

(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2008-505920
(P2008-505920A)

(43) 公表日 平成20年2月28日(2008.2.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	113 4C065
A61P 31/04 (2006.01)	C07D 471/04	C S P 4C072
C07D 519/00 (2006.01)	A61P 31/04	4C086
A61K 31/5415 (2006.01)	C07D 519/00	301
A61K 31/542 (2006.01)	A61K 31/5415	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-520525 (P2007-520525)
(86) (22) 出願日	平成17年7月8日 (2005.7.8)
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月8日 (2007.3.8)
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/024221
(87) 国際公開番号	W02006/014580
(87) 国際公開日	平成18年2月9日 (2006.2.9)
(31) 優先権主張番号	60/586,446
(32) 優先日	平成16年7月8日 (2004.7.8)
(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 バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌剤

(57) 【要約】

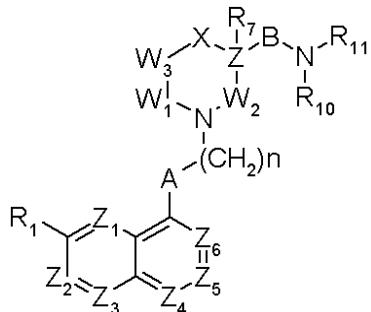
哺乳動物、特にヒトにおける細菌感染症の処置に有用な、ナフタレン、キノリン、キノキサリンおよびナフチリジン誘導体を、本明細書において開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中 :

 Z_1 、 Z_3 および Z_4 は、独立して N または CR^{1a} であり； Z_2 、 Z_5 および Z_6 は、それぞれ CR^{1a} であり；

R_1 および R^{1a} は、各場合で独立して、水素；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；置換されていない、またはそのいずれも置換されていないか、もしくは 1 個または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシもしくは (C_{1-6}) アルキルスルホニルオキシにより N 置換されている (C_{1-6}) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ペペリジル、グアニジノもしくはアミジノにより置換されている、(C_{1-6}) アルコキシ；(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；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、置換されていないか、もしくは 1 個または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシルもしくは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基により N 置換されているアミノ、ペペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基であるか；あるいは、 R_1 および Z_2 の R^{1a} が一緒にになってエチレンジオキシを形成しており；

 A は、 CR_2R_3 または NR^{1b} ($C = O$) であり； R_2 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；アシルオキシ；または (C_{1-6}) アルコキシであり； R_3 は、水素であり； n は、各場合で独立して 0、1 もしくは 2 であり；

R^{1b} 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；(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル；アリール；アラルキル；(C_{3-8}) シクロアルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリールアルキル；またはヘテロシクリルであり；

 W_1 、 W_2 および W_3 は CR_4R_5 であり；

R_4 、 R_8 、および R_9 は、各場合で独立して水素；チオール；(C_{1-6}) アルキルチオ；ハロゲン；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}) アルケニルカルボニル；(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル；アリール；アラルキル；アリール；ヘテロアリールアルキル；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；ヒドロキシ；アミノ； $NR^{1c}R^{1c'}$ ；(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；またはそのアミノ基が場合により独立して水素；(C_{1-6}) アルキル；(C_{2-6}) アルケニル；もしくはアラルキルで置換されている (C_{1-6}) アミノスルホニルであり；

20

30

40

50

R_5 は、各場合で独立して水素または (C_{1-6}) アルキルであり；

X は、O、 CR_4R_5 または NR_6 であり；

R_6 は、水素、(C_{1-6}) アルキルであるか、または R_{10} と一緒にになって Y を形成し；

Y は $CR_4R_5CH_2$; $CH_2CR_4R_5$; ($C=O$) ; CR_4R_5 ; CR_4R_5 ($C=O$) ; または ($C=O$) CR_4R_5 であり；

R_7 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；または (C_{1-6}) アルキルであり；

Z は炭素であり；

B は CR_8R_9 または ($C=O$) であり；

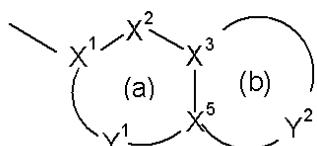
R_{10} は、水素；(C_{1-6}) アルキルであるか、または R_6 と一緒にになって Y を形成し；

R_{11} は UR_{12} であり；

U は、 CR_4R_5 ; $C(=O)$; または $S(O)_n$ であり；

R_{12} は、置換されているもしくは置換されていない二環式炭素環系または複素環系 (A) :

【化2】



10

20

(A)

[環 (a) および (b) の少なくとも一方は芳香族性であり、それぞれの環は4個までのヘテロ原子を含む] であり；

X^1 は、芳香環の一部である場合はCまたはNであるか、または非芳香環の一部である場合には CR_{1-3} であり；

X^2 は、芳香環または非芳香環の一部である場合はN、 NR_{1-4} 、O、 $S(O)_n$ 、C Oまたは CR_{1-3} であるか、または非芳香環の一部である場合にはさらに $CR_{1-5}R_{1-6}$ であってよく；

X^3 および X^5 は、独立してNまたはCであり；

30

Y^1 は、芳香環または非-芳香環の一部である場合は、その各原子がN、 NR_{1-4} 、O、 $S(O)_n$ 、COもしくは CR_{1-3} から独立して選択される原子数0~4のリンカーベーであるか、または非芳香環の一部である場合にはさらに $CR_{1-5}R_{1-6}$ であってよく；

Y^2 は、 Y^1 の各原子が芳香環または非-芳香環の一部である場合はN、 NR_{1-4} 、O、 $S(O)_n$ 、COもしくは CR_{1-3} から独立して選択される原子数2~6のリンカーベーであるか、または非芳香環の一部である場合にはさらに $CR_{1-5}R_{1-6}$ であってよく；

R_{1-3} 、 R_{1-5} および R_{1-6} は、各場合で独立して：H；(C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；(C_{1-4}) アルキル；(C_{2-4}) アルケニル；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；トリフルオロメトキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；アミノまたは置換されていないか、もしくは(C_{1-4}) アルキルにより置換されているアミノカルボニルから選択され；

40

R_{1-3} は、各場合で独立して、水素；トリフルオロメチル；置換されていないか、もしくはヒドロキシ、カルボキシ、(C_{1-4}) アルコキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、ハロもしくはトリフルオロメチルにより置換されている(C_{1-4}) アルキル；(C_{2-4}) アルケニル；またはそのアミノ基が(C_{1-4}) アルキルで置換されてもよいアミノカルボニルである；

ただし、 Z_1 および Z_3 が CR^{1-a} であり； Z_4 がNであり； X がOまたは CR_4R_5 であり； A が CR_2R_3 である場合、その場合 R_2 はヒドロキシ以外の基である] で示される化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

50

Z_1 および Z_4 が N であり；かつ
 Z_3 が CR^{1a} であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Z_1 および Z_3 が CR^{1a} であり；かつ
 Z_4 が N であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 が OC_3H_3 であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{1a} が、各場合で独立して水素；ハロゲン；またはシアノであるところの、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

Z_2 、 Z_3 および Z_5 の R^{1a} がそれぞれ水素であり；
 Z_6 の R^{1a} がフッ素またはシアノであり；かつ
 R_1 が OC_3H_3 であるところの、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

A が CH_2 であり；かつ
 $(CH_2)_n$ の n が 1 であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

X が O であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

X が CR_4R_5 であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が NR_6 であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_6 および R_7 が一緒になって Y を形成するところの、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が : CR_4R_5 ($C = O$) ; ($C = O$) ; または ($C = O$) CR_4R_5 であるところの、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

Y が : CH_2 ($C = O$) ; ($C = O$) ; または ($C = O$) CH_2 であるところの、請求項 12 に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R_{1-2} が :

4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル；
8-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル；
5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-7-イル；
4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オキソ-6-イル；
8-フルオロ-4H- [1, 4] -ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル；
4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル；
7-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] オキサジン-3-オキソ-6-イル；
2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル；または
[1, 3] オキサチオロ [5, 4-c] ピリジン-6-イル、

40

であるところの、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

U が CH_2 であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

U が SO_2 であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

U が ($C = O$) であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

50

R₁ が :

4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 8 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル ;
 5 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 7 - イル ;
 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 8 - フルオロ - 4 H - [1 , 4] - ベンゾオキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 7 - クロロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル - 5 - イル ; または
 [1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル ;

10

であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R₁ が OCH₃ であり ;
 Z₃ 、 Z₄ および Z₅ の R^{1a} が水素であり ;
 Z₆ の R^{1a} が水素、フッ素またはシアノであり ;
 A が CH₂ であり ;
 (CH₂)_n の n が 1 であり ;
 R₄ が各場合で独立して、水素 ; ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され ;
 X が O であり ;
 B が CH₂ であり ; かつ
 R₁₀ が水素であるところの、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

U が CH₂ であるところの、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

U が (C = O) であるところの、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

U が SO₂ であるところの、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

R₁ が :
 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 8 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル ;
 5 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 7 - イル ;
 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 8 - フルオロ - 4 H - [1 , 4] - ベンゾオキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 7 - クロロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ;
 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル - 5 - イル ; または
 [1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル ;

30

であるところの、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

Z₆ の R^{1a} がフッ素またはシアノであるところの、請求項 23 に記載の化合物。

40

【請求項 25】

R₇ が水素であり ; かつ

Z の立体化学が (S) であるところの、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R₁ が OCH₃ であり ;
 Z₃ 、 Z₄ および Z₅ の R^{1a} が水素であり ;
 Z₆ の R^{1a} が水素、フッ素またはシアノであり ;
 A が NR^{1b} (C = O) であり ;
 (CH₂)_n の n が 0 であり ;

50

R_4 は、各場合で独立して水素；ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；
 X が O であり；

B が CH_2 であり；かつ

R_{10} が水素であるところの、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 27】

U が CH_2 であり；かつ

R_{12} が、4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル；
8-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル；

5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-7-イル；

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

8-フルオロ-4H-[1, 4]-ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル；

4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル；

7-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] オキサジン-3-オキソ-6-イル；

2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル；または

[1, 3] オキサチオロ [5, 4-c] ピリジン-6-イルであるところの、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R_1 が OCH_3 であり；

Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} が水素であり；

Z_6 の R^{1a} が水素、フッ素またはシアノであり；

A が CH_2 であり；

$(CH_2)_n$ の n が 1 であり；

R_4 が、各場合で独立して、水素；ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；

X が CR_4R_5 であり；

R_7 が水素であり；

B が CH_2 であり；かつ

R_{10} が水素であるところの、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 29】

R_{12} が：

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

8-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル；

5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-7-イル；

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

8-フルオロ-4H-[1, 4]-ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル；

4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル；

7-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] オキサジン-3-オキソ-6-イル；

2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル；または

[1, 3] オキサチオロ [5, 4-c] ピリジン-6-イルであるところの、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R_1 が OCH_3 であり；

Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} が水素であり；

Z_6 の R^{1a} が水素、フッ素またはシアノであり；

A が CH_2 であり；

$(CH_2)_n$ の n が 1 であり；

R_4 が、各場合で独立して水素；ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；

X が NR_6 であり；

R_6 が水素または (C_{1-6}) アルキルであり；

B が CH_2 であり；かつ

R_{10} が水素であるところの、請求項 2 に記載の化合物。

10

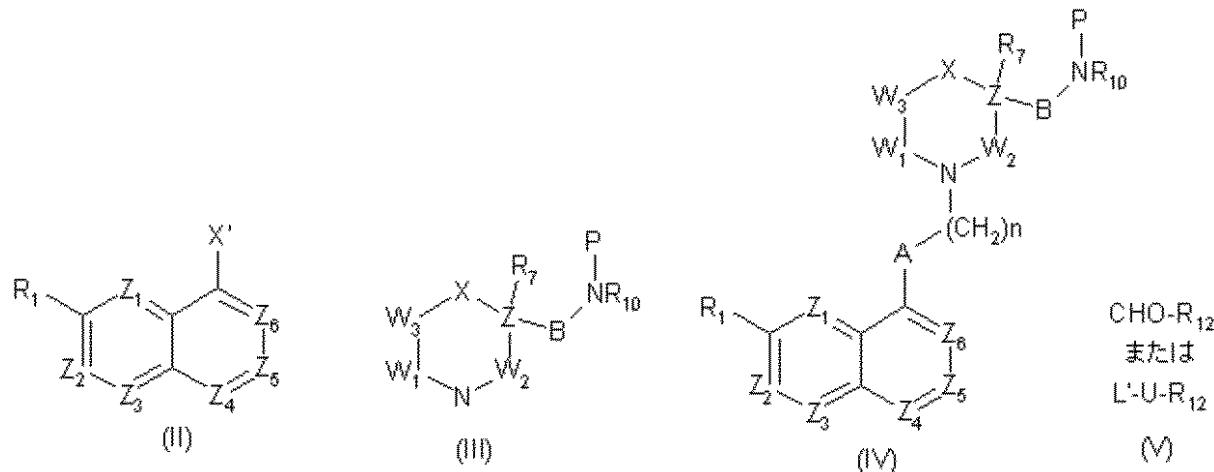
20

30

40

50

- (b) P (この場合、Pは水素ではない)を除去する工程；および
 (c) 工程(b)の産物を式(V)で示される化合物と反応させ、式(I)で示される化合物を得る工程；
 (d) その医薬上許容される塩または溶媒和物に変換してもよい工程；
 【化4】



[式中：

Z₁、R₁、R₂、R₃、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、n、W₁、W₂、W₃、X、

Z、R₇、B、R₁₀、R₁₂およびUは、請求項1の記載と同意義であり；および

X'は、CH=CH₂またはA-(CH₂)_n-Lであり；

Aは、CR₂R₃であり；

LおよびL'は、脱離基であり；かつ

Pは水素またはアミン保護基である]

を含む方法。

【請求項34】

化合物が：

a) 6-[{[1-[2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-3-ピペリジニル]メチル]アミノ]メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；

b) N-[1-[2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-3-ピペリジニル]メチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-スルホンアミド；

c) N-[1-[2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-3-ピペリジニル]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-カルボキサミド；

d) 6-[{[4-[2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；

e) N-[4-[2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-モルホリニル]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-カルボキサミド；

f) N-[4-[2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-モルホリニル]メチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-

20

30

40

50

ベンゾチアジン - 6 - スルホンアミド；

g) 6 - ({ [((2 R) - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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；

h) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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；

i) 6 - ({ [((2 R) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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；

j) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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；

k) N - メチル - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - N - [(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] - 2 - モルホリンカルボキサミド；

l) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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；

m) 6 - ({ [(4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ピペラジニル) メチル] 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；

n) 6 - { [7 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - オキソヘキサヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 (3 H) - イル] メチル } - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン；

o) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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；

p) 6 - (メチルオキシ) - 4 - { 2 - [(2 S) - 2 - ({ [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル] アミノ } メチル) - 4 - モルホリニル] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル；

q) 6 - (メチルオキシ) - 4 - { 2 - [(2 S) - 2 - ({ [(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 } メチル) - 4 - モルホリニル] エチル } - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル；

r) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 4 - キ

10

20

30

40

50

ノリニル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

s) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 4 - キノリニル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

t) 8 - フルオロ - 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル]アミノ}メチル) - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン ;

10

u) 7 - クロロ - 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

v) [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル] ([1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルメチル) アミン ;

w) 7 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル]アミノ}メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル ;

20

x) 5 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 2 - モルホリニル)メチル]アミノ}メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル ;

y) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

30

z) 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

a a) 6 - ({ [((2 R) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

40

a b) 6 - ({ [((2 R) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル} - 2 - モルホリニル)メチル]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 ;

a c) 6 - [(8 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 4 - オキソオクタヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル)メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ;

50

a d) 6 - [(8 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - オキソオクタヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ;

a e) 6 - ({ [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ピペラジニル) メチル] 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 ;

a f) (2 S) - N - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ({ [(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 } メチル) - 4 - モルホリンカルボキサミド ; または、その医薬上許容される塩もしくは溶媒和物であるところの、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の化合物および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 6】

哺乳動物における細菌感染症を処置する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】 20

【0 0 0 1】

本発明は、新規化合物、それらを含む組成物および抗菌剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

既知の抗生物質治療に耐性のある病原体の出現が、世界的な健康管理の深刻な問題となっている(Chuら、(1996) J. Med. Chem., 39: 3853 - 3874)。従って、多剤耐性生物に対抗するのに有用な新しい広域スペクトル抗生物質を発見する必要性がある。重要なことに、今回、特定の化合物が抗菌活性を有することが見出され、それにより、哺乳動物における、特にヒトにおける細菌感染症の処置に有用であることが見出された。 30

【発明の開示】

【0 0 0 3】

(発明の概要)

本発明は、細菌感染症の処置に有用な、本明細書中で後述する式 (I) で示される化合物を含む。本発明はまた、式 (I) にかかる化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物にも関する。本発明はまた、式 (I) で示される化合物を調製する方法、ならびに式 (I) で示される化合物の合成に有用な中間体の調製方法にも関する。本発明はまた、哺乳動物における、特にヒトにおける細菌感染症を処置する方法にも関する。

【0 0 0 4】

(発明の詳細な説明)

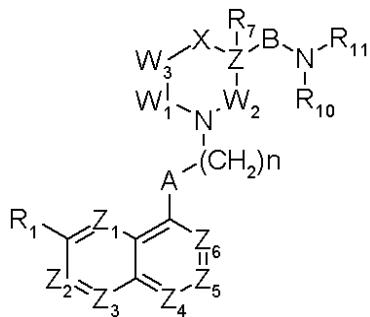
本発明は、式 (I) :

20

30

40

【化1】



10

(I)

[式中：

Z_1 、 Z_3 および Z_4 は、独立して N または CR^{1a} であり；

Z_2 、 Z_5 および Z_6 は、それぞれ CR^{1a} であり；

R_1 および R^{1a} は、各場合で独立して、水素；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；置換されていない、またはそのいずれも置換されていないか、もしくは 1 個または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシリル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシリルチオ、アシリルオキシもしくは (C_{1-6}) アルキルスルホニルオキシにより N 置換されている (C_{1-6}) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ペペリジル、グアニジノもしくはアミジノにより置換されている (C_{1-6}) アルコキシ；(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；ニトロ；アジド；アシリル；アシリルオキシ；アシリルチオ；(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、置換されていないか、もしくは 1 個または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシリルもしくは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基により N 置換されているアミノ、ペペリジル、グアニジノもしくはアミジノ基であるか；あるいは、 R_1 および Z_2 の R^{1a} が一緒になってエチレンジオキシを形成しており；

A は、 CR_2R_3 または NR^{1b} ($C = O$) であり；

R_2 は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；アシリルオキシ；または (C_{1-6}) アルコキシであり；

R_3 は、水素であり；

n は、各場合で独立して 0、1 もしくは 2 であり；

R^{1b} 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；(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル；アリール；アラルキル；(C_{3-8}) シクロアルキル；ヘテロシクリル；またはヘテロシクリルアルキルであり；

W_1 、 W_2 および W_3 は CR_4R_5 であり；

R_4 、 R_8 、および R_9 は、各場合で独立して水素；チオール；(C_{1-6}) アルキルチオ；ハロゲン；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}) アルケニルカルボニル；(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル；アリール；アラルキル；アリール；ヘテロシクリル；ヘテロシクリルアルキル；ヒドロキシ；アミノ； $NR^{1c}R^{1c'}$ ；(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；またはそのアミノ基が場合により独立して水素；(C_{1-6}) アルキル；(C_{2-6}) アルケニル；もしくはアラルキルで置換されている (C_{1-6}) アミノスルホニルであり；

X は、O、 CR_4R_5 または NR_6 であり；

R_5 は、各場合で独立して水素または (C_{1-6}) アルキルであり；

R_6 は、水素、(C_{1-6}) アルキルであるか、または R_{10} と一緒にになって Y を形成

20

30

40

50

し；

YはCR₄R₅CH₂；CH₂CR₄R₅；(C=O)；CR₄R₅；CR₄R₅(C=O)；または(C=O)CR₄R₅であり；

R₇は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；または(C₁₋₆)アルキルであり；Zは炭素であり；

BはCR₈R₉または(C=O)であり；

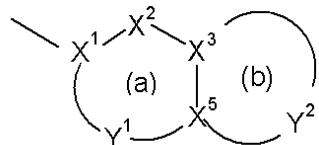
R₁₀は、水素；(C₁₋₆)アルキルであるか、またはR₆と一緒にYを形成し；

R₁₁はUR₁₂であり；

Uは、CR₄R₅；C(=O)；またはS(O)_nであり；

R₁₂は、置換されているもしくは置換されていない二環式炭素環系または複素環系(A)；

【化2】



(A)

[環(a)および(b)の少なくとも一方は芳香族性であり、それぞれの環は4個までのヘテロ原子を含む]であり；

X¹は、芳香環の一部である場合はCまたはNであるか、または非芳香環の一部である場合にはCR₁₋₃であり；

X²は、芳香環または非芳香環の一部である場合はN、NR₁₋₄、O、S(O)_n、COまたはCR₁₋₃であるか、または非芳香環の一部である場合にはさらにCR₁₋₅R₁₋₆であってよく；

X³およびX⁵は、独立してNまたはCであり；

Y¹は、芳香環または非-芳香環の一部である場合は、その各原子がN、NR₁₋₄、O、S(O)_n、COもしくはCR₁₋₃から独立して選択される原子数0~4のリンカー基であるか、または非芳香環の一部である場合にはさらにCR₁₋₅R₁₋₆であってよく、

Y²は、Y¹の各原子が芳香環または非-芳香環の一部である場合はN、NR₁₋₄、O、S(O)_n、COもしくはCR₁₋₃から独立して選択される原子数2~6のリンカー基であるか、または非芳香環の一部である場合にはさらにCR₁₋₅R₁₋₆であってよく；

R₁₋₃、R₁₋₅およびR₁₋₆は、各場合で独立して：水素；(C₁₋₄)アルキルチオ；ハロ；(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁₋₄)アルキル；メルカブト(C₁₋₄)アルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；トリフルオロメトキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；アミノまたは置換されていないか、もしくは(C₁₋₄)アルキルにより置換されているアミノカルボニルから選択され；

R₁₋₄は、各場合で独立して、水素；トリフルオロメチル；置換されていないか、もしくはヒドロキシ、カルボキシ、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₆)アルキルチオ、ハロもしくはトリフルオロメチルにより置換されている(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；またはそのアミノ基が(C₁₋₄)アルキルで置換されてもよいアミノカルボニルである

ただし、Z₁およびZ₃がCR^{1-a}であり；Z₄がNであり；XがOまたはCR₄R₅であり；かつAがCR₂R₃である場合；その場合R₂はヒドロキシ以外の基である]で示される化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは誘導体を提供する。

【0005】

1つの態様において、本発明は、Z₁およびZ₄がNであり、かつZ₃がCR^{1-a}である、式(I)で示される化合物を記載する。

10

20

30

40

50

【0006】

他の態様において、本発明は、 Z_1 および Z_3 が CR^{1-a} であり、かつ Z_4 が N である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0007】

幾つかの実施形態において、本発明は、 R_1 が OCH_3 である式(I)で示される化合物を記載する。

【0008】

幾つかの実施形態において、本発明は、 R^{1-a} が、各場合で独立して、水素；ハロゲン；またはシアノである式(I)で示される化合物を記載する。

【0009】

特定の実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 が N であり、かつ Z_3 が CR^{1-a} であり； Z_2 、 Z_3 および Z_5 の R^{1-a} が、それぞれ水素であり； Z_6 の R^{1-a} がフッ素またはシアノであり；かつ R_1 が OCH_3 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0010】

特定の態様において、本発明は、 A が CH_2 であり；かつ $(CH_2)_n$ の n が 1 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0011】

幾つかの態様において、本発明は、 X が O である式(I)で示される化合物を記載する。

【0012】

幾つかの実施形態において、本発明は、 X が CR_4R_5 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0013】

幾つかの実施形態において、本発明は、 X が NR_6 である式(I)で示される化合物を記載する。

【0014】

幾つかの実施形態において、本発明は、 X が NR_6 であり、かつ R_6 および R_7 が一緒になって Y を形成する、式(I)で示される化合物を記載する。

【0015】

幾つかの実施形態において、本発明は、 X が NR_6 であり、かつ R_6 および R_7 が一緒になって Y を形成し、そして Y が CR_4R_5 ($C = O$)；($C = O$)；または($C = O$) CR_4R_5 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0016】

幾つかの実施形態において、本発明は、 X が NR_6 であり、かつ R_6 および R_7 が一緒になって Y を形成し、そして Y が CH_2 ($C = O$)；($C = O$)；または($C = O$) CH_2 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0017】

幾つかの実施形態において、本発明は、 X が NR_6 であり、かつ R_6 および R_7 が一緒になって Y を形成し、そして Y が CR_4R_5 ($C = O$)；($C = O$)；または($C = O$) CR_4R_5 であり；かつ R_{1-2} が 4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オキソ-6-イル；8-シアノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；5-シアノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-7-イル；4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オキソ-6-イル；8-フルオロ-4H-[1,4]-ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル；4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オキソ-6-イル；7-クロロ-4H-ピリド[3,2-b]オキサジン-3-オキソ-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル；または[1,3]オキサチオロ(oxathiololo)[5,4-c]ピリジン-6-イルである、式(I)で示される化合物を記載する

【0018】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、本発明は、UがCH₂である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0019】

幾つかの実施形態において、本発明は、UがSO₂である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0020】

幾つかの実施形態において、本発明は、Uが(C=O)である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0021】

幾つかの態様において、本発明は、R_{1,2}が、4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オキソ-6-イル；8-シアノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；5-シアノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-7-イル；4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オキソ-6-イル；8-フルオロ-4H-[1,4]-ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル；4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オキソ-6-イル；7-クロロ-4H-ピリド[3,2-b]オキサジン-3-オキソ-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル；または[1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルである、式(I)で示される化合物を記載する。

【0022】

幾つかの実施形態において、本発明は、Z₁およびZ₄がNであり；Z₃がCR^{1,a}であり；R₁がOCH₃であり；Z₃、Z₄およびZ₅のR^{1,a}が水素であり；Z₆のR^{1,a}が水素、フッ素またはシアノであり；AがCH₂であり；(CH₂)_nのnが1であり；R₄は、各場合で独立して、水素；ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；XはOであり；BはCH₂であり；かつR_{1,0}が水素である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0023】

幾つかの実施形態において、本発明は、Z₁およびZ₄がNであり；Z₃はCR^{1,a}であり；R₁はOCH₃であり；Z₃、Z₄およびZ₅のR^{1,a}は水素であり；Z₆のR^{1,a}は水素、フッ素またはシアノであり；AはCH₂であり；(CH₂)_nのnは1であり；R₄は、各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；XはOであり；BはCH₂であり；R_{1,0}は水素であり；かつUはCH₂である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0024】

幾つかの実施形態において、本発明は、Z₁およびZ₄はNであり；Z₃はCR^{1,a}であり；R₁はOCH₃であり；Z₃、Z₄およびZ₅のR^{1,a}は水素であり；Z₆のR^{1,a}は水素、フッ素またはシアノであり；AはCH₂であり；(CH₂)_nのnは1であり；R₄は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；XはOであり；BはCH₂であり；R_{1,0}は水素であり；かつUは(C=O)である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0025】

幾つかの実施形態において、本発明は、Z₁およびZ₄がNであり；Z₃はCR^{1,a}であり；R₁はOCH₃であり；Z₃、Z₄およびZ₅のR^{1,a}は水素であり；Z₆のR^{1,a}は水素、フッ素またはシアノであり；AはCH₂であり；(CH₂)_nのnは1であり；R₄は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され；XはOであり；BはCH₂であり；R_{1,0}は水素であり；かつUはSO₂である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0026】

幾つかの実施形態において、本発明は、Z₁およびZ₄がNであり；Z₃はCR^{1,a}であり；R₁はOCH₃であり；Z₃、Z₄およびZ₅のR^{1,a}は水素であり；Z₆のR^{1,a}は水素、フッ素またはシアノであり；AはCH₂であり；(CH₂)_nのnは1であり

10

20

30

40

50

; R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X はOであり； B は CH_2 であり； R_{10} は水素であり； U は CH_2 であり； かつ R_{12} は : 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 8 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル； 5 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 7 - イル； 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 8 - フルオロ - 4H - [1, 4] - ベンゾオキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 4H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 7 - クロロ - 4H - ピリド [3, 2 - b] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル - 5 - イル； または [1, 3] オキサチオロ [5, 4 - c] ピリジン - 6 - イルである、式(1)で示される化合物を記載する。 10

【0027】

幾つかの実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 はNであり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} はフッ素またはシアノであり； A は CH_2 であり； $(CH_2)_n$ の n は1であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X はOであり； B は CH_2 であり； R_{10} は水素であり； U は CH_2 であり； かつ R_{12} は : 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 8 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル； 5 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 7 - イル； 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 8 - フルオロ - 4H - [1, 4] - ベンゾオキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 4H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 7 - クロロ - 4H - ピリド [3, 2 - b] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル - 5 - イル； または [1, 3] オキサチオロ [5, 4 - c] ピリジン - 6 - イルである、式(1)で示される化合物を記載する。 20

【0028】

幾つかの実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 はNであり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} はフッ素またはシアノであり； A は CH_2 であり； $(CH_2)_n$ の n は1であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X はOであり； B は CH_2 であり； R_7 は水素であり； R_{10} は水素であり； U は CH_2 であり； Z の立体化学は(S)であり； かつ R_{12} が : 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 8 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル； 5 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 7 - イル； 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 8 - フルオロ - 4H - [1, 4] - ベンゾオキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 4H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 7 - クロロ - 4H - ピリド [3, 2 - b] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル - 5 - イル； または [1, 3] オキサチオロ [5, 4 - c] ピリジン - 6 - イルである、式(1)で示される化合物を記載する。 30

【0029】

特定の実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 はNであり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} は水素であり、フッ素またはシアノであり； A は NR^{1b} ($C = O$) であり； $(CH_2)_n$ の n は0であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X はOであり； B は CH_2 であり； かつ R_{10} は水素である、式(1)で示される化合物を記載する。 40

【0030】

幾つかの実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 はNであり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} は水素、フッ素またはシアノであり； A は NR^{1b} ($C = O$) であり； $(CH_2)_n$ の 50

n は 0 であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X は O であり； B は CH_2 であり； R_{10} は水素であり； U は CH_2 であり；かつ R_{12} は $4H$ -ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル； 8-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル； 5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-7-イル； $4H$ -ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オキソ-6-イル； 8-フルオロ-4H-[1, 4]-ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル； $4H$ -ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル； 7-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] オキサジン-3-オキソ-6-イル； 2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル； または [1, 3] オキサチオロ [5, 4-c] ピリジン-6-イルである、式 (1) で示される化合物を記載する。

10

【0031】

幾つかの実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 は N であり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} は水素、フッ素またはシアノであり； A は CH_2 であり； $(CH_2)_n$ の n は 1 であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X は CR_4R_5 であり； R_7 は水素であり； B は CH_2 であり； かつ R_{10} は水素である、式 (1) で示される化合物を記載する。

【0032】

幾つかの実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 は N であり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} は水素、フッ素またはシアノであり； A は CH_2 であり； $(CH_2)_n$ の n は 1 であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X は CR_4R_5 であり； R_7 は水素であり； B は CH_2 であり； R_{10} は水素であり； かつ R_{12} は $4H$ -ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル； 8-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル； 5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-7-イル； $4H$ -ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オキソ-6-イル； 8-フルオロ-4H-[1, 4]-ベンゾオキサジン-3-オキソ-6-イル； $4H$ -ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル； 7-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] オキサジン-3-オキソ-6-イル； 2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボニトリル-5-イル； または [1, 3] オキサチオロ [5, 4-c] ピリジン-6-イルである、式 (1) で示される化合物を記載する。

20

【0033】

1つの態様において、本発明は Z_1 および Z_4 は N であり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} は水素、フッ素またはシアノであり； A は CH_2 であり； $(CH_2)_n$ の n は 1 であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X は NR_6 であり； R_6 は水素または (C_{1-6}) アルキルであり； B は CH_2 であり； かつ R_{10} は水素である、式 (1) で示される化合物を記載する。

30

【0034】

幾つかの実施形態において、本発明は、 Z_1 および Z_4 は N であり； Z_3 は CR^{1a} であり； R_1 は OCH_3 であり； Z_3 、 Z_4 および Z_5 の R^{1a} は水素であり； Z_6 の R^{1a} は水素、フッ素またはシアノであり； A は CH_2 であり； $(CH_2)_n$ の n は 1 であり； R_4 は各場合で独立して水素、ヒドロキシおよびハロゲンよりなる群から選択され； X は NR_6 であり； R_6 は水素または (C_{1-6}) アルキルであり； B は CH_2 であり； R_{10} は水素であり； U は CH_2 であり、かつ R_{12} は $4H$ -ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オキソ-6-イル； 8-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル； 5-シアノ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-7-イル； $4H$ -ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オキソ-6-イル

40

50

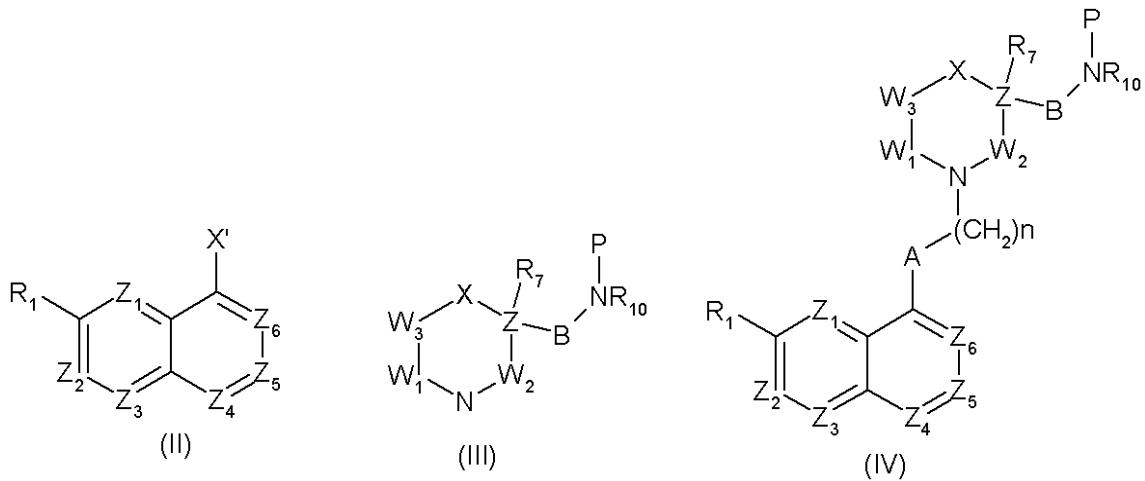
; 8 - フルオロ - 4 H - [1 , 4] - ベンゾオキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ; 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル ; 7 - クロロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル ; 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル - 5 - イルまたは [1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルである、式 (I) で示される化合物を記載する。

【0035】

特定の態様において、本発明は、式 (I) で示される化合物を調製するのに有用な式 (IV) で示される中間体を調製する方法を記載し、その方法は、以下の工程：

(a) 式 (II) で示される化合物を、式 (III) で示される化合物と反応させ、式 (IV) を有する有用な中間体を得る工程：

【化3】



【式中：

Z_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 n 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 X 、

Z 、 R_7 、 B および R_{10} は、請求項 1 と同意義であり；および

X' は、 $CH=CH_2$ または $A-(CH_2)_n-L$ であり；

A は CR_2R_3 であり；

L は脱離基であり；かつ

P は水素またはアミン保護基である】

を含む。

【0036】

幾つかの実施形態において、本発明は、請求項 1 に記載の化合物の調製方法を記載し、その方法は、以下の工程：

(a) 式 (II) で示される化合物を式 (III) で示される化合物と反応させ、式 (IV) で示される化合物を得る工程；

(b) 式 (IV) で示される化合物を、式 (V) で示される化合物と反応させる工程；

(c) P (この場合、 P は水素ではない) を除去し、式 (I) で示される化合物を得る工程；

(d) 所望により、その医薬上許容される塩または溶媒和物に変換する工程；

あるいは、

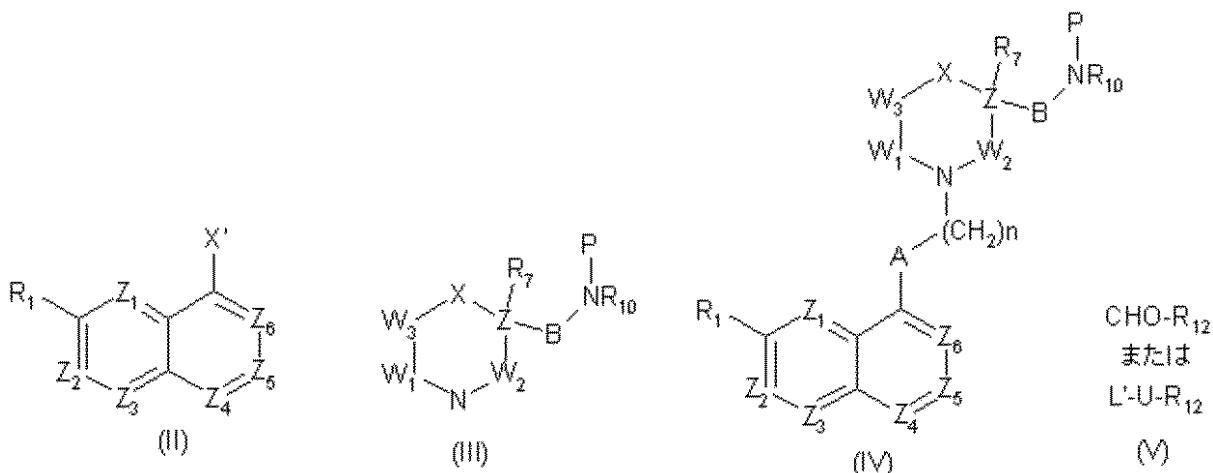
(a) 式 (II) で示される化合物を、式 (III) で示される化合物と反応させ、式 (IV) で示される化合物を得る工程；

(b) P (この場合、 P は水素ではない) を除去する工程；および

(c) 工程 (b) の産物を、式 (V) で示される化合物と反応させ、式 (I) で示される化合物を得る工程；

(d) 所望により、その医薬上許容される塩または溶媒和物に変換する工程；

【化4】



[式中：

Z₁、R₁、R₂、R₃、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、n、W₁、W₂、W₃、X、Z、R₇、B、R₁₀、R₁₂ および U は、請求項 1 と同意義であり；および

X' は、CH=CH₂ または A-(CH₂)_n-L であり；

A は、CR₂R₃ であり；

L および L' は、脱離基であり；かつ

P は水素またはアミン保護基である]

を含む。

【0037】

特定の態様において、本発明は式(I)で示される化合物を記載し、その化合物は、6-((1-(2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-3-ピペリジニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；N-((1-(2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-3-ピペリジニル)メチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-スルホンアミド；N-((1-(2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-3-ピペリジニル)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-3(4H)-オン；N-((4-(2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；N-((4-(2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-モルホリニル)メチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-スルホンアミド；6-((2R)-4-((2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；6-((2S)-4-((2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；6-((2R)-4-((2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；6-((2S)-4-((2-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；N-メチル-4-

10

20

30

40

50

ジン - 3 (4 H) - オン ; 6 - [(8 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 4 - オキソオクタヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ; 6 - [(8 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - オキソオクタヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ; 6 - ({ [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ピペラジニル) メチル] 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 ; (2 S) - N - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ({ [(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 } メチル) - 4 - モルホリンカルボキサミド ; またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物である。

【 0 0 3 8 】

特定の実施形態において、本発明は、式(1)で示される化合物または本明細書に記載の実施形態のいずれかおよび医薬上許容される担体を含む、医薬組成物を記載する。

【 0 0 3 9 】

幾つかの実施形態において、本発明は、それを必要とする哺乳動物に式1の化合物または本明細書に記載のその実施形態のいずれかの有効量を投与することを含む、細菌感染症の処置方法を記載する。

【 0 0 4 0 】

幾つかの実施形態において、本発明は、式1で示される化合物であって、後述する非制限的な実施例により示されるように、R¹⁻¹の(a)および(b)環がともに芳香族性である式1で示される化合物を記載する：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、ベンゾオキサゾール - 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、ナフタリン - 2 - イル、1 , 3 - ジオキソ - イソインドール - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾチオフェン - 2 - イル、1H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル、1H - インドール - 5 - イル、3H - ベンゾオキサゾル - 2 - オン - 6 - イル、3H - ベンゾオキサゾル - 2 - チオン - 6 - イル、3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - 5 - イル、3H - キナゾリン - 4 - オン - 2 - イル、3H - キナゾリン - 4 - オン - 6 - イル、4 - オキソ - 4H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル、ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 6 - イル、ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イル、ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 2 - オン - 3 - イル、ベンゾチアゾール - 5 - イル、ベンゾチアゾール - 6 - イル、シノリン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリダジン - 2 - イル、イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル、ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - イル、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン - 2 - イル、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン - 3 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノキサリン - 6 - イル、チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン - 7 - イル、チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル、チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル、4 - オキソ - 4H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル、1 - オキソ -

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 4 1 】

さらに他の実施形態において、後述する非制限的な実施例により示されるように、R₁は、非-芳香環 (a) および芳香環 (b) より特徴づけられる：(2S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル、(2S) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル、3 - (R , S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 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、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル、1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [c] アセビン - 2 - イル。

【 0 0 4 2 】

さらに他の実施形態において、後述する非制限的な実施例により示されるように、R₁は、芳香環 (a) および非-芳香環 (b) より特徴づけられる：1 , 1 , 3 - トリオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 ₁⁶ - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾル - 6 - イル、4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)、4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル)、4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 7 - イル、4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] チアゼビン - 7 - イル、5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 6 - イル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - 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、6 , 7 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 8 - チア - 1 , 2 , 5 - トリアザ - ナフタリン - 3 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、3 - 置換 - 3 H - ベンゾオキサゾル - 2 - オン - 6 - イル、3 - 置換 - 3 H - ベンゾオキサゾル - 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、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン - 7 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン - 7 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - オン - 2 - イル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル、2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル。

【 0 0 4 3 】

別に定義しない限り、単独で用いられるもしくは他の基(例えば「アルコキシ」基)の

10

20

30

40

50

一部を形成する、用語「アルキル」は、特定の範囲の炭素原子から成る、置換されているもしくは置換されていない、直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を含む。例えば、用語「(C₁ - 6)アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソ-プロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソ-ペンチルおよびその類似物を含む。

【0044】

用語「アルケニル」は、1つの炭素-炭素単結合が炭素-炭素二重結合により置き換えられている、置換されているもしくは置換されていない、特定の範囲の炭素原子を有するアルキル基を意味する。例えば、用語「(C₂ - 6)アルケニル」は、エチレン、1-プロペン、2-プロペン、1-ブテン、2-ブテン、およびイソブテン、およびその類似物を含む。シスおよびトランスの両方の異性体が含まれる。

10

【0045】

用語「シクロアルキル」は、置換されているもしくは置換されていない、特定の範囲の炭素原子を有する炭素環系を意味し、2つまでの不飽和炭素-炭素結合を含んでいてよい。例えば、用語「(C₃ - 7)シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルを含む。

【0046】

用語「アルコキシ」は、アルキル基が特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書で定義されるものであるところの、O-アルキルラジカルを意味する。

20

【0047】

用語「アシル」は、C(=O)アルキルまたはC(=O)アリールラジカルに関する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、13個またはそれ以下の炭素原子を含み；幾つかの実施形態においては10個またはそれ以下の炭素原子を含み；幾つかの実施形態においては6個またはそれ以下の炭素原子を含み；かつ、他で定義されるものである。アリールは本明細書にて定義されるものである。

【0048】

用語「アルキルカルボニル」は、(C₁ - 6)アルキル(C=O)(C₁ - 6)アルキル基を意味し、アルキルは本明細書にて他で定義されるものである。

【0049】

用語「アルキルスルホニル」は、SO₂アルキルラジカルを意味し、そのアルキル基は特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書にて定義されるものである。

30

【0050】

用語「アルキルチオ」は、Sアルキルを意味し、そのアルキル基は特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書にて定義されるものである。

【0051】

用語「アミノスルホニル」は、SO₂N(アルキル)₂ラジカルを意味し、そのアルキル基は互いに独立しており、他で定義されるものである。

40

【0052】

用語「アミノカルボニル」は、カルボキサミドラジカルを意味し、そのアミド中の窒素は定義されるように置換されている。

【0053】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、S-ヘテロシクリルラジカルを意味し、そのヘテロシクリル部分は本明細書にて定義されるものである。

【0054】

用語「ヘテロシクリルオキシ」は、O-ヘテロシクリルラジカルを意味し、ヘテロシクリルは本明細書にて定義されるものである。

【0055】

用語「アリールチオ」は、S-アリールラジカルを意味し、アリールは本明細書にて定義されるものである。

【0056】

50

用語「アリールオキシ」は、O-アリールラジカルを意味し、アリールは本明細書にて定義されるものである。

【0057】

用語「アシルチオ」は、S-アシルラジカルを意味し、アシルは本明細書にて定義されるものである。

【0058】

用語「アシルオキシ」は、O-アシルラジカルを意味し、アシルは本明細書にて定義されるものである。

【0059】

用語「アルコキシカルボニル」は、CO₂アルキルラジカルを意味し、アルキル基は特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書にて定義されるものである。 10

【0060】

用語「アルケニルオキシカルボニル」は、CO₂アルキルラジカルを意味し、アルケニル基は特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書にて定義されるものである。

【0061】

用語「アルキルスルホニルオキシ」は、O-SO₂アルキルラジカルを意味し、アルキル基は、特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書にて定義されるものである。

【0062】

用語「アリールスルホニル」は、SO₂アリールラジカルを意味し、アリールは本明細書にて定義されるものである。 20

【0063】

用語「アリールスルホキシド」は、SOアリールラジカルを意味し、アリールは本明細書にて定義されるものである。

【0064】

別に定義されない限り、アルキル、アルコキシ、アルケニル、およびシクロアルキルについての適切な置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、アミジノ、スルホンアミド、置換されていない(C₁₋₃)アルコキシ、トリフルオロメチル、およびアシルオキシよりなる群から選択される3個までの置換基を含む。

【0065】

ハロまたはハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。 30

【0066】

用語「ハロアルキル」は、特定の範囲の炭素原子を含み、本明細書にて別に定義されるアルキルラジカルであり、1~3個のハロゲン原子でさらに置換されているものを意味する。

【0067】

用語「ハロアルコキシ」は、特定の範囲の、本明細書にて定義されるアルコキシラジカルであり、1~3個のハロゲン原子でさらに置換されているものを意味する。

【0068】

用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシル基でさらに置換されている、本明細書にて定義されるアルキル基を意味する。 40

【0069】

別に定義されない限り、本明細書で用いられる、用語「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、それぞれの環に、酸素、窒素または硫黄から選択される4個までのヘテロ原子を適切に含む、置換されていてもよい芳香族性および非-芳香族性、単独および縮合、単環または二環式環を含み、その環は置換されていても、例えば、(C₁₋₄)アルキルチオ；ハロ；(C₁₋₄)ハロアルコキシ；(C₁₋₄)ハロアルキル；(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；ヒドロキシ；ヒドロキシ、(C₁₋₄)アルキル；(C₁₋₄)チオアルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；ニトロ；シアノ、カルボキシ；(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)アルケニルにより 50

置換されていてもよい)から選択される3個までの基によりC-置換されていてもよい。

【0070】

それぞれの複素環は、3~7個の、好ましくは5個または6個の、環原子を適切に有する。縮合複素環系は炭素環を含んでいてよく、唯一の複素環を含むことが必要である。

【0071】

ヘテロシクリル基を含む本発明の範囲内の化合物は、そのヘテロシクリル基の性質に応じて、2つまたはそれ以上の互換異性型を生じてよく:そのような互換異性型のすべては本発明の範囲内に含まれる。

【0072】

アミノ基は、上記定義の単独または縮合、非-芳香族複素環の一部を形成し、その置換されたアミノ基における適切な所望の置換基は、水素;トリフルオロメチル;ヒドロキシ;($C_{1\sim 4}$)アルコキシ;($C_{1\sim 4}$)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい($C_{1\sim 4}$)アルキル;および($C_{2\sim 4}$)アルケニルを含む。

10

【0073】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、置換基としてヘテロシクリル基を有する、($C_{1\sim 6}$)アルキルラジカルを意味し、ヘテロシクリルおよびアルキルは本明細書にて定義されるものである。ヘテロシクリル基は、($C_{1\sim 6}$)アルキル鎖の第一級、第二級または第三級炭素と場合により結合している。

20

【0074】

本明細書で用いられる場合、用語「アリール」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。

【0075】

アリール基は、($C_{1\sim 4}$)アルキルチオ;ハロ;($C_{1\sim 4}$)ハロアルコキシ;($C_{1\sim 4}$)ハロアルキル;($C_{1\sim 4}$)アルキル;($C_{2\sim 4}$)アルケニル;ヒドロキシ;($C_{1\sim 4}$)ヒドロキシアルキル;($C_{1\sim 4}$)アルキルチオ;($C_{1\sim 4}$)アルコキシ;ニトロ;シアノ;カルボキシ;($C_{1\sim 4}$)アルキル;($C_{1\sim 4}$)アルキルスルホニル;($C_{2\sim 4}$)アルケニルスルホニル置換されていてもよいアミノもしくはアミノカルボニルから選択される5個までの、好ましくは3個までの基で場合によって置換されていてもよい。

30

【0076】

用語「アラルキル」は、置換基としてアリール基を有する($C_{1\sim 6}$)アルキルラジカルを意味し、ここでアリールおよびアルキルは本明細書にて定義されるものである。アリール基は、($C_{1\sim 6}$)アルキル鎖の第一級、第二級または第三級炭素と場合により結合している。

40

【0077】

本発明はまた、その構造上の実施形態の幾つかが場合によって溶媒和物として存在することも考えられる。溶媒和物は、場合によって所定の溶媒または無機もしくは有機溶媒の混合物からの結晶化により生成される。溶媒和物はまた、溶媒蒸気、例えば水に接触するかまたは曝して生成することもできる。本発明は、その範囲内に、化学量論のおよび非-化学量論の水和物ならびに凍結乾燥などの方法により作り出すことができる可変量の水を含む化合物を含む溶媒和物を含む。

【0078】

さらに、成句、例えば「式Iで示される化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは誘導体」は式Iで示される化合物、式(I)の誘導体、式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩、式(I)の溶媒和物、またはそれらの医薬上許容されるいずれかの組み合わせ、を含むものであると理解されよう。従って、本明細書にて例示の目的で用いられる非制限的な実施例を通じて、「式Iで示される化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物」は、さらに溶媒和物として存在する式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩を含んでいてよい。

50

【0079】

式(I)で示される化合物は、医薬組成物に使用するためのものであるから、それらは、実質的に純粋な形態、例えば少なくとも60%の純度、より好ましくは少なくとも75%の純度、そして好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%の純度(%は、重量あたりの重量である)でそれぞれ提供されることは容易に理解されよう。本化合物を含む不純な調製物は、医薬組成物に使用されるより純粋な形態を調製するために用いることができ;これらの低純度の本化合物を有する調製物は、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を少なくとも1%、より好ましくは少なくとも5%、そして好ましくは10~59%有するべきである。

【0080】

上述の式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩は、遊離塩基型またはその酸付加塩もしくは四級アンモニウム塩、例えば、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸もしくはリン酸、または有機酸、例えば酢酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタニスルホン酸、ナフタレンスルホン酸もしくは酒石酸とのそれらの塩を含む。式(I)で示される化合物はまた、N-酸化物として調製されることもできる。遊離カルボキシ基を有する式(I)で示される化合物はまた、生体内(*In vivo*)加水分解エステルとして調製されることもできる。本発明は、そのような誘導体の全てに及ぶ。当業者であれば、本発明の化合物が複数の塩基性部位を含むこと、本発明の化合物が場合によって等量以上の対応する酸もしくは酸混合物と複合化された塩として存在することは、理解されよう。

【0081】

医薬上許容される誘導体は、少なくとも幾つかの生体内開裂を受けて式(I)で示される化合物となる基と共有結合で修飾された式(I)で示される化合物を意味する。

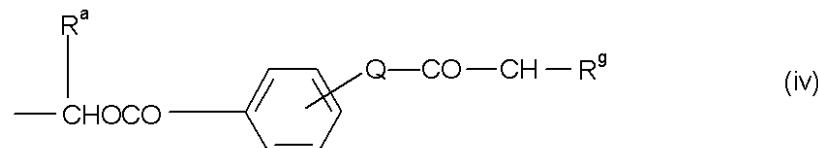
【0082】

適切な医薬上許容される生体内加水分解エステル-形成基の例としては、ヒト体内で容易に分解され、親酸もしくはその塩を放出するエステル形成物を含む。

【0083】

この形式の適切な基は、部分式(i)、(i i)、(i i i)、(i v)および(v)：

【化5】



10

20

30

40



[式中、R^aは、水素、(C₁~6)アルキル、(C₃~7)シクロアルキル、メチル、またはフェニルであり、R^bは、(C₁~6)アルキル、(C₁~6)アルコキシ、フェニル、ベンジル、(C₃~7)シクロアルキル、(C₃~7)シクロアルキルオキシ、(C₁~6)アルキル(C₃~7)シクロアルキル、1-アミノ(C₁~6)アルキル、または1-(C₁~6)アルキル)アミノ(C₁~6)アルキルであり；あるいはR^aおよびR^bが一緒になって、1個または2個のメトキシ基により置換されてもよい1,2-フェニレン基を形成し；R^cは、メチルもしくはエチル基で置換されていてよい(C₁~6)アルキレンを表し、ならびにR^dおよびR^eは、独立して(C₁~6)アルキルを表し；R^fは、(C₁~6)アルキルを表し；R^gは、水素またはハロゲン、(C₁~6)アルキルもしくは(C₁~6)アルコキシから選択される3個までの基により置換されてもよいフェニルを表し；Qは、酸素またはNHであり；R^hは、水素または(C₁~6)アルキルであり；Rⁱは、水素、ハロゲン、(C₂~6)アルケニル、(C₁~6)アルコキシカルボニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されることある(C₁~6)アルキルであり；またはR^hおよびRⁱは一緒になって(C₁~6)アルキレンを形成し；R^jは、水素、(C₁~6)アルキルまたは(C₁~6)アルコキシカルボニルを表し；および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】

で示される基を含む。

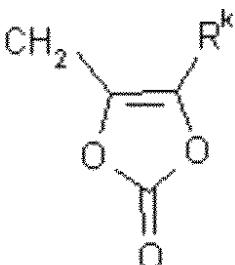
【0084】

適切な生体内加水分解エステル基の例としては、例えば、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)プロブ-1-イル、および(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチル；(C₁~6)アルコキシカルボニルオキシ(C₁~6)アルキル基、例えばエトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシエチルおよびプロポキシカルボニルオキシエチル；ジ(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)ペント-2-エニルおよび2-(エトキシカルボニル)ブト-2-エニル；ラクトン基、例えばフタリジルおよびジメトキシフタリジルが含まれる。

【0085】

さらに適切な医薬上許容される生体内加水分解エステル形成基は、以下の式：

【化6】



[式中、R^kは水素、C₁~6アルキルまたはフェニルであり、

Rは好ましくは水素である】

で示される基である。

10

20

30

40

50

【0086】

式(I)で示される化合物はまた、対応するN-酸化物として調製することもできる。特定の式(I)で示される化合物は、光学異性体型、例えばジアステレオ異性体および異性体を全ての割合で含む混合物、例えばラセミ混合物で存在してもよい。本発明は、純粋な異性体型を含み、そのような形態の全てを含む。異なる異性体型は、従来法によりある異性体を別の異性体から分離もしくは分けることができ、あるいは所定の異性型は、従来の合成方法によりまたは立体特異的合成もしくは不斉合成により得ることができる。

【0087】

当業者であれば、特定の反応の最適化に、反応パラメータ、例えば反応時間、温度、エネルギー源、圧力、光、圧力、用いられる溶媒もしくは溶媒群、共通・試薬、触媒および他のパラメータにおける、幾つかの通常の変更を要することができることは容易に認められよう。

【0088】

本明細書のいずれかで記載される保護基は、場合によってはその特定の式により明記され、あるいは場合によっては一般的にPまたはP_n(ここで、nは整数である)として言及される。一般的な記述が用いられる場合、それらの記述は、互いに各場合で独立していることは理解されるべきである。従って、同じ一般記述(例えば、P)を1つ以上含む化合物は、それぞれのPが同じ保護基であることを示すものではなく、その基が用いられる化学的性質に適切である限り、それらは場合によって同じもしくは異なる保護基である。保護または脱保護が一般的に言及される場合、当業者であれば、特に示されない限り、その分子の他の部位での反応を最小限にしながら、取り除かれるべき保護基の除去を可能にするであろう適切な条件が用いられることを意味することは理解されよう。多くの保護基および保護基の方針は、当業者には既知であり、Greeneら、「Protective Groups In Organic Synthesis」(Wiley-Interscience出版)(出典明示によりその全部は本明細書の一部とされる)を含む多くの参考文献にて見出されよう。

【0089】

本明細書のいずれかで記載される脱離基は、場合によっては具体的な化学式により明記され、あるいは場合によっては一般的にL、L'、L_nまたはL'_n(ここで、nは整数である)として言及される。一般的な記述が用いられる場合、それらの記述は、互いに各場合で独立していることは理解される。脱離基は、単一の原子、例えばC1、BrもしくはIであってよく、または場合によっては、例えばOSO₂CH₃、OC(=O)CH₃、O(C=O)CF₃、OSO₂CF₃などの基およびその類似の基であってよい。脱離基は、反応過程で形成されてよく、従って脱離基を含む化合物は、必ずしも単離される物質ということではなく、むしろ反応中間体として存在するであろう。非制限的な実施例において、カルボン酸を、場合によってカップリング試薬、例えばDCC、CDI、EDCI、クロロギ酸イソブチルなどと反応させ、次いで形成された相当する反応中間体を求核カップリングパートナーとさらに反応させる。このような場合、当業者であれば、活性化工程が場合によってアミンの導入前に行われること、または幾つかの場合において(用いられる特定の活性化剤とカルボン酸の同一性に応じて)アミンが存在しても行われることは認められる。当業者であれば、脱離基が一般に反応過程の間に除去、置換または別法にて分離できる原子または基を意味することは容易に認められる。

【0090】

本発明に基づく抗菌化合物は、他の抗菌薬との類比により、ヒトもしくは獣医医薬での使用に都合のよいいずれかの方法での投与のために製剤化することができる。

【0091】

本発明の医薬組成物は、経口、局所もしくは非経口の使用に適した剤形の組成物を含み、そしてヒトを含む哺乳動物における細菌感染症の処置に用いることができる。

【0092】

組成物を、いずれかの経路により投与するために製剤化することができる。組成物は、錠剤、カプセル剤、粉剤、粒剤、口内錠、クリーム剤または液状剤、例えば経口もしく

10

20

30

40

50

は滅菌非経口投与溶液もしくは懸濁液の剤形にすることができる。

【0093】

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏剤、クリーム剤、またはローション剤、眼軟膏剤および点眼剤もしくは点耳剤、含浸包帯剤およびエアロゾルとして調製することができ、そして適当な慣用の添加剤、例えば保存剤、薬物の浸透を補助する溶媒および軟膏剤やクリーム剤における緩和剤を含んでいてよい。

【0094】

製剤はまた、適合性の従来の担体、例えばクリーム剤または軟膏剤基質、およびローション剤についてはエタノールまたはオレイルアルコールを含んでいてよい。そのような担体は、製剤中に約1%から約98%まで存在してよい。より一般的には、それらは製剤の約80%までであろう。

10

【0095】

経口投与のための錠剤およびカプセル剤は、単位用量投与形態であってよく、通常の賦形剤、例えば、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガガントもしくはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、メイズ-澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン；錠剤化滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールもしくはシリカ；崩壊剤、例えばポテト澱粉；または許容される湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含んでいてよい。錠剤は、通常の薬務で周知の方法に従ってコートされていてよい。経口液状製剤は、例えば水性もしくは油性懸濁剤、溶剤、エマルジョン剤、シロップ剤またはエリキシル剤の剤形であってよく、また使用前に水もしくは適切な賦形剤を用いて再生するための乾燥製品として提供することができる。そのような液状調剤は、従来の添加剤、例えば懸濁化剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食料脂、乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートもしくはアカシア；非水性賦形剤（食用油を含んでいてよい）、例えばアーモンドオイル、油性エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコールもしくはエチルアルコール；保存剤、例えばメチルもしくはパラ-ヒドロキシ安息香酸プロピルもしくはソルビン酸、要すれば、従来の香味料または着色剤を含んでいてよい。

20

【0096】

30

坐剤は、従来の坐剤基質、例えばココア-バターまたは他のグリセリドを含むだろう。

【0097】

非経口投与について、流体単位投与剤形は、本化合物および好ましい滅菌賦形剤、水を用いて調製される。用いられる賦形剤および濃度に応じて、本化合物は、賦形剤中に懸濁もしくは溶解することができる。液剤の調製において、本化合物は、注射のために水に懸濁することができ、そして濾過滅菌して、適切なバイアルもしくはアンプル中に詰め、密封することができる。

【0098】

40

利点として、薬剤、例えば局部麻酔薬、保存剤および緩衝剤を、賦形剤中に溶解することができる。その安定性を向上させるために、組成物は、バイアルに詰めた後に凍結し、水を真空下で除去することができる。次いで、その凍結乾燥粉剤がバイアル中に密閉され、注射のための水が添付されたバイアルは、使用前に液剤を再生するために提供されてもよい。非経口懸濁液は、化合物を賦形剤中に溶解することに代えて懸濁すること、および滅菌を濾過により行うことができないことを除き、実質的に同一の様式で調製される。化合物は、滅菌賦形剤に懸濁される前に、メチレン酸化物に曝されることによって滅菌することができる。利点として、界面活性剤または湿潤剤が、化合物の均一な分散を容易にするために組成物中に含まれる。

【0099】

50

組成物は、投与方法に応じて、重量あたり0.1%から、好ましくは重量あたり10-60%の有効成分を含むことができる。組成物が投薬単位を含む場合、それぞれの単位は

、好ましくは 50 ~ 500 mg の有効成分を含むであろう。成人のヒトの処置のために用いられる投薬は、好ましくは、1 日あたり 100 ~ 300 mg の範囲、例えば、投与経路および頻度に応じて 1 日あたり 1500 mg であろう。そのような投薬は、1 日あたり 1.5 ~ 50 mg / kg に相当する。投薬は、1 日あたり 5 ~ 20 mg / kg が適切である。

【0100】

式(1)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体が上記の投薬範囲で投与される場合、無毒性効果が示される。

【0101】

式(1)で示される化合物は、本発明の組成物中の単独の治療物質であってもよいし、または他の抗菌剤との組み合わせであってもよい。他の抗菌剤が - ラクタムである場合、その場合は - ラクタマーゼもまた用いることができる。

【0102】

式(1)で示される化合物は、グラム陰性およびグラム陽性の生物の両方を含む幅広い生物に対して活性がある。

【0103】

本発明の化合物はまた、ヒトもしくは他の哺乳動物における細菌感染症を処置するのに有用な医薬の製造に用いることもできる。

【0104】

特許および特許出願に制限されるものではなが、本明細書において引用される全ての刊行物は、個々の刊行物がそれぞれ具体的にかつ個別に示され出典明示により完全に記載されたように本明細書の一部とされるように（具体的にそうであると記載されている場合も、そうでない場合も）、出典明示により本明細書の一部とされる。

【0105】

以下の実施例は、式(1)で示される特定の化合物の調製法および種々の細菌性生物に対する式(1)で示される特定の化合物の活性の例示である。

【0106】

本発明の化合物は、スキーム I、II、III、IV、V、VI および VII で例示される方法により調製された。当業者であれば、以下のスキームは具体的な実施例を記載するが、本発明のさらなる実施形態を作るために、それらをさらに一般に適用することは容易に認められる。さらに、以下に記載される実施例は、本発明の例示であり、いかようにも本発明の範囲を制限するものではない。

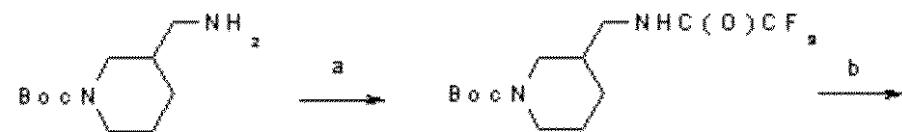
スキーム I

10

20

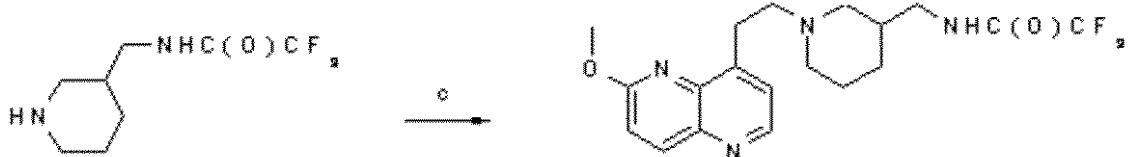
30

【化 7】



4

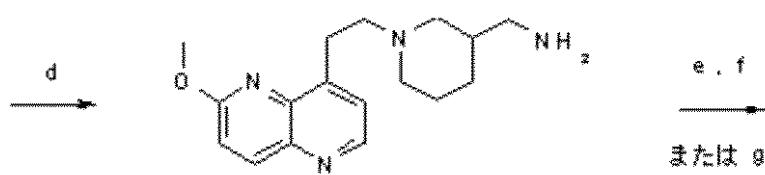
۲۷۲



۶۰

二

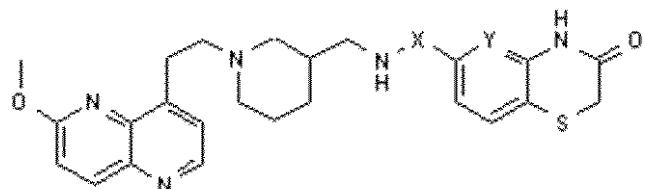
10



支那人。

20

卷之三



30

www.48x11.com

$$1 + 7 - X = -C(0), \quad Y = N$$

$$1 - 8 \times 10^{-6} \text{, } Y = \text{CH}$$

【 0 1 0 7 】

試薬および条件：(a) T F A A、D C M、p y r、2 5 (b) T F A、2 5 (c) 8 - エテニル - 2 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン、D M F、9 0 (d) K₂C O₃、M e O H - H₂O、2 5 (e) 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド、N a₂S O₄、D C M - E t O H；次いでN a B H₄、2 5 (f) 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボン酸、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (carbodimide)、D C M - D M F、2 5 (g) D I P E A、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - 塩化スルホニル、D C M、2 5。

【 0 1 0 8 】

市販 Boc-ペペリジンカルボキシレート (I-1) を、トリフルオロアセトアミド (I-2) として保護した。次いで、その Boc 基を除去し、得られたアミン (I-3) をビニル基質に対しミカエル (Michael) 付加を行い、付加物 (I-4) を得た。この反応は、プロトン性もしくは非プロトン性溶媒、EtOH もしくは DMF のいずれかを用い、

40

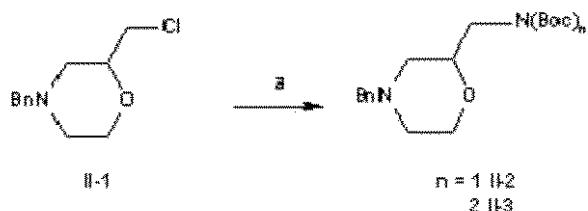
50

高溶媒濃度下で非常に容易に進行する。トリフルオロアセートの加水分解により遊離アミン（I-5）が生成された。次いで、そのアミンを、還元的アミノ化を通じて3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒドとカップリングさせて（I-6）を形成させ、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボン酸とカップリングさせてアミド（I-7）を形成させ、あるいは3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-塩化スルホニルとカップリングさせてスルホンアミド（I-8）を形成させた。

スキームII

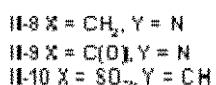
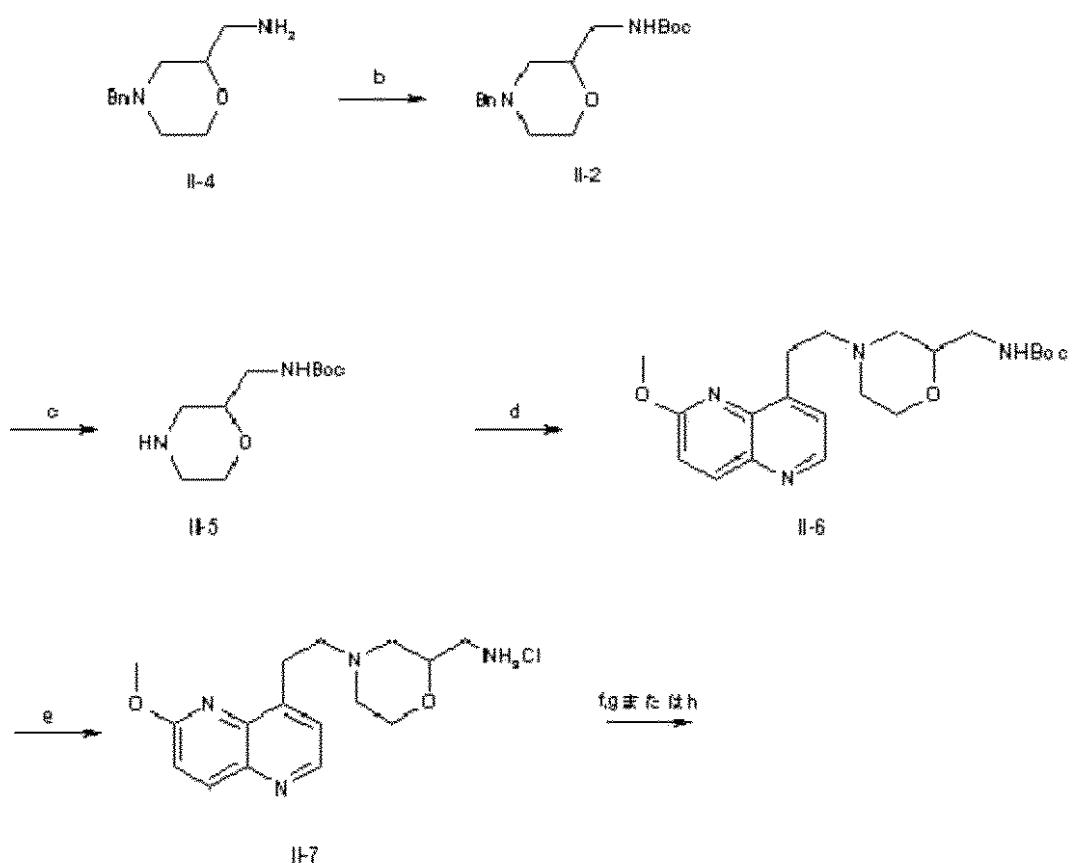
【化8】

経路A:



経路B:

10



【0109】

試薬および条件: (a) NaH 、 NHBOC_2 、 DMF 、140
 CH_2Cl_2 、25 (c) H_2 (50 psi)、10% Pd-C 、 EtOH (d) 8-エテニル-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン、 DMF 、90 (e) ジオキサン中の4M HCl 、 MeOH 、25 (f) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド、 DIEA 、 Na_2 50

SO_4 、DCM-EtOH；次いで NaBH_4 、25 (g) 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、DIPSEA、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、DCM-DMF、25 (h) DIPSEA、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-塩化スルホニル、DCM、25。

【0110】

モルホリン (II-2) は、2つの別個の方法を用いて調製した。経路Aでは、クロロメチルモルホリン (II-1) (Kato, S.; Morle, T.; Hino, K.; Kon, T.; Naruto, S.; Yoshida, N.; Karasawa, T.; Matsumoto, J. J. Med. Chem. 1990, 33, 1406に従って調製した) を適当なアミンを用いた求核置換を行って、モノおよびビス-Bocアミン産物の混合物 (II-2およびII-3、2:1)を得た。別法として、経路Bではアミノメチルモルホリン (II-4) (上掲の手順に従って調製した) をBocカルバメートとして保護し、そのベンジル保護基を除去して水素化し、アミン (II-5)を得た。次に、8-エテニル-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジンを用いたミカエル付加を行い、付加物 (II-6)を得た。Boc基を除去し、得られたアミンを、還元的アミノ化を通じて3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-カルボアルデヒドとカップリングさせ (II-8) を形成し、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-カルボン酸とカップリングさせアミド (II-9) を形成し、または3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-塩化スルホニルとカップリングさせスルホンアミド (II-10) を生成した。

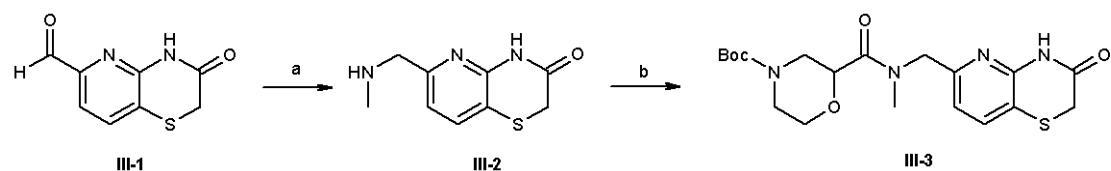
10

20

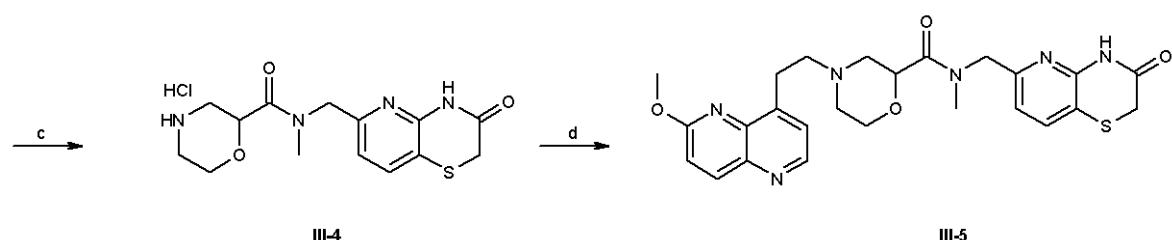
20

スキーム II

【化9】



30



【0111】

試薬および条件：(a) MeOH 中の 2M MeNH_2 、DCM- MeOH 、12時間、次いで NaBH_4 、25 (b) 4-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-モルホリンカルボン酸、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-ヒドロキシエンツオ (hydroxyenzo) トリアゾール、DCM-DMF、25 (c) ジオキサン中の 4M HCl 、 MeOH 、25 (d) 8-エテニル-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン、DIPSEA、DMF、90

40

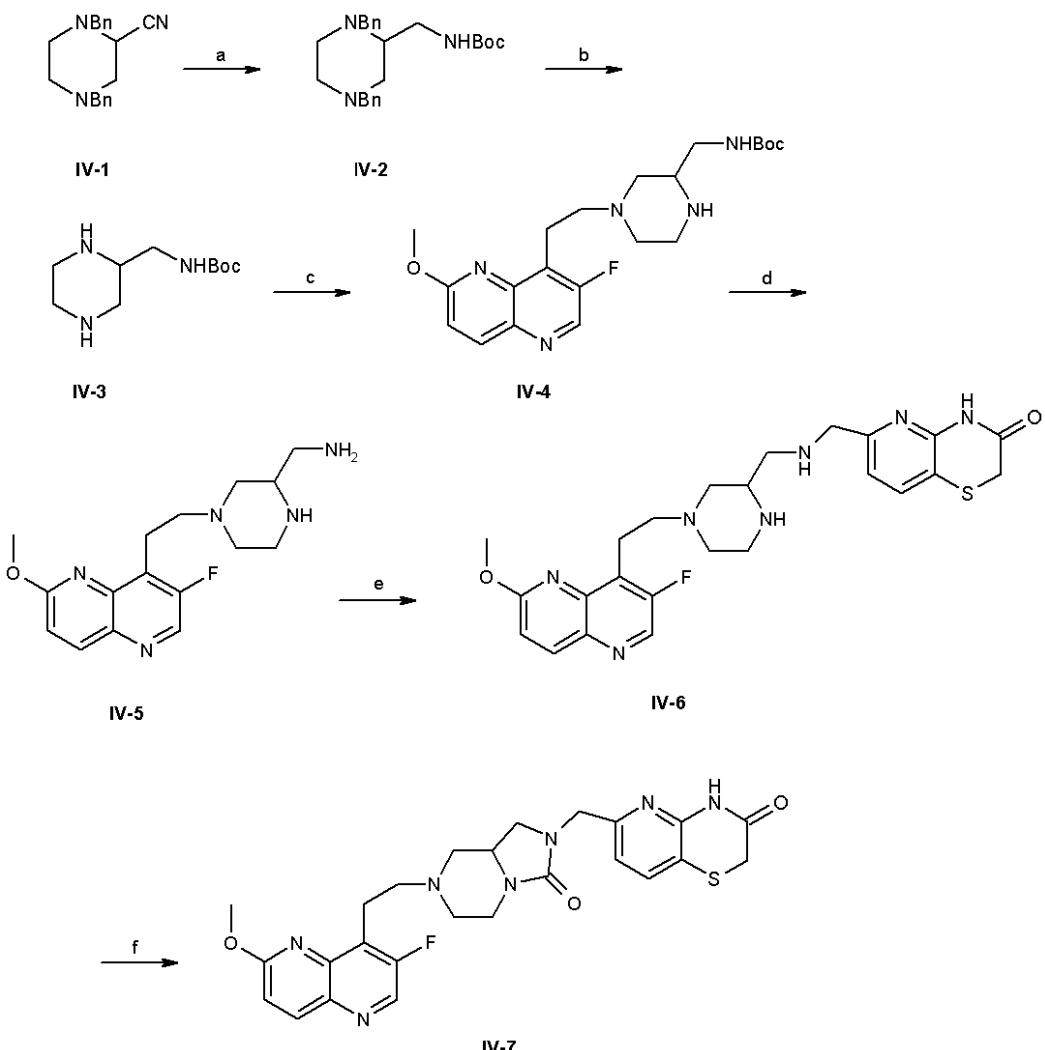
【0112】

アルデヒド (II-1) を、還元的アミノ化を通じて N-メチルアミン (II-2) にトランスフォームした。次いで、得られたアミンをモルホリン酸とカップリングし、アミド (II-3)を得た。その Boc 基を除去し、次に、スキーム I と II の両方に記載されるように、8-エテニル-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジンに対してミカエル付加を行い、最終化合物 (II-5)を得た。

50

スキーム IV

【化 1 0 】



[0 1 1 3]

試薬および条件：(a) L A H、T H F、0 - 2 5 ；次いでB o c ₂ O、T H F、2 5
 (b) H ₂ (5 0 p s i)、1 0 % P d - C、E t O H (c) 8 - エテニル - 7 - フル
 オロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン、E t O H、8 5 (d) ジオキサン
 中の4 M H C l、M e O H、2 5 (e) 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピ
 リド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド、D I P E A、N a ₂ S
 O ₄、D C M - E t O H；次いでN a B H ₄、2 5 (f) トルエン中の2 0 % ホスゲン
 、トリエチルアミン、D C M、0 。

[0 1 1 4]

モルホリン (IV-1) (Godfroid, J. - Jら, J. Med. Chem. 1999, 42, 9, 1587 に従って調製した) のシアノ基をアミンに還元し、次いで、Bocカルバメートで保護した (IV-2)。ベンジル基を除去して水素化し、ピペラジン (IV-3) を得た。次に、8-エテニル-7-フルオロ-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジンに対してミカエル付加を行って、付加物 (IV-4) を生成した。Boc基を除去し、得られたアミン (IV-5) を、還元的アミノ化を通じて 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒドとカップリングさせ、(IV-6) を生成した。次いで、その得られたアミンを、ホスゲンを用いて環化し、ウレア (IV-7) とした。

スキ - ム V

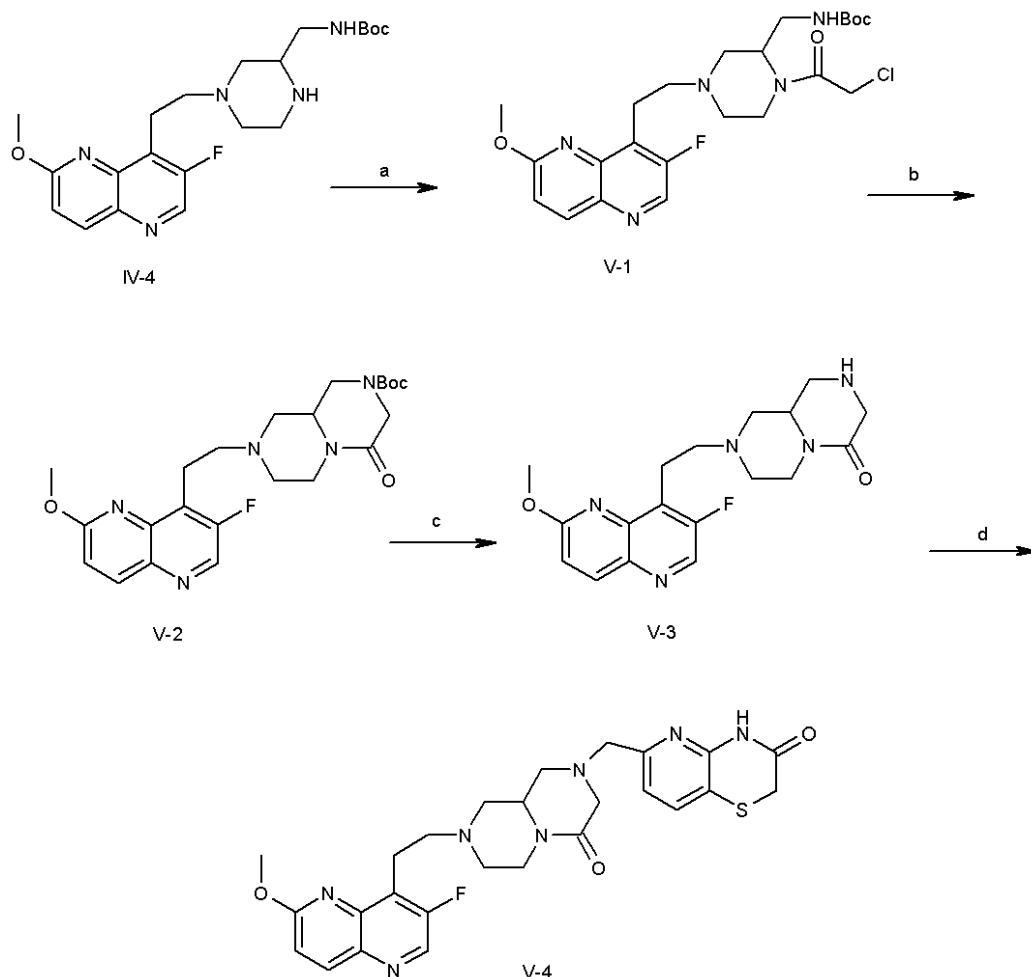
10

20

30

40

【化11】



【0115】

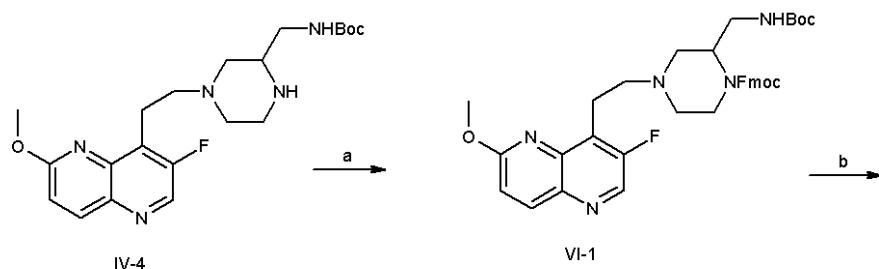
試薬および条件：(a) クロロ塩化アセチル、Et₃N、THF、0 (b) NaH、DMF-THF、0-25 (c) ジオキサン中の4M HCl、MeOH、25 (d) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド、Na₂SO₄、Na(OAc)₃ BH、DCE、25。

【0116】

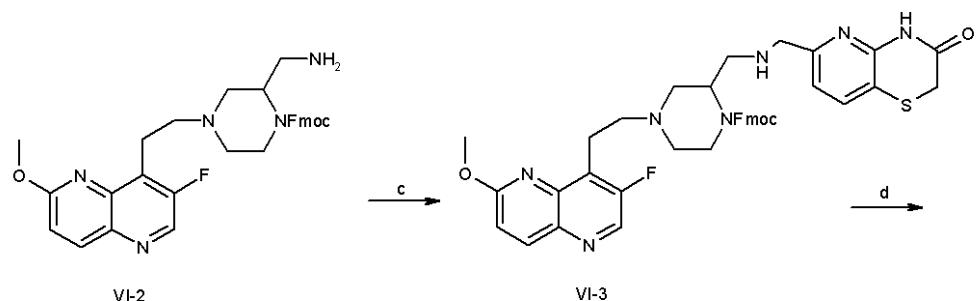
ピペラジン(IV-4) [スキームIVに記載される]をアセチル化して、アミド(V-1)を形成させた。NaHを用いて処理し、環化を誘導して付加物(V-2)を得た。次いで、そのBoc保護基を除去し、得られたアミンを、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒドを用いた還元的アミノ化を行い、最終の類似物(V-4)を得た。

スキームV I

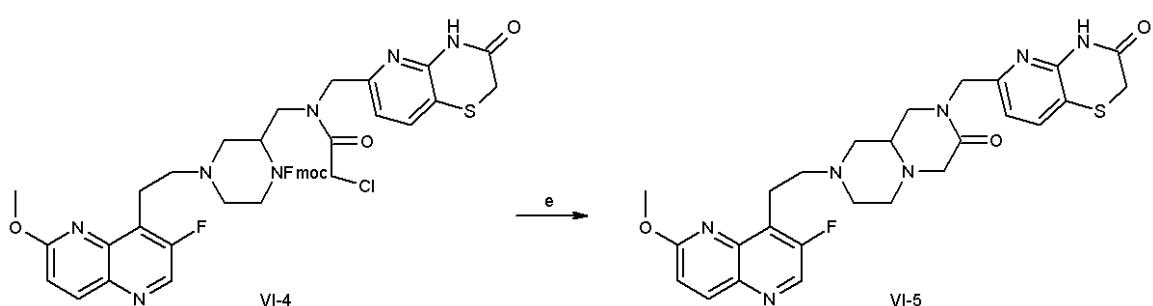
【化 1 2 】



10



20



【 0 1 1 7 】

試薬および条件：(a) Fmoc-Cl、Et₃N、DCM、0 (b) ジオキサン中の
4M HCl、MeOH、25 (c) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[
3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド、Na₂SO₄、Na(OAc)₃ BH、DCM-EtOH、25 (d) クロロ塩化アセチル、Et₃N、THF、0
(e) TBAF、THF、0-25

〔 0 1 1 8 〕

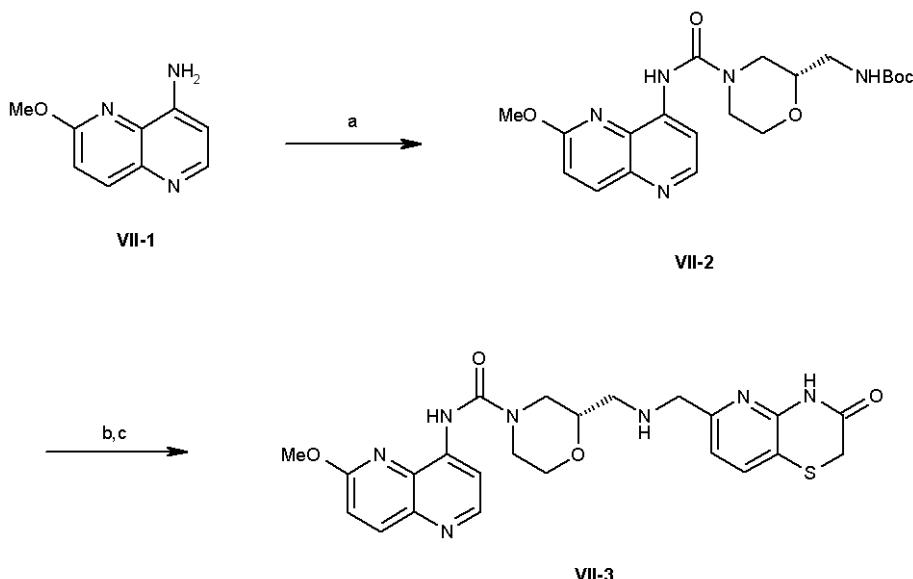
ピペラジン(IV-4) [スキームIVに記載される]を、カルバメートとして保護した(VI-1)。そのBoc保護基を除去し、得られた遊離アミンを、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアゾン-6-カルボアルデヒドを用いた還元的アミノ化を行い、得られた第二級アミンをアシル化し、アミド(VI-4)を生成した。フッ化物源に曝すことカルバメートを除去し、クロロアミドでアミンを環化し、最終の類似体(VI-5)を形成した。

スキーハビタ

30

40

【化 1 3】



【 0 1 1 9 】

試薬および条件：(a) C D I、D M A P、C H C l₃、R T；次いで1,1-ジメチルエチル[(2R)-2-モルホリニルメチル]カルバメート、D M F、100 (b) ジオキサン中の4M H C l、M e O H、25 (c) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアゾン-6-カルボアルデヒド、D I P E A、N a₂S O₄、D C M-E t O H；次いでN a B H₄、25。

【 0 1 2 0 】

アミン（VII-1）を、適当なモルホリンとカップリングさせ、ウレア（VII-2）を生成した。そのBoc保護基を除去し、次いで、得られた遊離アミンを、還元的アミノ化を通じて3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒドとカップリングさせ、最終の類似体（VII-3）を生成した。

【 0 1 2 1 】

一般的的実験

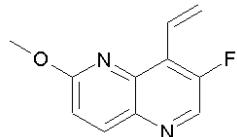
プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは 400 MHz で記録され、化学シフトは内部溶媒標準 CHCl_3 または MeOH から低磁場への百万分の 1 単位 (ppm) で報告される。NMR データの略語は、以下の通りである: s = シングレット、d = ダブレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、dd = ダブレットのダブルレット、dt = 三重のダブルレット、app = アパレント、br = ブロード。J は、ヘルツで測定される NMR カップリング定数である。 CDCl_3 は重水素クロロホルムであり、 CD_3OD は四重水素メタノール (tetradeuteromethanol) である。質量スペクトルは、エレクトロスプレー (ES) イオン化技術を用いて得られた。全ての温度は、セルシウス度で報告される。イー・マーク (E. Merck) シリカゲル 60 F-254 薄層プレートを、薄層クロマトグラフィーに用いた。フラッシュクロマトグラフィーは、イー・マーク・キーゼル (Kiesel) ゲル 60 (230-400 メッシュ) シリカゲルで行った。分析 HPLC は、ベックマン・クロマトグラフィーシステムで行った。分取 HPLC は、ギルソン・クロマトグラフィーシステムを用いて実施した。ODS は、オクタデシルシリル (octadecylsilyl) 誘導シリカゲルクロマトグラフィーサポートを意味する。YMC ODS-AQ (登録商標) は、ODS クロマトグラフィーサポートであり、YMC 株式会社 (日本、京都) の登録商標である。PRP-1 (登録商標) は、高分子 (スチレン-ジビニルベンゼン) クロマトグラフィーサポートであり、ハミルトン (Hamilton) 社 (ネバダ州リーノー) の登録商標である。セライト (Cellite) (登録商標) は、酸-洗浄された珪藻類のシリカから成る濾過助剤であり、マンビル (Manville) 社 (コロラド州、デンバー)

ー) の登録商標である。

【0122】

調製例 1

【化14】



8 - エテニル - 7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジンの調製

(a) (2 - [(6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) メチレン] マロン酸ジエチルエステル

E t O H (1 L) 中の 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン (アルドリッチ (Aldrich) 、 100 g、 0.806 mol e) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (アルドリッチ、 163 mL、 0.806 mol e) 溶液を 4 時間還流温度で加熱し、 次いで、 室温まで冷却した。濃縮乾固させ、 標記化合物を得た (238 g、 定量)。

【0123】

(b) 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ダウサーム A (フルカ (F l u k a) 、 500 mL) を、 スチールヘッドと灌流コンデンサーを備えた 2 L の 3 口フラスコ中にて沸騰 (250) させた。2 - [(6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) メチレン] マロン酸ジエチルエステル (100 g、 0.34 mol e) を 5 分かけて少しづつ加えた。溶液をさらに 15 分間還流温度で加熱し、 溶媒を多少蒸発させた。得られた溶液を室温まで冷却し、 ヘキサン (750 mL) で希釈した。混合物を氷中にて 1 時間冷却し、 次いで、 褐色固体を濾過して取り出し、 ヘキサンで洗浄し、 減圧下で乾燥させて標記化合物 (61.72 g、 73%) を得た。

【0124】

(c) 4 - プロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

アルゴン存在下にて乾燥 D M F (260 mL) 中の 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (74.57 g、 300 mmol) の懸濁液を、 水槽中にて (ほぼ室温に維持するために - ラージスケールの場合は適当な氷冷却器を用いても良い) 効果的^{*}に攪拌した。三臭化リン (30.0 mL、 316 mmol) を 15 分かけて滴加し、 攪拌をさらに 30 分間続けた。水 (1 L) 、 続いて飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて pH 7 にした。固体を吸引濾過により収集し、 水で洗浄し、 減圧下にて五酸化リンで乾燥させて標記化合物 (83.56 g、 90%) を得た。

【0125】

(d) 4 - プロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸

2 N NaOH (300 mL、 600 mmol) を、 T H F (835 mL) 中の 4 - プロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (83.56 g、 268 mmol) の攪拌溶液に 30 分かけて滴加した。攪拌を一晩続け、 この時点で L C / M S は鹼化が完了したことを示した。2 N H C l を加えて pH 6 にし、 T H F を減圧にて取り除いた。2 N H C l を加えて pH 2 にし、 次いで、 水 (250 mL) を加え、 混合物を氷中にて完全に冷やした。固体を吸引濾過により収集し、 水で洗浄し、 乾燥させ (最初は、 回転乾燥機を用いて 50 で、 次いで、 高真空下にて 50 で一晩) 、 標記化合物 (76.7 g、 わずかに定量を超える) を得た。この物質は、 さらに精製することなく使用した。

【0126】

(e) 4 - プロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - イルアミン

乾燥 D M F (600 mL) 中の 4 - プロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン -

10

20

30

40

50

3 - カルボン酸 (5 0 g、 1 7 7 m m o l) 懸濁液を、 トリエチルアミン (2 2 2 . 5 m L、 1 . 6 0 m o l e) 、 t e r t - ブタノール (2 6 5 m L、 2 . 7 7 m o l e) とジフェニルホスホリルアジド (4 1 . 7 5 m L、 1 9 4 m m o l) で処理した。反応物をアルゴン存在下にて 1 0 0 で 1 時間攪拌し、 次いで、 室温まで冷却し、 濃縮して容積を小さくした。酢酸エチルおよび過剰量の水性重炭酸ナトリウム溶液を加え、 混合物を振盪させ、 いくつかの不溶性固体を濾過して取り出した。層を分離し、 有機相を水 (2 ×) で洗浄し、 乾燥させた (M g S O 4)。濃縮乾固させて 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - イルアミン (副産物) および (4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - イルアミン) カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (主産物) の粗混合物を不純物と共に得た。

10

【 0 1 2 7 】

さらに精製することなく、 この混合物を C H 2 C l 2 (1 5 0 m L) 中に溶かし、 トリフルオロ酢酸 (1 0 0 m L) で処理した。反応物を 3 時間攪拌し、 次いで、 濃縮乾固させた。残渣を C H C l 3 と飽和重炭酸ナトリウム溶液との間に分配し、 層を分離させた。その水相を C H C l 3 で抽出し、 合した有機画分を乾燥させ (M g S O 4)、 濃縮して容積を小さくした。固体を吸引濾過により収集し、 少量の C H C l 3 で洗浄し、 減圧下で乾燥させて標記化合物の最初の塊 (3 1 . 1 4 g) を得た。濾液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (C H C l 3 中の 3 0 % E t O A c) により精製してさらなる物質 (2 . 9 3 g、 合計 = 3 4 . 0 7 g、 7 6 %) を得た。別に、 濾液を室温で一晩放置し、 次いで、 濾過して標記化合物の第二の塊 (2 . 5 g) を得た。

20

【 0 1 2 8 】

(f) 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - ジアゾニウムテトラフルオロボレート

乾燥 T H F (4 0 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - イルアミン (2 5 . 2 g、 9 9 . 2 m m o l) 溶液を、 テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (1 2 . 9 g、 1 1 0 m m o l) を 3 0 分かけて少しづつ (約 2 g ずつ) 加える間 - 5 に保った。この反応をさらに 1 時間 - 5 で続け、 この時点で T L C * および L C / M S は、 反応が完了したことを示した。その橙色固体を吸引濾過により収集し、 氷冷 T H F で洗浄し、 減圧下で乾燥させて標記化合物を得た (3 1 . 4 2 g、 9 0 %)。

30

【 0 1 2 9 】

(g) 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン 2 L フラスコ * 中のデカリニン (混合異性体、 5 0 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - テトラフルオロホウ酸ジアゾニウム (3 1 . 4 2 g、 8 9 . 0 m m o l) の懸濁液を 1 8 0 まで加熱し、 5 分間この温度を保った。混合物を冷却し、 C H C l 3 で (5 0 0 m L 、 生成物を溶液中に維持するため) 希釈し、 得られた混合物を 3 0 分間激しく攪拌して黒色固体の副産物を碎いた。次いで、 混合物を、 シリカゲルカラムに注ぎ、 そのカラムをデカリニンを除去するために C H C l 3 、 次いで 3 % E t O A c / C H C l 3 で溶出し、 標記化合物 (9 . 1 6 g、 4 0 %) を得た。

【 0 1 3 0 】

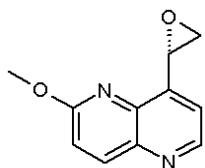
(h) 8 - エテニル - 7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン D M E (6 0 m L) および H 2 O (2 0 m L) 中の 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン (2 . 0 g、 7 . 8 1 m m o l) 、 炭酸カリウム (1 . 0 8 g、 7 . 8 1 m m o l) 、 テトラキス - トリフェニルホスフィン (9 0 m g、 0 . 0 8 m m o l) 溶液に、 2 , 4 , 6 - トリビニルシクロボラン - ピリジン複合体 (0 . 9 4 g、 3 . 9 1 m m o l) を加えた。1 0 時間 8 5 で攪拌した後、 反応内容物を濃縮し、 生成物をクロマトグラフィー (シリカ、 ヘキサン中 2 5 % E t O A c) により精製して低融点の固体 (1 . 4 3 g、 9 0 %) を得た。

40

【 0 1 3 1 】

調製例 2

【化15】



(S)-2-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)オキシランの調製

(a) 4-ヒドロキシ-6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン

プロピオン酸メチル(40ml、0.44mol)を含むメタノール(1000ml)中の5-アミノ-2-メトキシピリジン(55g、0.44mol)を48時間攪拌し、次いで蒸発させ、生成物をシリカゲル(DCM)クロマトグラフィーにより精製して、続いてDCM-ヘキサン(44.6g、48%)から再結晶した。

【0132】

温ダウサーM A(50ml)中のその不飽和エステル(10.5g、0.05mol)を、還流ダウサーM Aに3分かけて加え、さらに還流温度で20分後、その混合物を冷却してエーテルに注いだ。その沈殿物を濾過して標記化合物(6.26g、70%)を得た。

【0133】

(b) プロモメチル-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)-ケトン
2,6-ルチジン(9.94ml、0.086mol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.07g、0.0057mol)を含むDCM中の(200ml)4-ヒドロキシ-6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン(10g、0.057mol)を氷中で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(10.5ml、0.063mol)で処理した。2.5時間の攪拌の後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、シリカ(DCM)で精製した。TEA(12ml、0.086mol)、ブチルビニルエーテル(22ml、0.17mol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.77g、0.0044mol)および酢酸パラジウム(II)(0.97g、0.0044mol)を含むDMF(200ml)中のトリフレート(13.2g、0.044mol)を、60で3時間加熱し、次いで蒸発させ、シリカゲル(DCM)クロマトグラフィーにかけて黄色固体(10.7g、95%)を得た。これをTHF(250ml)、水(40ml)中に溶かし、N-プロモスクシンイミド(7.4g、0.042mol)で1時間処理し、次いで、蒸発させ、シリカゲル(DCM)クロマトグラフィーにかけてケトン(10.42g、98%)を得た。

【0134】

(c) (R)-2-プロモ-1-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)エタノール

トルエン中のプロモメチル-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)-ケトン(6.6g、0.023mol)を(+)-B-クロロジイソピノカム(chlorodisopinocam)フェニルボラン((+)-DIP-塩化物塩)(12g、0.037mol)で処理し、一晩攪拌し、次いで、ジエタノールアミン(15g、0.14mol)を加え、混合物を3時間攪拌し、濾過して蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)にかけて、標記化合物を白色固体(4.73g、73%)として得た。

【0135】

(d) (R)-2-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)オキシラン
MeOH(20ml)中の(R)-2-プロモ-1-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)エタノール(4.8g、0.017mol)を、炭酸カリウム(2.6g、0.019mol)と一緒に1時間攪拌し、次いで、蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン-ジクロロメタン)にかけて、固体(3.14g、92%)、(キラルHPLCにより91%ee)を得た。LC/MS (+veイオンエレクトロ

10

20

30

40

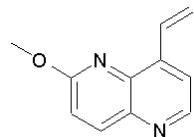
50

スプレー) m/z 203 ($M+H^+$)。

【0136】

調製例3

【化16】



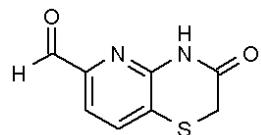
8 - エテニル - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジンの調製

DME (80 mL) および H_2O (40 mL) 中の 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (調製例2bによる) (5.0 g、16.23 mmol) 溶液に、ボロン酸トリビニル (1.96 g、8.1 mmol) および K_2CO_3 (2.23 g、16.23 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 g、0.16 mmol) を加えた。 N_2 下で 90 ~ 3 時間の後、反応溶液を減圧にて濃縮し、シリカ (ヘキサン / EtOAc、4 : 1) で精製して標記化合物を黄色油状物 (2.44 g、81%) として得た : LC/MS (m/z) (ES) 187 ($M+H^+$)⁺。

【0137】

調製例4

【化17】



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

カルボキシアルデヒドの調製

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

DMF (48 mL) 中の 2 - メルカプト酢酸エチル (1.473 mL) 溶液を氷冷却し、水素化ナトリウム (540 mg の油中 60% 分散) で処理した。1 時間後、メチル 6 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボキシレート (3 g) (T.R. Kelly および F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623 - 4633) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶液を EtOAc (1 L) 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 にした。白色固体を濾過して取り出し、少量の EtOAc で洗浄し、エスター (0.95 g) を得た ; LC/MS (APCI -) m/z 223 ($[M - H]^-$ 、100%)。

【0138】

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

ジオキサン (120 mL) / 水 (30 mL) 中の メチル 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキシレート (788 mg) 溶液を、0.5 M NaOH 溶液 (8 mL) で 2 時間かけて滴下処理し、一晩攪拌した。約 3 mL になるまで蒸発させて、水 (5 mL) および 2 M HCl を加えて pH 4 にした。沈殿した固体を濾過して取り出し、少量の水で洗浄し、減圧下で乾燥させて固体 (636 mg) を得た ; LC/MS (APCI -) m/z 209 ($[M - H]^-$ 、5%)、165 ($[M - COOH]^-$ 、100%)。

【0139】

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

トリエチルアミン (0.396 mL) を含む THF (24 mL) 中の 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボン酸 (500 mg) 溶液を、-10 ~ まで冷却し、クロロギ酸イソブチル (0.339 mL) を加え

10

20

30

40

50

た。20分後、その懸濁液を、水(8mL)中の水素化ホウ素ナトリウム(272mg)の氷冷溶液中の珪藻土に通じて濾過し、その混合物を30分攪拌し、そのpHをHClを用いて7にまで下げた。溶媒を蒸発させ、残渣を水中ですり潰した。その産物を濾過し、減圧下で乾燥させて、白色固体(346mg)を得た。; LC/MS (APCI-) m/z 195 ([M-H]⁻、50%)、165 (100%)。

【0140】

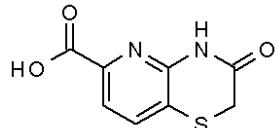
(d) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド

ジクロロメタン(30mL)/THF(30mL)中の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(330mg)溶液を、二酸化マンガン(730mg)で処理し、室温で攪拌した。さらに、二酸化マンガンを、1時間後(730mg)と16時間後(300mg)に加えた。合計で20時間後に、混合物を珪藻土に通じて濾過し、その濾液を蒸発させた。その生成物を、EtOAc/ヘキサン(1:1)を用いて粉碎して集め、固体(180mg)を得た; LC/MS (APCI-) m/z 195 ([M-H]⁻、95%)、165 (100%)。

【0141】

調製例5

【化18】



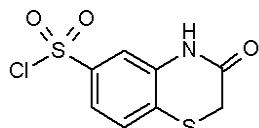
3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボン酸の調製

この酸は、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド(調製例4dによる)(890mg)から、DMF溶液(50mL)中のオキソン(ペルオキシ硫酸カリウム)(3.1g)を用いて酸化することにより調製した。室温で1.5時間後に、水(50mL)を用いて希釈し、濾過し、減圧にて乾燥させ、白色固体(750mg、77%)として上記の酸を得た。

【0142】

調製例6

【化19】



3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-スルホニルクロリドの調製

氷冷クロロスルホン酸(22mL、33.1mmol)溶液に、ベンゾチアジノン(6g、36.3mmol)を少しづつ加えた。紺色の溶液を、1時間かけて25℃にまで温め、次いで、45℃で2時間加熱した。冷却した後、この溶液を氷水に加え、白色沈殿物を形成させた。その固体を濾過し、H₂O/ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、標記化合物を白色固体(8.46g、88%)として得た; MS (APCI+) m/z 246 (M+H)⁺。

【0143】

調製例7

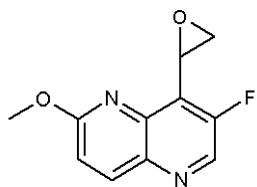
10

20

30

40

【化20】



7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 8 - [(2 S) - 2 - オキシラニル] - 1 , 5 - ナフチリジンの調製

a) 1 - [3 - フルオロ - 6 - (メトキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 1 , 2 - エタンジオール 10

氷浴中で 30 分間冷却した *tert* - ブタノール / 水 (200 mL / 200 mL) 中の AD - 混合 - (50 g) 溶液に、 8 - エテニル - 7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン (調製例 1 のように調製した) (8 g, 39.2 mmol) を加え、 反応物混合物を室温で 48 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (75 g) を加え、 混合物をさらに 30 分間攪拌した。それをジエチルエーテルで、 次いでクロロホルム中 10 % メタノールで数回抽出した。その有機抽出物を、 真空下で蒸発させ、 油状物 (8.93 g, 96 %) として所望の産物を得た。MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 239 (MH⁺)。キラル分析 HPLC により、 鏡像体過剰率 = 44 % と決定された。

【0144】

b) 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メトキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

DCM (200 mL) 、 トリエチルアミン (10 mL) およびジブチルスズ酸化物 (350 mg) 中のジオール (a) (16.5 g, 6.93 mmol) 溶液に、 塩化トシリウム (13.2 g, 6.94 mmol) を加えた。3 時間後に、 その混合物を水 / 重炭酸ナトリウムで希釈し、 クロロホルムで数回抽出した。合した有機抽出物を、 硫酸マグネシウムで乾燥させ、 真空下で蒸発させた。その残渣を、 シリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、 クロロホルム中の 20 - 30 % 酢酸エチルで溶出し、 所望の産物 (20.3 g, 75 %) を得た。MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 393 (MH⁺)。

【0145】

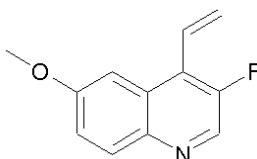
c) 7 - フルオロ - 2 - (メトキシ) - 8 - (2 - オキシラニル) - 1 , 5 - ナフチリジン

氷浴中で冷却した無水メタノール (160 mL) 中のトシレート (b) (10.5 g, 26.7 mmol) 懸濁液に、 炭酸カリウム (7.03 g, 50.9 mmol) を加えた。15 分冷却した後、 混合物を室温でさらに 1.75 時間攪拌した。次いで、 それを水で希釈し、 ジクロロメタンで数回抽出し、 硫酸マグネシウムで乾燥させ、 真空下で蒸発させた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、 ジクロロメタン、 クロロホルム、 次いでクロロホルム中の 20 % 酢酸エチルで溶出し、 標記生成物 (5.55 g, 94 %) を油状物として得た。MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 221 (MH⁺)。

【0146】

調製例 8

【化21】



4 - エテニル - 3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) キノリンの調製

a) 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ダウサーム A (500 mL) 中の 4 - メトキシアニリン (40 g, 0.32 mol) 50

およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (65 mL、0.32 mol e) 溶液を、コンデンサーを備えた枝つきフラスコ中で灌流温度にて、エタノールが蒸発してなくなるまで継続して加熱した（計算上、0.5時間）。その溶液を冷却し、ペンタンを加え粘着性の沈殿物を得た。溶媒を棄て、残渣をさらにペンタンで処理し、一晩放置した。その固体を濾過して取り出し、ペンタンでよく洗浄し、標記化合物 (62.4 g; 78%、微量のダウサーM Aを含む)を得た。

【0147】

b) 4-ブロモ-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

PBr₃ (64.5 g、22.5 mL、0.239 mol e) を、攪拌し、氷冷DMF (750 mL) 中の4-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (59 g、0.239 mol e) 懸濁液に滴加し；温度を30分間15-20℃に上げ、次いで約5℃に下げた（出発物質を迅速に溶かし、新たに固体を沈殿させた）。3時間後にその固体を回収し、連続的に冷DMF、ヘキサンそして水で洗浄し、次いで一晩減圧下にて40℃で乾燥させ、標記化合物 (41 g、78%)を得た：LC/MS (ES) m/e 310/312 (M + H)⁺。

【0148】

c) 4-ブロモ-6-メトキシキノリン-3-カルボン酸

部分的にTHF (600 mL) に溶解させた4-ブロモ-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (41 g、0.132 mol e) を、水性2M水酸化ナトリウム (198.4 mL、0.396 mol e) で滴下して処理した。24時間後、その反応をTLC (2% MeOH / CH₂Cl₂) を用いて完了させた。混合物を、5M HClを用いて中和し、次いでTHFを減圧にて取り除いた。残渣を水に溶かし、5M HClで酸性化した。固体産物を吸引して集め、水を用いてよく洗浄し、減圧下にて乾燥させ、標記化合物 (34 g、91%) を白色固体として得た：MS (ES) m/e 282/284 (M + H)⁺。

【0149】

d) (4-ブロモ-6-メトキシ-キノリン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

乾燥DMF (400 mL) 中の4-ブロモ-6-メトキシキノリン-3-カルボン酸 (34 g、0.121 mol e)、トリエチルアミン (141 mL) およびtert-ブタノール (181 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (36.6 g、28.6 mL、0.133 mol e) を加えた。その混合物を100℃で1時間加熱し（注釈を参照のこと）、次いで冷却し、濃縮した。その残渣をCH₂Cl₂に溶かし、水で洗浄した（一部の不溶性の物質は濾過により取り除いた）。水相をジクロロメタンで抽出し、合した有機を乾燥させ (Na₂SO₄) て濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 kg、1:1エーテル/軽油エーテル) にかけて、カルバメート (22.7 g、53%)を得た：MS (ES) m/e 309/311 (M + H)⁺、354/6。

【0150】

さらにエーテルを用いて溶出し、幾つかの混合画分を得て、そして3-アミノ-4-ブロモ-6-メトキシキノリンに純化した (2.0 g、6.5%)：MS (ES) m/e 309/311 (M + H)⁺、254/6。

【0151】

e) 3-アミノ-4-ブロモ-6-メトキシキノリン

(4-ブロモ-6-メトキシ-キノリン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (22.7 g、0.0643 mol e) を、CH₂Cl₂ (200 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (100 mL) で処理した。室温で3.5時間後に混合物を濃縮し、残渣を水に溶かした。その溶液を、水性炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。沈殿物を濾過して取り出し、水で洗浄し、減圧にて40℃で一晩乾燥させ、標記化合物 (16.46 g、101%) を白色固体として得た：MS (ES) m/e 254/256 (M + H)⁺。

【0152】

10

20

20

30

30

40

40

50

f) 4 - プロモ - 3 - メトキシキノリン - 3 - イル - ジアゾニウムテトラフルオロボレート

3 - アミノ - 4 - プロモ - 6 - メトキシキノリン (18.4 g, 0.0727 mol e) を、乾燥 THF (250 mL) 中に溶かし、その溶液を -8 に冷却した (EtOH - 氷浴)。テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (9.34 g, 0.08 mol e) を、温度を -2 以下に保ちながら、10 分かけて少しづつ加えた。その混合物を、-5 ~ 0 で 30 分間攪拌し、次いで黄色沈殿物を濾過して取り出し、連続して冷 THF そしてヘキサンで洗浄した。減圧にて乾燥させ、標記化合物 (19.4 g, 76%) を不溶性橙 - 黄色固体として得た。

【0153】

10

g) 4 - プロモ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシキノリン

翼攪拌したデカヒドロナフタレン (混合異性体、120 mL) を、約 67 - 170 (内部温度) で加熱し、ジアゾニウムテトラフルオロボレート (6.0 g) を 30 秒かけて少しづつ加えると、固体が黒色になった。その反応混合物を素早く冷却し、デカヒドロナフタレンを濾過して取り出した。その濾液はさらに処理するために保存した。残渣を、ジクロロメタンで抽出した (3 x)。多少の不溶性の物質が残った。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 次いで、CHCl₃) にかけて、標記化合物 (1.1 g) を白色固体として得た : MS (ES) m/e 256/258 (M + H)⁺, Rt = 2.65 分。約 4% のジプロモ不純物が存在した : MS (ES) m/e 316/318/320 (M + H)⁺ Rt = 2.94 min。

20

【0154】

デカヒドロナフタレン溶液を、過剰量のエーテル性 HCl で処理し、固体塩酸塩を回収し、ヘキサンで洗浄した。それを、水性炭酸ナトリウムと反応させることにより遊離塩基に変換し、続いて CH₂Cl₂ で抽出した。これにより、更なる標記化合物 (0.87 g; 全収量 = 1.97 g, 45%) を得た。

【0155】

h) 4 - エテニル - 3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) キノリン

アルゴン下で、DME (26 mL) 中の 4 - プロモ - 3 , フルオロ - 6 - (メトキシ) キノリン (2.3 mmol) を、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.13 g, 0.115 mmol) で処理し、その混合物を 20 分間室温で攪拌した。無水炭酸カリウム (0.32 g, 2.3 mmol) 、水 (7 mL) およびビニルボラン : ピリジン複合物 (F. KerIns および D. O' Shea J. Org. Chem. 2002, 67, 4968 - 4971 を参照のこと) (0.22 g, 0.92 mmol) を加え、その混合物を 100 で 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、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。この生成物を、少しづつシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、DCM 中の 10% メタノールで溶出し、白色固体 (0.44 g, 90%) を得た。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 203 (MH⁺)。

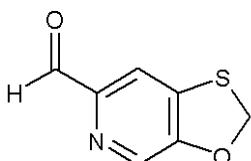
30

【0156】

40

調製例 9

【化22】



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

a) 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - { [4 - (メトキシ) フェニル] メチル } オキシ - 4 (1H) - ピロン

アルゴン雰囲気下、0 に冷却した DMF (650 mL) 中のコジック酸 (50 g, 0.352 mol) 溶液に、DMF (1000 mL) 中のカリウム t - ブトキシド (39.5

50

g、0.352 mol) 溶液を加え、得られた懸濁液を5~10で1時間激しく攪拌した(間接攪拌)。4-メトキシベンジルクロリドを滴加し、その混合物を50で30時間加熱し、続いて90で5時間加熱し、その後、混合物を蒸発させてDMF量を小さくした。750mLの蒸留水を加え、混合物を一晩冷蔵した。得られた固体を濾過して収集し、減圧にて50で乾燥させ、生成物を淡褐色固体(85g、64%)として得た; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 263 (M+H+).

【0157】

b) 2-(ヒドロキシメチル)-5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4(1H)-ピリジノン

エタノール(105mL)中の2-(ヒドロキシメチル)-5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4(1H)-ピロン(40g、153mmol)懸濁液に、濃水性アンモニア(295mL)を加え、18時間還流した。混合物を冷却し、次いで、3時間冷蔵し、氷浴中で45分間冷却した。固体を濾過して取り出し、冷エタノール、続いて冷石油エーテルで洗浄し、減圧にて乾燥させ、生成物を褐色固体(26.21g、66%)として得た。

【0158】

c) [5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-ピロリジニル]メチルアセテート

ピリジン(150mL)中の2-(ヒドロキシメチル)-5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4(1H)-ピリジノン(26g、0.1mol)溶液を5にまで冷却し、塩化アセチル(10.48mL、0.149mol)で処理した。その反応混合物を攪拌し、室温にまで温め、次いで60で18時間加熱した。ピリジンを真空下で蒸発させ、残渣を水(250mL)を用いて粉碎し、氷浴中で30分間冷却した。形成された固体を濾過して取り出し、冷水で洗浄し、減圧下にて乾燥させ、生成物を固体(15.7g、50%)として得た; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 304 (M+H+).

【0159】

d) (5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-ピロリジニル)メチルアセテート

[5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-2-ピロリジニル]メチルアセテート(25g、82mmol)を、乾燥ジクロロメタン(600mL)中に溶かした。トリエチルアミン(23mL、164mmol)を加え、反応物0に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(21mL、123mmol)を滴加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水に注ぎ、有機層を集め、乾燥させた(MgSO₄)。その粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中の10~20%酢酸エチルで溶出した。生成物を含む画分を合わせ、生成物を固体(24.95g、70%)として得た; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 436 (M+H+).

【0160】

e) [4-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-2-ピロリジニル]メチルアセテート

無水トルエン中の(5-({ [4-(メトキシ)フェニル]メチル}オキシ)-4-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-ピロリジニル)メチルアセテート(10g、23mmol)溶液に、(R)-(+)-2,2ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル(312mg、0.4mmol)を加えた。反応混合物を脱気し、酢酸パラジウム(103mg、0.4mmol)を加えた。2-メチル-2-プロパンチオール酸ナトリウムを加え、この系を再び脱気し、その反応物混合物をアルゴン存在下にて60で3時間攪拌し、次いで70でさらに18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、その濾液を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルと水のと間に分配した。その水層を、酢酸エチルで数回抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空

10

20

30

40

50

下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中の 20 - 35 % 酢酸エチルで溶出し、生成物を油状物 (9.1 g, 100 %) として得た ; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 376(MH⁺)。

【0161】

f) { 4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジニル } メチルアセテート

ジクロロメタン (100 mL) 中の [4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] - 5 - ({ [4 - (メトキシ) フェニル] メチル } オキシ) - 2 - ピロリジニル] メチルアセテート (9 g, 24 mmol) 溶液を、トリエチルシラン (3.86 mL, 24 mmol) で処理した。その反応混合物を、10 分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。その反応混合物を、室温で 3 時間アルゴン存在下で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をジクロロメタンにとり、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中の 10 % - 30 % 酢酸エチルで溶出し、生成物を油状物 (5.1 g, 83 %) として得た ; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 256(MH⁺)。

10

【0162】

g) 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メルカプト - 3 - ピリジノール

{ 4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジニル } メチルアセテート (2.5 g, 9.8 mmol) を濃 HCl 中に溶かし、混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルを用いて粉碎し、生成物を固体 (1.35 g, 88 %) として得た ; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 158(MH⁺)。

20

【0163】

h) [1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - メタノール

無水 DMF 中の 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メルカプト - 3 - ピリジノール (500 mg, 3.2 mmol) 溶液に、炭酸カリウムを加えた。反応混合物を、10 分間攪拌し、ジブロモメタン (0.44 mL, 6.4 mmol) を加えた。反応混合物を 70 °C で 18 時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。DMF を、減圧にて取り除き、残渣をジクロロメタン中の 5 % MeOH と水との間に分配した。その水層をジクロロメタン中の 5 % メタノールで数回抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で蒸発させた。その残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにかけて、ジクロロメタン中の 3 - 5 % メタノールで溶出し、生成物を固体 (3.81 mg, 70 %) として得た ; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 170(MH⁺)。

30

【0164】

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

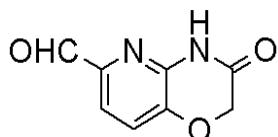
[1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - メタノール (0.92 g, 5.44 mmole) を、RT で DCM (50 mL) 中の酸化マンガン (IV) (3.83 g, 4.4 mmole) を用いて処理し、アルデヒド (567 mg, 62 %) を固体として得た ; MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 168 (MH⁺)。

40

【0165】

調製例 10

【化 23】



3 - オキソ - 3 , 4 - デヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキシアルデヒドの調製

a) 2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 6 - ニトロピリジン

3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジン (20 g, 0.143 mol) を、メタノール

50

(400 mL) に溶かし、メタノール (33 mL、0.13 mol e) 中の 25% ナトリウムメトキシド溶液を、室温で加えた。その混合物を、30分間攪拌し、次いで、0 まで冷却し、臭素 (7.2 mL、0.14 mol e) をゆっくり加えた。反応物を 0 で 30分間攪拌し、次いで、反応を冷AcOH (2.5 mL) を用いて停止させた。その溶媒を減圧にて取り除き、さらに精製することなく用いられる物質 (30 g、96%) を得た。

MS (ES) m/z 219.0 ($M + H$)⁺。

【0166】

b) 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
2-ブロモ-5-ヒドロキシ-6-ニトロピリジン (30 g、0.14 mol e) を、
アセトン (200 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (39 g、0.28 mol e)、続いて
エチルブロモアセテート (15.7 mL、0.14 mmol e) を加えた。反応物を 10
時間還流温度で加熱し、次いで、室温まで冷却し、Et₂O で希釈した。その沈殿物を吸
引濾過にて取り除き、その濾液を減圧にて濃縮し、さらに精製することなく用いられる物
質 (38 g、89%) を得た；MS (ES) m/z 305.0 ($M + H$)⁺。

【0167】

c) 6-ブロモ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン
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 (38 g、
0.125 mol e) を、冷AcOH (150 mL) 中に溶かし、鉄粉 (20 g、0.3
6 mol e) を加えた。混合物を、機械的に攪拌し、90 で 5 時間加熱し、次いで、室
温まで冷却し、EtOAc (300 mL) で希釈した。その混合物を、シリカゲルパッド
に通じて濾過し、その濾液を減圧にて濃縮し、残渣を MeOH (15 g、52%) から再
結晶した；MS (ES) m/z 229.0 ($M + H$)⁺。

【0168】

d) 6-((E)-スチリル)-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-
オン
6-ブロモ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン (6.0 g
、26.3 mmol e) 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 e) を、1,4-ジオキサン (150 mL) に溶かし、その溶液をアルゴン
を用いて脱気した。Ph₃P₄Pd (230 mg、0.2 mmol e)、続いてH₂
O (20 mL) 中の炭酸カリウム (6.9 g、50 mmol e) を加えた。反応をアルゴ
ン存在下で、一晩還流温度で加熱し、次いで、室温まで冷却し、EtOAc (200 mL)
で希釈した。その、溶液を連続してH₂O そして塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)
、減圧にて濃縮した。固体残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (5-
10% EtOAc / CHCl₃) により精製して、固体 (2.5 g、38%) を得た。
MS (ES) m/z 253.0 ($M + H$)⁺。

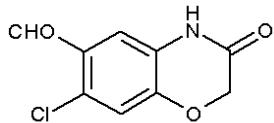
【0169】

e) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-
6-カルボキシアルデヒド
6-((E)-スチリル)-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-
オン (1.2 g、4.8 mmol e) を CH₂Cl₂ (200 mL) に溶かし、その溶液
を -78 に冷却した。淡青色が現れるまで、オゾンを溶液に通じてバブルし、次いで、
過剰量のオゾンは酸素を溶液に 15 分間通じてバブルすることによって取り除いた。ジメ
チルスルフィド (1.76 mL、24 mmol e) を溶液に加え、反応物を -78 で 3
時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧にて取り除き、そして残渣を Et₂O
(50 mL) を用いて粉碎した。集めた固体を、さらに Et₂O で洗浄し、乾燥させて固体
(700 mg、82%) を得た。

MS (ES) m/z 179.0 ($M + H$)⁺。

【0170】

【化24】



7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボアルデヒドの調製

a) 2 - プロモ - 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 e) を、メタノール (400 mL) 中に溶かし、メタノール中の 25 % ナトリウムメトキシド溶液 (33 mL, 0.13 mol e) を室温で加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次いで、0 で回収し、臭素 (7.2 mL, 0.14 mol e) をゆっくり加えた。その反応物を、0 で 30 分間攪拌し、次いで、反応を冷AcOH (2.5 mL) を用いて停止させた。溶媒を減圧にて取り除き、さらに精製することなく用いられる物質 (30 g, 96 %) を得た。

MS (ES) m/z 219.0 (M + H)⁺。

【0171】

b) エチル (6 - プロモ - 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 (30 g, 0.14 mol e) を、アセトン (200 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (39 g, 0.28 mol e) 、続いてエチル プロモアセテート (15.7 mL, 0.14 mmol e) を加えた。反応物は、10 時間還流温度で加熱し、次いで、室温まで冷却し、Et₂O で希釈した。沈殿物を吸引濾過により除去し、その濾液を減圧にて濃縮し、さらに精製することなく用いられる物質 (38 g, 89 %) を得た。

MS (ES) m/z 305.0 (M + H)⁺。

【0172】

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

ニトロピリジン (38 g, 0.125 mol e) を、冷AcOH (150 mL) 中に溶かし、鉄粉 (20 g, 0.36 mol e) を加えた。混合物を機械的に攪拌し、90 で 5 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、Et₂OAc (300 mL) で希釈した。混合物をシリカゲルパッドに通じて濾過し、その濾液を減圧にて濃縮し、残渣を MeOH (15 g, 52 %) から再結晶させた。

MS (ES) m/z 229.0 (M + H)⁺。

【0173】

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

プロモピリジン (10 c) (6.0 g, 26.3 mmol e) 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 e) を、1,4 - ジオキサン (150 mL) 中に溶かし、その溶液をアルゴンで脱気した。 (Ph₃P)₄Pd (230 mg, 0.2 mmol e) 、続いて H₂O (20 mL) 中の炭酸カリウム (6.9 g, 50 mmol e) 溶液を加えた。反応物をルゴン存在下、一晩還流温度で加熱し、次いで、室温まで冷却し、Et₂OAc (200 mL) で希釈した。溶液を、連続して H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、減圧にて濃縮した。その固体残渣を、シリカゲル フラッシュクロマトグラフィー (5 - 10 % Et₂OAc / CHCl₃) により精製して、固体 (2.5 g, 38 %) を得た。 MS (ES) m/z 253.0 (M + H)⁺。

【0174】

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

ピリジン (10 d) (1.2 g, 4.8 mmol e) を、CH₂Cl₂ (200 mL) 中に溶かし、溶液を -78 にまで冷却した。淡青色が現れるまで、オゾンを溶液に通じてバブルし、次いで、過剰量のオゾンは酸素を溶液に 15 分間通じてバブルすることによ

10

20

30

40

50

って取り除いた。ジメチルスルフィド (1.76 mL、24 mmol) を、その溶液に加え、反応物を、-78°C で 3 時間、次いで、室温で一晩攪拌した。溶媒は減圧にて取り除き、残渣は Et₂O (50 mL) を用いて粉碎した。集めた固体を、さらに Et₂O で洗浄し、乾燥させ固体 (700 mg、82%) を得た；MS (ES) m/z 179.0 (M + H)⁺。

【0175】

f) 6-ブロモ-7-クロロ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン

6-ブロモ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン (20 g、87.7 mmol) を DMF (175 mL) 中に溶かし、氷浴にて冷却した。次いで、塩素ガスを 45 分間ゆっくりバブルし、次にその飽和溶液を氷浴にて 2 時間攪拌した。その混合物を窒素を用いてバージし、温度を <15°C に保つようにし、100 g の Na₂SO₃ を含む 1 L の氷水に攪拌しながら、ゆっくり加えた。30 分の攪拌後、生成物を濾過し、水で完全に洗浄し、乾燥させ白色固体 (22.5 g、98%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 4.76 (2H, s), 7.78 (1H, s), 11.71 (1H, s)。

【0176】

g) 7-クロロ-6-((E)-スチリル)-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン

6-ブロモ-7-クロロ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン (22 g、83.7 mmol) およびトランス-2-フェニルビニルボロン酸 (17.33 g、117 mmol) を、1,4-ジオキサン (300 mL) に溶かし、その溶液をアルゴンを用いて脱気した。 (Ph₃P)₄Pd (1.9 g、2 mol %)、続いて H₂O (100 mL) 中の炭酸水素カリウム (21 g、210 mmol) 溶液を加えた。反応物をアルゴン存在下で一晩還流温度で加熱し、次いで、室温まで冷却し、酢酸エチル (1 L) で希釈した。溶液を続けて H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧にて濃縮した。残渣をクロロホルム (120 mL) でスラリーにし、次いで、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。その沈殿産物を濾過して収集し、エーテルで洗浄して、生成物 (16.4 g、68%) をオフホワイト固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 4.71 (2H, s), 7.32-7.46 (3H, m), 7.54-7.74 (4H, m), 11.6 (1H, s)。

【0177】

h) 7-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-カルボキシアルデヒド

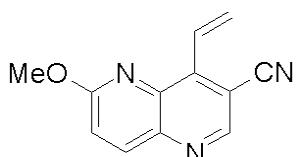
7-クロロ-6-((E)-スチリル)-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン (8.0 g、27.9 mmol) を、DMF (400 mL) とメタノール (40 mL) との混合物に溶かし、その溶液を -78°C にまで冷却した。オゾンを攪拌しながら溶液に 45 分間通じてバブルし、次いで、過剰量のオゾンは酸素を溶液に 30 分間通じてバブルすることによって取り除いた。ジメチルスルフィド (21 mL、279 mmol) を溶液に加え、反応物を -78°C で 3 時間、次いで、室温で一晩攪拌した。その溶媒を減圧にて取り除き、その残渣を Et₂O (150 mL) を用いて粉碎した。集めた固体を、さらなる Et₂O で洗浄し、乾燥させ白色固体 (4 g、68%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 4.86 (2H, m), 7.73 (1H, s); 10.05 (1H, s), 11.84 (1H, s)。

【0178】

調製例 12

【化25】



10

20

30

40

50

4 - エテニル - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリルの調製

a) (2 - [(6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) メチレン] マロン酸ジエチルエステル

E t O H (1 L) 中の 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン (アルドリッヂ、 1 0 0 g 、 0 . 8 0 6 m o l e) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (アルドリッヂ、 1 6 3 m L 、 0 . 8 0 6 m o l e) 溶液を、 4 時間還流温度で加熱し、次いで、室温まで冷却した。濃縮乾固させ、標記化合物を得た (2 3 8 g 、 定量) 。

【 0 1 7 9 】

b) 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ダウサーM A (フルカ、 5 0 0 m L) を、スチールヘッドと灌流コンデンサーを備えた 2 L の 3 口フラスコ中にて沸騰 (2 5 0) させた。 2 - [(6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) メチレン] マロン酸ジエチルエステル (1 0 0 g 、 0 . 3 4 m o l e) を 5 分かけて少しづつ加えた。溶液をさらに 1 5 分間還流温度で加熱し、溶媒を多少蒸発させた。得られた溶液を室温まで冷却し、ヘキサン (7 5 0 m L) で希釈した。混合物を氷中で 1 時間冷却し、次いで、褐色固体を濾過して取り出し、ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて標記化合物 (6 1 . 7 2 g 、 7 3 %) を得た。

【 0 1 8 0 】

c) 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

アルゴン存在下にて乾燥 D M F (2 6 0 m L) 中の 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (7 4 . 5 7 g 、 3 0 0 m m o l) の懸濁液を、水槽中にて (ほぼ室温に維持するために - ラージスケールの場合は適当な氷冷却器を用いても良い) 効果的 * に攪拌した。三臭化リン (3 0 . 0 m L 、 3 1 6 m m o l) を 1 5 分かけて滴加し、攪拌をさらに 3 0 分間続けた。水 (1 L) 、続いて飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて p H 7 にした。固体を吸引濾過により収集し、水で洗浄し、減圧下にて五酸化リンで乾燥させて標記化合物 (8 3 . 5 6 g 、 9 0 %) を得た。

【 0 1 8 1 】

d) 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸
2 N N a O H (3 0 0 m L 、 6 0 0 m m o l) を、 T H F (8 3 5 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (8 3 . 5 6 g 、 2 6 8 m m o l) の攪拌溶液に 3 0 分かけて滴加した。攪拌を一晩続け、この時点で L C / M S は鹹化が完了したことを示した。 2 N H C l を加えて p H 6 にし、 T H F を減圧にて取り除いた。 2 N H C l を加えて p H 2 にし、次いで、水 (2 5 0 m L) を加え、混合物を氷中にて完全に冷やした。固体を吸引濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させ (最初は、回転乾燥機を用いて 5 0 で、次いで、高真空下にて 5 0 で一晩) 、標記化合物 (7 6 . 7 g 、わずかに定量を超える) を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。

【 0 1 8 2 】

(e) 4 - クロロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
トルエン (1 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (8 4 0 m g 、 3 . 0 m m o l) 溶液に、塩化チオニル (3 m L) を N 2 保護下にて 1 回で加えた。 1 0 0 で 2 時間還流した後、混合物を濃縮し、トルエンを用いて共沸して乾燥させて、黄色固体を得て、それを無水 D C M (3 m L) 中に溶かした。得られた溶液を 0 まで冷却し、 N H 3 溶液 (5 m L 、水中 5 0 %) で処理した。 0 で 3 0 分間攪拌した後、反応混合物を 2 5 まで温め、 1 2 時間攪拌した。 D C M を除去し、固体を吸引濾過により収集し、水で洗浄し、減圧下にて五酸化リンで乾燥させて、標記化合物 (6 4 8 m g 、 9 1 %) を得た。

10

20

30

40

50

【0183】

(f) 4 - クロロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル
0 のトリエチルアミン (2 mL) を含む無水 DCM (2 mL) 中の 4 - クロロ - 6 -
(メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (647 mg、2.7 m
mol) 溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (1 mL) をゆっくり加えた。得られた溶液を 2
5 まで温め、1 時間攪拌した。混合物を CHCl_3 と H_2O との間に分配した。水層を
 CHCl_3 で数回抽出した。有機画分を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、0 - 25% 酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物をオフホワイト固体 (540 mg、91%) として得た : LC/MS (ES) m/e 220 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0184】

(g) 4 - エテニル - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル
10

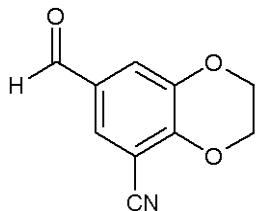
DME / H_2O (20 mL、3 : 1) 中の 4 - クロロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 -
ナフチリジン - 3 - カルボニトリル (280 mg、1.28 mmol) 、炭酸カリウム
(885 mg、6.4 mmol) 、テトラキス - トリフェニルホスフィン (30 mg、
0.026 mmol) 溶液に、2,4,6 - トリビニルシクロボラン - ピリジン複合体
(154 mg、0.64 mmol) を加えた。1 時間 90 で攪拌した後、テトラキス -
トリフェニルホスフィン (30 mg、0.026 mmol) のバッチをさらに加えた。
さらに 1.5 時間還流した後、混合内容物を室温まで冷却し、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル画分を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 0 - 10% 酢酸エチル) により精製して、標記化合物を淡黄色固体 (176 mg、65%) として得た : LC/MS (ES) m/e 212 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0185】

調製例 13

7 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリルの調
製

【化26】



(a) 3 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンズアルデヒド

冰酢酸 (200 mL) 中のバニリン (30.40 g、0.20 mol) 溶液に、冰酢酸
(20 mL) 中の臭素 (46.79 g、0.29 mol) を、10 で 1 時間かけて加えた。
さらに酢酸 (100 mL) をその増粘混合物に加え、その反応物を外界温度で 24 時
間攪拌した。反応物を氷 / 水 (300 mL) で希釈し、沈殿物を濾過し、よく水で洗浄
した。真空乾燥させて、明るいベージュの固体 (40.69 g、89%) を得た : MS (ES)
 m/z 230.0. ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0186】

(b) 3 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドキシベンズアルデヒド

CH_2Cl_2 (200 mL) 中の化合物 3 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベ
ンズアルデヒド (12.1 g、0.52 mol) 溶液に、三臭化ホウ素 (115 mL、1
. 15 mmol、DCM 中 1.0 M) 溶液を 0 で加えた。反応物を 0 で 20 分間、次
いで、外界温度で 2.5 時間攪拌した。次いで、反応物を 0 に冷却し、反応をメタノ
ールをゆっくり添加することによって停止させた。溶媒を減圧にて取り除き、ホウ酸トリメ
チルはメタノールと共に沸させることによって取り除いた。真空乾燥させ、さらに精製する
ことなく用いられる暗緑色 - 褐色固体 (11.51 g、100%) を得た。MS (ES) m/z

10

20

30

40

50

217.2. $(M+H)^+$ 。

【0187】

(c) 8 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - カルボアルデヒド

D M F (2 2 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドキシベンズアルデヒド (1 1 . 5 g 、 0 . 5 2 m o l) 溶液に、炭酸セシウム (5 0 . 7 g 、 1 . 5 6 m o l) を加えた。混合物を、外界温度で 3 0 分間攪拌し、次いで 1 , 2 - ジブロモエタン (1 2 . 7 6 g 、 0 . 6 8 m o l) を加えた。 8 0 で 4 時間加熱した後、D M F を減圧下にて取り除いた。残渣を水と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させた (M g S O 4)。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) により精製し、オフホワイト固体 (9 . 5 7 g , 7 5 %) を得た : MS (ES) m/z 243.2 (M + H) + 10

【0188】

(d) 7 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル

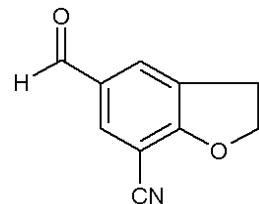
D M A (4 5 m L) 中の 8 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - カルボアルデヒド (4 . 6 g 、 1 8 . 9 m m o l) 溶液に、 C u C N (1 . 8 2 g 、 2 0 . 2 6 m m o l) を加えた。4 時間還流した後、溶液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルと水との間に分配した。水層を、酢酸エチルで数回抽出した。有機画分を合わせ、塩水で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 1 5 % - 3 0 % 酢酸エチル) により精製して、標記化合物 (2 . 9 5 g , 8 2 %) をオフ - ホワイト固体として得た : LC/ MS (ES) m/z 190 (M + H) + 20

【0189】

調製例 1 4

5 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリルの調製

【化 27】



30

(a) 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - カルボアルデヒド

酢酸 (8 m L) 中の 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - カルボアルデヒド (1 g 、 6 . 7 5 m m o l) 溶液に、酢酸ナトリウム (6 6 4 m g 、 8 . 1 m m o l) 、続いて臭素 (0 . 7 m L 、 1 3 . 5 m m o l) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を N a H C O 3 水溶液で希釈した。その水溶液を、酢酸エチルで数回抽出した。有機画分を合わせ、飽和 N a H C O 3 、塩水で洗浄し、次いで濃縮して、さらに精製することなく用いられる所望の化合物 (1 . 4 g , 9 1 %) を得た : LC/ MS (ES) m/z 228 (M + H) +

【0190】

(b) 5 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル

D M A (1 0 m L) 中の 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - カルボアルデヒド (1 . 4 g 、 6 . 1 m m o l) 溶液に、 C u C N (5 4 8 m g 、 6 . 1 m m o l) を加えた。1 3 時間還流した後、溶液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルと水との間に分配した。水層を酢酸エチルで数回抽出した。有機画分を合わせ、塩水で洗浄し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 1 5 % - 3 0 % 酢酸エチル) により精製して、標記化合物 (7 0 0 m g , 6 6 %) をオフ - ホワイト固体として得た : LC/ MS (ES) m/z 174 (M + H) + 40

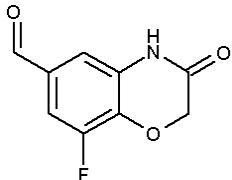
【0191】

調製例 1 5

50

8 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボアルデヒドの調製

【化28】



(a) 6 - ブロモ - 8 - フルオロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン 10
。

クロロホルム (400 mL) 中の 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロフェノール (9.1 g) 溶液を、重炭酸ナトリウム (18.5 g) および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (10.0 g) で処理し、氷浴中で冷却した。クロロ塩化アセチル (4.21 mL) を加え、混合物を 1 時間冷却して攪拌し、次いで、還流温度で 24 時間加熱した。それを冷却し、炭酸ナトリウム溶液で希釈し、攪拌して、濾過した。固体を水、ジクロロメタンで洗浄し、次いで、メタノールに継いで水を用いて粉碎し、固体 (6.3 g; 63%) を得た。

LC/MS (-ve イオンエレクトロスプレー): m/z 244/246 (M - H) - 。

【0192】

(b) 6 - エテニル - 8 - フルオロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン。 20

ジメトキシエタン (300 mL) 中のブロモ - ベンゾオキサジノン (a) (6.3 g) を、アルゴンを用いて脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.85 g) を加え、その溶液を 20 分間さらに脱気した。ビニルボロキサン : ピリジン (3.0 g)、無水炭酸カリウム (3.54 g) および水 (75 mL) を加え、その混合物を 100 °C で一晩加熱した。それを蒸発させ、固体を回収し、水、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させ、所望の固体 (4.4 g; 89%) を得た。

LC/MS (-ve イオンエレクトロスプレー): m/z 192 (M - H) - 。

【0193】

(c) 8 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボアルデヒド 30

ジオキサン (150 mL) および水 (60 mL) 中のベンゾオキサジノン (b) (4.0 g) を、四酸化オスミウム (水中の 4% 溶液を 60 点) および過ヨウ酸ナトリウム (9.5 g) で処理し、室温で 5 時間攪拌した。混合物を水性 Na₂SO₃ および酢酸エチルで希釈した。有機相を水、塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させた。固体をメタノールで粉碎し、回収した (1.8 g)。

LC/MS (-ve イオンエレクトロスプレー): m/z 194 (M - H) - 。

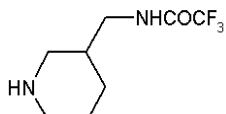
【0194】

実施例 1

6 - ({ [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

(a) 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (3 - ピペリジニルメチル) アセトアミド

【化29】



25 の DCM (0.93 mL) 中の 1 , 1 - ジメチルエチル 3 - (アミノメチル) -

50

1 - ピペリジンカルボキシレート (500 mg、2.3 mmol) 溶液に、ピリジン (0.57 mL、7.0 mmol)、続けて DCM (0.93 mL) 中の TFAA 溶液 (0.725 mL、5.13 mmol) を滴加した。2 時間後、反応を氷水で停止させ、DCM で数回抽出した。合した有機画分を NaOH 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。

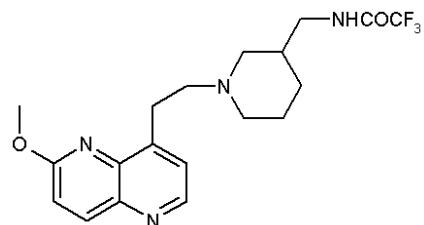
【0195】

粗残渣を TFA (12.9 mL) 中に溶かし、25 で攪拌した。12 時間後、溶液を濃縮して、さらに精製することなく使用されるトリフルオロアセチル塩を橙色固体として得た : LC/MS (ES) m/e 211 (M+H)⁺。

【0196】

(b) 2,2,2 - トリフルオロ - N - [(1 - {2 - [6 - (メチルオキシ) - 1,5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 3 - ピペリジニル)メチル]アセトアミド

【化30】



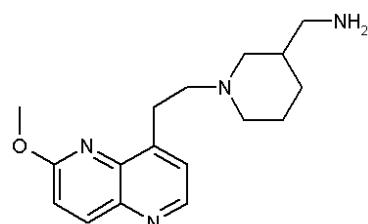
10

25 の DMF (60 mL) 中の 2,2,2 - トリフルオロ - N - (3 - ピペリジニルメチル)アセトアミド (7.0 g、21.6 mmol) のトリフルオロアセチル塩溶液に、DIPSEA (19 mL、0.108)、続けて 8 - エテニル - 2 - (メチルオキシ) - 1,5 - ナフチリジン (3.6 g、19.5 mmol) を加えた。90 で 12 時間後、溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中の 3% MeOH) を介して精製し、標記化合物を橙色油状物 (3.3 g、43%) として得た : LC/MS (ES) m/e 397 (M+H)⁺。

【0197】

(c) [(1 - {2 - [6 - (メチルオキシ) - 1,5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 3 - ピペリジニル)メチル]アミン

【化31】



30

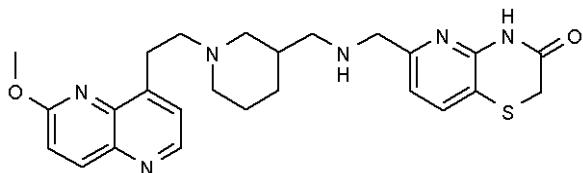
MeOH : H₂O (115 mL、1.5 : 1) 中の 2,2,2 - トリフルオロ - N - [(1 - {2 - [6 - (メチルオキシ) - 1,5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 3 - ピペリジニル)メチル]アセトアミド (3.3 g、8.33 mmol) 溶液に K₂CO₃ (5.76 g、41.68 mmol) を加えた。25 で 12 時間後、反応物を減圧下にて濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (2% NH₄OH) 中の 5% MeOH) を介して精製し、標記化合物を黄色油状物 (1.2 g、48%) として得た : LC/MS (ES) m/e 301 (M+H)⁺。

40

【0198】

(d) 6 - ({ [(1 - {2 - [6 - (メチルオキシ) - 1,5 - ナフチリジン - 4 - イル]エチル} - 3 - ピペリジニル)メチル]アミノ}メチル) - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 3 (4H) - オン

【化32】



E t O H : D C M (8 m L 、 1 : 1) 中の [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] アミン (228 m g 、 0.759 m m o l) 溶液に、 N a 2 S O 4 、 続けて 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド (122 m g 、 0.759 m m o l) を加えた。 25 で 12 時間後、 N a B H 4 (34 m g 、 0.91 m m o l) を加えた。さらに 30 分後、反応物を濃縮し、残渣を D C M / H 2 O 間に分配した。合した有機画分を M g S O 4 で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % N H 4 O H) 中の 4 % M e O H) を介して精製し、標記化合物 (254 m g 、 70 %) を黄色固体として得た : LC/MS (ES) m/e 479 (M+H) + ; ¹H NMR (CD C l 3 , 400 Hz) 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.453.48 (m, 3H), 3.193.25 (m, 1H), 2.822.99 (m, 1H), 2.452.48 (m, 2H), 2.252.29 (m, 1H), 1.92 - 1.96 (m, 2H), 1.45 - 1.75 (m, 6H)。

【0199】

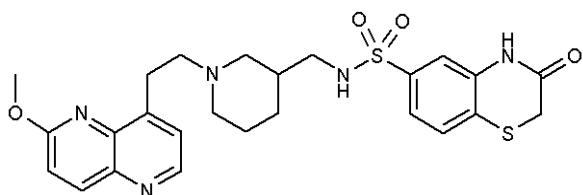
物質は、 M e O H 溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M H C l で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0200】

実施例 2

N - [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - スルホニアミドの調製

【化33】



D C M (10 m L) 中の [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] アミン (172 m g 、 0.57 m o l) 溶液に、 D I P E A (150 m L 、 0.86 m m o l) および 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 - 塩化スルホニル (142 m g 、 1.22 m m o l) を加えた。室温で 12 時間後、溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % N H 4 O H) 中の 4 % M e O H) により精製し、標記化合物 (246 m g 、 81 %) をオフホワイト固体として得た : LC/MS (ES) m/e 529 (M+H) + ; ¹H NMR (C D C l 3 , 400 MHz) 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (bs, 2H), 7.39 - 7.41 (m, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.39 - 3.41 (m, 2H), 3.14 - 3.18 (m, 2H), 2.86 - 2.88 (m, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 1.70 - 1.73 (m, 2H), 1.44 - 1.54 (m, 4H)。

【0201】

物質は、 M e O H 溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M H C l で処理し、蒸発乾

10

20

30

40

50

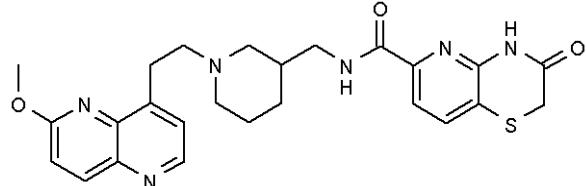
固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0202】

実施例3

N - [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキサミドの調製

【化34】



10

DCM: DCM (8 mL、7:1) 中の [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] アミン (215 mg、0.716 mmol) 溶液に、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボン酸 (181 mg、0.858 mmol) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (133 mg、0.858 mmol) を加えた。室温で 12 時間後、溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中 1% MeOH) により精製し、標記化合物を黄色固体 (90 mg、26%) として得た: LC/MS (ES) m/e 493 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 3.34 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.20 (m, 2H), 2.83 - 2.87 (m, 2H), 2.22 - 2.30 (m, 2H), 1.81 - 1.84 (m, 2H), 1.70 - 1.73 (m, 2H), 1.40 - 1.43 (m, 2H)。

20

【0203】

物質は、MeOH 中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M HCl で処理し、蒸発乾させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0204】

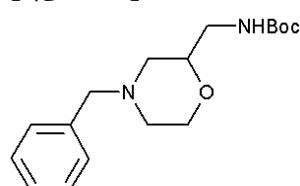
30

実施例4

6 - ({ [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンの調製

(a) 1 , 1 - ジメチルエチル { [4 - (フェニルメチル) - 2 - モルホリニル] メチル } カルバメート

【化35】



40

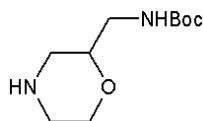
25 の CH₃CN (100 mL) 中の 1 - [4 - (フェニルメチル) - 2 - モルホリニル] メタンアミン (4.1 g、20.1 mmol) 溶液に、Boc₂O (7 mL、30.15 mmol) を加えた。12 時間後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中 1% MeOH) を介して精製し、標記化合物 (6.1 g、定量) を白色固体として得た: LC/MS (ES) m/e 306 (M+H)⁺。

【0205】

(b) 1 , 1 - ジメチルエチル (2 - モルホリニルメチル) カルバメート

50

【化36】

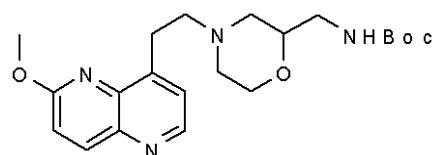


25 の EtOH (85 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル [(4-(フェニルメチル)-2-モルホリニル] メチル] カルバメート (2.6 g, 8.5 mmol) 溶液に、10% Pd/C (780 mg, 3.0 重量%) を加えた。その懸濁液をパールシェイカー (Parr Shaker) を用いて 50 psi で水素化した。12 時間後、混合物をセライト (登録商標) に通じて濾過し、そのパッドを MeOH で数回洗浄した。濾液を濃縮して、さらに精製することなく用いられる標記化合物 (1.7 g, 92%) を白色固体として得た：LC/MS (ES) m/e 217 (M+H)⁺。

【0206】

(c) 1,1-ジメチルエチル [(4-{2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル) メチル] カルバメート

【化37】

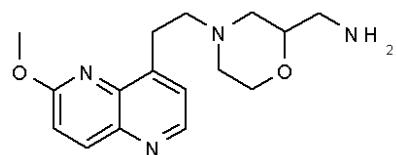


1,1-ジメチルエチル (2-モルホリニルメチル) カルバメート (1.7 g, 7.87 mmol) および 8-エテニル-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン (1.3 g, 7.15 mmol) を DMF (14 mL) 中で混合し、90°で 12 時間以上加熱した。次いで、溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の 3% MeOH) を介して精製し、標記化合物 (950 mg, 35%) を白色泡沫として得た：LC/MS (ES) m/e 403 (M+H)⁺。

【0207】

(d) [(4-{2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル) メチル] アミン

【化38】



25 の DCM (24 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル [(4-{2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル) メチル] カルバメート (950 mg, 2.36 mmol) 溶液に、ジオキサン (3 mL, 12 mmol)、ジオキサン中 4M HCl 中の HCl 溶液を滴加した。12 時間後、反応物を濃縮して、さらに精製することなく用いられる標記化合物の HCl 塩 (546 mg, 76%) を黄色泡沫として得た：LC/MS (ES) m/e 303 (M+H)⁺。

【0208】

(e) 6-[(4-{2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル) メチル] アミノ] メチル) -2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-3(4H)-オン

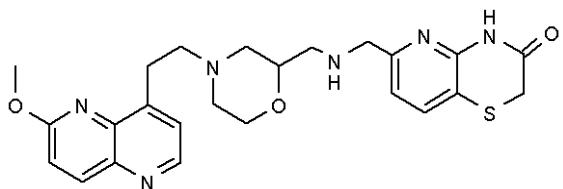
10

20

30

40

【化39】



E t O H : D C M (6 m L 、 1 : 1) 中の [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミン (2 0 0 m g 、 0 . 5 5 2 m m o l) の H C l 塩溶液に N a ₂ S O ₄ (7 8 m g 、 0 . 5 5 m m o 1) 、 続けて D I P E A (0 . 4 8 1 m L 、 2 . 7 6 m m o l) および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド (8 9 m g 、 0 . 5 5 3 m m o l) を加えた。 2 5 で 1 2 時間後、 N a B H ₄ (2 5 m g 、 0 . 6 6 3 m m o l) を加えた。 さらに 1 時間後、 反応物を濃縮し、 残渣を D C M - H ₂ O 間に分配した。 水相を D C M で数回抽出し、 合した有機画分を M g S O ₄ で乾燥させ、 濃縮し、 カラムクロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % N H ₄ O H) 中の 4 % M e O H) を介して精製し、 標記化合物 (1 5 0 m g 、 5 7 %) を黄色泡沫として得た : LC / MS (E S) m / e 4 8 1 (M + H) ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 H z) 8 . 7 0 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (b s , 1 H) , 8 . 2 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 4 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (s , 3 H) , 3 . 8 2 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 7 6 (m , 4 H) , 3 . 5 1 (s , 2 H) , 3 . 2 6 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 8 0 - 2 . 8 3 (m , 2 H) , 2 . 7 2 - 2 . 7 5 (m , 3 H) , 2 . 6 4 - 2 . 6 7 (m , 2 H) , 2 . 2 2 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 2 . 0 1 (m , 1 H) 。

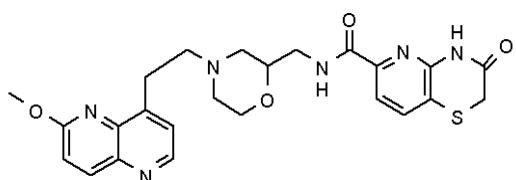
物質は、 M e O H 中の溶液として、 ジオキサン中の過剰量の 4 M H C l で処理し、 蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0209】

実施例 5

N - [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキサミドの調製

【化40】



D C M / D M F (1 0 m L 、 4 : 1) 中の [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミン (2 5 0 m g 、 0 . 6 9 m m o l) の H C l 塩溶液に、 D I P E A (0 . 6 m L 、 3 . 5 m m o l) 、 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボン酸 (1 7 5 m g 、 0 . 8 2 4 m m o l) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 2 9 m g 、 0 . 8 2 4 m m o l) を加えた。 室温で 1 2 時間後、 溶液を濃縮し、 カラムクロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % N H ₄ O H) 中の 3 % M e O H) により精製して標記化合物 (4 0 m g 、 1 2 %) を黄色泡沫として得た : LC / MS (E S) m / e 4 9 5 (M + H) ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 7 6 (b s , 1 H) , 8 . 5 9 (b s , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (b s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (b s , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H) , 3 . 8 4 - 3 . 8 7 (m , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 6 7 (m , 3 H) , 3 . 4 6 (s , 2 H) , 3 . 2 7 - 3 . 4 3 (m , 3 H) , 2 . 8 9 - 2 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 8 0 - 2 . 8 1 (m , 1 H) , 2 . 7 1 - 2 . 7 9 (m , 2 H) , 2 . 2 0 - 2 . 2 3 (m , 1 H) , 1 . 9

6 - 2.09 (m, 1H).

【 0 2 1 0 】

物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

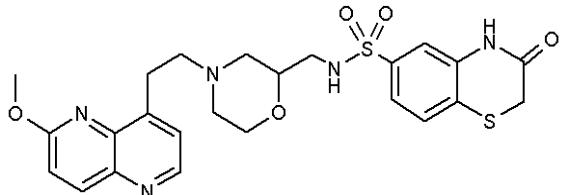
[0 2 1 1]

実施例 6

N - [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾチアジン - 6 - スルホンアミドの調製

【化 4 1】

10



[(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミン (149 mg, 0.41 mmol) の HCl 塩を [(1 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - ピペリジニル) メチル] アミンの代わりに用いることを除き、実施例 2 に従って標記化合物 (80 mg, 4.4 %) を黄色固体として調製した : LC/MS (ES) m/e 531 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.82 - 3.85 (m, 1H), 3.55 - 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.40 - 3.43 (m, 2H), 2.97 - 2.99 (m, 3H), 2.84 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.83 (m, 2H), 2.28 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 2.05 (m, 1H)。

[0 2 1 2]

物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

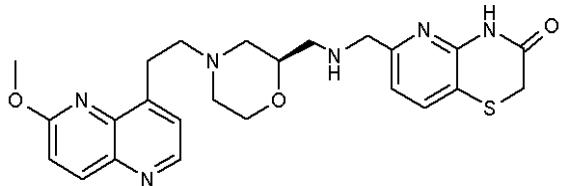
【 0 2 1 3 】

30

実施例 7

6 - ({ [((2 R) - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 4 2】



1, 1-ジメチルエチル{[(2R)-4-(フェニルメチル)-2-モルホリニル]メチル}カルバメート(2.52g、8.26mmol)をラセミ混合物の代わりに用いることを除き、実施例4に従って標記化合物(257mg、68%)を黄色泡沫として調製した：LC/MS (ES) m/e 481 (M+H)⁺；¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.82 - 3.86 (m, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 2.80 - 2.83 (m, 2H), 2.72 - 2.75 (m, 3H), 2.64 - 2.67 (m, 2H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 2.01 (m, 1H)。

40

50

[0 2 1 4]

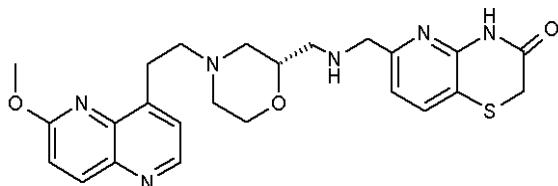
物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

〔 0 2 1 5 〕

寒施例 8

6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 4 3】



1, 1-ジメチルエチル{[(2S)-4-(フェニルメチル)-2-モルホリニル]メチル}カルバメート(2.35g、7.69mmol)をラセミ混合物の代わりに用いることを除き、実施例4に従って、標記化合物(316mg、63%)を黄色泡沫として調製した: LC/MS (ES) m/e 481 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 3H), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 1H)。

【 0 2 1 6 】

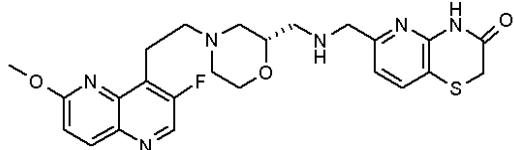
物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

[0 2 1 7]

実施例 9

6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナ
フチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H
- ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 4 4】



1, 1-ジメチルエチル{[(2S)-4-(フェニルメチル)-2-モルホリニル]メチル}カルバメート(2.35g、7.69mmol)をラセミ混合物の代わりに、および8-エテニル-7-フルオロ-2-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン(1.85mg、0.908mmol)を8-エテニル-2-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジンの代わりに用いることを除き、実施例4に従って、標記化合物(88mg、5.2%)を黄色泡沫として調製した: LC/MS (ES) m/e 499 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.66 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 - 3.92 (m, 1H), 3.79 - 3.81 (m, 2H), 3.64 - 3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 - 3.50 (m, 2H), 2.94 - 2.97 (m, 2H), 2.80 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.78 (m, 2H), 2.26 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 2.05 (m, 1H)。

[0 2 1 8]

物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

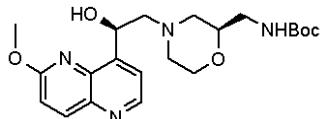
【0219】

実施例10

6 - ({ [((2 R) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製
 (a) 1 , 1 - ジメチルエチル [((2 R) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] カルバメート

10

【化45】



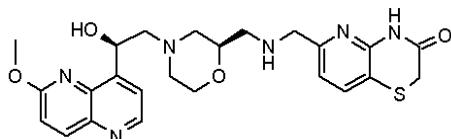
DMF (2mL) 中の 2 - (メチルオキシ) - 8 - (2 - オキシラニル) - 1 , 5 - ナフチリジン (170 mg, 0.842 mmol) および 1 , 1 - ジメチルエチル [(2 S) - 2 - モルホリニルメチル] カルバメート (200 mg, 0.926 mmol) 溶液を、90 まで加熱した。12時間後、得られた溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1 % NH₄OH) 中の 3 % MeOH) を介して精製し、標記化合物 (203 mg, 52 %) を橙色油状物として得た : LC/MS (ES) m/e 419 (M+H)⁺。

20

【0220】

(b) 6 - ({ [((2 R) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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

【化46】



30

1 , 1 - ジメチルエチル [((2 R) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] カルバメート (203 mg, 0.485 mmol) を、1 , 1 - ジメチルエチル [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] カルバメートの代わりに用いることを除き、実施例4に従って、標記化合物 (145 mg, 60 %) を黄色固体として調製した : LC/MS (ES) m/e 497 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 - 3.92 (m, 1H), 3.67 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.12 - 3.15 (m, 1H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 2.51 - 2.68 (m, 3H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 2.09 (m, 1H)。

40

【0221】

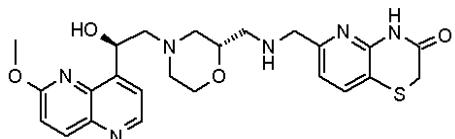
物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0222】

実施例11

6 - ({ [((2 S) - 4 - { (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 4 7】



1, 1-ジメチルエチル [(2R)-2-モルホリニルメチル]カルバメート (200 mg, 0.926 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-モルホリニルメチル]カルバメートの代わりに用いることを除き、実施例 10 に従って、標記化合物 (89 mg, 43%) を黄色固体として調製した: LC/MS (ES) m/e 497 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 - 3.92 (m, 1H), 3.67 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.12 - 3.15 (m, 1H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 2.51 - 2.68 (m, 3H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 2.09 (m, 1H)。

【 0 2 2 3 】

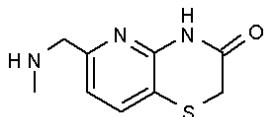
物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【 0 2 2 4 】

実施例 1 2

N - メチル - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - N - [(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] - 2 - モルホリンカルボキサミドの調製
 (a) 6 - [(メチルアミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン

【化 4 8】

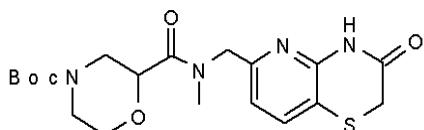


25 の DCM : MeOH (15 mL, 1 : 1) 中の 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド (300 mg, 1.54 mmol) 溶液に、MeNH₂ (0.769 mL, 1.54 mmol, MeOH 中 2 M) を加えた。12 時間後、NaBH₄ (70 mg, 1.85 mmol) を加え、溶液をさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで DCM - H₂O 間に分配した。水性溶液を DCM で数回抽出し、有機画分を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中の 0 - 3% MeOH) により精製して標記化合物 (280 mg, 87%) を白色固体として得た : LC/MS (ES) m/e 210 (M+H)⁺。

【 0 2 2 5 】

(b) 1,1-ジメチルエチル 2-({ メチル [(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-イル) メチル] アミノ } カルボニル) -4-キルホリンカルボキシレート

【化 4 9】



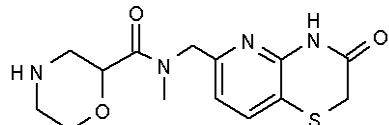
25 の DCM : DMF (13ml, 5:1) 中の 4 - { [(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル } - 2 - モルホリンカルボン酸 (308mg, 1.3mmol) 溶液に、6 - [(メチルアミノ)メチル] - 2H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 3 (4H) - オン (280mg, 1.3mmol)、1 - (3 - デメチルアミノ)プロ

ピル) - 3 - エチルカルボジイミド (248 mg、1.59 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (216 mg、1.59 mmol) を加えた。12時間後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中の 0 - 3% MeOH) により精製して標記化合物 (282 mg、50%) をオフホワイト固体として得た : LC/MS (ES) m/e 423 (M+H)⁺。

【0226】

(c) N - メチル - N - [(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] - 2 - モルホリンカルボキサミド

【化50】



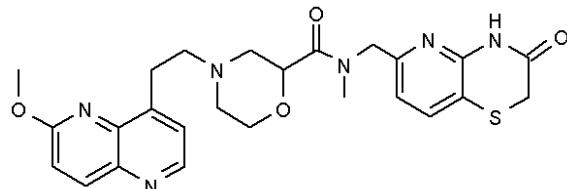
10

MeOH (32 mL) 中の 1, 1 - ジメチルエチル 2 - ({ メチル [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) メチル] アミノ } カルボニル) - 4 - モルホリンカルボキシレート (282 mg、0.668 mmol) 溶液を HCl 溶液 (0.84 mL、3.34 mmol、ジオキサン中 4 M 溶液) で滴下処理した。12時間後、溶液を濃縮し、その粗塩をさらに精製することなく使用した (217 mg、定量) : LC/MS (ES) m/e 323 (M+H)⁺。

【0227】

(d) N - メチル - 4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - N - [(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] - 2 - モルホリンカルボキサミド

【化51】



20

30

DMF (7 mL) 中の N - メチル - N - [(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] - 2 - モルホリンカルボキサミド (217 mg、0.668 mmol) の HCl 塩、DIPSEA (0.349 mL、2.0 mmol) および 8 - エテニル - 2 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン (113 mg、0.607 mmol) の溶液を、90 まで加熱した。12時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中 1% MeOH) を介して精製し、標記化合物 (280 mg、83%) を黄色固体として得た : LC/MS (ES) m/e 509 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 回転異性体の影響により観測される二重線) 8.62 (dd (二重線観測 (doubling observed)), 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (dd (二重線観測), 1H), 7.62 (dd (二重線観測), 1H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dd (二重線観測), 1H), 4.42 - 4.59 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.92 - 3.97 (m, 1H), 3.70 - 3.78 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.46 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 2.88 - 2.99 (m, 4H), 2.36 - 2.47 (m, 2H)。

40

【0228】

物質は、MeOH 中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M HCl で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0229】

実施例 13

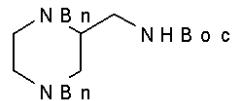
6 - { [(4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ピペラジニル) メチル] アミノ } メチル) - 2H - ピリド [

50

3,2-b] [1,4]チアジン-3(4H)-オンの調製

(a) 1,1-ジメチルエチル{[1,4-ビス(フェニルメチル)-2-ピペラジニル]メチル}カルバメート

【化52】



0 の THF (34 mL) 中の 1,4-ビス(フェニルメチル)-2-ピペラジンカルボニトリル (1 g、3.44 mmol) 溶液に、LAH (17 mL、17 mmol、THF 中 1.0 M) 溶液を滴加した。溶液を室温まで温め、さらに 12 時間攪拌した。反応を酒石酸カリウムナトリウムを滴加して停止させ、次いで、DCMで数回抽出した。有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄) および濃縮して、透明油状物としてアミンを得て、それをそのまま使用した。

【0230】

25 の THF (34 mL) 中のその粗アミンにビス(1,1-ジメチルエチル)二炭酸塩 (888 mg、4.07 mmol) を加えた。12 時間後、得られた溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中の 1% MeOH)を介して精製し、標記化合物を透明な油状物 (1.1 g、82%) として得た: LC/MS (ES) m/e 396 (M+H)⁺。

【0231】

(b) 1,1-ジメチルエチル(2-ピペラジニルメチル)カルバメート

【化53】

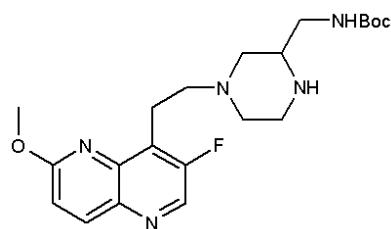


EtOH (85 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル{[1,4-ビス(フェニルメチル)-2-ピペラジニル]メチル}カルバメート (1.1 g、2.78 mmol) 溶液に、Pd(OH)₂ (660 mg、30 重量%) を加えた。その懸濁液をパールシェイカーを用いて 50 psi で水素化した。12 時間後、懸濁液をセライト(登録商標)に通じて濾過し、MeOH で数回洗浄した。濾液を濃縮して、さらに精製することなく用いられる標記化合物 (600 mg、定量) を白色固体として得た; LC/MS (ES) m/e 216 (M+H)⁺。

【0232】

(c) 1,1-ジメチルエチル[(4-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-ピペラジニル)メチル]カルバメート

【化54】



8-エテニル-7-フルオロ-2-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン (568 mg、2.78 mmol) および 1,1-ジメチルエチル(2-ピペラジニルメチル)カルバメート (600 mg、2.78 mmol) を EtOH (5 mL) 中で混合し、85 度 12 時間以上加熱した。次いで、溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM (1% NH₄OH) 中 1% MeOH)を介して精製し、標記化合物 (645 mg、55%) を白色泡沫として得た: LC/MS (ES) m/e 420 (M+H)⁺。

10

20

30

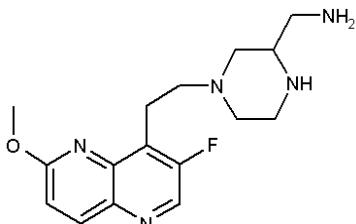
40

50

【0233】

(d) [(4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-ピペラジニル)メチル]アミン

【化55】



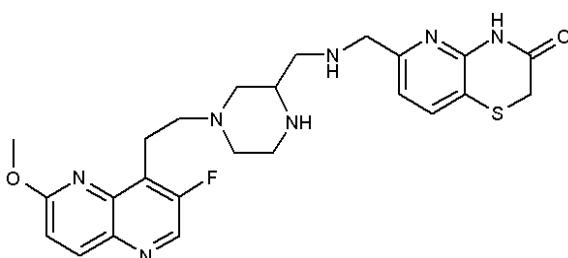
10

25 の MeOH (20 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル [(4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-ピペラジニル)メチル]カルバメート (380 mg, 0.907 mmol) 溶液に、HCl (1 mL) に滴加した。12 時間後、反応物を濃縮し、DCM (2 mL) に再び溶かし、DIPEA (0.5 mL) で中和した。次いで、得られた溶液を濃縮し、シリカパッド (DCM (1% NH₄OH) 中の 5% MeOH) に通じて洗浄し、標記化合物を黄色油状物 (220 mg, 76%) として得た: LC/MS (ES) m/e 320 (M+H)⁺。

【0234】

(e) 6-{[(4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-ピペラジニル)メチル]アミノ}メチル-2H-ピリド [3,2-b] [1,4]チアジン-3 (4H)-オン

【化56】



30

DCM:DMF (4 mL, 1:1) 中の [(4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-ピペラジニル)メチル]アミン (100 mg, 0.313 mmol) 溶液に、Na₂SO₄ (67 mg, 0.47 mmol)、続けて 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド (61 mg, 0.31 mmol) を加えた。25 で 12 時間後、NaBH₄ (24 mg, 0.62 mmol) を加えた。さらに 1 時間後、反応物を濃縮し、残渣を DCM-H₂O 間に分配した。水相を DCM で数回抽出し、合した有機画分を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、2-DCM (1% NH₄OH) 中の 3% MeOH) を介して精製し、標記化合物 (50 mg, 32%) を黄色固体として得た: LC/MS (ES) m/e 498 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 Hz)

8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 2.98 - 3.06 (m, 3H), 2.78 - 2.88 (m, 4H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.26 (m, 1H), 1.90 - 1.95 (m, 1H)。

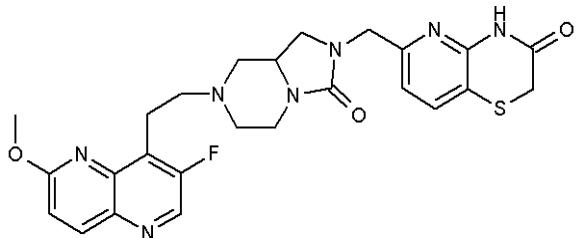
【0235】

物質は、MeOH 中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M HCl で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0236】

6 - { [7 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - オキソヘキサヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 (3 H) - イル] メチル } - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 5 7】



0 の D C M (2 mL) 中の 6 - ({ [(4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ピペラジニル) メチル] 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 (6.8 mg, 0.137 mmol) (実施例 13 に従って調製) およびトリエチルアミン (0.05 mL, 0.342 mmol) 溶液に、ホスゲン溶液 (0.072 mL, 0.137 mmol 、トルエン中 20 %) を滴加した。その反応物をこの温度で 3 時間攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % NH₄OH) 中の 2 % MeOH) により精製して茶色がかった油状物を得て、それを分取用シリカプレート (D C M (1 % NH₄OH) 中の 3 % MeOH) を用いてさらに精製し、標記化合物を橙色固体 (1.1 mg, 1.5 %) として得た : LC/MS (ES) m/e 524 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 Hz) 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.68 - 3.71 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 5H), 2.88 - 2.95 (m, 4H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 1.95 - 2.08 (m, 2H)。

〔 0 2 3 7 〕

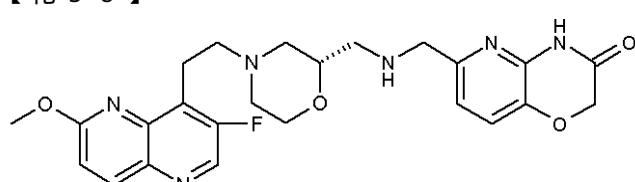
物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

九九四二

案 例 1 5

6 - { [({ (2 S) - 4 - [2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル) エチル] モルホリン - 2 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 2 H - ピリド [3 2 - b] [1 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 5 8】



E t O H : D C M (1 : 1 0) 中の ({ 4 - [2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル) エチル] モルホリン - 2 - イル } メチル) アミン (1 2 1 m g 、 0 . 3 7 8 m m o l) の遊離塩基溶液に、 N a ₂ S O ₄ (2 8 9 m g 、 2 . 0 3 m m o l) 、 続けて 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボアルデヒド (6 6 . 7 m g 、 0 . 3 7 4 m m o l) を加えた。 2 5 で 1 2 時間後、 N a B (0 ₂ C C H ₃) ₃ H (1 2 7 m g 、 0 . 6 0 0 m m o l) を加えた。さらに 1 時間後、反応物を濾過し、濃縮し、残渣クロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % N H ₄ O H) 中の 1 0 % M e O H) により精製して標記化合物 (1 8 2 m g 、 9 9 %) を黄色泡沫として得た : LCMS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 483 (M+H)⁺; ¹H NMR (C H C l ₃, 4 0 0 M H Z) 8 . 5 9 (s, 1 H), 8 . 1 7 (d, J=9 . 0 6 H z, 1 H), 7 . 1 6 (d,

J=8.03Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.05Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.07Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.96 - 3.72 (m, 4H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H)。

【0239】

物質は、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

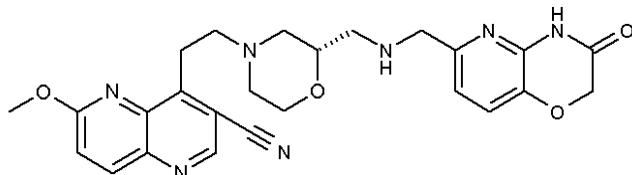
【0240】

実施例16

6-メトキシ-4-{2-[[(2S)-2-({[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル]アミノ}メチル)モルホリン-4-イル]エチル}-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

10

【化59】



4-{2-[[(2S)-2-({[(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-カルボアルデヒド)エチル]モルホリン-2-イル)メチル]アミノ}メチル)モルホリン-4-イル]エチル}-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(166mg、0.415mmol)を(4-{2-[[(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]モルホリン-2-イル)メチル]アミノの代わりに、および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-カルボアルデヒド(74mg、0.415mmol)を3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒドの代わりに用いること、さらにNaHCO₃(350mg、4.17mmol)をDIEAに代えて用いることを除き、実施例4に従って、標記化合物(78mg、38%)を黄色固体として調製した: LC/MS(+veイオンエレクトロスプレー) m/z 490 (M+H)⁺; ¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.08Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.06Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00 - 3.68 (m, 4H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 2.98 - 2.70 (m, 5H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 4H)。

20

【0241】

物質は、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

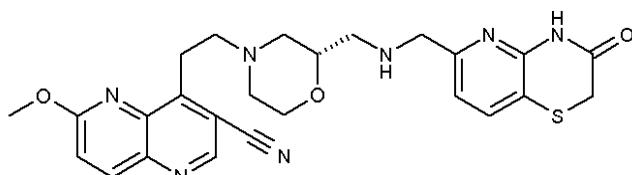
【0242】

実施例17

6-メトキシ-4-{2-[[(2S)-2-({[(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}メチル)モルホリン-4-イル]エチル}-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

30

【化60】



40

3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒドを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-カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例16に従って、標記化合物(95mg、50%)を黄色固体として調製した。このアルデヒド(73mg、0.373mmol)を4-{2-[[(2S)-2-({[(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}メチル)モルホリン-4-イル]エチル}-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(

50

151mg、0.377mmol)に加え、続けてNaHCO₃(330mg、3.93mmol)を加えた: LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 506 (M+H)⁺; ¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.08Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.08Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.83Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 6H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。

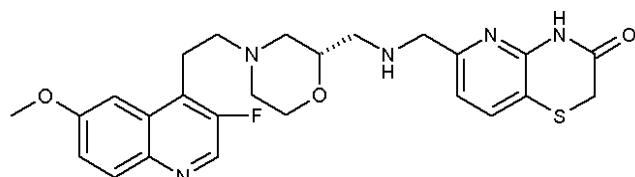
【 0 2 4 3 】

物質は、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

(0 2 4 4)

実施例 1-8
6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 4 - キノリ
ニル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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

【化 6.1】



[((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 4 - キノリニル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミン (127mg, 0.324mmol) を 4 - { 2 - [(2 S) - 2 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - イル] エチル } - 6 - メトキシ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリルの代わりに、および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド (61mg, 0.314mmol) を 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 - カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例 16 に従って、標記化合物 (78mg, 48%) を黄色固体として調製した : LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 498 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 9.68 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.22Hz$, 1H), 7.56 (d, $J=7.81Hz$, 1H), 7.32 (d, $J=9.20Hz$, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (d, $J=7.83Hz$, 1H), 6.29 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.73 (m, 3H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.66 - 2.64 (m, 2H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H)。

【 0 2 4 5 】

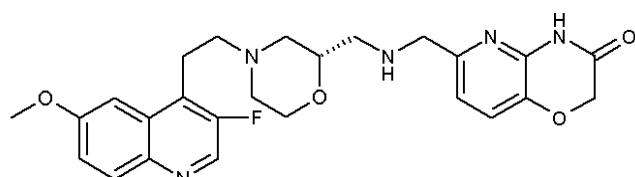
物質は、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【 0 2 4 6 】

実施例 1 9

6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 4 - キノリ
ニル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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

【化 6 2】



[((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 4 - キノリニル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミン (132 mg, 0.336 mmol) を 4

10

20

30

40

50

- { 2 - [(2 S) - 2 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - イル] エチル } - 6 - メトキシ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリルの代わりに用いることを除き、 (5.9 mg, 0.331 mmol) アルデヒドを用いて、実施例 16 に従って、標記化合物 (8.4 mg, 5.2%) を黄色固体として調製した : LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 482 (M+H)⁺; ¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 8.60 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.22Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.55Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.06Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.74 - 2.76 (m, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.29 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 2H)。

【0247】

10

物質は、MeOH 中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の 2M HCl で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

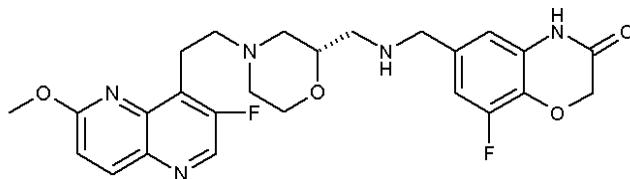
【0248】

実施例 20

8 - フルオロ - 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン

【化63】

20



遊離塩基アミン (2.74 mg, 0.855 mmol) を用い、8 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボアルデヒド (1.05 mg, 0.538 mmol) を 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 - カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例 15 に従って、標記化合物 (1.48 mg, 5.5%) を黄色固体として調製した : LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 500 (M+H)⁺; ¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.05Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.04Hz, 1H), 6.78 (d, J=9.05Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H)。

【0249】

30

物質は、MeOH 中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の 2M HCl で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

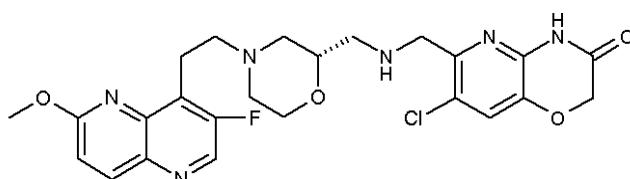
【0250】

実施例 21

7 - クロロ - 6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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

【化64】

40



遊離塩基アミン (1.07 mg, 0.334 mmol) を用い、7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボア

50

ルデヒド (71 mg、0.334 mmol) を 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-カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例15に従って、標記化合物 (148 mg、55%) を黄色固体として調製した：LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 517 ($M+H$)⁺；¹H NMR ($CHCl_3$, 400MHz) 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=1.59$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.79 - 2.75 (m, 4H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 1H)。

【0251】

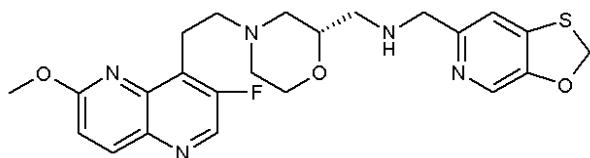
物質は、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。 10

【0252】

実施例22

[((2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミン

【化65】



20

遊離塩基アミン (98 mg、0.306 mmol) を用い、[1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボアルデヒド (51 mg、0.305 mmol) を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-カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例15に従って標記化合物 (139 mg、96%) を淡黄色固体として調製した：LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 472 ($M+H$)⁺；¹H NMR ($CHCl_3$, 400MHz) 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 - 3.44 (m, 4H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.95 - 1.93 (m, 1H)。 30

【0253】

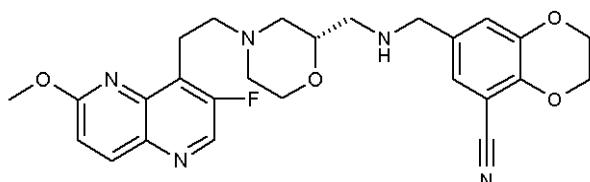
物質は、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0254】

実施例23

7-({[((2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボニトリル

【化66】



40

遊離塩基アミン (125 mg、0.390 mmol) を用い、7-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボニトリル (72 mg、0.381 mmol) を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-カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例15に従って、標記化

50

合物 (68 mg、35%) を黄白色固体として調製した: LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 494 ($M+H$)⁺; ¹H NMR ($CHCl_3$, 400MHz) 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 3H), 4.59 (br s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 3H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H)。

【0255】

物質は、MeOH 中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の 2M HCl で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

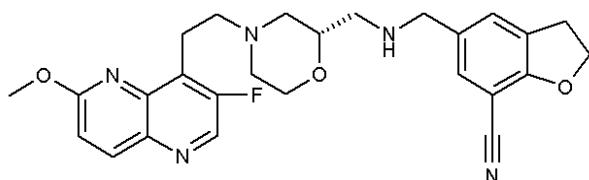
【0256】

実施例 24

10

5 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル (

【化67】



20

遊離塩基アミン (122 mg、0.381 mmol) を用い、5 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - カルボニトリル (66 mg、0.379 mmol) を - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボアルデヒドの代わりに用いることを除き、実施例 15 に従って、標記化合物 (66 mg、36%) を淡黄色固体として調製した: LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 478 ($M+H$)⁺; ¹H NMR ($CHCl_3$, 400MHz) 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (d, $J=9.05$ Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 2H)。

30

【0257】

物質は、MeOH 中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の 2M HCl で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0258】

実施例 25

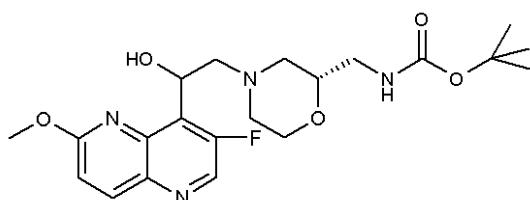
30

6 - ({ [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 2 - モルホリニル) メチル] アミノ } メチル) - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4H) - オン (D1 および D2)

(a) 1 , 1 - ジメチルエチル [((2 S) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 2 - モルホリニル) メチル] カルバメート

40

【化68】



7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 8 - (2 - オキシラニル) - 1 , 5 - ナフチ

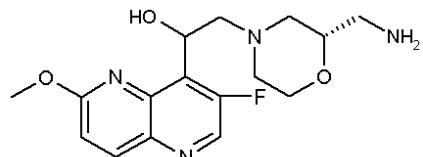
50

リジン (175 mg、0.795 mmol) および 1,1-ジメチルエチル [(2R)-2-モルホリニルメチル]カルバメート (182 mg、0.842 mmol) を、EtOH (2 mL) 中で混合し、70 °C で 12 時間以上加熱した。その溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、1% NH₄OH を含む DCM 中の 10% MeOH) を介して精製し、標記化合物 (340 mg、98%) を油状物として得た；LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 437 (M+H)⁺。

【0259】

(b) 2-[(2S)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]-1-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エタノール

【化69】

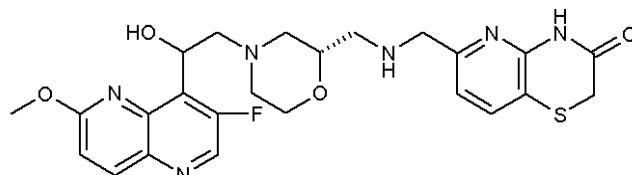


DCM (10 mL) および MeOH (1 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル [(4-{2-[(3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-モルホリニル}メチル]カルバメート (340 mg、0.779 mmol) 溶液に、ジオキサン中の HCl 溶液 (2.7 mL、4.8 mmol、ジオキサン中 4 M HCl) を滴加した。12 時間後、反応物を濃縮して、さらに精製することなく用いられる標記化合物の HCl 塩 (310 mg、97%) を白色固体として得た；LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 337 (M+H)⁺。

【0260】

(c) 6-({[(2S)-4-{2-[(3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-モルホリニル}メチル]アミノ}メチル)-2H-ピリド [3,2-b] [1,4]チアジン-3 (4H)-オン

【化70】



2-[(2S)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]-1-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エタノール (310 mg、0.758 mmol) を (1R)-2-[(2S)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]-1-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エタノールの代わりに用い、それを 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド (166 mg、0.855 mmol) と反応させることを除き、実施例 10 に従って、淡黄色固体を得るために、標記化合物 (255 mg、64%) をジアステレオマーの混合物として調製した。

【0261】

ジアステレオマーの混合物をキラル HPLC (キラルパック AD) により精製した。速く溶出したジアステレオマーを D1 とした；LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 515 (M+H)⁺；¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 9.22 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.14Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.83Hz, 1H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 3H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 4H) 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H)。遅く溶出したジアステレオマーを D2 とした；LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 515 (M+H)⁺；¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 9.15 (br. s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.14Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.12 (d,

10

20

30

40

50

$J = 9.14\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 5.67 - 5.58 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 4H) 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H)。

〔 0 2 6 2 〕

これらの固体を、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

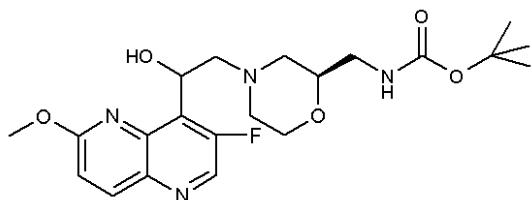
【 0 2 6 3 】

実施例 2 6

6 - ({ [((2 R) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 2 - モルホリニル) メチル] 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 (D 1 および D 2)

(a) 1 , 1 - ジメチルエチル [((2 R) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 2 - モルホリニル) メチル] カルバメート

【化 7 1】

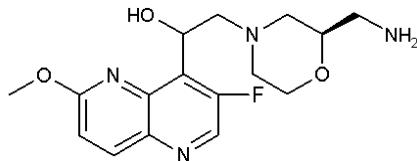


1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-モルホリニルメチル]カルバメート (227 mg, 1.05 mmol) を 1,1-ジメチルエチル [(2R)-2-モルホリニルメチル]カルバメートの代わりに用い、7-フルオロ-2-(メチルオキシ)-8-(2-オキシラニル)-1,5-ナフチリジン (198 mg, 0.90 mmol) を用いることを除き、実施例 25a に従って、標記化合物 (393 mg, 100%) を無色油状物として調製した：LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 437 ($M+H$)⁺。

【 0 2 6 4 】

(b) 2-[(2R)-2-(アミノメチル)-4-モルホリニル]-1-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エタノール

【化 7 2】

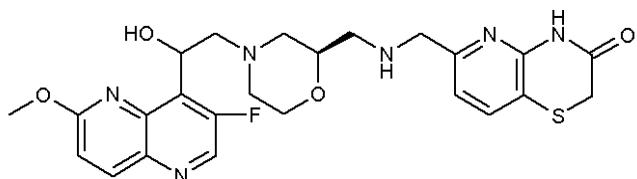


実施例 2 5 b に従って、標記化合物 (368 mg, 100%) を、さらに精製することなく用いられる白色固体として調製した: LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 337 ($M+H$)⁺。

【 0 2 6 5 】

(c) 6 - ({ [((2 R) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 ,
 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 2 - モルホリニル) メチル]
 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

【化73】



2-[(2R)-2-[(アミノメチル)-4-モルホリニル]-1-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エタノール (417mg, 1.24mmol) を 2-[(2S)-2-[(アミノメチル)-4-モルホリニル]-1-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エタノールの代わりに用い、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-カルボアルデヒド (238mg, 1.23mmol) と反応させてることを除いて、実施例25cに従って、標記化合物 (315mg, 100%) を、ジアステオマーの白色固体混合物として調製した。 10

【0266】

ジアステオマーの混合物をキラルHPLC (キラルパックAD) により精製した。速く溶出したジアステオマーをD1とした: LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 515 (M+H)⁺; ¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.14Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.14Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.83Hz, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 4H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 4H) 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H)。遅く溶出したジアステオマーはD2とした: LC/MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 515 (M+H)⁺: ¹H NMR (CHCl₃, 400MHz) 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.82Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.86Hz, 1H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 4.31 - 4.04 (s, 6H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.81 - 2.75 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.21 - 2.72 (m, 6H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H)。 20

【0267】

これらの固体を、MeOH中の溶液として、ジエチルエーテル中の過剰量の2M HCl 1で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。 30

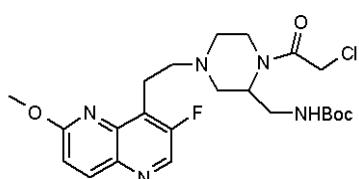
【0268】

実施例27

6-[(8-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-4-オキソオクタヒドロ-2H-ピラジノ [1,2-a] ピラジン-2-イル)メチル]-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-3 (4H)-オノンの調製

a) 1,1-ジメチルエチル [(1-(クロロアセチル)-4-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-ピペラジニル)メチル]カルバメート

【化74】



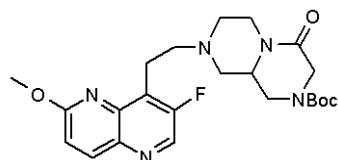
0のTHF (8mL) 中の 1,1-ジメチルエチル [(4-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-ピペラジニル)メチル]カルバメート (400mg, 0.955mmol) [実施例13により調製] 溶液に、Et₃N (268μL, 1.91mmol)、続けてクロロ塩化アセチル (76μL, 0.239mmol) を加えた。1時間後、反応物を飽和Na₂CO₃溶液とDC 40

Mとの間に分配した。層を分離し、その水相をDCMで数回逆抽出した。合した有機画分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM(1% NH_4OH)中の1% MeOH)を介して精製し、標記化合物(400mg、85%)を黄色泡として得た:LCMS(ES) m/e 496 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0269】

b) 1,1-ジメチルエチル8-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-4-オキソオクタヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート

【化75】



10

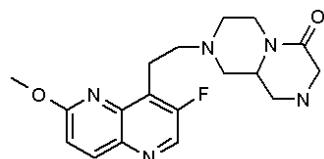
0 の THF - DMF (12mL、12:1) 中の 1,1-ジメチルエチル [(1-(クロロアセチル)-4-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-2-ピペラジニル)メチル]カルバメート(400mg、0.808mmol)溶液に NaH (97mg、2.42mmol、鉱油中60%)を少しづつ加えた。25で4時間後、溶液を H_2O で停止させ、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機画分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣を次の工程にてそのまま使用した:LCMS(ES) m/e 460 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

20

【0270】

c) 8-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-4-オキソオクタヒドロ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-4-オン

【化76】



30

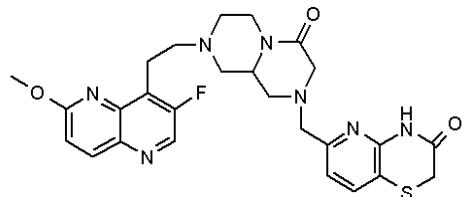
25 の MeOH (8mL) 中の Boc -アミン(372mg、0.808mmol)溶液に、ジオキサン中の HCl 溶液(1.4mL、5.66mmol、ジオキサン中4M HCl)を滴加した。12時間後、溶液を濃縮し、残渣をDCM中の塩に過剰量の Et_3N を加えることにより中和した。その溶液を濃縮し、シリカパッド(DCM(1% NH_4OH)中の3% MeOH)に通じて精製し、標記化合物(291mg、定量)を透明な油状物として得た:LCMS(ES) m/e 360 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0271】

d) 6-[8-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-4-オキソオクタヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

40

【化77】



DCM(4mL)中の8-[2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル]-4-オキソオクタヒドロ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン

50

-4-オン (130 mg, 0.361 mmol) および 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-6-カルボアルデヒド (70 mg, 0.361 mmol) 溶液に、Na(OAc)₃ BH (115 mg, 0.542 mmol) を加えた。2時間後、溶液を飽和Na₂CO₃ 溶液とDCMとの間に分配した。水相をDCMで数回逆抽出し、合した有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM (1% MeOH))中の0.5-2% MeOH)により精製して標記化合物 (100 mg, 52%) を淡黄色泡として得た: LCMS (ES) m/e 538 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24-4.65 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H)。 10

【0272】

物質は、MeOH中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の4M HClで処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0273】

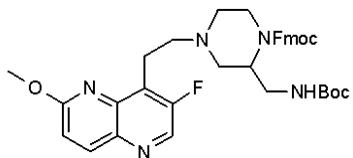
実施例28

6-[(8-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピラジノ [1,2-a] ピラジン-2-イル)メチル]-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン-3 (4H)-オ

ンの調製

a) 9H-フルオレン-9-イルメチル 2-[({ [(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-1-ピペラジンカルボキシレート

【化78】

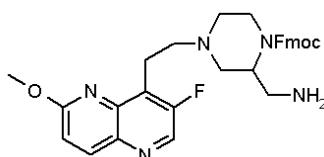


0でDCM (11 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル [(4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-ピペラジニル)メチル]カルバメート (460 mg, 1.10 mmol) [実施例13により調製] 溶液に、Et₃N (306 μL, 2.2 mmol)、続けて 9-クロロロギ酸フルオレニルメチル (312 mg, 1.2 mmol) を少しづつ加えた。1時間後、反応物をH₂OとDCMとの間に分配した。その層を分離し、水相をDCMで数回逆抽出した。合した有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中1% MeOH)を介して精製し、標記化合物 (580 mg, 82%) を黄色泡として得た: LCMS (ES) m/e 642 (M+H)⁺。 30

【0274】

b) 9H-フルオレン-9-イルメチル 2-(アミノメチル)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-1-ピペラジンカルボキシレート

【化79】



25のMeOH (9 mL) 中の Boc-アミン (580 mg, 0.905 mmol)

10

20

30

40

50

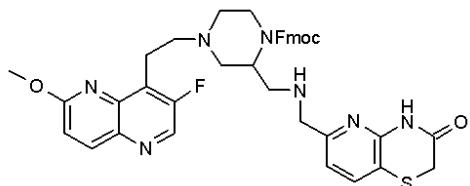
溶液に、ジオキサン中の H C l 溶液 (1 . 5 m L 、 6 . 3 3 m m o l 、 ジオキサン中の 4 M H C l) を滴加した。 1 2 時間後、溶液を濃縮し、残渣を D C M 中の塩に過剰量の E t ₃ N を加えることにより中和した。 溶液を濃縮し、シリカパッド (D C M (1 % N H ₄ O H) 中の 5 % M e O H) に通じて精製し、標記化合物 (4 8 0 m g 、 定量) を透明な油状物として得た : LCMS (E S) m / e 542 (M + H) ⁺ 。

【 0 2 7 5 】

c) 9 H - フルオレン - 9 - イルメチル 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ({ [(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 } メチル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート

10

〔化 8 0 〕



D C M - E t O H (8 m L 、 1 5 : 1) 中の 9 H - フルオレン - 9 - イルメチル 2 - (アミノメチル) - 4 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 1 - ピペラジンカルボキシレート (4 2 5 m g 、 0 . 7 8 6 m m o l) および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボアルデヒド (1 5 3 m g 、 0 . 7 8 6 m m o l) 溶液に、 N a (O A c)₃ B H (2 5 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l) を加えた。 2 時間後、 溶液を飽和 N a₂ C O₃ 溶液と D C M との間に分配した。 水相を D C M で数回逆抽出し、 合した有機画分を乾燥させ (N a₂ S O₄) 、 濃縮し、 カラムクロマトグラフィー (シリカ、 D C M (1 % N H₄ O H) 中 1 % M e O H) により精製し、 標記化合物 (4 9 0 m g 、 7 5 %) を淡黄色泡沫として得た : LCMS (E S) m / e 7 2 0 (M + H)⁺。

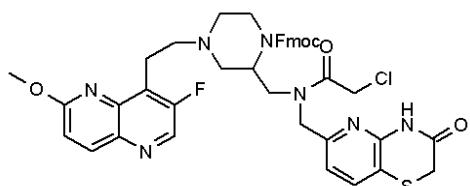
20

【 0 2 7 6 】

d) 9H-フルオレン-9-イルメチル 2-({ (クロロアセチル) [(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4]チアジン-6-イル)メチル]アミノ}メチル) -4- { 2- [3-フルオロ-6-(メチルオキシ) -1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル} -1- ピペラジンカルボキシレート

30

【化 8.1】



0 の THF (7 mL) 中のアミン (490 mg, 0.682 mmol) 溶液に、Et₃N (190 μL, 1.36 mmol) を加え、続いてクロロ塩化アセチル (65 μL, 0.818 mmol) を滴加した。2 時間後、溶液を H₂O - DCM 間に分配した。水相を DCM で数回逆抽出し、合した有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 1% MeOH) により精製し、標記化合物 (500 mg, 92%) を黄色泡沫として得た : LCMS (ES) m/e 796 (M+H)⁺。

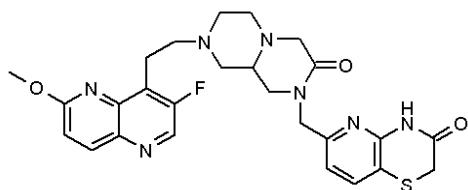
40

〔 0 2 7 7 〕

e) 6 - [(8 - { 2 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 3 - オキソオクタヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン

50

【化 8 2】



0 の T H F (1 mL) 中の F m o c - アミン (90 mg, 0.113 mmol) 溶液に、T B A F 溶液 (136 μ L, 0.136 mmol, T H F 中 1 M) を滴加した。12 時間かけて 25¹⁰ まで温めた後、さらに T B A F (57 μ L, 57 μ mol) をこの温度で加え、その溶液をさらに 6 時間攪拌した。得られた混合物を H₂O - D C M 間に分配し、水相を D C M で数回逆抽出した。合した有機画分を乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、D C M (1% N H₄ O H) 中 1% M e O H) により精製し、標記化合物 (15 mg, 25%) を白色泡沫として得た : LCMS (ES) m/e 538 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (ABカルテット, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.47 - 3.53 (m, 2H), 3.32 - 3.36 (m, 3H (CD₃ODシグナルのため不明確)), 3.11 - 3.17 (m, 2H), 2.92 - 3.03 (m, 2H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 2.02 - 2.11 (m, 1H)。

【0278】

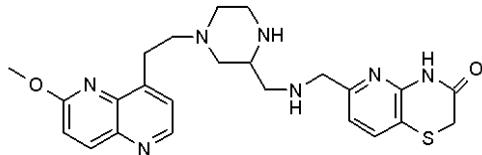
物質は、M e O H 中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M H C l で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0279】

実施例 2 9

6 - ({ [(4 - { 2 - [6 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - ピペラジニル) メチル] アミノ } メチル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

【化 8 3】



8 - エテニル - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジン (365 mg, 1.96 mmol) を 8 - エテニル - 7 - フルオロ - 2 - (メチルオキシ) - 1 , 5 - ナフチリジンの代わりに用いることを除き、実施例 13 に従って、標記化合物 (105 mg, 35%) を黄色泡沫として調製した : LCMS (ES) m/e 480 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.43 - 3.48 (m, 2H), 3.00 - 3.08 (m, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 4H), 2.61 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 1.95 - 1.99 (m, 1H)。

【0280】

物質は、M e O H 中の溶液として、ジオキサン中の過剰量の 4 M H C l で処理し、蒸発乾固させて標記化合物の二塩酸塩を得た。

【0281】

実施例 3 0

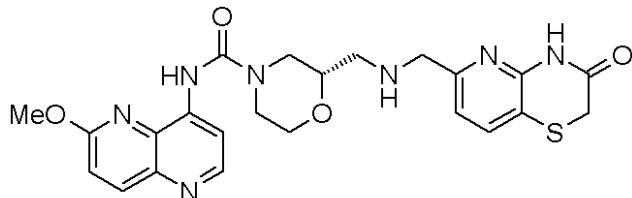
10

20

30

40

【化84】

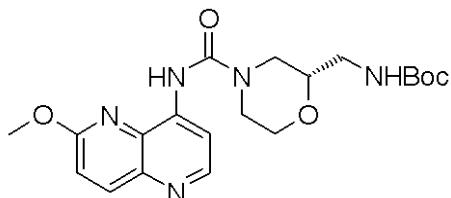


(2S)-N-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]-2-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)アミノ}メチル)-4-モルホリンカルボキサミドの調製

10

a) 1,1-ジメチルエチル{[(2S)-4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)カルボニル]-2-モルホリニル]メチル}カルバメート

【化85】



20

室温の CHCl_3 (10 mL) 中の 6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-アミン (0.35 g, 2.0 mmol) 溶液に、D MAP (0.24 g, 2.0 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (0.42 g, 2.6 mmol) を加えた。5 時間後、反応内容物を減圧にて濃縮して固体にした。残渣を DMF (5 mL) 中に溶かし、1,1-ジメチルエチル[(2R)-2-モルホリニルメチル]カルバメート (0.47 g, 2.2 mmol) を加えた。100 度 3 時間後、反応溶液を濃縮し、シリカ ($\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$ 、9:1) で精製し、標記化合物 (68%、0.57 g) をオフホワイト固体として得た: LC-MS (EI) m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0282】

30

b) (2S)-N-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]-2-((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}メチル)-4-モルホリンカルボキサミド

MeOH (5 mL) 中の 1,1-ジメチルエチル{[(2S)-4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)アミノ)カルボニル]-2-モルホリニル]メチル}カルバメート (0.40 g, 0.95 mmol) 溶液に、 HCl (10 mL、ジオキサン (dioxane) 中 4 M) を加えた。室温で 5 時間後、懸濁液を減圧下にて濃縮した。 EtOH (10 mL) および CHCl_3 (40 mL) 中の残った残渣に、(i-Pr)₂NET (0.66 mL) と 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボアルデヒド (0.20 g, 1.05 mmol) を加えた。12 時間攪拌した後、 NaBH_4 (40 mg, 1.05 mmol) をこの反応溶液に加え、攪拌をさらに 2 時間続けた。シリカゲルを反応溶液に加え、内容物を減圧下で濃縮した。固体内容物をシリカゲルカラムに注ぎ、生成物を [MeOH (5% $\text{H}_4\text{O}\text{H}$) / CHCl_3 、1:9] で溶出して標記化合物 (70%) をオフホワイト固体として得た: LC-MS (EI) m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H NMR (CD_3OD , 400 Hz) 8.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 2.94 (m, 2H)。

40

【表 1 - 1】

実施例	構造式	化学式
1		6- { [(1- {2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -3-ピペリジニル) メチル] アミノ} メチル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) -オン
2		N- [(1- {2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -3-ピペリジニル) メチル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-スルホンアミド
3		N- [(1- {2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -3-ピペリジニル) 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-カルボキサミド
4		6- { [(4- {2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) -オン
5		N- [(4- {2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) 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-カルボキサミド

10

20

【表1-2】

6		N- [(4- { 2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) メチル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-スルホンアミド
7		6- ({ [((2R) -4- { 2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) -オン
8		6- ({ [((2S) -4- { 2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) -オン
9		6- ({ [((2S) -4- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) -オン
10		6- ({ [((2R) -4- { (2R) -2-ヒドロキシ-2- [6- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} -2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) -オン

【表1-3】

1 1		6-((2S)-4-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル)-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン
1 2		N-メチル-4-((2-[(6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-N-[(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]-2-モルホリンカルボキサミド
1 3		6-((4-((2-[(3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-ビペラジニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン
1 4		6-((7-{2-[(3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ビラジン-2(3H)-イル)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン
1 5		6-((2S)-4-((2-[(3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-モルホリニル)メチル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

10

20

【表1-4】

1 6		6-(メチルオキシ)-4-{2-[[(2S)-2-{[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル]アミノ}メチル]-4-モルホリニル]エチル}-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル
1 7		6-(メチルオキシ)-4-{2-[[(2S)-2-{[(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}メチル]-4-モルホリニル]エチル}-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル
1 8		6-([(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-4-キノリニル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン
1 9		6-([(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-4-キノリニル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
2 0		8-フルオロ-6-([(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オ

10

20

30

40

【表1-5】

2 1		7-クロロ-6-([(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オ
2 2		[(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]([1,3]オキサチオロ[5,4-c]ピリジン-6-イルメチル)アミン
2 3		7-([(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボニトリル
2 4		5-([(2S)-4-{2-[3-フルオロ-6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-モルホリニル)メチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボニトリル

【表1-6】

25 D ₁		6- ({ [((2S) - 4- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 2-ヒドロキシエチル} - 2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン
25 D ₂		6- ({ [((2S) - 4- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 2-ヒドロキシエチル} - 2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン
26 D ₁		6- ({ [((2R) - 4- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 2-ヒドロキシエチル} - 2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン
26 D ₂		6- ({ [((2R) - 4- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 2-ヒドロキシエチル} - 2-モルホリニル) メチル] アミノ} メチル) - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン

10

20

30

40

【表1-7】

27		6- [(8- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} - 4-オキソオクタヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) メチル] - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン
28		6- [(8- { 2- [3-フルオロ-6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} - 3-オキソオクタヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) メチル] - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン
29		6- ({ [(4- { 2- [6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] エチル} - 2-ピペラジニル) メチル] アミノ} メチル) - 2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3 (4H) - オン
30		(2S) - N- [6- (メチルオキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 2- ({ [(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} メチル) - 4-モルホリソカルボキサミド

【0283】

実施例31

抗菌活性アッセイ：

細胞全体の抗菌活性は、臨床検査標準協議会（N C C L S）が推奨する手順、ドキュメ

50

ントM7-A6、「Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」を用いた液体（プロス）微小希釈法により決定された。化合物は、0.016 mg / mL から 16 mg / mL の範囲の 2 倍希釈系列にて試験された。

【0284】

化合物は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*) およびエンテロコッカス・ファエシウム菌 (*Enterococcus faecium*) を含むグラム陽性生物のパネルに対して評価した。

【0285】

加えて、化合物は、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、マラキセラ・カタラリス菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、プロテウス・ミラビリス菌 (*Proteus mirabilis*)、レジオネラ・ニューモフィラ菌 (*Legionella pneumophila*)、エンテロバクター・クロアカ菌 (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*) およびステロトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) を含むグラム陰性株のパネルに対して評価した。

【0286】

最小発育阻止濃度 (MIC) は、目に見える成長を阻害する化合物の最小濃度として決定された。ミラー読み取り装置を、MIC 評価項目を決定するのを補助するために用いた。

【0287】

当業者であれば、潜在的なリード化合物であるのは 20 mg / mL 以下の MIC を有するいずれかの化合物であると考えるであろう。例えば、列記された実施例 (1 ~ 30) に記載の各化合物は、本出願により同定されるように、上記の生物の少なくとも 1 つに対して MIC 20 mg / mL を有した。

【0288】

実施例 32

ラット感染モデル

本発明の特定の化合物は、ラット感染モデルについて試験された。特定の病原 - に感染していない雄のスプラグ - ダウリー (Sprague - Dawley) CD ラットを全ての細菌株について用いた。各治療群は、5 匹の動物から構成される。感染は、インフルエンザ菌 H128 の細菌懸濁液 100 mL および肺炎連鎖球菌 1629 の細菌懸濁液 50 mL を非外科的挿管を介して気管支内点滴注入することによって行った。化合物は全て、感染後 1、7、24 および 31 時間で強制経口投与により投与された。各実験には、付加的な動物の群が含まれ、未処理感染対照として提供された。治療が終了した後、約 17 時間でその動物を屠殺し、肺を摘出し、標準方法に従って生存細菌数を数えた。検出の下限は、1.710 g 10 CFU / 肺であった。

【0289】

生体内での活性は、25 ~ 100 mg / Kg の範囲の用量を経口投与することにより肺炎連鎖球菌 1629 感染ラットにて、および幾つかの化合物については 25 ~ 100 mg / Kg の範囲の用量を経口投与することによりインフルエンザ菌 H128 感染ラットの感染モデルにて観察された。特定の式 (I) で示される化合物は、肺炎連鎖球菌 1629 と未処理対照とを比較して、肺における生存数が 2 ログ倍以上低かった。特定の式 (I) で示される化合物は、インフルエンザ菌 H128 と未処理感染対照とを比較して、肺における生存数は 4 ログ倍以上低かった。本発明の化合物は、1 日 2 回の 50 mg / Kg の投薬を 2 日行ってもラットで毒性が観察されなかったというその低い毒性ゆえに特に興味深い。

【0290】

本発明は、これまでの本明細書中で例示された実施形態に制限されないこと、ならびに本権利が例示の実施例および添付の特許請求の範囲内にある全ての改変に及ぶことは理解

10

20

30

40

50

されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/24221									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 471/04, 471/14, 487/04, 487/14; A61K 31/4375, 31/542, 31/5415, 31/541 US CL : 544/48, 49, 105, 127; 546/122; 514/224.2, 228.5, 230.5, 231.5, 300 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) U.S. : 544/48, 49, 105, 127; 546/122; 514/224.2, 228.5, 230.5, 231.5, 300											
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 practicable, search terms used) EAST and STN CAS online											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2002056882 A1 (DAVIES et al.) 25 June 2002 (25.07.2002), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-36</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2002024684 A1 (DAVIES et al.) 28 March 2002 (03.28.2002), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-36</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2002056882 A1 (DAVIES et al.) 25 June 2002 (25.07.2002), see entire document.	1-36	X	WO 2002024684 A1 (DAVIES et al.) 28 March 2002 (03.28.2002), see entire document.	1-36
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 2002056882 A1 (DAVIES et al.) 25 June 2002 (25.07.2002), see entire document.	1-36									
X	WO 2002024684 A1 (DAVIES et al.) 28 March 2002 (03.28.2002), see entire document.	1-36									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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											
Date of the actual completion of the international search 25 November 2005 (25.11.2005)		Date of mailing of the international search report 27 DEC. 2005									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Kahsay Habte, Ph. D. Telephone No. 571-202-0667									

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
	A 6 1 K 31/4375	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74) 代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72) 発明者 ウィリアム・ヘンリー・ミラー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19426、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 12
50 番

(72) 発明者 ミーガン・ビー・ラウズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19426、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 12
50 番

(72) 発明者 マーク・アンドリュー・シーフェルド

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19426、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 12
50 番

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK06 LL01 PP07

PP13 PP16 PP17 QQ04

4C072 MM08 MM10 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 CB22 CB29 MA01 MA04 NA14

ZB35