

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5410753号
(P5410753)

(45) 発行日 平成26年2月5日 (2014. 2. 5)

(24) 登録日 平成25年11月15日 (2013. 11. 15)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/47	(2006. 01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4704	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4704
A 6 1 K 31/4725	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/4709	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 31/04	(2006. 01)	A 6 1 P 31/04

請求項の数 33 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-524508 (P2008-524508)
(86) (22) 出願日	平成18年7月31日 (2006. 7. 31)
(65) 公表番号	特表2009-503024 (P2009-503024A)
(43) 公表日	平成21年1月29日 (2009. 1. 29)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064856
(87) 国際公開番号	W02007/014940
(87) 国際公開日	平成19年2月8日 (2007. 2. 8)
審査請求日	平成21年7月30日 (2009. 7. 30)
(31) 優先権主張番号	05107159.5
(32) 優先日	平成17年8月3日 (2005. 8. 3)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	390033008 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フエンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所

最終頁に続く

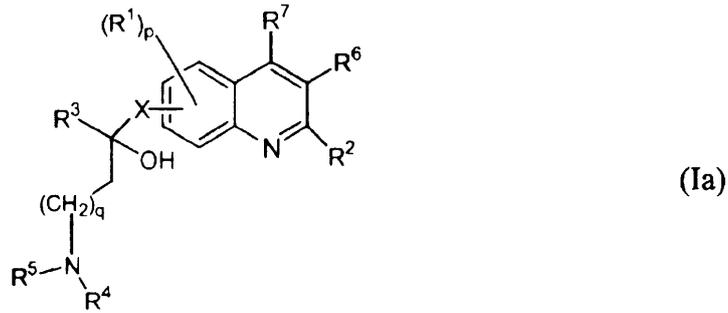
(54) 【発明の名称】 抗バクテリア剤としてのキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

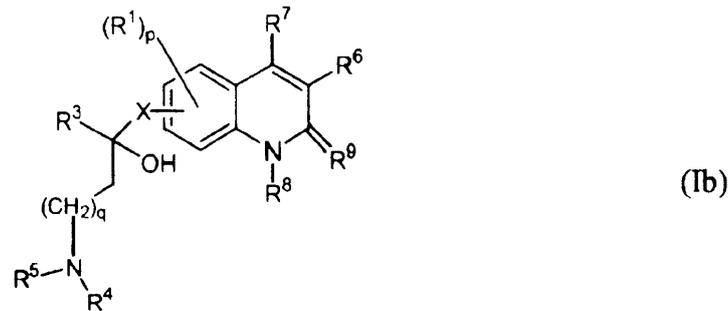
【請求項 1】

バクテリア感染の処置用の薬剤の製造のための化合物の使用であって、該化合物が式
(I a) または (I b)

【化1】



10



20

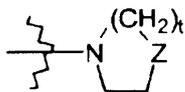
[式中、

R¹は水素、ハロまたはH e tであり；

pは1、2または3に等しい整数であり；

R²はアルキルオキシ；H e t；A r；モノもしくはジ（アルキル）アミノ（ここで、アルキルは場合により1もしくは2個のA r置換基で置換されることができ）；式

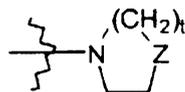
【化2】



30

の基（ここで、ZはN - R¹⁰であり；tは2に等しい整数である）；アミノまたはモノもしくはジ（アルキル）アミノまたは式

【化3】



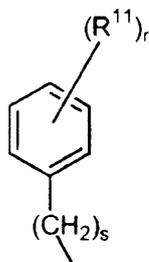
40

の基（ここで、ZはC H₂であり、そしてtは2に等しい整数である）で置換されたアルキルオキシであり；R³は各々場合により1もしくは2個の置換基で置換されてもよいナフチル、フェニルまたはH e tであり；

qは1に等しく；

Xは直接結合またはC H₂であり；R⁴およびR⁵は各々独立して水素またはC₁₋₆アルキルであり；R⁶は水素または式

【化4】



の基であり、（ここで、 s はゼロ、1、2、3または4に等しい整数であり； r は1、2、3、4または5に等しい整数であり；そして R^{11} は水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、 Ar 、アルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、 Ar -アルキルまたはジ(Ar)アルキルであるか；あるいは2個のピシナル R^{11} 基は一緒になってそれらが結合しているフェニル環と一緒にナフチルを形成することができる；

R^7 は水素、アルキル、 Ar または Het であり；

R^8 は水素またはアルキルであり；

R^9 はオキシであるか；あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって基- $CH=CH-N=$ を形成し；

R^{10} は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(アルキル)アミノカルボニル、 Ar 、 Het 、1もしくは2個の Het で置換されたアルキル、1もしくは2個の Ar で置換されたアルキル、 $Het-C(=O)-$ 、 $Ar-C(=O)-$ であり；

アルキルは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか；あるいは3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか；あるいは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで各炭素原子は場合によりヒドロキシ、アルキルオキシまたはオキシで置換されることができ；

Ar はフェニル、ナフチル、アセナフチル、テトラヒドロナフチルの群から選択される同素環であり、各々は場合により1、2もしくは3個の置換基で置換されていてもよく、各置換基は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、ホルホルニルおよびモノ-もしくはジアルキルアミノカルボニルの群から選択され；

Het はN-フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルの群から選択される単環式複素環；あるいはキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキソニルまたはベンゾ[1,3]ジオキソニルの群から選択される二環式複素環であり；各単環式および二環式複素環は場合により炭素原子上で1、2もしくは3個の置換基で置換されることができ、各置換基は独立してハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシの群から選択され；

ハロはフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの群から選択される置換基であり；そして

ハロアルキルは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか、あるいは3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか、あるいは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3~6個

10

20

30

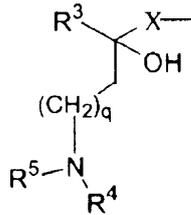
40

50

の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで1個もしくはそれ以上の炭素原子は1個もしくはそれ以上の八口原子で置換され；

ここで、側鎖基

【化5】



10

はまたキノリン環の4位に配置されることもできる]

の化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはそのN-オキシド形態の使用、ただしバクテリア感染がマイコバクテリア感染以外である該使用。

【請求項2】

R¹が八口である請求項1に記載の使用。

【請求項3】

pが1に等しい請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】

R²がアルキルオキシである請求項1～3のいずれか1項に記載の使用。

20

【請求項5】

R³がナフチル、フェニル、3,5-ジハロフェニル、チエニル、フラニルまたはベンゾフラニルである請求項1～4のいずれか1項に記載の使用。

【請求項6】

R⁴およびR⁵が各々独立してC₁₋₆アルキルである1～5のいずれか1項に記載の使用。

【請求項7】

R⁶がベンジルまたはフェニルである1～6のいずれか1項に記載の使用。

【請求項8】

R⁷が水素である1～7のいずれか1項に記載の使用。

30

【請求項9】

Xが直接結合である1～8のいずれか1項に記載の使用。

【請求項10】

XがCH₂である1～9のいずれか1項に記載の使用。

【請求項11】

化合物が式(Ia)の化合物である1～10のいずれか1項に記載の使用。

【請求項12】

バクテリア感染がグラム-陽性バクテリアによる感染である1～11のいずれか1項に記載の使用。

40

【請求項13】

(a) 請求項1～11のいずれか1項に定義した式(Ia)または(Ib)の化合物、および(b)1種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤の組み合わせであって、ただし1種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤が抗マイコバクテリア剤以外であり、バクテリア感染がマイコバクテリア感染以外であるバクテリア感染の処置において使用するための組み合わせ製品

【請求項14】

製薬学的に許容され得る担体ならびに、有効成分として治療的に有効な量の(a)請求項1～11のいずれか1項に定義した式(Ia)または(Ib)の化合物、および(b)1種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤を含んでなり、ただし1種もしくはそれ以上の

50

他の抗バクテリア剤が抗マイコバクテリア剤以外であり、バクテリア感染がマイコバクテリア感染以外であるバクテリア感染の処置において使用するための製薬学的組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する、マイコバクテリア感染以外のバクテリア感染の処置のための薬剤。

【請求項 16】

バクテリア感染がマイコバクテリア感染以外であるバクテリア感染の処置における同時、個別または順次使用のための組み合わせ調製物としての、(a) 請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に定義した式 (I a) または (I b) の化合物、および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤を含有する製品であって、ただし、1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤が抗マイコバクテリア剤以外である製品。

【請求項 17】

【化 8】



から選択される化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはその N - オキシド形態。

【請求項 18】

バクテリア感染がブドウ球菌 (Staphylococci)、腸球菌 (Enterococci) または連鎖球菌 (Streptococci) による感染である請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性コアギュラーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌または多剤耐性エンテロコッカス・フェシウムによる感染である請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

バクテリア感染が黄色ブドウ球菌または肺炎連鎖球菌による感染である請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染である請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

バクテリア感染がブドウ球菌 (Staphylococci)、腸球菌 (Enterococci) または連鎖球菌 (Streptococci) による感染である請求項 13 または 16 に記載の製品。

【請求項 23】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性コアギュラーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌または多剤耐性エ

10

20

30

40

50

ンテロコッカス・フェシウムによる感染である請求項 2 2 に記載の製品。

【請求項 2 4】

バクテリア感染が黄色ブドウ球菌または肺炎連鎖球菌による感染である請求項 2 3 に記載の製品。

【請求項 2 5】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) による感染である請求項 2 4 に記載の製品。

【請求項 2 6】

バクテリア感染がブドウ球菌 (S t a p h y l o c c o c c i)、腸球菌 (E n t e r o c o c c i) または連鎖球菌 (S t r e p t o c o c c i) による感染である請求項 1 4 に記載の組成物。

10

【請求項 2 7】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A)、メチシリン耐性コアギユラーゼ陰性ブドウ球菌 (M R C N S)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌または多剤耐性エンテロコッカス・フェシウムによる感染である請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

バクテリア感染が黄色ブドウ球菌または肺炎連鎖球菌による感染である請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) による感染である請求項 2 8 に記載の組成物。

20

【請求項 3 0】

バクテリア感染がブドウ球菌 (S t a p h y l o c c o c c i)、腸球菌 (E n t e r o c o c c i) または連鎖球菌 (S t r e p t o c o c c i) による感染である請求項 1 5 に記載の薬剤。

【請求項 3 1】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A)、メチシリン耐性コアギユラーゼ陰性ブドウ球菌 (M R C N S)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌または多剤耐性エンテロコッカス・フェシウムによる感染である請求項 3 0 に記載の薬剤。

【請求項 3 2】

バクテリア感染が黄色ブドウ球菌または肺炎連鎖球菌による感染である請求項 3 1 に記載の薬剤。

30

【請求項 3 3】

バクテリア感染がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) による感染である請求項 3 1 に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バクテリア感染の処置用の薬剤の製造のためのキノリン誘導体の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

最も重要な抗生物質に対する耐性は出現 (e m e r g i n g) の問題である。幾つかの重要な例には、ペニシリン - 耐性肺炎連鎖球菌 (S t r e p t o c o c c u s p n u e m o n i a e)、バンコマイシン - 耐性腸球菌 (e n t e r o c o c c i)、メチシリン - 耐性黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s)、多剤耐性サルモネラ菌 (s a l m o n e l l a e) がある。

【0003】

抗生物質に対する耐性の結果は深刻である。耐性の微生物により引き起こされる感染は処置に应答せず、病気の長期化および死亡のより大きな危険を生じる。処置の失敗はより

50

長期間の感染能も導き、それは地域社会で動く感染した人々の数を増加させ、これにより一般の住民が耐性株感染を起こす危険にさらす。世界的に、病院は抗微生物剤耐性の問題の決定的な構成要素である。高度に敏感な患者、集中的かつ長期間の抗微生物剤の使用および交差感染が組み合わさり、高度に耐性のバクテリア病原体による感染が生じた。

【0004】

抗微生物剤を自己-投薬 (self-medication) することは、耐性に寄与する他の大きな因子である。自己-投薬された抗微生物剤は不必要であるかも知れず、多くの場合に不適切に投薬されるか、あるいは適切な量の活性薬剤を含有していないかもしれない。

【0005】

薦められる処置での患者のコンプライアンスは別の大きな問題である。患者が良くなったと感じ始めると、彼らは薬剤摂取を忘れ、それらの処置を中断するか、あるいは全過程をこなすことができず、それにより微生物が殺されるのではなく適応するための理想的な環境を作る可能性がある。

10

【0006】

多剤抗生物質に対して出現しつつある耐性のために、医師は有効な治療がない感染に直面する。そのような感染の罹病率、死亡率および財政的コストは、世界的に健康管理システムに負担を増す。

【0007】

したがって、バクテリア感染の処置のための、特に耐性株により引き起こされる感染の処置のための新規な化合物に対する高い必要性がある。

20

【0008】

置換キノリンは、抗生物質に耐性の感染を処置するために特許文献1 (アメリカ合衆国) に、そしてバクテリアの微生物の成長を阻害するために特許文献2 にすでに開示された。

【0009】

特許文献3、4、5および6は、マイコバクテリア (Mycobacteria) に対して、特にマイコバクテリウム チュベルクロシス (Mycobacterium tuberculosis) に対して活性を有する置換キノリン誘導体を開示している。これらの置換キノリン誘導体の1つの特定の化合物は、非特許文献1に記載されている。

30

【0010】

これら公報のいずれも本発明の本置換キノリン誘導体の使用を開示していない。

【参考文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第5,965,572号明細書

【特許文献2】国際公開第00/34265号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2004/011436号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2005/070924号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2005/070430号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2005/075428号パンフレット

40

【非特許文献1】Science, 307, 2005年, 223-227

【発明の開示】

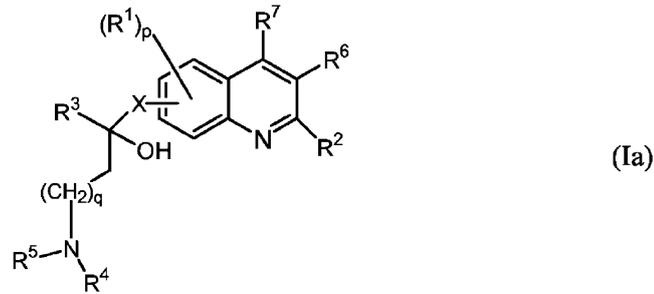
【0012】

発明の要約

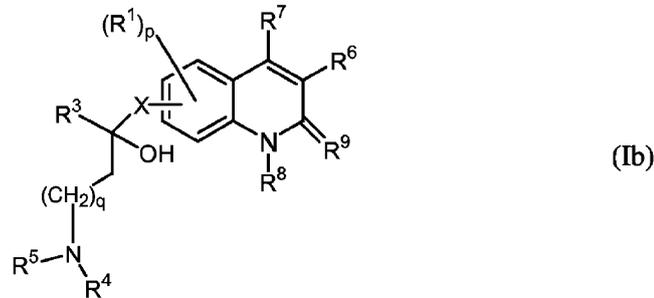
本発明は、バクテリア感染の処置用の薬剤の製造のための化合物の使用に関し、該化合物が式 (Ia) および (Ib)

【0013】

【化1】



10



【0014】

20

[式中、

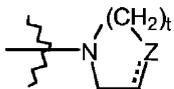
R^1 は水素、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、Ar、Het、アルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、Ar-アルキルまたはジ(Ar)アルキルであり；

p は1、2または3に等しい整数であり；

R^2 は水素；アルキル；ヒドロキシ；メルカプト；場合によりアミノまたはモノもしくはジ(アルキル)アミノまたは式

【0015】

【化2】



30

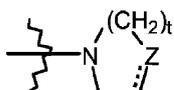
【0016】

の基(ここで、Zは CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$ であり、そしてtは1または2に等しい整数であり、そして点線は場合による結合を表す)で置換されてもよいアルキルオキシ；アルキルオキシアルキルオキシ；アルキルチオ；モノもしくはジ(アルキル)アミノ(ここで、アルキルは場合により各々が独立してアルキルオキシまたはArまたはHetまたはホルホリニルまたは2-オキソピロリジニルから選択される1もしくは2個の置換基で置換されることができ)；Ar；Hetまたは式

【0017】

40

【化3】



【0018】

の基(ここで、Zは CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$ であり、tは1または2に等しい整数であり；そして点線は場合による結合を表す)であり；

R^3 はアルキル、Ar、Ar-アルキル、HetまたはHet-アルキルであり；

q はゼロ、1、2、3または4に等しい整数であり；

X は直接結合または CH_2 であり；

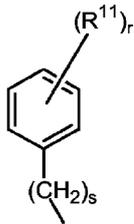
50

R^4 および R^5 は各々独立して水素、アルキルまたはベンジルであるか；あるいは
 R^4 および R^5 は一緒になって且つそれらが結合しているNを含んで、ピロリジニル、
 2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ピロリル、ピラゾリジニル、2 - イミダゾリニル、2
 - ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル
 、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリア
 ジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルの群から選択される基を形成することがで
 き、該環の各々は場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキ
 シ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル
 、アルキルチオアルキルまたはピリミジニルで置換されることができ；

R^6 は水素または式

【0019】

【化4】



【0020】

の基であり、ここで、 s はゼロ、1、2、3または4に等しい整数であり； r は1、2、
 3、4または5に等しい整数であり；そして R^{11} は水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロ
 キシ、Ar、アルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アル
 キルチオアルキル、Ar - アルキルまたはジ(Ar)アルキルであるか；あるいは2個の
 ビシナル R^{11} 基は一緒になってそれらが結合しているフェニル環と一緒にナフチルを形
 成することができ；

R^7 は水素、アルキル、ArまたはHetであり；

R^8 は水素またはアルキルであり；

R^9 はオキソであるか；あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって基 - $CH = CH - N =$ を形成し；

R^{10} は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ - (アル
 キル)アミノカルボニル、Ar、Het、1もしくは2個のHetで置換されたアルキル
 、1もしくは2個のArで置換されたアルキル、Het - $C(=O) -$ 、Ar - $C(=O)$
) - であり；

アルキルは1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基である
 か；あるいは3～6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか；あるいは1～
 6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3～6個の炭
 素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで各炭素原子は場合によりヒドロキシ
 、アルキルオキシまたはオキソで置換されることができ；

Arはフェニル、ナフチル、アセナフチル、テトラヒドロナフチルの群から選択される
 同素環であり、各々は場合により1、2もしくは3個の置換基で置換されていてもよく、
 各置換基は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジアル
 キルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキ
 シル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モルホリ
 ニルおよびモノ - もしくはジアルキルアミノカルボニルの群から選択され；

HetはN - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダ
 ゴリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチア
 ゴリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルの群
 から選択される単環式複素環；あるいはキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4 -
 テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミ

10

20

30

40

50

ダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルまたはベンゾ[1,3]ジオキソリルの群から選択される二環式複素環であり；各単環式および二環式複素環は場合により炭素原子上で1,2もしくは3個の置換基で置換されることができ、各置換基は独立してハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシの群から選択され；

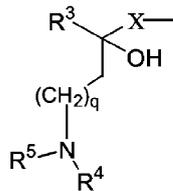
ハロはフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの群から選択される置換基であり；そして

ハロアルキルは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか、あるいは3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか、あるいは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで1個もしくはそれ以上の炭素原子は1個もしくはそれ以上のハロ原子で置換され；

ただしR⁷が水素である場合、

【0021】

【化5】



【0022】

基はまたキノリン環の4位に配置されることもできる]

の化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはそのN-オキシド形態であり、ただしバクテリア感染はマイコバクテリア感染以外である。

【0023】

また、本発明はバクテリア感染がマイコバクテリア感染以外であることを条件として、本発明の化合物の有効な量を哺乳類に投与することを含んでなる、哺乳類、特に温血哺乳類、さらに特別にはヒトにおけるバクテリア感染の処置法にも関する。

【0024】

式(Ia)および(Ib)の化合物は、例えばオキシに等しいR⁸を持つ式(Ib)の化合物は、ヒドロキシに等しいR²を持つ式(Ia)の化合物の互変異性的等価物(ケト-エノール互変異性体)であるという点で相互関係を有する。

【0025】

詳細な記述

本出願の構成において、アルキルは、1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか；あるいは3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか；あるいは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで各炭素原子は場合によりヒドロキシ、アルキルオキシまたはオキシで置換されることができ。好ましくはアルキルはメチル、エチルまたはシクロヘキシルメチルである。

【0026】

これまでに、またはこれから使用するすべての定義において、アルキルの興味深い態様は、1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、2-メチル-エチル、ペンチル、ヘキシル等を表す。好適なC₁₋₆アルキルは1~4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基を表すC₁₋₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、2-メチル-エチル等である。

。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

本出願の構成において、A r は、フェニル、ナフチル、アセナフチル、テトラヒドロナフチルの群から選択される同素環であり、各々は場合により 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていてもよく、各置換基は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、ホルホルニルおよびモノ - もしくはジアルキルアミノカルボニルの群から選択される。好ましくは A r はナフチルまたはフェニルであり、各々が場合により 1 もしくは 2 個のハロ置換基で置換されてもよい。

【 0 0 2 8 】

本出願の構成において、H e t は、N - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルの群から選択される単環式複素環；あるいはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニルまたはベンゾ [1, 3] ジオキソリルの群から選択される二環式複素環であり；各単および二環式複素環は場合により炭素原子上で 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されることができ、各置換基は独立してハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシの群から選択される。好ましくは H e t はチエニルまたはフラニルまたはピリジル、最も好ましくは H e t はフラニルである。

【 0 0 2 9 】

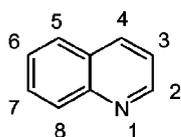
本出願の構成において、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの群から選択される置換基であり、そしてハロアルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか、あるいは 3 ~ 6 個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか、あるいは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した 3 ~ 6 個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで 1 もしくは複数の炭素原子は 1 もしくは複数のハロ原子で置換されている。好ましくはハロはブロモ、フルオロまたはクロロであり、そして好ましくはハロアルキルはモノ - もしくはポリハロ置換された C₁₋₆ アルキルと定義されるポリハロ C₁₋₆ アルキル、例えば 1 もしくは複数のフルオロ原子を持つメチル、例えばジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル、1, 1 - ジフルオロ - エチル等である。ハロアルキルまたはポリハロ C₁₋₆ アルキルの定義において、1 より多くのハロ原子がアルキル基に結合している場合、それらは同じか、または異なってよい。

【 0 0 3 0 】

本出願のさらなる構成において、式 (I a) または (I b) の化合物のキノリン環は以下のように番号付ける：

【 0 0 3 1 】

【 化 6 】



【 0 0 3 2 】

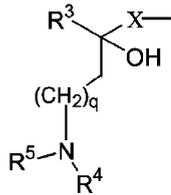
10

20

30

40

【化 7】



【 0 0 3 3 】

基はキノリン部分の任意の可能な位置に配置することができる。

【 0 0 3 4 】

H e t の定義において、複素環のすべての可能な異性体が含まれことを意味し、例えばピロリルは 1 H - ピロリルおよび 2 H - ピロリルを含んでなる。

【 0 0 3 5 】

これまでに、そしてこれから挙げる式 (I a) または (I b) の化合物の置換基の定義において列挙する A r または H e t (例えば R ³ を参照されたい) は、他にことわらなければ、適宜、任意の環炭素またはヘテロ原子を介して式 (I a) または (I b) の分子の残りの部分に結合することができる。このように例えば H e t がイミダゾリルの場合、それは 1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル等であることができる。

【 0 0 3 6 】

置換基から環系内に引かれる線は、結合が適した環原子のいずれにも結びつき得ることを示す。

【 0 0 3 7 】

製薬学的に許容され得る付加塩は、式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物が形成することができる治療的に活性な非毒性の酸付加塩の形を含んでなるものと定義する。該酸付加塩は、式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物の塩基形を適切な酸、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、特に塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸で；あるいは有機酸、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンベンゼンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸およびパモ酸などで処理することにより簡単に得ることができる。

【 0 0 3 8 】

酸性プロトン含有する式 (I a) または (I b) の化合物は、適した有機および無機塩基を用いる処理により、それらの治療的に活性な非毒性の塩基付加塩形にも転換することができる。適切な塩基塩形には、例えばアンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、特にリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩等、有機塩基、例えばベンザチン、N - メチル - D - グルカミン、ヒドラバミン塩、ならびに例えばアルギニン、リシンなどのようなアミノ酸との塩を含んでなる。

【 0 0 3 9 】

逆に該酸または塩基付加塩形は、適切な塩基または酸での処理により、遊離形に転換することができる。

【 0 0 4 0 】

本出願の構成で使用するような付加塩という用語は、式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物、ならびにその塩が形成することができる溶媒和物も含んでなる。そのような溶媒和物は、例えば水和物およびアルコールである。

【 0 0 4 1 】

これまでに使用した「四級アミン」という用語は、式 (I) の化合物が、式 (I) の化合物の塩基性窒素と、例えば場合により置換されたアルキルハライド、アリールアルキルハライド、アルキルカルボニルハライド、A r カルボニルハライド、H e t アルキルハライドまたは H e t カルボニルハライド、例えばメチルヨージドまたはベンジルヨージドの

10

20

30

40

50

ような適切な四級化剤との間の反応により形成されることができ、四級アンモニウム塩と定義する。好ましくは H e t はフラニルまたはチエニルから選択される単環式複素環；あるいはベンゾフラニルまたはベンゾチエニルから選択される二環式複素環であり；各単および二環式複素環は場合により 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されることができ、各置換基は独立してハロ、アルキルまたは A r の群から選択される。好ましくは四級化剤はアルキルハライドである。アルキルトリフルオロメタンスルホネート、アルキルメタンスルホネートおよびアルキル p - トルエンスルホネートのような良い脱離基を持つ他の反応物も使用することができる。四級アミンは正に荷電した窒素を有する。製薬学的に許容され得る対イオンにはクロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロアセテート、アセテート、トリフラート、スルフェート、スルホネートがある。好ましくは対イオンはヨードである。対イオンの選択は、イオン交換樹脂を使用して導入することができる。

10

【 0 0 4 2 】

式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物、および中間体化合物の幾つかは、少なくとも 2 個の立体化学的に異なる構造を導くことができる少なくとも 1 個のステレオジェン中心 (s t e r e o g e n i c c e n t e r) をそれらの構造に一定して有する。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用する「立体化学的異性体」という用語は、式 (I a) または (I b) の化合物が有し得るすべての可能な異性体を定義する。他に言及または示さない限り、化合物の化学的名称は、すべての可能な立体化学的異性体の混合物を表し、該混合物は基本的分子構造のすべてのジアステレオマーおよびエナンチオマーを含有する。さらに詳細には

20

【 0 0 4 4 】

C A S 命名法協定に従うと、1 個の分子中に 2 個の既知の絶対立体配置のステレオジェン中心が存在する場合、最低の番号が付けられるキラル中心、参照中心に R または S の記述字 (d e s c r i p t o r) が割り当てられる (カーン - インゴールド - プレローグ配列則に基づいて)。第 2 のステレオジェン中心の立体配置は相対的記述字 [R * , R *] または [R * , S *] を用いて示され、ここで R * は常に参照中心として規定され、[R * , R *] は同じキラリティーを有する中心を示し、[R * , S *] は同じでないキラリ

30

ティーの中心を示す。例えば分子中の最低の番号が付けられるキラル中心が S の立体配置を有し、第 2 の中心が R である場合、立体記述字は S - [R * , S *] と規定される。「
」および「
」が用いられる場合：最低の環番号を有する環系中の不斉炭素原子上の最高優先置換基の位置は、随意に常に環系により決定される平均平面の「
」位にある。環系中、他の不斉炭素原子上の最高優先置換基の、参照原子上の最高優先置換基の位置に対する位置は、それが環系により決定される平均平面の同じ側上にある場合には「
」、あるいはそれが環系により決定される平均平面の他の側上にある場合には「
」と呼ばれる。

【 0 0 4 5 】

特定の立体異性体が示される場合、これは該形態が実質的に他の異性体を含まない、すなわち 5 0 % 未満、好ましくは 2 0 % 未満、より好ましくは 1 0 % 未満、さらに一層好ましくは 5 % 未満、より一層好ましくは 2 % 未満そして最も好ましくは 1 % 未満の他の異性体を伴うことを意味する。このように式 (I a) または (I b) の化合物が例えば (S) と規定される場合、これは化合物が実質的に (R) 異性体を含まないことを意味する。

40

【 0 0 4 6 】

式 (I a) および (I b) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、それは当該技術分野において既知の分割法に従って互いに分離することができる。式 (I a) および (I b) のいずれかのラセミ化合物を、適したキラル酸との反応により対応するジアステレオマー塩の形態に転換することができる。該ジアステレオマー塩の形

50

態を、続いて例えば選択的または分別結晶化により分離し、そしてアルカリによりそこからエナンチオマーを遊離させる。式 (I a) および (I b) の化合物のエナンチオマーの形態を分離する別の様式は、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーを含む。該純粋な立体化学的異性体は反応が立体特異的に起これば、適した出発材料の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導することもできる。好ましくは、特定の立体異性体が望まれる場合、該化合物は立体特異的製造方法により合成されるであろう。これらの方法はエナンチオマー的に純粋な出発材料を用いることが有利であろう。

【0047】

式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物の互変異性体は、例えばエノール基がケト基に変換された式 (I a) または (I b) の化合物 (ケト - エノール互変異性体) のいずれかの化合物を含んでなることを意味する。

10

【0048】

式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物の N - オキシド形は、1 もしくは数個の窒素原子がいわゆる N - オキシド、特にアミン基の窒素が酸化されている N - オキシドであるものに酸化されている式 (I a) または (I b) のいずれかの化合物を含んでなることを意味する。

【0049】

本発明は、本発明に従う薬理的に活性な化合物の誘導化合物 (通常「プロドラッグ」と呼ばれる) も含んでなり、それらは生体内で分解されて本発明による化合物を与える。プロドラッグは通常 (しかし必ずではなく) 標的受容体において、それらが分解して与える化合物より低い効力のものである。プロドラッグは、所望の化合物がその投与を困難にするか、または無効にする化学的もしくは物理的性質を有する場合に特に有用である。例えば所望の化合物がわずかにしか可溶性でないかもしれないし、または所望の化合物があまり粘膜上皮を横切って輸送されないかもしれないし、あるいは所望の化合物が望ましくない短い血漿半減期を有するかもしれない。プロドラッグについてのさらなる議論は、Stella, V. J. et al. 著, 「プロドラッグ、ドラッグデリバリーシステム」 (" Prodrugs ", Drug Delivery Systems), 1985年, pp. 112 - 176 および 「薬剤」 (Drugs), 29, 1985年, pp. 455 - 473に見出すことができる。

20

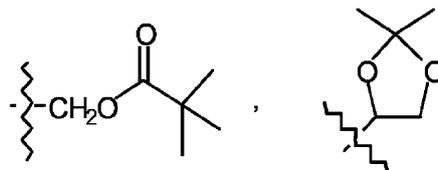
【0050】

本発明による薬理的に活性な化合物のプロドラッグ形態は、一般に、エステル化またはアミド化された酸基を有する式 (I a) または (I b) に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびその N - オキシド形態である。そのようなエステル化された酸基に含まれるのは、式 - COOR^x の基であり、ここで R^x は C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジルまたは以下の基：

30

【0051】

【化8】



40

【0052】

の1つである。アミド化された基には式 - CONR^yR^z の基が含まれ、ここで R^y は H、C₁₋₆ アルキル、フェニルまたはベンジルであり、そして R^z は - OH、H、C₁₋₆ アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0053】

アミノ基を有する本発明による化合物をケトンまたはアルデヒド、例えばホルムアルデヒドを用いて誘導体化し、マンニッヒ塩基を形成することができる。この塩基は水溶液中で一次速度論を以って加水分解される。

50

【0054】

本明細書で用いられる場合、常に「式(I a)または(I b)の化合物」という用語は、それらのN-オキシド形態、それらの塩、それらの四級アミン、それらの互変異性体またはそれらの立体化学的異性体も含むものとする。特に興味深いのは、立体化学的に純粋な式(I a)または(I b)の化合物である。

【0055】

本発明の興味深い態様は、

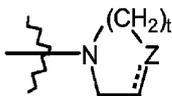
R^1 が水素、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、Ar、Het、アルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、Ar-アルキルまたはジ(Ar)アルキルであり；

p が 1、2 または 3 に等しい整数であり；

R^2 が水素；アルキル；ヒドロキシ；メルカプト；場合によりアミノまたはモノもしくはジ(アルキル)アミノ、または式

【0056】

【化9】

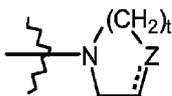


【0057】

の基(ここで、Zは CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$ であり、そしてtは1または2に等しい整数であり、そして点線は場合による結合を表す)で置換されてもよいアルキルオキシ；アルキルオキシアルキルオキシ；アルキルチオ；モノもしくはジ(アルキル)アミノ(ここで、アルキルは場合により各々が独立してアルキルオキシまたはArまたはHetまたはホルホルニルまたは2-オキソピロリジニルから選択される1もしくは2個の置換基で置換されることができ)；Hetまたは式

【0058】

【化10】



【0059】

の基(ここで、Zは CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$ であり、tは1または2に等しい整数であり；そして点線は場合による結合を表す)であり；

R^3 がアルキル、Ar、Ar-アルキル、HetまたはHet-アルキルであり；

q がゼロ、1、2、3 または 4 に等しい整数であり；

X が直接結合であり；

R^4 および R^5 が各々独立して水素、アルキルまたはベンジルであるか；あるいは

R^4 および R^5 が一緒になって且つそれらが結合しているNを含んで、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリル、ピラゾリジニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ホルホルニルおよびチオホルホルニルの群から選択される基を形成することができ、該環の各々は場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキルまたはピリミジニルで置換されることができ；

R^6 が式

【0060】

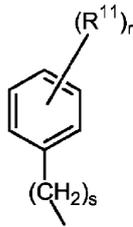
10

20

30

40

【化 1 1】



【 0 0 6 1】

の基であり、ここで、 s はゼロ、1、2、3または4に等しい整数であり； r は1、2、3、4または5に等しい整数であり；そして R^{11} が水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、 Ar 、アルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、 Ar -アルキルまたはジ(Ar)アルキルであるか；あるいは2個のピシナル R^{11} 基は一緒になってそれらが結合しているフェニル環と一緒にナフチルを形成することができる；

R^7 が水素、アルキル、 Ar または Het であり；

R^8 が水素またはアルキルであり；

R^9 がオキシであるか；あるいは

R^8 および R^9 が一緒になって基- $CH=CH-N=$ を形成し；

R^{10} が水素、アルキル、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(アルキル)アミノカルボニル、 Ar 、 Het 、1もしくは2個の Het で置換されたアルキル、1もしくは2個の Ar で置換されたアルキル、 $Het-C(=O)-$ であり；

アルキルが1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか；あるいは3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか；あるいは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで各炭素原子は場合によりヒドロキシ、アルキルオキシまたはオキシで置換されることができ；

Ar がフェニル、ナフチル、アセナフチル、テトラヒドロナフチルの群から選択される同素環であり、各々は場合により1、2もしくは3個の置換基で置換されていてもよく、各置換基は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、ホルホルニルおよびモノ-もしくはジアルキルアミノカルボニルの群から選択され；

Het が N -フェノキシピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルの群から選択される単環式複素環；あるいはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキニルまたはベンゾ[1,3]ジオキソリルの群から選択される二環式複素環であり；各単環式および二環式複素環は場合により炭素原子上で1、2もしくは3個の置換基で置換されることができ、各置換基は独立してハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシの群から選択され；

ハロがフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの群から選択される置換基であり；

ハロアルキルが1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか、あるいは3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか、あるいは1~6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3~6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで1もしくは複数の炭素原子は1もしくは複数のハロ原子で置換される、式(Ia)または式(Ib)の化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態

10

20

30

40

50

、その互変異性体形態およびそのN - オキシド形態に関する。

【0062】

好ましくは、本発明はこれまでに興味深い態様として挙げたような R^{11} が水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、Ar、アルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、Ar - アルキルまたはジ(Ar)アルキルである式(Ia)または式(Ib)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0063】

好ましくは、本発明はこれまでに興味深い態様として挙げたような R^6 が水素以外である場合、 R^7 が水素であり、そして R^7 が水素以外である場合、 R^6 が水素である式(Ia)または式(Ib)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

10

【0064】

好ましくは、本発明は R^6 が水素以外であり、 R^7 が水素である、これまでに興味深い態様として挙げたような式(Ia)または式(Ib)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0065】

好ましくは、本発明は R^7 が水素以外であり、 R^6 が水素である、これまでに興味深い態様として挙げたような式(Ia)または式(Ib)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0066】

20

好ましくは本発明は、

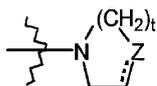
R^1 が水素、ハロ、シアノ、Ar、Het、アルキルおよびアルキルオキシであり；

pが1、2または3に等しい整数であり；

R^2 が水素；アルキル；ヒドロキシ；場合によりアミノまたはモノもしくはジ(アルキル)アミノ、または式

【0067】

【化12】



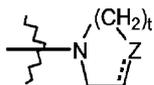
30

【0068】

の基(ここで、Zは CH_2 、 $CH - R^{10}$ 、O、S、 $N - R^{10}$ であり、そしてtは1または2に等しい整数であり、そして点線は場合による結合を表す)で置換されてもよいアルキルオキシ；アルキルオキシアルキルオキシ；アルキルチオ；モノもしくはジ(アルキル)アミノ；Ar；Hetまたは式

【0069】

【化13】



40

【0070】

の基(ここで、Zは CH_2 、 $CH - R^{10}$ 、O、S、 $N - R^{10}$ であり、tは1または2に等しい整数であり；そして点線は場合による結合を表す)であり；

R^3 がアルキル、Ar、Ar - アルキルまたはHetであり；

qがゼロ、1、2または3に等しい整数であり；

Xが直接結合または CH_2 であり；

R^4 および R^5 が各々独立して水素、アルキルまたはベンジルであるか；あるいは

R^4 および R^5 が一緒になって、しかもそれらが結合しているNを含んで、場合によりアルキルおよびピリジニルで置換されてもよいピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニル

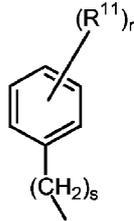
50

の群から選択される基を形成することができ；

R^6 が水素、または式

【 0 0 7 1 】

【 化 1 4 】



10

【 0 0 7 2 】

の基（であり、ここで、 s はゼロ、1、2、3または4に等しい整数であり； r は1、2、3、4または5に等しい整数であり；そして R^{11} は水素、ハロまたはアルキルであるか；あるいは2個のビシナル R^{11} 基が一緒になってそれらが結合しているフェニル環と一緒にナフチルを形成することができ；好ましくは R^{11} は水素、ハロまたはアルキルであり；

r が1に等しい整数であり；

R^7 が水素または A_r であり；

R^8 が水素またはアルキルであり；

R^9 がオキシであるか；あるいは

R^8 および R^9 が一緒になって基 - $CH = CH - N =$ を形成し；

アルキルが1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか；あるいは3～6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか；あるいは1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3～6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで各炭素原子は場合によりヒドロキシで置換されることができ；

A_r がフェニル、ナフチル、アセナフチル、テトラヒドロナフチルの群から選択される同素環であり、各々は場合により1、2もしくは3個の置換基で置換されていてもよく、各置換基は独立してハロ、ハロアルキル、シアノ、アルキルオキシおよびホルホルニルの群から選択され；

Het がN - フェノキシピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルの群から選択される単環式複素環；あるいはキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニルまたはベンゾ [1, 3] ジオキシニルの群から選択される二環式複素環であり；各単環式および二環式複素環は場合により炭素原子上でハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシの群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されることができ；

ハロがフルオロ、クロロおよびブロモの群から選択される置換基であり；

ハロアルキルが1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基であるか、あるいは3～6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であるか、あるいは1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基に結合した3～6個の炭素原子を有する環式の飽和炭化水素基であり；ここで1もしくは複数の炭素原子は1もしくは複数のハロ原子で置換される、

式 (I a) および式 (I b) の化合物に関する。

【 0 0 7 3 】

好ましくは本発明は R^1 が水素、ハロ、 A_r 、 Het 、アルキルまたはアルキルオキシ

50

である、これまでに興味深い態様として挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはその任意のサブグループに関する。より好ましくは R^1 が水素、ハロ、アルキルまたは H e t である。さらに一層好ましくは特に、 R^1 が水素、ハロまたは H e t である。最も好ましくは R^1 がハロ、特にプロモである。

【 0 0 7 4 】

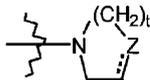
好ましくは本発明は p が 1 に等しい、これまでに興味深い態様として挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【 0 0 7 5 】

好ましくは本発明は、 R^2 が水素；アルキル；場合によりアミノ、またはモノもしくはジ (アルキル) アミノまたは式

【 0 0 7 6 】

【 化 1 5 】

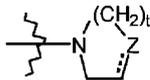


【 0 0 7 7 】

の基 (ここで、Z は CH_2 、 $CH - R^{10}$ 、O、S、 $N - R^{10}$ であり、そして t は 1 または 2 に等しい整数であり、そして点線は場合による結合を表す) で置換されたアルキルオキシ；モノもしくはジ (アルキル) アミノ、ここでアルキルは場合により各々が独立してアルキルオキシまたは A r から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されることが

【 0 0 7 8 】

【 化 1 6 】

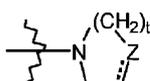


【 0 0 7 9 】

の基 (ここで、Z は CH_2 、 $CH - R^{10}$ 、O、S、 $N - R^{10}$ であり；t は 1 または 2 に等しい整数であり、そして点線は場合による結合を表す) である、これまでに興味深い態様として挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。さらに好ましくは R^2 がアルキルオキシ；H e t；A r；アルキル；モノもしくはジ (アルキル) アミノ、ここでアルキルは場合により各々が独立してアルキルオキシまたは A r から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されることができ；式

【 0 0 8 0 】

【 化 1 7 】

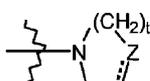


【 0 0 8 1 】

の基 (ここで、Z は CH_2 、 $CH - R^{10}$ 、O、 $N - R^{10}$ であり；t は 1 または 2 に等しい整数である)；アミノ、またはモノもしくはジ (アルキル) アミノまたは式

【 0 0 8 2 】

【 化 1 8 】



【 0 0 8 3 】

の基 (ここで、Z は CH_2 、 $CH - R^{10}$ 、O、 $N - R^{10}$ であり、そして t は 1 または 2 に等しい整数である) で置換されたアルキルオキシである。さらにより好ましくは R^2

10

20

30

40

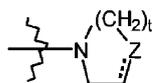
50

がアルキルオキシ；H e t；A r；モノもしくはジ（アルキル）アミノ、ここでアルキルは場合により1もしくは2個のA r置換基で置換されることができ；

式

【0084】

【化19】



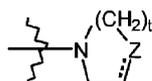
【0085】

の基（ここで、ZはN - R¹⁰であり；tは2に等しい整数である）；アミノ、またはモノもしくはジ（アルキル）アミノまたは式

10

【0086】

【化20】



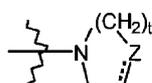
【0087】

の基（ここで、ZはC H₂であり、そしてtは2に等しい整数である）で置換されたアルキルオキシである。最も好ましくはR²がアルキルオキシ、例えばメチルオキシ；H e tまたは式

20

【0088】

【化21】



【0089】

の基（ここで、ZはC H₂、C H - R¹⁰、O、N - R¹⁰であり、そしてtは1または2に等しい整数である）であり；特にR²がアルキルオキシである。

【0090】

好ましくは本発明は、R³がナフチル、フェニルまたはH e tであり、各々が場合により好ましくは八口または八口アルキル、最も好ましくは八口である1もしくは2個の置換基で置換されてもよい、興味深い態様としてこれまでに挙げたような式（I a）または式（I b）の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。より好ましくはR³がナフチル、フェニル、3, 5 - ジハロフェニル、1, 6 - ジハロフェニル、チエニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピリジルである。さらにより好ましくはR³がナフチル、フェニル、3, 5 - ジハロフェニル、チエニル、フラニルまたはベンゾフラニルである。最も好ましくはR³が場合により置換されてもよいフェニル、例えば3, 5 - ジハロフェニル、またはナフチルである。

30

【0091】

好ましくは本発明は、qがゼロ、1または2に等しい興味深い態様としてこれまでに挙げたような式（I a）または式（I b）の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。より好ましくはqは1に等しい。

40

【0092】

好ましくは本発明は、R⁴およびR⁵が各々独立して水素またはアルキル、より好ましくは水素、メチルまたはエチル、最も好ましくはメチルである興味深い態様としてこれまでに挙げたような式（I a）または式（I b）の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0093】

好ましくは本発明は、R⁴およびR⁵が一緒になって、しかもそれらが結合しているNを含んで、イミダゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびチオモルホ

50

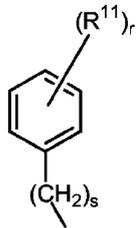
リニルの群から選択される基を形成し、これらは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキルまたはアルキルチオアルキルで置換されていてもよく、好ましくはアルキルで置換され、最も好ましくはメチルまたはエチルで置換された興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0094】

好ましくは本発明は、 R^6 が水素、または式

【0095】

【化22】



10

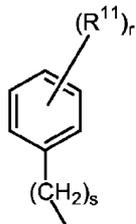
【0096】

の基 (ここで、 s がゼロ、1 または 2 に等しい整数、好ましくはゼロまたは 1 であり； r は 1 または 2 に等しい整数、好ましくは 1 であり；そして R^{11} が水素、ハロまたはアルキル、好ましくは水素またはアルキルである) である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。より好ましくは R^6 が式

20

【0097】

【化23】



30

【0098】

の基である。最も好ましくは R^6 がベンジルまたはフェニルである。好ましくは r が 1 であり、そして R^{11} が水素である。

【0099】

好ましくは本発明は、 R^7 が水素、アルキルまたは A_r である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。より好ましくは水素または A_r であり、特に水素またはフェニルである。最も好ましくは R^7 が水素である。

【0100】

式 (I b) による化合物についてのみ、好ましくは本発明は、 R^8 がアルキルまたは水素、好ましくは水素であり、そして R^9 が酸素である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

40

【0101】

好ましくは本発明は、 R^{10} が水素、アルキル、ヒドロキシル、1 もしくは 2 個の Het で置換されたアルキル、1 もしくは 2 個の A_r で置換されたアルキル、 $Het-C(=O)-$ である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または式 (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。より好ましくは R^{10} がアルキルまたは A_r である。最も好ましくは R^{10} がヒドロキシル、 Het 、1 個の Het で置換されたアルキル、1 個の A_r で置換されたアルキルである。

50

【0102】

好ましくは興味深い態様としてこれまでに挙げたような本発明の化合物、またはそのいずれかのサブグループは、式(I a)の化合物、その製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはそのN-オキシド形態である。

【0103】

好ましくは本発明は、Xが直接結合である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式(I a)または(I b)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0104】

好ましくは本発明は、Xが CH_2 である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式(I a)または(I b)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

10

【0105】

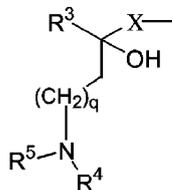
好ましくは、本発明は R^2 がHetである場合に、 R^3 が非置換フェニル以外である興味深い態様としてこれまでに挙げたような式(I a)または(I b)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0106】

好ましくは本発明は、

【0107】

【化24】



20

【0108】

基が4、5または8位、特に8に配置されている興味深い態様としてこれまでに挙げたような式(I a)または(I b)の化合物、またはそのいずれかのサブグループに関する。

【0109】

興味深い化合物群は、 R^1 が水素、ハロ、Ar、アルキルまたはアルキルオキシであり； $p = 1$ ； R^2 が水素、アルキルオキシまたはアルキルチオであり； R^3 がナフチル、フェニルまたはチエニルであり、各々が場合によりハロおよびハロアルキルの群から選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく； $q = 0, 1, 2$ または3； R^4 および R^5 は各々独立して水素またはアルキルであるか、あるいは R^4 および R^5 が一緒になり、しかもそれらが結合しているNを含んで、イミダゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびチオモルホリニルの群から選択される基を形成し； R^6 が水素、アルキルまたはハロであり； r が1に等しく、そして R^7 が水素である、式(I a)または(I b)、好ましくは(I a)の化合物、その製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態およびそのN-オキシド形態である。

30

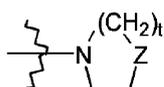
40

【0110】

また興味深い化合物群は、 R^1 が水素、ハロ、アルキルまたはHetであり、ここでHetが好ましくはピリジルであり； R^2 がアルキル、場合によりモノもしくはジ(アルキル)アミノまたは式

【0111】

【化25】



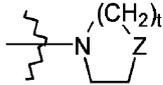
【0112】

50

の基（ここで、Zは CH_2 、 $\text{CH}-\text{R}^{10}$ 、 O 、 $\text{N}-\text{R}^{10}$ であり、好ましくはZは CH_2 であり、tは1または2に等しい整数であり、そして R^{10} は水素、アルキル、ヒドロキシル、1もしくは2個のHetで置換されたアルキル、1もしくは2個のArで置換されたアルキル、 $\text{Het}-\text{C}(=\text{O})-$ であり、好ましくは R^{10} は水素である）で置換されたアルキルオキシ；Ar；Het；式

【0113】

【化26】



10

【0114】

の基（ここで、Zは CH_2 、 $\text{CH}-\text{R}^{10}$ 、 O 、 $\text{N}-\text{R}^{10}$ であり、tは1または2の整数であり、ここで R^{10} は水素、アルキル、ヒドロキシル、1もしくは2個のHetで置換されたアルキル、1もしくは2個のArで置換されたアルキル、 $\text{Het}-\text{C}(=\text{O})-$ である）であり； R^3 がAr、好ましくはフェニルまたはナフチル、またはHet、好ましくはチエニル、フラニル、ピリジル、ベンゾフラニルであり、各該ArまたはHetは、場合により置換基が好ましくは八口である1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく； R^4 および R^5 が各々、アルキル、好ましくはメチルであり； R^6 が水素、フェニル、ベンジルまたは4-メチルベンジルであり； R^7 が水素またはフェニルであり； R^8 が水素であり、 R^9 がオキシである、式(Ia)または(Ib)、好ましくは(Ia)の化合物、その製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、その互変異性体形態またはそのN-オキシド形態である。

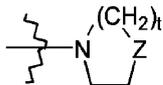
20

【0115】

特に R^1 が水素、八口またはHetであり、ここでHetは好ましくはピリジルであり； R^2 が場合によりモノもしくはジ(アルキル)アミノまたは式

【0116】

【化27】



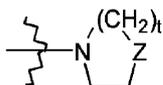
30

【0117】

の基（ここで、Zは CH_2 であり、tは2に等しい整数である）で置換されたアルキルオキシ；アルキルが場合により1もしくは2個のArで置換されてもよいモノまたはジ(アルキル)アミノ；、式

【0118】

【化28】



40

【0119】

の基（ここで、Zは $\text{N}-\text{R}^{10}$ であり、tは2に等しい整数である）；またはHetであり； R^3 がAr、好ましくはフェニルまたはナフチル、あるいはHet、好ましくはチエニル、フラニルまたはベンゾフラニルであり、各該ArまたはHetは、場合により置換基が好ましくは八口である1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく； R^4 および R^5 が各々、アルキル、好ましくはメチルであり； R^6 が水素、フェニルまたはベンジル、とくにフェニルまたはベンジルであり； R^7 が水素である、式(Ia)または(Ib)、好ましくは(Ia)の化合物、その製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、その四級アミン、その立体化学的異性体形態、またはその互変異性体形態またはそのN-オキシド形態である。

【0120】

50

興味深い態様は、グラム陽性および/またはグラム陰性バクテリアでの感染を処置する薬剤を製造するために、興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループの使用である。

【 0 1 2 1 】

興味深い態様は、グラム陽性バクテリアでの感染を処置する薬剤を製造するために、興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループの使用である。

【 0 1 2 2 】

興味深い態様は、グラム陰性バクテリアでの感染を処置する薬剤を製造するために、興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または (I b) の化合物、またはそのいずれかのサブグループの使用である。

10

【 0 1 2 3 】

興味深い態様は、バクテリア感染を処置する薬剤を製造するために、興味深い態様としてこれまでに挙げたような式 (I a) または (I b) の化合物、またはその任意のサブグループの使用であり、ここで式 (I a) または (I b) の化合物は少なくとも1種のバクテリア、特にグラム陽性バクテリアに対して $IC_{90} < 15 \mu l / ml$ 、好ましくは $IC_{90} < 10 \mu l / ml$ 、より好ましくは $IC_{90} < 5 \mu l / ml$ を有し、この IC_{90} 値はこれから記載するように決定される。

【 0 1 2 4 】

本発明の好適な化合物は、実験の部においてこれから記載するような化合物 6 4、8、4 6、1 2、1 0、2 4、9、1 3、2 2、3 3、2 0、6 5、1 9、5 9、5 4、2 6、6 6、6 7、4 9、4 8、7 0、7 1、2 1、6、4 5、2、5、4、1、3、それらの製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、それらの四級アミン、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態またはそれらの N - オキシド形態である。

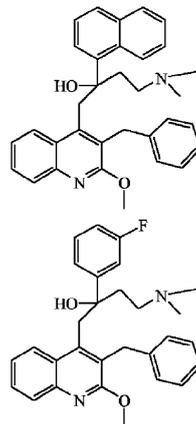
20

【 0 1 2 5 】

また本発明は以下の化合物：

【 0 1 2 6 】

【 化 2 9 】



30

【 0 1 2 7 】

それらの製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、それらの四級アミン、それらの立体化学的異性体形態、それらの互変異性体形態またはそれらの N - オキシド形態に関する。

【 0 1 2 8 】

一般にバクテリア性病原体は、グラム - 陽性またはグラム - 陰性病原体に分類することができる。グラム - 陽性およびグラム - 陰性病原体の両方に対する活性を有する抗生物質化合物 (antibiotic compounds) は、一般に広いスペクトルの活性を有するとみなされる。本発明の化合物は、グラム - 陽性および/またはグラム - 陰性バクテリア病原体に対して活性であると思われる。特に本化合物は少なくとも1種のグラム

40

50

- 陽性バクテリアに対して、好ましくは数種のグラム - 陽性バクテリアに対して、より好ましくは1もしくは複数のグラム - 陽性バクテリアおよび/または1もしくは複数のグラム - 陰性バクテリアに対して活性である。または式 (I I) の中間体 (式中、 W_1 はハロを表す) も、抗バクテリア活性を表す。

【 0 1 2 9 】

本化合物は、殺バクテリアまたはバクテリア発育阻止活性を有する。

【 0 1 3 0 】

グラム - 陽性およびグラム - 陰性好気性および嫌気性バクテリアの例には、ブドウ球菌 (*Staphylococci*)、例えば黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ; 腸球菌、例えば *E. faecalis* ; 連鎖球菌 (*Streptococci*)、例えば肺炎連鎖球菌 (*S. pneumoniae*)、*S. mutans*、*A*型溶連菌 (*S. pyogenes*) ; 桿菌 (*Bacilli*)、例えば枯草菌 (*Bacillus subtilis*) ; リステリア (*Listeria*)、例えばリステリア モノシトゲネス (*Listeria monocytogenes*) ; ヘモフィルス (*Haemophilus*)、例えばインフルエンザ菌 (*H. influenza*) ; モラクセラ (*Moraxella*)、例えば *M. catarrhalis* ; シュードモナス (*Pseudomonas*)、例えば緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) ; および大腸菌 (*Escherichia*)、例えば大腸菌 (*E. coli*) が含まれる。グラム - 陽性病原体、例えばブドウ球菌、腸球菌および連鎖球菌は、処置が困難であり、しかもいったん確立されると例えば病因環境から根絶させるのが困難な耐性株の発生のために、特に重要である。そのような株の例はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*MRSA*)、メチシリン耐性コアグュラーゼ陰性ブドウ球菌 (*MRCNS*)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌および多剤耐性エンテロコックス ファエカリスである。

【 0 1 3 1 】

本発明の化合物は、耐性バクテリア株に対しても活性を示す。

【 0 1 3 2 】

本発明の化合物は、耐性黄色ブドウ球菌、例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*MRSA*) を含む黄色ブドウ球菌および肺炎連鎖球菌に対して特に活性である。

【 0 1 3 3 】

特に本発明の化合物は、生存能が $F1F0$ ATPシンターゼの正しい作用に依存するバクテリアに活性である。いずれかの理論に縛られるものではないが、本化合物の活性は $F1F0$ ATPシンターゼの阻害、特に $F1F0$ ATPシンターゼの $F0$ 錯体の阻害、さらに特別には $F1F0$ ATPシンターゼの $F0$ 錯体のサブユニット *c* の阻害にあり、バクテリア の細胞 ATPレベルの枯渇によりバクテリアを死亡させると教示されている。

【 0 1 3 4 】

前記または今後用いられる場合は常に、化合物がバクテリア感染を処置できることは、化合物が1もしくは複数のバクテリア株による感染を処置できることを意味する。

【 0 1 3 5 】

前記または今後用いられる場合は常に、バクテリア感染がマイコバクテリア感染以外であることは、バクテリア感染が1もしくは複数のマイコバクテリア による感染以外であることを意味する。

【 0 1 3 6 】

本化合物の正確な投薬量および投与頻度は、当業者に周知の通り、用いられる特定の式 (*Ia*) または (*Ib*) の化合物、処置される特定の状態、処置され状態の重篤度、特定の患者の年齢、体重、性別、食事、投与の時間および一般的身体状態、投与の様式ならびに患者が摂取できる他の薬剤に依存する。さらに処置される患者の応答に依存して、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に依存して、有効な1日の量を減少させるかまたは増加させることができることは明らかである。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物を、場合により製薬学的に許容され得る担体中の製薬学的に許容され得る形態で投与することができる。化合物および化合物を含んでなる組成物を局所的 (t o p i c a l l y)、居部的 (l o c a l l y) または全身的のような経路により投与することができる。全身的適用は体の組織中への化合物の導入方法、例えば髄腔内、硬膜外、筋肉内、経皮的、静脈内、腹腔内、皮下、舌下、直腸内および経口的投与を含む。投与されるべき抗バクテリア剤の具体的な投薬量ならびに処置期間を必要に応じて調整することができる。

【 0 1 3 8 】

本化合物により処置されることができバクテリア感染には、例えば中枢神経系感染、外耳感染、中耳の感染、例えば急性中耳炎、硬膜静脈洞の感染、目の感染、口腔の感染、例えば歯、歯肉 (g u m s) および粘膜の感染、上気道感染、下気道感染、尿生殖器感染、胃腸感染、婦人科学的感染、敗血症、骨および関節感染、皮膚および皮膚構造感染、バクテリア 性心内膜炎、火傷、手術の抗バクテリア的予防ならびに免疫抑制患者、例えばガンの化学療法を受けている患者または臓器移植患者における抗バクテリア的予防が含まれる。

10

【 0 1 3 9 】

式 (I a) または (I b) の化合物がバクテリア感染に対して活性であると仮定して、本化合物はバクテリア感染を有効に防除するために、他の抗バクテリア剤と組み合わせることができる。

20

【 0 1 4 0 】

従って、本発明は、(a) 式 (I a) または (I b) の化合物および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤の組み合わせにも関し、ただし 1 種もしくはそれ以上の抗バクテリア剤は抗マイコバクテリア剤以外である。

【 0 1 4 1 】

本発明は、薬剤として使用するための (a) 式 (I a) または (I b) の化合物および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤の組み合わせにも関し、ただし 1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤は抗マイコバクテリア剤以外である。

【 0 1 4 2 】

製薬学的に許容され得る担体ならびに有効成分として (a) 式 (I a) または (I b) の化合物、および (b) 1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤の治療的に有効な量を含んでなり、ただし 1 種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤が抗マイコバクテリア剤以外である製薬学的組成物も本発明に含まれる。

30

【 0 1 4 3 】

本発明は、バクテリア感染の処置のための上記で定義した組み合わせまたは製薬学的組成物の使用にも関する。

【 0 1 4 4 】

本製薬学的組成物は、投与目的のために種々の製薬学的形態を有することができる。適した組成物として、全身的に薬剤を投与するために通常用いられるすべての組成物を挙げることができる。本発明の製薬学的組成物の製造のために、有効成分として場合により付加塩の形態にあることができる特定の化合物の有効な量を、製薬学的に許容され得る担体と緊密な混合物に合わせ、その担体は投与のために望ましい製造物の形態に依存して多様な形態をとることができる。これらの製薬学的組成物は、特に経口的または非経口的注入による投与に適した単位剤形であることが望ましい。例えば経口用の剤形における組成物の製造において、通常製薬学的媒体、例えば懸濁剤、シロップ、エリキシル、乳剤および溶液のような経口用液体製造物の場合、水、グリコール、油、アルコール等；あるいは粉剤、丸薬、カプセルおよび錠剤の場合、澱粉、糖類、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のような固体担体を用いることができる。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセルは最も有利な経口的単位剤形を与え、その場合には固体の製薬学的担体が用いられるのは明らかである。非経口用組成物の場合、担体は通常少なくとも大部分

40

50

の無菌水を含んでなるが、例えば溶解性を助けるための他の成分を含むことができる。例えば担体が食塩水、グルコース溶液または食塩水とグルコース溶液の混合物を含んでなる注入可能な溶液を製造することができる。注入可能な懸濁剤も製造することができ、その場合には適した液体担体、懸濁化剤等を用いることができる。また使用の直前に液体形態の製造物に転換されることが意図される固体形態の製造物も含まれる。

【0145】

投与の様式に依存して、製薬学的組成物は好ましくは0.05～99重量%、より好ましくは0.1～70重量%の有効成分、および1～99.95重量%、より好ましくは30～99.9重量%の製薬学的に許容され得る担体を含んでなり、すべてのパーセンテージは全組成物に基づく。

10

【0146】

組み合わせて与えられる場合、式(Ia)または(Ib)の化合物と(b)他の抗バクテリア剤(1種もしくはそれ以上)の重量対重量の比率は、当業者が決定することができる。該比率および正確な投薬用量および投与頻度は、当業者に周知の通り、用いられる特定の式(Ia)または(Ib)の化合物および他の抗バクテリア剤(1種もしくはそれ以上)、処置される特定の状態、処置される状態の重篤度、特定の患者の年令、体重、性別、食事、投与の時間および一般的身体状態、投与の様式ならびに患者が摂取できる他の薬剤に依存する。さらに処置される患者の応答に依存して、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に依存して、有効な1日の量を減少させるかまたは増加させることができることは明らかである。

20

【0147】

式(Ia)または(Ib)の化合物および他の抗バクテリア剤(1種もしくはそれ以上)を単一の製造物で組み合わせることができ、あるいはそれらを同時に、個別にもしくは順次に投与できるように個別の製造物に製造することができる。このように本発明は、バクテリア感染の処置における同時、個別または順次的使用のための組み合わせ製造物として、(a)式(Ia)または(Ib)の化合物および(b)1種もしくはそれ以上の他の抗バクテリア剤を含有する生成物に関し、ただし他の抗バクテリア剤(1種もしくはそれ以上)は抗マイコバクテリア剤以外である。

【0148】

製薬学的組成物はさらに当該技術分野において既知の種々の他の成分、例えば潤滑剤、安定剤、緩衝剤、乳化剤、粘度-調整剤、界面活性剤、保存剤、風味料または着色剤を含有することができる。

30

【0149】

投与の容易さおよび投薬用量の均一性のために、前記の製薬学的組成物を単位剤形に製造することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形は、1回の投薬用量として適した物理的に分離した単位を指し、各単位は所望の治療効果を生むために計算されたあらかじめ決められた量の有効成分を、必要な製薬学的担体と一緒に含有する。そのような単位剤形の例は錠剤(刻み付きまたはコーティング錠を含む)、カプセル、丸薬、粉剤小包、ウェハース、座薬、注入可能な溶液または懸濁剤等、ならびに分離されたそれらの複数である。本発明に従う化合物の1日の投薬量は、もちろん用いられる化合物、投与の様式、所望の処置および示されるバクテリア性疾患とともに変動するであろう。

40

【0150】

式(I)の化合物と組み合わせることができる他の抗バクテリア剤は、当該技術分野において既知の抗バクテリア剤である。他の抗バクテリア剤はβ-ラクタム群の抗生物質、例えば天然のペニシリン、半合成ペニシリン、天然のセファロsporin、半合成セファロsporin、セファマイシン、1-オキサセフェム(1-oxacephems)、クラブラン酸、ペネム(penems)、カルバペネム、ノカルジシン(nocardicins)、モノバクタム;テトラサイクリン、アンヒドロテトラサイクリン、アンスラサイクリン;アミノグリコシド;ヌクレオシド、例えばN-ヌクレオシド、C-ヌクレオシド、炭素環式ヌクレオシド、プラスチックジン(sblasticidins);マクロラ

50

イド、例えば12 - 員環マクロライド、14 - 員環マクロライド、16 - 員環マクロライド；アンサマイシン (ansamycins)；ペプチド、例えばブレオマイシン、グラミシジン、ポリミクシン、バシトラシン、ラクトン結合を含有する大環ペプチド抗生物質、アクチノマイシン、アンホマイシ、カプレオマイシン、ジスタマイシン (distamycin)、エンデュラシジン (enduracidins)、ミカマイシン (mikamycin)、ネオカルジノスタチン (neocarzinostatin)、ステンドマイシン (stendomycin)、バイオマイシン、バージニアマイシン (virginiamycin)；シクロヘキシミド；シクロセリン；バリオチン (variotin)；サルコマイシン A (sarkomycin A)；ノボピオシン；グリセオフルビン；クロラムフェニコール；ミトマイシン；フマギリン (fumagillin)；モネンシン (monensins)；ピロールニトリン (pyrrolnitrin)；フォスホマイシン (fosfomycin)；フシジン酸；D - (p - ヒドロキシフェニル) グリシン；D - フェニルグリシン；エンジイン (enediynes) を含んでなる。
【0151】

式 (Ia) または (Ib) の化合物と組み合わせることができる具体的な抗生物質は、例えばベンジルペニシリン (カリウム、プロカイン、ベンザチン)、フェノキシメチルペニシリン (カリウム)、フェネチシリンカリウム、プロピシリン、カルベニシリン二ナトリウム、フェニルナトリウム、インダニルナトリウム)、スルベニシリン (sulbenicillin)、チカルシリン二ナトリウム、メチシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン (flucloxacillin)、アンピシリン、メズロシリン、ピペラシリンナトリウム、アモキシシリン、シクラシリン (ciclacillin)、ヘクタシリン (hectacillin)、スルバクタムナトリウム、塩酸タランピシリン (talampicillin hydrochloride)、塩酸バカンピシリン、ピブメシリナム (pivmecillinam)、セファレキシン、セファクロール、セファログリシン、セファドロキシル、セフラジン、セフロキサジン (cefroxadine)、セファピリンナトリウム、セファロチンナトリウム、セファセトリルナトリウム (cephacetriile sodium)、セフスロジンナトリウム (cefsulodin sodium)、セファロリジン、セファトリジン (cefatrizine)、セフォペラゾンナトリウム、セファマンドール、塩酸ベフォチアム (vefotiam hydrochloride)、セファゾリンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフォタキシムナトリウム、塩酸セフメノキシム (cefmenoxime hydrochloride)、セフロキシム (cefuroxime)、セフトリアキソンナトリウム、セフトジジム、セフォキシチン、セフメタゾール (cefmetazole)、セフォテタン、ラタモキセフ (latamoxef)、クラブラン酸、イミペネム、アズトレオナム、テトラサイクリン、塩酸クロルテトラサイクリン、デメチルクロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ロリテトラサイクリン、ミノサイクリン、塩酸ダウノルピシン、ドキシソルピシン、アクラルピシン (aclarubicin)、硫酸カナマイシン、ベカナマイシン (bekanamycin)、トブラマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ジベカシン (dibekacin)、アミカシン、マイクロノマイシン (micronomicin)、リボスタマイシン (ribostamycin)、硫酸ネオマイシン、硫酸パラモマイシン、硫酸ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、DESTOMYCIN A (destomycin A)、ハイグロマイシン B (hygromycin B)、アブラマイシン (apramycin)、シソマイシン、硫酸ネチルマイシン、塩酸スペクチノマイシン、硫酸アストロマイシン (astromycin sulfate)、バリダマイシン、カスガマイシン、ポリオキシン (polyoxin)、プラスチジン S、エリスロマイシン、エリスロマイシンエストレート、リン酸オレアンドマイシン、トラセチルオレアンドマイシン (tracetylolandomycin)、キタサマイシン (kitasamycin)、ジョサマイシン (josamycin)、スピラマイシン、チロシン (tylosin)、イベルメクチン、ミデ

10

20

30

40

50

カマイシン (midecamycin)、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン (peplomycin sulfate)、グラミシジン S (gramicidin S)、ポリミキシシン B、バシトラシン、硫酸コリスチン、コリスチンメタンスルホネートナトリウム、エンラマイシン (enramycin)、ミカマイシン、バージニアマイシン、硫酸カプレオマイシン、バイオマイシン、エンピオマイシン (enviomycin)、バンコマイシン、アクチノマイシン D、ネオカルチノスタチン、ベスタチン (bestatin)、ペプスタチン、モネンシン、ラサロシド (lasalocid)、サリノマイシン (salinomycin)、アンフォテリシン B、ナイスタチン、ナタマイシン (natamycin)、トリコマイシン (trichomycin)、ミトラマイシン、リンコマイシン、クリンダマイシン、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン、フラボホスホリポール (flavophospholipol)、シクロセリン、ペチロシン、グリセオフルピン、クロラムフェニコール、パルミチン酸クロラムフェニコール、ミトマイシン C、ピロールニトリン、フォスフォマイシン、フシジン酸、ピコザマイシン (bicozamycin)、チアムリン (tiamulin)、シッカニン (siccantin) である。

10

【0152】

一般的製造

本発明の化合物は、一般に各々の段階が当業者により知られている連続工程により製造することができる。

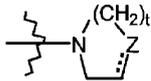
【0153】

R^2 が、アルコキシ；式

20

【0154】

【化30】



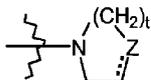
【0155】

の基（ここで、t および Z は上に定義した通りである）；式

【0156】

【化31】

30



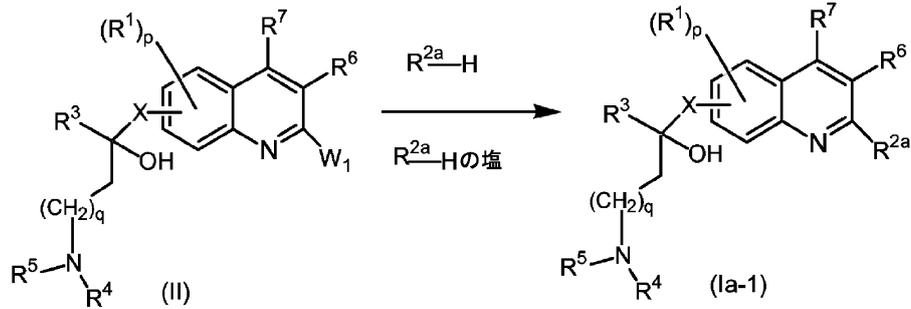
【0157】

の基（ここで、t および Z は上に定義した通りである）で置換されたアルキルオキシ；モノもしくはジ（アルキル）アミノ（ここで、アルキルは場合により各々が独立してアルキルオキシまたは Ar または Het または モルホリニル または 2 - オキシピロリジニルから選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されることが出来る）を表す式 (I a) の化合物（該 R^2 は R^{2a} により表され、そして該化合物は式 (I a - 1) により表される）は、式 (I I) の中間体（式中、 W_1 は、ハロ、例えばクロロ等のような適切な脱離基を表す）を、 $H - R^{2a}$ または $R^{2a} - H$ の適切な塩形と、場合により例えばアルコール、例えばメタノール等、アセトニトリルのような適切な溶媒の存在下で、場合により例えば KOH、炭酸二カリウムのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

40

【0158】

【化32】



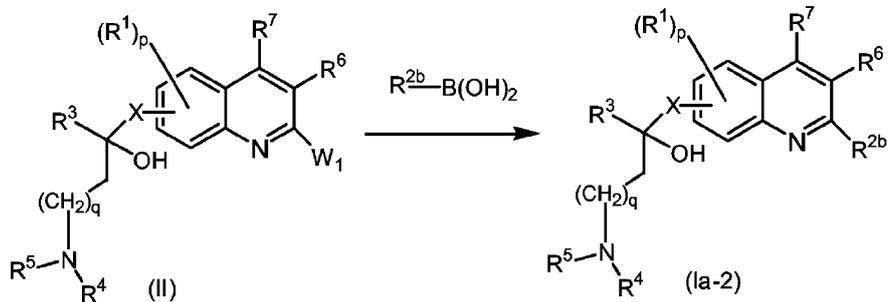
10

【0159】

式(Ia)の化合物(式中、R²はHetまたはアルキルを表し、該R²は式R^{2b}により表され、そして該化合物は式(Ia-2)により表される)は、式(II)の中間体を、R^{2b}-B(OH)₂と、例えばPd(PPh₃)₄のような適切な触媒、例えばジメチルエーテルまたはアルコール、例えばメタノール等のような適切な溶媒、および例えば炭酸二ナトリウムまたは炭酸二カリウムのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0160】

【化33】



20

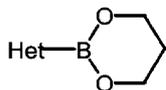
【0161】

式(Ia)の化合物(式中、R²はHet、例えばピリジルを表し、該R²はHetにより表され、そして該中間体は式(Ia-3)により表される)は、式(II)の中間体を、

30

【0162】

【化34】



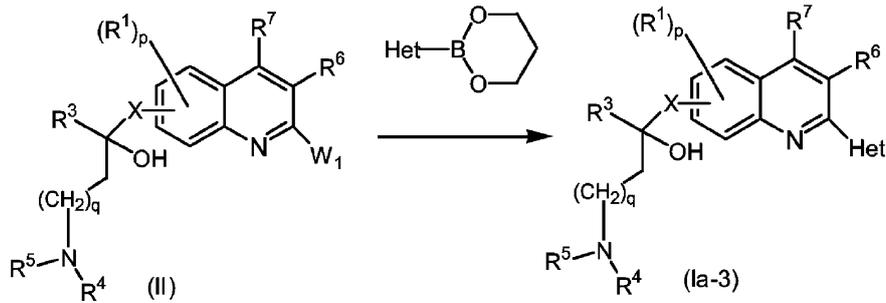
【0163】

と、例えばPd(PPh₃)₄のような適切な触媒、例えばジメチルエーテルまたはアルコール、例えばメタノール等のような適切な溶媒、および例えば炭酸二ナトリウムまたは炭酸二カリウムのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

40

【0164】

【化35】



10

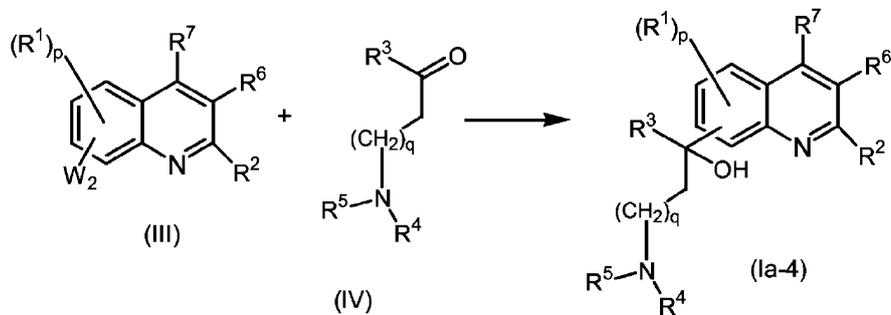
【0165】

式(Ia)の化合物(式中、Xは直接結合であり、該中間体は式(Ia-4)により表される)は、式(III)の中間体(式中、W₂は例えばハロ、例えばブromo、クロロ等のような適切な脱離基を表す)を式(IV)の中間体と、例えばn-ブチルリチウム、secBuLiのような適切なカップリング剤の存在下、そして例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒の存在下で、そして場合により例えば2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、NH(CH₂CH₂CH₃)₂、N,N-ジイソプロピルアミンまたはトリメチルエチレンジアミンのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0166】

20

【化36】



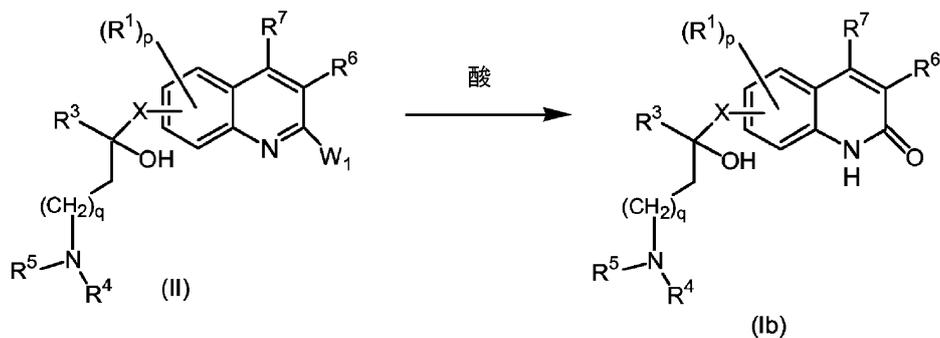
30

【0167】

式(Ib)の化合物(式中、R⁹はオキソを表す)は、式(II)の中間体を例えばHClのような適切な酸と、例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0168】

【化37】



40

【0169】

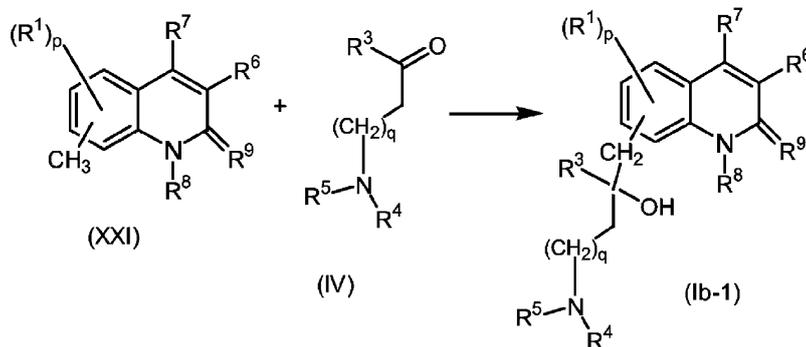
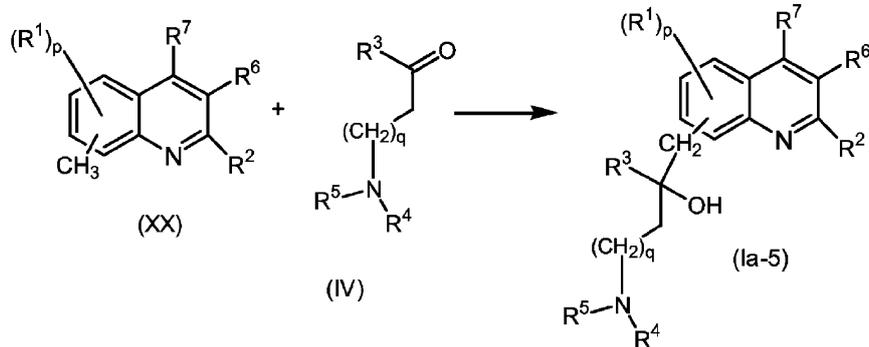
式(Ia)または(Ib)の化合物(式中、XはCH₂を表し、該化合物は式(Ia-5)または式(Ib-1)により表される)は、式(XX)または(XXI)の中間体を式(IV)の中間体と、nBuLi、secBuLiのような適切なカップリング剤の存

50

在下、および例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒、そして場合により例えば 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン、 $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 N , N - ジイソプロピルアミンまたはトリメチルエチレンジアミンのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0170】

【化38】



【0171】

上記反応では、得られた式 (I a) または (I b) の化合物を分離することができ、そして必要ならば例えば抽出、結晶化、蒸留、トリチュレーションおよびクロマトグラフィーのような当該技術分野で一般に知られている方法に従い精製することができる。式 (I a) または (I b) の化合物が晶出する場合、これは濾過により分離することができる。あるいは結晶化は例えば水；アセトニトリル；例えばメタノール、エタノールのようなアルコール；および該溶媒の組み合わせのような適切な溶媒の添加により生じることができる。あるいはまた反応混合物を蒸発乾固し、続いて残渣をクロマトグラフィー（例えば逆相 HPLC、フラッシュクロマトグラフィー等）により精製することもできる。また反応混合物は、事前に溶媒を蒸発させずにクロマトグラフィーにより精製することもできる。式 (I a) または (I b) の化合物は、溶媒の蒸発、続いて例えば水；アセトニトリル；例えばメタノール、エタノールのようなアルコール；および該溶媒の組み合わせのような適切な溶媒中での再結晶化により分離することもできる。

30

40

【0172】

当業者は、どの方法を使用すべきか、どの溶媒が使用するために最適であるか、または最適な分離法を見いだすための日常的実験にそれが属することを認識している。

【0173】

式 (I a) または (I b) の化合物はさらに、式 (I a) または (I b) の化合物を技術的に知られている基の変換反応に従い互いに転換することにより製造することができる。

【0174】

式 (I a) または (I b) の化合物は、三価の窒素を N - オキシド形に転換するための

50

技術的に知られている手順に従い、その対応する N - オキシド形に転換することができる。該 N - オキシド反応は一般に式 (I a) または (I b) の出発材料を適切な有機もしくは無機ペルオキシドと反応させることにより行うことができる。適切な無機ペルオキシドには例えば過酸化水素、アルカリ金属またはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んでなり；適切な有機過酸化物には、過酸、例えばベンゼンカルボペルオキシ酸またはハロ置換ベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば 3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸、例えばペルオキシ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えば t . プチルヒドロ - ペルオキシドのようなペルオキシ酸を含んでなることができる。適切な溶媒は例えば水、低級アルコール、例えばエタノール等、炭化水素、例えばトルエン、ケトン、例えば 2 - ブタノン、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタンおよびそのような溶媒の混合物である。

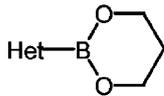
10

【 0 1 7 5 】

式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 がハロを表し、該化合物は式 (I a - 6) により表される) は、

【 0 1 7 6 】

【 化 3 9 】



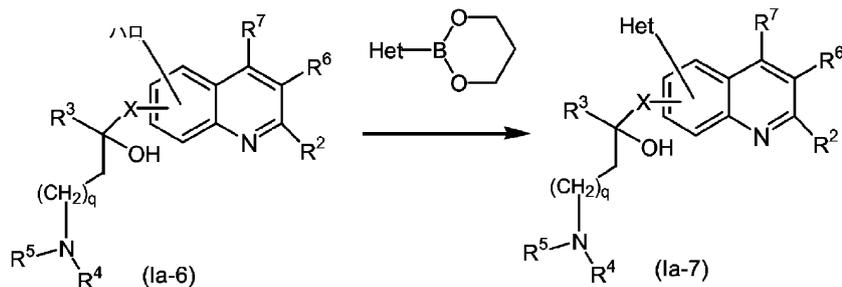
【 0 1 7 7 】

と、 $Pd(PPh_3)_4$ のような適切な触媒、例えばジメチルエーテルまたはアルコール、例えばメタノール等のような適切な溶媒、および例えば炭酸二ナトリウムまたは炭酸二カリウムのような適切な塩基の存在下で反応させることにより式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は Het、例えばピリジルを表し、該化合物は式 (I a - 7) により表される) に、転換することができる。

20

【 0 1 7 8 】

【 化 4 0 】



30

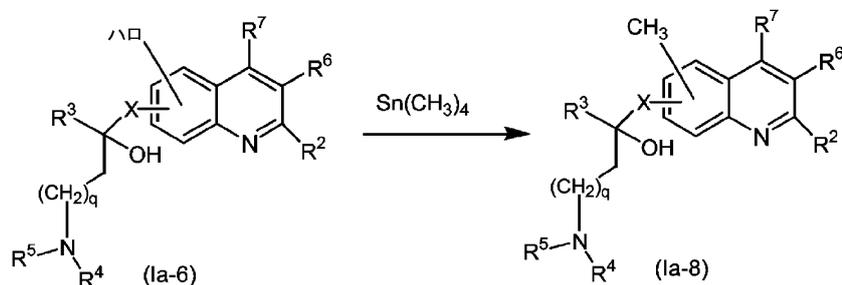
【 0 1 7 9 】

式 (I a - 6) の化合物も、 $Sn(CH_3)_4$ と、 $Pd(PPh_3)_4$ のような適切な触媒、例えばトルエンのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 はメチルを表し、該化合物は式 (I a - 8) により表される) に転換することができる。

40

【 0 1 8 0 】

【 化 4 1 】



50

【0181】

本発明の幾つかの式 (I a) または (I b) の化合物および幾つかの中間体は、立体化学的異性体形の混合物からなることができる。該化合物および該中間体の純粋に立体化学的異性体形は、技術的に知られている手順を適用することにより得ることができる。例えばジアステレオマーは、選択的結晶化またはクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、液体クロマトグラフィー等のような物理的方法により分離することができる。エナンチオマーはラセミ混合物から、最初に該ラセミ混合物を、例えばキラル酸のような適切な分割剤を用いてジアステレオマー塩または化合物の混合物に転換し；次いで該ジアステレオマー塩または化合物の混合物を、例えば選択的結晶化またはクロマトグラフィー技法、例えば液体クロマトグラフィー法等にかけて物理的に分離し；そして最後に該分離したジアステレオマー塩または化合物を対応するエナンチオマーに転換することにより得ることができる。また純粋な立体化学的異性体は、介入する反応が立体特異的に起こるならば、適当な中間体および出発材料の純粋な立体化学的異性体から得ることもできる。

10

【0182】

式 (I a) または (I b) の化合物および中間体のエナンチオマー形を分離する代替の様式には、液体クロマトグラフィー、特にキラルな固定相を使用する液体クロマトグラフィーが関与する。

【0183】

上記または以下の製造では、反応生成物を反応媒質から分離することができ、必要ならば例えば抽出、結晶化、蒸留、トリチュレーションおよびクロマトグラフィーのような技術的に一般に知られている方法論に従いさらに精製される。

20

【0184】

中間体および出発材料の幾つかは既知の化合物であり、そして市販されているかもしれないし、または国際公開第 2004/011436 号および同第 2005/070430 号パンフレット (引用により本明細書に編入する) に記載されている技術的に知られている手法または手順に従い製造することができる。

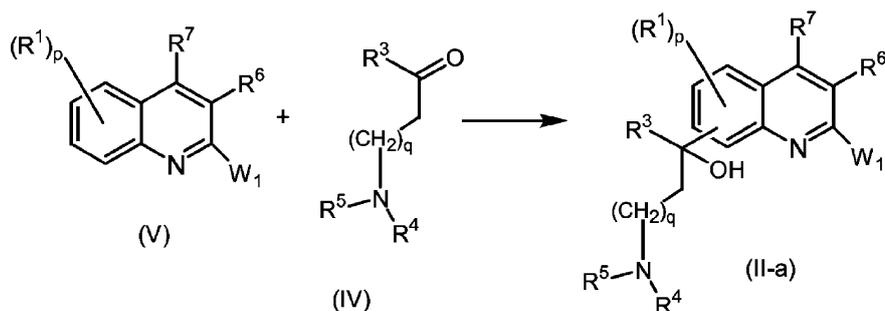
【0185】

式 (II) の中間体 (式中、X は直接結合であり、そのような中間体は式 (II - a) により表される) は、式 (V) の中間体 (式中、 W_1 は上に定義した通りである) を式 (IV) の中間体と、 $nBuLi$ 、 $secBuLi$ のような適切なカップリング剤の存在下、そして例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒、および例えば 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン、 $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 N,N - ジイソプロピルアミンまたはトリメチルエチレンジアミンのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

30

【0186】

【化 4 2】



40

【0187】

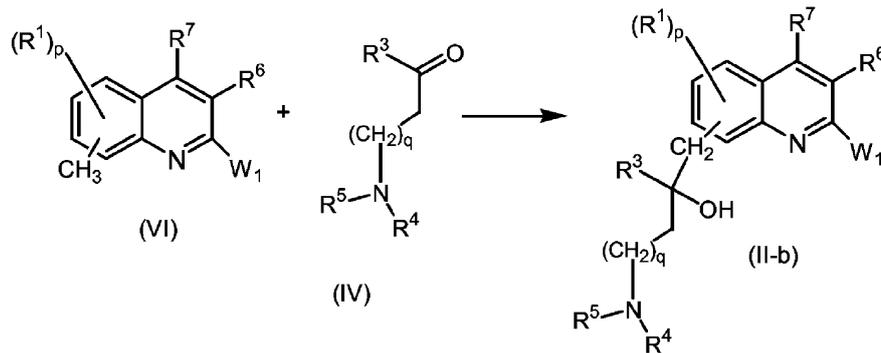
式 (II) の中間体 (式中、X は CH_2 を表し、該中間体は式 (II - b) により表される) は、式 (VI) の中間体を式 (IV) の中間体と、 $nBuLi$ 、 $secBuLi$ のような適切なカップリング剤の存在下、そして例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒、および例えば 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン、 $NH(CH_2CH_2CH$

50

3) 2、N、N - ジイソプロピルアミンまたはトリメチルエチレンジアミンのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0188】

【化43】



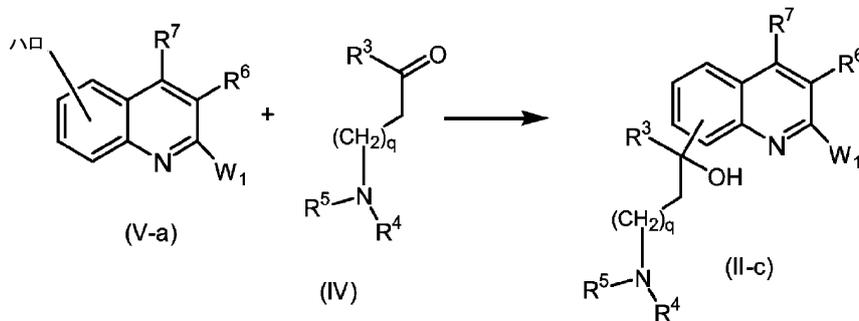
【0189】

式(II)の中間体(式中、R¹は水素であり、該中間体は式(II-c)により表される)は、式(V)の中間体(式中、R¹はハロであり、該中間体は式(V-a)により表される)を、式(IV)の中間体と、例えばnBuLi、secBuLiのような適切な強塩基の存在下、そして例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

20

【0190】

【化44】

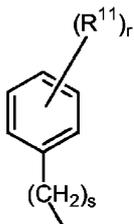


【0191】

式(V)の中間体は、市販されているか、または技術的に一般に知られている通例の反応手順に従い製造することができる化合物である。例えば式(V)の中間体(式中、R⁷は水素であり、R⁶は式

【0192】

【化45】



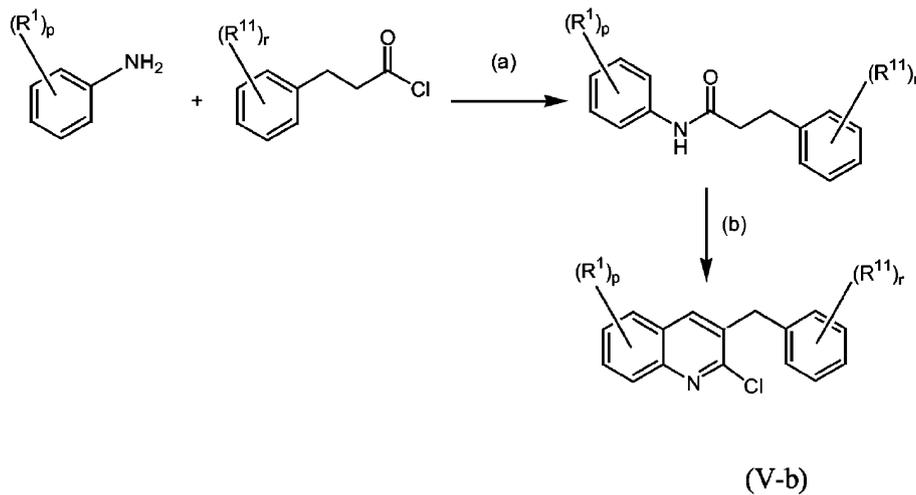
【0193】

の基(式中、sは1に等しい整数である)、そしてW₁はクロロであり、該中間体は式(V-b)により表される)は、以下の反応スキーム(1)に従い製造することができる:

【0194】

【化46】

スキーム1



10

【0195】

式中、すべての変項は式(I a)で定めた通りである。反応スキーム(1)は、適切に置換されたアニリンを、3-フェニルプロピオンクロライド、3-フルオロベンゼンプロピオンクロライドまたはp-クロロベンゼンプロピオンクロライドのような適切なアシルクロライドと、トリエチルアミンのような適切な塩基、および塩化メチレンまたは二塩化エチレンのような適切な反応に不活性な溶媒の存在下で反応させる工程(a)を含んでなる。反応は都合よく室温から還流温度の間の範囲の温度で行うことができる。次の工程(b)では、工程(a)で得られた付加物を塩化ホスホリル(POCl_3)と、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒の存在下で反応させる(Vilsmeier-Haackホルミル化、続いて環化)。反応は都合よく室温から還流温度の間の範囲の温度で行うことができる。前記および以下の反応において、反応生成物は反応媒質から単離することができ、必要ならば抽出、結晶化およびクロマトグラフィーのような当該技術分野で一般に知られている方法に従いさらに精製されることは明白である。さらに1より多くのエナンチオマー形で存在する反応生成物は、それらの混合物から既知の方法、特に製造用HPLCのような製造用クロマトグラフィーにより単離することも明らかである。典型的には式(I a)および(I b)の化合物は、それらの異性体に分離され得る。

20

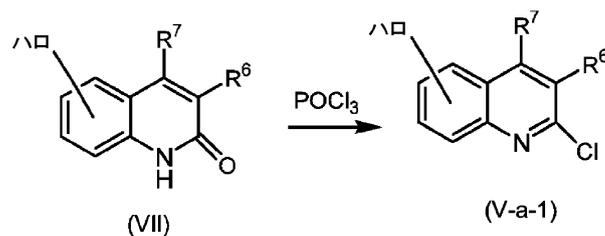
30

【0196】

式(V-a)の中間体(式中、 W_1 はクロロを表し、該中間体は式(V-a-1)により表される)は、式(VII)の中間体を POCl_3 と反応させることにより製造することができる。

【0197】

【化47】



40

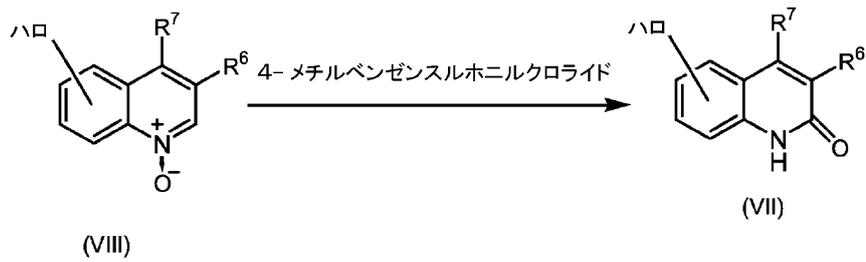
【0198】

式(VII)の中間体は、式(VIII)の中間体を4-メチルベンゼンスルホニルクロライドと、例えば塩化メチレンのような適切な溶媒、および例えば炭酸二カリウムのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

50

【 0 1 9 9 】

【 化 4 8 】



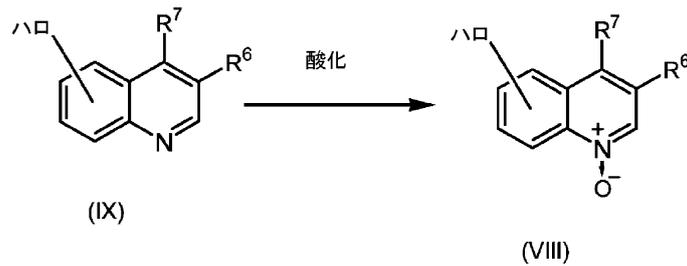
10

【 0 2 0 0 】

式(VII)の中間体は、式(IX)の中間体を例えば3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸のような適切な酸化剤と、例えば塩化メチレンのような適切な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

【 0 2 0 1 】

【 化 4 9 】



20

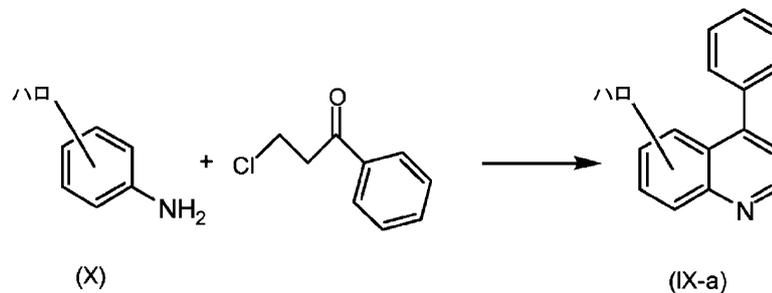
【 0 2 0 2 】

式(IX)の中間体(式中、R⁶は水素であり、そしてR⁷はフェニルであり、該中間体は式(IX-a)により表される)は、式(X)の中間体を3-クロロ-1-フェニル-1-プロパノンと、例えば塩酸、塩化鉄6水和物、塩化亜鉛のような適切な酸、および例えばジエチルエーテルのような適切な溶媒および適切なアルコール、例えばエタノールの存在下で反応させることにより製造することができる。

30

【 0 2 0 3 】

【 化 5 0 】



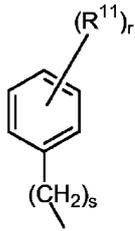
40

【 0 2 0 4 】

式(IX)の中間体(式中、R⁷は水素であり、そしてR⁶は式

【 0 2 0 5 】

【化51】



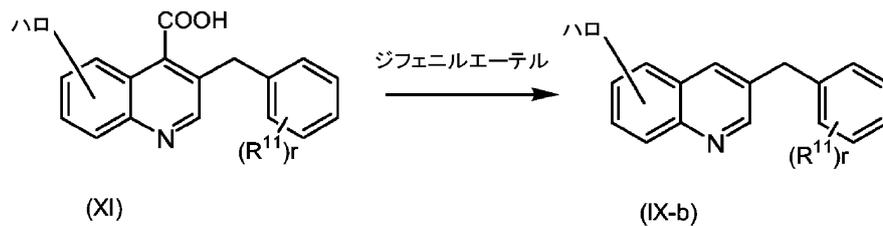
【0206】

の基（式中、 s は 1 に等しい整数である）であり、該中間体は式（IX-b）により表される）は、式（XI）の中間体をジフェニルエーテルの存在下で反応させることにより製造することができる。

10

【0207】

【化52】



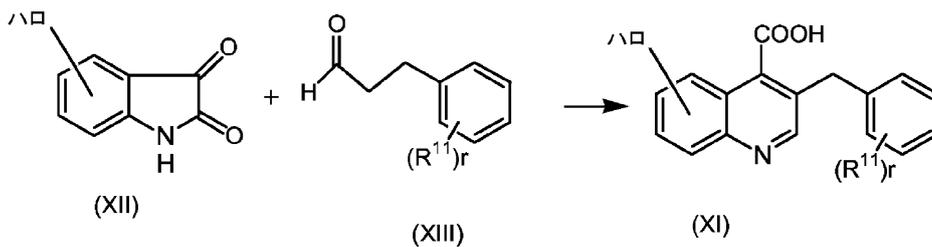
20

【0208】

式（XI）の中間体は、式（XII）の中間体を式（XIII）の中間体と例えば水酸化ナトリウムのような適切な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0209】

【化53】



30

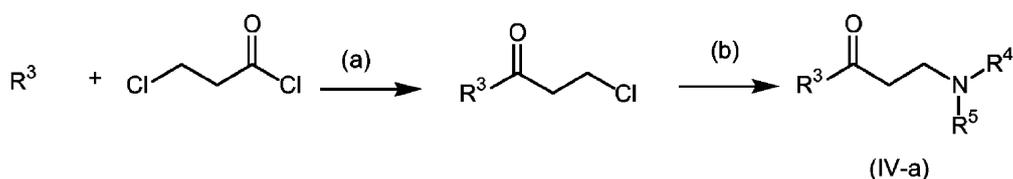
【0210】

式（IV）の中間体は市販されているか、または技術的に一般に知られている通例の反応手順に従い製造することができる化合物である。例えば式（IV）の中間体の化合物（式中、 q は 1 に等しく、該中間体は式（IV-a）により表される）は、以下の反応スキーム（2）に従い製造することができる：

【0211】

【化54】

スキーム2



(IV-a)

【0212】

反応スキーム（2）は、適切な R^3 をフリーデルクラフト反応により適切な 3 - クロロ

50

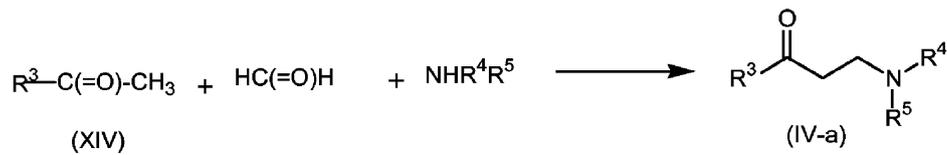
プロピオニルクロライドもしくは4-クロロブチリルクロライドのような適切なアシルクロライドと、 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ または $ZnCl_2$ のような適切なルイス塩基、および塩化メチレンまたは二塩化エチレンのような適切な反応に不活性な溶媒の存在下で反応させる工程(a)を含んでなる。反応は都合よく室温から還流温度の間の範囲の温度で行うことができる。次の工程(b)では、アミノ基(例えば-N R^4R^5)を、工程(a)で得られた中間体化合物と適切なアミン NHR^4R^5 とを反応させることより導入する。

【0213】

また式(IV-a)の中間体は、式(XIV)の中間体を $HC(=O)H$ および $NH(CH_3)_2 \cdot HCl$ のような適切なアミノ基 NHR^4R^5 と、例えばアルコール、例えばメタノール、エタノール等のような適切な溶媒、および例えば塩酸のような適切な酸の存在下で反応させることにより製造することもできる。

【0214】

【化55】

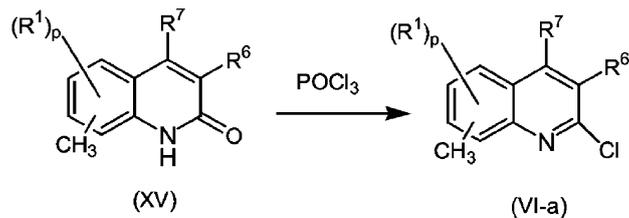


【0215】

式(VI)の中間体(式中、 W_1 はクロロを表し、該中間体は式(VI-a)により表される)は、式(XV)の中間体を $POCl_3$ とベンジルトリエチルアンモニウムクロライド(相間移動剤)および例えばアセトニトリルのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0216】

【化56】

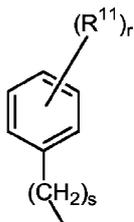


【0217】

式(XV)の中間体(式中、 R^6 は式

【0218】

【化57】



【0219】

の基(式中、 s は1に等しい整数であり、該中間体は式(XV-a)により表される)は、式(XVI)の中間体を $NH_2 \cdot NH_2$ と、例えば水酸化カリウムのような適切な塩基、および例えば1,2-エタンジオールのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0220】

10

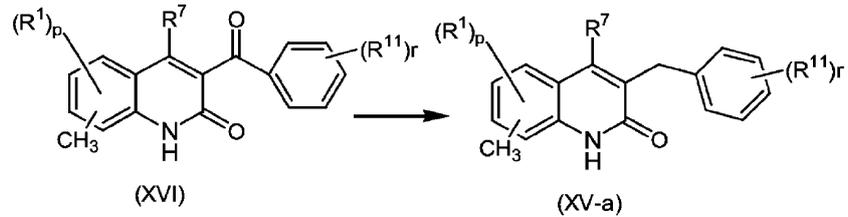
20

30

40

50

【化58】



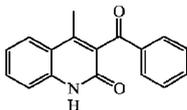
【0221】

式(XVI)の中間体である

10

【0222】

【化59】



【0223】

は、1-(2-アミノフェニル)エタノンおよび -オキソベンゼンプロピオン酸エチルエステルを反応させることにより製造することができる。

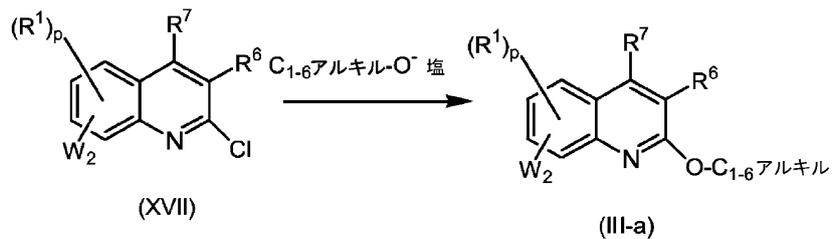
【0224】

20

式(III)の中間体(式中、R²はC₁-6アルキルオキシを表し、該中間体は式(III-a)により表される)は、式(XVII)の中間体を適切なC₁-6アルキルO-塩と、例えば対応するC₁-6アルキルOHのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0225】

【化60】



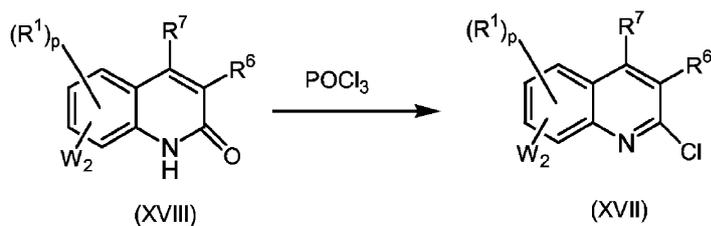
30

【0226】

式(XVII)の中間体は、式(XVIII)の中間体とPOCl₃を反応させることにより製造することができる。

【0227】

【化61】



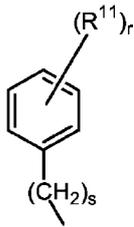
40

【0228】

式(XVIII)の中間体(式中、R⁷は水素であり、そしてR⁶は式

【0229】

【化62】



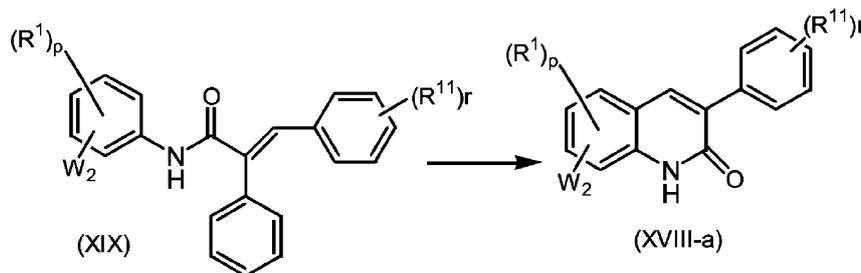
【0230】

の基（式中、 s は 0 に等しい整数であり、該中間体は式（XVII-a）により表される）は、式（IX）の中間体を $AlCl_3$ および例えばクロロベンゼンのような適切な溶媒の存在下で環化することにより製造することができる。

10

【0231】

【化63】



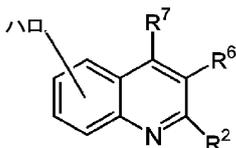
20

【0232】

式（III）の中間体において、 R^1 置換基はハロを表し、そして次いでこのハロ置換基は W_2 脱離基に代わることができる。式（III）の該中間体は、式

【0233】

【化64】



30

【0234】

により表される。

【0235】

式（X）の中間体（式中、 R_2 は C_{1-6} アルキルオキシを表し、該中間体は式（X-a）により表される）は、式（VI-a）の中間体を C_{1-6} アルキルオキシ Na と、 C_{1-6} アルキル OH のような適切なアルコール中で反応させることにより製造することができる。

【0236】

40

以下の実施例では、本発明を限定することなく本発明を具体的に説明する。

【実施例】

【0237】

実験の部

幾つかの化合物はそれらのステレオジェン炭素原子（1 もしくは複数）の絶対的な立体化学的配置を実験的に定めなかった。これらの場合、さらに実際の立体化学的配置を参考にすることなく、最初に単離された立体化学的異性体を “A” と、そして 2 番目を “B” と命名する。しかしこのような “A” および “B” 異性体は、例えば X 線回折のような周知の方法を使用して当業者により明確に特性決定され得る。単離法を以下に詳細に記載する。

50

【0238】

本化合物の合成には、引用により本明細書に編入する国際公開第2005/070430号パンフレットを参照にする。

【0239】

今後、用語‘M.P.’は融点を意味し、‘DIPE’はジイソプロピルエーテルを意味し、‘DMF’はN,N-ジメチルホルムアミドを意味し、‘THF’はテトラヒドロフランを意味し、‘EtOAc’は酢酸エチルを意味し、‘DCM’はジクロロメタンを意味する。

A. 中間体の製造

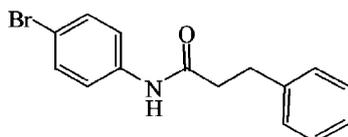
実施例 A 1

10

中間体 1 の製造

【0240】

【化65】



【0241】

ベンゼンプロパノイルクロライド(0.488モル)を室温で4-ブロモベンズアミン(0.407モル)の溶液(70mlのEt₃Nおよび700mlのDCM中)に滴下し、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水および濃NH₄OHに注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。残渣(119.67g)をDCM中に溶解し、そして1NのHClで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、107.67gの中間体1(87%)を得た。

20

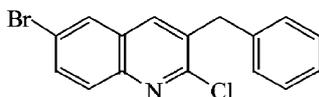
実施例 A 2

中間体 2 の製造

【0242】

【化66】

30



【0243】

三塩化リン(1.225モル)を100でDMF(0.525モル)に滴下した。次いで中間体1(0.175モル)を室温に加えた。混合物を80で一晩攪拌し、氷に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物はさらに精製せずに使用して77.62gの中間体2(67%)を得た。

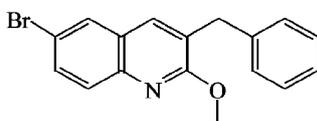
40

実施例 A 3

a) 中間体 3 の製造

【0244】

【化67】



【0245】

中間体2(0.233モル)(MeOH中の30%MeONa溶液、222.32ml

50

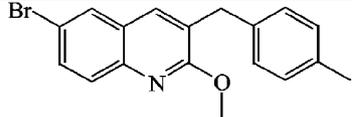
中) および MeOH (776 ml) の混合物を一晩、攪拌そして還流し、次いで氷上に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液: DCM / シクロヘキサン 20 / 80、そして次に 100 / 0; 20 ~ 45 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて 25 g の中間体 3 (33%) を得た。

【0246】

以下の中間体は上記方法に従い製造した。

【0247】

【表1】

中間体 29	
--------	--

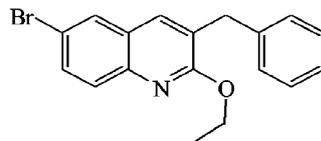
10

【0248】

b) 中間体 4 の製造

【0249】

【化68】



20

【0250】

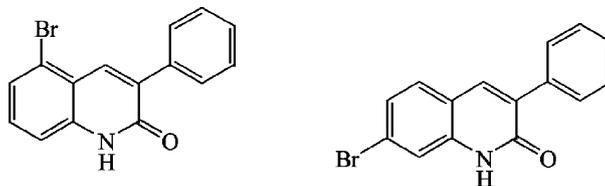
中間体 2 (0.045 mol) (EtOH 中の 21% EtONa 溶液、50 ml 中) および EtOH (150 ml) の混合物を 12 時間、攪拌そして還流した。混合物を氷上に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて 15.2 g の中間体 4 (98%) を得た。

実施例 A 4

a) 中間体 5 の製造

【0251】

【化69】



30

【0252】

塩化アルミニウム (1.31 mol) を室温で、N-(3-ブロモフェニル)- (フェニルメチレン) ベンゼンアセトアミド (0.1311 mol) の混合物 (500 ml のクロロベンゼン中) に加えた。混合物を 3 時間、攪拌そして還流し、次いで室温に冷却し、氷水に注ぎ、そして濾過した。濾液を H₂O、次いでシクロヘキサンで洗浄し、そして乾燥させて 35.5 g の中間体 5 (95%) を得た。

40

b) 中間体 6 および 中間体 7 の製造

【0253】

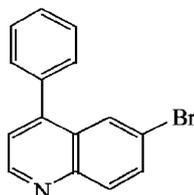
中間体 9 (0 . 0 3 5 モル) の混合物 (1 0 0 m l の 1 , 1 ' - オキシビスベンゼン中) を攪拌し、そして 3 0 0 で 8 時間加熱し、次いで室温に冷却した。この手順を 4 回、行った。4 つの混合物を合わせ、次いでカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液 : D C M / M e O H 1 0 0 / 0、次いで 9 9 / 1)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて 2 5 . 6 g の中間体 1 0 (6 1 %) を得た。

実施例 A 6

a) 中間体 1 1 の製造

【 0 2 6 1 】

【 化 7 4 】



10

【 0 2 6 2 】

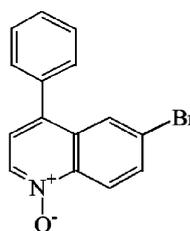
H C l / ジエチルエーテル (3 0 m l) を、4 - プロモベンゼンアミン (0 . 1 3 9 モル) の溶液 (2 5 0 m l の E t O H 中) に加え、そして混合物を 3 0 分間攪拌した。塩化鉄 6 水和物 (0 . 2 3 7 モル) および塩化亜鉛 (0 . 0 1 4 モル) を加え、そして混合物を 8 0 で 3 0 分間攪拌した。3 - クロロ - 1 - フェニル - 1 - プロパノン (0 . 1 4 6 モル) を加え、そして混合物を 8 0 で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、そして E t O A c で抽出した。有機層を水、次いで 1 0 % の K_2CO_3 で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして蒸発させた。残渣 (2 5 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液 : D C M / M e O H 1 0 0 / 0、そして次いで 9 7 / 3) (3 5 ~ 7 0 μm)。純粋な画分を集め、そして蒸発させて 1 7 . 5 g の中間体 1 1 (4 4 %) を得た。

20

b) 中間体 1 2 の製造

【 0 2 6 3 】

【 化 7 5 】



30

【 0 2 6 4 】

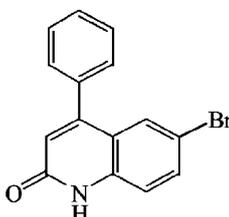
3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (0 . 1 2 モル) を室温で中間体 1 1 (0 . 0 5 9 8 モル) の溶液 (2 0 0 m l の D C M 中) に数部に分けて加え、そして混合物を室温で一晩攪拌した。1 0 % の K_2CO_3 を加え、有機層を捨て、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして 1 5 0 m l の容量まで蒸発させて中間体 1 2 が残った。

40

c) 中間体 1 3 の製造

【 0 2 6 5 】

【 化 7 6 】



50

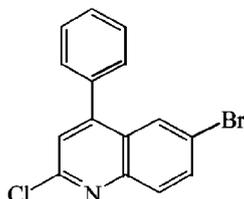
【0266】

4-メチルベンゼンスルホニルクロライド(0.075モル)を室温で中間体12(0.0598モル)の溶液(150mlの10% K_2CO_3 溶液および150mlのDCM中)に数部に分けて加え、そして混合物を室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテルを加え、そして濾過した。沈殿をジエチルエーテルで洗浄し、そして蒸発乾固して14gの中間体13(78%)を得た。

d) 中間体14の製造

【0267】

【化77】



10

【0268】

中間体13(0.047モル)の混合物(150mlの三塩化リン中)を48時間攪拌そして還流した。混合物を蒸発させ、残渣を NH_4OH に溶解し、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして蒸発させて13gの中間体14(87%)を得た。

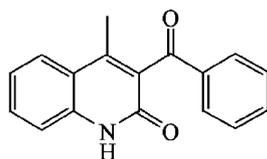
20

実施例7A

a) 中間体15の製造

【0269】

【化78】



【0270】

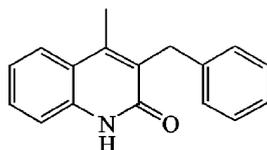
1-(2-アミノフェニル)エタノン(0.37モル)および -オキシベンゼンプロパン酸エチルエステル(1.48モル)の混合物を、180 で一晩攪拌した。混合物を室温にした。沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させた。残渣をDIPEから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させ、56.6gの中間体15(58%)を得た。

30

b) 中間体16の製造

【0271】

【化79】



40

【0272】

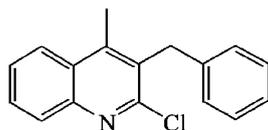
中間体15(0.076モル)およびヒドラジン(0.76モル)の混合物(240mlの1,2-エタンジオール中)を100 で1時間攪拌した。 KOH (0.266モル)を加えた。混合物を180で一晩攪拌した。 H_2O を加えた。混合物を酸性化し、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(12.05g)をDIPEから結晶化した。沈殿を濾過し、乾燥させて4.74gの中間体16を得た。

50

c) 中間体 17 の製造

【0273】

【化80】



【0274】

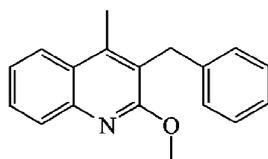
三塩化リン(0.057モル)を80 でゆっくりと中間体16(0.019モル)およびベンジルトリエチルアンモニウムクロライド(0.0532モル)の混合物(50 mlのアセトニトリル中)に加えた。次いで混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。混合物を氷および10%の Na_2CO_3 に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて4.08gの中間体17を得た。

10

d) 中間体 17 a の製造

【0275】

【化81】



20

【0276】

中間体17(0.0153モル)およびナトリウムメトキシド(MeOH 中の30重量%溶液、7ml)の混合物(35mlの MeOH 中)を、80 で24時間攪拌した。水を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジソプロピルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させた。収量: 2.77gの中間体17a(69%)。

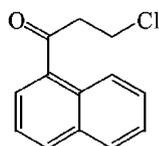
実施例 A 8

a) 中間体 18 および 中間体 19 の製造

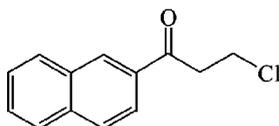
30

【0277】

【化82】



中間体 18



中間体 19

【0278】

塩化アルミニウム(0.257モル)および3-クロプロパノイルクロライド(0.234モル)の混合物(100mlの1,2-ジクロロエタン中)を0 で攪拌した。ナフタレン(0.234モル)の溶液(100mlの1,2-ジクロロエタン中)を加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、そして氷水に注いだ。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(56g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液: シクロヘキサン/DCM 60/40; 20~45 μm)。2つの画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、2つの画分、中間体18(61%)としての31gの画分1、および14gの画分2を得た。画分2をDIEに溶解し、次いで生じた沈殿を濾過し、そして乾燥させて8.2gの中間体19を得た。

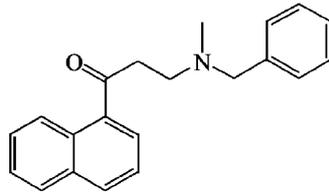
40

中間体 20 の製造

【0279】

50

【化83】



【0280】

中間体18(0.0137モル)、N-メチルベンゼンメタンアミン(0.015モル)および K_2CO_3 (2g)の混合物(100mlのアセトニトリル中)を、80 で2時間攪拌した。 H_2O を加えた。混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、4.2gの中間体20を得た(100%)。

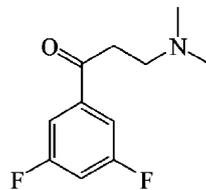
10

実施例A9

中間体21の製造

【0281】

【化84】



20

【0282】

1-(3,5-ジフロロフェニル)エタノン(0.013モル)、ホルムアルデヒド(0.05モル)およびN-メチルメタンアミン塩酸塩(0.052モル)(0.1mlの濃HCl中)の混合物(20mlのEtOH中)を、80 で20時間攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を蒸発乾固した。残渣を3NのHClに溶解した。混合物をジエチルエーテルで洗浄し、 K_2CO_3 で塩基性とし、そしてジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて2gの中間体21を得た。

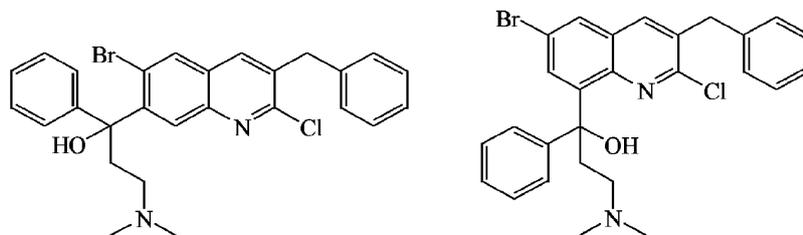
30

実施例A10

a) 中間体22および中間体23の製造

【0283】

【化85】



中間体 22

中間体 23

40

【0284】

1.6Mのブチリチウム(0.12モル)を N_2 流下、-10 で2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(0.12モル)の溶液(200mlのTHF中)に滴下した。混合物を-10 で20分間攪拌し、次いで-70 に冷却した。中間体2(0.1モル)の混合物(100mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 で45分間攪拌した。3-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-1-プロパノン(0.1モル)の溶液(100mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 で1時間攪拌し、-50 とし、そして加

50

水分解した。-50 でH₂O(100ml)を加えた。混合物を室温30分間攪拌し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解した。沈殿を濾過し、EtOAcおよびジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥させて4gの中間体23(8%)を得た。母液層を蒸発させた。残渣(26g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液:DCM/MeOH/NH₄OH97/3/0.1:15~40μm)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて1gの中間体22を得た。

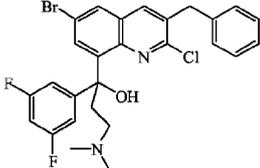
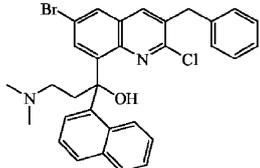
【0285】

以下の中間体を上記方法に従い製造した。

10

【0286】

【表2】

中間体 30	
中間体 31	

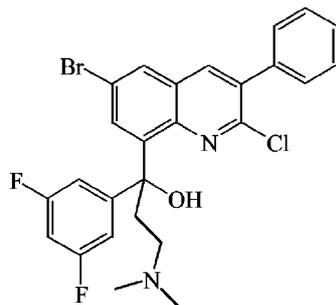
20

【0287】

b) 中間体24の製造

【0288】

【化86】



30

【0289】

1.6Mのブチルリチウム(0.0094モル)を、-20 で2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(0.0094モル)の混合物(20mlのTHF中)にN₂流下で滴下した。混合物を-20 で20分間攪拌し、次いで-70 に冷却した。6-ブロモ-2-クロロ-3-フェニルキノリン(0.0062モル)の溶液(40mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 で1時間攪拌した。中間体21(0.0094モル)の溶液(25mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 から室温に18時間攪拌した。H₂OおよびEtOAcを加えた。有機層を飽和NaClで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(4.3g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液:DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1:10μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて0.77gの中間体24(23%)を得た。

40

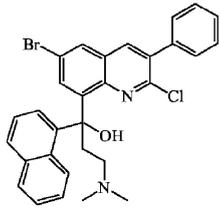
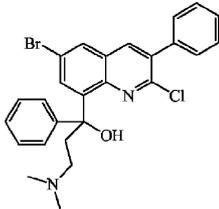
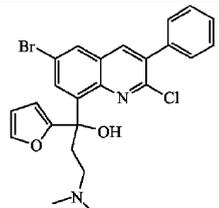
【0290】

以下の中間体は、上記方法に従い製造された。

【0291】

50

【表 3】

中間体 32	
中間体 33	
中間体 34	

10

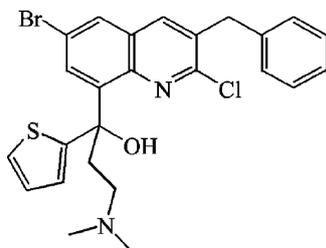
【 0 2 9 2 】

20

c) 中間体 2 8 の製造

【 0 2 9 3 】

【化 8 7】



30

【 0 2 9 4 】

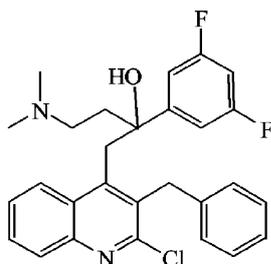
1.6 M のブチルリチウム (0.029 モル) を、 -10°C で N-プロピル-1-プロパンアミン (0.029 モル) の溶液 (50 ml の THF 中) に N_2 流下で加えた。混合物を 20 分間攪拌し、 -70°C に冷却した。中間体 2 (0.024 モル) の溶液 (30 ml の THF 中) を加えた。混合物を -70°C で 1 時間攪拌した。3-(ジメチルアミノ)-1-(2-チエニル)-1-プロパノン (0.029 モル) の溶液 (20 ml の THF 中) を加えた。混合物を -70°C で 1 時間攪拌し、次いで -20°C とし、そして EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液: DCM / MeOH / NH_4OH 96 / 4 / 0.1 : 20 ~ 45 μm)。純粋な画分を集め、そして

40

d) 中間体 2 5 の製造

【 0 2 9 5 】

【化 8 8】



【 0 2 9 6】

1.6 Mのブチルリチウム(0.0112モル)を、-20 でN-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.0112モル)の溶液(20 mlのTHF中)にN₂流下で滴下した。混合物を-20 で30分間攪拌し、ついで-70 に冷却した。中間体17(0.0094モル)の溶液(20 mlのTHF中)を加えた。混合物を45分間攪拌した。中間体21(0.0112モル)の溶液(10 mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 で2時間攪拌し、H₂Oに-30 で注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(4 g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液: DCM/MeOH 98/2; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣(3 g)をDIPEから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて1.94 gの中間体25(43%)(M.P.: 140)を得た。

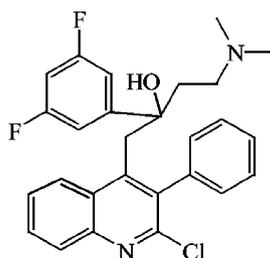
10

20

e) 中間体 2 6 の製造

【 0 2 9 7】

【化 8 9】



30

【 0 2 9 8】

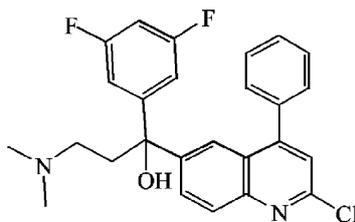
1.6 Mのブチルリチウム(0.013モル)を、-30 でN-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.013モル)の混合物(20 mlのTHF中)にN₂流下で滴下した。混合物を-20 で30分間攪拌し、ついで-70 に冷却した。2-クロロ-4-メチル-3-フェニルキノリン(0.011モル)の溶液(20 mlのTHF中)を加えた。混合物を45分間攪拌した。中間体21(0.013モル)の溶液(10 mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 で2時間攪拌し、H₂Oに注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(5 g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液: DCM/MeOH 98/2; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて4 gの中間体26(78%)を得た。

40

f) 中間体 2 7 の製造

【 0 2 9 9】

【化90】



【0300】

1.6 Mのブチルリチウム(0.0075モル)(ヘキサン中)を、-70 で中間体14(0.0062モル)の混合物(20 mlのTHF中)にN₂流下で滴下した。混合物を-70 で1時間撹拌した。中間体21(0.0075モル)の溶液(10 mlのTHF中)を-70 で加えた。混合物を-70 から室温まで撹拌し、そして18時間撹拌した。H₂Oを加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(3 g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて1.1 gの中間体27(39%)を得た。

10

【0301】

以下の中間体は上記方法に従い製造した。

20

【0302】

【表4】

中間体 35	
中間体 36	
中間体 37	
中間体 38	
中間体 39	
中間体 40	

30

40

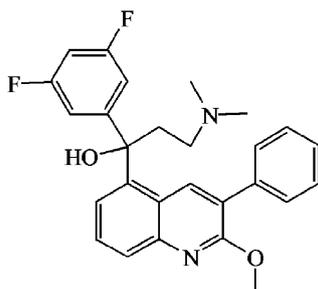
【0303】

50

B . 最終化合物の製造実施例 B 1a) 化合物 1 の製造

【 0 3 0 4 】

【 化 9 1 】



10

【 0 3 0 5 】

1 . 6 M のブチルリチウム (0 . 0 0 1 9 モル) を、 - 7 0 で中間体 8 (0 . 0 0 1 6 モル) の混合物 (5 m l の T H F 中) に N₂ 流下で滴下した。混合物を - 7 0 で 1 時間攪拌した。中間体 2 1 (0 . 0 0 1 9 モル) の溶液 (2 m l の T H F 中) を加えた。H₂O を加えた。混合物を D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (M g S O₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液 : D C M / M e O H / N H₄ O H 9 8 / 2 / 0 . 1 ; 1 0 μ m) 。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて 0 . 2 g の化合物 1 (2 8 %、M H + : 4 4 9) を得た。

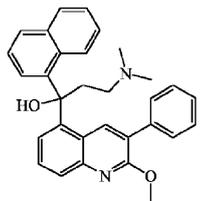
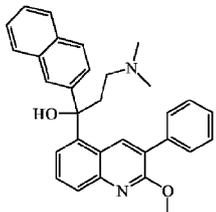
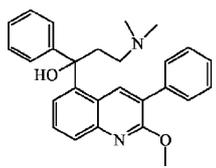
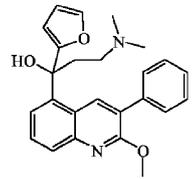
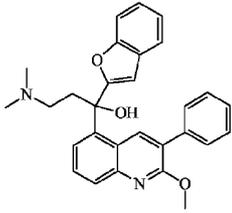
20

【 0 3 0 6 】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造した。

【 0 3 0 7 】

【表5】

化合物2 (MH+: 463)	
化合物3 (MH+: 463)	
化合物4 (M.P.: 173°C)	
化合物5 (MH+: 403)	
化合物6 (MH+: 453)	

10

20

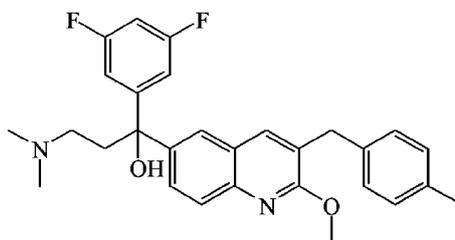
30

【0308】

b) 化合物7の製造

【0309】

【化92】



40

【0310】

ブチルリチウム (0.0035モル) を、 -20°C で N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン (0.0034モル) の溶液 (10 ml の THF 中) に N_2 流下で滴下した。混合物を -20°C で 20 分間攪拌し、次いで -70°C に冷却した。中間体 (0.0029モル) の溶液 (10 ml の THF 中) を加えた。混合物を -70°C で 2 時間攪拌した。中間体 21 (0.0032モル) の溶液 (10 ml の THF 中) を -70°C で加えた。混合物を -70°C で 3 時間攪拌し、氷水に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (1.4 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液: DCM / MeOH / NH

50

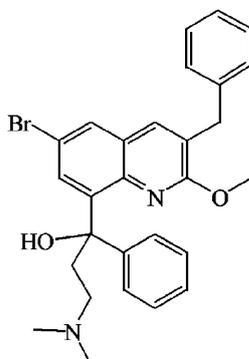
$4 \text{ OH } 99 / 1 / 0.1 : 15 \sim 40 \mu\text{m}$)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.968 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液: $\text{DCM} / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH } 98 / 2 / 0.2 ; 15 \sim 40 \mu\text{m}$)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣を乾燥させ、 0.151 g の化合物 7 (11% 、油、NMR で構造を確認した) を得た。

実施例 B 2

a) 化合物 8 の製造

【0311】

【化93】



10

【0312】

30% の MeONa 溶液 (2 ml) を室温で中間体 23 (0.002 モル) の混合物 (2 ml の MeOH 中) に加えた。混合物を攪拌し、そして一晩還流し、氷に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.62 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液: $\text{DCM} / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH } 95 / 5 / 0.5 ; 15 \sim 40 \mu\text{m}$)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。得られた残渣 (0.39 g) を DIPE から結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて 0.15 g の化合物 8 ($\text{M.P.} : 66$) を得た。

20

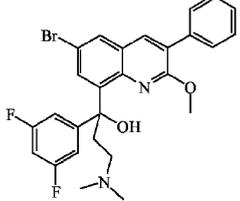
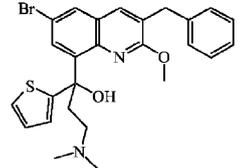
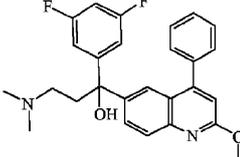
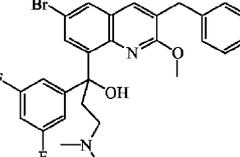
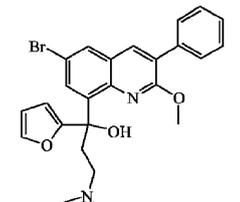
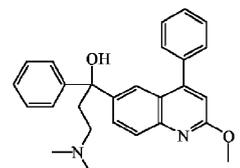
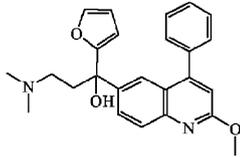
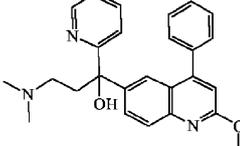
【0313】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造した。

30

【0314】

【表 6】

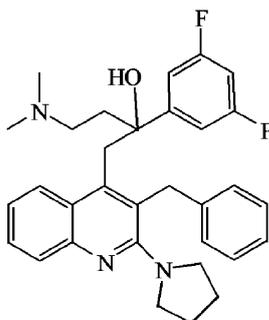
化合物9 (M.P.: 170°C)		
化合物 10 (M.P.: 138°C)		10
エタンニ酸塩 (1:1)としての 化合物 11 (M.P.: 215°C)		
化合物 12 (M.P.: 160°C) (はエタンニ酸として調製された)		20
化合物 13 (M.P.: 60°C)		
化合物 14 (M.P.: 144°C)		30
化合物 15 (MH+: 403)		
エタンニ酸塩 (1:1)としての 化合物 16 (M.P.: 132°C)		40

【 0 3 1 5 】

b) 化合物 1 7 の製造

【 0 3 1 6 】

【化94】



10

【0317】

中間体25(0.0004モル)およびピロリジン(0.0021モル)の混合物を90で一晩攪拌し、次いでH₂Oに注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.18g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液:DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1;10μm)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させて0.043gの化合物17(20%、MH+:516)を得た。

【0318】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造した。

【0319】

20

【表7】

化合物 18 (MH+: 532)	
化合物 19 (M.P.: 195°C)	
化合物 20 (MH+: 579)	

30

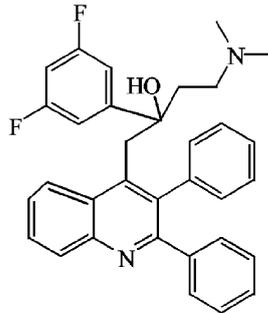
40

【0320】

c) 化合物 21 の製造

【0321】

【化95】



10

【0322】

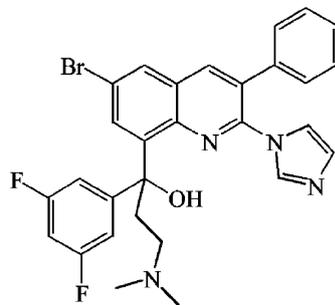
中間体26(0.0006モル)、フェニルボロン酸(0.0019モル)、Pd(PPh₃)₄(0.0006モル)およびNa₂CO₃(0.0032モル)の混合物(10mlのジメチルエーテル中)を90℃で一晩攪拌し、H₂Oに注ぎ、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.48g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1;10μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。収量:0.054gの化合物21(16%、M.P.:173℃)。

d) 化合物22の製造

【0323】

20

【化96】



30

【0324】

中間体24(0.0003モル)、イミダゾール(0.0018モル)およびK₂CO₃(0.0011モル)の混合物(10mlのアセトニトリル中)を48時間、攪拌そして還流し、次いで室温に冷却した。H₂Oを加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を飽和のNaCl水溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.23g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。収量:0.09gの化合物22(42%)(融点:136℃)。

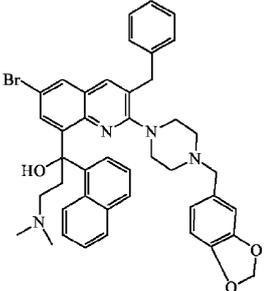
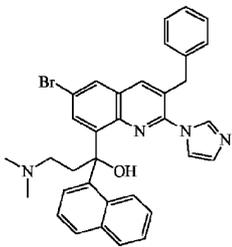
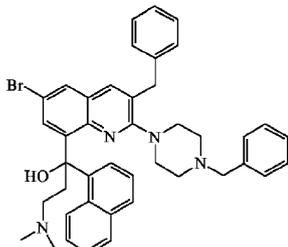
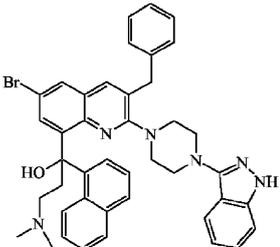
【0325】

40

以下の最終化合物は上記方法に従い製造した。

【0326】

【表 8】

化合物 23 (MH+: 743)	
化合物 24 (M.P.: 200°C)	
化合物 25 (MH+: 699)	
化合物 26 (MH+: 725)	

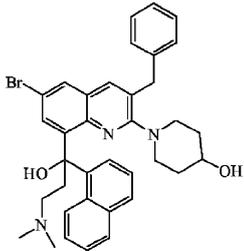
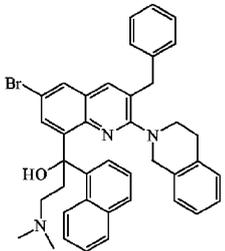
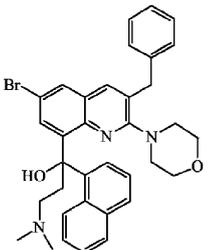
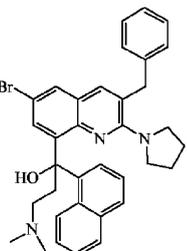
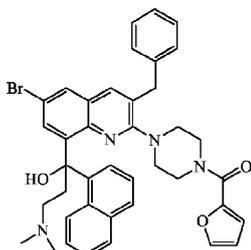
10

20

30

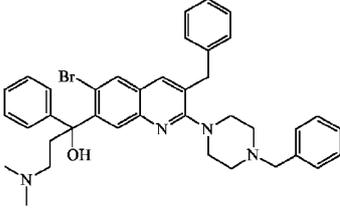
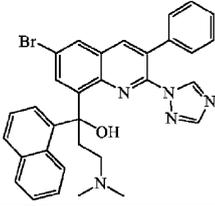
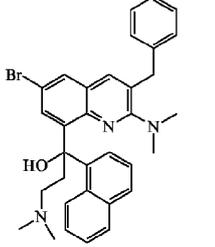
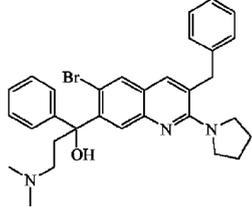
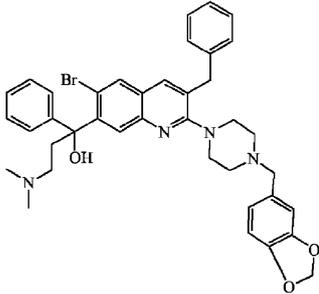
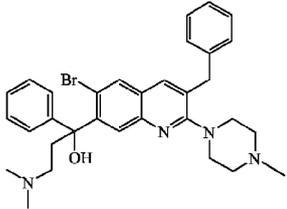
【 0 3 2 7 】

【表 9】

化合物 27 (MH+: 624)		
化合物 28 (MH+: 656)		10
化合物 29 (MH+: 610)		20
化合物 30 (MH+: 594)		30
化合物 31 (MH+: 703)		

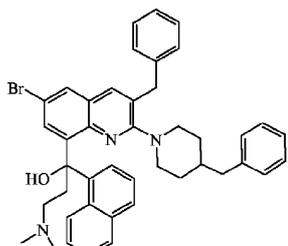
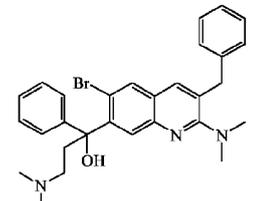
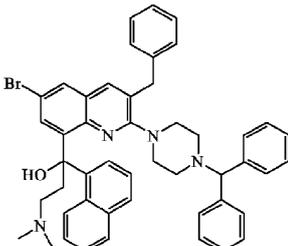
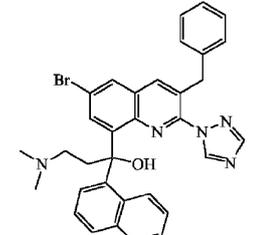
【 0 3 2 8 】

【表 10】

化合物 32 (MH+: 649)		
化合物 33 (M.P.: 167°C)		10
化合物 34 (MH+: 568)		20
化合物 35 (MH+: 544)		
化合物 36 (MH+: 693)		30
化合物 37 (MH+: 573)		40

【 0 3 2 9 】

【表 1 1】

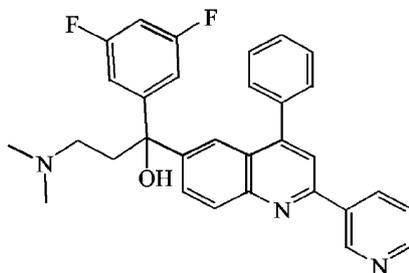
化合物 38 (MH+: 698)		
化合物 39 (MH+: 518)		10
化合物 40 (MH+: 775)		20
化合物 41 (M.P.: 217°C)		

【 0 3 3 0 】

e) 化合物 4 2 の製造

【 0 3 3 1 】

【化 9 7】



【 0 3 3 2 】

中間体 27 (0.0005 モル)、3-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ピリジン (0.0008 モル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.0005 モル) および 2M K_2CO_3 溶液 (0.0027 モル) の混合物 (7 ml のジメチルエーテルおよび 3 ml の MeOH 中) を 100 で 18 時間、 N_2 流下で攪拌し、次いで室温に冷却した。 H_2O を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を飽和の水性 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.34 g) を 2-プロパノン (6 ml) に溶解した。蔞酸を加えた。混合物を攪拌した。沈殿を濾過し、そして 60 で真空下で乾燥させて、0.29 g の化合物

30

40

50

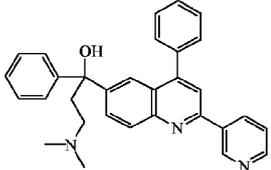
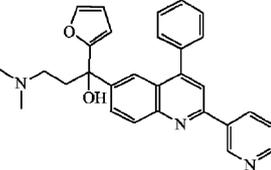
42 をエタン二酸塩 (1 : 2) (80 %、M . P . : 151) として得た。

【 0333 】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造された。

【 0334 】

【 表 12 】

化合物 43 (MH+: 460)	
化合物 44 (MH+: 450)	

10

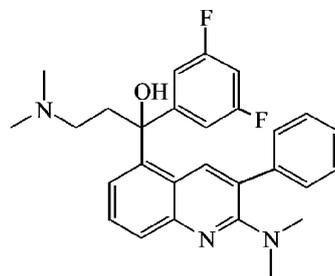
【 0335 】

f) 化合物 45 の製造

【 0336 】

【 化 98 】

20



エタン二酸 (1:2.5)

【 0337 】

中間体 37 (0 . 0007 モル) の混合物 (10 ml の N - メチルメタンアミンおよび 10 ml のアセトニトリル中) を 90 で 12 時間攪拌し、H₂O / K₂CO₃ に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。得られた画分 (0 . 25 g) を 90 で 72 時間攪拌し、そしてカラムクロマトグラフィーによりクロマシル (k r o m a s i l) で精製した (溶出液 : DCM / MeOH 99 / 1 ; 10 μm)。所望の生成物画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 08 g) を蔞酸 / 2 - プロパノールに溶解し、そしてエタン二酸塩 (1 : 2 . 5) に転換した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて 0 . 07 g の化合物 45 (14 %、M . P . : 136) を得た。

30

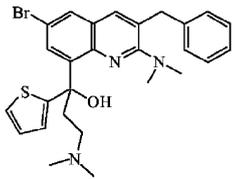
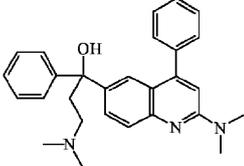
【 0338 】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造された。

40

【 0339 】

【表 1 3】

化合物 46 (MH+: 524)	
化合物 47 (MH+: 426)	

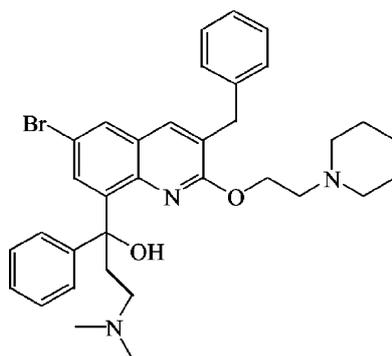
10

【 0 3 4 0 】

g) 化合物 4 8 の製造

【 0 3 4 1 】

【化 9 9】



20

【 0 3 4 2 】

KOH (0.0011 mol) の混合物 (2 ml の 1 - ピペリジンエタノール中) を、80 で KOH が消失するまで攪拌した。中間体 23 (0.0009 mol) を加えた。混合物を 80 で一晩攪拌し、氷に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (2.49 g) を DIPE から結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて 0.308 g の化合物 48 を得た (M.P.: 131)。

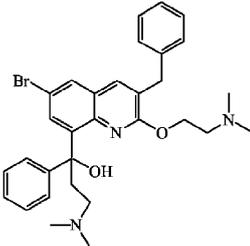
30

【 0 3 4 3 】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造された。

【 0 3 4 4 】

【表 1 4】

化合物 49 (M.P.: 141°C)	
----------------------	--

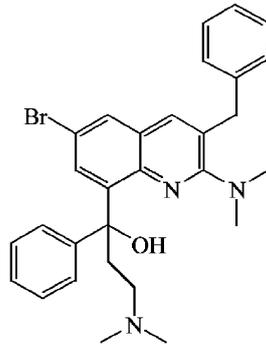
40

【 0 3 4 5 】

h) 化合物 5 0 の製造

【 0 3 4 6 】

【化100】



10

【0347】

g) 中間体23 (0.000137モル)、N-メチルメタンアミン (0.000412モル、3当量) および K_2CO_3 (3当量) の混合物 (2mlのアセトニトリル中) を 80 で12時間攪拌し、 H_2O に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。得られた画分はカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製し、次いで所望の生成物画分を集め、そして溶媒を蒸発させて0.07gの化合物50を得た (54.79%、 MH^+ : 518)。

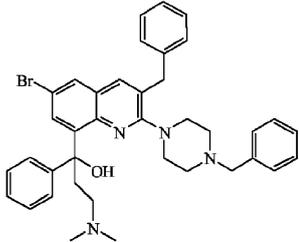
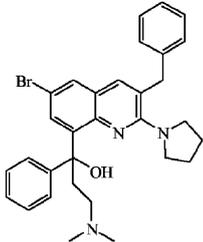
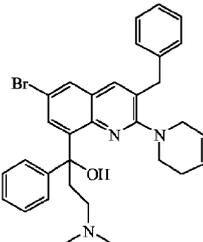
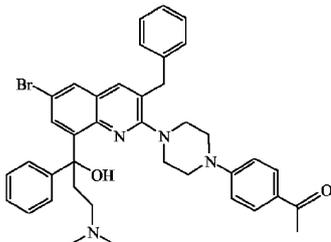
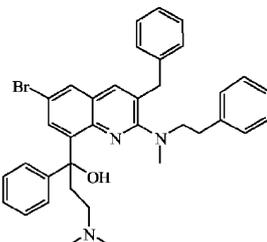
【0348】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造された。

20

【0349】

【表 15】

化合物 51 (MH+: 649)	
化合物 52 (MH+: 544)	
化合物 53 (MH+: 556)	
化合物 54 (MH+: 677)	
化合物 55 (MH+: 608)	

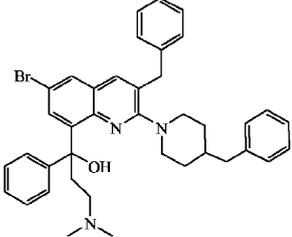
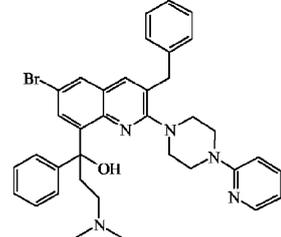
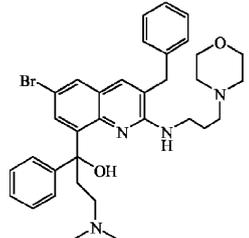
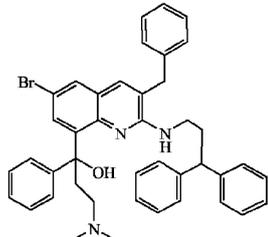
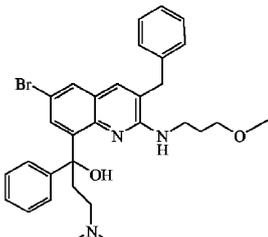
10

20

30

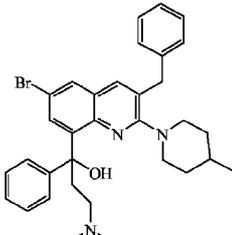
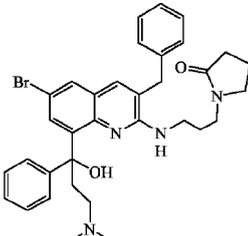
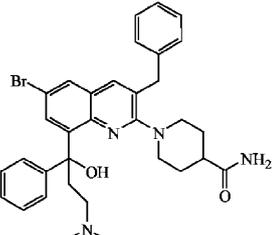
【 0 3 5 0 】

【表 16】

化合物 56 (MH+ 648)		
化合物 57 (MH+: 636)		10
化合物 58 (MH+: 617)		20
化合物 59 (MH+: 684)		30
化合物 60 (MH+: 562)		

【 0 3 5 1 】

【表 17】

化合物 61 (MH+: 572)	
化合物 62 (MH+: 615)	
化合物 63 (MH+: 601)	

10

20

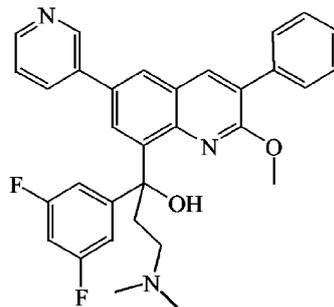
【0352】

実施例 B 3

a) 化合物 64 の製造

【0353】

【化101】



30

【0354】

化合物 9 (0.0003 モル)、3-(1,3,2-ジオキサボリタン)-2-イル)ピリジン (0.0006 モル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.00003 モル) および 2 M K_2CO_3 溶液 (0.0015 モル) の混合物 (6 ml のジメチルエーテルおよび 2 ml の MeOH 中) を 100 で 18 時間、 N_2 流下で攪拌し、次いで室温に冷却した。 H_2O を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を飽和の NaCl で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.14 g) を 2-プロパノン (2 ml) に溶解した。蔞酸 (2 当量) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した。沈殿を濾過し、2-プロパノンで洗浄し、そして 70 で真空下で乾燥させて、0.077 g の化合物 64 をエタン二酸塩 (1:1.5) (38%、M.P.: 156) として得た。

40

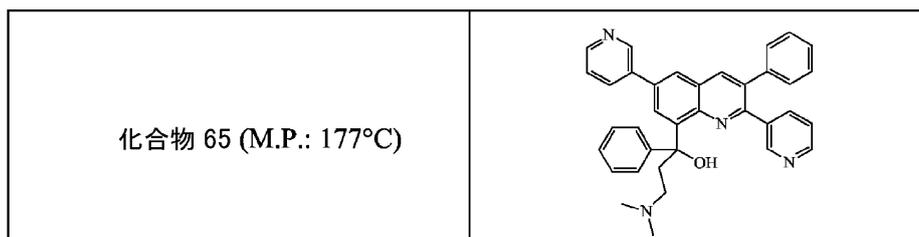
【0355】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造された。

50

【 0 3 5 6 】

【表 1 8】



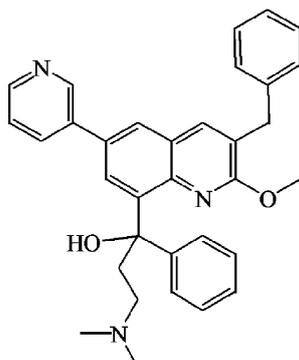
【 0 3 5 7 】

10

b) 化合物 6 6 の製造

【 0 3 5 8 】

【化 1 0 2】



20

【 0 3 5 9 】

化合物 8 (0 . 0 0 0 3 モル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0 . 0 0 0 0 3 モル)、2 M Na_2CO_3 溶液 (0 . 0 0 1 9 モル) および 3 - (1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) ピリジン (0 . 0 0 1 1 モル) の混合物 (6 ml のジメチルエーテル中) を 1 0 0 で一晩攪拌し、次いで H_2O に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりクロマシルで精製した (溶出液 : トルエン / 2 - プロパノール / NH_4OH 8 0 / 2 0 / 1 : 1 0 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 1 g、5 1 %) を DIPE / アセトニトリルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0 . 0 5 7 g の化合物 6 6 を得た (M . P . : 1 8 0)。

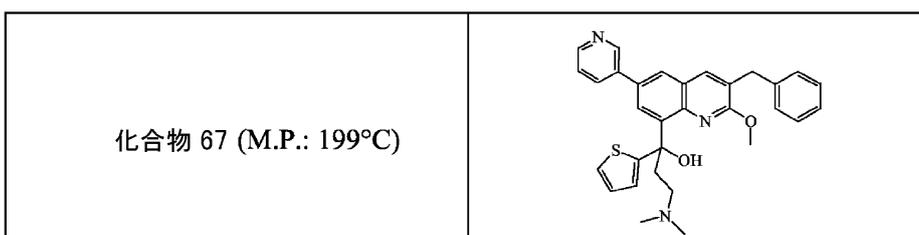
30

【 0 3 6 0 】

以下の最終化合物は上記方法に従い製造された。

【 0 3 6 1 】

【表 1 9】



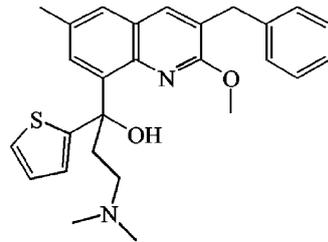
40

【 0 3 6 2 】

c) 化合物 6 8 の製造

【 0 3 6 3 】

【化103】



【0364】

化合物10 (0.0007モル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.00007モル) およびテトラメチルスタナン (0.0016モル) の混合物 (6 ml のトルエン中) を攪拌し、そして一晩還流した。H₂Oを加えた。混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液: DCM / MeOH / NH₄OH 95 / 5 / 0.3 : 20 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて0.038 gの化合物68を得た (11%、MH⁺: 447)。

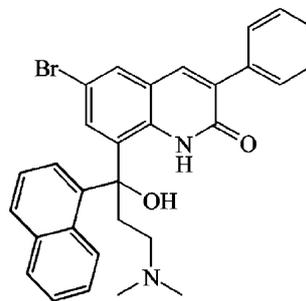
10

実施例 B 4

化合物69の製造

【0365】

【化104】



20

【0366】

中間体32 (0.0016モル) の混合物 (5 ml の6N HClおよび10 ml のTHF中) を80 °Cで48時間攪拌し、次いで室温に冷却し、10% K₂CO₃溶液に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテル/2-プロパノンから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させた。この画分の一部 (0.6 gのうちの0.3 g (44%)) を熱2-プロパノンに溶解した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて0.2 gの化合物69 (15%、M.P.: 190 °C) を得た。

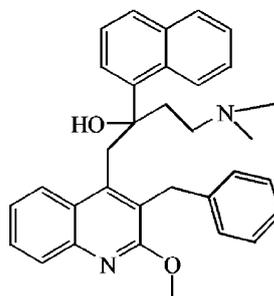
30

実施例 B 5

a) 化合物70の製造

【0367】

【化105】



40

【0368】

50

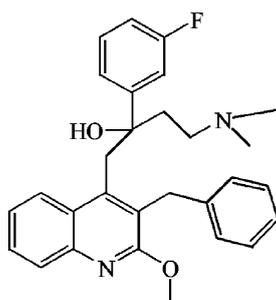
n - ブチルリチウム (0 . 0 0 2 2 モル) をゆっくりと - 2 0 ° で、ジイソプロピルアミン (0 . 0 0 2 2 モル) の混合物 (1 0 m l の T H F 中) に N₂ 下で加えた。混合物を 2 0 分間攪拌し、次いで - 7 0 ° に冷却した。中間体 1 7 a (0 . 0 0 1 9 モル) の溶液 (1 0 m l の T H F 中) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した。3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ナフトレニル) - 1 - プロパノン (0 . 0 0 2 8 モル) の溶液 (1 0 m l の T H F 中) を - 7 0 ° で加えた。混合物を 1 時間攪拌した。H₂O を加えた。混合物を E t O A c で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (1 . 1 3 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液 : C H₂ C l₂ / i P r O H / N H₄ O H 9 6 / 4 / 0 . 2 ; 1 5 ~ 4 0 μ m) 。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。0 . 0 4 g の化合物 7 0 (4 %、MH⁺; 4 9 1) を得た。

10

b) 化合物 7 1 の製造

【 0 3 6 9 】

【 化 1 0 6 】



20

【 0 3 7 0 】

この化合物は、B 5 a) に従い製造した。

【 0 3 7 1 】

残渣 (1 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製した (溶出液 : C H₂ C l₂ / M e O H / N H₄ O H 9 9 / 1 / 0 . 1 : 1 5 ~ 4 0 μ m) 。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 3 2 g、3 7 %) をジイソプロピルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させた。収量 : 0 . 1 3 3 g の化合物 7 1 (1 5 %、融点 : 1 2 3 °) 。

30

【 0 3 7 2 】

分析方法

化合物の質量は、L C M S (液体クロマトグラフィー質量分析法) で記録した。これらの方法は以下に記載するように使用した。データは以下の表 1 に集める。

【 0 3 7 3 】

L C M S - 方法 1

L C M S 分析は、K r o m a s i l C 1 8 カラム (I n t e r c h i m , M o n t l u c o n , F R ; 5 μ m , 4 . 6 x 1 5 0 m m) を 1 m l / 分の流速で用いて行なった (正モード (p o s i t i v e m o d e) における電子スプレーイオン化、走査モード 1 0 0 から 9 0 0 a m u) 。2 つの移動相 (移動相 A : 3 0 % 6 . 5 m M 酢酸アンモニウム + 4 0 % アセトニトリル + 3 0 % ギ酸 (2 m l / l) ; 移動相 B : 1 0 0 % アセトニトリル) を用い、1 分間の 1 0 0 % A から 4 分内で 1 0 0 % B へ、5 分間の 1 0 0 % B から 3 分内で 1 0 0 % A へ、そして 1 0 0 % A を用いて 2 分間平衡化の勾配条件を採用した。

40

【 0 3 7 4 】

L C M S - 方法 2

L C M S 分析は、K r o m a s i l C 1 8 カラム (I n t e r c h i m , M o n t l u c o n , F R ; 3 . 5 μ m , 4 . 6 x 1 0 0 m m) を 0 . 8 m l / 分の流速で用いて行なった (正 (p o s i t i v e) および負 (n e g a t i v e) (パルス化) モードの両

50

方における電子スプレーイオン化、走査100から1000 amu)。2つの移動相（移動相A：35% 6.5 mM酢酸アンモニウム+30% アセトニトリル+35% ギ酸（2 ml/l）；移動相B：100%アセトニトリル）を用い、1分間の100% Aから4分内で100% Bへ、1.2 ml/分の流速で4分間の100% Bから0.8 ml/分で100% Aへ3分内で、そして100% Aを用いて1.5分間の再平衡化の勾配条件を採用した。

【0375】

LCMS - 方法3

LCMS分析は、Xterra MS C18カラム（Waters, Milford, MA; 5 μm, 4.6 x 150 mm）を1 ml/分の流速で用いて行なった（正モードの電子スプレーイオン化、走査モード100から900 amu）。2つの移動相（移動相A：85% 6.5 mM酢酸アンモニウム+15% アセトニトリル；移動相B：20% 6.5 mM酢酸アンモニウム+80%アセトニトリル）を用い、3分間の100% Aから5分内で100% Bへ、1.2 ml/分の流速で6分間の100% Bから0.8 ml/分で100% Aへ3分内で、そして100% Aを用いて3分間の再平衡化の勾配条件を採用した。

【0376】

【表 2 0】

表1：使用した分析法

化合物番号	LC/GC/MS 法
1	1
68	2
2	1
3	1
5	1
6	1
15	1
17	3
18	1
20	1
23	2
25	2
26	2
27	2
28	2
29	2
30	2
31	2
32	1
34	2
35	1
36	1
37	1
38	2
39	1
40	2
43	3
44	3
46	1
47	3
50	1
51	1
52	1
53	1

10

20

30

40

【 0 3 7 7 】

【表 2 1】

化合物番号	LC/GC/MS 法
54	1
55	1
56	1
57	1
58	1
59	1
60	1
61	1
62	1
63	1
70	1

10

【0378】

薬理学的実施例

感受性試験のためのバクテリア懸濁液の製造：

この実験で用いられるバクテリアは、無菌脱イオン水中の Mueller - Hinton Broth (Becton Dickinson - カタログ番号 275730) の 100 ml を含有するフラスコ中で、37 で振盪させながら一晩成長させた。保存菌株 (0.5 ml / 試験管) を使用まで -70 で保存した。マイクロタイタープレートにおいてバクテリアの滴定を行い、そしてコロニー形成単位 (CFU) を測定した。一般に約 100 CFU の接種レベルを感受性試験に使用した。

20

【0379】

抗バクテリア剤感受性試験：IC₉₀ 測定

マイクロタイタープレートアッセイ

平底無菌 96 - ウェルプラスチックマイクロタイタープレートに、0.25% の BSA が補足された 180 μl の無菌脱イオン水を満たした。続いて化合物のストック溶液 (7.8 × 最終試験濃度) を 45 μl 容量で列 2 に加えた。マイクロタイタープレートにおいて直接、列 2 から列 11 に達するまで、順次 5 - 倍希釈 (180 μl 中の 45 μl) を行なった。接種材料を含む (列 1) および含まない (列 12) 未処理対照サンプルが各マイクロタイタープレートに含まれた。バクテリアの型に依存して、ウェル当たり約 10 ~ 60 CFU のバクテリア接種材料 (100 TCID₅₀) を、2.8 × Mueller - Hinton プロス培地中に 100 μl の容量で、列 12 を除いて行 A ~ H に加えた。接種材料を含まない同じ容量のプロス培地を行 A ~ H における列 12 に加えた。培養物は標準雰囲気下で 37 にて 24 時間インキュベーションした (開放エアバルブおよび連続的換気を有するインキュベーター)。接種から 1 日後のインキュベーションの最後に、蛍光測定法によりバクテリアの成長を定量した。そのために、接種から 3 時間後にレザズリン (0.6 mg/ml) を 20 μl の容量ですべてのウェルに加え、そしてプレートを一晩、再度インキュベーションした。青からピンクへの色の変化は、バクテリアの成長を示した。コンピューター制御蛍光計 (Cytofluor Biosearch) において、530 nm の励起波長および 590 nm の発光波長で蛍光を読み取った。標準的方法に従って、化合物により達成される % 成長阻止を計算した。IC₉₀ (μg/ml で表される) をバクテリアの成長に関する 90% 阻止濃度と定めた。結果を表 2 に示す。

30

40

【0380】

寒天希釈法

用いられる培地が Mueller - Hinton 寒天を含む NCCLS 標準 * に従い標準的寒天希釈法を行なうことにより、MIC₉₉ 値 (バクテリア成長の 99% 阻止を得るための最小濃度) を決定することができる。

50

* クリニカルラボラトリースタンダードインスティテュート (Clinical laboratory standard institute). 2005. 好氣的に成長するバクテリアに関する抗微生物感受性試験に関する方法; 認可された標準 - 第6版 (Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sixth edition)

【0381】

タイム キル アッセイ (time kill assays)

化合物の殺バクテリアまたはバクテリア発育阻止活性は、ブロス微量希釈法 (broth microdilution method) * を用いたタイム キル アッセイで測定することができる。黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (aureus) (MRSA) に関するタイム・キル・アッセイにおいて、黄色ブドウ球菌およびMRSAの出発接種材料は、Muller Hintonブロス中の 10^6 CFU/mlである。抗バクテリア性化合物は、MIC (すなわちマイクロタイタープレートアッセイで測定される IC_{90}) の0.1~10倍の濃度で用いられる。抗バクテリア剤を与えられないウェルは、培養成長標準を構成する。微生物および試験化合物を含有するプレートを37 でインキュベーションする。0、4、24および48時間のインキュベーションの後、無菌PBS中での系列希釈 (10^{-1} ~ 10^{-6}) およびMueller Hinton寒天におけるプレーティング (200 μ l) による生菌数測定値の決定のために試料を取り出す。プレートを37 で24時間インキュベーションし、そしてコロニーの数を測定する。ml当たりの \log_{10} CFU対時間をプロットすることにより、殺菌曲線を構成することができる。殺バクテリア効果は通常、未処理接種材料と比較した場合にml当たりのCFU数における3 - \log_{10} の減少と定義される。薬剤の可能な繰り返し効果は、系列希釈およびプレーティングに用いられる最高希釈のコロニー計数により除去される。プレーティングに使用した 10^{-2} の希釈では繰り返し効果は観察されない。これは 5×10^2 CFU/mlまたは $< 2.7 \log$ CFU/mlの検出限界をもたらす。

* Zurenko, G. E. et al., 新規オキサゾリジノン抗バクテリア剤であるU-100592およびU-100766のインビトロ活性 (In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents). Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996).

【0382】

細胞ATPレベルの決定

全細胞ATP濃度における変化を分析するために (ATP bioluminescence Kit, Rocheを用いる)、100mlのMueller Hintonフラスコ中で黄色ブドウ球菌 (ATCC 29213) 保存菌株の培養物を成長させ、そして振盪器 - インキュベーター中で37 において24時間インキュベーション (300 rpm) することによりアッセイを行なう。OD₄₀₅ nmを測定し、そしてCFU/mlを計算する。培養物を 1×10^6 CFU/mlに希釈し (ATP測定のための最終的濃度: ウェル当たり100 μ lにつき 1×10^5 CFU)、そしてMIC (すなわちマイクロタイタープレートアッセイにおいて決定される IC_{90}) の0.1~10倍で試験化合物を加える。これらの試験管を300 rpmおよび37 で0、30および60分間インキュベーションする。スナップ - キャップ試験管 (snap-cap tubes) から0.6 mlのバクテリア懸濁液を用い、そして新しい2 mlのエップENDORF試験管に加える。0.6 mlの細胞溶解試薬 (Rocheキット) を加え、最大速度でボルテックス処理し、室温で5分間インキュベーションする。氷上で冷却する。ルミノメーターを30 まで温める (インジェクターを有するLuminoskan Ascent Labsystems)。1つの列 (= 6個のウェル) に100 μ lの同じサンプルを満たす。インジ

10

20

30

40

50

エクターシステムを用いることにより、100 μl のルシフェラーゼ試薬を各ウェルに加える。ルミネセンスを1秒間測定する。

【0383】

【表22】

表2. マイクロタイタープレートアッセイに従い測定された IC₉₀ 値 (μg/ml)

化合物 番号	IC ₉₀ (μg/ml)														
	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	STA	ECO	ECO
	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	25923	43300	14506	1403	25922	
64	8.3	10.5	2.1	2.1	13.2	13.2	8.3		13.2	11.8		10.5			
8	10.1	11.3	10.1	10.1		40.2	12.7		12.7	11.3		11.3			
46	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5		10.5	9.3	11.7	10.5			
12	10.8	12.1	10.8	10.8	13.6	13.6	13.6		10.8	12.1	12.1	10.8			
10	12.9	11.5	10.2	10.2	10.2	10.2			12.9	10.2	11.5	12.9			
24	11.8	14.9	11.8	11.8	14.9	14.9	11.8		14.9	14.9	13.2	11.8			
9	10.5	13.3	10.5	10.5	10.5	10.5			10.5	11.8	13.3	11.8			
13	12.1	10.8	12.1		12.1	12.1	12.1		12.1	12.1					
22	14.2	12.6	11.2	11.2	14.2	14.2			14.2	14.2	12.6				
33	14.5	14.5	11.5	11.5	14.5	14.5	11.5		14.5	14.5	14.5	46.0			
20	11.6	14.6	11.6	14.6	14.6	14.6	14.6	11.6	14.6	46.0	13.0		13.0	14.6	
65	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5		13.5	13.5	13.5				
19	14.5	14.5	11.5	11.5	14.5	14.5	14.5		14.5	14.5	12.9	11.5			
59	15.3	17.2	15.3	15.3	17.2	10.9	10.9	15.3	17.2	54.4	54.4	54.4			
54	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0				17.0						
26	16.3	3.6	2.9	2.9	3.6	3.6	14.5		2.9	18.2	7.3	14.5			
66	40.0	50.4	40.0	40.0	50.4	50.4	50.4		40.0	50.4	50.4				

【0384】

10

20

30

40

【表 2 3】

IC90 (µg/ml)														
化合物 番号	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	ECO	
67	51.0	22.8	51.0	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMPTDC	25923	43300	14506	25922
49	44.7	56.3	22.4	44.7	56.3	56.3	56.3		56.3	56.3	56.3			56.3
48	53.7	60.3	47.9	47.9	60.3	60.3	60.3		47.9	60.3	53.7			
70	12.3	12.3	9.8	9.8	49.1	39.0	12.3		9.8	12.3	12.3			
71	11.5	11.5	9.2	9.2	11.5	9.2	11.5		11.5	11.5	11.5			
21	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8			
6	9.0	11.4	9.0	9.0	11.4	11.4	11.4		9.0	10.1	11.4	9.0		
45	9.2	11.6	9.2	9.2	11.6	11.6	9.2		11.6	46.2	10.3		10.3	
2	9.2	11.6	9.2	9.2	11.6	11.6	9.2		9.2	11.6	11.6	9.2	8.2	
5	10.1	10.1	10.1		10.1	10.1	10.1		10.1	9.0	10.1			
4	10.4	10.4	10.4		10.4	10.4	10.4		10.4	10.4	10.4			
1	11.3	11.3	9.0	9.0	11.3	11.3	11.3		11.3	11.3	11.3		11.3	
3	11.6	5.2	9.2	9.2	11.6	11.6	11.6		9.2	11.6	11.6	9.2		
7	9.5	12.0	12.0		10.7	7.6	37.9		10.7	37.9	7.6			
11	11.3	11.3	9.0		11.3	11.3	11.3		11.3	11.3	11.3			
14	10.4	10.4	10.4		10.4	10.4	10.4		10.4	10.4	10.4			
15	10.1	10.1	10.1		10.1	10.1	10.1		10.1	10.1	10.1			
16	10.4	10.4	10.4		10.4	10.4	10.4		10.4	10.4	10.4			
42	39.4	12.5	12.5		12.5	39.4	12.5		12.5	49.6	9.9			

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

【表 2 4】

化合物 番号	IC90 (µg/ml)														
	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA _{RMETHC}	STA	STA	EFA	ECO	ECO
43	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853		25923	43300	14506	1403	25922
44	11.5	11.5	11.5		11.5				11.5						
47	11.3	11.3	11.3		11.3	11.3	11.3		11.3		11.3				
69	10.7	10.7	10.7		10.7	10.7	10.7		10.7		10.7				
	13.3	13.3	13.3		13.3	41.9	52.8		13.3		52.8				

10

20

30

40

【0386】

BSU 43639は枯草菌 (*Bacillus subtilis*) (ATCC 43639) を意味する; ECO 25922は大腸菌 (*Escherichia coli*) (ATCC 25922) を意味する; ECO 35218は大腸菌 (*Escherichia coli*) (ATCC 35218) を意味する; ECO 1403は大腸菌 (*Escherichia coli*) (ATCC 1430) を意味する; EFA 14506はエンテロコックス ファエカリス (ATCC 14506) を意味する; EFA 29

50

212 はエンテロコックス ファエカリス (ATCC 29212) を意味する; LMO 49594 はリステリア モノシトゲネス (ATCC 49594) を意味する; PAE 27853 は緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (ATCC 27853) を意味する; SMU 33402 はストレプトコックス ムタンス (*Streptococcus mutans*) (ATCC 33402) を意味する; SPN 6305 は肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (ATCC 6305) を意味する; SPY 8668 はA型溶連菌 (*Streptococcus pyogenes*) (ATCC 8668) を意味する; STA 43300 は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 43300) を意味する; STA 25923 は43300は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 25923) を意味する; STA 29213 は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 29213) を意味する; STA RMETH はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) (アントワープ大学からの臨床的単離物) を意味する。ATCC はアメリカンタイプカルチャーコレクションを意味する。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 215/22	(2006.01)	C 0 7 D 215/22	C S P
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 215/14	(2006.01)	C 0 7 D 215/14	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 405/10	(2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 215/38	(2006.01)	C 0 7 D 215/38	

- (72)発明者 アンドリース, ケンラート・ジョゼフ・ロデビーク・マルセル
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジヤンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツブ内
- (72)発明者 コウル, アニル
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジヤンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツブ内
- (72)発明者 ギルモン, ジエローム・エミール・ジョルジュ
フランス・2 7 1 0 6 パルドレユイルセーデクス・ビーピー 6 1 5 ・カンパストメグルモン・アデ
イビジョンオブジヤンセン - シラグ・リサーチアンドデベロツブメント・ジヨンソンアンドジヨン
ソフファーマシユーチカル
- (72)発明者 パスキエ, エリザベト・テレーズ・ジヤンヌ
フランス・2 7 1 0 6 パルドレユイルセーデクス・ビーピー 6 1 5 ・カンパストメグルモン・アデ
イビジョンオブジヤンセン - シラグ・リサーチアンドデベロツブメント・ジヨンソンアンドジヨン
ソフファーマシユーチカル
- (72)発明者 ランソワ, デイビッド・フランシス・アラン
フランス・2 7 1 0 6 パルドレユイルセーデクス・ビーピー 6 1 5 ・カンパストメグルモン・アデ
イビジョンオブジヤンセン - シラグ・リサーチアンドデベロツブメント・ジヨンソンアンドジヨン
ソフファーマシユーチカル

審査官 高岡 裕美

- (56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 1 8 7 7 6 (J P , A)
国際公開第 0 5 / 0 5 4 2 0 9 (W O , A 1)
国際公開第 0 5 / 0 5 4 2 1 0 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 3 1 / 0 0 - 3 1 / 2 2
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
P u b M e d