルである)

30

参考実施例21の生成物(75 mg、0.110ミリモル)、トリエチルシラン(0.090 mL、0.55ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.050 mL、0.55ミリモル)および(E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペナル(参考実施例30の生成物、116 mg、0.55ミリモル)をCH₃CN(0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25で36時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温め、25に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色の発泡体として13.5 mg(15%)得た。MS 835 (M+H)⁺。

40

【実施例8】

【0101】

化合物8(式1: R₁が(E)-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニルであり、R₂がHであり、R₃がHであり、R₇がHであり、R₈がエチルである)

参考実施例18の生成物(100 mg、0.130ミリモル)、トリエチルシラン(0.120 mL、0.78ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.080 mL、0.78ミリモル)および(E)-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペナル(参考実施例37の生成物、136 mg、0.65ミリモル)をCH₃CN(0.5 mL)に

50

入れることで生じさせた溶液を 25 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 10 mg (9%) 得た。MS 835 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【実施例 9】

【0102】

化合物 9 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) 10

参考実施例 18 の生成物 (48 mg、0.065 ミリモル)、トリエチルシラン (0.100 mL、0.65 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.060 mL、0.65 ミリモル) および (E) - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペナール (参考実施例 33 の生成物、137 mg、0.65 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (20 SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 2.5 mg (5%) 得た。MS 836 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【実施例 10】

【0103】

化合物 10 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - (7 - キノリニル) - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 がメトキシであり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) 参考実施例 20 の生成物 (100 mg、0.129 ミリモル)、トリエチルシラン (0.103 mL、0.65 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.06 mL、0.65 ミリモル) および (E) - 3 - (7 - キノリニル) - 2 - プロペナール (参考実施例 38 の生成物、119 mg、0.65 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 1.5 mg (1.4%) 得た。MS 839 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 30

【実施例 11】

【0104】

化合物 11 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) と化合物 12 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が (E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロペニルであり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) 40

参考実施例 21 の生成物 (75 mg、0.110 ミリモル)、トリエチルシラン (0.090 mL、0.55 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.050 mL、0.55 ミリモル) および (E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロペナール (参考実施例 41 の生成物、105 mg、0.55 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を酢 50

酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製でモノアルキル置換化合物 [$\text{MS } 836 (\text{M} + \text{H})^+$] を 4.5 mg (5%) およびジアルキル置換化合物 [$\text{MS } 1030 (\text{M} + \text{H})^+$] を 2.4 mg (2%) 得た (無色の発泡体として)。

【実施例 12】

【0105】

化合物 13 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [3 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) 10

参考実施例 18 の生成物 (118 mg、0.159 ミリモル)、トリエチルシラン (0.126 mL、0.79 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.125 mL、0.79 ミリモル) および (E) - 3 - [3 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナール (参考実施例 36 の生成物、167 mg、0.79 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 11 mg (8%) 得た。MS 835 ($\text{M} + \text{H})^+$ 20

【実施例 13】

【0106】

化合物 14 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - (3 - (3 - ピリジニル) フェニル) - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) 30

参考実施例 18 の生成物 (75 mg、0.100 ミリモル)、トリエチルシラン (0.083 mL、0.54 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.053 mL、0.54 ミリモル) および (E) - 3 - (3 - (3 - ピリジニル) フェニル) - 2 - プロペナール (Heterocycles 1994、38、1551 に記述されている如く調製、113 mg、0.54 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 48 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 7.6 mg (9%) 得た。MS 835 ($\text{M} + \text{H})^+$ 40

【実施例 14】

【0107】

化合物 15 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである) 30

参考実施例 18 の生成物 (146 mg、0.196 ミリモル)、トリエチルシラン (0.150 mL、0.98 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.090 mL、0.98 ミリモル) および (E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナール (参考実施例 31 の生成物、204 mg、0.98 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 24 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で 50

洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 1.5 mg (0.9%) 得た。MS 835 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【実施例 15】

【0108】

化合物 16 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [4 - (1, 3, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (94 mg、0.126 ミリモル)、トリエチルシラン (0.126 mL、0.79 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.125 mL、0.79 ミリモル) および (E) - 3 - [4 - (1, 3, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロペナール (参考実施例 47 の生成物、126 mg、0.63 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 7.8 mg (8%) 得た。MS 824 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【実施例 16】

【0109】

化合物 17 (式 1 : R_1 が (E) - 3 - [1 - (2 - ピラジニル) イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (100 mg、0.134 ミリモル)、トリエチルシラン (0.126 mL、0.79 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.125 mL、0.79 ミリモル) および (E) - 3 - [1 - (2 - ピラジニル) - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペナール (参考実施例 46 の生成物、134 mg、0.67 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 72 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色の発泡体として 10.5 mg (10%) 得た。MS 825 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【実施例 17】

【0110】

化合物 18 (式 1 : R_1 が 3 - (3 - ピリジニル) - 2 - プロピニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (100 mg、0.134 ミリモル)、トリエチルシラン (0.126 mL、0.79 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.125 mL、0.79 ミリモル) および 3 - (3 - ピリジニル) - 2 - プロピナール (参考実施例 42 の生成物、99.6 mg、0.76 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温め、25 に冷却した後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を赤色

10

20

30

40

50

の発泡体として4 mg (4%) 得た。MS 756 (M + H)⁺。

【実施例18】

【0111】

化合物19 (式1: R₁ がベンジルであり、R₂ がHであり、R₃ がHであり、R₇ がHであり、R₈ がエチルである)

参考実施例21の生成物(63 mg、0.092ミリモル)、トリエチルシラン(0.029 mL、0.184ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.014 mL、0.184ミリモル)およびベンズアルデヒド(0.045 mL、0.46ミリモル)をCH₃CN(0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)そして食塩水(30 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色の固体として6 mg (9%) 得た。MS 732 (M + H)⁺。

【実施例19】

【0112】

化合物20 (式1: R₁ が4-プロモベンジルであり、R₂ がHであり、R₃ がHであり、R₇ がHであり、R₈ がエチルである)

参考実施例21の生成物(75 mg、0.109ミリモル)、トリエチルシラン(0.035 mL、0.219ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.017 mL、0.219ミリモル)および4-プロモベンズアルデヒド(101 mg、0.547ミリモル)をCH₃CN(0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色の固体として6.5 mg (7.3%) 得た。MS 811 (M + H)⁺。

【実施例20】

【0113】

化合物21 (式1: R₁ が4-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンジルであり、R₂ がHであり、R₃ がHであり、R₇ がHであり、R₈ がエチルである)

参考実施例21の生成物(72.0 mg、0.105ミリモル)、トリエチルシラン(0.034 mL、0.210ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.016 mL、0.210ミリモル)および4-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンズアルデヒド(109 mg、0.527ミリモル)をCH₃CN(0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色の固体として42 mg (48%) 得た。MS 834 (M + H)⁺。

【実施例21】

【0114】

化合物22 (式1: R₁ が(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペニルであり、R₂ がHであり、R₃ がHであり、R₇ がHであり、R₈ がエチルである)と化合物23 (式1: R₁ が(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペニルであり、R₂ が(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペニルであり、R₃ がHであり、R₇ がHであり、R₈ がエチルである)

参考実施例21の生成物(72.0 mg、0.105ミリモル)、トリエチルシラン(0.034 mL、0.210ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.016 mL、0.210

ミリモル)および4-プロモシナムアルデヒド(Tetrahedron 1998、54、10761に記述されている如く調製、112mg、0.527ミリモル)を CH_3CN (0.5mL)に入れることで生じさせた溶液を25で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が94:6:0.5)による精製でモノアルキル置換化合物を無色固体 $[\text{MS}836(\text{M}+\text{H})^+]$ として32mg(37%)とジアルキル置換化合物 $[\text{MS}1030(\text{M}+\text{H})^+]$ を8.5mg(8%)得た。

【実施例22】

10

【0115】

化合物24(式1: R_1 が3-キノリニルメチルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである、10-エピマー)と化合物25(式1: R_1 が3-キノリニルメチルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである、10-エピマー)

参考実施例21の生成物(65.0mg、0.95ミリモル)、トリエチルシラン(0.076mL、0.47ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.037mL、0.47ミリモル)および3-キノリンカルボキサルデヒド(149mg、0.95ミリモル)をトルエン(0.5mL)に入れることで生じさせた溶液を105で10時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が94:6:0.5)による精製で10-エピマー $[\text{MS}783(\text{M}+\text{H})^+]$ を8.3mg(11%)と極性がより高い10-エピマー $[\text{MS}783(\text{M}+\text{H})^+]$ を6.8mg(9%)得た。

20

【実施例23】

【0116】

化合物26(式1: R_1 が4-(2-ピリジニル)ベンジルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである)

参考実施例21の生成物(52mg、0.076ミリモル)、トリエチルシラン(0.029mL、0.38ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.016mL、0.38ミリモル)および4-(2-ピリジニル)ベンズアルデヒド(139mg、0.76ミリモル)を CH_3CN (0.5mL)に入れることで生じさせた溶液を25で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色固体として5.3mg(9%)得た。 $\text{MS}808(\text{M}+\text{H})^+$ 。

30

【実施例24】

【0117】

40

化合物27(式1: R_1 が(E)-3-(6-キノリニル)-2-プロペニルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである)

参考実施例21の生成物(65mg、0.095ミリモル)、トリエチルシラン(0.061mL、0.38ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.029mL、0.38ミリモル)および(E)-3-(6-キノリニル)-2-プロペナール(参考実施例29の生成物、87mg、0.48ミリモル)を CH_3CN (0.5mL)に入れることで生じさせた溶液を25で48時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2mL)に溶解させて12時間撹拌した。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH

50

が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を 42.5 mg (56%) 得た。CH₂Cl₂ / ヘキサンを用いた再結晶化で黄褐色の固体を 10.4 mg 得た。MS 808 (M + H)⁺。

【実施例 25】

【0118】

化合物 28 (式 1 : R₁ が 2 - キノリニルメチルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 21 の生成物 (68 mg、0.100 ミリモル)、トリエチルシラン (0.127 mL、0.797 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.061 mL、0.797 ミリモル) および 2 - キノリンカルボキサアルデヒド (156 mg、1.00 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 48 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて 12 時間撹拌した。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色固体として 7.9 mg (10%) 得た。MS 782 (M + H)⁺。

【実施例 26】

【0119】

化合物 29 (式 1 : R₁ が (E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペニルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 21 の生成物 (79 mg、0.115 ミリモル)、トリエチルシラン (0.074 mL、0.462 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.036 mL、0.462 ミリモル) および (E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナール (参考実施例 31 の生成物、121 mg、0.578 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 18 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色固体として 19.6 mg (21%) 得た。MS 835 (M + H)⁺。

【実施例 27】

【0120】

化合物 30 (式 1 : R₁ が (E) - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロペニルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (75 mg、0.100 ミリモル)、トリエチルシラン (0.064 mL、0.40 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.031 mL、0.40 ミリモル) および (E) - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロペナール (参考実施例 44 の生成物、92 mg、0.503 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 18 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色固体として 13.4 mg (17%) 得た。MS 808 (M + H)⁺。

【実施例 28】

【0121】

化合物 31 (式 1 : R₁ が (E) - 3 - (7 - キノリニル) - 2 - プロペニルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (75 mg、0.10 ミリモル)、トリエチルシラン (0.06

4 mL、0.40ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.031 mL、0.40ミリモル)および(E)-3-(7-キノリニル)-2-プロペナル(参考実施例38の生成物、92 mg、0.50ミリモル)を CH_3CN (0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で48時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色固体として14 mg(17%)得た。MS 808 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【実施例29】

10

【0122】

化合物32(式1: R_1 が(E)-3-[(2-フルオロ-4-ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-プロペニルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである)

参考実施例18の生成物(65 mg、0.087ミリモル)、トリエチルシラン(0.014 mL、0.35ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.026 mL、0.35ミリモル)および(E)-3-[(2-フルオロ-4-ピリミジン-2-イル)フェニル]-2-プロペナル(参考実施例45の生成物、99 mg、0.436ミリモル)を CH_3CN (0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で48時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色固体として10.2 mg(14%)得た。MS 853 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【実施例30】

【0123】

化合物33(式1: R_1 が(E)-3-(2-ピリジニル)-2-プロペニルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである)

参考実施例18の生成物(55 mg、0.074ミリモル)、トリエチルシラン(0.047 mL、0.295ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.023 mL、0.295ミリモル)および(E)-3-(2-ピリジニル)-2-プロペナル(J. Med. Chem. 1975, 18, 839に記述されている如く調製、49 mg、0.37ミリモル)を CH_3CN (0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で48時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をメタノール(2 mL)に溶解させて還流に12時間温めた。クロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が94:6:0.5)による精製で表題の化合物を無色固体として3.8 mg(7%)得た。MS 759 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【実施例31】

40

【0124】

化合物34(式1: R_1 が(E)-3-(3-ピリジニル)-2-プロペニルであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_7 がHであり、 R_8 がエチルである)

参考実施例18の生成物(75 mg、0.1ミリモル)、トリエチルシラン(0.064 mL、0.40ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.031 mL、0.40ミリモル)および(E)-3-(3-ピリジニル)-2-プロペナル(Angrew. Chem. 1975, 87, 486に記述されている如く調製、67 mg、0.50ミリモル)を CH_3CN (0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を25 で20時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留

50

物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 29.2 mg (38%) 得た。MS 759 (M + H)⁺。

【実施例 32】

【0125】

化合物 35 (式 1 : R₁ が (E) - 3 - (2 - フェニルピリジン - 5 - イル) - 2 - プロペニルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (70 mg、0.094 ミリモル)、トリエチルシラン (0.06 mL、0.370 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.029 mL、0.376 ミリモル) および (E) - 3 - (2 - フェニルピリジン - 5 - イル) - 2 - プロペナル (参考実施例 34 の生成物、98 mg、0.409 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 48 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色固体として 14.2 mg (18%) 得た。MS 835 (M + H)⁺。

【実施例 33】

【0126】

化合物 36 (式 1 : R₁ が (E) - 4 - [2 - (2 - キノリニル) エテニル] ベンジルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (75 mg、0.100 ミリモル)、トリエチルシラン (0.080 mL、0.503 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.080 mL、0.503 ミリモル) および (E) - 4 - [2 - (2 - キノリニル) エテニル] ベンズアルデヒド (J. Med. Chem. 1997、40、1075 に記述されている如く調製、130 mg、0.503 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 30 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 20 mg (23%) 得た。MS 885 (M + H)⁺。

【実施例 34】

【0127】

化合物 37 (式 1 : R₁ が (E) - 3 - [1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペニルであり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₇ が H であり、R₈ がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (75 mg、0.100 ミリモル)、トリエチルシラン (0.080 mL、0.503 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.038 mL、0.503 ミリモル) および (E) - 3 - [1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペナル (参考実施例 40 の生成物、101 mg、0.503 ミリモル) を CH₃CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 36 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH が 94 : 6 : 0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 17.2 mg (21%) 得た。MS 825 (M + H)⁺。

【実施例 35】

【0128】

化合物 38 (式 1: R_1 が (E)-3-(6-キノキサリニル)-2-プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (75 mg、0.100 ミリモル)、トリエチルシラン (0.064 mL、0.403 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.031 mL、0.403 ミリモル) および (E)-3-(6-キノキサリニル)-2-プロペナール (参考実施例 28 の生成物、92 mg、0.503 ミリモル) を CH_3CN (0.2 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 18 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94:6:0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 13.4 mg (17%) 得た。MS 808 ($M+H$)⁺。

10

【実施例 36】

【0129】

化合物 39 (式 1: R_1 が (E)-3-(4-キノリニル)-2-プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (100 mg、0.13 ミリモル)、トリエチルシラン (0.120 mL、0.800 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.07 mL、0.800 ミリモル) および (E)-3-(4-キノリニル)-2-プロペナール (EP 676409 に記述されている如く調製、119 mg、0.65 ミリモル) を CH_3CN (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 25 で 18 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) に溶解させて還流に 12 時間温めた。クロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH が 94:6:0.5) による精製で表題の化合物を無色発泡体として 1.7 mg (1.6%) 得た。MS 808 ($M+H$)⁺。

20

【実施例 37】

【0130】

化合物 40 (式 1: R_1 が (E)-3-(3-ピリミジニルピリジン-5-イル)-2-プロペニルであり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、 R_7 が H であり、 R_8 がエチルである)

参考実施例 18 の生成物 (71 mg、0.10 ミリモル) および 3-ブromo-5-(2-ピリミジニル)ピリジン (参考実施例 43 の生成物、47 mg、0.20 ミリモル) を脱気を受けさせておいたアセトニトリル (2 mL) に入れて混合した。5 分後、この反応混合物にトリ-オルソ-トリルホスフィン (6.1 mg、0.02 ミリモル)、トリエチルアミン (0.03 mL、0.22 ミリモル) および酢酸パラジウム (2.3 mg、0.01 ミリモル) を用いた処理を受けさせた。その結果として得た混合物を還流に温めた。14 時間後、この反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、飽和 KH_2PO_4 水溶液 (25 mL) で洗浄し、有機層を分離した後、乾燥 ($MgSO_4$) させた。この反応混合物の有機層を濾過した後、真空下で濃縮した。その残留物をメタノール (2 mL) で希釈した後、12 時間撹拌した。この反応混合物に濃縮を真空下で受けさせそしてフラッシュクロマトグラフィー (0-5% の $MeOH/NH_4OH$ 含有量が 0.5% の $EtOAc$) で精製することによる精製を受けさせることで白色発泡体として 1.3 mg (1.5%) 得た。MS 836 ($M+H$)⁺。

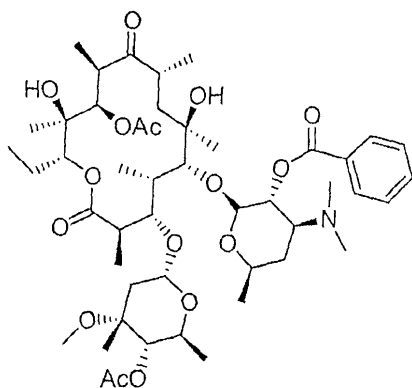
30

40

参考実施例 1

【0131】

【化 18】



10

【0132】

エリスロマイシンA (5.0 g、6.81ミリモル)を CH_2Cl_2 (25 mL)に入れることで生じさせた25 の懸濁液に無水安息香酸 (1.69 g、7.49ミリモル、1.1当量) およびトリエチルアミン (1.43 mL、7.49ミリモル、1.1当量) による処理を受けさせた後、この反応混合物を撹拌した。18時間後、追加的に無水安息香酸 (0.3 g、1.33ミリモル、0.2当量) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.33ミリモル、0.2当量) を加えた後、この反応混合物を更に18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 100 mL) そして食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、真空下で濃縮した。その残留物をピリジン (35 mL) に溶解させ、無水酢酸 (1.93 mL、20.4ミリモル、3当量)、トリエチルアミン (2.85 mL、14.9ミリモル、2.2当量) およびDMAP (0.166 g、1.36ミリモル、2.0当量) で処理した。その結果として生じた溶液を18時間撹拌し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 100 mL) そして食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、真空下で濃縮することで、表題の化合物 (6.27 g、100%) をオフホワイト (off-white) の発泡体として得た。その残留物を全くさらなる精製なしに用いた。 $\text{MS } 923 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

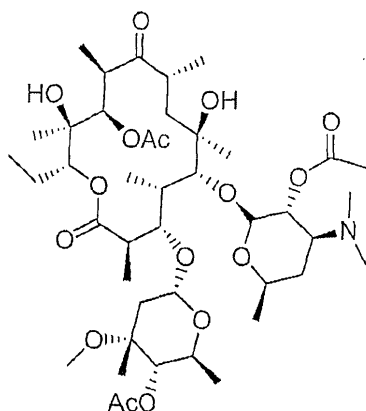
20

参考実施例 2

【0133】

30

【化19】



40

【0134】

エリスロマイシンA (20.0 g、27.2ミリモル)をピリジン (100 mL) に入れることで生じさせた溶液を無水酢酸 (12.9 mL、136ミリモル、5当量)、トリエチルアミン (19 mL、136ミリモル、5当量) およびDMAP (0.166 g、1.36ミリモル、0.2当量) で処理した。その結果として生じた溶液を18時間撹拌し、酢酸エチル (400 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 200 mL) そして食塩水 (1 x 200 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、真空下で濃

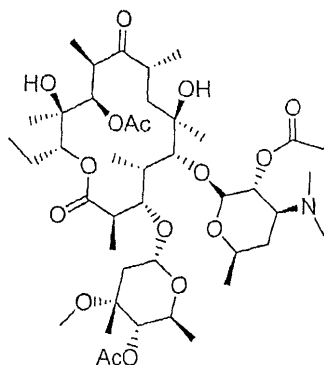
50

縮することで、表題の化合物（24.2 g、104%）をオフホワイトの発泡体として得た。その残留物を全くさらなる精製なしに用いた。MS 861 (M + H)⁺。

参考実施例 3（参考実施例 2 の生成物の代替製造）

【0135】

【化20】



10

【0136】

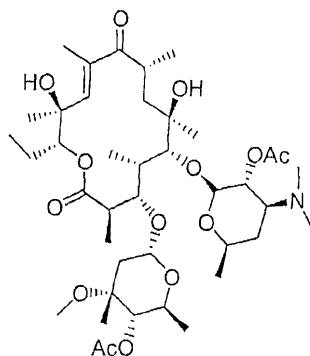
エリスロマイシン（36.7 g、50ミリモル）をジクロロメタン（250 mL）に入れることで生じさせた 0 の懸濁液にトリエチルアミン（42.0 mL、301ミリモル）、DMA P（0.6 g、4.9ミリモル）および無水酢酸（28.5 mL、302ミリモル）を加えた。この混合物を室温に温めて18時間撹拌した。メタノール（10 mL）を加えた後、撹拌を5分間継続した。この混合物をエーテル（750 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水そして食塩水（各々500 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させた後、濃縮することで、表題の化合物を無色の発泡体として得た。この材料を次の段階でさらなる精製なしに用いた。MS 861 (M + H)⁺。

20

参考実施例 4

【0137】

【化21】



30

【0138】

参考実施例 3 の生成物（50.0ミリモル）をTHF（500 mL）に入れることで生じさせた 0 の溶液にナトリウムヘキサメチルジシラジド（THF中1.0 M、60.0 mL、60.00ミリモル）を25分かけて加えた。0 で2時間後、この混合物を水（250 mL）および食塩水（250 mL）で希釈した後、酢酸エチル（3 x 250 mL）で抽出した。その有機相を一緒にして乾燥（MgSO₄）させた後、濃縮した。この材料を次の段階でさらなる精製なしに用いた。望まれるならば、クロマトグラフィー（SiO₂、ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OHが95:5:0.2）で高純度の材料を得ることも可能である。MS 800 (M + H)⁺。

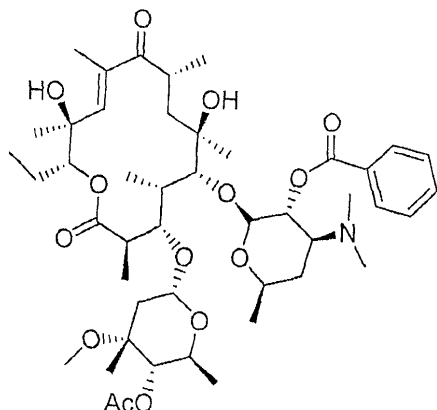
40

参考実施例 5

【0139】

50

【化 2 2】



10

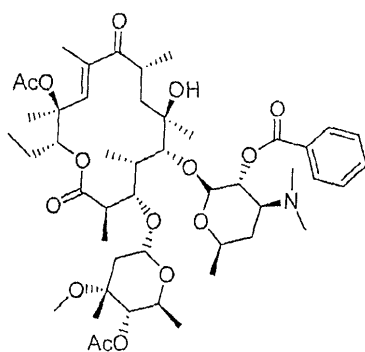
【0140】

参考実施例 1 の生成物 (6.33 g、6.86 ミリモル) を THF (60 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に NaHMD S の溶液 (8.23 mL、8.23 ミリモル、1.2 当量) を滴下漏斗に通して 30 分かけて加えることによる処理を受けさせた。この反応混合物を 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物に食塩水 (10 mL) によるクエンチを受けさせ (quenched)、これを 25 に温め、酢酸エチル (150 mL) で 20 希釈し、食塩水 (2 x 75 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、真空下で濃縮することで、表題の化合物 (5.93 g、100%) をオフホワイトの発泡体として得て、これをさらなる精製なしに用いた。MS 963 (M + H)⁺。

参考実施例 6

【0141】

【化 2 3】



30

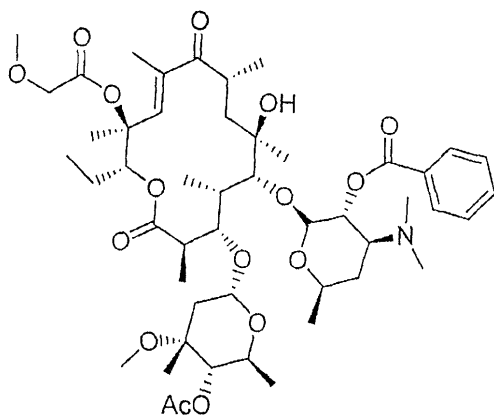
【0142】

参考実施例 5 の生成物をピリジン (35 mL) に溶解させて、無水酢酸 (1.62 mL)、トリエチルアミン (2.39 mL) およびジメチルアミノピリジン (0.166 g) で 40 処理した後、この反応混合物を撹拌した。18 時間後、この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 100 mL) で洗浄し、食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄した後、乾燥 (MgSO₄) させた。その溶液を濾過した後、真空下で濃縮することで、オフホワイトの発泡体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (1% ヘキサン / EtOAc) による精製で表題の化合物 (3.92 g、66%) をオフホワイトの固体として得た。MS 905 (M + H)⁺。

参考実施例 7

【0143】

【化 2 4】



10

【0144】

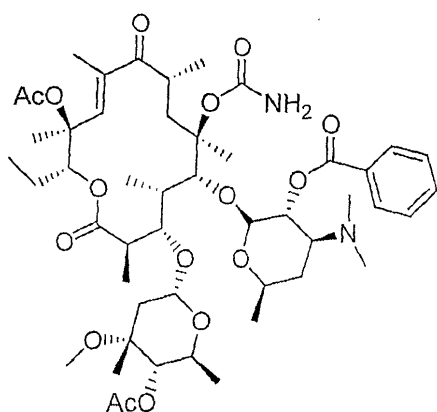
メトキシ酢酸 (1.25 mL、15.6 ミリモル) および DMAP (61 mg、0.5 ミリモル) を Et₂O (5 mL) に入れることで生じさせた溶液に DCC (ジクロロヘキシルカルボジイミド、3.2 g、15.6 ミリモル) による処理を 25℃ で受けさせた。15 分後、参考実施例 5 の生成物 (5 g、6.25 ミリモル) をピリジン (15 mL) に入れることで生じさせた溶液を加え、その結果として生じた混合物を 12 時間撹拌した。この反応混合物に水 (20 mL) を添加することによるクエンチを受けさせた後、撹拌を更に 20 分間行った。この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、その有機層を 10% の NaOH 水溶液 (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1% ヘキサン / EtOAc) による精製で表題の化合物 (3.92 g、67%) をオフホワイトの固体として得た。MS 935 (M + H)⁺。

20

参考実施例 8

【0145】

【化 25】



30

40

【0146】

参考実施例 6 の生成物 (3.90 g、4.31 ミリモル) を CH₂Cl₂ (30 mL) に入れることで生じさせた 0℃ の溶液にトリクロロアセチルイソシアネート (1.04 mL、9.04 ミリモル、2.1 当量) をシリンジで 5 分間かけて加えることによる処理を受けさせた。この反応混合物を 0℃ で 20 分間撹拌し、25℃ に温めた後、真空下で濃縮することで明褐色の発泡体を得た。この残留物を酢酸エチル (35 mL) に溶解させ、10% の水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で処理した後、1 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、その有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 100 mL) で洗浄し、食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させた。この溶液を濾過した後、真空下で濃縮することで、オフホワイトの発泡体を得た。フラッ

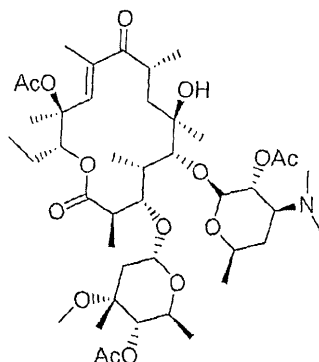
50

シュクロマトグラフィー（2% MeOH / EtOAc）による精製で表題の化合物（3.07 g、75%）をオフホワイトの固体として得た。MS 948 (M + H)⁺。

参考実施例 9

【0147】

【化26】



10

【0148】

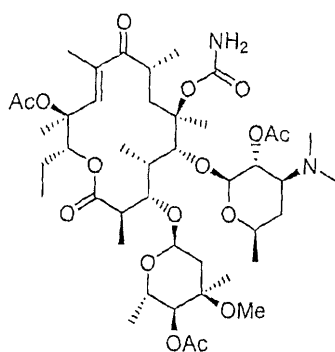
参考実施例 4 の生成物（6.0 g、7.50 ミリモル）をピリジン（50 mL）に溶解させた後、無水酢酸（1.77 mL）、トリエチルアミン（2.61 mL）およびジメチルアミノピリジン（0.092 g）で処理して、この反応混合物を撹拌した。18 時間後、この反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 × 100 mL）で洗浄し、食塩水（1 × 100 mL）で洗浄した後、乾燥（MgSO₄）させた。この溶液を濾過した後、真空下で濃縮することで、オフホワイトの発泡体を得た。フラッシュクロマトグラフィー（1% ヘキサン / EtOAc）による精製で表題の化合物（3.92 g、60%）をオフホワイトの固体として得た。MS 843 (M + H)⁺。

20

参考実施例 10

【0149】

【化27】



30

【0150】

参考実施例 9 の生成物（2.00 g、2.37 ミリモル）を CH₂Cl₂（30 mL）に入れることで生じさせた 0 の溶液にトリクロロアセチルイソシアネート（0.54 mL、4.75 ミリモル、2.1 当量）をシリンジで 5 分間かけて加えることによる処理を受けさせた。この反応混合物を 0 で 20 分間撹拌し、25 に温めた後、真空下で濃縮することで明褐色の発泡体を得た。この残留物を酢酸エチル（35 mL）に溶解させ、10% の水酸化ナトリウム水溶液（20 mL）で処理した後、1 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、その有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 × 100 mL）で洗浄し、食塩水（1 × 100 mL）で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させた。この溶液を濾過した後、真空下で濃縮することで、オフホワイトの発泡体を得た。フラッシュクロマトグラフィー（2% MeOH / EtOAc）による精製で表題の化合物（1. 50

40

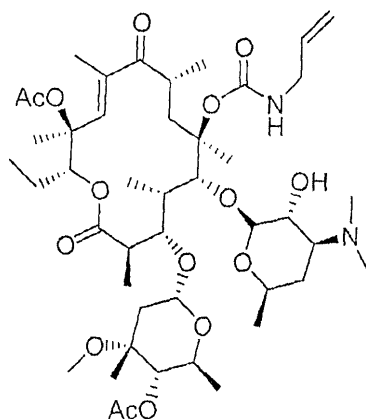
50

3.7 g、65%) をオフホワイトの固体として得た。MS 886 ($M + H$)⁺。

参考実施例 11

【0151】

【化28】



10

【0152】

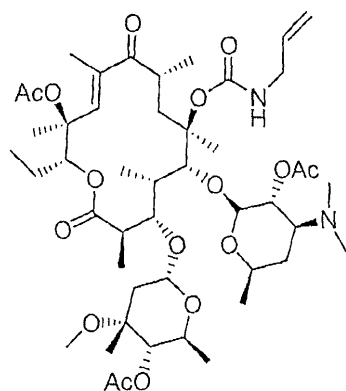
参考実施例 10 の生成物 (1.81 g、2.04 ミリモル) を MeOH (25 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液にアリルフェニルセレニド (1.3 mL、8.6 ミリモル)、Et₃N (2.23 mL、16 ミリモル) そして NCS (1.08 g、8.1 ミリモル) による処理を逐次的に受けさせた。5 分後、この反応混合物を 25 に温めて 16 時間撹拌した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、その有機層を 0.5 M の KH₂PO₄ 水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄し、食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させた。この溶液を濾過した後、真空下で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0 - 5% MeOH / 濃 NH₄OH を 0.5% 含有させた EtOAc) による精製で表題の化合物 (0.757 g、42%) を白色の発泡体として得た。MS 884 ($M + H$)⁺。

20

参考実施例 12

【0153】

【化29】



40

【0154】

参考実施例 11 の生成物 (1.31 g、1.48 ミリモル) を CH₂Cl₂ (30 mL) に入れることで生じさせた 25 の溶液に無水酢酸 (0.35 mL、3.70 ミリモル、2.5 当量) およびトリエチルアミン (0.52 mL、3.70 ミリモル、2.5 当量) による処理を受けさせる。その結果として生じた溶液を 18 時間撹拌し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 mL) そして食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) をさせ、濾過した後、真空下で濃縮することで、表題

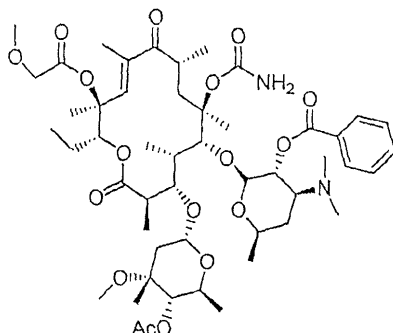
50

の化合物 (1 . 2 1 g 、 1 0 4 %) をオフホワイトの発泡体として得た。この残留物を全くさらなる精製なしに用いた。MS 9 2 6 (M + H) ⁺。

参考実施例 1 3

【 0 1 5 5 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 5 6 】

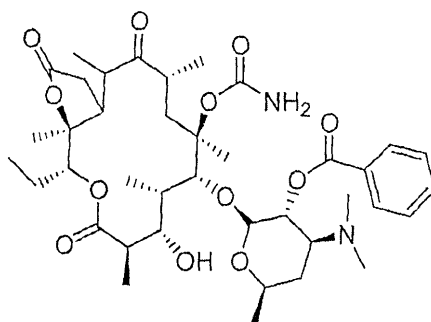
参考実施例 7 の生成物 (2 . 5 g 、 2 . 6 7 1 ミリモル) を C H ₂ C l ₂ (1 5 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液にトリクロロアセチルイソシアネート (0 . 7 7 m L 、 6 . 6 9 ミリモル、 2 . 5 当量) をシリンジで 5 分間かけて加えることによる処理を受けさせた。この反応混合物を 0 で 2 0 分間攪拌し、 2 5 に温めた後、真空下で濃縮することで明褐色の発泡体を得た。この残留物を酢酸エチル (3 5 m L) に溶解させ、 1 0 % の水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) で処理した後、この混合物を 1 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 x 1 0 0 m L) で洗浄し、食塩水 (1 x 1 0 0 m L) で洗浄した後、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。この溶液を濾過した後、真空下で濃縮することで、オフホワイトの発泡体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (2 % M e O H / E t O A c) による精製で表題の化合物 (1 . 4 2 g 、 5 4 %) をオフホワイトの固体として得た。MS 9 7 8 (M + H) ⁺。

20

参考実施例 1 4

【 0 1 5 7 】

【 化 3 1 】



30

【 0 1 5 8 】

ジイソプロピルアミン (2 . 6 6 m L 、 1 9 . 0 ミリモル、 6 当量) を T H F (3 3 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液に n - ブチルリチウム (7 . 6 0 m L 、 1 9 . 0 ミリモル、ヘキサン中 2 . 5 M、 6 当量) をシリンジで 5 分間かけて注意深く加えた。その結果として生じた溶液を 0 で 2 0 分間攪拌し、 - 7 8 に冷却した後、参考実施例 8 の生成物 (3 . 0 0 g 、 3 . 1 6 ミリモル) を T H F (2 5 m L) に入れることで生じさせた溶液を 2 0 分かけて加えることで処理した (前記溶液のほぼ半分を加えた時点で反応混合物が濃密になった) 。その結果として生じたスラリーを - 1 0 (氷 / アセトン) に温めて 2 時間攪拌した (反応混合物の粘度が低くなったが、均一ではなかった) 。この反応混合物に飽和 N H ₄ C l 水溶液 (5 0 m L) によるクエンチを受けさせた後、 2 5 に

40

50

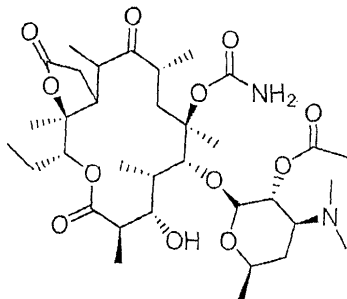
温めた。その結果として生じた溶液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、その有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液（2 × 50 mL）で洗浄した後、真空下で濃縮した。その残留物をメタノール（40 mL）で希釈した後、10%の HCl 水溶液で処理した。36時間後、濃 NH_4OH を用いて反応混合物の pH を ~ 8 に調整した。その結果として生じた溶液を酢酸エチル（3 × 100 mL）で洗浄し、その有機層を一緒にして乾燥（ MgSO_4 ）させ、濾過した後、真空下で濃縮することで、褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー（0 - 5% $\text{MeOH} / \text{EtOAc}$ ）による精製で表題の化合物（1.04 g、44%）を褐色がかった発泡体として得た。MS 747 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 15

【0159】

10

【化32】



20

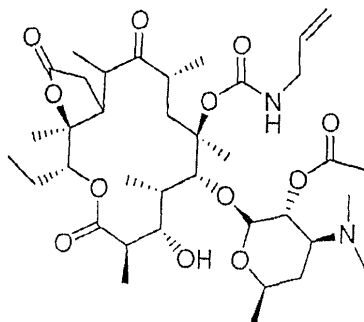
【0160】

参考実施例 8 の生成物の代わりに参考実施例 10 の生成物を用いる以外は参考実施例 14 に類似した手順を用いて表題の化合物を調製した。MS 685 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 16

【0161】

【化33】



30

【0162】

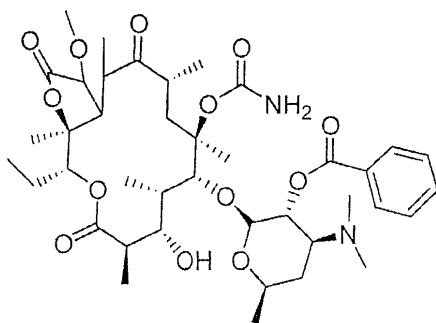
参考実施例 8 の生成物の代わりに参考実施例 12 の生成物を用いる以外は参考実施例 14 に類似した手順を用いて表題の化合物を調製した。MS 725 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 17

【0163】

40

【化34】



10

【0164】

ジイソプロピルアミン (1.22 mL、8.71 ミリモル、6 当量) を THF (15 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に n-ブチルリチウム (3.5 mL、8.7 ミリモル、ヘキサン中 2.5 M、6 当量) をシリンジで 5 分間かけて注意深く加えた。その結果として生じた溶液を 0 で 20 分間攪拌し、-78 に冷却した後、参考実施例 13 の生成物 (1.42 g、1.45 ミリモル) を THF に入れることで生じさせた溶液を 20 分かけて加えることで処理した (前記溶液のほぼ半分を加えた時点で反応混合物が濃密になった)。その結果として生じたスラリーを -10 (氷/アセトン) に温めて 2 時間攪拌した (反応混合物の粘度が低くなったが、均一ではなかった)。この反応混合物に飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) によるクエンチを受けさせた後、25 に温めた。その結果として生じた溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、その有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 x 50 mL) で洗浄した後、真空下で濃縮した。その残留物をメタノール (40 mL) で希釈した後、10% の HCl 水溶液で処理した。12 時間後、濃 NH_4OH を用いて反応混合物の pH を ~8 に調整した。その結果として生じた溶液を酢酸エチル (3 x 100 mL) で洗浄し、その有機層を一緒にして MgSO_4 で乾燥させた。その溶液を濾過した後、真空下で濃縮することで、褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (0 - 5% $\text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$ 含有量が 0.5% の CH_2Cl_2) による精製で表題の化合物 (0.800 g、71%) を褐色がかった発泡体として得た。MS 777 ($M + H$)。

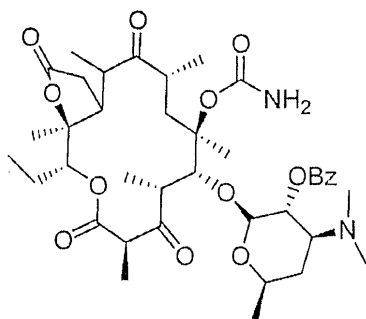
20

参考実施例 18

30

【0165】

【化35】



40

【0166】

参考実施例 14 の生成物 (1.00 g、1.33 ミリモル) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に EDCI (1.03 g、5.35 ミリモル、4.0 当量) および DMSO (0.73 mL、9.37 ミリモル、7.0 当量) による処理を受けさせた。5 分後、結果として生じた懸濁液にトリフルオロ酢酸ピリジニウム (1.03 g、5.35 ミリモル、4.0 当量) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下漏斗に通して 30 分かけて加えることによる処理を受けさせた。その結果として生じた均一な溶液を 25 に温めて 2 時間攪拌し、水 (2 mL) で希釈した後、

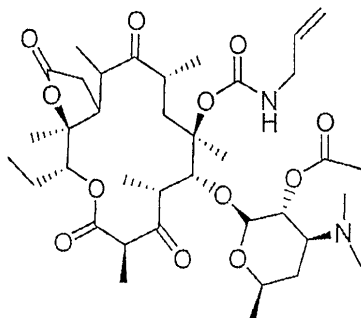
50

更に15分間撹拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、食塩水 (2 x 25 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) による精製で表題の化合物 (0.521 g、53%) を白色の固体として得た。MS 745 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 19

【0167】

【化36】



10

【0168】

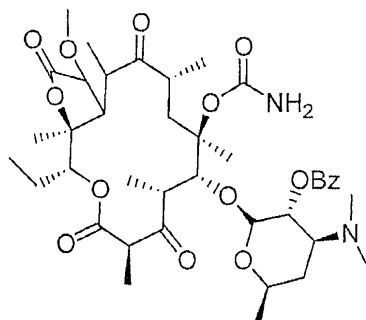
参考実施例 14 の生成物の代わりに参考実施例 16 の生成物を用いる以外は参考実施例 18 に類似した手順を用いて表題の化合物を調製した。MS 723 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

参考実施例 20

【0169】

【化37】



30

【0170】

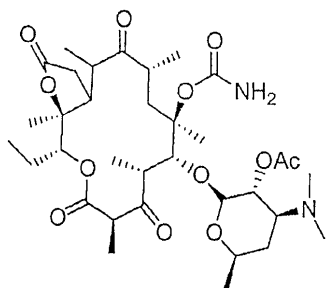
参考実施例 17 の生成物 (0.80 g、1.03 ミリモル) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に EDCI (0.96 g、5.35 ミリモル、5.0 当量) および DMSO (0.71 mL、10.4 ミリモル、10 当量) による処理を受けさせた。5 分後、結果として生じた懸濁液にトリフルオロ酢酸ピリジニウム (0.99 g、5.17 ミリモル、5.0 当量) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下漏斗に通して30分かけて加えることによる処理を受けさせた。その結果として生じた均一な溶液を25 に温めて2時間撹拌し、水 (2 mL) で希釈した後、更に15分間撹拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、食塩水 (2 x 25 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) による精製で表題の化合物 (0.35 g、44%) を明褐色の固体として得た。MS 775 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

参考実施例 21

【0171】

【化38】



【 0 1 7 2 】

10

参考実施例 17 の生成物の代わりに参考実施例 15 の生成物を用いる以外は参考実施例 20 に類似した手順を用いて表題の化合物を調製した。MS 683 ($M + H$)⁺。

参考実施例 2 2

1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド

1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド (4 . 4 0 g 、 3 6 . 0 3 ミリモル) を D M F (1 6 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液に水素化ナトリウム (油中 6 0 % 、 1 . 4 4 g 、 3 6 . 0 0 ミリモル) を加えた。この混合物を 0 で 2 0 分間撹拌した後、室温に温め、そして 2 - クロロピリミジン (4 . 1 2 g 、 3 5 . 9 7 ミリモル) を D M F (8 m L) に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を 1 0 0 に 1 8 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、その残留物を酢酸エチルに溶解させ、水そし

20

参考実施例 2 3

3 - (2 - ピリジニル) ベンズアルデヒド

2 - プロモピリジン (1 . 0 0 g 、 6 . 3 3 ミリモル) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 2 2 g 、 0 . 1 9 ミリモル) をトルエン (1 0 m L) に入れることで生じさせた溶液に 2 M の Na_2CO_3 水溶液 (5 m L) そして 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (1 . 1 4 g 、 7 . 6 0 ミリモル) をメタノール (5 m L) に入れることで生じさせた溶液を加えた後、この混合物を還流に 1 8 時間加熱した。この反応混合物を冷却してジクロロメタンで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液そして食塩水で洗浄し、乾

30

参考実施例 2 4

3 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

2 - プロモピリジン (3 . 0 0 g 、 1 8 . 8 7 ミリモル) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 7 2 g 、 0 . 6 2 ミリモル) を D M E (3 0 m L) に入れることで生じさせた溶液に、 Na_2CO_3 (4 . 7 4 g 、 4 4 . 7 2 ミリモル) と 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (3 . 4 0 g 、 2 2 . 6 7 ミリモル) を水 (1 5 m L) に入れることで生じさせた混合物を加えた後、この混合物を還流に 2 4 時間加熱した。この

40

参考実施例 2 5

4 - (5 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

塩酸 5 - クロロピリミジン (3 . 0 3 g 、 2 0 . 0 6 ミリモル、W O 9 8 2 1 1 8 8 に記述されている如く調製) と 4 - ホルミルフェニルボロン酸 (3 . 9 0 g 、 2 6 . 0 1 ミリモル) と [1 , 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン] パラジウム (I I) ジクロライド (0 . 6 0 g 、 0 . 9 9 ミリモル) をトルエン (4 0 m L) に入れることで生じさ

50

せた溶液に 1 M の Na_2CO_3 水溶液 (20 mL) およびエタノール (10 mL) を加えた後、この混合物を還流に 18 時間加熱した。この反応混合物を冷却して酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液そして食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) をさせた後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチルが 4 : 1) による精製で表題の化合物を 1.80 g (42%) 得た。MS 185 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 2 6

2 - フルオロ - 4 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

段階 A :

酢酸カリウム (3.54 g、36.07 ミリモル) とビス (ピナコラト) ジホウ素 (3.36 g、13.23 ミリモル) と [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (294 mg、0.36 ミリモル) の混合物にジメチルスルホキサイド (70 mL) および 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (2.44 g、12.02 ミリモル) を加えた。この混合物を 80 °C に 18 時間加熱した。この反応混合物を冷却してベンゼンで希釈し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) をさせた後、濃縮した。この材料を次の段階でさらなる精製なしに用いた。

段階 B :

参考実施例 2 4 の 3 - ホルミルフェニルボロン酸の代わりに段階 A の生成物を用いて参考実施例 2 4 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 203 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 2 7

(E) - 3 - [4 - (3 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナール

4 - プロモシナナムアルデヒド (211 mg、1.00 ミリモル、Tetrahedron 1998, 54, 10761 に記述されている如く調製) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg、0.030 ミリモル) をトルエン (2 mL) に入れることで生じさせた溶液に、2 M の Na_2CO_3 水溶液 (1 mL) そして 3 - ピリジニルボロン酸 (148 mg、1.20 ミリモル) をメタノール (1 mL) に入れることで生じさせた溶液を加えた後、この混合物を還流に 36 時間加熱した。この反応混合物を冷却してジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液そして食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) をさせた後、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチルが 1 : 1) による精製で表題の化合物を得た。MS 210 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 2 8

(E) - 3 - (6 - キノキサリニル) - 2 - プロペナール

6 - キノキサリニカルボキサアルデヒド (0.62 g、3.92 ミリモル、Photochem. Photobiol. 1991, 54, 7 に記述されている如く調製) と (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル) トリフェニルホスホニウムブロマイド (2.50 g、5.82 ミリモル) と TDA - 1 (1.20 mL、3.75 ミリモル) をジクロロメタン (20 mL) と飽和 K_2CO_3 水溶液 (20 mL) に入れることで生じさせた混合物を還流に 4 時間加熱した。層分離を起こさせた後、その水層をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を一緒にして水 (50 mL) そして食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、濃縮した。THF (10 mL) および 10 % の HCl (10 mL) を加えた後、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を 0 °C に冷却し、沈澱してきた固体を濾過で取り出し、水で洗浄した後、真空下で乾燥させることで、表題の化合物を黄褐色の固体として 0.47 g (65%) 得た。MS 185 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

参考実施例 2 9

(E) - 3 - (6 - キノリニル) - 2 - プロペナール

6 - キノリニカルボキサアルデヒド (1.58 g、10.05 ミリモル、米国特許第 5, 559, 256 号に記述されている如く調製) と (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル) トリフェニルホスホニウムブロマイド (6.45 g、15.02 ミリモル) と TDA - 1 (3.20 mL、10.00 ミリモル) をジクロロメタン (50 mL) と飽和 K_2CO_3 水溶液 (50 mL) に入れることで生じさせた混合物を還流に 5 時間加熱した。層分

10

20

30

40

50

離を起こさせた後、その水層をジクロロメタン（2 × 25 mL）で抽出した。有機層と一緒にして水（50 mL）そして食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させた後、濃縮した。THF（25 mL）および10%のHCl（25 mL）を加えた後、この混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を0 に冷却し、10%のNaOHを用いて塩基性にした後、酢酸エチル（3 × 25 mL）で抽出した。有機層と一緒にして水（50 mL）そして食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させた後、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル + 0.2%のトリエチルアミンが1 : 1）で黄色の固体を得た後、これを酢酸エチル（20 mL）と10%のHCl（15 mL）の間で分割させた。その水層を酢酸エチル（2 × 20 mL）で洗浄した後、10%のNaOHで塩基性にした。沈澱してきた固体を濾過で集め、水で洗浄した後、真空下で乾燥させることで、表題の化合物を明黄色の固体として1.20 g（65%）得た。MS 184（M + H）⁺。

10

参考実施例 3 0

（E） - 3 - [4 - （ 2 - ピリミジニル ） フェニル] - 2 - プロペナール

4 - （ 2 - ピリミジニル ） - ベンズアルデヒド（1.83 g、9.94 ミリモル、WO 9828264 に記述されている如く調製）と（1, 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル）トリフェニルホスホニウムブロマイド（6.45 g、15.02 ミリモル）とTDA - 1（3.20 mL、10.00 ミリモル）をジクロロメタン（50 mL）と飽和K₂CO₃水溶液（50 mL）に入れることで生じさせた混合物を還流に20時間加熱した。層分離を起こさせた後、その水層をジクロロメタン（2 × 25 mL）で抽出した。有機層と一緒にして水（50 mL）そして食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させた後、濃縮した。THF（25 mL）および10%のHCl（25 mL）を加えた後、この混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物を0 に冷却し、沈澱してきた固体を濾過で取り出し、水で洗浄した後、空気で乾燥させた。2 - プロパノールを用いた再結晶化で表題の化合物を明黄色の固体として1.20 g（57%）得た。MS 211（M + H）⁺。

20

参考実施例 3 1

（E） - 3 - [4 - （ 2 - ピリジニル ） フェニル] - 2 - プロペナール

4 - （ 2 - ピリジニル ） - ベンズアルデヒド（1.76 g、9.58 ミリモル）と（1, 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル）トリフェニルホスホニウムブロマイド（6.45 g、15.02 ミリモル）とTDA - 1（トリス（3, 6 - ジオキサヘプチル）アミン、3.20 mL、10.00 ミリモル）をジクロロメタン（50 mL）と飽和K₂CO₃水溶液（50 mL）に入れることで生じさせた混合物を還流に20時間加熱した。層分離を起こさせた後、その水層をジクロロメタン（2 × 25 mL）で抽出した。有機層と一緒にして水（50 mL）そして食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させた後、濃縮した。THF（25 mL）および10%のHCl（25 mL）を加えた後、この混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を0 に冷却し、10%のNaOHを用いて塩基性にした後、酢酸エチル（3 × 25 mL）で抽出した。有機層と一緒にして水（50 mL）そして食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させた後、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン/酢酸エチルが3 : 1）による精製で表題の化合物を黄色の固体として1.69 g（89%）得た。MS 210（M + H）⁺。

30

40

参考実施例 3 2

（E） - 3 - [4 - （ 4 - ピリジニル ） フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - （ 2 - ピリジニル ） - ベンズアルデヒドの代わりに 4 - （ 4 - ピリジニル ） - ベンズアルデヒド（WO 9828264 に記述されている如く調製）を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 210（M + H）⁺。

参考実施例 3 3

（E） - 3 - [4 - （ 5 - ピリミジニル ） フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - （ 2 - ピリジニル ） - ベンズアルデヒドの代わりに 4 - （ 5 - ピリミジニル ） - ベンズアルデヒド（参考実施例 2 5 に記述した如く調製）を用いて参考実施

50

例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 211 (M + H)⁺。

参考実施例 3 4

(E) - 3 - (2 - フェニルピリジン - 5 - イル) - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 2 - フェニル - 5 - ピリジンカルボキサルデヒド (J. Med. Chem. 1998, 41, 2390 に記述されている如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 210 (M + H)⁺。

参考実施例 3 5

(E) - 3 - (4 - キノリニル) - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 4 - キノリンカルボキサルデヒドを用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 184 (M + H)⁺。 10

参考実施例 3 6

(E) - 3 - [3 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 3 - (2 - ピリジニル) ベンズアルデヒド (参考実施例 2 3 に記述した如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 210 (M + H)⁺。

参考実施例 3 7

(E) - 3 - [3 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 3 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド (参考実施例 2 3 に記述した如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 211 (M + H)⁺。 20

参考実施例 3 8

(E) - 3 - (7 - キノリニル) - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 7 - キノリンカルボキサルデヒド (J. Med. Chem. 1993, 36, 3308 に記述されている如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 184 (M + H)⁺。

参考実施例 3 9

(E) - 3 - [4 - (4 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 4 - (4 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド (参考実施例 2 4 に記述した如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 211 (M + H)⁺。 30

参考実施例 4 0

(E) - 3 - [1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 1 - (2 - ピリミジニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド (参考実施例 2 1 に記述した如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。MS 201 (M + H)⁺。 40

参考実施例 4 1

(E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロペナール

段階 A : 3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン

3, 5 - ジプロモピリジン (2.5 g, 10.5 ミリモル) と PPh₃ (210 mg, 0.8 ミリモル) を脱気を受けさせておいた THF (2 mL) に入れることで生じさせた溶液を N₂ 下 25 °C で Pd₂(dba)₃ (トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0), 91.5 mg, 0.1 ミリモル) で処理した。THF 中の 2 - ピリジニル塩化亜鉛 (21 mL, THF 中 0.5 M, Aldrich) 溶液を加えた後、その結果として生じた溶液を還流に 16 時間温めた。この溶液を室温に冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、真 50

空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c) による精製で表題の化合物を白色固体として得た。MS 236 (M + H) ⁺。

段階 B : 1 - (トリブチルスタニル) - 3, 3 - ジエトキシプロペ - 1 - エン

1 - (トリブチルスタニル) - 3, 3 - ジエトキシプロペ - 1 - エンの調製を J . C h e m . S o c . , P e r k i n T r a n s . 1, 1990, 1, 187 に記述されている如く行った。CuCN (3 . 22 g、36 ミリモル) を - 78 のテトラヒドロフランに入れてこれに N₂ 下で n - ブチルリチウム (28 . 8 mL、72 ミリモル) をシリンジで添加することで処理した。添加が終了した後の反応混合物をこれが均一になるまで温めた後、結果として生じた溶液を再び - 78 に冷却した。この反応混合物を水素化トリブチル錫 (19 . 5 mL、72 ミリモル) で処理した後、- 78 で 15 分間攪拌した。淡黄色の溶液にジエチルプロピルアセタール (5 g、5 . 3 ミリモル) をシリンジで加えることによる処理を受けさせた後、この反応混合物を - 78 で 3 時間攪拌した。この反応物に飽和 NH₄Cl 水溶液 : NH₄OH (9 : 1) を 15 mL 加えることでクエンチを受けさせた後、これを 25 に温めた。その結果として生じた混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 : NH₄OH (9 : 1) を 2 x 100 mL 用いて洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 - 5 % E t O A c / ヘキサン) による精製で表題の化合物 (5 . 2 g、46 %) を淡黄色の油として得た。MS 346 (M + H) ⁺。

段階 C : (E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロピナール

Pd₂ (d b a)₃ (36 mg、0 . 04 ミリモル) と PPh₃ (トリフェニルホスフィン) を DMF (脱気を受けさせておいた、2 . 0 mL) に入れることで生じさせた混合物を 25 で 5 分間攪拌した。1, 1' - ジエチル 3 - (トリブチル錫) - プロピルアセタール (0 . 44 g、1 . 27 ミリモル) と 3 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジニル) - ピリジン (100 mg、0 . 42 ミリモル) を加えた後、その結果として生じた混合物を 80 に温めた。18 時間後、この反応混合物を 25 に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、食塩水 (1 x 50 mL) で洗浄した後、真空下で濃縮した。その残留物を 2 N の HCl 水溶液 (2 . 0 mL) に溶解させた後、30 分間攪拌した。この反応混合物に重炭酸ナトリウムを pH が ~ 7 になるまで添加することで中和を受けさせた後、これを酢酸エチル (100 mL) で希釈し、食塩水 (1 x 50 mL) で洗浄した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 - 50 % E t O A c / ヘキサン) による精製で表題の化合物 (10 mg) を白色固体として得た。MS 211 (M + H) ⁺。

参考実施例 4 2

3 - (3 - ピリジニル) - 2 - プロピナール

段階 A : 3 - (3 - ピリジニル) - 2 - プロピノール

3 - ブロモピリジン (2 . 0 g、12 . 6 ミリモル) とプロパルギルアルコール (1 . 1 mL、19 ミリモル) とジイソプロピルエチルアミン (3 . 2 mL、23 ミリモル) とヨウ化銅 (133 mg、0 . 7 ミリモル) とトリ - (t - ブチル) ホスフィン (286 mg、1 . 4 ミリモル) を脱気を受けさせておいた THF (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を N₂ 下 25 で Pd (CH₃CN)₂Cl₂ (181 mg、0 . 7 ミリモル) で処理した。18 時間後、この反応混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチル (2 x 100 mL) で洗浄した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c) による精製で表題の化合物 (1 . 33 g、80 %) を黄色固体として得た。MS 134 (M + H) ⁺。

段階 B : 3 - (3 - ピリジニル) - 2 - プロピナール

3 - (3 - ピリジニル) - 2 - プロピノール (500 mg、3 . 75 ミリモル) を CH₂Cl₂ (5 mL) に入れることで生じさせた溶液に 25 で活性二酸化第一マンガン (3 . 3 g、34 . 5 ミリモル) による処理を受けさせた。12 時間後、この反応混合物をセライトに通して濾過し、CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) で洗浄した後、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製で表題の化合物 (100 mg、20 %) を黄

褐色の油として得た。MS 133 (M + H)⁺。

参考実施例 4 3

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリミジニル) ピリジン

段階 A : 3 - プロモ - 5 - シアノピリジン

5 - プロモ - 3 - ピリジニルカルボキサミド (10 g、49.7 ミリモル) をオキシ塩化
 燐 (25 mL) に入れて還流に 18 時間温め、25 に冷却し、真空下で濃縮した後、飽
 和重炭酸ナトリウム水溶液 (~ 500 mL) で中和されるまで注意深く処理した。この反
 応混合物を CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈し、4 時間攪拌した後、層分離を起こさせ
 た。その水層を CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) で洗浄し、その有機層を一緒にした後、
 乾燥 (MgSO₄) させた。その結果として得た溶液に濃縮を真空下で受けさせることで
 表題の化合物 (6.35 g、70%) を白色固体として得た。MS 184 (M + H)⁺。

10

段階 B : 3 - アミジノ - 5 - プロモピリジン

気体状 HCl を 0 の無水エタノール (500 mL) の中に飽和になるまで (~ 2 時間)
 吹き込んだ。その結果として生じた溶液に段階 A の生成物 (5.0 g、27.5 ミリモル)
) 加えた後、この混合物を 25 に温めた。48 時間後、この反応混合物を真空下で濃縮
 し、Et₂O (2 x 100 mL) で洗浄した後、アンモニアのメタノール溶液 (100 mL、
 メタノール中 7 M、Aldrich) で希釈した。1 時間後、この反応混合物を還流
 に 12 時間温め、25 に冷却した後、真空下で濃縮することで、表題の化合物 (4.8
 2 g) を白色固体として得た。この固体を全くさらなる精製なしに用いた。MS 201 (M
 + H)⁺。

20

段階 C : 3 - プロモ - 5 - (2 - ピリミジニル) ピリジン

段階 B の生成物 (4.86 g、20.5 ミリモル) と 1, 1, 3, 3 - テトラメトキシブ
 ロパン (6.59 mL、40 ミリモル) を DMF (25 mL) に入れることで生じさせた
 混合物を N₂ 下で 90 に温めた。18 時間後、この反応混合物を 25 に冷却して、真
 空下で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) で精製する
 ことで表題の化合物 (1.05 g、22%) を白色固体として得た。MS 237 (M + H)
)⁺。

参考実施例 4 4

(E) - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 4 - イソキノリ
 ンカルボキサリデヒドを用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した
 。MS 184 (M + H)⁺。

30

参考実施例 4 5

(E) - 3 - [(2 - フルオロ - 4 - ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - プロペナール

段階 A :

酢酸カリウム (3.54 g、36.07 ミリモル) とビス (ピナコラト) ジホウ素 (3.
 36 g、13.23 ミリモル) と [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]
 ジクロロパラジウム (II) (294 mg、0.36 ミリモル) の混合物にジメチルス
 ルホキサイド (70 mL) および 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (2.44
 g、12.02 ミリモル) を加えた。この混合物を 80 に 18 時間加熱した。この反応
 混合物を冷却してベンゼンで希釈し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた後、濃縮し
 た。この材料を次の段階でさらなる精製なしに用いた。

40

段階 B :

5 - プロモピリミジン (3.00 g、18.87 ミリモル) とテトラキス (トリフェニル
 ホスフィン) パラジウム (0) (0.72 g、0.62 ミリモル) を DMF (30 mL)
) に入れることで生じさせた溶液に、段階 A の生成物 (3.0 g、12.02 ミリモル) と
 Na₂CO₃ (2.54 g、24.04 ミリモル) を水 (12 mL) に入れることで生じ
 させた混合物を加えた後、この混合物を還流に 24 時間加熱した。この反応混合物を冷却
 してジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液そして食塩水で洗浄し、乾燥 (M

50

g S O₄) させた後、濃縮した。クロマトグラフィー (S i O₂ 、ヘキサン / 酢酸エチル が 1 : 1) による精製で 2 - フルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアルデヒド を 1 . 5 2 g (6 3 %) 得た。M S 2 0 3 (M + H)⁺。

段階 C :

参考実施例 3 0 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 2 - フルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアルデヒドを用いて参考実施例 3 0 に類似した手順で表題の化合物を調製した。M S 2 2 9 (M + H)⁺。

参考実施例 4 6

(E) - 3 - [1 - (2 - ピラジニル) - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペナール

段階 A : 1 - (2 - ピラジニル) - 2 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド

1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド (2 . 2 0 g 、 1 8 . 0 ミリモル) を D M F (8 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液に水素化ナトリウム (油中 6 0 % 、 7 2 0 m g 、 1 8 . 0 ミリモル) を加えた。この混合物を 0 で 2 0 分間攪拌した後、室温に温め、そして 2 - クロロピラジン (2 . 0 6 g 、 1 7 . 9 ミリモル) を D M F (4 m L) に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を 1 0 0 に 1 8 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、その残留物を酢酸エチルに溶解させ、水そして食塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) させた後、濃縮することで、表題の化合物を 3 . 1 0 g (8 6 %) 得た。M S 1 7 5 (M + H)⁺。

段階 B : (E) - 3 - [1 - (2 - ピラジニル) - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 1 - (2 - ピラジニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒドを用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。M S 2 0 1 (M + H)⁺。

参考実施例 4 7

(E) - 3 - (4 - (1 , 3 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル - 2 - プロペナール

参考実施例 3 1 の 4 - (2 - ピリジニル) - ベンズアルデヒドの代わりに 4 - (1 , 3 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒド (W O 9 5 2 6 3 6 0 に記述されている如く調製) を用いて参考実施例 3 1 に類似した手順で表題の化合物を調製した。M S 2 0 0 (M + H)⁺。

【 0 1 7 3 】

この上に示した本発明の態様を個々に言及することで本発明を詳細に記述してきた。この上に示した態様および実施例は本発明の範囲および精神を説明する目的で示したものである。これらの態様および実施例から他の態様および実施例が本分野の技術者に明らかになるであろう。このような他の態様および実施例は本発明から予想される範囲内である。本発明の精神および範囲内で変更および修飾を行うことができると理解し、従って、本発明は添付請求の範囲によってのみ限定されるべきである。

10

20

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024986 A1(51) International Patent Classification: C07H 17/08,
A61K 31/70, A61P 31/04(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(21) International Application Number: PCT/US02/29314

(22) International Filing Date:
16 September 2002 (16.09.2002)

(25) Filing Language: English

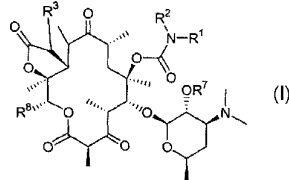
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/322,762 17 September 2001 (17.09.2001) US(71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC. [US/US]; US ROUTE 202, RARITAN, NJ 08869-
0602 (US).(81) Designated States (*national*): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(72) Inventors: GRANT, Eugene, B. III; 12 Chapel View
Drive, Flemington, NJ 08822 (US); HENNINGER, Todd,
C.; 42 Church Street, High Bridge, NJ 08829 (US);
MACIELAG, Mark, J.; 8 Seneca Trail, Branchburg, NJ
08876 (US); GUADAFIN, Deodalsingh; 1118 Donna
Court, Linden, NJ 07036 (US).Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 6-O-CARBAMATE-11,12-LACTO-KETOLIDES ANTIMICROBIALS

WO 03/024986 A1

(57) Abstract: 6-O-Carbamate-11,12-lacto-ketolide antimicrobials of the formula (I) wherein R₁, R₂, R₃, R₇, and R₈ are as described herein and in which the substituents have the meaning indicated in the description. These compounds are useful as antibacterial agents.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

6-O-CARBAMATE-11,12-LACTO-KETOLIDE ANTIMICROBIALS**FIELD OF THE INVENTION**

5 The present invention relates to the field of macrolide compounds having antibacterial activity, pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods of treating bacterial infections with the compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Erythromycins are well-known antibacterial agents widely used to treat and prevent bacterial infection caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria. However, due to their low stability in acidic environment, they often carry side effects such as poor and erratic oral absorption. As with other
15 antibacterial agents, bacterial strains having resistance or insufficient susceptibility to erythromycin have developed over time and are identified in patients suffering from such ailments as community-acquired pneumonia, upper and lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, meningitis, hospital-acquired lung infections, and bone and joint infections.
20 Particularly problematic pathogens include methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) and penicillin- and macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Therefore, continuing efforts are called for to identify new erythromycin derivative compounds with improved antibacterial activity, and/or unanticipated
25 selectivity against various target microorganisms, particularly erythromycin-resistant strains.

 The following references relate to various erythromycin derivatives disclosed as having antibacterial activity:

30

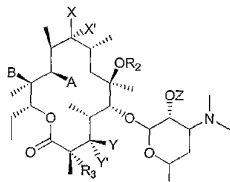
WO 03/024986

PCT/US02/29314

EP 216,169 and US 4,826,820 to Brain et al. disclose antibacterially active 6-carbamate erythromycin derivatives stated to "have antibacterial properties, in particular against Gram-positive bacteria but also against some Gram-negative bacteria. "

5

US 5,444,051, US 5,561,118, and US 5,770,579, all to Agouridas et al., disclose erythromycin compounds such as those of the formula



wherein substituents are as described in the respective references, which are all stated to be useful as antibiotics.

10

US 5,866,549 to Or et al. and WO 98/09978 (Or et al.) disclose 6-O-substituted ketolides stated to have increased acid stability relative to erythromycin A and 6-O-methyl erythromycin A and enhanced activity toward gram negative bacteria and macrolide resistant gram positive bacteria.

15

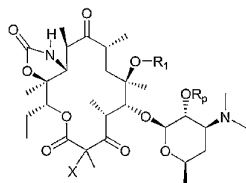
WO 97/17356 (Or et al.) discloses tricyclic erythromycin derivatives stated to be useful in the treatment and prevention of bacterial infections.

20

WO 99/21871 (Phan et al.) discloses 2-halo-6-O-substituted ketolide derivatives of the formula

WO 03/024986

PCT/US02/29314



wherein substituents are as described in the respective reference, which are stated to possess antibacterial activity.

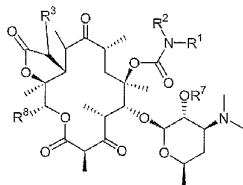
- 5 WO 99/21864 (Or et al.) discloses 6,11-bridged erythromycin derivatives stated to have antibacterial activity.

WO 00/75156 (Phan et al.) discloses a 6-O-carbamate ketolide compound stated to be useful for treatment and prevention of infections in a

- 10 mammal.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides compounds of Formula 1:



Formula 1

- 15

wherein:

WO 03/024986

PCT/US02/29314

- 5 R¹ and R² are independently selected from hydrogen, optionally substituted C₁-C₈-alkyl, optionally substituted -CH₂-C₂₋₈alkenyl, and optionally substituted -CH₂-C₂₋₈alkynyl, wherein the substituents are selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, substituted aryl, substituted heteroaryl, hydroxy, and C₁₋₈alkoxy;
- 10 R³ is selected from hydrogen, OR⁴, SR⁴, and NR⁵R⁶, wherein R⁴, R⁵, and R⁶ are independently selected from the group consisting of C₁₋₈alkyl, C₃₋₈alkenyl, and C₃₋₈alkynyl, said C₁₋₈alkyl, C₃₋₈alkenyl, and C₃₋₈alkynyl being optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, hydroxy, and C₁₋₈alkoxy;
- 15 R⁷ is hydrogen or a hydroxy protecting group; and R⁸ is selected from hydrogen, alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, aryl(C₁-C₁₀)alkyl, aryl(C₂-C₁₀)alkenyl, aryl(C₂-C₁₀)alkynyl, heterocyclo(C₁-C₁₀)alkyl, heterocyclo(C₂-C₁₀)alkenyl, and heterocyclo(C₂-C₁₀)alkynyl, C₃-C₆-cycloalkyl, C₅-C₈-cycloalkenyl, 20 alkoxyalkyl containing 1-6 carbon atoms in each alkyl or alkoxy group, and alkylthioalkyl containing 1-6 carbon atoms in each alkyl or thioalkyl group;

- 25 or an optical isomer, enantiomer, diastereomer, racemate or racemic mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, esters or pro-drugs thereof.

Compounds of Formula 1 are useful as antibacterial agents for the treatment of bacterial infections in a subject such as human and animal.

- 30 The present invention is also directed to a method of treating a subject having a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which

WO 03/024986

PCT/US02/29314

comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of the compound of Formula 1.

The present invention is further directed to a method of preventing a
5 subject from suffering from a condition caused by or contributed to by
bacterial infection, which comprises administering to the subject a
prophylactically effective amount of the compound of Formula 1.

Other objects and advantages will become apparent to those skilled in
10 the art from a review of the ensuing specification.

DETAILED DESCRIPTION

Relative to the above description, certain definitions apply as follows.
15

Unless otherwise noted, under standard nomenclature used throughout
this disclosure the terminal portion of the designated side chain is described
first, followed by the adjacent functionality toward the point of attachment.

20 Unless specified otherwise, the terms "alkyl", "alkenyl", and "alkynyl,"
whether used alone or as part of a substituent group, include straight and
branched chains having 1 to 8 carbon atoms, or any number within this range.
The term "alkyl" refers to straight or branched chain hydrocarbons. "Alkenyl"
refers to a straight or branched chain hydrocarbon with at least one carbon-
25 carbon double bond. "Alkynyl" refers to a straight or branched chain
hydrocarbon with at least one carbon-carbon triple bond. For example, alkyl
radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl,
t-butyl, n-pentyl, 3-(2-methyl)butyl, 2-pentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, n-hexyl,
2-hexyl and 2-methylpentyl. "Alkoxy" radicals are oxygen ethers formed from
30 the previously described straight or branched chain alkyl groups. "Cycloalkyl"
groups contain 3 to 8 ring carbons and preferably 5 to 7 ring carbons. The

WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE: 1998

alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl group and alkoxy group may be independently substituted with one or more members of the group including, but not limited to, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, oxo, aryl, heteroaryl, heterocyclo, CN, nitro, $-\text{OCOR}_a$, $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{SOR}_a$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{COOR}_a$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{OCONR}_a\text{R}_b$, $-\text{NHCOR}_a$, $-\text{NHCOOR}_a$, and $-\text{NHCONR}_a\text{R}_b$, wherein R_a and R_b are independently selected from H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, aralkyl, heteroaralkyl, and heterocycloalkyl.

10 The term "acyl" as used herein, whether used alone or as part of a substituent group, means an organic radical having 2 to 6 carbon atoms (branched or straight chain) derived from an organic acid by removal of the hydroxyl group. The term "Ac" as used herein, whether used alone or as part of a substituent group, means acetyl.

15 The term "halo" or "halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo. (Mono-, di-, tri-, and per-)halo-alkyl is an alkyl radical substituted by independent replacement of the hydrogen atoms thereon with halogen.

20 "Aryl" or "Ar," whether used alone or as part of a substituent group, is a carbocyclic aromatic radical including, but not limited to, phenyl, 1- or 2-naphthyl and the like. The carbocyclic aromatic radical may be substituted by independent replacement of 1 to 3 of the hydrogen atoms thereon with aryl, heteroaryl, halogen, OH, CN, mercapto, nitro, amino, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alkenyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl-amino, di($\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl)amino, (mono-, di-, tri-, and per-) halo-alkyl, formyl, carboxy, alkoxy-carbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl-CO-O-, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl-CO-NH-, or carboxamide. Illustrative aryl radicals include, for example, phenyl, naphthyl, biphenyl, fluorophenyl, difluorophenyl, benzyl, benzoyloxyphenyl, carboethoxyphenyl, acetylphenyl, ethoxyphenyl, phenoxyphenyl, hydroxyphenyl, carboxyphenyl, trifluoromethylphenyl, methoxyethylphenyl, acetamidophenyl, tolyl, xylyl,

WO 03/024986

PCT/US02/29314

dimethylcarbamylphenyl and the like. "Ph" or "PH" denotes phenyl. "Bz" denotes benzoyl.

- Whether used alone or as part of a substituent group, "heteroaryl"
- 5 refers to a cyclic, fully unsaturated radical having from five to ten ring atoms of which one ring atom is selected from S, O, and N; 0-2 ring atoms are additional heteroatoms independently selected from S, O, and N; and the remaining ring atoms are carbon. The radical may be joined to the rest of the molecule via any of the ring atoms. Exemplary heteroaryl groups include, for
- 10 example, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, triazinyl, oxadiazolyl, thienyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, isothiazolyl, N-oxo-pyridyl, 1,1-dioxothienyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothieryl, quinolinyl-N-oxide, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzisothiazolyl,
- 15 benzisoxazolyl, benzodiazinyl, benzofurazanyl, indazolyl, indoliziny, benzofuryl, cinnoliny, quinoxaliny, pyrrolopyridinyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl, or furo[2,3-b]pyridinyl), imidazopyridinyl (such as imidazo[4,5-b]pyridinyl or imidazo[4,5-c]pyridinyl), naphthyridinyl, phthalazinyl, purinyl, pyridopyridyl, quinazolinyl, thienofuryl,
- 20 thienopyridyl, and thienothienyl. The heteroaryl group may be substituted by independent replacement of 1 to 3 of the hydrogen atoms thereon with aryl, heteroaryl, halogen, OH, CN, mercapto, nitro, amino, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxyl, C₁-C₈-alkylthio, C₁-C₈-alkyl-amino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, (mono-, di-, tri-, and per-) halo-alkyl, formyl, carboxy, alkoxycarbonyl, C₁-C₈-alkyl-CO-O-,
- 25 C₁-C₈-alkyl-CO-NH-, or carboxamide. Heteroaryl may be substituted with a mono-oxo to give for example a 4-oxo-1H-quinoline.

- The terms "heterocycle," "heterocyclic," and "heterocycle" refer to an optionally substituted, fully saturated, partially saturated, or non-aromatic
- 30 cyclic group which is, for example, a 4- to 7-membered monocyclic, 7- to 11-membered bicyclic, or 10- to 15-membered tricyclic ring system, which has at

WO 03/024986

PCT/US02/29314

least one heteroatom in at least one carbon atom containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, or 3 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms, and sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may also optionally be oxidized.

- 5 The nitrogen atoms may optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached at any heteroatom or carbon atom.

- Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl; oxetanyl; pyrazolinyl; imidazolinyl; imidazolidinyl; oxazolinyl; oxazolidinyl; 10 isoxazolinyl; thiazolidinyl; isothiazolidinyl; tetrahydrofuryl; piperidinyl; piperazinyl; 2-oxopiperazinyl; 2-oxopiperidinyl; 2-oxopyrrolidinyl; 4-piperidonyl; tetrahydropyranyl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydrothiopyranyl sulfone; morpholinyl; thiomorpholinyl; thiomorpholinyl sulfoxide; thiomorpholinyl sulfone; 1,3-dioxolane; dioxanyl; thietanyl; thietiranyl; 2-oxazepinyl; azepinyl; 15 and the like. Exemplary bicyclic heterocyclic groups include quinuclidinyl; tetrahydroisoquinolinyl; dihydroisoindolyl; dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl); dihydrobenzofuryl; dihydrobenzothienyl; benzothiopyranyl; dihydrobenzothiopyranyl; dihydrobenzothiopyranyl sulfone; benzopyranyl; dihydrobenzopyranyl; indolinyl; chromonyl; coumarinyl; 20 isochromanyl; isoindolinyl; piperonyl; tetrahydroquinolinyl; and the like.

- Substituted aryl, substituted heteroaryl, and substituted heterocycle may also be substituted with a second substituted aryl, a second substituted heteroaryl, or a second substituted heterocycle to give, for example, a 4- 25 pyrazol-1-yl-phenyl or 4-pyridin-2-yl-phenyl.

- Designated numbers of carbon atoms (e.g., C₁-C₃ or C₁₋₃) shall refer independently to the number of carbon atoms in an alkyl or cycloalkyl moiety or to the alkyl portion of a larger substituent in which alkyl appears as its 30 prefix root.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE: 1999

Unless specified otherwise, it is intended that the definition of any substituent or variable at a particular location in a molecule be independent of its definitions elsewhere in that molecule. It is understood that substituents and substitution patterns on the compounds of this invention can be selected
5 by one of ordinary skill in the art to provide compounds that are chemically stable and that can be readily synthesized by techniques known in the art as well as those methods set forth herein.

The term "hydroxy protecting group" refers to groups known in the art
10 for such purpose. Commonly used hydroxy protecting groups are disclosed, for example, in T. H. Greene and P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), which is incorporated herein by reference. Illustrative hydroxyl protecting groups include but are not limited to tetrahydropyranyl; benzyl; methylthiomethyl;
15 ethylthiomethyl; pivaloyl; phenylsulfonyl; triphenylmethyl; trisubstituted silyl such as trimethyl silyl, triethylsilyl, tributylsilyl, tri-isopropylsilyl, t-butyl dimethylsilyl, tri-t-butylsilyl, methyl diphenylsilyl, ethyl diphenylsilyl, t-butyl diphenylsilyl; acyl and aroyl such as acetyl, benzoyl, pivaloylbenzoyl, 4-methoxybenzoyl, 4-nitrobenzoyl and aliphatic acylaryl.

20 Where the compounds according to this invention have at least one stereogenic center, they may accordingly exist as enantiomers. Where the compounds possess two or more stereogenic centers, they may additionally exist as diastereomers. Furthermore, some of the crystalline forms for the
25 compounds may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, some of the compounds may form solvates with water (i.e., hydrates) or common organic solvents, and such solvates are also intended to be encompassed within the scope of this invention.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE 1999

Some of the compounds of the present invention may have trans and cis isomers. In addition, where the processes for the preparation of the compounds according to the invention give rise to mixture of stereoisomers, these isomers may be separated by conventional techniques such as preparative chromatography. The compounds may be prepared as a single stereoisomer or in racemic form as a mixture of some possible stereoisomers. The non-racemic forms may be obtained by either synthesis or resolution. The compounds may, for example, be resolved into their component enantiomers by standard techniques, such as the formation of diastereomeric pairs by salt formation. The compounds may also be resolved by covalent linkage to a chiral auxiliary, followed by chromatographic separation and/or crystallographic separation, and removal of the chiral auxiliary. Alternatively, the compounds may be resolved using chiral chromatography.

The phrase "a pharmaceutically acceptable salt" denotes one or more salts of the free base which possess the desired pharmacological activity of the free base and which are neither biologically nor otherwise undesirable. These salts may be derived from inorganic or organic acids. Examples of inorganic acids are hydrochloric acid, nitric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Examples of organic acids are acetic acid, propionic acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, methyl sulfonic acid, salicylic acid and the like. Suitable salts are furthermore those of inorganic or organic bases, such as KOH, NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, piperidine, morpholine, ethylamine, triethylamine and the like.

Included within the scope of the invention are the hydrated forms of the compounds which contain various amounts of water, for instance, the hydrate, hemihydrate, and sesquihydrate forms. The present invention also

WO 03/024986

PCT/US02/29314

SUMMARY

includes within its scope prodrugs of the compounds of this invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds which are readily convertible *in vivo* into the required compound. Thus, in the methods of treatment of the present invention, the term "administering" shall encompass the treatment of the various disorders described with the compound specifically disclosed or with a compound which may not be specifically disclosed, but which converts to the specified compound *in vivo* after administration to the patient. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The term "subject" includes, without limitation, any animal or artificially modified animal. As a particular embodiment, the subject is a human.

The term "drug-resistant" or "drug-resistance" refers to the characteristics of a microbe to survive in presence of a currently available antimicrobial agent such as an antibiotic at its routine, effective concentration.

The compounds described in the present invention possess antibacterial activity due to their novel structure, and are useful as antibacterial agents for the treatment of bacterial infections in humans and animals.

Preferably, compounds of Formula 1 wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, substituted C_{1-8} alkyl, optionally substituted $-CH_2-C_{2-8}$ alkenyl, and substituted $-CH_2-C_{2-8}$ alkynyl, wherein the substituents are selected from aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, are embodiments of the present invention for such purposes. Particularly, R^3 is hydrogen or OR^4 . Particularly, R^7 is hydrogen. Particularly, R^8 is ethyl.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE 1999

Compounds of Formula 1 wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen and substituted $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-8}\text{-alkenyl}$, wherein the substituents are substituted aryl or substituted heteroaryl, are preferred embodiments of the present invention. Particularly, R^3 is hydrogen, and R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, (E)-3-[4-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, (E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenyl, (E)-3-(4-isoquinolyl)-2-propenyl, (E)-3-[1-(2-pyrimidinyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-propenyl, and (E)-3-[3-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl.

The following compounds of Formula I are still preferred embodiments of the present invention, wherein

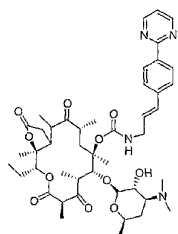
R^3 is hydrogen or OR^4 , wherein R^4 is C_{1-8} alkyl;

R^7 is hydrogen;

R^8 is ethyl; and

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, substituted $\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl}$, optionally substituted $-\text{CH}_2\text{C}_2-\text{C}_8\text{-alkenyl}$, and substituted $-\text{CH}_2\text{C}_2-\text{C}_8\text{-alkynyl}$, wherein the substituents are selected from aryl, substituted aryl, heteroaryl, and substituted heteroaryl.

In particular, the following compounds are preferred embodiments of the present invention for such purposes:

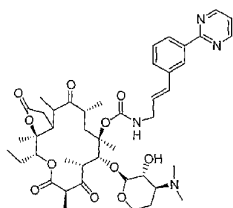


WO 03/024986

PCT/US02/29314

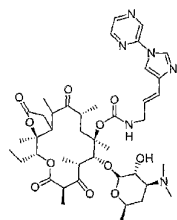
Chem. 1000

Compound 7 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[4-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H)



5

Compound 8 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[3-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H)



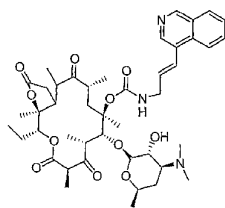
10

Compound 17 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H)

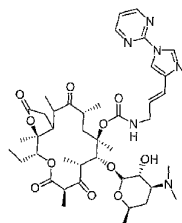
WO 03/024986

PCT/US02/29314

Chem. 1000



Compound 30 (Formula 1: R_1 is (E)-3-(4-isoquinolinyl)-2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H)



Compound 37 (Formula 1: R_1 is (E)-3-[1-(2-pyrimidinyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H)

5

- 10 This invention also provides processes for preparing the instant compounds. The compounds of Formula I may be prepared from readily available starting materials such as erythromycin and erythromycin derivatives well known in the art. Outlined in Schemes 1 through 4 are representative procedures to prepare the compounds of the instant invention. Schemes 5
- 15 through 9 depict procedures to prepare key intermediates useful in the synthesis of compounds of the instant invention.

Scheme 1



WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE: 1999

Scheme 1 illustrates the method of synthesis of the 2',4'',12-triacetyl-6-carbamyl-10,11-anhydroerythromycin A (VII: R = Ac) and 4'',12-diacetyl-2'-benzoyl-6-carbamyl-10,11-anhydroerythromycin A (VII: R = Bz) precursors to the compounds of the invention. Erythromycin A is treated with benzoic anhydride in the presence of a tertiary amine base, such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine, in a suitable solvent such as methylene chloride, chloroform, or THF (tetrahydrofuran) at a temperature ranging from -20°C to 37°C for 2 to 72 hours to afford 2'-benzoylerythromycin A (II). The diacetyl derivative (III: R = Bz) can be obtained by treatment of II with acetic anhydride in the presence of a tertiary amine base, such as pyridine, triethylamine, or diisopropylethylamine, and an acylation catalyst, such as DMAP (4-(dimethylamino)pyridine), in a suitable solvent such as methylene chloride, chloroform, or THF at a temperature ranging from -20°C to 37°C for 2 to 72 hours. Alternatively, the triacetyl derivative (III: R = Ac) may be obtained directly from erythromycin A by treatment with acetic anhydride in the presence of a tertiary amine base, such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine, and an acylation catalyst, such as DMAP, in a suitable solvent such as methylene chloride, chloroform, or THF at a temperature ranging from -20°C to 37°C for 2 to 72 hours. The 10,11-anhydro derivative (IV) can be readily obtained by treatment of III with a base in an inert solvent such as THF, dioxane, DME (1,2-dimethoxyethane), or DMF (dimethylformamide) at a temperature ranging from -78°C to 80°C for 1 to 24 hours. Suitable bases to effect the elimination include, but are not limited to, sodium hexamethyldisilazide, potassium hexamethyldisilazide, LDA (lithium diisopropylamide), lithium tetramethylpiperidide, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene), and tetramethylguanidine. It will be apparent to one skilled in the art that alternative methods for synthesis of 2',4''-diacetyl-10,11-anhydroerythromycin A are available, including conversion of erythromycin A to the 11,12-cyclic carbonate derivative with ethylene carbonate, followed by elimination with tetramethylguanidine, as described in Hauske, J.R. and Kostek, G., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1595. Protection of the 2' and 4''-hydroxyl groups can then be

WO 03/024986

PCT/US02/29314

readily accomplished with acetic anhydride in the presence of a tertiary amine base. Similarly, access to 4"-acetyl-2'-benzoyl-10,11-anhydroerythromycin A from 10,11-anhydroerythromycin A could be accomplished through selective protection of the 2'-hydroxyl group as the benzoate derivative with benzoic anhydride in the presence of a tertiary amine base or alkali metal carbonate, followed by acetylation of the 4"-hydroxyl group with acetic anhydride in the presence of pyridine. Alternative protecting group strategies also could be envisaged, in which the 2'- and 4"- hydroxyl groups are differentially protected with acetyl, propionyl, benzoyl, formyl, benzyloxycarbonyl, or trialkylsilyl groups.

10

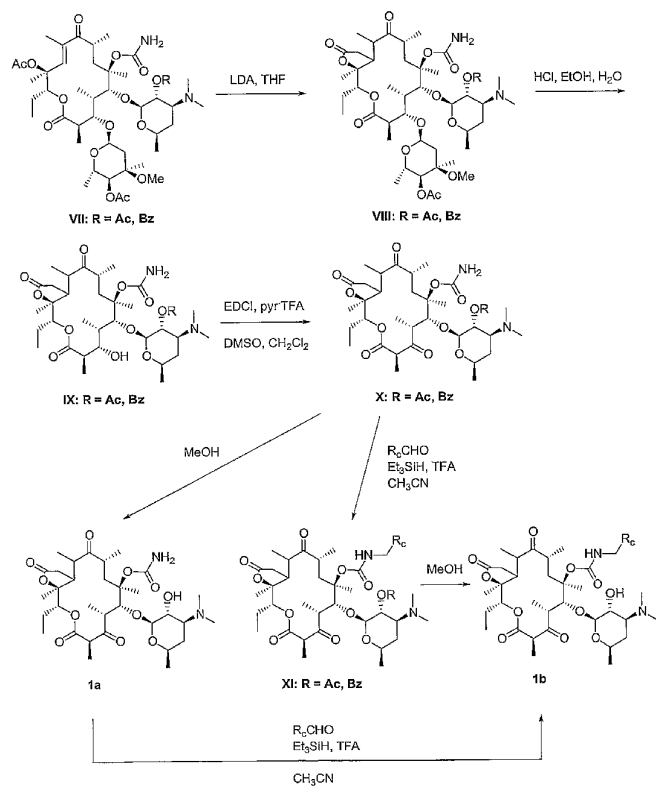
Once the suitably protected 10,11-anhydro derivative is obtained, acetylation of the 12-hydroxyl group to afford compound **V** can be accomplished by treatment with acetic anhydride in pyridine in the presence of a tertiary amine base, such as triethylamine or diisopropylethylamine, and an acylation catalyst, such as DMAP, at a temperature ranging from -20°C to 80°C for 2 to 72 hours. A suitable co-solvent, such as methylene chloride, chloroform, or THF may optionally be employed. Derivatization of the remaining tertiary hydroxy group can be carried out by treatment with trichloroacetylisocyanate in an inert solvent, such as methylene chloride, chloroform, or THF at a temperature ranging from -20°C to 37°C for 1-24 hours to yield the N-trichloroacetylcarbamate (**VI**). The N-trichloroacetylcarbamate functionality can be hydrolyzed to the corresponding primary carbamate (**VII**) by treatment with a suitable base, such as 10% sodium hydroxide, in a biphasic solvent system, such as ethyl acetate/water, methylene chloride/water, and the like for 1-24 hours at a temperature ranging from 20°C to 80°C. Alternative bases may likewise be used to effect this conversion, such as potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, or a tertiary amine base, such as triethylamine, in an aqueous solvent mixture.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Scheme 2



WO 03/024986

PCT/US02/29314

Scheme 2 depicts the synthesis of compounds of the instant invention represented by Formulae **1a** and **1b**, wherein R_cCHO is an aldehyde (R_c may be a member of the group including, but not limited to, hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, arylalkenyl, arylalkynyl, aralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, heterocycloalkynyl, and heterocycloalkyl). The γ -lactone derivative (**VIII**) can be obtained by reaction of compound **VII** with a base in an inert solvent such as THF, dioxane, or DME at a temperature ranging from -78°C to 20°C for 1-24 hours. Suitable bases to effect this conversion include, but are not limited to, LDA, lithium tetramethylpiperide, sodium hexamethyldisilazide, and potassium hexamethyldisilazide. It will be recognized by one skilled in the art that in the conversion of **VII** to **VIII** two new stereocenters are formed, and consequently **VIII** may exist as a mixture of diastereoisomers. These stereoisomers may be separated at this stage by a suitable chromatographic method, such as silica gel column chromatography or High Performance Liquid Chromatography (HPLC), or the mixture of stereoisomers may be carried on through the synthetic sequence, and optionally separated at a later step. Selective removal of the cladinose sugar can be accomplished by reaction of **VIII** with an acid, such as hydrochloric, sulfuric, chloroacetic, and trifluoroacetic, in the presence of alcohol and water to afford **IX**. Reaction time is typically 0.5-72 hours at a temperature ranging from -10°C to 37°C. Oxidation of the 3-hydroxy group of **IX** to yield compound **X** can be effected with DMSO (dimethylsulfoxide) and a carbodiimide, such as EDCI (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide), in the presence of pyridinium trifluoroacetate in a suitable solvent, such as methylene chloride, for 1 to 24 hours at a temperature ranging from -20°C to 37°C. Alternative methods of oxidation include N-chlorosuccinimide and dimethylsulfide complex followed by treatment with a tertiary amine base, Dess-Martin periodinane, or oxalyl chloride/DMSO followed by treatment with a tertiary amine base. Removal of the 2'-acetyl group of compound **X** is

WO 03/024986

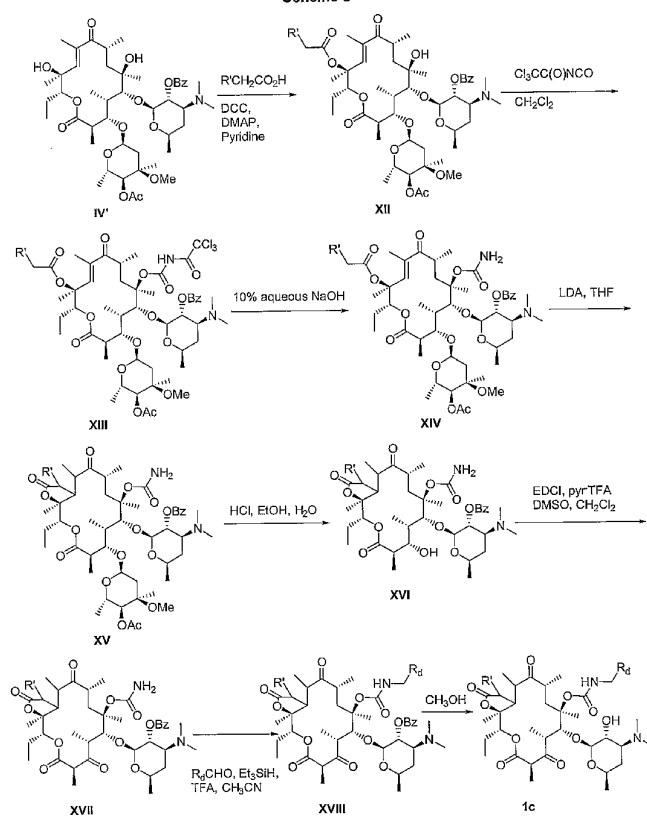
PCT/US02/29314

readily accomplished by transesterification with methanol for 2-48 hours at a temperature ranging from -20°C to 65°C to yield compound **1a**. If the 2'-benzoyl group is optionally employed as the protecting group in compound **X**, its removal can be readily accomplished by transesterification with methanol
5 for 2-72 hours at a temperature ranging from 20°C to 65°C to yield compound **1a**. Alternate methods for deprotection of the 2'-acetyl or 2'-benzoyl group include hydrolysis in the presence of an alkali metal hydroxide or an alkali metal carbonate, such as sodium hydroxide or potassium carbonate, or ammonolysis with ammonia in methanol. Compounds of formula **XI** can be
10 obtained by selective alkylation of the primary carbamate of **X** with a suitably substituted aldehyde or acetal in the presence of a reducing agent and acid. Preferred reagents for effecting this transformation are triethylsilane and trifluoroacetic acid in a suitable solvent, like acetonitrile, methylene chloride, or toluene at -20°C to 100°C. Typically, the reaction is conducted for from 2-
15 96 hours depending on the reactivity of the aldehyde or acetal. Compounds of formula **1b** can then be obtained by removal of the 2'-acetyl or 2'-benzoyl group of compound **XI**, as described above for the conversion of **X** to **1a**. Alternatively, compounds of formula **1b** can be accessed directly from compounds of formula **1a** by selective alkylation of the primary carbamate
20 with a suitably substituted aldehyde in the presence of a reducing agent and acid, as described above for the conversion of **X** to **XI**.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Scheme 3



WO 03/024986

PCT/US02/29314

Scheme 3 depicts the synthesis of compounds of the instant invention of formula **1c**, which contain a substituent (R') on the γ -lactone ring. As shown before, R₄CHO is a suitably substituted aldehyde (R₄ may be a member of the group including, but not limited to, hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, arylalkenyl, arylalkynyl, aralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, heterocycloalkynyl, and heterocycloalkyl). Compound **IV'** is treated with a suitably substituted carboxylic acid derivative in the presence of a coupling reagent, such as DCC, and an acylation catalyst, such as DMAP, in a suitable solvent such as pyridine, methylene chloride, chloroform, or THF at a temperature ranging from -20°C to 62°C for 2-72 hours to afford compound **XII**. Alternative methods may also be employed to acylate the 12-hydroxy group, including reaction of compound **IV** with a pre-formed active ester derivative of the carboxylic acid, in the presence of an acylation catalyst, such as DMAP, in an inert solvent such as methylene chloride, chloroform, THF, or DMF. Suitable active ester derivatives include, but are not limited to, pentafluorophenyl, p-nitrophenyl, N-hydroxysuccinimide, and 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-benzotriazine esters.

Derivatization of the remaining tertiary hydroxy group can be carried out by treatment with trichloroacetylisocyanate in an inert solvent, such as methylene chloride, chloroform, or THF at a temperature ranging from -20°C to 37°C for 1-24 hours to yield the N-trichloroacetylcarbamate (**XIII**). The N-trichloroacetylcarbamate functionality can be hydrolyzed to the corresponding primary carbamate (**XIV**) by treatment with a suitable base, such as 10% sodium hydroxide, in a biphasic solvent system, such as ethyl acetate/water, methylene chloride/water, and the like for 1-24 hours at a temperature ranging from 20°C to 80°C. Alternative bases may likewise be used to effect this conversion, such as potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, or a tertiary amine base, such as triethylamine, in an aqueous solvent mixture.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

The γ -lactone derivative (**XV**) can be obtained by reaction of compound **XIV** with a base in an inert solvent such as THF, dioxane, or DME at a temperature ranging from -78°C to 20°C for 1-24 hours. Suitable bases to effect this conversion include, but are not limited to, LDA, lithium tetramethylpiperidide, sodium hexamethyldisilazide, and potassium hexamethyldisilazide. It will be recognized by one skilled in the art that in the conversion of **XIV** to **XV** three new stereocenters are formed, and consequently **XV** may exist as a mixture of diastereoisomers. These stereoisomers may be separated at this stage by a suitable chromatographic method, such as silica gel column chromatography or HPLC, or the mixture of stereoisomers may be carried on through the synthetic sequence, and optionally separated at a later step. Selective removal of the cladinose sugar can be accomplished by reaction of **XV** with an acid, such as hydrochloric, sulfuric, chloroacetic, and trifluoroacetic, in the presence of alcohol and water to afford **XVI**. Reaction time is typically 0.5-72 hours at a temperature ranging from -10°C to 37°C. Oxidation of the 3-hydroxy group of **XVI** to yield compound **XVII** can be effected with DMSO and a carbodiimide, such as EDCI, in the presence of pyridinium trifluoroacetate in a suitable solvent, such as methylene chloride, for 1 to 24 hours at a temperature ranging from -20°C to 37°C. Alternative methods of oxidation include N-chlorosuccinimide and dimethylsulfide complex followed by treatment with a tertiary amine base, Dess-Martin periodinane, or oxalyl chloride/DMSO followed by treatment with a tertiary amine base. Compounds of formula **XVIII** can be obtained by selective alkylation of the primary carbamate of **XVII** with a suitably substituted aldehyde or acetal in the presence of a reducing agent and acid. Preferred reagents for effecting this transformation are triethylsilane and trifluoroacetic acid in a suitable solvent, like acetonitrile, methylene chloride, or toluene at -20°C to 100°C. Typically, the reaction is conducted for from 2-96 hours depending on the reactivity of the aldehyde or acetal. Compounds of formula **1c** can then be obtained by transesterification of the 2'-benzoyl

WO 03/024986

PCT/US02/29314

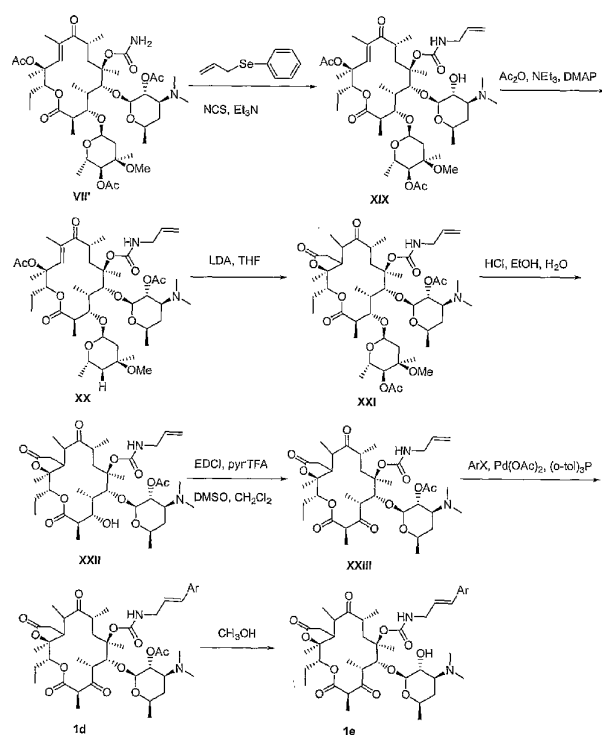
group of compound **XVIII** with methanol for 2-72 hours at a temperature ranging from 20°C to 65°C. The final two steps of Scheme 3 may be conducted in reverse order in a manner analogous to Scheme 2 to provide compounds of the instant invention of formula **1c**.

5

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Scheme 4



Scheme 4 depicts the synthesis of compounds of the instant invention of formulae **1d** and **1e**. In compounds of formula **1e**, Ar is aryl, substituted aryl, heteroaryl, or substituted heteroaryl. Compound **VII'** is treated with allyl phenyl selenide in the presence of a suitable oxidizing agent, such as N-

WO 03/024986

PCT/US02/29314

chlorosuccinimide, and a tertiary amine base, such as triethylamine or diisopropylethylamine, in a suitable nucleophilic solvent, such as methanol, at -20°C to 65°C for 2 to 48 hours to afford the N-allyl carbamate derivative (XIX). Under the reaction conditions, the 2'-acetoxy group undergoes

5 methanolysis to yield the corresponding hydroxyl. Alternate reaction conditions may likewise be used to effect the conversion of VII' to XIX, such as reaction of compound VII' with a suitable allylating agent, such as t-butyl allyl carbonate, in the presence of a transition metal catalyst, such as tris(benzylideneacetone)dipalladium, and a suitable phosphine ligand, such

10 as 1,4-bis(diphenylphosphino)butane, in an inert solvent, such as THF (see, for example, WO 00/75156). Reprotection of the 2'-hydroxyl group to give XX can be carried out by treatment with acetic anhydride in the presence of a tertiary amine base, such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine, and optionally an acylation catalyst, such as DMAP, in a suitable solvent such

15 as methylene chloride, chloroform or THF at a temperature ranging from -20°C to 37°C for 2 to 48 hours. The γ -lactone derivative (XXI) can be obtained by reaction of compound XX with a base in an inert solvent such as THF, dioxane, or DME at a temperature ranging from -78°C to 20°C for 1-24 hours. Suitable bases to effect this conversion include, but are not limited to, LDA,

20 lithium tetramethylpiperidide, sodium hexamethyldisilazide, and potassium hexamethyldisilazide. It will be recognized by one skilled in the art that in the conversion of XX to XXI two new stereocenters are formed, and consequently XXI may exist as a mixture of diastereoisomers. These stereoisomers may be separated at this stage by a suitable chromatographic method, such as

25 silica gel column chromatography or HPLC, or the mixture of stereoisomers may be carried on through the synthetic sequence, and optionally separated at a later step. Selective removal of the cladinose sugar can be accomplished by reaction of XXI with an acid, such as hydrochloric, sulfuric, chloroacetic, and trifluoroacetic, in the presence of alcohol and water to afford

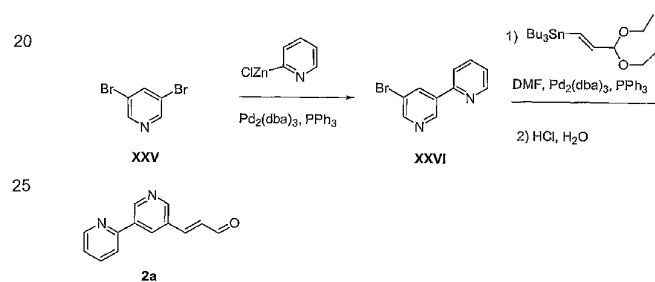
30 XXII. Reaction time is typically 0.5 - 72 hours at a temperature ranging from -

WO 03/024986

PCT/US02/29314

10°C to 37°C. Oxidation of the 3-hydroxy group of **XXII** to yield compound **XXIII** can be effected with DMSO and a carbodiimide, such as EDCI, in the presence of pyridinium trifluoroacetate in a suitable solvent, such as methylene chloride, for 1 to 24 hours at a temperature ranging from -20°C to 37°C. Alternative methods of oxidation include N-chlorosuccinimide and dimethylsulfide complex followed by treatment with a tertiary amine base, Dess-Martin periodinane, or oxalyl chloride/DMSO followed by treatment with a tertiary amine base. Reaction of N-allyl carbamate (**XXIII**) with an aryl halide, a substituted aryl halide, a heteroaryl halide, or a substituted heteroaryl halide under Heck conditions with Pd(II) or Pd(0), a phosphine ligand, and a tertiary amine or inorganic base affords compounds of the instant invention **1d**. Removal of the 2'-acetyl group of compound **1d** is readily accomplished by transesterification with methanol for 2-48 hours at a temperature ranging from -20°C to 65°C to yield compounds of the instant invention **1e**.

Scheme 5



WO 03/024986

PCT/US02/29314

Scheme 5 depicts the synthesis of (E)-3-[5-(2-pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenal used in the preparation of Compound 11 and Compound 12). Reaction of 3,5-dibromopyridine (**XXV**) with chloro-2-pyridinylzinc under palladium catalysis conditions, in this case

- 5 tris(benzylideneacetone)dipalladium and triphenylphosphine, in THF for 4 to 48 hours at 25°C to 62°C affords 3-bromo-5-(2-pyridinyl)pyridine (**XXVI**). Reaction of **XXVI** with tributyl[(1E)-3,3-diethoxy-1-propenyl]stannane (prepared as described in Parrain, J. L., Duchene, A., and Quintard, J. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 187), catalytic
- 10 tris(benzylideneacetone)dipalladium and triphenylphosphine in DMF for 4 to 48 hours at 25°C to 80°C, followed by hydrolysis with dilute hydrochloric acid for 15 minutes to 2 hours yields the desired aldehyde **2a**.

15

Scheme 6



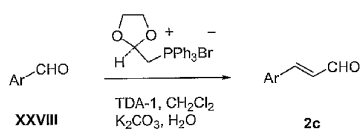
- Scheme 6 illustrates the synthesis of certain of the aldehydes (**2b**) used in the preparation of compounds of the invention. Reaction of a
- 25 bromocinnamaldehyde derivative (**XXVII**) with an aryl boronic acid to give the biaryl derivative (**2b**) is conducted under typical Suzuki coupling conditions, i.e., in the presence of a Pd⁰ catalyst, typically palladium tetrakis(triphenylphosphine), and a base, typically sodium carbonate,
- 30 potassium carbonate, potassium bicarbonate, potassium phosphate, or

WO 03/024986

PCT/US02/29314

triethylamine in a suitable solvent, such as toluene, ethanol, methanol, DME, or THF. Reaction time is typically 2 to 48 hours at a temperature ranging from 20°C to 110°C. Aryl iodides and aryl triflates are also suitable substrates for this conversion.

5

Scheme 7

Scheme 7 illustrates a method of synthesis of certain of the aldehydes (2c) used in the preparation of compounds of the invention. Wittig-type

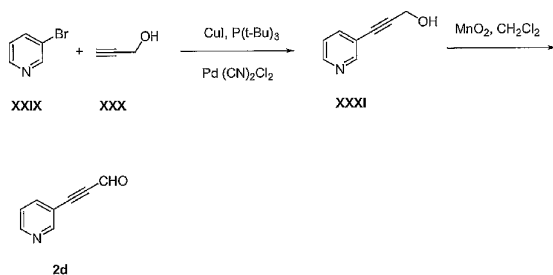
- 10 reaction of an aromatic aldehyde (XXVIII) with 1,3-dioxolan-2-yl-methyltriphenylphosphonium bromide under phase transfer conditions in a biphasic solvent system in the presence of an inorganic base, such as potassium carbonate, affords the corresponding vinylogous aldehyde (2c). Th reaction is typically run from 2 to 48 hours at temperatures ranging from
- 15 0°C to 37°C. The method is more fully described in Daubresse, N., Francesch, C. and Rolando, C., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10761.

20

WO 03/024986

PCT/US02/29314

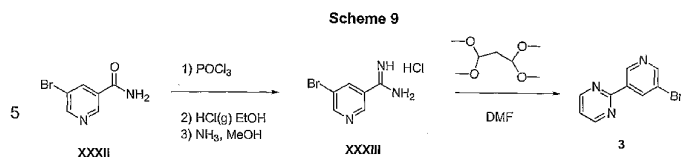
Scheme 8



Scheme 8 depicts the synthesis of 3-(3-pyridinyl)-2-propynal (2d) used in the preparation of Compound 18. Reaction of 3-bromopyridine with propargyl alcohol under typical Sonogashira coupling conditions, i.e., in the presence of a Pd⁰ or Pd^{II} catalyst, typically bis(acetonitrile)dichloropalladium (II), and an amine base, such as diisopropylethylamine, with a catalytic amount of copper(I) salt, typically copper iodide, and a phosphine ligand, such as tri-*t*-butylphosphine in a suitable solvent, such as THF, affords the desired 3-(3-pyridinyl)-2-propynal (XXXI). Reaction time is typically 2 to 72 hours at a temperature ranging from -20°C to 62°C. Oxidation of the alcohol derivative (XXXI) to the corresponding aldehyde (2d) can be readily carried out by treatment with manganese dioxide in a suitable solvent, such as methylene chloride, for 2 to 48 hours, at a temperature ranging from 0°C to 37°C. Alternative reagents for oxidation of the alcohol can be contemplated, such as N-chlorosuccinimide and dimethylsulfide complex followed by a tertiary amine base, Dess-Martin periodinane, oxalyl chloride/DMSO followed by treatment with a tertiary amine base, or chromium-based oxidants, such as pyridinium chlorochromate or pyridinium dichromate.

WO 03/024986

PCT/US02/29314



Scheme 9 illustrates the synthesis of 3-bromo-5-(2-pyrimidinyl)pyridine (3) used in the preparation of Compound 40. Reaction of 5-bromo-3-pyridine carboxamide (XXXII) with phosphorus oxychloride at temperatures ranging from 20°C to 106°C for 2 to 48 hours affords the corresponding nitrile. The nitrile is converted to the corresponding amidine (XXXIII) by first treating with gaseous hydrogen chloride and ethanol to obtain the imidate, and then reacting the imidate with ammonia, typically in an alcoholic solvent, such as methanol. The amidine may be isolated as the free base or an acid addition salt, preferably the hydrochloride salt. Reaction of the amidine hydrochloride (XXXIII) with 1,1,3,3-tetramethoxypropane in a suitable solvent, such as dimethylformamide or N-methylpyrrolidinone, affords the desired 3-bromo-5-(2-pyrimidinyl)pyridine (3). Typically the reaction is carried out at temperatures ranging from 20°C to 110°C for 2 to 72 hours.

When the aldehydes, acetals, or aryl halides used in the preparation of compounds XI, XVIII, and XXIII are not commercially available, they can be obtained by conventional synthetic procedures, in accordance with literature precedent, from readily accessible starting materials using standard reagents and reaction conditions. Exemplary syntheses of several of the aldehydes used in the preparation of XI, XVIII, and XXIII are presented hereinafter as reference examples.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Compounds of the invention wherein R⁷ is a hydroxy protecting group other than acyl may be prepared in methods analogous to those shown in the above schemes with appropriate reagents that are either commercially available or may be made by known methods.

5

Compounds of the invention wherein the substituent at 13-position (i.e., R⁸) is a group other than ethyl may be prepared beginning with modified erythromycin derivatives as starting materials, such as those described in WO 99/35157, WO 00/62783, WO 00/63224, and WO 00/63225.

10

These compounds have antimicrobial activity against susceptible and drug resistant Gram positive and Gram negative bacteria. In particular, they are useful as broad spectrum antibacterial agents for the treatment of bacterial infections in humans and animals. These compounds are particularly activity against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococci*, *Moraxella catarrhalis* and *H. influenzae*. These compounds are particularly useful in the treatment of community-acquired pneumonia, upper and lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, meningitis, hospital-acquired lung infections, and bone and joint infections.

15

20

Minimal inhibitory concentration (MIC) has been an indicator of in vitro antibacterial activity widely used in the art. The in vitro antimicrobial activity of the compounds was determined by the microdilution broth method following the test method from the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). This method is described in the NCCLS Document M7-A4, Vol.17, No.2, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically--Fourth Edition", which is incorporated herein by reference.

25

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

In this method two-fold serial dilutions of drug in cation adjusted Mueller-Hinton broth are added to wells in microdilution trays. The test organisms are prepared by adjusting the turbidity of actively growing broth cultures so that the final concentration of test organism after it is added to the
5 wells is approximately 5×10^4 CFU/well.

Following inoculation of the microdilution trays, the trays are incubated at 35 °C for 16-20 hours and then read. The MIC is the lowest concentration of test compound that completely inhibits growth of the test organism. The
10 amount of growth in the wells containing the test compound is compared with the amount of growth in the growth-control wells (no test compound) used in each tray. As set forth in Table 1, compounds of the present invention were tested against a variety of Gram positive and Gram negative pathogenic bacteria resulting in a range of activities depending on the organism tested.

15

Table 1 below sets forth the biological activity (MIC, $\mu\text{g/mL}$) of some compounds of the present invention.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Table 1. MIC Values ($\mu\text{g/mL}$) of Some Compounds of Formula I(A: *E. coli* OC2605; B: *S. aureus* ATCC29213; C: *E. faecalis* ATCC29212;
D: *S. pneumoniae* ATCC49619; E: *H. influenzae* ATCC49247)

No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	A	B	C	D	E		A	B	C	D	E
1	>16	8	2	0.5	>16	22	16	1	0.25	0.06	4
2	>16	1	0.12	0.06	16	23	>16	8	2	2	>16
3	>16	1	0.25	0.06	8	24	>16	0.5	0.25	0.06	4
4	>16	>16	8	1	>16	25	>16	0.5	0.25	0.06	4
5	16	0.5	0.06	0.03	16	26	>16	1	0.12	0.06	8
6	>16	1	1	0.25	8	27	16	0.5	0.06	0.03	1
7	>16	0.25	0.12	0.06	8	28	>16	2	0.5	0.12	8
8	>16	0.5	0.12	0.06	2	29	>16	0.5	0.25	0.06	2
9	>16	0.5	0.25	0.06	8	30	16	0.25	0.12		2
10	>16	1	0.5	0.12	8	31	16	0.25	0.06	0.03	>16
11	>16	0.5	0.12	0.06	4	32	>16	0.5	0.25	0.06	8
12	>16	2	0.5	0.12	16	33	>16	2	0.5	0.12	8
13	>16	1	0.25	0.06	4	34	>16	0.5	0.12	0.06	2
14	>16	2	0.5	0.12	8	35	>16	0.5	0.25	0.12	4
15	>16	1	0.25	0.12	8	36	>16	4	1	0.25	16
16	16	0.5	0.25	0.06	4	37	>16	0.5	0.12	0.03	4
17	>16	0.5	0.12	0.06	4	38	>16	0.5	0.12	0.03	2
18	>16	2	0.5	0.12	8	39	16	0.5	0.12	0.03	4
19	>16	16	1	0.25	>16	40	16	0.25	0.12	0.03	1
20	>16	2	0.5	0.12	16						
21	>16	2	1	0.25	8						

5

This invention further provides a method of treating bacterial infections, or enhancing or potentiating the activity of other antibacterial agents, in warm-blooded animals, which comprises administering to the animals a compound of the invention alone or in admixture with another antibacterial agent in the form of a medicament according to the invention.

When the compounds are employed for the above utility, they may be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers, e.g., solvents, diluents, and the like, and may be administered orally in such forms as tablets, capsules, dispersible powders, granules, or suspensions containing for example, from about 0.5% to 5% of suspending agent, syrups containing, for example, from about 10% to 50% of sugar, and elixirs

WO 03/024986

PCT/US02/29314

containing, for example, from about 20% to 50% ethanol, and the like, or parenterally in the form of sterile injectable solutions or suspensions containing from about 0.5% to 5% suspending agent in an isotonic medium. These pharmaceutical preparations may contain, for example, from about
5 0.5% up to about 90% of the active ingredient in combination with the carrier, more usually between 5% and 60% by weight.

Compositions for topical application may take the form of liquids, creams or gels, containing a therapeutically effective concentration of a
10 compound of the invention admixed with a dermatologically acceptable carrier.

In preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed. Solid carriers include starch,
15 lactose, dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose, sucrose and kaolin, while liquid carriers include sterile water, polyethylene glycols, non-ionic surfactants and edible oils such as corn, peanut and sesame oils, as are appropriate to the nature of the active ingredient and the particular form of administration desired. Adjuvants customarily employed in the preparation of
20 pharmaceutical compositions may be advantageously included, such as flavoring agents, coloring agents, preserving agents, and antioxidants, for example, vitamin E, ascorbic acid, BHT (2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol) and BHA (2-tert-butyl-4-methoxyphenol).

The preferred pharmaceutical compositions from the standpoint of ease of preparation and administration are solid compositions, particularly tablets and hard-filled or liquid-filled capsules. Oral administration of the compounds is preferred. These active compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active
25 compounds as a free base or pharmacological acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropyl-
30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

cellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations may contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

5

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

10
15

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration and the severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results are obtained when the compounds of the invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 mg/kg to about 400 mg/kg of animal body weight, which may be given in divided doses two to four times a day, or in sustained release form. For most large mammals the total daily dosage is from about 0.07 g to 7.0 g, preferably from about 100 mg to 2000 mg. Dosage forms suitable for internal use comprise from about 100 mg to 1200 mg of the active compound in intimate admixture with a solid or liquid pharmaceutically acceptable carrier. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. For example, several divided doses may be administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation.

20
25
30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

The production of the above-mentioned pharmaceutical compositions and medicaments is carried out by any method known in the art, for example, by mixing the active ingredients(s) with the diluent(s) to form a pharmaceutical composition (e.g. a granulate) and then forming the composition into the medicament (e.g. tablets).

The following examples describe in detail the chemical synthesis of representative compounds of the present invention. The procedures are illustrations, and the invention should not be construed as being limited by chemical reactions and conditions they express. No attempt has been made to optimize the yields obtained in these reactions, and it would be obvious to one skilled in the art that variations in reaction times, temperatures, solvents, and/or reagents could increase the yields.

Example 1. Compound 1 (Formula 1: R_1 is H, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 24 h. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 13.4 mg (17%) of the title compound as a colorless foam. MS 642 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Example 2. Compound 2 (Formula 1: R_1 is 4-(5-pyrimidinyl)-benzyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 (50 mg, 0.073 mmol), triethylsilane (0.033 mL, 0.21 mmol), trifluoroacetic acid (0.016 mL, 0.21 mmol), and 4-(5-pyrimidinyl)-benzaldehyde (prepared as described in WO9736896; 39 mg, 0.21 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 36 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and

WO 03/024986

PCT/US02/29314

concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 1.5 mg (2.5%) of the title compound as a colorless foam. MS 810 (M + H)⁺.

5

Example 3. Compound 3 (Formula 1: R₁ is 6-quinolinylmethyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 (50 mg, 0.073 mmol), triethylsilane (0.26 mL, 1.62 mmol), trifluoroacetic acid (0.13 mL, 1.62 mmol), and 6-quinolinecarboxaldehyde (171 mg, 1.08 mmol) in CH₃CN (0.1 mL) was warmed to reflux for 18 h. The reaction mixture was allowed to cool to 25°C, diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 6.0 mg (11%) of the title compound as a green foam. MS 782 (M + H)⁺.

Example 4. Compound 4 (Formula 1: R₁ is 4-carboxybenzyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 (100 mg, 0.146 mmol), triethylsilane (0.116 mL, 0.73 mmol), trifluoroacetic acid (0.060 mL, 0.73 mmol), and 4-formylbenzoic acid (109 mg, 0.73 mmol) in CH₃CN (1.0 mL) was warmed to reflux for 2.5 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 26.8 mg (24%) of the title compound as a colorless foam. MS 775 (M + H)⁺.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Example 5. Compound 5 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(3-quinolinyl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

5 A solution of the product of Reference Example 21 (82 mg, 0.12 mmol), triethylsilane (0.100 mL, 0.60 mmol), trifluoroacetic acid (0.060 mL, 0.60 mmol), and (E)-3-(3-quinolinyl)-2-propenal (prepared as described in WO9902524; 110 mg, 0.60 mmol) in CH₃CN (0.4 mL) was stirred for 24 h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed
10 with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 14.8 mg (15%) of the title compound as a colorless foam. MS 808 (M + H)⁺.

15

Example 6. Compound 6 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is Methoxy, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 20 (45 mg, 0.058
20 mmol), triethylsilane (0.063 mL, 0.40 mmol), trifluoroacetic acid (0.038 mL, 0.40 mmol), and (E)-3-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 31; 61 mg, 0.29 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 24h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and
25 concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 6.3 mg (15%) of the title compound as a colorless foam. MS 865 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Example 7. Compound 7 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[4-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

5 A solution of the product of Reference Example 21 (75 mg, 0.110 mmol), triethylsilane (0.090 mL, 0.55 mmol), trifluoroacetic acid (0.050 mL, 0.55 mmol), and (E)-3-[4-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 30; 116 mg, 0.55 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 36h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and
10 concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 13.5 mg (15%) of the title compound as a colorless foam. MS 835 (M + H)⁺.

15

Example 8. Compound 8 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[3-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (100 mg, 0.130 mmol), triethylsilane (0.120 mL, 0.78 mmol), trifluoroacetic acid (0.080 mL, 0.78 mmol), and (E)-3-[3-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 37; 136 mg, 0.65 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 48h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and
25 concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 10 mg (9%) of the title compound as a colorless foam. MS 835 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Example 9. Compound 9 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[4-(5-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (48 mg, 0.065 mmol), triethylsilane (0.100 mL, 0.65 mmol), trifluoroacetic acid (0.060 mL, 0.65 mmol), and (E)-3-[4-(5-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 33; 137 mg, 0.65 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 36h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 2.5 mg (5%) of the title compound as a colorless foam. MS 836 (M + H)⁺.

15

Example 10. Compound 10 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(7-quinoliny)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is Methoxy, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 20 (100 mg, 0.129 mmol), triethylsilane (0.103 mL, 0.65 mmol), trifluoroacetic acid (0.06 mL, 0.65 mmol), and (E)-3-(7-quinoliny)-2-propenal (product of Reference Example 38; 119 mg, 0.65 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 36h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 1.5 mg (1.4%) of the title compound as a colorless foam. MS 839 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Example 11. Compound 11 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[5-(2-pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl) and Compound 12 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[5-(2-pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenyl, R₂ is (E)-3-[5-(2-pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenyl, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 (75 mg, 0.110 mmol), triethylsilane (0.090 mL, 0.55 mmol), trifluoroacetic acid (0.050 mL, 0.55 mmol), and (E)-3-[5-(2-pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenal (product of Reference Example 41; 105 mg, 0.55 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 48 h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated.

Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 4.5 mg (5%) of the monoalkylated [MS 836 (M + H)⁺] and 2.4 mg (2%) of the dialkylated [MS 1030 (M + H)⁺] compounds as colorless foams.

Example 12. Compound 13 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[3-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (118 mg, 0.159 mmol), triethylsilane (0.126 mL, 0.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.125 mL, 0.79 mmol), and (E)-3-[3-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 36; 167 mg, 0.79 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred for 36h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated.

Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5

WO 03/024986

PCT/US02/29314

dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 11 mg (8%) of the title compound as a colorless foam. MS 835 (M + H)⁺.

Example 13. Compound 14 (Formula 1: R_1 is (E)-3-(3-(3-pyridinyl)phenyl)-

5 **2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)**

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.100 mmol), triethylsilane (0.083 mL, 0.54 mmol), trifluoroacetic acid (0.053 mL, 0.54 mmol), and (E)-3-(3-(3-pyridinyl)phenyl)-2-propenal (prepared as described in *Heterocycles* **1994**, 38, 1551; 113 mg, 0.54 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred for 48h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 7.6 mg (9%) of the title compound as a colorless foam. MS 835 (M + H)⁺.

Example 14. Compound 15 (Formula 1: R_1 is (E)-3-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-

20 **2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)**

A solution of the product of Reference Example 18 (146 mg, 0.196 mmol), triethylsilane (0.150 mL, 0.98 mmol), trifluoroacetic acid (0.090 mL, 0.98 mmol), and (E)-3-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 31; 204 mg, 0.98 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred for 24h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5

WO 03/024986

PCT/US02/29314

dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 1.5 mg (0.9%) of the title compound as a colorless foam. MS 835 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Example 15. Compound 16 (Formula 1: R_1 is (E)-3-[4-(1,3,4-triazol-1-yl)phenyl]-2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)

- 5
- A solution of the product of Reference Example 18 (94 mg, 0.126 mmol), triethylsilane (0.126 mL, 0.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.125 mL, 0.79 mmol), and (E)-3-[4-(1,3,4-triazol-1-yl)phenyl]-2-propenal (product of
- 10 Reference Example 47; 126 mg, 0.63 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred for 36h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated.
- 15 Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 7.8 mg (8%) of the title compound as a colorless foam. MS 824 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Example 16. Compound 17 (Formula 1: R_1 is (E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)

- 20
- A solution of the product of Reference Example 18 (100 mg, 0.134 mmol), triethylsilane (0.126 mL, 0.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.125 mL, 0.79 mmol), and (E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenal (product of
- 25 Reference Example 46; 134 mg, 0.67 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred for 72h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25°C, and concentrated.
- 30 Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5

WO 03/024986

PCT/US02/29314

dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 10.5 mg (10%) of the title compound as a colorless foam. MS 825 (M + H)⁺.

Example 17. Compound 18 (Formula 1: R_1 is 3-(3-pyridinyl)-2-propynyl,

5 **R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)**

A solution of the product of Reference Example 18 (100 mg, 0.134 mmol), triethylsilane (0.126 mL, 0.79 mmol), trifluoroacetic acid (0.125 mL, 0.79 mmol), and 3-(3-pyridinyl)-2-propynal (product of Reference Example 42; 10 99.6 mg, 0.76 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred for 36h at 25°C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h, 15 allowed to cool to 25°C, and concentrated. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 4 mg (4%) of the title compound as a red foam. MS 756 (M + H)⁺.

Example 18. Compound 19 (Formula 1: R_1 is benzyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)

20 A solution of the product of Reference Example 21 (63 mg, 0.092 mmol), triethylsilane (0.029 mL, 0.184 mmol), trifluoroacetic acid (0.014 mL, 0.184 mmol), and benzaldehyde (0.045 mL, 0.46 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl 25 acetate (30 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (30 mL) and brine (30 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 6 mg (9%) of the title compound as a colorless solid. MS 732 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Example 19. Compound 20 (Formula 1: R₁ is 4-bromobenzyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 (75 mg, 0.109 mmol), triethylsilane (0.035 mL, 0.219 mmol), trifluoroacetic acid (0.017 mL, 0.219 mmol), and 4-bromobenzaldehyde (101 mg, 0.547 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 6.5 mg (7.3%) of the title compound as a colorless solid. MS 811 (M + H)⁺.

Example 20. Compound 21 (Formula 1: R₁ is 4-[(E)-2-phenylethenyl]benzyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 21 (72.0 mg, 0.105 mmol), triethylsilane (0.034 mL, 0.210 mmol), trifluoroacetic acid (0.016 mL, 0.210 mmol), and 4-[(E)-2-phenylethenyl]benzaldehyde (109 mg, 0.527 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 42 mg (48%) of the title compound as a colorless solid. MS 834 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Example 21. Compound 22 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(4-bromophenyl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl) and compound 23 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(4-bromophenyl)-2-propenyl, R₂ is (E)-3-(4-bromophenyl)-2-propenyl, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

5

A solution of the product of Reference Example 21 (72.0 mg, 0.105 mmol), triethylsilane (0.034 mL, 0.210 mmol), trifluoroacetic acid (0.016 mL, 0.210 mmol), and 4-bromocinnamaldehyde (prepared as described in *Tetrahedron* **1998**, 54, 10761; 112 mg, 0.527 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 32 mg (37%) of the monoalkylated compound as a colorless solid [MS 836 (M + H)⁺] and 8.5 mg (8%) of the dialkylated compound [1030 (M + H)⁺].

15

Example 22. Compound 24 (Formula 1: R₁ is 3-quinolinylmethyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl, 10β-epimer) and compound 25 (Formula 1: R₁ is 3-quinolinylmethyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl, 10α-epimer)

20

A solution of the product of Reference Example 21 (65.0 mg, 0.95 mmol), triethylsilane (0.076 mL, 0.47 mmol), trifluoroacetic acid (0.037 mL, 0.47 mmol), and 3-quinolinecarboxaldehyde (149 mg, 0.95 mmol) in toluene (0.5 mL) was stirred at 105 °C for 10 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH)

25

WO 03/024986

PCT/US02/29314

yielded the 10 β -epimer [MS 783 (M + H)⁺] (8.3 mg (11%) and the more polar 10 α -epimer (6.8 mg (9%) [MS 783 (M + H)⁺].

Example 23. Compound 26 (Formula 1: R₁ is 4-(2-pyridinyl)benzyl, R₂ is

5 **H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)**

A solution of the product of Reference Example 21 (52 mg, 0.076 mmol), triethylsilane (0.029 mL, 0.38 mmol), trifluoroacetic acid (0.016 mL, 0.38 mmol), and 4-(2-pyridinyl)benzaldehyde (139 mg, 0.76 mmol) in CH₃CN 10 (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) 15 yielded 5.3 mg (9%) of the title compound as a colorless solid. MS 808 (M + H)⁺.

Example 24. Compound 27 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(6-quinolinyl)-2-

20 **propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)**

A solution of the product of Reference Example 21 (65 mg, 0.095 mmol), triethylsilane (0.061 mL, 0.38 mmol), trifluoroacetic acid (0.029 mL, 0.38 mmol), and (E)-3-(6-quinolinyl)-2-propenal (product of Reference 25 Example 29; 87 mg, 0.48 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 30 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 42.5 mg (56%) of the title compound. Recrystallization from CH₂Cl₂/hexanes afforded 10.4 mg as a tan solid. MS 808 (M + H)⁺.

Example 25. Compound 28 (Formula 1: R_1 is 2-quinolinylmethyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)

5 A solution of the product of Reference Example 21 (68 mg, 0.100 mmol), triethylsilane (0.127 mL, 0.797 mmol), trifluoroacetic acid (0.061 mL, 0.797 mmol), and 2-quinolinecarboxaldehyde (156 mg, 1.00 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was stirred for 12h. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 7.9 mg (10%) of the title compound as a colorless solid. MS 782 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

15 **Example 26. Compound 29 (Formula 1: R_1 is (E)-3-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)**

A solution of the product of Reference Example 21 (79 mg, 0.115 mmol), triethylsilane (0.074 mL, 0.462 mmol), trifluoroacetic acid (0.036 mL, 0.462 mmol), and (E)-3-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-2-propenal (product of Reference Example 31; 121 mg, 0.578 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO_2 , 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH_4OH) yielded 19.6 mg (21%) of the title compound as a colorless solid. MS 835 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

25 **Example 27. Compound 30 (Formula 1: R_1 is (E)-3-(4-isquinolinyl)-2-propenyl, R_2 is H, R_3 is H, R_7 is H, R_8 is ethyl)**

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.100 mmol), triethylsilane (0.064 mL, 0.40 mmol), trifluoroacetic acid (0.031 mL, 0.40 mmol), and (E)-3-(4-isoquinolinyl)-2-propenal (product of Reference Example 44; 92 mg, 0.503 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 13.4 mg (17%) of the title compound as a colorless solid. MS 808 (M + H)⁺.

Example 28. Compound 31 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(7-quinolinyl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.10 mmol), triethylsilane (0.064 mL, 0.40 mmol), trifluoroacetic acid (0.031 mL, 0.40 mmol), and (E)-3-(7-quinolinyl)-2-propenal (product of Reference Example 38; 92 mg, 0.50 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 14 mg (17%) of the title compound as a colorless solid. MS 808 (M + H)⁺.

Example 29. Compound 32 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[(2-fluoro-4-pyrimidin-2-yl)phenyl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (65 mg, 0.087 mmol), triethylsilane (0.014 mL, 0.35 mmol), trifluoroacetic acid (0.026 mL, 0.35 mmol), and (E)-3-[(2-fluoro-4-pyrimidin-2-yl)phenyl]-2-propenal (product

WO 03/024986

PCT/US02/29314

of Reference Example 45; 99 mg, 0.436 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 10.2 mg (14%) of the title compound as a colorless solid. MS 853 (M + H)⁺.

Example 30. Compound 33 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (55 mg, 0.074 mmol), triethylsilane (0.047 mL, 0.295 mmol), trifluoroacetic acid (0.023 mL, 0.295 mmol), and (E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenal (prepared as described in *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 839; 49 mg, 0.37 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 3.8 mg (7%) of the title compound as a colorless solid. MS 759 (M + H)⁺.

Example 31. Compound 34 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(3-pyridinyl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.1 mmol), triethylsilane (0.064 mL, 0.40 mmol), trifluoroacetic acid (0.031 mL, 0.40 mmol), and (E)-3-(3-pyridinyl)-2-propenal (prepared as described in *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 486; 67 mg, 0.50 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 20 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and

WO 03/024986

PCT/US02/29314

concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 29.2 mg (38%) of the title compound as a colorless foam. MS 759 (M + H)⁺.

5

Example 32. Compound 35 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(2-phenylpyridin-5-yl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (70 mg, 0.094 mmol), triethylsilane (0.06 mL, 0.370 mmol), trifluoroacetic acid (0.029 mL, 0.376 mmol), and (E)-3-(2-phenylpyridin-5-yl)-2-propenal (product of Reference Example 34; 98 mg, 0.409 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 14.2 mg (18%) of the title compound as a colorless solid. MS 835 (M + H)⁺.

20

Example 33. Compound 36 (Formula 1: R₁ is (E)-4-[2-(2-quinolinyl)ethenyl]benzyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.100 mmol), triethylsilane (0.080 mL, 0.503 mmol), trifluoroacetic acid (0.080 mL, 0.503 mmol), and (E)-4-[2-(2-quinolinyl)ethenyl]benzaldehyde (prepared as described in *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1075; 130 mg, 0.503 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 30 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH)

WO 03/024986

PCT/US02/29314

yielded 20 mg (23%) of the title compound as a colorless foam. MS 885 (M + H)⁺.

Example 34. Compound 37 (Formula 1: R₁ is (E)-3-[1-(2-pyrimidinyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

5

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.100 mmol), triethylsilane (0.080 mL, 0.503 mmol), trifluoroacetic acid (0.038 mL, 0.503 mmol), and (E)-3-[1-(2-pyrimidinyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-propenal (product of Reference Example 40; 101 mg, 0.503 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 36 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 17.2 mg (21%) of the title compound as a colorless foam. MS 825 (M + H)⁺.

15

Example 35. Compound 38 (Formula 1: R₁ (E)-3-(6-quinoxaliny)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

20

A solution of the product of Reference Example 18 (75 mg, 0.100 mmol), triethylsilane (0.064 mL, 0.403 mmol), trifluoroacetic acid (0.031 mL, 0.403 mmol), and (E)-3-(6-quinoxaliny)-2-propenal (product of Reference Example 28; 92 mg, 0.503 mmol) in CH₃CN (0.2 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 13.4 mg (17%) of the title compound as a colorless foam. MS 808 (M + H)⁺.

25

30

Example 36. Compound 39 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(4-quinolinyl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

A solution of the product of Reference Example 18 (100 mg, 0.13 mmol), triethylsilane (0.120 mL, 0.800 mmol), trifluoroacetic acid (0.07 mL, 0.800 mmol), and (E)-3-(4-quinolinyl)-2-propenal (prepared as described in EP676409; 119 mg, 0.65 mmol) in CH₃CN (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and was warmed to reflux for 12h. Purification by chromatography (SiO₂, 94:6:0.5 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH) yielded 1.7 mg (1.6 %) of the title compound as a colorless foam. MS 808 (M + H)⁺

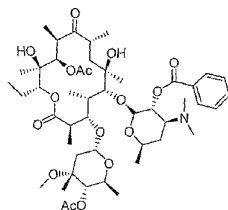
Example 37. Compound 40 (Formula 1: R₁ is (E)-3-(3-pyrimidinylpyridin-5-yl)-2-propenyl, R₂ is H, R₃ is H, R₇ is H, R₈ is ethyl)

The product of Reference Example 18 (71 mg, 0.10 mmol) and 3-bromo-5-(2-pyrimidinyl)pyridine (product of Reference Example 43; 47 mg, 0.20 mmol) were mixed in degassed acetonitrile (2 mL). After 5 min, the reaction mixture was treated with tri-*ortho*-tolylphosphine (6.1 mg, 0.02 mmol), triethylamine (0.03 mL, 0.22 mmol) and palladium acetate (2.3 mg, 0.01 mmol). The resulting mixture was warmed to reflux. After 14 h, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate (25 mL), washed with satd. aqueous KH₂PO₄ (25 mL), the organic layer separated, and dried (MgSO₄). The reaction mixture organic layer was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with methanol (2 mL) and allowed to stir for 12 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purification purified by flash chromatography (0-5% MeOH/ EtOAc containing 0.5% NH₄OH) afforded 1.3 mg (1.5 %) as white foam. MS 836 (M + H)⁺.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

- 1000 -

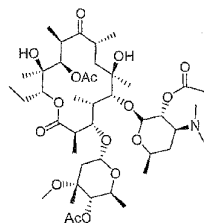
Reference Example 1

A suspension of erythromycin A (5.0 g, 6.81 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 25 °C was treated with benzoic anhydride (1.69 g, 7.49 mmol, 1.1 equivalents) and triethylamine (1.43 mL, 7.49 mmol, 1.1 equivalents) and the reaction mixture was allowed to stir. After 18 h, additional benzoic anhydride (0.3 g, 1.33 mmol, 0.2 equivalents) and triethylamine (0.25 mL, 1.33 mmol, 0.2 equivalents) was added and the reaction mixture was allowed to stir an additional 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with satd. aqueous NaHCO_3 (2 x 100 mL), brine (1 x 100 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in pyridine (35 mL), treated with acetic anhydride (1.93 mL, 20.4 mmol, 3 equivalents), triethylamine (2.85 mL, 14.9 mmol, 2.2 equivalents) and DMAP (0.166 g, 1.36 mmol, 0.2 equivalents). The resulting solution was allowed to stir for 18 h, diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with satd. aqueous NaHCO_3 (2 x 100 mL), brine (1 x 100 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (6.27 g, 100%) as an off-white foam. This residue was used without any further purification. MS 923 (M + H)⁺.

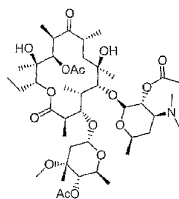
WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE 1999

Reference Example 2

A solution of erythromycin A (20.0 g, 27.2 mmol) in pyridine (100 mL) was treated with acetic anhydride (12.9 mL, 136 mmol, 5 equivalents), triethylamine (19 mL, 136 mmol, 5 equivalents) and DMAP (0.166 g, 1.36 mmol, 0.2 equivalents). The resulting solution was allowed to stir for 18 h, diluted with ethyl acetate (400 mL), washed with satd. aqueous NaHCO₃ (2 x 200 mL), brine (1 x 200 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (24.2 g, 104%) as an off-white foam. This residue was used without any further purification. MS 861 (M + H)⁺.

Reference Example 3 (Alternate Preparation of the Product of Reference**Example 2)**

15

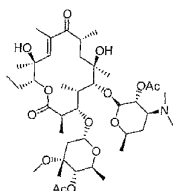
WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE: 1999

Triethylamine (42.0 mL, 301 mmol), DMAP (0.6 g, 4.9 mmol), and acetic anhydride (28.5 mL, 302 mmol) were added to a 0 °C suspension of erythromycin (36.7 g, 50 mmol) in dichloromethane (250 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 18 h. Methanol (10 mL) was added and stirring was continued for 5 min. The mixture was diluted with ether (750 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃, water, and brine (500 mL each), dried (MgSO₄), and concentrated to provide the title compound as a colorless foam. The material was used in the next step without further purification. MS 861 (M + H)⁺.

10

Reference Example 4

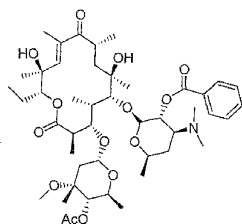
Sodium hexamethyldisilazide (1.0M in THF, 60.0 mL, 60.00 mmol) was added over 25 min to a 0 °C solution of the product from Reference Example 3 (50.0 mmol) in THF (500 mL). After 2 h at 0 °C, the mixture was diluted with water (250 mL) and brine (250 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 250 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated. The material was used in the next step without further purification. If desired, pure material could be obtained by chromatography (SiO₂, 95:5:0.2 dichloromethane/methanol/conc. NH₄OH). MS 800 (M + H)⁺.

20

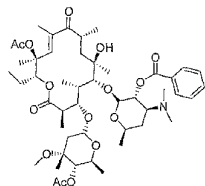
WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE 1999

Reference Example 5

A solution of the product of Reference Example 1 (6.33g, 6.86 mmol) in THF (60 mL) at 0°C was treated with a solution of NaHMDS (8.23 mL, 8.23 mmol, 1.2 equivalents) via a dropping funnel over 30 minutes. The reaction mixture was allowed to stir for 2h at 0°C. The reaction mixture was quenched with brine (10 mL), allowed to warm to 25°C, diluted with ethyl acetate (150 mL), washed with brine (2 x 75 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (5.93g, 100%) an off-white foam which was used without further purification. MS 963 (M + H)⁺

Reference Example 6

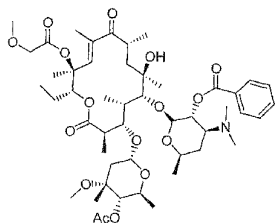
The product of Reference Example 5 was dissolved in pyridine (35 mL) and treated with acetic anhydride (1.62 mL), triethylamine (2.39 mL) and dimethylaminopyridine (0.166 g) and the reaction mixture was allowed to stir.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Chemical structure

After 18 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with saturated aqueous NaHCO_3 (2x 100 mL), washed with brine (1 x100 mL), and dried over (MgSO_4). The solution was filtered and concentrated *in vacuo* to afford an off-white foam. Purification by flash chromatography (1 % hexanes/EtOAc) afforded the title compound (3.92 g, 66%) as an off-white solid. MS 905 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Reference Example 7

10

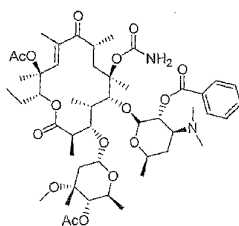
A solution of methoxy acetic acid (1.25 mL, 15.6 mmol) and DMAP (61 mg, 0.5 mmol) in Et_2O (5 mL) was treated with DCC (Dicyclohexylcarbodiimide, 3.2g, 15.6 mmol) at 25°C. After 15 min, a solution of the product from Reference Example 5 (5g, 6.25 mmol) in pyridine (15 mL) was added and the resulting mixture was allowed to stir for 12h. The reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL) and stirred for an additional 20 min. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and the organic layer was washed with 10% aqueous NaOH (2 x100 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (1% hexanes/EtOAc) afforded the title compound (3.82 g, 67%) as an off-white solid. MS 935 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

20

WO 03/024986

PCT/US02/29314

DATE 1999

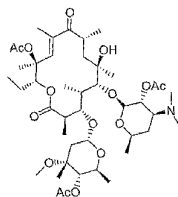
Reference Example 8

A solution of the product of Reference Example 6 (3.90 g, 4.31 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0°C was treated with a trichloroacetylisocyanate (1.04 mL, 9.04 mmol, 2.1 equivalents) via syringe over 5 minutes. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0°C , allowed to warm to 25°C , and concentrated *in vacuo* to afford a light brown foam. This residue was dissolved in ethyl acetate (35 mL), treated with 10 % aqueous sodium hydroxide (20 mL), and stirred for 1 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), and the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (2x 100 mL), washed with brine (1 x 100 mL), and dried over Na_2SO_4 . The solution was filtered and concentrated *in vacuo* to afford an off-white foam. Purification by flash chromatography (2% MeOH/EtOAc) afforded the title compound (3.07 g, 75%) as an off-white solid. MS 948 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

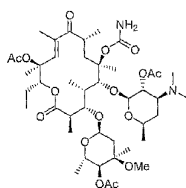
DATE 1003

Reference Example 9

5

10 The product of Reference Example 4 (6.0g, 7.50 mmol) was dissolved in pyridine (50 mL) and treated with acetic anhydride (1.77 mL), triethylamine (2.61 mL) and dimethylaminopyridine (0.092 g) and the reaction mixture was allowed to stir. After 18 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2x 100 mL), washed with
15 brine (1 x100 mL), and dried over (MgSO₄). The solution was filtered and concentrated *in vacuo* to afford an off-white foam. Purification by flash chromatography (1 % hexanes/EtOAc) afforded the title compound (3.92 g, 60%) as an off-white solid. MS 843 (M + H)⁺.

20

Reference Example 10

25

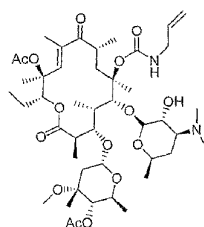
A solution of the product of Reference Example 9 (2.00 g, 2.37 mmol)
30 in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0°C was treated with a trichloroacetylisocyanate (0.54 mL, 4.75 mmol, 2.1 equivalents) via syringe over 5 minutes. The reaction

WO 03/024986

PCT/US02/29314

mixture was stirred for 20 min at 0°C, allowed to warm to 25 °C, and
 concentrated *in vacuo* to afford a light brown foam. This residue was
 dissolved in ethyl acetate (35 mL), treated with 10 % aqueous sodium
 hydroxide (20 mL), and stirred for 1 h. The mixture was diluted with ethyl
 5 acetate (100 mL), and the organic layer was washed with saturated aqueous
 NaHCO₃ (2x 100 mL), washed with brine (1 x 100 mL), and dried over
 Na₂SO₄. The solution was filtered and concentrated *in vacuo* to afford an off-
 white foam. Purification by flash chromatography (2% MeOH/EtOAc)
 afforded the title compound (1.37 g, 65%) as an off-white solid. MS 886 (M +
 10 H)⁺.

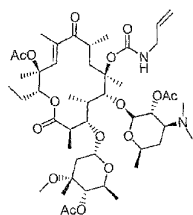
Reference Example 11



A solution of the product of Reference Example 10 (1.81 g, 2.04 mmol)
 in MeOH (25 mL) at 0 °C was sequentially treated with allyl phenyl selenide
 15 (1.3 mL, 8.6 mmol), Et₃N (2.23 mL, 16 mmol), and NCS (1.08 g, 8.1 mmol).
 After 5 min the reaction mixture was allowed to warm to 25°C and was stirred
 for 16h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and the
 organic layer was washed with 0.5 M aqueous KH₂PO₄ (2 x 50 mL), washed
 with brine (1 x 50 mL), and dried over MgSO₄. The solution was filtered and
 20 concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography
 (0-5% MeOH/EtOAc containing 0.5% conc. NH₄OH) afforded the title
 compound (0.757 g, 42%) as a white foam. MS 884 (M + H)⁺.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

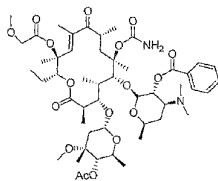
Reference Example 12

5

10

A solution of the product of Reference Example 11 (1.31 g, 1.48 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 25°C is treated with acetic anhydride (0.35 mL, 3.70 mmol, 2.5 equivalents), and triethylamine (0.52 mL, 3.70 mmol, 2.5 equivalents). The resulting solution was allowed to stir for 18 h, diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with satd. aqueous NaHCO_3 (2 x 50 mL), brine (1 x 50 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (1.21 g, 104%) as an off-white foam. This residue was used without any further purification. MS 926 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

20

Reference Example 13

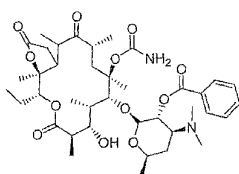
A solution of the product of Reference Example 7 (2.5g, 2.671 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0°C was treated with a trichloroacetylisocyanate (0.77 mL, 6.69 mmol, 2.5 equivalents) via syringe over 5 minutes. The reaction

WO 03/024986

PCT/US02/29314

mixture was stirred for 20 min at 0°C, allowed to warm to 25°C, and concentrated *in vacuo* to afford a light brown foam. This residue was dissolved in ethyl acetate (35 mL), treated with 10 % aqueous sodium hydroxide (20 mL), and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture
 5 was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2x 100 mL), washed with brine (1 x 100 mL), and dried over Na₂SO₄. The solution was filtered and concentrated *in vacuo* to afford an off-white foam. Purification by flash chromatography (2% MeOH/EtOAc) afforded the title compound (1.42 g, 54%) as an off-white solid. MS 978 (M + H)⁺.
 10

Reference Example 14



To a solution of diisopropylamine (2.66 mL, 19.0 mmol, 6 equivalents)
 15 in THF (33 mL) at 0°C was carefully added *n*-butyllithium (7.60 mL, 19.0 mmol, 2.5 M in hexanes, 6 equivalents) via a syringe over 5 minutes. The resulting solution was allowed to stir for 20 min at 0°C, was cooled to -78°C, and was treated with a solution of the product of Reference Example 8 (3.00g, 3.16 mmol) in THF (25 mL) over 20 min (the reaction mixture
 20 thickened once approximately half the solution was added). The resulting slurry was allowed to warm to -10°C (ice/acetone) and stirred for 2 h (the reaction mixture became thinner, but not homogenous). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), and warmed to 25°C. The resulting solution was diluted with ethyl acetate (100 mL), and the

WO 03/024986

PCT/US02/29314

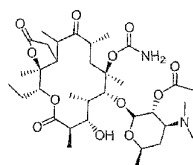
SYN-1039

organic layer was washed with saturated aqueous NH_4Cl (2 x 50 mL), and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with methanol (40 mL) and was treated with 10% aqueous HCl. After 36 h, the pH of the reaction mixture was adjusted to ~8 with concentrated NH_4OH . The resulting solution was washed with ethyl acetate (3 x 100 mL), the organic layers were combined, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a brown oil. Purification by flash chromatography (0-5% MeOH/EtOAc) afforded the title compound (1.04g, 44%) as a brownish foam. MS 747 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

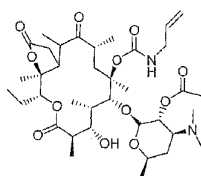
10

Reference Example 15

15



The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 14, except that the product of Reference Example 10 was used in place of the product of Reference Example 8. MS 685 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

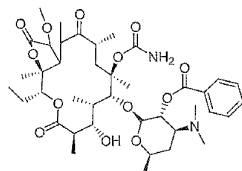
Reference Example 16

WO 03/024986

PCT/US02/29314

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 14, except that the product of Reference Example 12 was used in place of the product of Reference Example 8. MS 725 (M + H)⁺.

5

Reference Example 17

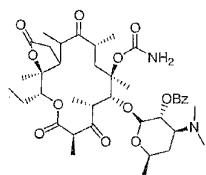
To a solution of diisopropylamine (1.22 mL, 8.71 mmol, 6 equivalents) in THF (15 mL) at 0°C was carefully added *n*-butyllithium (3.5 mL, 8.7 mmol, 2.5 M in hexanes, 6 equivalents) via syringe over 5 minutes. The resulting solution was stirred for 20 min at 0°C, was cooled to -78°C, and was treated with a solution of the product of Reference Example 13 (1.42 g, 1.45 mmol) in THF over 20 min (the reaction mixture thickened once approximately half of the solution was added). The resulting slurry was allowed to warm to -10°C (ice/acetone) and stirred for 2 h (the reaction mixture became thinner, but not homogenous). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), and allowed to warm to 25°C. The resulting solution was diluted with ethyl acetate (100 mL), and the organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl (2 x 50 mL), and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with methanol (40 mL) and was treated with 10% aqueous HCl. After 12 h, the pH of the reaction mixture was adjusted to ~8 with concentrated NH₄OH. The resulting solution was washed with ethyl acetate (3 x 100 mL), the organic layers were combined, and dried over MgSO₄. The solution was filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a brown oil. Purification by flash chromatography (0-5% MeOH/CH₂Cl₂)

WO 03/024986

PCT/US02/29314

containing 0.5% NH_4OH) afforded the title compound (0.800 g, 71%) as a brownish foam. MS 777 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Reference Example 18



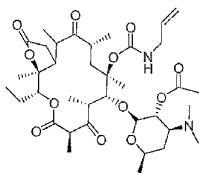
5

A solution of the product of Reference Example 14 (1.00g, 1.33 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0°C was treated with EDCI (1.03g, 5.35 mmol, 4.0 equivalents) and DMSO (0.73 mL, 9.37 mmol, 7.0 equivalents). After 5 min, the resulting suspension was treated with a solution of pyridinium trifluoroacetate (1.03g, 5.35 mmol, 4.0 equivalents) in CH_2Cl_2 (10 mL) over 30 min via dropping funnel. The resulting homogeneous solution was allowed to warm to 25°C, stirred for 2 h, diluted with water (2 mL) and stirred an additional 15 min. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (30 mL), washed with brine (2 X 25 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (EtOAc) afforded the title compound (0.521 g, 53%) as a white solid. MS 745 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10

Reference Example 19

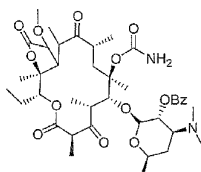
20



WO 03/024986

PCT/US02/29314

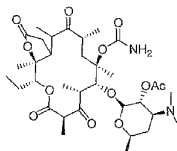
The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 18 except that the product of Reference Example 16 was used in place of the product of Reference Example 14. MS 723 (M + H)⁺.

Reference Example 20

5

A solution of the product of Reference Example 17 (0.80g, 1.03 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C was treated with EDCI (0.96 g, 5.35 mmol, 5.0 equivalents) and DMSO (0.71 mL, 10.4 mmol, 10 equivalents). After 5 min, the resulting suspension was treated with a solution of pyridinium trifluoroacetate (0.99 g, 5.17 mmol, 5.0 equivalents) in CH₂Cl₂ (10 mL) over 30 min via dropping funnel. The resulting homogeneous solution was allowed to warm to 25°C, stirred for 2 h, diluted with water (2 mL) and stirred an additional 15 min. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (30 mL), washed with brine (2 X 25 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (EtOAc) afforded the title compound (0.35 g, 44%) as a light brown solid. MS 775 (M + H)⁺.

15

Reference Example 21

20

WO 03/024986

PCT/US02/29314

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 20 except that the product of Reference Example 15 was used in place of the product of Reference Example 17. MS 683 (M + H)⁺.

5

Reference Example 22**1-(2-Pyrimidinyl)-1H-imidazole-4-carboxaldehyde**

Sodium hydride (60% in oil, 1.44 g, 36.00 mmol) was added to a 0 °C solution of 1H-imidazole-4-carboxaldehyde (4.40 g, 36.03 mmol) in DMF (16 mL). After stirring for 20 min at 0 °C, the mixture was allowed to warm to RT and a solution of 2-chloropyrimidine (4.12 g, 35.97 mmol) in DMF (8 mL) was added. The resulting mixture was heated to 100 °C for 18 h. The solvent was evaporated, the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated to provide 6.20 g (86%) of the title compound. MS 175 (M + H)⁺.

15

Reference Example 23**3-(2-Pyridinyl)benzaldehyde**

2M aq. Na₂CO₃ (5 mL) and a solution of 3-formylphenylboronic acid (1.14 g, 7.60 mmol) in methanol (5 mL) were added to a solution of 2-bromopyridine (1.00 g, 6.33 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.22 g, 0.19 mmol) in toluene (10 mL) and the mixture was heated to reflux for 18 h. The cooled reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 4:1 hexane/ethyl acetate) yielded 1.03 g (89%) of the title compound. MS 184 (M + H)⁺.

20

25

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Reference Example 24**3-(2-Pyrimidinyl)benzaldehyde**

5 A mixture of Na₂CO₃ (4.74 g, 44.72 mmol) and 3-formylphenylboronic acid (3.40 g, 22.67 mmol) in water (15 mL) were added to a solution of 2-bromopyrimidine (3.00 g, 18.87 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.72 g, 0.62 mmol) in DME (30 mL) and the mixture was heated to reflux for 24 h. The cooled reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, 10 dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 1:1 hexane/ethyl acetate) yielded 2.20 g (63%) of the title compound. MS 185 (M + H)⁺.

Reference Example 25**4-(5-Pyrimidinyl)benzaldehyde**

15 1M aq. Na₂CO₃ (20 mL) and ethanol (10 mL) were added to a solution of 5-chloropyrimidine hydrochloride (3.03 g, 20.06 mmol, prepared as described in WO 9821188), 4-formylphenylboronic acid (3.90 g, 26.01 mmol) and [1,4-bis(diphenylphosphino)butane]palladium(II) dichloride (0.60 g, 0.99 20 mmol) in toluene (40 mL) and the mixture was heated to reflux for 18 h. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 4:1 hexane/ethyl acetate) yielded 1.80 g (42%) of the 25 title compound. MS 185 (M + H)⁺.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Reference Example 26**2-Fluoro-4-(2-pyrimidinyl)benzaldehyde***Step A:*

- 5 Dimethyl sulfoxide (70 mL) and 4-bromo-2-fluorobenzaldehyde (2.44 g, 12.02 mmol) were added to a mixture of potassium acetate (3.54 g, 36.07 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.36 g, 13.23 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (294 mg, 0.36 mmol). The mixture was heated to 80 °C for 18 h. The cooled reaction mixture was
- 10 diluted with benzene, washed with water, dried (MgSO₄), and concentrated. The material was used in the next step without further purification.

Step B:

- The title compound was prepared by a procedure analogous to
- 15 Reference Example 24 by substituting the product of step A for the 3-formylphenylboronic acid of Reference Example 24. MS 203 (M + H)⁺.

Reference Example 27**(E)-3-[4-(3-Pyridinyl)phenyl]-2-propenal**

- 20 2M aq. Na₂CO₃ (1 mL) and a solution of 3-pyridinylboronic acid (148 mg, 1.20 mmol) in methanol (1 mL) were added to a solution of 4-bromocinnamaldehyde (211 mg, 1.00 mmol, prepared as described in *Tetrahedron* **1998**, 54, 10761) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
- 25 (35 mg, 0.030 mmol) in toluene (2 mL) and the mixture was heated to reflux for 36 h. The cooled reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 1:1 hexane/ethyl acetate) yielded the title compound. MS 210 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Reference Example 28**(E)-3-(6-Quinoxaliny)-2-propenal**

A mixture of 6-quinoxalinecarboxaldehyde (0.62 g, 3.92 mmol,
5 prepared as described in *Photochem. Photobiol.* **1991**, 54, 7), (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphonium bromide (2.50 g, 5.82 mmol), and TDA-1 (1.20 mL, 3.75 mmol) in dichloromethane (20 mL) and sat. aq. K₂CO₃ (20 mL) was heated to reflux for 4 h. The layers were separated and the aqueous
10 layer was extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. THF (10 mL) and 10% HCl (10 mL) were added and the mixture was stirred for 1 h at rt. The mixture was cooled to 0 °C, the precipitated solids were removed by filtration, washed with water and dried in
15 vacuo to give 0.47 g (65%) of the title compound as a tan solid. MS 185 (M + H)⁺.

Reference Example 29**(E)-3-(6-Quinoliny)-2-propenal**

A mixture of 6-quinolinecarboxaldehyde (1.58 g, 10.05 mmol, prepared
20 as described in US 5,559,256), (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphonium bromide (6.45 g, 15.02 mmol), and TDA-1 (3.20 mL, 10.00 mmol) in dichloromethane (50 mL) and sat. aq. K₂CO₃ (50 mL) was heated to reflux for 5 h. The layers were separated and the aqueous
25 layer was extracted with dichloromethane (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. THF (25 mL) and 10% HCl (25 mL) were added and the mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C, made basic with 10% NaOH, and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL).
30 The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. Chromatography (SiO₂, 1: 1

WO 03/024986

PCT/US02/29314

hexane/ethyl acetate + 0.2% triethylamine) provided a yellow solid that was partitioned between ethyl acetate (20 mL) and 10% HCl (15 mL). The aqueous layer was washed with ethyl acetate (2 x 20 mL) and then made basic with 10% NaOH. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water, and dried in vacuo to give 1.20 g (65%) of the title compound as a light yellow solid. MS 184 (M + H)⁺.

Reference Example 30**(E)-3-[4-(2-Pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal**

10

A mixture of 4-(2-pyrimidinyl)-benzaldehyde (1.83 g, 9.94 mmol, prepared as described in WO 9828264), (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphonium bromide (6.45 g, 15.02 mmol), and TDA-1 (3.20 mL, 10.00 mmol) in dichloromethane (50 mL) and sat. aq. K₂CO₃ (50 mL) was heated to reflux for 20 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. THF (25 mL) and 10% HCl (25 mL) were added and the mixture was stirred for 1 h at rt. The mixture was cooled to 0 °C, the precipitated solids were removed by filtration, washed with water and air-dried. Recrystallization from 2-propanol provided 1.20 g (57%) of the title compound as a light yellow solid. MS 211 (M + H)⁺.

15

20

Reference Example 31**(E)-3-[4-(2-Pyridinyl)phenyl]-2-propenal**

25

A mixture of 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde (1.76 g, 9.58 mmol), (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphonium bromide (6.45 g, 15.02 mmol), and TDA-1 (Tris(3,6-dioxahexyl)amine, 3.20 mL, 10.00 mmol) in dichloromethane (50 mL) and sat. aq. K₂CO₃ (50 mL) was heated to reflux for 20 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. THF (25 mL) and 10% HCl (25 mL) were added and the mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C, made basic with 10% NaOH, and extracted with
5 ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 3:1 hexane/ethyl acetate) provided 1.69 g (89%) of the title compound as a yellow solid. MS 210 (M + H)⁺.

10

Reference Example 32**(E)-3-[4-(4-Pyridinyl)phenyl]-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 4-(4-pyridinyl)-benzaldehyde (prepared
15 as described in WO 9828264) for the 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 210 (M + H)⁺.

Reference Example 33**(E)-3-[4-(5-Pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal**

20

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 4-(5-pyrimidinyl)-benzaldehyde (prepared as described in Reference Example 25) for the 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 211 (M + H)⁺.

25

Reference Example 34**(E)-3-(2-Phenylpyridin-5-yl)-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to
30 Reference Example 31 by substituting 2-phenyl-5-pyridinecarboxaldehyde

WO 03/024986

PCT/US02/29314

(prepared as described in *J. Med Chem.* **1998**, *41*, 2390) for 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 210 (M + H)⁺.

Reference Example 35

5 **(E)-3-(4-Quinoliny)-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 4-quinolinecarboxaldehyde for the 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 184 (M + H)⁺.

10

Reference Example 36

(E)-3-[3-(2-Pyridinyl)phenyl]-2-propenal

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 3-(2-pyridinyl)benzaldehyde (prepared as described in Reference Example 23) for the 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 210 (M + H)⁺.

15

Reference Example 37

20 **(E)-3-[3-(2-Pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 3-(2-pyrimidinyl)benzaldehyde (prepared as described in Reference Example 23) for the 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 211 (M + H)⁺.

25

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Reference Example 38**(E)-3-(7-Quinoliny)-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to
5 Reference Example 31 by substituting 7-quinolinecarboxaldehyde (prepared
as described in *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3308) for the 4-(2-pyridinyl)-
benzaldehyde of Reference Example 31. MS 184 (M + H)⁺.

Reference Example 39**(E)-3-[4-(4-Pyrimidinyl)phenyl]-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to
Reference Example 31 by substituting 4-(4-pyrimidinyl)benzaldehyde
(prepared as described in Reference Example 24) for the 4-(2-pyridinyl)-
15 benzaldehyde of Reference Example 31. MS 211 (M + H)⁺.

Reference Example 40**(E)-3-[1-(2-Pyrimidinyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to
20 Reference Example 31 by substituting 1-(2-pyrimidinyl)-1H-imidazole-4-
carboxaldehyde (prepared as described in Reference Example 21) for 4-(2-
pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 201 (M + H)⁺.

Reference Example 41**(E)-3-[5-(2-Pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenal****Step A: 3-Bromo-5-(2-pyridinyl)-pyridine**

A solution of 3,5-dibromopyridine (2.5g, 10.5 mmol), PPh₃ (210 mg, 0.8
mmol) in degassed THF (2 mL) was treated with Pd₂(dba)₃
30 (Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), 91.5 mg, 0.1 mmol) at 25 °C

WO 03/024986

PCT/US02/29314

under N₂. A solution of 2-pyridinyl zinc chloride (21 mL, 0.5 M in THF, Aldrich) in THF was added and the resulting solution was warmed to reflux for 16 h. The solution was allowed to cool to room temperature, diluted with EtOAc (200 mL), washed with water (2 x 100 mL), dried (MgSO₄), filtered and
5 was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (EtOAc) afforded the title compound as a white solid. MS 236 (M + H)⁺.

Step B: 1-(Tributylstannyl)-3,3-diethoxyprop-1-ene

1-(Tributylstannyl)-3,3-diethoxyprop-1-ene was prepared as described
10 in *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1, 187. CuCN (3.22 g, 36 mmol) in tetrahydrofuran at – 78 °C was treated with *n*-butyllithium (28.8 mL, 72 mmol) via a syringe under N₂. After addition was complete the reaction mixture was allowed to warm until it became homogeneous and the resulting solution was recooled to – 78 °C. The reaction mixture was treated with tributyltin hydride
15 (19.5 mL, 72 mmol) and was allowed to stir for 15 min. at – 78 °C. The pale yellow solution was treated with diethyl propyne acetal (5g, 5.3 mmol) via a syringe and the reaction mixture was allowed to stir for 3 h at – 78 °C. The reaction was quenched by the addition of 9:1 satd. aqueous NH₄Cl : NH₄OH (15 mL) and was allowed to warm to 25 °C. The resulting mixture was
20 diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with 9:1 satd. aqueous NH₄Cl : NH₄OH (2 x 100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (0 – 5% EtOAc/hexanes) afforded the title compound (5.2g, 46%) as a pale yellow oil. MS 346 (M + H)⁺.

25 Step C: (E)-3-[5-(2-Pyridinyl)-pyridin-3-yl]-2-propenal

A mixture of Pd₂(dba)₃ (36 mg, 0.04 mmol) and PPh₃ (triphenylphosphine) in DMF (degassed, 2.0 mL) was allowed to stir for 5 min. at 25 °C. 1,1'-Diethyl 3-(tributyltin)-propenylacetal (0.44 g, 1.27 mmol) and 3-bromo-5-(2-pyridinyl)-pyridine (100 mg, 0.42 mmol) were added and the
30 resulting mixture was warmed to 80 °C. After 18 h, the reaction mixture was allowed to cool to 25 °C, diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with

WO 03/024986

PCT/US02/29314

brine (1 x 50 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 2N aqueous HCl (2.0 mL) and allowed to stir for 30 min. The reaction mixture was neutralized by the addition of sodium bicarbonate until the pH ~7, diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with brine (1 x 50 mL), and concentrated
5 *in vacuo*. Purification by flash chromatography (0 – 50% EtOAc/hexanes) afforded the title compound (10 mg) as a white solid. MS 211 (M + H)⁺.

Reference Example 42**3-(3-Pyridinyl)-2-propynal**

10

Step A: 3-(3-Pyridinyl)-2-propynol

A solution of 3-bromopyridine (2.0 g, 12.6 mmol), propargyl alcohol (1.1 mL, 19 mmol), diisopropylethylamine (3.2 mL, 23 mmol), copper iodide (133 mg, 0.7 mmol) and tri-(*t*-butyl)phosphine (286 mg, 1.4 mmol) in
15 degassed THF (10 mL) was treated with Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (181 mg, 0.7 mmol) at 25 °C under N₂. After 18h, the reaction mixture was filtered through celite, washed with ethyl acetate (2 x 100 mL), and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (EtOAc) afforded the title compound (1.33 g, 80%) as a yellow oil. MS 134 (M + H)⁺.

20

Step B: 3-(3-Pyridinyl)-2-propynal

A solution of 3-(3-pyridinyl)-2-propynol (500 mg, 3.75 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was treated with activated manganous dioxide (3.3g, 34.5 mmol) at 25 °C. After 12h, the reaction mixture was filtered through celite, washed with
25 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography afforded the title compound (100 mg, 20%) as yellow brown oil. MS 133 (M + H)⁺.

30

Reference Example 43**3-Bromo-5-(2-pyrimidinyl)pyridine****Step A: 3-Bromo-5-cyanopyridine**

- 5 5-Bromo-3-pyridinylcarboxamide (10 g, 49.7 mmol) in phosphorus oxychloride (25 mL) was warmed to reflux for 18 h, allowed to cool to 25 °C, concentrated *in vacuo* and carefully treated with satd. aqueous sodium bicarbonate (~500 mL) until neutralized. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (200 mL), stirred for 4h, and the layers were separated. The
- 10 aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), and the organic layers were combined and dried (MgSO₄). The resulting solution was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (6.35g, 70%) as a white solid. MS 184 (M + H)⁺.

Step B: 3-Amidino-5-bromopyridine

- 15 Gaseous HCl was bubbled into absolute ethanol (500 mL) at 0 °C until saturated (~2h). To the resulting solution was added the product of step A (5.0 g, 27.5 mmol), and the mixture allowed to warm to 25 °C. After 48h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, washed with Et₂O (2 x 100 mL),
- 20 and diluted with a methanolic solution of ammonia (100 mL, 7M in methanol, Aldrich). After 1h, the reaction mixture was warmed to reflux for 12h, allowed to cool to 25 °C, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (4.82 g) as a white solid. The solid was used without any further purification. MS 201 (M + H)⁺

25

Step C: 3-Bromo-5-(2-pyrimidinyl)pyridine

- A mixture of the product of Step B (4.86g, 20.5 mmol) and 1,1,3,3-tetramethoxypropane (6.59 mL, 40 mmol) in DMF (25 mL) was warmed to 90 °C under N₂. After 18 h, the reaction mixture was allowed to cool to 25 °C,
- 30 concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography

WO 03/024986

PCT/US02/29314

(EtOAc) afforded the title compound (1.05g, 22%) as a white solid. MS 237 (M + H)⁺

Reference Example 44**5 (E)-3-(4-Isoquinolinyl)-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 4-isoquinolinecarboxaldehyde for 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 184 (M + H)⁺.

10

Reference Example 45**(E)-3-[(2-Fluoro-4-pyrimidin-2-yl)phenyl]-2-propenal****Step A:**

Dimethyl sulfoxide (70 mL) and 4-bromo-2-fluorobenzaldehyde (2.44 g, 12.02 mmol) were added to a mixture of potassium acetate (3.54 g, 36.07 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.36 g, 13.23 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (294 mg, 0.36 mmol). The mixture was heated to 80 °C for 18 h. The cooled reaction mixture was diluted with benzene, washed with water, dried (MgSO₄), and concentrated. The material was used in the next step without further purification.

Step B:

A mixture of the product of Step A (3.0 g, 12.02 mmol) and Na₂CO₃ (2.54 g, 24.04 mmol) in water (12 mL) were added to a solution of 5-bromopyrimidine (3.00 g, 18.87 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.72 g, 0.62 mmol) in DME (30 mL) and the mixture was heated to reflux for 24 h. The cooled reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), and concentrated. Purification by chromatography (SiO₂, 1:1 hexane/ethyl acetate) yielded 1.52 g (63%) of 2-fluoro-4-(pyrimidin-2-yl)benzaldehyde. MS 203 (M + H)⁺.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

Step C:

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 30 by substituting 2-fluoro-4-(pyrimidin-2-yl)benzaldehyde for the 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example

5 30. MS 229 (M + H)⁺.

Reference Example 46**(E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenal**

10 *Step A: 1-(2-pyrazinyl)-1H-imidazole-4-carboxaldehyde*

Sodium hydride (60% in oil, 720 mg, 18.0 mmol) was added to a 0 °C solution of 1H-imidazole-4-carboxaldehyde (2.20 g, 18.0 mmol) in DMF (8 mL). After stirring for 20 min at 0 °C, the mixture was allowed to warm to RT and a solution of 2-chloropyrazine (2.06 g, 17.9 mmol) in DMF (4 mL) was

15 added. The resulting mixture was heated to 100 °C for 18 h. The solvent was evaporated, the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated to provide 3.10 g (86%) of the title compound. MS 175 (M + H)⁺

20 *Step B: (E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenal*

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 1-(2-pyrazinyl)-1H-imidazole-4-carboxaldehyde for 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 201 (M + H)⁺.

25

Reference Example 47**(E)-3-(4-(1,3,4-triazol-1-yl)phenyl)-2-propenal**

The title compound was prepared by a procedure analogous to Reference Example 31 by substituting 4-(1,3,4-triazol-1-yl)benzaldehyde (prepared as described in WO9526360) for 4-(2-pyridinyl)-benzaldehyde of Reference Example 31. MS 200 (M + H)⁺.

30

WO 03/024986

PCT/US02/29314

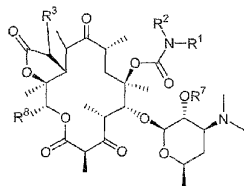
The invention has been described in detail with particular reference to the above embodiments thereof. The above embodiments and examples are given to illustrate the scope and spirit of the present invention. These embodiments and examples will make apparent, to those skilled in the art, other embodiments and examples. These other embodiments and examples are within the contemplation of the present invention. It will be understood that variations and modifications can be effected within the spirit and scope of the invention; therefore, the instant invention should be limited only by the appended claims.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

We claim:

1. A compound of Formula 1



Formula 1

wherein

- R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 -alkyl, optionally substituted $-CH_2-C_{2-8}$ alkenyl, and optionally substituted $-CH_2-C_{2-8}$ alkynyl, wherein the substituents are selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, substituted aryl, substituted heteroaryl, hydroxy, and C_{1-8} alkoxy;
- R^3 is selected from hydrogen, OR^4 , SR^4 , and NR^5R^6 , wherein R^4 , R^5 , and R^6 are independently selected from the group consisting of C_{1-8} alkyl, C_{3-8} alkenyl, and C_{3-8} alkynyl, said C_{1-8} alkyl, C_{3-8} alkenyl, and C_{3-8} alkynyl being optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, hydroxy, and C_{1-8} alkoxy;
- R^7 is hydrogen or a hydroxy protecting group; and
- R^8 is selected from hydrogen, alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, aryl(C_1 - C_{10})alkyl, aryl(C_2 - C_{10})alkenyl, aryl(C_2 -

WO 03/024986

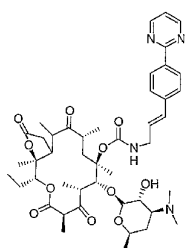
PCT/US02/29314

- C₁₀)alkynyl, heterocyclo(C₁-C₁₀)alkyl, heterocyclo(C₂-C₁₀)alkenyl, and
 heterocyclo(C₂-C₁₀)alkynyl, C₃-C₆-cycloalkyl, C₅-C₈-cycloalkenyl,
 alkoxyalkyl containing 1-6 carbon atoms in each alkyl or alkoxy group,
 and alkylthioalkyl containing 1-6 carbon atoms in each alkyl or thioalkyl
 5 group;
- or an optical isomer, enantiomer, diastereomer, racemate or racemic mixture
 thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, esters or pro-drugs thereof.
- 10 2. The compound of Claim 1 wherein R¹ and R² are independently selected
 from hydrogen, substituted C₁₋₈-alkyl, optionally substituted -CH₂-C₂₋₈alkenyl,
 and substituted -CH₂-C₂₋₈alkynyl, wherein the substituents are selected from
 aryl, substituted aryl, heteroaryl, and substituted heteroaryl.
- 15 3. The compound of Claim 2 wherein R³ is hydrogen or OR⁴.
4. The compound of Claim 2 wherein R⁷ is hydrogen.
5. The compound of Claim 2 wherein R⁸ is ethyl.
- 20 6. The compound of Claim 3, 4, or 5 wherein R¹ and R² are independently
 selected from hydrogen and substituted -CH₂-C₂₋₈alkenyl, wherein the
 substituents are substituted aryl or substituted heteroaryl.
- 25 7. The compound of Claim 1 wherein R¹ and R² are independently selected
 from hydrogen, substituted C₁₋₈alkyl, optionally substituted -CH₂-C₂₋₈alkenyl,
 and substituted -CH₂-C₂₋₈alkynyl, wherein the substituents are selected from
 aryl, substituted aryl, heteroaryl, and substituted heteroaryl;
 R³ is hydrogen or OR⁴; and
- 30 R⁷ is hydrogen.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

8. The compound of Claim 7 wherein R^4 is C_{1-8} alkyl.
9. The compound of Claim 8 wherein R^2 is hydrogen.
- 5 10. The compound of Claim 9 wherein R^8 is ethyl.
11. The compound of Claim 10 wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, (E)-3-[4-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl, (E)-3-[1-(2-pyrazinyl)-imidazol-4-yl]-2-propenyl, (E)-3-(4-isoquinolyl)-2-propenyl, (E)-
- 10 3-[1-(2-pyrimidinyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-2-propenyl, and (E)-3-[3-(2-pyrimidinyl)phenyl]-2-propenyl.
12. The compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has the structure

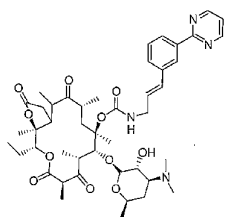


15

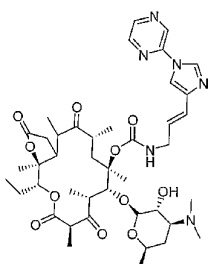
WO 03/024986

PCT/US02/29314

13. The compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
which has the structure



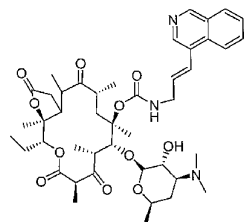
5 14. The compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
which has the structure



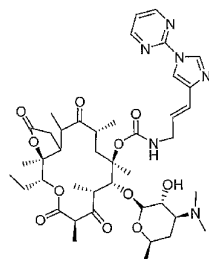
15. The compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
10 which has the structure

WO 03/024986

PCT/US02/29314



16. The compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has the structure



5

17. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 10 18. A method of treating a subject having a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of the compound of Formula I as defined in Claim 1.

WO 03/024986

PCT/US02/29314

19. A method of preventing a subject from suffering from a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to the subject a prophylactically effective amount of the compound of Formula 1 as defined in Claim 1.
- 5 20. The method of Claim 18 or 19 wherein said condition is selected from community-acquired pneumonia, upper and lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, meningitis, hospital-acquired lung infections, and bone and joint infections.
- 10 21. The method of Claim 18 or 19 wherein said bacterium is selected from *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Moraxella catarrhalis* and *H. influenzae*.
- 15 22. The method of Claim 18 or 19 wherein said bacterium is a Gram-positive coccus.
23. The method of Claim 22 wherein said Gram-positive coccus is antibiotic-resistant.
- 20 24. The method of Claim 23 wherein said Gram-positive coccus is erythromycin-resistant.
- 25 25. A process for making a pharmaceutical composition comprising mixing any of the compounds according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC1/US 02/29314
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H17/08 A61K31/70 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 75156 A (ABBOTT LAB) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application the whole document ---	1, 17-19, 25
A	EP 1 114 826 A (PFIZER PROD INC) 11 July 2001 (2001-07-11) the whole document, in particular claim 1: page 21, formula 2; page 22, lines 46, 52 and 53; page 23, line 32 ---	1, 17-19, 25
P, A	WO 02 50092 A (GLAXO GROUP LTD ; ANDREOTTI DANIELE (IT); BIONDI STEFANO (IT); LOCI) 27 June 2002 (2002-06-27) the whole document, in particular: page 42, lines 5-6 --- -/-	1, 17-19, 25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2002		Date of mailing of the international search report 06/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Paternlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/29314
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 16380 A (WYSS PIERRE CHARLES ; ANGEHRN PETER (CH); HUNZIKER DANIEL (CH); BAS) 28 February 2002 (2002-02-28) the whole document, in particular: page 1, lines 7-16; page 9, Table -----	1, 17-19, 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		national application No. PCT/US 02/29314
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 18-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div style="text-align: left;">Remark on Protest</div><div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</div></div>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No.
PCT/US 02/29314

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0075156	A	14-12-2000	EP	1181300 A1	27-02-2002
			WO	0075156 A1	14-12-2000
EP 1114826	A	11-07-2001	BR	0006301 A	27-11-2001
			EP	1114826 A2	11-07-2001
			JP	2001213895 A	07-08-2001
WO 0250092	A	27-06-2002	AU	2229602 A	01-07-2002
			WO	0250092 A1	27-06-2002
WO 0216380	A	28-02-2002	AU	8210501 A	04-03-2002
			WO	0216380 A1	28-02-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヘニングガー, トツド・シー

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 2 9 ハイブリッジ・チャーチストリート 4 2

(72)発明者 ミシーラグ, マーク・ジエイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 6 ブランチバーグ・セネカトレイル 8

(72)発明者 ガイアデーソン, デオディアルシング

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 0 3 6 リンデン・ドナコート 1 1 1 8

Fターム(参考) 4C057 BB02 DD01 KK13

4C086 AA01 AA03 EA13 NA14 ZB35