

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-532504
(P2009-532504A)

(43) 公表日 平成21年9月10日(2009.9.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 491/056 (2006.01)	C07D 491/056 C S P	4C050
A61K 31/436 (2006.01)	A61K 31/436	4C072
A61K 31/5383 (2006.01)	A61K 31/5383	4C086
A61K 31/542 (2006.01)	A61K 31/542	
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 498/04 112T	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-504471 (P2009-504471)
(86) (22) 出願日	平成19年4月5日 (2007.4.5)
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月8日 (2008.12.8)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/066018
(87) 國際公開番号	W02007/118130
(87) 國際公開日	平成19年10月18日 (2007.10.18)
(31) 優先権主張番号	60/744,348
(32) 優先日	平成18年4月6日 (2006.4.6)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(71) 出願人	397009934 グラクソ グループ リミテッド GLAXO GROUP LIMITED イギリス ミドルセックス ユービー6 Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌薬

(57) 【要約】

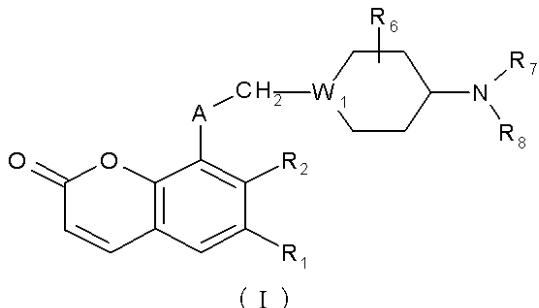
哺乳動物、特に、ヒトにおける細菌感染の治療に有用な 2H - クロメン - 2 - オン誘導体が、この中で開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

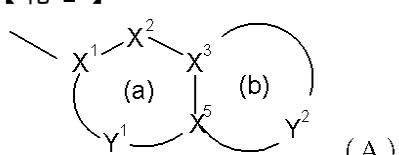
【化 1】



[式中：

R₁ は、水素；フッ素；または塩素であり；R₂ は、水素；フッ素；塩素；またはCNであり；A は、CR₃R₄ であり；R₃ は、水素であり；R₄ は、水素またはヒドロキシルであり；W₁ は、CR₅ またはN であり；R₅ は、水素またはヒドロキシルであり；R₆ は、水素、(C₁-₆)アルキル；フッ素；塩素；NR^{1a}R^{1a'}；(C₁-₆)アルキルNR^{1a}R^{1a'}；(C₁-₆)アルコキシ；(C₁-₆)アルキル(C₁-₆)アルコキシ；(C₁-₆)ヒドロキシアルキル；ヒドロキシル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；(C₁-₆)アラルキル；チオール；(C₁-₆)アルキルチオ；C(=O)NR^{1a}R^{1a'}；(C₁-₆)アルキルC(=O)NR^{1a}R^{1a'}；C(=O)R^{1b}；(C₁-₆)アルキル(C=O)R^{1b}；CO₂R^{1b}；または(C₁-₆)アルキルCO₂R^{1b} であり；各R^{1a}およびR^{1a'}は、独立して、水素；アシル；(C₁-₆)アルキル；アリール；ヘテロアリールであるか；または、それらが結合する窒素と一緒にになって、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはヘキサメチレンイミン環を形成し（ここで、前記アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはヘキサメチレンイミン環は、ハロゲン、(C₁-₆)アルキル、ヒドロキシルまたはアリールから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい）；各R^{1b}は、独立して、水素；(C₁-₆)アルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；R₇ は、水素；(C₁-₆)アルキル(C₁-₆)アルコキシ；(C₁-₆)アルキルNR^{1a}R^{1a'}；または(C₁-₆)アルキルであり；R₈ は、-U-R₉ 基であり、ここで、R₉ は、環(a)および(b)の少なくとも1つが芳香族である、各環に最大4個のヘテロ原子を含有する置換または非置換二環式炭素環または複素環系(A)；

【化 2】

(式中：X¹ は、芳香族環の一部の場合C またはN であり、または、非芳香族環の一部の場合CR₁₀ であり；

10

20

30

40

40

50

X^2 は、芳香族または非芳香族環の一部の場合、N、NR_{1,1}、O、S(O)_x、COまたはCR_{1,0}であり、あるいは、非芳香族環の一部の場合、それに加えてCR_{1,2}R_{1,3}であってもよく；

X^3 および X^5 は、独立して、NまたはCであり；

Y^1 は、0～4個の原子リンカー基であり、その各原子は、独立して、芳香族または非芳香族環の一部の場合、N、NR_{1,1}、O、S(O)_x、COおよびCR_{1,0}から選択され、非芳香族環の一部の場合、それに加えてCR_{1,2}R_{1,3}であってもよく；

Y^2 は、2～6個の原子リンカー基であり、 Y^2 の各原子は、独立して、芳香族または非芳香族環の一部の場合、N、NR_{1,1}、O、S(O)_x、COおよびCR_{1,0}から選択され、非芳香族環の一部の場合、それに加えてCR_{1,2}R_{1,3}であってもよい) 10 であり；

R_{1,0}、R_{1,2} および R_{1,3} は、各場合において独立して、H；(C₁₋₄)アルキルチオ；ハロ；(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁₋₄)アルキル；メルカプト(C₁₋₄)アルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；トリフルオロメトキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；(C₁₋₄)アルキルで置換されていないかまたは置換されているアミノまたはアミノカルボニルから選択され；

R_{1,1} は、各場合において独立して、水素；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₆)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルで置換されていないかまたは置換されている(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；またはアミノカルボニルであり、ここで、アミノ基は、(C₁₋₄)アルキルで置換されていてもよく； 20

各xは、独立して、0、1または2であり；

Uは、C(=O)；SO₂；またはCR_{1,4}R_{1,5}であり；および

R_{1,4} および R_{1,5} は、独立して、H；アリール；ヘテロアリール；(C₁₋₆)アルキル；(C₁₋₆)アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ペペリジル、ペペラジニル、モルホリノ、グアニジノ、またはアミジノで置換されている(C₁₋₆)アルキル、そのいずれかは、置換が不安定化合物をもたらさない限り、1個または2個の水素、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、CF₃、(C₁₋₆)アルキル、アシル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヒドロキシ、(C₁₋₆)アルキルチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシ、または(C₁₋₆)アルキルスルホニルオキシで置換されているかまたはN-置換されている；(C₁₋₆)アルコキシ-置換(C₁₋₆)アルキル；ヒドロキシ-置換(C₁₋₆)アルキル；1個または2個の(C₁₋₆)アルキル、アシル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル、またはアリールスルホニルでN-置換されている、アミノ-置換(C₁₋₆)アルキル；(C₁₋₆)アルキルカルボニル；(C₂₋₆)アルケニルカルボニル；(C₁₋₆)アルコキカルボニル；CO₂H；またはCF₃から選択される] 30

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項2】

R₁ が水素である、請求項1記載の化合物。 40

【請求項3】

R₁ が塩素である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R₂ が水素またはフッ素である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

A が CH₂ である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

W₁ が CR₅ である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

W₁ が N である、請求項1記載の化合物。 50

【請求項 8】

R₅ がヒドロキシルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R₆ が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

R₇ が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

U が C H₂ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

R₉ が、6 - 置換 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン
; 6 - 置換 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン ; または 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] - ピリジン - 7 - イルである
、請求項 1 記載の化合物。 10

【請求項 13】

6 - [({ シス - 4 - [2 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル)
エチル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 -
b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン ;
クロロ - 8 - (2 - { シス - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 -
c] ピリジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル } エチル)
- 2 H - クロメン - 2 - オン ;
6 - [({ シス - 4 - [2 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル)
エチル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 -
b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ;
6 - [({ シス - 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル)
エチル] シクロヘキシル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4]
] オキサジン - 3 (4 H) - オン ;
8 - (2 - { シス - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピ
リジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル } エチル) - 2 H -
クロメン - 2 - オン ;
6 - [({ 1 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ピペ
リジニル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4
H) - オン ; または 30
8 - (2 - { 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン
- 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル } エチル) - 2 H - クロメン - 2 - オン
から選択される請求項 1 記載の化合物あるいはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 14】

式 (I) の化合物の医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 記載の化合物および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

哺乳動物における細菌感染症を治療する方法であって、有効量の請求項 1 記載の化合物
をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。 40

【請求項 17】

細菌感染症の治療に用いるための医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、新規化合物、それらを含有する組成物およびそれらの抗菌薬としての使用に
関する。

【背景技術】

50

【0002】

既知の抗生物質療法に耐性な病原菌の出現は、重大な世界的医療問題となっている（Chu, ら, (1996) J. Med. Chem., 39: 3853 - 3874）。したがって、多剤耐性細菌を治療するのに有用な新規の広域スペクトル抗生物質を見出す必要がある。重要なことには、この度、ある種の化合物が、抗菌活性を有するため、哺乳動物、特に、ヒトにおける細菌感染症の治療に有用でありうることが見出されている。

【非特許文献1】Chu, ら, (1996) J. Med. Chem., 39: 3853 - 3874

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0003】

本発明は、細菌感染症の治療に有用である、下記の式(I)の化合物を包含する。本発明はまた、式(I)で示される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を包含する。本発明はまた、式(I)の化合物の調製方法、ならびに式(I)の化合物の合成に有用な中間体の調製方法を包含する。本発明はまた、哺乳動物、特に、ヒトにおける細菌感染症の治疗方法を包含する。

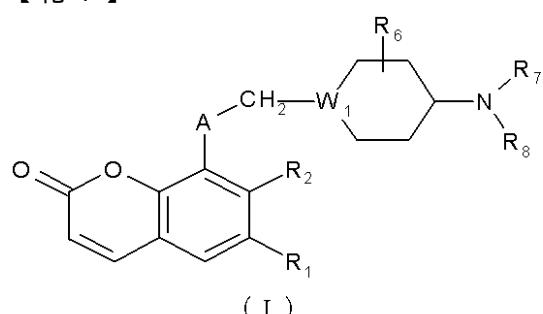
【発明を実施するための最良の形態】

【0004】

いくつかの実施態様において、本発明は、式(I)：

20

【化1】



[式中：

30

R₁は、水素；フッ素；または塩素であり；

R₂は、水素；フッ素；塩素；またはCNであり；

Aは、CR₃R₄であり；

R₃は、水素であり；

R₄は、水素またはヒドロキシルであり；

W₁は、CR₅またはNであり；

R₅は、水素またはヒドロキシルであり；

R₆は、水素、(C₁-₆)アルキル；フッ素；塩素；NR^{1a}R^{1a'}；(C₁-₆)

アルキルNR^{1a}R^{1a'}；(C₁-₆)アルコキシ；(C₁-₆)アルキル(C₁-₆)

アルコキシ；(C₁-₆)ヒドロキシアルキル；ヒドロキシル；アリール；ヘテロアリ

ール；ヘテロシクリル；(C₁-₆)アラルキル；チオール；(C₁-₆)アルキルチオ；C(=O)NR^{1a}R^{1a'}；(C₁-₆)アルキルC(=O)NR^{1a}R^{1a'}；C

(=O)R^{1b}；(C₁-₆)アルキル(C=O)R^{1b}；CO₂R^{1b}；または(C₁-₆)アルキルCO₂R^{1b}であり；

各R^{1a}およびR^{1a'}は、独立して、水素；アシル；(C₁-₆)アルキル；アリール；

；ヘテロアリールであるか；または、それらが結合する窒素と一緒にになって、アジリジン；

アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはヘキサメチレンイミン環を形成し(ここで

、前記アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはヘキサメチレンイミン環

は、ハロゲン、(C₁-₆)アルキル、ヒドロキシルまたはアリールから選択される1~

3個の置換基で所望により置換されていてもよい)；

40

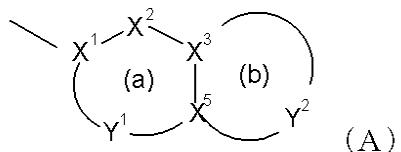
50

各 R^1 ^b は、独立して、水素；(C₁₋₆)アルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；

R_7 は、水素；(C₁₋₆)アルキル(C₁₋₆)アルコキシ；(C₁₋₆)アルキルN R^1 ^a R^1 ^a'；または(C₁₋₆)アルキルであり；

R_8 は、-U-R₉ 基であり、ここで、R₉ は、環(a)および(b)の少なくとも1つが芳香族である、各環に最大4個のヘテロ原子を含有する置換または非置換二環式炭素環または複素環系(A)；

【化2】



10

(式中：X¹ は、芳香族環の一部の場合 C または N であり、または、非芳香族環の一部の場合 CR₁₋₀ であり；

X² は、芳香族環または非芳香族環の一部の場合、N、NR₁₋₁、O、S(O)_x、CO または CR₁₋₀ であり、あるいは、非芳香族環の一部の場合、それに加えて CR₁₋₂R₁₋₃ であってもよく；

X³ および X⁵ は、独立して、N または C であり；

20

Y¹ は、0 ~ 4 個の原子リンカー基であり、その各原子は、独立して、芳香族または非芳香族環の一部の場合、N、NR₁₋₁、O、S(O)_x、CO および CR₁₋₀ から選択され、または、非芳香族環の一部の場合、それに加えて CR₁₋₂R₁₋₃ であってもよく；

Y² は、2 ~ 6 個の原子リンカー基であり、Y² の各原子は、独立して、芳香族環または非芳香族環の一部の場合、N、NR₁₋₁、O、S(O)_x、CO および CR₁₋₀ から選択され、または、非芳香族環の一部の場合、それに加えて CR₁₋₂R₁₋₃ であってもよい；

であり；

R₁₋₀、R₁₋₂ および R₁₋₃ は、各場合において独立して、H；(C₁₋₄)アルキルチオ；ハロ；(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁₋₄)アルキル；メルカプト(C₁₋₄)アルキル；(C₁₋₄)アルコキシ；トリフルオロメトキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；(C₁₋₄)アルキルで置換されていないかまたは置換されているアミノまたはアミノカルボニルから選択され；

30

R₁₋₁ は、各場合において独立して、水素；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₆)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルで置換されていないかまたは置換されている(C₁₋₄)アルキル；(C₂₋₄)アルケニル；またはアミノカルボニルから選択され、ここで、アミノ基は、(C₁₋₄)アルキルで所望により置換されていてもよい；

各 x は、独立して、0、1 または 2 であり；

U は、C(=O)；SO₂；または CR₁₋₄R₁₋₅ であり；および

40

R₁₋₄ および R₁₋₅ は、独立して、H；アリール；ヘテロアリール；(C₁₋₆)アルキル；(C₁₋₆)アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、グアニジノ、またはアミジノで置換されている(C₁₋₆)アルキル、そのいずれかは、置換が不安定化合物をもたらさない限り、1 個または 2 個の水素、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、CF₃、(C₁₋₆)アルキル、アシリル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヒドロキシ、(C₁₋₆)アルキルチオ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシリルチオ、アシリルオキシ、または(C₁₋₆)アルキルスルホニルオキシで置換されているかまたは N- 置換されている；(C₁₋₆)アルコキシ - 置換(C₁₋₆)アルキル；ヒドロキシ - 置換(C₁₋₆)アルキル；1 個または 2 個の(C₁₋₆)アルキル、アシリル、(C

50

C_{1-6}) アルキルスルホニル、またはアリールスルホニルで N - 置換されている、アミノ - 置換 (C_{1-6}) アルキル； (C_{1-6}) アルキルカルボニル； (C_{2-6}) アルケニルカルボニル； (C_{1-6}) アルコキシカルボニル； CO_2H ；または CF_3 から選択される】

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体（例えば、塩、溶媒和物、N - オキシド）を提供する。

【0005】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_1 が水素である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0006】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_1 が塩素である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0007】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_2 が水素またはフッ素である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0008】

いくつかの実施態様において、本発明は、A が CH_2 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0009】

いくつかの実施態様において、本発明は、 W_1 が CR_5 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0010】

いくつかの実施態様において、本発明は、 W_1 が N である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0011】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_5 がヒドロキシルである、式(I)で示される化合物を記載する。

【0012】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_6 が水素である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0013】

いくつかの実施態様において、本発明は、化合物が、1個または2個、特に、1個の水素以外の R_6 基を有する、式(I)で示される化合物を記載する。いくつかの実施態様において、かかる R_6 基は、独立して、ヒドロキシルまたはフッ素である。

【0014】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_7 が水素である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0015】

いくつかの実施態様において、本発明は、U が CH_2 である、式(I)で示される化合物を記載する。

【0016】

いくつかの実施態様において、本発明は、 R_9 が、4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オキソ - 6 - イル； 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オキソ - 6 - イル；または 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] - ピリジン - 6 - イルである、式(I)で示される化合物を記載する。

【0017】

いくつかの実施態様において、本発明は、化合物が、6 - [({シス - 4 - [2 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル} アミノ) メチル] - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン； クロロ - 8 - (2 - {シス - 4 - [(2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシ

10

20

30

40

50

ノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリ
} エチル) - 2 H - クロメン - 2 - オン ; 6 - [({ シス - 4 - [2 - (6 - クロロ - 2
- オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ } アミ
ノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ; 6
- [({ シス - 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル)
エチル] シクロヘキシリ } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オ
キサジン - 3 (4 H) - オン ; 8 - (2 - { シス - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4]
ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ヒドロキシシクロ
ヘキシリ } エチル) - 2 H - クロメン - 2 - オン ; 6 - [({ 1 - [2 - (2 - オキソ -
2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ピペリジニル } アミノ) メチル] - 2 H - ピ
リド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ; または 8 - (2 - { 4 - [
(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) ア
ミノ] - 1 - ピペリジニル } エチル) - 2 H - クロメン - 2 - オンである、式 (I) で示
される化合物またはその医薬上許容される誘導体 (例えは、その塩または溶媒和物) を記
載する。

10

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施態様において、本発明は、式 (I) で示される化合物および医薬上許容
される担体を含む医薬組成物を記載する。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施態様において、本発明は、哺乳動物における細菌感染症の治療方法であ
って、有効量の式 (I) で示される化合物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを
含む方法を記載する。

20

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施態様において、本発明は、哺乳動物における細菌感染症の治療のための
医薬の製造における式 (I) の化合物の使用を記載する。

【 0 0 2 1 】

本発明のいくつかの実施態様において、治療される哺乳動物は、ヒトである。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施態様において、本発明は、R₉ の環 (a) および (b) が、限定するも
のではないが、以下の例で示されるように両方芳香族である、式 (I) の化合物を記載す
る : 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] - ピリジン - 2 - イル、 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] -
ピリジン - 2 - イル、 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] - ピリド - 2 - イル、 3 H - キナゾ
リン - 4 - オン - 2 - イル、 ベンズイミダゾール - 2 - イル、 ベンゾ [1 , 2 , 3] - チ
アジアゾール - 5 - イル、 ベンゾ [1 , 2 , 5] - オキサジアゾール - 5 - イル、 ベンゾ
フル - 2 - イル、 ベンゾチアゾール - 2 - イル、 ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル、 ベ
ンゾオキサゾール - 2 - イル、 クロメン - 4 - オン - 3 - イル、 イミダゾ [1 , 2 - a]
ピリジン - 2 - イル、 イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリミジン - 2 - イル、 インドール -
2 - イル、 インドール - 6 - イル、 イソキノリン - 3 - イル、 [1 , 8] - ナフチリジン
- 3 - イル、 オキサゾロ [4 , 5 - b] - ピリジン - 2 - イル、 キノリン - 2 - イル、 キ
ノリン - 3 - イル、 キノキサリン - 2 - イル、 インダン - 2 - イル、 ナフタレン - 2 - イ
ル、 1 , 3 - ジオキソ - イソインドール - 2 - イル、 ベンズイミダゾール - 2 - イル、 ベ
ンゾチオフェン - 2 - イル、 1 H - ベンゾトリニアゾール - 5 - イル、 1 H - インドール -
5 - イル、 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、 3 H - ベンゾオキサゾール
- 2 - チオン - 6 - イル、 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - 5 - イル、 3 H - キナゾ
リン - 4 - オン - 2 - イル、 3 H - キナゾリン - 4 - オン - 6 - イル、 4 - オキソ - 4 H
- ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル、 ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール -
6 - イル、 ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イル、 ベンゾ [1 , 4] オキサジ
ン - 2 - オン - 3 - イル、 ベンゾチアゾール - 5 - イル、 ベンゾチアゾール - 6 - イル、
シンノリン - 3 - イル、 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリダジン - 2 - イル、 イミダゾ [1 ,
2 - b] ピリダジン - 2 - イル、 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - イル、 ピラゾロ

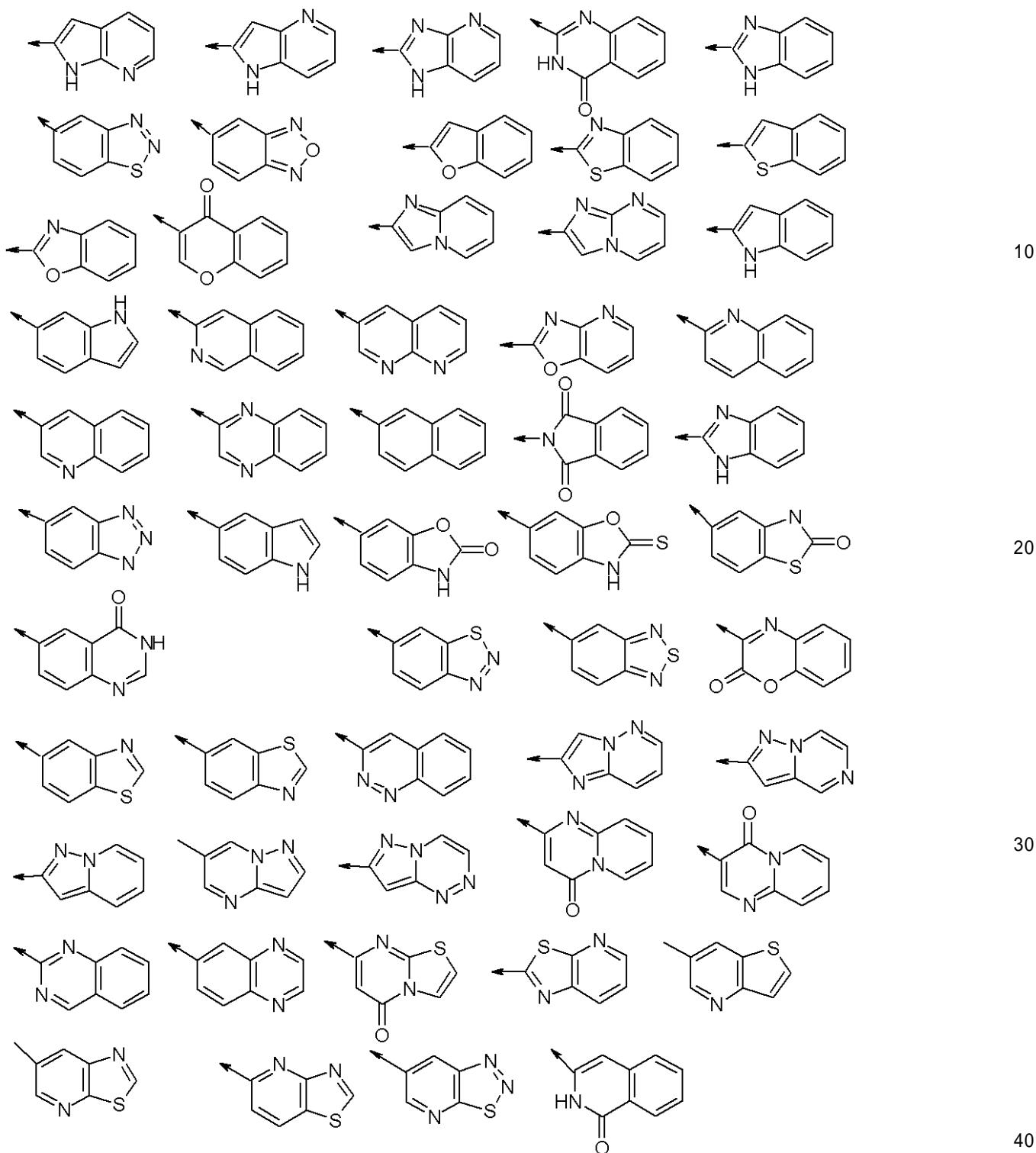
30

40

50

[1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル、ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - イル、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン - 2 - イル、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン - 3 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノキサリン - 6 - イル、チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン - 7 - イル、チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル、チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル、4 - オキソ - 4H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - イル、チアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル、[1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル、2H - イソキノリン - 1 - オン - 3 - イル。したがって、適当な R₉ 基には、

【化3】



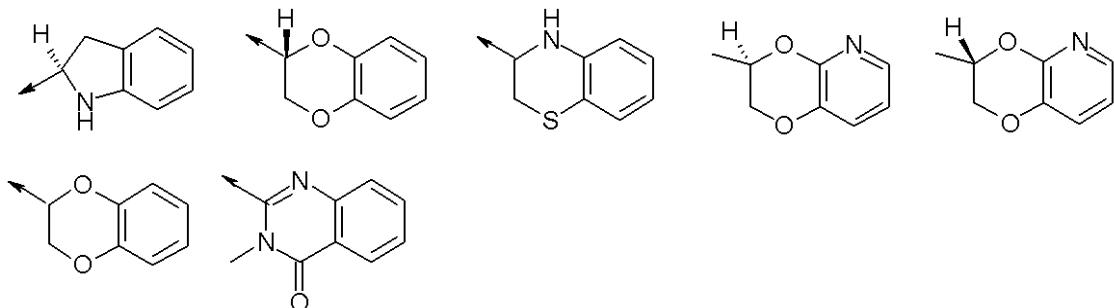
が含まれる。

【0023】

さらに他の実施態様において、R₉は、限定するものではないが、以下の例で示されるように、非芳香族環(a)および芳香族環(b)によって定義される：(2S)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル、(2S)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル、3-(R,S)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-イル、3-(R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3]-b]ピリジン-3-イル、3-(S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3]-b]ピリジン-3-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサン-2-

イル、3-置換-3H-キナゾリン-4-オン-2-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサン-2-イル、1-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル。したがって、適当なR₉基には、

【化4】



10

が含まれる。

【0024】

また別の実施態様において、R₉は、限定するものではないが、以下の例で示されるよう²⁰に芳香族環(a)および非芳香族環(b)によって定義される：1,1,3-トリオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1¹H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル(ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン-6-イル；6-置換ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン)、4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-6-イル(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)、4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン-6-イル(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)、4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イル、4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[1,5]チアゼピン-7-イル、4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼピン-7-イル、5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-2-オン-7-イル(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]チアジン-7-イル、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-7-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル、6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-チア-1,2,5-トリアザ-ナフタレン-3-イル(3-置換5H-ピリダジノ[3,4-b][1,4]チアジン-6(7H)-オン)、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル、3-置換-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル、3-置換-3H-ベンゾチアゾール-2-オン-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル、3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン-7-イル、3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン-7-イル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-オン-2-イル、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-2-イル(1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,8]ナフチ

20

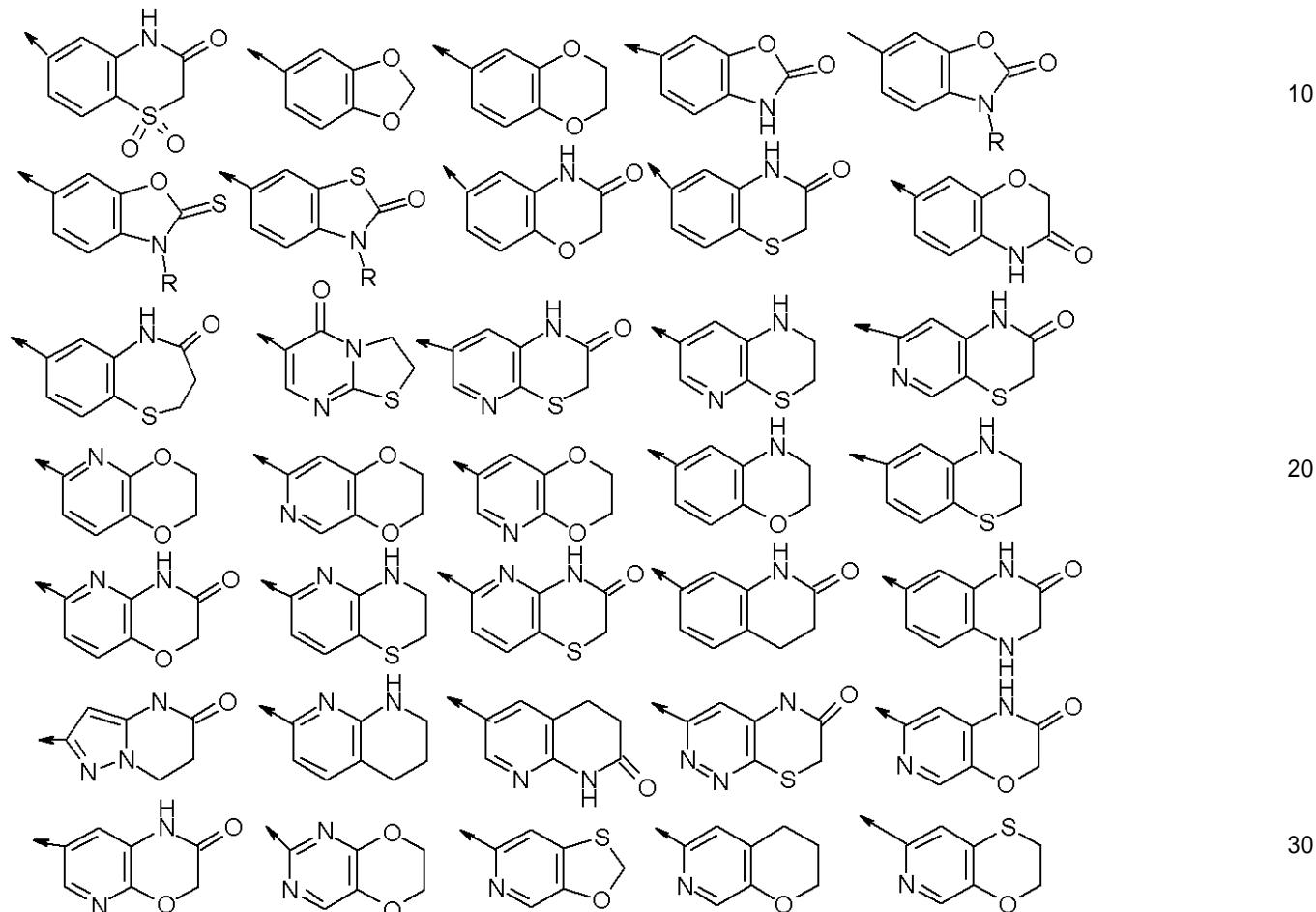
30

40

50

リジン - 7 - イル)、2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、[1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] オキサチノ (oxathiino) [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル。したがって、適当な R₉ 基には、

【化 5】



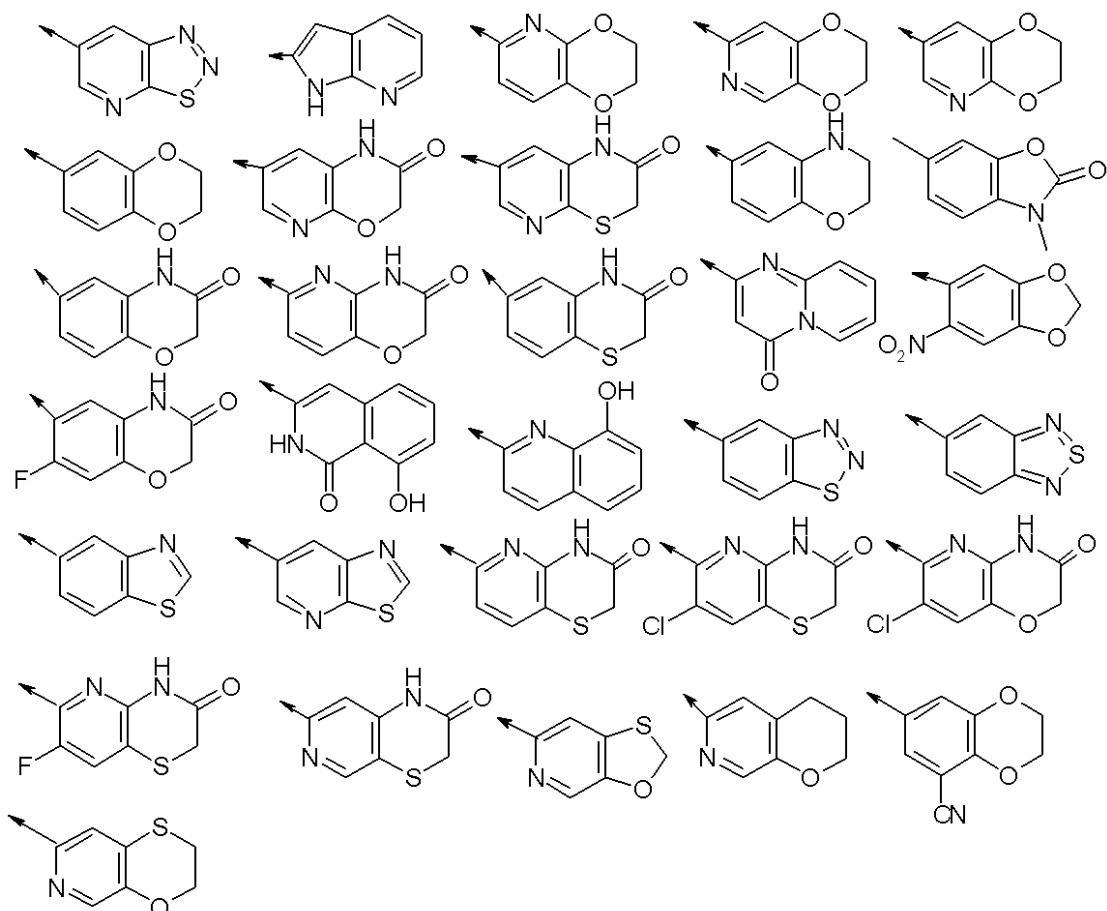
が含まれる。

【0025】

いくつかの実施態様において、R₉ は、[1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル；1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル；2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル；2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル；2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル；2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル；2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル；3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル；3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル (6 - 置換 3 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - オン)；3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル；3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル (6 - 置換 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン)；3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル (4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル)；4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル；6 - ニトロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル；7 - フルオロ

- 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル ; 8 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - イル ; 8 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル ; ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - イル ; ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イル ; ベンゾチアゾール - 5 - イル ; チアゾロ - [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル ; 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル (6 - 置換 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン) ; 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル ; 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル (6 - 置換 7 - クロロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン) ; 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル ; 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル ; [1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル ; 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - イル ; 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - カルボニトロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 7 - イル (7 - 置換 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボニトリル) ; 2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] オキサチイノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル ; 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルから選択される。したがって、いくつかの実施態様において、R₉は、

【化6】



から選択される。

【0026】

いくつかの実施態様において、R₉は、6 - 置換 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン ; 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル ; [1 , 3] オキサチオロ [5 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル ; 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - イル ; 6 - 置換 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オン ; および 6 - 置換 7 - クロロ

10

20

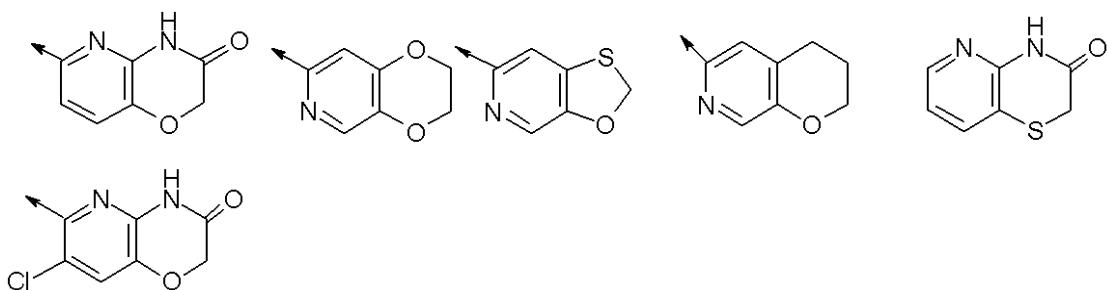
30

40

50

- 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンから選択される。したがって、いくつかの実施態様において、R₉ は、

【化 7】



10

から選択される。

【0027】

特に定義しない限り、単独で用いられる場合または他の基（「アルコキシ」基など）の一部を形成する場合の「アルキル」なる語には、置換または非置換の、所定の範囲の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルキル基が含まれる。例えば、「(C₁ - 6)アルキル」なる語には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソ-ペンチルなどが含まれる。

【0028】

「アルケニル」なる語は、所定の範囲の炭素原子を含有する、置換または非置換アルキル基を意味し、ここで、1個の炭素-炭素単結合は、炭素-炭素二重結合で置換される。例えば、「(C₂ - 6)アルケニル」なる語には、エチレン、1-プロパン、2-プロパン、1-ブテン、2-ブテン、およびイソブテンなどが含まれる。シス異性体もトランス異性体も含まれる。

20

【0029】

「シクロアルキル」なる語は、所定の範囲の炭素原子を有する置換または非置換炭素環系をいい、最大2個の不飽和炭素-炭素結合を含有していてもよい。例えば、「(C₃ - 7)シクロアルキル」なる語には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプチルが含まれる。

30

【0030】

「アルコキシ」なる語は、O-アルキルラジカルをいい、ここで、アルキル基は所定の範囲の炭素原子を含有し、本明細書に定義されるとおりである。

【0031】

「アルキルアルコキシ」なる語は、アルキルアルコキシラジカルをいい、ここで、前記ラジカルのアルキルおよびアルコキシ部分は、各々、本明細書に定義されるように所定の範囲の炭素原子を含有する。

【0032】

「アシル」なる語は、C(=O)アルキルまたはC(=O)アリールラジカルをいう。いくつかの実施態様では、アルキル基は、13個以下の炭素原子；いくつかの実施態様では、10個以下の炭素原子；いくつかの実施態様では、6個以下の炭素原子を含有し；そもそもなければ定義されるとおりである。アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

40

【0033】

「アルキルスルホニル」なる語は、SO₂アルキルラジカルをいい、ここで、アルキル基は、所定の範囲の炭素原子を含有し、本明細書に定義されるとおりである。

【0034】

「アルキルチオ」なる語は、S-アルキルラジカルをいい、ここで、アルキル基は、所定の範囲の炭素原子を含有し、本明細書に定義されるとおりである。

【0035】

「ヘテロシクリルチオ」なる語は、S-ヘテロシクリルラジカルをいい、ここで、ヘテ

50

ロシクリル部は、本明細書に定義されるとおりである。

【0036】

「アラルキル」なる語は、アルキルアリールラジカルをいい、ここで、アルキル基は、所定数範囲の炭素原子を有し、さもなければ、アリール基は、本明細書に定義されるとおりである。

【0037】

「ヘテロシクリルオキシ」なる語は、O-ヘテロシクリルラジカルをいい、ここで、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0038】

「アリールチオ」なる語は、S-アリールラジカルをいい、ここで、アリールは、本明細書に定義されるとおりである。 10

【0039】

「アリールオキシ」なる語は、O-アリールラジカルをいい、ここで、アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

【0040】

「アシルチオ」なる語は、S-アシルラジカルをいい、ここで、アシルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0041】

「アシルオキシ」なる語は、O-アシルラジカルをいい、ここで、アシルは、本明細書に定義されるとおりである。 20

【0042】

「アルコキシカルボニル」なる語は、CO₂アルキルラジカルをいい、ここで、アルキル基は、所定の範囲の炭素原子を含有し、本明細書に定義されるとおりである。

【0043】

「アルキルスルホニルオキシ」なる語は、O-SO₂アルキルラジカルをいい、ここで、アルキル基は、所定の範囲の炭素原子を含有し、本明細書に定義されるとおりである。

【0044】

「アリールスルホニル」なる語は、SO₂アリールラジカルをいい、ここで、アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

【0045】

「アリールスルホキシド」なる語は、SOアリールラジカルをいい、ここで、アリールは、本明細書に定義されるとおりである。 30

【0046】

特に定義しない限り、アルキル、アルコキシ、アルケニル、およびシクロアルキル基のいずれかの適當な置換基には、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、アミジノ、スルホンアミド、非置換(C₁-₃)アルコキシ、トリフルオロメチル、およびアシルオキシからなる群より選択される最大3個の置換基が含まれる。

【0047】

ハロまたはハロゲンには、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードが含まれる。

【0048】

「ハロアルキル」なる語は、所定の範囲の炭素原子を含有するアルキルラジカルをいい、さもなければ本明細書に定義されるとおりであり、さらに1-3個のハロゲン原子で置換されている。 40

【0049】

「ハロアルコキシ」なる語は、所定の範囲のアルコキシラジカルをいい、本明細書に定義されるとおりであり、さらに1-3個のハロゲン原子で置換されている。

【0050】

「ヒドロキシアルキル」なる語は、本明細書に定義のアルキル基をいい、さらにヒドロキシ基で置換されている。

【0051】

10

20

30

40

50

特に定義しない限り、本明細書に用いられる「複素環」なる語には、所望により置換されていてもよい芳香族および非芳香族の、单一のおよび縮合した、適当には酸素、窒素および硫黄から選択される各環に最大4個のヘテロ原子を含有する単環式または二環式環が含まれ、該環は、例えば、(C₁~4)アルキルチオ；ハロ；(C₁~4)ハロアルコキシ；(C₁~4)ハロアルキル；(C₁~4)アルキル；(C₂~4)アルケニル；ヒドロキシ；ヒドロキシ、(C₁~4)アルキル；(C₁~4)チオアルキル；(C₁~4)アルコキシ；ニトロ；シアノ、カルボキシ；(C₁~4)アルキルスルホニル；(C₂~4)アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル（式中：アミノ基は、(C₁~4)アルキルまたは(C₂~4)アルケニルで所望により置換されていてもよい）から選択される最大3個の基で置換されていてもC-置換されていてもよい。

10

【0052】

各複素環は、適当には、3~7個、好ましくは5個または6個の環原子を有する。縮合複素環系は、炭素環を含んでいてもよいが、ただし、1個の複素環を含む必要がある。

【0053】

ヘテロシクリル基を含有する本発明の範囲内の化合物は、ヘテロシクリル基の性質により2個または複数の互変異性型で存在しうる：全てのかかる互変異性型は、本発明の範囲内に含まれる。

【0054】

アミノ基が、上記の单一のまたは縮合した非芳香族複素環の一部を形成する場合、かかる置換されるアミノ基における適当な所望の置換基には、水素；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C₁~4)アルコキシ、(C₁~4)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルで所望により置換されていてもよい(C₁~4)アルキル；および(C₂~4)アルケニルが含まれる。

20

【0055】

「アリール」なる語が本明細書で用いられる場合には、所望により置換されていてもよいフェニルおよびナフチルが含まれる。

【0056】

アリール基は、最大5個、好ましくは最大3個の、(C₁~4)アルキルチオ；ハロ；(C₁~4)ハロアルコキシ；(C₁~4)ハロアルキル；(C₁~4)アルキル；(C₂~4)アルケニル；ヒドロキシ；(C₁~4)ヒドロキシアルキル；(C₁~4)アルキルチオ；(C₁~4)アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；(C₁~4)アルキルで所望により置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C₁~4)アルキルスルホニル；(C₂~4)アルケニルスルホニルから選択される基で所望により置換されていてもよい。

30

【0057】

本明細書に用いられる、「医薬上許容される」なる語は、医薬用途に適当である化合物を意味する。医薬での使用に適当な本発明の化合物の塩および溶媒和物は、対イオンまたは関連溶媒が医薬上許容されるものである。しかしながら、医薬上許容されない対イオンまたは関連溶媒を有する塩および溶媒和物は、本発明の範囲内、例えば、本発明の他の化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物の調製における中間体として用いるためのものである。

40

【0058】

本明細書に用いられる、「医薬上許容される誘導体」なる語は、本発明の化合物の医薬上許容される塩、溶媒和物、N-オキシドおよび/またはプロドラッグ（例えば、エステル類、カルバミン酸誘導体、リン酸エステル類）のいずれかを意味し、レシピエントに対し投与すると、本発明の化合物、またはその活性代謝産物もしくは残渣を（直接的または間接的に）得ることができる。例えば、医薬上許容される誘導体には、少なくとも一部インビポで式(I)の化合物を開裂する基で共有結合的に修飾されている式(I)の化合物が含まれる。本発明は、全てのかかる誘導体にまで及ぶ。かかる誘導体は、必要以上の実験を行うことなく、当業者に認識されうる。にもかかわらず、Burger's Med

50

icinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, Vol. 1: Principles and Practiceの教示を参照すると、かかる誘導体を教示する範囲まで出典明示により本明細書の一部とする。

【0059】

プロドラッグは、式(I)の化合物に共有結合する式(I)の化合物およびプロ部分から生じる化合物である。式(I)の化合物は、患者にプロドラッグを投与した後、インビボで放出される。プロドラッグは、一般に、ある程度修飾が開裂されるような官能基を修飾することにより調製され、所定の操作によってまたはインビボで親化合物を得る。プロドラッグには、例えば、患者に投与すると、開裂し、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基を形成するヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基がいずれかの基に結合している、本発明の式(I)の化合物が含まれる。プロドラッグの典型的な例として、(限定するものではないが)構造(I)の化合物のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体が挙げられる。さらに、カルボン酸(-COOH)の場合には、エステルは、例えば、メチルエステル、エチルエステルなどが用いられる。エステルは、それ自体活性であってもよく、および/または、ヒトの体内のインビボ条件下で加水分解してもよい。適当な医薬上許容されるインビボ加水分解性エステル基には、ヒトの体内で容易に分解され、親酸またはその塩を残すものが含まれる。

【0060】

プロドラッグは、例えば、血液中の加水分解によって、体内で医薬効果を有するその活性型に変換される、医薬上許容されるプロドラッグには、T. HiguchiおよびV. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ならびにD. Fleisher, S. RamonおよびH. Barbraにおける「Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs」、Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130に記載のものが含まれ、その各々は、出典明示により本明細書の一部とする。

【0061】

多数の有機化合物が、反応または沈殿もしくは結晶化させる溶媒と複合体を形成しうることは有機化学の当業者には明らかであろう。これらの複合体は、溶媒和物として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。本発明のいくつかの化合物は、水性および有機溶媒などの溶媒から結晶化または再結晶されうる。かかる場合には、溶媒和物は、形成されうる。本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内にある。例えば、本発明は、凍結乾燥などの方法によって生成されうる水和物ならびに化学量論的溶媒和物をその範囲内に含む。

【0062】

本発明には、式(I)の化合物の誘導体の医薬上許容される組み合わせのいずれかが含まれる。したがって、説明するために本明細書に用いられる、非限定的な例には、溶媒和物、あるいは式(I)の化合物の塩および/または溶媒和物の医薬上許容されるプロドラッグとしてさらに存在する式(I)の化合物の医薬上許容される塩が含まれうる。

【0063】

式(I)の化合物は、医薬組成物の使用について意図としているので、それらが、各々、実質上純粋な形態、例えば、少なくとも60%純粋、より適当には少なくとも75%純粋および好ましくは少なくとも85%純粋、特に少なくとも98%純粋(%は、重量/重量に基づく)で提供されることは容易に理解されるであろう。化合物の不純な調製物は、医薬組成物に用いられるより純粋な形態を調製するために用いられうる;これらの化合物

10

20

30

40

50

のあまり純粹ではない調製物は、少なくとも 1 %、より適当には少なくとも 5 %、例えば、10 ~ 59 % の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含有するであろう。

【0064】

上記の式 (I) の化合物の医薬上許容される塩には、遊離塩基型またはその酸付加塩もしくは第四級アンモニウム塩、例えば、鉱酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸もしくはリン酸、または有機酸、例えば、酢酸、フマル酸、コハク酸、フマル酸、クエン酸、安息香酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸または酒石酸との塩が含まれる、本発明の化合物が、多数の塩基性部位を含有する場合、本発明の化合物は、1 当量以上の対応する酸または酸の混合物と複合体を形成する塩として存在しうることを当業者は分かるであろう。10

【0065】

遊離カルボキシ基を有する式 (I) の化合物はまた、インビポ加水分解性エステルとして存在しうる。

【0066】

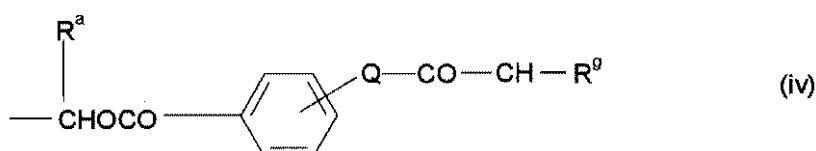
適当な医薬上許容されるインビポ加水分解性エステル形成基の例として、ヒトの体内で容易に分解し、親酸またはその塩を残すエステルを形成するものが挙げられる。

【0067】

この種の適当な基には、部分式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) および (v) および (v)

:

【化 8】



[式中 : R^a は、水素、(C₁ ~ 6)アルキル、(C₃ ~ 7)シクロアルキルメチル、またはフェニルであり、R^b は、(C₁ ~ 6)アルキル、(C₁ ~ 6)アルコキシ、フェニル、ベンジル、(C₃ ~ 7)シクロアルキル、(C₃ ~ 7)シクロアルキルオキシ、(C₁ ~ 6)アルキル (C₃ ~ 7)シクロアルキル、1 - アミノ (C₁ ~ 6)アルキル、また

10

20

30

40

50

は C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6})アルキルであり；または、 R^a および R^b は一緒になって、1個または2個のメトキシ基で所望により置換されていてもよい1,2フェニレンを形成し； R^c は、メチルまたはエチル基で所望により置換されていてもよい(C_{1-6})アルキレンを表し、 R^d および R^e は、独立して、(C_{1-6})アルキルを表し； R^f は、(C_{1-6})アルキルを表し； R^g は、水素またはハロゲン、(C_{1-6})アルキル、もしくは(C_{1-6})アルコキシから選択される最大3個の基で所望により置換されていてもよいフェニルを表し；Qは、酸素またはNHであり； R^h は、水素または(C_{1-6})アルキルであり； R^i は、水素、ハロゲン、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリールで所望により置換されていてもよい(C_{1-6})アルキルであり；または、 R^h および R^i は一緒になって、(C_{1-6})アルキレンを形成し； R^j は、水素、(C_{1-6})アルキルまたは(C_{1-6})アルコキシカルボニルを表し；および、 R^k は(C_{1-8})アルキル、(C_{1-8})アルコキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{1-6})アルコキシまたはアリールを表す]で示されるものが含まれる。
10

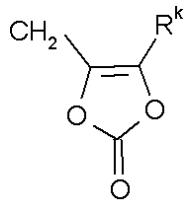
【0068】

適当なインビボ加水分解性エステル基の例として、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、アセトキシエチル、ピバロイルオキシエチル、1-(シクロヘキシリカルボニルオキシ)プロブ-1-イル、および(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチルなどのアシルオキシ(C_{1-6})アルキル基；エトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシエチルおよびプロポキシカルボニルオキシエチルなどの(C_{1-6})アルコキシカルボニルオキシ(C_{1-6})アルキル基；ジ(C_{1-6})アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、特に、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチルまたはジエチルアミノエチルなどのジ(C_{1-4})アルキルアミノ(C_{1-4})アルキル基；2-(イソブトキシカルボニル)ペント-2-エニルおよび2-(エトキシカルボニル)ブト-2-エニルなどの2-(C_{1-6})アルコキシカルボニル)-2-(C_{2-6})アルケニル基；フタリジルおよびジメトキシフタリジルなどのラクトン基が挙げられる。
20

【0069】

さらに適当な医薬上許容されるインビボ加水分解性エステル形成基は、式：

【化9】



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

【0070】

R は、好ましくは、水素である。

【0071】

式(I)の化合物はまた、対応するN-オキシドとして調製されうる。

【0072】

式(I)の化合物は、光学異性体または立体異性体を生じさせる1個または複数の不斉炭素原子を有していてもよく、ラセミ体、全比率の混合物、例えば、ラセミ混合物として、および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在してもよい。本発明には、純粋な異性体を含む、全てのかかる異性体が含まれる。

【0073】

本発明の化合物が、アルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、シス(E)およびトランス(Z)異性がまた生じうる。本発明には、本発明の化合物の個々の立体異性体

、必要に応じて、その混合物と一緒に、その個々の互変異性体が含まれる。

【0074】

異なる異性体は、従来の方法によって一方からもう一方を分離または分割しうるか、あるいは、いずれかの所定の異性体は、従来の合成法によってまたは立体異性的もしくは不斉合成によって得られうる。

【0075】

さらに、結晶形の有機化合物が多形体として存在しうることは有機化学の当業者には明らかであろう。本発明の化合物または誘導体の多形体は、本発明の範囲内にある。

【0076】

本発明のさらなる態様において、式(I)の化合物、およびその誘導体の調製方法が提供されうる。

【0077】

W₁がC₁R₅である式(I)の化合物は、1または複数の以下の工程を含む方法によって形成されうる。

【0078】

(所望のR₁、R₂基を有する)適當なフェノール(例えば、プロモフェノール、またはo-トリフラートなどのハロフェノール)は、パラホルムアルデヒドなどの適當なホルミル化試薬で反応させ、サリチルアルデヒドを形成する。適當な試薬および方法は、当該分野で知られているか、または試薬は、標準的化学技法を用いて当該分野で知られている試薬と同様に調製されうる。

【0079】

次いで、サリチルアルデヒドは、クロメノン誘導体に変換される。例えば、サリチルアルデヒドのアルデヒド基は、アクリレート(例えば、アクリル酸エチル)に変換され、次いで、環化され(アルコールおよびアクリレート基の反応)、クロメノンを形成する。これは、標準的化学技法を用いて達成されうる。

【0080】

置換(例えば、ハロゲン化)クロメノン誘導体は、適當なアセチレンと反応させ、(所望のA-C₁H₂、R₆およびR₇基を得)、保護アミン基を有するアセチレン誘導体を形成する。適當には、該反応は、典型的には、酸スカベンジャー(例えば、塩基)の存在下において、パラジウム触媒を用いて適當な溶媒中で行われる。適當なアセチレン試薬は、アミノ基が保護される4-アミノ-1-エチニルシクロヘキサンである。かかるアセチレン試薬は、当該分野で既知の方法によって既知の試薬から調製されうる。

【0081】

アセチレン誘導体は、例えば、パラジウム触媒を用いて適當な溶媒中で水素化反応を介して、飽和誘導体を形成するために還元される。

【0082】

保護基は、適宜、誘導体を標準的酸性条件にさらすことにより飽和誘導体から除去され、アミンを形成する。

【0083】

次いで、アミンは、例えば、還元的アミノ化を介して、式Iの化合物に変換される、例えば、アミンは、中間体イミンを得るために適當な溶媒中で(所望のR₈基を有する)適當なアルデヒドと反応してもよく、次いで、適當な還元剤と反応し、式Iの化合物を得る。必要なR₈基を含有する適當なアルデヒド試薬は、既知の化合物であるかまたは既知の化合物と同様に調製してもよく、例えば、WO 02 / 08224、WO 02 / 50061、WO 02 / 56882、WO 02 / 96907、WO 2003087098、WO 2003010138、WO 2003064421、WO 2003064431、WO 2004002992、WO 2004002490、WO 2004014361、WO 2004041210、WO 2004096982、WO 2002050036、WO 2004058144、WO 2004087145、WO 06002047、WO 06014580、WO 06010040、WO 06017326、WO 06012396、WO 0601

10

20

30

40

50

7 4 6 8、W O 0 6 0 2 0 5 6 1 および E P 0 5 5 9 2 8 5 を参照のこと。

【0 0 8 4】

W₁ が N である式(I)の化合物は、1 以上の以下の工程を含む方法によって形成される。

【0 0 8 5】

商業的に入手可能な 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) ベンズアルデヒドなどの適当に置換されたサリチルアルデヒドは、クロメノン誘導体に変換される。これは、標準的化学技法を用いて達成される。例えば、サリチルアルデヒドは、熱的またはマイクロ波条件下、トリエチルアミンおよび無水酢酸の混合物中で加熱され、クロメノンを形成する。

10

【0 0 8 6】

次いで、プロペニル基は、アセトアルデヒド誘導体に変換される。例えば、標準的化学技法を用いて 8 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 2 H - クロメン - 2 - オンを四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムの混合物で処理し、所望のアセトアルデヒド誘導体を形成する。オゾン分解条件下での 8 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 2 H - クロメン - 2 - オンの処理などの別法がまた用いられる。

【0 0 8 7】

クロメノンアセトアルデヒドは、4 - アミノ基が保護される 4 - アミノ - 1 - ピペリジンなどの適当なアミンと反応し、(所望の C H₂、R₆ および R₇ 基を得る)。アミンは、適当な溶媒中で適当なアルデヒドと反応し、中間体イミンを得、次いで、適当な還元剤と反応し、所望の化合物を得る。かかるアミン試薬は、当該分野にて既知の方法により既知の試薬から調製される。

20

【0 0 8 8】

保護基は、適宜、誘導体を標準的酸性条件にさらすことにより上記誘導体から除去され、アミンを形成する。アミンは、例えば、W₁ が C R₅ である化合物を調製するために上記の方法で式 I の化合物に変換される。

【0 0 8 9】

本発明の化合物の調製に適用可能な化学技法は、文献、例えば、W O 9 9 / 3 7 6 3 5、W O 0 0 / 2 1 9 4 8、W O 0 0 / 4 3 3 8 3、W O 0 0 / 7 8 7 4 8、W O 0 1 / 0 7 4 3 2、W O 0 2 / 0 8 2 2 4、W O 0 2 / 2 4 6 8 4、W O 0 2 / 5 0 0 6 1、W O 0 2 / 5 0 0 4 0、W O 0 2 / 0 5 6 8 8 2、W O 0 2 / 0 9 6 9 0 7、W O 0 3 / 0 8 7 0 9 8、W O 0 3 / 0 1 0 1 3 8、W O 0 3 / 0 6 4 4 3 1、W O 0 3 / 0 6 4 4 2 1、W O 0 4 / 0 0 2 9 9 2、W O 0 4 / 0 0 2 4 9 0、W O 0 4 / 0 1 4 3 6 1、W O 0 4 / 0 5 8 1 4 4、W O 0 6 / 0 0 2 0 4 7、W O 0 6 / 0 1 4 5 8 0、および W O 0 6 / 0 2 0 5 6 1 に記載されている。

30

【0 0 9 0】

式(I)の化合物の調製のさらなる詳細は、スキーム 1 および 2、ならびに本明細書に示される実施例で見出される。

【0 0 9 1】

所定の反応が、例えば、反応時間、温度、エネルギー源、圧力、光、圧力、用いられる溶媒または複数の溶媒、共試薬(co - reagent)、触媒などの反応パラメータのいくつかの所定の変化を必要としうることを当業者は容易に理解する。

40

【0 0 9 2】

本発明に記載の抗菌化合物は、他の抗菌薬と同様にヒトまたは動物用医薬として用いるのに便利な方法で投与するために処方される。

【0 0 9 3】

本発明の医薬組成物には、経口、局所または非経口用途に適している形態のものが含まれ、ヒトを含む哺乳動物における細菌感染症の治療のために用いられる。

【0 0 9 4】

組成物は、いずれかの経路で投与するために処方される。組成物は、錠剤、カプセル

50

、粉末、顆粒、ロゼンジ、クリームあるいは経口または無菌非経口液剤または懸濁液などの液体製剤の形態であってもよい。

【0095】

本発明の局所処方は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼軟膏および点眼薬または点耳薬、含浸包帯剤 (imprregnated dressings) およびエアロゾルとして存在していてもよく、軟膏およびクリーム中に保存剤、薬物透過を補助する溶媒および皮膚軟化剤などの適当な通常の添加剤を含有していてもよい。

【0096】

処方はまた、クリームまたは軟膏基剤およびエタノールローション用エタノールまたはオレイル・アルコールなどの混合可能な通常の担体を含有していてもよい。かかる担体は、処方の約1%～最大約98%として存在していてもよい。より一般的には、それらは、処方の最大約80%を形成しうる。

10

【0097】

経口投与のための錠剤およびカプセルは、単位量表示形態であってもよく、結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、またはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば、ラクトース、砂糖、トウモロコシでんぶん、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えば、ジャガイモでんぶん；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの許容される湿潤剤などの通常の賦形剤を含有していてもよい。錠剤は、通常の薬務でよく知られている方法にしたがってコーディングされうる。経口液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップまたはエリキシル剤の形態であってもよく、または、使用前に水または他の適当なビヒクルで再構成するための乾燥生成物として存在していてもよい。かかる液体製剤は、懸濁化剤、例えば、ソルビトール、メチルセルロース、グルコールシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂、乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアカシア；(食用脂を含んでいてもよい)非水性ビヒクル、例えば、アーモンド油、グリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコールなどの油性エステル；保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸などの通常の添加剤と、必要に応じて、通常の香味剤または着色剤を含有していてもよい。

20

【0098】

坐剤は、通常の坐剤基剤、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドを含有するであろう。

30

【0099】

非経口投与について、流体単位剤形は、化合物および無菌ビヒクル、好ましくは水を利用して調製される。ビヒクルおよび用いられる濃度による化合物は、ビヒクル中で懸濁されうるかまたは溶解されうる。液剤を調製する場合、適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封する前に化合物は、注射用水で溶解され、濾過滅菌されうる。

【0100】

有利には、局所麻酔薬などの薬剤、保存剤および緩衝剤は、ビヒクルで溶解されうる。安定性を高めるために、バイアルに充填し、水を真空下で除去した後、組成物を凍結しうる。次いで、凍結乾燥した粉末はバイアル中に密封され、注射用水の付随バイアルは、使用前に液体を再構成するために供給されうる。非経口懸濁液は、化合物を溶解する代わりにビヒクルで懸濁することを除き、実質上同一の方法で調製され、滅菌は濾過によって達成され得ない。化合物は、滅菌ビヒクルで懸濁する前にエチレンオキシドへの暴露により滅菌されうる。有利には、表面活性剤または湿潤剤は組成物中に含まれ、化合物の均一な分布を容易にする。

40

【0101】

組成物は、投与方法により、活性物質の0.1重量%、好ましくは10-60重量%から含有してもよい。組成物が、投与単位量を含む場合、各単位量は、好ましくは、50-

50

500 mg の活性成分から含有するであろう。成人治療に用いられる投与量は、投与の経路および頻度によって、好ましくは、100～300 mg / 日の範囲、例えば、150 mg / 日であろう。かかる投与量は、1.5～50 mg / 体重 kg / 日に相当する。適当には、投与量は、5～30 mg (例えば、5～20) mg / 体重 kg / 日である。

【 0102 】

式(I)の化合物は、本発明の組成物中の単独の治療薬または他の抗菌薬との組み合わせであってもよい。他の抗菌薬が - ラクタムであるならば、その結果、 - ラクタマーゼ阻害薬がまた用いられてもよい。

【 0103 】

式(I)の化合物は、グラム陰性菌もグラム陽性菌も含む、広範囲の生物に対して有効である。式(I)のいくつかの化合物は、1種以上の生物に対して有効でありうる。これは、本明細書に記載の試験方法によって容易に決定されうる。

10

【 0104 】

本発明の化合物を上記投与量の範囲で投与する場合には、許容されない毒性効果は期待されない。

【 0105 】

本発明が、本明細書に上記される特定および好ましい基の全ての組み合わせにまで及ぶことは理解されるであろう。

【 0106 】

本明細書で引用される特許および特許出願を含むがこれらに限定されないすべての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように (特にそのように規定されるかどうかを) 出典明示により本明細書の一部とする。

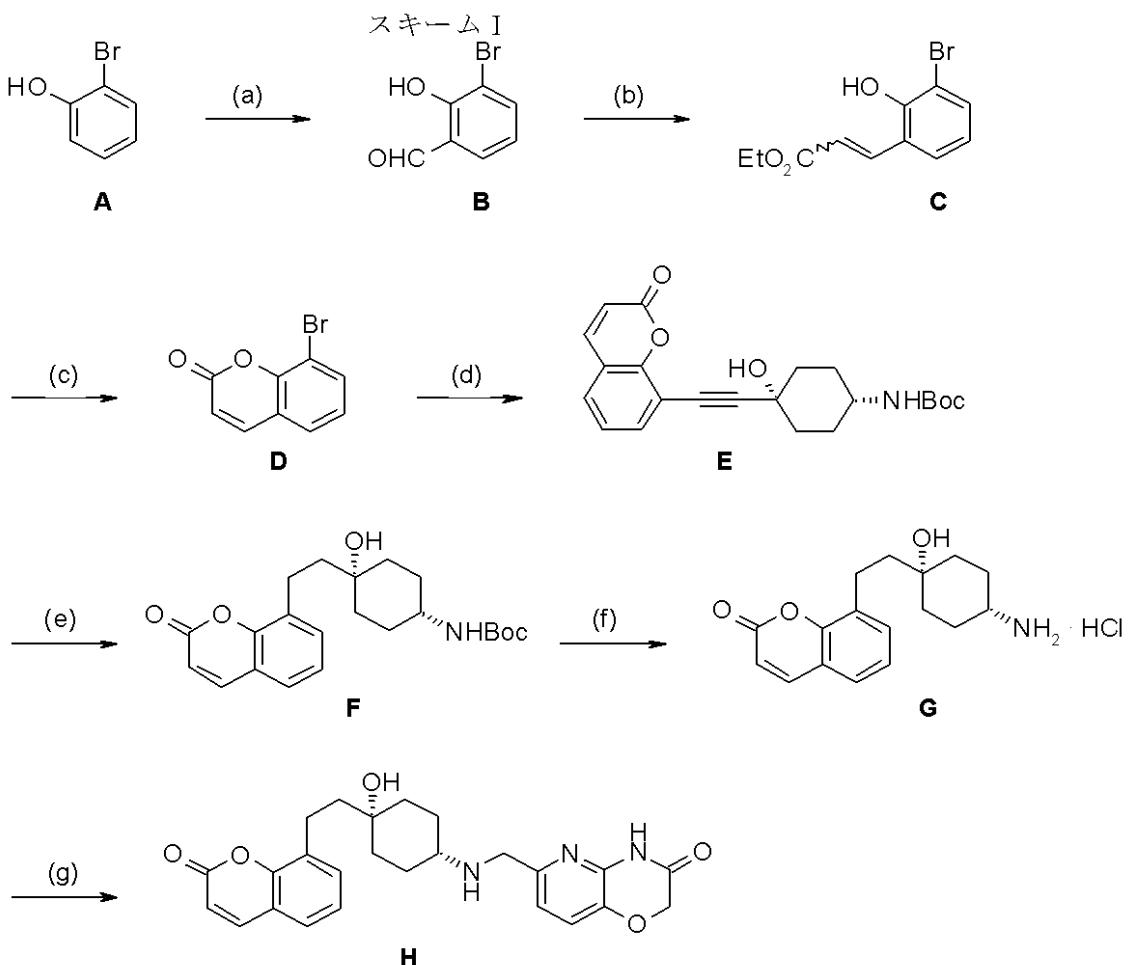
20

【 0107 】

以下の実施例は、特定の式(I)の化合物の調製および種々の細菌性生物に対する特定の式(I)の化合物の活性を説明する。

【 0108 】

【化10】



【0109】

30

(a) $(CH_2O)_n$ 、 $MgCl_2$ 、 Et_3N 、 CH_3CN 、還流；(b) $Ph_3P=CHCO_2Et$ 、溶媒；(c) N -メチルピロリジノン、190-200°C；(d) シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-エチニルシクロヘキサノール、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 Et_3N 、 DMF ；(e) H_2 、 Pd/C 、 $EtOH$ ；(f) 4M HCl / デオキサン、 $MeOH$ 、 CH_2Cl_2 ；(g) $NaHCO_3$ 、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド、 Na_2SO_4 、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $MeOH$ 、 CH_2Cl_2 。

【0110】

40

商業的に入手可能な2-ブロモフェノールAは、Vernerおよび共同者の製法にしたがってホルミル化し(*J. Med. Chem.* 2001, 44, 2753-2771)、既知の3-ブロモサリチルアルデヒドBを得る。フェノールからサリチルアルデヒドの形成のための多数の他の方法は、当業者に既知であり、種々の誘導体を調製するために用いられる。サリチルアルデヒドBは、標準的な十分に立証された化学反応によりクロマノン誘導体Dに変換されうる。例えば、アルデヒドBを(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホランと反応させ、アクリレートCを得、 N -メチルピロリジノンなどの適当な溶媒中で加熱すると、適宜、既知のクロマノンDに環化されうる(*Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 2170-2173; *Heterocycles* 2003, 59, 217-224)。化合物Dは、パラジウム触媒下でアセチレン、例えば、シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-エチニルシクロヘキサノールと反応し、誘導体Eを得る。典型的には、好ましいパラジウム触媒は、塩化ビス(トリ

50

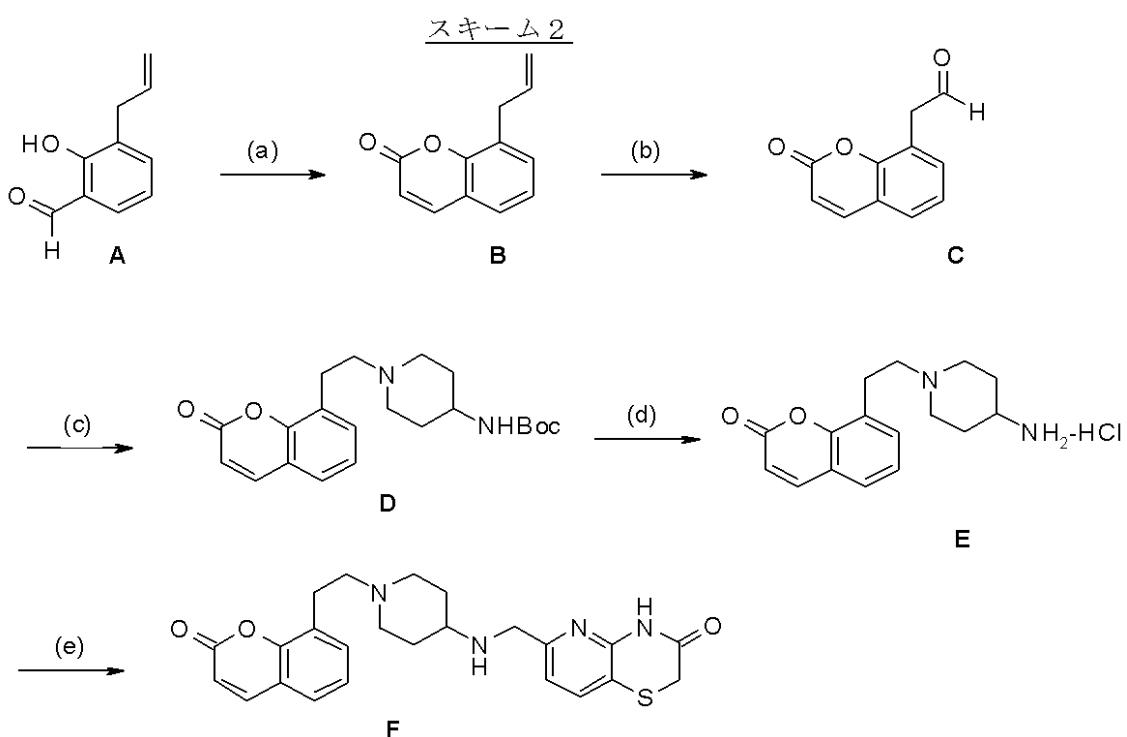
フェニルホスフィン)パラジウム(II)であり、ジメチルホルムアミド(DMF)は、一般的に選択される溶媒である。適当な塩基、例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンは、通常、酸スカベンジャーとして含まれる。Eのアセチレン基の反応は、便宜上、パラジウム触媒、一般には、活性炭素担体パラジウムの存在下において、MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOAc、またはその混合物などの、適当な溶媒中で達成され、飽和誘導体Fを得る。Fのカルバミン酸tert-ブチル(Boc)保護基は、標準的酸性条件下で除去され(Greene 「Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley-Interscienceにより出版された)を参照)、アミンCを得、還元的アミノ化製法を介してHに変換される。当業者に十分に知られている、該方法は、最初にアルデヒドを中間体イミンに変換し、その後、多くの場合インサイツ(in situ)で還元され、アミンを得ることに關与する。例えば、アミンGは、適当な溶媒、典型的には、DMF、CH₃CN、MeOH、CH₂Cl₂、またはその混合物中で3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒドなどの適当なアルデヒドと反応し、(示されていない)中間体イミンを得る。該中間体イミンを適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、化合物Hを得る。

10

20

30

40



【0112】

(a) Ac₂O、Et₃N、マイクロ波加熱：160℃、45分。(b) O₃S₀₄、NaIO₄、ジオキサン、H₂O (c) 4-N-Bocアミノピペリジン、MeOH、CH₂Cl₂、NaBH(OAc)₃、(d) 4M HCl / ジオキサン、MeOH、CH₂Cl₂；(e) Et₃N、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシアルデヒド、NaBH₄、MeOH、CH₂Cl₂。

【0113】

商業的に入手可能な3-アリルサリチルアルデヒドAは、無水酢酸およびトリエチルア

50

ミンの混合物中で加熱され、所望のクロメノン誘導体Bを得る。サリチルアルデヒドから生じるクロメノンの形成のための多数の他の方法は、当業者に既知であり、種々の誘導体を調製するために用いられる。8-(2-プロパン-1-イル)(すなわち、アリル)基は、2:1 1,4-ジオキサン:H₂Oなどの適当な溶媒系中で四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムでの処理を介してアセトアルデヒド誘導体Cに変換される。オゾン分解などの別の酸化的開裂方法は、当業者に既知であり、誘導体と同様に調製するために用いられる。クロメノンアセトアルデヒド誘導体Cは、アミン、例えば、DMF、CH₃CN、MeOH、CH₂Cl₂、またはその混合物などの適当な溶媒中で4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジンと反応し、(示されていない)中間体イミンを得る。該中間体イミンを、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、化合物Dを得る。Dのカルバミン酸tert-ブチル(Boc)保護基は、標準的酸性条件下で除去され(Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley-Interscienceにより出版された)を参照)、アミンEを得、還元的アミノ化製法を介してFに変換される。当業者に十分に知られている、該方法は、最初にアルデヒドを中間体イミンに変換し、その後、多くの場合、インサイツで還元され、アミンを得ることに関与する。例えば、アミンEは、適当な溶媒、典型的には、DMF、CH₃CN、MeOH、CH₂Cl₂、またはその混合物中で2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン6-カルバルデヒドなどの適当なアルデヒドと反応し、(示されていない)中間体イミンを得る。該中間体イミンを、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、化合物Fを得る。

【0114】

概要

プロトン核磁気共鳴(¹H-NMR)スペクトルは、300または400MHzのいずれかで記録され、化学シフトは、内部標準テトラメチルシラン(TMS)から低磁場で100万分の1(δ)ずつ記録される。NMRデータの略語は、以下のとおりである:s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、m=マルチプレット、dd=ダブルット・オブ・ダルレット、dt=ダブルット・オブ・トリプレット、app=見かけの、br=ブロード。Jは、ヘルツで測定されるNMRカップリング定数を示す。CDCl₃は、ジュウテリオクロロホルムである。DMSO-d₆は、ヘキサジュウテリオジメチルスルホキシドであり、CD₃ODは、テトラジュウテリオメタノールである。マススペクトルは、エレクトロスプレー(ES)イオン化法を用いて得られた。元素分析は、Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJによって行われた。融点は、Thomas-Hoover融点装置上で得られ、訂正されない。全温度は、°で記録される。Analtech Silica Gel GFおよびE.Merck Silica Gel 60 F-254薄層プレートは、薄層クロマトグラフィーに用いられた。フラッシュクロマトグラフィーは、E.Merck Kieselgel 60(230-400メッシュ)シリカゲル上で行われた。分取HPLCは、ISCOクロマトグラフィー系を用いて行われた。セライト(登録商標)は、酸洗浄珪藻シリカからなる濾過助剤であり、Manville Corp., Denver, Coloradoの登録商標である。

【実施例】

【0115】

調製例1

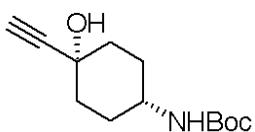
10

20

30

40

【化 1 2】



シス - 4 - (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - エチニルシクロヘキサノールの調製

a) シス-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-[トリイソプロピルシリル]エチニル]シクロヘキサノール

トリイソプロピルシリルアセチレン (18.24 g、0.10 mol) の THF (50 mL) 中溶液を、-78 °C で n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液; 62.5 mL、0.10 mol) で処理した。反応混合物を、-78 °C で 30 分間攪拌し、次いで、N-(4-Boc-アミノシクロヘキサノン) (10.6 g、0.050 mol; A sta tech, Inc.) のジエチルエーテル (1000 mL) 中溶液に -78 °C で 30 分かけて滴下した。得られた混合物を、-78 °C で 1 時間攪拌し、次いで、4 時間かけてゆっくりと室温に加温した。反応物を、EtOAc で希釈された飽和 NH₄Cl (500 mL) でクエンチし、飽和水性 NaHCO₃ 溶液 (100 mL)、H₂O (100 mL)、および飽和水性 NaCl 溶液 (100 mL) で順次洗浄した。有機層を (MgSO₄) 乾燥し、濃縮し、灰白色泡沫として標記化合物を得た: MS (ES) m/e 396 (M + H)⁺。該物質をさらに精製することなく用いた。

【 0 1 1 6 】

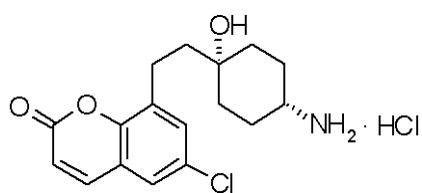
b) シス - 4 - (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - エチニルシクロヘキサン
- ル

粗シス-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-[トリイソプロピルシリル]エチニル]シクロヘキサノール(19.8g、0.10mol)のTHF(100mL)中溶液を、0°にてTBAF(THF中1N溶液；150mL、0.15mol)で処理し、攪拌しながら室温に加温した。8時間後、溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAc(500mL)と水性NaCl(100mL)の間に分配した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配：20-25%EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た(6.4g、53%)：TLC(25%EtOAc/ヘキサン) R_f 0.25；MS(ES) m/e 240(M+H)⁺。異性体(トランス-4-ヒドロキシ-4-[(トリス(1-メチルエチル)シリル]エチニル]シクロヘキシル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(2.0g、17%)を黄褐色泡沫として単離した：TLC(25%EtOAc/ヘキサン) R_f 0.15；MS(ES) m/e 240(M+H)⁺。

[0 1 1 7]

調製例 2

【化 1 3】



8 - [2 - (シス - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリ) エチル] - 6 - クロロ
- 2 H - クロメン - 2 - オン 塩酸塩の調製

(a) (2 E) - 3 - (3 - プロモ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペン酸メチル

(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)(

3.18 g、10.0 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、-78 で 18- クラウン-6 (13.2 g、50.0 mmol) を加えた。溶液を、10 分間攪拌し、次いで、カリウムヘキサメチルジシラジド (hexamethyl disilazide) の THF (0.91 M、11.0 mL、10.0 mmol) 中溶液をゆっくりと加えた。反応物を 20 分間攪拌し、次いで、3- プロモ -5- クロロ -2- ヒドロキシベンズアルデヒド (2.35 g、10 mmol) を加えた。反応物を、-78 で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl (20 mL) でクエンチした。混合物を Et₂O (3 × 100 mL) で抽出し、有機層を (Na₂SO₄) 乾燥し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) に付し、黄色固体として標記化合物を得た (2.48 g、85%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS (ES) m/e 291, 293 (M + H)⁺。

10

【0118】

(b) 8- プロモ -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン

(2E)-3-(3- プロモ -5- クロロ -2- ヒドロキシフェニル) -2- プロペン酸メチル (1.45 g; 5.0 mmol) のデカルイン (5 mL) 中溶液を、砂浴にて 200 で 48 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、ヘキサン (10 mL) を加えた。固体を吸引濾過により回収し、ヘキサンで洗浄した。高真空中で乾燥し、黄褐色固体として標記化合物を得た (1.2 g、95%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H); MS (ES) m/e 259, 261 (M + H)⁺。

20

【0119】

(c) 8-[(シス -4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ -1- ヒドロキシクロヘキシル) エチニル] -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン

8- プロモ -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン (520 mg、2.0 mmol) 、シス -4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ -1- エチニルシクロヘキサノール (480 mg、2.0 mmol) 、Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (140 mg、0.20 mmol) 、および CuI (20 mg、0.10 mmol) の DMF (2 mL) および Et₃N (1 mL) 中溶液を、5 mL マイクロ波反応器に加えた。反応物を 120 で 10 分間照射し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / CHCl₃) に付し、無色油として標記化合物を得た (485 mg、58%) : MS (ES) m/e 418, 420 (M + H)⁺。

30

【0120】

(d) 8-[2-(シス -4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ -1- ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン

8-[(シス -4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ -1- ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル] -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン (250 mg、0.60 mmol) のエタノール (10 mL) 中溶液に、炭素担体 10% パラジウム (20 mg) を加えた。混合物を、Parr 装置上で 3 時間水素化し (25 psi) 、次いで、水素を除去し、得られた混合物を、一部のセライト (登録商標) に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / CHCl₃) に付して精製し、無色油として標記化合物を得た (150 mg、60%) : MS (ES) m/e 422, 424 (M + H)⁺。

40

【0121】

(e) 8-[2-(シス -4- アミノ -1- ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン, 塩酸塩

8-[2-(シス -4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ -1- ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] -6- クロロ -2H - クロメン -2- オン (150 mg、0.3

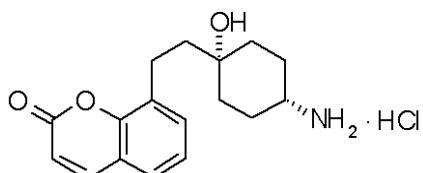
50

5 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 中溶液に、室温で、HCl のジオキサン (4 M、0.2 mL、0.80 mmol) 中溶液を加えた。反応物を 14 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、黄色固体として標記化合物を得た (110 mg、88%) : MS (ES) m/e 322, 324 (M + H)⁺。

【0122】

調製例 3

【化14】



10

8 - [2 - (シス - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリル) エチル] - 2H - クロメン - 2 - オン, 塩酸塩の調製

(a) 3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド

2 - ブロモフェノール (3.17 g、18.3 mmol) のアセトニトリル (85 mL) 中溶液に、塩化マグネシウム (2.62 g、27.5 mmol)、パラホルムアルデヒド (3.7 g、0.13 mmol) および Et₃N (6.4 mL、46 mmol) を加えた。反応物を 3 時間加熱還流し、冷却し、1 N HCl (100 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水性塩化ナトリウムで洗浄し、(MgSO₄) 乾燥し、濃縮し、標記化合物を得た (3.74 g、100%) : MS (ES) m/e 202.1 (M + H)⁺。これをさらに精製することなく用いた。

【0123】

(b) 8 - ブロモ - 2H - クロメン - 2 - オン

3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (402 mg、2.0 mmol) の NMP (5 mL) 中溶液に、カルボエトキシメチレン トリフェニルホスホラン (765 mg、2.2 mmol) を加えた。反応物を、210 で 3 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水と酢酸エチルの間に分配した。層を分離し、有機層を MgSO₄ で乾燥した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して精製し、淡ベージュ色固体として標記化合物を得た (116 mg、26%) : MS (ES) m/e 227.0 (M + H)⁺。

【0124】

(c) 8 - [(シス - 4 - (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリル) エチニル] - 2H - クロメン - 2 - オン

5 mL の Emrys プロセスバイアル中で、8 - ブロモ - 2H - クロメン - 2 - オン (115.8 mg、0.51 mmol) の 6 : 4 DMF / Et₃N (1.2 mL) 中溶液に、シス - 4 - (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - エチニルシクロヘキサンオール (122 mg、0.51 mmol)、CuI (4.8 mg、0.025 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスホリン) パラジウム (II) (36 mg、0.087 mmol) を加えた。反応物を、Emrys オプティマイザーマイクロ波反応器にて 120 で 10 分間加熱し、次いで、室温に冷却し、水と酢酸エチルの間に分配した。層を分離し、有機層を MgSO₄ で乾燥した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶出勾配: 1% ~ 5% MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、灰白色固体として標記化合物を得た (139 mg、70%) : MS (ES) m/e 392.0 (M + H)⁺。

【0125】

(d) 8 - [2 - (シス - 4 - (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリル) エチル] - 2H - クロメン - 2 - オン

8 - [(シス - 4 - (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリル) エチニル] - 2H - クロメン - 2 - オン (139 mg、0.36 mmol) の

20

20

30

30

40

40

50

E t O H (1 0 m L) 中溶液に、炭素担体 1 0 % パラジウム (4 0 m g 、水との重量で 5 0 %) を加えた。混合物を、2 時間 2 5 p s i で水素化し、一部のセライト (登録商標) に通して濾過し、濃縮し、淡黄色固体として標記化合物を得た (1 3 3 m g 、 9 7 %) : M S (E S) m / e 3 8 8 . 4 (M + H) ⁺。

【 0 1 2 6 】

(e) 8 - [2 - (シス - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オン , 塩酸塩

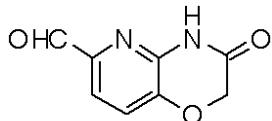
8 - [2 - (シス - 4 - (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オン (1 3 3 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の 1 : 9 M e O H / C H ₂ C l ₂ (3 m L) 中溶液に、0 で、 H C l のジオキサン (4 M 、 0 . 2 5 m L) 中溶液を加えた。反応物を室温に加温し、1 6 時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去し、淡黄色固体として標記化合物を得た (1 2 3 m g 、 1 0 0 %) : M S (E S) m / e 2 8 8 . 2 (M + H) ⁺。

10

【 0 1 2 7 】

調製例 4

【 化 1 5 】



20

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

(a) 2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 6 - ニトロピリジン

3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジン (1 0 0 g 、 0 . 7 1 4 m o l e) を D M F (1 L) で溶解し、溶液を 0 に冷却し、N - ブロモスクシンイミド (1 6 5 g 、 0 . 9 2 7 m o l e) を 5 時間かけて滴下した。次いで、混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を E t ₂ O (5 0 0 m L) で処理し、混合物を 3 0 分間攪拌した。沈渣を吸引濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮し、標記化合物を得た (1 8 0 g) : M S (E S) m / e 2 1 9 . 0 (M + H) ⁺。該物質を、さらに精製することなく用いた。

30

【 0 1 2 8 】

(b) (6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) 酢酸エチル

2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 6 - ニトロピリジン (4 0 g の調製例 4 (a) からの粗物質、 0 . 1 4 m o l e) を、機械的に攪拌しながら、アセトン (6 5 0 m L) 中で懸濁し、炭酸カリウム (3 9 g 、 0 . 2 8 m o l e) を、次いで、ブロモ酢酸エチル (1 9 m L 、 0 . 1 7 1 m m o l e) を加えた。反応物を 1 0 時間加熱還流し、次いで、室温に冷却し、水 (1 L) で希釈した。混合物をエーテル (7 0 0 m L 、 2 回) で抽出した。有機層を、水およびブラインで順次洗浄し、(N a ₂ S O ₄) 乾燥し、真空中で濃縮し、標記化合物を得た (4 1 g) : M S (E S) m / e 3 0 5 . 0 (M + H) ⁺。該物質は、純度 > 8 5 % であり、さらに精製することなく用いられた。注釈：二臭素化物質は、一臭素化物質ほど速くアルキル化しない。したがって、ジブロモヒドロキシピリジンは、後処理で洗い流される。

40

【 0 1 2 9 】

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

塩化アンモニウム (4 4 g 、 0 . 8 2 3 m o l e) を、H ₂ O (6 0 0 m L) で溶解し、鉄粉 (約 3 2 5 メッシュ、 2 7 . 4 g 、 0 . 4 9 1 m o l e) を加えた。混合物を、(勢いよく) 機械的に攪拌し、(6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) 酢酸エチル (5 0 g 、 0 . 1 6 4 m o l e) の M e O H (8 0 0 m L) 中溶液を室温で 3 時間ゆっくりと加えた。加えると、反応物を 3 時間加熱還流し、次いで、一部のセライト (登録商標) に通して熱濾過した。フィルターパッドを熱 M e O H (5 0 0 m L) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。大部分の M e O H を除去すると、混合物を濾過し、固体を回

50

収し、水(100mL)で洗浄した。濾液をCHCl₃(300mL、2回)で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を、濾過からの固体と合し、冰AcOH(150mL)で懸濁し、混合物を95℃で3時間加熱した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、残渣をEt₂O(200mL)でトリチュレートした。固体を回収し、エーテルで洗浄し、乾燥し、標記化合物を得た(30g、80%): MS(ES) m/e 229.0(M+H)⁺。

【0130】

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

6-ブロモ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(10.0g、44mmole)およびトランス-2-フェニルビニルボロン酸(9.0g、61mmole)を1,4-ジオキサン(200mL)で溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。(Ph₃P)₄Pd(2.5g、2.2mmole)を、次いで、炭酸カリウム(15g、109mmole)のH₂O(100mL)中溶液を加えた。反応物を、アルゴン下で一晩加熱還流し、次いで、室温に冷却し、CHCl₃(400mL)で希釈した。溶液をH₂Oおよびブラインで順次洗浄し、(Na₂SO₄)乾燥し、真空中で濃縮した。固体残渣を、熱EtOAcから再結晶し、標記化合物を得た(6.4g、57.5%): MS(ES) m/e 253.0(M+H)⁺。

【0131】

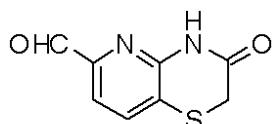
(e) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルボキシアルデヒド

6-((E)-スチリル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(6.2g、27mmole)を、5:1 CH₂Cl₂/MeOH(500mL)で溶解し、溶液を-78℃に冷却した。薄青色が見えるまで、攪拌しながら溶液に通してオゾンを発泡させ、次いで、15分間溶液に通して酸素を発泡させることにより過剰のオゾンを除去した。硫化ジメチル(9.9mL、135mmole)を溶液に加え、反応物を、-78℃で3時間、次いで、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をトリチュレートし、Et₂O(150mL)で攪拌した。固体を回収し、追加のEt₂Oで洗浄し、乾燥し、標記化合物を得た(3.4g、77%): MS(ES) m/e 179.0(M+H)⁺。

【0132】

調製例5

【化16】



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

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

水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、540mg、13.5mmole)を、0でチオグリコール酸エチル(1.473mL、13.43mmole)のDMF(48mL)中溶液に加えた。1時間後、6-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル(3g、13mmole; Kelly, T. R.; Lang, F. J. Org. Chem. 1996, 61, 4623-4633の方法により調製)を加え、混合物を室温で攪拌した。16時間後、溶液をEtOAc(1L)で希釈し、水(3×300mL)で洗浄し、乾燥し、約10mLに濃縮した。白色固体を回収し、少量のEtOAcで洗浄し、標記化合物を得た(950mg、33%): MS(APCI⁻) m/e 223(M-H)⁻。

10

20

30

40

50

【0133】

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

0.5 M NaOH 溶液 (8 mL、4 mmole) を、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボン酸メチル (788 mg、3.52 mmole) のジオキサン (120 mL) および水 (30 mL) 中溶液に2時間かけて滴下した。反応物を一晩攪拌し、次いで、約3 mL に濃縮した。水 (5 mL) を加え、pHを2 M HClで4に調整した。沈殿した固体を回収し、少量の水で洗浄し、真空中で乾燥し、固体として標記化合物を得た (636 mg、86%) : MS (APCI⁺) m/e 209 (M - H)⁺、165 (M - COOH)⁺。

10

【0134】

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

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボン酸 (500 mg、2.38 mmole) およびトリエチルアミン (0.396 mL、2.84 mmole) のTHF (24 mL) 中溶液を、-10℃に冷却し、クロロギ酸イソブチル (0.339 mL、2.61 mmole) を加えた。20分後、懸濁液を、珪藻土に通して水素化ホウ素ナトリウム (272 mg、7.19 mmole) の水 (8 mL) 中氷冷溶液中に濾過した。混合物を30分間攪拌し、次いで、pHを希HClで7に調整した。溶媒を蒸発させ、残渣を水でトリチュレートした。固体を回収し、真空中で乾燥し、白色固体として標記化合物を得た (346 mg、74%) : MS (APCI⁺) m/e 197 (M - H)⁺。

20

【0135】

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

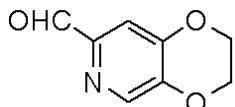
6 - ヒドロキシメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン (330 mg、1.68 mmole) のCH₂Cl₂ (30 mL) およびTHF (30 mL) 中溶液を、MnO₂ (730 mg、8.40 mmole) で処理し、混合物を室温で攪拌した。追加のMnO₂を、1時間後 (730 mg、8.40 mmole) および16時間後 (300 mg、3.45 mmole) に加えた。計20時間後、混合物を珪藻土に通して濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣を、1:1 EtOAc / ヘキサンでトリチュレートし、回収し、乾燥し、固体として標記化合物を得た (180 mg、55%) : MS (APCI⁺) m/e 195 (M - H)⁺。

30

【0136】

調製例6

【化17】



40

2 , 3 - ヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルバルデヒドの調製

(a) 5 - ベンジルオキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 (1 H) - ピリジノン

水性アンモニア (100 mL) で濃縮された5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (9.7 g、42 mmole; Erol, D. J. Med. Chem. 1994, 29, 893の方法によってコウジ酸から調製された)、およびエタノール (20 mL) の混合物を、一晩加熱還流した。混合物を室温に冷却し、固体を回収し、Et₂Oで洗浄し、真空中で乾燥し、標記化合物を得た (5.9 g、61%) : MS (APCI⁺) m/e 232 (M + H)⁺。

50

【0137】

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

5-ベンジルオキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4(1H)-ピリジノン(2g、8.7mmole)およびNaOH(680mg、17mmole)の水(220mL)中溶液を、炭素担体10%パラジウム(1g)で水素化した。4時間後、混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた白色固体をDMF(8mL)で溶解し、次いで、炭酸カリウム(2.9g、21mmole)および1,2-ジブロモエタン(0.6mL、7mmole)で処理した。混合物を85°Cで一晩加熱した。冷却した混合物をシリカゲル上で濃縮し、クロマトグラフィー(溶出勾配: 10-30% MeOH / EtOAc)に付して、白色固体として標記化合物を得た(250mg、17%) : MS(APCI⁺) m/e 168 (M+H)⁺。

【0138】

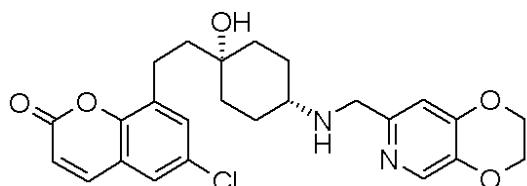
(c) 2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメタノール(250mg、1.5mmole)のCH₂Cl₂(5mL)中溶液を、MnO₂(650mg、7.5mmole)で処理した。3日後、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、白色固体として標記化合物を得た(150mg、61%) : MS(APCI⁺) m/e 166 (M+H)⁺。

【0139】

実施例1

【化18】



6-クロロ-8-[2-[(2S,3R)-2-ヒドロキシ-3-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]-1-ヒドロキシクロヘキシル]エチル) - 2H - クロメン - 2 - オンの調製

8-[2-(シス-4-アミノ-1-ヒドロキシクロヘキシル)エチル]-6-クロロ-2H-クロメン-2-オン 塩酸塩(35mg、0.10mmol)、重炭酸ナトリウム(35mg、0.42mmol)、および無水硫酸ナトリウム(85mg、0.60mmol)の1:1メタノール/CH₂Cl₂(2mL)中溶液に、2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルバルデヒド(20mg、0.11mmol)を加えた。溶液を、室温で14時間攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(4mg、0.10mmol)を加えた。溶液をさらに1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(90:9:1 CHCl₃/MeOH/濃NH₄OH)に付して、白色固体として標記化合物を得た(31mg、66%) : ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13(s, 1H), 7.63(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.42-7.25(m, 2H), 6.85(m, 1H), 6.46(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.40-4.20(m, 4H), 3.80(s, 2H), 2.94-2.78(m, 2H), 2.75-2.58(m, 2H), 2.0-1.6(m, 8H), 1.65-1.30(m, 3H) ; MS(ES) m/e 471, 473 (M+H)⁺。

【0140】

実施例2

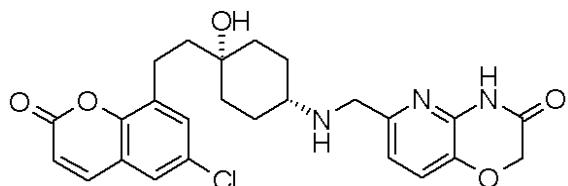
10

20

30

40

【化19】



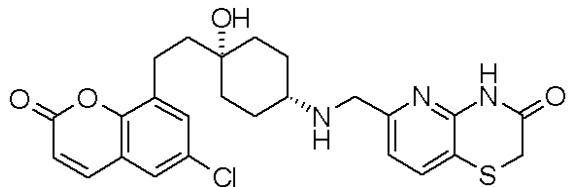
6 - [({シス - 4 - [2 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンの調製

2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルバルデヒドの代わりに 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒドを用いることを除き、実施例 1 の製法にしたがって、標記化合物 (40 mg 、 83 %) を黄褐色固体として調製した： ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d ₆) 7 . 63 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 39 (s , 1 H) , 7 . 32 - 7 . 22 (m , 2 H) , 7 . 02 (m , 1 H) , 6 . 46 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 70 - 4 . 55 (m , 4 H) , 4 . 01 (s , 1 H) , 2 . 94 - 2 . 78 (m , 2 H) , 2 . 75 - 2 . 68 (m , 1 H) , 2 . 0 - 1 . 6 (m , 7 H) , 1 . 65 - 1 . 30 (m , 3 H) ; MS (ESI) m / e 484 , 486 (M + H) ⁺ 。

【0141】

実施例 3

【化20】



6 - [({シス - 4 - [2 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルバルデヒドの代わりに 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルバルデヒドを用いることを除き、実施例 1 の製法にしたがって、標記化合物 (14 mg 、 27 %) を黄色固体として調製した： ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d ₆) 7 . 65 (d , J = 9 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 57 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 39 (s , 1 H) , 7 . 32 (s , 1 H) , 6 . 93 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 44 (d , J = 9 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 83 (s , 1 H) , 3 . 54 - 3 . 32 (m , 4 H) , 2 . 95 - 2 . 88 (m , 2 H) , 1 . 85 - 1 . 5 (m , 7 H) , 1 . 45 - 1 . 20 (m , 3 H) ; MS (ESI) m / e 500 , 502 (M + H) ⁺ 。

【0142】

実施例 4

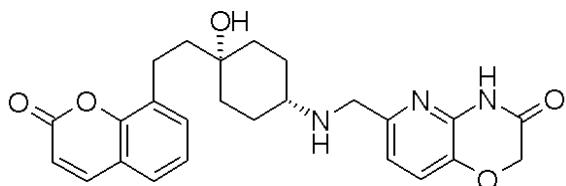
10

20

30

40

【化21】



6 - [({シス - 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] シクロヘキシリル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンの調製

10

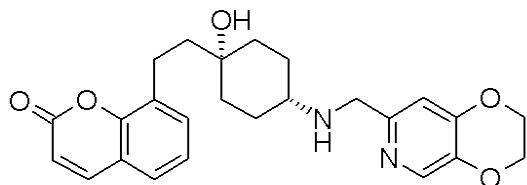
8 - [2 - (シス - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシクロヘキシリル) エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オン , 塩酸塩 (61.7 mg 、 0.172 mmol) および NaHCO₃ (36 mg 、 0.43 mmol) の溶液を、 MeOH (1.0 mL) 中で室温にて 5 分間攪拌した。ジクロロメタン (1.0 mL) 、 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒド (32.1 mg 、 0.18 mmol) 、 および Na₂SO₄ (193 mg 、 1.36 mmol) を加え、反応物を室温で 18 時間攪拌した。中間体イミンは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (47 mg 、 0.213 mmol) で処理し、混合物をさらに 16 時間攪拌した。反応物を 6 N HCl で酸性化し (pH 3) 、 10 分間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンと水性重炭酸ナトリウムの間に分配し、層を分離し、有機層を (Na₂SO₄) 乾燥した。ISCO Companion を用いてカラムクロマトグラフィー (Redi-Sep (商標) シリカゲルカラム、勾配 1% ~ 20% MeOH / CH₂C₁₂) に付して精製し、不定形黄色固体として標記化合物を得た (31.2 mg 、 40%) : ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 7.71 (d , J = 9.5 Hz , 1 H) , 7.43 (d , J = 7.1 Hz , 1 H) , 7.32 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 7.18 - 7.28 (m , 2 H) , 6.99 (d , J = 7.7 Hz , 1 H) , 6.41 (d , J = 9.5 Hz , 1 H) , 4.65 (s , 2 H) , 4.01 (bs , 2 H) , 2.97 (bt , J = 8.2 Hz , 2 H) , 2.86 - 2.89 (m , 2 H) , 2.65 - 2.76 (m , 1 H) , 1.96 - 2.04 (m , 6 H) , 1.79 - 1.83 (m , 2 H) , 1.41 - 1.49 (m , 2 H) ; MS (ES) m/e 450.2 (M + H)⁺。

20

【0143】

実施例 5

【化22】



30

8 - (2 - { シス - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル] アミノ] - 1 - ヒドロキシシクロヘキシリル } エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オンの調製

40

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒドの代わりに 2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルバルデヒドを用いることを除き、実施例 4 の製法にしたがって、標記化合物 (28.9 、 39%) を不定形淡黄色固体として調製した : ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8.12 (s , 1 H) , 7.71 (d , J = 9.5 Hz , 1 H) , 7.43 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.33 (d , J = 7.1 Hz , 1 H) , 7.19 - 7.23 (m , 1 H) , 6.93 (s , 1 H) , 6.42 (d , J = 9.5 H

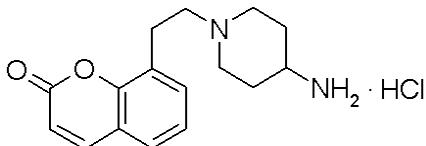
50

z , 1 H), 4.33 (dd, J = 12.6 Hz, J = 4 Hz, 4 H), 3.96 (s, 2 H), 3.10 (bs, 1 H), 2.90 - 2.99 (m, 3 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 1.67 - 1.94 (m, 7 H), 1.48 (bt, J = 11.7, 2 H); MS (ES) m/e 437.4 ($M + H$)⁺.

【0144】

調製例7

【化23】



10

8 - [2 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オン 塩酸塩の調製

(a) 8 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 2 H - クロメン - 2 - オン

5 mL の Emrys プロセスバイアル中で、3 - アリルサリチルアルデヒド (1.62 g、10.0 mmol) の無水酢酸 (2 mL) 中溶液に、Et₃N (2.0 mL) を加えた。反応物を、Emrys オプティマイザーマイクロ波反応器にて 160 で 45 分間加热し、次いで、室温に冷却した。反応物を、50 mL の酢酸エチルで希釈し、有機層を水性塩化アンモニウム、水性塩化ナトリウムで洗浄し、(Na₂SO₄) 乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー (溶出勾配 : 5 % ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して精製し、無色油として標記化合物を得た (750 mg、40 %) : MS (ES) m/e 186.9 ($M + H$)⁺.

【0145】

(b) (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) アセトアルデヒド

8 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 2 H - クロメン - 2 - オン (390 mg、2.0 mmol) のジオキサン (10 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、OsO₄ (H₂O 中 4 % 溶液、0.5 mL、10 mol %) および NaIO₄ (430 mg、4.0 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、NaIO₄ (430 mg、4.0 mmol) を加え、反応物をさらに 2 時間攪拌した。反応物を 20 mL の H₂O で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合した抽出液を、(Na₂SO₄) 乾燥し、濃縮し、暗色油として標記化合物を得 (350 mg、93 %) 、さらに精製することなく用いた : MS (ES) m/e 188.9 ($M + H$)⁺.

【0146】

(c) { 1 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ピペリジニル } カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル

(2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) アセトアルデヒド (190 mg、1.0 mmol) の 10 % MeOH / CH₂Cl₂ (10 mL) 中溶液に、4 - N - BOC アミノピペリジン (200 mg、1.0 mmol) を加えた。反応物を 2 時間攪拌し、Na (および NaIO₄ (430 mg、4.0 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、NaBH(OAc)₃ (420 mg、2.0 mmol) を加えた。反応物を 14 時間攪拌した。反応物をシリカゲル上で吸収し、フラッショクロマトグラフィー (0 ~ 10 % MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、灰白色固体として標記化合物を得た (320 mg、86 %) : MS (ES) m/e 373.0 ($M + H$)⁺.

【0147】

(d) 8 - [2 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オン 塩酸塩

{ 1 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ピペリジニル } カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (320 mg、0.86 mmol) の 20 % MeOH / CH₂Cl₂ (5 mL) 中溶液に、0 で HCl のジオキサン中溶液 (4 M、1 .

20

30

30

40

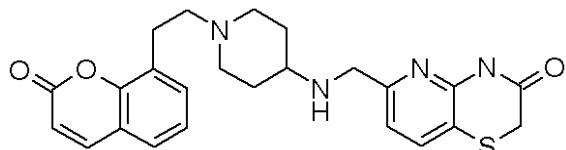
50

0 mL) を加えた。反応物を室温に加温し、16時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去し、淡黄色固体として標記化合物を得た(170mg、73%)：MS(ES) m/e 273.0 ($M + H$)⁺。

【0148】

実施例6

【化24】



10

6 - [({ 1 - [2 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 8 - イル) エチル] - 4 - ピペリジニル } アミノ) メチル] - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 (4 H) - オンの調製

8 - [2 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) エチル] - 2 H - クロメン - 2 - オン塩酸塩(41mg、0.15mmol)、Et₃N(0.10mL)の10%メタノール/C_H₂C₁₂(5mL)中溶液に、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキシアルデヒド(32mg、0.17mmol)を加えた。溶液を室温で16時間攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(7mg、0.17mmol)を加えた。溶液をさらに30分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(90:9:1 C_HC₁₃/MeOH/濃NH₄OH)に付して、黄色固体として標記化合物を得た(34mg、51%)：

20

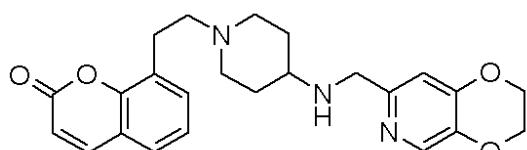
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.99(d, J=9.6Hz, 1H), 7.79(d, J=7.8Hz, 1H), 7.50-7.62(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.11(d, J=7.8Hz, 1H), 6.47(d, J=9.6Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.36-3.04(m, 5H), 3.00-2.84(m, 2H), 2.62-2.38(m, 2H), 2.33-2.10(m, 2H), 1.87-1.62(m, 2H); MS(ES) m/e 451.1 ($M + H$)⁺。

【0149】

30

実施例7

【化25】



8 - (2 - { 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル } エチル) - 2 H - クロメン - 2 - オンの調製

40

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキシアルデヒドの代わりに2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルバルデヒド(例えば、WO2004058144;特に、WO2003087098を参照)を用いることを除き、実施例6の製法にしたがって、標記化合物(35mg、55%)を黄褐色固体として調製した：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.11(s, 1H), 7.98(d, J=9.6Hz, 1H), 7.66-7.45(m, 2H), 7.40-7.21(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.46(d, J=9.6Hz, 1H), 4.49-4.26(m, 4H), 4.13(s, 2H), 3.48-3.20(m, 5H), 3.03-2.81(m, 2H), 2.72-2.46(m, 2H), 2.31-2.13(m, 2H), 1.90-1.

50

6 9 (m , 2 H) ; M S (E S) m / e 4 2 2 . 0 (M + H) + .

[0 1 5 0]

実施例 1 - 7 の表

【表1-1】

実施例番号	構造	式
1		$6-\text{クロロ}-8-\left(2-\{\text{シス}-4-\left[2,\ 3-\text{ジヒドロ}\left[1,\ 4\right]\text{ジオキシノ}\left[2,\ 3-\text{c}\right]\text{ピリジン}-7-\text{イルメチル}\}\text{アミノ}\right)-1-\text{ヒドロキシシクロヘキシル}\right)\text{エチル}-2\text{H}-\text{クロメン}-2-\text{オン}$
2		$6-\left[\left(\{\text{シス}-4-\left[2-\left(6-\text{クロロ}-2-\text{オキソ}-2\text{H}-\text{クロメン}-8-\text{イル}\right)\text{エチル}\right]-4-\text{ヒドロキシシクロヘキシル}\}\text{アミノ}\right)\text{メチル}\right]-2\text{H}-\text{ピリド}\left[3,\ 2-\text{b}\right]\left[1,\ 4\right]\text{オキサジン}-3\left(4\text{H}\right)-\text{オン}$
3		$6-\left[\left(\{\text{シス}-4-\left[2-\left(6-\text{クロロ}-2-\text{オキソ}-2\text{H}-\text{クロメン}-8-\text{イル}\right)\text{エチル}\right]-4-\text{ヒドロキシシクロヘキシル}\}\text{アミノ}\right)\text{メチル}\right]-2\text{H}-\text{ピリド}\left[3,\ 2-\text{b}\right]\left[1,\ 4\right]\text{チアジン}-3\left(4\text{H}\right)-\text{オン}$
4		$6-\left[\left(\{\text{シス}-4-\text{ヒドロキシ}-4-\left[2-\left(2-\text{オキソ}-2\text{H}-\text{クロメン}-8-\text{イル}\right)\text{エチル}\right]\text{シクロヘキシル}\}\text{アミノ}\right)\text{メチル}\right]-2\text{H}-\text{ピリド}\left[3,\ 2-\text{b}\right]\left[1,\ 4\right]\text{オキサジン}-3\left(4\text{H}\right)-\text{オン}$

【表1-2】

5		8-[(2-{シス-4-[(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシクロヘキシル}エチル)-2H-クロメン-2-オン
6		6-[(1-[2-(2-オキソ-2H-クロメン-8-イル)エチル]-4-ピペリジニル)アミノ]メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン
7		8-[(2-{4-[(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イルメチル)アミノ]-1-ピペリジニル}エチル)-2H-クロメン-2-オン

10

20

30

40

50

【0151】

実施例8抗菌活性アッセイ：

特に明記しない限り、全細胞の抗菌活性は、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 推奨方法、Document M7-A6, 「Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」を用いて微量液体希釈法により決定された。また、特に明記しない限り、化合物は、0.016~16 mcg/mL の範囲で順次2倍希釈して試験された。

【0152】

化合物は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、大便連鎖球菌 (*Enterococcus faecalis*) およびエンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) を含む、グラム陽性菌の一群に対して評価された。

【0153】

加えて、化合物は、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、カタラリス菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、ミラビリス変形菌 (*Proteus mirabilis*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、クラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) およびステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) を含む、グラム陰性株の一群に対して評価された。

【 0 1 5 4 】

エル・ニューモフィラ (*L. pneumophila*) 分離株は、微量液体希釈法の改良 CLSI 製法を用いて試験された。該アッセイについて、化合物は、0.03 ~ 32 mg / mL の濃度範囲を超えて順次 2 倍希釈して試験された。各試験分離株の接種材料は、緩衝化酵母菌培養液で調製され、0.5 マクファラード基準 (McFarland standard) に等価な濃度に調整された。接種後、マイクロタイタープレートは、37 °C で 72 時間インキュベートされた。MIC は、試験分離株の目に見える増殖を阻害した薬剤の最低濃度として決定された。

【 0 1 5 5 】

シー・ニューモニエ (*C. pneumoniae*) 分離株について、ストックは解凍され、CCM で希釈され、約 1×10^4 封入体形成単位 / mL (IFU / mL) を含有する接種材料を得た。100 μL アリコートの接種材料は、コンフルエンスに増殖された HEp - 2 細胞を含有するマイクロタイタープレートの全ウェルに添加された。マイクロタイタープレートは、1700 g で 1 時間遠心分離され、次いで、5% CO₂ 中 35 °C で 1 時間インキュベートされた。次いで、CCM / シクロヘキシミドで順次 2 倍希釈して調製された、100 μL の希釈試験化合物は、マイクロタイタープレートに添加された。5% CO₂ 中 35 °C でインキュベートした 72 時間後、マイクロタイタープレートは、製造業者の忠告にしたがってマウスモノクローナルフルオレセイン結合抗体 (Kallestad Cat. # 532 Roche Biomedical Products) で染色された。染色すると、IFU は青リンゴ色となり、倍率 100 倍で見ると、赤色カウンター染色された HEp - 2 細胞とは対照的に見えた。MIC は、IFU が見られない化合物の最低濃度として定義された。

【 0 1 5 6 】

特に明記しない限り、最小阻止濃度 (MIC) は、目に見える増殖を阻害した化合物の最低濃度として決定された。ミラーリーダーは、MIC 終点を決定することを助けるために用いられた。

【 0 1 5 7 】

20 mg / mL 以下の MIC を有するいずれかの化合物が、リード化合物となる可能性があると当業者は考えるであろう。例えば、本出願で分類される、列挙された各実施例 (1 ~ 7) は、上記の少なくとも 1 種の微生物に対して $\text{MIC} \leq 20 \text{ mg / mL}$ を有していた。

【 0 1 5 8 】

本発明が、前述の実施態様に限定されず、添付された特許請求の範囲の範囲内となる例示的な実施態様および全ての修正に対して権利を留保することは理解されるであろう。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 07/66018
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/16; A61K 31/35 (2008.01) USPC - 514/456 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> USPC - 514/456		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> USPC - 514/352; 546/304; 549/401; 549/407 (see search terms below)		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> USPTO-WEST - PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB keywords: 2H-chromen-2-one, bacterial, composition, pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one, quinolin, 2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridine, 2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3(4H)-one, (1-hydroxycyclohexyl)ethyl. INTERNET search - Google - same as for USPTO-WEST.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/002992 A1 (AXTEN et al.) 08 January 2004 (08.01.2004) pg 1, ln 3 to pg 7, ln 36; pg 14, ln 31-36	1-17
Y	WO 2004/058144 A2 (AXTEN et al.) 15 July 2004 (15.07.2004) pg 1, ln 20-21; pg 2, ln 5 to pg 4, ln 4	7
Y	SUKDOLAK et al. Synthesis and Antimicrobial Activity of New N-[4-(4-Hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl]benzenesulfonamides. Chem. Pap., 2005, Vol 59(1) pp 37-40, especially pp 37-38	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
<small>* Special categories of cited documents:</small> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed <small>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2008 (20.01.2008)	Date of mailing of the international search report 14 MAR 2008	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)	
C 0 7 D 513/04 A 6 1 P 31/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04 A 6 1 P 31/04	3 8 3

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ウィリアム・ヘンリー・ミラー

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 アラン・ティ・プライス

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF02 GG01 HH02 HH04

4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16 DD10 EE07 EE17 FF07 GG01

GG07 HH05 JJ03 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 CB29 EA01 MA02 MA05 NA14 ZB35