

(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2010-513468

(P2010-513468A)

(43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 215/20 (2006.01)</b>	C07D 215/20 CSP	4C031
<b>C07D 519/00 (2006.01)</b>	C07D 519/00 301	4C063
<b>A61K 31/542 (2006.01)</b>	A61K 31/542	4C065
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 113	4C072
<b>A61K 31/4375 (2006.01)</b>	A61K 31/4375	4C086
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-542389 (P2009-542389)  
 (86) (22) 出願日 平成19年12月21日 (2007.12.21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月8日 (2009.6.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/055281  
 (87) 国際公開番号 W02008/078305  
 (87) 国際公開日 平成20年7月3日 (2008.7.3)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2006/055026  
 (32) 優先日 平成18年12月22日 (2006.12.22)  
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2007/052805  
 (32) 優先日 平成19年7月13日 (2007.7.13)  
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)

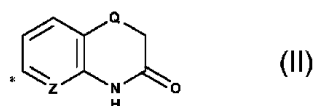
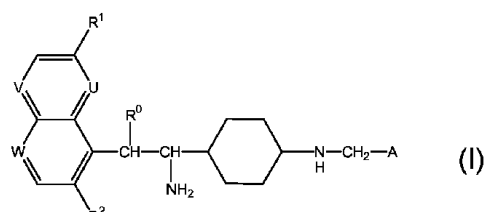
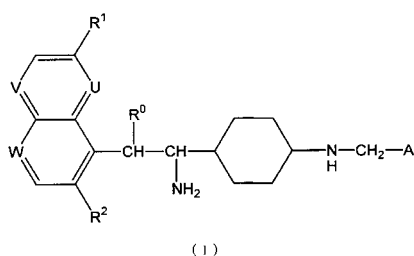
(71) 出願人 500226786  
 アクテリオン ファーマシューティカルズ  
 リミテッド  
 Actelion Pharmaceuticals Ltd  
 スイス連邦共和国 シーエッチー4123  
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ  
 16  
 Gewerbestrass 16, CH  
 -4123 Allschwil, Swi  
 tzerland  
 (74) 代理人 100090398  
 弁理士 大淵 美千栄  
 (74) 代理人 100090387  
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4 - (1 - アミノ - エチル) - シクロヘキシルアミン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式 (I)



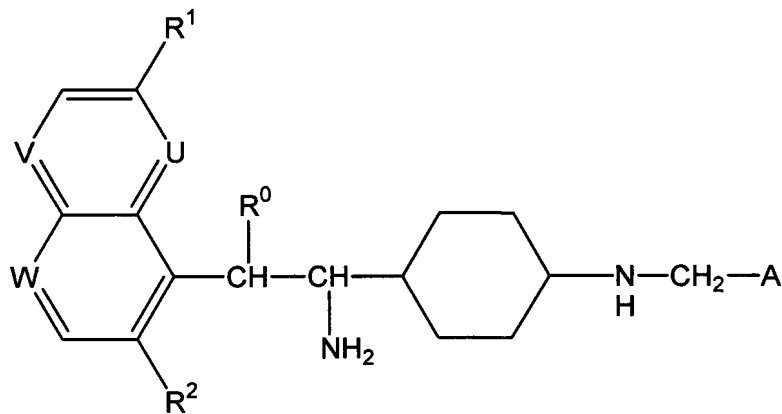
(式中、 $R^0$  は H 又は OH を表し； $R^1$  はアルコキシを表し；U 及び W は N を表し、V は CH を表し、そして  $R^2$  は H 又は F を表すか、又は U 及び V は CH を表し、W は N を表し、そして  $R^2$  は H 又は F を表すか、又は U 及び V は N を表し、W は CH を表し、そして  $R^2$  は H を表すか、又は U は N を表し、V は CH を表し、W は  $CR^a$  を表し、そして  $R^2$  は H を表し； $R^a$  は  $CH_2OH$  又はアルコキシカルボニルを表し；A は、基、 $CH=CH-B$  又は二核複素環系 D を表し；B は、1 又は 2 個の八口

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物、又はそのような化合物の塩：

## 【化 1】



10

I

R<sup>0</sup> は H 又は OH を表し；

20

R<sup>1</sup> は アルコキシ を表し；U 及び W は N を表し、V は CH を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又はU 及び V は CH を表し、W は N を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又はU 及び V は N を表し、W は CH を表し、R<sup>2</sup> は H を表すか、又はU は N を表し、V は CH を表し、W は CR<sup>a</sup> を表し、R<sup>2</sup> は H を表し；R<sup>a</sup> は CH<sub>2</sub>OH 又は アルコシカルボニル を表し；

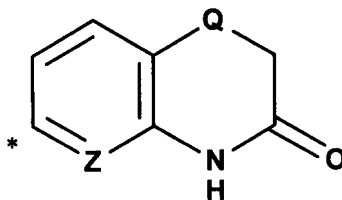
A は、基、CH=CH-B 又は 二核複素環系 D を表し；

B は、1 又は 2 個のハロゲン原子により置換されたフェニル基を表し；

D は、基

## 【化 2】

30



( 式中、

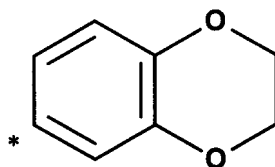
Z は CH 又は N を表し、そして

40

Q は O 又は S を表す。 )

又は基、

## 【化 3】



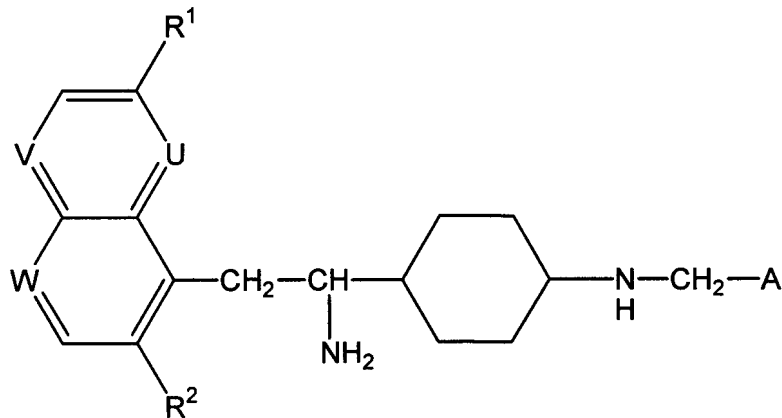
を表す。

50

## 【請求項 2】

式 I<sub>p</sub> の化合物でもある、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はそのような化合物の塩：

## 【化 4】



10

I<sub>p</sub>

式中、

R<sup>1</sup> はアルコキシを表し；

20

U 及び W は N を表し、V は CH を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又は

U 及び V は CH を表し、W は N を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又は

U 及び V は N を表し、W は CH を表し、R<sup>2</sup> は H を表すか、又は

U は N を表し、V は CH を表し、W は CR<sup>a</sup> を表し、R<sup>2</sup> は H を表し；

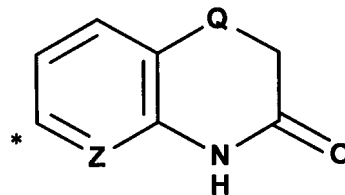
R<sup>a</sup> は CH<sub>2</sub>OH 又はアルコシカルボニルを表し；

A は基、CH=CH-B 又は二核複素環系 D を表し；

B は、1 又は 2 個のハロゲン原子により置換されたフェニル基を表し；

D は、基、

## 【化 5】



30

( 式中、

Z は CH 又は N を表し、そして

Q は O 又は S を表す。 ) を表す。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup> がメトキシを表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はそのような化合物の塩。

40

## 【請求項 4】

U 及び W が N を表し、V が CH を表し、R<sup>2</sup> が H 又は F を表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はそのような化合物の塩。

## 【請求項 5】

U 及び V が CH を表し、W が N を表し、R<sup>2</sup> が H 又は F を表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はそのような化合物の塩。

## 【請求項 6】

U 及び V が N を表し、W が CH を表し、R<sup>2</sup> が H を表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はそのような化合物の塩。

50

## 【請求項 7】

U が N を表し、V が CH を表し、W が CR<sup>a</sup> を表し、R<sup>2</sup> が H を表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はそのような化合物の塩。

## 【請求項 8】

以下から選択される請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はこれらの化合物の一つの塩：

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R \* , 2 R \* ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

trans - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン；

8 - [ 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル；

[ 8 - ( 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - イル ] - メタノール；

6 - ( trans - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

6 - ( cis - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

6 - ( trans - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

trans - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

cis - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

trans - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン；

cis - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン；

trans - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

cis - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

10

20

30

40

50

trans - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

trans - ( 1 R \* , 2 R \* ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシ - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

trans - ( 1 R \* , 2 R \* ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

trans - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

trans - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

trans - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン。

【請求項 9】

以下から選択される請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はこれらの化合物の一つの塩 :

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R , 2 R ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 S , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

8 - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

8 - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

[ 8 - ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - イル ] - メタノール ;

[ 8 - ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - イル ] - メタノール ;

10

20

30

40

50



H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 cis - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4  
 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ  
 [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;  
 trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ  
 [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;  
 trans - ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メト  
 キシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;  
 trans - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メト  
 キシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;  
 trans - ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ]  
 ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;  
 trans - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ]  
 ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

医薬としての、請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を活性成分として、そして少なくとも 1 つの薬学的に不活性な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 12】

細菌感染症の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な 4 - ( 1 - アミノ - エチル ) - シクロヘキシルアミン誘導体、それらを含む医薬抗菌組成物、及び感染症 ( 例、細菌感染症 ) の治療のための医薬の製造におけるこれらの化合物の使用に関する。これらの化合物は、中でもグラム陽性及びグラム陰性、好気性及び嫌気性菌、並びにマイコバクテリアを含む多様なヒト及び動物の病原体に対して有効な、有用な抗菌剤である。

【背景技術】

【0002】

抗生剤の広範な使用は、微生物に対して選択的進化圧を与え、遺伝子ベースの耐性機構を生じてきた。現代の医療及び社会経済的挙動は、例えば人工関節内で、病原菌の遅延した増殖状態を形成し、また例えば免疫障害を有する患者における長期間宿主保有の支持により、耐性の発達の問題を悪化させている。

【0003】

病院の環境では、主な感染源である、益々多数の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus spp.*、及び *Pseudomonas aeruginosa* 株が多剤耐性となっており、従って治療が不可能ではなくとも困難である：

- *S. aureus* は、 $\beta$ -ラクタム、キノロン、及び現在はバンコマイシンにも耐性である；

- *S. pneumoniae*は、ペニシリン又はキノロン抗生物質、及び新しいマクロライドに対してさえも、耐性となっている；
- Enterococciは、キノロン及びバンコマイシンに耐性であり、 $\beta$ -ラクタム抗生物質は、これらの株に対して全く効果を有さなかった；
- Enterobacteriaceaeは、セファロスポリン及びキノロン耐性である；
- *P.aeruginosa*は、 $\beta$ -ラクタム及びキノロン耐性である。

## 【0004】

さらに、Enterobacteriaceae及び*Pseudomonas aeruginosa*等の多剤耐性グラム陰性株の出現が着実に増大しており、現在使用されている抗生剤を用いた治療中に選択されたAcinetobacter spp.又は*C. difficile*のような新たに出現した生物が、実際に病院環境内で問題となっている。従って、*A. baumannii*、ESBL-産生 *E. coli*及び*Klebsiella*属のような多剤耐性グラム陰性桿菌、並びに*Pseudomonas aeruginosa*(非特許文献1)を克服する新しい抗菌剤に対する強い医学的な要望がある。

10

## 【0005】

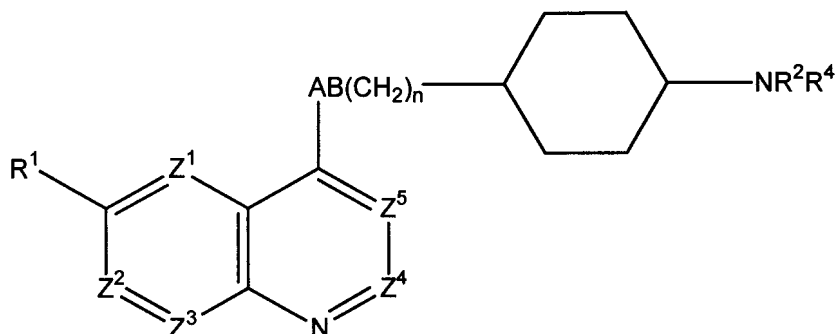
加えて、持続性感染症の原因となる微生物は、消化性潰瘍又は心疾病のような重篤な慢性疾病の原因物質又は補助因子として益々認識されている。

## 【0006】

特許文献1は、中でも、一般式(A1)の化合物を開示する。

## 【化1】

20



(A1)

30

式中、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ の一つはNであり、一つは $CR^{1a}$ であり、残りはCHであるか、又は $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ の一つは $CR^{1a}$ であり、残りはCHであり；

$R^1$ 及び $R^{1a}$ は、特に水素、ハロゲン及び $C_1 - C_6$ アルコキシから独立に選択されることができ、ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ が $CR^{1a}$ 又はCHであるときは、 $R^1$ は水素ではなく；

$n$ は0又は1であり、ABは、特に $CR^6R^7 - CR^8R^9$ 基を表すことができ、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ のそれぞれは、独立に、H；( $C_1 - 6$ )アルコキシ；( $C_1 - 6$ )アルキルチオ；ハロ；トリフルオロメチル；アジド；( $C_1 - 6$ )アルキル；( $C_2 - 6$ )アルケニル；( $C_1 - 6$ )アルコキシカルボニル；( $C_1 - 6$ )アルキルカルボニル；( $C_2 - 6$ )アルケニルオキシカルボニル；( $C_2 - 6$ )アルケニルカルボニル；置換されていてもよいヒドロキシ、アミノ若しくはアミノカルボニル；( $C_2 - 6$ )アルケニルスルホニル；又はアミノ基が、( $C_1 - 6$ )アルキル若しくは( $C_2 - 6$ )アルケニルにより置換されていてもよい( $C_1 - 6$ )アミノスルホニルから選択され；又は $R^6$ 及び $R^8$ が一緒になって結合を表し、 $R^7$ 及び $R^9$ が上記の意味を有し；

40

$R^2$ は水素であることができ、そして

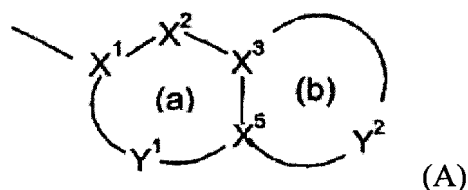
$R^4$ は、 $R^5_2$ が、置換されていてもよい二環式炭化水素又は複素環系(A)である基、

50



- U - R<sup>5</sup><sub>2</sub>であることができ；

【化2】



式(A)中、各環は4個までのヘテロ原子を含み、環(a)及び(b)の少なくとも一つは芳香族であり、

X<sup>1</sup>は、芳香族環の部分であるときはC又はNであり、非芳香族環の一部であるときはC R<sup>1 4</sup>であり；

X<sup>2</sup>は、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、N、N R<sup>1 3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、CO若しくはC R<sup>1 4</sup>であり、非芳香族環の部分であるときは、加えてC R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>であってもよく；

X<sup>3</sup>及びX<sup>5</sup>は、独立にN又はCであり；

Y<sup>1</sup>は、0～4原子のリンカー基であり、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、各原子は、独立にN、N R<sup>1 3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、CO及びC R<sup>1 4</sup>から選択され、非芳香族環の部分であるときは、加えてC R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>であってもよく；

Y<sup>2</sup>は、2～6原子のリンカー基であり、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、Y<sup>2</sup>の各原子は、独立にN、N R<sup>1 3</sup>、O、S(O)<sub>x</sub>、CO及びC R<sup>1 4</sup>から選択され、非芳香族環の部分であるときは、加えてC R<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>であってもよく；

各R<sup>1 3</sup>は、特に水素であることができ；

R<sup>1 4</sup>及びR<sup>1 5</sup>の各々は、特に水素であることができ；

各xは、独立に0、1又は2であり；

Uは、CO、SO<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>であり；

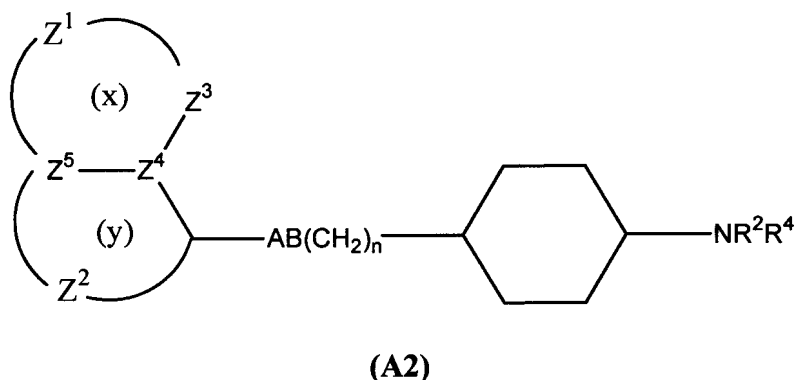
R<sup>4</sup>はまた、基、-X<sup>1 a</sup>-X<sup>2 a</sup>-X<sup>3 a</sup>-X<sup>4 a</sup>であることもでき、基、X<sup>1 a</sup>-X<sup>2 a</sup>-X<sup>3 a</sup>は、特にCH<sub>2</sub>CH=CH又はCOCH=CHであることができ、X<sup>4 a</sup>は、特に、ハロゲン原子から選択される、1～3個の置換基により置換されたフェニルであることができ；

式(A1)の化合物は抗菌剤として使用できる。

【0007】

特許文献2は、中でも、一般式(A2)の化合物を開示する。

【化3】



式中、

環(x)及び(y)は、共に芳香族であることができ、

Z<sup>1</sup>は、3原子のリンカー基であることができ、各原子は、独立にN及びCHから選択さ

10

20

30

40

50

れることができ、

$Z^2$  は、3原子のリンカー基であることができ、各原子は、独立にN及びCHから選択されることができ、

$Z^3$  はCHであることができ、

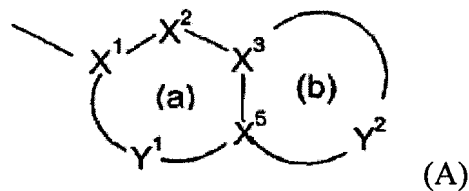
$Z^4$  及び  $Z^5$  は共に炭素原子であることができ、

$n$  は0又は1であり、 $AB$  は、特に  $CR^6R^7 - CR^8R^9$  基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  のそれぞれは、独立に、H； $(C_{1-6})$  アルコキシ； $(C_{1-6})$  アルキルチオ；ハロ；トリフルオロメチル；アジド； $(C_{1-6})$  アルキル； $(C_{2-6})$  アルケニル； $(C_{1-6})$  アルコキシカルボニル； $(C_{1-6})$  アルキルカルボニル； $(C_{2-6})$  アルケニルオキシカルボニル； $(C_{2-6})$  アルケニルカルボニル；置換されていてもよいヒドロキシ、アミノ若しくはアミノカルボニル； $(C_{2-6})$  アルケニルスルホニル；又はアミノ基が、 $(C_{1-6})$  アルキル若しくは $(C_{2-6})$  アルケニルにより置換されていてもよい $(C_{1-6})$  アミノスルホニルから選択され；又は $R^6$  及び $R^8$  が一緒になって結合を表し、 $R^7$  及び $R^9$  が上記の意味を有し；

$R^2$  は水素であることができ、そして

$R^4$  は、 $U$  が  $CH_2$  であることができ、 $R^5_2$  が、置換されていてもよい二環式炭化水素又は複素環系(A)である基、 $-U-R^5_2$  であることができ、

【化4】



式(A)中、各環は4個までのヘテロ原子を含み、環(a)及び(b)の少なくとも一つは芳香族であり、

$X^1$  は、芳香族環の部分であるときはC又はNであり、非芳香族環の一部であるときは $CR^{1-4}$  であり；

$X^2$  は、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、N、 $NR^{1-3}$ 、O、 $S(O)_x$ 、CO若しくは $CR^{1-4}$  であり、非芳香族環の部分であるときは、加えて $CR^{1-4}R^{1-5}$  であってもよく；

$X^3$  は、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、N、 $NR^{1-3}$ 、O、 $S(O)_x$ 、CO若しくは $CR^{1-4}$  であり、非芳香族環の部分であるときは、加えて $CR^{1-4}R^{1-5}$  であってもよく；

$Y^1$  は、0～4原子のリンカー基であり、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、各原子は、独立にN、 $NR^{1-3}$ 、O、 $S(O)_x$ 、CO及び $CR^{1-4}$  から選択され、非芳香族環の部分であるときは、加えて $CR^{1-4}R^{1-5}$  であってもよく；

$Y^2$  は、2～6原子のリンカー基であり、芳香族若しくは非芳香族環の部分であるときは、 $Y^2$  の各原子は、独立にN、 $NR^{1-3}$ 、O、 $S(O)_x$ 、CO及び $CR^{1-4}$  から選択され、非芳香族環の部分であるときは、加えて $CR^{1-4}R^{1-5}$  であってもよく；

各 $R^{1-3}$  は、特に水素であることができ；

$R^{1-4}$  及び $R^{1-5}$  の各々は、特に水素であることができ；

各 $x$  は、独立に0、1又は2であり；

$U$  は、CO、 $SO_2$  又は $CH_2$  であり；

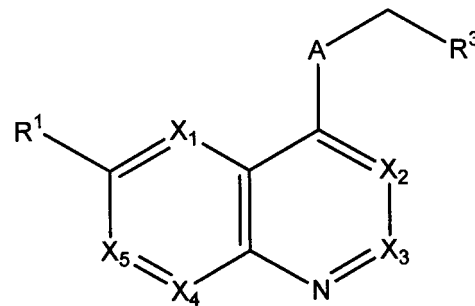
$R^4$  はまた、基、 $-X^{1a} - X^{2a} - X^{3a} - X^{4a}$  であることもでき、基、 $X^{1a} - X^{2a} - X^{3a}$  は、特に $CH_2CH=CH$  又は $COCH=CH$  であることができ、 $X^{4a}$  は、特に、ハロゲン原子から選択される、1～3個の置換基により置換されたフェニルであることができ；

式 (A2) の化合物は抗菌剤として使用できる。

【0008】

特許文献3は、式 (A3) の抗菌化合物を開示する。

【化5】



(A3)

10

式中、

R<sup>1</sup> は、特にアルコキシ基を表し；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> 及び X<sub>5</sub> のそれぞれは、独立に窒素原子又は C R<sup>2</sup> 基を表し；

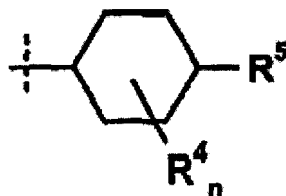
R<sup>2</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基又はヘテロアルキルオキシ基を表し；

20

A は、特にアルキレン鎖又はヘテロアルキレン鎖を表し；

R<sup>3</sup> は、特に下記の基を表し、

【化6】



30

式中、

N は 0 であることができ (その場合、基 R<sup>4</sup> は存在しない。)、そして

R<sup>5</sup> は、特に式 - Y - C<sub>y</sub> の基であることができ、Y は、特に C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアルキレン基であり、C<sub>y</sub> は、特に置換されていてもよいフェニル又はヘテロアリール基であり；  
ここで、

- アルキル基は直鎖であっても分岐していてもよく、1 ~ 20 個の炭素原子を含み、アルキル基の 1 又は 2 以上の水素原子を置換した 1 又は 2 以上のハロゲン原子を含んでもよく；

40

- ヘテロアルキル基 / ヘテロアルキレン鎖は、1 又は 2 以上の炭素原子が、1 又は 2 以上のヘテロ原子で置換された、直鎖又は分岐鎖アルキル基 / アルキレン鎖を意味し、ヘテロ原子は、それぞれ独立に、特に酸素、窒素及び硫黄原子から選択され；

- ヘテロアリール基は、1 又は 2 以上の環から成り、5 ~ 14 の環原子を含み、これらの環原子の 1 又は 2 以上が、それぞれ独立に、特に酸素、窒素及び硫黄原子から選択される (特に) 芳香族基と理解され、当該芳香族基は、未置換であってもよく、特に、ハロゲン原子、OH 及び NH<sub>2</sub> からそれぞれ独立に選択される置換基によって置換されていてもよい。

【0009】

しかしながら、本出願において定義された式 I の化合物の特定の実施例は、特許文献 1、

50

特許文献 2 又は特許文献 3 において教示されていないことに注意すべきである。

【非特許文献 1】Clinical Infectious Diseases (2006) ; 42657-68

【特許文献 1】国際公開公報第 03 / 087098 号

【特許文献 2】国際公開公報第 2004 / 002992 号

【特許文献 3】国際公開公報第 2004 / 035569 号

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

驚くべきことに、特定のアミノエチルシクロヘキシル誘導体は、種々のグラム陽性及び陰性両方の多剤耐性菌、及び特に *P.aeruginosa* 及び *Acinetobacter* 属に対して顕著な有効性を示す、特に有用な抗菌剤であることが見出された。

10

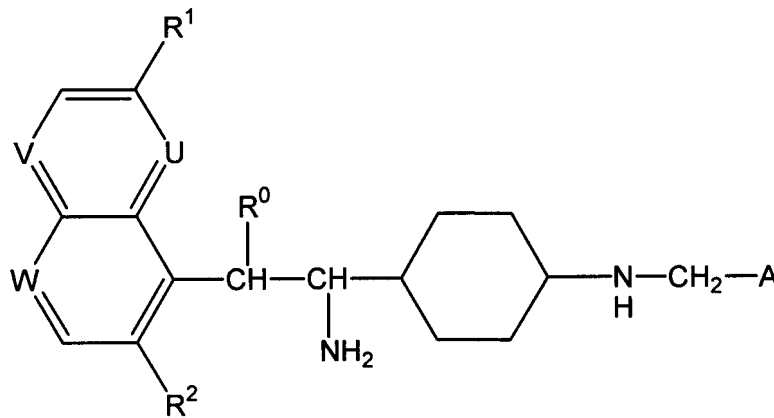
【0011】

本発明の種々の態様を以下に示す：

【0012】

i) 本発明は、第一に、式 I のアミノエチルシクロヘキシル誘導体、及び式 I の化合物の塩に関する。

【化 7】



20

I

30

式中、

$R^0$  は H 又は OH を表し；

$R^1$  はアルコキシを表し；

U 及び W は N を表し、V は CH を表し、 $R^2$  は H 又は F を表すか、又は

U 及び V は CH を表し、W は N を表し、 $R^2$  は H 又は F を表すか、又は

U 及び V は N を表し、W は CH を表し、 $R^2$  は H を表すか、又は

U は N を表し、V は CH を表し、W は  $CR^a$  を表し、 $R^2$  は H を表し；

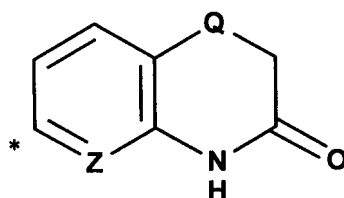
$R^a$  は  $CH_2OH$  又はアルコシカルボニルを表し；

A は、基、 $CH=CH-B$  又は二核複素環系 D を表し；

B は、1 又は 2 個のハロゲン原子により置換されたフェニル基を表し；

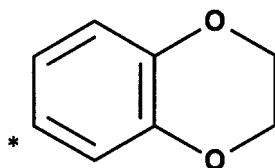
D は、基

【化 8】



50

(式中、  
ZはCH又はNを表し、そして  
QはO又はSを表す。)  
又は基、  
【化9】



10

を表す。

## 【0013】

本発明の式(I)の化合物は、1又は2以上の不斉炭素原子などの、1又は2以上のキラル又は不斉中心を含んでもよい。二重結合の置換基は、特に明記しない限り、Z-又はE-配置で存在してもよい。従って、式(I)の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

20

## 【0014】

立体異性体の相対配置は、以下のように表される：例えば、trans-(4R\*, 5R\*)-4-{4-[(E)-3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-アリルアミノ]-シクロヘキシル}-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-オキサゾリジン-2-オンは、trans-(4R, 5R)-4-{4-[(E)-3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-アリルアミノ]-シクロヘキシル}-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-オキサゾリジン-2-オン又はtrans-(4S, 5S)-4-{4-[(E)-3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-アリルアミノ]-シクロヘキシル}-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-オキサゾリジン-2-オン又はこれらの二つの立体異性体の混合物を意味する。

30

## 【0015】

以下の段落では、本発明の化合物の種々の化学的部分の定義をしている。他の表現によりなされた定義が、より広い又はより狭い定義を与えない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて、一律に適用される。

## 【0016】

「アルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わされて使用されている場合も、1~4個の炭素原子を含む飽和直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。アルキル基の代表的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが含まれる。「(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)アルキル」(xは整数)という用語は、1~x個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。

40

## 【0017】

「アルコキシ」という用語は、単独の場合も、又は組み合わされて使用されている場合も、1~4個の炭素原子を含む飽和直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を意味する。アルコキシ基の代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシが含まれる。「(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)アルコキシ」という用語は、1~x個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。

## 【0018】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

## 【0019】

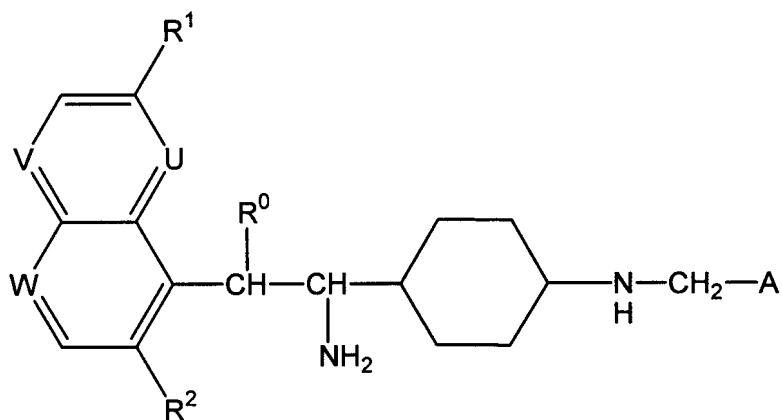
50

「アルコシカルボニル」という用語は、アルコシ基が、1～4個の炭素原子を含む飽和直鎖又は分枝鎖アルコシ基である、アルコシカルボニル基を意味する。アルコシカルボニル基の代表的な例には、メトシカルボニル及びエトシカルボニルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0020】

式

【化10】



10

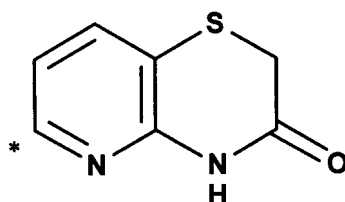
20

において、Aが基、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$ を表す場合には、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$ 基の末端のCHが $\text{CH}_2$ 基に結合していることを特に意味する。

【0021】

さらに、原子の近傍に付された記号「\*」は、分子の残りの部分に対する、基の結合点を意味するために用いられる。例えば：

【化11】



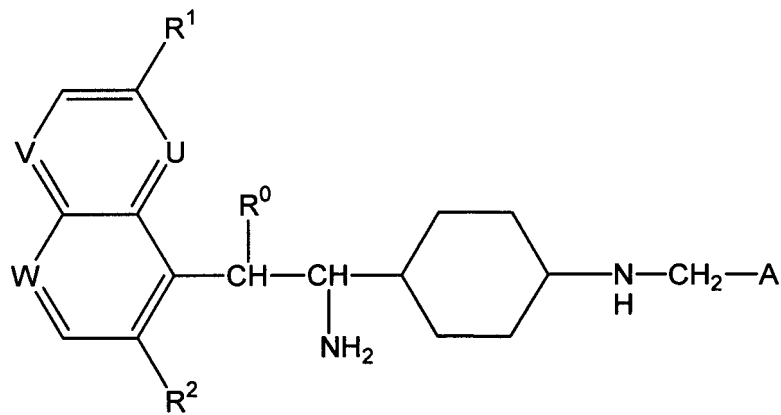
30

は、3-オキソ-3,4,4a,8a-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル基を意味する。

【0022】

ii) 特に、本発明は、式I<sub>C E</sub>の化合物でもある、式Iの化合物及び式I<sub>C E</sub>の化合物の塩に関する。

## 【化 1 2】



10

I<sub>CE</sub>

式中、

R<sup>0</sup> は H 又は OH を表し；R<sup>1</sup> はアルコキシ（特に、メトキシ）を表し；U 及び W は N を表し、V は CH を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又は

20

U 及び V は CH を表し、W は N を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F（そして、特に F）を表すか、又はU 及び V は N を表し、W は CH を表し、R<sup>2</sup> は H を表すか、又はU は N を表し、V は CH を表し、W は CR<sup>a</sup> を表し、R<sup>2</sup> は H を表し；R<sup>a</sup> は CH<sub>2</sub>OH 又はアルコシカルボニルを表し；

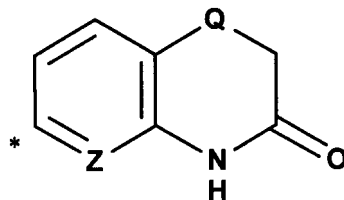
A は基、CH = CH - B 又は二核複素環系 D を表し；

B は、置換基がハロゲン原子（特にフッ素原子）である二置換フェニル基、特に 2, 5 - ジフルオロフェニル基を表し；

D は、基、

【化 1 3】

30

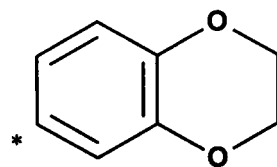


( 式中、Z は CH 又は N を表し、そして

Q は O 又は S を表す。 ) 又は基、

【化 1 4】

40



を表す。

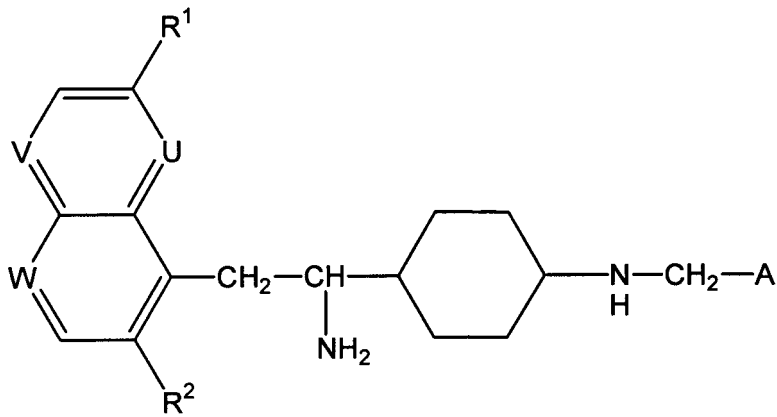
【 0 0 2 3 】

iii) さらに、本発明は、式 I<sub>p</sub> の化合物でもある、態様 i) に定義された式 I の化合物

50

及び式 I<sub>P</sub> の化合物の塩に関する。

【化 15】



10

I<sub>P</sub>

式中、

R<sup>1</sup> はアルコキシを表し；

U 及び W は N を表し、V は CH を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又は

20

U 及び V は CH を表し、W は N を表し、R<sup>2</sup> は H 又は F を表すか、又は

U 及び V は N を表し、W は CH を表し、R<sup>2</sup> は H を表すか、又は

U は N を表し、V は CH を表し、W は CR<sup>a</sup> を表し、R<sup>2</sup> は H を表し；

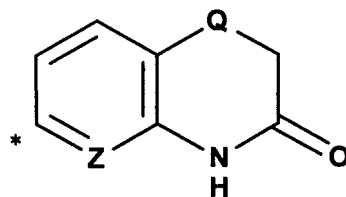
R<sup>a</sup> は CH<sub>2</sub>OH 又はアルコキシカルボニルを表し；

A は基、CH=CH-B 又は二核複素環系 D を表し；

B は、1 又は 2 個のハロゲン原子により置換されたフェニル基を表し；

D は、基、

【化 16】



30

( 式中、

Z は CH 又は N を表し、そして

Q は O 又は S を表す。 ) を表す。

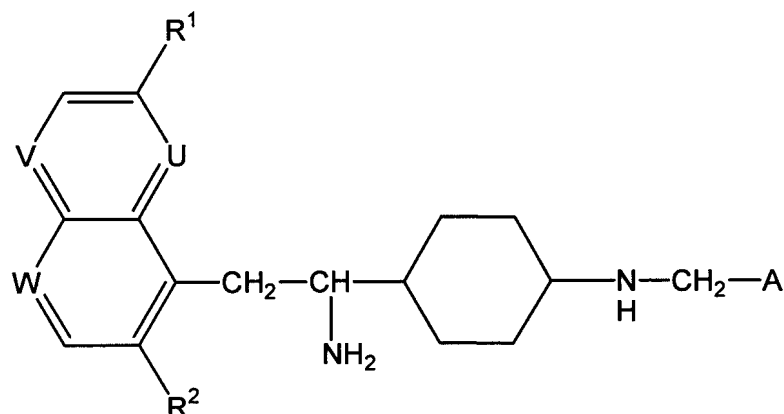
【 0 0 2 4 】

iv) 態様 iii) の特定の変形によれば、本発明は、式 I<sub>C E P</sub> の化合物でもある、式 I<sub>P</sub> の化合物、及び式 I<sub>C E P</sub> の化合物の塩に関する。

40



## 【化 17】



10

## ICEP

式中、

$R^1$  はアルコキシ（特に、メトキシ）を表し；

U 及び W は N を表し、V は CH を表し、 $R^2$  は H 又は F を表すか、又は

U 及び V は CH を表し、W は N を表し、 $R^2$  は F を表すか、

U 及び V は N を表し、W は CH を表し、 $R^2$  は H を表すか、又は

U は N を表し、V は CH を表し、W は  $CR^a$  を表し、 $R^2$  は H を表し；

$R^a$  は  $CH_2OH$  又はアルコシカルボニルを表し；

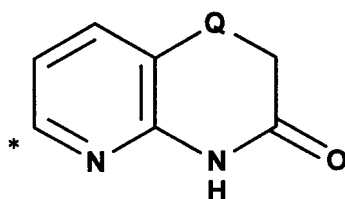
A は、基、 $CH=CH-B$  又は二核複素環系 D を表し；

B は、2 個のハロゲン原子（特にフッ素原子）に置換されたフェニル基、特に 2, 5 - ジフルオロフェニル基を表し；

D は基、

## 【化 18】

20



30

（式中、Z は CH 又は N を表し、そして

Q は O 又は S を表す。）を表す。

## 【0025】

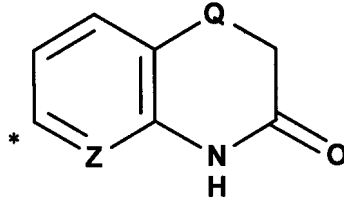
v) 式 I 又は  $I_p$  の好ましい化合物は、下記の特徴の少なくとも一つを有する化合物である：

-  $R^1$  が ( $C_1 - C_3$ ) アルコキシを表す；

- A が基、 $CH=CH-B$  を表し、B が 1 又は 2 個のフッ素原子により置換されたフェニル基（特に、2 個のフッ素原子により置換されたフェニル基、特に 2, 5 - ジフルオロフェニル）を表し、又は A は、二核複素環系 D を表し、D は基、

40

## 【化 19】



(式中、ZはNを表し、  
QはO又はSを表す。)を表す；

10

- U及びWはNを表し、VはCHを表し、 $R^2$ はH又はFを表すか、又はU及びVはCHを表し、WはNを表し、 $R^2$ はFを表すか、
- U及びVはNを表し、WはCHを表し、 $R^2$ はHを表すか、又はUはNを表し、VはCHを表し、Wは $CR^a$ を表し、 $R^2$ はHを表す；
- $R^a$ は $CH_2OH$ 又はアルコキシカルボニルを表す。

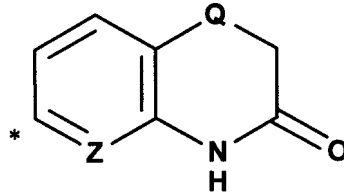
## 【0026】

v i) 式I又はI<sub>p</sub>のより好ましい化合物は、下記の特徴の少なくとも一つを有する化合物である；

- $R^1$ がメトキシ又はエトキシを表す；
- Aが基、 $CH=CH-B$ を表し、Bが2,5-ジフルオロフェニルを表すか、又はAが二核複素環系Dを表し、Dが基、

20

## 【化 20】



(式中、ZはNを表し、そして  
QはO又はSを表す。)を表す；

30

- U及びWはNを表し、VはCHを表し、 $R^2$ はH又はFを表すか、又はU及びVはCHを表し、WはNを表し、 $R^2$ はFを表すか、
- U及びVはNを表し、WはCHを表し、 $R^2$ はHを表すか、又はUはNを表し、VはCHを表し、Wは $CR^a$ を表し、 $R^2$ はHを表す；
- $R^a$ が $CH_2OH$ を表す。

## 【0027】

v i i) 式I又はI<sub>p</sub>の特に好ましい化合物は、下記の特徴の少なくとも一つを有する化合物である；

- $R^1$ がメトキシを表す；
- Aが3-オキソ-3,4,4a,8a-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル、3-オキソ-3,4,4a,8a-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル(特に、3-オキソ-3,4,4a,8a-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)を表す；

40

- U及びWはNを表し、VはCHを表し、 $R^2$ はH又はFを表すか、又はU及びVはCHを表し、WはNを表し、 $R^2$ はFを表すか、
- U及びVはNを表し、WはCHを表し、 $R^2$ はHを表す。

## 【0028】

v i i i) 本発明の一つの態様によれば、式I又はI<sub>p</sub>の化合物は、Aが $CH=CH-$

50

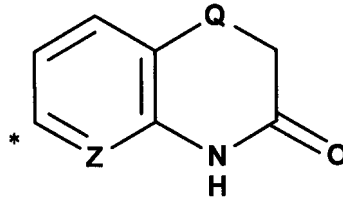
Bを表すような化合物である。

【0029】

i x) 本発明の別の態様によれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、A が二核複素環系 D を表すような化合物である。

【0030】

x) 態様 i x) の変形の一つによれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、D が基、  
【化21】



10

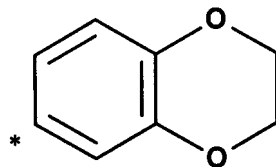
(式中、ZはCH又はN(特にN)であり、  
QはO又はSである。)

を表すような化合物である。

【0031】

x i) 態様 i x) の別の変形によれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、D が基、  
【化22】

20



を表すような化合物である。

【0032】

x i i) 本発明のさらに別の態様によれば、式 I の化合物は、 $R^0$  がHを表すような化合物である。これらの化合物を、以下、「式  $I_H$  の化合物」と呼ぶ。

30

【0033】

x i i i) 本発明のさらなる態様によれば、式 I の化合物は、 $R^0$  がOHを表すような化合物である。これらの化合物を、以下、「式  $I_{OH}$  の化合物」と呼ぶ。

【0034】

x i v) 本発明の第一の主たる変形によれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、U及びWがNを表し、VがCHを表し、 $R^2$  がH又はFを表すような化合物である。

【0035】

x v) 本発明の第二の主たる変形によれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、U及びVがCHを表し、WがNを表し、 $R^2$  がH又はF(特にF)を表すような化合物である。

40

【0036】

x v i) 本発明の第三の主たる変形によれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、U及びVがNを表し、WがCHを表し、 $R^2$  がHを表すような化合物である。

【0037】

x v i i) 本発明の第四の主たる変形によれば、式 I 又は  $I_p$  の化合物は、UがNを表し、VがCHを表し、Wが $CR^a$ を表し、 $R^2$  がHを表すような化合物である。

【0038】

x v i i i) 態様 x v i i) の式 I 又は  $I_p$  の化合物は、好ましくは、 $R^a$  が $CH_2OH$ を表すような化合物である。

【0039】

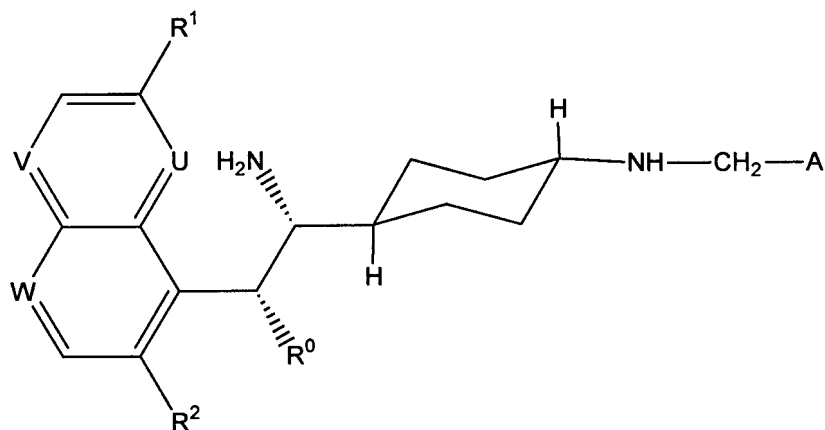
50

xix) 一般的に、U及びWがNを表し、VがCHを表し、 $R^2$ がH又はFを表すか、又はU及びVがCHを表し、WがNを表し、 $R^2$ がFを表すか、又はU及びVがNを表し、WがCHを表し、 $R^2$ がHを表す式I又は $I_p$ の化合物が好ましい。

【0040】

xx) シクロヘキシル環の1及び4位の二つの非水素置換基がtrans配置であり、アミノ及びヒドロキシ基が、構造Iaに示すようにsyn配置である式I又は式 $I_c$ の化合物が特に好ましい。

【化23】



10

20

Ia

【0041】

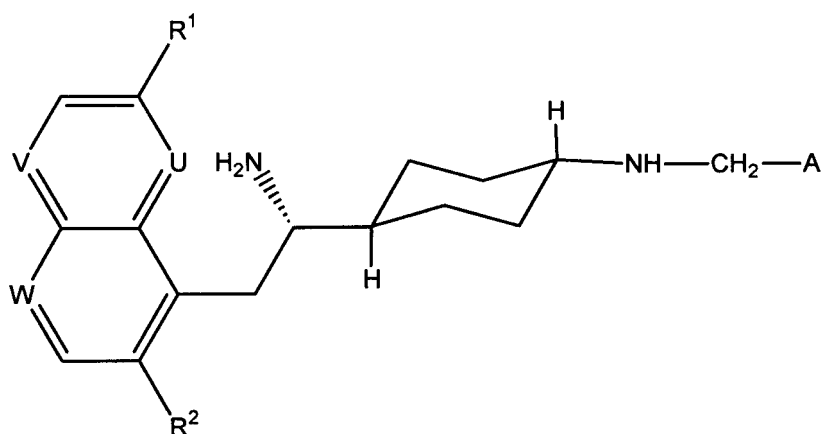
換言すれば、 $R^0$ がHであり、 $NH_2$ 基を保持する炭素原子が(S)絶対配置である式I又は式 $I_{cE}$ の化合物、又は $R^0$ がOHであり、 $NH_2$ 基を保持する炭素原子が(R)絶対配置であり、OH基を保持する炭素原子が(R)絶対配置である式I又は式 $I_{cE}$ の化合物が特に好ましい。

【0042】

xxi) また、シクロヘキシル環の1及び4位の二つの非水素置換基がtrans配置であり、アミノ基を保持する炭素の立体化学が、構造 $I_{ap}$ に示すようなものである式 $I_p$ 又は式 $I_{cEp}$ の化合物が特に好ましい。

30

【化24】



40

$I_{ap}$

【0043】

換言すれば、 $NH_2$ 基を保持する炭素原子が(S)絶対配置である、式 $I_p$ 又は式 $I_{cE}$

50

p の化合物が特に好ましい。

【0044】

x x i i ) さらに、A が 3 - オキソ - 3 , 4 , 4 a , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 , 4 a , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル又は 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - ビニルである式 I の化合物 ( とりわけ、A が 3 - オキソ - 3 , 4 , 4 a , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 , 4 a , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル又は 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - ビニルである、そして特に、A が 3 - オキソ - 3 , 4 , 4 a , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル又は 3 - オキソ - 3 , 4 , 4 a , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルである式 I の化合物 ) が特に好ましい。

10

【0045】

x x i i i ) 式 I の以下の化合物が好ましい :

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R \* , 2 R \* ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

8 - [ 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

[ 8 - ( 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - イル ] - メタノール ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( c i s - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

c i s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 -

20

30

40

50

イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

c i s - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

c i s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

t r a n s - ( 1 R \* , 2 R \* ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

t r a n s - ( 1 R \* , 2 R \* ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

及びそれらの塩 ( 特に薬学的に許容される塩 ) 。

【 0 0 4 6 】

x x i v ) 式 I の以下の化合物もまた好ましい :

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R , 2 R ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

10

20

30

40

50

- 8 - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノ  
 リン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;
- 8 - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノ  
 リン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;
- [ 8 - ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフ  
 ルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キ  
 ノリン - 5 - イル ] - メタノール ;
- [ 8 - ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフ  
 ルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キ  
 ノリン - 5 - イル ] - メタノール ;
- 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン  
 - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 -  
 b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン  
 - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 -  
 b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- 6 - ( c i s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5  
 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
 [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- 6 - ( c i s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5  
 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
 [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
 フチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;
- 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
 フチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;
- t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ  
 - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ  
 - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キ  
 ノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3  
 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キ  
 ノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3  
 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノ  
 リン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ  
 - フェニル ) - アリル ] - アミン ;
- t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノ  
 リン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ  
 - フェニル ) - アリル ] - アミン ;
- c i s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン  
 - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フ

エニル) - アリル] - アミン ;

c i s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

10

c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

20

t r a n s - ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

t r a n s - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

t r a n s - ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

30

t r a n s - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

40

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4

50



-イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
[ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

及びそれらの塩 (特に薬学的に許容される塩)。

【 0 0 4 7 】

x x v ) 式 I の以下の化合物が特に好ましい :

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
フチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド  
[ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
フチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド  
[ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R , 2 R ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 -  
メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} -  
メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 -  
メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} -  
メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリ  
ジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニ  
ル) - アリル] - アミン ;

t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリ  
ジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニ  
ル) - アリル] - アミン ;

8 - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
オロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル] - 2 - メトキシ - キノ  
リン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

8 - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
オロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル] - 2 - メトキシ - キノ  
リン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

[ 8 - ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフ  
ルオロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - 2 - メトキシ - キ  
ノリン - 5 - イル] - メタノール ;

[ 8 - ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフ  
ルオロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - 2 - メトキシ - キ  
ノリン - 5 - イル] - メタノール ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン  
- 5 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 -  
b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン  
- 5 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 -  
b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( c i s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5  
- イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
[ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( c i s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5  
- イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
[ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
フチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド  
[ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

10

20

30

40

50

- 6 - (trans - { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;
- trans - 6 - ( { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- trans - 6 - ( { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- cis - 6 - ( { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- cis - 6 - ( { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- trans - { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - (E) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル ] - アミン ;
- trans - { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - (E) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル ] - アミン ;
- cis - { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - (E) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル ] - アミン ;
- cis - { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - (E) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル ] - アミン ;
- trans - 6 - ( { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- trans - 6 - ( { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- cis - 6 - ( { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- cis - 6 - ( { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;
- trans - 6 - ( { 4 - [ (1R) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;
- trans - 6 - ( { 4 - [ (1S) - 1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;
- trans - (1R , 2R) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - (6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エタノール ;
- trans - (1S , 2S) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - (6 - メト

キシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;  
 trans - ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5  
 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;  
 trans - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5  
 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール ;  
 及びそれらの塩 ( 特に薬学的に許容される塩 ) 。

## 【 0 0 4 8 】

x x v i ) 態様 x x v ) の特定の変形によれば、式 I の以下の化合物が好ましい :

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
 フチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
 フチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリ  
 ジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニ  
 ル ) - アリル ] - アミン ;

trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリ  
 ジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニ  
 ル ) - アリル ] - アミン ;

8 - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノ  
 リン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

8 - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノ  
 リン - 5 - カルボン酸 メチルエステル ;

[ 8 - ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフ  
 ルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キ  
 ノリン - 5 - イル ] - メタノール ;

[ 8 - ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - trans - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフ  
 ルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - 2 - メトキシ - キ  
 ノリン - 5 - イル ] - メタノール ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン  
 - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 -  
 b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン  
 - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 -  
 b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( cis - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5  
 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
 [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( cis - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5  
 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ]  
 [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ  
 フチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナ

10

20

30

40

50

フチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;  
 t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ  
 - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ  
 - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4 H - ピリド  
 [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キ  
 ノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4 H - ピリド [ 3  
 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キ  
 ノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4 H - ピリド [ 3  
 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 t r a n s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノ  
 リン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ  
 - フェニル) - アリル] - アミン ;  
 t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノ  
 リン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ  
 - フェニル) - アリル] - アミン ;  
 c i s - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン  
 - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フ  
 エニル) - アリル] - アミン ;  
 c i s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン  
 - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フ  
 エニル) - アリル] - アミン ;  
 t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ  
 - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル)  
 - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ  
 - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル)  
 - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1  
 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4  
 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 c i s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1  
 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4  
 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン ;  
 及びそれらの塩 ( 特に薬学的に許容される塩 ) 。

【 0 0 4 9 】

式 I の化合物は、ヒト及び動物医療における、化学療法に有効な化合物として、及び無機  
 及び有機素材、特にすべてのタイプの有機素材、例えばポリマー、滑沢剤、塗料、繊維、  
 皮革、紙及び木材の保存のための物質としての使用に適切である。

【 0 0 5 0 】

本発明のこれらの化合物 ( すなわち、態様 i ) ~ x x v i ) の化合物 ) は、特に細菌及び  
 細菌様生物に対して活性である。従って、それらは、ヒト及び動物における、Streptococ  
 cus pneumoniae、Haemophilus influenzae、Moraxella catarrhalis、Staphylococcus au  
 reus、Enterococcus faecalis、E. faecium、E. casseliflavus、S. epidermidis、S. haemol  
 yticus、又はPeptostreptococcus spp. による感染に関連した肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、  
 気管支炎、扁桃炎、及び乳突炎 ; Streptococcus pyogenes、Groups C及びG streptococci

、*Corynebacterium diphtheriae*、又は*Actinobacillus haemolyticum*による感染に関連した咽頭炎、リウマチ熱、及び糸球体腎炎；*Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関連した気道感染症；例えば非限定的に - ラクタム、バンコマイシン、アミノグリコシド、キノロン、クロランフェニコール、テトラサイクリン及びマクロライド等の公知の抗菌剤に耐性の株を含む、*S.aureus*、*S.haemolyticus*、*E.faecalis*、*E.faecium*、*E.durans*を原因とする心内膜炎及び骨髄炎を含む血液及び組織感染；*Staphylococcus aureus*、コアグラールゼ陰性staphylococci（即ち、*S.epidermidis*、*S.haemolyticus*等）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、Streptococcal群 C - F（minute colony streptococci）、*viridans streptococci*、*Corynebacterium minutissimum*、*Clostridium spp.*、又は*Bartonella henselae*による感染に関連した非併発性皮膚及び軟組織感染症及び膿瘍、並びに産褥熱；*Staphylococcus aureus*、コアグラールゼ陰性staphylococcal種、又は*Enterococcus spp.*による感染に関連した非併発性急性尿路感染症；尿道炎及び子宮頸管炎；*Chlamydia trachomatis*、*Haemophilus ducreyi*、*Treponema pallidum*、*Ureaplasma urealyticum*、又は*Neisseria gonorrhoeae*による感染に関連した性感染症；*S.aureus*による感染に関連した毒素疾患（食中毒及び毒素ショック症候群）、又はA、B、及びC群streptococci；*Helicobacter pylori*による感染に関連した潰瘍；*Borrelia recurrentis*による感染に関連した全身性熱性症候群；*Borrelia burgdorferi*による感染に関連したライム病；*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*S.aureus*、*S.pneumoniae*、*S.pyogenes*、*H.influenzae*、又は*Listeria spp.*による感染に関連した結膜炎、角膜炎、及び涙嚢炎；*Mycobacterium avium*、又は*Mycobacterium intracellulare*による感染に関連した播種性鳥型結核菌複合体（MAC）病；*Mycobacterium tuberculosis*、*M.leprae*、*M.paratuberculosis*、*M.kansasii*、又は*M.chelonae*を原因とする感染症；*Campylobacter jejuni*による感染に関連した胃腸炎；*Cryptosporidium spp.*による感染に関連した消化管内原虫；*viridans streptococci*による感染に関連した歯性感染症；*Bordetella pertussis*による感染に関連した持続性の咳；*Clostridium perfringens*又は*Bacteroides spp.*による感染に関連したガス壊疽；並びに*Helicobacter pylori*又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関連したアテローム性動脈硬化症又は心血管系疾病を含む、これら病原体を原因とする局所及び全身感染症、並びに細菌感染症に関連した疾患の予防及び化学療法に特に適切である。

【0051】

本発明の式Iの化合物（すなわち、態様i）～xxvi）の化合物）は、さらに、例えば*E.coli*、*Klebsiella pneumoniae*及び他のEnterobacteriaceae、*Acinetobacter spp.*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Neisseriameningitidis*、*C.difficile*、*Bacillus cereus*、*Bacillus anthracis*、*Corynebacterium spp.*、*Propionibacterium acnes*並びにbacteroides spp等の細菌により仲介される感染症の治療のための医薬の製造に有用である。

【0052】

本発明の式Iの化合物（すなわち、態様i）～xxvi）の化合物）は、さらに、*Plasmodium malariae*、*Plasmodium falciparum*、*Toxoplasma gondii*、*Pneumocystis carinii*、*Trypanosoma brucei*及び*Leishmania spp*を原因とする原虫感染症の治療に有用である。

【0053】

上記した病原体のリストは、単なる例として解釈するべきであり、限定を意図するものではない。

【0054】

式Iの化合物（すなわち、態様i）～xxvi）の化合物）又はこれらの薬学的に許容される塩は、疾病、細菌感染、特に、上記のリストで言及した細菌によって引き起こされるもの、の予防又は治療に適しており、そして/又はそのための医薬の製造のために使用することができる。

【0055】

従って、本発明の一側面は、本発明の式Iの化合物（すなわち、態様i）～xxvi）の

化合物)、又はこれらの薬学的に許容される塩の、細菌感染の予防又は治療のための医薬の製造のための使用に関する。

【0056】

ヒトと同様、細菌感染症は、式Iの化合物(又はこれらの薬学的に許容される塩)を用いて、豚、反芻動物、馬、犬、猫及び家禽のような他の種においても治療し得る。

【0057】

本発明はまた、式Iの化合物の薬学的に許容される塩、組成物、製剤にも関する。

【0058】

式Iの化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ好都合に、そのような化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)にも言及しているものと理解されるべきである。

10

【0059】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機若しくは有機酸及び/又は塩基付加塩を意味する。"Salt selection for basic drugs"、Int. J. Pharm. (1986)、33、201-217を参照してもよい。

【0060】

本発明の医薬組成物は、活性薬剤として式Iの化合物(又はこれらの薬学的に許容される塩)の少なくとも一つと、任意に担体及び/又は希釈剤及び/又はアジュバントとを含み、さらなる公知の抗生物質を含んでいてもよい。

【0061】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者によく知られた様式で(例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition (2005)、Part 5、"Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]を参照されたい。)、記述された式(I)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な薬学的に許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常薬学的アジュバントと共に、ガレノスの投与形態とすることにより遂行することができる。

20

【0062】

式Iの化合物及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば経腸又は非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【0063】

本発明の別の側面は、薬剤的に活性な量の式Iの誘導体、又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、患者における感染症の予防又は治療方法に関する。

30

【0064】

さらに、式Iの化合物は、例えば外科器具から病原菌及び細菌を除去し、又は部屋若しくは領域を無菌にするための、清浄目的に使用することもできる。その目的のために、式Iの化合物を、溶液中又はスプレー製剤中に含有させることができる。

【0065】

さらに、式Iの化合物(化合物自体、それらの塩、当該化合物又はそれらの塩を含む組成物、当該化合物又はそれらの塩の使用、その他であるかを問わない)に対して示された好適性は、式I<sub>p</sub>、式I<sub>CE</sub>、式I<sub>CEP</sub>、式I<sub>a</sub>又は式I<sub>ap</sub>の化合物に準用され、その逆も同様である。

40

【0066】

式Iの化合物は、本発明に従って、下記の方法によって製造することができる。

【0067】

#### 式Iの化合物の製造

##### 略語

明細書及び実施例を通して、以下の略語が使われる：

A. baumannii	Acetivobacter baumannii
A c	アセチル
A c O H	酢酸

50

AD - mix	1, 4 - ビス (ジヒドロキニン) フタラジン、 $K_3F(CN)_6$ 、 $K_2CO_3$ 及び $K_2OSO_4 \cdot 2H_2O$	
AD - mix	1, 4 - ビス (ジヒドロキニジン) フタラジン、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 $K_2CO_3$ 及び $K_2OSO_4 \cdot 2O$	
H <sub>2</sub>		
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
All oc	アリルオキシカルボニル	
aq .	水性	
Boc	tert - ブトキシカルボニル	
br .	broad	10
n - BuLi	n - ブチルリチウム	
C. difficile	Clostridium difficile	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
1, 2 - DCE	1, 2 - ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIBAH	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIPA	N, N - ジイソプロピルアミン	
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	20
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	
1, 2 - DME	1, 2 - ジメトキシエタン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPA	ジフェニルリン酸アジド	
E. coli	Escherichia coli	
E. faecalis	Enterococcus faecalis	
E. faecium	Enterococcus faecium	
EA	酢酸エチル	
ESI	電子スプレーイオン化	30
ether	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
Fmoc	9 - フルオロメチルカルボニル	
HATU	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 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	
Hex	n - ヘキサン	
Hept	n - ヘプタン	
HMPT	ヘキサメチル亜リン酸トリアミド	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	過酸化水素	40
HV	高真空条件	
KHMDS	ヘキサメチルジシラザンカリウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	ヘキサメチルジシラザンリチウム	
MCPBA	メタ - クロロ過安息香酸	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
MS	質量分析法	
Ms	メタンスルホニル	
NBS	N - プロモスクシンイミド	50

o r g .	有機	
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa	
P d / C 又は P d ( O H ) <sub>2</sub> / C	木炭上パラジウム又は木炭上ジヒドロキシパラジウム	
P h	フェニル	
P T S A	p a r a - トルエンスルホン酸	
q u a n t .	定量的	
R f	保持係数	
r t	室温	
S. aureus	Staphylococcus aureus	
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	10
s a t .	飽和した	
S i O <sub>2</sub>	シリカゲル	
T B A F	フッ化テトラ-ブチルアンモニウム	
T E A	トリエチルアミン	
T f	トリフリル (= トリフルオロメタンスルホニル)	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T s	トシル (= トルエンスルホニル)	
p - T s C l	p a r a - トルエンスルホニルクロリド	
【 0 0 6 8 】		20
一般的反応技術		
・ アミン保護 :		
1 . 1 .	アミンは、通常、A l l o c、C b z、F m o c 又は B o c のようなカーバメートとして保護される。これらは、アミンを、アリル、フルオレニルメチル若しくはクロロギ酸ベンジル、又は N a O H、T E A、D M A P 又はイミダゾール等の塩基の存在下、二炭酸ジ- t e r t - ブチルと反応させることにより得られる。	
【 0 0 6 9 】		
1 . 2 .	これらはまた、炭酸ナトリウム又は T E A 等の塩基の存在下における、臭化又は塩化ベンジルとの反応により、N - ベンジル誘導体として保護することもできる。また、N - ベンジル誘導体は、ベンズアルデヒドの存在下、還元的アミノ化を通じて得ることができる ( 下記、セクション 7 を見よ。 ) 。	30
【 0 0 7 0 】		
1 . 3 .	これらはまた、炭酸ナトリウム若しくは T E A 等の塩基の存在下、塩化アセチルとの反応を通じて、又は酢酸ナトリウムの存在下、無水酢酸との反応を通じて、N - アセチル誘導体として保護することもできる。	
【 0 0 7 1 】		
1 . 4 .	さらに、アミンは、D C M 又は T H F 等の溶媒中における、T E A 又は N a O H 等の塩基の存在下での、- 1 0 ° C と 4 0 ° C の間での、それらの 2 - ニトロ - 又は 4 - ニトロ - フェニルスルホニルクロリドとの反応により、スルホンアミドとして保護することもできる。	40
【 0 0 7 2 】		
1 . 5 .	アミン保護基を導入するさらに他の戦略は、(protecting groups in Organic Synthesis、3 <sup>rd</sup> Ed (1999)、494-653 ; T.W. Greene、P.G.M. Wuts; ( 出版社 : John Wiley and Sons、Inc.、New York、N.Y. ) に記載されている。	
【 0 0 7 3 】		
2 アミンの脱保護 :		
2 . 1	ベンジルカーバメートは、貴触媒 ( 例えば、P d / C ) 上での水素化分解により、脱保護することができる。B o c 基は、H C l 等の酸性条件下で、E A 等の有機溶媒中、又は T F A ニート、若しくは D C M 等の溶媒で希釈した T F A 中で、除去することができる。A l l o c 基は、モルホリン、ジメドン又は水素化トリブチルスズ等のアリル	50



カチオンスカベンジャーの存在下、 $0^{\circ}\text{C}$ と $50^{\circ}\text{C}$ の間で、THF等の溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下で除くことができる。

【0074】

2.2 N-ベンジル保護アミンは、貴触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ )上での水素化分解により、脱保護される。

【0075】

2.3 N-アセチル保護基は、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{LiOH}$ 又は $\text{aq. MeOH}$ 若しくはTHF中 $\text{NaOH}$ 等の塩基性条件下、又はTHF中 $\text{aq. HCl}$ 等の酸性条件下で除去される。

【0076】

2.4 Fmoc保護基は、DMF中の希釈モルホリン又はピペリジン等の温和な塩基性条件下で除去される。

【0077】

2.5 2-又は4-ニトロ-フェニルスルホンアミドは、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等の塩基の存在下、DMF中のチオフェノールを用いて脱保護することができる(Tetrahedron Lett. (1995)、36、6373を見よ。)

【0078】

2.6 さらに、アミン保護基を除く一般的方法は、protecting groups in Organic Synthesis、3<sup>rd</sup> Ed (1999)、494-653; T.W. Greene、P.G.M. Wuts; (出版社: John Wiley and Sons、Inc.、New York、N.Y.)に記載されている。

【0079】

3. Leukart反応:

反応は、ギ酸又はトルエン又はキシレン等の不活性高沸点溶媒中で、 $60^{\circ}\text{C}$ と $120^{\circ}\text{C}$ の間で行われる。得られたN-ホルムアミド中間体は、次に、 $\text{aq. HCl}$ 等の酸性媒体中、 $20^{\circ}\text{C}$ と $50^{\circ}\text{C}$ の間で、加水分解される。

【0080】

4. ニトロ基の還元:

そのような反応に使用され得る代表的な還元剤は:

4.1  $\text{CoCl}_2$ 又は $\text{NiCl}_2$ 等の存在下における $\text{LAH}$ 又は $\text{NaBH}_4$ 等のアルカリ金属水素化物、又は酸性媒体( $\text{HCl}$ 又は $\text{AcOH}$ )中における鉄又は亜鉛等の金属;又は

4.2 ラニーニッケル上の水素、又は木炭上パラジウム又は酸化白金等の貴金属触媒上の水素若しくはギ酸アンモニウム;

である。  
アルミニウムアマルガム、硫酸第一鉄等のさらなる試薬を用いてもよい。

【0081】

5. Mitsunobu反応:

アルコールを、O. Mitsunobu、in Synthesis (1981)、1に概説されているように、酸性媒体中 $\text{NaN}_3$ から生成するフタルイミド又はアジ化水素等の異なる求核試薬と、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチル又はジイソプロピル(DEAD又はDIA D)の存在下、THF、DMF、DCM又はDME等の溶媒中で、 $-20^{\circ}\text{C}$ と $60^{\circ}\text{C}$ の間にて、反応させる。塩基性アミンの特定の場合には、反応は、対応する2-又は4-ニトロ-フェニルスルホンアミドと行われる;続いて、上記段落2.4に記載したように、遊離アミンを解放する。反応はまた、ポリマー支持トリフェニルホスフィンを用いて行ってもよい。

【0082】

6. メシレート、トシレート又はトリフレートの形成:

アルコールを、ピリジン、THF又はDCM等の乾燥非プロトン性溶媒中、TEA等の塩基の存在下、 $-30^{\circ}\text{C}$ と $50^{\circ}\text{C}$ の間にて、 $\text{MsCl}$ 、 $\text{TfCl}$ 又は $\text{TscCl}$ と反応させる。トリフレート又はメシレートの場合には、 $\text{Tf}_2\text{O}$ 又は $\text{Ms}_2\text{O}$ を用いることもできる

10

20

30

40

50

。

## 【0083】

## 7. 還元的アミノ化：

アミンとアルデヒド又はケトンとの反応は、生成した水を、物理的又は化学的手段（例えば、溶媒 - 水 共沸混合物の蒸留、又はモレキュラー・シーヴ、 $MgSO_4$  又は  $Na_2SO_4$  等の乾燥剤の存在）にて除去できる溶媒系内で行われる。そのような溶媒の代表は、トルエン、Hex、THF、DCM若しくはDCE、又はMeOH - DCE等の溶媒の混合物である。反応は、微量の酸（通常、AcOH）により触媒することができる。中間体イミンは、適切な還元剤（例えば、 $NaBH_4$ 、 $NaBH(CN)_3$ 、又は $NaBH(OAc)_3$ ）で、又はPd/C等の貴触媒上での水素化を通じて還元される。反応は、-10 と 110 の間、好ましくは0 と60 の間にて行われる。反応はまた、ワンポットで行うこともできる。反応はまた、MeOH又は水等のプロトン性溶媒中で、ピコリン - ボラン錯体の存在下で行うこともできる (Tetrahedron (2004)、60、7899-7906)。

10

## 【0084】

## 8. エステルのカルボン酸への変換：

エステル側鎖が直鎖アルキルである場合には、加水分解は、通常、LiOH、KOH又はNaOH等のアルカリ性水酸化物での処理により、水 - ジオキサン又は水 - THF混合物中で、0 と80 の間にて行われる。エステル側鎖がtert - ブチルである場合には、加水分解はまた、ニートTFA若しくは希釈TFA、又はエーテル又はTHF等の有機溶媒中のHCl中で行うこともできる。エステル側鎖がアリル基である場合には、反応は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下で、モルホリン、ジメドン又は水素化トリブチルスズ等のアリルカチオンスカベンジャーの存在下、0 と50 の間で、THF等の溶媒中で行われる。エステル側鎖がベンジルである場合には、反応は、水素下、Pd/C等の貴金属触媒の存在下、MeOH、THF又はEA等の溶媒中で行われる。他の酸保護基を導入するさらなる戦略、及びそれら除去する一般的な方法は、protecting groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed; 1999、369 - 441 ; T.W.Greene、P.G.M. Wuts; (出版社：John Wiley and Sons、Inc.、New York、N.Y.)に記載されている。

20

。

## 【0085】

## 9. Curtius反応：

カルボン酸とジフェニルリン酸アジドの反応は、トルエン等の不活性溶媒中、50 と110 の間で行われる。得られたイソシアネートは、ベンジル、アリル又はtert - ブチルアルコール等のアルコールにより、in situでトラップされ、対応するCbz、Alloc又はBocカーバメートを与える。また、イソシアネートは水で加水分解され、対応する第一アミンを与える。この反応に関するさらなる詳細は、T. Shioiri; Compendium of Organic Synthesis (1991)、6、795 - 828で得ることができる。

30

## 【0086】

## 10. ニトロアルドール反応及び離脱：

アルデヒドとニトロ誘導体との反応は、DCM又はTHF等の溶媒中、0 と60 の間にて、酢酸アンモニウム、TBAF又はナトリウムメチラート等の塩基性触媒の存在下で行われる (Tetrahedron. Lett. (1996)、37、987)。第二工程において、中間体、ニトロアルドール化合物は、水の脱離により、又はアルコールの、チオニルクロリドとの反応による、その対応するクロリド変換、若しくはその対応するメシレートへの変換、続く、ナトリウムメチラート等の塩基による処理の後、その対応するニトロアルカン誘導体に変換される。さらなる詳細は、Tetrahedron (2001)、915-945に記載されている。

40

## 【0087】

## 11. Heck反応：

不飽和ハライド又はトリプレートを、アルカン及びトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム又は酢酸ナトリウム等の強塩基、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウムクロリド又は酢酸パラジウム(II)等のオルガノパラジ

50

ウム触媒と、DMF等の溶媒中で反応させる。リガンドは、トリフェニルホスフィン又はBINAPである。さらなる詳細は、R. F. Heck、Org. React. (1982)、27、345-390又はA. de Meijere、F. E. Meyer、Jr.、Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994)、33(23-24)、2379-2411で得ることができる。

【0088】

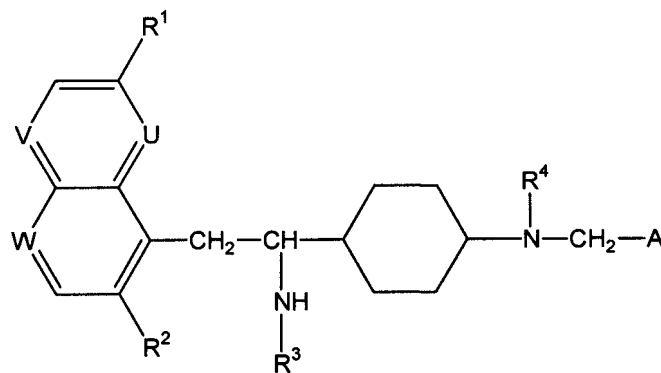
式I<sub>H</sub>の化合物の製造：

一般的製造方法：

式I<sub>H</sub>の化合物は、本発明に従って、

a) 「一般的反応技術」の2.に記載された方法により、式I I<sub>H</sub>の化合物を脱保護することにより、

【化25】



II<sub>H</sub>

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、U、V、W及びAは、式Iにおける場合と同様であり、

1. R<sup>3</sup>は、COOR<sup>b</sup>、COR<sup>c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>又はベンジル等のアミノ保護基を表し、R<sup>b</sup>はtert-ブチル、アリル又はベンジルであり、R<sup>c</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>d</sup>は、2-ニトロ-フェニル又は4-ニトロ-フェニルを表し、R<sup>4</sup>は水素を表す(そのような式I Iの化合物を、以下、「式I I aの化合物」と呼ぶ。)；又は

2. R<sup>3</sup>は、水素を表し、R<sup>4</sup>はCOOR<sup>e</sup>、COR<sup>f</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>又はベンジル等のアミノ保護基を表し、R<sup>e</sup>はtert-ブチル、アリル又はベンジルであり、R<sup>f</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>g</sup>は2-ニトロ-フェニル又は4-ニトロ-フェニルを表す(そのような式I Iの化合物を、以下、「式I I bの化合物」と呼ぶ。)；又は

3. R<sup>3</sup>は、COOR<sup>b</sup>、COR<sup>c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>又はベンジル等のアミノ保護基を表し、R<sup>b</sup>はtert-ブチル、アリル又はベンジルであり、R<sup>c</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>d</sup>は、2-ニトロ-フェニル又は4-ニトロ-フェニルを表し、R<sup>4</sup>は、COOR<sup>e</sup>、COR<sup>f</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>又はベンジル等のアミノ保護基を表し、R<sup>e</sup>はtert-ブチル、アリル又はベンジルであり、R<sup>f</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>g</sup>は2-ニトロ-フェニル又は4-ニトロ-フェニルを表す(そのような式I Iの化合物を、以下、「式I I cの化合物」と呼ぶ。)；又は

【0089】

b) 式I I I<sub>H</sub>の化合物

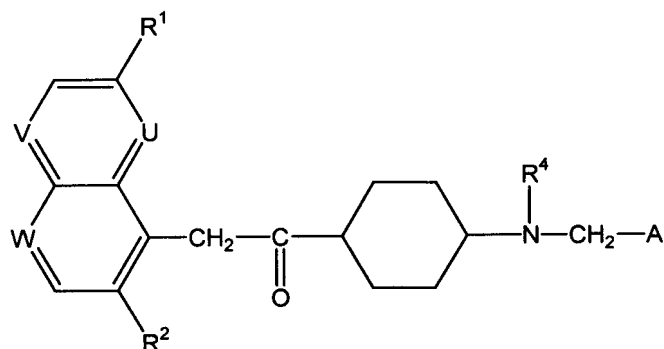
10

20

30

40

【化 2 6】



10

**III<sub>H</sub>**

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 及び $A$ は、式Iにおける場合と同様であり、 $R^4$ は水素又は、a)2に定義したアミノ保護基である。)をギ酸アンモニウム(この反応は、好ましくは、「一般的反応技術」の3.に記載した条件を用いて行われる。)又は酢酸アンモニウム、ヒドロキシアミン、アルキル若しくはベンジルヒドロキシアミンと、 $LiAlH_4$ 又は水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド試薬の存在下で反応させ、

場合によっては、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、保護基を除去することにより;

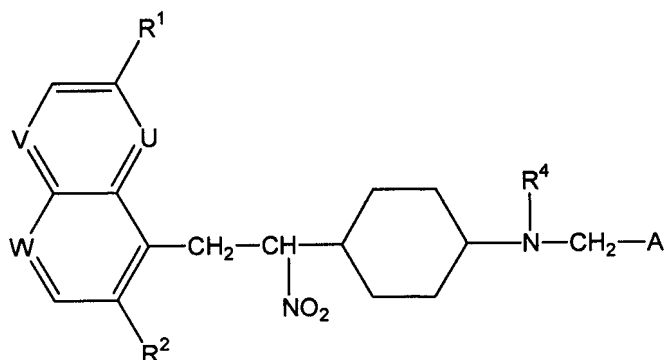
20

又は、

【0090】

c) 式IV<sub>H</sub>の化合物

【化 2 7】



30

**IV<sub>H</sub>**

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 及び $A$ は、式Iにおける場合と同様であり、 $R^4$ は水素又は、a)2に定義したアミノ保護基である。)を、「一般的反応技術」の4.に記載した方法の一つに従って還元し;

40

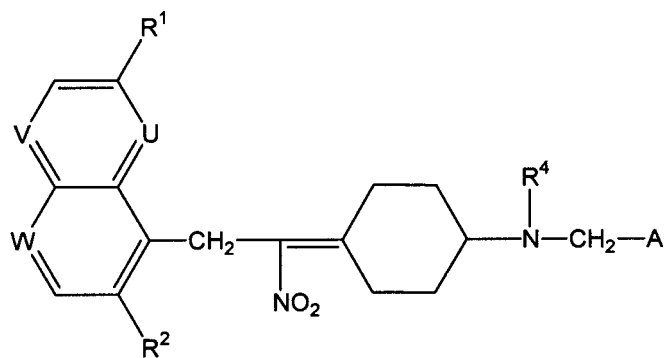
場合によっては、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、保護基を除去することにより;

又は、

【0091】

d) 式V<sub>H</sub>の化合物

【化 2 8】



10

 $V_H$ 

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 及び $A$ は、式Iにおける場合と同様であり、 $R^4$ は水素、又はa)2に定義したアミノ保護基である。)を、「一般的反応技術」の段落4.1に記載した方法の一つに従って還元し；

場合によっては、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、保護基を除去することにより；

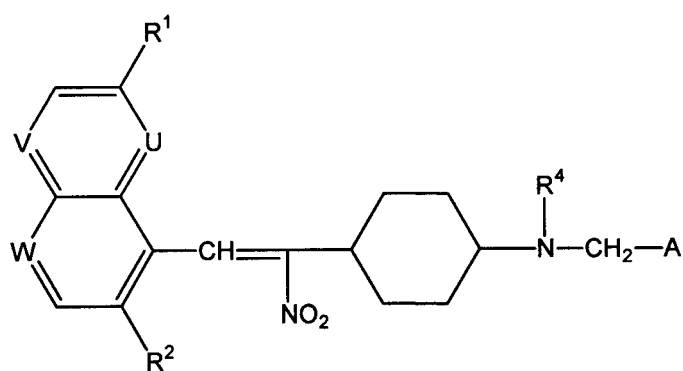
又は

20

【0092】

e) 式 $V I_H$ の化合物

【化 2 9】



30

 $V I_H$ 

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 及び $A$ は、式Iにおける場合と同様であり、 $R^4$ は水素、又はa)2に定義したアミノ保護基である。)を、「一般的反応技術」の段落4.1に記載した方法の一つに従って還元し；

場合によっては、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、保護基を除去することにより；

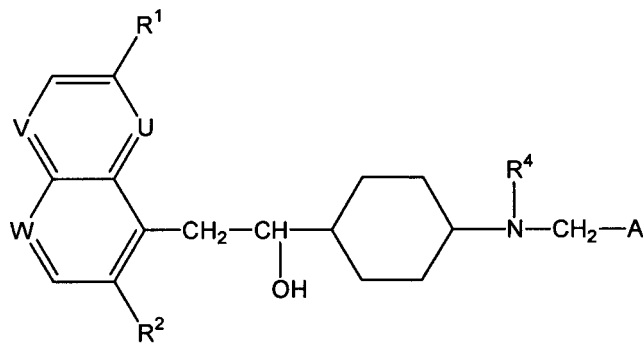
又は

40

【0093】

f) 式 $V I I_H$ の化合物を

【化 3 0】

VII<sub>H</sub>

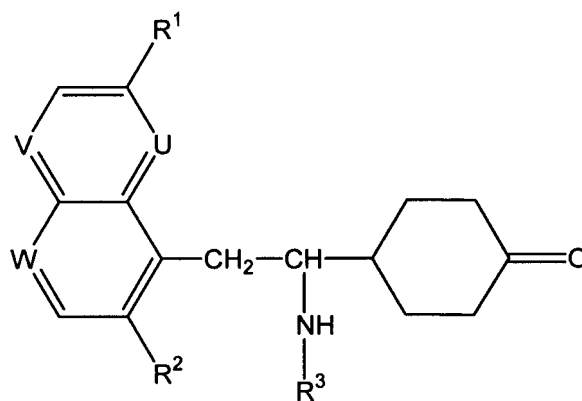
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 及び $A$ は、式Iにおける場合と同様であり、 $R^4$ は水素、又はa)2に定義したアミノ保護基を表す。)を、アジ化ナトリウム又はフタルイミドと反応させ、続いて、それぞれ、水の存在下における $PPh_3$ との反応により、アジドをアミンに変換し、又はヒドラジン、メチルヒドラジン又3-N,N-ジメチルアミノプロピルアミン等のアルキルアミンとの反応により、フタルイミドを対応するアミンに変換し、反応は、「一般的反応技術」の5.に記載したように、Mitsunobu条件下で、又は「一般的反応技術」の6.に記載したように、式VIIの化合物のアルコール官能基の、メシレート、トリフレート又はトシレートへの変換後に行われ、

場合によっては、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、保護基を除去することにより(この場合、保護基 $R^4$ も反応の間に除去されるかもしれない-例えば、 $R^4$ がCbzである場合に、水素化分解工程を用いれば、それは除去されるだろう) ;又は

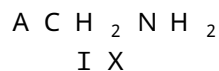
【0094】

g) 式VII<sub>H</sub>の化合物を

【化 3 1】

VIII<sub>H</sub>

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $U$ 、 $V$ 及び $W$ は式Iにおける場合と同様であり、 $R^3$ はa)1に定義したアミノ保護基である。)式IXの化合物と、



(式中、 $A$ は式Iにおける場合と同様である。)「一般的反応技術」の7.に記載したように、還元的アミノ化条件で反応させ、

なお存在する場合には、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、アミノ保

10

20

30

40

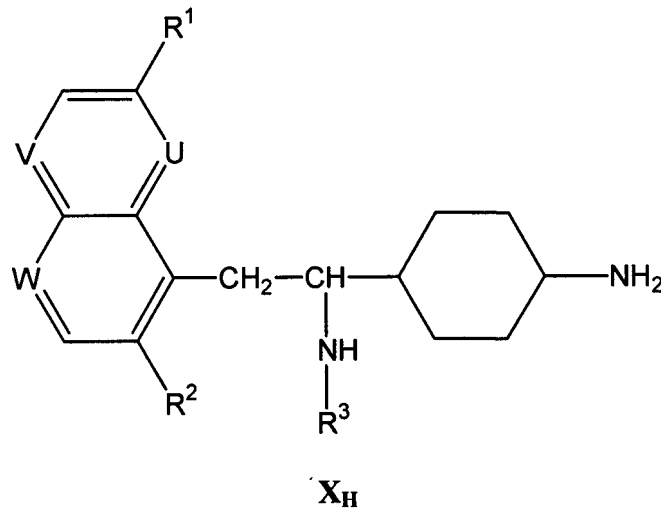
50

護基  $R^3$  を除去することにより；又は

【0095】

h) 式  $X_H$  の化合物を

【化32】



10

20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、U、V及びWは、式Iにおける場合と同様であり、 $R^3$ はa)1に定義したアミノ保護基である。)式XIの化合物

ACHO

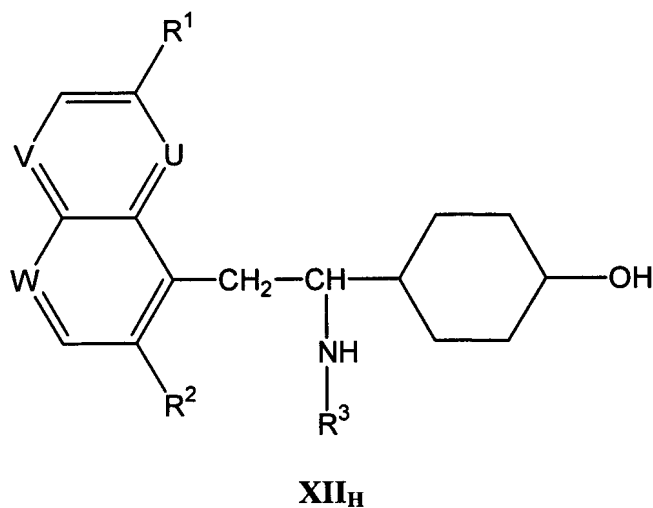
XI

(式中、Aは、式Iにおける場合と同様である。)と、「一般的反応技術」の7.に記載したように、還元的アミノ化条件で反応させ、なお存在する場合には、「一般的反応技術」の2.に記載された方法を用いて、アミノ保護基  $R^3$  を除去することにより；又は

【0096】

i) 式  $XII_H$  の化合物

【化33】



40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、U、V及びWは、式Iにおける場合と同様であり、 $R^3$ はa)1に定義したアミノ保護基である。)を、「一般的反応技術」の6.に記載したように、式XIの化合物のアルコール官能基を活性化し、又は2-ニトロ-又は4-ニトロ-フェニルスルホンアミドとしての式IXのアミンを活性化し、そして「一般的反応技術」の5.に

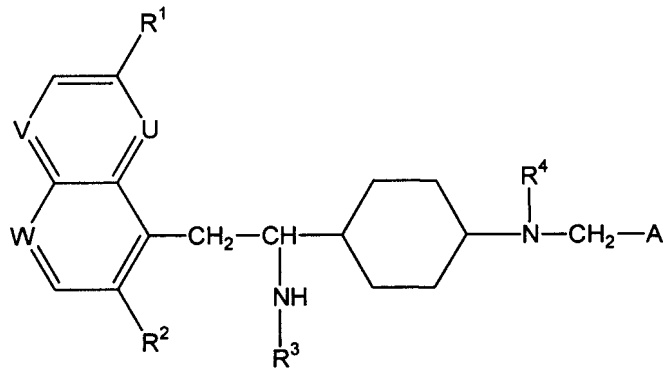
50

記載された条件下での塩基性アミンに対する反応の後、式 I X の化合物と反応させ、なお存在する場合には、「一般的反応技術」の 2 . に記載された方法を用いて、アミノ保護基  $R^3$  を除去することにより；又は

【 0 0 9 7 】

j ) 式 I I <sub>H e s t</sub> の化合物

【 化 3 4 】



**II<sub>Hest</sub>**

( 式中、U は N を表し、V は CH を表し、W は  $CR^a$  を表し、 $R^a$  はアルコキシカルボニルを表し、 $R^2$  は H を表し、 $R^1$  及び A は、式 I における場合と同様であり、 $R^3$  及び  $R^4$  は a ) 1 .、a ) 2 . 又は a ) 3 における場合と同様である。 ) を、D I B A H 又は L i A l H <sub>4</sub> 等のヒドリド試薬による還元により、その対応するヒドロキシメチル誘導体に変換し、続いて保護基を除去することにより、製造することができる。

【 0 0 9 8 】

上記方法の変形 d ) 及び e ) に関しては、別報として、式 V 及び V I の化合物を、T e t r a h e d r o n L e t t . ( 2 0 0 3 )、7 3 4 5 に記載されているように、a q . T H F 中の N a B H <sub>4</sub> を用いて二重結合を還元することにより、それらの対応する式 I V の飽和ニトロ誘導体に還元することができることに留意すべきである。このニトロ誘導体を、「一般的反応技術」の段落 4 . 1 に記載されている方法の一つに従って還元することにより、式 I の化合物にさらに変換することができる。

【 0 0 9 9 】

続いて、上記の一般的製造方法に従って得られた式 I <sub>H</sub> の化合物は、必要に応じて、それらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩に変換される。

【 0 1 0 0 】

遊離アミン基を有する炭素における制御された立体化学を持つ式 I <sub>H</sub> の化合物は、カンファ-スルホン酸等のキラル酸による結晶化により二つのエナンチオマーを分離することにより、キラルカラム上でラセミ混合物を分離することにより、又はアミンから得られたカーバメートジアステレオマー及びクロロギ酸 ( - ) -メンチル等のキラルクロロギ酸エステルの、結晶化又は非キラルカラムによる分離により得ることができる。化合物はまた、上記方法の変形 f ) に記載したように、ヒドロキシ基を有する炭素における立体化学が制御されている、後記の式 I I - 1 7 の化合物から、又は式 I I I <sub>H</sub> の化合物又はその対応するオキシム若しくはイミンの、例えば Chem. Rev. ( 1993 )、93、763 に概説されているキラルボロン試薬を用いたエナンチオ選択的還元によっても得ることができる。

【 0 1 0 1 】

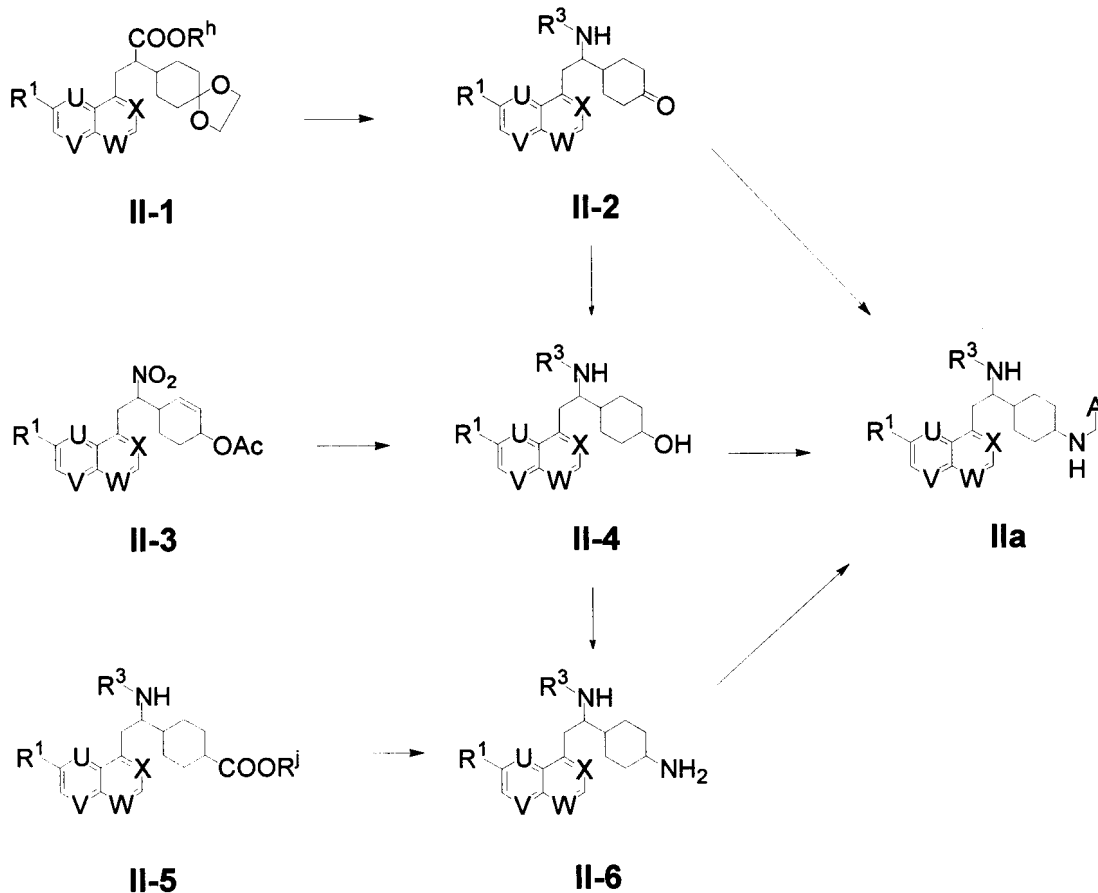
種々の合成中間体の製造：

式 I I <sub>H</sub> の化合物の製造

式 I I a の中間体は、下記のスキーム 1 に要約したように得ることができる。



## 【化 3 5】



10

20

## 【 0 1 0 2】

スキーム 1 において、U、V、W 及び A は式 I における場合と同じ意味を有し、 $R^3$  は式 II a における場合と同様であり、X は  $CR^2$  を表し、 $R^2$  は式 I における場合と同様であり、 $R^h$  はアルキル又はベンジルであり、 $R^j$  はアルキル又はベンジルである。

30

## 【 0 1 0 3】

式 II a の化合物は、式 II - 2 のケトンの式 IX のアミンによる還元的アミノ化、式 II - 4 のアルコールの式 IX のアミンによる置換、又はそれぞれ式  $ACH_2Hal$  のハロゲン化合物（式中、Hal は臭素又はヨウ素等のハロゲンである。）又は式 XI のアルデヒドによる、式 II - 6 のアミンのアルキル化又は還元的アミノ化を通じて得ることができる（スキーム 1）。式 II - 4 のアルコールの置換は、アルコールのそのメシレートへの変換（「一般的反応技術」の 6 . を見よ。）及び、当該メシレートの NaI との反応後の、その対応するヨウ化物への任意の変換後に行うことができる；また、式 II - 4 のアルコールは、（「一般的反応技術」の 5 . において、塩基性アミンに対して説明したように）式 IX のアミン由来の 2 - 又は 4 - ニトロ - フェニルスルホンアミドと反応させることができる。式 II - 6 のアミンのアルキル化は、 $Na_2CO_3$  又は TEA 等の塩基の存在下、THF 又は DCM 等の溶媒中で行うことができる。式 II - 6 のアミン誘導体はまた、式 I - 4 のアルコールから、Mitsunobu 条件下でのアジ化水素を用いた反応（「一般的反応技術」の 5 . を見よ。）、続く  $PPh_3$  / 水による還元により得ることができる。さらに、これらは、式 II - 2 のケトンから、酢酸アンモニウム又はベンジルアミンによる還元的アミノ化（「一般的反応技術」の 7 . を見よ。）、及び後者の場合においては続く水素化工程により得ることができる。

40

## 【 0 1 0 4】

50

式 II - 2 のケトンは、式 II - 1 のケタールから、下記のように得ることができる。式 II - 1 のケタールのエステル官能基の脱保護（「一般的反応技術」の 8 . を見よ。）の後、得られた酸を、C u r t i u s 反応又はその変形（「一般的反応技術」の 9 . を見よ。）を用いて、対応する保護アミンに変換し、最後に、k e t a l 基を、T H F 又は M e O H 又はアセトン等の a q . o r g . 溶媒中の P T S A のような温和な酸性処理により除去する。反応は、I R 1 2 0 等のポリマー支持試薬を用いて行うこともできる。

【 0 1 0 5 】

式 II - 4 のアルコールは、式 II - 3 の対応するニトロ誘導体から、以下に詳述するように得ることができる。式 II - 3 のニトロ誘導体は、カーバメート、N - ベンジル又は N - アセチル誘導体として保護されている（「一般的反応技術」の 1 . を見よ。）、対応する飽和アミンに還元される（「一般的反応技術」の 4 . を見よ。）。O A c 保護基がなお存在する場合には、続いて M e O H 中 a q . N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 又は T H F による処理により除かれる。また、式 II - 4 のアルコールは、式 II - 2 の対応するケトン誘導体から、N a B H <sub>4</sub> 等のヒドリド試薬による還元により得ることができる。

10

【 0 1 0 6 】

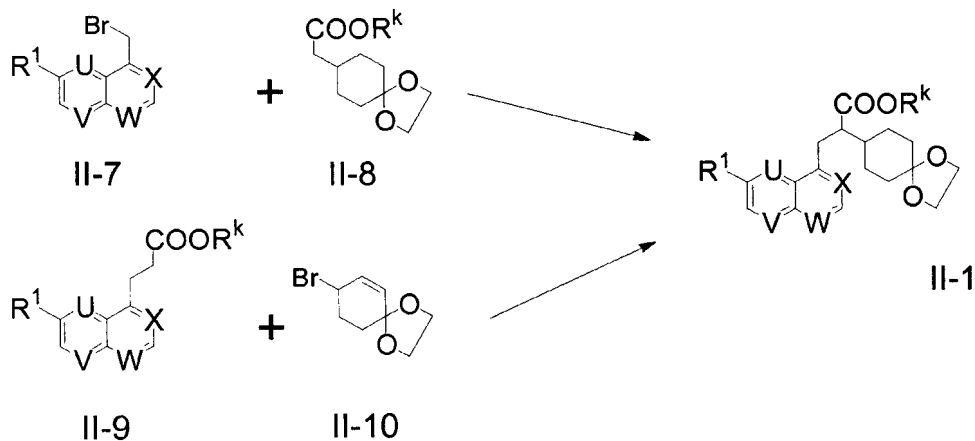
式 II - 6 のアミン誘導体は、式 II - 5 のエステル誘導体から、対応する酸への連続加水分解、続く C u r t i u s 反応、続く中間体イソシアネートの水による加水分解の後に得られる（「一般的反応技術」の 9 . を見よ。）。

【 0 1 0 7 】

式 II - 1 のケタールは、以下のスキーム 2 に要約するように得ることができる。

20

【 化 3 6 】



30

【 0 1 0 8 】

スキーム 2 において、U、V 及び W は式 I における場合と同じ意味を有し、X は C R <sup>2</sup> を表し、R <sup>2</sup> は式 I における場合と同様であり、R <sup>k</sup> はアルキル又はベンジルを表す。

【 0 1 0 9 】

式 II - 1 のケタールは、式 II - 8 のアセテート誘導体のアニオンの、式 II - 7 のプロモメチル誘導体との反応により得られる（スキーム 2）。式 II - 8 のアセテート誘導体は、L D A 又は L i H M D S 等の有機塩基により、乾燥非極性溶媒中、- 7 0 と - 3 0 の間で生成する。これらの誘導体は、W O 2 0 0 6 / 0 4 6 5 5 2 ( U = N ) 又は W O 2 0 0 6 / 0 9 3 2 5 3 ( W = N ) に記載されているように、N B S 又は臭素での処理による、対応するメチル誘導体の臭素化、又は W O 2 0 0 6 / 0 3 2 4 6 6 又は W O 2 0 0 6 / 0 2 1 4 4 8 に従って得られた対応するアルデヒドの、N a B H <sub>4</sub> 等のボロヒドリド試薬での、それらのベンジルアルコールへの還元、続く、P B r <sub>3</sub> での反応による、それらの対応するプロモ誘導体への変換により製造される。また、式 II - 1 のケタールは、T H F 等の乾燥非プロトン性溶媒中における、- 7 8 と - 3 0 の間における、エス

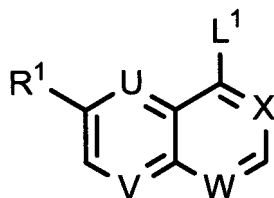
40

50

テル誘導体 II - 9 の LDA 又は LiHMDS 等の有機塩基との反応により生じたアニオンの、式 II - 4 のプロモ誘導体 (US 5, 536, 725 に従って製造。) に対する反応により得ることができる。式 II - 9 のエステル誘導体は、トリエチルホスホノアセテートアニオンの必要なアルデヒドとの反応 (例えば、J. Am. Chem. Soc. (1961)、83、1733 に従って)、続く Pd/C 等の貴触媒上での触媒的水素化から成る 2 段階工程において得ることができる。また、式 II - 9 のエステル誘導体は、式 II - 11 の誘導体

【0110】

【化37】



II-11

10

【0111】

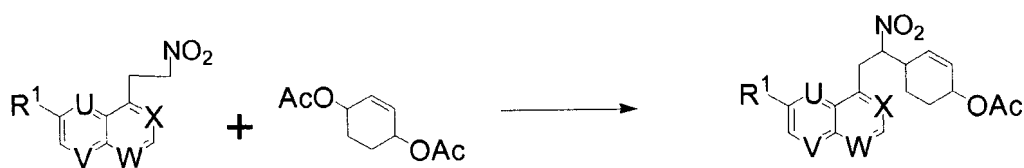
(式中、U、V及びWは式 I における場合と同じ意味を有し、XはCR<sup>2</sup>を表し、R<sup>2</sup>は式 I において定義した通りであり、L<sup>1</sup>はOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又はハロゲン(好ましくは、ヨウ素又は臭素)である。)及び適宜なアクリル酸誘導体に関する Heck 反応(「一般的反応技術」の11.を見よ。)、続く貴触媒(例えば、Pd/C)上での触媒的水素化を用いて得ることができる。

20

【0112】

式 II - 3 の中間体は下記スキーム 3 に要約されるように製造することができる。

【化38】



II-12

II-13

II-3

30

スキーム 3

【0113】

スキーム 3 において、R<sup>1</sup>、U、V及びWは式 I における場合と同じ意味を有し、XはCR<sup>2</sup>を表し、R<sup>2</sup>は式 I において定義した通りである。

40

【0114】

式 II - 3 のニトロ誘導体は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム錯体等の Pd(0) 触媒及び Angew. Chem. Int. Ed. (2000)、3122 に記載されたジフェニルホスフィノ安息香酸ベースのキラルリガンドを用いた、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化を介して、1,4-ジアセトキシ-2-シクロヘキセン(式 II - 13 の化合物; WO 2003/051887 に従って製造。)と式 II - 12 のニトロ誘導体との反応により得ることができる(スキーム 3)。

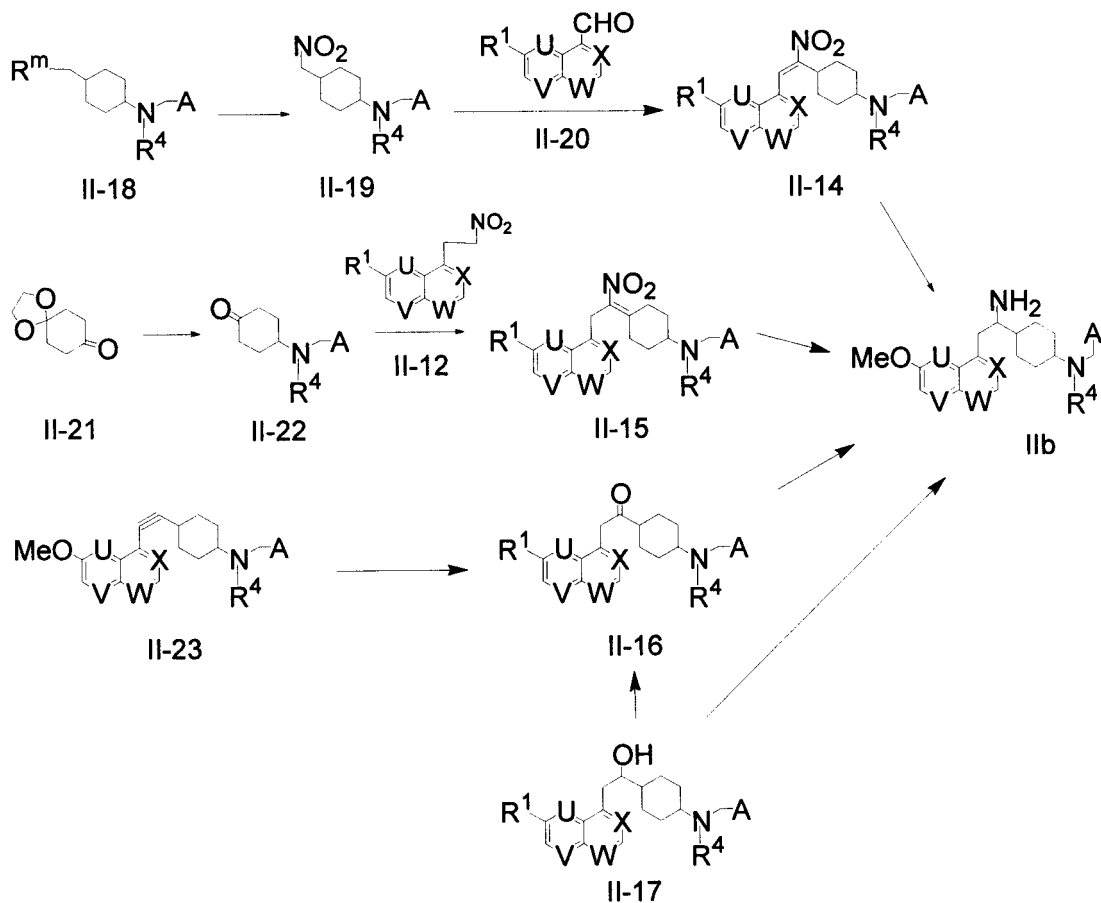
式 II - 12 のニトロ誘導体は、タンデムニトロアルドール及び対応するアルデヒドとニトロメタンの脱離反応(「一般的反応技術」の10.を見よ。)、続く、前記の方法を用いた還元(例えば、Pd/C 上水素化)を用いて得ることができる。

【0115】

50

式 I I b の中間体は下記スキーム 4 に要約されるように製造することができる。

【化 3 9】



10

20

スキーム 4

30

【0116】

スキーム 4 において、 $R^1$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$  及び  $A$  は式 I における場合と同じ意味を有し、 $X$  は  $CR^2$  を表し、 $R^2$  は式 I において定義した通りであり、 $R^4$  は水素又は式 I I b の化合物におけるようなアミノ保護基を表し、 $R^m$  は  $OH$ 、 $OSO_2R^n$  又は  $I$  を表し、 $R^n$  は  $Me$ 、 $tolyl$  又は  $CF_3$  を表す。

【0117】

式 I I b の化合物は、「一般的製造方法」の変形 f) 又は g) におけるような、式 I I - 14 又は I I - 15 のニトロ誘導体の還元、又は式 I I - 16 のケトンの還元的アミノ化（「一般的反応技術」の 7 . を見よ。）又は式 I I - 17 のアルコールの Mitsunobu 条件下でのアジドによる置換（「一般的反応技術」の 5 . を見よ。）、続く Pd/C 等の貴触媒上での水素化により得ることができる（スキーム 4）。

40

【0118】

式 I I - 14 の化合物は、式 I I - 20 のアルデヒドの、式 I I - 19 のニトロ誘導体とのニトロアルドール反応（「一般的反応技術」の 10 . を見よ。）により得ることができる。続いて、後者の誘導体は、対応する式 I I - 18 のアルコール（ $R^m = OH$ ）から、その対応する式 I I - 18 のメシレート、トシレート又はトリフレート（ $R^m = OSO_2R^n$ ； $R^n = Me$ 、 $tosyl$  又は  $CF_3$ ）への変換、アセトン等の極性溶媒中における、20 と 80 の間での、 $NaI$  との反応（ $R^m = I$  である、式 I I - 18 の化合物）及び THF、DMSO 又は DMF 等の極性溶媒中における、20 と 80 の間での、TEA 又は尿素等の塩基の存在下における、亜硝酸との反応の後により得ることができる。

【0119】

50

式 I I - 15 の化合物は、式 I I - 12 のニトロ誘導体による、式 I I - 22 のケトンのタンデムニトロアルドール脱離反応により得ることができる（「一般的反応技術」の 10 . を見よ。）。式 I I - 22 の化合物は、前記した 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オン（式 I I - 21 の化合物）の式 I X のアミンとの還元的アミノ化反応（「一般的反応技術」の 7 . を見よ。）、続く、酸性媒体中でのケタールの脱保護（例えば、希釈 A c O H 又は塩酸）そして最後に、アミン官能基の B o c 又は C b z 基（好ましくは、B o c ; 「一般的反応技術」の段落 1 . 1 を見よ。）による保護により得ることができる。

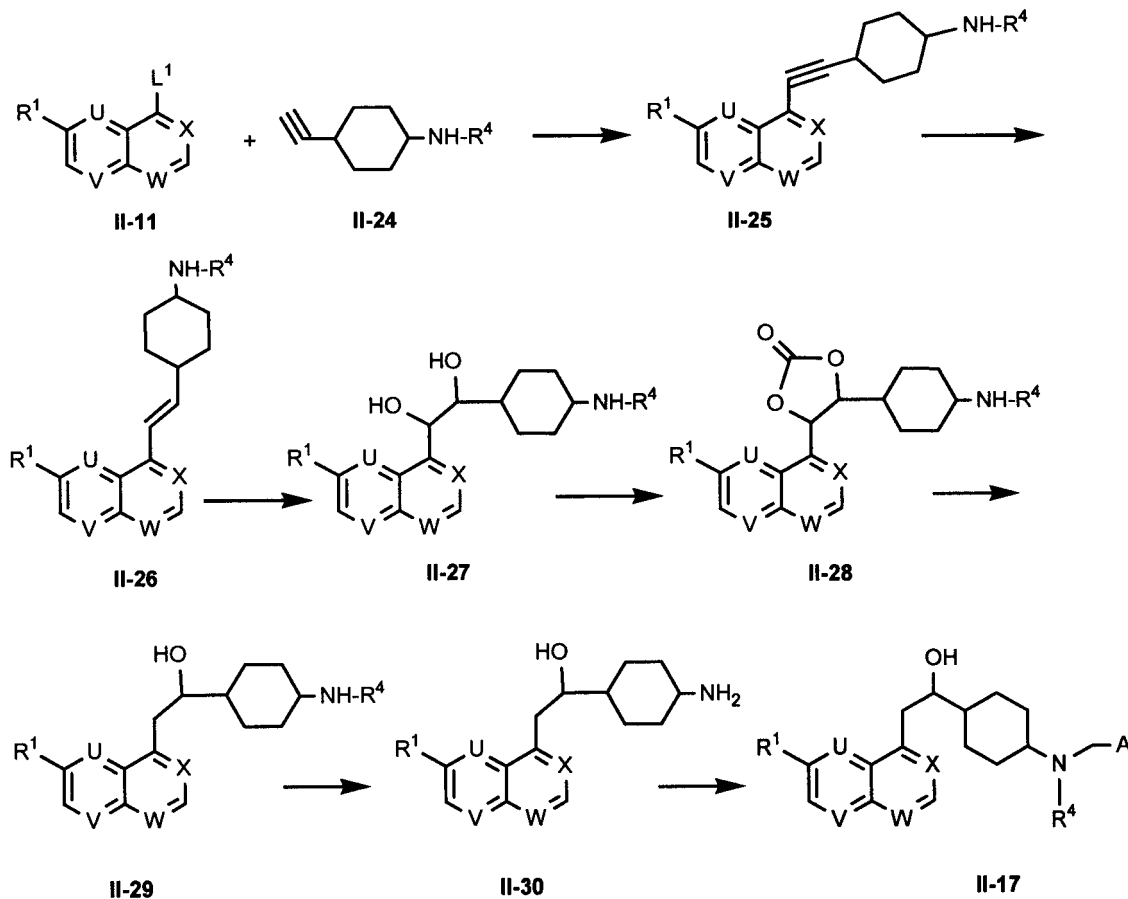
【 0 1 2 0 】

式 I I - 16 の化合物は、S w e r n、D e s s - M a r t i n ペルヨージナン反応又は過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (Synthesis (1994)、7、639-66) を用いた L e y 酸化等の通常の酸化手順を用いた、対応するアルコール I I - 17 の酸化により、又は W O 2 0 0 6 / 0 3 2 4 6 6 に記載された式 I I - 23 のアルキン誘導体の水和により、得ることができる。

【 0 1 2 1 】

式 I I - 17 のアルコールの可能な製造経路を、下記のスキーム 5 に要約する。

【 化 4 0 】



【 0 1 2 2 】

スキーム 5 において、L<sup>1</sup> は O S O<sub>2</sub> C F<sub>3</sub> 又はハロゲン原子（好ましくは、B r 又は C l）であり、R<sup>4</sup> は式 I I b の化合物における場合と同じアミノ保護基であり（特に C b z 又は B o c）、X は C R<sup>2</sup> であり、R<sup>2</sup> は式 I において定義した通りであり、R<sup>1</sup>、U、V、W 及び A は、式 I における場合と同じ意味を有する。

## 【0123】

式II-17の化合物は、化合物II-30から、式IXのアミンによる還元的アミノ化により、得ることができる(「一般的反応技術」の7.を見よ。)(スキーム5)。式II-25の中間体は、前記式II-11の化合物及び式II-24の末端アルキン誘導体から得ることができる。式II-24のアルキン及び式II-11の4-トリフルオロメタンスルホン酸塩( $L^1 = OSO_2CF_3$ )は、DMF等の溶媒中、20 ~ 100において、触媒量のパラジウム塩、TEA等の有機塩基及び触媒量の銅誘導体(通常、ヨウ化銅)を用いて、Sonogashira条件下でカップリングさせることができる(Sonogashira, K. in Metal-Catalyzed reactions, Diedrich, F., Stang, P.J., Eds; Wiley-VCH: New York 1998を見よ。)。得られた式II-25のアルキンを、Siegel, S. et al. in Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), vol. 8, p. 417-470により概説された方法を用いて水素化し、式II-26のアルカンを形成させることができる。式II-26の(E)-アルカンは、Chem. Rev. (1994), 94, 2483に記載されたように、水/2-メチル-2-プロパノール混合物中で、メタンスルホンアミドの存在下、AD混合物で処理することにより、対応する式II-27のキラルcis-ジオール誘導体に変換することができる。誘導の感度は、混合物中に含まれるキラルリガンド、AD-mix中のジヒドロキニン-ベースリガンドであるか、又はAD-mix中のジヒドロキニジン-ベースリガンドであるかによる。式II-27のキラルcis-ジオールは、TEA又はピリジン等の有機塩基の存在下において、ホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンで処理することにより、又は、DCM又はTHF等の不活性溶媒中で、-78と50の間に渡る範囲の温度にて、好ましくは、0と20の間に渡る範囲の温度にて、カルボニルジイミダゾールで処理することにより、対応する式II-28の環状カーボネートに変換することができる。式II-28の環状カーボネートは、続いて、EA等の溶媒中における、水素の存在下での、Pd/C等の触媒系を用いた水素化分解により、式II-29のホモベンジル性アルコールに変換することができる。さらに、式IV-7の中間体は、続く、式II-30の化合物を得るための保護基 $R^4$ の除去(「一般的反応技術」の2.を見よ。)、還元的アミノ化(「一般的反応技術」の7.を見よ。)及び保護基 $R^4$ の再導入(「一般的反応技術」の1.を見よ。)により、式II-17の化合物に変換することができる。

10

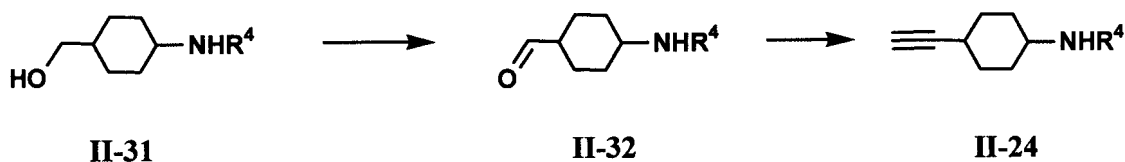
20

30

## 【0124】

式II-24のアルキン誘導体は、下記のスキーム6に示すように製造することができる。

## 【化41】



スキーム6

40

## 【0125】

スキーム6において、 $R^4$ は、式IIbにおいて定義した通りのアミノ保護基(特に、Cbz又はBoc)である。

## 【0126】

式II-24のアルキン誘導体は、一般的に、式II-31の適宜なアルコール(例えば、 $R^4$ がBocであるもの。)から得ることができ(スキーム6)、それらは、まず、例えば、Moffat-Swern(Synthesis (1981), 165を見よ。)又はDesse-Martinペルヨージナン(J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 7277を見よ。)酸化プロトコルを用いて、式II-32のアルデヒドに変換することができる。アルデヒドは、Tetrahedron Letter

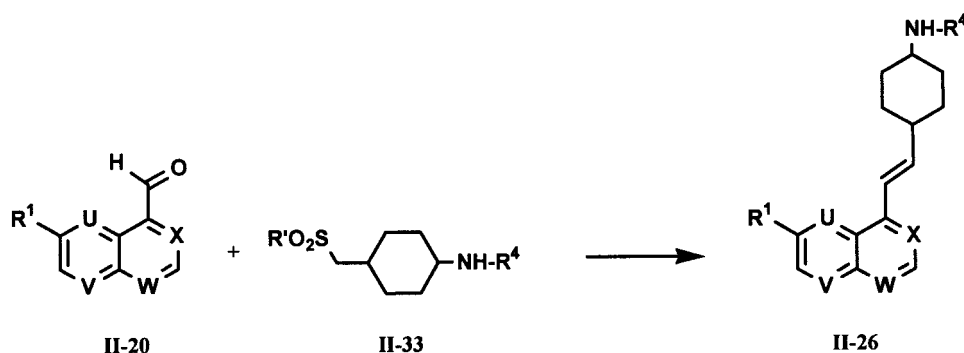
50

s(1972)、3769に記載の Corey - Fuchs プロトコル (gem - 二臭化物の形成、続いて n - B u l i による処理) を用い、又はジメチル - 2 - オキソプロピルホスホネートジアゾ誘導体 (いわゆる O h i r a の試薬、Synth. Comm. (1989)、19、561) 若しくは S y n l e t t (2003)、59 and S y n l e t t (1996)、521に記載のジメチルジアゾメチルホスホネートを用いて、対応するアルキンに変換される。

【0127】

式 I I - 2 6 の ( E ) - アルカンを得るために使用し得る別の反応を下記スキーム 7 に示す。

【化 4 2】



スキーム 7

10

20

【0128】

スキーム 7 において、 $R^1$  は 1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル又はベンゾチアゾール - 2 - イルであり、 $R^4$  は式 I I b の化合物における場合と同じアミノ保護基 (特に、C b z 又は B o c) であり、X は  $CR^2$  を表し、 $R^2$  は式 I において定義した通りであり、 $R^1$ 、U、V 及び W は式 I における場合と同じ意味を有する。

【0129】

従って、式 I I - 2 6 の化合物は、Blakemore、P.R in J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002)、2563-2585により概説されているように、1, 2 - D M E、D M F 又はトルエン等の溶媒中、K H M D S 又は L i H M D S の存在下における、- 7 8 と 0 の間での反応の後、式 I I - 2 0 のアルデヒド誘導体及び式 I I - 3 3 のスルホンから、( E ) - 異性体として得ることができる (スキーム 7)。式 I I - 3 3 のスルホンは、1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - チオール又はベンゾチアゾール - 2 - チオールとの M i t s u n o b u カップリング (「一般的反応技術」の 5 . を見よ。) を介して、対応する式 I I - 3 1 のアルコール誘導体から得ることができる (スキーム 6 を見よ。)。中間体スルフィドを形成するための別経路には、式 I I - 3 1 のアルコールの、例えば、トシレート、トリフレート又はメシレートとしての活性化が必要である (「一般的反応技術」の 6 . を見よ。)。一度活性化されれば、式 I I - 3 1 のアルコールは、N a I 又は K I と、アセトン中、0 と 6 5 の間の範囲の温度で反応でき、対応するヨウ化物を形成する。後者は、1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - チオールのアルキル化剤として作用する。アルキル化反応は、K O H 又は N a O H 等の無機塩基の存在下、E t O H 等の溶媒中、- 2 0 と 7 0 の間の範囲の温度にて行われる。さらに、得られた中間体スルフィド誘導体は、対応する式 I I - 3 3 のスルホンに酸化された。D C M 等の溶媒中の M C P B A、a q . M e O H 等の溶媒中の o x o n e <sup>(R)</sup> (Tetrahedron Lett. (1981)、22、1287 を見よ。) 又は E t O H 中モリブデン酸アンモニウム四水和物の存在下における a q . 過酸化水素 (J. Org. Chem. (1963)、28、1140 を見よ。) 等、広範な酸化剤がそのような反応を行うために使用することができる。

30

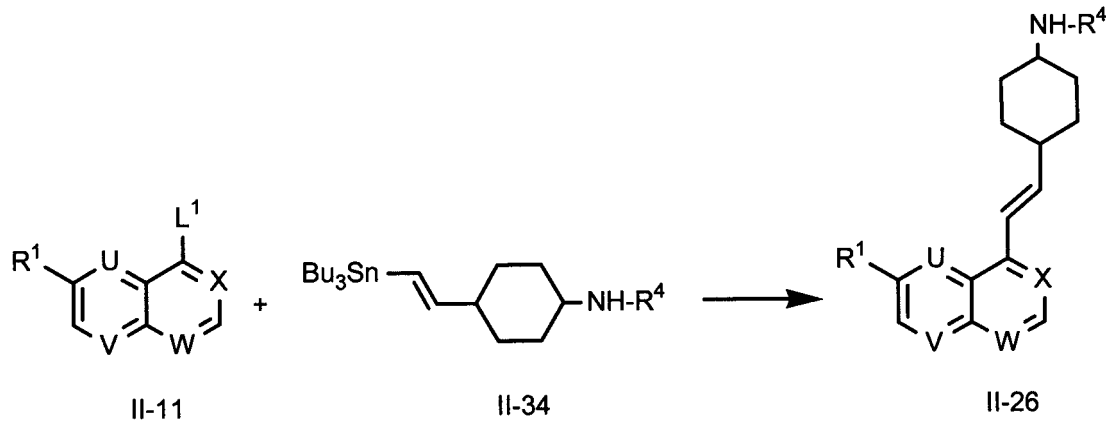
40

【0130】

式 I I - 2 6 の ( E ) - アルカンへのさらなる経路を、下記スキーム 8 に示す。

50

## 【化 4 3】



10

スキーム 8

## 【0131】

スキーム 8 において、 $L^1$  は  $OSO_2CF_3$  又はハロゲンであり、 $R^4$  は式 II b の化合物における場合と同じアミノ保護基（特に、Cbz 又は Boc）であり、 $X$  は CH を表し、 $R^1$ 、 $U$ 、 $V$  及び  $W$  は、式 I における場合と同じ意味を有する。

20

## 【0132】

この経路に従って、式 II - 11 の 4 - トリフルオロメタンスルホネート誘導体 ( $L^1 = OSO_2CF_3$ ) を、式 II - 24 の末端アルキン誘導体（スキーム 5 を見よ。）由来の式 II - 34 のオルガノスタナンとカップリング（スキーム 8）させ、式 II - 26 の (E) - アルカンを生成させることができる。実際、J. Org. Chem. (1990)、55、1857 に記載されているように、トリブチルスズヒドリド及び触媒量のパラジウム塩又はモリブデン錯体を用いた、式 II - 24 のアルキン誘導体のヒドロスタニル化反応により、ビニルスタナン中間体の E : Z 混合物が生成する。ビニルスタナンは、式 II - 11 の 4 - トリフルオロメタンスルホネート誘導体と、(J. Am. Chem. Soc. (1987)、109、5478 に記載されているように) *Stille* カップリング条件下で反応する。代表的な反応条件は、DMF 又はジオキサン等の溶媒中における、0 と 100 の間の範囲の温度、より好ましくは、20 と 80 の間の範囲の温度での、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム又はジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム（0）供給源、LiCl 及び 2,6 - ジメチル - 4 - メチルフェノール等のラジカルスカベンジャーである。反応は、通常、(E) - ビニルスタナンを用いることにより、より速く進行するため、式 II - 26 の (E) - アルカンを、通常、高い異性体純度で得ることができる。

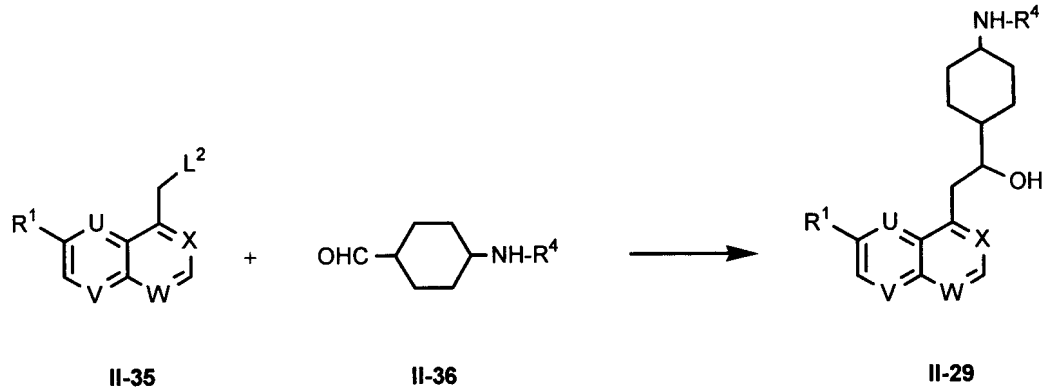
30

## 【0133】

式 II - 29 の化合物を得るための別の製造方法を、下記のスキーム 9 に要約する。



## 【化 4 4】



10

スキーム 9

## 【 0 1 3 4】

スキーム 9 において、 $L^2$  は  $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $Li$  又は  $K$  であり、 $R^4$  は式 II b の化合物における場合と同じアミノ保護基（特に、 $Cbz$  又は  $Boc$ ）であり、 $X$  は  $CR^2$  であり、 $R^2$  は式 I において定義した通りであり、 $R^1$ 、 $U$ 、 $V$  及び  $W$  は式 I における場合と同じ意味を有する。

20

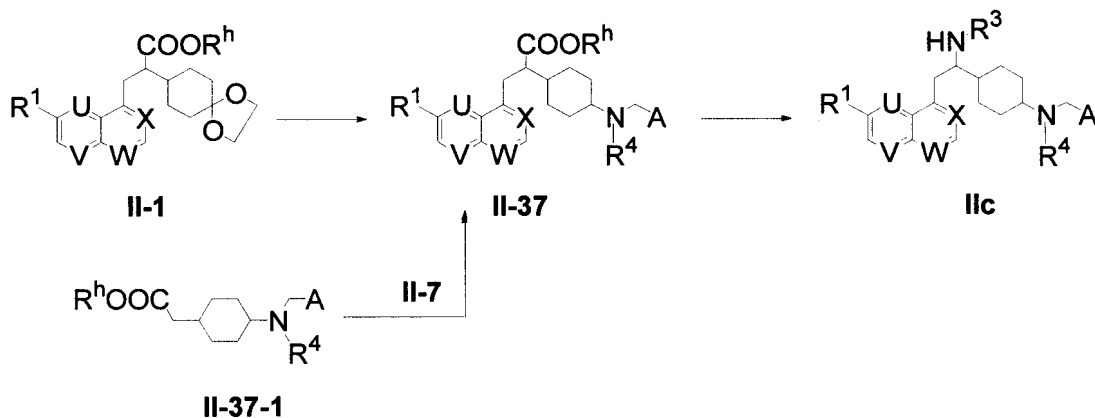
## 【 0 1 3 5】

スキーム 9 に示すように、II - 29 の化合物は、式 II - 36 のアルデヒド誘導体を、エーテル又は THF 等の乾燥溶媒中で、0 と 60 の間にて、式 II - 35 の Grignard 試薬 ( $L^2 = MgCl$ 、 $MgBr$ ) と反応させ、又は THF 又はエーテル等の溶媒中で、-78 と 20 の間にて、式 II - 35 のリチウム又はカリウム誘導体 ( $L^2 = Li$ 、 $Na$  又は  $K$ ) と反応させることにより得ることもできる。

## 【 0 1 3 6】

式 II c の中間体は、下記スキーム 10 に要約するように得ることができる。

## 【化 4 5】



30

40

スキーム 10

## 【 0 1 3 7】

スキーム 10 において、 $U$ 、 $V$ 、 $W$  及び  $A$  は式 I における場合と同じ意味を有し、 $R^3$  及び  $R^4$  は式 II c において定義した通りのアミノ保護基（特に、 $Cbz$  又は  $Boc$ ）であり、 $X$  は  $CR^2$  を表し、 $R^2$  は式 I において定義した通りであり、 $R^h$  はアルキル又はベンジルであり、 $R^1$ 、 $U$ 、 $V$  及び  $W$  は式 I における場合と同じ意味を有する。

## 【 0 1 3 8】

50

式 I I c の化合物は、C u r t i u s 反応又はその変形（「一般的反応技術」の 9 . を見よ。）を用いて、対応する式 I I - 3 7 のエステルを、対応する保護アミン誘導体に変換することにより、得ることができる（スキーム 1 0 ）；反応を止めるために水を用いる場合には、C u r t i u s 反応後に、アミン保護工程を行う（「一般的反応技術」の 1 . を見よ。）。式 I I - 3 7 のエステルは、式 I I - 1 の中間体から、ケタールの酸性脱保護、続く、前記式 I X のアミンによる還元的アミノ化（「一般的反応技術」の 7 . を見よ。）及びアミン官能基のカーバメート（例えば、B o c 又は C b z ）、N - ベンジル誘導体又は N - アセチル誘導体としての保護（「一般的反応技術」の 1 . を見よ。）により得ることができる。式 I I - 3 7 の化合物は、（式 I I - 1 の化合物の形成のために記載された方法に従って、式 I I - 7 の化合物を出発物質として；スキーム 1 0 ）式 I I - 7 のプロモ誘導体を、式 I I - 3 7 - 1 のエステルと反応させることによっても得ることができる。式 I I - 3 7 - 1 の中間体は、式 I I - 8 のケタールの脱保護、続く式 I X の化合物（A C H <sub>2</sub> N H <sub>2</sub>）による還元的アミノ化（「一般的反応技術」の 7 . を見よ。）及び第二アミンの最終的な保護（「一般的反応技術」の 1 . を見よ。）により得ることができる。

10

## 【 0 1 3 9 】

式 I I I <sub>H</sub> の化合物の製造

式 I I I <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 1 6 の中間体である（スキーム 4 を見よ。）。

## 【 0 1 4 0 】

式 I V <sub>H</sub> の化合物の製造

式 I V <sub>H</sub> の中間体は、式 V の化合物又は式 V I <sub>H</sub> の化合物を出発物質として、既に「一般的製造方法」に記載したように製造することができる。

20

## 【 0 1 4 1 】

式 V <sub>H</sub> の化合物の製造

式 V <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 1 5 の中間体である（スキーム 4 を見よ。）。

## 【 0 1 4 2 】

式 V I <sub>H</sub> の化合物の製造

式 V I <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 1 4 の中間体である（スキーム 4 を見よ。）。

## 【 0 1 4 3 】

式 V I I <sub>H</sub> の化合物の製造

式 V I I <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 1 7 の中間体である（スキーム 3 を見よ。）。

30

## 【 0 1 4 4 】

式 V I I I <sub>H</sub> の化合物の製造

式 V I I I <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 2 の中間体である（スキーム 1 を見よ。）。

## 【 0 1 4 5 】

式 X <sub>H</sub> の化合物の製造

式 X <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 6 の中間体である（スキーム 1 を見よ。）。

## 【 0 1 4 6 】

式 X I I <sub>H</sub> の化合物の製造

式 X I I <sub>H</sub> の中間体は前記式 I I - 4 の中間体である（スキーム 1 を見よ。）。

40

## 【 0 1 4 7 】

式 I I <sub>H e s t</sub> の化合物の製造

式 I I <sub>H e s t</sub> の中間体は、式 I I <sub>H</sub> の化合物と同じ経路で得ることができる。

## 【 0 1 4 8 】

キノリン出発物質の製造、[ 1 , 5 ] - ナフチリジン及びキノキサリン誘導体：

必要なキノリン出発物質、式 I I - 7、I I - 1 1、I I - 2 0 又は I I - 3 5 の [ 1 , 5 ] - ナフチリジン及びキノキサリン誘導体は、下記の文献的手順に従って製造される。

## 【 0 1 4 9 】

U = W = N、V = C H 及び R <sup>2</sup> が H；U = V = N、W = C H 及び R <sup>2</sup> が H；U = W = N、V = C H 及び R <sup>2</sup> が F 又は W = N、U = V = C H 及び R <sup>2</sup> が F である、式 I I - 7 の化合

50

物は、THF又はMeOH等の溶媒中における、 $\text{NaBH}_4$ 等のヒドリド試薬を用いた、既知の対応する式II-20のアルデヒドの還元、続くDMF等の溶媒中における、0と60の間における、 $\text{PBr}_3$ との反応により得ることができる。

【0150】

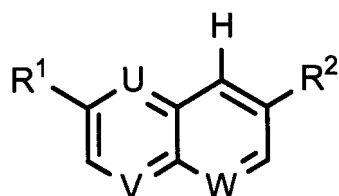
U = V = N及び $\text{R}^2 = \text{H}$ である式II-11の化合物は、対応するフェノール誘導体( $\text{L}^1$ は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 又はハロゲンの代わりにOHである。)の反応により得ることができる。このフェノール誘導体は、前記したように、 $\text{PBr}_3$ を用いて、WO2004/002490に従って製造することができる。

【0151】

W = N及び $\text{R}^2$ がFである式II-20のアルデヒドは、既知の対応する式II-38のキノリン誘導体

10

【化46】



II-38

20

(式中、 $\text{R}^1$ 、U及びVは式Iにおいて定義した通りである。)から、LDA又はn-BuLi等のアルキルリチウムのような強有機塩基により生成するアニオンの、J. Org. Chem. (1980)、45、1514に記載されているような、-78と-20における、DMFとの反応を通じて得ることができる。

【0152】

$\text{L}^2$ がMgBrである式II-35の化合物は、対応する式II-7の誘導体から、エーテル等の乾燥溶媒中における、0と60の間における、マグネシウムとの反応により製造することができる。

【0153】

30

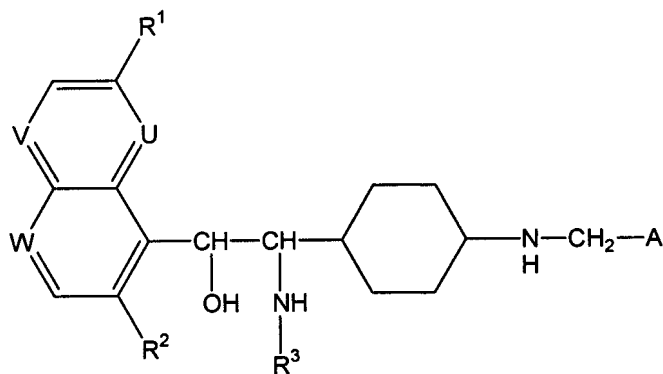
式I<sub>OH</sub>の化合物の製造:

一般的製造方法:

本発明に従う式I<sub>OH</sub>の化合物は、

a) 「一般的反応技術」の2.に記載した方法に従い、式II<sub>OH</sub>の化合物

【化47】



II<sub>OH</sub>

40

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、U、V、W及びAは、式Iにおける場合と同様であり、 $\text{R}^3$ は、C

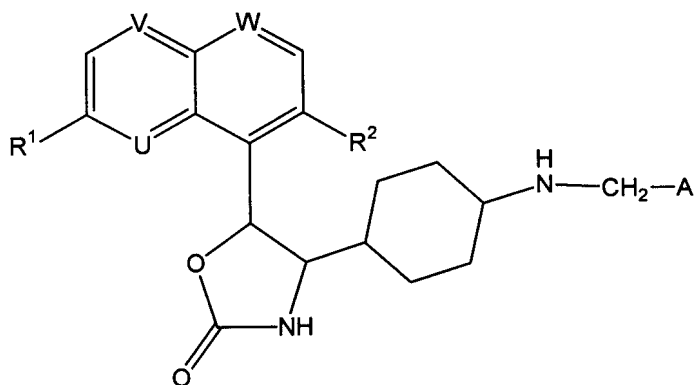
50

OOR<sup>b</sup>、COR<sup>c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>又はベンジル等のアミノ保護基を表し、R<sup>b</sup>はtert-ブチル、アリル、ベンジル又は9-フルオレニルメチルであり、R<sup>c</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>d</sup>は2-ニトロ-フェニル又は4-ニトロ-フェニルである。)を脱保護することにより;又は

【0154】

b) 式III<sub>OH</sub>の化合物

【化48】



III<sub>OH</sub>

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、U、V、W及びAは式Iの通りである。)を、LiOH又はBa(OH)<sub>2</sub>等の無機塩基で処理することにより製造することができる。

【0155】

遊離アミン及びヒドロキシ基を有する炭素において立体化学が制御された式I<sub>OH</sub>の化合物は、カンファー-スルホン酸等のキラル酸による結晶化により二つのジアステレオマーを分離することにより、キラルカラム上でジアステレオマー混合物を分離することにより、又はアミンから得られたカーバメートジアステレオマー及びクロロギ酸(-)-メントール等のキラルクロロギ酸エステルの、結晶化又は非キラルカラムによる分離により得ることができる。

【0156】

種々の合成中間体の製造:

式III<sub>OH</sub>の化合物の製造

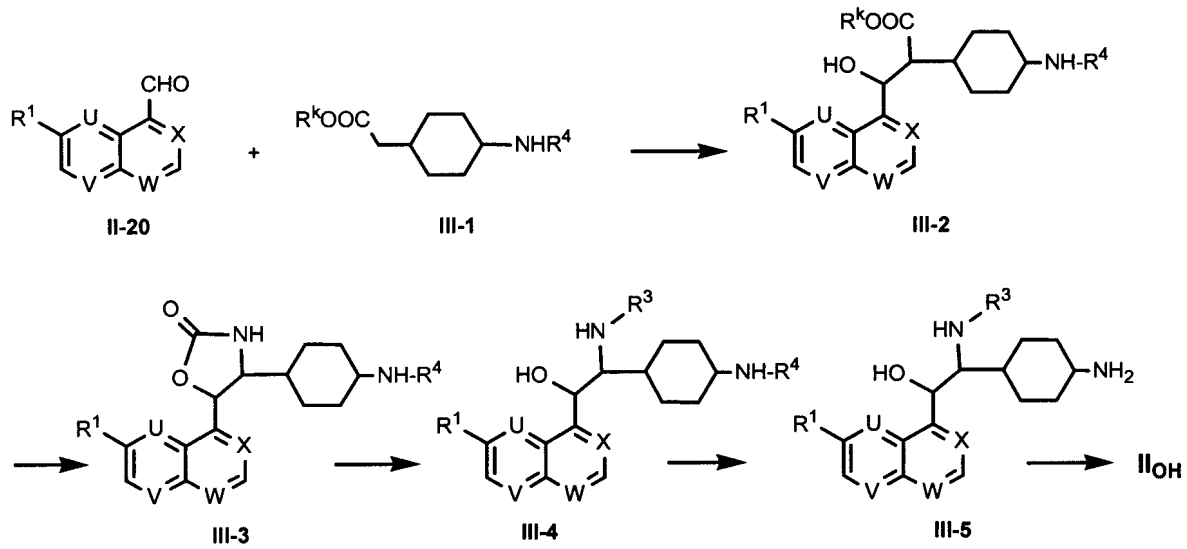
式III<sub>OH</sub>の中間体は、下記スキーム11に要約されるように製造することができる。

10

20

30

## 【化 4 9】



10

20

## 【 0 1 5 7】

スキーム 1 1において、 $R^1$ 、 $U$ 、 $V$ 及び $W$ は式 I における場合と同じ意味を有し、 $X$ は $CR^2$ を表し、 $R^2$ は式 I において定義した通りであり、 $R^4$ は $Boc$ 又は $Cbz$ 等のアミノ保護基であり、 $R^3$ は $Fmoc$ 等のアミノ保護基であり、 $R^k$ はメチル又はエチル等の低級アルキルを表す。

## 【 0 1 5 8】

- 80 と - 40 の間での、 $LiHMDS$ 等の強有機塩基の式 III-1 のエステル ( $WO00/24717$ に従って製造。)に対する作用により得られたアニオンは、式 III-20 のアルデヒドと反応し、式 III-2 のヒドロキシエステルを生成する。このエステルは、けん化により、対応する酸に変換でき、20 と 100 の間における  $DPPA$  とのさらなる反応により、式 III-3 のオキサゾリジノンを与える。 $LiOH$ 又は $Ba(OH)_2$ 等の無機塩基によるさらなる処理により、対応するアミノアルコールが形成され、それを保護することにより、式 III-4 の中間体を与える。保護基  $R^4$  の選択的除去により式 III-5 の化合物が得られ、それは、「一般的反応技術」の 7 . に記載したように、式 XI のアルデヒド (上記参照) による還元的アミノ化の後、式 II-OH の化合物に変換することができる。

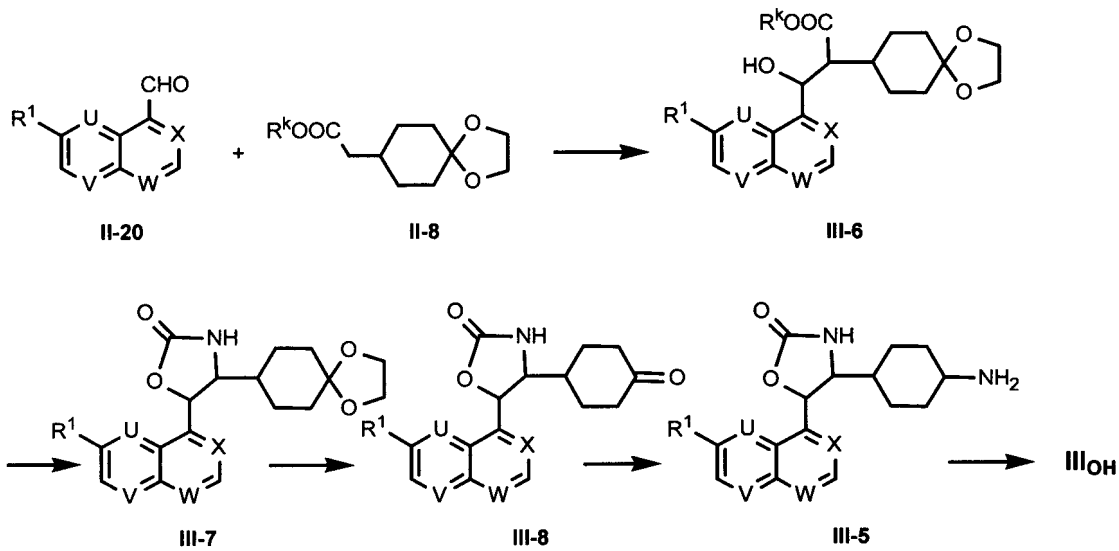
30

## 【 0 1 5 9】

式 II-OH の化合物の製造

式 II-OH の中間体は、下記スキーム 1 2 に要約されるように製造することができる。

【化 5 0】



スキーム 1 2

10

【 0 1 6 0】

20

スキーム 1 2 において、 $R^1$ 、 $U$ 、 $V$  及び  $W$  は式 I における場合と同じ意味を有し、 $X$  は  $CR^2$  を表し、 $R^2$  は式 I において定義したとおりであり、 $R^k$  はメチル又はエチル等の低級アルキルを表す。

【 0 1 6 1】

- 80 と - 40 の間での、 $LiHMDS$  等の強有機塩基の式 II - 8 のエステルに対する作用により得られたアニオンは、式 II - 20 のアルデヒドと反応し、式 III - 6 のヒドロキシエステルを生成する。このエステルは、けん化により、対応する酸に変換でき、20 と 100 の間における  $DPPA$  とのさらなる反応により、式 III - 7 のオキサゾリジノンを与える。ケタール保護基は酸性処理下で除去することができ、得られたケトンは、「一般的反応技術」の 7 . に記載されたように、酢酸アンモニウムによる還元的アミノ化に付され、式 III - 5 のアミン誘導体を与え、これは、次に「一般的反応技術」の 7 . に記載したように、式 XI のアルデヒド (上記参照) による還元的アミノ化に付すことができ、式 III-OH の化合物を与える。

30

【 0 1 6 2】

本発明の特定の態様を下記の実施例に記載するが、それらは、本発明をさらに詳細に説明するためのものであり、発明の範囲をいかなる意味においても限定するものではない。

【実施例】

【 0 1 6 3】

全ての温度は、 $^{\circ}C$  で表す。非キラル相に関する全ての分析及び調製  $HPLC$  検査は、 $RP-C18$  ベースのカラムを用いて行われる。

40

【 0 1 6 4】

製造 A : (E) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロペナール ;  
 A . i . (E) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アクリル酸 エチルエステル ;

$NaH$  (1.13 g、60%、オイル中に分散、28.2 mmol) の  $THF$  (32 mL) 中の氷冷懸濁液に、トリエチルホスフォノアセテート (5.6 mL、28.2 mmol) を添加した。反応混合物を  $rt$  で 20 分、撹拌した。2, 5 - ジフルオロ - ベンズアルデヒド (3.34 g、23.5 mmol) を滴下した。3 分後、10% aq.  $NaHSO_4$  (100 mL) を添加し、混合物を  $EA$  (150 mL) で希釈した。二相を分離し、水相を  $EA$  (2 x 100 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し (100

50

ml)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を $\text{SiO}_2$ でクロマトグラフにかけ(Hex-EA 19-1)、表題のエステル(5.0g、収率100%)を無色の油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.76 (dd、 $J = 1.16.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.26 - 7.21 (m、1H) ; 7.13 - 7.03 (m、2H) ; 6.52 (d、 $J = 16.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 4.29 (q、 $J = 7.1\text{ Hz}$ 、2H) ; 1.36 (t、 $J = 7.1\text{ Hz}$ 、3H)。

【0165】

A. i i . (E) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロブ - 2 - エン - 1 - オール :

0 に冷やした中間体 A . i (5.0g、23.5mmol)のエーテル(100ml)中の溶液に、DIBAH(Hex中1M、60ml、60mmol)の溶液を添加した。混合物を、同温で40分撹拌した。水(6ml)を添加し、混合物を30分撹拌した。固形物をろ過し、エーテルで完全に洗浄した。ろ液を濃縮乾固し、表題のアルコール(4.0g、収率98%)を無色の油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.15 (ddd、 $J = 3.1, 5.9, 9.0\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.00 (td、 $J = 4.6, 9.0\text{ Hz}$ 、1H) ; 6.95 - 6.87 (m、1H) ; 6.75 (dd、 $J = 1.3, 16.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 6.45 (td、 $J = 5.3, 16.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 4.38 (br d、 $J = 5.3\text{ Hz}$ 、2H) ; 1.63 (s、1H)。

【0166】

A. i i i . (E) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロペナル : 中間体 A . i i (1.70g、10mmol)のDCM(20ml)中の溶液に、Des s - M a r t i n ペルヨージナン(DCM中15wt%、20ml)の溶液をrtにて添加した。混合物をrtで3時間撹拌した。濃縮乾固後、残渣を $\text{SiO}_2$ でクロマトグラフにかけ(Hex-EA 9-1)、表題のアルデヒド(1.06g、収率63%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) : 9.74 (d、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.88 - 7.81 (m、1H) ; 7.79 (重複 dd、 $J = 1.4, 16.0\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.46 - 7.37 (m、2H) ; 6.67 (dd、 $J = 7.6, 16.0\text{ Hz}$ 、1H)。

【0167】

実施例 1 : 6 - (trans - {4 - [(1R) - 1 - アミノ - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5]ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド[3, 2 - b][1, 4]チアジン - 3 - オン :

1 . i . トルエン - 4 - スルホン酸 trans - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシルメチルエステル :

trans - (4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(7.06g、30.8mmol)のDCM(120ml)及びTHF(30ml)中の氷冷溶液に、TEA(8.5ml、2eq.)及びp-TsCl(7g、1.2eq.)を添加した。続いて、混合物をrtにて、一晚撹拌した。DMAP(1g)を添加し、反応を2時間進行させた。飽和 $\text{NaHCO}_3$ (100ml)を添加した。さらに、有機相を飽和 $\text{CuSO}_4$ (2x100ml)、水(100ml)及び塩水で洗浄した。続いて、有機相を濃縮乾固した。得られた固形物をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。表題のトシレート白色の固体(11.7g、収率99%)の固体として得た。

MS(ESI、m/z) : 384.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0168】

1 . i i . trans - (4 - ヨードメチル - シクロヘキシル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 1 . i (11.7g、30.5mmol)のアセトン(100ml)中の溶液に、

10

20

30

40

50

NaI (13.7 g、3 eq.) を添加した。溶液を 60 にて、一晩加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を水中に取り、ろ過し、固形物を水で完全に洗浄した。固形物を集め、HV下で乾燥し、表題のヨウ化物を白色の固体 (10.2 g、収率 98%) として得た。

MS (ESI、m/z) : 340.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0169】

1.iii. trans-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニルメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル：1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール (5.84 g、32.8 mmol) の EtOH (65 ml) 中の溶液に、粉末 KOH (2 g、35.7 mmol) を添加し、得られた混合物を還流下にて 1 時間攪拌した。次に、中間体 1.ii (10.1 g、29.8 mmol) を添加し、反応液を一晩、還流攪拌した。反応混合物を rt に冷却し、濃縮乾固した。残渣を水中に再懸濁し、ろ過し、水で洗浄し、一定の重量になるまで乾燥した (11.15 g、収率 96%)。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) : 7.66 (br s、5H) ; 6.70 (br d、J = 7.9 Hz、1H) ; 3.24 (d、J = 6.8 Hz、2H) ; 3.18 (m、1H) ; 1.82 - 1.75 (m、4H) ; 1.58 (m、1H) ; 1.36 (s、9H) ; 1.36 - 1.01 (m、4H)。

MS (ESI、m/z) : 340.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0170】

1.iv. trans-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-スルフォニルメチル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル：中間体 1.iii (11.2 g、28.6 mmol) の EtOH (265 ml) 中の溶液に、攪拌下、rt にて、モリブデン酸アンモニウム七水和物 (4.4 g、3.6 mmol) の 30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (38 ml) 中の溶液を添加した。反応液を rt で 3 時間、攪拌した後、75 で 1 時間加熱した。減圧下、溶媒を注意深く除き、固形物を水で希釈し、ろ過し、水で洗浄した。表題のスルホンを一定の重量になるまでさらに乾燥した (11.0 g、収率 91%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.63 - 7.49 (m、5H) ; 4.82 (br s、1H) ; 4.30 (m、1H) ; 3.60 (d、J = 6.0 Hz、2H) ; 3.35 (m、1H) ; 2.06 - 1.96 (m、4H) ; 1.36 (s、9H) ; 1.28 - 1.04 (m、4H)。

【0171】

1.v. {4-[(E)-2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-ビニル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル：中間体 1.iv (14 g、33.2 mmol) (14 g、33.2 mmol) 及び 6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-カルバルデヒド (6.56 g、34.8 mmol) の 1,2-DME (150 ml) 中の溶液を -78 に冷却し、KHMDs (100 ml、トルエン中 0.5 M、49.82 mmol) の溶液を 1 時間に渡って、滴下した。反応混合物を、この温度で 1 時間、攪拌した後、rt に温めた。さらに 1 時間攪拌した後、反応を塩水 (75 ml) で止めた。二相を分離し、水相を EA (3 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を Hept-エーテル (1-1、300 ml) 中で粉碎し、ろ過し、HV下で乾燥し、表題の化合物をベージュ色の粉末 (9.25 g、収率 73%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.70 (d、J = 2.8 Hz、1H) ; 7.96 (d、J = 8.1 Hz、1H) ; 7.62 - 7.49 (m、3H) ; 6.94 (d、J = 15.4 Hz、1H) ; 6.19 (dd、J = 7.1、15.4 Hz、1H) ; 4.42 (m、1H) ; 3.99 (s、3H) ; 3.49 (m、1H) ; 2.22 (m、1H) ; 2.19 - 2.10 (m、2H) ; 2.00 - 1.95 (m、2H) ; 1.48 (s、9H) ; 1.48 - 1.34 (m、2H) ; 1.30 - 1.21 (m、2H)。



MS (ESI, m/z) : 383.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0172】

1.vi. trans - { 4 - [ ( 1 S , 2 S ) - 1 , 2 - ジヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 1.v ( 9.25 g、24.1 mmol ) の 2 - メチル - 2 - プロパノール ( 100 ml ) 及び水 ( 100 ml ) 中の溶液に、メタンスルホンアミド ( 2.6 g、26.5 mmol ) 及び AD - mix ( 37 g ) を添加した。得られた混合物を rt にて一晩撹拌した。亜硫酸水素ナトリウム ( 36 g ) を少しずつ添加した。20分撹拌した後、二相をデカントした。水相を EA ( 150 ml ) でさらに抽出した。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィーにかけ ( EA ~ EA - MeOH 9 : 1 )、表題のジオールをベージュ色の固体 ( 6.86 g、収率 68% ) として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR ( d6 - DMSO ) : 8.75 ( d、J = 4.5 Hz、1H ) ; 8.25 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 7.74 ( d、J = 4.5 Hz、1H ) ; 7.24 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 6.81 ( br s、1H ) ; 6.68 ( d、J = 7.9 Hz、1H ) ; 5.70 ( dd、J = 1.6、6.6 Hz、1H ) ; 5.24 ( d、J = 6.6 Hz、1H ) ; 4.17 ( d、J = 8.0 Hz、1H ) ; 3.99 ( s、3H ) ; 3.47 ( td、J = 2.0、8.0 Hz、1H ) ; 3.17 ( br s、1H ) ; 2.09 - 1.96 ( m、2H ) ; 1.84 - 1.76 ( m、2H ) ; 1.48 ( m、1H ) ; 1.37 ( s、9H ) ; 1.23 - 0.93 ( m、3H )。

20

【0173】

1.vii trans - { 4 - [ ( 4 S , 5 S ) - 5 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 1.vi ( 6.86 g、16.4 mmol ) の DCM ( 100 ml ) 中の氷冷溶液に、ピリジン ( 7.93 ml、98.5 mmol ) とトリホスゲン ( 2.49 g、8.2 mmol ) を少しずつ添加した。反応をこの温度で 30 分、続いて rt で 30 分撹拌した。反応混合物を sat. NaHCO<sub>3</sub> で希釈し、二相をデカントした。水相を DCM ( 100 ml ) で 1 回抽出し、合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物をオレンジ色の泡状物 ( 6.81 g、収率 94% ) として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR ( d6 - DMSO ) : 8.83 ( d、J = 4.5 Hz、1H ) ; 8.32 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 7.82 ( d、J = 4.5 Hz、1H ) ; 7.32 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 6.70 ( d、J = 8.1 Hz、1H ) ; 6.09 ( d、J = 6.0 Hz、1H ) ; 4.80 ( t、J = 6.0 Hz、1H ) ; 3.99 ( s、3H ) ; 3.13 ( m、1H ) ; 1.88 - 1.68 ( m、5H ) ; 1.38 ( s、9H ) ; 1.18 - 1.13 ( m、4H )。

MS (ESI, m/z) : 444.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0174】

1.viii trans - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

40

中間体 1.vii ( 3.7 g、8.34 mmol ) の EA ( 50 ml ) 中の溶液に、20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C ( 吸湿、1.8 g ) を添加した。混合物を水素雰囲気下で 3 時間撹拌した。反応混合物を EA ( 100 ml ) 及び MeOH ( 20 ml ) で希釈した。触媒をろ過により除き、ろ液を濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィーにかけ ( DCM - MeOH 93 - 7、0.3% aq. NH<sub>4</sub>OH を含有。 )、表題の化合物を白色の固体 ( 1.9 g、収率 56% ) として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.68 ( d、J = 4.2 Hz、1H ) ; 8.21 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 7.39 ( d、J = 4.2 Hz、1H ) ; 7.12 ( d、J

50

= 9.0 Hz、1 H) ; 4.37 (m、1 H) ; 4.23 (m、1 H) ; 4.06 (s、3 H) ; 3.75 (m、1 H) ; 3.40 - 3.20 (m、3 H) ; 2.11 - 1.91 (m、4 H) ; 1.44 (s、9 H) ; 1.40 - 1.15 (m、5 H)。

MS (ESI、m/z): 402.0 [M + H<sup>+</sup>]

【0175】

1. ix. trans - { 4 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 ベンジルエステル :

中間体 1. viii (1.9 g) の TFA (10 ml) 中の溶液を、rt で 15 分、撹拌した。溶媒を真空除去し、白色の乳濁液が形成されるまで、残渣を 2 N NaOH 中に溶解した。水相を DCM - MeOH (9 - 1、3 x 100 ml) で 3 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をアセトン (25 ml) 及び水 (15 ml) 中に取り、0 に冷却した。NaHCO<sub>3</sub> (0.8 g) 及び Cbz - Cl (0.75 ml) を添加した。混合物を rt で一晩撹拌した。溶媒を真空除去した。得られた固形物をろ過し、水で洗浄し、HV 下で乾燥して、表題の化合物を白色の固体 (1.55 g) として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8.63 (d、J = 4.2 Hz、1 H) ; 8.21 (d、J = 9.0 Hz、1 H) ; 7.52 (d、J = 4.2 Hz、1 H) ; 7.37 - 7.28 (m、5 H) ; 7.22 (d、J = 9.0 Hz、1 H) ; 7.11 (d、J = 7.8 Hz、1 H) ; 4.98 (s、2 H) ; 4.43 (d、J = 6.3 Hz、1 H) ; 3.99 (s、3 H) ; 3.69 (m、1 H) ; 3.53 (dd、J = 2.7、12.3 Hz、1 H) ; 3.21 (m、1 H) ; 2.77 (dd、J = 9.3、13.2 Hz、1 H) ; 1.93 - 1.76 (m、4 H) ; 1.22 - 1.10 (m、5 H)。

20

【0176】

1. x. Trans - { 4 - [ 2 - (6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - アセチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 ベンジルエステル :

0 に冷やした、中間体 1. ix (3.0 g、6.88 mmol) の DCM (20 ml) 中の溶液に、DIPEA (3.5 ml、3 eq.) を滴下した。次に、三酸化硫黄ピリジン錯体 (2.7 g、48%、8.26 mmol) の DMSO (8.5 ml) 中の混合物を滴下した。反応混合物を rt で一晩撹拌した。揮発成分を減圧下で除去し、水を添加した。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、DCM (200 ml) 中にとった。有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し (DCM - MeOH 93 - 7)、表題のケトンを黄色がかった固体 (1.45 g、収率 48%) として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8.69 (d、J = 4.5 Hz、1 H) ; 8.24 (d、J = 9.0 Hz、1 H) ; 7.51 (d、J = 4.5 Hz、1 H) ; 7.35 - 7.26 (m、5 H) ; 7.24 (d、J = 9.0 Hz、1 H) ; 7.18 (d、J = 7.8 Hz、1 H) ; 4.98 (s、2 H) ; 4.32 (s、2 H) ; 3.92 (s、3 H) ; 3.23 (m、1 H) ; 2.53 (m、1 H) ; 1.67 (m、2 H) ; 1.87 (m、2 H) ; 1.39 - 1.13 (m、4 H)。

40

MS (ESI、m/z) : 434.0 [M + H<sup>+</sup>]

【0177】

1. xi. (RS) - trans - { 4 - [ 1 - アミノ - 2 - (6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 ベンジルエステル :

中間体 1. x (1.45 g、3.33 mmol) の MeOH (25 ml) 中の溶液に、酢酸アンモニウム (6.5 g、25 eq.) と水素化ホウ素ナトリウム (0.251 g、4 mmol) を添加した。反応混合物を rt で一晩撹拌してから、濃縮乾固した。残渣を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) と DCM - MeOH (9 - 1、150 ml) の間で分画した。相を分離し、水相を DCM - MeOH 9 - 1 でもう一度抽出した。合わせた有機

50

相をを  $MgSO_4$  上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し ( $DCM - MeOH$  93 - 7、0.7% aq.  $NH_4OH$  を含有。) 表題ののアミンを白色の固体 (1.04 g、収率 71%) として得た。

MS (ESI、m/z) : 435.3 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0178】

1.xii. (RS) - [trans - 1 - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 1.xi. (1.0 g、2.3 mmol) の  $DCM$  (20 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.64 ml、2 eq.) と二炭酸ジ - tert - ブチル (0.75 g、1.5 eq.) を添加した。反応を rt で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣を  $Hept$  中で粉碎した。固体をろ過し、 $HV$  下で乾燥し、表題の化合物 (1.05 g) を白色の固体として得た。後者を  $EA$  (60 ml) 及び  $MeOH$  (15 ml) 中に取り、45 に温め、20%  $Pd(OH)_2/C$  (加湿、0.5 g) を添加した。反応液を水素雰囲気下で 1 時間、攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固し、さらに  $HV$  下で乾燥して、表題のアミンを白色の固体 (0.78 g) として得た。MS (ESI、m/z) : 401.3 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0179】

1.xiii. (RS) - (trans - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - 1 - {4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 1.xii (0.783 g、1.95 mmol) の 1, 2 -  $DCE$  (35 ml) 及び  $MeOH$  (12 ml) 中の溶液に、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルバルデヒド (0.417 g、1.1 eq) 及びモレキュラー・シーヴ 3 - (7.8 g) を添加した。混合物を 50 で一晩攪拌した。混合物を 0 に冷却し、 $NaBH_4$  (0.6 g) を一度に添加した。反応液を 0 で 40 分攪拌し、 $DCM - MeOH$  (9 - 1、20 ml) で希釈した。混合物をろ過し、固形物を  $DCM - MeOH$  (9 - 1、300 ml) 及び  $DCM$  (100 ml) で洗浄した。有機相を sat.  $NaHCO_3$  (50 ml) で洗浄した。有機相を  $Na_2SO_4$  上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィーにかけ ( $DCM - MeOH$  93 - 7、0.7% aq.  $NH_4OH$  を含有。) 、表題の化合物を白色の固体 (0.93 g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6 - DMSO$ ) (主回転異性体) : 10.81 (s、1H) ; 8.60 (d、J = 4.5 Hz、1H) ; 8.20 (d、J = 9.0 Hz、1H) ; 7.70 (d、J = 8.1 Hz、1H) ; 7.46 (d、J = 4.5 Hz、1H) ; 7.21 (d、J = 9.0 Hz、1H) ; 7.07 (d、J = 8.1 Hz、1H) ; 6.61 (d、J = 9.3 Hz、1H) ; 4.01 (s、3H) ; 3.71 (br s、2H) ; 3.70 (重複 m、1H) ; 3.56 (dd、J = 3.0、12.0 Hz、1H) ; 3.50 (s、2H) ; 2.74 (t、J = 11.4 Hz、1H) ; 2.31 (m、1H) ; 1.95 - 1.79 (m、5H) ; 1.35 (m、1H) ; 1.13 (s、9H) ; 1.12 - 1.00 (m、5H)。

MS (ESI、m/z) : 579.2 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0180】

1.xiv. (1R) - (trans - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - 1 - {4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル及び (1S) - (trans - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - 1 - {4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ

] - シクロヘキシル } - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル：  
 MeOH (25 ml) 中に溶解した中間体 1 . x i i i (0 . 05 g) を出発物質として、  
 Chiralpak AD 4 . 6 x 250 mm、5 μm カラムを周囲温度にて使用した  
 キラル HPLC による分離の後、両エナンチオマー (それぞれ 0 . 023 g) を光学的に  
 純粋に得た。使用した溶出液は EtOH (0 . 1% のジエチルアミンを含有。) - Hex  
 (90 - 10) 混合物であり、流速は 0 . 8 ml / 分であった。以下中間体 1 . x i v .  
 a と呼ばれる、最初に溶出したエナンチオマーは、13 . 11 分後に溶出した (210 nm  
 の波長で記録された最大強度)。

以下中間体 1 . x i v . b と呼ばれる、2 番目に溶出したエナンチオマーは、21 . 23  
 分後に溶出した (210 nm の波長で記録された最大強度)。

10

## 【0181】

1 . x v . 6 - (trans - {4 - [(1R) - 1 - アミノ - 2 - (6 - メトキシ -  
 [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) -  
 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オン：

中間体 1 . x i v . a (0 . 023 g) の TFA (8 ml) 中の溶液を、rt にて 25 分  
 、攪拌した。溶媒を蒸発させ、混合物を sat . NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) 及び 1 M NaOH  
 (4 ml) 中に取った。混合物を DCM - MeOH (9 - 1, 200 ml) で抽出  
 した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をエーテル中で粉  
 砕し、表題のアミンを灰白色の固体 (0 . 018 g) として得た。

MS (ESI, m/z) : 479 . 2 [M + H<sup>+</sup>]。

20

## 【0182】

実施例 2 : 6 - (trans - {4 - [(1S) - 1 - アミノ - 2 - (6 - メトキシ -  
 [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) -  
 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オン：

2 実施例 2 の化合物を得るために使用された異なる製造方法

## 方法 A :

中間体 1 . x i v . b (0 . 023 g) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v に記  
 載された手順を用いて、表題のエナンチオマーを灰白色の固体 (0 . 018 g) として得  
 た。化合物をエーテル中で粉碎した。MS (ESI, m/z) : 479 . 2 [M + H<sup>+</sup>]

。

30

## 【0183】

## 方法 B :

2 . B . i .           メタンスルホン酸 (1R) - trans - 1 - (4 - ベンジルオキシ  
 カルボニルアミノ - シクロヘキシル) - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン -  
 4 - イル) - エチル エステル：中間体 1 . i x (1 . 3 g、2 . 98 mmol) の DCM  
 (30 ml) 中の氷冷混合物に、TEA (0 . 83 ml、2 eq .)、DMAP (0 .  
 036 g、0 . 1 eq .) 及び MsCl (0 . 3 ml、1 . 3 eq .) を添加した。反応  
 液を 0 ° で 15 分、続いて rt で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) を添加  
 した。二相をデカントし、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残  
 渣をクロマトグラフィーにかけ (DCM - MeOH 97 - 3)、表題のメシレート (1  
 . 5 g、収率 97%) を白色の泡状物として得た。

MS (ESI, m/z) : 514 . 2 [M + H<sup>+</sup>]。

40

## 【0184】

2 . B . i i .           trans - {4 - [(1S) - 1 - アジド - 2 - (6 - メトキシ -  
 [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - カルバミン酸 ベ  
 ンジルエステル：

中間体 2 . B . i (1 . 48 g、2 . 88 mmol) の DMF (20 ml) 中の溶液に、  
 アジ化ナトリウム (0 . 6 g) を添加した。混合物を 80 ° で 3 時間、攪拌した。水 (2  
 00 ml) を添加し、得られた混合物をエーテル (4 x 75 ml) で抽出した。エーテル  
 相を塩水 (100 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残

50

渣をクロマトグラフィーにかけ (E A - H e p t 4 - 1)、中間体 5 . v . を含有する (15 ~ 20%) 表題の化合物 (1.1 g) を得た。

M S (E S I、m/z) : 461.1 [M + H<sup>+</sup>]

【0185】

2 . B . i i i . t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 ベンジルエステル :

中間体 2 . B . i i ( 1 . 1 g、2.39 mmol ) の T H F ( 20 ml ) 及び水 ( 2 ml ) 中の溶液に、P P h<sub>3</sub> ( 1.1 g、1.8 eq. ) を添加した。混合物を 60 で 2 時間、加熱した。水 ( 20 ml ) を添加した。次に、反応混合物を 15 分攪拌し、r t に冷却し、揮発成分を真空除去した。残渣を E A - M e O H ( 9 - 1、200 ml ) で抽出した。有機相を濃縮乾固し、残渣をクロマトグラフィーにかけ ( 7% a q . N H<sub>4</sub> O H を含有する D C M - M e O H 93 - 7 0 )、表題の化合物を白色の固体 ( 0.62 g、収率 59% ) として得た。

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : 8.67 ( d、J = 4.5 Hz、1 H ) ; 8.19 ( d、J = 9.0 Hz、1 H ) ; 7.39 ( d、J = 4.5 Hz、1 H ) ; 7.37 - 7.30 ( m、5 H ) ; 7.11 ( d、J = 9.0 Hz、1 H ) ; 5.09 ( b r s、2 H ) ; 4.59 ( m、1 H ) ; 4.05 ( s、3 H ) ; 3.59 - 3.51 ( m、2 H ) ; 3.13 ( m、1 H ) ; 2.80 ( d d、J = 9.6、12.3 Hz、1 H ) ; 2.12 ( b r d、J = 12.9 Hz、2 H ) ; 2.04 - 1.93 ( m、2 H ) ; 1.47 - 1.13 ( m、7 H ) 。

【0186】

2 . B . i v . ( 1 S ) - ( t r a n s - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 2 . B . i i i ( 0.62 g、1.42 mmol ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x i i 及び 1 . x i i i の手順を用いて、表題の化合物を白色の固体 ( 0.46 g、0.8 mmol ) として得た。表題の化合物の光学異性体過剰率は 67% であった。主エナンチオマー ( 0.120 g ) は、実施例 1、工程 1 . x i v の手順を用いて得られた。M S ( E S I、m/z) : 579.3 [M + H<sup>+</sup>]

【0187】

2 . B . v . 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

すべての点において中間体 1 . x i v . b と同一である、中間体 6 . i v ( 0.120 g ) を出発物質として、表題のエナンチオマー ( 0.098 g ) を、実施例 1、工程 1 . x v に記載された手順を用いて、灰白色の固体として得た。化合物をエーテル中で粉碎した。M S ( E S I、m/z) : 479.2 [M + H<sup>+</sup>]

【0188】

実施例 3 : 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R<sup>\*</sup> , 2 R<sup>\*</sup> ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

3 . i . t r a n s - 2 - ( 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - プロピオン酸 メチルエステル :

- 78 に冷却した、t r a n s - ( 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル ) - 酢酸 メチルエステル ( 1.80 g、6.63 mmol ; W O 2000 / 024717 に従って製造。 ) の T H F ( 20 ml ) 中の溶液に、L i H M D S ( T H F 中 1

10

20

30

40

50

M、17.1 ml)を10分に渡って滴下した。得られた溶液を、ドライアイス浴中で1.5時間攪拌し、温度を-40とした。反応液を再び-78に冷却し、6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-カルバルデヒド(3.35 g、17.82 mmol; WO 2006/032466に従って製造。)を固体(2 mlのTHFも、リンスのために添加した。)として素早く添加し、攪拌を-78で1.5時間継続した。Aq. NH<sub>4</sub>Cl(50 ml)及びEA(50 ml)を添加した。二相を分離し、水相をEA(50 ml)で1回抽出した。合わせた有機相を塩水(60 ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィーにかけ(Hept-EA 1-1~1-4)、表題の化合物を薄黄色の固体(2.68 g、収率88%)として得た。化合物を、10%の出発アルデヒドが混じった、(syn, anti)-異性体の1-1混合物として得た。

10

MS(ESI, m/z): 460.2 [M+H<sup>+</sup>].

【0189】

3.ii. trans-2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル)-3-ヒドロキシ-3-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-プロピオン酸:

中間体3.i(3 g、6.53 mmol)のMeOH/THF/水 2/2/1(35 ml)中の溶液に、rtにて、LiOH·H<sub>2</sub>O(0.587 g、7.83 mmol)を添加した。得られた溶液を、反応が完結するまで、50で攪拌した。反応溶液を真空濃縮し、残渣を水(35 ml)とDCM-MeOH 9-1(40 ml)の間で分画した。水相のpHを、1M HClを添加して6-7に調整した。相を分離し、水相をDCM-MeOH 9-1(6×40 ml)で6回抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。固体残渣をエーテル中で粉碎し、ろ過した。エーテル(150 ml)で洗浄し、HV下で乾燥した後、表題の化合物を白色の固体(1.57 g)として得た。化合物を、(syn, anti)-異性体の1-1混合物として得た。

20

MS(ESI, m/z): 446.1 [M+H<sup>+</sup>].

【0190】

3.iii. trans-{4-[(4R\*, 5R\*)-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

30

中間体3.ii(1.57 g、3.52 mmol)のMeCN(20 ml)中の溶液に、TEA(0.540 ml、3.87 mmol)及びDPPA(0.854 ml、3.87 mmol)をrtにて添加した。懸濁液を45分で85に加熱した。飽和NaHCO<sub>3</sub>(25 ml)及びEA(25 ml)を添加した。二相を分離し、水相をEA(2×25 ml)で2回抽出した。合わせた有機相を塩水(30 ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をSiO<sub>2</sub>上のクロマトグラフィーにかけ(EA-Hept 3-1~1-0)、最初に表題の(4R\*, 5R\*)-異性体(0.495 g、EA-Hept 3-1中でRf=0.20)を灰白色の固体として、次に(4S\*, 5R\*)-異性体を灰白色の固体(0.529 g、EA-Hept 3-1中でRf=0.13)として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(d6-DMSO): 8.83(d, J=4.4 Hz, 1H); 8.32(d, J=9.1 Hz, 1H); 8.18(s, 1H); 7.71(dd, J=4.4 Hz, 1H); 7.31(d, J=9.1 Hz, 1H); 6.36(d, J=7.6 Hz, 1H); 6.36(重複 m, 1H); 4.32(dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H); 3.98(s, 3H); 2.91(m, 1H); 1.57-1.44(m, 2H); 1.35-1.21(m, 3H); 1.28(s, 9H); 0.96(m, 1H); 0.71-0.61(m, 2H); 1.45(m, 1H)。

MS(ESI, m/z): 443.1 [M+H<sup>+</sup>].

【0191】

50

3 . i v . trans - { 4 - [ ( 1 R \* , 2 R \* ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : 中間体 3 . i i i ( 0 . 6 3 2 g , 1 . 4 2 m m o l ) のジオキサソ ( 1 4 m l ) 及び水 ( 9 m l ) 中の溶液に、水酸化バリウム 8 水和物 ( 0 . 7 0 6 g , 2 . 2 4 m m o l ) を添加した。得られた混合物を一晩加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、aq . 残渣を D C M - M e O H 混合物 ( 9 - 1 ; 3 0 m l ) 中にとった。二相を分離し、水相を 3 回 ( 3 x 3 0 m l ) 抽出した。合わせた有機相を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。H V 下で乾燥後、表題のアミノアルコールを黄色がかった固体として得た。固形物を H e p t 中で粉碎し、ろ過し、高真空下で乾燥して、表題のアミノ酸 ( 0 . 4 6 6 g , 収率 7 8 % ) をベージュ色の固体として得た。M S ( E S I , m / z ) : 4 1 7 . 4 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

10

【 0 1 9 2 】

3 . v . trans - { 4 - [ ( 1 R \* , 2 R \* ) - 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 3 . i v ( 0 . 4 6 0 g , 1 . 1 2 m m o l ) のアセトン ( 6 m l ) , T H F ( 6 m l ) 及び水 ( 6 m l ) 中の溶液に、N a H C O <sub>3</sub> ( 0 . 4 4 4 g , 5 . 2 8 m m o l ) 、次に F m o c - C l ( 9 8 % , 0 . 3 9 6 g , 1 . 5 0 m m o l ) を、r t にて激しく攪拌しながら添加した。反応を 5 時間継続した。揮発成分を減圧下で除去し、残渣をろ過した。黄色の固体を水で洗浄し、H V 下で乾燥し、表題の化合物を黄色がかった泡状物 ( 0 . 7 8 7 g , 純度 8 0 % ) として得た。M S ( E S I , m / z ) : 6 3 9 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

20

【 0 1 9 3 】

3 . v i . [ ( 1 R \* , 2 R \* ) - 1 - trans - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル :

中間体 3 . v ( 0 . 7 8 8 g , 0 . 9 8 m m o l ) の T F A ( 4 . 5 m l ) 中の溶液を r t で 1 5 分攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣を、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 1 0 m l ) と D C M - M e O H ( 9 - 1 , 1 0 m l ) の間で分画した。1 M N a O H の添加により、p H を 1 3 に調整した。水相を D C M - M e O H ( 9 - 1 ; 5 x 1 0 m l ) で 5 回抽出した。合わせた有機相を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、表題の化合物を黄色のガム ( 0 . 6 3 5 g , 純度 7 5 % ) として得た。

30

M S ( E S I , m / z ) : 5 3 9 . 2 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 4 】

3 . v i i . ( ( 1 R \* , 2 R \* ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - 1 - trans - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル :

40

中間体 3 . v i ( 0 . 6 3 5 g , 0 . 8 8 4 m m o l ) を出発物質として、実施例 1 、工程 1 . x i i i の手順に従って、表題の化合物を黄色がかった泡状物 ( 0 . 2 7 7 g , 収率 4 4 % ) として得た。化合物はクロマトグラフィーで精製した ( D C M - M e O H 9 3 - 7 , 0 . 7 % a q . N H <sub>4</sub> O H を含有。 ) 。

M S ( E S I , m / z ) : 7 1 7 . 1 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 5 】

3 . v i i i . 6 - ( trans - { 4 - [ ( 1 R \* , 2 R \* ) - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

50

中間体 3 . v i i ( 0 . 2 7 7 g 、 0 . 3 9 m m o l ) の D M F ( 8 . 6 m l ) 中の溶液に、ピペリジン ( 収率 9 9 % 、 0 . 4 6 2 m l 、 4 . 6 3 m m o l ) を添加した。得られた混合物を r t で、4 5 分攪拌した。L C M S は反応の完結を示した。溶媒を真空除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して ( 1 % N H <sub>4</sub> O H を含有する D C M - M e O H 9 - 1 、次に 1 % N H <sub>4</sub> O H を含有する D C M - M e O H 6 - 1 ) 、表題の化合物を灰白色の泡状物 ( 0 . 1 2 9 g 、収率 6 8 % ) として得た。化合物を s y n - a n t i 異性体の 3 . 5 - 1 混合物として得た。

M S ( E S I 、 m / z ) : 4 9 5 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 6 】

実施例 4 : t r a n s - { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン : 10

4 . i . [ 1 - t r a n s - { ( R S ) - 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル :

中間体 1 . x i i ( 0 . 1 g 、 0 . 2 5 m m o l ) 及び 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - プロペナル ( 製造 A を見よ、0 . 0 4 6 g 、 1 . 1 e q . ) を出発物質として、実施例 1 、工程 1 . x i i i の手順を用いて、表題の化合物を白色の固体 ( 0 . 1 0 3 g 、収率 7 4 % ) として得た。化合物はクロマトグラフィーで精製した ( 7 % a q . N H <sub>4</sub> O H を含有する D C M - M e O H 9 3 - 7 0 ) 。 20

M S ( E S I 、 m / z ) : 4 9 3 . 2 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 7 】

4 . i i . t r a n s - { 4 - [ ( R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン :

中間体 4 . i ( 0 . 1 g 、 0 . 1 8 m m o l ) を出発物質として、実施例 1 、工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を白色の固体 ( 0 . 0 3 5 g 、収率 4 2 % ) として得た。化合物はエーテル中での破碎により精製した。

M S ( E S I 、 m / z ) : 4 9 3 . 2 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 8 】

実施例 5 : 8 - [ ( 2 R S ) - 2 - アミノ - 2 - t r a n s - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル :

5 . i . 8 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 2 - メトキシ - キノリン :

8 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - キノリン ( W O 2 0 0 4 / 0 2 9 9 2 の記載に従って製造、7 1 . 0 9 g 、 2 6 8 m m o l ) の D C M ( 1 . 6 L ) 中の氷冷溶液に N B S ( 5 3 . 0 g 、 1 . 1 1 e q . ) を添加した。混合物を 5 時間攪拌し、温度を徐々に室温に到達させた。溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 6 x 5 0 0 m l ) 、塩水 ( 4 x 5 0 0 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を H V 下で乾燥し、表題の臭化物を明茶色の固体 ( 8 9 . 3 7 g 、収率 9 7 % ) として得た。 40

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 3 4 ( d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H ) ; 7 . 5 7 - 7 . 5 3 ( m 、 2 H ) ; 7 . 5 0 ( d 、 J = 8 . 2 H z 、 1 H ) ; 7 . 4 2 - 7 . 2 9 ( m 、 3 H ) ; 7 . 0 2 ( d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H ) ; 6 . 9 8 ( d 、 J = 8 . 2 H z 、 1 H ) ; 5 . 3 4 ( s 、 2 H ) ; 4 . 1 3 ( s 、 3 H ) 。

【 0 1 9 9 】

5 . i i . 8 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - 5 - ( E ) - スチリル - キノリン : 中間体 5 . i . ( 5 9 . 7 6 g 、 1 7 3 . 6 m m o l ) 、 t r a n s - 2 - フェニルピニル ボロン酸 ( 2 5 . 6 9 g 、 1 e q . ) のジオキサソ ( 3 2 0 m l ) 及び水 ( 8 0 m l ) 中の溶液に、K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 1 . 2 g 、 2 2 5 . 7 m m o l ) 及び P d [ P ( P h ) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> ( 5 g 、 2 . 5 m o l % ) を添加した。得られた混合物を、一晚、1 0 0 に加熱し 50



た。R tに冷却後、EA (800 ml)、水 (500 ml) 及び10% NaHSO<sub>4</sub> (300 ml) を添加した。二相をデカントし、水相をDCM (2×300 ml) で2回抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をエーテル中で粉碎し、ろ過し、HV下で乾燥して、表題の化合物を白色の固体 (62 g、収率97%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.39 (d、J = 9.0 Hz、1 H) ; 7.66 (d、J = 16.1 Hz、1 H) ; 7.60 - 7.53 (m、5 H) ; 7.43 - 7.27 (m、6 H) ; 7.14 (d、J = 8.2 Hz、1 H) ; 7.05 (d、J = 16.1 Hz、1 H) ; 6.99 (d、J = 9.0 Hz、1 H) ; 5.39 (s、2 H) ; 4.14 (s、3 H)。

【0200】

5.iii. 8 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルバルデヒド :

中間体5.ii (24.1 g、65.6 mmol) のDCM (300 ml) 及び水 (50 ml) 中の溶液に、NMO (15.84 g、2 eq.) 及びオスミウム酸カリウム二水合物 (0.725 g、3 mol%) を添加した。得られた混合物をrtにて一晩攪拌した。

10% NaHSO<sub>3</sub> (2×250 ml) 及び10% NaHSO<sub>4</sub> (250 ml) で処理した後、有機相をMgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題のジオールを泡状物 (25.7 g) として得た。後者をアセトン (400 ml) 中に取り、水浴を用いて40 近辺の温度で温め、過ヨウ素酸ナトリウム (34.23 g、160.0 mmol) の水 (50 ml) 中の溶液で処理した。混合物を同温で30分温め、水 (700 ml) を添加し、揮発成分を真空除去した。水相をDCM (500 ml) で抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。得られた残渣を水中に注ぎ、ろ過し、水で数回リンスし、HV下で乾燥して、表題のアルデヒドを暗色の固体 (18.93 g、64.5 mmol) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.1 (s、1 H) ; 9.48 (d、J = 9.1 Hz、1 H) ; 7.75 (d、J = 8.2 Hz、1 H) ; 7.60 - 7.55 (m、2 H) ; 7.44 - 7.31 (m、3 H) ; 7.16 (d、J = 8.2 Hz、1 H) ; 7.11 (d、J = 9.1 Hz、1 H) ; 5.42 (s、2 H) ; 4.12 (s、3 H)。

【0201】

5.iv. 8 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 :

中間体5.iii (20 g、68.2 mmol) の2 - メチル - 2 - プロパノール (500 ml) 及びDCM (100 ml) 中の溶液に、2 - メチル - 2 - プテン (200 ml) 並びに亜塩素酸ナトリウム (77 g、10 eq.、純度80%) 及びリン酸二水素ナトリウム (75.27 g、8 eq.) の水 (300 ml) 中の溶液を添加した。反応をrtで一晩攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) 及びEA (200 ml) で希釈した。二相をデカントし、水相をEA (200 ml) で1回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の酸を白色の固体 (16.0 g、収率75%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.37 (d、J = 9.4 Hz、1 H) ; 8.27 (d、J = 8.50 Hz、1 H) ; 7.60 - 7.56 (m、2 H) ; 7.44 - 7.30 (m、3 H) ; 7.10 (d、J = 8.5 Hz、1 H) ; 7.08 (d、J = 9.4 Hz、1 H) ; 5.42 (s、2 H) ; 4.14 (s、3 H)。

【0202】

5.v. 8 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル :

中間体5.iv (15.8 g、51.1 mmol) のベンゼン (450 ml) 及びMeOH (80 ml) 中の溶液に、TMSCHN<sub>2</sub> (エーテル中2 M、30 ml、60 mmol) の溶液を滴下した。反応液をrtで、45分攪拌し、(過剰の試薬を破壊するのに十分な) AcOHを添加した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (300 ml) で希釈した。水

10

20

30

40

50

相を分離し、EA (2 x 200 ml) で2回抽出した。合わせた有機相を塩水 (200 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の化合物を白色の固体 (15.8 g、収率95%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) : 9.15 (d、J = 9.4 Hz、1H) ; 8.06 (d、J = 8.5 Hz、1H) ; 7.59 - 7.53 (m、2H) ; 7.44 - 7.36 (m、2H) ; 7.35 - 7.29 (m、2H) ; 7.18 (d、J = 9.4 Hz、1H) ; 5.40 (s、2H) ; 4.01 (s、3H) ; 3.87 (s、3H)。

MS (ESI、m/z) : 324.2 [M + H<sup>+</sup>]。

【0203】

5.vi. 8-ヒドロキシ-2-メトキシ-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル 10

中間体5.v (15.8 g、48.9 mmol) のEA (380 ml) 中の溶液に10% Pd/C (3.03 g) を添加した。反応液を水素雰囲気下で2時間撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧下で蒸発させた。HV下で乾燥した後、表題の化合物を白色の固体 (10.84 g、収率95%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) : 9.96 (br s、1H) ; 9.18 (d、J = 9.4 Hz、1H) ; 8.03 (d、J = 8.5 Hz、1H) ; 7.16 (d、J = 9.4 Hz、1H) ; 7.10 (d、J = 8.5 Hz、1H) ; 4.06 (s、3H) ; 3.85 (s、3H)。

MS (ESI、m/z) : 234.3 [M + H<sup>+</sup>]。 20

【0204】

5.vii. 2-メトキシ-8-トリフルオロメタンスルホンオキシ-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル :

中間体5.vi (10.84 g、46.5 mmol) のDMF (110 ml) 中の溶液に、TEA (7.76 ml、55.8 mmol) 及びN-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (18.27 g、51.1 mmol) を添加した。反応混合物を40度で一晩加熱した。冷却後、溶媒を真空除去し、残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) 及びDCM (150 ml) の間で分画した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をシリカ (DCM) を通してろ過し、トリフレート (21.89 g) を、副生成物が混じった灰白色の固体として得た。 30

MS (ESI、m/z) : 366.1 [M + H<sup>+</sup>]。

【0205】

5.viii. 2-メトキシ-8-(E)-スチリル-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル :

中間体5.vii (理論的には46.5 mmol) を出発物質として、そして工程5.iの手順を用いて、表題の(E)-アルカンを黄色がかった固体 (15.4 g) として得た。粗物質を、Hept-EA 4-1を溶出液として用い、SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィで精製した。

MS (ESI、m/z) : 320.3 [M + H<sup>+</sup>]。 40

【0206】

5.ix. 8-(1,2-ジヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-2-メトキシ-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル :

反応を80度にて行ったことを除いては、実施例1、工程1.viの手順を用いて、中間体5.viii (15.4 g、純度86%) を出発物質として、表題のジオールを黄色がかった固体 (10.3 g、収率70%) として得た。粗製物質をカラムクロマトグラフィ (EA-Hept 2-1) にて精製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.30 (d、J = 9.4 Hz、1H) ; 7.83 (d、J = 7.5 Hz、1H) ; 7.20 - 7.18 (m、3H) ; 7.09 (d、J = 9.4 Hz、1H) ; 7.04 - 7.01 (m、2H) ; 6.89 (d、J = 7.5 Hz、1H) ; 6.61 (d、J = 9.3 Hz、1H) ; 5.11 (d、J = 7.5 Hz、1H) 50

; 5.02 (m, 1H); 4.74 (br s), 4.03 (s, 3H); 3.97 (s, 3H)。

【0207】

5.x. 8-ホルミル-2-メトキシ-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル

45 に温めた、中間体 5.ix (10.3 g, 29.1 mmol) のアセトン (170 ml) 中の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (15 g, 2.5 eq.) の水 (60 ml) 中の溶液を添加した。混合物を同温で 40 分攪拌した。揮発成分を真空除去し、残渣を水 (300 ml) 中に取り、ろ過し、固形物を水で洗浄し、HV 下で乾燥して、表題のアルデヒド (7.0 g, 収率 97%) を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 11.41 (s, 1H); 9.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H); 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H); 4.14 (s, 3H); 4.04 (s, 3H)。

【0208】

5.xi. (E)-8-[2-trans-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル)-ビニル]-2-メトキシ-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル

中間体 1.iv (11.17 g, 26.5 mmol) 及び中間体 5.x (6.5 g, 1 eq.) を出発物質として、実施例 1、工程 1.v の手順を用いて、表題の (E)-アルカンを白色の固体 (3.56 g, 収率 30%) として得た。粗製物質は SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー (DCM) で精製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 16.5 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H); 6.51 (dd, J = 6.9, 16.5 Hz, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.12 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 3.48 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.14 - 2.11 (m, 2H); 2.01 - 1.97 (m, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.48 - 1.35 (m, 2H); 1.30 - 1.17 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z) : 441.3 [M + H<sup>+</sup>]。

【0209】

5.xii. 8-[rac-2-trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル]-2-メトキシ-キノリン-5-カルボン酸 メチルエステル

実施例 1、工程 1.vi (AD-mix を用いた不斉ジヒドロキシ化、収率 98%)、工程 1.vii (カーボネートの形成、quant.)、工程 1.viii (50、1 日間の水素化分解、収率 54%)、工程 1.ix (Boc 脱保護、Cbz の導入、収率 70%)、工程 1.x (アルコールの酸化、収率 80%)、工程 1.xi (50、6 時間の還元的アミノ化、収率 80%)、工程 1.xii (Boc 形成及び Cbz の水素化分解、収率 55%) に記載された順序に従って、中間体 5.xi (3.56 g, 8.1 mmol) を出発物質として、化合物 (0.47 g, 1.02 mmol) を灰色の固体として製造した。必要に応じて、粗製中間体を適宜な溶媒混合物を用いて、クロマトグラフィーにて精製した。

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 主回転異性体 : 9.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 4.00 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.71 - 3.59 (m, 3H); 2.76 (app t, J = 12.0 Hz, 1H); 1.98 (br s, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 5H); 1.35 (m, 1H); 1.12 (s, 9H); 1.12 - 0.98 (m, 4H)。

10

20

30

40

50

MS (ESI, m/z) : 458.3 [M + H<sup>+</sup>].

【0210】

5. xiii. 8 - ((2RS) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - trans - {4 - [3 - (E) - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル :

中間体 7. xii (0.47 g, 1 mmol) 及び 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロペナル (0.190 g, 1.1 eq.) を出発物質として、実施例 1、工程 1. xiii の手順を用いて、表題の化合物 (0.402 g, 収率 64%) を白色の固体として得た。化合物はクロマトグラフィー (DCM - MeOH 19 - 1 0.5% aq . NH<sub>4</sub>OH) で精製した。

MS (ESI, m/z) : 610.2 [M + H<sup>+</sup>].

【0211】

5. xiv. 8 - [(2RS) - 2 - アミノ - 2 - trans - {4 - [(E) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル :

中間体 5. xiii (0.042 g, 0.07 mmol) を出発物質として、実施例 1、工程 1. xv の手順を用いて、表題の化合物を白色の固体 (0.027 g, 収率 77%) として得た。化合物はクロマトグラフィー (0.7% aq . NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 93 - 7) で精製した。

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 9.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H) ; 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.45 (m, 1H) ; 7.22 (td, J = 4.8, 9.3 Hz, 1H) ; 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ; 7.09 (m, 1H) ; 6.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H) ; 6.50 (td, J = 4.8, 15.9 Hz, 1H) ; 4.00 (s, 3H) ; 3.91 (s, 3H) ; 3.53 (dd, J = 3.9, 12.3 Hz, 1H) ; 3.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H) ; 2.93 (m, 1H) ; 2.74 (dd, J = 9.3, 12.3 Hz, 1H) ; 2.34 (m, 1H) ; 1.99 - 1.87 (m, 4H) ; 1.75 (m, 1H) ; 1.50 - 1.10 (m, 5H) ; 0.98 - 0.92 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z) : 510.3 [M + H<sup>+</sup>].

【0212】

実施例 6 : [8 - ((2RS) - 2 - アミノ - 2 - trans - {4 - [3 - (E) - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - イル] - メタノール :

6. i. 8 - [(2RS) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - trans - (4 - {tert - ブトキシカルボニル - [3 - (E) - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル] - アミノ} - シクロヘキシル) - エチル] - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル :

中間体 5. xiii (0.362 g, 0.59 mmol) の DCM (3.5 ml) 中の溶液に、TEA (0.165 ml, 1.19 mmol) 及び Boc<sub>2</sub>O (0.144 g, 0.65 mmol) を添加した。反応を一晩続けた。Sat. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) を添加し、相を分離した。水相を DCM - MeOH (9 - 1, 20 ml) で 1 回抽出し、合わせた有機相を塩水 (20 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を HV 下で乾燥し、さらに精製することなく使用した。表題の化合物を灰白色の固体 (0.461 g, quant.) として得た。

MS (ESI, m/z) : 710.5 [M + H<sup>+</sup>].

【0213】

6. ii. {4 - [1 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (5 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - キノリン - 8 - イル) - エチル] - シクロヘキシル} - [3 - (E) - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル] - カルバミン酸 tert - ブチル

エステル：

中間体 6 . i (理論的には 0 . 59 mmol) のエーテル (6 . 2 ml) 中の氷冷溶液に、DIBAH (ヘキサン中 1 M、1 . 85 ml、1 . 85 mmol) を添加した。2 時間後、この温度で、DIBAH (1 . 85 ml) を添加し、反応を rt で 30 分継続した。水 (0 . 4 ml) を添加した。反応液を 40 分攪拌し、混合物をエーテル (15 ml) で希釈し、固形物をろ過した。ろ液を濃縮乾固し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM - MeOH 19 - 1) で精製し、表題のアルコールを白色の泡状物 (0 . 278 g) として得た。

MS (ESI、m/z) : 682 . 3 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0214】

6 . i i i . [8 - ( (2RS) - 2 - アミノ - 2 - trans - {4 - [3 - (E) - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - アリルアミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - 2 - メトキシ - キノリン - 5 - イル] - メタノール：

中間体 6 . i i (0 . 025 g、0 . 037 mmol) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . xv の手順を用いて、表題の化合物を黄色がかった泡状物 (0 . 017 g、収率 98%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8 . 37 (d、J = 9 . 0 Hz、1 H) ; 7 . 46 - 7 . 40 (m、2 H) ; 7 . 31 (d、J = 7 . 2 Hz、1 H) ; 7 . 21 (td、J = 4 . 8、9 . 0 Hz、1 H) ; 7 . 07 (m、1 H) ; 6 . 99 (d、J = 9 . 0 Hz、1 H) ; 6 . 59 (d、J = 16 . 2 Hz、1 H) ; 6 . 48 (td、J = 4 . 8、16 . 2 Hz、1 H) ; 5 . 23 (m、1 H) ; 4 . 84 (br s、2 H) ; 3 . 96 (s、3 H) ; 3 . 44 (dd、J = 4 . 2、12 . 3 Hz、1 H) ; 3 . 35 (d、J = 4 . 8 Hz、2 H) ; 2 . 90 (m、1 H) ; 2 . 64 (dd、J = 9 . 0、12 . 3 Hz、1 H) ; 2 . 33 (m、1 H) ; 2 . 00 - 1 . 90 (m、4 H) ; 1 . 73 (m、1 H) ; 1 . 48 - 1 . 08 (m、5 H) ; 0 . 99 - 0 . 89 (m、2 H)。

MS (ESI、m/z) : 482 . 4 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0215】

実施例 7 : 6 - (trans - {4 - [(1RS) - 1 - アミノ - 2 - (3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オン：

7 . i . (3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル) - メタノール：

0 に冷却した、3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - カルバルデヒド (WO2006/032466 に記載のように製造、5 . 0 g、26 . 57 mmol) の EtOH (200 ml) 中の懸濁液に、攪拌下、NaBH<sub>4</sub> (1 . 1 g) を一度に添加した。反応混合物を rt に温め、THF (50 ml) を添加した。澄んだ溶液が得られた。混合液をさらに rt で 30 分、さらに攪拌した。水 (200 ml) を添加し、揮発成分を真空除去した。残渣をろ過し、水で洗浄した。固形物を HV 下で乾燥し、表題のアルコールを茶色の固体 (4 . 8 g、収率 95%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8 . 58 (s、1 H) ; 7 . 86 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H) ; 7 . 82 (dd、J = 1 . 2、7 . 5 Hz、1 H) ; 7 . 61 (dd、J = 7 . 5、8 . 4 Hz、1 H) ; 5 . 22 (t、J = 5 . 7 Hz、1 H) ; 5 . 04 (d、J = 5 . 7 Hz、2 H) ; 4 . 02 (s、3 H)。

MS (ESI、m/z) : 482 . 4 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0216】

7 . i i . 8 - プロモメチル - 2 - メトキシ - キノキサリン：

中間体 7 . i (4 . 8 g、25 . 23 mmol) の DMF (45 ml) 中の溶液に、攪拌下、rt にて、三臭化リン (2 . 6 ml、1 . 1 eq.) を滴下した。反応液を 30 分攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> を添加した。固形物をろ過し、水で完全に洗浄し、EA (200 ml) 中にとった。有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、SiO<sub>2</sub> パッドを通してろ過し、ろ液を濃縮乾固して、表題の化合物 (5 . 5 g、収率 86%) をページ

10

20

30

40

50

色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (s, 1H); 8.00 (dd,  $J = 1.5$ , 8.2 Hz, 1H); 7.78 (dd,  $J = 1.5$ , 7.3 Hz, 1H); 7.53 (dd,  $J = 7.3$ , 8.2 Hz, 1H); 5.09 (s, 2H); 4.16 (s, 3H)。

【0217】

7.iii. (RS) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デス - 8 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル) - プロピオン酸 エチルエステル

-78 に冷却した、DIPA (4.4 ml) の THF (40 ml) 中の溶液に、BuLi (2.3 N, 13 ml) を添加した。混合物をこの温度で5分撹拌した後、0 に温めた。混合物を15分撹拌した後、-78 に冷却した。5分後、(1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デス - 8 - イル) - 酢酸 エチルエステル (Org. Lett. (2005), 7, 4185 に記載のように製造; 4.6 g, 20 mmol) の THF (10 ml) 中の溶液を、内部温度を -74 に保ちながら、35分に渡って滴下した。溶液を、この温度より低い温度で90分撹拌した。中間体 7.ii (5.06 g, 20 mmol) 及び HMPT (5 ml) の THF (15 ml) 中の溶液を、内部温度を -45 に保ちながら添加した。-78 に冷却した後、混合物を45分に渡って徐々に -20 に温め、10% aq.  $\text{NaHSO}_4$  (100 ml) を添加した。二相を分離し、水相を EA (150 ml) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー (Hept - EA 2 - 1) にかき、表題の化合物を黄色がかった油状物 (1.0 g, 収率 12%) として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.47 (s, 1H); 7.87 (dd,  $J = 1.5$ , 8.1 Hz, 1H); 7.49 (dd,  $J = 1.5$ , 7.2 Hz, 1H); 7.42 (dd,  $J = 7.2$ , 8.1 Hz, 1H); 4.11 (s, 3H); 3.95 (s, 4H); 3.93 - 3.84 (m, 2H); 3.73 (dd,  $J = 4.2$ , 12.6 Hz, 1H); 3.05 (dd,  $J = 11.1$ , 12.6 Hz, 1H); 2.82 (ddd,  $J = 4.2$ , 7.5, 11.1 Hz, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.86 - 1.49 (m, 8H); 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 401.4 [M + H<sup>+</sup>]。

【0218】

7.iv. (RS) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デス - 8 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル) - プロピオン酸 :

中間体 7.iii (1.0 g, 2.5 mmol) の EtOH (10 ml) 中の溶液に、2 N NaOH (2 ml) を添加した。混合物を90 で24時間加熱した。混合物を rt に冷却し、揮発成分を真空除去した。残渣を水 (20 ml) 及びエーテル (2 x 20 ml) で2回希釈した。水相の pH を、1 M HCl の添加により 4 ~ 5 に調整した。水相を EA (2 x 50 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題の酸を無色の泡状物 (0.665 g, 収率 71%) として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.47 (s, 1H); 7.88 (dd,  $J = 1.5$ , 8.1 Hz, 1H); 7.51 (dd,  $J = 1.5$ , 7.2 Hz, 1H); 7.42 (dd,  $J = 7.2$ , 8.1 Hz, 1H); 4.08 (s, 3H); 3.95 (s, 4H); 3.72 (dd,  $J = 3.9$ , 12.6 Hz, 1H); 3.09 (dd,  $J = 10.5$ , 12.6 Hz, 1H); 2.90 (ddd,  $J = 4.2$ , 6.9, 10.5 Hz, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.85 - 1.73 (m, 4H); 1.64 - 1.50 (m, 4H)。

MS (ESI, m/z) : 373.2 [M + H<sup>+</sup>]。

【0219】

7.v. (RS) - [1 - (1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デス - 8 - イル) - 2 - (3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert

- ブチルエステル :

中間体 7 . i v ( 0 . 6 6 5 g , 1 . 7 8 m m o l ) のトルエン ( 5 m l ) 及び 2 - メチル - 2 - プロパノール ( 3 m l ) 中の溶液に、TEA ( 0 . 3 m l ) 及び DPPA ( 0 . 4 3 m l ) を添加した。混合物を r t で 5 分撈拌した後、9 0 に加熱した。2 時間後、塩化銅 ( I ) ( 0 . 0 3 g ) を添加した。反応液をさらに 2 時間、加熱下に置いた。反応混合物を r t に冷却し、s a t . N a H C O <sub>3</sub> ( 2 0 m l ) 及び EA ( 3 0 m l ) を添加した。二相を分離し、水相を EA ( 2 x 5 0 m l ) で 2 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー ( D C M - M e O H 1 9 - 1 ) にか、N - B o c 保護アミンを黄色がかった固体 ( 0 . 5 6 g 、収率 7 0 % ) として得た。

MS ( E S I 、 m / z ) : 4 4 4 . 4 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 2 0 】

7 . v i . ( R S ) - [ 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - 1 - ( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 7 . v ( 0 . 5 6 g 、 1 . 2 6 m m o l ) の AcOH ( 8 m l ) 、 THF ( 8 m l ) 及び水 ( 3 m l ) 中の溶液を 6 0 で 3 時間加熱した。溶媒を真空除去し、残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 5 0 m l ) 及び EA ( 5 0 m l ) の間で分画した。水相を EA ( 5 0 m l ) で 1 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、表題のケトン茶色の固体 ( 0 . 5 g 、収率 9 9 % ) として得た。

MS ( E S I 、 m / z ) : 4 0 0 . 5 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 2 1 】

7 . v i i . ( R S ) - [ ( c i s 及び t r a n s ) - 1 - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 7 . v i ( 0 . 5 g 、 1 . 2 5 m m o l ) を出発物質として、実施例 1 、工程 1 . x i の手順を用いて、表題のアミンを灰白色の固体として得た。化合物を SiO<sub>2</sub> のクロマトグラフィー ( 1 % a q . N H <sub>4</sub> O H を含む D C M - M e O H 6 - 1 ) により精製し、c i s - t r a n s 混合物として回収した。

MS ( E S I 、 m / z ) : 4 0 1 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 2 2 】

7 . v i i i . a . ( R S ) - ( 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - 1 - { t r a n s - 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル及び b . ( R S ) - ( 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - 1 - { c i s - 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 7 . v i i i を出発物質として、実施例 1 、工程 1 . x i i i の手順を用いて、表題の化合物を得た。粗製物質を SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー ( 0 . 7 % a q . N H <sub>4</sub> O H を含む D C M - M e O H 9 3 - 7 ) で精製し、最初に c i s - 異性体 ( 0 . 0 7 0 g 、収率 1 6 % ) を、次に t r a n s - 異性体 ( 白色の固体、0 . 2 5 g 、収率 6 0 % ) を得た。

中間体 7 . v i i i . a ( t r a n s - 異性体 ) : MS ( E S I 、 m / z ) : 5 7 9 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

中間体 7 . v i i i . a ( c i s - 異性体 ) : MS ( E S I 、 m / z ) : 5 7 9 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 2 3 】

7 . i x . 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

10

20

30

40

50

中間体 7 . v i i i . a ( 0 . 0 5 1 g、0 . 0 8 8 m m o l ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体として得た ( 0 . 0 3 g、収率 7 1 % )。

M S ( E S I、m / z ) : 4 7 9 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ]。

【 0 2 2 4 】

実施例 8 : 6 - ( c i s - { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - メトキシ - キノキサリン - 5 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

中間体 7 . v i i i . b ( 0 . 0 6 5 g、0 . 1 1 2 m m o l ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体として得た ( 0 . 0 4 3 g、収率 8 0 % )。

M S ( E S I、m / z ) : 4 7 9 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ]。

【 0 2 2 5 】

実施例 9 : 6 - ( t r a n s - { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン :

中間体 1 . x i i ( 0 . 0 9 g、0 . 2 2 5 m m o l ) 及び 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 ( 0 . 0 4 4 g、1 . 1 e q . ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x i i i ( 還元的アミノ化、0 . 7 % a q . N H <sub>4</sub> O H を含む D C M - M e O H 9 3 - 7 を用いたクロマトグラフィーによる精製 ) 及び 1 . x v ( 脱保護 ) の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0 . 0 3 5 g として得た。化合物をエーテル中で粉砕した。

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O ) : 1 0 . 8 1 ( s、1 H ) ; 8 . 5 6 ( s、1 H ) ; 7 . 8 3 ( d、J = 8 . 4 H z、1 H ) ; 7 . 6 9 ( d、J = 7 . 8 H z、1 H ) ; 7 . 6 0 - 7 . 5 0 ( m、2 H ) ; 7 . 0 7 ( d、J = 8 . 4 H z、1 H ) ; 4 . 0 1 ( s、3 H ) ; 3 . 7 0 ( s、2 H ) ; 3 . 5 0 ( s、2 H ) ; 3 . 4 2 ( m、1 H ) ; 2 . 8 6 ( m、1 H ) ; 2 . 7 0 ( m、1 H ) ; 2 . 3 0 ( m、1 H ) ; 2 . 0 0 - 1 . 9 0 ( m、4 H ) ; 1 . 7 4 ( m、1 H ) ; 1 . 3 0 - 1 . 1 0 ( m、6 H ) ; 0 . 9 8 ( m、1 H )。

M S ( E S I、m / z ) : 4 6 3 . 2 [ M + H <sup>+</sup> ]。

【 0 2 2 6 】

実施例 1 0 : t r a n s - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

1 0 . i . ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - メタノール :  
- 7 0 に冷却した、D I P A ( 1 4 . 7 m l、1 0 4 . 3 m m o l ) の T H F ( 4 1 0 m l ) 中の溶液に、n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 N、4 2 m l ) を添加した。反応混合物をこの温度で 1 0 分攪拌した後、0 に温めた。反応混合物を 1 5 分攪拌した後、再び - 7 0 に冷却した。T H F ( 8 5 m l + 2 0 m l リンス ) 中 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン ( F R 2 0 0 4 / 0 1 1 0 5 に記載のように製造、1 8 . 4 8 g、1 0 4 . 3 m m o l ) を添加し、混合物を - 7 8 で 4 時間攪拌した。D M F ( 1 2 . 9 m l、1 6 6 . 9 m m o l ) を滴下した。濁った混合物が 5 分後に清澄になった。2 0 分後、反応混合物を r t に温め、1 0 % N a H S O <sub>4</sub> ( 4 0 m l ) を添加した。溶媒を真空除去し、残渣を水 ( 2 0 0 m l ) で希釈し、s a t . N a H C O <sub>3</sub> で pH を 7 に調整した。水相を E A ( 2 x 2 0 0 m l ) で 2 回抽出した。合わせた有機相を塩水 ( 2 0 0 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー ( H e p t - E A 1 - 1 ) にかき、表題のアルデヒド ( 1 1 . 8 3 g ) を黄色の油状物として得た。後者を M e O H ( 1 4 0 m l ) に取り、N a B H <sub>4</sub> ( 0 . 8 0 8 g、2 0 . 9 m m o l ) を一度に添加した。3 0 分後、反応混合物を r t に温め、水 ( 1 4 0 m l ) を添加し、揮発成分を真空除去した。残渣をろ過し、水で洗浄した。残渣を E A ( 2 x 2 0 0

10

20

30

40

50



ml) で2回抽出した。合わせた有機相を塩水(200ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー(EA-Hept 1-1~4-1)にかけ、出発物質(3.47g)、次に表題のアルコール(4.02g、19mmol)を灰白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) : 8.70(s, 1H); 7.94(d, J = 9.1 Hz, 1H); 7.55(d, J = 2.6 Hz, 1H); 7.37(dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H); 5.49(t, J = 6.0 Hz, 1H); 4.91(d, J = 6.0 Hz, 2H); 3.90(s, 3H)。

MS(ESI, m/z) : 208.3 [M + H<sup>+</sup>]。

【0227】

10.ii. 4-プロモメチル-3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン:

中間体10.i(3.94g、19mmol)を出発物質として、実施例7、工程7.iiの手順に従って、表題の臭化物(4.11g、収率80%)を得た。化合物はクロマトグラフィー(Hept-EA 2-1)で精製した。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) : 8.76(s, 1H); 7.99(d, J = 9.1 Hz, 1H); 7.50(d, J = 2.6 Hz, 1H); 7.37(dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H); 5.14(s, 2H); 3.96(s, 3H)。

MS(ESI, m/z) : 272.1 [M + H<sup>+</sup>]。

【0228】

10.iii. [(1RS)-1-cis/trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

中間体10.ii(4.09g、15.1mmol)を出発物質として、実施例7、工程7.iii~7.vii[エステルアルキル化(収率55%)、けん化(収率74%)、Curtius減成(収率24%)、ケタールの加水分解(quant.)及びアミンの形成(収率42%)]の手順を用いて、表題の化合物を黄色がかった泡状物(0.274g)として得た。必要に応じて、適宜な溶出液を用いて、粗製反応混合物をSiO<sub>2</sub>のクロマトグラフィーにより精製した。アミンをcis-trans混合物として得た。

MS(ESI, m/z) : 418.2 [M + H<sup>+</sup>]。

【0229】

10.iv. a.(1RS)-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-1-trans-{4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシル}-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル及びb.(1RS)-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-1-cis-{4-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシル}-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル: 中間体10.iii(0.1g、0.24mmol)を出発物質として、実施例7、工程7.viiiに記載の手順を用いて、表題のtrans-化合物を灰白色の固体(0.076g、収率57%)として得た。trans-化合物はクロマトグラフィー(0.7% aq. NH<sub>4</sub>OHを含むDCM-MeOH 93-7)で精製した。cis-異性体(白色の固体; 0.03g; 収率27%)もまた、クロマトグラフィーの間に回収された(最初に溶出する異性体)。

中間体10.iv.a(trans-異性体): MS(ESI, m/z) : 596.2 [M + H<sup>+</sup>]。

中間体10.iv.b(cis-異性体): MS(ESI, m/z) : 596.2 [M + H<sup>+</sup>]。

【0230】

10.v. trans-6-({4-[(1RS)-1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エチル]-シクロヘキシルアミノ}-メチル)

10

20

30

40

50

- 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

中間体 10 . i v . a ( 0 . 077 g、0 . 13 mmol ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v の手順を用い、表題の化合物を灰白色の泡状物 ( 0 . 029 g、収率 45 % ) として得た。化合物は SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー ( 1 % aq . NH<sub>4</sub> OH を含む DCM - MeOH 9 - 1 ) で精製した。

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) : 10 . 81 ( s、1H ) ; 8 . 64 ( s、1H ) ; 7 . 92 ( d、J = 8 . 1 Hz、1H ) ; 7 . 70 ( d、J = 9 . 0 Hz、1H ) ; 7 . 36 - 7 . 32 ( m、2H ) ; 7 . 07 ( d、J = 9 . 0 Hz、1H )、3 . 91 ( s、3H ) ; 3 . 71 ( s、2H ) ; 3 . 50 ( s、2H ) ; 3 . 13 ( m、1H ) ; 2 . 90 ( m、1H ) ; 2 . 80 ( m、1H ) ; 2 . 31 ( m、1H ) ; 2 . 00 - 1 . 85 ( m、4H ) ; 1 . 71 ( m、1H ) ; 1 . 29 - 1 . 10 ( m、6H ) ; 1 . 02 ( m、1H ) 。

MS ( ESI、m/z ) : 496 . 5 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

【 0231 】

実施例 11 : cis - 6 - ( { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

中間体 10 . i v . b ( 0 . 03 g、0 . 05 mmol ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の泡状物 ( 0 . 022 g、収率 88 % ) として得た。

MS ( ESI、m/z ) : 496 . 5 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

【 0232 】

実施例 12 : trans - { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン :

12 . i . a . [ ( 1RS ) - 1 - trans - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル及び b . [ ( 1RS ) - 1 - cis - { 4 - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 10 . i i i ( 0 . 0752 g、0 . 18 mmol ) 及び ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - プロペナル ( 0 . 033 g、1 . 1 eq . ) を出発物質として、実施例 7、工程 7 . v i i i の手順を用いて、表題の trans - 化合物を灰白色の固体 ( 0 . 050 g、収率 49 % ) として得た。化合物はクロマトグラフィー ( 0 . 5 % aq . NH<sub>4</sub> OH を含む、DCM - MeOH 19 - 1 ) で精製した。cis - 異性体 ( 0 . 033 g、収率 32 %、白色の固体 ) もまた、クロマトグラフィーの間に回収された ( 最初に溶出する異性体 ) 。

中間体 12 . i . a ( trans - 異性体 ) : MS ( ESI、m/z ) : 570 . 2 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

中間体 12 . i . b ( cis - 異性体 ) : MS ( ESI、m/z ) : 570 . 3 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

【 0233 】

12 . i i . trans - { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン :

中間体 12 . i . a ( 0 . 048 g、0 . 086 mmol ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0 . 034 g、収率 85 % ) として得た。化合物は SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー ( 1 % aq . NH<sub>4</sub> OH を含む DCM - MeOH 9 - 1 ) で精製した。

10

20

30

40

50

MS (ESI, m/z) : 470.4 [M + H<sup>+</sup>].

【0234】

実施例13: cis - { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシル } - [ 3 - ( E ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリル ] - アミン:

中間体12.i.b ( 0.031g、0.055mmol ) を出発物質として、実施例1、工程1.x.vの手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0.019g、収率75% ) として得た。化合物はSiO<sub>2</sub>上のクロマトグラフィー ( 0.5% aq. NH<sub>4</sub>OHを含むDCM - MeOH 19 - 1 ) で精製した。

MS (ESI, m/z) : 470.3 [M + H<sup>+</sup>].

【0235】

実施例14: trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン:

14.i. 8 - プロモメチル - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン:

3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - カルバルデヒド ( WO 2006 / 032466 に記載のように製造、4.2g、20.3mmol ) を出発物質として、実施例7、工程7.i及び7.iiの手順を用いて、表題の臭化物 ( 5.4g、19.9mmol ) をベージュ色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( d6 - DMSO ) : 8.87 ( s、1H ) ; 8.32 ( d、J = 9.1 Hz、1H ) ; 7.29 ( d、J = 9.1 Hz、1H ) ; 5.09 ( s、2H ) ; 4.07 ( s、3H ) 。

【0236】

14.iii. [ ( 1RS ) - 1 - cis / trans - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル:

中間体14.i ( 5.4g、19.9mmol ) を出発物質として、実施例7、工程7.iii~7.vii [ エステルアルキル化 ( 収率63% )、けん化 ( 収率82% )、Currtius減成 ( 収率83% )、ケタールの加水分解 ( quant. ) 及びアミンの形成 ( 収率53% ) ] の手順を用いて、表題の化合物を白色の固体 ( 1.6g ) として得た。必要に応じて、粗製反応混合物を、適宜な溶出液を用いて、SiO<sub>2</sub>のクロマトグラフィーにより精製した。アミンをcis - trans混合物として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.62 ( s、1H ) ; 8.18 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 7.09 ( d、J = 9.0 Hz、1H ) ; 4.99 ( m、1H ) ; 4.11 ( s、3 x 0.4H ) ; 4.10 ( s、3 x 0.6H ) ; 3.90 ( m、1H ) ; 3.49 - 3.17 ( m、3H ) ; 2.70 ( m、1H ) ; 2.02 - 1.82 ( m、4H ) ; 1.74 - 1.48 ( m、3H ) ; 1.36 - 1.00 ( m、3H ) ; 1.12 ( s、9 x 0.6H ) ; 1.11 ( s、9 x 0.4H ) 。

MS (ESI, m/z) : 419.2 [M + H<sup>+</sup>].

【0237】

14.iii a. ( 1RS ) - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - 1 - trans - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tert ブチルエステル及びb. ( 1RS ) - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - 1 - cis - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2Hピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tertブチルエステル:

中間体14.ii ( 0.4g、0.95mmol ) を出発物質として、実施例7、工程7

10

20

30

40

50

. v i i i の手順を用いて、表題の *trans* - 化合物を白色の固体 ( 0 . 3 2 g 、 収率 5 6 % ) として得た。 *trans* - 化合物はクロマトグラフィー ( 0 . 5 % a q . N H <sub>4</sub> O H を含む D C M - M e O H 1 9 - 1 ) で精製した。 *cis* - 異性体 ( ガラス状の固体 ; 0 . 2 g ; 収率 3 5 % ) もまた、クロマトグラフィーの間に回収された ( 最初に溶出する異性体 ) 。

## 【 0 2 3 8 】

中間体 1 4 . i i i . a ( *trans* - 異性体 ) :

<sup>1</sup> H N M R ( d 6 - D M S O ) : ( 主回転異性体 ) : 1 0 . 8 1 ( s , 1 H ) ; 8 . 6 9 ( s , 1 H ) ; 8 . 2 2 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 7 . 6 9 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) ; 7 . 2 0 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 7 . 0 7 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) ; 6 . 4 8 ( d , J = 9 . 6 H z , 1 H ) ; 4 . 0 3 ( s , 3 H ) ; 3 . 7 1 ( s , 2 H ) ; 3 . 7 0 ( 重複 m , 1 H ) ; 3 . 5 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 3 6 ( d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H ) ; 3 . 0 0 ( t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H ) ; 2 . 3 1 ( m , 1 H ) ; 2 . 0 0 - 1 . 8 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 3 9 ( m , 1 H ) ; 2 . 1 7 - 0 . 8 9 ( m , 5 H ) ; 1 . 0 7 ( s , 9 H ) 。

M S ( E S I , m / z ) : 5 9 7 . 1 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

## 【 0 2 3 9 】

中間体 1 4 . i i i . b ( *cis* - 異性体 ) :

<sup>1</sup> H N M R ( d 6 - D M S O ) ( 主回転異性体 ) : 1 0 . 8 1 ( s , 1 H ) ; 8 . 6 9 ( s , 1 H ) ; 8 . 2 3 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 7 . 7 0 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) ; 7 . 2 0 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 7 . 0 8 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) ; 6 . 4 6 ( d , J = 9 . 9 H z , 1 H ) ; 4 . 0 4 ( s , 3 H ) ; 3 . 8 0 ( m , 1 H ) ; 3 . 6 7 ( s , 2 H ) ; 3 . 5 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 4 2 ( d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H ) ; 2 . 9 7 ( t , J = 1 2 . 0 H z , 1 H ) ; 2 . 6 4 ( m , 1 H ) ; 1 . 7 5 - 1 . 3 5 ( m , 9 H ) ; 1 . 0 6 ( 重複 m , 1 H ) ; 1 . 0 5 ( s , 9 H ) 。

M S ( E S I , m / z ) : 5 9 7 . 4 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

## 【 0 2 4 0 】

1 4 . i v . *trans* - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

中間体 1 4 . i i i . a ( 0 . 3 2 g 、 0 . 5 3 m m o l ) を出発物質として、実施例 1 、 工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0 . 2 3 g 、 収率 8 6 % ) として得た。

<sup>1</sup> H N M R ( d 6 - D M S O ) : 1 0 . 8 1 ( s , 1 H ) ; 8 . 7 3 ( s , 1 H ) ; 8 . 2 5 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 7 . 7 0 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) ; 7 . 2 0 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 7 . 0 7 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) ; 4 . 0 0 ( s , 3 H ) ; 3 . 7 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 5 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 2 0 ( m , 1 H ) ; 2 . 9 8 - 2 . 8 9 ( m , 2 H ) ; 2 . 3 0 ( m , 1 H ) ; 2 . 0 0 - 1 . 8 0 ( m , 3 H ) ; 1 . 7 7 - 1 . 7 2 ( m , 2 H ) ; 1 . 3 1 - 0 . 9 8 ( m , 7 H ) 。

M S ( E S I , m / z ) : 4 9 7 . 3 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

## 【 0 2 4 1 】

実施例 1 5 : *cis* - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン :

中間体 1 4 . i i i . b ( 0 . 2 g 、 0 . 3 3 m m o l ) を出発物質として、実施例 1 、 工程 1 . x v の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0 . 1 2 g 、 収率 7 2 % ) として得た。

M S ( E S I , m / z ) : 4 9 7 . 4 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

## 【 0 2 4 2 】

実施例 1 6 : *trans* - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R S ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フ

10

20

30

40

50

ルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン :

16 . i . ( trans - ( 2RS ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 10 . i i i ( 0 . 079 g、0 . 19 mmol ) 及び 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - カルバルデヒド ( 0 . 037 g、1 . 1 eq . ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x i i i の手順を用いて、表題の trans - 化合物を灰白色の固体 ( 0 . 052 g、収率 47 % ) として得た。化合物はクロマトグラフィー ( 0 . 7 % aq . NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 93 - 7 ) で精製した。cis - 異性体 ( 0 . 018 g、収率 16 %、白色の固体 ) もまた、クロマトグラフィーの間に回収された ( 最初に溶出する異性体 ) 。

MS ( ESI、m/z ) : 579 . 3 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

【 0243 】

16 . i i . trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン :

中間体 16 . i . ( 0 . 048 g、0 . 084 mmol ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . xv の手順を用いて、表題の化合物を黄色がかった固体 ( 0 . 031 g、収率 78 % ) として得た。化合物は SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー ( 1 % aq . NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 6 - 1 ) で精製した。

MS ( ESI、m/z ) : 479 . 4 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

【 0244 】

実施例 17 : trans - ( 1R<sup>\*</sup> , 2R<sup>\*</sup> ) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール :

17 . i . 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デス - 8 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - プロピオン酸 エチルエステル :

- 78 に冷却した、( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デス - 8 - イル ) - 酢酸エチルエステル ( 3 . 6 g、15 . 77 mmol ) の THF ( 50 ml ) 中の溶液に、アルゴン下、LiHMDS ( THF 中 1 M、18 . 1 ml ) を添加した。得られた溶液を - 40 で 1 時間攪拌し、続いて - 78 に再冷却した。6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - カルバルデヒド ( 3 . 56 g、18 . 92 mmol ; WO2006/032466 に従って製造。 ) を少しずつ添加し、攪拌を - 78 で 30 分継続した。aq . NH<sub>4</sub>Cl の添加により反応混合物をクエンチした。二相を分離し、水相を EA で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー ( Hept - EA 1 - 2 (R) EA ) にかき、表題の化合物のジアステレオマーの 1 : 1 混合物を、薄黄色の油状物 ( 4 . 44 g、収率 68 % ) として得た。

MS ( ESI、m/z ) : 417 . 5 [ M + H<sup>+</sup> ] 。

【 0245 】

17 . i i . 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デス - 8 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - プロピオン酸 :

中間体 17 . i ( 5 . 2 g、12 . 49 mmol ) の 2 : 2 : 1 MeOH / THF / 水 ( 100 ml ) 中の溶液に、LiOH - 水和物 ( 3 . 14 g、74 . 92 mmol ) を rt にて添加した。得られた溶液を 60 で 3 時間攪拌した。得られたオレンジ色の溶液を濃縮した。残渣を水及びエーテルで希釈し、水相をエーテルでもう一度洗浄し、水相の p

10

20

30

40

50

Hを3M HClの添加により4に調整した。沈殿物をろ過し、エーテルで洗浄した。ろ液をDCM-MeOH(9:1)で4回抽出し、合わせた有機相を濃縮した。残渣を、ろ過により得られた固形物と合わせ、濃縮乾固して、表題の化合物のジアステレオマーの1:1混合物を、無色の固体(4.46g、収率92%)として得た。

MS(ESI、m/z): 389.1 [M+H<sup>+</sup>].

【0246】

17.iii 4-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デス-8-イル)-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-オキサゾリジン-2-オン:  
 中間体17.ii(4.46g、11.47mmol)のMeCN(60ml)中の懸濁液に、TEA(1.8ml、12.62mmol)及びDPPA(3.0ml、12.62mmol)をrtにて添加した。懸濁液を85に加熱し、混合物を清澄な溶液とした。反応を30分続けた。rtに冷却後、飽和NaHCO<sub>3</sub>及びEAを添加した。二相を分離し、水相をEAで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。これにより沈殿物が形成され、それをろ過した。残渣を濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー(1000:25:2 DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH)にかけ、両ジアステレオマーをそれらのラセミ体として得た。溶出すべき最初の化合物は(4R,5S)及び(4S,5R)異性体(1.48g、無色の固体)であり、続いて(4R,5R)及び(4S,5S)異性体(1.03g、無色の固体)が溶出した。

MS(ESI、m/z): 386.3 [M+H<sup>+</sup>].

【0247】

17.iv (4R\*,5R\*)-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-4-(4-オキソ-シクロヘキシル)-オキサゾリジン-2-オン:  
 中間体17.iii((4R,5R)及び(4S,5S)異性体、1.03g、2.67mmol)のAcOH(20ml)、THF(10ml)及び水(10ml)中の溶液を、70に4時間加熱した。溶媒を真空除去し、残渣をaq.NaHCO<sub>3</sub>で希釈し、水相を9-1 DCM-MeOHで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、表題の中間体を黄色の固体(0.92g、収率100%)として得た。

MS(ESI、m/z): 342.2 [M+H<sup>+</sup>].

【0248】

17.v trans-(4R\*,5R\*)-4-(4-アミノ-シクロヘキシル)-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-オキサゾリジン-2-オン:  
 中間体17.iv(0.92g、2.70mmol)のMeOH(20ml)及びDCM(7ml)中の溶液に、酢酸アンモニウム(5.19g、67.4mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(339mg、5.39mmol)を添加した。混合物をrtにて一晩攪拌した。DCM(80ml)及び飽和NaHCO<sub>3</sub>(80ml)を添加した。二相を分離し、水相をDCM-MeOH(9:1)で12回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー(1000:200:16 DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH)にかけ、表題の中間体を薄黄色の固体(0.47g、収率51%)として得た。

MS(ESI、m/z): 343.3 [M+H<sup>+</sup>].

【0249】

17.vi trans-(4R\*,5R\*)-4-{4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-シクロヘキシル}-5-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-オキサゾリジン-2-オン:  
 中間体17.v(85mg、0.248mmol)のMeOH(1ml)及び1,2-DCCE(4ml)中の溶液に、3A モレキュラー・シーヴ(1g)及び2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルバルデヒド(43mg、0.261mmol)を添加した。混合物を50で一晩攪拌した。反応混合物を0に冷却し、NaBH<sub>4</sub>(

10

20

30

40

50

75 mg、2.0 mmol) を添加した。反応を30分継続した。DCM - MeOH (9 : 1) を添加した。固形物をろ過し、DCM - MeOH (9 : 1) で洗浄した。Aq. NH<sub>4</sub>OH を添加し、相を分離した。水相をDCM - MeOH (9 : 1) で抽出し、合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1000 : 50 : 4 DCM - MeOH - NH<sub>4</sub>OH) にかき、表題の中間体を無色の固体 (88 mg、収率72%) として得た。

MS (ESI, m/z) : 491.2 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0250】

17.vii. trans - (1R\*, 2R\*) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール :

中間体 17.vi (75 mg、0.153 mmol) の1 : 1 水 / ジオキサン (4 ml) 中の溶液に、KOH (69 mg、1.22 mmol) を添加した。混合物を100 で4時間加熱した。水を添加し、混合物をDCM - MeOH (9 : 1) で抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1000 : 100 : 8、続いて1000 : 200 : 16 DCM - MeOH - NH<sub>4</sub>OH) にかき、表題の中間体を無色の固体 (24 mg、収率34%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.75 (d、J = 4.4 Hz、1H)、8.22 (dd、J = 9.1, 0.6 Hz、1H)、7.60 (d、J = 4.4 Hz、1H)、7.12 (d、J = 9.1 Hz、1H)、6.82 (m、3H)、5.59 (d、J = 3.2 Hz、1H)、4.23 (s、4H)、4.04 (s、3H)、3.70 (s、2H)、3.01 (dd、J = 5.9、3.2 Hz、1H)、2.48 (m、1H)、2.15 - 1.10 (m、13H)。

MS (ESI, m/z) : 465.4 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0251】

実施例 18 : trans - (1R\*, 2R\*) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール :

18.i. trans - (4R\*, 5R\*) - 4 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 5 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - オキサゾリジン - 2 - オン :

中間体 17.v (40 mg、0.117 mmol) のMeOH (0.3 ml) 及び1, 2 - DCE (1 ml) 中の溶液に、3A モレキュラー・シーヴ (10.5 g) 及び3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - プロペナル (21 mg、0.123 mmol) を添加した。混合物を50 で一晩撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、NaBH<sub>4</sub> (44 mg、1.2 mmol) を添加した。反応を30分継続した。DCM - MeOH (9 : 1) を添加した。固形物をろ過し、DCM - MeOH (9 : 1) で洗浄した。Aq. NH<sub>4</sub>OH を添加し、相を分離した。水相をDCM - MeOH (9 : 1) で抽出し、合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1000 : 50 : 4 DCM - MeOH - NH<sub>4</sub>OH) にかき、表題の中間体を無色の固体 (34 mg、収率59%) として得た。

MS (ESI, m/z) : 495.4 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0252】

18.ii. trans - (1R\*, 2R\*) - 2 - アミノ - 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アリルアミノ ] - シクロヘキシル } - 1 - ( 6 - メトキシ - [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 4 - イル ) - エタノール :

中間体 18.i (10 mg、0.02 mmol) の1 : 1 水 / ジオキサン (0.5 ml) 中の溶液に、KOH (4.5 mg、0.08 mmol) を添加した。混合物を100 で4時間そして、80 で一晩加熱した。追加のKOH (9 mg、0.16 mmol) を添加し、撹拌を80 で5時間継続した。水を添加し、混合物をDCM - MeOH (9 :

10

20

30

40

50

1) で抽出した。合わせた有機相を  $MgSO_4$  上で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1000 : 100 : 8、続いて 1000 : 200 : 16 DCM - MeOH -  $NH_4OH$ ) にかき、表題の化合物を無色の固体 (5 mg、収率 53%) として得た。MS (ESI、m/z) : 469.0 [M + H<sup>+</sup>]。

## 【0253】

実施例 19 : trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1RS ) - 1 - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン :

19 . i . 6 - メトキシ - キノリン - 4 - カルボン酸 エチルエステル :

6 - メトキシ - キノリン - 4 - カルボン酸 (US 5, 338, 851 に従って製造 ; 43 . 8 g、215 . 6 mmol) の DMF (215 ml) 中の懸濁液に、 $K_2CO_3$  (99 % ; 60 . 2 g、431 . 2 mmol) 及びヨードエタン (19 . 4 ml、237 . 2 mmol) を添加した。混合物を 55 で一晩加熱した。溶媒を蒸発乾固させ、残渣を、EA (1 . 5 L) 及び水 (600 ml) の間で分画した。有機相を塩水 (2 x 300 ml) で 2 回洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固して、紫色の固体 (37 . 5 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8 . 87 (d、J = 4 . 5 Hz、1H) ; 8 . 05 (d、J = 3 . 0 Hz、1H) ; 8 . 02 (d、J = 9 . 0 Hz、1H) ; 7 . 91 (d、J = 4 . 5 Hz、1H) ; 7 . 49 (dd、J = 3 . 0、9 . 0 Hz、1H) ; 4 . 44 (q、J = 7 . 2 Hz、2H) ; 3 . 90 (s、3H) ; 1 . 39 (t、J = 7 . 2 Hz、3H)。

MS (ESI、m/z) : 232 . 4 [M + H<sup>+</sup>]。

## 【0254】

19 . i i . ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - メタノール :

中間体 19 . i (37 . 0 g、160 mmol) の THF (1 . 4 L) 及びエタノール (145 ml) 中の溶液に、rt にて、 $NaBH_4$  (24 . 7 g、640 mmol) を少しずつ添加した。反応液を rt で 40 分撹拌した後、50 で一晩加熱した。反応混合物を水 (1 L) で希釈し、揮発成分を真空除去した。固形物をろ過し、水 (500 ml)、続いて Hept (500 ml) で洗浄した。HV 下で乾燥した後、表題の化合物をピンク色の固体 (16 . 8 g、収率 55%) として得た。

MS (ESI、m/z) : 190 . 1 [M + H<sup>+</sup>]。

## 【0255】

19 . i i i . 4 - ブロモメチル - 6 - メトキシ - キノリン :

中間体 19 . i i (16 . 8 g、88 . 8 mmol) を出発物質として、実施例 7、工程 7 . i i . の手順に従って、表題の臭化物を茶色の固体 (14 . 54 g、収率 65%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8 . 69 (d、J = 4 . 5 Hz、1H) ; 7 . 96 (d、J = 9 . 0 Hz、1H) ; 7 . 58 (d、J = 4 . 5 Hz、1H) ; 7 . 50 (d、J = 3 . 0 Hz、1H) ; 7 . 43 (dd、J = 3 . 0、9 . 0 Hz、1H) ; 5 . 17 (s、2H) ; 3 . 93 (s、3H)。

MS (ESI、m/z) : 251 . 9 [M + H<sup>+</sup>]。

## 【0256】

19 . i v . [ ( 1RS ) - 1 - cis / trans - ( 4 - アミノ - シクロヘキシル ) - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 19 . i i i (5 . 04 g、20 mmol) を出発物質として、実施例 7、工程 7 . i i i ~ 7 . v i i [ エステルアルキル化 (収率 48%)、けん化 (収率 91%)、Curtius 減成 (収率 41%)、ケタールの加水分解 (quant.) 及びアミンの形成 (収率 59%) ] の手順を用いて、表題の化合物を黄色がかった泡状物 (0 . 431 g) として得た。必要に応じて、適宜な溶出液を用いて、粗製反応混合物を  $SiO_2$  のクロ

10

20

30

40

50



マトグラフィーにより精製した。アミンを *cis-trans* 混合物として得た。

MS (ESI, *m/z*): 400.5 [M+H<sup>+</sup>].

【0257】

19.v. (1RS) - (2 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - 1 - *cis/trans* - {4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル:

中間体 19.iv (0.431 g, 1.08 mmol) 及び 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒド (0.210 g, 1.1 eq.) を出発物質として、実施例 1、工程 1.xiii. の手順を用い、表題の化合物を黄色がかった固体 (0.548 g, 収率 91%) として得た。化合物はクロマトグラフィー (0.5% aq. NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 19-1) で精製した。

MS (ESI, *m/z*): 561.5 [M+H<sup>+</sup>].

【0258】

19.vi. *trans* - 6 - ({4 - [(1RS) - 1 - アミノ - 2 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン:

中間体 19.v (0.548 g, 0.98 mmol) を出発物質として、実施例 1、工程 1.xv. の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 (0.23 g, 収率 86%) として得た。SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー (1% aq. NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 9-1) の後、*trans* - 化合物を純粋な異性体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d6 - DMSO) : 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H); 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.38 - 7.29 (m, 3H); 6.88 - 6.83 (m, 3H); 4.50 (s, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 3.30 - 3.15 (部分的に重複 m, 2H); 2.81 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 1.97 - 1.84 (m, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.88 - 1.19 (br. s, 3H); 1.25 - 1.13 (m, 2H); 1.05 - 0.96 (m, 2H)。

MS (ESI, *m/z*): 461.2 [M+H<sup>+</sup>].

【0259】

実施例 20: *trans* - 6 - ({4 - [(1RS) - アミノ - 2 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オン:

20.i. (1RS) - (2 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - 1 - *trans* - {4 - [(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - シクロヘキシル} - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル:

中間体 19.iv (0.201 g, 0.505 mmol) 及び 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - カルバルデヒド (0.114 g, 1.1 eq.) を出発物質として、実施例 1、工程 1.xiii. の手順に従って、表題の化合物を黄色がかった泡状物 (0.203 g, 収率 66%) として得た。粗製反応混合物を SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー (1% aq. NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 9-1) で精製し、純粋な *trans* - 異性体を得た。*cis* - 異性体は廃棄した。

MS (ESI, *m/z*): 578.2 [M+H<sup>+</sup>].

【0260】

20.ii. *trans* - 6 - ({4 - [(1RS) - アミノ - 2 - (6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - シクロヘキシルアミノ} - メチル) - 4H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 3 - オン:

中間体 20.i (0.203 g, 0.35 mmol) を出発物質として、実施例 1、工程

10

20

30

40

50

1 . x v . の手順を用いて、表題の化合物を黄色がかった泡状物 ( 0 . 1 1 8 g 、 収率 7 1 % ) とし得た。化合物をエーテル中で粉碎した。

MS ( ESI、m/z ) : 478 . 2 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 6 1 】

実施例 2 1 : trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R S ) - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン :

2 1 . i . ( 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - シクロヘキシル } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

中間体 1 9 . i v ( 0 . 2 0 1 g 、 0 . 5 0 5 m m o l ) 及び 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 ( 0 . 1 0 1 g 、 1 . 1 e q . ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x i i i . の手順に従って、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0 . 1 4 5 g 、 収率 5 1 % ) とし得た。粗製反応混合物を SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー ( 1 % aq . NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 9 - 1 ) で精製し、純粋な trans - 異性体を得た。cis - 異性体は廃棄した。

MS ( ESI、m/z ) : 562 . 4 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 6 2 】

2 1 . i i . trans - 6 - ( { 4 - [ ( 1 R S ) - アミノ - 2 - ( 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル ) - エチル ] - シクロヘキシルアミノ } - メチル ) - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン :

中間体 2 1 . i ( 0 . 1 4 5 g 、 0 . 2 6 m m o l ) を出発物質として、実施例 1、工程 1 . x v . の手順を用いて、表題の化合物を灰白色の固体 ( 0 . 0 3 g 、 収率 2 5 % ) とし得た。SiO<sub>2</sub> 上のクロマトグラフィー ( 1 % aq . NH<sub>4</sub>OH を含む DCM - MeOH 9 - 1 ) の後、trans - 化合物を純粋な異性体として得た。

MS ( ESI、m/z ) : 462 . 1 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 6 3 】

発明化合物の薬学的特性

インビトロアッセイ

実験方法 :

これらのアッセイは、 “ 方法 for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically、4th ed. ; Approved standard : NCCLS Document M7 - A4 ; National Committee for Clinical Laboratory Standards : Villanova、PA、USA、1997 ” の記載に従って実施した。NCCLS ガイドライン ( National Committee for Clinical Laboratory Standards、方法 for Dilution Antimicrobial Susceptibility ) に従って、ミクロ希釈法によりカチオン調整 Mueller Hinton Broth ( BBL ) 中で、最小阻害濃度 ( MIC ; mg / l ) を測定した。試験培地の pH は、7 . 2 ~ 7 . 3 であった。

【 0 2 6 4 】

結果 :

上記の全実施例を、Acetibacter 及び P . aeruginosa 菌を含む種々の細菌に対して試験した。

【 0 2 6 5 】

S . aureus A 7 9 8 株に対して試験した場合、実施例の化合物は 0 . 0 3 1 mg / l ~ 4 mg / l の範囲の MICs を示し、平均値は約 0 . 4 mg / l であった。P . aeruginosa A 1 1 2 4 株に対して試験した場合、実施例の化合物は 0 . 1 2 5 mg / l ~ 2 mg / l の範囲の MICs を示し、平均値は約 0 . 6 3 mg / l であった。A . baumannii T 6 4 7 4 株に対して試験した場合、実施例の化合物は 0 . 1 2 5 mg / l ~ 3 2 mg / l の範囲の MICs を示し、平均値は約 1 1 mg / l であった。

## 【 0 2 6 6 】

下の表に、典型的な抗菌試験の結果を示す（MICはmg/lで表す）：

【表 1】

実施例番号	<i>S. aureus</i> A798	<i>P. aeruginosa</i> A1124	<i>A. baumannii</i> T6474
1	4	0.063	32
6	0.125	0.5	16
11	0.5	0.125	4
17	0.063	2	16

10

## 【 0 2 6 7 】

さらに、*S. aureus* A798に関し、以下の結果が得られた（MICはmg/lで表す）：

【表 2】

実施例番号	<i>S. aureus</i> A798	実施例番号	<i>S. aureus</i> A798
1	4	12	≤0.031
2	0.125	13	0.063
3	0.125	14	≤0.031
4	0.063	15	0.25
5	0.125	16	0.063
6	0.125	17	0.063
7	0.063	18	≤0.031
8	1	19	1
9	0.5	20	0.125
10	0.031	21	0.5
11	0.5		

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/055281

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/4375 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols): C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used): EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 03/087098 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BROOKS GERALD [GB]; DAVIES DAVID THOMAS []) 23 October 2003 (2003-10-23) cited in the application examples	1-12
Y	WO 2004/035569 A (MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORI [DE]; SURIVET JEAN-PHILIPPE [FR]; ZUMBR) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application examples	1-12
Y	WO 2006/032466 A (ACTELION PERCUREX AG [CH]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [FR]; SURIVET JEAN-P) 30 March 2006 (2006-03-30) examples	1-12
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'F' document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 June 2008		19/06/2008
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 eponi, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Menegaki, Fotini

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/055281

C(Continuation). 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 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; AXTEN JEFFREY MICHAEL [US]; DAINES ROBERT A [US]) B January 2004 (2004-01-08) cited in the application examples -----	1-12
Y	WO 2004/058144 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; AXTEN JEFFREY MICHAEL [US]; BROOKS GERALD [GB];) 15 July 2004 (2004-07-15) examples -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/055281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 03087098 A	23-10-2003	AT 380812 T	15-12-2007		
		AU 2002367697 A1	27-10-2003		
		BR 0210016 A	15-06-2004		
		CA 2448525 A1	23-10-2003		
		CN 1535272 A	06-10-2004		
		CZ 20033202 A3	18-08-2004		
		EP 1399443 A1	24-03-2004		
		ES 2298439 T3	16-05-2008		
		HU 0400017 A2	28-06-2004		
		JP 2005519981 T	07-07-2005		
		MX PA03010790 A	02-03-2004		
		PL 367079 A1	21-02-2005		
		TW 232219 B	11-05-2005		
		US 2004171620 A1	02-09-2004		
		US 2007135422 A1	14-06-2007		
		ZA 200308696 A	21-05-2004		
WO 2004035569 A	29-04-2004	AU 2003301414 A1	04-05-2004		
		BR 0315221 A	23-08-2005		
		CA 2500320 A1	29-04-2004		
		EP 1551829 A2	13-07-2005		
		JP 2006505622 T	16-02-2006		
		KR 20050072432 A	11-07-2005		
		US 2006040949 A1	23-02-2006		
		CA 2580621 A1	30-03-2006		
WO 2006032466 A	30-03-2006	CA 2580621 A1	30-03-2006		
		WO 2004002992 A	08-01-2004	AU 2003266949 A1	19-01-2004
				EP 1537123 A1	08-06-2005
				JP 2005539087 T	22-12-2005
US 2006189604 A1	24-08-2006				
WO 2004058144 A	15-07-2004	AU 2003300965 A1	22-07-2004		
		EP 1578743 A2	28-09-2005		
		JP 2006511622 T	06-04-2006		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 8 1
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 D 215/48 (2006.01)	C 0 7 D 215/48	

(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, DO, 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, ME, 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 100076141

弁理士 市之瀬 宮夫

(72) 発明者 クリスチャン ヒューブシュヴェーレン

フランス共和国 F - 6 8 4 8 0 ダルメナッハ ルー デ ラ グンダーメリエ 1 5

(72) 発明者 ジョージ ルーディ

スイス連邦共和国 CH - 4 1 2 3 アルシュヴィル, ヴィールツガルテンヴェック 4 4

(72) 発明者 ジーン - フィリップ サリーヴェット

フランス共和国 F - 6 8 6 8 0 ケンプス インパース デス ロシグノールズ 3

(72) 発明者 コルネリア ザンブルーネン - アクリン

スイス連邦共和国 CH - 4 0 5 8 バーゼル, アルマネンガッセ 5 7

F ターム(参考) 4C031 MA10

4C063 AA01 BB09 CC54 DD14 EE01

4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 JJ03 KK06 PP02 PP03

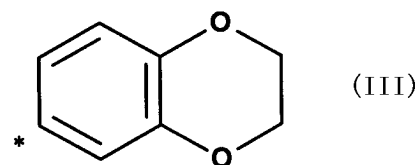
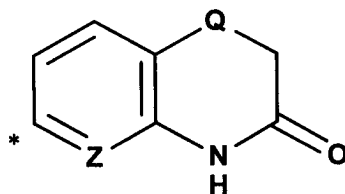
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE17 FF07 GG07 HH07 MM10 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC29 BC74 CB09 CB29 GA07 GA09

MA01 MA04 NA14 ZB35

【要約の続き】

ゲン原子により置換されたフェニル基を表し; Dは下記の基の一つを表し、式中、ZはC H又はNを表し、そしてQはO又はSを表す。)の化合物及びそのような化合物の塩に関する。これらの化合物は抗菌剤として有用である。



【選択図】 なし