

(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2006-505505

(P2006-505505A)

(43) 公表日 平成18年2月16日(2006.2.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 491/056 (2006.01)	C O 7 D 491/056	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	4 C O 8 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 8 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-516690 (P2004-516690)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月25日 (2003. 6. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月22日 (2005. 2. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/006754
 (87) 国際公開番号 W02004/002490
 (87) 国際公開日 平成16年1月8日 (2004. 1. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/391, 710
 (32) 優先日 平成14年6月26日 (2002. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

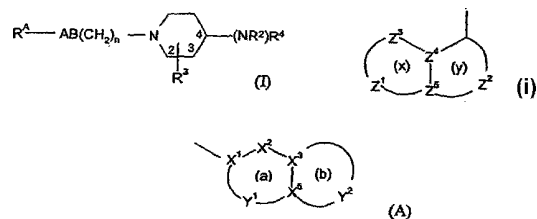
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

哺乳類、特にヒトにおける細菌感染症の治療方法に有用なピペリジン誘導体およびその医薬上許容される誘導体である。

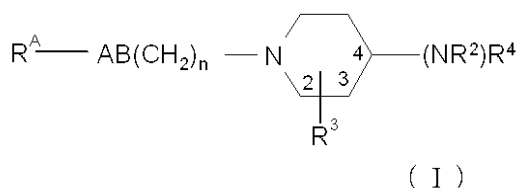


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体：

【化 1】

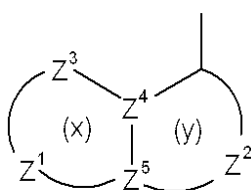


10

[式中：

R^A は、置換されていてもよい以下の構造の二環式炭素環または複素環系であって各環において 0 - 3 のヘテロ原子を含む：

【化 2】



20

ここで：

環 (x) および (y) の少なくとも 1 つは芳香族；

Z^4 および Z^5 の一方は C または N、他方は C；

Z^3 は、N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^1 または CR^1R^{1a} ；

Z^1 および Z^2 は独立に 2 または 3 原子リンカー基であって、その各原子は独立に以下から選択される：N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^1 および CR^1R^{1a} ；

各環は独立に 0 - 3 の基 R^1 および / または R^{1a} で置換されている；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の 1 つは N、1 つは CR^{1a} そして残りは CH、または、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の 1 つは CR^{1a} そして残りは CH；

30

R^1 および R^{1a} は独立に、水素；ヒドロキシ； (C_{1-6}) アルコキシ、これは以下によって置換されていてもよい： (C_{1-6}) アルコキシ、アミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノ、これらはいずれも以下の 1 または 2 によって N - 置換されていてもよい： (C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニルオキシ； (C_{1-6}) アルコキシ - 置換 (C_{1-6}) アルキル；ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル；ハロゲン； (C_{1-6}) アルキル； (C_{1-6}) アルキルチオ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；シアノ；カルボキシ；ニトロ；アジド；アシル；アシルオキシ；アシルチオ； (C_{1-6}) アルキルスルホニル； (C_{1-6}) アルキルスルホキシド；アリールスルホニル；アリールスルホキシドまたはアミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノ基、これらは 1 または 2 の (C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基によって N - 置換されていてもよい、あるいは Z^3 および隣接する原子が CR^1 および CR^{1a} の場合、 R^1 および R^{1a} はともに (C_{1-2}) アルキレンジオキシを表してもよい；

40

ただし同一炭素原子上の R^1 および R^{1a} は両方がヒドロキシまたはアミノによって置換されていることはない；

ただし、

(i) R^A が置換されていてもよいキノリン - 4 - イルである場合：

それは 6 - 位で置換されていないか；または、

50

それは 2 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 位で少なくとも 1 つのヒドロキシ (C₁ - 6) アルキル、シアノまたはカルボキシ基によって置換されているか；または、

それは少なくとも 1 つのトリフルオロメトキシ基によって置換されているか；または、
R¹ および R^{1a} はともに (C₁ - 2) アルキレンジオキシを表す；

(i i) R^A が置換されていてもよいキナゾリン - 4 - イル、シノリン - 4 - イル、1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル、1, 7 - ナフチリジン - 4 - イルまたは 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イルの場合；

それは 2 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 位において少なくとも 1 つのヒドロキシ (C₁ - 6) アルキル、シアノまたはカルボキシ基によって置換されている；または、

それは少なくとも 1 つのトリフルオロメトキシ基によって置換されている；または、
R¹ および R^{1a} はともに (C₁ - 2) アルキレンジオキシを表す；

R² は水素、または以下から選択される 1 ~ 3 の基によって置換されていてもよい (C₁ - 4) アルキルまたは (C₂ - 4) アルケニル；

1 または 2 の (C₁ - 4) アルキル基によって置換されていてもよいアミノ；カルボキシ；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル；(C₁ - 4) アルキルカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；アミノカルボニル、ここでアミノ基はヒドロキシ、(C₁ - 4) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 4) アルキル、アミノカルボニル (C₁ - 4) アルキル、(C₂ - 4) アルケニル、(C₁ - 4) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂ - 4) アルケニルスルホニル、(C₁ - 4) アルコキシカルボニル、(C₁ - 4) アルキルカルボニル、(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニルまたは (C₂ - 4) アルケニルカルボニルによって置換されていてもよい；シアノ；テトラゾリル；R¹⁰ によって置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；R¹⁰ によって置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル；ハロゲン；(C₁ - 4) アルキルチオ；トリフルオロメチル；以下によって置換されていてもよいヒドロキシ；(C₁ - 4) アルキル；(C₂ - 4) アルケニル；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル；(C₁ - 4) アルキルカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；オキソ；(C₁ - 4) アルキルスルホニル；(C₂ - 4) アルケニルスルホニルまたは (C₁ - 4) アミノスルホニル、ここでアミノ基は (C₁ - 4) アルキルまたは (C₂ - 4) アルケニルによつて置換されていてもよい；

R³ は水素；または、

R³ は 2 -、3 - または 4 - 位にあって、以下の基であり；

トリフルオロメチル；カルボキシ；(C₁ - 6) アルコキシカルボニル；(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル；アミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：ヒドロキシ、(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル、(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニルスルホニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニルまたは (C₂ - 6) アルケニルカルボニル、そしてこれらはさらに以下の基によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル (C₁ - 6) アルキルまたは (C₂ - 6) アルケニル；シアノ；R¹⁰ によって置換されていてもよいテトラゾリル；2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；R¹⁰ によって置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；または 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル；または、

(C₁ - 4) アルキルまたはエテニル、これは R³ について上に挙げた置換基のいずれかおよび / または 0 ~ 2 の独立に以下から選択される基 R¹² によって置換されていても

10

20

30

40

50

よい：

ハロゲン；(C₁ - 6) アルキルチオ；トリフルオロメチル；(C₁ - 6) アルコキシカルボニル；(C₁ - 6) アルキルカルボニル；(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 6) アルケニルカルボニル；以下によって置換されていてもよいヒドロキシ；(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルカルボニルまたはアミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニルまたは(C₂ - 6) アルケニルカルボニル；以下によってモノ - またはジ置換されていてもよいアミノ：(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルキルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニスルホニルまたはアミノカルボニル、ここでアミノ基は(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニルによって置換されていてもよい；アミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル、(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニルまたは(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、そしてこれらはさらに以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル；オキソ；(C₁ - 6) アルキルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニスルホニルまたは(C₁ - 6) アミノスルホニル、ここでアミノ基は(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニルによって置換されていてもよい；または、

R³ は 2 - 位にあってオキソである；または、

R³ は 3 - 位にあって、フッ素、以下から選択される基によって置換されていてもよいアミノ；ヒドロキシ、(C₁ - 6) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニスルホニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルおよび(C₂ - 6) アルケニル、ここで(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル部分は 2 までの基 R^{1 2} によって置換されていてもよい、あるいは R^{1 2} について上記したように置換されていてもよいヒドロキシ；

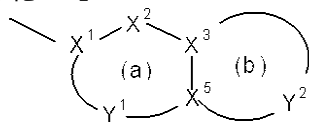
加えて R³ が置換基含有のヒドロキシまたはアミノおよび置換基含有のカルボキシでジ置換されている場合、これらは一緒になって、各々、環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい；

R⁴ は基 - U - R⁵、ここで、

U は C O、S O₂ および C H₂ から選択され、

R⁵ は各環において 4 までのヘテロ原子を含む置換されていてもよい二環式炭素環または複素環系 (A)：

【化 3】



(A)

ここで、

環 (a) および (b) のうち少なくとも 1 つは芳香族；

X¹ は芳香族環の一部である場合 C または N、あるいは非芳香族環の一部である場合 C R^{1 4}；

X² は芳香族または非芳香族環の一部である場合 N、N R^{1 3}、O、S (O)_x、C O

10

20

30

40

50

または CR^{14} あるいは非芳香族環の一部である場合付加的に $CR^{14}R^{15}$ であってもよい；

X^3 および X^5 は独立に N または C ；

Y^1 は 0 ～ 4 原子リンカー基であってその各原子は独立に以下から選択される：芳香族または非芳香族環の一部である場合 N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO および CR^{14} あるいは非芳香族環の一部である場合 $CR^{14}R^{15}$ であってもよい；

Y^2 は 2 ～ 6 原子リンカー基であって、 Y^2 の各原子は独立に以下から選択される：芳香族または非芳香族環の一部の場合 N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^{14} あるいは非芳香族環の一部である場合さらに $CR^{14}R^{15}$ であってもよい；

R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立に以下から選択される：H； (C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；ハロ (C_{1-4}) アルコキシ；ハロ (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルキル； (C_{2-4}) アルケニル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル； (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル；メルカプト (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ； R^3 における対応する置換基で置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル； (C_{1-4}) アルキルスルホニル； (C_{2-4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル、ここでアミノ基は (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニル；アリール；アリール (C_{1-4}) アルキル；アリール (C_{1-4}) アルコキシによってモノ-またはジ-置換されていてよい、あるいは、

R^{14} および R^{15} はともにオキソを表してもよい；

各 R^{13} は独立に、H；トリフルオロメチル；以下によって置換されていてもよい (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチル； (C_{2-4}) アルケニル；アリール；アリール (C_{1-4}) アルキル；アリールカルボニル；ヘテロアリールカルボニル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル；ホルミル； (C_{1-6}) アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい： (C_{1-4}) アルコキシカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルカルボニル； (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニル、これらはさらに (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルによって置換されていてもよい；

各 x は独立に 0、1 または 2、

n は 0 および AB は $NR^{11}CO$ 、 $CO-CR^8R^9$ 、 CR^6R^7-CO 、 $NHR^{11}SO_2$ 、 $CR^6R^7-SO_2$ または $CR^6R^7-CR^8R^9$ 、ただし、 R^8 および R^9 は置換されていてもよいヒドロキシまたはアミノではなく、 R^6 および R^8 は結合を表さない；

あるいは n は 1 および AB は $NR^{11}CO$ 、 $CO-CR^8R^9$ 、 CR^6R^7-CO 、 $NR^{11}SO_2$ 、 $CONR^{11}$ 、 $CR^6R^7-CR^8R^9$ 、 $O-CR^8R^9$ または $NR^{11}-CR^8R^9$ ；

ただし、 R^6 および R^7 、そして R^8 および R^9 はともに置換されていてもよいヒドロキシまたはアミノではない；

ここで：

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立に以下から選択される：H； (C_{1-6}) アルコキシ； (C_{1-6}) アルキルチオ；ハロ；トリフルオロメチル；アジド； (C_{1-6}) アルキル； (C_{2-6}) アルケニル； (C_{1-6}) アルコキシカルボニル； (C_{1-6}) アルキルカルボニル； (C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2-6}) アルケニルカルボニル； R^3 における対応する置換基について置換されていてもよいヒドロキシ、アミノまたはアミノカルボニル； (C_{1-6}) アルキルスルホニル； (C_{2-6}) アルケニルスルホニルまたは (C_{1-6}) アミノスルホニル、ここでアミノ基は (C_{1-6})

) アルキルまたは (C_{2-6}) アルケニルによって置換されていてもよい;

あるいは R^6 および R^8 はともに結合を表し、 R^7 および R^9 は上記の通り;

R^{10} は以下から選択される: (C_{1-4}) アルキル; (C_{2-4}) アルケニルおよびアリール、これらはいずれの上記の R^{12} によって置換されていてもよい; カルボキシ; アミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい: ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{2-6}) アルケニル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C_{2-6}) アルケニルスルホニル、(C_{1-6}) アルコキシカルボニル、(C_{1-6}) アルキルカルボニル、(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニルまたは(C_{2-6}) アルケニルカルボニル、そしてさらに(C_{1-6}) アルキルまたは(C_{2-6}) アルケニルによって置換されていてもよい; そして、

R^{11} は、水素; トリフルオロメチル; (C_{1-6}) アルキル; (C_{2-6}) アルケニル; (C_{1-6}) アルコキシカルボニル; (C_{1-6}) アルキルカルボニル; またはアミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい: (C_{1-6}) アルコキシカルボニル、(C_{1-6}) アルキルカルボニル、(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6}) アルケニルカルボニル、(C_{1-6}) アルキルまたは(C_{2-6}) アルケニル、そしてさらに(C_{1-6}) アルキルまたは(C_{2-6}) アルケニルによって置換されていてもよい;

あるいは R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の一方がカルボキシ基を含み、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含む場合、それらはともに環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい。

【請求項 2】

R^A が以下によって置換されていてもよい請求項 1 の化合物: イソキノリン 5 - イル、キノリン - 8 - イル、チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル、2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 8 - イル、キノキサリン - 5 - イル、イソキノリン 8 - イル、[1, 6] - ナフチリジン - 4 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 5 - イルまたは 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 8 - イル。

【請求項 3】

R^1 が H、メトキシ、メチル、シアノまたはハロゲンであり R^{1a} が H である、請求項 1 または 2 の化合物。

【請求項 4】

R^3 が水素; 置換されていてもよいヒドロキシ; 置換されていてもよいアミノ; ハロゲン; (C_{1-4}) アルコキシカルボニル; $CONH_2$; 1 - ヒドロキシアルキル; CH_2CO_2H ; CH_2CONH_2 ; $-CONHCH_2CONH_2$; 1, 2 - ジヒドロキシアルキル; CH_2CN ; 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル; または 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル (C_{1-4} アルキル) である、請求項 1 ~ 3 のいずれかの化合物。

【請求項 5】

n が 0 および A と B がともに CH_2 、A が $CHOH$ および B が CH_2 または A が NH および B が CO である、請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物。

【請求項 6】

- U - が $-CH_2-$ である請求項 1 ~ 5 のいずれかの化合物。

【請求項 7】

複素環 (A) がそのうちの少なくとも 1 つが N または NR^{13} である 2 - 4 のヘテロ原子を含む 8 - 11 の環原子を有し、 Y^2 が 2 - 3 のヘテロ原子を含み、その 1 つが S であり 1 - 2 が N であり、1 つの N が X^3 に結合しているか、あるいは複素環 (A) が置換されていてもよいベンゾおよびピリド環から選択される環 (a) 芳香族および環 (b) 非芳香族を有し、 Y^2 が O、S または NR^{13} から選択される X^5 に結合するヘテロ原子を含む 3 - 5 原子を有し、 R^{13} が水素以外であり、 $NHCO$ が N を介して X^3 に結合しているか、O が X^3 に結合している請求項 1 ~ 6 のいずれかの化合物。

【請求項 8】

R^5 が以下から選択される請求項 1 ~ 6 のいずれかの化合物:

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

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

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

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

2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル。

【請求項 9】

以下から選択される請求項 1 の化合物その医薬上許容される誘導体：

4 - (2 - { 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エチル) - キノリン - 6 - カルボニトリル

6 - ({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

6 - ({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

6 - ({ (3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

6 - ({ (3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

6 - ({ (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

6 - { [(1 - { (2 R / S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリンイル] エチル } - 4 - ピペリジンイル) アミノ] メチル } - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン

(1 R / S) - 2 - { 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジンイル } - 1 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリンイル] エタノール

{ 1 - [2 - (9 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミン

6 - { [(1 - { 2 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (メチルオキシ) - 8 - キノリンイル] エチル } - 4 - ピペリジンイル) アミノ] メチル } - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

6 - [({ 1 - [2 - (4 - キノリンイル) エチル] - 4 - ピペリジンイル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリル (異性体 E 2)

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリル (異性体 E 2)

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリ

10

20

30

40

50

ド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジン
イル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリル (E 1 異性体)

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリ
ド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイ
ル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリル (E 1 異性体) 。

【請求項 10】

哺乳類、特にヒトにおける細菌感染症の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 11】

哺乳類における細菌感染症の治療薬の製造における請求項 1 の化合物の使用。

10

【請求項 12】

哺乳類における細菌感染症の治療用の請求項 1 の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 14】

医薬として使用するための請求項 1 の化合物。

【請求項 15】

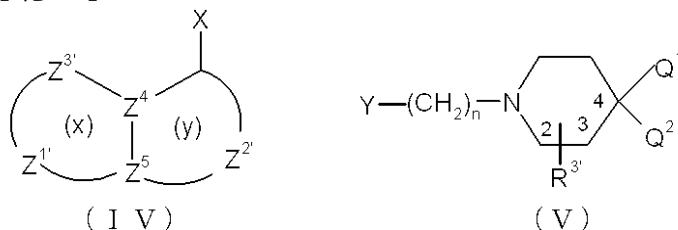
哺乳類における細菌感染症の治療用の請求項 1 の化合物。

【請求項 16】

20

請求項 1 の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体の調製方法であって、式 (I V) の化合物と式 (V) の化合物を反応させる工程：

【化 4】



30

[式中、

n は式 (I) において定義したとおり；

Z¹、Z²、Z³、R¹、および R³ は、式 (I) において定義した Z¹、Z²、Z³、R¹ および R³ またはそれらに変換可能な基；Z⁴ および Z⁵ は式 (I) において定義したとおり；

Q¹ は N R²、R⁴、またはそれらに変換可能な基、ここで R² および R⁴ は、式 (I) において定義した R² および R⁴ またはそれらに変換可能な基そして Q² は H または R³、あるいは Q¹ および Q² は保護されていてもよいオキソ基を形成する；

40

(i) X は A' - C O W、Y は H および n は 0；

(i i) X は C R⁶ = C R⁸ R⁹、Y は H および n は 0；

(i i i) X はオキシラン、Y は H および n は 0；

(i v) X は N = C = O および Y は H および n は 0；

(v) X および Y の一方は C O₂ R^y および他方は C H₂ C O₂ R^x；

(v i) X は C H R⁶ R⁷ および Y は C (= O) R⁹；

(v i i) X は C R⁷ = P R Z³ および Y は C (= O) R⁹ および n = 1；

(v i i i) X は C (= O) R⁷ および Y は C R⁹ = P R Z³ および n = 1；

(i x) Y は C O W および X は N H R^{1 1}、N C O または N R^{1 1}、C O W および n = 0 または 1、あるいは n = 1 の場合 X は C O W および Y は N H R^{1 1}、N C O または N R^{1 1}、C O W；

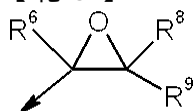
50

- (x) Xは NHR^{11} 、およびYは $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ および $n=1$ ；
 (xi) Xは NHR^{11} 、およびYは $\text{CR}^8\text{R}^9\text{W}$ および $n=1$ ；
 (xii) Xは NR^{11} 、 COCH_2W または NR^{11} 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{W}$ およびYはHおよび $n=0$ ；
 (xiii) Xは $\text{CR}^6\text{R}^7\text{SO}_2\text{W}$ およびYはHおよび $n=0$ ；
 (xiv) XはWまたはOHおよびYは CH_2OH および $n=1$ ；
 (xv) Xは NHR^{11} 、およびYは SO_2W またはXは NR^{11} 、 SO_2W およびYはH、および $n=0$ ；
 (xvi) XはWおよびYは CONHR^{11} ；
 (xvii) Xは $\text{CH}=\text{CH}_2$ およびYはHおよび $n=0$ ；

10

ここでWは脱離基、例えば、ハロ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはイミダゾールイル； R^x および R^y は、 (C_{1-6}) アルキル； R^z はアリールまたは (C_{1-6}) アルキル； A' および NR^{11} は式(I)において定義されているAおよび NR^{11} 、またはそれらに変換可能な基；およびオキシランは：

【化5】



ここで R^6 、 R^8 および R^9 は式(I)において定義したとおり]

その後所望により必要に応じて Q^1 および Q^2 を NR^2 、 R^4 に変換する工程；

20

A' 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および NR^{11} をA、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および NR^{11} に変換する工程；A-Bを別のA-Bに変換する工程、

R^1 、 R^2 、 R^3 および/または R^4 を相互変換する工程、および/またはその医薬上許容される誘導体を形成する工程を含む、調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、それを含む組成物およびその抗菌薬としての使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

国際特許出願W099/37635号、W000/21948号、W000/21952号、W000/43383号、W000/78748号、W001/07432号、W001/07433号、W002/08224号、W002/24684号、W002/50040号、W002/56882号、W002/96907号、PCT/EP02/05708号、W003010138号、W001/25227号、W00240474およびW00207572号は、抗菌活性を有するシクロヘキサン、ピペリジンおよびピペラジン誘導体を開示する。

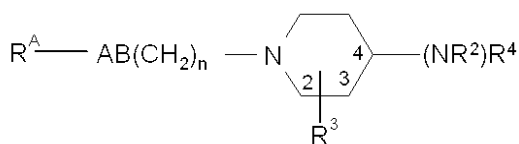
(発明の開示)

【0003】

本発明は、式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体：

40

【化1】



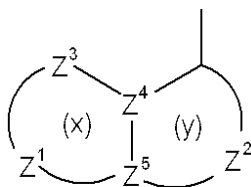
(I)

[式中：

R^A は、以下の構造の、置換されていてもよい二環式炭素環または複素環系：

50

【化 2】



各環において 0 - 3 のヘテロ原子を含み、ここで：

環 (x) および (y) の少なくとも 1 つは芳香族；

Z^4 および Z^5 の一方は C または N であり、他方は C；

Z^3 は、N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^1 または CR^1R^{1a} ；

Z^1 および Z^2 は独立に 2 または 3 原子リンカー基でありその各原子は独立に以下から選択され：N、 NR^{13} 、O、 $S(O)_x$ 、CO、 CR^1 および CR^1R^{1a} ；

そして各環は独立に 0 - 3 の R^1 および / または R^{1a} 基によって置換されている；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の 1 つは N であり、1 つは CR^{1a} であり、残りは CH であるか、あるいは Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の 1 つは CR^{1a} であり残りは CH である；

R^1 および R^{1a} は独立に以下である：水素；ヒドロキシ；(C_{1-6}) アルコキシ、これは以下によって置換されていてもよい：(C_{1-6}) アルコキシ、アミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノ、これらはいずれも以下の 1 または 2 によって N - 置換されていてもよい：(C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニルオキシ；(C_{1-6}) アルコキシ - 置換 (C_{1-6}) アルキル；ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル；ハロゲン；(C_{1-6}) アルキル；(C_{1-6}) アルキルチオ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；シアノ；カルボキシ；ニトロ；アジド；アシル；アシルオキシ；アシルチオ；(C_{1-6}) アルキルスルホニル；(C_{1-6}) アルキルスルホキシド；アリールスルホニル；アリールスルホキシドまたはアミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノ基、これらは以下の 1 または 2 によって N - 置換されていてもよい：(C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基、あるいは Z^3 および隣接する原子が CR^1 および CR^{1a} の場合、 R^1 および R^{1a} はともに (C_{1-2}) アルキレンジオキシを表してもよい；

ただし同一炭素原子上の R^1 および R^{1a} は同時にヒドロキシまたはアミノで置換されていない；

ただし、

(i) R^A がキノリン - 4 - イルで置換されていてもよい場合：

それは 6 - 位では置換されておらず；あるいは、

それは 2 - 、5 - 、6 - 、7 - または 8 - 位において少なくとも 1 つのヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、シアノまたはカルボキシ基で置換されている；あるいは、

それは少なくとも 1 つのトリフルオロメトキシ基で置換されている；あるいは、

R^1 および R^{1a} はともに (C_{1-2}) アルキレンジオキシを表す；

(ii) R^A がキナゾリン - 4 - イル、シノリン - 4 - イル、1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル、1, 7 - ナフチリジン - 4 - イルまたは 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イルによって置換されていてもよい場合：

それは少なくとも 1 つのヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、シアノまたはカルボキシ基によって 2 - 、5 - 、6 - 、7 - または 8 - 位において置換されている；あるいは、

それは少なくとも 1 つのトリフルオロメトキシ基によって置換されている；あるいは、

R^1 および R^{1a} はともに (C_{1-2}) アルキレンジオキシを表す；

【0004】

R^2 は水素、または (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニル、これらは以

10

20

30

40

50

下から選択される 1 ~ 3 の基によって置換されていてもよい：

1 または 2 の (C₁ - 4) アルキル基によって置換されていてもよいアミノ；カルボキシ；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル；(C₁ - 4) アルキルカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；アミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：ヒドロキシ、(C₁ - 4) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 4) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 4) アルキル、(C₂ - 4) アルケニル、(C₁ - 4) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂ - 4) アルケニルスルホニル、(C₁ - 4) アルコキシカルボニル、(C₁ - 4) アルキルカルボニル、(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニルまたは(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；シアノ；テトラゾリル；R^{1 0} によって置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；R^{1 0} によって置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル；ハロゲン；(C₁ - 4) アルキルチオ；トリフルオロメチル；以下によって置換されていてもよいヒドロキシ：(C₁ - 4) アルキル、(C₂ - 4) アルケニル、(C₁ - 4) アルコキシカルボニル、(C₁ - 4) アルキルカルボニル、(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；オキソ；(C₁ - 4) アルキルスルホニル；(C₂ - 4) アルケニルスルホニル；または(C₁ - 4) アミノスルホニル、ここでアミノ基は(C₁ - 4) アルキルまたは(C₂ - 4) アルケニルによって置換されていてもよい；

【0005】

R³ は水素；または、

R³ は 2 - 、3 - または 4 - 位にあり、そして以下の基である：

トリフルオロメチル；カルボキシ；(C₁ - 6) アルコキシカルボニル；(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル；アミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：ヒドロキシ、(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニルスルホニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニルまたは(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、そしてさらに以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル；シアノ；テトラゾリル；R^{1 0} によって置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；R^{1 0} によって置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；または 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル；あるいは、

R³ について上記に挙げた置換基および / または 0 ~ 2 の独立に以下から選択される基 R^{1 2} のいずれかで置換されていてもよい (C₁ - 4) アルキルまたはエテニル：

ハロゲン；(C₁ - 6) アルキルチオ；トリフルオロメチル；(C₁ - 6) アルコキシカルボニル；(C₁ - 6) アルキルカルボニル；(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 6) アルケニルカルボニル；以下によって置換されていてもよいヒドロキシ：(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルカルボニルまたはアミノカルボニル、アミノ基は以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニルまたは(C₂ - 6) アルケニルカルボニル；以下によってモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノ：(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルキルスルホニル

ル、(C₂ - 6) アルケニルスルホニルまたはアミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル；アミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニルまたは(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、そしてさらに以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 6) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル；オキソ；(C₁ - 6) アルキルスルホニル；(C₂ - 6) アルケニルスルホニル；または(C₁ - 6) アミノスルホニル、ここでアミノ基は以下によって置換されていてもよい：(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル；あるいは、

10

【0006】

R³ は2 - 位でありオキソである；あるいは、

R³ は3 - 位であり、フッ素、以下から選択される基によって置換されていてもよいアミノ：ヒドロキシ、(C₁ - 6) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニルスルホニル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルカルボニル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、(C₂ - 6) アルケニルオキシカルボニル、(C₁ - 6) アルキルおよび(C₂ - 6) アルケニル、ここで、(C₁ - 6) アルキルまたは(C₂ - 6) アルケニル部分は2までの基R^{1 2} またはR^{1 2} ヒドロキシについて記載した置換基によって置換されていてもよいヒドロキシによって置換されていてもよい；

20

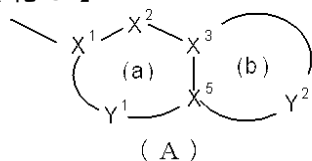
さらにR³ が置換基含有のヒドロキシまたはアミノおよび置換基含有のカルボキシによって置換されている場合、それらはともに環状エステルまたはアミド結合をそれぞれ形成してもよい；

R⁴ は、基 - U - R⁵、ここで、

Uは以下から選択される：CO、SO₂ およびCH₂、そして、

R⁵ は、置換されていてもよい二環式炭素環または複素環系(A)：

【化3】



30

これは、各環において4までのヘテロ原子を含み、ここで、

少なくとも1つの環(a)および(b)は芳香族；

【0007】

X¹ は芳香族環の部分である場合CまたはN、あるいは非芳香族環の一部である場合C R^{1 4}；

X² は、芳香族または非芳香族環の一部である場合、N、NR^{1 3}、O、S(O)_x、COまたはC R^{1 4} あるいは非芳香族環の一部である場合C R^{1 4} R^{1 5} でもよい；

40

X³ およびX⁵ は独立にNまたはC；

【0008】

Y¹ は0 ~ 4 原子リンカー基であり、その各原子は独立に以下から選択される：芳香族または非芳香族環の一部である場合、N、NR^{1 3}、O、S(O)_x、COおよびC R^{1 4}、非芳香族環の一部である場合さらにC R^{1 4} R^{1 5} であってもよい；

Y² は2 ~ 6 原子リンカー基であり、Y² の各原子は独立に以下から選択される：芳香族または非芳香族環の一部である場合、N、NR^{1 3}、O、S(O)_x、CO、C R^{1 4}、非芳香族環の一部である場合さらにC R^{1 4} R^{1 5} であってもよい；

R^{1 4} およびR^{1 5} はそれぞれ独立に以下から選択される：H；(C₁ - 4) アルキル

50

チオ；ハロ；カルボキシ（ C_{1-4} ）アルキル；ハロ（ C_{1-4} ）アルコキシ；ハロ（ C_{1-4} ）アルキル；（ C_{1-4} ）アルキル；（ C_{2-4} ）アルケニル；（ C_{1-4} ）アルコキシカルボニル；ホルミル；（ C_{1-4} ）アルキルカルボニル；（ C_{2-4} ）アルケニルオキシカルボニル；（ C_{2-4} ）アルケニルカルボニル；（ C_{1-4} ）アルキルカルボニルオキシ；（ C_{1-4} ）アルコキシカルボニル（ C_{1-4} ）アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ（ C_{1-4} ）アルキル；メルカプト（ C_{1-4} ）アルキル；（ C_{1-4} ）アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ； R^3 における対応する置換基について置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；（ C_{1-4} ）アルキルスルホニル；（ C_{2-4} ）アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル、ここでアミノ基は（ C_{1-4} ）アルキルまたは（ C_{2-4} ）アルケニルによってモノ-またはジ-置換されていてもよい；アリール；アリール（ C_{1-4} ）アルキル；アリール（ C_{1-4} ）アルコキシ、あるいは、 $R^{1,4}$ および $R^{1,5}$ はとものおキソを表してもよい；

各 $R^{1,3}$ は独立に：H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、（ C_{1-6} ）アルコキシ、（ C_{1-6} ）アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルによって置換されていてもよい（ C_{1-4} ）アルキル；（ C_{2-4} ）アルケニル；アリール；アリール（ C_{1-4} ）アルキル；アリールカルボニル；ヘテロアリールカルボニル；（ C_{1-4} ）アルコキシカルボニル；（ C_{1-4} ）アルキルカルボニル；ホルミル；（ C_{1-6} ）アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル、ここでアミノ基は（ C_{1-4} ）アルコキシカルボニル、（ C_{1-4} ）アルキルカルボニル、（ C_{2-4} ）アルケニルオキシカルボニル、（ C_{2-4} ）アルケニルカルボニル、（ C_{1-4} ）アルキルまたは（ C_{2-4} ）アルケニルによって置換されていてもよく、さらに（ C_{1-4} ）アルキルまたは（ C_{2-4} ）アルケニルによって置換されていてもよい；

【0009】

各 x は独立に 0、1 または 2、

n は 0 および AB は $NR^{1,1}CO$ 、 $CO-CR^8R^9$ 、 CR^6R^7-CO 、 $NHR^{1,1}SO_2$ 、 $CR^6R^7-SO_2$ または $CR^6R^7-CR^8R^9$ 、ただし、 R^8 および R^9 は置換されていてもよいヒドロキシまたはアミノではなく、 R^6 および R^8 は結合を表さない；

あるいは n は 1 および AB は $NR^{1,1}CO$ 、 $CO-CR^8R^9$ 、 CR^6R^7-CO 、 $NR^{1,1}SO_2$ 、 $CONR^{1,1}$ 、 $CR^6R^7-CR^8R^9$ 、 $O-CR^8R^9$ または $NR^{1,1}-CR^8R^9$ ；

ただし、 R^6 および R^7 、そして、 R^8 および R^9 が共に置換されていてもよいヒドロキシまたはアミノであることはない；

ここで：

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 のそれぞれは独立に以下から選択される：H；（ C_{1-6} ）アルコキシ；（ C_{1-6} ）アルキルチオ；ハロ；トリフルオロメチル；アジド；（ C_{1-6} ）アルキル；（ C_{2-6} ）アルケニル；（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル；（ C_{1-6} ）アルキルカルボニル；（ C_{2-6} ）アルケニルオキシカルボニル；（ C_{2-6} ）アルケニルカルボニル； R^3 における対応する置換基について置換されていてもよいヒドロキシ、アミノまたはアミノカルボニル；（ C_{1-6} ）アルキルスルホニル；（ C_{2-6} ）アルケニルスルホニル；または（ C_{1-6} ）アミノスルホニル、ここでアミノ基は（ C_{1-6} ）アルキルまたは（ C_{2-6} ）アルケニルによって置換されていてもよい；

あるいは R^6 および R^8 はともに結合を表し、 R^7 および R^9 は上記の通り；

【0010】

$R^{1,0}$ は以下から選択される：（ C_{1-4} ）アルキル；（ C_{2-4} ）アルケニルおよびアリール、これらはいずれも上記の基 $R^{1,2}$ によって置換されていてもよい；カルボキシ；アミノカルボニル、ここでアミノ基はヒドロキシ、（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{2-6} ）アルケニル、（ C_{1-6} ）アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、（ C_{2-6} ）アルケニルスルホニル、（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル、（ C_{1-6} ）アルキルカルボニル、（ C_{2-6} ）アルケニルオキシカルボニルまたは（ C_{2-6} ）アルケニ

ルカルボニルによって置換されていてもよく、さらに ($C_1 - 6$) アルキルまたは ($C_2 - 6$) アルケニルによって置換されていてもよい；そして、

R^{1-1} は、水素；トリフルオロメチル、($C_1 - 6$) アルキル；($C_2 - 6$) アルケニル；($C_1 - 6$) アルコキシカルボニル；($C_1 - 6$) アルキルカルボニル；またはアミノカルボニル、ここで、アミノ基は ($C_1 - 6$) アルコキシカルボニル、($C_1 - 6$) アルキルカルボニル、($C_2 - 6$) アルケニルオキシカルボニル、($C_2 - 6$) アルケニルカルボニル、($C_1 - 6$) アルキルまたは ($C_2 - 6$) アルケニルによって置換されていてもよく、さらに ($C_1 - 6$) アルキルまたは ($C_2 - 6$) アルケニルによって置換されていてもよい；

あるいは R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の一方がカルボキシ基を含み、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含む場合、それらはともに環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい。] を提供する。

10

【0011】

本発明はまた、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染症の治療方法も提供し、該方法は、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む。

【0012】

本発明はまた、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体の、哺乳類における細菌感染症の治療薬の製造における使用も提供する。

【0013】

本発明はまた、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物も提供する。

20

【0014】

1つの態様において、 R^A はインドールまたはベンゾフランではない。

【0015】

好ましくは Z^2 は3原子長である。

【0016】

好ましくは Z^4 および Z^5 はともに炭素である。

【0017】

好ましくは Z^1 は3原子長であり、炭素が Z^3 に結合し、炭素原子上の R^1 が Z^3 に結合する。

30

【0018】

1つの好適な態様において、 R^A は芳香族および環 (y) は縮合ベンゼンである。好ましくは (x) は1または2の窒素原子を含み、その残りが炭素である6員環である。もっとも好ましくは Z^3 は窒素であり、残りは炭素または Z^1 は $=CH-CH=N-$ (N が Z^5 に結合)。

【0019】

別の好適な態様において、環 (y) は縮合ピリジン-4-イル (Z^2 は3原子長、 Z^2 において Z^5 に結合している原子は窒素であり、残りおよび Z^4 および Z^5 は炭素)、 Z^1 は2または3原子長であり Z^3 はヘテロ原子、例えば、OまたはS。

40

【0020】

環 R^A の好適な例としては、置換されていてもよいイソキノリン-5-イル、キノリン-8-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-8-イル、キノキサリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、[1,6]-ナフチリジン-4-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-5-イルおよび1,2-ジヒドロイソキノリン-8-イルが挙げられる。もっとも好ましくは R^A は2-置換されていてもよい-キノリン-8-イルまたは3-置換されていてもよい-キノキサリン-5-イルである。

【0021】

環 (x) および (y) における R^{1-3} は好ましくはHまたは ($C_1 - 6$) アルキルであ

50

る。

【0022】

R^1 または R^{1a} が置換されたアルコキシである場合、それは好ましくは N - 置換されていてもよいアミノによって置換されているか (C_{2-6}) アルコキシまたはピペリジルによって置換されている (C_{1-6}) アルコキシである。 R^1 および R^{1a} アルコキシの好適な例としては、メトキシ、トリフルオロメトキシ、n - プロピルオキシ、イソ - ブチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、グアニジノプロピルオキシ、ピペリジン - 4 - イルメチルオキシまたは 2 - アミノカルボニルプロ - 2 - オキシが挙げられる。

【0023】

好ましくは R^1 および R^{1a} は独立に、水素、(C_{1-4}) アルコキシ、(C_{1-4}) アルキルチオ、(C_{1-4}) アルキル、アミノ (C_{3-5}) アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシメチルまたはハロゲン；より好ましくは、水素、メトキシ、メチル、シアノ、ハロゲンまたはアミノ (C_{3-5}) アルキルオキシである。環 R^A は好ましくは 1 つの基 R^1 によって置換されている。もっとも好ましくは R^1 は H、メトキシ、メチル、シアノまたはハロゲンであり、 R^{1a} は H である。ハロゲンは好ましくはクロロまたはフルオロである。

【0024】

好ましくは n は 0 である。

【0025】

R^2 は好ましくは、水素；カルボキシ、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアミノまたは (C_{1-4}) アルコシカルボニルで置換された (C_{1-4}) アルキル；または (C_{1-4}) アルコシカルボニルまたはカルボキシで置換された (C_{2-4}) アルケニル。より好ましい R^2 についての基は、水素、カルボキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノカルボニルメチル、エトシカルボニルメチル、エトシカルボニルアリルおよびカルボキシアリル、もっとも好ましくは水素である。

【0026】

R^3 の好ましい例としては以下が挙げられる：水素；置換されていてもよいヒドロキシ；置換されていてもよいアミノ；ハロゲン；(C_{1-4}) アルコシカルボニル；(C_{1-4}) アルキル；エテニル；置換されていてもよい 1 - ヒドロキシ - (C_{1-4}) アルキル；置換されていてもよいアミノカルボニル；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；置換されていてもよいアミノカルボニル (C_{1-4}) アルキル；シアノ (C_{1-4}) アルキル；置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニルおよび置換されていてもよい 2 - オキソ - オキサゾリジニル (C_{1-4} アルキル)。より好ましい R^3 基は、水素； $CONH_2$ ；1 - ヒドロキシアルキル、例えば、 CH_2OH 、 $CH(OH)CH_2CN$ ； CH_2CO_2H ； CH_2CONH_2 ； $CONHCH_2CONH_2$ ；1, 2 - ジヒドロキシアルキル、例えば、 $CH(OH)CH_2OH$ ； CH_2CN ；2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル、2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル (C_{1-4} アルキル)；置換されていてもよいヒドロキシ；置換されていてもよいアミノ；およびハロゲンであり、特にフルオロである。もっとも好ましくは R^3 は水素、ヒドロキシまたはフルオロである。

【0027】

R^3 は好ましくは 3 - または 4 - 位である。

【0028】

R^3 が 3 - 位である場合、好ましくはそれは (NR^2) R^4 に対してトランスであり、R 立体化学を有するか、 NR^2 R^4 に対してシスであり S 立体化学を有する。

【0029】

R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 がともに環状エステルまたはアミド結合を形成する場合、その結果環が 5 - 7 員環となるのが好ましい。さらにエステルまたはアミド結合を形成しない基 A または B は CH_2 であるのが好ましい。

10

20

30

40

50

【0030】

好ましくは $n = 0$ である。

【0031】

1つの態様において、 CR^6R^7 は CH_2 、 $CHOH$ 、 $CH(NH_2)$ 、 $C(Me)(OH)$ または $CH(Me)$ であり、 CR^8R^9 は CH_2 である。

【0032】

A が $CH(OH)$ の場合、R - 立体化学が好ましい。

【0033】

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

10

【0034】

好ましくは B は CH_2 または CO である。

【0035】

好ましくは A - B は $CH_2 - CH_2$ 、 $CHOH - CH_2$ 、 $NR^{11} - CH_2$ または $NR^{11} - CO$ である。

【0036】

特に好ましい化合物においては、 $n = 0$ 、A および B はともに CH_2 、A は NH および B は CO 、あるいは A は $CHOH$ および B は CH_2 、より好ましくは A は $CHOH$ の R - 異性体である。

【0037】

好ましくは R^{11} は水素または (C_{1-4}) アルキル、例えば、メチル、より好ましくは水素である。

20

【0038】

U はもっとも好ましくは CH_2 である。

【0039】

好ましくは R^5 は 8 - 11 の環原子を有する芳香族複素環 (A) であり、それは 2 - 4 のヘテロ原子を含み少なくともその 1 つは N または NR^{13} 、そこで好ましくは Y^2 は 2 - 3 のヘテロ原子を含み、その 1 つは S であり、1 - 2 は N であり、1 つの N が X^3 に結合している。

【0040】

あるいは好ましくは、複素環 (A) は、置換されていてもよいベンゾおよびピリドから選択される環 (a) 芳香族および環 (b) 非芳香族を有し、 Y^2 は 3 - 5 原子、より好ましくは 4 原子を有し、それには O、S または NR^{13} から選択される X^5 に結合したヘテロ原子が含まれ、ここで R^{13} は水素以外であり、 $NHCO$ は N を介して X^3 に結合するか、O は X^3 に結合する。環 (a) は好ましくは芳香族窒素を含み、より好ましくは環 (a) はピリジンである。環 (A) の例としては置換されていてもよい以下のものが挙げられる：

30

【0041】

(a) および (b) 芳香族

1H - ピロロ [2, 3 - b] - ピリジン - 2 - イル、1H - ピロロ [3, 2 - b] - ピリジン - 2 - イル、3H - イミダゾ [4, 5 - b] - ピリド - 2 - イル、3H - キナゾリン - 4 - オン - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾ [1, 2, 3] - チアジアゾール - 5 - イル、ベンゾ [1, 2, 5] - オキサジアゾール - 5 - イル、ベンゾフラ - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル、ベンズオキサゾール - 2 - イル、クロメン - 4 - オン - 3 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリミジン - 2 - イル、インドール - 2 - イル、インドール - 6 - イル、イソキノリン 3 - イル、[1, 8] - ナフチリジン - 3 - イル、オキサゾロ [4, 5 - b] - ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノキサリン - 2 - イル、インダン - 2 - イル、ナフタレン - 2 - イル、1, 3 - ジオキソイソインドール - 2 イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾチオフ

40

50

エン - 2 - イル、1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、
 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオ
 ン - 6 - イル、3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - 5 - イル、3 H - キナゾリン - 4 -
 オン - 2 - イル、3 H - キナゾリン - 4 - オン - 6 - イル、4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a]
 ピリミジン - 3 - イル、ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 6 - イル、
 ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イル、ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 2 - オン - 3 -
 イル、ベンゾチアゾール - 5 - イル、ベンゾチアゾール - 6 - イル、シノリン -
 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリダジン - 2 - イル、イミダゾ [1 , 2 - b] ピリ
 ダジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル、ピラゾロ [5 ,
 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - イル、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 -
 オン - 2 - イル、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン - 3 - イル、キナゾリン -
 2 - イル、キノキサリン - 6 - イル、チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン - 7
 - イル、チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン -
 6 - イル、チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル、4 - オキソ - 4 H - ピリド [1
 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン 3 - イ
 ル、チアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル、[1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4
 - b] ピリジン - 6 - イル、2 H - イソキノリン 1 - オン - 3 - イル。

10

【 0 0 4 2 】

(a) は非芳香族

20

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

【 0 0 4 3 】

(b) は非芳香族

1 , 1 , 3 - t r i オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ 1 1 ⁶ - ベンゾ [1 , 4] チ
 アジン - 6 - イル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - ベン
 ゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾー
 ル - 6 - イル、3 - 置換 - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、3 - 置換 -
 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオン - 6 - イル、3 - 置換 - 3 H - ベンゾチアゾール
 - 2 - オン - 6 - イル、4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル (3 -
 オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)、4 H - ベ
 ンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
 ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル)、4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン
 - 7 - イル、4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] チア
 ゼピン - 7 - イル、5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [3 , 2 - a] ピリ
 ミジン - 6 - イル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、1 H - ピリド [2 , 3 -
 b] [1 , 4] チアジン - 2 - オン - 7 - イル (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -
 ピリド [2 , 3 - b] チアジン - 7 - イル)、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3
 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3
 , 4 - b] チアジン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 -
 b] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリ
 ジン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7
 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ -
 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H
 - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ

30

40

50

- 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン - 7 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン - 7 - イル、 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - オン - 2 - イル、 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル、 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 6 - イル、 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 8 - チア - 1 , 2 , 5 - トリアザ - ナフタレン - 3 - イル、 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、 6 , 7 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル。

10

【 0 0 4 4 】

$R^{1\ 3}$ は好ましくは環 (a) において H または環 (b) において ($C_{1\ -\ 4}$) アルキル、例えば、メチルまたはイソプロピル。より好ましくは、環 (b) において $NR^{1\ 3}$ が X^3 に結合している場合 $R^{1\ 3}$ は H そして $NR^{1\ 3}$ が X^5 に結合している場合 ($C_{1\ -\ 4}$) アルキル。

【 0 0 4 5 】

$R^{1\ 4}$ および $R^{1\ 5}$ は好ましくは独立に以下から選択される：水素、ハロ、ヒドロキシ、($C_{1\ -\ 4}$) アルキル、($C_{1\ -\ 4}$) アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、アリール ($C_{1\ -\ 4}$) アルコキシおよび ($C_{1\ -\ 4}$) アルキルスルホニル。より好ましくは $R^{1\ 5}$ は水素。

20

【 0 0 4 6 】

より好ましくは各 $R^{1\ 4}$ は以下から選択される：水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ベンズイルオキシ、ニトロ、シアノおよびメチルスルホニル。もっとも好ましくは $R^{1\ 4}$ は以下から選択される：水素、フッ素またはニトロ。

【 0 0 4 7 】

もっとも好ましくは $R^{1\ 4}$ および $R^{1\ 5}$ はそれぞれ H。

【 0 0 4 8 】

もっとも好ましい基 R^5 には以下が含まれる：

[1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル
 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル
 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル
 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル
 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル
 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシノ - 6 - イル
 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル
 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 3 - メチル 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル (4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル)
 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル
 6 - ニトロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル
 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル

30

40

50

8 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン 3 - イル

8 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル

ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - イル

ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イル

ベンゾチアゾール - 5 - イル

チアゾロ - [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル

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

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

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

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

【 0 0 4 9 】

特に以下である。

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

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

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

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

2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル。

【 0 0 5 0 】

本明細書において用いる場合、「アルキル」の語は、直鎖状および分枝状の基を含み、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。「アルケニル」の語は、同様に解釈されるべきである。

【 0 0 5 1 】

ハロまたはハロゲンには、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードが含まれる。

【 0 0 5 2 】

ハロアルキル部分は 1 - 3 のハロゲン原子を含む。

【 0 0 5 3 】

特に断りのない限り、本明細書において用いる「複素環」の語は、置換されていてもよい芳香族および非芳香族、単環および縮合環であり好適に各環において酸素、窒素および硫黄から選択される 4 までのヘテロ原子を含み、かかる環は非置換でもよいし、以下から選択される 3 までの基によって C - 置換されていてもよい：(C₁ - 4) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C₁ - 4) アルキル；ハロ (C₁ - 4) アルコキシ；ハロ (C₁ - 4) アルキル；(C₁ - 4) アルキル；(C₂ - 4) アルケニル；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル；ホルミル；(C₁ - 4) アルキルカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 4) アルケニルカルボニル；(C₁ - 4) アルキルカルボニルオキシ；(C₁ - 4) アルコキシカルボニル (C₁ - 4) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C₁ - 4) アルキル；メルカプト (C₁ - 4) アルキル；(C₁ - 4) アルコキシ；ニトロ；シアノ、カルボキシ；R³ における対応する置換基について置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C₁ - 4) アルキルスルホニル；(C₂ - 4) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル、ここでアミノ基は (C₁ - 4) アルキルまたは (C₂ - 4) アルケニルによって置換されていてもよい；置換されていてもよいアリル、アリール (C₁ - 4) アルキルまたはアリール (C₁ - 4) アルコキシおよびオキソ

10

20

30

40

50

基。

【0054】

各複素環は好適に4～7、好ましくは5または6の、環原子を有する。縮合複素環系は炭素環を含んでいてもよく、1つの複素環を含むものである。

【0055】

本発明によるヘテロサイクリル基を含む化合物は、ヘテロサイクリル基の性質に応じて2以上の互変異性形態にて存在しうる；かかるすべての互変異性形態は本発明の範囲に含まれる。

【0056】

アミノ基が上記の単環または縮合非芳香族複素環の一部を形成する場合、置換されたアミノ基における好適な置換基には以下が含まれる：H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C₁ - 6)アルコキシ、(C₁ - 6)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルによって置換されていてもよい(C₁ - 4)アルキル；(C₂ - 4)アルケニル；アリール；アリール(C₁ - 4)アルキル；(C₁ - 4)アルコキシカルボニル；(C₁ - 4)アルキルカルボニル；ホルミル；(C₁ - 6)アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル、ここでアミノ基は(C₁ - 4)アルコキシカルボニル、(C₁ - 4)アルキルカルボニル、(C₂ - 4)アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 4)アルケニルカルボニル、(C₁ - 4)アルキルまたは(C₂ - 4)アルケニルによって置換されていてもよく、さらに(C₁ - 4)アルキルまたは(C₂ - 4)アルケニルによって置換されていてもよい。

10

20

【0057】

本明細書において用いる場合「アリール」の語は、置換されていてもよいフェニルおよびナフチルを含む。

【0058】

アリール基は5までの、好ましくは3までの、以下から選択される基によって置換されていてもよい：(C₁ - 4)アルキルチオ；ハロ；カルボキシ(C₁ - 4)アルキル；ハロ(C₁ - 4)アルコキシ；ハロ(C₁ - 4)アルキル；(C₁ - 4)アルキル；(C₂ - 4)アルケニル；(C₁ - 4)アルコキシカルボニル；ホルミル；(C₁ - 4)アルキルカルボニル；(C₂ - 4)アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 4)アルケニルカルボニル；(C₁ - 4)アルキルカルボニルオキシ；(C₁ - 4)アルコキシカルボニル(C₁ - 4)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁ - 4)アルキル；メルカプト(C₁ - 4)アルキル；(C₁ - 4)アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；R³における対応する置換基について置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C₁ - 4)アルキルスルホニル；(C₂ - 4)アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル、ここでアミノ基は(C₁ - 4)アルキルまたは(C₂ - 4)アルケニルによって置換されていてもよい；フェニル、フェニル(C₁ - 4)アルキルまたはフェニル(C₁ - 4)アルコキシ。

30

【0059】

「アシル」の語には、ホルミルおよび(C₁ - 6)アルキルカルボニル基が含まれる。

【0060】

本発明の化合物のなかには、溶媒、例えば、水性および有機溶媒から結晶化または再結晶できるものもある。かかる場合には、溶媒和化合物が形成されうる。本発明はその範囲に化学量論的溶媒和化合物を含み、それには水和物および様々な量の例えば凍結乾燥などの工程によって生じる水を含む化合物が含まれる。

40

【0061】

式(I)の化合物は医薬組成物として用いられることが意図されているため、それらはそれぞれ好ましくは、実質的に純粋な形態、例えば少なくとも60%純度、より好適には少なくとも75%純度および好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%重量で提供されることが理解されよう(%は重量に対する重量)。化合物の純粋でない調製物も、医薬組成物に用いられるより純粋な形態の調製に用いられ得る；かかる化合物の純粋で

50

ない調製物は少なくとも 1 %、より好適には少なくとも 5 %、好ましくは 10 ~ 59 % の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含むべきである。

【0062】

本発明による特定の化合物は実施例に記載するものおよびその医薬上許容される誘導体を含む。

【0063】

上記の式 (I) の化合物の医薬上許容される誘導体には遊離塩基形態または酸付加塩または四級アンモニウム塩が含まれ、例えば、鉍酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸、あるいは有機酸、例えば酢酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸または酒石酸との塩が含まれる。式 (I) の化合物は N-オキシドとしても調製できる。遊離カルボキシ基を有する式 (I) の化合物も生体内で加水分解可能なエステルとして調製できる。本発明はかかる誘導体をすべて含む。

10

【0064】

好適な医薬上許容される生体内で加水分解されるエステル-形成基の例としては、ヒトにおいて容易に分解し、親の酸またはその塩を放出するエステル形成基が挙げられる。このタイプの好適な基としては部分式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) および (v) のものが挙げられる：

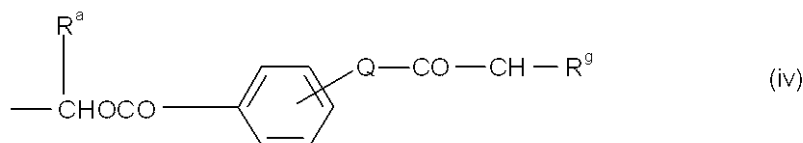
【化 4】



20



30



40

ここで、 R^a は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、メチル、またはフェニル、 R^b は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、フェニル、ベンズイル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルオキシ、 (C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、1-アミノ (C_{1-6}) アルキル、または 1- (C_{1-6}) アルキル) アミノ (C_{1-6}) アルキル；あるいは R^a および R^b はともに 1 または 2 のメトキシ基によって置換されていてもよい 1, 2-フェニレン基を形成する； R^c はメチルまたはエチル基によって置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキレンを表し、 R^d および R^e は独立に (C_{1-6}) アルキルを表す； R^f は (C_{1-6}) アルキルを表す； R^g は水素または 3 までの以下から選択される基によって置換されていてもよいフェニル：ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキルまたは (C_{1-6}) アルコキシ；Q は酸

50

素またはNH； R^h は水素または(C₁ - 6)アルキル； R^i は水素、ハロゲン、(C₂ - 6)アルケニル、(C₁ - 6)アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリールによって置換されていてもよい(C₁ - 6)アルキル；あるいは R^h および R^i はともに(C₁ - 6)アルキレンを形成する； R^j は水素、(C₁ - 6)アルキルまたは(C₁ - 6)アルコキシカルボニルを表す；そして R^k は(C₁ - 8)アルキル、(C₁ - 8)アルコキシ、(C₁ - 6)アルコキシ(C₁ - 6)アルコキシまたはアリールを表す。

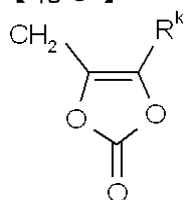
【0065】

好適な生体内で加水分解されるエステル基の例としては、例えば以下が挙げられる：アシルオキシ(C₁ - 6)アルキル基、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、
- アセトキシエチル、
- ピバロイルオキシエチル、1 - (シクロヘキシルカルボ
ニルオキシ)プロパ - 1 - イルおよび(1 - アミノエチル)カルボニルオキシメチル；(C₁ - 6)アルコキシカルボニルオキシ(C₁ - 6)アルキル基、例えば、エトキシカル
ボニルオキシメチル、
- エトキシカルボニルオキシエチルおよびプロポキシカルボニル
オキシエチル；ジ(C₁ - 6)アルキルアミノ(C₁ - 6)アルキル、特にジ(C₁ - 4)
)アルキルアミノ(C₁ - 4)アルキル基、例えば、ジメチルアミノメチル、ジメチルア
ミノエチル、ジエチルアミノメチルまたはジエチルアミノエチル；2 - ((C₁ - 6)ア
ルコキシカルボニル) - 2 - (C₂ - 6)アルケニル基、例えば、2 - (イソブトキシカ
ルボニル)ペンタ - 2 - エニルおよび2 - (エトキシカルボニル)プテ - 2 - エニル；ラ
クトン基、例えば、フタリジルおよびジメトキシフタリジル。

【0066】

さらなる好適な医薬上許容される生体内で加水分解されるエステル - 形成基は下記式のものである：

【化5】



[式中、

R^k は水素、C₁ - 6アルキルまたはフェニル；

Rは好ましくは水素]。

【0067】

式(I)の化合物は対応するN - オキシドとして調製することも出来る。

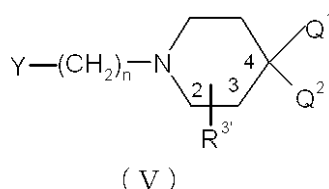
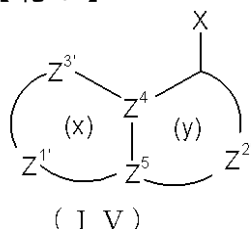
【0068】

式(I)の化合物のなかには光学異性体の形態、例えば、ジアステレオ異性体およびあらゆる割合の異性体混合物、例えば、ラセミ混合物で存在するものもある。本発明はかかる形態すべて、特に純粋な異性体形態を含む。例えば本発明はA - B基CH(OH) - CH₂がいずれの異性体立体配置である化合物も含むが、R - 異性体が好ましい。様々な異性体形態が常套方法によって分離または分割でき、あるいは所与の異性体は常套の合成方法または立体特異的または不斉合成によって得ることが出来る。

【0069】

本発明のさらなる態様において、式(I)の化合物、およびその医薬上許容される誘導体の調製方法が提供され、該方法は式(IV)の化合物と式(V)の化合物を反応させる工程：

【化 6】



[式中、

10

n は式 (I) において定義したとおり； Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、および R^3 は式 (I) において定義した Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 および R^3 またはそれらに変換可能な基； Z^4 および Z^5 は式 (I) において定義したとおり；

Q^1 は NR^2 、 R^4 、またはそれらに変換可能な基、ここで、 R^2 および R^4 は式 (I) において定義した R^2 および R^4 またはそれらに変換可能な基および Q^2 は H または R^3 、あるいは Q^1 および Q^2 はともに保護されていてもよいオキシ基を形成する；

(i) X は $A'-COW$ 、 Y は H および n は 0；

(ii) X は $CR^6 = CR^8 R^9$ 、 Y は H および n は 0；

(iii) X はオキシラン、 Y は H および n は 0；

(iv) X は $N=C=O$ および Y は H および n は 0；

20

(v) X および Y の一方は $CO_2 R^y$ および他方は $CH_2 CO_2 R^x$ ；

(vi) X は $CHR^6 R^7$ および Y は $C(=O) R^9$ ；

(vii) X は $CR^7 = PRZ^3$ および Y は $C(=O) R^9$ および $n = 1$ ；

(viii) X は $C(=O) R^7$ および Y は $CR^9 = PRZ^3$ および $n = 1$ ；

(ix) Y は COW および X は NHR^{11} 、 NCO または NR^{11} 、 COW および $n = 0$ または 1 あるいは $n = 1$ の場合、 X は COW および Y は NHR^{11} 、 NCO または NR^{11} 、 COW ；

(x) X は NHR^{11} および Y は $C(=O) R^8$ および $n = 1$ ；

(xi) X は NHR^{11} および Y は $CR^8 R^9 W$ および $n = 1$ ；

(xii) X は NR^{11} 、 $COCH_2 W$ または NR^{11} 、 $SO_2 CH_2 W$ および Y は H および $n = 0$ ；

30

(xiii) X は $CR^6 R^7 SO_2 W$ および Y は H および $n = 0$ ；

(xiv) X は W または OH および Y は $CH_2 OH$ および n は 1；

(xv) X は NHR^{11} および Y は $SO_2 W$ または X は NR^{11} 、 $SO_2 W$ および Y は H、および n は 0；

(xvi) X は W および Y は $CONHR^{11}$ ；

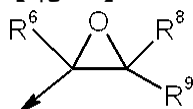
(xvii) X は $CH=CH_2$ および Y は H および $n = 0$ ；

(xviii) X は CH_3 および Y は H および $n = 0$ ホルムアルデヒドとともに、

ここで W は脱離基、例えば、ハロ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはイミダゾールイル； R^x および R^y は (C_{1-6}) アルキル； R^z はアリールまたは (C_{1-6}) アルキル； A' および NR^{11} は式 (I) において定義した A および NR^{11} またはそれらに変換可能な基；そしてオキシランは：

40

【化 7】



ここで R^6 、 R^8 および R^9 は式 (I) において定義したとおり] を含み、さらに所望によりまた必要に応じて Q^1 および Q^2 を NR^2 、 R^4 に変換する工程； A' 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および NR^{11} を； A 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および NR^{11} に変換する工程； $A-B$ を別の $A-B$

50

に変換する工程、 R^1 、 R^2 、 R^3 および / または R^4 を相互変換する工程、および / またはその医薬上許容される誘導体を形成する工程を含む。

【0070】

可変基 (i) の方法ではまず式 (I) の化合物であって、 $A-B$ が $A'-CO$ であるものが生じる。

【0071】

可変基 (ii) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $CHR^6 - CR^8 R^9$ であるものが生じる。

【0072】

可変基 (iii) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $CR^6(OH) - CR^8 R^9$ であるものが生じる。 10

【0073】

可変基 (iv) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $NH - CO$ であるものが生じる。

【0074】

可変基 (v) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $CO - CH_2$ または $H_2 - CO$ であるものが生じる。

【0075】

可変基 (vi) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $CR^6 R^7 - CR^9 OH$ であるものが生じる。 20

【0076】

可変基 (vii) および (viii) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $CR^7 = CR^9$ であるものが生じる。

【0077】

可変基 (ix) の方法ではまず式 (I) の化合物であって、 $A-B$ が $CO - NR^{11}$ または $NR^{11} - CO$ であるものが生じる。

【0078】

可変基 (x) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $NR^{11} - CHR^8$ であるものが生じる。

【0079】

可変基 (xi) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $NR^{11'} - CR^8 R^9$ であるものが生じる。 30

【0080】

可変基 (xii) の方法ではまず式 (I) の化合物であって、 $A-B$ が $NR^{11'} - CO$ または $NR^{11'} - SO_2$ および $n = 1$ であるものが生じる。

【0081】

可変基 (xiii) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $CR^6 R^7 - SO_2$ であるものが生じる。

【0082】

可変基 (xiv) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $O - CH_2$ であるものが生じる。 40

【0083】

可変基 (xv) の方法ではまず AB が $NR^{11} SO_2$ である化合物が生じる。

【0084】

可変基 (xvi) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $NR^{11'} - CO$ であるものが生じる。

【0085】

可変基 (xvii) および (xviii) の方法ではまず式 (I) の化合物であって $A-B$ が $-CH_2 - CH_2 -$ であるものが生ずる。

【0086】

可変基 (i) および (i x) の方法において、反応は標準的アミドまたはウレア形成反応であって例えば以下を伴う：

1 . カルボン酸の (例えば、酸塩化物、混合無水物、活性エステル、O - アシル - イソウレアまたはその他の種への) 活性化、およびアミンによる処理 (Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F. in *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) Suppl. B: *The Chemistry of Acid Derivatives*, Pt. 1 (John Wiley and Sons, 1979), pp 442-8; Beckwith, A.L.J. in *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) Suppl. B: *The Chemistry of Amides* (Ed. Zabricky, J.) (John Wiley and Sons, 1970), p 73 ff. 酸およびアミンは好ましくは活性化試薬、例えば、1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (E D C) または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (H A T U) の存在下で反応させる；あるいは、

10

2 . 以下の特定の方法：

a . 酸からアミン成分への改変Curtius 反応方法によるインサイチュ変換 (Shioiri, T., Murata, M., Hamada, Y., *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2698)

b . 酸成分から酸塩化物への中性条件下でのインサイチュ変換 (Villeneuve, G. B.; Chan, T. H., *Tetrahedron. Lett.* 1997, 38, 6489).

【 0 0 8 7 】

A ' は、例えば保護されたヒドロキシメチレンであってもよい。

20

【 0 0 8 8 】

可変基 (i i) の方法は当業者に周知の方法を用いた標準的付加反応である。該方法は好ましくは極性有機溶媒、例えばアセトニトリル中、有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行う。

【 0 0 8 9 】

可変基 (i i i) の方法において、カップリングは好適な溶媒、例えば、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中、室温で触媒として 1 等量の過塩素酸リチウムの存在下で行うとよく (J.E. Chateaufneuf et al, *J. Org. Chem.*, 56, 5939-5942, 1991の一般方法)、あるいはより好ましくはジクロロメタン中のイッテルビウムトリフレートを用いる。場合によっては高温、例えば、40 ~ 70 が好ましい。あるいは、ピペリジンは塩基、例えば、1 等量のブチルリチウムで処理してもよく、その結果得られる塩を、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中のオキシランと、好ましくは高温、例えば、80 で反応させる。キラルエポキシドの使用により単一のジアステレオマーが得られる。あるいは、ジアステレオマー混合物を分取 H P L C によって分離してもよく、キラル酸から形成された塩の結晶化による常套の分割によって分離してもよい。

30

【 0 0 9 0 】

可変基 (i v) の方法はイソシアナートとアミンの反応からの標準的ウレア形成反応であり当業者に周知の方法によって行われる (例えば March, J; *Advanced Organic Chemistry*, Edition 3 (John Wiley and Sons, 1985), p802-3を参照)。該方法は好ましくは極性溶媒、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド中で行われる。

40

【 0 0 9 1 】

可変基 (v) の方法において該方法は 2 段階である：まず、塩基、好ましくは水素化ナトリウムまたはアルコキシド、ソーダミド、アルキルリチウムまたはリチウムジアルキルアミドを用いた、好ましくは非プロトン性溶媒、例えばエーテル、T H F またはベンゼン中での縮合；次に、水性有機溶媒中の無機酸、好ましくは H C l を用いた 0 - 100 での加水分解。同様の経路が DE330945、EP31753、EP53964 and H. Sargent, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2688-2692 (1946) に記載されている。同様の Claisen 方法が Soszko et. al., *Pr.kom.Mat. Przyr.Poznan.Tow.Przyj.Nauk.*, (1962), 10, 15 に記載されている。

【 0 0 9 2 】

可変基 (v i) の方法において、反応は、塩基、好ましくは有機金属または金属水素化

50

物、例えば、 NaH 、リチウムジイソプロピルアミドまたは NaOEt の存在下で、好ましくは非プロトン性溶媒、好ましくは THF 、エーテルまたはベンゼン中で $-78 \sim 25$ で行う(Gutswiller et al. (1978) J. Am. Chem. Soc. 100、576における類似の方法)

。

【0093】

可変基(vii)および(viii)の方法において、塩基を用いる場合それは好ましくは、 NaH 、 KH 、アルキルリチウム、例えば、 BuLi 、金属アルコキシド、例えば、 NaOEt 、ソーダミドまたはリチウムジアルキルアミド、例えば、ジイソプロピルアミドである。類似の方法がUS 3989691およびM.Gates et. al. (1970) J. Amer.Chem.Soc.、92、205、ならびにTaylor et al. (1972) JACS 94、6218に記載されている。

10

【0094】

可変基(x)の方法でYは CHO である場合、反応は、例えば、水素化物ホウ素ナトリウムまたは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いる標準的還元的アルキル化である(Gribble, G. W. in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed. Paquette, L. A.) (John Wiley and Sons、1995)、p 4649)。

【0095】

可変基(xi)の方法は当業者に周知の標準的アルキル化反応であり、例えばアルコールまたはアミンを塩基の存在下でハロゲン化アルキルと反応させる(例えば、March、J; Advanced Organic Chemistry、Edition 3 (John Wiley and Sons、1985)、p364-366 および p342-343を参照)。該方法は好ましくは極性溶媒、例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド中で行う。

20

【0096】

可変基(xii)の方法においては、反応はアルキル化であり、その例は、J. Med. chem. (1979) 22(10) 1171-6に記載されている。式(IV)の化合物は、酸 WCH_2COOH の適当な誘導体、例えば、酸塩化物によるアシル化またはスルホン酸 $\text{WCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ の適当な誘導体、例えば、塩化スルホニルによるスルホン化によって対応する化合物(Xは NHR^{11})から調製することが出来る。

【0097】

可変基(xiii)の方法において、反応は当業者に周知の標準的スルホンアミド形成反応である。これは例えば、ハロゲン化スルホニルとアミンとの反応であってもよい。

30

【0098】

可変基(xiv)の方法であって、XがW、例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシである場合において、Yにおけるヒドロキシ基は好ましくはアルコールの塩基による処理によりOM基に変換され、ここで、Mはアルカリ金属である。塩基は好ましくは無機塩基、例えば、 NaH 、リチウムまたはナトリウムジイソプロピルアミドである。XがOHの場合、Yにおけるヒドロキシ基はMitsunobu条件下で活性化される(Fletcher et.al. J Chem Soc. (1995)、623)。あるいは $\text{X}=\text{O}$ および $\text{Y}=\text{CH}_2\text{OH}$ 基は、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)での活性化により直接反応しうる(Chem. Berichte 1962、95、2997 or Angewante Chemie 1963 75、377)。

40

【0099】

可変基(xv)の方法において、反応は有機塩基、例えば、トリエチルアミンまたはピリジンの存在下で例えば、Fuhrman et.al.、J. Amer.Chem. Soc.; 67、1245、1945に記載のように行う。 $\text{X}=\text{NR}^{11}$ 、 SO_2W または $\text{Y}=\text{SO}_2\text{W}$ 中間体は、例えば、 SO_2Cl_2 との反応により、同じ著者により記載された方法(Fuhrman et.al.、J. Amer.Chem. Soc.; 67、1245、1945)と同様に要求性アミンから形成されうる。

【0100】

可変基(xvi)の方法において、脱離基Wは好ましくは、クロロ、ブromoまたはヨードあるいはトリフルオロメチルスルホニルオキシであり、反応は「Buchwald」反応として知られているパラジウム触媒による方法である(J. Yin and S. L. Buchwald、Org.Lett.

50

、2000、2、1101)。

【0101】

可変基 (x v i i) の方法において、反応は、アミンの求核攻撃を受けやすいオレフィンへの添加である。

【0102】

可変基 (x v i i i) の方法においては、反応は弱酸性条件下で行われる3成分縮合反応である。

【0103】

カルボニル基 A または B の CHOH への還元は、当業者に周知の還元剤、例えば、水性エタノールまたはエーテル性溶液中の水素化物ホウ素ナトリウムまたは水素化リチウムアルミニウムを用いて簡単に行われる。これは EP53964、US384556 および J. Gutzwiller et al、J. Amer.Chem. Soc.、1978、100、576 に記載のものと類似の方法である。

【0104】

カルボニル基 A または B は、水酸化ナトリウムの存在下で例えば 130 - 160 での還元剤、例えば、エチレングリコール中のヒドラジンでの処理により CH_2 に還元される。

【0105】

有機金属試薬とカルボニル基 A または B との反応により、 R^6 または R^8 が OH であり R^7 または R^9 がアルキルである基が生じる。

【0106】

A または B 上のヒドロキシ基は当業者に周知の酸化剤、例えば、二酸化マンガ、ピリジニウムクロクロメートまたはピリジニウムジクロメートにより、カルボニル基に酸化される。

【0107】

ヒドロキシアルキル A - B 基 $\text{CHR}^7\text{CR}^9\text{OH}$ または $\text{CR}^7(\text{OH})\text{CHR}^9$ は酸無水物、例えば、無水酢酸による処理により脱水され、基 $\text{CR}^7 = \text{CR}^9$ が生じる。

【0108】

CHR^7CHR^9 への還元による $\text{CR}^7 = \text{CR}^9$ の変換方法は当業者に周知であり、例えば触媒として炭素上のパラジウムを用いた水素化によって行われる。 $\text{CR}^7 = \text{CR}^9$ の変換により A - B 基 $\text{CR}^7(\text{OH})\text{CHR}^9$ または $\text{CHR}^7\text{CR}^9\text{OH}$ を生じさせる方法は、当業者に周知であり、例えば、エポキシ化次いで、金属水素化物による還元、水和、ヒドロホウ素化またはオキシ水銀化により行われる。

【0109】

アミドカルボニル基は対応するアミンに、還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いて還元される。

【0110】

A または B におけるヒドロキシ基は、例えばアジ化水素酸を用いる Mitsunobu 条件下での活性化および置換、またはジフェニルホスホリルアジドおよび塩基による処理によりアジド基に変換され、さらに水素化によりアミノに還元される。

【0111】

NR^2R^4 に変換可能な基 Q^1 の例は、 NR^2 、 R^4 、またはハロゲンである。ハロゲンは常套のアルキル化によってアミン HNR^2 、 R^4 、により置換される。

【0112】

Q^1Q^2 がともに保護されたオキシ基を形成する場合、これはアセタール、例えば、エチレンジオキシであり得、これを次いで酸処理により除くと式 (VI) の化合物が得られる：

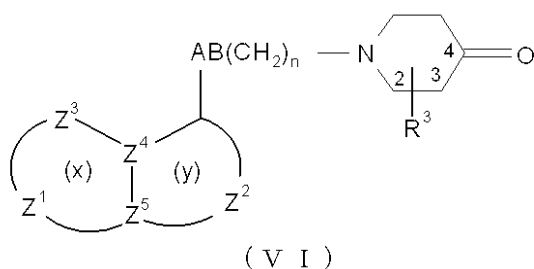
10

20

30

40

【化 8】



[式中の可変部は式 (I) について記載したとおりである]。

10

【 0 1 1 3 】

式 (V I) のケトンを可変基 (x) の方法について記載したような常套の還元的アルキル化によってアミン HNR^2 、 R^4 と反応させる。

【 0 1 1 4 】

Z^1 、 Z^2 および Z^3 に変換可能な基 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の例は、 CR^1 または CR^1 、 CR^{1a} が挙げられ、ここで、 R^1 および R^{1a} は R^1 および R^{1a} に変換可能な基である。 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は好ましくは Z^1 、 Z^2 および Z^3 である。

【 0 1 1 5 】

R^{1a} 、 R^1 および R^2 は好ましくは、 R^{1a} 、 R^1 および R^2 である。 R^2 は好ましくは水素である。 R^3 は R^3 またはより好ましくは水素、ビニル、アルコキシカルボニルまたはカルボキシである。 R^4 は R^4 またはより好ましくは H または N - 保護基、例えば、t - ブトキシカルボニル、ベンズイルオキシカルボニルまたは 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニルである。

20

【 0 1 1 6 】

R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 および R^4 の変換ならびに R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 および R^4 の相互変換は常套による。保護されていてもよいヒドロキシ基を含む化合物において、好適な常套のヒドロキシ保護基であって、分子の残りの部分に影響を与えず除去できる保護基としては、アシルおよびアルキルシリル基が含まれる。N - 保護基は常套方法によって除去される。

30

【 0 1 1 7 】

例えば R^1 、メトキシは R^1 、ヒドロキシに、リチウムおよびジフェニルホスフィンまたは HBr での処理によって変換できる (一般方法は Ireland et al、J. Amer.chem. oc.、1973、7829 に記載)。ヒドロキシ基の脱離基、例えば、ハライドおよび保護されたアミノ、ピペリジル、アミジノまたはグアニジノ基あるいはそれらに変換可能な基、を有する好適なアルキル誘導体によるアルキル化により、変換/脱保護の後、N - 保護されたアミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノによって置換されていてもよい R^1 アルコキシが生じる。

【 0 1 1 8 】

R^3 アルケニルは好適な試薬、例えば、9 - ポラピシクロ [3 . 3 . 1] ノナンを用いるヒドロホウ素化、エポキシ化および還元またはオキシ水銀化によりヒドロキシアルキルに変換できる。

40

【 0 1 1 9 】

R^3 1, 2 - ジヒドロキシアルキルはオスミウムテトロキシドまたは当業者に周知のその他の試薬を用いて (Advanced Organic Chemistry、Ed. March、J.、John Wiley and Sons、1985、p 732-737 およびそこに引用されている文献を参照されたい) またはエポキシ化、加水分解により (Advanced Organic Chemistry、Ed. March、J. John Wiley and Sons、1985、p 332,333 およびそこに引用されている文献を参照されたい)、 R^3 アルケニルから調製できる。

【 0 1 2 0 】

50

R^3 ビニルは標準的ホモロゲーション、例えばヒドロキシエチルへの変換、次いでアルデヒドへの酸化により鎖延長でき、それを次いでWittig反応に供する。

【0121】

エポキシド - 含有 R^3 基のシアニドアニオンによる開環により、 $CH(OH) - CH_2CN$ 基が生じる。

【0122】

エポキシド - 含有 R^3 基のアジドアニオンによる開環により、アジド誘導体を得られ、これを還元するとアミンが得られる。アミンのカルバメートへの変換、次いで塩基による開環により 2 - オキソ - オキサゾリジニル含有 R^3 基が得られる。

【0123】

置換された 2 - オキソ - オキサゾリジニル含有 R^3 基は対応するアルデヒドからグリシニアニオン同等物による常套の反応により調製され、次いで、その結果得られるアミノアルコールの開環が起こる (M. Grauert et al, Ann. Chem., 1985, 1817; Rozenberg et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994, 33(1), 91)。その結果得られる 2 - オキソ - オキサゾリジニル基はカルボキシ基を含有し、それはその他の R^{10} 基に標準的手順によって変換される。

【0124】

R^3 におけるカルボキシ基は水 / メタノール中のクロム酸および硫酸を用いる対応するアルコール CH_2OH の Jones' 酸化により調製できる (E.R.H. Jones et al, J. Chem. Soc., 1946, 39)。その他の酸化剤をこの変換に用いてもよく、例えば、トリ塩化ルテニウムに触媒される過ヨウ酸ナトリウム (G.F. Tutwiler et al, J. Med. Chem., 1987, 30(6), 1094)、三酸化クロムピリジン (G. Just et al, Synth. Commun., 1979, 9(7), 613)、過マンガン酸カリウム (D.E. Reedich et al, J. Org. Chem., 1985, 50(19), 3535)、およびピリジニウムクロクロメート (D. Askin et al, Tetrahedron Lett., 1988, 29(3), 277) 等が挙げられる。

【0125】

カルボキシ基はあるいは 2 段階方法にて形成でき、まず例えば塩化オキサリルにより活性化されたジメチルスルホキシド (N.Cohen et al, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 3661) またはジシクロヘキシルカルボジイミド (R.M.Wengler, Angew. Chim. Int. Ed. Engl., 1985, 24(2), 77) を用いたアルコールの対応するアルデヒドへの酸化、またはテトラプロピルアンモニウムペルルテナートによる酸化 (Ley et al, J. Chem.Soc. Chem Commun., 1987, 1625) を行う。次いでアルデヒドを別々に対応する酸に酸化剤、例えば、酸化銀 (I) (R.Grigg et al, J. Chem. Soc. Perkin1, 1983, 1929)、過マンガン酸カリウム (A.Zurch. Erhelv. Chim. Acta., 1987, 70 (7), 1937)、トリ塩化ルテニウムによって触媒される過ヨウ酸ナトリウム (T.Sakata et al, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61(6), 2025)、ピリジニウムクロクロメート (R.S.Reddy et al, Synth. Commun., 1988, 18(51), 545) または三酸化クロム (R.M.Coates et al, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 2198) を用いて酸化する。

【0126】

$R^3 CO_2H$ 基は、アセトニトリル - 四塩化炭素 - 水溶媒系を用いるトリ塩化ルテニウムによって触媒される過ヨウ酸ナトリウムを用いる、対応するジオール、 $CH(OH)CH_2OH$ の酸化的開裂からも調製できる (V.S.Martin et al, Tetrahedron Letters, 1988, 29(22), 2701)。

【0127】

R^3 におけるカルボキシ基の他の合成経路は当業者に周知である。

【0128】

シアノまたはカルボキシ基を含有する R^3 基は、アルコールから好適な脱離基、例えば、対応するトシレート (またはヨウ化物、トリフェニルホスフィンを使用、ヨウ素およびイミダゾール (G. Lange, Synth. Commun., 1990, 20, 1473)) へのパラ - トルエン塩化スルホニルを用いた反応による変換によっても調製できる (M.R.Bell, J. Med. Chem., 1970

10

20

30

40

50

、13、389)。第二段階は脱離基のシアニドアニオンによる置換である(L.A. Paquette et al、J. Org. Chem.,1979、44(25)、4603; P.A. Grieco et al、J. Org. Chem., 1988、53 (16)、3658。最終的なニトリル基の酸加水分解により所望の酸が生じる(H.Rosemeyer et al、Heterocycles、1985、23 (10)、2669)。加水分解は塩基、例えば、水酸化ナトリウムを用いて(H.Rapoport、J. Org. Chem.,1958、23、248)あるいは酵素的に(T. Beard et al、Tetrahedron Asymmetry ¹ 993、4 (6)、1085)行ってもよい。

【0129】

R³ シスまたはトランスヒドロキシはvan Deale et al., Drug Development Research 8:225-232 (1986)またはHeterocycles 39(1)、163-170 (1994)の方法により導入できる。トランスヒドロキシについては、好適な方法ではN-保護されたテトラヒドロピリジンにメタクロロ過安息香酸による処理によってエポキシドに変換し、次いでエポキシドを好適なアミンNR²、R⁴にて開環する。R³、ヒドロキシは次いで置換されていてもよいアミノに標準的変換、例えば、Mitsunobu 反応(例えば、Mitsunobu、Synthesis、(1981)、1に概説されている)によるR³、アミノ誘導体の調製を介して変換される。例えばジエチルアゾジカルボキシラートおよびトリフェニルホスフィンの存在下でのスクシンイミドによりフタルイミドエチルピペリジンが生じる。フタロイル基の例えば、メチルヒドラジンでの処理による除去によりR³、アミンが得られる。さらなる置換は当業者に周知のアミン置換の標準的方法によって導入できる。

10

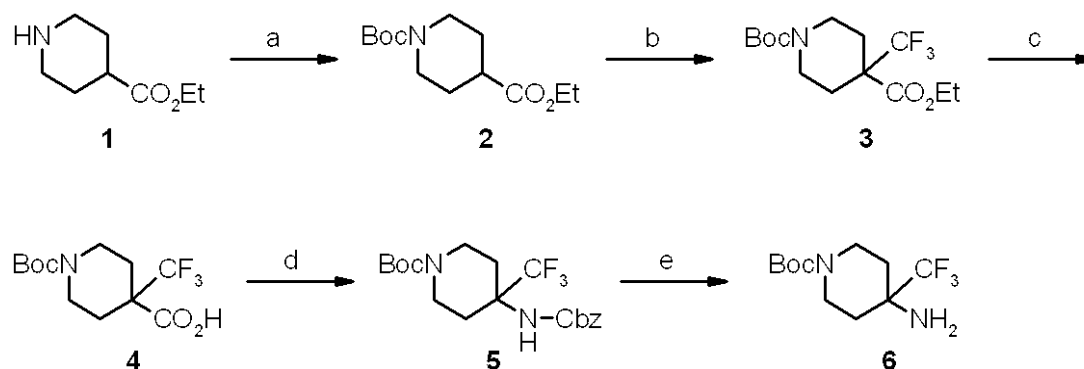
【0130】

R³ 4 - CF₃ は以下のスキーム I によって導入できる：

20

スキーム I

【化9】



30

【0131】

(a) (Boc)₂COH₂Cl₂; (b) LDA、次いでCF₃-X; (c) NaOH、H₂O、EtOH; (d) DPPA、Et₃N、トルエン、次いでBnOH; (e) H₂、Pd/C、EtOH

【0132】

市販のエチルisonipecotレート(I-1)を適当なアシル化剤、好ましくはジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させ、保護された誘導体I-2を得る。この反応の典型的な溶媒には、CH₂Cl₂、THF、またはDMFが含まれる。アミンの保護基は次の化学合成に耐えうるものでなければならず、所望の場合容易に除去できる必要がある。アミンの保護方法は当業者に周知であり、標準的テキスト、例えば、Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (published by Wiley-Interscience)に記載されている。I-2のアルキル化は適当な塩基、典型的にはLDAまたはLiN(TMS)₂との非プロトン性溶媒、通常はTHFまたはDME中での反応、次いで適当な求電子試薬によるエノラートの捕捉によって行われ、I-3が得られる。ヨウ化トリフルオロメチル(CF₃I)またはS-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホナートは求電子性トリフルオロメチル化試薬としては典型的には好適である。I-3のエチルエステルを、塩基性水溶液、例えば、水性THF中のLiOHまたは水性メタノールまたはエタノール中のNaOHで加水分解し、中間体カルボキシラート塩を好適な酸、

40

50

例えば T F A または H C l で酸性にしてカルボン酸 I - 4 を得る。I - 4 の Curtius-type 転移により中間体イソシアナートが得られ、これは典型的には単離せず、そのまま適当なアルコール、例えば、ベンジルアルコールと反応させて、I - 5 を得る。アミン塩基、一般的には、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下でのジフェニルホスホリルアジド (Hunig's 塩基) は、I - 4 の Curtius-type 転移を行うのに好適な試薬の組み合わせであるが、より伝統的な条件、例えば、酸塩化物の形成、アジドアニオンとの反応、およびアシルアジドの加熱、も使用できる。I - 5 におけるベンジルオキシカルボニル基は、好適な溶媒、通常は、E t O H、M e O H、E t O A c、またはそれらの混合物中のパラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下での水素化分解により除去され、アミン I - 6 が生じる。

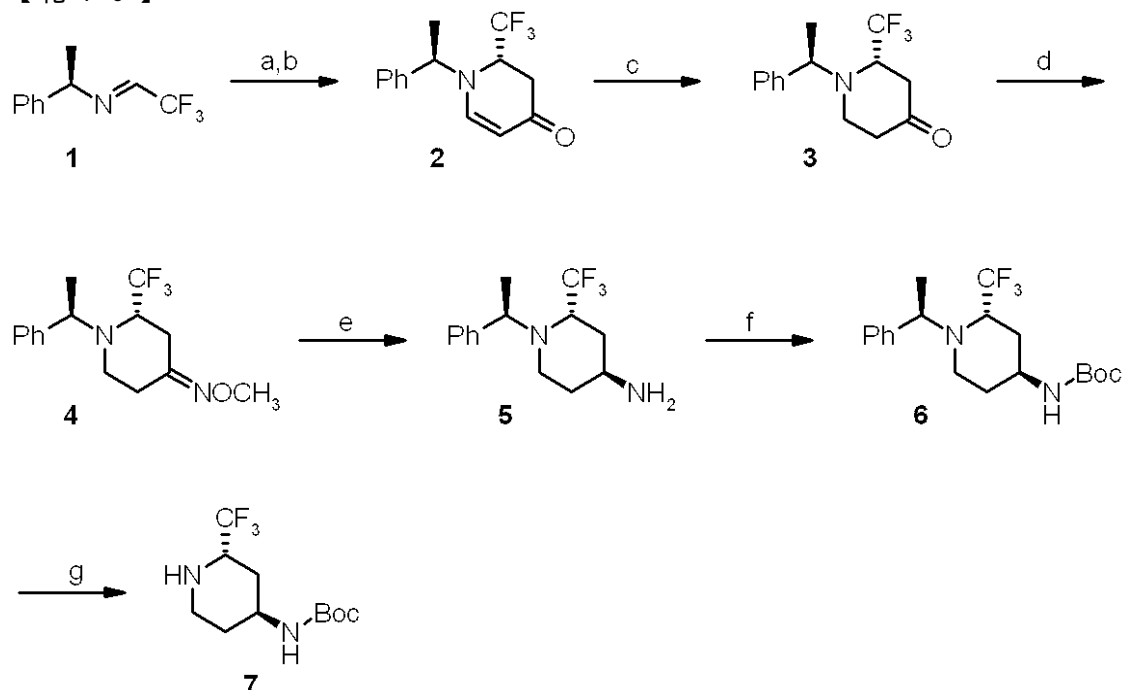
10

【 0 1 3 3 】

R^3 2 - C F ₃ は以下のスキーム I I によって導入できる：

スキーム I I

【 化 1 0 】



20

30

【 0 1 3 4 】

(a) 1 - メトキシ - 3 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 , 3 - ブタジエン、Z n C l ₂、C H ₃ C N；(b) ジアステレオマー分離；(c) L - セレクトリド (登録商標) (リチウムトリ - s e c - 水素化ホウ素ブチル)、T H F 次いで、ピリジニウムジクロメート、所望により C H ₂ C l ₂；(d) N H ₂ O C H ₃、p - T s O H、トルエン；または N H ₂ O C H ₃、N a O A c、E t O H；(e) L i A l H ₄、T H F；または A l - N i、2 N N a O H、E t O H；(f) (B o c) ₂ O、C H ₂ C l ₂ または T H F または D M F；(g) H ₂、P d / C、E t O H

40

【 0 1 3 5 】

トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタールと (R) - (+) - - メチルベンジルアミンとの酸触媒反応によって標準的に調製したイミン I I - 1 をシリルオキシジエン、例えば 1 - メトキシ - 3 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 , 3 - ブタジエンとディールスアルダー反応にて反応させ、ピペリドン I I - 2 を得る。反応は中性溶媒、例えば、C H ₃ C N、T H F、または C H ₂ C l ₂ 中で行い、しばしば、ルイス酸、例えば、Z n C l ₂ で媒介する。ジアステレオマーはこの時点でもっともよく分離される。エノン I I - 2 を好適な溶媒、一般的には、T H F または D M E 中での L - セレクトリド (登録商標) との反応により対応するケトン I I - 3 に還元し、ケトン当業者に周知の標準条件下でオキシム誘導体に変換する。標準条件下 (L i A l H ₄) でのオキシム誘導体の還

50

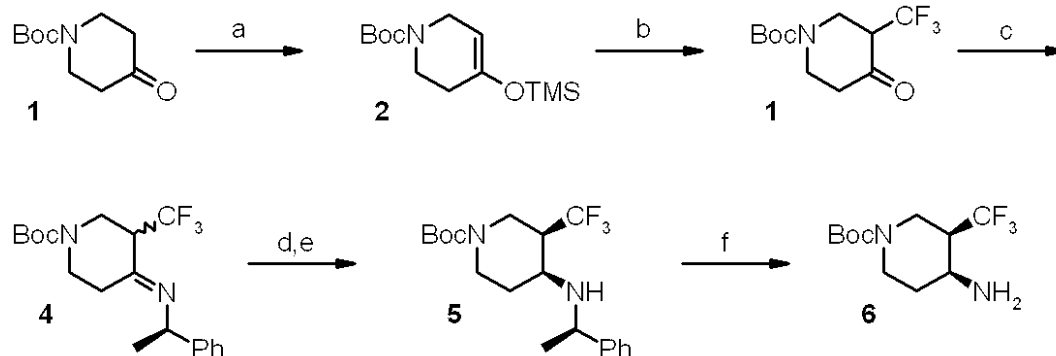
元によりジアステレオマーのアミン混合物が得られ、これからアミン I I - 5 が単離できる。アミンを適当な保護基、好ましくは *tert*-ブチルカルバメート（スキーム I 参照）で保護して、I I - 6 を得る。I I - 6 の α -メチルベンジル基を、好適な溶媒、通常は、EtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物中、パラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下での水素化分解により除去し、アミン I I - 7 を得る。

【0136】

R^3 -3-CF₃ は以下のスキーム I I I により導入できる：

スキーム I I I

【化11】



10

20

【0137】

(a) TMS-Cl、Et₃N、DMF；(b) CF₃-X、DMF；(c) (R)-(+)- α -メチルベンジルアミン、*p*-TsOH、トルエン；(d) NaBH₄、EtOH；(e) ジアステレオマー分離；(f) H₂、Pd/C、EtOH

【0138】

市販のケトン I I I - 1 を、好適な溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF、DMF、またはそれらの混合物中で、アミン塩基、典型的にはトリエチルアミンの存在下でシリル化試薬、例えば、塩化トリメチルシリルまたはトリメチルシリルトリフレートとの反応により、対応するシリルエノールエーテル I I I - 2 に変換する。シリルエノールエーテル I I I - 2 を適当な溶媒、例えば、THF、DMF、またはそれらの混合物中で求電子性トリフルオロメチル化試薬、例えば、ヨウ化トリフルオロメチル (CF₃I) またはより好ましくは *S*-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホナート (Tet. Lett. 1990、31、3579-3582) 参照) と反応させ、 α -トリフルオロメチルケトン I I I - 3 を得る。ケトン I I I - 3 を標準的酸触媒下で、キラルアミン、例えば、(R)-(+)- α -メチルベンジルアミンと反応させ、イミン誘導体 I I I - 4 を得、これを還元してアミン I I I - 5 を得る。このタイプの還元は典型的には適当な溶媒、例えば、EtOH、MeOH、THF、CH₂Cl₂、ClCH₂CH₂Cl、またはそれらの混合物中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは (トリアセトキシ) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて行う。ジアステレオマーはこの時点でもっともよく分離される。I I I - 5 の α -メチルベンジル基を好適な溶媒、通常は、EtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物中、パラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下での水素化分解により除去してアミン I I I - 6 を得る。

30

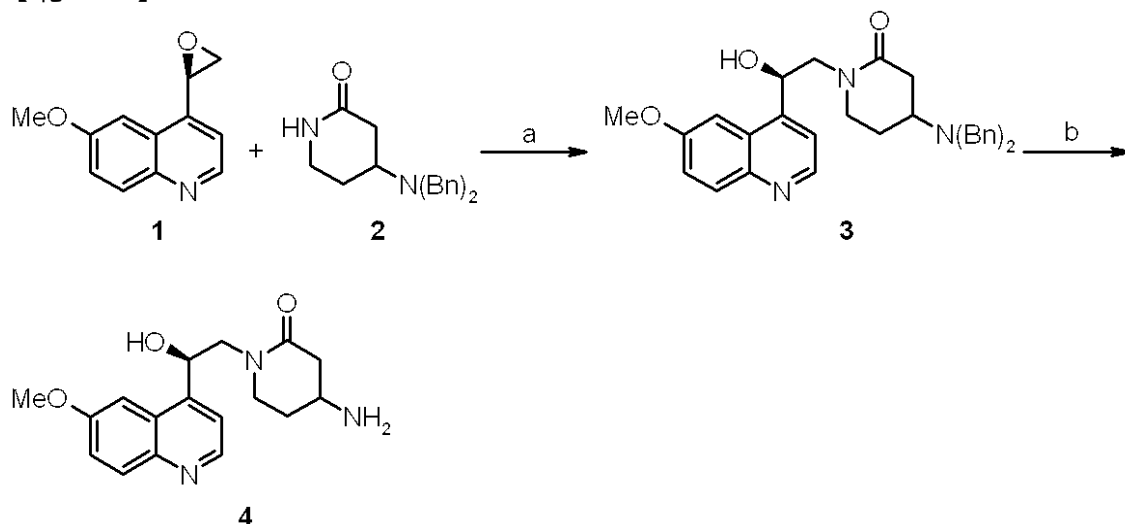
40

【0139】

R^3 -2-オキソは以下のスキーム I V により導入できる：

スキーム I V

【化 1 2】



10

【0 1 4 0】

(a) NaH、THF、0 ~ RT; (b) 10% Pd / CH₂、MeOH

【0 1 4 1】

(R, S) - 4 - (ジベンジルアミノ) ピペリジン - 2 - オン (IV - 2、R, S) - (アスパラギン酸から調製したHomo-Freidingerラクタム (Weber and Gmeiner, Synlett、1998、885-887の手順にしたがって調製した)) を適当なエポキシド、例えば、6 - メトキシ 4 - (R) - オキシラニルキノリン (VI - 1) または 6 - メトキシ 4 - (R) - オキシラニル [1, 5] ナフチリジンと反応させ、付加体 IV - 3 を得た。反応は強塩基、好ましくは水素化ナトリウムによって媒介され (これは IV - 2 の脱プロトンに用いられる)、また、典型的には極性、非プロトン性溶媒、例えば、THF、DMF、またはそれらの混合物中で行われる。IV - 3 におけるベンジル基は好適な溶媒、通常は、EtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物中、パラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下での水素化分解によって除去されアミン IV - 4 が得られる。

20

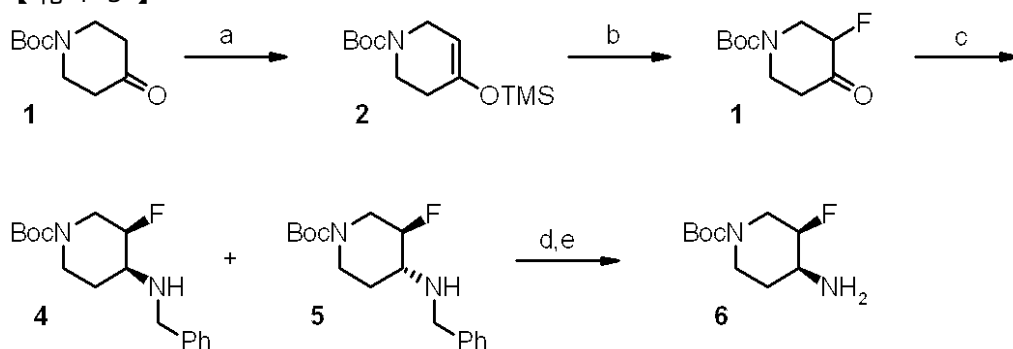
【0 1 4 2】

R³ 3 - F は以下のスキーム V により導入できる：

30

スキーム V

【化 1 3】



40

【0 1 4 3】

(a) TMSCl、Et₃N、DMF、80 ; (b) セレクトフラワー (商標)、CH₃CN; (c) ベンジルアミン、1, 2 - ジクロロエタン、Na(OAc)₃BH; (d) ジアステレオマー分離; (e) 10% Pd / CH₂、HCl、EtOH

【0 1 4 4】

スキーム III に記載のように市販の N - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリドン (V - 1) から調製したトリメチルシリルエノールエーテル (V - 2) を中性溶媒、例えば、CH₃CN 中で求電子性フッ素化剤、好ましくはセレクトフラワー (商標) (1 -

50

クロロメチル 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) と反応させ、 - フルオロケトン V - 3 を得る。スキーム I および I I I の手順にしたがった V - 3 のベンジルアミンによる還元的アミノ化により所望の 4 - アミノベンジル 3 - フルオロ - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン誘導体 V - 4 および V - 5 がシス - およびトランス - 異性体の 8 : 1 混合物として得られる。これらジアステレオマーはシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離する。エナンチオマーの優勢なシス - 混合物をスキーム I I に記載のように触媒的水素化により脱ベンジルし、アミノ誘導体 V - 6 を得る。

【 0 1 4 5 】

R³ におけるその他の官能基はヒドロキシ、カルボキシまたはシアノ基の常套の変換により得られる。 10

【 0 1 4 6 】

テトラゾールは便宜に、ナトリウムアジドとシアノ基との反応により (例えば、F. Thomas et al、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1996、6(6)、631; K. Kubo et al、J. Med. Chem.、1993、36、2182) またはアジドトリ - n - ブチルスタンナンとシアノ基との反応、次いで、酸加水分解 (P.L. Ornstein、J. Org. Chem.、1994、59、7682 and J. Med. Chem.、1996、39 (11)、2219) により調製できる。

【 0 1 4 7 】

3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン - 4 - イル基 (例えば、R.M. Soll、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1993、3(4)、757 and W.A. Kinney、J. Med. Chem.、1992、35(25)、4720) は以下の順序によって調製することが出来る： - (1) R³ が (C H₂)_n C H O (n = 0 , 1 , 2) である化合物をトリエチルアミン、四臭化炭素 / トリフェニルホスフィンで処理してまず (C H₂)_n C H = C H B r を得る； (2) この中間体のデヒドロブrom化により対応するプロモエチン誘導体 (C H₂)_n C - C B r を得る (この 2 段階順序については D. Grandjean et al、Tetrahedron Lett.、1994、35(21)、3529 を参照されたい)； (3) プロモエチンと 4 - (1 - メチルエトキシ) - 3 - (トリ - n - ブチルスタンニル) シクロブト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンのパラジウム触媒によるカップリング (Liebeskind et al、J. Org. Chem.、1990、55、5359)； (4) エチン部分の - C H₂ C H₂ - への標準条件下での水素および木炭上のパラジウム触媒による還元 (Howard et al、Tetrahedron、1980、36、171を参照されたい)；そして最後に (4) メチルエトキシエステルの酸加水分解により対応する 3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン基を得る (R.M. Soll、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1993、3(4)、757)。 20 30

【 0 1 4 8 】

テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル基は、対応するカルボン酸および 2 - アミノテトラゾールから、標準的ペプチドカップリング試薬、例えば、1 , 1' - カルボニルジイミダゾールによる脱水により調製できる (P.L. Ornstein et al、J. Med Chem.、1996、39(11)、2232)。 30

【 0 1 4 9 】

アルキル - およびアルケニルスルホニルカルボキサミドは同様に対応するカルボン酸およびアルキル - またはアルケニルスルホンアミドから、標準的ペプチドカップリング試薬、例えば、1 , 1' - カルボニルジイミダゾールでの脱水により調製できる (P.L. Ornstein et al、J. Med. Chem.、1996、39(11)、2232)。 40

【 0 1 5 0 】

ヒドロキサム酸基は対応する酸から標準的アミドカップリング反応、例えば、N.R. Patel et al、Tetrahedron、1987、43(22)、5375により調製する。

【 0 1 5 1 】

2 , 4 - チアゾリジンジオン基はアルデヒドから 2 , 4 - チアゾリジンジオンとの縮合、次いで水素化によるオレフィン二重結合の除去によって調製できる。

【 0 1 5 2 】

5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールのニトリルからの調製は、Y. Kohara et al 50

I、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(17)、1903に記載されている。

【0153】

1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル基は対応するニトリルから酸性条件下でのアルコールとの反応、次いでヒドラジンそして R^{10} - 置換活性化カルボン酸との反応により調製できる (J.B. Polya "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Edition 1, p762, Ed A.R.Katritzky and C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984 and J.J. Ares et al, J. Heterocyclic Chem., 1991, 28(5), 1197)。

【0154】

R^3 アルキルまたはアルケニル上のその他の置換基は常套の方法によって相互変換される。例えば、ヒドロキシはエステル化、アシル化またはエーテル化によって誘導体化される。ヒドロキシ基はハロゲン、チオール、アルキルチオ、アジド、アルキルカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、オキソ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルまたはアミノスルホニルに変換され、これは脱離基への変換および所望の基への置換、または適宜の酸化あるいは活性化された酸、イソシアナートまたはアルコキシイソシアナートとの反応による。一級および二級ヒドロキシ基はそれぞれアルデヒドまたはケトンに酸化され、好適な試薬、例えば、有機金属試薬によってアルキル化されて適宜二級または三級アルコールとなる。カルボキシラート基はこの酸の好適な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムエステルを用いた還元によりヒドロキシメチル基に変換できる。

【0155】

ピペリジン上の NH_2 置換基は常套の手段によって NR^2R^4 に変換され、これは例えば U が CO または SO_2 である化合物については、アシル誘導体 R^5COW または R^5SO_2W によるアミドまたはスルホンアミド形成、 U が CH_2 の場合は塩基の存在下での R^5CH_2 - ハライドのハロゲン化アルキルによるアルキル化、アシル誘導体 R^5COW によるアシル化 / 還元またはアルデヒド R^5CHO により還元的アルキル化によって行われる。

【0156】

R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の一方がカルボキシ基を含み、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含む場合、それらはともに環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい。この結合は式 (IV) の化合物および標準的ペプチドカップリング試薬の存在下でのピペリジン部分のカップリング際に自然に形成される。

【0157】

一定の状況下では、相互変換は、例えば A または B における A または B ヒドロキシ基を阻害する可能性があり、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 の変換の際、または式 (IV) および (V) の化合物のカップリングの際、ピペリジン置換基 NH_2 は、例えば、カルボキシ - またはシリルエステル基としてヒドロキシについて保護し、ピペリジン NH_2 についてアシル誘導体として保護する必要があることがあることを理解されたい。

【0158】

式 (IV) および (V) の化合物は公知の化合物であり (例えば Smith et al, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1301を参照されたい)あるいは同様にして調製される。

【0159】

X が $CR^6R^7SO_2W$ である式 (IV) の化合物は Ahmed El Hadri et al, J. Heterocyclic Chem., 1993, 30(3), 631と類似の経路によって調製できる。したがって X が CH_2SO_2OH である式 (IV) の化合物は、対応する 4 - メチル化合物と N - プロモスクシンイミドとを反応させ、次いで亜硫酸ナトリウムで処理することによって調製できる。脱離基 W はその他の脱離基 W 、例えば、ハロゲン基に常套の方法によって変換できる。

【0160】

式 (IV) のイソシアナートは常套により 4 - アミノ誘導体、例えば、4 - アミノ - キノリン、およびホスゲン、またはホスゲン同等体 (例えば、トリホスゲン) から調製でき、あるいはより便宜には 4 - カルボン酸からジフェニルホスホリルアジド (DPPA) との「one-pot」Curtius反応により調製できる [see T. Shiori et al. Chem. Pharm. Bull. 30

35、2698-2704 (1987)]。

【0161】

4 - アミノ誘導体は市販であるか、あるいは常套の手順により対応する4 - クロロまたは4 - トリフルオロメタンスルホナート誘導体からアンモニアでの処理(O.G. Backeberg et. al., J. Chem Soc., 381, 1942)あるいはプロピルアミンハイドロクロライドでの処理(R. Radinov et. al., Synthesis, 886, 1986)により調製できる。

【0162】

式(IV)の4 - アルケニル化合物は常套の手順により対応する4 - ハロゲン - 誘導体から例えばHeck合成により調製できる。例えば、Organic Reactions, 1982, 27, 345を参照されたい。

【0163】

式(IV)の化合物の4 - ハロゲン誘導体は市販であるか、あるいは当業者に公知の方法により調製できる。4 - クロロキノリンは対応するキノリン - 4 - オンからオキシ塩化リン(POCl_3)または五塩化リン、 PCl_5 との反応により調製される。4 - クロロキナゾリンは対応するキナゾリン - 4 - オンからオキシ塩化リン(POCl_3)または五塩化リン、 PCl_5 との反応により調製される。キナゾリノンおよびキナゾリンは標準的経路によってT.A. Williamson in Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfieldに記載のように調製される。

【0164】

式(IV)の化合物の4 - カルボキシ誘導体は市販であるかあるいは当業者に周知のカルボキシヘテロ芳香族調製の常套の手順によって調製される。例えば、キナゾリンはT.A. Williamson in Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfieldに記載の標準的経路により調製される。これら4 - カルボキシ誘導体は常套の手段、例えばハロゲン化アシルまたは無水物への変換によって活性化される。

【0165】

ビリダジンは Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 3, Ed A.J. Boulton and A. McKillop に記載と類似の経路によって調製され、ナフチリジンは Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 2, Ed A.J. Boulton and A. McKillopに記載と類似の経路によって調製される。

【0166】

式(IV)の化合物の4 - オキシラン誘導体は4 - カルボン酸から便宜にまず塩化オキサリルによる酸塩化物への変換、次いでトリメチルシリルジアゾメタンとの反応により、ジアゾケトン誘導体が生じる、次いで5 M塩酸との反応によりクロロメチルケトンが生じる。水性メタノール中の水素化ホウ素ナトリウムでの還元によりクロロヒドリンが生じ、これはエタノール - テトラヒドロフラン中の塩基、例えば、水酸化ナトリウムでの処理により閉環してエポキシドが得られる。

【0167】

あるいは好ましくは、4 - オキシラン誘導体はプロモメチルケトンから調製でき、これは4 - ヒドロキシ化合物から当業者に周知の別の経路によって得られる。例えば、ヒドロキシ化合物は対応する4 - トリフルオロメタンスルホナートへとトリフルオロメタン無水スルホン酸との標準条件下での反応によって変換できる(K. Ritter, Synthesis, 1993, 735を参照されたい)。対応するブチルオキシビニルエーテルへの変換はパラジウム触媒下でのブチルビニルエーテルとのHeck反応によりW. Cabri et al, J. Org. Chem, 1992, 57 (5), 1481の手順にしたがって達成される(あるいは同等の中間体は、トリフルオロメタンスルホナートまたは類似のクロロ誘導体と(1 - エトキシビニル)トリブチルスズとのStilleカップリングにより得られる(T.R.Kelly, J. Org. Chem., 1996, 61, 4623))。アルキルオキシビニルエーテルは次いで対応するプロモメチルケトンへと水性テトラヒドロフラン中のN - プロモスクシンイミドでのJ. F. W. Keana, J. Org. Chem., 1983, 48, 3621 and T. R.Kelly, J. Org. Chem., 1996, 61, 4623.と類似の点順での処理により変換される。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 8 】

4 - ヒドロキシ誘導体はアミノ芳香族からメチルプロピオラートとの反応、次いで閉環により調製でき、これは N. E. Heindel et al、J. Het. Chem.、1969、6、77に記載の方法と類似である。例えば、5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンはこの方法を用いて 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ [1 , 5] ナフチリジンへと変換できる。

【 0 1 6 9 】

キラル還元剤、例えば、(+) または (-) - B - クロロジイソピノカムフェニルボラン [D I P - クロリド] を水素化ホウ素ナトリウムと置換する場合、プロキラルなクロロメチルケトンがキラルクロロヒドリンに e e 値、一般的には、85 - 95 % にて変換される [C. Bolm et al、Chem. Ber. 125、1169-1190、(1992)]。キラルエポキシドの再結晶により、母液中に光学純度が上昇した (典型的には e e 95 %) 物質が生じる。

10

【 0 1 7 0 】

(R) - エポキシドはピペリジン誘導体と反応するとエタノールアミン化合物が単一のジアステレオマーとして得られる (ベンジル位にて (R) - 立体化学のもの) 。

【 0 1 7 1 】

あるいは、エポキシドは 4 - カルボキサリドからトリメチルヨウ化スルホニウムを用いる Wittig アプローチにより [G.A. Epling and K-Y.Lin、J. Het. Chem.、1987、24、853-857を参照されたい]、あるいは 4 - ビニル誘導体のエポキシ化により調製できる。

【 0 1 7 2 】

4 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ナフチリジンは 3 - アミノピリジン誘導体からジエチルエトキシメチレンマロネートとの反応により 4 - ヒドロキシ - 3 - カルボン酸エステル誘導体を得られ、次いで酸への加水分解そしてキノリン中の熱脱炭酸 (例えば 4 - ヒドロキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸について、J. T. Adams et al.、J. Amer. Chem. Soc.、1946、68、1317)により調製できる。4 - ヒドロキシ - [1 , 5] ナフチリジンは 4 - クロロ誘導体へオキシ塩化リン中の加熱により変換でき、あるいは有機塩基の存在下でのメタン塩化スルホニルまたはトリフルオロメタン無水スルホン酸との反応によりそれぞれ 4 - メタンスルホニルオキシまたは 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体に変換できる。4 - アミノ 1 , 5 - ナフチリジンは 4 - クロロ誘導体からピリジン中の n - プロピルアミンとの反応により得られる。

20

【 0 1 7 3 】

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

30

【 0 1 7 4 】

1 , 5 - ナフチリジンは当業者に周知の別の方法により調製できる (例えば P.A. Lowe in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Volume 2、p581-627、Ed A.R.Katritzky and C.W. Rees、Pergamon Press、Oxford、1984を参照されたい) 。

【 0 1 7 5 】

4 - ヒドロキシおよび 4 - アミノ - シノリンは当業者に周知の以下の方法により調製できる [A.R. Osborn and K. Schofield、J. Chem. Soc. 2100 (1955) を参照されたい]。例えば、2 - アミノアセトフェンは亜硝酸ナトリウムおよび酸によりジアゾ化されて 4 - ヒドロキシシノリンを生じ、1 , 5 - ナフチリジンについて記載したようにクロロおよびアミノ誘導体に変換される。

40

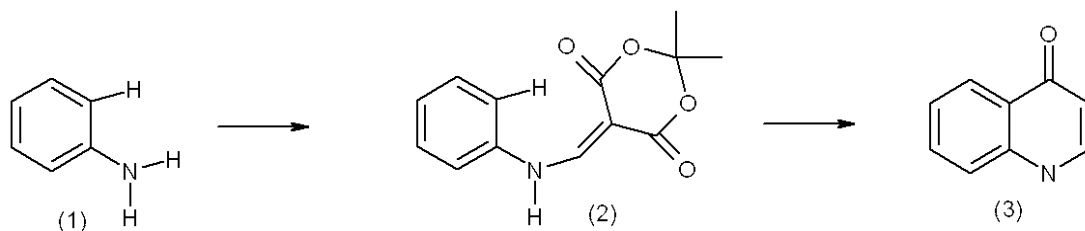
【 0 1 7 6 】

環 (y) が 4 - ピリドイルである R^A 基は芳香族または複素環アミン (1) であって、少なくとも 1 つの遊離 C H 位をアミンの側に有するものから以下の順によって入手できる。エタノール中の Meldrum 酸とトリメチルオルトホーマートとの還流下での反応によって対応する 2 , 2 - ジメチル 5 - フェニルアミノメチレン - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン誘導体 (2) が得られる。これを高温で (180 - 220) 不活性溶媒、例えば、Dowtherm 中で閉環して対応する 1 H - キノリン - 4 - オン (3) または複素環アナログ、例えば、1 H - [1 , 6] ナフチリジン - 4 - オンが得られる。これら方法は確立さ

50

れており、Walz and Sundberg (J. Org. Chem., 2000, 65 (23), 8001)およびTodter and Lackner (Synthesis, 1997 (5) 576)に記載されている。

【化 1 4】

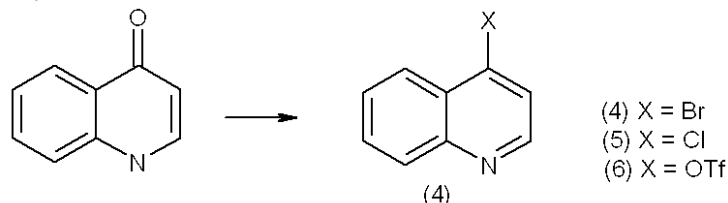


10

【 0 1 7 7】

(3) に関するキノロン種の対応する 4 - キノリルプロミド (4) への活性化は N, N - ジメチルホルムアミド中の亜リン酸オキシプロミドまたはより好ましくは亜リン酸トリプロミドにより達成される (M. Schmitt et al, Synlett, 1997, (9), 1096 および K. Gould et al, J. Med., Chem., 1988, 31 (7), 1445を参照されたい)。対応するクロリド (5) はオキシ塩化リンを用いて入手できる (例えば C. W. Wright et al, J. Med., Chem., 2001, 44 (19), 3187)。

【化 1 5】



20

【 0 1 7 8】

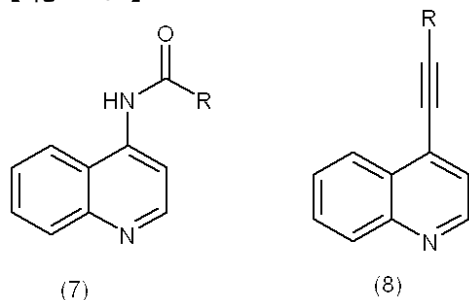
あるいは、キノロン種は、試薬、例えば、トリフルック無水物またはより好ましくは N - トリフルオロメタンスルホンイミドの作用により対応する 1, 1, 1 - トリフルオロメタンスルホン酸キノリン - 4 - イルエステル (6) へと活性化できる (例えば、M. Alvarez et al, Tet 2000, 56 (23) 3703; M. Alvarez et al, Eur.J. Org., Chem., 2000, (5), 849; J. Joule et al, Tet, 1998, 54 (17), 4405; J. K. Stille et al, J.A.C.S., 1988, 110 (12), 4051を参照されたい)。

30

【 0 1 7 9】

活性化種、例えば、(4)、(5) および (6) を次ぎに様々な金属 - 触媒カップリング反応に供し、例えば、一級カルボキサミドによるアミド化により化合物、例えば、(7) が S. L. Buchwald et al (J.A.C.S., 2001, 123, 4051 and 7727; Org. Lett., 1999, 1, 35) の手順により得られ、あるいはアセチレンとの Sonogashira カップリングにより化合物、例えば、(8) が得られる (A. Droz et al, Helv. Chim. Acta., 2001, 84 (8), 2243; M. Belly et al, Synlett, 2001 (2), 222; M. Pirrung et al, J.A.C.S., 2001, 123 (16), 3638を参照されたい)。

【化 1 6】



40

【 0 1 8 0】

R^A チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキ

50

シノ[2, 3-b]ピリジン-8-イル、キノリン-8-イルおよびイソキノリン5-イル誘導体は市販であるか常套の方法により市販または文献記載の誘導体、例えば4H-チエノ[3, 2-b]ピリジン-4-オン、2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン(H. Neunhoffer et al、Chem.、Ber.1990、123の方法により調製)、2-メトキシキノリン-8-イルアミン(K. Mislow et al J.A.C.S. 68、1353 (1946)の方法により調製)、2, 8-キノリンジオールまたはトリフルオロメタンスルホン酸-イソキノリン5-イルエステル(D. Ortwine et al、J. Med. Chem.、1992、35 (8)、1345の方法により調製)から調製できる。

【0181】

R^A キノキサリン-5-イル誘導体は2-または3-メチルキノキサリン-5-オールからY. Abe et al、J. Med. Chem.、1998、41 (21)、4062に記載のように、あるいは好適に置換された誘導体から類似の方法により調製できる。R^A 3-メトキシキノキサリン-5-イル誘導体は3-オキシキノキサリン-5-イルからF.J.Wolf et al.、J.A.C.S. 1949、71、6の一般方法により好適なメチル化試薬、例えば、トリメチルシリル(ジアゾメタン)を用いて調製できる。対応する1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イルは好適な還元剤、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムによる酸、例えば、酢酸の存在下での還元により調製できる。

【0182】

イソキノリン8-イル系は適当に置換されたベンジルアミンからジエトキシ-アセトアルデヒドとのシクロ縮合により調製できる(例えば、K. Kido and Y. Watanabe、Chemical & Pharmaceutical Bulletin、35(12)、4964-6; 1987を参照されたい)。あるいは、8-プロモ-イソキノリン(F.T.Tyson、J.A.C.S.、1939、61、N. Briet et al.、Tetrahedron (2002)、58(29)、5761-5766 またはW.D. Brown、et al.、Synthesis (2002)、(1)、83-86、183の方法により調製)をN-酸化および転移に供して8-プロモ-2H-イソキノリン1-オンが得られる。これはN-メチル化して8-プロモ-2-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、適当な2-メチル1-オキシ-1, 2-ジヒドロイソキノリン8-イル系への中間体、を得てもよい。

【0183】

1-メトキシイソキノリン8-イル系は上記8-プロモイソキノリン-N-オキシドからメチルクロロホーメートによる転移によっても得られ、8-プロモ-1-メトキシイソキノリン、1-メトキシイソキノリン8-イル系の適当な中間体が生じる。

【0184】

式(V)の化合物について、好適なアミンは対応する4-置換ピペリジン酸またはアルコールから調製できる。第一の例において酸担持置換基を含むN-保護されたピペリジンはCurtius転移を経て、中間体イソシアナートがアルコールとの反応によりカルバメートへと変換される。アミンへの変換はアミン保護基除去に用いられる当業者に周知の標準的方法によって達成される。例えば、酸置換N-保護ピペリジンは例えばジフェニルホスホリルアジドによる処理と加熱によるCurtius転移を経て、中間体イソシアナートが2-トリメチルシリルエタノールの存在下で反応してトリメチルシリルエチルカルバメートが生じる(T.L. Capson & C.D. Poulter、Tetrahedron Lett.、1984、25、3515)。これはテトラブチルアンモニウムフルオリドによる処理による切断を経て4-アミン置換N-保護ピペリジンを生じる。

【0185】

第二の例において、アルコール担持置換基を含むN-保護されたピペリジンはMitsunobu反応を経て(例えばMitsunobu、Synthesis、(1981)、1に概説されている)、例えばジエチルアゾジカルボキシラートおよびトリフェニルホスフィンの存在下でスクシンイミドと反応してフタルイミドエチルピペリジンが生じる。例えばメチルヒドラジンによる処理によるフタロイル基の除去によって式(V)のアミンが得られる。

【0186】

R⁵CH₂-ハライド、アシル誘導体R⁵CO₂WおよびR⁵SO₂Wまたはアルデヒド

R^5CHO は市販されているか常套に調製できる。アルデヒドは水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウムによる R^5 -エステルの還元、より好ましくは水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素リチウムトリエチルによる還元によってアルコールとなり (Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley, N.Y.1997; JOC, 3197, 1984; Org. Synth. Coll., 102, 1990; 136, 1998; JOC, 4260, 1990; TL, 995, 1988; JOC, 1721, 1999; Liebigs Ann./Recl.2385, 1997; JOC, 5486, 1987を参照されたい)、その後二酸化マンガン (II) によりアルデヒドへと酸化されるかあるいはSwern手順 (塩化オキサリル/DMSO)によるか、あるいはカリウムジクロメート (PDC)を用いて酸化される。アルデヒドはカルボン酸からも2段階で調製される。まず例えばイソブチルクロロホー

10

【0187】

あるいは、アルデヒド R^5CHO およびスルホン酸誘導体 R^5SO_2W は R^5H 複素環の好適な試薬での処理によって生じる。例えばベンズオキサジノンまたはより好ましくはそのN-メチル化誘導体はトリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸中のヘキサミンで改変Duff手順 [O. I. Petrov et al. Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 494-497 (1997)]によってホルミル化される。4-メチル4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オンもまた、ジクロロメチルメチルエーテルおよび塩化アルミニウムを用いてホルミル化され、6-ホルミル誘導体が生じる。 R^5H 複素環とクロロスルホン酸との反応によりスルホン酸誘導体が生じる (Techer et. al., C.R.,Hebd. Seances Acad. Sci. Serc; 270, 1601, 1970と類似の方法)。

20

【0188】

アルデヒド R^5CHO は R^5 ハロゲンまたは R^5 トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体のオレフィンへの変換、次いで標準的方法による酸化的開裂により得られる。例えば、パラジウム触媒下でのトランス-2-フェニルボロン酸のブロモ誘導体との反応により、スチレン誘導体得られ、オゾン分解により所望の R^5CHO が得られる (Stephenson, G. R., Adv. Asymmetric Synth. (1996), 275-298. Publisher Chapman & Hall, London)。

30

【0189】

R^5H 複素環は市販であるか常套の方法により調製できる。例えばベンズオキサジノンが望まれる場合、ニトロフェノールを例えばブロモ酢酸エチルによりアルキル化し、その結果得られるニトロエステルを酢酸中のFeで (あるいはZn/AcOH/HClまたは $H_2/Pd/C$ または H_2 /ラネーニッケル)還元する。その結果得られるアミンは自然に閉環して所望のベンズオキサジノンとなるか、あるいは閉環は酢酸中の加熱によって誘導してもよい。あるいは、ニトロフェノールをアミノフェノールに還元し、これを塩化クロロアセチルと反応させても [X. Huang and C. Chan, Synthesis 851 (1994)の方法]、DMSO中のブロモ酢酸エチルと反応させてもよい [Z. Moussavi et al. Eur.J. Med. Chem. Ther24, 55-60 (1989)]。同じ一般経路をベンゾチアジンオンの調製に適用できる [例えば F. Eiden and F. Meinel, Arch. Pharm. 312, 302-312 (1979), H. Fenner and R G rauert Liebigs. Ann. Chem. 193-313 (1978)]を参照されたい。様々な経路を用いてベンゾチアジンオンのアザアナログを対応する鍵となるアルデヒドを介して調製できる。例えば、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4]チアジン-7-カルバルデヒドは5-フルオロ-2-ピコリンからチアジンオン環をピリドイル環上に構築し、メチル置換基を官能化することにより得られる (E. J. Blanz, F. A. French

40

50

、J. R. DoAmaral and D. A. French、J. Med. Chem. 1970、13、1124-1130)。このアザ置換パターンジオキシシナナログ、2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルバルデヒドは、Kojic酸からピロンからピリドンへのアミノ分解、次いでジオキシシナ環をアニレートすることにより得られる。ピリドチアジン - 3 - オン、ピリドオキサジン - 3 - オン、およびピリドジオキシシナ環系によるその他のアザ置換パターンも得られる。オルト - アミノチオフェノールは便宜に調製でき、その亜鉛複合体として反応しうる [例えば V. Taneja et al Chem. Ind. 187 (1984)を参照されたい]。ベンズオキサゾールオンは対応するアミノフェノールからカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはトリホスゲンとの反応により調製できる。ベンズオキサゾールオンと五硫化二リンとの反応により対応する 2 - チオンが得られる。チアジンおよびオキサジンは、対応するチアジンオンまたはオキサジンオンの還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムによる還元によって得られる。

10

【0190】

アミン R^2 、 R^4 、NH は市販または常套に調製される。例えば、アミン $R^5CH_2NH_2$ はプロモメチル誘導体からジメチルホルムアミド (DMF) 中でのナトリウムアジドとの反応、次いでパラジウム - 炭素上でのアジドメチル誘導体の水素化により調製できる。別の方法ではカリウムフタルイミド / DMF を用いてフタルイミドメチル誘導体を得、DCM 中のヒドラジンとの反応により一級アミンを遊離させる。

【0191】

R^{1a} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の変換は、その反応前の式 (IV) および (V) の中間体に対して行い、その反応後に変換について上記したのと同じようにして式 (I) の化合物を得る。

20

【0192】

式 (I) の化合物の調製のさらなる詳細は実施例を参照されたい。

【0193】

式 (I) の化合物は単独で調製してもよいし、少なくとも 2、例えば 5 ~ 1,000 化合物、そしてより好ましくは 10 ~ 100 の式 (I) の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製してもよい。式 (I) の化合物のライブラリーは、コンビナトリアル「スプリット・アンド・ミックス」アプローチによってあるいは、当業者に公知の手順による液相または固相合成のいずれかを用いた複数並行合成によって調製できる。

30

【0194】

しががって本発明のさらなる態様によると少なくとも 2 の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む化合物ライブラリーが提供される。

【0195】

式 (IV) および (V) の新規中間体も本発明の一部である。

【0196】

本発明による抗菌化合物はヒト医薬または動物用医薬の使用に常套の方法にて投与するように製剤すればよく、その他の抗菌薬と同様である。

【0197】

本発明の医薬組成物には経口、局所または非経口使用に適した形態のものが含まれ、ヒトを含む哺乳類における細菌感染症の治療に使用できる。

40

【0198】

該組成物はいずれの経路での投与用に製剤してもよい。該組成物は以下のいずれの形態でもよい：錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤、トローチ剤、クリームまたは液体製剤、例えば、経口または無菌非経口溶液または懸濁液。

【0199】

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼軟膏および点眼薬または点耳薬、浸透性包帯剤およびエアロゾルとして提供すればよく、適当な常套の添加剤。例えば、以下のものを含んでもよい。保存料、薬剤浸透を促進する溶媒、軟膏およびクリーム中の軟化剤。

50

【0200】

製剤はまた、許容される常套の担体を含んでいてもよく、かかる担体としては、例えば、クリームまたは軟膏基剤およびローション用にはエタノールまたはオレイルアルコールが挙げられる。かかる担体は製剤の約1%～約98%存在してもよい。より通常には、製剤の約80%までを構成する。

【0201】

経口投与用の錠剤およびカプセルは単位用量剤形とすればよく、常套の賦形剤、例えば以下のものを含んでいてもよい：結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、またはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、ショ糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤化滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；錠剤分解物質、例えばジャガイモデンプン；または許容される湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム。錠剤は通常の薬学分野で周知の方法にしたがって被覆してもよい。経口液体製剤は以下のいずれも形態でもよい：例えば、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップまたはエリキシル。あるいは使用時に水その他の好適な媒体で再構成される乾燥製剤として提供してもよい。かかる液体製剤は常套の添加剤を含んでいてもよく、例えば以下のものが挙げられる。懸濁剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水添食用脂肪、乳化剤、例えば、レクチン、ソルビタンモノオレアート、またはアカシア；非水性媒体（食用油を含んでいてもよい）、例えばアーモンド油、油性エステル、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存料、例えば、メチルまたはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸、および、所望の場合、常套の香味剤または着色剤。

【0202】

坐薬は常套の坐薬基剤、例えばカカオ脂またはその他のグリセリドを含む。

【0203】

非経口投与のためには、液体単位用量形態は化合物および無菌媒体（水が好適である）を用いて調製する。化合物は媒体および使用濃度に応じて、媒体に懸濁または溶解してもよい。溶液の調製においては、化合物は注射用水に溶解し、フィルター滅菌した後、好適なバイアルまたはアンプルに充填し密封するとよい。

【0204】

好ましくは、試薬、例えば、局所麻酔薬、保存料および緩衝薬を媒体に溶解してもよい。安定性を高めるために、組成物をバイアルに充填した後凍結し、減圧下で水を除く。凍結乾燥した粉末をバイアルに密封し、注射用水のバイアルを使用時に液体の再構成に与えればよい。非経口懸濁液は、化合物を媒体に溶解ではなく懸濁し、滅菌はる過によって行えないことを除いては実質的に同様に調製される。化合物はエチレンオキシドに曝して滅菌後、無菌媒体に懸濁するとよい。好ましくは、界面活性剤または湿潤剤を組成物に含めて化合物の均一な分布を促進する。

【0205】

組成物は0.1重量%以上、好ましくは10～60重量%の活性物質を、投与方法に応じて含むのがよい。組成物が用量単位を含む場合、各単位は好ましくは50～500 mgの活性成分を含む。成人の治療に用いる用量は、好ましくは1日あたり100～3000 mgの範囲、例えば1日あたり1500 mgであり、投与経路や頻度に依存する。かかる用量は1日あたり1.5～50 mg/kgに相当する。好適には用量は1日あたり5～20 mg/kgである。

【0206】

式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を上記用量範囲で投与した場合、毒性作用は示されない。

【0207】

式(I)の化合物は本発明の組成物における単一の治療薬であってもよいし、その他の抗菌薬と組み合わせてもよい。その他の抗菌薬がβ-ラクタムの場合、β-ラクタマーゼ

阻害剤を使用してもよい。

【0208】

式(I)の化合物は広範な生物に対して活性であり、生物にはグラム陰性およびグラム陽性生物が含まれる。

【0209】

本明細書において挙げた、これらに限定されないが特許および特許出願を含むすべての刊行物はそれぞれが具体的かつ個別に完全に示されているかのように本明細書に引用によりその内容が含まれる。

【0210】

以下の実施例は特定の式(I)の化合物の調製および特定の式(I)の化合物の様々な細菌に対する活性を示す。 10

【0211】

実施例における略語：

RT = 室温

ES = エレクトロスプレー質量スペクトル

LCMS = 液体クロマトグラフィー質量スペクトル

APCI+ = 大気圧化学イオン化質量スペクトル

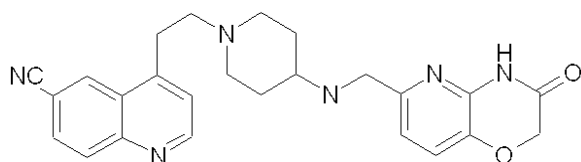
【実施例】

【0212】

実施例 1

4 - (2 - {4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 2 - b][1, 4]オキサジン - 6 - イルメチル)アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エチル) - キノリン - 6 - カルボニトリルジヒドロクロリド

【化17】



【0213】

(a) 4 - [(2, 2 - ジメチル4, 6 - ジオキソ[1, 3]ジオキサン - 5 - イリデンメチル)アミノ] - ベンゾニトリル

エタノール(100 ml)中の4 - アミノ - ベンゾニトリル(12.5 g、0.106 mol)、2, 2 - ジメチル[1, 3]ジオキサン - 4, 6 - ジオン(18.3 g、0.127 mol)およびトリメチルオルトホーマート(16 ml)の混合物を3時間還流した。冷却後、固体をろ過して除き、エタノールで洗浄し、風乾した。生成物をオフホワイトの固体(27.9 g、97%)として得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 273(MH+)

【0214】

(b) 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - カルボニトリル

中間体(a)(27.5 g、0.101 mol)を5分かけてゆっくりと還流中のDowtherm A(200 ml)に添加した。還流下でさらに5分後、混合物を室温まで放冷し、エーテル(200 ml)を添加した。生成物をろ別し、エーテルで徹底的に洗浄し、風乾して生成物を金色固体(16.2 g、94%)として得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 171(MH+)

【0215】

(c) 4 - プロモ - キノリン - 6 - カルボニトリル

DMF(75 ml)中の(b)(12 g、70.5 mmol)の溶液に垂リン酸トリブロミド(8 ml、84.6 mmol)を5分間滴下した(わずかに発熱)。反応を室温まで放冷し、氷水(100 ml)で希釈し1時間攪拌し、さらに水(300 ml)で希釈し 50

た。生成物をろ別し、水で洗浄し、風乾して14.3 gの生成物(87%)を得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 233(MH+)

【0216】

(d) 4-ビニルキノリン-6-カルボニトリル

脱気したトルエン(20 ml)中の(c)(1 g、4.3 mmol)およびビニルトリブチルスズ(1.5 ml、5.17 mmol)の溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(245 mg、5 mol%)を添加し、混合物を2時間アルゴン下で還流した。蒸発およびクロロホルムで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより生成物を淡黄色固体(500 mg、64%)として得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 181(MH+)

【0217】

(e) {1-[2-(6-シアノ-キノリン-4-イル)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(d)(150 mg、0.8 mmol)、ピペリジン-4-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(166 mg、0.8 mmol)およびクロロホルム(0.5 ml)の混合物をゆるくキャップをしたバイアル中で50℃に6時間加熱した。生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(クロロホルム中0-2%メタノールグラジエントで溶出)により精製し、生成物を泡状物(304 mg、96%)として得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 381(MH+)

【0218】

(f) 2-ブロモ-5-ヒドロキシ-6-ニトロピリジン

3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン(20 g、0.143 mol)をメタノール(400 ml)に溶解し、メタノール中の25%ナトリウムメトキシド(33 ml、0.13 mol)溶液を室温で添加した。混合物を30分間攪拌し、0℃に冷却し、臭素(7.2 ml、0.14 mol)をゆっくりと添加した。反応を0℃で30分間攪拌し、次いで、氷AcOH(2.5 ml)でクエンチした。溶媒を減圧下で除き物質(30 g、96%)を得、これをさらに精製せずに用いた。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 219(MH+)

【0219】

(g) エチル(6-ブロモ-2-ニトロ-ピリジン-3-イルオキシ)アセテート

ヒドロキシピリジン(f)(30 g、0.14 mol)をアセトン(200 ml)中に懸濁し、炭酸カリウム(39 g、0.28 mol)を添加し、次いでプロモ酢酸エチル(15.7 ml、0.14 mmol)を添加した。反応を10時間還流下で加熱し、次いで室温まで放冷しEt₂Oで希釈した。沈殿を吸引ろ過により除き、ろ液を減圧下で濃縮し物質(38 g、89%)を得、これをさらに精製せずに用いた。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 305(MH+)

【0220】

(h) 6-ブロモ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

ニトロピリジン(g)(38 g、0.125 mol)を氷AcOH(150 ml)に溶解し、鉄粉(20 g、0.36 mol)を添加した。混合物を機械的に攪拌し90℃に5時間加熱し、室温まで放冷し、EtOAc(300 ml)で希釈した。混合物をシリカゲルのパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をMeOHから再結晶させた(15 g、52%)。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 229(MH+)

【0221】

(i) 6-((E)-スチリル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

プロモピリジン(h)(6.0 g、26.3 mmol)およびトランス-2-フェニルビニルボロン酸(3.9 g、26.3 mmol)を1,4-ジオキサン(150 ml)に溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。(Ph₃P)₄Pd(230 mg、0.2 mmol)

10

20

30

40

50

を添加し、水 (20 ml) 中の炭酸カリウム (6.9 g、50 mmol) 溶液を添加した。反応を還流下でアルゴン下で一晩加熱し、室温まで放冷し EtOAc (200 ml) で希釈した。溶液を水および塩水で順次洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。固体残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (5 - 10 % EtOAc / CHCl₃) で精製し固体 (2.5 g、38 %) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 253 (MH⁺)

【0222】

(j) 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルボキサリド

ピリジン (i) (1.2 g、4.8 mmol) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、溶液を -78 °C に冷却した。オゾンで淡青色が現れるまで溶液を攪拌しながら気泡し、過剰のオゾン酸素を溶液に 15 分間通気することにより除いた。ジメチルスルフィド (1.76 ml、24 mmol) を溶液に添加し、反応を -78 °C で 3 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣を Et₂O (50 ml) で粉砕した。収集した固体をさらなる Et₂O で洗浄し、乾燥させて固体 (700 mg、82 %) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 179 (MH⁺)

【0223】

(k) 標題化合物:

ジクロロメタン (2 ml) 中の (e) (119 mg、0.31 mmol) の溶液を少しずつトリフルオロ酢酸 (2 ml) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。蒸発させて乾燥させアミンの粗トリフルオロアセテート塩を得、これをジクロロメタン (3 ml) およびメタノール (1 ml) に再溶解した。アルデヒド (j) (55 mg、0.31 mmol) およびトリエチルアミン (0.17 ml) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (38 mg、1 mmol) を添加し、反応を 1 時間攪拌して放置した。クロロホルムでの希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液での洗浄、乾燥および蒸発により油を得た。シリカゲルでのクロマトグラフィー (クロロホルム中 2 - 10 % メタノールで溶出) により標題化合物の遊離塩基を油として得た。酢酸エチル - メタノール中への再溶解および 2 等量の HCl での処理により生成物のジヒドロクロリド塩が沈殿し、これをろ過し、エーテルで洗浄し、乾燥させた (45 mg、26 %)。

¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz): 8.92 (d, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.20 (d, 1H)、7.84 (dd, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.20 (d, 1H)、6.94 (d, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.85 (s, 2H)、3.28 (m, 2H)、3.02 (m, 2H)、2.72 (m, 2H)、2.56 (m, 1H)、2.15 (m, 2H)、1.96 (m, 2H)、1.54 (m, 2H)

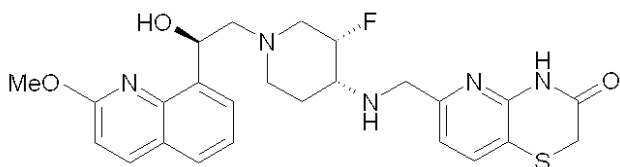
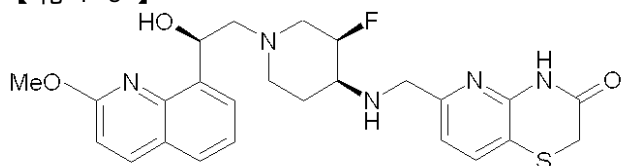
MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 443 (MH⁺)

【0224】

実施例 2

6 - ({ (3R, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロリドおよび 6 - ({ (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロリド

【化 18】



10

【0225】

(a) 8 - ベンジロキシキノリン - 2 - オール

イソプロピルアルコール (60 ml) 中の 2, 8 - キノリンジオール (30.84 mmol、4.97 g; Fluka) および DBU (40.2 mmol、6 ml) の攪拌溶液にベンジルブロミド (30.84 mmol、3.7 ml) を添加した。溶液を還流下で一晩加熱した。反応混合物を放冷し、減圧下で濃縮した。その結果得られた残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、0.5 N NaOH、10% HCl および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮により 6 g (77%) の黄褐色固体を得、これをさらに精製せずに用いた。

20

LC/MS: (ES) m/z 252 (M + H)⁺

【0226】

(b) 8 - ベンジロキシ - 2 - メトキシキノリン

8 - ベンジロキシキノリン - 2 - オール (a) (6 g、23.9 mmol) を POCl_3 (45 ml) に添加し、攪拌しながら 80 に 10 時間加熱した。反応を室温まで放冷し、過剰の POCl_3 をゆっくりと混合物を 30 の水にそそぐことにより分解させた。生成物をトルエンに抽出し、混合有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濃縮により 6.9 g の無色油である、粗 2 - クロロ - 8 - ベンジロキシキノリンを得、これを次の反応工程に直接用いた。

30

LC/MS: (ES) m/z 270 (M + H)⁺

【0227】

上記の粗 2 - クロロ - 8 - ベンジロキシキノリンをトルエン (10 ml) に溶解し、MeOH (50 ml) 中の 25 重量% NaOMe の攪拌溶液に添加した。反応溶液を一晩 70 に攪拌しながら加熱した。室温まで冷却後、反応溶液を氷に注ぎトルエンで抽出した。混合有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮して無色油 (6.14 g、92%) を得た。生成物をさらに精製せずに用いた。

LC/MS: (ES) m/z 266 (M + H)⁺

40

【0228】

(c) 1, 1, 1 - トリフルオロメタンスルホン酸 2 - メトキシキノリン - 8 - イルエステル

8 - ベンジロキシ - 2 - メトキシキノリン (b) (6.14 g、23 mmol) を EtOH (50 ml) に溶解し 10% Pd/C (600 mg) で処理した。反応混合物を H_2 雰囲気下で (20 psi)、Parr 振盪装置で 3.5 時間水素化した。反応をろ過し、濃縮し、3.8 g (96%) の無色油を得た。

LC/MS: (ES) m/z 176 (M + H)⁺

【0229】

上記の生成物 (3.8 g、22 mmol) を DMF (40 ml) に溶解し、トリエチル

50

アミン (3 . 6 m l 、 2 5 . 8 m m o l) および N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (8 . 5 4 g 、 2 3 . 9 m m o l) で処理した。反応混合物を攪拌しながら 4 0 で 8 時間加熱した。室温まで冷却後、 K_2CO_3 水溶液を添加し、生成物を CH_2Cl_2 に抽出した。混合有機抽出物を水 (5 x 7 5 m l) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮して 6 . 8 g (1 0 0 %) のトリフレートを得、さらに精製せずに次の反応に直接用いた。

LC / MS : (ES) m / z 3 0 8 (M + H) ⁺

【 0 2 3 0 】

(d) 2 - プロモ - 1 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エタノン

DMF 中のトリフレート (2 c) 、トリエチルアミン、ブチルビニルエーテル、パラジウム (II) アセテートおよび 1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンを 6 0 に 3 時間加熱し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた (ジクロロメタン) 。生成物を THF および水に溶解し、N - プロモスクシンイミドで 1 時間で処理し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ケトンを得た。

【 0 2 3 1 】

(e) (R) - 2 - プロモ - 1 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エタノール

トルエン中のケトン (2 d) を (+) - B - クロロジイソピノカムフェニルボラン ((+) - DIP - クロリド) で処理し、一晩攪拌し、ジエタノールアミンを添加し、混合物を 3 時間攪拌し、ろ過し、蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより生成物を得た。

【 0 2 3 2 】

(f) 2 - メトキシ 8 - (R) - オキシラニルキノリン

メタノール中のアルコール (e) を炭酸カリウムとともに 1 時間攪拌し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、生成物を得た。

【 0 2 3 3 】

(g) (3 R , 4 S) および (3 S , 4 R) - 4 - アミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル 3 - フルオロピペリジン

EtOH (4 0 m l) 中のシス - 4 - ベンジルアミノ - 1 - tert - ブトキシカルボニル 3 - フルオロピペリジンのエナンチオマー混合物 (J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104 の手順にしたがって調製、1 . 0 g 、 3 . 2 m m o l e) の溶液に、3 N HCl (2 . 5 m l) および 1 0 % Pd / C (5 0 m g) を添加した。反応を H^2 下で (4 0 p s i) Parr 装置で 1 4 時間振盪し、セライト (登録商標) でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 0 % MeOH / $CHCl_3$) で精製して標題化合物 (3 7 0 m g 、 5 3 %) を白色固体として得た。

MS (ES) m / e 2 1 9 (M + H) ⁺

【 0 2 3 4 】

(h) (3 R , 4 S) および (3 S , 4 R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

トリエチルアミン (3 . 5 m l) を含有するジクロロメタン (1 5 0 m l) 中のアミン (2 g) (5 . 4 9 g) をベンジルクロロホーメート (4 . 0 m l) で処理し、室温で 5 時間攪拌した。それを蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけて生成物 (4 . 2 7 g) を得た。

【 0 2 3 5 】

(i) ((3 R , 4 S) および (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル

カルバメート (2 h) (4 . 2 7 g) をジクロロメタン (4 0 m l) 中のトリフルオロ酢酸 (8 m l) で室温で 3 時間処理し、蒸発させて乾燥させた。残渣を炭酸ナトリウムで塩基性にし、1 0 % メタノール - ジクロロメタンで抽出した。溶液を乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、蒸発させて生成物を白色固体 (2 . 9 2 g) として得た。

【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

50

(j) { (3R, 4S) および (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル

オキシラン (2f) およびピペリジン (2i) の 1 : 1 混合物を 85 に 3 時間加熱し、生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。

【0237】

(k) (R) - 2 - ((3R, 4S) および (3S, 4R) - 4 - アミノ - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エタノール

カルバメート (2j) をメタノール中室温で、10%パラジウム木炭上で水素化し、ろ過し、蒸発させて生成物を得た。

10

【0238】

(l) メチル 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボキシラート

DMF (48 ml) 中のエチル 2 -メルカプトアセテート (1.473 ml) の溶液を氷冷し水素化ナトリウム (540 mg の 60% 油中分散液) で処理した。1 時間後、メチル 6 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボキシラート (3 g) (T.R.Kelly and F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623-4633) を添加し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。溶液を EtOAc (1 リットル) で希釈し、水 (3 X 300 ml) で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて約 10 ml とした。白色固体をろ別し少量の EtOAc で洗浄しエステル (0.95 g) を得た。

20

MS (APCI⁺) m/z 223 ([M - H]⁺, 100%)

【0239】

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

ジオキサン (120 ml) / 水 (30 ml) 中のエステル (2l) (788 mg) の溶液を 2 時間少しずつ 0.5 M NaOH 溶液 (8 ml) で処理し、一晚撹拌した。約 3 ml まで蒸発させた後、水 (5 ml) を添加し、2 N HCl を添加して pH 4 とした。沈殿した固体をろ別し、少容量の水で洗浄し、減圧下で乾燥させて固体 (636 mg) を得た。

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

30

【0240】

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

トリエチルアミン (0.396 ml) を含む THF (24 ml) 中カルボン酸 (2m) (500 mg) の溶液を -10 に冷却し、イソブチルクロロホーメート (0.339 ml) を添加した。20 分後、懸濁液を珪藻土でろ過し氷冷した水 (8 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (272 mg) 溶液に注ぎ、混合物を 30 分間撹拌し、pH を希 HCl で 7 に下げた。溶媒を蒸発させ、残渣を水で粉砕した。生成物をろ過し、減圧下で乾燥させ白色固体 (346 mg) を得た。

40

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

【0241】

(o) 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボキサリデヒド

ジクロロメタン (30 ml) / THF (30 ml) 中のアルコール (2n) (330 mg) の溶液を二酸化マンガン (730 mg) で処理し、室温で撹拌した。さらなる二酸化マンガン (730 mg) および 16 時間後 (300 mg) に添加した。全部で 20 時間後、混合物を珪藻土でろ過し、ろ液を蒸発させた。生成物を EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で粉砕し、収集して固体 (180 mg) を得た。

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

50

【 0 2 4 2 】

(p) 標題化合物

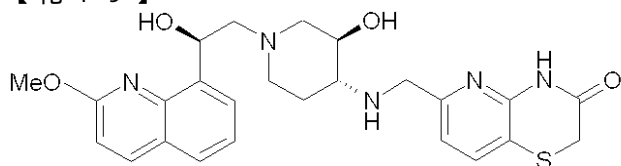
D M F / メタノール / 酢酸中のカルボキサリド (2 o) およびアミン (2 k) (1 0 0 m g) そして 3 A 分子ふるいの混合物を 8 5 に 2 時間加熱し、冷却し、過剰のシアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理した。一晚撹拌した後、混合物をクロロホルム (2 0 m l) で希釈し、 Na_2CO_3 水溶液で洗浄した。有機画分を乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルでの残渣のクロマトグラフィーにより標題化合物の遊離塩基を得た。ジオキサン中の 4 M HCl での処理、蒸発およびエーテルでの粉砕により標題化合物を得た。

【 0 2 4 3 】

実施例 3

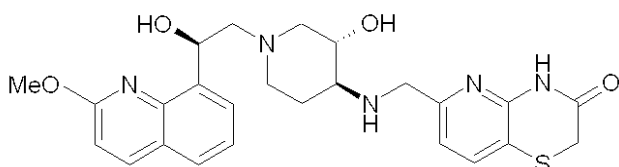
6 - ({ (3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロリドおよび 6 - ({ (3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロリド

【 化 1 9 】



10

20



30

【 0 2 4 4 】

(a) t e r t - ブチル 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシラート

1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン (1 5 . 0 g 、 1 8 0 m m o l e) を 1 0 % Na_2CO_3 水溶液 (5 0 m l) に添加し、溶液を 0 に冷却した。ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (3 9 . 8 g 、 1 8 2 m m o l e) を激しく撹拌しながら 1 5 分間かけて一部ずつ添加した。溶液を 0 で 1 時間撹拌し、室温に昇温させ、さらに 1 8 時間撹拌した。反応溶液を Et_2O と NaCl 飽和溶液に分配した。エーテル層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、油 (3 1 . 8 0 g 、 9 6 %) を得、これはさらに精製する必要はなかった。

M S (E S) m / z 1 8 4 (M + H) ⁺

40

【 0 2 4 5 】

(b) t e r t - ブチル 7 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 3 - カルボキシラート

CH_2Cl_2 (1 5 0 m l) 中の (3 a) (1 5 . 0 g 、 8 1 . 9 m m o l e) の溶液を CH_2Cl_2 (3 0 0 m l) 中のメタクロロ過安息香酸 (1 8 . 3 6 g 、 1 0 6 . 4 m m o l e) 溶液で処理し、これは 0 で 3 0 分間かけて添加した。溶液を室温に昇温させ 1 8 時間撹拌した。反応溶液を 5 % 水 K_2CO_3 溶液および NaCl 飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してオフホワイトの固体を得た。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ (2 0 % EtOAc / ヘキサン) 、白色固体 (1 2 . 8 0 g 、 7 8 %) を得た。

50

MS (ES) m/z 200 (M + H)⁺

【0246】

(c) tert - ブチル (±) - トランス - 4 - ベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

エステル (3b) (13.24 g、66.5 mmole) をベンジルアミン (14.53 ml、133 mmole) と混合し、撹拌し 115 で加熱した。反応を 8 時間 115 で撹拌し、次いで放冷して周囲温度とした。EtOAc を添加し、有機層を H₂O および NaCl 飽和溶液で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し黄色固体 (19.31 g、95%) を得た：

LCMS : m/z 307 (M + H)⁺

【0247】

この位置異性体混合物をクロマトグラフィーにかけた (分取 HPLC) : リクロソフェアシリカゲル 60A ; 12u , 100 mm ID X 250 mm L ; 70 : 30 : 0.5 ヘキサン : THF : ジエチルアミン ; 500 ml / 分 ; UV 検出 254 nm ; 4.5 g 混合物 / 注入。生成物、tert - ブチル (±) - トランス - 3 - ベンジルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシラートおよび tert - ブチル (±) - トランス - 4 - ベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシラート、(NMR で確認) を、3 : 1 の比で保持時間 8.4 分および 6.5 分にてそれぞれ得た。

【0248】

(d) tert - ブチル (±) - トランス - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

EtOH (40 ml) 中のエステル (3c) (0.5 g、1.63 mmole) の溶液を 10% 炭素上のパラジウム (触媒量) で処理し、Parr 容器で 6 時間 40 psi にて水素化した。溶液をセライト (登録商標) 栓でろ過し、フィルターパッドを EtOH で洗浄した。ろ液を濃縮して黄色油 (0.35 g、99%) を得た。さらなる精製は必要ではなかった。

MS (ES) m/z 217 (M + H)⁺

【0249】

(e) tert - ブチル (±) - トランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - [3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

アミン (3d) の溶液を DMF / メタノール / 酢酸中のカルボキサリデヒド (2o) および 3A 分子ふるいとともに 85 に 2 時間加熱し、冷却し過剰のシアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理した。一晚撹拌した後、混合物をクロロホルム (20 ml) で希釈し、Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した。有機画分を乾燥させ、蒸発させた。残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより生成物を得た。

【0250】

(f) (±) - トランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - [3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) アミノ] ピペリジン

CH₂Cl₂ 中の (3e) の溶液を 4.0 N HCl / ジオキサンで処理した。溶液を 30 分間撹拌し、減圧下で濃縮し、MeOH に溶解し、MP - カーボネート樹脂で処理した。溶液をろ過し、蒸発させて乾燥させた。

【0251】

(g) 標題化合物

オキシラン (2f) とピペリジン (3f) の 1 : 1 混合物を 85 に 3 時間加熱し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけて生成物を得た。

【0252】

実施例 4

6 - ({ (3R, 4S) - 1 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミ

10

20

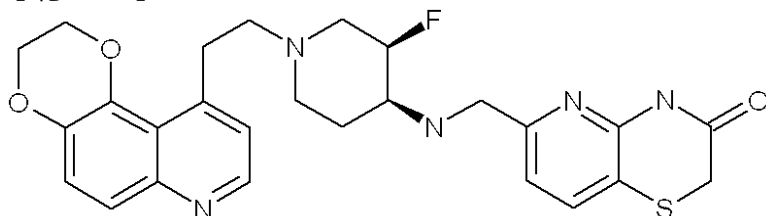
30

40

50

ノ} - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

【化 2 0】



【 0 2 5 3 】

(a) 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イルアミン
テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中の 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ
- 6 - イルアミン (1 g 、 6 . 6 m m o l) の溶液を - 7 8 に冷却し、1 滴の濃硫酸、
次いで、N - ブロモスクシンイミド (1 . 2 g 、 6 . 6 m m o l) で処理した。混合物を
1 時間かけて室温まで昇温させ、蒸発させた。残渣をエーテルに溶解し、水そして塩水で
洗浄し、乾燥および蒸発させて油 (1 . 4 g 、 9 3 %) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 2 3 1 (M H +)

【 0 2 5 4 】

(b) 5 - [(7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル
アミノ) - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン
エタノール (7 0 m l) 中のアニリン (4 a) (1 4 . 8 g 、 6 4 . 3 m m o l) 、トリ
エチルオルトホーメート (1 2 . 7 m l 、 7 7 . 2 m m o l) および 2 , 2 - ジメチル
[1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (M e l d r u m ' s 酸) (1 1 . 1 g 、 7 7 .
2 m m o l) の混合物を還流して加熱した。1 時間後、混合物を室温まで放冷し、ろ過し
、エタノール次いでエーテルで洗浄し、白色固体 (2 2 . 9 g 、 9 3 %) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 3 8 5 (M H +)

【 0 2 5 5 】

(c) 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノ
リン - 1 0 - オン

エナミン (4 b) (2 2 . 9 g) を還流中の D o w t h e r m A (4 5 m l) に 3 分
間かけて一部ずつ添加した。さらに還流下で 3 分後、混合物を室温まで放冷した。酢酸エ
チルノヘキサン (1 0 m l / 2 0 m l) を添加し、黒色固体をろ過により単離した。この
残渣を熱メタノール (4 0 0 m l) に溶解し、珪藻土でろ過した。水 (8 0 0 m l) を添
加し、混合物を 5 で一晩保存した。ろ過および乾燥により淡黄色固体 (1 0 . 3 g 、 6
1 %) を得た。

M S (A P C I ⁻) m / z 2 8 1 [M - H] ⁻

【 0 2 5 6 】

(d) 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 1 0 -
オン

水ノジオキサン (1 5 0 m l / 8 0 m l) 中の (4 c) (3 . 4 g 、 1 2 m m o l) の
懸濁液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、溶液を木炭上の 1 0 % パラジウム (1 .
5 g) 上で 2 0 時間水素化した。混合物をろ過し、5 M 塩酸水溶液で酸性にした。約 1 0
0 m l の濃縮したところ、固体が析出し始めた。混合物を 5 で一晩保存した。ろ過およ
び乾燥により淡黄色固体 (2 . 8 g 、 1 0 0 %) を得た。

M S (A P C I ⁻) m / z 2 0 2 [M - H] ⁻

【 0 2 5 7 】

(e) 1 0 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン
乾燥 D M F (8 m l) 中のキノリンオン (4 d) を氷中で冷却し、三臭化リン (0 . 7
m l) を滴下し、混合物を 3 0 分間氷冷しながら攪拌し、次いで室温まで昇温させさらに
2 時間攪拌した。それを氷中で冷却し、炭酸ナトリウム溶液を添加し、固体を収集し、水
でよく洗浄し、減圧下で乾燥させ、淡黄色固体 (1 . 6 5 g) を得た。

MS (ES) m/z 267 (M + H)⁺

【0258】

(f) 10 - ビニル 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - f] キノリン
脱気したトルエン (15 ml) 中の (4e) (0.8 g) およびビニルトリブチルスズ (1.05 ml) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (173 mg) を添加し、混合物をアルゴン下で2日間還流した。さらにビニルトリブチルスズ (0.8 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (173 mg) を添加し、反応混合物を130 にさらに18時間加熱した。蒸発およびフラッシュシリカクロマトグラフィー (ヘキサン - DCM および酢酸エチル DCM で溶出) により生成物を黄色油 (500 mg、64%) として得た。

10

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 214 (MH⁺)

【0259】

(g) { (3R, 4S) - 1 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル

(4f) (373 mg)、ピペリジン (2 i) (440 mg) およびクロロホルム (3 ml) の混合物をゆるくキャップをしたバイアル中で18時間アルゴン下で120 に加熱した。生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (ジクロロメタングラジエント中 0 - 5% メタノールで溶出) で精製し、生成物を泡状物 (480 mg、59%) として得た。

20

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 466 (MH⁺)

【0260】

(h) (3R, 4S) - 1 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミン
カルバメート (4 g) をメタノール中、室温で10% パラジウム木炭上で水素化し、ろ過し、蒸発させて生成物 (240 mg、71%) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 332 (MH⁺)

【0261】

(i) 標題化合物

DMF / メタノール / 酢酸と3 A 分子ふるい中のアルデヒド (2o) (142 mg) およびアミン (4h) (240 mg) の混合物を85 に3時間加熱し、過剰のシアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理した。一晩攪拌した後、混合物をクロロホルム (20 ml) で希釈し炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機画分を乾燥および蒸発させた。残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより標題化合物の遊離塩基 (95 mg) を得た。

30

【0262】

¹H NMR H (DMSO、400MHz)、1.29-1.32 (2H、m)、1.66-1.68 (2H、d)、2.07 (2H、t)、2.56 (2H、m)、2.89 (2H、m)、3.20 (3H、m)、3.95 (3H、s)、6.76 (1H、d)、7.20 (1H、s)、7.35 (1H、d)、8.15 (1H、d)、8.72 (1H、s)

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 510 (MH⁺)

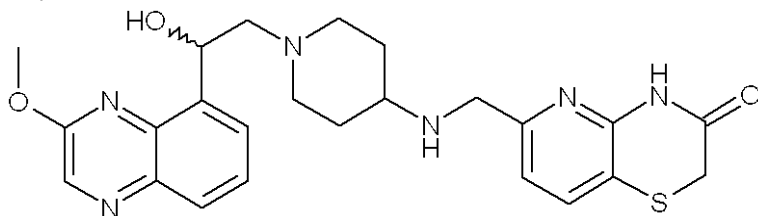
【0263】

40

実施例 5

6 - { [(1 - { (2R / S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリニル] エチル } - 4 - ピペリジンイル) アミノ] メチル } - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 (4H) - オンジヒドロクロリド

【化 2 1】



【 0 2 6 4 】

(a) 2 - ニトロ - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシ - フェニルアミン

テトラヒドロフラン (7 5 0 m l) 中の 2 - アミノ - 3 - ニトロ - フェノール (4 2 . 9 g 、 2 7 8 m m o l) およびイミダゾール (2 8 . 4 g 、 4 1 7 m m o l) の溶液をクロロ - トリイソプロピル - シラン (6 2 . 3 g 、 3 2 3 m m o l) で処理した。1 8 時間後、混合物をろ過し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥および蒸発させて油 (9 1 g) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 3 1 1 (M H +)

【 0 2 6 5 】

(b) 3 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

エタノール (5 0 0 m l) 中の (5 a) (9 1 g) の溶液を 3 日間木炭上の 1 0 % パラジウム (8 . 5 g) 上で水素化し、ろ過および蒸発させて油 (8 0 . 7 g) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 2 8 1 (M H +)

【 0 2 6 6 】

(c) 8 - トリイソプロピルシラニルオキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

エタノール (1 リットル) 中の (5 b) (8 0 . 7 g) の溶液をトルエン (6 0 m l 、 2 9 4 m m o l) 中のエチルグリオキサレートの 5 0 % 溶液で処理し、還流して 2 時間加熱した。混合物を室温で一晩放置し、ろ過し、5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを得た。ろ液を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (ジクロロメタン中メタノールの 0 - 3 % グラジエントで溶出) につけ、8 - トリイソプロピルシラニルオキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを白色固体 (1 4 . 9 g) として得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 3 1 9 (M H +)

【 0 2 6 7 】

(d) 2 - メトキシ - 8 - トリイソプロピルシラニルオキシ - キノキサリン

ジクロロメタン / メタノール / アセトニトリル (4 0 m l / 4 m l / 4 0 m l) 中の (5 c) (2 . 0 g 、 6 . 2 m m o l) の溶液をトリエチルアミン (1 . 1 m l 、 8 m m o l) で処理し、ヘキサン中の (トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液 (2 M ; 4 m l 、 8 m m o l) で処理した。混合物を一晩攪拌し、蒸発させた。残渣をシリカでのクロマトグラフィー (ジクロロメタンで溶出) につけ、油 (1 . 0 g 、 4 8 %) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 3 3 3 (M H +)

【 0 2 6 8 】

(e) 3 - メトキシキノキサリン - 5 - オール

テトラヒドロフラン / メタノール (2 8 0 m l / 1 4 0 m l) 中の (5 d) (6 . 9 5 g 、 2 1 m m o l) の溶液をセシウムフルオリド (4 . 7 3 g 、 3 1 . 4 m m o l) で処理し、1 8 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルと希塩酸水溶液に分配した。水相をさらにジエチルエーテルで抽出し、混合抽出物を乾燥および蒸発させて油 (4 . 2 g) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 1 7 7 (M H +)

【 0 2 6 9 】

(f) 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - メタンスルホン酸 3 - メトキシキノキサリン - 5 - イルエステル

ジクロロメタン (3 5 m l) 中の (5 e) (4 . 2 3 g 、 2 1 m m o l) の溶液をトリエチルアミン (4 . 5 m l 、 3 2 . 1 m m o l) で処理し、N - フェニルトリフルオロメ

10

20

30

40

50

タンスルホンイミド (11.4 g、32 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水相をさらにジクロロメタンで抽出し、混合有機抽出物を乾燥および蒸発させた。残渣をシリカでのクロマトグラフィーにかけ (ジクロロメタン中 50% ヘキサン、次いでジクロロメタンで溶出)、油 (5.6 g、87%) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 309 (MH⁺)

【0270】

(g) 1 - (3 - メトキシキノキサリン - 5 - イル) エタノン

DMF (100 ml) 中のトリフレート (5 f) (7.4 g、24.2 mmol) および 1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (1.0 g、0.24 mmol) の溶液に、アルゴン下で、パラジウムアセテート (0.55 g、0.24 mmol)、トリエチルアミン (6.73 ml、48.6 mmol) および ブチルビニルエーテル (12.6 ml、97.0 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C に 8.5 時間加熱した。DMF を減圧下で除き、残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 - 2% メタノールで溶出) にかけ、生成物を油 (4.22 g、68%) として得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 203 (MH⁺)

【0271】

(h) 2, 2 - ジブromo - 1 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリンイル] エタノン

ジオキサ (40 ml) 中のエタノン (5 g) (3.95 g、19.5 mmol) の溶液にジオキサ (40 ml) 中の臭素 (1.14 ml、22 mmol) の懸濁液を室温で添加した。反応混合物を室温で二晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により塩基性にし、ジクロロメタンで数回抽出した。混合有機抽出物を亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 - 2% メタノールで溶出) にかけ、生成物を油 (4.19 g、59%) として得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 361 (MH⁺)

【0272】

(i) 2 - ブromo - 1 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリンイル] エタノン

0 °C に冷却した THF (20 ml) 中のエタノン (5 h) (4.19 g、11.64 mmol) の溶液に、THF (10 ml) 中の亜リン酸水素ジエチル (1.56 ml、12 mmol)、およびトリエチルアミン (1.68 ml、12 mmol) の混合物をゆっくりと添加した。反応混合物を一晩室温にした。さらなる亜リン酸水素ジエチル (2 x 0.08 ml)、およびトリエチルアミン (2 x 0.08 ml) を添加し、反応混合物を 7.5 時間後減圧下で蒸発させた。水を残渣に添加した。固体が析出し、水で洗浄し、乾燥させ生成物を白色粉末 (2.68 g、82%) として得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 282 (MH⁺)

【0273】

(j) (+/-) 2 - (メチルオキシ) - 8 - (2 - オキシラニル) キノキサリン

ケトン (5 i) (2.83 g、10.07 mmol) を部分的にメタノール (50 ml) に溶解した。反応混合物を 0 °C に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.78 g、20.6 mmol) を一部ずつ添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。さらなる水素化ホウ素ナトリウムを添加し (0.14 g)、新しい反応混合物をさらに 20 分間攪拌した。炭酸セシウム (7.5 g、20 mmol) を添加し、反応混合物を室温まで昇温させた。室温での攪拌をエポキシドに完全に変換するまで 3 日間続けた。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで数回抽出した。混合有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 - 1% メタノールで溶出) にかけ、生成物を白色固体 (0.83 g、41%) として得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 203 (MH⁺)

【0274】

(k) (+/-) 1, 1 - ジメチルエチル (1 - { 2 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリニル] エチル } - 4 - ピペリジンイル) カルバメート

DMF (1 ml) 中のオキシラン (5 j) (0.83 g、4.1 mmol) および 1, 1 - ジメチルエチル 4 - ピペリジンイルカルバメート (1.23 g、6.16 mmol) の混合物を 90 に 4 時間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 2 - 5 % メタノールで溶出) にかけて、生成物を白色固体 (1.46 g、88 %) として得た。

10

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 403 (MH+)

【0275】

(l) (+/-) 2 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジンイル) - 1 - [3 - (メチルオキシ) - 5 - キノキサリニル] エタノール

ジオキサン (10 ml) 中のアミン (5 k) の溶液を 4.0 N HCl / ジオキサンで処理した。溶液を 3.5 時間室温で撹拌して放置した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、ろ過した。沈殿をさらなるジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させた。それをメタノール / ジクロロメタンから再結晶させた。結晶を最小量の水に再溶解し、炭酸水素ナトリウムの添加により溶液を塩基性にした。溶液を 10 % メタノールジクロロメタン中で数回抽出した。混合有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過および減圧下で蒸発させて生成物を固体 (0.64 g、57 %) として得た。

20

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 303 (MH+)

【0276】

(m) 標題化合物

クロロホルム / メタノールと 3 A 分子ふるい中のエタノール (5 l) (30 mg、0.1 mmol) およびアルデヒド (2 o) (19 mg、0.1 mmol) の混合物を 5 時間還流下で加熱し、冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (42 mg、0.2 mmol) で処理した。48 時間室温で撹拌した後、混合物をクロロホルムで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を再びメタノール / ジクロロメタンで抽出した。混合有機画分を乾燥および蒸発させた。残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 5 - 10 % メタノールで溶出) により、標題化合物の遊離塩基 (23 mg、48 %) を得た。

30

【0277】

¹H NMR H (CDCl₃, 250MHz)、1.60-1.91 (2H, m)、2.00-2.16 (2H, m) 2.15-2.20 (1H, m) 2.32-2.84 (6H, m)、3.47 (2H, s)、3.87 (2H, s)、4.05 (3H, s)、5.78 (1H, m)、6.98 (1H, d)、7.55-7.61 (2H, m)、7.91-7.94 (2H, m)、8.48 (1h, s)

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 481 (MH+)

【0278】

ジオキサン中の 4 M HCl での処理、蒸発およびエーテルでの粉碎により標題化合物を得た。

40

【0279】

エナンチオマー混合物を超臨界液体クロマトグラフィー (SFC) (キラルパック AD 固定相、液体二酸化炭素中 65 % メタノール (0.5 % イソプロピルアミン含有) で溶出) で分離した。これによりより速く移動するエナンチオマー (61 mg、保持時間 = 9.4 分、アルファ D = -91.5 度) そしてより遅く移動するエナンチオマー (68 mg、保持時間 = 19.9 分、アルファ D = +89.1 度) を得た。

【0280】

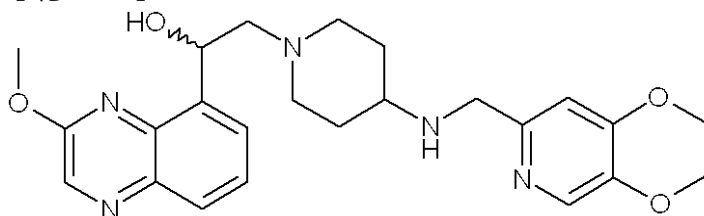
実施例 6

(1 R / S) - 2 - { 4 - [(2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジンイル } - 1 - [3 - (メチルオキシ

50

)-5-キノキサリンイル]エタノールジヒドロクロリド

【化22】



【0281】

(a) 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-1H-ピリジン-4-オン

10

5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-ピロン(D. Erol, J. Med. Chem., 1994, 29, 893の方法によりKojic酸から調製)(9.7g, 40mmol)、濃(880)アンモニア水溶液(100ml)、およびエタノール(20ml)の混合物を還流して一晩加熱した。混合物を室温まで放冷し、ろ過した。その結果得られた固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させた(5.9g)。

MS(APCI+) m/z 232 (MH+)

【0282】

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

20

水酸化ナトリウム(17mmol)を含有する水(220ml)中の(6a)(2g、8.7mmol)の溶液を木炭上の10%パラジウム(1g)上で4時間水素化した。混合物をろ過および蒸発させ、白色固体を得た。この固体をN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)に溶解し炭酸カリウム(2.9g)および1,2-ジブプロモエタン(0.6ml、7mmol)で処理した。混合物を85℃に一晩加熱した。冷却した混合物をシリカで蒸発させ、クロマトグラフィー(酢酸エチル中10-30%メタノールで溶出)にかけ、白色固体(250mg、21%)を得た。

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

【0283】

(c) 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサルデヒド

30

ジクロロメタン(5ml)中の(6b)(250mg、1.5mmol)の溶液を二酸化マンガン(650mg、7.5mmol)で処理した。3日後、混合物をろ過および蒸発させ、白色固体(150mg、61%)を得た。

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

【0284】

(d) 標題化合物

遊離塩基をアミン(51)(30mg、0.1mmol)およびアルデヒド(6c)(16mg、0.1mmol)から実施例5のようにして調製した。

¹H NMR H(CDCl₃, 250MHz)、1.43-1.61 (2H, m)、1.90-1.95 (2H, m) 2.15 (1H, m) 2.37-2.94 (6H, m)、3.47 (2H, m)、3.81 (2H, s)、4.05 (3H, s)、4.25-4.35 (4H, m)、5.74-5.79 (1H, m)、6.83 (1H, d)、7.55-7.61 (1H, m)、7.91-7.94 (2H, m)、8.11 (1H, s)、8.48 (1H, s)

40

MS(+veイオンエレクトロスプレー) m/z 452 (MH+)

【0285】

ジオキサン中の4M HClでの処理、蒸発、エーテルでの粉碎により標題化合物を得た。

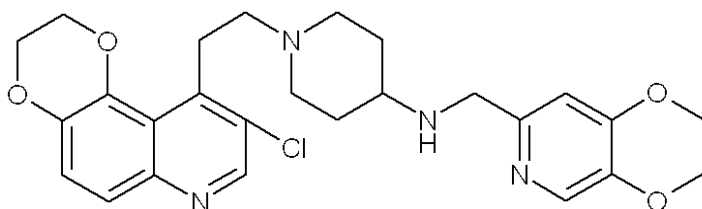
【0286】

実施例7

{1-[2-(9-クロロ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリン-10-イル)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-(2,3-ジヒドロ-[1

50

, 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミンジヒドロクロリド
【化 2 3】



【 0 2 8 7 】

(a) 9 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 1 0 (7 H) - オン 10

酢酸 (7 0 m l) 中のキノロン (4 d) (5 . 0 5 g) を超音波処理しすべて溶解するまで昇温させ、N - クロロスクシンイミド (3 . 6 4 g) で処理し、混合物を 3 5 に 1 8 時間加熱し、冷却し、固体を収集し、酢酸で洗浄し、減圧下で 4 0 で一晩乾燥させ、白色固体 (1 . 6 5 g) を得た。

M S (E S) m / z 2 3 8 / 2 4 0 (M + H) ⁺

【 0 2 8 8 】

(b) 1 0 - ブロモ - 9 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン

乾燥 D M F (8 m l) 中のクロロキノロン (7 a) を氷中で冷却し、三臭化リン (0 . 7 m l) を滴下し、混合物を 3 0 分間氷冷しながら攪拌し、室温まで昇温させ、さらに 2 時間攪拌した。それを氷中で冷却し、炭酸ナトリウム溶液を添加し、固体を収集し、水でよく洗浄し、減圧下で乾燥させ、淡黄色固体 (1 . 6 5 g) を得た。 20

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

【 0 2 8 9 】

(c) 9 - クロロ - 1 0 - ビニル 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン

アルゴン下の D M E (6 0 m l) 中のブロミド (7 b) (1 . 6 5 g) をテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 3 2 g) で処理し、混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。無水炭酸カリウム (0 . 7 6 g) 、水 (1 8 m l) 、およびビニルボラン : ピリジン複合体 (F. Kerins and D O'Shea J. Org. Chem. 2002、67、4968-4971を参照されたい) を添加し、混合物を 1 0 0 に 2 時間加熱した。それを冷却し、水で希釈し、エーテルで抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、蒸発させて乾燥させた。取り出した後、生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (メタノール - D C M で溶出) にか、白色固体 (1 . 3 5 g) を得た。 30

M S (E S) m / z 2 4 8 / 2 5 0 (M + H) ⁺

【 0 2 9 0 】

(d) { 1 - [2 - (9 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 1 0 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル 40

D M F (0 . 9 m l) およびテトラメチルグアニジン (5 滴) 中のビニルキノリン (7 c) (6 8 0 m g) およびピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (8 1 5 m g) の混合物を 1 0 0 に 1 8 時間加熱した。それを冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、蒸発させて乾燥させた。取り出した後、生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (メタノール - D C M で溶出) にか、所望の生成物 (0 . 8 2 g) を得た。

M S (E S) m / z 4 4 8 (M + H) ⁺

【 0 2 9 1 】

(e) 1 - [2 - (9 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 1 0 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミン 50

DCM (21 ml) 中のエステル (7d) (0.82 g) を TFA (21 ml) で室温で 1 時間処理し、蒸発させた。水および炭酸ナトリウムを添加し、溶液を酢酸エチル中 10% メタノールで抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させて生成物 (0.53 g) を得た。

MS (ES) m/z 348 (M+H)⁺

【0292】

(f) 標題化合物

アミン (7e) (0.53 g) およびアルデヒド (6c) (0.25 g) を DMF (16 ml) に溶解し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.96 g) を添加し、溶液を一晩室温で撹拌した。反応混合物を 2N HCl でクエンチし、炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にし、メタノール - DCM で抽出し、標題化合物の遊離塩基 (0.25 g) を得た。

10

【0293】

¹H NMR ; ハイドロクロライド塩 H (d6-DMSO) 9.60 (2H, bs)、8.73 (1H, s)、8.20 (1H, s)、7.60 (1H, d)、7.45 (1H, d)、7.20 (1H, s)、4.50 (2H, m)、4.40 (4H, m)、4.32 (2H, m)、4.25 (2H, m)、3.90-3.70 (3H, m)、3.40-3.10 (6H, m)、2.35-2.05 (4H, m)

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 497 (MH⁺)

【0294】

このクロロホルム / メタノール中の溶液としての物質をエーテル中の過剰の 1M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉砕し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物 (0.33 g) を得た。

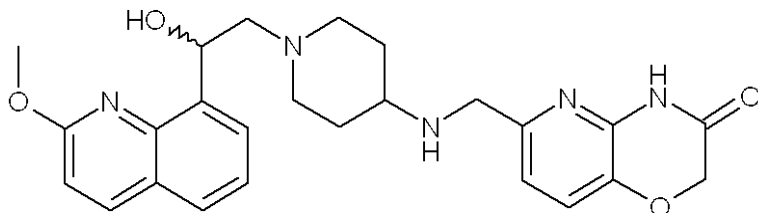
20

【0295】

実施例 8

6 - { [(1 - { 2 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (メチルオキシ) - 8 - キノリンイル] エチル } - 4 - ピペリジンイル) アミノ] メチル } - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4H) - オン

【化 2 4】



30

【0296】

(a) 8 - (1 - ブトキシ - ビニル) - 2 - メトキシキノリン

トリフレート (2c) (2.50 g、8.14 mmol) を DMF (25 ml) に溶解した。ブチルビニルエーテル (4.21 ml、32.55 mmol)、パラジウムアセテート (0.182 g、0.81 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.334 g、0.81 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.25 ml、24.4 mmol) を逐次添加した後、反応を 60 に加熱し、18 時間撹拌した。溶液を周囲温度に冷却し、NaHCO₃ 飽和溶液に注いだ。溶液を EtOAc で抽出し、水 (3X) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて油 (2.80 g、>100% 粗) を得た。¹

40

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 258 (MH⁺)

【0297】

(b) 2 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エタノン

ビニル (8a) (2.42 g、9.42 mmol) を THF (30 ml) に溶解した。水 (10 ml)、次いで N-ブロモスクシンイミド (1.84 g、10.36 mmol) を周囲温度で添加した。添加の直後、色が明るい色に変化した。反応を 10 分撹拌し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。これをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (CH₂

50

Cl₂)、黄色固体 (1 . 2 5 g、4 7 %) を得た。

MS (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 2 8 0 (M H +)

【 0 2 9 8 】

(c) { 1 - [2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 3 5 6 g、1 . 7 8 m m o l) をジクロロメタン (5 . 0 m l) に溶解した。トリエチルアミン (0 . 5 2 m l、3 . 7 5 m m o l) を添加し、溶液を 1 5 分間周囲温度で攪拌した。別のフラスコにて、プロモメチル (8 b) (0 . 5 0 g、1 . 7 8 m m o l) をジクロロメタン (5 . 0 m l) に溶解し、最初の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度 1 8 時間攪拌して放置した。溶液を酢酸エチルで希釈し水および NaCl 飽和水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。反応によりオフホワイトの固体 (0 . 5 0 1 g、7 0 %) が生じた。

MS (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 4 0 0 (M H +)

【 0 2 9 9 】

(d) { 1 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

ケトン (8 c) (0 . 2 5 g、0 . 6 2 7 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m l) に溶解し溶液を 0 に冷却した。NaBH₄ (0 . 0 2 4 g、0 . 6 2 7 m m o l) を添加し、溶液を 0 で 2 時間攪拌し周囲温度に一晩昇温させた。反応が完了しなかったため、さらに等量の NaBH₄ (0 . 0 2 4 g、0 . 6 2 7 m m o l) を 0 で添加した。溶液を周囲温度に昇温させさらに 3 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、アセトン / クロロホルム) での精製によりオフホワイトの固体 (0 . 1 6 2 g、6 5 %) を得た。

MS (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 4 0 2 . 4 (M H +)

【 0 3 0 0 】

(e) (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - メトキシキノリン - 8 - イル) - エタノール

カルバメート (8 d) (0 . 1 5 8 g、0 . 3 9 4 m m o l) をジクロロメタン (2 m l) に溶解した。ジオキサン中の HCl (1 . 0 M : 5 m l : 5 m m o l) を添加し、溶液を室温で 1 8 時間攪拌して放置した。溶媒および過剰の HCl を減圧下で除去し、ジ - HCl 塩 (0 . 1 4 4 g、9 8 %) を黄色固体として得た。

MS (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 3 0 2 . 4 (M H +)

【 0 3 0 1 】

(f) 標題化合物

アミン (8 e) (0 . 1 4 4 g、0 . 4 8 2 m m o l) を CH₂Cl₂ (3 m l) および MeOH (3 m l) に溶解したアルデヒド (1 j) (0 . 0 9 4 g、0 . 5 3 0 m m o l) に添加した。NaHCO₃ (0 . 2 0 2 g、2 . 4 1 m m o l) を添加し、溶液を 1 7 時間周囲温度で攪拌して放置した。溶液を 0 に冷却し、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、それを周囲温度で 4 時間攪拌して放置した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和溶液に注ぎ CHCl₃ (3 X) で抽出した。有機層を水 (2 X) および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて黄色油を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (9 0 : 1 0 : 1 CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) オフホワイトの固体 (0 . 0 1 2 g、5 %) を得た。

【 0 3 0 2 】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.98 (d、1H)、7.84 (d、1H)、7.62 (d、1H)、7.39 (t、1H)、7.20 (d、1H)、6.94 (d、1H)、6.89 (d、1H)、5.77 (dd、1H)、4.63 (s、3H)、4.02 (s、3H)、3.84 (s、2H)、3.15 (d、1H)、3.01 (d、1H)、2.59 (m、2H)、2.38 (m、1H)、2

10

20

30

40

50

.21 (m, 1H); 1.97 (m, 2H); 1.58 (m, 2H).

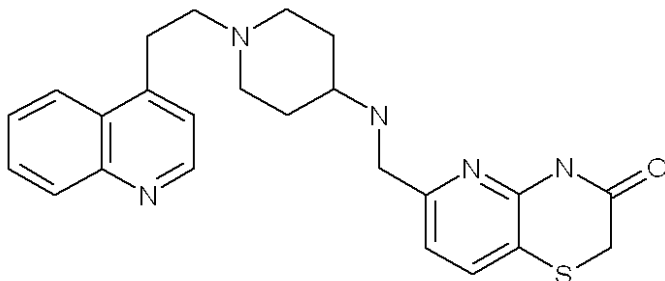
MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 464.4 (MH+)

【0303】

実施例 9

6 - [({ 1 - [2 - (4 - キノリンイル) エチル] - 4 - ピペリジンイル } アミノ)
メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンジヒドロ
クロリド

【化 2 5】



10

【0304】

(a) 1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [2 - (4 - キノリンイル) エチル] - 4 - ピペリ
ジンイル } カルバメート

エタノール (1 ml) 中のレピジン (2 . 5 mmol 、 0 . 33 ml) 、 1 , 1 - ジメ
チルエチル 4 - ピペリジンイルカルバメート (2 . 5 mmol 、 0 . 500 g) 、 37 %
水性ホルムアルデヒド (2 . 6 mmol 、 0 . 20 ml) 、 および 6 N HCl (2 . 6
mmol 、 0 . 44 ml) の溶液を 50 で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、クロロ
ホルムで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を除き、有機層を水および
塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー (9
0 : 10 : 1 クロロホルム : メタノール : 水酸化アンモニウム中) にか、生成物を白
色固体 (278 mg 、 31 %) として得た。

20

LC - MS m/z 356 (MH+)

【0305】

(b) 1 - [2 - (4 - キノリンイル) エチル] - 4 - ピペリジンアミントリハイドロク
ロライド

30

1 , 1 - ジメチルエチル { 1 - [2 - (4 - キノリンイル) エチル] - 4 - ピペリジン
イル } カルバメート (9 a) (278 mg) をクロロホルムに溶解し、ジオキサン中の 4
N HCl 溶液で希釈した。2 時間の攪拌後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、生成物
を固体 (180 mg 、 100 %) として得た。

LC - MS m/z 286 (MH+)

【0306】

(c) 標題化合物

アミン (9 b) のトリハイドロクロライド塩 (0 . 36 mmol 、 180 mg) を 3 ml
の 1 : 1 ジクロロメタン : メタノールに溶解し炭酸水素ナトリウム (1 . 8 mmol 、
152 mg) およびカルバルデヒド (2 o) (0 . 36 mmol 、 70 mg) で処理し、
一晩攪拌した。懸濁液を水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0 . 54 mmol 、 1
14 mg) で処理し、一晩攪拌した。その結果得られた反応混合物をジクロロメタンで希
釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層をジクロロメタンで抽出し、混合有
機層を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマト
グラフィー (90 : 10 : 1 クロロホルム : メタノール : 水酸化アンモニウム中) にか
けた。最終生成物を 34 % 収率、52 mg で得、ジヒドロクロリド塩に変換した。

40

【0307】

H (CDCl₃、400MHz)、8.81 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、8.09 (bs, 1H)、8.06(d, 1H)、7.
70 (t, 1H)、7.63-7.55 (m, 2H)、7.28 (s, 1H)、6.99 (d, 1H)、3.85 (s, 2H)、3.43 (s

50

、2H)、3.28 (t、2H)、3.04 (m、2H)、2.73 (t、2H)、2.56 (m、1H)、2.17 (m、1H)、1.95 (m、1H)、1.64-1.52 (m、2H)

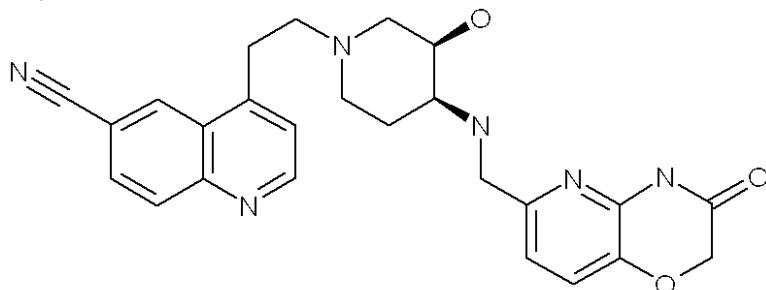
MS (ES) m/z 434 (M + H)⁺

【0308】

実施例 10

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリルジヒドロクロリド (異性体 E2)

【化26】



10

【0309】

(a) シス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル .

20

ラセミシス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルを 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルから出発して Kim et al. [Syn. Comm. 2001、31、1081-1089] の手順に従って調製した。

MS (ES) m/z 351 (M + H)⁺

【0310】

(b) シス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルエナンチオマー 1 および シス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルエナンチオマー 2

30

71.0 g のラセミ化合物 (10a) をメタノール (710 ml) に溶解し、キラルパック AD カラム (77 X 250 mm) (100% メタノールで溶出、流速 280 ml / 分、UV 検出 254 nm) での複数注入 (1 x 8 g サブストレート注入 ; 5 x 10 g サブストレート注入 ; 1 x 7 g サブストレート注入 ; および 1 x 6 g サブストレート注入) により分割した。31.15 g のシス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル、速く移動する異性体 (> 99% ee、保持時間 3.8 分 (シャープ)、異性体 1 という) および 26.75 g のシス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル、遅く移動する異性体 (> 99% ee、保持時間 8.0 分 (非常にブロード)、異性体 2 という) を得た。

40

【0311】

(c) シス - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 異性体 2

10.0 g のシス - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルの遅く移動する異性体 2 (10b) をメタノール (350 ml) に溶解し、脱気した。Pearlman 触媒 (炭素上の水酸化パラジウム、20 重量% Pd (乾燥重量)、< 50% 水 500 mg) を添加し、混合物を水素でパージし、水素のバルーン下で攪拌を 12 時間続けた。混合物をアルゴンで脱気し、セライト栓 (登録商標) でろ過し、蒸発させて乾燥させて 6.2 g (100%) の白色固体を得た。

50

MS (ES) m/z 217 (M + H)⁺

【0312】

(d) 1, 1 - ジメチルエチル { (3R, 4S) - 1 - [2 - (6 - シアノ - 4 - キノリンイル) エチル] - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジンイル } カルバメート

ビニルキノリン (1d) とピペリジン (10c) の混合物を実施例 (7d) のように処理し、所望の生成物を 86 % 収率で得た。

MS (ES) m/z 397 (M + H)⁺

【0313】

(e) 4 - { 2 - [(3R, 4S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンイル] エチル } - 6 - キノリンカルボニトリルジヒドロクロリド

カルバメート (10d) をジクロロメタンに溶解した。ジオキサン中の 4 M HCl を添加しジ - HCl 塩を黄色固体として得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 297 (MH⁺)

【0314】

(f) 標題化合物

ジヒドロクロリド塩 (10e) (1.4 mmol、650 mg) を 3 ml メタノールに溶解し 9 ml ジクロロメタンで希釈した。溶液をトリエチルアミン (7.1 mmol、0.99 ml) およびアルデヒド (1j) (1.4 mmol、253 mg) で処理し、一晚撹拌した。その結果得られた溶液を水素化ホウ素ナトリウム (1.4 mmol、54 mg) で処理し、2 時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層をクロロホルムで抽出し、混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー (90 : 10 : 1 クロロホルム : メタノール : 水酸化アンモニウム中) にかき、生成物を固体 (394 mg、60 %) として得た。

【0315】

¹H (DMSO、400MHz)、8.94 (d、1H)、8.81 (d、1H)、8.15 (d、1H)、8.05 (d、1H)、7.58 (t、1H)、7.30 (d、1H)、7.02 (d、1H)、4.61 (s、2H)、4.43 (bs、1H)、3.70 (m、3H)、3.29 (t、2H)、2.66 (t、3H)、2.60 (bs、1H)、2.39 (m、1H)、2.28 (m、1H)、2.00 (m、1H)、1.66 (m、1H)、1.52 (m、1H)

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 459 (MH⁺)

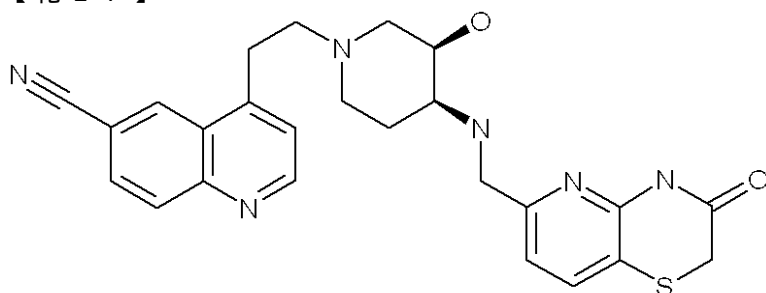
この物質を実施例 (2p) の手順によりジヒドロクロリド塩に変換した。

【0316】

実施例 11

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリルジヒドロクロリド (E2 異性体)

【化 27】



【0317】

(a) 標題化合物

ジヒドロクロリド (10e) (1.4 mmol、650 mg) を 3 ml メタノールに溶解し、9 ml ジクロロメタンで希釈した。溶液をトリエチルアミン (7.1 mmol、0.99 ml) およびアルデヒド (2o) (1.4 mmol、345 mg、80 % 純度) で

処理し、一晚撹拌した。その結果得られた溶液を水素化ホウ素ナトリウム（1.4 mmol、54 mg）で処理し、2時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層をクロロホルムで抽出し、混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー（90：10：1 クロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム中）にかけ、生成物を固体（405 mg、60%）として得た。

【0318】

¹H (DMSO、400MHz)、10.91 (bs、1H)、8.94 (d、1H)、8.81 (d、1H)、8.15 (d、1H)、8.04 (d、1H)、7.73 (d、1H)、7.58 (d、1H)、7.10 (d、1H)、4.43 (bs、1H)、3.72 (m、3H)、3.53 (s、1H)、3.28 (t、2H)、3.17 (d、1H)、2.66 (t、1H)、2.60 (bs、1H)、2.39 (m、1H)、2.27 (m、1H)、2.06 (m、1H)、1.66 (m、1H)、1.52 (m、1H) MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 475 (MH⁺) . 10

【0319】

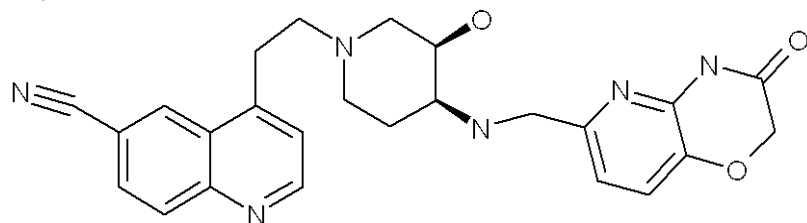
この物質を実施例（2p）の手順によりジヒドロクロリド塩に変換した。

【0320】

実施例 12

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリル (E 1 異性体)

【化28】



20

【0321】

(a) 標題化合物

カルボニトリルジヒドロクロリド（10e）（492 mg、1.48 mmole）、アルデヒド（1j）（264 mg、1.48 mmole）およびトリエチルアミン（1.03 ml、7.42 mmole）をジクロロメタンおよびメタノール（20 ml）1：1混合物中で混合し、混合物を3時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム（56 mg、1.48 mmole）を添加し、反応を室温で30分間撹拌した。溶液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、オフホワイトの固体を得た。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（90：10：1 CHCl₃ / MeOH / NH₄OH）にかけ、標題化合物（450 mg、57%）を白色固体として得た。 30

【0322】

¹H NMR (400 MHz、DMSO) 8.96 (d、1H)、8.79 (s、1H)、8.31 (s、1H)、8.17 (d、1H)、8.08 (d、1H)、7.70 (d、1H)、7.55 (s、1H)、7.01 (d、1H)、4.60 (s、2H)、4.45 (m、1H)、3.76-3.80 (m、3H)、3.24-3.37 (m、2H)、2.59-2.79 (m、4H)、2.40-2.50 (m、1H)、2.20-2.35 (m、1H)、1.65-1.78 (m、1H)、1.42-1.60 (m、1H)、1.00-1.13 (m、2H) MS (ES) m/e 459.5 (M+H)⁺ 40

【0323】

この物質を実施例（2p）の手順によりジヒドロクロリド塩に変換した。

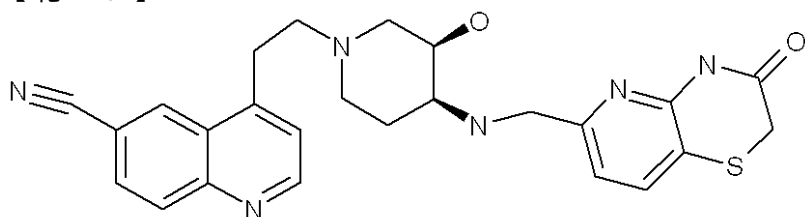
【0324】

実施例 13

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - { [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド 50

[3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ピペリジンイル) エチル] - 6 - キノリンカルボニトリル (E 1 異性体)

【化 2 9】



【 0 3 2 5 】

10

(a) 標 題 化 合 物

カルボニトリルジヒドロクロリド (1 0 e) (4 9 2 m g 、 1 . 4 8 m m o l e) 、 アルデヒド (2 o) (2 8 7 m g 、 1 . 4 8 m m o l e) およびトリエチルアミン (1 . 0 3 m l 、 7 . 4 2 m m o l e) をジクロロメタンとメタノール (2 0 m l) の 1 : 1 混合物中で混合し、混合物を 3 時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム (5 6 m g 、 1 . 4 8 m m o l e) を添加し、反応を室温で 3 0 分間撹拌した。反応をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、オフホワイトの固体を得た。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (9 0 : 1 0 : 1 CHCl_3 / MeOH / NH_4OH) にかかけ、標 題 化 合 物 (2 3 0 m g 、 2 8 %) を白色固体として得た。

20

【 0 3 2 6 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO) 10.91 (s、1 H)、8.95 (d、1 H)、8.81 (s、1 H)、8.32 (s、1 H)、8.15 (d、1 H)、8.04 (d、1 H)、7.74 (d、1 H)、7.59 (s、1 H)、7.10 (d、1 H)、4.45 (m、1 H)、3.70-3.78 (s、3 H)、3.51 (s、2 H)、3.28-3.34 (m、2 H)、2.66-2.79 (m、4 H)、2.42-2.50 (m、1 H)、2.25-2.35 (m、1 H)、1.68-1.80 (m、1 H)、1.43-1.60 (m、1 H)、1.08-1.13 (m、2 H)

MS (ES) m/e 475.5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 3 2 7 】

この物質を実施例 (2 p) の手順によりジヒドロクロリド塩に変換した。

【 0 3 2 8 】

30

生物活性

被験化合物の様々な生物に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$) を測定した。生物は以下の通り :

S. epidermidis CL7、*S. aureus* WCUH29、*S. pneumoniae* 1629、*S. pyogenes* CN10、*H. influenzae* ATCC 49247、*E. faecalis* 2、*M. catarrhalis* Ravasio、*E. coli* 7623。

実施例 1、5、6、7、8、11、13 はすべての生物に対して $\text{MIC} \leq 2 \text{g/ml}$ であった。

実施例 4、10、12 はすべての生物に対して $\text{MIC} \leq 16 \text{g/ml}$ であった。

実施例 9 はいくらかの生物に対して $\text{MIC} \leq 16 \text{g/ml}$ であった。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/535 C07D513/04	A61K31/54 C07D519/00
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 A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, 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 02/08224 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGI) 31 January 2002 (2002-01-31) claims, examples	1-16
P,A	WO 02/056882 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGI) 25 July 2002 (2002-07-25) claims, examples	1-16
E	WO 03/064421 A (GLAXO GROUP LTD ; PEARSON NEIL DAVID (GB); SEEFELD MARK ANDREW (US)) 7 August 2003 (2003-08-07) claims, examples	1-16
-/-		
<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 principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 August 2005		12.08.2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stroeter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06754

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 03/064431 A (GLAXO GROUP LTD.; PEARSON-NEIL DAVID (GB); SEEFELD MARK ANDREW (US)) 7 August 2003 (2003-08-07) claims, examples	1-16
X	US 6 323 217 B2 (POITEVIN CHRISTOPHE ET AL) 27 November 2001 (2001-11-27) claims, examples 5, 21, 23, 41, 44, 86	1-16
X	EP 0 445 862 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 11 September 1991 (1991-09-11) examples of tables 2 and 3, e.g. co.no.45 on page 30. claims 1-4	1-16
X	GB 1 375 836 A (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 27 November 1974 (1974-11-27) formula (I) with substructure (IIc) example 13	1-16
X	US 5 610 157 A (VAN DAELE GEORGES H P ET AL) 11 March 1997 (1997-03-11) claims, tables 2, 3	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/06754**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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ 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. ☐ 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:

see additional sheet.

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT
no additional fees are to be refunded.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☒ 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.:
1-7, 10-16(each partial), 8 and 9 (each complete)

4. ☐ 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.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 03 06754

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 3-8, 10-16 (each partial)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I) wherein RA is a carbocyclic bicyclic system.

2. claims: 1-6, 10-16 (each partial)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I) wherein RA is a heterocyclic bicyclic system
and R5 is a carbocyclic bicyclic system.

3. claims: 1-7, 10-16 (each partial); 8 and 9 (complete)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I) wherein RA is a heterocyclic bicyclic system
and R5 is a heterocyclic bicyclic system wherein ring (a)
is aromatic and ring (b) is non-aromatic.

4. claims: 1-7, 10-16 (each partial)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I) wherein RA is a heterocyclic bicyclic system
and R5 is a heterocyclic bicyclic system wherein ring (a) is
non-aromatic and ring (b) is aromatic.

5. claims: 1-7, 10-16 (each partial)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I) wherein RA is a heterocyclic bicyclic system
and R5 is a heterocyclic bicyclic system wherein both
rings (a) and (b) are aromatic.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06754

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0208224	A	31-01-2002	AU 8974901 A BR 0112750 A CA 2417192 A1 CN 1452619 T CZ 20030243 A3 WO 0208224 A1 EP 1305308 A1 NO 20030345 A	05-02-2002 09-09-2003 31-01-2002 29-10-2003 17-09-2003 31-01-2002 02-05-2003 10-03-2003
WO 02056882	A	25-07-2002	WO 02056882 A1 EP 1359908 A1	25-07-2002 12-11-2003
WO 03064421	A	07-08-2003	WO 03064421 A1	07-08-2003
WO 03064431	A	07-08-2003	WO 03064431 A2	07-08-2003
US 6323217	B2	25-10-2001	FR 2804429 A1 AU 1674701 A BR 0100234 A CA 2332513 A1 CN 1314345 A EA 3096 B1 EP 1122254 A2 HU 0100489 A2 JP 2001233874 A NO 20010522 A NZ 509636 A PL 345528 A1 US 2001034352 A1 ZA 200100864 A	03-08-2001 02-08-2001 28-08-2001 31-07-2001 26-09-2001 26-12-2002 08-08-2001 29-05-2002 28-08-2001 01-08-2001 28-09-2001 13-08-2001 25-10-2001 08-08-2001
EP 0445862	A	11-09-1991	AT 191912 T AU 636012 B2 AU 7207991 A BG 60381 B1 CA 2037575 A1 CN 1054598 A ,B CN 1054778 A CS 9100460 A2 CY 2235 A DE 69132119 D1 DE 69132119 T2 DK 445862 T3 EP 0445862 A2 ES 2147175 T3 FI 911096 A GR 3033461 T3 HK 1010727 A1 HR 930483 A1 HU 60733 A2 HU 9500241 A3 IE 910710 A1 IL 97018 A JP 2601566 B2 JP 4211685 A KR 177521 B1 LT 846 A ,B LV 10085 A ,B	15-05-2000 08-04-1993 12-09-1991 31-01-1995 07-09-1991 18-09-1991 25-09-1991 15-10-1991 04-07-2003 25-05-2000 21-12-2000 04-09-2000 11-09-1991 01-09-2000 07-09-1991 29-09-2000 08-09-2000 31-12-1995 28-10-1992 28-08-1995 11-09-1991 27-11-1995 16-04-1997 03-08-1992 20-03-1999 27-02-1995 10-05-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/06754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0445862 A		NO 910863 A ,B,	09-09-1991
		NZ 237189 A	25-11-1992
		PL 289323 A1	09-03-1992
		PL 168384 B1	29-02-1996
		PL 168686 B1	29-03-1996
		PL 168693 B1	29-03-1996
		PL 168356 B1	29-02-1996
		PL 169238 B1	28-06-1996
		PT 96937 A ,B	31-10-1991
		SG 47482 A1	17-04-1998
		SI 9110396 A ,B	31-12-1997
		SK 282406 B6	07-01-2002
		SK 282407 B6	07-01-2002
		RU 2070884 C1	27-12-1996
		US 5185335 A	09-02-1993
		US 5262418 A	16-11-1993
		ZA 9101611 A	25-11-1992
		ZW 2391 A1	07-09-1992
GB 1375836 A	27-11-1974	BE 779578 A4	18-08-1972
		CA 973882 A1	02-09-1975
		CH 570996 A5	31-12-1975
		DE 2207258 A1	07-09-1972
		DK 134553 B	29-11-1976
		FR 2135126 A5	15-12-1972
		JP 55045553 B	18-11-1980
		NL 7201854 A	22-08-1972
		SE 383746 B	29-03-1976
US 5610157 A	11-03-1997	US 5552553 A	03-09-1996
		US 5374637 A	20-12-1994
		US 5616738 A	01-04-1997
		US 5521314 A	28-05-1996
		US 5576448 A	19-11-1996
		US 5554772 A	10-09-1996
		US 5565582 A	15-10-1996
		US 5616583 A	01-04-1997
		US 5536733 A	16-07-1996
		US 5602129 A	11-02-1997
		US 5739134 A	14-04-1998
		AT 128132 T	15-10-1995
		AU 616838 B2	07-11-1991
		AU 5209190 A	27-09-1990
		CA 2012432 A1	22-09-1990
		CN 1045781 A ,B	03-10-1990
		CY 1921 A	07-03-1997
		DE 69022453 D1	26-10-1995
		DK 389037 T3	16-10-1995
		EP 0389037 A1	26-09-1990
		ES 2081340 T3	01-03-1996
		FI 101624 B1	31-07-1998
		FI 944076 A	05-09-1994
		GR 3017992 T3	29-02-1996
		HK 131596 A	26-07-1996
		HU 58322 A2	28-02-1992
		HU 9500311 A3	28-09-1995
		IE 67184 B1	06-03-1996
		IL 93817 A	30-03-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/06754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5610157	A	IL 110397 A	26-05-1995
		JP 2289566 A	29-11-1990
		JP 2845341 B2	13-01-1999
		KR 163587 B1	01-12-1998
		NO 901306 A ,B,	24-09-1990
		NZ 232964 A	26-07-1991
		PT 93531 A ,B	07-11-1990
		RU 2108332 C1	10-04-1998
		RU 2037492 C1	19-06-1995
		ZA 9002188 A	27-11-1991
		ZM 1290 A1	31-07-1992
		ZW 3390 A1	23-10-1991

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	C S P	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T	
		C 0 7 M 7:00		

(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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM ,ZW

(74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ジェフリー・マイケル・アクステン
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボック
ス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ロバート・エイ・デインズ
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボック
ス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 デイビッド・トーマス・デイビーズ
英国シーエム 1 9・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ティモシー・フランシス・ギャラガー
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボック
ス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 グレアム・エルジン・ジョーンズ
英国シーエム 1 9・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ウィリアム・ヘンリー・ミラー
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボック
ス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ニール・デイビッド・ピアソン
英国シーエム 1 9・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 イズレイル・ペンドラク
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボック
ス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF02 GG01 HH04
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16 EE07 EE17 FF07 GG07 HH07
MM08 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 CB26 MA01 MA04 ZB35