

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7412004号
(P7412004)

(45)発行日 令和6年1月12日(2024.1.12)

(24)登録日 令和5年12月28日(2023.12.28)

(51)国際特許分類

C 07 D 307/54 (2006.01)	F I	C 07 D 307/54	C S P
C 07 D 207/337 (2006.01)		C 07 D 207/337	
C 07 D 231/12 (2006.01)		C 07 D 231/12	B
C 07 D 333/24 (2006.01)		C 07 D 231/12	E
C 07 D 401/04 (2006.01)		C 07 D 333/24	

請求項の数 10 (全108頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-543112(P2020-543112)
 (86)(22)出願日 平成31年2月11日(2019.2.11)
 (65)公表番号 特表2021-513543(P2021-513543
 A)
 (43)公表日 令和3年5月27日(2021.5.27)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2019/074771
 (87)国際公開番号 WO2019/154412
 (87)国際公開日 令和1年8月15日(2019.8.15)
 審査請求日 令和3年10月22日(2021.10.22)
 (31)優先権主張番号 201810138645.X
 (32)優先日 平成30年2月10日(2018.2.10)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 中国(CN)
 (31)優先権主張番号 201810320980.1
 (32)優先日 平成30年4月11日(2018.4.11)
 最終頁に続く

(73)特許権者 513037535
 山東亨利醫藥科技有限責任公司
 中国山東省濟南市高新区港興三路 ノー
 スセクション濟南ファルマバレー 2号
 棟401号室、2501001
 (74)代理人 100080791
 弁理士 高島一
 (74)代理人 100136629
 弁理士 鎌田光宜
 (74)代理人 100125070
 弁理士 土井京子
 (74)代理人 100121212
 弁理士 田村弥栄子
 (74)代理人 100174296
 弁理士 當麻博文

最終頁に続く

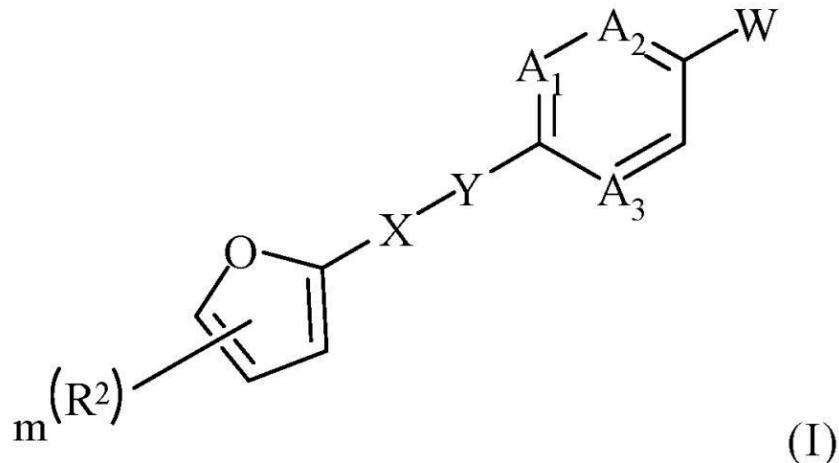
(54)【発明の名称】 抗菌剤化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

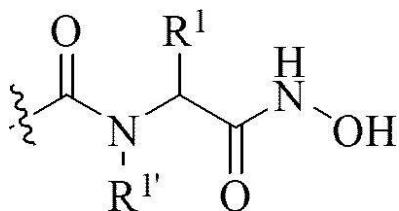
一般式(I)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体：

【化1】



その内、

Wは
【化2】



であり、

R¹は、-(CH₂)₀₋₄C(R^{1a},R^{1b})(CH₂)₀₋₄OR³及び-(CH₂)₀₋₄C(R^{1a},R^{1b})(CH₂)₀₋₄S(O)O₂R⁶から選択され、

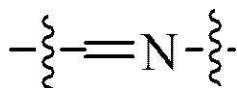
但し、R^{1a}、R^{1b}、R³及びR⁶は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル基及びOHから選択され、

R¹は、水素及びC₁₋₆アルキル基から選択され、

A₁、A₂、A₃は、それぞれ独立して、CH及びNから選択され、

X、Yは、それぞれ独立して、ベンゼン環基、-(C=C)-、-(C—C)-及び

【化3】



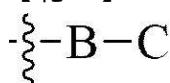
10

20

から選択され、

R²は、

【化4】



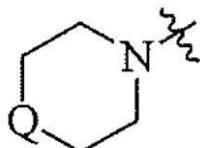
であり、

Bは、-(C₁₋₈アルキル基)-であり、但し、前記-(C₁₋₈アルキル基)-における0~2個炭素原子がO又はNR⁸で取り替えられ、

Cは、-OR⁹、-NR⁹R⁹及び

30

【化5】



から選択され、Qは、NR^c及びOから選択され、

R⁸、R⁹及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子及びC₁₋₆アルキル基から選択され、

R^cは、水素原子及びC₁₋₈アルキル基から選択され、

40

mは、1、2又は3である。

【請求項2】

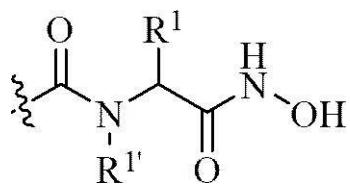
請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体：

その内、

Wは

50

【化6】



であり、

R^1 は、 $-\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{1b})\text{OR}^3$ であり、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基及びヒドロキシル基から選択され、

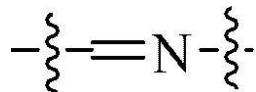
10

R^1 は、水素及び C_{1-4} アルキル基から選択され、

A_1 、 A_2 、 A_3 は、それぞれ独立して、 CH 及び N から選択され、

X 、 Y は、それぞれ独立して、ベンゼン環基、 $-(\text{C}=\text{C})-$ 、 $-(\text{C}-\text{C})-$ 及び

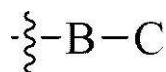
【化7】



から選択され、

R^2 は

【化8】



20

であり、

B は、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル基})-$ であり、

C は、 $-\text{OR}^9$ 及び $-\text{NR}^9\text{R}^9$ から選択され、

R^9 、 R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選択され、

m は、1又は2である。

【請求項3】

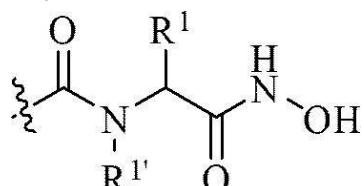
30

請求項1又は請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体：

その内、

W は

【化9】



40

であり、

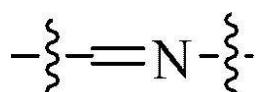
R^1 は、 $-\text{C}(\text{H}, \text{CH}_3)\text{OH}$ であり、

$\text{R}^{1'}$ は、水素、メチル基、エチル基から選択され、

A_1 、 A_2 、 A_3 は、それぞれ独立して、 CH 及び N から選択され、

X 、 Y は、それぞれ独立して、ベンゼン環基、 $-(\text{C}=\text{C})-$ 、 $-(\text{C}-\text{C})-$ 及び

【化10】



50

から選択され、

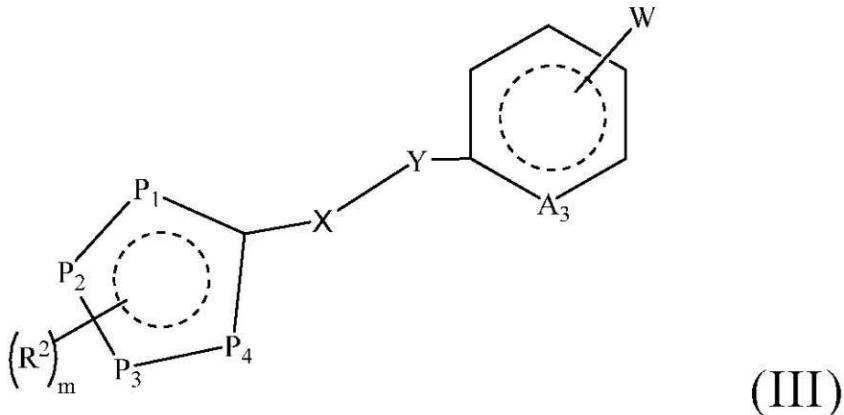
R^2 は $-CH_2OH$ であり、

m は、1である。

【請求項4】

一般式(III)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体：

【化11】



その内、

W は $-(C_{0-8}\text{アルキル基})-C(O)-N(R^{1'})-(R^1$ で置換されても良い $C_{1-8}\text{アルキル基})-C(O)-N(H)-OH$ であり、

R^1 は、それぞれ独立して、 OH で置換されても良い $C_{1-8}\text{アルキル基}$ 及び $-(C_{0-8}\text{アルキル基})S(O)_{1-2}R^3$ から選択され、但し、 R^3 は、水素原子及び置換基で置換されても良い $C_{1-8}\text{アルキル基}$ から選択され、

$R^{1'}$ は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基及びt-ブチル基から選択され、又は $R^{1'}$ は W の定義中の $C_{0-8}\text{アルキル基}$ における炭素原子に結合して、 N 、 $C(O)$ と一緒に、6員不飽和複素環基を形成してもよく、 W は、 Y に対してパラ位にあり、

A_3 は、 CR^aR^a 及び NR^c から選択され、

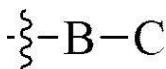
X 、 Y は、それぞれ独立して、置換基で置換されても良いベンゼン環基、 $-(C=C)-$ 、 $-(C-C)-$ 、 $=N-$ 、 $-C(O)-NR^c$ から選択され、但し、 X 及び Y は共に置換基で置換されても良いベンゼン環基ではなく、

一般式(III)中の5員環部分は、フラン環基、ピロール環基、ピラゾール環基、トリアゾール環基及びチオフェン環基から選択され、

m は、1、2又は3であり、

R^2 は出現する度に、それぞれ独立して、

【化12】



であり、

B は出現する度に、独立して、単結合、又は、それぞれ独立して、少なくとも一つ炭素原子が O 及び NR^c から選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよい $C_{1-8}\text{アルキル基}$ から選択され、

C は出現する度に、独立して、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 及び

10

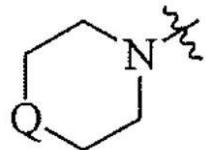
20

30

40

50

【化13】



から選択され、Qは、NR^c及びOから選択され、

R^aは存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子及びC₁₋₈アルキル基から選択され、

R^cは存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子及びC₁₋₈アルキル基から選択され、

前記「置換基で置換されても良い」において置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシル基及びC₁₋₈アルキル基から選択され、

五員環状基及び六員環状基において、

【化14】



は環状基に存在しても良い二重結合であり、

条件として、R¹は置換基で置換されたC₁₋₈アルキル基、且つ置換基にヒドロキシル基が存在する際、前記C₁₋₈アルキル基において、各炭素原子には水素原子を少なくとも一つ結合し、

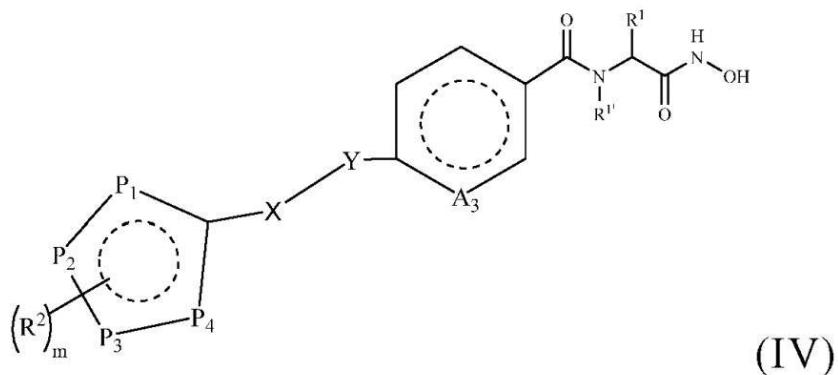
R¹は置換基で置換されたC₁₋₈アルキル基、且つ置換基にアミノ基、C₁₋₈アルキル基アミノ基又は(C₁₋₈アルキル基)₂アミノ基が存在する際、X及びYの少なくとも一つは、置換基で置換されても良いベンゼン環基であり、

五員環状基にはN原子が一つ存在する場合、五員環状基はN原子以外の原子を通じてXに結合する。

【請求項5】

一般式(IV)で表される請求項4に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体であり、

【化15】



その内、各基は、請求項4の記載と同じ意味である。

【請求項6】

一般式(V)で表される請求項4に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体であり、

10

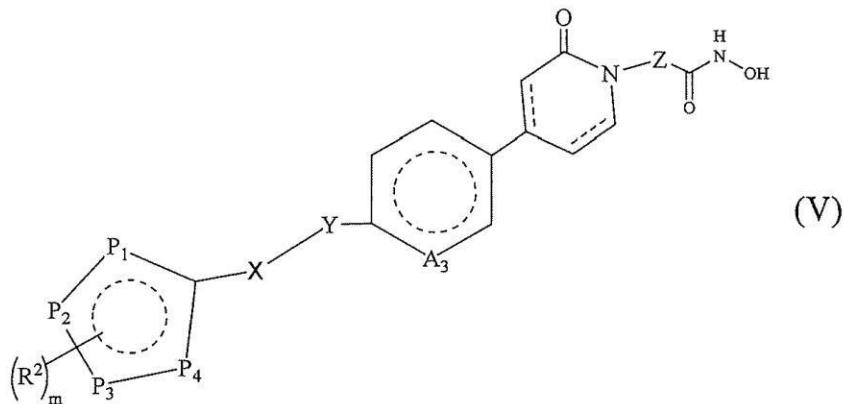
20

30

40

50

【化16】



その内、各基は、請求項4の記載と同じ意味であり、Zは、R¹で置換されても良いC₁₋₈アルキル基であり、

【化17】

は、一重結合又は二重結合である。

【請求項7】

下記の化合物から選択される化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体であり、

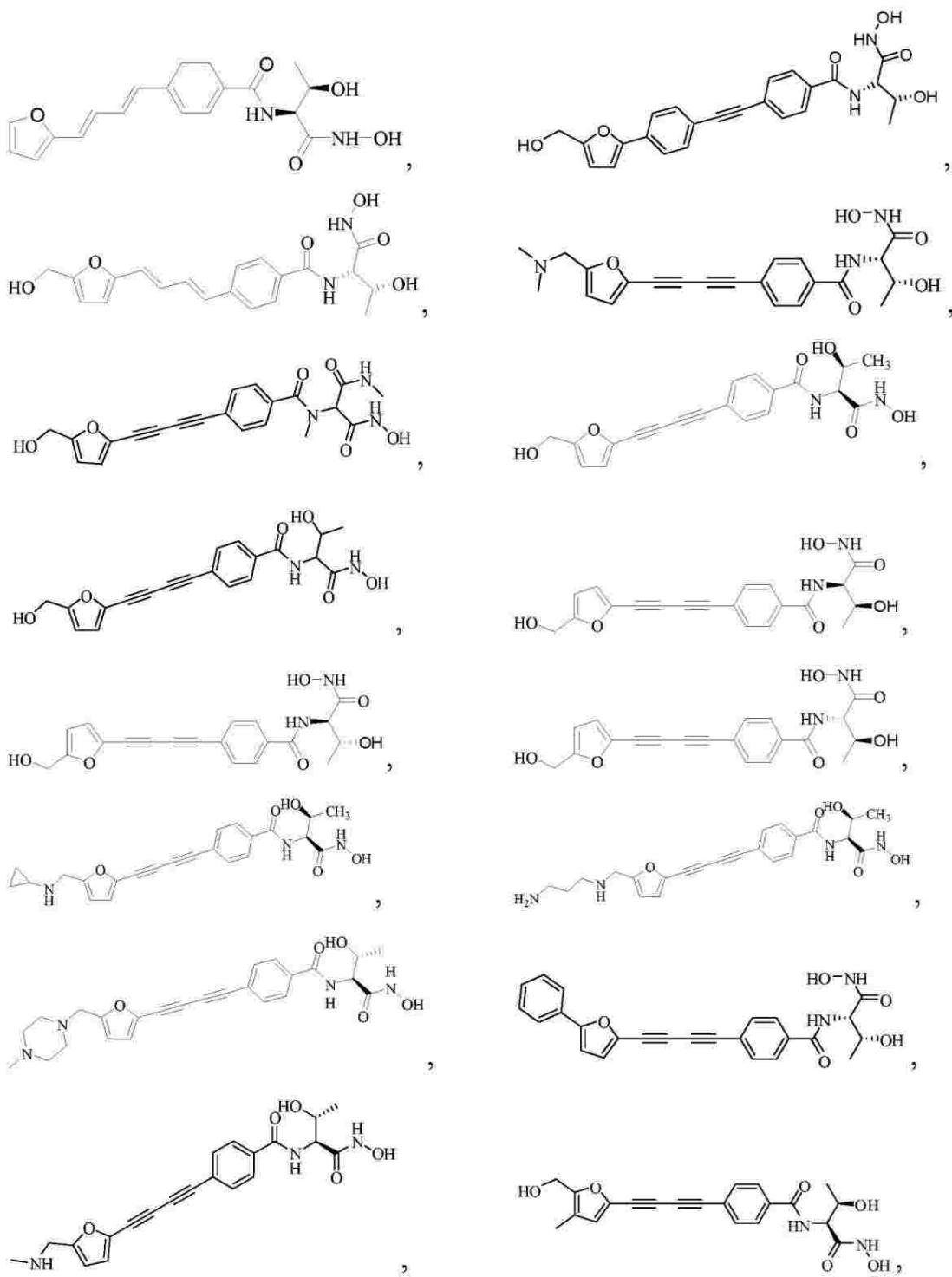
20

30

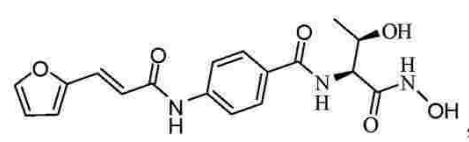
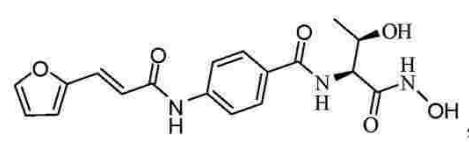
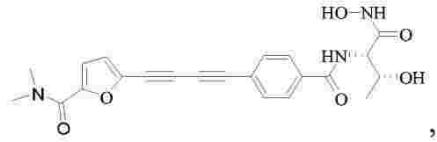
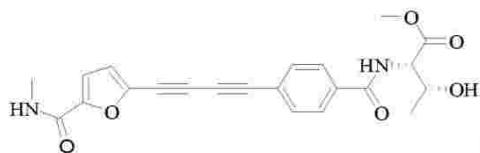
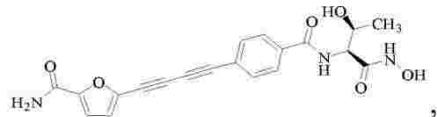
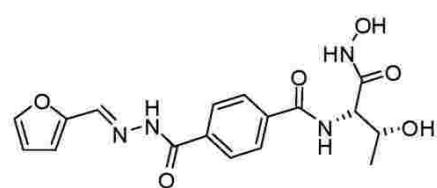
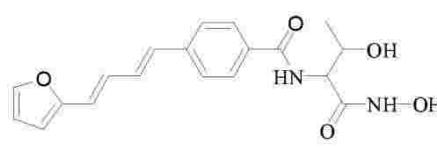
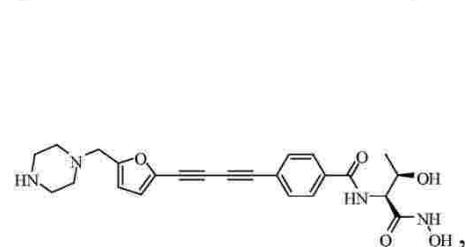
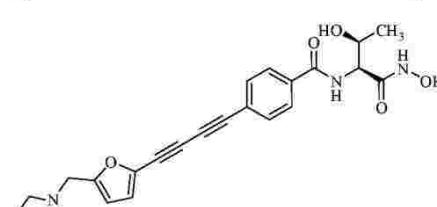
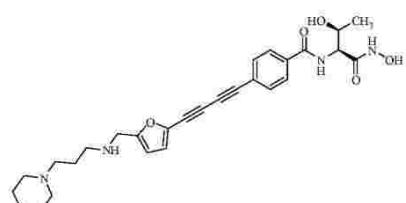
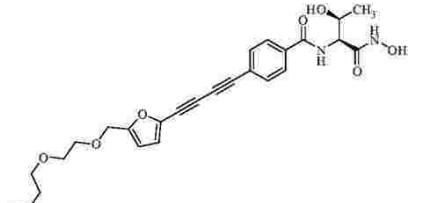
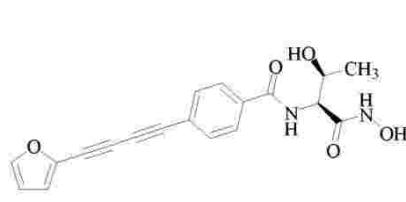
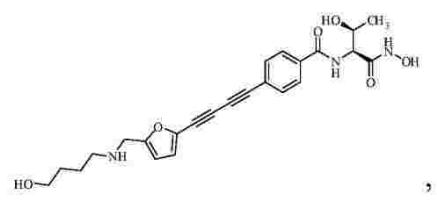
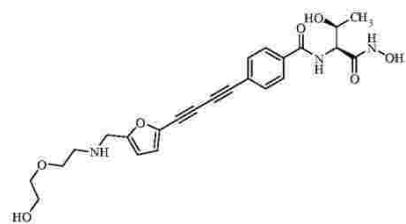
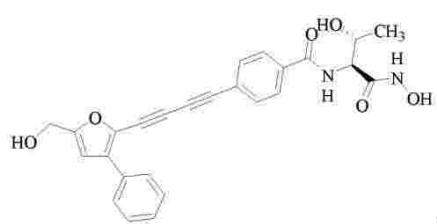
40

50

【化 18】



【化 19】



10

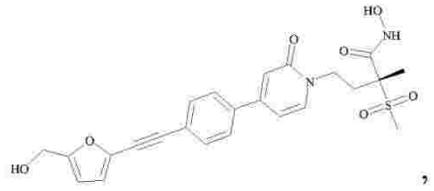
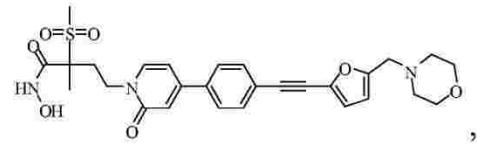
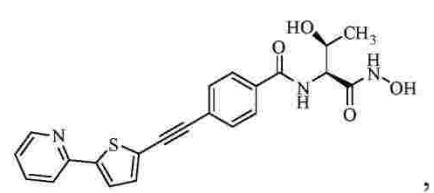
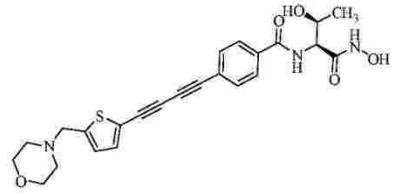
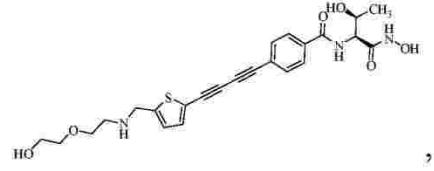
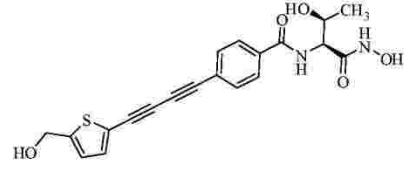
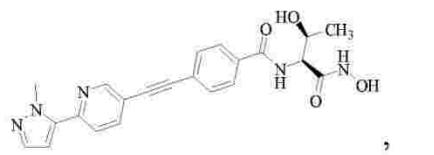
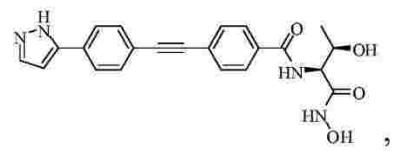
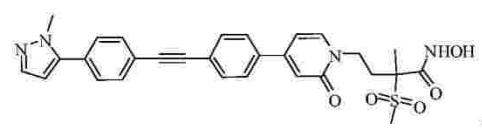
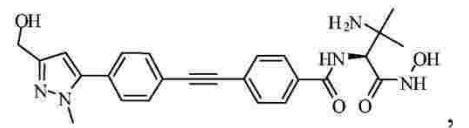
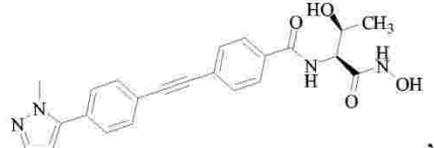
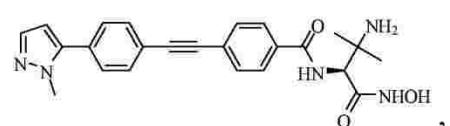
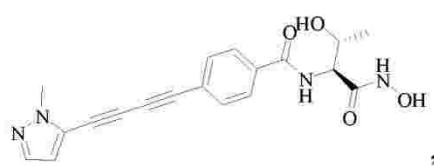
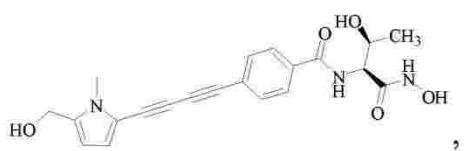
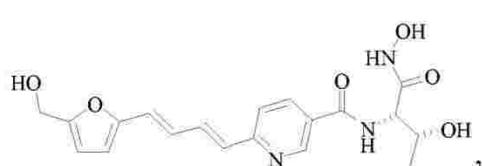
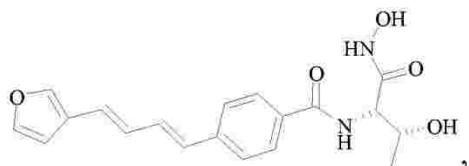
20

30

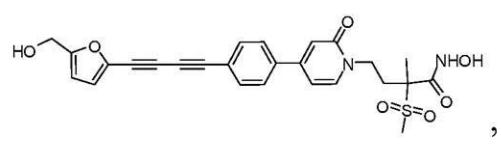
40

50

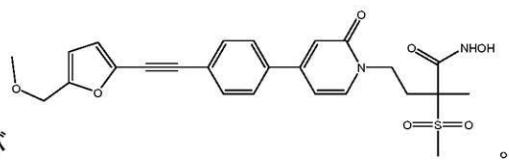
【化 2 0】



【化 2 1】



及び



【請求項 8】

請求項1-7の何れかに記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又は

10

20

30

40

50

その重水素化化合物、又はその立体異性体を含む医薬品組成物。

【請求項 9】

請求項1-7の何れかに記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体、請求項8に記載の組成物の、感染症を治療及び/又は予防するための医薬品の製造における使用。

【請求項 10】

請求項1-7の何れかに記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体、請求項8に記載の組成物の、グラム陰性細菌より引き起こされた感染症を治療及び/又は予防するための医薬品の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、医薬品の技術分野に属し、抗生剤としての化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体、これらの化合物の調製、及びこれらの化合物を含む医薬品組成物に関する。また、本発明は、化合物の感染症の治療及び/又は予防への使用、特に化合物のグラム陰性菌により引き起こされた感染症の治療及び/又は予防への使用に関する。

【背景技術】

【0002】

20

背景技術

近年、高効且つ広域な抗菌薬が広く使用されているため、細菌への選択性に大きな圧迫が発生し、一般的なグラム陰性桿菌の薬剤耐性と薬剤耐性株が増加し続けてきた。超広域な -ラクタマーゼ(extented-spectrum -lactamases,ESBL)の腸内細菌科細菌、及びすべての -ラクタム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬に耐性のある多薬剤耐性緑膿菌とアシネットバクターは、臨床的にも出現した。

【0003】

リピドA(Lipid A)は、グラム陰性菌(緑膿菌やアシネットバクターバウマンニなど)の外膜リポ多糖(LPS)の膜結合領域で、細菌を外的要因(抗生素など)から保護するための重要な役割を果たし、また、腸管粘膜バリアを通過して血液に入り、致命的な敗血症性ショックを引き起こす可能性がある強力なエンドトキシンでもあり、グラム陰性菌感染の重要な誘発要因である。したがって、リピドAの生合成を阻害することにより、グラム陰性菌に起因する疾患を抑制することができる一般に考えられている。UDP-3-O-(R-ヒドロキシテトラデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ(LpxC)は、グラム陰性菌の脂質Aの生合成の第2ステップを触媒するための亜鉛金属系酵素であり、グラム陰性菌の生存に必要な酵素である。したがって、LpxCを阻害することにより、細菌の増殖を抑制することができ、グラム陰性菌が原因となる疾患に対して効果を発揮する。

30

【0004】

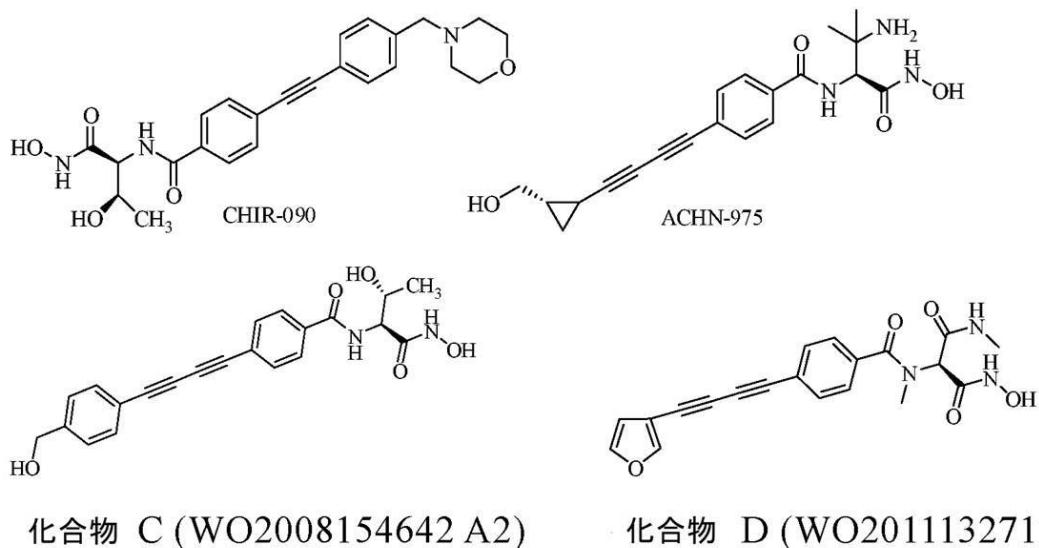
特許公開WO2004062601A2などは、CHIR-090などの一連のLpxC阻害剤を開示しており、WO2008154642A2は、ACHN-975などの多数のLpxC阻害剤も開示している。また、特許WO2011132712A1などはまた、一連のLpxC阻害剤を開示しており、一部のLpxC阻害剤は以下の構造を有する：

40

【0005】

50

【化1】



化合物 C (WO2008154642 A2)

化合物 D (WO2011132712 A1)

10

【0006】

従来技術におけるこれらの化合物は、細菌、特にグラム陰性菌に対して特定の抗菌活性を示すが、抗菌活性には依然として改善の余地がある。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

本発明人は、上記課題に鑑みて、鋭意研究を重ねた結果、新規な抗菌化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体(以下、本発明の化合物ともいう)を開発した。これらの本発明の化合物はUDP-3-O-(R-ヒドロキシテトラデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ(LpxC)の阻害剤である化合物である。本発明の化合物は、優れた抗菌活性を示し、特にグラム細菌に対して優れた抗菌活性を示す。

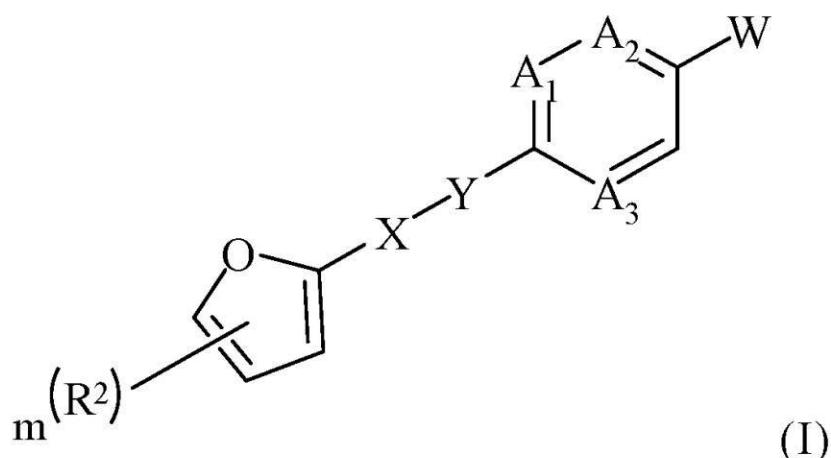
30

【0008】

具体的には、本発明は、一般式(I)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供する。

【0009】

【化2】



【0010】

40

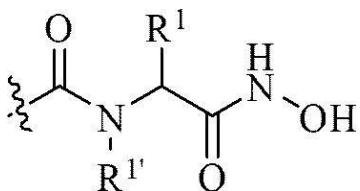
50

その内、

Wは

【0 0 1 1】

【化3】



【0 0 1 2】

であり、

R¹は、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a},R^{1b})(CH_2)_{0-4}OR^3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a},R^{1b})NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a},R^{1b})(CH_2)_{0-4}S(O)_{0-2}R^6$ 及び $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a},R^{1b})(CH_2)_{0-4}SC(O)R^7$ から選択され、

但し、R¹a、R¹b、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル基及びOHから選択され、

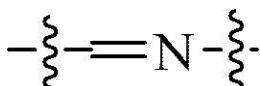
R¹¹は、水素及びC₁₋₆アルキル基から選択され、

A₁、A₂、A₃は、それぞれ独立して、CH及びヘテロ原子から選択され、

X、Yは、それぞれ独立して、ベンゼン環基、3-8員不飽和複素環基、アルケニル基、アルキニル基及び

【0 0 1 3】

【化4】



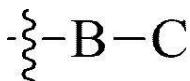
【0 0 1 4】

から選択され、

R²は、

【0 0 1 5】

【化5】



【0 0 1 6】

であり、

Bは、存在しないし、又は-C₁₋₈アルキル基-であり、但し、前記-C₁₋₈アルキル基-における0~2個炭素原子がO又はNR⁸で取り替えても良く、

Cは、C₁₋₆アルキル基、-OR⁹、-NR⁹R⁹、フェニル及び3-8員飽和及び/又は不飽和の複素環基から選択され、

R⁸、R⁹及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基及びC₃₋₆シクロアルキル基から選択され、

mは0、1、2又は3である。

【0 0 1 7】

本発明のある形態において、一般式(I)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、その内、

Wは

【0 0 1 8】

10

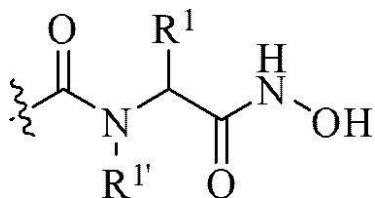
20

30

40

50

【化6】



【0019】

であり、

R^1 は、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{1b})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 及び $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{1b})\text{NR}^4\text{R}^5$ から選択され、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル基及び OH から選択され、

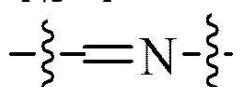
$\text{R}^{1'}$ は、水素及び C_{1-6} アルキル基から選択され、

A_1 、 A_2 、 A_3 は、それぞれ独立して、 CH 及びヘテロ原子から選択され、

X 、 Y は、それぞれ独立して、ベンゼン環基、5-8員不飽和複素環基、アルケニル基、アルキニル基及び

【0020】

【化7】



10

20

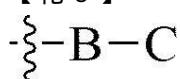
【0021】

から選択され、

R^2 は

【0022】

【化8】



【0023】

30

であり、

B は、存在しないし、又は $-(\text{C}_{1-8}\text{アルキル基})$ -であり、但し、前記 $-(\text{C}_{1-8}\text{アルキル基})$ -における0~2個炭素原子は O 又は NR^8 で取り替えててもよく、

C は、 C_{1-6} アルキル基、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^9'$ 、フェニル及び3-8員飽和及び/又は不飽和の複素環基から選択され、

R^8 、 R^9 及び R^9' は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{3-6} シクロアルキル基から選択され、

m は、0、1又は2である。

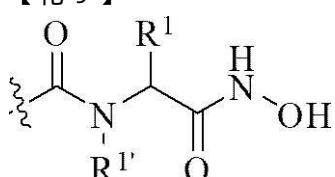
【0024】

本発明のある形態において、一般式(I)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、その内、

W は

【0025】

【化9】



40

50

【0026】

であり、

R^1 は、 $-C(R^{1a}, R^{1b})OR^3$ 及び $-C(O)NR^4R^5$ から選択され、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基及びヒドロキシル基から選択され、

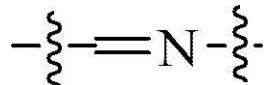
$R^{1'}$ は、水素及び C_{1-4} アルキル基から選択され、

A_1 、 A_2 、 A_3 は、それぞれ独立して、 CH 及び N から選択され、

X 、 Y は、それぞれ独立して、ベンゼン環基、5-6員不飽和複素環基、アルケニル基、アルキニル基及び

【0027】

【化10】



10

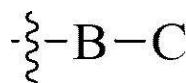
【0028】

から選択され、

R^2 は

【0029】

【化11】



20

【0030】

であり、

B は、存在しないし、又は $-(C_{1-4}\text{アルキル基})-$ であり、

C は、 $-OR^9$ 及び $-NR^9R^9$ から選択され、

R^9 、 R^9' は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基及びイソプロピル基から選択され、

m は、0、1又は2である。

【0031】

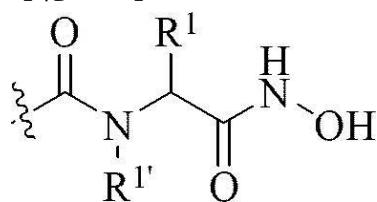
本発明のある形態において、一般式(I)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体、を提供し、その内、

30

W は

【0032】

【化12】



40

【0033】

であり、

R^1 は、 $-C(R^{1a}, R^{1b})OR^3$ 及び $-C(O)NR^4R^5$ から選択され、但し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基及びヒドロキシル基から選択され、

$R^{1'}$ は、水素及び C_{1-4} アルキル基から選択され、

A_1 、 A_2 、 A_3 は、それぞれ独立して、 CH 及び N から選択され、

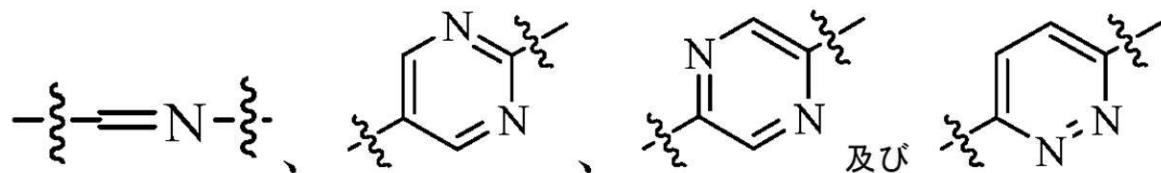
X 、 Y は、それぞれ独立して、ベンゼン環基、ピロール環基、イミダゾール環基、ピラゾール環基、1,2,3-トリアゾール環基、1,2,4-トリアゾール環基、テトラゾール環基、チオフェン環基、チアゾール環基、イソチアゾール環基、1,2,4-チアジアゾール環基、フラン

50

環基、オキサゾール環基、イソキサゾール環基、1,2,4-オキサジアゾール環基、ピリジン環基、アルケニル基、アルキニル基、

【0034】

【化13】



10

【0035】

から選択され、

R^2 は、 $(CH_2)_{1-4}OH$ であり、

m は、0、1又は2である。

【0036】

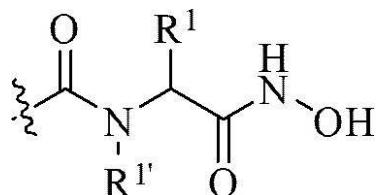
本発明のある形態において、一般式(I)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、その内、

Wは

【0037】

20

【化14】



【0038】

であり、

R^1 は、 $-C(H,CH_3)OH$ 及び $-C(O)NHCH_3$ から選択され、

30

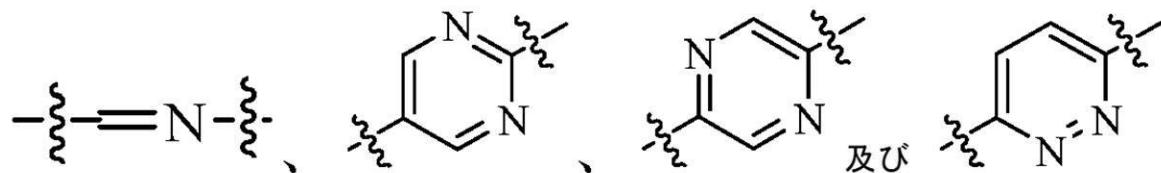
R^1' は、水素、メチル基及びエチル基から選択され、

A_1 、 A_2 、 A_3 は、それぞれ独立して、CH及びNから選択され、

X、Yは、それぞれ独立して、ベンゼン環基、ピロール環基、イミダゾール環基、ピラゾール環基、1,2,3-トリアゾール環基、1,2,4-トリアゾール環基、テトラゾール環基、フラン環基、オキサゾール環基、イソキサゾール環基、1,2,4-オキサジアゾール環基、ピリジン環基、アルケニル基、アルキニル基、

【0039】

【化15】



40

【0040】

から選択され、

R^2 は、 $-CH_2OH$ であり、

m は、0又は1である。

【0041】

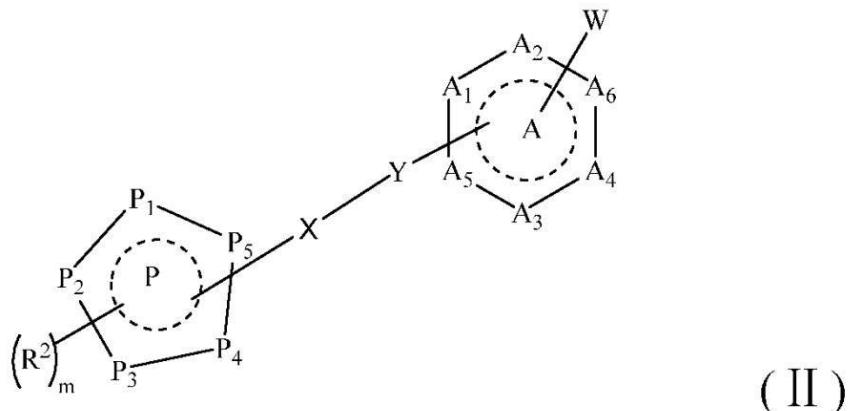
本発明のある形態において、一般式(II)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩

50

、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、

【0042】

【化16】



【0043】

その内、Wは-(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)-C(O)-N(R¹)-(R¹で置換されても良いC₁₋₈アルキル基)-C(O)-N(H)-OHであり、

R¹は、それぞれ独立して、置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、-(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)C(O)NR⁴R⁵、-(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)S(O)₁₋₂R³及び-(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)S(O)₁₋₂NR⁴R⁵から選択され、但し、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、置換基で置換されても良いC₂₋₈アルケニル基及び置換基で置換されても良いC₂₋₈アルキニル基から選択され、

R¹は、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、置換基で置換されても良いC₂₋₈アルケニル基及び置換基で置換されても良いC₂₋₈アルキニル基から選択され、又はR¹はWの定義中の置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基における炭素原子に結合して、N、C(O)と一緒に、5-6員複素環基を形成してもよく、

A₁、A₂、A₃、A₄、A₅及びA₆は、それぞれ独立して、CR^aR^a、NR^c、O及びSから選択され、

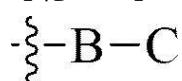
X、Yは、それぞれ独立して、単結合、置換基で置換されても良い5-14員ヘテロアリール基、置換基で置換されても良い6-14員アリール基、-(C=C)-、-(C-C)-、=N-、-C(O)-NR^c-から選択され、但し、XとYの少なくとも一つは単結合ではなく、

P₁、P₂、P₃、P₄及びP₅は、それぞれ独立して、CR^aR^a、NR^c、O及びSから選択され、mは0-4の整数であり、

R²は出現する度に、それぞれ独立して、

【0044】

【化17】



【0045】

であり、

Bは出現する度に、独立して、単結合、又は、それぞれ独立して、少なくとも一つ炭素原子がS、O及びNR^cから選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよい及び/又は置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、少なくとも一つ炭素原子がS、O及びNR^cから選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよい及び/又は置換基で置換されても良い

10

20

30

40

50

C_{2-8} アルケニル基及び少なくとも一つ炭素原子がS、O及び NR^c から選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよい及び/又は置換基で置換されても良い C_{2-8} アルキニル基から選択され、

Cは出現する度に、独立して、水素原子、シアノ基、メルカプト、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルコキシ基、- OR^c 、- NR^cR^c 、置換基で置換されても良い3-12員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-12員複素環基、置換基で置換されても良い5-14員ヘテロアリール基及び置換基で置換されても良い6-14員アリール基から選択され、

R^a は存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、メルカプト、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、- OR^c 、- NR^cR^c 、- $N(OH)R^c$ 、- $C(O)R^d$ 、- $C(O)OR^c$ 、- $C(O)NR^cR^c$ 、- $OC(O)NR^cR^c$ 、- $NR^cC(O)OR^c$ 、- $NR^cC(O)R^d$ 、- $S(O)_{1-2}NR^cR^c$ 、- $S(O)_{1-2}R^d$ 、- $NR^cS(O)_{1-2}R^d$ 、- $S(O)_{1-2}OR^c$ 、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基、-(置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基) OR^c 、-(置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基) NR^cR^c 、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルコキシ基、置換基で置換されても良い C_{2-8} アルケニル基、置換基で置換されても良い C_{2-8} アルキニル基、置換基で置換されても良い3-12員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-12員複素環基、置換基で置換されても良い6-14員アリール基及び置換基で置換されても良い5-14員ヘテロアリール基から選択され、

R^c は存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、- $C(O)R^d$ 、- $C(O)OR^b$ 、- $C(O)NR^bR^b$ 、- $S(O)_{1-2}NR^bR^b$ 、- $S(O)_{1-2}R^d$ 、- $S(O)_{1-2}OR^b$ 、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基、-(置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基) OR^b 、-(置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基) NR^bR^b 、置換基で置換されても良い C_{2-8} アルケニル基、置換基で置換されても良い C_{2-8} アルキニル基、置換基で置換されても良い3-12員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-12員複素環基、置換基で置換されても良い6-14員アリール基及び置換基で置換されても良い5-14員ヘテロアリール基から選択され、又は二つ R^c は同じ原子に結合する場合、二つ R^c が結合する原子と一緒に、置換基で置換されても良い3-12員複素環を形成してもよく、

R^b は存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルホン酸基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基スルホニル基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基スルフィニル基、置換基で置換されても良い3-12員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-12員複素環基、置換基で置換されても良い6-14員アリール基及び置換基で置換されても良い5-14員ヘテロアリール基から選択され、又は二つ R^b は同じ原子に結合する場合、二つ R^b が結合する原子と一緒に、置換基で置換されても良い3-12員複素環を形成してもよく、

R^d は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、メルカプト、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基アミノ基、(置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基) $_2$ アミノ基、スルホン酸基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルコキシ基、置換基で置換されても良い C_{1-8} アルキル基スルホニル基、置換基で置換されても良い3-12員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-12員複素環基、置換基で置換されても良い6-14員アリール基及び置換基で置換されても良い5-14員ヘテロアリール基から選択され、

前記「置換基で置換されても良い」において置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシル基、メルカプト、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、スルホン酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基 C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシル基 C_{1-8} アルキル基、アミノ基 C_{1-8} アルキル基、カルボキシル基 C_{1-8} アルキル基、エステル基 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシル基 C_{1-8} アルコキシ基、アミノ基 C_{1-8} アルコキシ基、カルボキシル基 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アルキル基 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アルコキシ基 C_{1-8} アルコキシ基、エステル基 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アルキル基アミノ

10

20

30

40

50

基、(C₁₋₈アルキル基)₂アミノ基、アミノ基C₁₋₈アルキル基アミノ基、(アミノ基C₁₋₈アルキル基)₂アミノ基、C₁₋₈アルキル基エステル基、アミノ基カルボニル基、C₁₋₈アルキル基アミノ基カルボニル基、(C₁₋₈アルキル基)₂アミノ基カルボニル基、C₁₋₈アルキル基カルボニル基、C₁₋₈アルキル基カルボニル基オキシ基、C₁₋₈アルキル基カルボニル基アミノ基、C₁₋₈アルキル基スルホニル基アミノ基、ハロゲン化C₁₋₈アルキル基、ハロゲン化C₁₋₈アルコキシ基、C₁₋₈アルキル基スルホニル基、C₁₋₈アルキル基スルフィニル基、C₁₋₈アルキル基スルファニル基、3-12員シクロアルキル基、6-14員アリール基、3-12員複素環基、5-14員ヘテロアリール基及びオキソ基から選択され、

五員環状基(一般式(II)において、Pで標記した環状基、下記同じ)及び六員環状基(一般式(II)において、Aで標記した環状基、下記同じ)において、

【0046】

【化18】



【0047】

は環状基に存在しても良い二重結合であり、

条件として、R¹は置換基で置換されたC₁₋₈アルキル基、且つ置換基にヒドロキシル基が存在する際、前記C₁₋₈アルキル基において、各炭素原子には水素原子を少なくとも一つ結合し、

R¹は置換基で置換されたC₁₋₈アルキル基、且つ置換基にヒドロキシル基が存在する場合、五員環状基はイミダゾール環ではなく、

R¹は置換基で置換されたC₁₋₈アルキル基、且つ置換基にアミノ基、C₁₋₈アルキル基アミノ基又は(C₁₋₈アルキル基)₂アミノ基が存在する場合、XとYの少なくとも一つは置換基で置換されても良い6-14員アリール基であり、

五員環状基はチオフェン環である場合、mは0ではなく、

五員環状基にはN原子が一つ存在する場合、五員環状基はN原子以外の原子を通じてXに結合し、

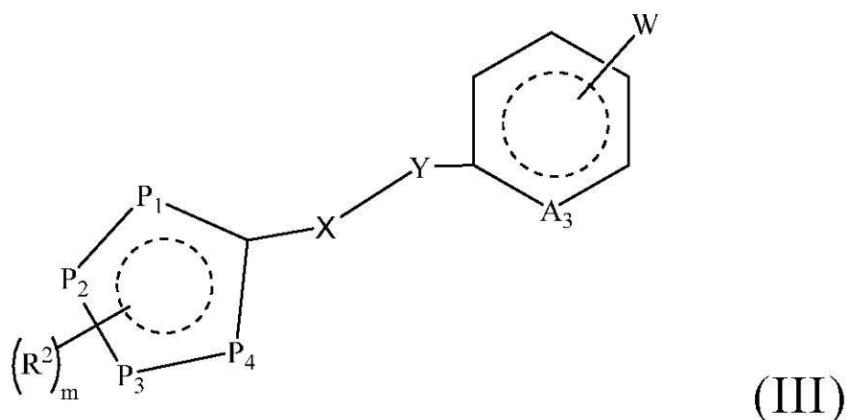
R¹は-(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)C(O)NR⁴R⁵である場合、X及びYは何れも単結合ではなく、五員環状基はフラン環であり、且つmは0ではない。

【0048】

本発明のある形態において、一般式(II)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、その化合物は以下の(III)で表される化合物である。

【0049】

【化19】



【0050】

本発明のある形態において、一般式(II)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩

10

20

30

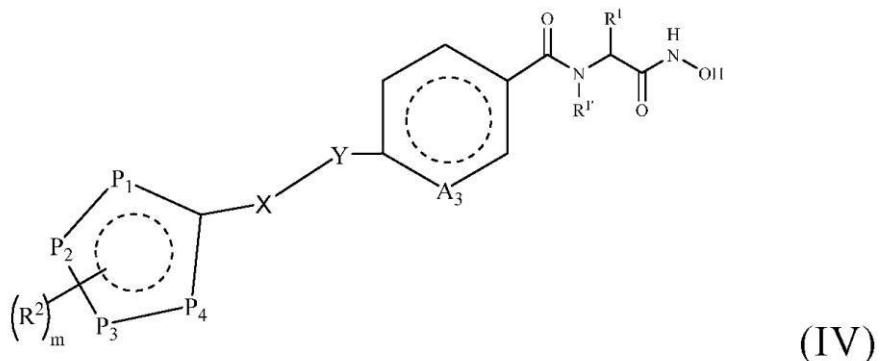
40

50

、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、その化合物は以下の(IV)で表される化合物である。

【0051】

【化20】

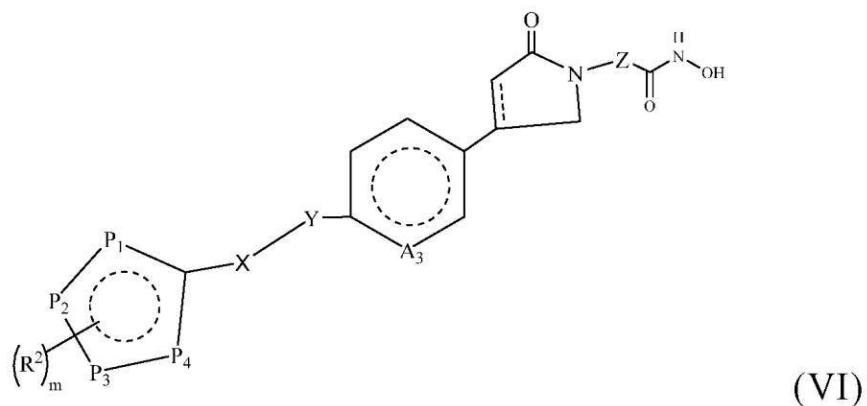
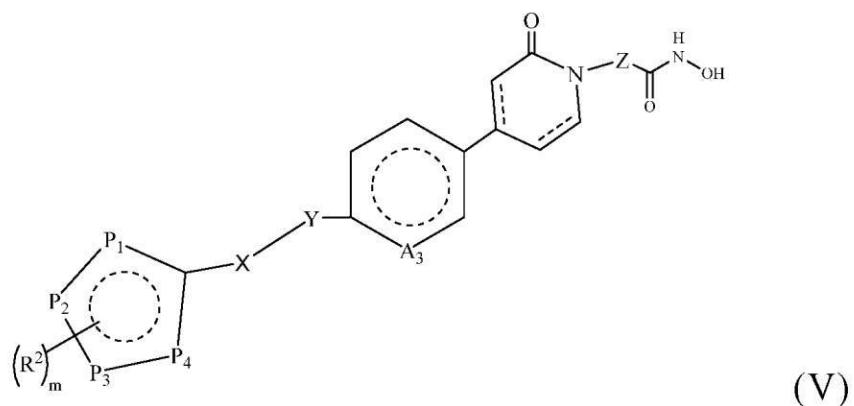


【0052】

本発明のある形態において、一般式(II)で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供し、その化合物は以下の(V)で表される化合物又は(VI)で表される化合物である。

【0053】

【化21】



【0054】

その内、Zは、R¹で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、

【0055】

【化22】

【0056】

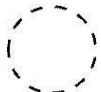
は、一重結合又は二重結合である。

【0057】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Pで示した環状基における

【0058】

【化23】



【0059】

10

は、環状基に二重結合が少なくとも一つ存在することを指す。

【0060】

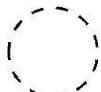
本発明のある形態において、一般式(II)において、Pで示した環状基は、複素芳香環基である。

【0061】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Aで示した環状基における

【0062】

【化24】



20

【0063】

は、環状基に二重結合が少なくとも一つ存在することを指す。

【0064】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Aは、ベンゼン環又は複素芳香環基である。

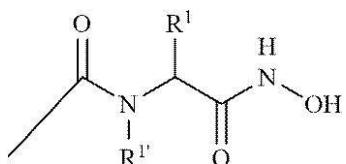
【0065】

本発明のある形態において、Wは(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)

【0066】

【化25】

30



【0067】

である。

【0068】

本発明のある形態において、一般式(II)において、前記R¹は、それぞれ独立して、置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、-(CH₂)₀₋₄C(R^{1a},R^{1b})(CH₂)₀₋₄OR³、-(CH₂)₀₋₄C(R^{1a},R^{1b})(CH₂)₀₋₄NR³R³、-(CH₂)₀₋₄C(O)NR⁴R⁵及び-(CH₂)₀₋₄S(O)₁₋₂R³から選択される。

40

【0069】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R¹は、それぞれ独立して、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基、-(置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基)OR³、-(置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基)NR⁴R⁵及び-(置換基で置換されても良いC₀₋₄アルキル基)C(O)NR⁴R⁵及び-(置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基)S(O)₁₋₂R³から選択される。

【0070】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R¹は、それぞれ独立して、メチル基

50

、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、メチロール基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシsec-ブチル基、ヒドロキシt-ブチル基、アミノ基メチル基、アミノ基エチル基、アミノ基プロピル基、アミノ基イソプロピル基、アミノ基ブチル基、アミノ基sec-ブチル基、アミノ基t-ブチル基、-(CH₂)₀₋₄C(O)NH₂及び-(CH₂)₀₋₄S(O)₂C₁₋₄アルキル基から選択される。

【0071】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^{1a}、R^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、アミノ基、ヒドロキシル基及び置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基から選択される。好ましくは、一般式(II)において、R^{1a}、R^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、アミノ基、ヒドロキシル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基及びt-ブチル基から選択される。10

【0072】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子及び置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基から選択される。好ましくは、一般式(II)において、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基及びt-ブチル基から選択される。

【0073】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^{1'}は、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子及びC₁₋₈アルキル基から選択される。20

【0074】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^{1'}はWの定義中の置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基における炭素原子に結合して、N、C(O)と一緒に、5-6員不飽和複素環基を形成してもよい。

【0075】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^{1'}は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基及びt-ブチル基から選択される。

【0076】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^{1'}はWの定義中の置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基における炭素原子に結合して、N、C(O)と一緒に、6員不飽和複素環基を形成してもよい。30

【0077】

本発明のある形態において、一般式(II)において、C原子を通じて、Aで示している環とWとを結合する。

【0078】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Aで示している環は、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、トリアジン環から選択される。

【0079】

本発明のある形態において、一般式(II)中、X、Yは、それぞれ独立して、単結合、置換基で置換されても良いベンゼン環基、置換基で置換されても良いピロール環基、置換基で置換されても良いピラゾール環基、置換基で置換されても良い1,2,3-トリアゾール環基、置換基で置換されても良い1,2,4-トリアゾール環基、置換基で置換されても良いテトラゾール環基、置換基で置換されても良いフラン環、置換基で置換されても良いチオフェン環基、置換基で置換されても良いオキサゾール環基、置換基で置換されても良いイソオキサゾール環基、置換基で置換されても良い1,2,4-オキサジアゾール環基、置換基で置換されても良いピリジン環基、置換基で置換されても良いインドール環基、-(C=C)-、-(C-C)-、=N-、-C(O)-NR^c-、置換基で置換されても良い

【0080】

10

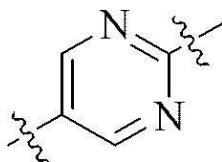
20

30

40

50

【化26】

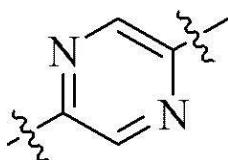


【0081】

、置換基で置換されても良い

【0082】

【化27】



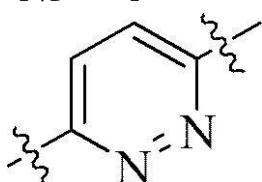
10

【0083】

及び置換基で置換されても良い

【0084】

【化28】



20

【0085】

から選択され、但し、X及びYの少なくとも一つは単結合ではない。

【0086】

本発明のある形態において、一般式(II)において、X及びYは、同時に置換基で置換されても良い6-14員アリール基ではない。好ましくは、一般式(II)において、X及びYは同時に置換基で置換されても良いベンゼン環基ではない。

30

【0087】

本発明のある形態において、一般式(II)において、X及びYの一方は単結合であると、他方は、置換基で置換されても良い6-14員アリール基ではない。好ましくは、一般式(II)中、X及びYの一方は単結合であると、他方は、置換基で置換されても良いベンゼン環基ではない。

【0088】

本発明のある形態において、X又はYにおいて、一方は単結合であると、他方は-(C=C)-である。

【0089】

本発明のある形態において、一般式(II)において、X及びYの少なくとも一つは-(C=C)-又は-(C=C)-である。

40

【0090】

本発明のある形態において、X及びYは単結合ではない。

【0091】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Pで示した環状基において、C原子を通じて、Xに結合する。

【0092】

本発明のあるXは形態において、P₁、P₂、P₃、P₄及びP₅において、少なくとも一つはNR^c、O及びSから選択される。

50

【0093】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Pで示した環状基は、ピロリン環基、ピロリジン環基、イミダゾリン環基、イミダゾリジン環基、ピラゾリン環基、ピラゾリジン環基、ピロール環基、ピラゾール環基、1,2,3-トリアゾール環基、1,2,4-トリアゾール環基、チオフェン環基、チアゾール環基、イソチアゾール環基、1,2,4-チアジアゾール環基、オキサゾール環基、イソキサゾール環基及び1,2,4-オキサジアゾール環基から選択される。

【0094】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Pで示した環状基は、フラン環基、ピロール環基、ピラゾール環基、トリアゾール環基及びチオフェン環基から選択される。 10

【0095】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Bは、それぞれ独立して、単結合、置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基及び少なくとも一つの炭素原子がO及びNR^cから選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよく且つ置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基から選択される。

【0096】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Cはそれぞれ独立して、水素原子、置換基で置換されても良いC₁₋₈アルキル基、-OR^c、-NR^cR^c、置換基で置換されても良い3-10員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-10員複素環基、置換基で置換されても良い5-10員ヘテロアリール基及び置換基で置換されても良い6-10員アリール基である。 20

【0097】

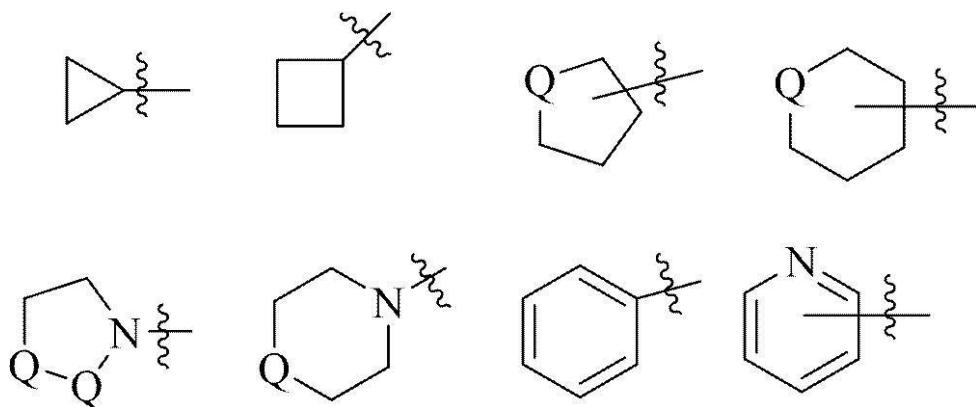
本発明のある形態において、一般式(II)において、Cは、それぞれ独立して、水素原子、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基、-OR^c、-NR^cR^c、置換基で置換されても良い3-8員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-8員複素環基、置換基で置換されても良い5-6員ヘテロアリール基及び置換基で置換されても良い6-10員アリール基から選択される。

【0098】

本発明のある形態において、一般式(II)において、Cは置換基で置換されても良い以下の基でもよく、 30

【0099】

【化29】



【0100】

その内、Qは、CR^aR^a、NR^c、O及びSから選択される。

【0101】

本発明のある形態において、一般式(II)において、mは、0、1、2又は3である。

【0102】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R¹は、-(置換基で置換されても良いC₀₋₈アルキル基)C(O)NR⁴R⁵である場合、X及びYは共に-(C-C)-であり、Pはフラン環であ

40

50

り、且つ m は0ではない。

【0103】

本発明のある形態において、一般式(II)において、 R^1 は置換基で置換された C_{1-8} アルキル基で、且つ置換基にアミノ基、 C_{1-8} アルキル基アミノ基又は $(C_{1-8}\text{アルキル基})_2\text{アミノ基}$ が存在する場合、X及びYの少なくとも一つは置換基で置換されても良い6-14員アリール基で、且つPで示した環状基はピラゾール環基である。

【0104】

本発明のある形態において、Pで示した環状基はイミダゾール環基ではない。

【0105】

本発明のある形態において、Xは、 $-(C=C)-$ 、 $-(C-C)-$ 、置換基で置換されても良い5-10員ヘテロアリール基及び置換基で置換されても良い6-10員アリール基から選択され、Yは、単結合、 $-(C=C)-$ 及び $-(C-C)-$ から選択され、且つYは単結合である場合、Xは置換基で置換されても良い6-10員アリール基ではない。

10

【0106】

本発明のある形態において、一般式(II)において、 R^a は存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、メルカプト、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-S(O)_{1-2}OR^c$ 、置換基で置換されても良い C_{1-4} アルキル基、 $-(\text{置換基で置換されても良い}C_{1-4}\text{アルキル基})OR^c$ 、 $-(\text{置換基で置換されても良い}C_{1-4}\text{アルキル基})NR^cR^c$ 、置換基で置換されても良い C_{1-4} アルコキシ基、置換基で置換されても良い C_{2-4} アルケニル基、置換基で置換されても良い C_{2-4} アルキニル基、置換基で置換されても良い3-10員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-10員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-10員ヘテロアリール基から選択される。

20

【0107】

本発明のある形態において、一般式(II)において、 R^a は存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、メチロール基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシsec-ブチル基、ヒドロキシt-ブチル基、アミノ基メチル基、アミノ基エチル基、アミノ基プロピル基、アミノ基イソプロピル基、アミノ基ブチル基、アミノ基sec-ブチル基、アミノ基t-ブチル基、メトキシ基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、sec-ブトキシル基、t-ブトキシル基、置換基で置換されても良い3-6員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-6員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-6員ヘテロアリール基から選択される。

30

【0108】

本発明のある形態において、一般式(II)において、 R^c は、存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、置換基で置換されても良い C_{1-4} アルキル基、 $-(\text{置換基で置換されても良い}C_{1-4}\text{アルキル基})OR^b$ 、 $-(\text{置換基で置換されても良い}C_{1-4}\text{アルキル基})NR^bR^b$ 、置換基で置換されても良い C_{2-4} アルケニル基、置換基で置換されても良い C_{2-4} アルキニル基、置換基で置換されても良い3-10員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-10員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-10員ヘテロアリール基から選択され、又は二つ R^c は同じ原子に結合する場合、二つ R^c が結合する原子と一緒に、置換基で置換されても良い3-10員複素環を形成してもよい。

40

【0109】

本発明のある形態において、一般式(II)において、 R^c は、存在しないし、又は存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、メチロール基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシsec-ブチル

50

基、ヒドロキシt-ブチル基、アミノ基メチル基、アミノ基エチル基、アミノ基プロピル基、アミノ基イソプロピル基、アミノ基ブチル基、アミノ基sec-ブチル基、アミノ基t-ブチル基、置換基で置換されても良い3-6員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-6員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-6員ヘテロアリール基から選択され、又は二つR^cは同じ原子に結合する場合、二つR^cが結合する原子と一緒に、置換基で置換されても良い3-6員複素環を形成してもよい。

【0110】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^bは存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、スルホン酸基、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基スルホニル基、置換基で置換されても良い3-10員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-10員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-10員ヘテロアリール基から選択される。10

【0111】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^bは存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、置換基で置換されても良い3-6員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-6員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-6員ヘテロアリール基から選択される。20

【0112】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^dは存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、メルカプト、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基アミノ基、(置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基)₂アミノ基、スルホン酸基、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルコキシ基、置換基で置換されても良いC₁₋₄アルキル基スルホニル基、置換基で置換されても良い3-10員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-10員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-10員ヘテロアリール基から選択される。

【0113】

本発明のある形態において、一般式(II)において、R^dは存在する度に、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、メルカプト、ハロゲン原子、アミノ基、スルホン酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、メトキシ基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、sec-ブトキシル基、t-ブトキシル基、置換基で置換されても良い3-6員シクロアルキル基、置換基で置換されても良い3-6員複素環基、置換基で置換されても良い6-10員アリール基及び置換基で置換されても良い5-6員ヘテロアリール基から選択される。30

【0114】

本発明のある形態において、前記「置換基で置換されても良い」において置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシル基、メルカプト、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、スルホン酸基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシル基C₁₋₄アルキル基、アミノ基C₁₋₄アルキル基、カルボキシル基C₁₋₄アルキル基、エステル基C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシル基C₁₋₄アルコキシ基、アミノ基C₁₋₄アルコキシ基、カルボキシル基C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキル基C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシ基C₁₋₄アルコキシ基、エステル基C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキル基アミノ基、(C₁₋₄アルキル基)₂アミノ基、アミノ基C₁₋₄アルキル基アミノ基、(アミノ基C₁₋₄アルキル基)₂アミノ基、C₁₋₄アルキル基エステル基、アミノ基カルボニル基、C₁₋₄アルキル基アミノ基カルボニル基、(C₁₋₄アルキル基)₂アミノ基カルボニル基、C₁₋₄アルキル基カルボニル基カルボニル基、C₁₋₄アルキル基カルボニル基オキシ基、C₁₋₄アルキル基カルボニル基アミノ基、C₁₋₄アルキル基カルボニル基アミノ基、C₁₋₄アルキル基スルホニル基アミノ基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルコキシ基、C40

1-4アルキル基スルホニル基、C₁-4アルキル基スルフィニル基、C₁-4アルキル基スルファニル基、3-10員シクロアルキル基、6-10員アリール基、3-10員複素環基、5-10員ヘテロアリール基及びオキソ基から選択される。

【0115】

本発明のある形態において、「置換基で置換されても良い」において置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシル基、メルカプト、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、スルホン酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、メチロール基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシsec-ブチル基、ヒドロキシt-ブチル基、アミノ基メチル基、アミノ基エチル基、アミノ基プロピル基、アミノ基イソプロピル基、アミノ基ブチル基、アミノ基sec-ブチル基、アミノ基t-ブチル基、メトキシ基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、sec-ブトキシル基、t-ブトキシル基、ハロゲン化メチル基、ハロゲン化エチル基、ハロゲン化プロピル基、ハロゲン化イソプロピル基、ハロゲン化ブチル基、ハロゲン化sec-ブチル基、ハロゲン化t-ブチル基、ハロゲン化メトキシ基、ハロゲン化エトキシル基、ハロゲン化ブロポキシル基、ハロゲン化イソブロポキシル基、ハロゲン化ブトキシル基、ハロゲン化sec-ブトキシル基、ハロゲン化t-ブトキシル基、3-6員シクロアルキル基、6-10員アリール基、3-6員複素環基、5-6員ヘテロアリール基及びオキソ基から選択される。10

【発明の効果】

【0116】

発明の効果

本発明の化合物は、UDP-3-O-(R-ヒドロキシテトラデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ(LpxC)の阻害剤化合物であり、優れた抗菌作用を発揮し、特にグラム菌に対して優れた抗菌作用を発揮する。20

【0117】

さらに、先行技術の化合物と比較して、本発明の化合物は以下の利点を有する：

(1)本発明の化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体は、グラム陰性菌に対して優れた抗菌作用を有する。

(2)本発明の化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体は、生体内で良好な安定性を示し、生体内で代謝安定性に優れている。30

(3)本発明化合物、薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、それらの溶媒和物、又はそれらの重水素化化合物、又はそれらの立体異性体は、容易に調製でき、安定した品質を有する。

【発明を実施するための形態】

【0118】

発明を実施するための形態

以下は具体的実施態様を挙げて本発明の実施形態をより詳しく説明するが、当業者は、これから説明する実施態様は単に本発明を説明するものであり、本発明の保護範囲に対する限定ではないことを理解される。逆に、本発明は請求範囲により限定された本発明範囲内の全ての代替、修正及び等価の形態を含む。40

【0119】

特に断りがない限り、本発明の各実施形態は任意に組み合わせられ、これにより得られた技術思想の転換、変形、変動も本発明範囲に含まれ、本発明範囲から逸脱することはない。

【0120】

本明細書で言及された全ての出版物、特許出願、特許及びその他の参考文献は本出願で参考として援用される。別途な定義がない限り、本明細書で使用する全ての技術と科学用語は当業者が通常理解される意味を有する。矛盾がある場合、本明細書の定義に準ずる。50

【0121】

本明細書の記述において、明確な説明がない限り、言及されていないいすれの事情も事項も直接本領域で周知されるものとし、何の変更もする必要はない。しかも、本明細書で説明したいすれの実施態様も本明細書で説明した一種又は多種のほかの実施態様と自由に組み合わせることができ、これにより形成された技術形態又は技術思想は全て本発明の原始公開又は原始記載の一部と見なされ、当業者が当該組み合わせが明らかに不合理だと考えない限り、本明細書で掲示又は予期されていない新内容と見なしてはならない。

【0122】

本発明において、「 C_{a-b} 基」(aとbは0以上の整数であり、 $a < b$)の記述は「基」に $a-b$ の炭素原子が存在することを意味し、例えば、 C_{1-4} アルキル基は炭素原子数が1-4のアルキル基を表し、 C_{1-4} アルコキシ基は炭素原子数が1-4のアルコキシ基を表し、 C_{3-10} シクロアルキル基は炭素原子数が3-10のシクロアルキル基を表し、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル基は炭素原子数が1-4のアルコキシ基と炭素原子数が1-4のアルキル基に結合してから形成された基を表す。「C」の下付きの「a」が0である場合、該 C_0 基は存在しないことを意味する。例えば、「- C_a アルキル基 NH_2 」において、「a」が0である場合、「- NH_2 」と言う意味である。

10

【0123】

本発明において、「(基) $a-b$ 」(aとbは0以上の整数であり、 $a < b$)は、「(基)」が $a-b$ で存在することを意味し、下付き文字が0である場合、「(基)」が存在しないことを意味する。例えば、- $S(O)_{0-2}$ は、0、1、又は2つの酸素原子がSに結合することを意味する。即ち、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-と言う意味である。更に例えば、-(CH₂)₀₋₂OHは、-OH、-CH₂O H、-(CH₂)₂OHと言う意味である。

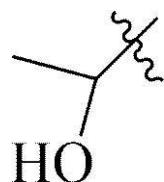
20

【0124】

本発明において「 $C(R^{1a},R^{1b})$ 」は、 R^{1a} と R^{1b} がそれぞれ炭素原子に結合していることを意味する。例えば、「- $C(H,CH_3)OH$ 」は、H原子と-CH₃がそれぞれ炭素原子に結合していることを意味し、

【0125】

【化30】



30

【0126】

となる。

【0127】

以下の説明では、下付き文字が0である意味について、説明を省略し、下付き文字が1以上である意味について、説明し始まる。例えば、 C_{0-8} アルキル基の説明において、 C_0 アルキル基はアルキル基が存在しないことを意味し、説明は C_1 アルキル基から始まる。

40

【0128】

本発明において、「基」とは1価基又は必要に応じて化学価に適合する2価以上の基を表し、例えば「シクロアルキル基」は1つの水素原子を除去して得られた1価基を含み、その中の同じ炭素原子又は異なる2つ以上の各炭素原子から1の水素原子を除去して得られた2価以上の基をも含む。「シクロアルキル基」は末端基で、且つその他の置換基を結合しない場合、自然に一価基となり、アルキル基が構造の中でその他の置換基を結合する場合は2価以上の基となる。当業者は疑義なく「基」が表す価電子数を確定できる。

【0129】

本発明において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子である。

50

【0130】

本発明において、「ハロゲン化」は置換基中の任意の炭素原子上の1つ又は複数の水素が、1つ又は複数の同一又は異なるハロゲンに置換され得ることを意味する。そして、置換は、モノハロゲン化置換でも、ポリハロゲン化置換でも、又はペルハロゲン化置換でもよく、即ち、すべての置換できる位置に、ハロゲン原子で置換されている。

【0131】

本発明において、「C₁₋₈アルキル基」とは1-8の炭素原子を有するアルカンから1以上の水素原子を除去して誘導した直鎖又は分岐鎖の一価のアルキル基又は(必要に応じて)二価以上のアルキル基である。アルキル基として、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチル基ブチル基、ネオペンチル基、1-エチル基プロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチル基ペンチル基、2-メチル基ペンチル基、1-メチル基ペンチル基、3,3-ジメチル基ブチル基、2,2-ジメチル基ブチル基、1,1-ジメチル基ブチル基、1,2-ジメチル基ブチル基、1,3-ジメチル基ブチル基、2,3-ジメチル基ブチル基、2-エチル基ブチル基、1,2-ジメチル基プロピル基などが挙げられる。「C₁₋₈アルキル基」は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₃アルキル基を含む。前記の「C₁₋₆アルキル基」は、1-6の炭素原子を有する前記の例示したものであり、「C₁₋₄アルキル基」は、1-4の炭素原子を有する前記の例示したものであり、「C₁₋₃アルキル基」は、1-3の炭素原子を有する前記の例示したものである。

10

【0132】

本発明において、「C₂₋₈アルケニル基」は、炭素-炭素二重結合を少なくとも1つ有する2~8の炭素原子のアルケンから1以上の水素原子を除去して誘導した直鎖又は分岐鎖の一価のアルケニル基又は(必要に応じて)二価以上のアルケニル基である。例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブチレン基、2-ブチレン基、1,3-ブタジエン-1-イル、1-ペンテニル-3-イル、2-ペンテニル-1-イル、3-ペンテニル-1-イル、3-ペンテニル-2-イル、1,3-ペンタジエニル-1-イル、1,4-ペンタジエニル-3-イル、1-ヘキセニル-3-イル、1,4-ヘキサジエニル-1-イルが挙げられる。好ましくは、「C₂₋₈アルケニル基」に炭素-炭素二重結合を1つ有する。「C₂₋₄アルケニル基」は2-4の炭素原子を有する前記の例示したものである。

20

【0133】

本発明において、「C₂₋₈アルキニル基」は、炭素-炭素三重結合を少なくとも1つ有する2~8の炭素原子のアルキンから1以上の水素原子を除去して誘導した直鎖又は分岐鎖の一価のアルキニル基又は(必要に応じて)二価以上のアルキニル基である。例えば、エチニル基、プロピニル基、2-ブチニル-1-イル、2-ペンチン-1-イル、3-ペンチン-1-イル、4-メチル-2-ペンチン-1-イル、2-ヘキシン-1-イル、3-ヘキシン-1-イル、3-ヘキシン-2-イルなどが挙げられる。好ましくは、「C₂₋₈アルキニル基」に炭素-炭素三重結合を1つ有する。「C₂₋₄アルキニル基」は2-4の炭素原子を有する前記の例示したものである。

30

【0134】

本発明において、「C₁₋₈アルコキシ基」とは上記のように定義された「C₁₋₈アルキル基」が酸素原子を介して母体構造に結合する基であり、つまり「C₁₋₈アルキル-O-」基である。例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基及びn-ヘキシルオキシ基などが挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ基」とは1-4の炭素原子を有する前記の例示したものであり、つまり「C₁₋₄アルキル-O-」基である。

40

【0135】

本発明において、「C₁₋₈アルキル基C₁₋₈アルコキシ基」、「C₁₋₈アルキル基アミノ基」、「(C₁₋₈アルキル基)₂アミノ基」、「C₁₋₈アルキル基エステル基」、「C₁₋₈アルキル基アミノ基カルボニル基」、「ハロゲン化C₁₋₈アルキル基」などの「C₁₋₈アルキル基」を有する基とは、前記「C₁₋₈アルキル基」が「C₁₋₈アルコキシ基」、「アミノ基」、「エステル基」、「アミノ基カルボニル基」、「ハロゲン原子」のそれぞれに結合し誘導した基

50

である。同じように、「C₁₋₄アルキル基」を有する基とは、前記「C₁₋₄アルキル基」が対応の基に結合し誘導した基である。同じように、「C₁₋₈アルコキシ基」、「C₁₋₄アルコキシ基」を有する基とは、前記「C₁₋₈アルコキシ基」、「C₁₋₄アルコキシ基」が対応の基に結合し誘導した基である。

【0136】

本発明において、環状基は、単環系、多環式環からなる。「多環式環」とは、2つ以上の環式構造から、縮合式、架橋式及びスピロ式で形成される多環式環系を指す。前記架橋環は、2つ以上の環状構造から形成され、2つ以上の環式構造同士が2つの非隣接環形成原子を共有する環構造を指す。前記スピロ環は、2つ以上の環式構造から形成され、2つ以上の環式構造同士が1つの環形成原子を共有する環構造を指す。前記縮合環は、2つ以上の環状構造から形成され、2つ以上の環式構造同士が2つの隣接する環形成原子を共有する(即ち、1つの単結合を共有する)環構造を指す。

10

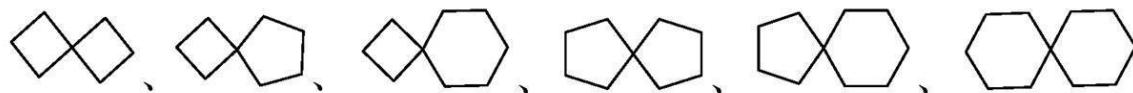
【0137】

本発明において、「3-12員シクロアルキル基」は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12の環形成炭素原子を含む飽和の1価の基又は(必要に応じて)2価の基を指す。前記シクロアルキル基は、単環式シクロアルカン又は多環式シクロアルキル基を含む。「3-12員シクロアルキル基」は、3-12員シクロアルキル基、3-10員シクロアルキル基、3-8員シクロアルキル基、3-6員シクロアルキル基を含む。シクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンタン-1,3-ジイル、シクロヘキサン-1,4-ジイル、シクロヘプタン-1,4-ジイル、ノルボルニル、アダマンチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、ビシクロ[3.3.1]ノナン及びビシクロ[4.2.1]ノナンから誘導した1価の基又は(必要に応じて)2価の基、

20

【0138】

【化31】



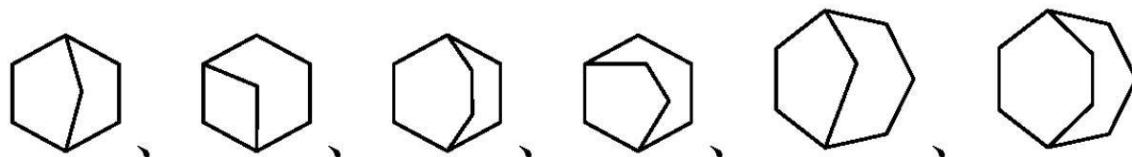
【0139】

30

のスピロ式アルカンから誘導した1価の基又は(必要に応じて)2価の基、

【0140】

【化32】



【0141】

40

の架橋式アルカンから誘導した1価の基又は(必要に応じて)2価の基が挙げられる。

【0142】

本発明において、「3-12員複素環」は、環構造に、O、SとNから選択される少なくとも1つ(例えば、1~5、1~4、1~3、1~2又は1)を含む非芳香族環状炭化水素を指し、その内、2つのO又はS原子を隣接することがない。3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12個の環形成原子を有する環構造である。環構造に二重結合を少なくとも一つ有し、不飽和環構造となっても良い。そして、環構造に炭素又は硫黄原子がC(=O)、S(=O)、S(=O)₂、又はS(=O)(=N)で置換されることが出来る。本発明の環構造は、単環式複素環又は多環式複素環を含む。複素環の例として、オキシラン、チエタン、オキセタン、1,2-ジオキセタン、チエタン、アジリジン、1,2-ジアゼチジン、アゼート、1,2-ジアゼチジン、ピロリン(

50

4,5-ジヒドロピロール、2,5-ジヒドロピロール)、ピロリジン、イミダゾリン(4,5-ジヒドロイミダゾール)、イミダゾリジン、ピラゾリン(4,5-ジヒドロピラゾール)、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ジオキサン、オキサチオラン、シクロペニタネチオン/テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオアゾール、テトラヒドロチアゾール、2-ピリジノン、4-ピリジノン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゾシン、1,4-ジヒドロ-1,4-ジアゾシン、1,2-ジチエット、4,5-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロチオフェン、4,5-ジヒドロチオフェン、1,2-ジチオール、1,3-ジチオール、2H-ピラン、2H-ピラン-2-オン、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、4H-ピラン、4H-ピラン-4-オン、1,4-ジオキシン、1,4-ジチイン、1,4-オキサチイン、オキセピン、チエピン、1,4-ジオキソシン、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロイソキサゾール、2,3-ジヒドロイソキサゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、2H-1,2-オキサジン、4H-1,2-オキサジン、6H-1,2-オキサジン、2H-1,3-オキサジン、4H-1,3-オキサジン、5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン、6H-1,3-オキサジン、2H-1,4-オキサジン、4H-1,4-オキサジン、2H-1,3-チアジン、4H-1,3-チアジン、5,6-ジヒドロ-4H-1,3-チアジン、6H-1,3-チアジン、2H-1,4-チアジン、4H-1,4-チアジンなどの単環式複素環、ジヒドロインドール、イソジヒドロインドール、ベンゾピラン、ベンゾジオキサン、テトラヒドロキノリン、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、テトラヒドロベンゾチオフェンなどの多環式複素環が挙げられる。更に、上記のシクロアルキル基の例示した架橋式環及びスピロ式環において、少なくとも1つの環形成炭素原子が、O、S及びNからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子で置換されることにより得られる複素環が挙げられる。
10
20

【0143】

本発明において、「3-12員複素環基」は、上記の「3-12員複素環の環形成原子から1つ以上の水素原子を除去し誘導した1価又は(必要に応じて)2価以上の基を指す。本発明の「3-12員複素環基」は、3-10員複素環基、3-8員複素環基、3-6員複素環基、5-6員複素環基からなる。

【0144】

本発明において、「6-14員アリール基」は、6-14の環形成炭素原子を有する芳香的な環状炭化水素から誘導した1価基又は必要に応じて2価以上の基である。その内、「6-14員アリール基」として、例えばフェニル基、ナフチル基、フェナントレン基、アントラセン基が挙げられる。「6-10員アリール基」として、例えばフェニル基、ナフチル基が挙げられる。2価の基である場合、フェニレン基、ナフチレン基などを挙げられる。
30

【0145】

本発明において、前記「5-14員ヘテロアリール基」(複素芳香環基)は、環構造にO、SとNから選択される少なくとも1つ(例えば、1~5、1~4、1~3、1~2又は1)ヘテロ原子を環形成原子として含み、芳香性を有する1価の環状炭化水素基又は必要に応じて2価以上の環状炭化水素基である。その内、2つのO又はS原子を隣接することがない、6、7、8、9、10、11、12、13、14個の環形成原子を有する環構造である。そして、芳香性に影響を与えないで、環構造に炭素又は硫黄原子がC(=O)、S(=O)、又はS(=O)₂で置換されることが出来る。単環式ヘテロアリール基として、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾール、インドリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルチアゾリル(1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル)、オキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、及び1,2,4-オキサジアゾリルが挙げられる。縮合式ヘテロアリール基として、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、イソジヒドロインドリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、2,3-ナフチリジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、ブテリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、
40
50

ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ベンゾイミダゾリニルが挙げられる。

【0146】

本発明において、「少なくとも一つの炭素原子がO及びNR^cから選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよいC₁₋₈アルキル基」は、「C₁₋₈アルキル基」において、少なくとも一つの炭素原子がO及びNR^cから選択される少なくとも一つの原子で取り替えてよいことを指す。例えば、OとNR^cで取り替えてよいC₈アルキル基は、C₂アルキル基-C₂アルキル基-NR^c-C₂アルキル基-である。

【0147】

本発明において、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定しないが、水素の同位体は重水素及びトリチウムを含む。炭素の同位体は¹³C及び¹⁴Cを含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用技術により又はここに記載するものに準じた方法により、他の点で用いた非標識反応材に変えて、適当な同位体標識した反応材を使用して製造できる。

10

【0148】

本発明において、“ヘテロ原子”は、S、O及びNから選択される原子である。

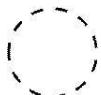
【0149】

本発明において、五員環状基及び六員環状基において、

20

【0150】

【化33】



【0151】

は、環状基に存在しても良い二重結合であり、二重結合は0個、1個、2個、又は3個存在することができる。環内に存在できる二重結合の最大数が制限として使用される。例えば、五員環には、二重結合が0個、1個、又は2個存在する場合がある。六員環には、二重結合が0個、1個、2個、又は3個存在する場合がある。

30

【0152】

本発明において「置換基で置換されても良い」とは、無置換又は置換されていることを意味する。置換されている場合は、1置換基、2置換基、3置換基、4置換基、5置換基、6置換基、7置換基、8置換基以上置換されていてもよい。複数の置換基(2つ以上の置換基)で置換されている場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0153】

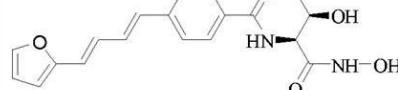
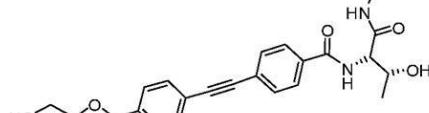
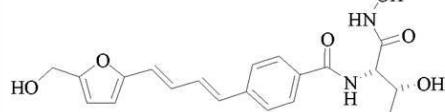
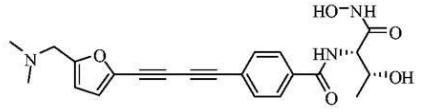
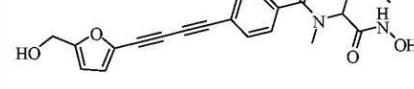
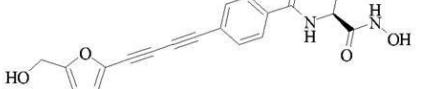
本発明のある形態において、以下の化合物、その薬学的に許容可能な塩、そのエステル、そのプロドラッグ、その溶媒和物、又はその重水素化化合物、又はその立体異性体を提供する：

【0154】

40

50

【表 1 - 1】

化 合 物	構造式	化 合 物	構造式
1		2	
3		4	
5		6	

【0 1 5 5】

10

20

30

40

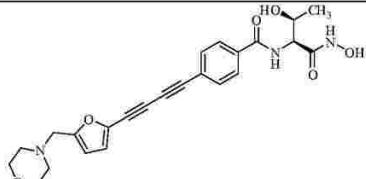
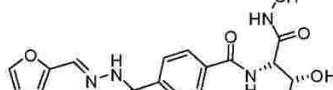
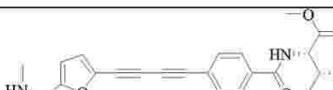
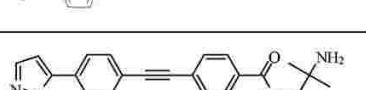
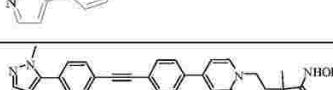
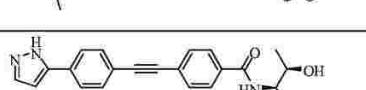
50

【表 1 - 2】

化合物	構造式	化合物	構造式
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

【0 1 5 6】

【表 1 - 3】

化合物	構造式	化合物	構造式
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

10

20

30

40

【0 1 5 7】

【表 1 - 4】

化合物	構造式	化合物	構造式
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

【0158】

本発明において、「薬学的に許容可能な塩」とは、本発明化合物と薬学的に許容可能な非毒性塩基又は酸から形成する塩基加成塩又は酸加成塩であり、有機酸塩、無機酸塩、有機塩基塩、無機塩基塩を含む。有機酸塩はギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2,3-ジヒドロキシコハク酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、粘液酸塩、パモン酸塩、パントテン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩等を含み、特に、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩が好ましい。無機酸塩は塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等を含み、特に塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩が好ましい。有機塩基塩はアミン塩を含み、本発明化合物と第一、第二、第三アミン、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂から形成された塩を含み、本発明化合物と以下の有機塩基から形成された塩でもよく、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、メグルミン、アミノグルコース、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルコサミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトロメタモール等である。無機塩基塩は本発明化合物とアンモニア、アルカリ金属、アルカリ土類金属から形成された塩を含み、例えば、アンモニウム塩及びリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、バリウム塩、アルミニウム塩、鉄塩、銅塩、第一鉄塩、マンガン塩、2価のマンガン塩であり、特にア

10

20

30

40

50

ンモニウム塩及びナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が好ましい。

【0159】

本発明において、「薬学的に許容可能なエステル」とは、インビボ(*in vivo*)で加水分解するエステルのことを言い、ヒト体内で容易に分解して親化合物又はその塩を脱離するものが挙げられる。適しているエステル基としては、例えば、薬学的に許容可能な脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸から誘導されるものであって、有利には各アルキル又はアルケニル部分が6個以下の炭素原子を有しているエステル基が挙げられる。好ましいエステルの代表的な例としては、限定するものではないが、ホルマート、アセタート、プロピオナート、ブチラート、アクリラテス及びエチルスクシナートが挙げられる。

10

【0160】

本発明において、「プロドラッグ」は、対象への投与により代謝による化学変換又は化学処理を受けて式(I)の化合物及び/又はその塩及び/又は溶媒和物を生じる化合物を意味する。インビボで変換して生物活性剤(すなわち、式(I)の化合物)を提供するあらゆる化合物が、本発明の範囲及び精神のプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解して式(I)の化合物それ自体を生じるプロドラッグとして機能する生理学的に加水分解可能なエステル類を形成できる。このようなプロドラッグは、加水分解が多くの場合、主に消化酵素の作用下に起こるために、好ましくは経口で投与する。エステル自体が活性であるか、加水分解が血中で起こるとき、非経腸投与を使用し得る。T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、及びEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に、十分な考察が行われている(参照により本明細書に組み込む)。

20

【0161】

また、遊離の形態の本発明の化合物は塩の形態の相当する化合物に変換してもよく、またその逆も可能である。遊離形態又は塩の形態及び/又は溶媒和物の形態の本発明の化合物は、遊離の形態又は塩の形態の未溶媒和形態の本発明の化合物に変換してよく、またその逆も可能である。

【0162】

本発明の化合物が不斉中心を一つ又は複数含有するために、ラセミ体及びラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオ異性体混合物及び单ジアステレオ異性体を含む。本発明化合物は不斉中心を有しており、このような不斉中心はそれぞれ独立に二つの光学異性体を生じており、本発明の範囲は全ての光学異性体、ジアステレオ異性体混合物及び単純の又は一部単純の化合物を含む。本発明の化合物がシス式異性体及びトランス式異性体を含む。これらの立体異性体は、キラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置に応じて「R」又は「S」である。本明細書で使用される「R」及び「S」という用語は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30で定義されている立体配置である。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉もしくはキラル中心を含有する市販の出発原料から合成的に、又はラセミ混合物の調製に続いての、当業者に周知の分割方法によって調製できる。これらの分割方法は、(1)Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition(1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載されているキラル補助剤への鏡像異性体の混合物の結合、生じたジアステレオ異性体の混合物の、再結晶化もしくはクロマトグラフィーによる分離、ならびに、任意で、光学的に純粋な生成物の助剤からの光学的遊離、又は(2)キラルクロマトグラフカラム上における、光学的鏡像異性体の混合物の直接分離、又は(3)分別再結晶法により例示されている。また、炭素-炭素二重結合及び炭素-窒素二重結合の幾何異性体を含む化合物は、本発明に含まれる。炭素-炭素又は炭素-窒素の二重結合周囲の置換基は、Z又はEの立体配置であると称され、シクロアルキル又は複素環周囲の置換基は、シス又はトランスの立体配置であると称される。本明細書に記載の化合物の全ての幾何異性体の形

30

40

50

態及びこれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。

【0163】

本明細書において、「溶媒和物」は、本明細書において、本発明の化合物及び化学量論量の1種又は複数の薬学的に許容可能な溶媒分子、例えばエタノールを含む分子錯体を記述するために使用される。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられる。

【0164】

本発明の化合物は、1つ以上の同位体に富む原子を有する化合物も含有する。例えば、本発明の構造を有するが、水素が重水素又は三重水素で置換され、或いは炭素が¹³C又は¹⁴Cに富む炭素により置換された化合物も本発明の範囲にある。

【0165】

本発明の化合物は、抗菌活性を示し、例えば、グラム陽性菌、グラム陰性菌等に対して抗菌活性を示す。本発明の化合物は、具体的には、グラム陽性菌又はグラム陰性菌などの細菌に対して抗菌機能を発揮することを目的とし、それら細菌の増殖を抑制する又は破壊することができ、細菌の繁殖を抑え、一部を殺し、細菌の数を減らすことができる。

【0166】

グラム陽性細菌としては、例えば、ブドウ球菌属(黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌など)、連鎖球菌属(化膿連鎖球菌、B群連鎖球菌、肺炎球菌など)、腸球菌属(エンテロコッカス・フェカーリス、エンテロコッカス・フェシウムなど)が挙げられる。グラム陰性菌としては、例えば、ショードモナス属(緑膿菌など)、大腸菌属(大腸菌など)、クレブシエラ属(肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカなど)、ヘモフィルス属(インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌など)、ボルデテラ属(百日咳菌、気管支敗血症菌など)、セラチア属(セラチア・マルセッセンスなど)、プロテウス属(プロテウス・ミラビリスなど)、エンテロバクター属(エンテロバクター・クロアカなど)、カンピロバクター属(カンピロバクター・ジェジュニなど)、シトロバクター属、ビブリオ属(腸炎ビブリオ、コレラ菌など)、モルガネラ属(モルガネラ・モルガニなど)、サルモネラ属(チフス菌、パラチフス菌など)、シゲラ属(赤痢菌など)、アシネットバクター属(アシネットバクター・ハウマニー、アシネットバクター・カルコアセチカスなど)、レジオネラ属(レジオネラ・ニューモフィラなど)、バクテロイデス属(バクテロイデス・フラジリスなど)、ナイセリア属(淋菌、髄膜炎菌など)、モラキセラ属(モラキセラ・カタラーリスなど)、クラミジア属(クラミジア・トラコマティス、クラミジア・シッタシーなど)及びヘリコバクター属(ヘリコバクター・ピロリなど)が挙げられる。

。

【0167】

本発明のある形態において、本発明の化合物を含有する医薬品組成物を提供する。

【0168】

本発明のある形態において、本発明の化合物と少なくとも一つの薬学的に許容可能な補助剤を含有する医薬品組成物を提供する。

【0169】

本発明の化合物は、一つ又は二つ以上の薬学的に許容可能な補助剤と組み合せて医薬製剤とすることができます。補助剤として、薬学的に許容可能な担体、賦形剤及び希釈剤を用いることができる。上記担体、賦形剤及び希釈剤として、水、乳糖、デキストロース、フランクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギメント、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要に応じて一般に使用される增量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤等の添加剤が混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。

【0170】

10

20

30

40

50

本発明は、感染症を治療及び/又は予防するための、本発明の化合物、本発明の化合物を含む医薬品組成物の用途を提供する。

【0171】

本発明の一つ方面において、グラム陰性細菌中のデアセチラーゼ酵素(LpxC)を阻害し、それによって細菌の増殖に影響を及ぼす方法を提供し、その方法は、そのような阻害を必要とする患者に本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0172】

本発明のもう一つ方面において、LpxCを阻害し、それによって細菌感染の毒性を調節する方法を提供し、その方法は、そのような阻害を必要とする患者に本発明の化合物を投与する工程を包含する。

10

【0173】

本発明の化合物を用いてLpxCを阻害する方法のいくつかの実施形態において、その化合物のMIC₅₀値は、LpxCに関して16 μg/mL以下である。他のそのような実施形態において、MIC₅₀値は、8 μg/mL以下、4 μg/mL以下、2 μg/mL以下、1 μg/mL以下、0.5 μg/mL以下である。

【0174】

別の方面において、本発明の方法は、必要のある被験体に抗菌的有効量の本発明の化合物又は本発明の医薬品組成物を投与する工程を包含する。治療及び/又は予防方法の好みの特定の実施形態において、その被験体は、哺乳動物であり、いくつかの実施形態では、ヒトである。

20

【0175】

別の方面において、本発明は、阻害量の本発明の化合物を発酵性グラム陰性細菌又は非発酵性グラム陰性細菌に投与する方法を提供する。発酵性グラム陰性細菌又は非発酵性グラム陰性細菌に阻害量の式Iの化合物を投与する方法の好みの実施形態において、そのグラム陰性細菌は、*Pseudomonas aeruginosa*種、*Stenotrophomonas maltophilia*種、*Burkholderia cepacia*種、*Alcaligenes xylosoxidans*種、*Acinetobacter*種、*Enterobacteriaceae*種、*Haemophilus*種及び*Neisseria*種からなる群より選択される。

【0176】

別の実施形態において、本発明は、阻害量の本発明の化合物をグラム陰性細菌(例えば、*Serratia marcescens*、*Proteus*、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Salmonella*、*Providencia*、*Morganella*、*Cedecea*及び*Edwardsiella*種ならびに*Escherichia coli*のような生物からなる群より選択される*Enterobacteriaceae*)に投与する方法を提供する。

30

【0177】

本発明の別の実施形態は、本発明の化合物と少なくとも一つ他の医薬活性成分とを含有する医薬品組成部を提供する。

【0178】

本発明は、感染症を治療及び/又は予防するための、本発明の化合物と少なくとも一つ他の医薬活性成分を含む医薬品組成物の用途を提供する。

40

【0179】

本発明の別の実施形態では、医薬活性成分は、本発明の化合物の以外、別の抗菌剤(以下、第2の抗菌剤とも呼ばれる)である。

【0180】

本発明の別の実施形態では、医薬活性成分は、本発明の化合物の以外の非抗菌剤である。

【0181】

本発明の化合物は、他の医薬活性成分と組み合わせるのに有用である。本発明の化合物は、現存の抗菌剤のクラスに対するグラム陰性細菌の感度を増大させる。本明細書中で開示される化合物と他の抗菌剤との組み合わせは、本発明の範囲内である。そのような抗菌剤としては、エリスロマイシン、リファンピシン、ナリジクス酸、カルベニシリン、バシトラシン、サイクロセリン、ホスホマイシン、及びバンコマイシンが挙げられるが、これ

50

らに限定されない。

【 0 1 8 2 】

本発明のその他の方面は、感染(特に、細菌感染)の治療及び/又は予防のためのLpxCイソヒビターの使用である。本発明の化合物で治療及び/又は予防される細菌感染は、ある種の細菌、及び細菌、ウイルス、寄生虫及び真菌からなる群より選択される1以上の付加的な感染因子によって引き起こされた一次感染又は同時感染であり得る。

【 0 1 8 3 】

用語「治療及び/又は予防」とは、本明細書中で使用される場合、そのような用語が適用される障害もしくは状態、又はそのような障害もしくは状態の1以上の症状の進行を逆転、軽減、阻害するか、あるいはそのような用語が適用される障害もしくは状態、又はそのような障害もしくは状態の1以上の症状を予防することをいう。

10

【 0 1 8 4 】

本発明の化合物は、細菌のエンドトキシン産生によって(特に、グラム陰性細菌及びリポ多糖類(LPS)又はエンドトキシンの生合成でLpxCを使用する細菌によって)引き起こされた状態を治療及び/又は予防するために使用され得る。

【 0 1 8 5 】

本発明の化合物はまた、細菌の脂質A及びLPSもしくはエンドトキシンの産生によって引き起こされたか又は悪化する状態(例えば、敗血症、敗血症性ショック、全身性炎症、局所的炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び慢性気管支炎の急性悪化(AECB))に対して、治療及び/又は予防ために、有用である。これらの状態について、治療及び/又は予防は、本発明の化合物、又は本発明の化合物の組み合わせを、必要に応じて第2の薬剤と共に投与することを包含し、ここで、その第2の薬剤は、第2の抗菌剤又は第2の非抗菌性の薬剤である。

20

【 0 1 8 6 】

敗血症、敗血症性ショック、全身性炎症、局所的炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び慢性気管支炎の急性悪化(AECB)について、好ましい第2の非抗菌性の薬剤としては、抗エンドトキシン(エンドトキシン受容体結合抗体、エンドトキシン結合抗体、抗CD14結合タンパク質抗体抗リポ多糖類結合タンパク質抗体及びチロシンキナーゼインヒビターが挙げられる)が挙げられる。

【 0 1 8 7 】

30

重篤であるか又は慢性的な気道感染の治療及び/又は予防において、本発明の化合物はまた、吸入を介して投与される第2の非抗菌性の薬剤と共に使用され得る。この治療及び/又は予防において使用される好ましい非抗菌性の薬剤としては、抗炎症性ステロイド、非ステロイド性の抗炎症剤、細気管支拡張薬、粘液溶解薬、抗喘息治療及び肺流体界面活性剤が挙げられる。特に、非抗菌性の薬剤は、アルブテロール、サルブテロール、ブデソニド、ベクロメタゾン、デキサメタゾン、ネドクロミル、ベクロメタゾン、フルチカゾン、フルニソロリド、トリアムシノロン、イブプロ芬、ロフェコキシブ、ナプロキセン、セレコキシブ、ネドクロミル、イプラトロピウム、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルメテロール、bronchodilators、粘液溶解薬(mucolytics)、カルファクタント(calf actant)、ベラクタント、ポラクラタントアルファ(poractant alfa)、スルファキシン(sulfaxin)、及びブルモザイム(ドルナーゼアルファとも呼ばれる)からなる群より選択される。

40

【 0 1 8 8 】

本発明の化合物は、重篤であるか又は慢性的な気道感染の治療及び/又は予防のために、単独で、又は第2の抗菌剤と共に使用される。その重篤であるか又は慢性的な気道感染は、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae、Klebsiella oxytoca、Proteus mirabilis、Serratia marcescens、Stenotrophomonas maltophilia、Pseudomonas aeruginosa、Burkholderia cepacia、Acinetobacter calcoaceticus、Alcaligenes xylosoxidans、Flavobacterium meningosepticum、Providencia stuartii及びCitrobacter freundiiによって引き起こさ

50

れた重篤な肺感染及び院内感染、*Haemophilus Influenzae*、*Legionella*種、*Moraxella catarrhalis*、*Branhamella catarrhalis*、*Enterobacter*種、*Acinetobacter*種、*Klebsiella*種、及び*Proteus*種によって引き起こされたような集団肺感染、ならびに*Neisseria*種、*Shigella*種、*Salmonella*種、*Helicobacter pylori*、*Vibrionaceae*及び*Bordetella*種のような他の細菌種によって引き起こされた感染、ならびに*Brucella*種、*Francisella tularensis*及び/又は*Yersinia Pestis*によって引き起こされた感染が挙げられる。

【0189】

グラム陰性細菌を治療及び/又は予防するために使用される場合、本発明の化合物は、第2の薬剤の効果に対してグラム陰性細菌を感作させるために使用され得る。

【0190】

本発明の化合物が第2の抗菌剤と組み合わせて使用される場合、抗菌剤の非限定的な例は、以下の群から選択され得る：

- (1) マクロライド又はケトライド(例えば、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン及びテリスロマイシン)；
- (2) ラクタム(例えば、ペニシリン、セファロスボリン、ならびにカルバペネム(例えば、カルバペネム、イミペネム、及びメロペネム))；
- (3) モノバクタム(例えば、ペニシリンG、ペニシリンV、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン、アンピシリン、アモキシシリン、カルベニシリン、チカルシリン、メズロシリン、ピペラシリン、アズロシリン、テモシリン、セファロチン、セファビリン、セファラジン、セファロリジン、セファゾリン、セファマンドール、セフロキシム、セファレキシン、セフプロジル、セファクロール、ロラカルベフ、セフォキシチン、セフメタゾール、セフォタキシン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフォペラゾン、セフタジジム、セフィキシム、セフポドキシム、セフチブテン、セフジニル、セフピロム、セフェピム、及びアストレオナム)；
- (4) キノロン(ナリジクス酸、オキソリン酸、ノルフロキサシン、ペフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、テマフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、グレパフロキサシン、スバルフロキサシン、トロバフロキサシン、クリナフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、ガネフロキサシン、ゲミフロキサシン及びパズフロキサシンが挙げられる)；
- (5) 抗菌性スルホンアミド及び抗菌性スルファニルアミド(パラ-アミノ安息香酸、スルファジアジン、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾール、及びスルファサリジンが挙げられる)；
- (6) アミノグリコシド(例えば、ストレプトマイシン、ネオマイシン、カナマイシン、パロマイシン、ゲンタマイシン、トプラマイシン、アミカシン、ネチルミシン、スペクチノマイシン、シソミシン、ジベカリン及びイセパミシン)；
- (7) テトラサイクリン(例えば、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン)；
- (8) リファマイシン(例えば、リファンピシン(リファンピンとも呼ばれる)、リファベンチン、リファブチン、ベンズオキサジノリファマイシン及びリファキシミン)；
- (9) リンコサミド(例えば、リンコマイシン及びクリンダマイシン)；
- (10) グリコペプチド(例えば、バンコマイシン及びティコプラニン)；
- (11) ストレプトグラミン(例えば、キヌプリスチン及びダフロプリスチン)；
- (12) オキサゾリジノン(例えば、リネゾリド)；
- (13) ポリミキシン、コリスチン及びコリマイシン；
- (14) トリメトプリム及びバシトラシン；
- (15) リネゾリドなどグラム陽性細菌の抗菌剤。

【0191】

第2の抗菌剤は、本発明の化合物と組み合わせて投与され得、ここで、その第2の抗菌剤は、本発明の化合物より前、本発明の化合物と同時、又は本発明の化合物の後に投与され

10

20

30

40

50

る。第2の薬剤を伴う本発明の化合物の同時投与が望ましく投与経路が同一である場合、本発明の化合物は、第2の薬剤と共に同一の剤形に処方され得る。本発明の化合物及び第2の薬剤を含む剤形の例は、錠剤又はカプセルである。

【0192】

重篤であるか又は慢性的な気道感染のための処置のため使用される場合、本発明の化合物は、単独で、又は吸入を介して投与される第2の抗菌剤と組み合わせて使用され得る。吸入の場合には、好みしい第2の抗菌剤は、トブライマイシン、ゲンタマイシン、アズトレオナム、シプロフロキサシン、ポリミキシン、コリスチン、コリマイシン、アジスロマイシン、及びクラリスロマイシンからなる群より選択される。

【0193】

本発明の医薬品組成物は臨床的又は薬学的に許容可能な任意の剤型に加工されてもよく、経口製剤及び注射剤が好みしい。

【0194】

本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、任意の剤型に加工されてもよく、経口、非経口(静脈内、筋肉内、皮下又は直腸)、局所等の投与等により哺乳動物例えは人に投与できる。

【0195】

非経口投与に用いられる場合、本発明の化合物を注射剤に調製でき、筋肉内注射、静脈注射、静脈点滴、皮膚下注射等に用いられる無菌溶液型、乳液型、分散液型又は懸濁液型製剤、及び使用する直前に、溶液、分散液又は懸濁液に調製する又は希釈する注射用無菌粉末又は濃溶液を含む。

【0196】

前記の注射剤は現在の製薬領域の一般方法により生産することができ、水性溶媒又は非水性溶媒を選択して用いることができる。最も汎用な水性溶媒は注射用水であり、塩化ナトリウム溶液又は他の適当な水溶液を用いることができる。汎用な非水性溶媒は植物油であり、例えば、注射用大豆油、他にエタノール、プロピレングリコール、ポリグリコール等の水溶液等も挙げられる。注射剤を調製する際、添加剤を加えなくても良いし、薬物の性質により適当な添加剤、例えば、浸透圧調整剤、pH調整剤、可溶化剤、充填剤、酸化防止剤、抗菌剤、乳化剤、懸濁剤等を加えても良い。汎用な浸透圧調節剤は塩化ナトリウム、葡萄糖、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、ソルビトール等を含み、塩化ナトリウム又は葡萄糖が好みしい。汎用なpH調節剤は酢酸-酢酸ナトリウム、乳酸、クエン酸-クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム-炭酸ナトリウム等を含む。汎用な可溶化剤はポリソルベート80、プロピレングリコール、レシチン、ポリオキシエチレンひまし油等を含む。汎用な充填剤はラクトース、マンニトール、ソルビトール、デキストラン等を含む。汎用な酸化防止剤は亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム等を含む。汎用な抗菌剤はフェノール、クレゾール、トリクロロ-t-ブタノール等である。

【0197】

前記の医薬品組成物は一般の方法により直腸又は局部投与の剤形に調製することもでき、座剤、軟膏剤、クリーム、貼付剤、散剤、噴霧剤、吸入剤等を含む。

【0198】

経口投与に用いられる場合、本発明の化合物を一般の方法により通常の固体製剤例えは、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤等に調製でき、経口液体製剤、例えは、経口溶液剤、経口懸濁剤、シロップ剤等にも調製できる。錠剤は経口通常錠を主として、さらにトローチ剤、舌下錠、口腔粘膜貼付錠、チューイングガム錠、分散錠、可溶錠、発泡錠、徐放錠、放出制御錠と腸溶錠等に分類できる。カプセル剤はその溶解や放出特性により、硬カプセル、軟カプセル、徐放カプセル、コントロールド・リリース・カプセルと腸溶カプセル等に分類できる。丸剤はドリッピングピル、シュガーピル、小丸剤等を含む。顆粒剤は可溶顆粒、懸濁顆粒、発泡顆粒、腸溶顆粒、徐放顆粒と放出制御顆粒等に分類できる。

【0199】

10

20

30

40

50

経口製剤を調製する際、適当な充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤等を加えることができる。汎用な充填剤は澱粉、粉砂糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム二水和物、デキストリン、微晶セルロース、ラクトース、プレゲル化でん粉、マンニトール等を含む。汎用な結合剤はカルボキシメチルセルロースナトリウム、PVP-K30、ヒドロキシプロピルセルロース、でん粉スラリー、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゲル化でん粉等を含む。汎用な崩壊剤は、乾でん粉、架橋ポリビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルでん粉ナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等を含む。汎用な潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ドデシル硫酸ナトリウム、微粉シリカゲル等を含む。

【0200】

10

本発明の化合物を医薬品組成物(例えば、医薬製剤)に調製する場合、本発明の医薬品組成物は、0.01～1000mg、好適には0.1～500mg、好ましくは0.1～200mg、より好ましくは1～100mg、例えば、0.5mg、1mg、3mg、5mg、10mg及び15mgで本発明の化合物を含む。本発明の医薬品組成物(例えば、医薬製剤)は、単位用量の形態であってもよく、単位用量は、0.01～1000 mg、好適には0.1～500 mg、好ましくは0.1～200 mg、より好ましくは1～100mgである。

【0201】

一方、本発明は、感染症を治療及び/又は予防するための医薬の製造への本発明の化合物の使用を提供する。

【0202】

20

本発明の化合物は、成人患者に対して、上記の剤形で1日1回又は数回に分けて投与して、総量は0.001～1500mg/日、好ましくは0.01～1000mg/日、より好ましくは0.1～800mg/日、特に好ましくは1～600mg/日、例えば250mg/日、400mg/日、500mg/日、600mg/日とすることができます。なお、本発明の化合物の投与量は、治療対象の疾患の種類、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜増減することができる。

【0203】

抗生物質としての本発明の化合物は、良好な抗菌活性、良好な生物学的安定性、特にグラム陰性菌に対して良好な抗菌活性を示し、グラム陰性菌によって引き起こされた様々な疾患を治療及び/又は予防するために使用できる。

【実施例】

30

【0204】

実施例

以下、本発明の上記内容について、具体的な実施例を挙げてさらに詳しく説明する。しかしながら、本発明の上記の主題の範囲が以下の実施例に限定されることには理解されるべきではない。本発明の前述の内容に基づいて実施されるすべての技術は、本発明の範囲に属する。

【0205】

本発明の化合物の有益な効果は、抗菌活性実験例を通じてさらに説明されるが、これは、本発明の化合物が以下の有益な効果のみを有することは理解されるべきではない。

【0206】

40

実験例1：本発明の化合物のin vitroでの抗菌活性

菌株：以下の臨床的に分離された菌株はすべて公共施設から購入した。

大腸菌ATCC25922、緑膿菌ATCC27853、クレブシェラ・ニューモニエATCC700603など。

受験サンプル：イミペネム、セフタジジム：市販品。各市販品の有効成分含有量で以下の実験を行った。

【0207】

本発明の化合物、それらの化学名、および製造方法を各化合物の実施例に示した。

実験方法：寒天希釀法、National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2006. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria Th

50

at Grow Aerobically; Approved Standard--Seventh Edition M7-A7, Vol 26, No. 2, 2006を参照しながら、化合物のMICを測定した。MICは最小発育阻止濃度を表す。

【0208】

結果と結論

【0209】

【表2】

表1 本発明の一部の化合物のクレブシエラ・ニューモニエに対する抗菌活性 MIC(μg/mL)

化合物 No.	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 4	1	2
化合物 6	1	1
化合物 11	0.5	2
化合物 18	2	2
化合物 23	1	1
化合物 33	0.5	1
化合物 41	0.125	0.25

10

【0210】

20

【表3】

表2 本発明の一部の化合物の大腸菌に対する抗菌活性 MIC(μg/mL)

化合物 No	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 4	0.25	0.25
化合物 5	2	4
化合物 6	0.125	0.125
化合物 11	0.125	0.25
化合物 22	0.5	2
化合物 23	0.25	0.25
化合物 33	0.125	0.125
化合物 41	≤0.03	0.06

30

【0211】

40

50

【表4】

表3 本発明の一部の化合物の緑膿菌に対する抗菌活性 MIC(μg/mL)

化合物 No	MIC(μg/mL)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 1	1	>16
化合物 3	2	16
化合物 4	1	4
化合物 5	0.125	1
化合物 6	0.25	1
化合物 10	0.125	1
化合物 11	1	8
化合物 12	2	4
化合物 13	2	8
化合物 15	0.5	2
化合物 16	0.5	2
化合物 17	8	>16
化合物 18	1	4
化合物 19	2	8
化合物 20	0.25	1
化合物 21	1	4
化合物 22	4	>16
化合物 23	1	8
化合物 24	4	>16
化合物 25	1	>16
化合物 26	/	4
化合物 27	/	4
化合物 29	1	4
化合物 33	1	8
化合物 34	4	>16
化合物 35	2	16
化合物 36	2	>16
化合物 37	1	/
化合物 40	2	1
化合物 41	0.25	1
化合物 42	0.5	4
化合物 43	1	4
化合物 45	4	/
化合物 46	1	8
化合物 47	4	>16
化合物 48	2	/
イミペネム	2	16
セフタジジム	2	>16

10

20

30

40

【0212】

実験結果により、本発明の化合物が使用した菌株に対して優れた抗菌活性を有することを示した。具体的には、本発明の化合物の抗菌活性は、対照化合物の抗菌活性より優れ、又は同等であった。したがって、本発明の化合物は、良好な臨床適用の見通しを有していた。

【0213】

実験例2：本発明の化合物のポリミキシン耐性mcr-1陽性腸内細菌に対するin vitroでの抗菌効果の評価

受験サンプル：実施例の方法に従って調製された本発明の化合物。

50

ポリミキシンEサルフェート、アンピシリン、セフォタキシム、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、テトラサイクリン、バクトリムは市販品であり、各市販品の有効成分の含有量で以下の実験を行った。

試験菌株：動物から分離されたmcr-1遺伝子を持つ大腸菌と品質管理菌である大腸菌ATCC25922は、South China Agricultural Universitから提供した。

実験方法

CLSIの寒天希釀法を参照して、ポリミキシン耐性mcr-1陽性大腸菌に対する受験薬のMIC値を測定した。

薬物含有寒天プレートの準備：各化合物について最高濃度の薬物溶液を準備した。最高濃度の薬液を2倍連続希釈した。希釈グラジエント濃度のそれぞれについて、1 mL(20×薬物作業溶液)の薬物溶液を19 mLのMH寒天に45-50℃で添加した。添加直後、寒天と薬液を均一に混合し、最終濃度64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.06 µg/mLの薬物含有寒天プレートを得た。プレートは後で使用するために固化した。その間、コントロール群を設置した。

接種の準備と培養：-80℃で保存された菌株は、濁度が0.5 #マクファーランドユニットに到達するか、又はそれを超えるように、培養液で活性化した。接種槽は96穴プレートを使用し、寒天に接種した菌数が 10^4 CFU / pointになるように菌液を塩化ナトリウム注射液で希釈した。多点接種器具を使用して、標識された薬物含有寒天の表面に細菌溶液を接種した。接種ポイントの水が完全に寒天に吸収された後、プレートを逆さまにして37℃の恒温インキュベーターに入れ、16~20時間インキュベートした。

【0214】

実験結果

この実験では、ポリミキシン耐性mcr-1陽性腸内細菌科を評価した。また、各化合物のin vitroでのMIC₅₀およびMIC₉₀値を表4に示した。

【0215】

【表5】

表4：本発明の化合物のポリミキシン耐性 mcr-1 陽性腸内細菌科に対する in vitro で抗菌効果(単位 µg/ mL)

化合物 No.	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 5	0.5	1
化合物 6	0.125	0.5
ポリミキシンEサルフェート	16	32
アンピシリン	>128	>128
セフォタキシム	2	128
ゲンタマイシン	4	64
シプロフロキサシン	4	32
テトラサイクリン	32	64
イミペネム	0.125	4
バクトリム	32	32

【0216】

実験の結論：

表4の結果により、本発明の化合物5と化合物6は、ポリミキシンEサルフェート耐性mcr-1陽性腸内細菌科に対してin vitroで良好な抗菌活性を有していたことが示した。MIC₅₀値はそれぞれ $0.125\text{ }\mu\text{g/mL}$ と $0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ で、MIC₉₀値はそれぞれ $0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ と $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ であり、アンピシリン、セフォタキシム、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、テトラサイクリン、イミペネム及びバクトリム(≥ 4 ：薬剤耐性を示した)より優れていた。結果

10

20

30

40

50

として、本発明の化合物が既存の化合物と比べて、良好な臨床適用の見通しを有することを示した。

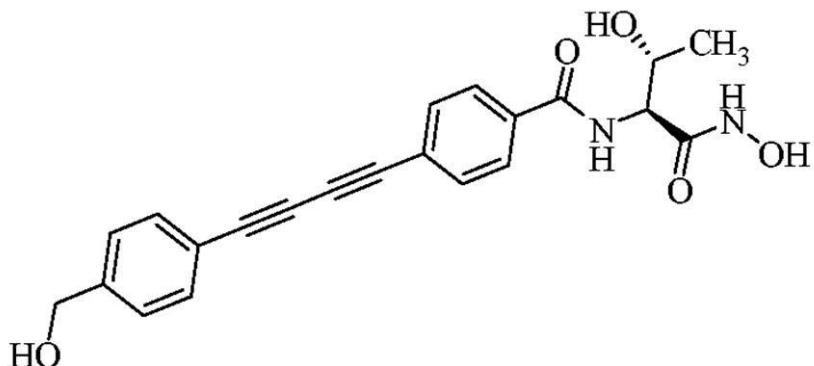
【0217】

実験例3：本発明の化合物の緑膿菌に対する*in vitro*での抗菌活性の評価

受験サンプル：実施例の方法に従って調製された本発明の化合物。WO2008154642A2を参照して調製された化合物C

【0218】

【化34】



化合物 C

【0219】

実験方法：

2018 USA Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)の寒天希釀法の手順を参照して、菌株に対する化合物の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

薬物含有プレートの調製：(1)最高濃度の薬物溶液を調製し、各化合物の最高濃度は160 µg/mLでした。(2)各化合物について、最高濃度の薬液を2倍連続希釀し、合計10個の濃度を得た。希釀薬液のそれぞれについて、121 °でオートクレーブし、約50 °に冷却した18mLのMH寒天溶液に2mLの薬物溶液を添加した。混合物を均一に混合し、放置し、冷却して薬物含有プレートを得た。プレートに標識を付けた。化合物の最終濃度はそれぞれ16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.06および0.03 µg/mLであった。

接種物の準備と接種：新鮮な單一コロニーを選択し、0.9%塩化ナトリウム注射液で希釀し、0.5 # マクファーランド濁度に調製した後、0.9%塩化ナトリウム注射液で10倍に希釀し、得られた接種物を自動多点接種器具で標識された薬物含有プレートに接種した。

【0220】

実験結果：

この実験では、化合物6および対照化合物Cの緑膿菌に対する*in vitro*で抗菌活性を評価した。MIC₅₀およびMIC₉₀を表5に示した。

【0221】

【表6】

表5：本発明の化合物の緑膿菌に対する抗菌活性

化合物 No.	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
化合物 6	0.5	1
化合物 C	4	>16

【0222】

結論：

表5の結果により、本発明の化合物6は緑膿菌に対して*in vitro*で良好な抗菌活性を有し

、MIC₅₀とMIC₉₀はそれぞれ0.5 μg/mLおよび1 μg/mLであった。それに対して、化合物Cは緑膿菌に対してin vitroでの抗菌活性が低く、MIC₅₀とMIC₉₀はそれぞれ4 μg/mLと>16 μg/mLであった。本発明の化合物は、緑膿菌に対して化合物Cより優れた抗菌活性を有した。

【0223】

実験例4 本発明の化合物のPK評価

1. 実験設計

【0224】

【表7】

動物数	性別	投与経路	採血の時点	試料の形式
3	雄	胃内投与(Po)	0min, 10min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h	血漿
3	雄	静脈注射(IV)	0min, 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h	

10

【0225】

2. 受験サンプル：

本発明の化合物は、適切な溶媒に溶解された。

20

3. 機器

機器および装置：API4000LC-MS/MS

クロマトグラフィーカラム：Waters XBridge C18(2.1 × 50mm、5 μm)

4. 採血

ラット採血：動物を固定した。動物の尾は、各時点の10分前に水浴鍋で尾部を加熱し、約200 μLの血液を尾静脈から採取した。採血後、血液はヘパリンナトリウムを含む抗凝固チューブに入れた。血液サンプルを8000 rpm、4 °で6分間遠心分離して、血漿サンプルを得た。血漿は採血後30分以内に準備する必要があった。試験前に血漿を-80 °の冷蔵庫に保存した。

5. 実験方法

30

(1) 試験サンプルを冷蔵庫(-80 °)から取り出し、室温で自然解凍し、5分間ボルテックスした。

(2) 20 μLのサンプルを1.5 mLの遠沈管に精確にピペットイングした。

(3) 内部標準液を200 μL添加した。

(4) 混合物を5分間ボルテックスし、5分間遠心分離した(12000回転/分)。

(5) 100 μLの上清をピペットで精確に取り、100 μLの水を加え、混合物を5分間ボルテックスし、サンプルをLC-MS/MSに輸入し分析した。

6. データ処理方法

試験サンプル(血漿サンプル)の結果は、AB CorporationのAnalyst 1.6.1で出力した。平均値、標準偏差、変動係数、およびその他のパラメーター(Analyst 1.6.1から直接出力できるパラメーターを計算する必要がない)はMicrosoft Excelで計算され、PKパラメーターはPharsight Phoenix 6.1 ソフトウェアで計算した。

40

【0226】

結果：

【0227】

50

【表 8】

表 6 SD ラットにおける本発明の化合物の PK 結果 (IV 2mg/kg)

化合物 No.	λ_{-z} (1/h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUCINF _{ob} s (h*ng/ml)	C ₁ _obs (L/h/kg)	V _z _obs (L/kg)
化合物 4	3.16±1.28	0.25±0.12	414±10.3	417±9.68	4.80±0.11	1.74±0.81
化合物 5	0.99±0.15	0.71±0.11	8108±1054	8153±1045	0.62±0.08	0.63±0.02
化合物 6	1.14±0.21	0.62±0.12	3999±442	4007±443	0.50±0.06	0.46±0.14
化合物 10	0.97±0.23	0.74±0.16	4891±533	4902±532	1.03±0.11	1.03±0.11
化合物 13	1.98±0.04	0.35±0.01	485±87.4	493±87.9	4.14±0.70	2.09±0.39
化合物 15	0.99±0.29	0.74±0.22	1330±108	1351±222	1.51±0.27	1.57±0.28
化合物 16	1.67±0.58	0.45±0.14	2777±130	2786±136	0.72±0.04	0.47±0.16
化合物 20	1.70. 3	0.41±0.01	778±116	791±117	6.41±0.96	3.77±0.53
化合物 21	4.38±0.25	0.16±0.01	1403±256	1417±255	1.45±0.29	0.33±0.07
化合物 23	3.47±1.09	0.21±0.06	1157±278	1159±277	1.80±0.50	0.52±0.02
化合物 32	1.48 ±0.46	0.506±0.18	344±33.7	347±32.7	5.80±0.53	4.24±1.65
化合物 33	2.75±0.50	0.26±0.04	666±318	671±315	3.39±1.34	1.21±0.34
化合物 37	0.28±0.08	2.63±0.76	402±21.6	426±28.5	4.71±0.33	17.6±4.22
化合物 38	0.56±0.04	1.25±0.09	1945±168	1991±176	1.01±0.09	1.81±0.17
化合物 41	2.21±0.29	0.32±0.04	1589±447	1594±446	1.32±0.33	0.61±0.20
化合物 42	2.35±0.07	0.30±0.01	396±41	398±41	5.06±0.55	2.16±0.30
化合物 43	2.48±0.06	0.28±0.01	919±100	921±100	2.19±0.22	0.88±0.07

【0228】

結論：実験結果により、本発明の化合物が優れた生体内代謝安定性を示した。これは、本発明の化合物が良好な製薬ポテンシャルを有することを示した。したがって、本発明の化合物は、優れた臨床応用の見通しを有していた。

【0229】

実施例において、略語と英語の表現は、以下の意味を表す。

【0230】

【表9】

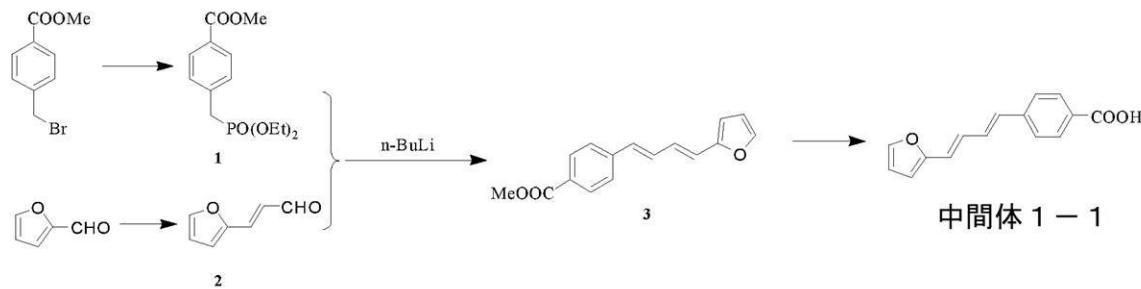
TCL	薄層クロマトグラフィー
Bu	ブチル基
Et	エチル基
Me	メチル基
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
Hexane	ヘキサン
THF	テトラヒドロフラン
DMF	ジメチルホルムアミド
EA	酢酸エチル
PE	石油エーテル
DIEA	N、N-ジイソプロピルエチルアミン
DCM	ジクロロメタン
NBS	N-ブロモスクシンイミド
TMS	トリメチルシリル
Boc	タートブトキシカルボニル
TFA	トリフルオロ酢酸
HOt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル尿素
NH ₂ OTHP	O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン
DMDMA	N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]二塩化パラジウム(II)

(0 2 3 1)

実施例1 4-((1E,3E)-4-(フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物1)の調製

(0 2 3 2)

【化 3 5】



(0 2 3 3)

(1) 中間体1の調製

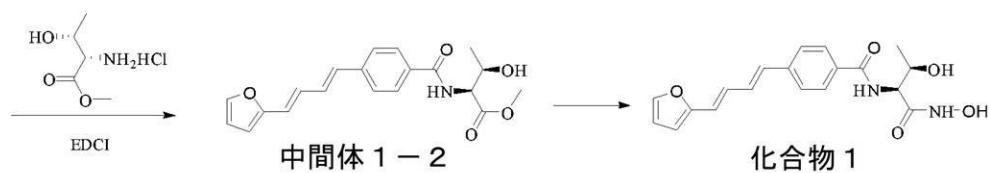
250mLの3つ口フラスコにp-ブロモメチル安息香酸メチル(50g、0.22mol)と亜リン酸トリエチル(73g、0.45mol)を加えた。混合物をグラジエントで加温し、還流下で反応させた。反応は窒素保護下で行った。TLC検出により、反応開始物質が消失したことが示さ

10

20

30

40



れた(展開溶媒：EA : PET=1 : 10)。後処理：窒素保護下で、混合物を室温まで冷却し、残りの亜リン酸トリエチルのほとんどを濃縮して真空で除去した。トルエン(100mL)を加え、濃縮を続けた。そして濃縮を3回繰り返して乾燥させ、淡黄色の油状物質(68g、理論量よりも多い)を得た。これを次の反応に直接使用した。

【0234】

(2) 中間体2の調製

5.0Lの3つ口フラスコに、フラン-カルバルデヒド(150g、1.56mol)とエタノール(900mL)を加えた。混合物を氷水浴で10℃以下に冷却した。精製水(1.8L)に溶解した水酸化ナトリウム(40g、1.0mol)の溶液を滴下した。混合物を攪拌した後、アセトアルデヒド水溶液(400g、3.6モル、水溶液の40%)を滴下した。滴下中、反応系を約0℃に保った。滴下は約5時間で終了した。アセトアルデヒド水溶液を滴下した後、自然に室温まで昇温し、一晩反応させた。後処理：メチルtert-ブチルエーテル(2L)を反応系に加えた。得られた混合物を攪拌して有機相を分離した。有機相をブラインで1回洗浄し、濃縮して、褐色の油状物質を得た。石油エーテルをシリカゲルと一緒に直接添加することにより、溶離液として石油エーテルを使用するカラムクロマトグラフィーによって、精製を行い、純粋な生成物を収集して油性物質(56g)を得、これを次のステップで直接使用した。

【0235】

(3) 中間体3の調製

窒素保護では、中間体1(56g、0.196mol)を乾燥THF(560mL)に溶解した。混合物を液体窒素エタノール系で内部温度が-70℃以下になるまで冷却した。n-ブチルリチウム溶液(81mL、ヘキサン中2.5M)を滴下した。滴下後、温度を保ちながら30分間反応させた。中間体2(22.6g、0.185mol)を乾燥THF(100mL)に溶解し、温度を-70℃未満に制御しながら上記の溶液に滴下した。滴下後、温度を保ちながら2時間反応させ、室温まで自然昇温させた。後処理：反応系を氷水(400mL)にゆっくりと加えた。混合物を攪拌し、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせ、ブラインで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、迅速に濃縮乾燥させた。メチルtert-ブチルを加えた。混合物を一晩パルプ化し、濾過して、黄色の固体(湿重量：30g)を得た。固体をTHF(150mL)に加えた。混合物を50℃まで温め、溶解して黄色の透明な溶液を得、熱時濾過し、冷却した。固体が分離した。混合物を濾過して黄色のバルク固体を得て、真空で乾燥させて中間体3(26g)を得、これを反応の次のステップで直接使用した。

【0236】

(4) 中間体1-1の調製

中間体3(26g、粗製)をTHF(260mL)に加えた。この混合物を精製水(130mL)に溶解した水酸化ナトリウム(12g)の溶液に加え、45~50℃に加温し、一晩反応させた。翌日、TLCはまだ少量の出発物質が完全に反応しなかったことを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して黄色の固体を得た。THF(150mL)と酢酸エチル(150mL)の混合溶液に固体を加えた。反応系のpHが約1.0になるまで塩酸溶液(1N)を滴下した。有機相を分離し、ブラインで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をメチルtert-ブチルエーテルに加え、混合物を2時間パルプ化し、濾過し、真空で乾燥して、固体中間体1-1(15g)を得た。

【0237】

(5) 中間体1-2の調製

中間体1-1(961mg、4mmol)とL-スレオニンメチルエステル塩酸塩(678mg、4mmol)をDMF(8mL)に溶解した。DIEA(1.034g、8mmol)を添加した。得られた溶液を50分間攪拌した。溶液が透明になった後、HOBT(541mg、4mmol)およびEDCI(767mg、4mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら15時間反応させた。後処理として、反応系を水に注いだ。混合物を吸引濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、乾燥して、粗生成物中間体1-3(600mg)を得た。

【0238】

(6) 化合物1の調製

10

20

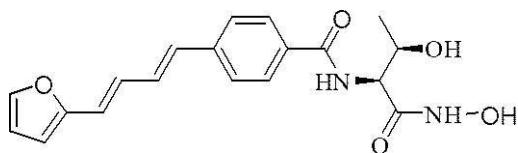
30

40

50

【0239】

【化36】



【0240】

粗生成物中間体1-3(270mg)をメタノール(3mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(1mL、50%)を加えた。混合物を攪拌しながら40時間反応させた。後処理として、反応系を水に注いだ。混合物を吸引濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、乾燥させて、化合物1(79mg)の生成物を得た。

10

分子式 : C₁₉H₂₀N₂O₅ 分子量 : 356.37 MS : (M+H) : 357.1

¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.66(1H, s), 8.82(1H, s), 7.98 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.69 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.23-7.16 (1H, m), 6.89-6.76(2H, m)、6.69-6.66 (1H, m)、6.56 (2H, d), 5.1-4.8 (1H, m), 4.27 (1H, s), 4.03 (1H, s), 1.08 (3H, d).

【0241】

上記の実施例1を参照し、ラセミのスレオニンメチルエステル塩酸塩を使用し、化合物2を合成した。

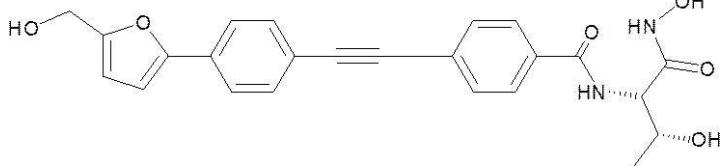
20

【0242】

実施例2 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((4-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド(化合物2)の調製

【0243】

【化37】



30

【0244】

上記の実施例1を参照し、化合物2を合成した。

分子式 : C₂₄H₂₂N₂O₆ 分子量 : (M+) : 434.44 MS : (M+) : 434.15

¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.68 (1H, s), 8.87 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.73 (2H, d), 6.45 (1H, d), 5.33 (1H, t), 4.92 (1H, brs), 4.47 (2H, d), 4.28-4.25 (1H, m), 4.03-4.01 (1H, m), 1.10 (3H, d).

【0245】

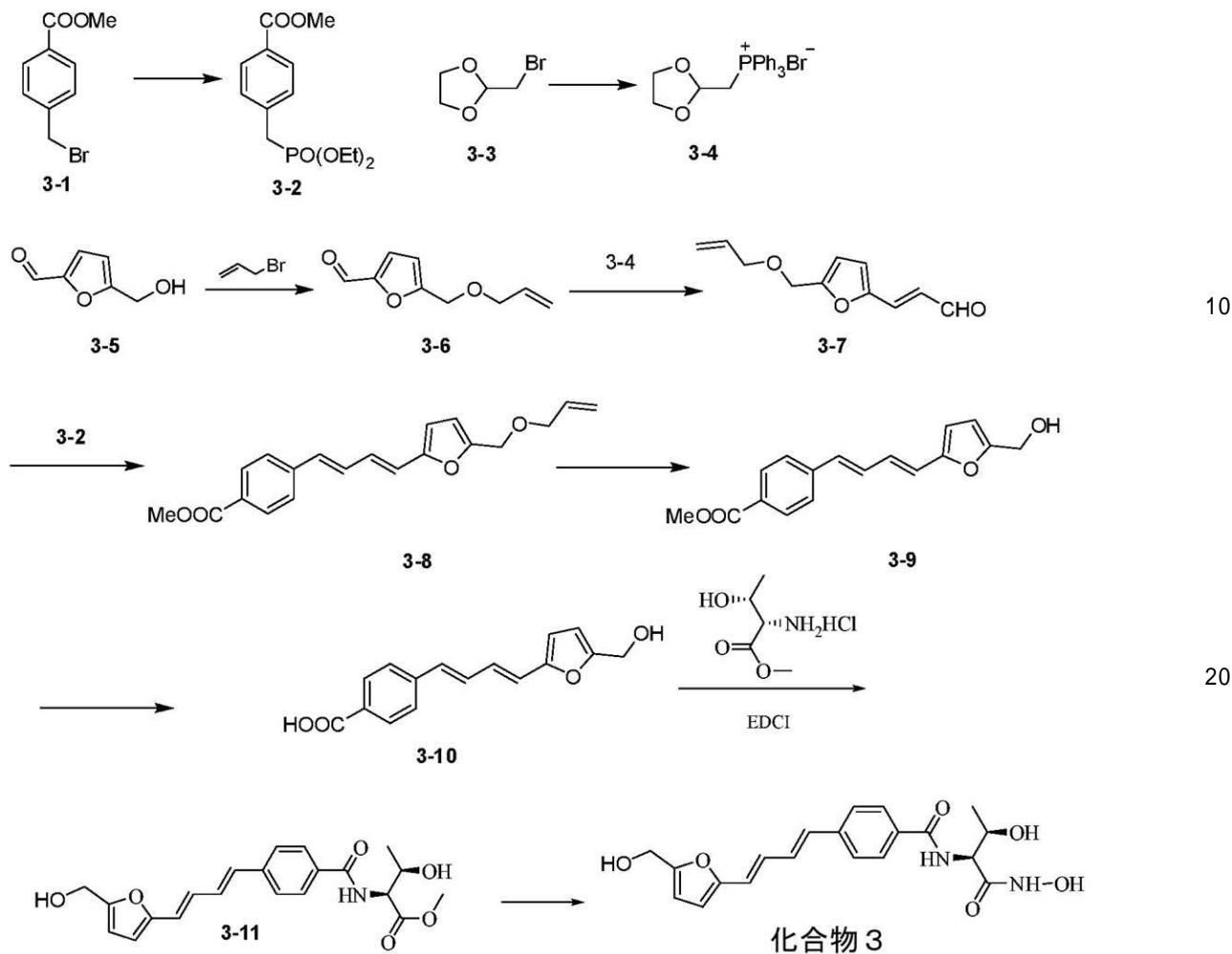
実施例3 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1E、3E)-4-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンズアミド(化合物3)の調製

40

【0246】

50

【化38】



【0247】

(1) 中間体3-2の調製

250mLの3つロフラスコにp-ブロモメチル安息香酸メチル(60g、0.26mol、1.0eq)と亜リン酸トリエチル(87g、0.52mol、2.0eq)を加えた。混合物をグラジエントで加温し、還流下で反応させた。反応は窒素保護下で行った。出発物質1が消失するまでTLC検出を行った。窒素保護下で、混合物を室温まで冷却し、残りの亜リン酸トリエチルのほとんどを濃縮して真空中で除去した。トルエン(100mL)を加え、濃縮を続けた。濃縮を3回繰り返して乾燥させ、淡黄色油状物質(78g)を得た。油状物質中間体3-2を次の反応に直接使用した。

【0248】

(2) 中間体3-4の調製

2Lの三口フラスコにトルエン(1L)を加えた。出発物質3-3(156g、0.93モル、1.0eq)を加えた。混合物を加熱し、還流下で2日間反応させた。反応を停止し、室温まで冷却した。反応系をろ過した。固体をメチルtert-ブチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、33%の収率で固体中間体3-4(172g)を得た。これを次の反応で直接使用した。

【0249】

(3) 中間体3-6の調製

窒素保護下、出発物質3-5(185g、1.49mol、1.0eq)を乾燥アセトニトリル(560mL)に溶解した。粉末状の水酸化ナトリウム(56g、0.196mol、1.05eq)を加えた。混合物を水浴で冷却した。3-ブロモプロピレン(450g、3.74mol、2.5eq)を反応系に滴下した。滴下終了後、室温で攪拌しながら反応させた。TLC(EA/PE ~ 1 : 5)は反応の完了を示し、反応は終了した。反応系を水(1L)に注ぎ、反応を停止させた。反応系をメチルtert-ブチル

エーテル(300mL × 3)で抽出し、水(300mL × 2)で洗浄し、ブライン(300mL × 1)で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィーカラムで精製して中間体3-6(16.8g)を得た。これは次のステップで直接使用した。

【0250】

(4) 中間体3-7の調製

DMF(90mL)に中間体3-6(14.8g、90.1mmol、1.0eq)と中間体3-4(58.0g、135.2mol、1.5eq)を加えた。混合物を室温で攪拌した。反応系にメタノール(45mL)に溶解したナトリウムメトキシド(14.6g、270.4mmol、3.0eq)の溶液を滴下し、反応系の温度が上昇させた。滴下終了後、室温で一晩反応させた。TLC(EA/PE ~ 1 : 5)で反応の完了を示し、反応は終了した。反応系を水(200mL)に注ぎ、反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチル(100mL × 3)で抽出し、水(100mL × 2)で洗浄し、ブライン(100mL × 1)で洗浄し、乾燥し、濃縮して、褐色の固体-油混合物を得た。

10

【0251】

混合物をテトラヒドロフラン(75mL)に溶解した。水(75mL)と濃塩酸(35mL)を加えた。混合物を室温で1時間反応させた。反応は終了した。水(200mL)を加えて反応系をクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル(100mL × 3)で抽出し、水(100mL × 2)で洗浄し、ブライン(100mL × 1)で洗浄し、乾燥し、濃縮して、褐色の固体-油混合物を得た。メチルtert-ブチルエーテル(100mL)を加え、混合物を0.5時間攪拌した。固体を濾過により除去し、母液を濃縮し、クロマトグラフィーカラムにより精製して、中間体3-7(12.5g)を得た。これを次のステップで直接使用した。

20

【0252】

(5) 中間体3-8の調製

中間体3-2(19.3g、65.1mmol、1.2eq)をテトラヒドロフラン(200mL)に加えた。窒素保護下で、混合物を-70 ~ -80 の温度に冷却した。n-ブチルリチウム(27.0mL、65.1mmol、1.2eq)を滴下した。混合物を-70 ~ -80 の温度で30分間反応させた。テトラヒドロフラン(50mL)に溶解した中間体3-7(10.8g、56.2mmol、1.0eq)を反応系に滴下した。滴下終了後、自然に室温まで昇温し、一晩反応させた。TLC(EA/PE ~ 1 : 5)は反応の完了を示し、反応は終了した。反応系を飽和塩化アンモニウム溶液(400mL)に注ぎ、反応をクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル(100mL × 3)で抽出し、水(100mL × 2)で洗浄し、ブライン(100mL × 1)で洗浄し、乾燥させ、溶媒が30mL残るまで濃縮した。石油エーテル(200mL)を加え、混合物を室温で1時間パルプ化し、濾過し、乾燥して中間体3-8(12g)を得、これを次のステップで直接使用した。

30

【0253】

(6) 中間体3-9の調製

中間体3-8(12.8g、39.5mmol、1.0eq)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.6g、3.95mmol、0.1eq)および酢酸アンモニウム(15.2g、197.3mmol、5.0eq)をアセトニトリル(250mL)に加えた。窒素ガスを導入して酸素ガスを除去した。混合物を70 に加熱し、一晩反応させた。TLC(EA/PE ~ 1 : 3)は反応の完了を示し、反応は終了した。反応系を水(500mL)に注ぎ、反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチル(300mL × 2)で抽出し、水(300mL × 2)で洗浄し、塩水(300mL × 1)で洗浄し、乾燥させ、シリカゲルパッドに通して濃縮した。残りの液体を酢酸エチル(40mL)中で還流させた。石油エーテル(150mL)を追加した。混合物を30分間還流し、室温に冷却し、濾過し、乾燥して中間体3-9(10.8g)を96.4%の収率で得、これを次のステップで直接使用した。

40

【0254】

(7) 中間体3-10の調製

中間体3-9(12.8g、37.0mmol、1.0eq)をテトラヒドロフラン(100mL)に加えた。固体は溶解しなかった。水(25mL)に溶解した水酸化ナトリウム(4.5g)の溶液を加えた。混合物を45 ~ 50 に温め、一晩反応させた。TLC(EA/PE ~ 1 : 1)は反応の完了を示し、反応は終了した。反応混合物を濃縮して、反応系からテトラヒドロフランを除去した。水(20mL)を加えて希釈した。反応系をろ過した。固体を少量のテトラヒドロフランで洗浄した

50

。固体を酢酸エチルおよび水に懸濁し、酢酸でpH値2~3に調整した。有機相を分離し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、石油エーテルでパルプ化し、濾過し、乾燥させて、中間体3-10(5.7g)を57.2%の収率で得た。

【0255】

(8) 中間体3-11の調製

中間体3-10(504mg、1.86mmol)およびL-スレオニンメチルエステル塩酸塩(339mg、2mmol)をDMF(4mL)に溶解した。DIEA(517mg、4mmol)を添加した。得られた溶液を50分間攪拌した。溶液が透明になった後、HOEt(270mg、2mmol)およびEDCI(383mg、2mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら15時間反応させた。後処理として、反応系を水に注ぎ、酢酸エチル(100mL)で2回抽出し、相分離した。有機相を回転蒸発させて、乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 100:1 → 40:1)により精製して、生成物中間体3-11(300mg)を得た。

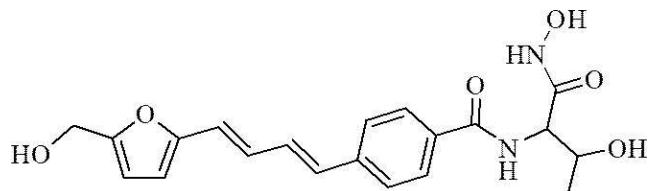
10

【0256】

(9) 化合物3の調製

【0257】

【化39】



20

【0258】

粗生成物の中間体3-11(270mg)をメタノール(1.5mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(1mL、50%)を加えた。混合物を攪拌しながら24時間反応させた。後処理として、反応系を水に注いだ。混合物を吸引濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、乾燥して、化合物3(145mg)を得た。

分子式: C₂₀H₂₂N₂O₆ 分子量: 386.40 MS: (M+H): 387.1

¹H NMR (DMSO, 401 MHz) 12.84 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.20 (dd, J = 15.5, 10.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.74 (m, 3H), 6.64 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

30

【0259】

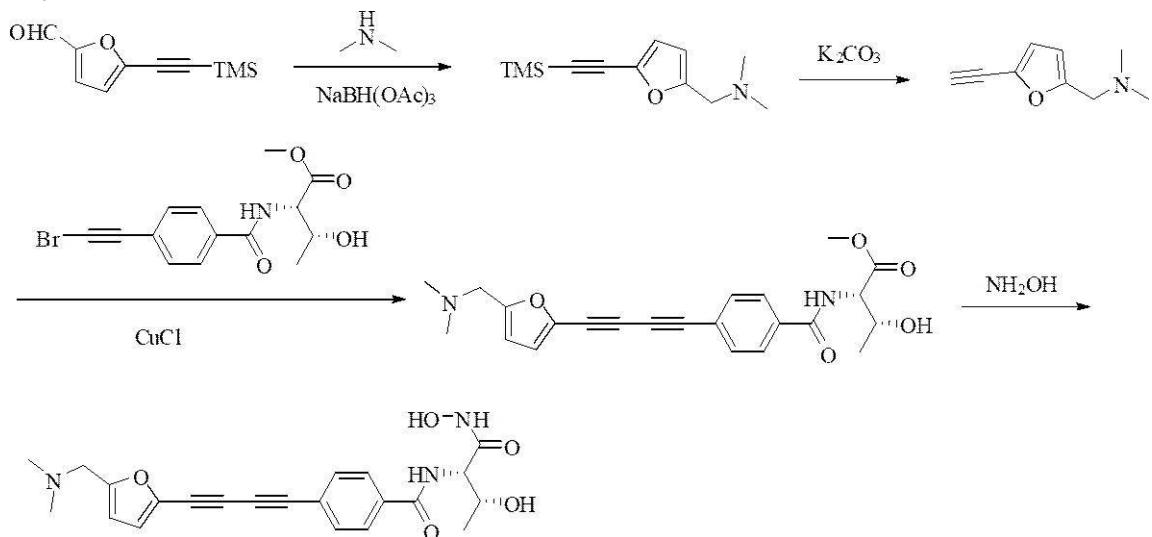
実施例4 4-((5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物4)の調製

【0260】

40

50

【化40】

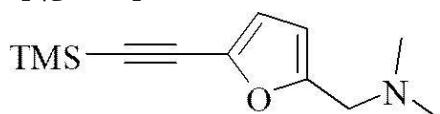


【0261】

(1) N,N-ジメチル-1-(5-(((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチルアミンの調製

【0262】

【化41】



【0263】

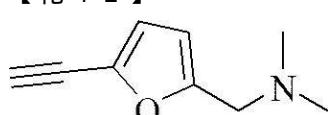
5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-カルバルデヒド(0.500g、2.60mmol)およびジメチルアミンのジクロロメタン溶液(3mL)をDCM(10mL)に溶解した。トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(1.10g、5.19mmol)を加えた。得られた混合物を攪拌しながら室温で1日反応させ、回転蒸発により乾燥させた。生成物を次の反応に直接使用した。

【0264】

(2) 1-(5-エチニルフラン-2-イル)-N,N-ジメチルメチルアミンの調製

【0265】

【化42】



【0266】

前のステップで得られた粗生成物を無水メタノール(10mL)に加えた。K₂CO₃(1.435g、10.4mmol)を加えた。常温で攪拌しながら5時間反応させた。反応系を吸引濾過した。濾液を回転蒸発し乾燥させて、シリカカラムクロマトグラフィー(PE : EA=10 : 1 1 : 1)で精製して、油状物質(0.35g)を収率90.3%(2ステップ)で得た。

【0267】

(3) (2S,3R)-メチル2-(4-((5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートの調製

【0268】

10

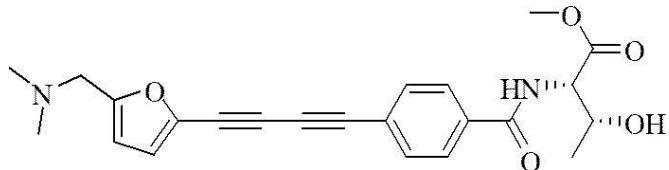
20

30

40

50

【化43】



【0269】

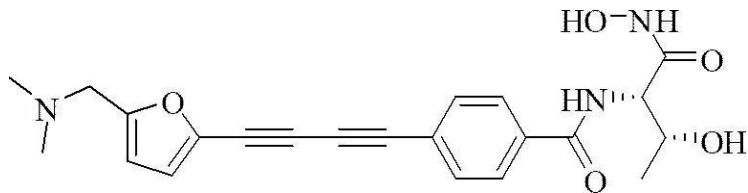
CuCl(2mg、0.02mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(7mg、0.1mmol)をn-ブチルアミン水溶液(1.5mL、23%)に溶解した。n-ブチルアミン水溶液(0.5mL、23%)に溶解した1-(5-エチルフラン-2-イル)-N,N-ジメチルメチルアミン(0.20g、1.34mmol)を加えた。
10 (2S,3R)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.45g、1.34mmol)をメタノール(1.5mL)に溶解した溶液とテトラヒドロフラン溶液(0.75mL)を上記反応液に加えた。得られた混合物を5分間攪拌した。酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM : MeOH=10 : 1)で精製して、生成物(0.26g)を47.5%の収率で得た。

【0270】

(4)-((5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミドの調製

【0271】

【化44】



【0272】

(2S,3R)-メチル2-(4-((5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.23g、0.563mmol)をメタノール(1mL)に溶解。ヒドロキシルアミン水溶液(3mL、50%)を加えた。混合物を攪拌しながら室温で3時間反応させ、直接に分取液体クロマトグラフィー(メタノール：水 = 50%)により精製して、生成物(0.035g)を15.2%の収率で得た。

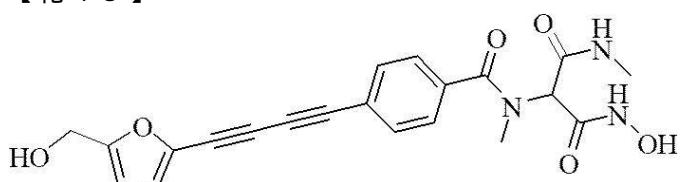
分子式 : C₂₂H₂₃N₃O₅ 分子量 : 409.2 MS : (M+H) : 410.0
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 8.42 (1H, s), 7.95 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.07 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.30-4.21 (1H, m), 4.05-3.95 (1H, m), 3.45 (2H, s), 2.15 (6H, s), 1.06 (3H, d).

【0273】

実施例5 N-メチル-N-(3-メチルアミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-1,3-ジオキソプロパン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物5)の調製

【0274】

【化45】



【0275】

10

20

30

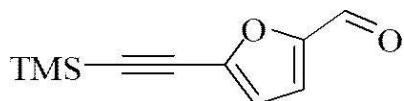
40

50

(1) 5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-カルバルデヒドの調製

【0276】

【化46】



【0277】

5-ブロモ-2-フルアルデヒド(25.00g、142.85mmol)、トリメチルシリルエチノ(20.97g、212.9mmol)、トリエチルアミン(28.69g、283.5mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.0g、1.425mmol)およびCuI(0.27g、1.415mmol)をTHF(200mL)に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物を常温で3時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=5：1)で精製して、淡赤色の固体(18.2g)を66.4%の収率で得た。

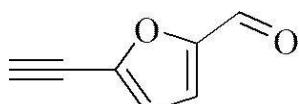
10

【0278】

(2) 5-エチニルフラン-2-カルバルデヒドの調製

【0279】

【化47】



20

【0280】

5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-カルバルデヒド(15.52g、80.7mmol)をメタノール(300mL)に溶解した。K₂CO₃(33.46g、242.1mmol)を加えた。混合物を攪拌下で2時間反応させ、回転蒸発により乾燥させた。酢酸エチル(300mL)および水(300mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させて、黄色の固体(9.5g)を収率98%で得た。

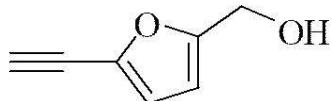
【0281】

(3) (5-エチニルフラン-2-イル)メタノールの調製

30

【0282】

【化48】



【0283】

5-エチニルフラン-2-カルバルデヒド(9.5g、79.17mmol)を無水メタノール(200mL)に溶解した。NaBH₄(3.292g、87.1mmol)を0°でゆっくりと加えた。常温で攪拌しながら7時間反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加えた。反応混合物を酢酸エチル(300mL)で抽出し、水(200mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=2：1)で精製して、無色の油状物質(9.4g)を97.3%の収率で得た。

40

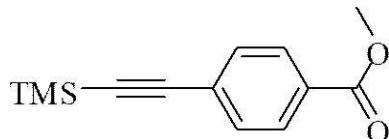
【0284】

(4) 4-((トリメチルシリル)エチニル)安息香酸メチルの調製

【0285】

50

【化49】



【0286】

4-ヨード安息香酸メチル(40g、152.6mmol)、トリメチルシリルエチル(14.99g、152.6mmol)、トリエチルアミン(35.47g、350.5mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.071g、1.526mmol)およびCuI(0.291g、1.526mmol)をTHF(300mL)に溶解した。雰囲気を窒素ガスで3回置換した。混合物を常温で18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=1：2)で精製して、赤色固体(31.5g)を収率88.9%で得た。

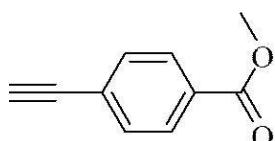
10

【0287】

(5) 4-エチニル安息香酸メチルの調製

【0288】

【化50】



20

【0289】

4-((トリメチルシリル)エチニル)安息香酸メチル(31.5g、135.6mmol)をメタノール(450mL)に溶解した。K₂CO₃(37.5g、271.5mmol)を加えた。混合物を攪拌下で2時間反応させ、回転蒸発により乾燥させた。酢酸エチル(450mL)および水(450mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させて、黄色の固体(21.75g)を収率100%で得た。

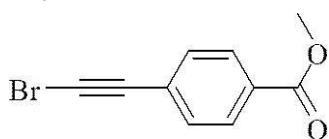
【0290】

(6) 4-(プロモエチニル)安息香酸メチルの調製

30

【0291】

【化51】



【0292】

4-エチニル安息香酸メチル(21.75g、135.79mmol)をアセトン(500mL)に溶解した。硝酸銀(2.176g、12.81mmol)を加えた。混合物を40分間攪拌し、NBS(26.90g、151.16mmol)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を回転蒸発で乾燥させ、イソプロパノールで結晶化させて、82.4%の収率で白色固体(26.75g)を得た。

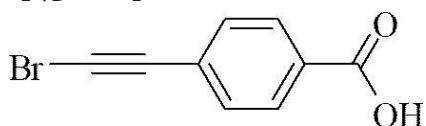
40

【0293】

(7) 4-(プロモエチニル)安息香酸の調製

【0294】

【化52】



【0295】

50

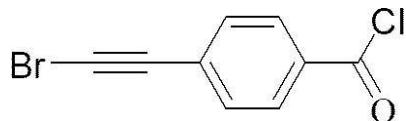
4-(ブロモエチニル)安息香酸メチル(26.75g、111.89mmol)をメタノール(200mL)および水(20mL)に溶解した。NaOH(8.96g、224mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら2時間反応させた。水(350mL)を加えた。得られた混合物を希塩酸(1N)でpH値6に調整し、濾過して、白色固体(18.92g)を収率75%で得た。

【0296】

(8) 4-(ブロモエチニル)ベンゾイルクロリドの調製

【0297】

【化53】



10

【0298】

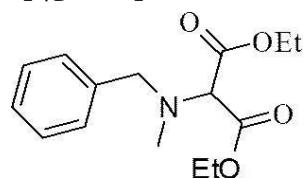
4-(ブロモエチニル)安息香酸(8g、35.56mmol)をジクロロメタン(200mL)に溶解した。塩化チオニル(30mL)を加えた。混合物を攪拌下で5時間反応させ、回転蒸発で乾燥させて、黄色固体(8.658g)を100%の収率で得た。

【0299】

(9) 2-((ベンジル)メチルアミノ)-マロン酸ジエチルの調製

【0300】

【化54】



20

【0301】

2-ブロモマロン酸ジエチル(80g、33.46mmol)をアセトニトリル(200mL)に加えた。メチルベンジルアミン(81g、66.92mmol)を添加した。混合物を室温で攪拌しながら5時間反応させた。反応終了後、反応液をろ過して白色固体を除去した。濾液の大部分を回転蒸発により除去した。反応系にトルエン(100mL)を加え、混合物をろ過して白色固体を除去した。ろ液を合わせて、回転蒸発で乾燥させて無色油状物(67g)を収率71.7%で得た。

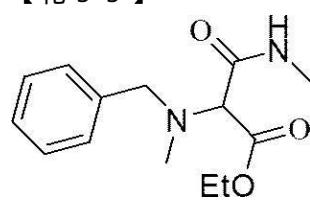
30

【0302】

(10) 2-((ベンジル)メチルアミノ)-3-メチルアミノ-3-オキソプロパン酸エチルの調製

【0303】

【化55】



40

【0304】

2-((ベンジル)メチルアミノ)-マロン酸ジエチル(50g、89.5mmol)をメタノール(200mL)に溶解した。メチルアミンのアルコール溶液(30mL)を追加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を水(1000mL)に加えた。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE PE : EA = 5 : 1)で精製して、中間体のエチル2-((ベンジル)メチルアミノ)-3-メチルアミノマロネート(12g)を収率25.4%で得た。

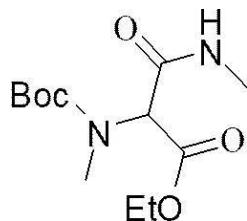
【0305】

(11) 2-((tert-ブトキシカルボニル)メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチルの調製

50

【0306】

【化56】



【0307】

10

2-((ベンジル)メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチル(12g、45.4mmol)をメタノール(200mL)に溶解した。水酸化パラジウム/炭素(1.2g)および二炭酸ジ-tert-ブチル(9.9g、45.4mmol)を添加した。水素ガスの保護下で、反応物を室温で一晩反応させた。反応終了後、セライトろ過した。濾液を収集し、回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE PE : EA=20 : 1)により精製して、中間体(6.4g)を収率51.4%で得た。

【0308】

(12) 2-メチルアミノ-3-オキソプロパン酸エチルの調製

【0309】

【化57】



20

【0310】

2-((tert-ブトキカルボニル)メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチル(6.4g、23.33mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(30mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応液を回転蒸発で乾燥させ、褐色油状物(4.064g、粗)を収率100%で得た。

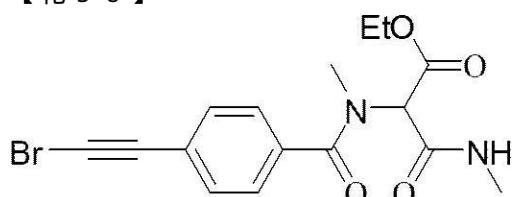
30

【0311】

(13) 2-(N-(4-ブロモエチニルベンズアミド)-N-メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチルの調製

【0312】

【化58】



40

【0313】

2-メチルアミノ-3-オキソプロパン酸エチル(4.064g、23.3mmol)をTHF(100mL)に溶解した。トリエチルアミン(7.06g、69.9mmol)を添加した。塩化4-(ブロモエチニル)ベンゾイル(5.674g、23.3mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了後、反応混合物を回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(DCM DCM : MeOH=30 : 1)により精製して、褐色油状物質(5.2g)を収率58.6%で得た。

【0314】

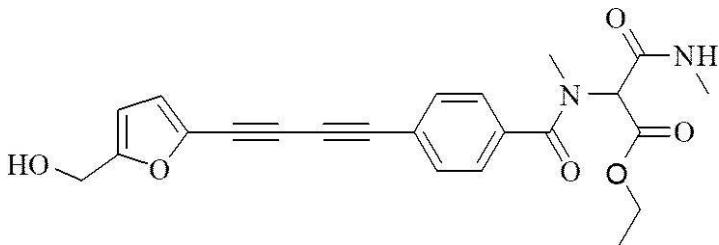
(14) 2-((4-(5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N

50

-ベンズアミド-N-メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチルの調製

【0315】

【化59】



10

【0316】

CuCl (3mg、0.03mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(7mg、0.1mmol)をn-ブチルアミン水溶液(12mL、23%)に溶解した。(5-エチニルフラン-2-イル)メタノール(0.220g、1.80mmol)のメタノールおよびテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)溶液、およびエチル2-(N-(4-ブロモエチニルベンズアミド)-N-メチルアミノ)-3-オキソプロパノエート(0.629g、1.65mmol)のメタノールとテトラヒドロフラン(5mL、V:V=1:1)の溶液を上記の反応溶液に連続して加えた。得られた混合物を2分間攪拌した。酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル:酢酸エチル=2:1)で精製して、褐色油状物質(0.49g)を70.3%の収率で得た。

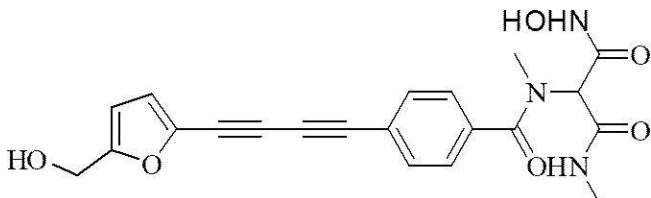
20

【0317】

(15) N-メチル-N-(3-メチルアミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-1,3-ジオキソプロパン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドの調製

【0318】

【化60】



30

【0319】

2-((4-(5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N-ベンズアミド-N-メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチル(0.49g、1.16mmol)をメタノール(10mL)中に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(50%、2mL)を加えた。混合物を攪拌しながら24時間反応させた。後処理を経て、化合物5を27.8%の収率で得た(合計132mg)。

分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ 分子量 : 409.1 MS : (2M+H) : 819.3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.79 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.19 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.07 (1H, m), 6.45 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.41 (2H, m), 2.66 (3H, m), 2.49 (3H, m).

40

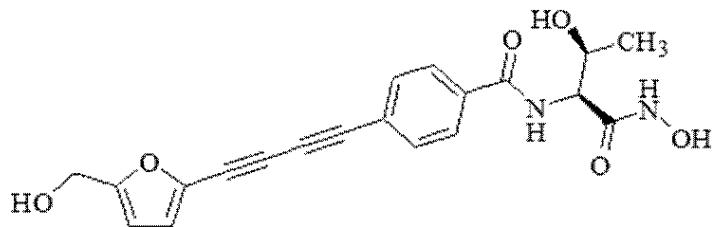
【0320】

実施例6 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物6)の調製

【0321】

50

【化61】



【0322】

前記化合物3の調製を参考し、(2S,3R)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタン酸を使用して、化合物6を合成した。 10

分子式 : C₂₀H₁₈N₂O₆ 分子量 : 382.1 MS : (M+H) : 383.1

¹H-NMR (d₆-DMSO+CF₃COOD, 400 MHz) 8.19 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.03 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.29-4.21 (1H, m), 4.06-3.98 (1H, m), 3.58 (1H, t), 1.07 (3H, d).

【0323】

前記化合物3の調製を参考し、メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートを使用して化合物7を合成した。

【0324】

前記化合物3の調製を参考し、(2R,3S)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートを使用して、N-((2R,3S)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物8)を合成した。 20

【0325】

前記化合物3の調製を参考し、(2R,3R)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートを使用して、N-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物9)を合成した。

【0326】

前記化合物3の調製を参考し、(2S,3S)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートを使用して、N-((2S,3S)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物10)を合成した。 30

【0327】

化合物6および8-10は、化合物7の立体異性体であった。それらの¹H-NMRは、明確な異なりがなくて、実質的に同一であった。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

HPLC条件 :

機器 : 高速液体クロマトグラフ。カラム : Agilent ZORBAX SB-C18 (4.6 mm × 100 mm, 3.5 μm); 波長 = 286 nm; カラム温度 = 30 °C; 流量 = 1.0 mL/分; 注入量 = 10 μL; グラジエント溶出;

移動相A : 0.8 mLのトリフルオロ酢酸を精確に測定し、1000 mLの水に加え、均一に混合することにより調製された。

移動相B : 0.5 mLのトリフルオロ酢酸を精確に測定し、1000 mLのメタノールに加え、均一に混合することにより調製された。

試料溶液 : 適量の化合物6、化合物9、化合物10を精確に秤量し、メタノールを加えて溶解し、試料溶液として1 mLあたり約0.5 mgの化合物を含む溶液を調製した。

実験結果 : 化合物6の保持時間は26.601分であった。

化合物9の保持時間は28.799分であった。

化合物10の保持時間は29.051分であった。

10

20

30

40

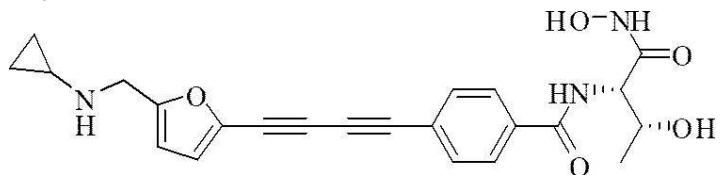
50

【0328】

実施例7 4-((5-((シクロプロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物11)の調製

【0329】

【化62】



10

【0330】

前記化合物3の調製を参考し、化合物11を合成した。

分子式 : C₂₃H₂₃N₃O₅ 分子量 : 421.2 MS(M+H) : 422.0

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.70 (1H, s), 9.19 (1H, br), 8.89 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.17 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.94 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.26-4.21 (1H, m), 4.04-3.98 (1H, m), 2.75-2.60 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.87-0.79 (2H, m), 0.76-0.70 (2H, m).

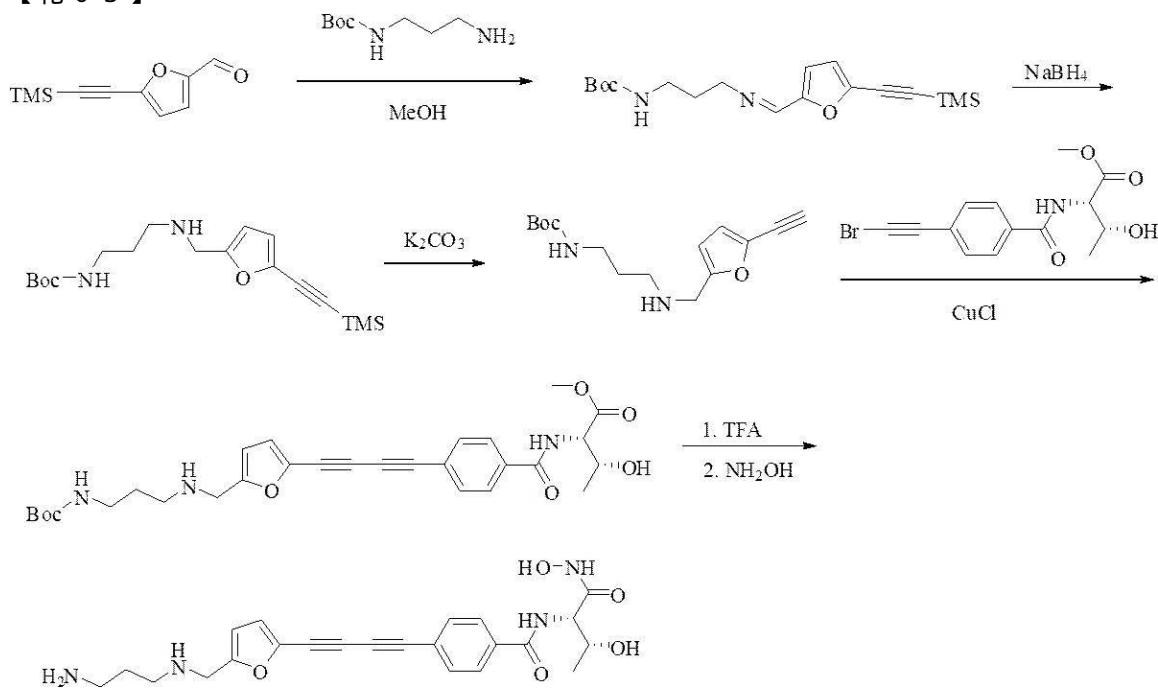
【0331】

実施例8 4-((5-((3-アミノプロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物12)の調製

20

【0332】

【化63】



30

【0333】

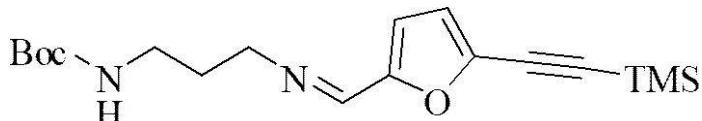
(1) tert-ブチル3-((5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチレンアミノ)ブロピルカルバメートの調製

【0334】

40

50

【化64】



【0335】

5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-カルバルデヒド(0.500g、2.60mmol)をメタノール(10mL)に溶解した。tert-ブチル3-アミノプロピルカルバメート(0.905g、5.20mmol)を加えた。酢酸を滴下した。混合物を室温で一晩攪拌した。生成物を次の反応に直接使用した。

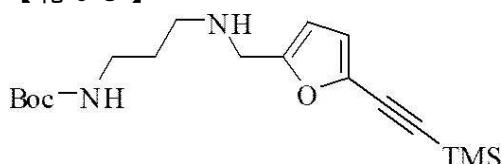
10

【0336】

(2) tert-ブチル3-((5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチルアミノ)プロピルカルバメートの調製

【0337】

【化65】



20

【0338】

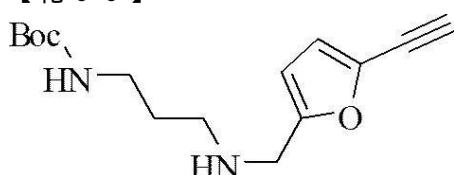
前のステップの反応系に、水素化ホウ素ナトリウム(0.197g、5.20mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSで反応の完了を示した。生成物は更なる処理を必要とせずに、次の反応で直接使用した。

【0339】

(3) tert-ブチル3-((5-エチニルフラン-2-イル)メチルアミノ)プロピルカルバメートの調製

【0340】

【化66】



30

【0341】

前のステップの反応系に、炭酸カリウム(0.717g、5.20mmol)を添加した。混合物を室温で4時間反応させた。反応終了後、反応系に水(100mL)を加えた。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE : EA = 5 : 1 DCM : MeOH = 10 : 1)で精製して油状物質(0.35g)を48.5%の収率(3ステップで合わせ)で得た。

40

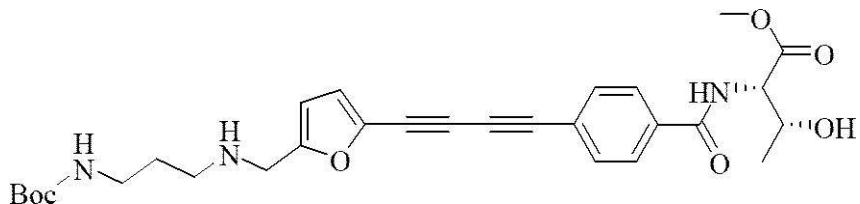
【0342】

(4) (2S,3R)-メチル2-(4-((5-((3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートの調製

【0343】

50

【化67】



【0344】

CuCl(3mg、0.03mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(7mg、0.1mmol)をn-ブチルアミン水溶液(2mL、23%)に溶解した。tert-ブチル3-((5-エチニルフラン-2-イル)メチルアミノ)プロピルカルバメート(0.33g、1.19mmol)のメタノールおよびテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)の溶液と(2S,3R)-メチル2-(4-(ブロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.404g、1.19mmol)のメタノールとテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)の溶液を上記の反応溶液に連続して加えた。混合物を2分間攪拌した。ジクロロメタン(20mL)と水(20mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1 ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製して、赤褐色固体(0.38g)を収率59.4%で得た。

10

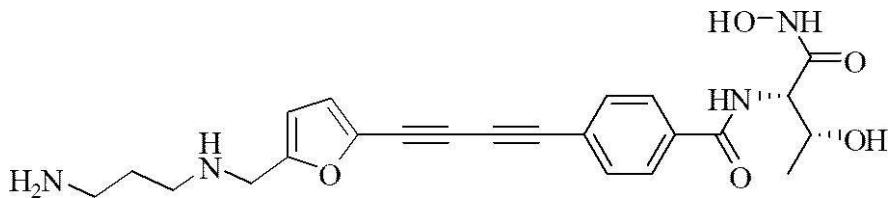
【0345】

(5) 4-((5-((3-アミノプロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミドの調製

20

【0346】

【化68】



【0347】

30

(2S,3R)-メチル2-(4-((5-((tert-ブトキシカルボニル(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.38g、0.707mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解した。TFA(2mL)を追加した。混合物を攪拌下で30分間反応させ、回転蒸発により乾燥させた。得られた油状物質をメタノール(1mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(50%、4mL)を加えた。混合物を攪拌しながら3時間反応させ、分取液相クロマトグラフィーにより直接精製して、化合物12(合計79mg)を25.5%の収率で得た。

分子式 : C₂₃H₂₆N₄O₅ 分子量 : 438.2 MS : (M+H) : 439.0

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.24 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 4.01 (1H, quintet), 3.66 (2H, s), 3.43 (4H, m), 2.68-2.52 (2H, m), 1.54-1.40 (2H, m), 1.07 (3H, d).

40

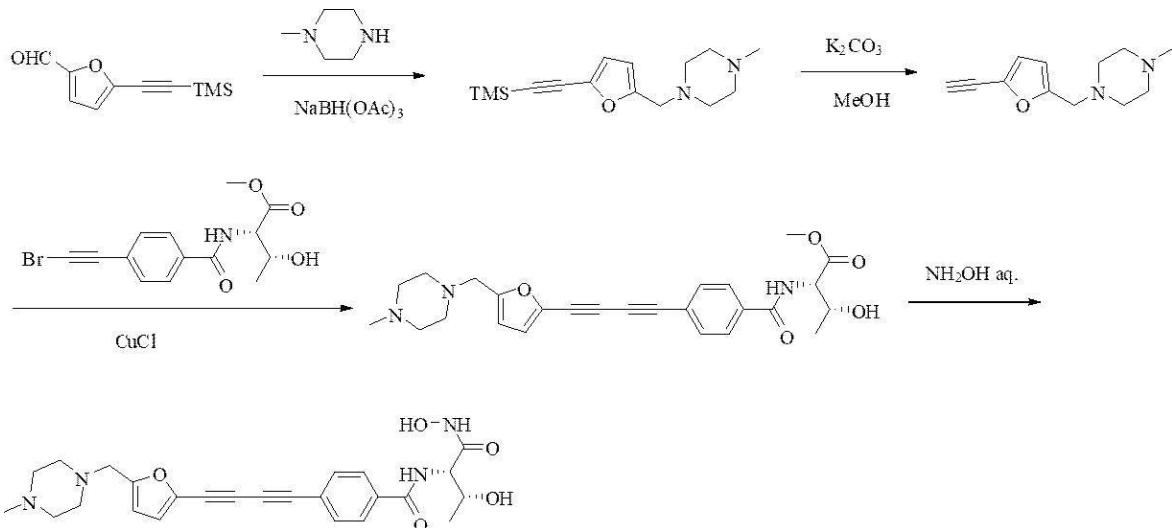
【0348】

実施例9 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物13)の調製

【0349】

50

【化69】



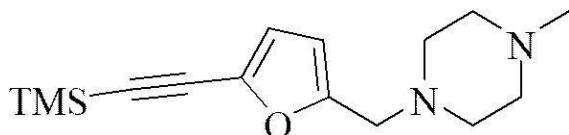
10

【0350】

(1) 1-メチル-4-((5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチル)ピペラジンの調製

【0351】

【化70】



20

【0352】

乾燥反応フラスコ内で、5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-カルバルデヒド(308mg、1.6mmol)および1-メチルピペラジン(192mg、1.92mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解した。トリアセトキシドロホウ酸ナトリウム(509mg、2.4mmol)を加えた。混合物を室温で20時間攪拌し、濃縮してジクロロメタンを除去し、油状物質を得た。これを次の反応に直接使用した。

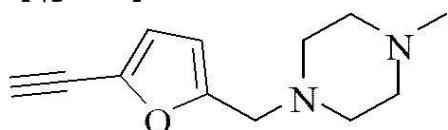
30

【0353】

(2) 1-((5-エチニルフラン-2-イル)メチル)-4-メチルピペラジンの調製

【0354】

【化71】



30

【0355】

乾燥した反応フラスコに、前のステップで得られた粗生成物を加え、メタノール(20mL)に溶解した。炭酸カリウム(442mg、3.2mmol)および水酸化リチウム(200mg)を加えた。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。有機相を減圧下で直接濃縮し、カラムクロマトグラフィー(100%EA)で精製して、淡黄色の固体(320mg)を収率97.9%で得た。

40

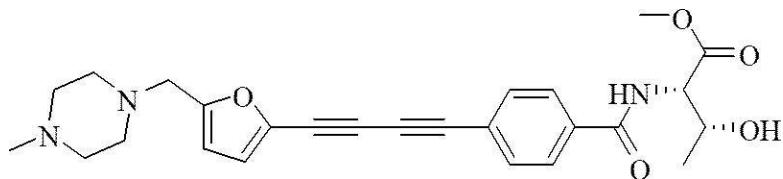
【0356】

(3) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0357】

50

【化72】



【0358】

乾燥反応フラスコ内で、CuCl(28mg、0.284mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(296mg、4.26mmol)をn-ブチルアミン水溶液(3mL、23%)に溶解した。上記の反応溶液に、1-(((5-エチルフラン-2-イル)メチル)-4-メチルピペラジン(290mg、1.42mmol)のn-ブチルアミン水溶液(1mL、23%)中の溶液、次に(2S,3R)-メチル2-(4-(プロモエチル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(340mg、1mmol)のメタノール(6mL)溶液およびテトラヒドロフラン(3mL)を加えた。得られた混合物を5分間攪拌した。酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM : MeOH=20 : 1)で精製して、生成物(360mg)を54.7%の収率で得た。

10

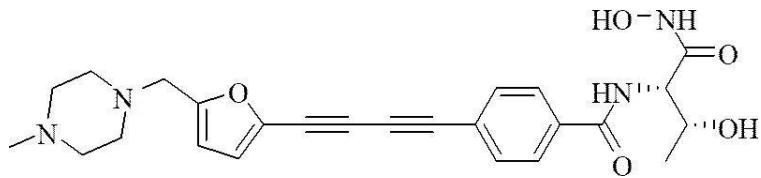
【0359】

(4) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フラン-2-イル)ベンズアミドの調製

20

【0360】

【化73】



【0361】

(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(2360mg(0.78mmol))をメタノール(5mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(50%、3mL)を加えた。混合物を室温で攪拌しながら8時間反応させ、冷蔵庫で12時間反応させた後、分取液相クロマトグラフィー(メタノール：水=55%)で精製して、生成物(40mg)を収量11.0%で得た。

30

分子式 : C₂₅H₂₈N₄O₅ 分子量 : 464.2 MS : (M+H) : 465.2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 10.70 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.09 (1H, d), 6.46 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.03 (1H, q), 3.53 (2H, s), 2.45-2.23 (8H, m), 2.14 (3H, s), 1.09 (3H, d).

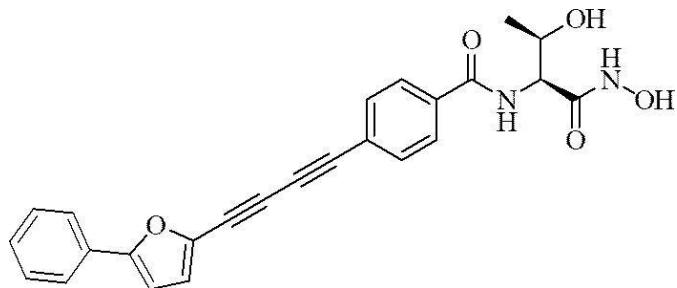
【0362】

実施例10 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-フェニルフラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物14)の調製

40

【0363】

【化74】



【0364】

10

実施例9の調製を参照し、化合物14を合成した。

分子式：C₂₅H₂₀N₂O₅ 分子量：428.1 MS：(M+H)：429.1、396.1

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 10.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.47 (2H, t), 7.37 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.14 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.25 (1H, dd), 4.02 (1H, dt), 1.08 (3H, d).

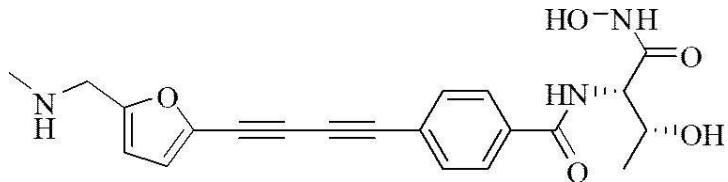
【0365】

実施例11 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-((メチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物15)の調製

【0366】

20

【化75】



【0367】

実施例3の調製を参照し、化合物15を合成した。

分子式：C₂₁H₂₁N₃O₅ 分子量：395.1 MS：(M+H)：396.2

30

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 10.75 (1H, br s), 8.87 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.08 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.03 (1H, q), 3.65 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.09 (3H, d).

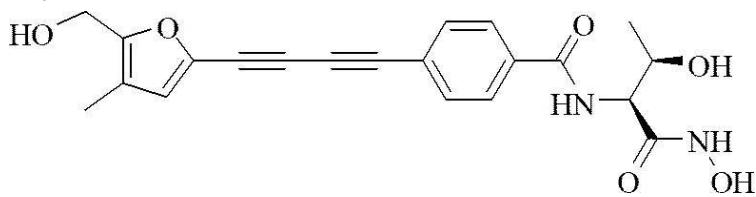
【0368】

実施例12 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-ヒドロキシメチル)-4-メチルフラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物16)の調製

【0369】

40

【化76】



【0370】

前記化合物3の調製を参照し、化合物16を合成した。

分子式：C₂₁H₂₀N₂O₆ 分子量：396.1 MS：(M+H)：397.1

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 7.92 (2H, d), 7.67 (2H, d), 6.88 (1H, s), 4.33 (2H, s), 4.23 (1H, dd), 4.00 (1H, dt), 1.95 (3H, s), 1.06 (3H, d).

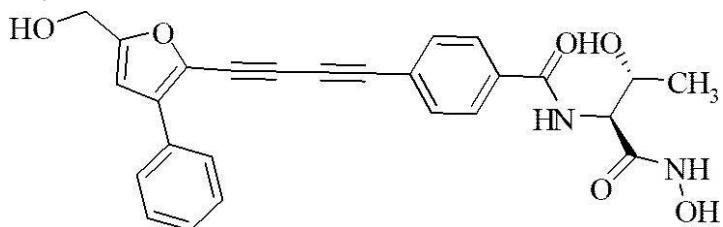
50

【0371】

実施例13 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-(5-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルフラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物17)の調製

【0372】

【化77】



10

【0373】

前記化合物3の調製を参照し、化合物17を合成した。

分子式：C₂₆H₂₂N₂O₆ 分子量：458.1 MS：(M+H)：459.1

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 10.67 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.38 (1H, t), 6.90 (1H, s), 5.51 (1H, t), 4.88 (1H, d), 4.43 (2H, d), 4.23 (1H, dd), 4.00 (1H, dt), 1.06 (3H, d).

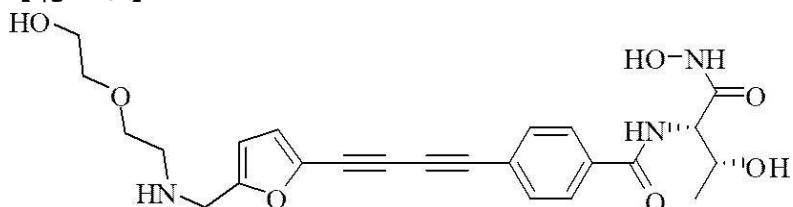
20

【0374】

実施例14 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-((2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物18)の調製

【0375】

【化78】



30

【0376】

実施例8の調製を参照し、化合物18を合成した。

分子式：C₂₄H₂₇N₃O₇ 分子量：469.2 MS：(M+H)：470

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.66 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.19 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.40 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.64-4.52 (1H, m), 4.24 (1H, dd), 4.06-3.95 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.50-3.41 (4H, m), 3.40-3.35 (3H, m), 2.64 (2H, t), 1.07 (3H, d).

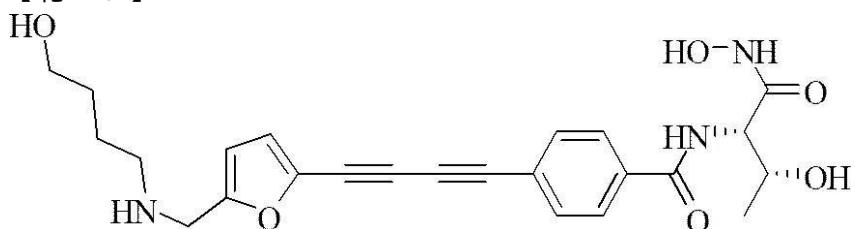
40

【0377】

実施例15 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-((2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物19)の調製

【0378】

【化79】



50

【0379】

実施例8の調製を参照し、化合物19を合成した。

分子式：C₂₄H₂₇N₃O₆ 分子量：453.2 MS：(M+H)：454.0

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.69 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.06 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.28-4.20 (1H, m), 4.08-3.97 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.49 (1H, s), 3.36 (2H, m), 2.05-1.92 (2H, m), 1.46-1.39 (4H, m), 1.07 (3H, d).

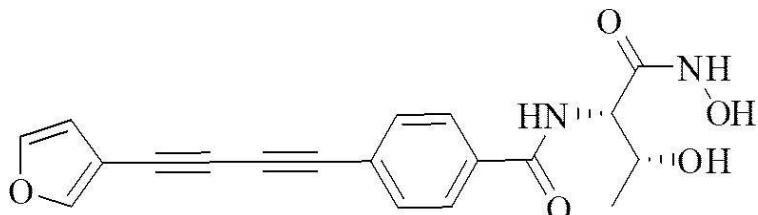
【0380】

実施例16 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-(フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物20)の調製

10

【0381】

【化80】



【0382】

20

実施例3の調製を参照し、化合物20を合成した。

分子式：C₁₉H₁₆N₂O₅ 分子量：352.1 MS：(M+H)：353.1

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.7 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.23 (1H, m), 7.96 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.72 (2H, m), 6.76 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.27 (1H, m), 4.04 (1H, s), 1.1 (3H, m).

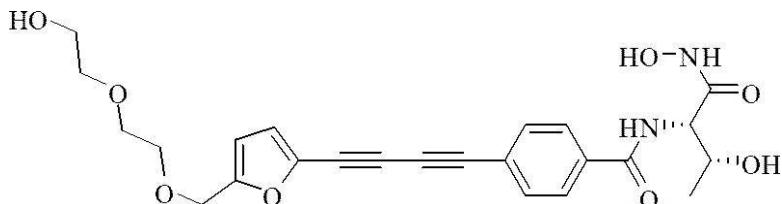
【0383】

実施例17 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-(5-((2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物21)の調製

【0384】

30

【化81】



【0385】

実施例8の調製を参照し、化合物21を合成した。

分子式：C₂₄H₂₆N₂O₈ 分子量：470.2 MS：(M+H)：471.2

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.72 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.10 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.94 (1H, d), 4.64 (1H, t), 4.47 (2H, s), 4.25 (1H, dd), 4.03 (1H, q), 3.68-3.52 (8H, m), 1.09 (3H, d).

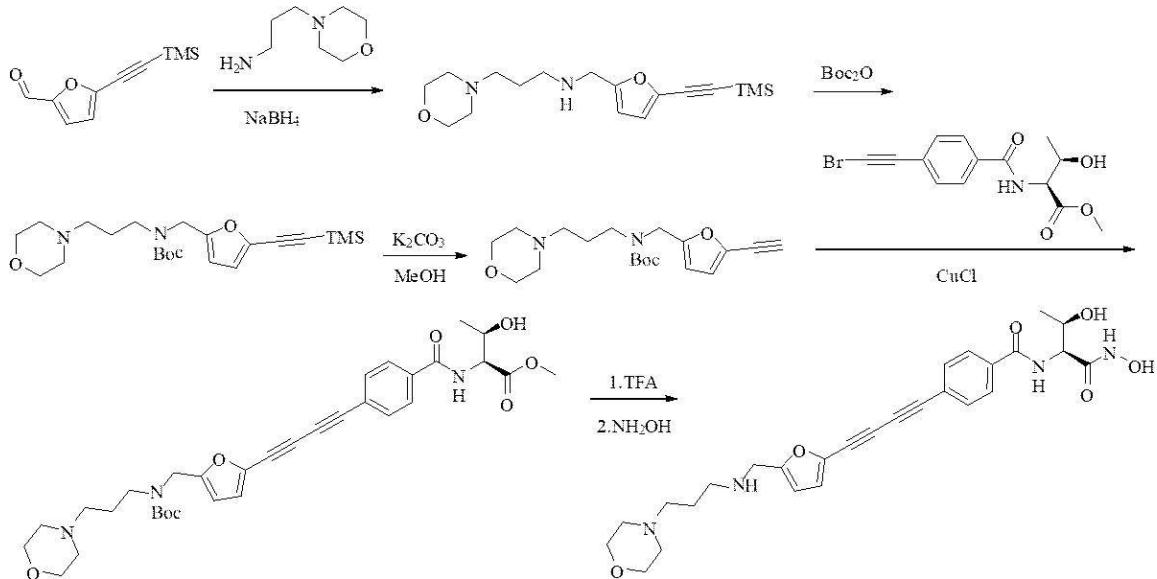
【0386】

実施例18 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-(5-((3-モルホリノプロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物22)の調製

【0387】

50

【化82】

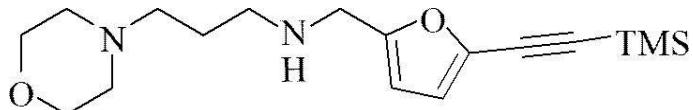


【0388】

(1) 3-モルホリノ-N-((5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチル)プロパン-1-アミンの調製

【0389】

【化83】



【0390】

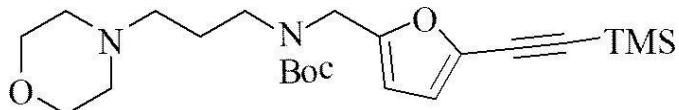
5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-カルバルデヒド(192mg、1mmol)および3-モルホリノプロパン-1-アミン(144mg、1mmol)をメタノール(10mL)に加えた。3滴の氷酢酸を加えた。混合物を40℃で18時間反応させた。次に、水素化ホウ素ナトリウム(57mg、1.5mmol)を加えた。混合物を4時間反応させた。同じ反応を2.6倍に増幅し、生成物を合わせて、回転蒸発で乾燥させ、直接に次のステップに使用した。

【0391】

(2) tert-ブチル3-モルホリノプロピル((5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチル)カルバメートの調製

【0392】

【化84】



【0393】

前のステップからの生成物をジクロロメタン(30mL)に溶解した。トリエチルアミン(50.5mg、5mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(872mg、4mmol)を加えた。混合物を室温で24時間反応させ、回転蒸発により乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE : EA = 3 : 1)で精製して、黄色の固体(1.06g)を得た。

【0394】

(3) tert-ブチル(5-エチニルフラン-2-イル)メチル(3-モルホリノプロピル)カルバメートの調製

【0395】

10

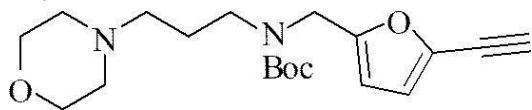
20

30

40

50

【化85】



【0396】

tert-ブチル3-モルホリノプロピル((5-((トリメチルシリル)エチニル)フラン-2-イル)メチル)カルバメート(1.06g、2.52mmol)をメタノール(30mL)に溶解した。無水炭酸カリウム(1.04g、7.52mmol)を添加した。混合物を室温で8時間攪拌し、吸引濾過し、回転蒸発で乾燥させて溶媒を除去し、粗製の黄色の固体(1.1g)を得た。

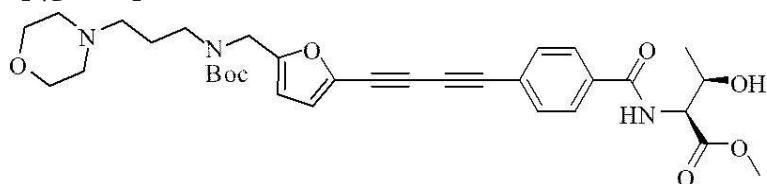
10

【0397】

(4) (2S,3R)-メチル2-(4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)(3-モルホリノプロピル)アミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートの調製

【0398】

【化86】



20

【0399】

氷浴下で、塩化第一銅(2mg)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(4mg)をそれぞれブチルアミン水溶液(2mL、23%)に加えた。ブチルアミン水溶液(2mL、23%)に溶解したtert-ブチル(5-エチニルフラン-2-イル)メチル(3-モルホリノプロピル)カルバメート(209mg、0.6mmol)の溶液を反応系に滴下し、次に(2S,3R)-メチル2-(4-(ブロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(170mg、0.5mmol)をブチルアミン水溶液(1mL)、メタノール(1mL)、およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合溶媒に溶解した溶液を反応系に滴下した。混合物を1分間反応させた。水を追加した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(DCM : MeOH = 20 : 1)で精製して、白色固体(144mg)を収率47.4%で得た。

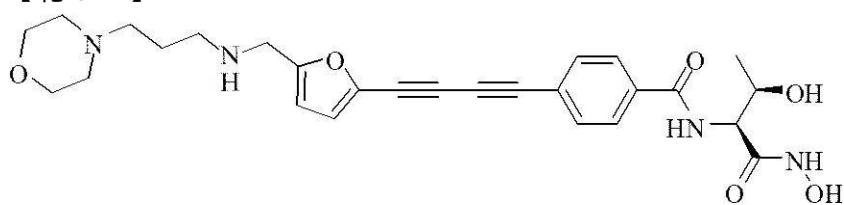
30

【0400】

(5) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(3-モルホリノプロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドの調製

【0401】

【化87】



40

【0402】

(2S,3R)-メチル2-(4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)(3-モルホリノプロピル)アミノ)メチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(144mg、0.237mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(1mL)を加えた。混合物を室温で4時間反応させ、回転蒸発により乾燥させた。生成物を反応の次のステップで直接使用した。

50

前のステップからの生成物を無水メタノール(8mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(3mL、50%)を加えた。混合物を室温で3時間反応させ、分取液相クロマトグラフィーにより直接精製して、化合物22(合計20mg)を収率16.6%で得た。

分子式 : C₂₇H₃₂N₄O₆ 分子量 : 508.2 MS(M+H) : 509.1

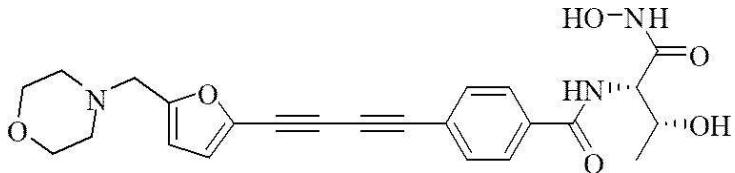
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.65 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.19 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.87 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.05-3.95 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.54 (4H, t), 3.30-3.24 (2H, m), 2.35-2.20 (6H, m), 1.53 (2H, quintet), 1.07 (3H, d).

【0403】

実施例19 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物23)の調製

【0404】

【化88】



【0405】

実施例9の調製を参照し、化合物23を合成した。

分子式 : C₂₄H₂₅N₃O₆ 分子量 : 451.2 MS : (M+H) : 452.0

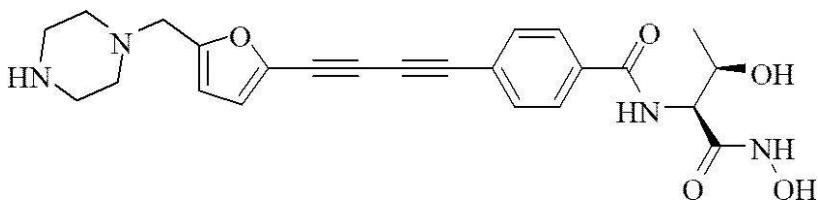
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 10.67 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.07 (1H, d), 6.47 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.08-3.95 (1H, m), 3.55 (4H, t), 3.53 (2H, s), 2.37 (4H, t), 1.07 (3H, d).

【0406】

実施例20 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ピペラジン-1-イルメチル)フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物24)の調製

【0407】

【化89】



【0408】

実施例9の調製を参照し、化合物24を合成した。

分子式 : C₂₄H₂₆N₄O₅ 分子量 : 450.2 MS(M+H) : 451.0

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.68 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.06 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.05-3.95 (1H, m), 3.49 (2H, s), 2.69 (4H, t), 2.04-1.92 (4H, m), 1.07 (3H, d).

【0409】

実施例21 4-(3-(フラン-2-イル)アクリルアミド)-N-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-ベンズアミド(化合物30)の調製

【0410】

10

20

30

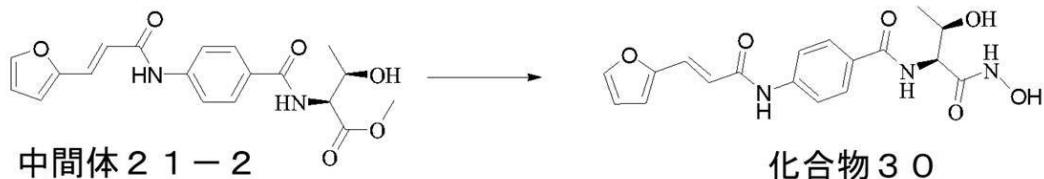
40

50

【化90】



中間体 21-1



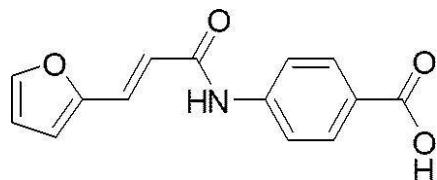
10

【0411】

(1) 中間体21-1の調製

【0412】

【化91】



20

【0413】

2-フラニルアクリル酸(2.762g、20mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶解した。塩化チオニル(2.379g、20mmol)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。パラアミノ安息香酸(2.743g、20mmol)を加えた。混合物を35℃に温め、72時間反応させた。後処理では、反応系を回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE : EA=2 : 1)で精製して、中間体21-1(514mg)を得た。

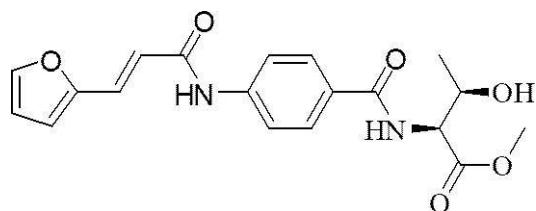
【0414】

30

(2) 中間体21-2の調製

【0415】

【化92】



【0416】

40

中間体21-1(514mg、2mmol)およびL-スレオニンメチルエステル塩酸塩(339mg、2mmol)をDMF(4mL)に溶解した。DIEA(517g、4mmol)を添加した。溶液を50分間攪拌した。溶液が透明になった後、HOBT(270mg、2mmol)およびEDCI(383mg、2mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら15時間反応させた。後処理として、反応系を水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、相に分離した。有機相を乾燥し、回転蒸発で乾燥させて粗生成物(800mg)を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE : EA=1 : 2)で精製して中間体21-2(200mg)を得た。

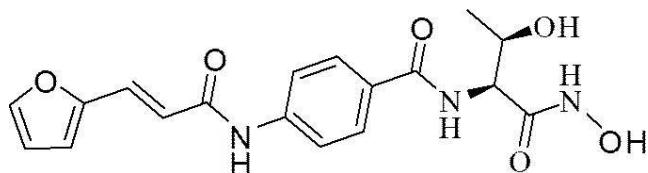
【0417】

(3) 4-(3-(フラン-2-イル)アクリルアミド)-N-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-ベンズアミド(化合物30)の調製

50

【0418】

【化93】



【0419】

中間体21-2(150mg、0.403mmol)をメタノール(4mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(50%、2mL)を加えた。混合物を攪拌しながら40時間反応させた。後処理として、反応系を水に注いだ。混合物を吸引濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、乾燥させて、化合物30(74mg)を得た。

10

分子式 : C₁₈H₁₉N₃O₆ 分子量 : 373.36 MS : (M+H) : 374.0

¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.62(1H, s), 10.1(1H, s), 8.81 (1H, s), 7.83 (4H, d), 7.74 (2H, d), 7.40 (1H,d), 6.86 (1H, s), 6.62(2H,d), 4.87 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.01 (1H, d), 1.10 (3H, d).

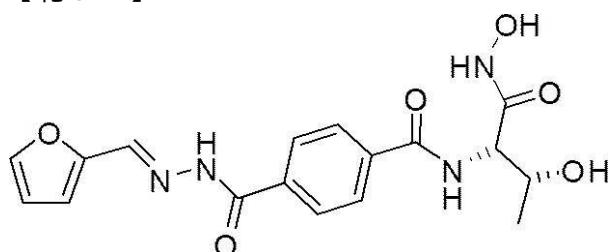
【0420】

実施例22 4-(2-(フラン-2-メチレン)ヒドラジンカルボニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-ベンズアミド(化合物26)の調製

【0421】

20

【化94】



【0422】

実施例21の調製を参照し、化合物26を合成した。

30

分子式 : C₁₇H₁₈N₄O₆ 分子量 : 374.1 MS : (M+H) : 375.0

¹H-NMR(DMSO-d₆, 800 MHz) : 11.89 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.99 (4H, s), 7.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.93 (1H, s), 4.99 (1H, s), 4.50 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.64 (1H, s), 1.13 (4H, d)

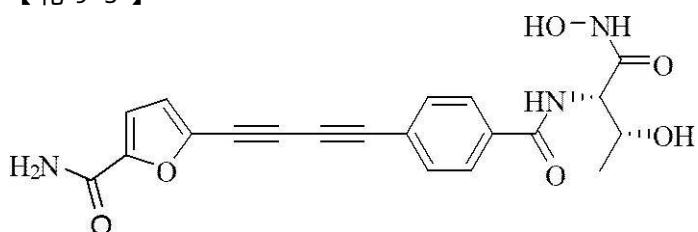
【0423】

実施例23 5-{4-[N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル]-フェニル}-ブタ-1,3-ジイニル}-フラン-2-カルボキサミド(化合物27)の調製

【0424】

40

【化95】



【0425】

実施例4の調製を参照し、化合物27を合成した。

分子式 : C₂₀H₁₇N₃O₆ 分子量 : 395.37 MS : (M+H) : 396.0

50

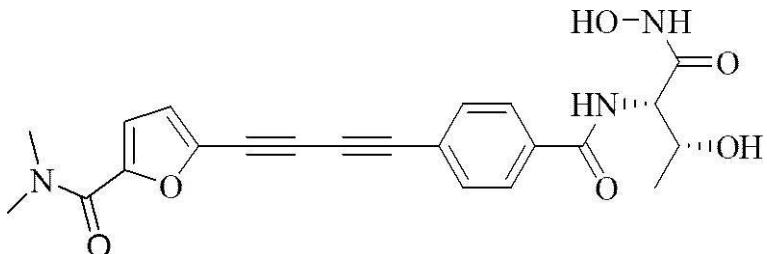
¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.69 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.0 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.76 (1H, s), 7.22 (1H, q), 4.89 (1H, d), 4.25 (1H, t), 4.03 (1H, q), 1.09 (3H, t).

【0426】

実施例24 5-{4-[N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル]-フェニル}-ブタ-1,3-ジイニル}-フラン-2-カルボン酸ジメチルアミド(化合物29)の調製

【0427】

【化96】



10

【0428】

実施例4の調製を参照し、化合物29を合成した。

分子式 : C₂₂H₂₁N₃O₆ 分子量 : 423.42 MS : (M+H) : 424.1

¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.69 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.25 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.25 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.89 (1H, d), 4.25 (1H, t), 4.03 (1H, q), 3.19 (3H, s), 2.98 (3H, s), 1.09 (3H, d).

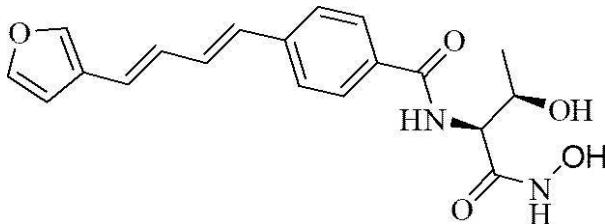
20

【0429】

実施例25 4-((1E,3E)-4-(フラン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-N-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物31)の調製

【0430】

【化97】



30

【0431】

実施例1の調製を参照し、化合物31を合成した。

分子式 : C₁₉H₂₀N₂O₅ 分子量 : 356.37 MS : (M+H) : 357.0

¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.66 (1H, s), 8.85 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.90-7.85 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.22-7.14 (1H, m), 6.84-6.78 (2H, m), 6.71-6.66 (2H, m), 4.89 (1H, d), 4.27 (1H, t), 4.06-4.0 (1H, m), 1.17 (3H, d).

40

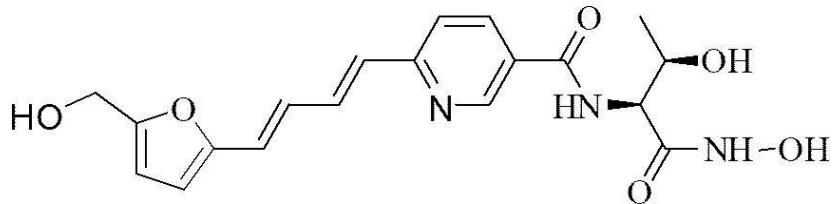
【0432】

実施例26 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-6-(1E,3E)-4-((5-(ヒドロキシメチル)-フラン-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ニコチンアミド(化合物32)の調製

【0433】

50

【化98】



【0434】

実施例1の調製を参照し、化合物32を合成した。

分子式 : C₂₀H₂₂O₆N₂ 分子量 : 386.40 MS : (M+H) : 387.1

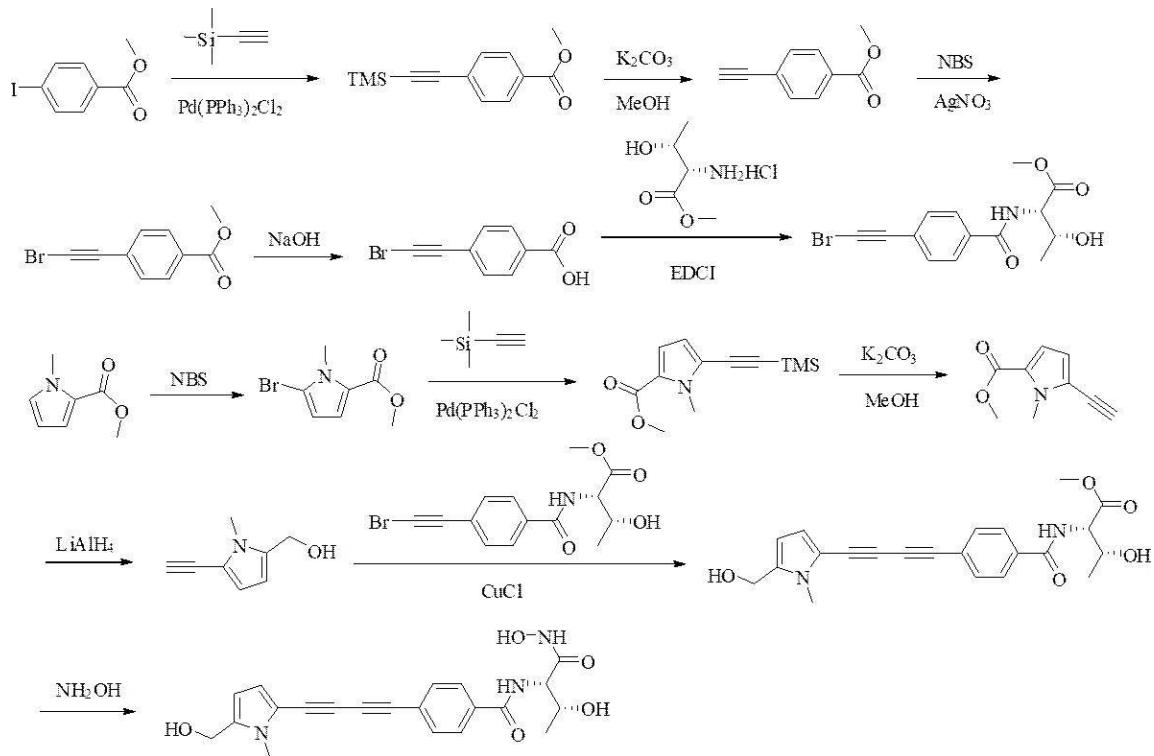
¹H-NMR (d₆-DMSO, 800 MHz) 10.65(1H, s), 8.99 (1H, d), 8.88 (1H, s), 8.30-8.20 (2H, m), 7.58-7.25 (1H, m), 6.86-6.79 (3H, m), 6.64(1H,d)、6.49 (1H, d)、6.38 (1H,d)、5.31-5.28(1H, m)、4.89(1H, s), 4.3 (2H, s), 4.31-4.26 (1H, m), 4.06-4.03 (1H, m), 1.10 (3H, d).

【0435】

実施例27 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ベンズアミド(化合物33)の調製

【0436】

【化99】

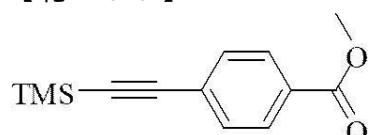


【0437】

(1) 4-((トリメチルシリル)エチニル)安息香酸メチルの調製

【0438】

【化100】



【0439】

4-ヨード安息香酸メチル(8.00g, 30.5mmol)、トリメチルシリルエチン(2.995g, 30

10

20

30

40

50

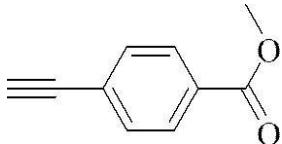
.5 mmol)、トリエチルアミン(7.09 g、70.1 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.214 g、0.305 mol)およびCuI(0.057 g、0.299 mmol)をTHF(60 mL)に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物を常温で18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=1:2)で精製して、赤色固体(6.3 g)を収率88.9%で得た。

【0440】

(2) 4-エチニル安息香酸メチルの調製

【0441】

【化101】



10

【0442】

4-((トリメチルシリル)エチニル)安息香酸メチル(2.10 g、9.04 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解した。K₂CO₃(2.50 g、18.1 mmol)を加えた。混合物を攪拌下で2時間反応させ、回転蒸発により乾燥させた。酢酸エチル(30 mL)および水(30 mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させて、黄色の固体(1.45 g)を収率100%で得た。

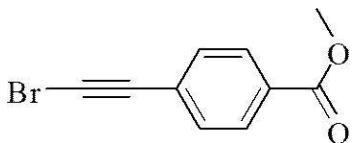
20

【0443】

(3) 4-(ブロモエチニル)安息香酸メチルの調製

【0444】

【化102】



30

【0445】

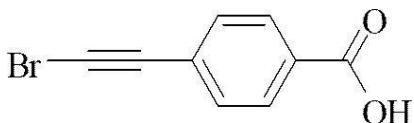
4-エチニル安息香酸メチル(1.00 g、6.24 mmol)をアセトン(50 mL)に溶解した。硝酸銀(0.10 g、0.589 mmol)を加えた。混合物を40分間攪拌した。NBS(1.237 g、6.95 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を回転蒸発で乾燥させ、イソプロパノールで結晶化させて、82.4%の収率で白色固体(1.23 g)を得た。

【0446】

(4) 4-(ブロモエチニル)安息香酸の調製

【0447】

【化103】



40

【0448】

4-(ブロモエチニル)安息香酸メチル(1.23 g、5.14 mmol)をメタノール(9 mL)および水(1 mL)に溶解した。NaOH(0.413 g、10.3 mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら2時間反応させた。水(15 mL)を加えた。混合物を希塩酸(1 N)でpH値6に調整し、濾過して、白色固体(0.87 g)を75.3%の収率で得た。

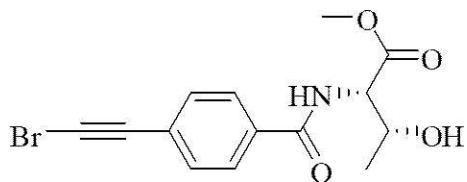
【0449】

(5) (2S,3R)-メチル2-(4-(ブロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートの調製

50

【0450】

【化104】



【0451】

4-(ブロモエチニル)安息香酸(0.87g、3.87mmol)とL-スレオニンメチルエステル塩酸塩(0.693g、4.09mmol)をDMF(10mL)に溶解した。DIEA(0.957g、7.41mmol)を添加した。溶液を30分間攪拌した。溶液が透明になった後、HOBr(0.552g、4.09mmol)およびEDCI(0.784g、4.09mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら15時間反応させた。酢酸エチル(30mL)および水(30mL)を加えた。混合物を抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=1：1)で精製して、白色固体(1.21g)を収率92%で得た。

10

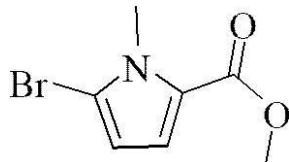
【0452】

(6) 5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルの調製

【0453】

20

【化105】



【0454】

1-メチルピロール-2-カルボン酸メチル(3.0g、21.6mmol)およびNBS(3.84g、21.6mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解した。混合物を暗所で12時間反応させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカゲルカラム(石油エーテル)で精製して、生成物(2.21g)を46.8%収率で得た。

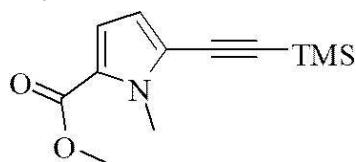
30

【0455】

(7) 1-メチル-5-(((トリメチルシリル)エチニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルの調製

【0456】

【化106】



40

【0457】

5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(2.00g、9.17mmol)、トリメチルシリルエチニル(1.08g、11.0mmol)、トリエチルアミン(1.86g、18.4mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(45mg、0.064mmol)およびCuI(4mg、0.018mmol)をTHF(20mL)に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物を90℃に加熱し、18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=5：1)で精製して、淡赤色固体(1.92g)を収率89%で得た。

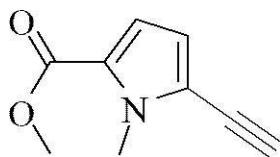
【0458】

(8) 5-エチニル-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルの調製

50

【0459】

【化107】



【0460】

1-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(1.90g、8.07mmol)をメタノール(30mL)に溶解した。K₂CO₃(2.23g、16.2mmol)を加えた。混合物を攪拌下で2時間反応させ、回転蒸発により乾燥させた。酢酸エチルおよび水(30mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させて、黄色の固体(1.32g)を100.0%の収率で得た。

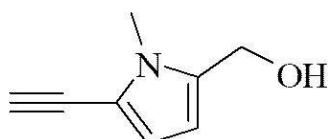
10

【0461】

(9) (5-エチニル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メタノールの調製

【0462】

【化108】



20

【0463】

5-エチニル-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(1.05g、6.43mmol)を無水THF(20mL)に溶解した。LiAlH₄(0.367g、9.66mmol)を0℃でゆっくりと加えた。混合物を常温で攪拌しながら7時間反応させ、0℃に冷却した。反応液に気泡が発生しなくなるまで酢酸エチルを加えた。水(2mL)を加えた。混合物を吸引濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、水(20mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=2:1)で精製して、赤色固体(0.67g)を収率77.1%で得た。

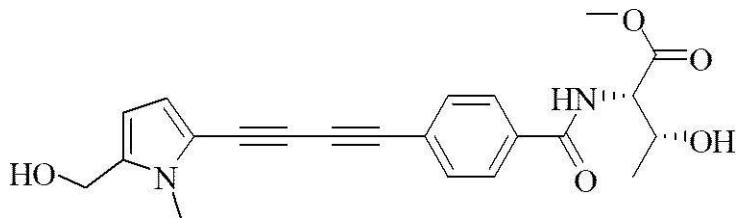
30

【0464】

(10) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドブタノエートの調製

【0465】

【化109】



40

【0466】

CuCl(3mg、0.03mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(6mg、0.09mmol)をn-ブチルアミン水溶液(10mL、23%)に溶解した。(5-エチニル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メタノール(0.217g、1.60mmol)のメタノールおよびテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)の溶液、および(2S,3R)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.496g、1.46mmol)のメタノールとテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)の溶液を上記の反応に連続して加えた。混合物を2分間攪拌した。酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回

50

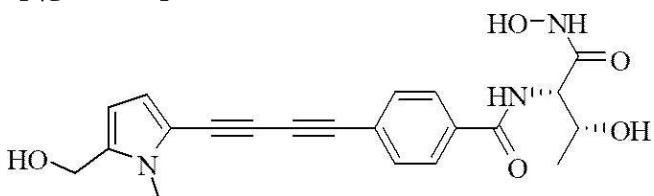
転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル : 酢酸エチル=2:1)で精製して、淡赤色の固体(0.54g)を93.8%の収率で得た。

【0467】

(11) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドの調製

【0468】

【化110】



10

【0469】

(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドブタノエート(0.50g、1.27mmol)をメタノール(10mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(50%、2mL)と水酸化リチウム一水和物(0.018g、0.43mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら48時間反応させ、乾燥し、分取液相クロマトグラフィーにより精製して、化合物33(0.178g)を収率35.4%で得た。

20

分子式: C₂₁H₂₁N₃O₅ 分子量: 395.1 MS: (M+H): 396.1.

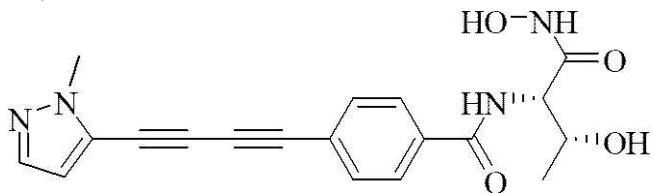
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 10.66 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.68 (2H, d), 6.57 (1H, d), 6.02 (1H, d), 5.12 (1H, t), 4.89 (1H, br s), 4.41 (2H, d), 4.24 (1H, dd), 4.01 (1H, t), 3.63 (3H, s), 1.07 (3H, d).

【0470】

実施例28 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物34)の調製

【0471】

【化111】



30

【0472】

実施例28の調製を参照し、化合物34を合成した。

分子式: C₁₉H₁₈N₄O₄ 分子量: 366.1 MS(M+H): 367.1

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 10.69 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.97 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.56 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.92 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.03 (1H, m), 3.94 (3H, s), 1.09 (3H, d).

40

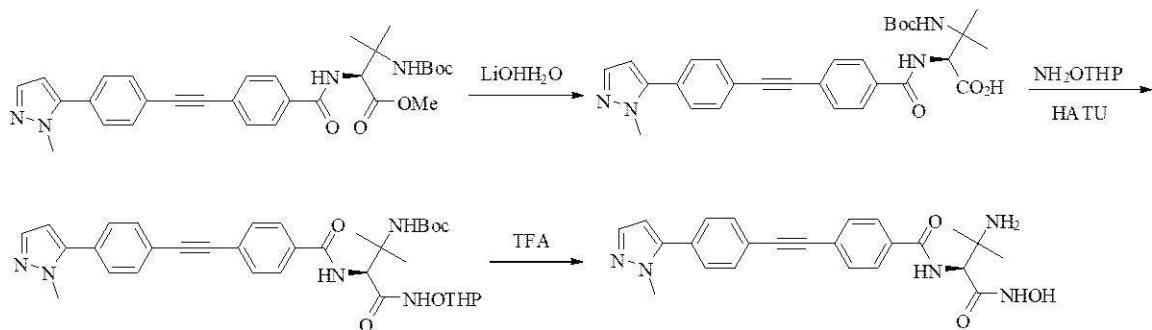
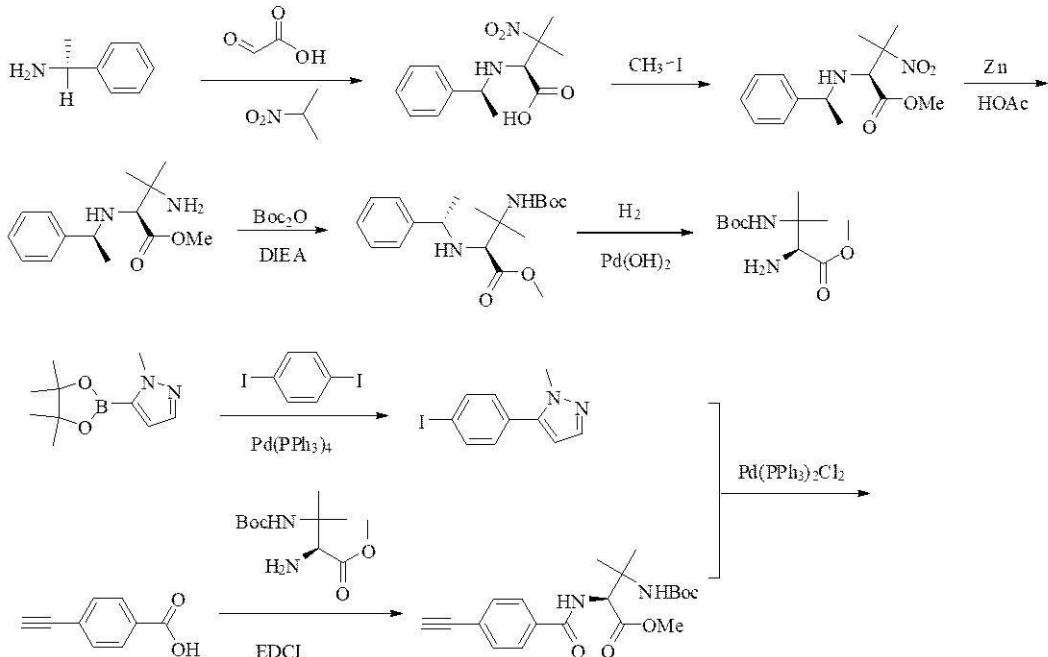
【0473】

実施例29 4-((6-(フラン-2-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物35)の調製

【0474】

50

【化112】



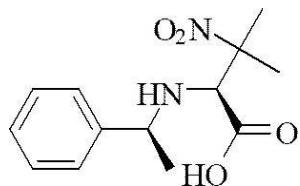
【0475】

(1) (S)-3-メチル-3-ニトロ-2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ブタン酸の調製

30

【0476】

【化113】



【0477】

2-ニトロプロパン(18.5mL、0.206mol)と水酸化カリウム(13.6g、0.242mol)を水(200mL)に溶解した。窒素保護下で、混合物を45℃に加熱した。S-1-フェニルエチルアミン(25g、0.206mol)を迅速に加え、次にグリオキシル酸水溶液(50%、29.92g)をゆっくりと滴下した。滴下後、35℃で3時間攪拌した後、希塩酸(3M、152mL、0.456mol)をゆっくりと滴下した。混合物を室温で一晩攪拌した。白色の沈殿物が形成された。混合物を吸引濾過した。固体を希塩酸(0.2M、0.5L)、水(0.5L)、ジエチルエーテル(0.125L)で順次洗浄し、乾燥して白色粉末固体(27.43g)を50%の収率で得た。

【0478】

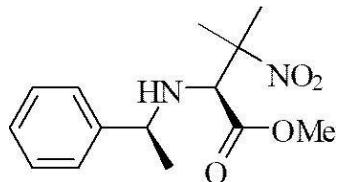
(2) (S)-メチル3-メチル-3-ニトロ-2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ブタノエートの調製

【0479】

40

50

【化114】



【0480】

(S)-3-メチル-3-ニトロ-2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ブタノエート(25g、93.9mmol)と炭酸セシウム(33.6g、103mmol)をN,N-ジメチルホルムアミドに加えた(100mL)。室素保護下で、得られた混合物にインドメタン(15.32g、108mmol)を0℃で滴下した。滴下後、室温に戻して12時間反応させた。反応混合物を水に注ぎ、希塩酸で約7~8のpHに調整した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して油状物質(26.3g)を得、これを精製せずに次のステップで直接使用した。

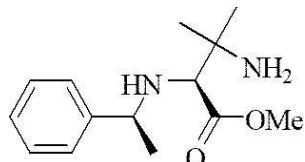
10

【0481】

(3) (S)-メチル3-アミノ-3-メチル-2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ブタノエートの調製

【0482】

【化115】



20

【0483】

前のステップで得られた粗生成物(26.3g、約93.9mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)と冰酢酸(150mL)に溶解した。亜鉛粉末(合計55.3g、845mmol)を、冰浴下で上記の混合物にバッチで加えた。次に、得られた混合物を室温に移し、18時間反応させた。混合物を吸引濾過した。フィルターケーキをテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を濃縮し、水を加えた。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウムでpH約9-10に調整し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して油状物質(23.5g)を得、これを精製せずに次のステップで直接使用した。

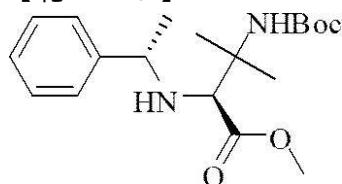
30

【0484】

(4) (S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-メチル-2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ブタノエートの調製

【0485】

【化116】



40

【0486】

前のステップで得られた粗生成物(23.5g)、ジイソプロピルエチルアミン(24.3g、188mmol)およびBoc-無水物(22.5g、103mmol)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解した。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、酢酸エチルに溶解し、10%クエン酸および半飽和重炭酸ナトリウム溶液で連続して洗浄し、ブライントで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカで精製した。カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)で透明な油状物質(13.2g)を得た。

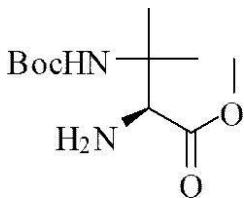
【0487】

50

(5) (S)-メチル2-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノエートの調製

【0488】

【化117】



10

【0489】

(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ブタノエート(5.2g、14.8mmol)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解した。水酸化パラジウム/炭素(20%、1.8g)を加えた。混合物を水素ガス雰囲気下で4時間反応させた。反応混合物を吸引濾過した。濾液を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)により精製して、生成物(3.35g)を91.9%の収率で得た。

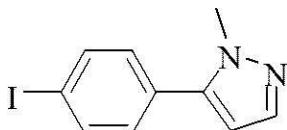
【0490】

(6) 5-(4-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールの調製

【0491】

【化118】

20



【0492】

1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(833mg、4.0mmol)、パラ-ジヨードベンゼン(1.497g、4.54mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(462mg、0.4mmol)および炭酸ナトリウム(636mg、6.0mmol)を1,4-ジオキサン(30mL)および水(10mL)に溶解した。窒素保護下で、混合物を90℃で6時間反応させ、冷却し、濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1)によって精製して、白色固体(633mg)を55.8%の収率で得た。

30

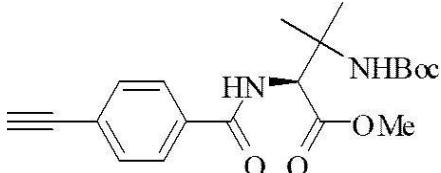
【0493】

(7) (S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-エチニルベンズアミド)-3-メチルブタノエートの調製

【0494】

【化119】

40



【0495】

(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-エチニルベンズアミド)ブタノエート(439mg、3.0mmol)、(S)-メチル2-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノエート(887mg、3.6mmol)、EDCI(691mg、3.6mmol)、HOBr(487mg、3.6mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.55g、12.0mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(30mL)に溶解した。混合物を室温で12時間反応させた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル

50

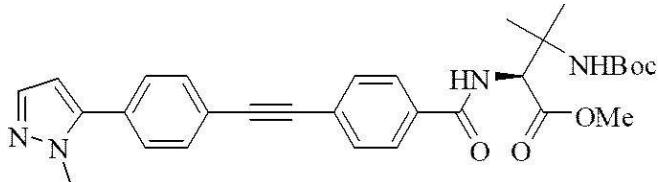
=3 : 1)により精製して、98%の収率で黄色の固体(1.1g)を得た。

【0496】

(8) (S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-メチル-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0497】

【化120】



10

【0498】

5-(4-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(396mg、1.39mmol)、(S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(4-エチニルベンズアミド)-3-メチルブタノエート(522mg、1.39mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム(20mg、0.028mmol)、CuI(3mg、0.016mmol)およびトリエチルアミン(423mg、4.18mmol)をアセトニトリル(30mL)に溶解した。窒素保護下、混合物を室温で3時間反応させ、濃縮し、シリカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=2:1)により精製して、白色固体(689mg)を93.4%の収率で得た。

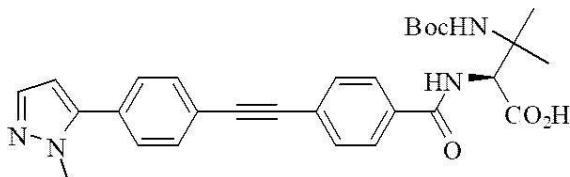
20

【0499】

(9) (S)-3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-メチル-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタン酸の調製

【0500】

【化121】



30

【0501】

(S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-メチル-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエート(354mg、0.667mmol)および水酸化リチウム-水和物(84mg、2.0mmol)をテトラヒドロフランと水(30mL、v/v=4:1)の溶媒混合物に溶解した。混合物を室温で8時間反応させた。反応混合物を希塩酸で氷水浴下でpH値6に調整し、固体を分離した。混合物を濾過して、白色固体(317mg)を92.1%の収率で得た。

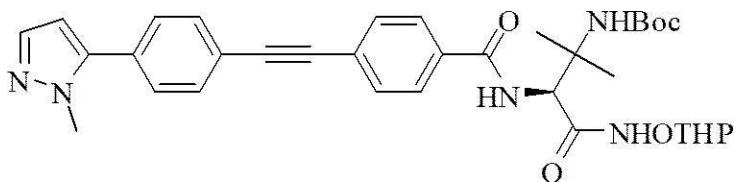
【0502】

(10) (3S)-tert-ブチル2-メチル-3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)-4-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシアミノ)ブタン-2-イルカルバメートの調製

40

【0503】

【化122】



50

【0504】

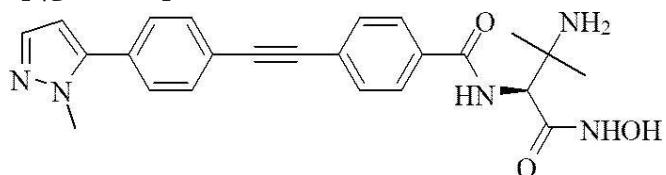
(S)-3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-メチル-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタン酸(317mg、0.614mmol)、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(144mg、1.23mmol)、HATU(350mg、0.920mmol)およびトリエチルアミン(187mg、1.84mmol)をDMA(30mL)に溶解した。混合物を室温で6時間攪拌し、水に注いだ。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮し、次にシリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1:1)により精製して、黄色の固体(105mg)を27.9%の収率で得た。

【0505】

(11) (S)-N-(3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミドの調製 10

【0506】

【化123】



【0507】

(3S)-tert-ブチル2-メチル-3-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)-4-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシアミノ)ブタン-2-イルカルバメート(105mg、0.171mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解した。氷浴中にトリフルオロ酢酸(5mL)を滴下した。混合物を室温で2時間反応させ、濃縮し、次いで分取液相クロマトグラフィーにより精製して、白色固体(25mg)を33.9%の収率で得た。 20

分子式: C₂₄H₂₅N₅O₃ 分子量: 431.2 MS(M+H): 432.1

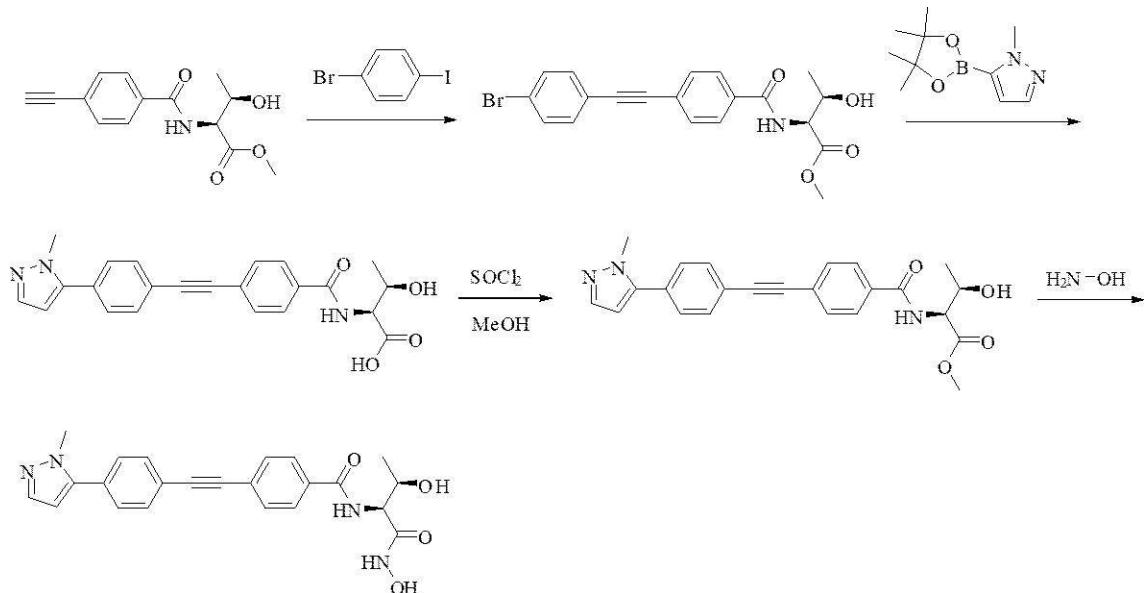
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 8.42-8.25 (3H, m), 7.93 (2H, d), 7.74-7.65 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.48 (1H, d), 6.49 (1H, d), 4.35 (1H, s), 3.89 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.05 (3H, s).

【0508】

実施例30 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド(化合物36)の調製 30

【0509】

【化124】

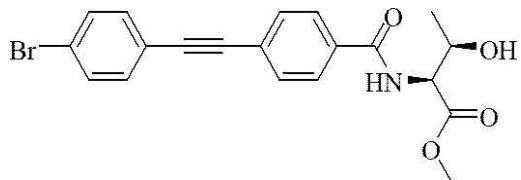


【0510】

(1) (2S,3R)-メチル2-(4-((4-ブロモフェニル)エチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートの調製

【0511】

【化125】



10

【0512】

(2S,3R)-メチル2-(4-エチニルベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(1.00g、3.83 mmol)、パラ-ブロモヨードベンゼン(1.48g、5.23mmol)、トリエチルアミン(0.893g、8.82mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.094g、0.134mmol)およびCuI(0.047g、0.247mmol)をTHF(20mL)に溶解した。雰囲気を窒素ガスで3回置換した。混合物を常温で18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=1：2)で精製して、白色固体(1.1g)を68.9%の収率で得た。

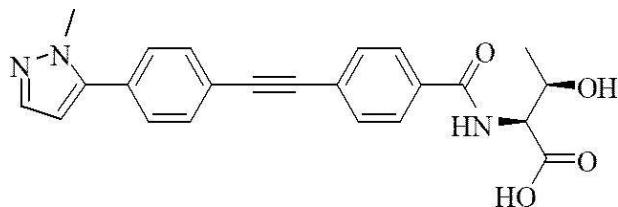
【0513】

(2) (2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタン酸の調製

20

【0514】

【化126】



【0515】

(2S,3R)-メチル2-(4-((4-ブロモフェニル)エチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(1.10g、2.64mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.66g、3.17mmol)、炭酸ナトリウム(0.421g、3.97mmol)およびPd(PPh₃)₄(0.306g、0.265mmol)を1,4-ジオキサン(20mL)および水(1mL)に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物を還流下で18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%ジクロロメタン ジクロロメタン：メタノール=10：1)により精製して、無色の油性生成物(0.821g)を77.1%の収率で得た。

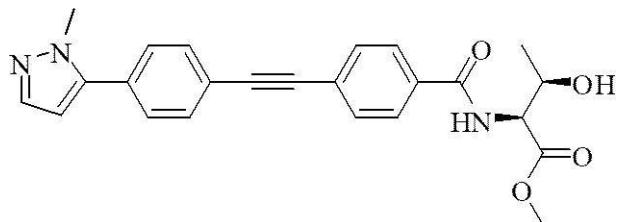
30

【0516】

(3) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0517】

【化127】



【0518】

(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)

40

50

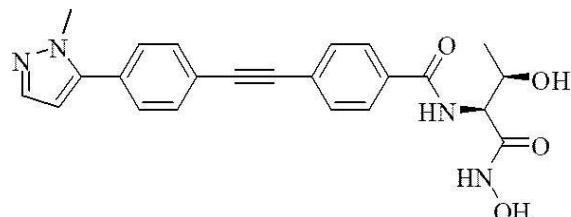
)ベンズアミド)ブタン酸(0.452g、1.12mmol)をメタノール(15mL)に溶解した。次に、塩化チオニル(3mL)を0℃で加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させて白色固体を得、これを次のステップで直接使用した。

【0519】

(4) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((4-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミドの調製

【0520】

【化128】



10

【0521】

前のステップで得られた固体をメタノール(10mL)に溶解した。ヒドロキシリルアミン水溶液(50%、8mL)および水酸化リチウムー水和物(0.032g、0.762mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら3時間反応させ、白色の固体を分離した。混合物を濾過した。フィルターケーキをメタノールと水で相次いで洗浄して、2ステップで20.4%の収率で白色固体(0.096g)を得た。

20

分子式 : C₂₃H₂₂N₄O₄ 分子量 : 418.2 MS(M+H) : 419.2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ : 10.72 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.80-7.60 (6H, m), 7.49 (1H, d), 6.49 (1H, d), 5.15-4.80 (1H, br), 4.26 (1H, q), 4.03 (1H, t), 3.89 (3H, s), 1.07 (3H, d).

20

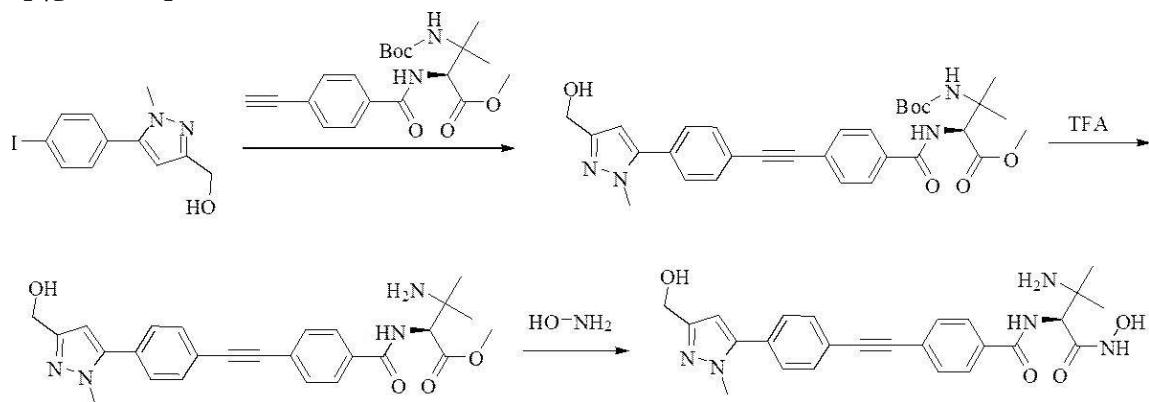
【0522】

実施例31 (S)-N-(3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド(化合物37)の調製

【0523】

30

【化129】



40

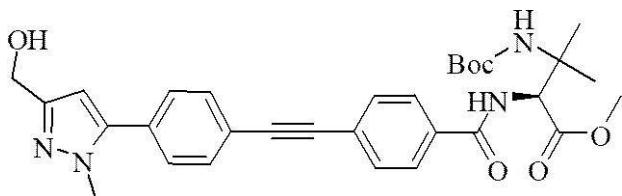
【0524】

(1) (S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-((4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド-3-メチルブタノエートの調製

【0525】

50

【化130】



【0526】

(S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(4-エチルベンズアミド)-3-メチルブタノエート(0.30g、0.801mmol)、(5-(4-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(0.252g、0.801mmol)、トリエチルアミン(0.242g、2.40mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.022g、0.031mmol)およびCuI(3mg、0.016mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解した。窒素ガスで3回交換した。混合物を室温で17時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%ジクロロメタン：メタノール=20：1)によって精製して、白色固体(0.320g)を得た。

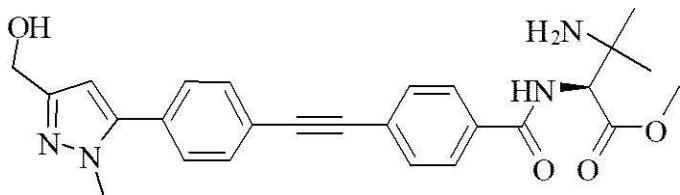
10

【0527】

(2) (S)-メチル3-アミノ-2-((4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエートの調製

【0528】

【化131】



20

【0529】

(S)-メチル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-((4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート(0.30g、0.535mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解した。TFA(1mL)を追加した。混合物を攪拌しながら2時間反応させ、回転蒸発で乾燥させて、粗赤褐色の油性生成物(0.36g)を得て、これを次のステップで直接使用した。

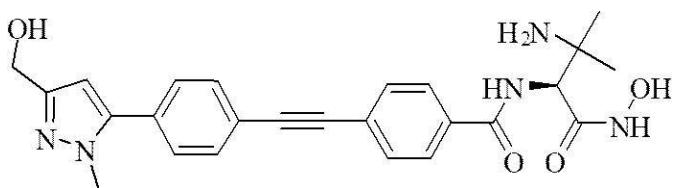
30

【0530】

(3) (S)-N-(3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミドの調製

【0531】

【化132】



40

【0532】

前のステップで得られた油性物質をメタノール(10mL)に溶解した。ヒドロキシリルアミン水溶液(50%、2mL)および水酸化リチウム-水和物(0.013g、0.31mmol)を加えた。混合物を攪拌下で70時間反応させ、回転蒸発で乾燥させ、分取液相クロマトグラフィー(100%水：メタノール=100：62)により精製して、白色固体(0.066g)を得た。

50

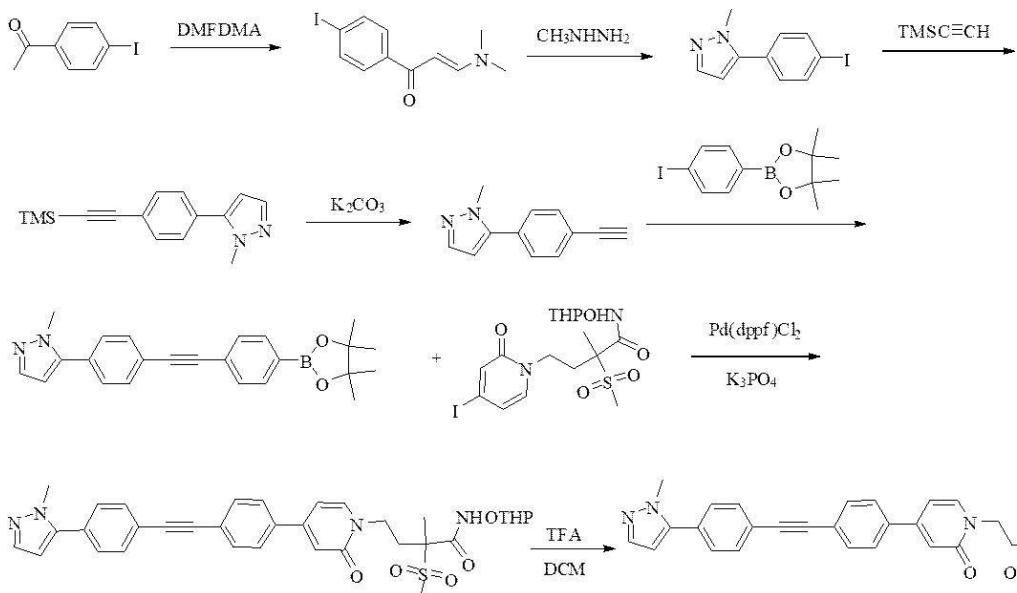
分子式 : C₂₅H₂₇N₅O₄ 分子量 : 461.2 MS(M+H) : 462.2
¹H-NMR (d₆-DMSO, 600 MHz) 8.12 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.56 (2H, d), 6.66 (1H, s), 5.31 (1H, m), 5.15-4.68 (2H, br), 4.50 (2H, d), 4.17 (1H, s), 3.82 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.99 (3H, s).

【0533】

実施例32 N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド(化合物38)の調製

【0534】

【化133】

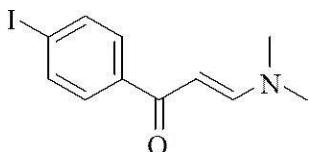


【0535】

(1) 3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ヨードフェニル)プロブ-2-エン-1-オンの調製

【0536】

【化134】



【0537】

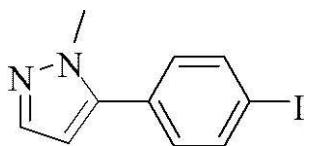
4-ヨードフェニルエタノン(4.92g、20.00mmol)およびN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(4.77g、40.00mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15.00mL)に溶解した。混合物を125℃で3時間反応させ、減圧下で濃縮して、赤色の油性物質(6.02g)を得て、これを次のステップで直接使用した。

【0538】

(2) 5-(4-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールの調製

【0539】

【化135】



【0540】

10

20

30

40

50

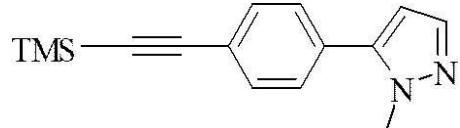
3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ヨードフェニル)プロブ-2-エン-1-オン(6.02g、20.00mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.00mL)に溶解した。メチルヒドラジン(2.76g、60.00mmol)を加えた。混合物を室温で1時間、次に75℃で4時間反応させ、減圧下で濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)によって精製して、固体(3.35g)を58.9%の収率で得た。

【0541】

(3) 1-メチル-5-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-1H-ピラゾールの調製

【0542】

【化136】



10

【0543】

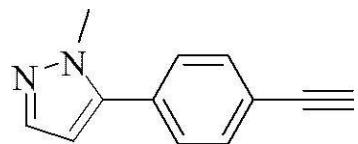
5-(4-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(2.60g、9.15mmol)、トリメチルシリルエチン(1.79g、18.30mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム(323mg、0.46mmol)、CuI(88mg、0.46mmol)およびトリエチルアミン(2.78g、27.45mmol)を1,4-ジオキサン(40mL)に溶解した。窒素保護下で、混合物を還流下で3時間反応させ、冷却し、濃縮して、粗固体(2.33g)を得て、これを次のステップで直接使用した。

【0544】

(4) 5-(4-エチニルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールの調製

【0545】

【化137】



20

【0546】

前のステップで得られた粗生成物(2.33g、9.15mmol)をメタノール(50mL)に溶解した。炭酸カリウム(2.53g、18.30mmol)を加えた。混合物を室温で4時間反応させた。反応終了後、反応系に水(100mL)を加えた。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせた。有機相を水で洗浄し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)で精製して、白色固体(1.47g)を88.5%の収率で得た。

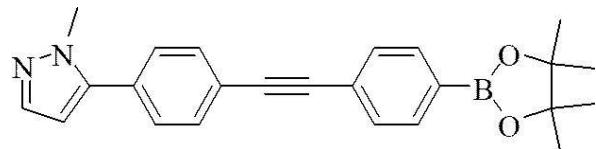
30

【0547】

(5) 1-メチル-5-(4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)フェニル)-1H-ピラゾールの調製

【0548】

【化138】



40

【0549】

5-(4-エチニルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(273mg、1.50mmol)、4-ヨードフェニルボロン酸ピナコールエステル(495mg、1.50mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム(21mg、0.030mmol)、CuI(3mg、0.016mmol)およびトリエチルアミン(455mg、4.50mmol)をアセトニトリル(15mL)に溶解した。窒素保護下で、混合

50

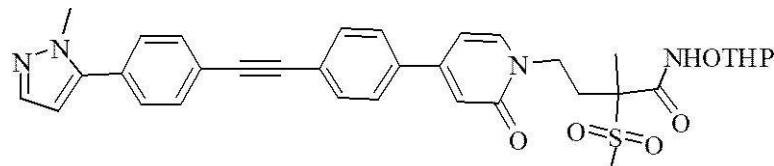
物を室温で6時間反応させ、冷却し、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=3:1)によって精製して、白色固体(424mg)を73.6%の収率で得た。

【0550】

(6) 2-メチル-4-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミドの調製

【0551】

【化139】



10

【0552】

1-メチル-5-((4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)フェニル)-1H-ピラゾール(234mg、0.61mmol)、4-(4-ヨード-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミド(304mg、0.61mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]二塩化パラジウム(II)ジクロロメタン錯体(50mg、0.061mmol)およびリン酸カリウム(388mg、1.83mmol)を1,4-ジオキサン(20mmol)および水(1mL)に添加した。窒素保護下で、混合物を90℃で16時間反応させ、冷却し、濃縮し、酢酸エチルに溶解し、そして水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製して、固体(177mg)を46.3%の収率で得た。

20

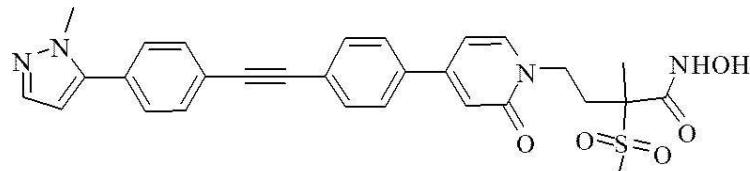
【0553】

(7) N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-(メチルスルホニル)ブタンアミドの調製

【0554】

【化140】

30



【0555】

2-メチル-4-(4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミド(177mg、0.28mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解した。氷浴中にトリフルオロ酢酸(3mL)を滴下した。混合物を室温で5時間反応させた。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で反応の完了を示した。反応混合物を減圧濃縮し、少量のジエチルエーテルおよびアセトニトリルで洗浄して、白色固体(58mg)を収率38.1%で得た。

40

分子式 : C₂₉H₂₈N₄O₅S 分子量 : 544.2 MS(M+H) : 545.2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 7.82 (2H, d), 7.77 (1H, d), 7.73-7.67 (4H, m), 7.63 (2H, d), 7.50 (1H, d), 6.79-6.73 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.50 (1H, d), 4.18-4.10 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.77-3.71 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.46-2.37 (1H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 1.52 (3H, s).

【0556】

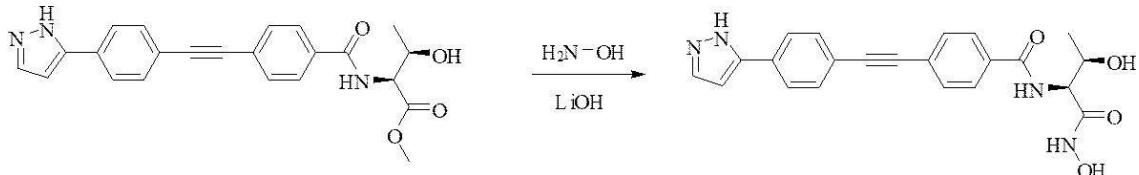
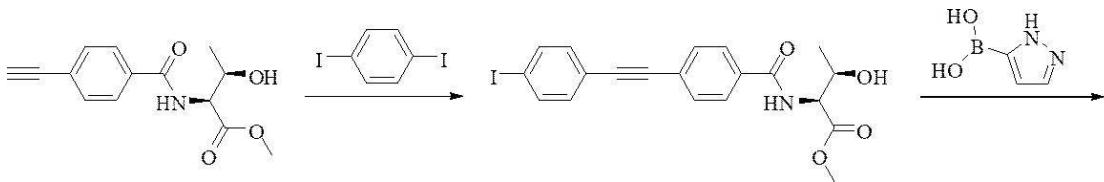
実施例33 4-((4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ

50

-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(化合物39)の調製

【0557】

【化141】



10

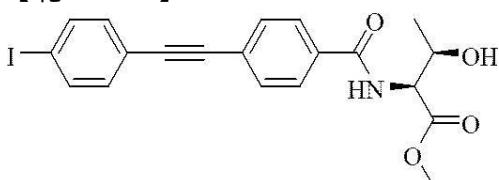
【0558】

(1) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((4-ヨードフェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0559】

【化142】

20



【0560】

(2S,3R)-メチル2-(4-エチニルベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(1.00g、3.83 mmol)、1,4-ジヨードベンゼン(1.726g、5.23mmol)、トリエチルアミン(0.893g、8.82mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.094g、0.134mmol)および CuI (0.047g、0.247mmol)をTHF(20mL)に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物を常温で18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=1：2)で精製して、白色固体(1.3g)を73.4%の収率で得た。

30

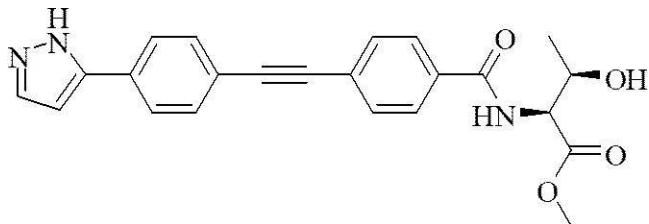
【0561】

(2) (2S,3R)-メチル2-(4-((4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートの調製

【0562】

【化143】

40



【0563】

(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((4-ヨードフェニル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエート(0.334g、0.721mmol)、1H-ピラゾール-5-ボロン酸(0.097g、0.867mmol)、炭酸ナトリウム(0.115g、1.085mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.041g、0.035mmol)を1,4-ジオキサン(10mL)および2滴の水に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物

50

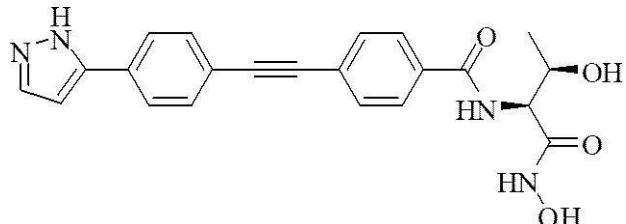
を還流下で18時間攪拌し、回転蒸発で乾燥させ、そしてシリカカラムクロマトグラフィー(100%ジクロロメタン ジクロロメタン：メタノール=10:1)によって精製して、無色の油性生成物(0.12g)を41.2の収率%で得た。

【0564】

(3) 4-((4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミドの調製

【0565】

【化144】



10

【0566】

(2S,3R)-メチル2-((4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.12g、0.297mmol)をメタノール(10mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン水溶液(50%、8mL)および水酸化リチウムー水和物(0.008g、0.19mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌しながら反応させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカゲルカラムにより精製して、化合物39(0.056g)を46.5%の収率で得た。

20

分子式 : C₂₂H₂₀N₄O₄ 分子量 : 404.1 MS(M+H) : 405.2

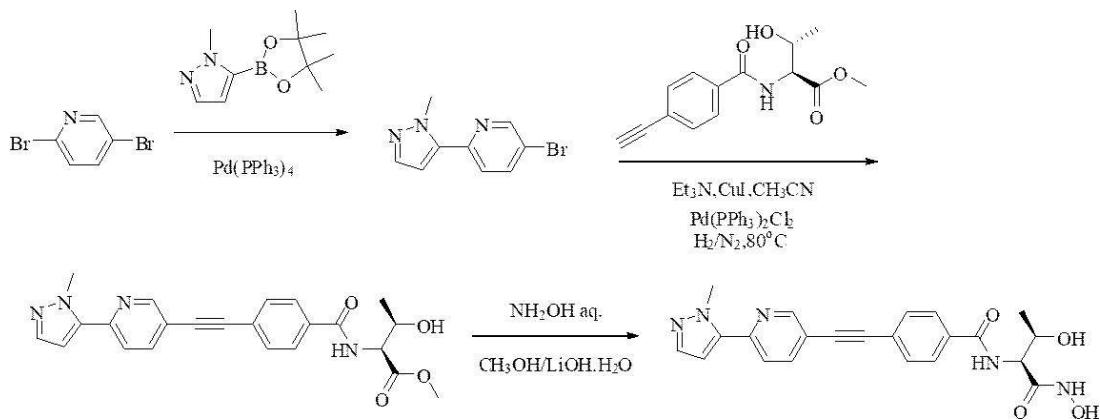
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 13.01 (1H, s), 10.69 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.89 (2H, d), 7.81 (1H, m), 7.66 (2H, d), 7.60 (2H, d), 6.80 (1H, m), 4.90 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 4.02 (1H, q), 1.08 (3H, d).

【0567】

実施例34 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド(化合物40)の調製

【0568】

【化145】



30

【0569】

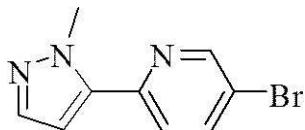
(1) 5-ブロモ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジンの調製

【0570】

40

50

【化146】



【0571】

乾燥反応フラスコ内で、2,5-ジプロモピリジン(521mg、2.2mmol)および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(416mg、2.0mmol)をトルエン(8mL)とエタノール(8mL)の混合溶媒に溶解した。Pd(PPh₃)₄(69mg、0.06mmol)と炭酸ナトリウム(636mg、6.0mmol)の水溶液(4mL)を加えた。添加が完了した後、窒素ガス雰囲気で置き換えた。混合物を60℃で12時間攪拌しながら反応させた。反応混合物を室温に冷却した。有機相を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE:EA = 20:1)によって精製して、84%の収率で淡黄色の固体(400mg)を得た。

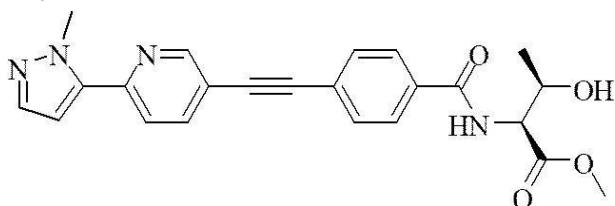
10

【0572】

(2) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0573】

【化147】



20

【0574】

乾燥反応フラスコ内で、5-ブロモ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン(66mg、0.277mmol)および(2S,3R)-メチル2-(4-エチニルベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(72mg、0.277mmol)を加えた。アセトニトリル(5mL)とトリエチルアミン(3mL)を加えて混合物を溶解した。CuI(I)(0.5mg、0.0027mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(4mg、0.0054mmol)を加えた。空気雰囲気を少量の水素ガスと窒素ガスの混合ガスに置き換えた。混合物を80℃で2.5時間攪拌し、室温に冷却した。有機相を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:2)で精製して、淡黄色の固体(85mg)を73.3%の収率で得た。

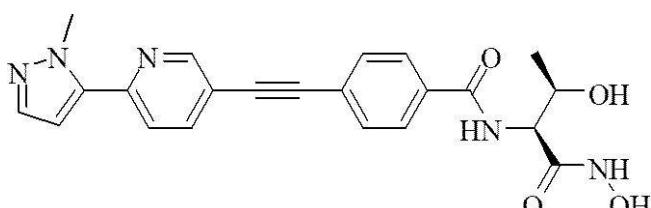
30

【0575】

(3) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの調製

【0576】

【化148】



40

【0577】

乾燥反応フラスコにおいて、(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエート(85mg、0.203mmol)を加え、メタノール(4mL)を加え、溶解した。次に、ヒドロキシリアルアミン水溶液(50%、2mL)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。水酸化リチウム-水和物(10mg、0.238mmol)を加えた。添加が完了した後、混合物を室温で12時間攪拌した。水を加え、

50

固体を分離した。混合物を吸引濾過した。固体を水で洗浄し、乾燥させて、79.9%の収率で白色固体(68mg)を得た。

分子式 : C₂₂H₂₁N₅O₄ 分子量 : 419.2 MS(M+H) : 420.2

¹H-NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) : 8.87 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.96-7.82 (4H, m), 7.69 (2H, d), 7.51 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.41 (1H, s), 5.16 (1H, br s), 4.28-4.22 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.02-3.88 (1H, m), 1.01 (3H, d).

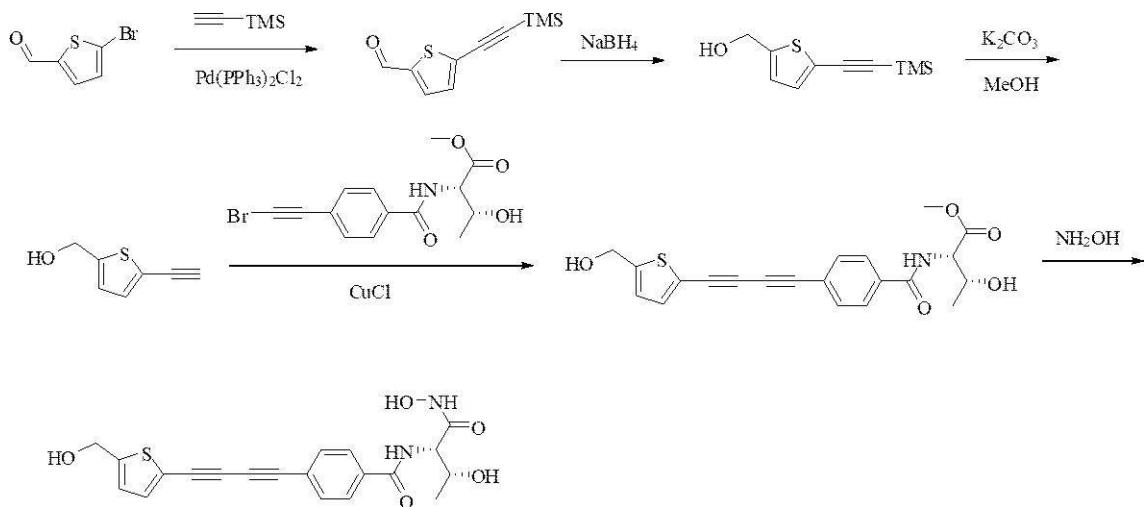
【0578】

実施例35 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物41)の調製

10

【0579】

【化149】



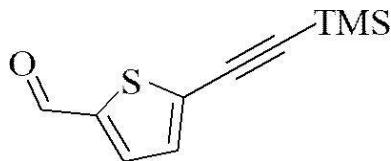
20

【0580】

(1) 5-((トリメチルシリル)エチニル)チエニル-2-カルバルデヒドの調製

【0581】

【化150】



30

【0582】

5-ブロモチエニル-2-カルバルデヒド(2.7g、14.1mmol)、トリメチルシリルエチン(2.1g、21.4mmol)、トリエチルアミン(2.88g、28.6mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(100mg、0.14mmol)およびCuI(27mg、0.14mmol)をTHF(20mL)に溶解した。窒素ガス雰囲気で3回置換した。混合物を常温で3時間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を分離し、回転蒸発で乾燥させ、シリカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル 石油エーテル：酢酸エチル=20:1)によって精製して、淡黄色の固体(2.0g)を収率68.1%で得た。

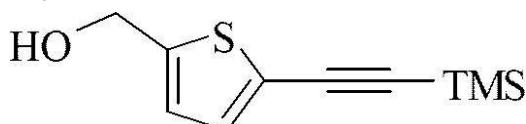
40

【0583】

(2) (5-((トリメチルシリル)エチニル)チエニル-2-イル)メタノールの調製

【0584】

【化151】



50

【0585】

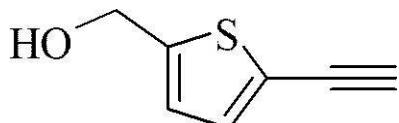
5-((トリメチルシリル)エチニル)チエニル-2-カルバルデヒド(624mg、2.99mmol)をTHF(10mL)に溶解した。NaBH₄(228mg、6.0mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら0.5時間反応させ、回転蒸発で乾燥させ、次のステップの反応に直接使用した。

【0586】

(3) (5-エチニルチエニル-2-イル)メタノールの調製

【0587】

【化152】



10

【0588】

前のステップで得られた粗生成物を無水メタノール(10mL)に加えた。K₂CO₃(828mg、6.0mmol)を加えた。混合物を常温で攪拌しながら16時間反応させた。反応系を吸引濾過した。濾液を回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1)によって精製して、油性物質(280mg)を収率67.9%(2ステップ)で得た。

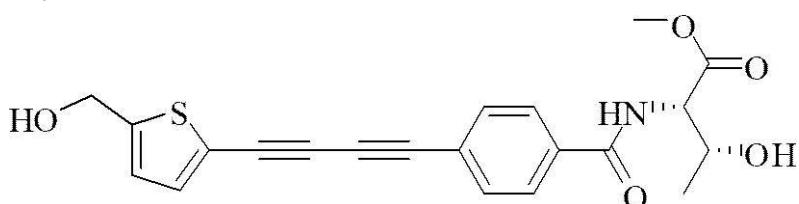
【0589】

(4) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(ヒドロキシメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

20

【0590】

【化153】



【0591】

CuCl(4mg、0.04mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(14mg、0.2mmol)をn-ブチルアミン水溶液(5mL、23%)に溶解した。(5-エチニルチエニル-2-イル)メタノール(280mg、2.03mmol)をn-ブチルアミン水溶液(2.5mL、23%)に溶解した溶液を加え、次に(2S,3R)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(400mg、1.18mmol)をメタノール(2.5mL)およびテトラヒドロフラン(1.0mL)に溶解した溶液を上記の反応溶液に加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(PE : EA=10 : 1 ~ 2 : 3)で精製して、生成物(200mg)を42.6%の収率で得た。

30

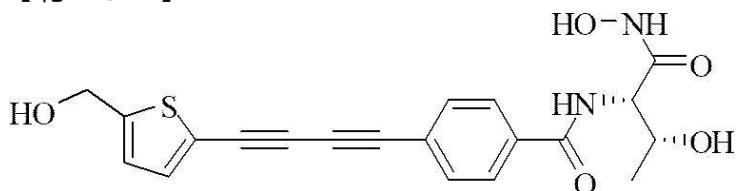
【0592】

(5) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ヒドロキシメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドの調製

40

【0593】

【化154】



【0594】

50

(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(ヒドロキシメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエート(200mg、0.503mmol)をメタノール(2mL)に溶解した。ヒドロキシリアルアミン水溶液(50%、2mL)および水酸化リチウムー水和物(9mg、0.214mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら72時間反応させ、回転蒸発させてメタノールを除去し、濾過した。フィルターケーキをDMSOに溶解した。得られた混合物を分取液相クロマトグラフィーにより精製して、19.9%の収率で生成物(40mg)を得た。

分子式： $C_{20}H_{18}N_2O_5S$ 分子量：398.1 MS： $(M+H)^+$ ：398.9

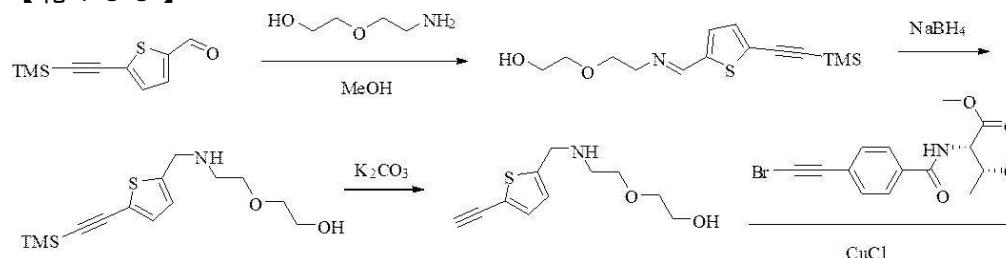
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 10.66 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.44 (1H, d), 6.95 (1H, d), 5.71 (1H, t), 4.93-4.84 (1H, m), 4.65 (2H, d), 4.24 (1H, dd), 4.06-3.96 (1H, m), 1.07 (3H, d).

[0 5 9 5]

実施例36 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-(5-((2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)メチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物42)の調製

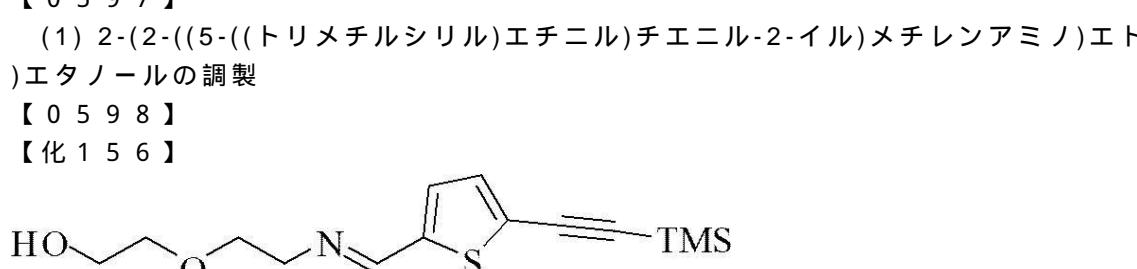
[0 5 9 6]

【化155】



10

[0 5 9 7]



[0 5 9 9]

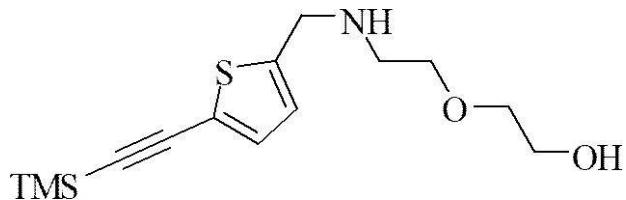
5-((トリメチルシリル)エチニル)チエニル-2-カルバルデヒド(0.433g、2.08mmol)をメタノール(10mL)に溶解した。2-(2-アミノエトキシ)エタノール(0.218g、2.08mmol)を加えた。酢酸を1滴加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、これを次のステップで直接使用した。

[0 6 0 0]

(2) 2-((5-(((トリメチルシリル)エチニル)エチニル)-2-イル)メチルアミノ)エトキシ)エタノールの調製

[0 6 0 1]

【化 1 5 7】



【 0 6 0 2 】

前のステップからの反応系に、水素化ホウ素ナトリウム(0.236 g、6.24 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSで反応の完了を示した。生成物は、さらなる処理を必要とせずに、次の反応で直接使用された。

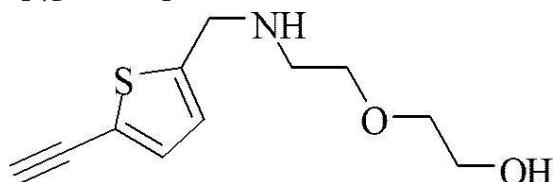
10

【 0 6 0 3 】

(3) 2-(2-((5-エチニルエニル-2-イル)メチルアミノ)エトキシ)エタノールの調製

【 0 6 0 4 】

【化 1 5 8】



20

(0 6 0 5)

前のステップからの反応系に炭酸カリウム(0.862g、6.24mmol)を加えた。混合物を室温で4時間反応させた。反応終了後、反応系に水(100mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせた。合わせた有機相を水で洗浄し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE : EA=5 : 1 DCM : MeOH=20 : 1)で精製して得た。褐色の油性物質(0.25g)を53.4%の収率(3のステップ)で得た。

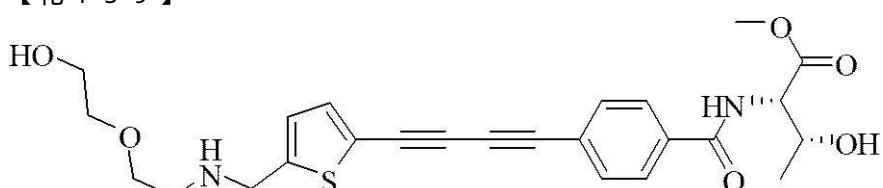
(0 6 0 6)

(4) メチル(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-((4-((5-((2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)メチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

30

(0 6 0 7)

【化 1 5 9】



[0 6 0 8]

CuCl(6mg、0.06mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(14mg、0.2mmol)をn-ブチルアミン水溶液(6mL、23%)に溶解した。2-(2-((5-エチニルチエニル-2-イル)メチルアミノ)エトキシ)エタノール(0.25g、1.11mmol)をメタノールおよびテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)中に溶解した溶液、および(2S,3R)-メチル2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエート(0.377g、1.11mmol)をメタノールおよびテトラヒドロフラン(5mL、V:V、1:1)中に溶解した溶液を上記の反応溶液に連続して添加した。混合物を2分間攪拌した。酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を3回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1 ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製して、黄色の固体(0.22g)を40.9%の収率で得た。

40

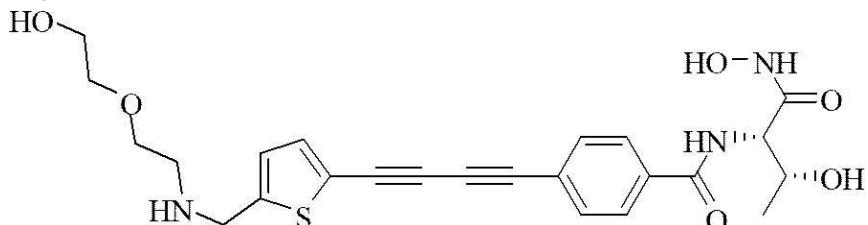
50

【0609】

(5) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)メチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドの調製

【0610】

【化160】



10

【0611】

(2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-((5-((2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)メチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエート(0.22g、0.454mmol)をメタノール(1mL)に溶解した。ヒドロキシリルアミン水溶液(50%、4mL)を加えた。混合物を攪拌しながら1時間反応させ、分取液相クロマトグラフィー(メタノール：水 = 40 : 100)によって直接精製して、黄色の固体(69mg)を31.3%の収率で得た。

分子式 : C₂₄H₂₇N₃O₆S 分子量 : 485.2 MS : (M+H) : 486.2

20

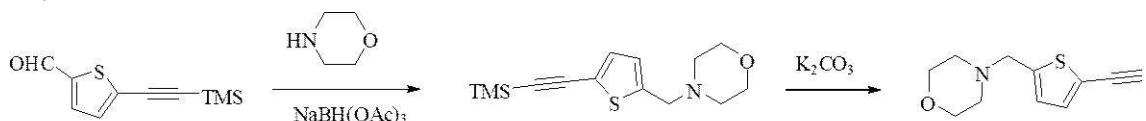
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 10.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.42 (1H, d), 6.95 (1H, d), 4.87 (1H, d), 4.63-4.52 (1H, m), 4.22 (1H, dd), 4.03-3.96 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.49-3.41 (4H, m), 3.38 (2H, t), 2.66 (2H, t), 1.06 (3H, d).

【0612】

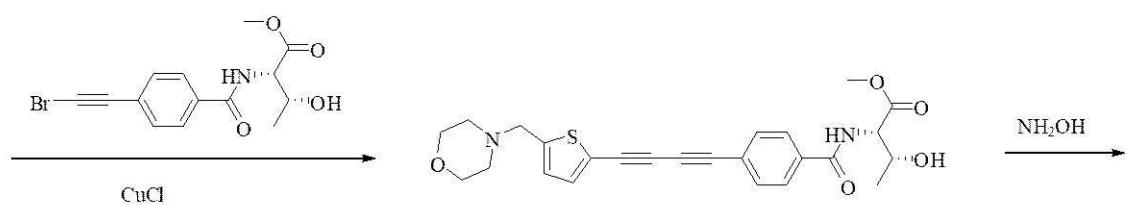
実施例37 N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(モルホリノメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(化合物43)の調製

【0613】

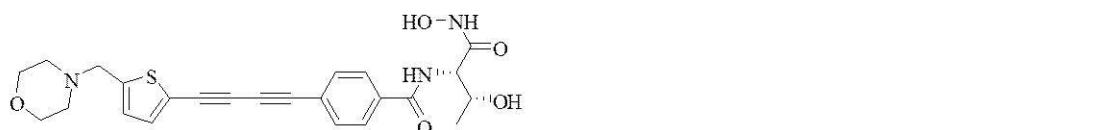
【化161】



30



40



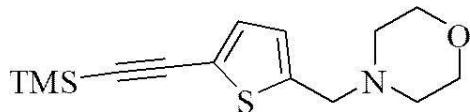
【0614】

(1) 4-((5-((トリメチルシリル)エチニル)チエニル-2-イル)メチル)モルホリンの調製

【0615】

50

【化162】



【0616】

5-((トリメチルシリル)エチニル)チエニル-2-カルバルデヒド(458mg、2.2mmol)およびモルホリン(174mg、2.0mmol)をDCM(10mL)に溶解した。トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(730mg、3.4mmol)を加えた。混合物を室温で攪拌しながら4日間反応させ(トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(80mg)を毎日補充した)、回転蒸発で乾燥させた。生成物を次の反応に直接使用した。

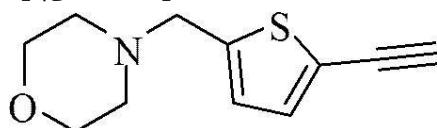
10

【0617】

(2)4-((5-エチニルチエニル-2-イル)メチル)モルホリンの調製

【0618】

【化163】



【0619】

前のステップで得られた粗生成物を無水メタノール(10mL)に加えた。 K_2CO_3 (828mg、6.0mmol)を加えた。混合物を常温で攪拌しながら16時間反応させた。反応系を吸引濾過した。濾液を回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(PE : EA = 10 : 1 1 : 1)により精製して、油性物質(200mg)を48.2%の収率(2のステップ)で得た。

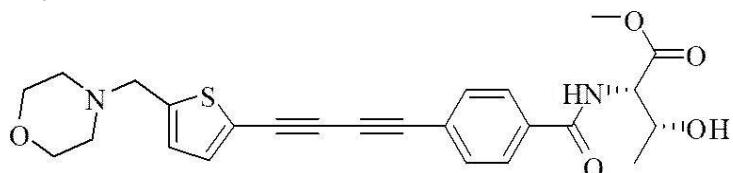
20

【0620】

(3) (2S,3R)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(モルホリノメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0621】

【化164】



30

【0622】

$CuCl$ (2mg、0.02mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(7mg、0.1mmol)をn-ブチルアミン水溶液(1.5mL、23%)に溶解した。4-((5-エチニルチエニル-2-イル)メチル)モルホリン(200mg、0.965mmol)のn-ブチルアミン水溶液(0.5mL、23%)の溶液を加え、次に(2S,3R)-2-(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-ヒドロキシブタノエートメチル(200mg、0.588mmol)をメタノール(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(0.75mL)に溶解した溶液を上記の反応溶液に加えた。得られた混合物を5分間攪拌した。酢酸エチル(20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発で乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM : MeOH = 10 : 1)で精製して、生成物(148mg)を53.9%の収率で得た。

40

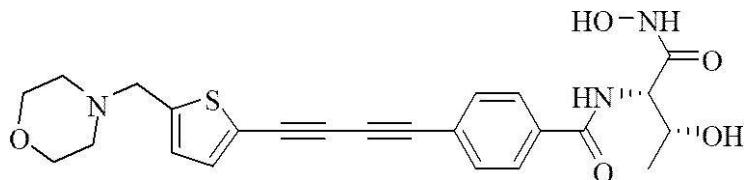
【0623】

(4) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(モルホリノメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドの調製

【0624】

50

【化165】



【0625】

(2*S*,3*R*)-メチル3-ヒドロキシ-2-(4-((5-(モルホリノメチル)チエニル-2-イル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)ブタノエート(148mg、0.317mmol)をメタノール(1mL)に溶解した。ヒドロキシリアルアミン水溶液(50%、3mL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌しながら反応させ、分取液相クロマトグラフィー(メタノール：水 = 50 : 100)によって精製して、生成物(90mg)を60.9%の収率で得た。

10

分子式： $C_{24}H_{25}N_3O_5S$ 分子量：467.2 MS : ($M+H$) : 468.2

1H -NMR (d₆-DMSO, 600 MHz) 10.66 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.43 (1H, d), 6.98 (1H, d), 4.93-4.84 (1H, m), 4.22 (1H, dd), 4.00 (1H, quintet), 3.68 (2H, s), 3.56 (4H, t), 2.42-2.36 (4H, m), 1.06 (3H, d).

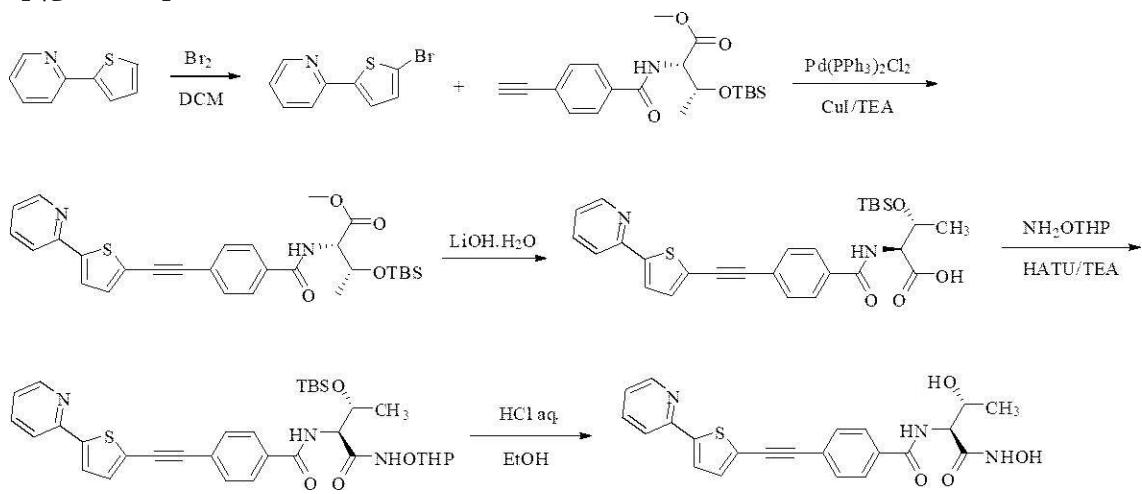
【0626】

実施例38 N-((2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミド(化合物44)の調製

20

【0627】

【化166】

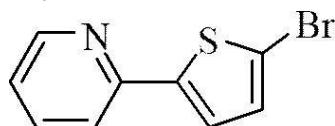


【0628】

(1) 2-(5-ブロモチエニル-2-イル)ピリジンの調製

【0629】

【化167】



【0630】

0 で、2-(チエニル-2-イル)ピリジン(5g、31.0mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液に、液体臭素(5.45g、34.1mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液をゆっくりと滴下して加えた。滴下後、混合物を室温に移し、攪拌しながら6時間反応させた。反応混合物をジクロロメタン(200mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、亜硫酸ナトリウム溶液、および飽和ブライン溶液で連続して洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して

40

50

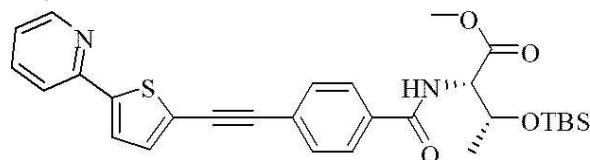
、96.2%の収率で赤色の固体(7.16g)を得た。

【0631】

(2) (2S,3R)-メチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエートの調製

【0632】

【化168】



10

【0633】

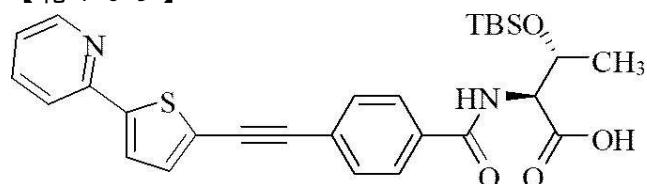
2-(5-プロモチエニル-2-イル)ピリジン(576mg、2.4mmol)、(2S,3R)-メチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-((4-エチニルベンズアミド)ブタノエート(751mg、2.0mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム(49mg、0.07mmol)、CuI(24mg、0.126mmol)およびトリエチルアミン(607mg、6.0mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解した。窒素保護下で、混合物を還流下で6時間反応させ、冷却し、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=2:1)によって精製して、白色固体(710mg)を収率66.4%で得た。

【0634】

(4) (2S,3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミド)ブタン酸の調製

【0635】

【化169】



20

【0636】

(2S,3R)-メチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミド)ブタノエート(710mg、1.33mmol)および水酸化リチウム一水和物(279mg、6.64mmol)を、テトラヒドロフラン/メタノール/水(33mL、v/v/v=5:5:1)の溶媒混合物に加えた。混合物を18時間反応させ、回転蒸発で乾燥させて有機溶媒を除去した。水を追加した。得られた混合物を希塩酸で約6のpH値に調整し、吸引濾過し、そして乾燥して、95.5%の収率で白色固体(660mg)を得た。

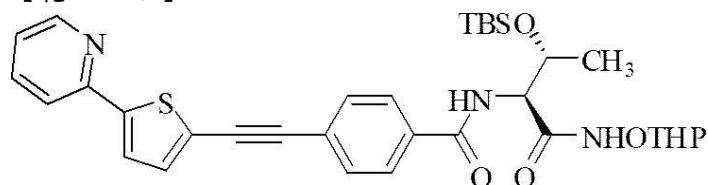
【0637】

(5) N-((2S,3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシアミノ)ブタン-2-イル)-4-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミドの調製

30

【0638】

【化170】



40

【0639】

50

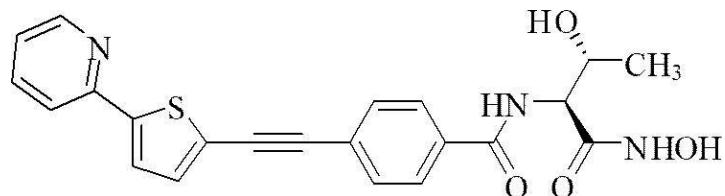
(2S,3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-((4-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミド)ブタン酸(660mg、1.27mmol)、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(223mg、1.90mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(867mg、2.28mmol)およびトリエチルアミン(257mg、2.54mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解した。混合物を室温で18時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和ブラインで連続して洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)で精製して、白色固体(354mg)を44.9%の収率で得た。

【0640】

(6) N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-4-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミドの調製

【0641】

【化171】



10

【0642】

N-((2S,3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシアミノ)ブタン-2-イル)-4-((5-(ピリジン-2-イル)チエニル-2-イル)エチニル)ベンズアミド(354mg、0.57mmol)を無水エタノール(20mL)に溶解した。濃塩酸(5mL)を室温でゆっくりと滴下した。混合物を攪拌しながら6時間反応させ、減圧下で濃縮し、分取液相クロマトグラフィー(メタノール/水=20%)により精製して、白色固体(180mg)を収率74.7%で得た。

分子式 : C₂₂H₁₉N₃O₄S 分子量 : 421.1 MS(M+H): 422.1

¹H-NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) : 10.70 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.03-7.75 (5H, m), 7.67 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.33 (1H, m), 4.92 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 4.02 (1H, q), 1.08 (3H, d).

20

【0643】

上記の調製方法を参照し、異なる中間体であるD-アロ-スレオニンメチルエステル塩酸塩(2R,3R)、L-アロ-スレオニンメチルエステル塩酸塩(2S,3S)、D-スレオニンメチルエステル塩酸塩(2R,3S)を使用し、対応の構造を有する最終化合物を調製した。ラセミ仕上げ製品を調製できるように、ラセミ体のスレオニンメチルエステル塩酸塩を使用し、ラセミ体の化合物を調製することが出来る。

【0644】

実施例39 N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-((4-((5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタンアミド(化合物45)の調製

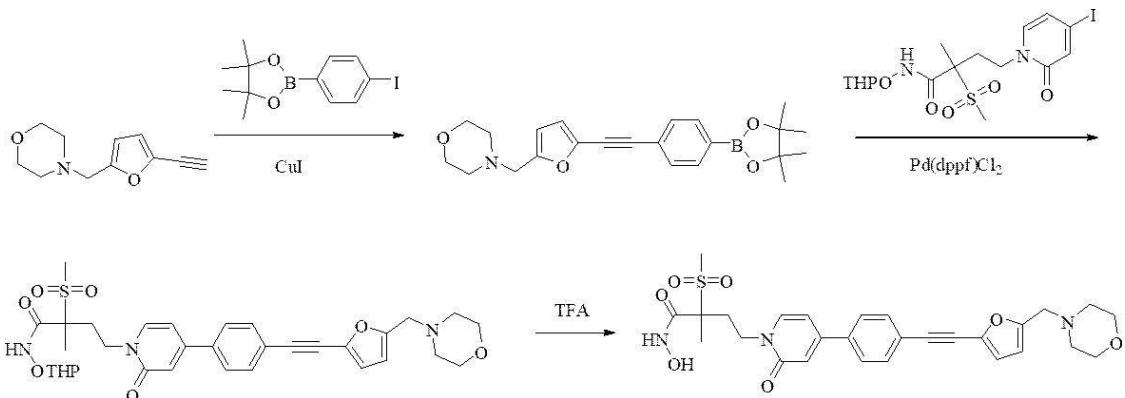
30

【0645】

40

50

【化172】

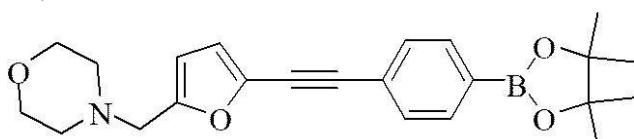


【0646】

(1) 4-((5-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)フラン-2-イル)メチル)モルホリンの調製

【0647】

【化173】



20

【0648】

4-((5-エチニルフラン-2-イル)メチル)モルホリン(0.421g、2.20mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解した。パラヨードベンゼンボロン酸ピナコールエステル(0.800g、2.42mmol)、CuI(0.021g、0.11mmol)、トリエチルアミン(0.511g、5.06mmol)、およびPd(PPh₃)₂Cl₂(0.026g、0.037mmol)を加えた。窒素保護下で、混合物を45℃で一晩反応させた。反応の完了後、反応混合物を回転蒸発で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(PE : EA = 20 : 1 PE : EA = 2 : 1)によって精製して、褐色の固体(0.71g)を82.1%の収率で得た。

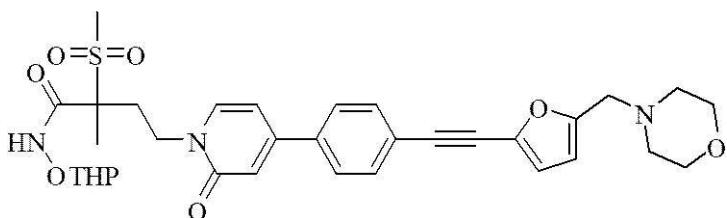
30

【0649】

(2) 2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-((4-((5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミドの調製

【0650】

【化174】



40

【0651】

4-((5-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチニル)フラン-2-イル)メチル)モルホリン(0.359g、0.913mmol)をトルエン(10mL)、エタノール(2mL)および水(2滴)に溶解した。リン酸カリウム(0.484g、2.283mmol)およびPd(dppf)Cl₂(0.056g、0.0761mmol)を加えた。次に、4-((4-ヨード-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミド(0.379g、0.761mmol)を加えた。添加が完了した後、混合物を油浴中で80

50

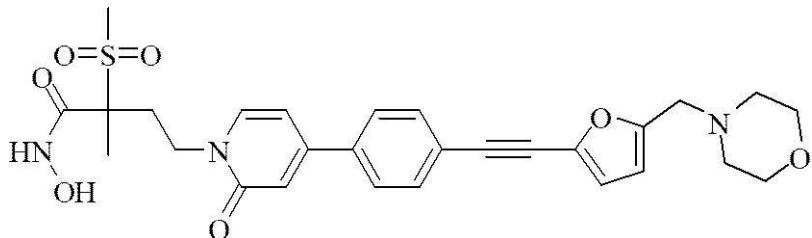
で一晩攪拌した。有機相を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE : EA=10 : 1 EA)で精製して、黄色の油性物質(0.15g)を30.9%の収率で得た。

【0652】

(3) N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(4-(4-(5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタンアミドの調製

【0653】

【化175】



10

【0654】

2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(4-(4-(5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル)エチニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミド(0.15g、0.235mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解した。次にトリフルオロ酢酸(2mL)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、希釈アンモニア水を加えてpH値を約3に調整した。混合物を回転蒸発で乾燥させ、分取液相クロマトグラフィー(メタノール：水 = 45 : 100)で精製して、60.0%の収率で白色固体(78mg)を得た。

20

分子式 : C₂₈H₃₁N₃O₇S 分子量 : 553.2 MS(M+H) : 554.2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) : 11.18 (1H, s), 9.30 (1H, s), 7.83-7.67 (3H, m), 7.66 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.76 (1H, s), 6.70 (1H, d), 6.46 (1H, d), 4.12 (1H, dt), 3.75 (1H, dt), 3.60-3.40 (10H, m), 3.11 (3H, s), 2.45-2.30 (1H, m), 2.20-2.05 (1H, m), 1.58 (3H, s)

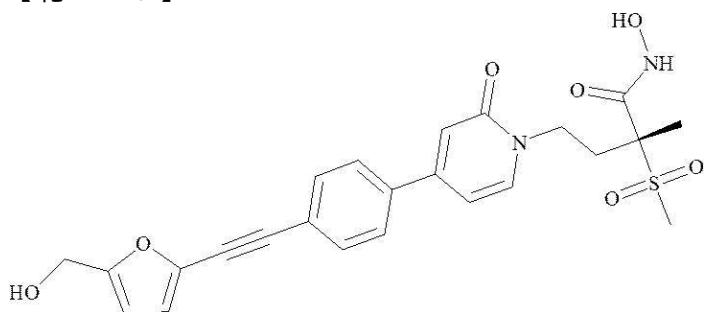
【0655】

実施例40 N-ヒドロキシ-4-{4-[4-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-2-メチルスルホニル-2-メチルブチルアミン(化合物46)の調製

30

【0656】

【化176】



40

【0657】

実施例39の調製を参照し、化合物46を合成した。

分子式 : C₂₄H₂₄N₂O₇S 分子量 : 484.1 MS(M+H) : 485.2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) : ppm 11.2 (brs, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.63 (d, 2H)、6.87 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (t, 1H)、6.42 (s, 1H)、4.41 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.57 (m, 3H).

【0658】

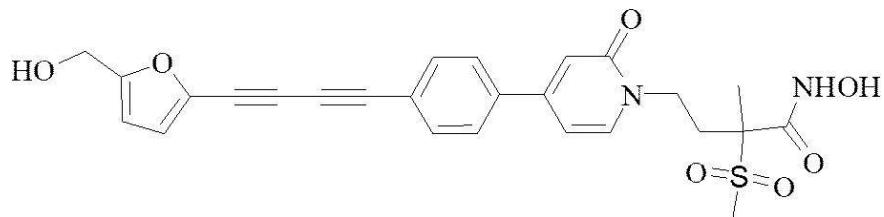
実施例41 N-ヒドロキシ-4-(4-{4-[4-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-ブタ-1,3-ジイニル]-フェニル}-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-2-メチルスルホニル-2-メチルブチル

50

アミン(化合物47)の調製

【0659】

【化177】



10

【0660】

実施例39の調製を参照し、化合物47を合成した。

分子式 : C₂₆H₂₄N₂O₇S 分子量 : 508.13 MS(M+H) : 509.1

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) : ppm 11.15 (1H, s), 7.83-7.79 (3H, m), 7.73 (2H, d), 7.07 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 6.45 (1H, d), 4.42 (2H, s), 4.14-4.09 (1H, m), 3.78-3.74 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.46-2.41 (1H, m), 2.19-2.15 (1H, m), 1.57 (3H, s).

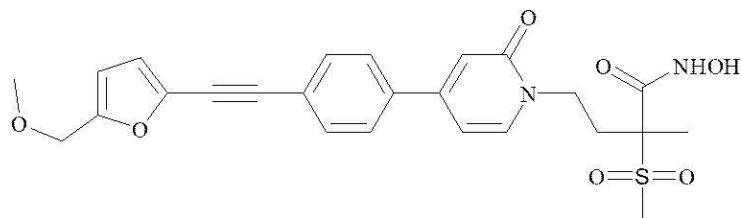
【0661】

実施例42 N-1-ヒドロキシ-2-メチルスルホニル-4-[4-[4-(5-メトキシメチルフラン-2-エチル)フェニル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-2-メチルブタンジアミン(化合物48)の調製

20

【0662】

【化178】



30

【0663】

実施例39の調製を参照し、化合物48を合成した。

分子式 : C₂₅H₂₆N₂O₇S 分子量 : 498.1 MS(M+H) : 499.5

【産業上の利用可能性】

【0664】

産業上の利用性

本発明は、LpxC阻害剤として、細菌、特にグラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を示す抗菌剤を提供する。さらに、本発明の化合物は、in vivoでの代謝安定性にも優れている。

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/10
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 405/06
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/10
A 6 1 K 31/341(2006.01)	C 0 7 D 409/04
A 6 1 K 31/381(2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/415(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/443(2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/4436(2006.01)	A 6 1 K 31/443
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
	A 6 1 P 31/04

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 黄 振華

中國山東省濟南市高新區港興三路北段濟南藥谷2号楼401房間，250101

(72)発明者 李 麗

中國山東省濟南市高新區港興三路北段濟南藥谷2号楼401房間，250101

(72)発明者 張 敏

中國山東省濟南市高新區港興三路北段濟南藥谷2号楼401房間，250101

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第2012/031298 (WO, A2)

特表2011-529964 (JP, A)

国際公開第2014/165075 (WO, A1)

国際公開第2013/170165 (WO, A1)

特表2006-519772 (JP, A)

特表2010-530372 (JP, A)

国際公開第2011/132712 (WO, A1)

特表2016-535758 (JP, A)

国際公開第2017/189586 (WO, A1)

特表2014-501716 (JP, A)

特表2020-502214 (JP, A)

特表2020-514270 (JP, A)

特表2013-514345 (JP, A)

中国特許出願公開第105777464 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)