

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-222646

(P2017-222646A)

(43) 公開日 平成29年12月21日(2017.12.21)

| (51) Int.Cl.                 | F I              | テーマコード (参考) |
|------------------------------|------------------|-------------|
| <b>C07D 471/04</b> (2006.01) | C07D 471/04 114A | 4C065       |
| <b>A61K 31/55</b> (2006.01)  | C07D 471/04 114N | 4C086       |
| <b>A61P 31/04</b> (2006.01)  | A61K 31/55       | 4H011       |
| <b>A61P 31/06</b> (2006.01)  | A61P 31/04       |             |
| <b>A61P 43/00</b> (2006.01)  | A61P 31/06       |             |

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 67 頁) 最終頁に続く

|              |                                 |          |                                           |
|--------------|---------------------------------|----------|-------------------------------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2017-112304 (P2017-112304)    | (71) 出願人 | 510020022<br>ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・ユーシー      |
| (22) 出願日     | 平成29年6月7日(2017.6.7)             |          | アイルランド国コーク州リトル・アイランド、イーストゲート、イーストゲート・ビレッジ |
| (62) 分割の表示   | 特願2014-524408 (P2014-524408)の分割 | (74) 代理人 | 100092783<br>弁理士 小林 浩                     |
| 原出願日         | 平成24年8月10日(2012.8.10)           | (74) 代理人 | 100095360<br>弁理士 片山 英二                    |
| (31) 優先権主張番号 | 11177115.0                      | (74) 代理人 | 100120134<br>弁理士 大森 規雄                    |
| (32) 優先日     | 平成23年8月10日(2011.8.10)           | (74) 代理人 | 100149010<br>弁理士 星川 亮                     |
| (33) 優先権主張国  | 欧州特許庁 (EP)                      |          |                                           |

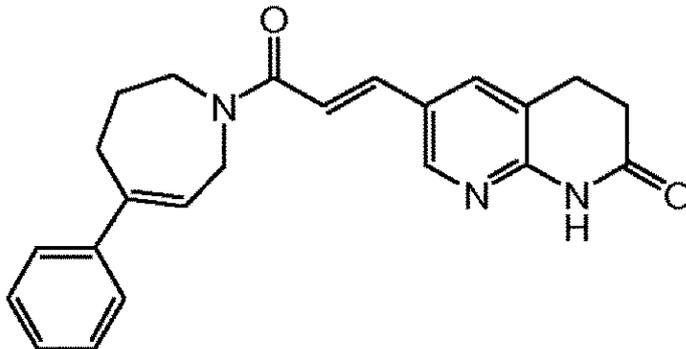
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性ホモペリジニル置換3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8]-ナフチリジノン類

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 N A D H 依存エノイル - アシルキャリアタンパク質レダクターゼ酵素を阻害し細菌感染症の治療に有用な化合物の提供。

【解決手段】 下式に例示する化合物、更にこれらの化合物を含む医薬組成物。



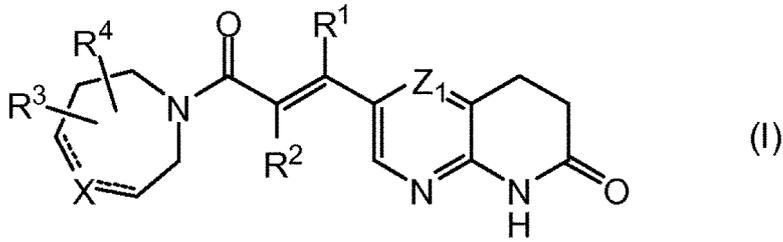
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

{ 式中、

【化 2】



20

は、前記 2 つの

【化 3】



30

結合の一方だけが単結合または二重結合のいずれかを表し、他方の

【化 4】



結合が単結合を表す基を表し；

X は炭素または窒素を表し、X が窒素を表す場合、

【化 5】



40

結合は両方とも単結合を表し；

Z<sub>1</sub> は CH または N を表し；

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>2</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>3</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシまたはハロゲンであり；

50

R<sup>4</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール、アリールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、またはヘテロアリールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

前記置換基 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する位置にある場合、前記 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は一緒に式 = CH - CH = CH - CH = の基を形成してもよいが、但し、X は炭素を表し、前記 2 つの  
【化 6】

=====

10

結合は単結合を表すものとし；

アリールは、フェニル；ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ポリハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、ポリハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、およびアミノからそれぞれ個々に選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されたフェニルであり；

ヘテロアリールは、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、テトラヒドロチオフェニル、またはキノリニルであり；

各ヘテロアリールは、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルカルボニル、またはフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい }

の化合物、またはその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項 2】

X が C を表し、前記 2 つの

【化 7】

=====

30

結合の一方が二重結合を表す（且つ、他方は単結合を表す）；または

X が N を表す（この場合、前記

【化 8】

=====

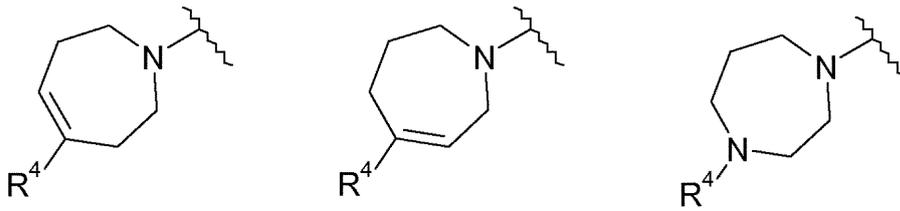
40

結合は両方とも単結合を表す）、  
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記 X 含有環が：

## 【化 9】



10

を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$Z_1$  が CH を表し；

$R^1$  が水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^2$  が水素または  $C_{1-4}$  アルキルである；

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

## 【化 10】



20

は、前記 2 つの

## 【化 11】



30

結合の一方だけが単結合または二重結合のいずれかを表し、他方の

## 【化 12】



結合が単結合を表す基を表し；

X は炭素または窒素を表し、X が窒素を表す場合、

## 【化 13】



40

結合は両方とも単結合を表し；

$R^1$  は水素であり；

$R^2$  は水素であり；

$R^3$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、またはハロゲンであり；

$R^4$  はハロゲン、アリーール、ヘテロアリーール、またはアリーールで置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

50

前記置換基  $R^3$  と  $R^4$  が隣接する位置にある場合、前記  $R^3$  と  $R^4$  は一緒に式  $=CH-CH=CH-CH=$  の基を形成してもよいが、但し、 $X$  は炭素を表し、前記 2 つの

【化 1 4】

=====

結合は単結合を表すものとし；

アリールは、フェニル；ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、およびポリハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシからそれぞれ個々に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたフェニルであり； 10

ヘテロアリールはチオフェニル、ピロリル、チアゾリル、またはトリアゾリルである；請求項 1 もしくは請求項 4（もしくは、適切な場合、請求項 2 もしくは請求項 3）に記載の化合物、またはその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項 6】

$R^1$  が水素であり、 $R^2$  が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^3$  が水素を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^3$  が  $C_{1-4}$  アルキルまたはハロを表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 9】

$R^4$  がアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^4$  がヘテロアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^4$  が、アリールで置換された  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$X$  が炭素を表し、前記 2 つの 30

【化 1 5】

=====

結合が単結合を表し、 $R^3$  と  $R^4$  が隣接する位置にあり、一緒に式  $=CH-CH=CH-CH=$  の基を形成する、請求項 1 または請求項 4 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

薬学的に許容される担体、および治療活性量の請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。 40

【請求項 14】

治療活性量の請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物を薬学的に許容される担体と均質混合する、請求項 13 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 15】

医薬として使用される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 16】

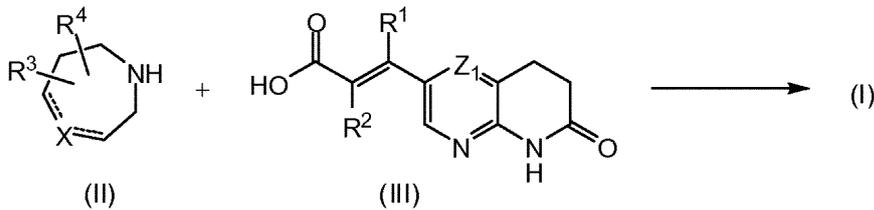
細菌感染症の治療に使用される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 17】

前記細菌感染症が F a b I 酵素を発現する細菌によって引き起こされる、請求項 16 に記載の化合物。

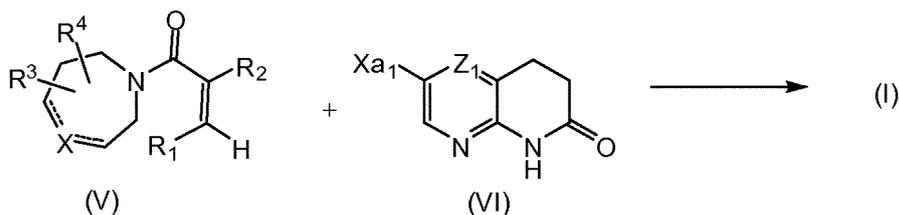
【請求項 18】

(i) 式 (II) の中間体を式 (III) の中間体と反応させることにより、  
【化 16】



10

(ii) 式 (V) の中間体を式 (VI) の中間体と反応させることにより、  
【化 17】



20

(式中、X<sup>a1</sup> は好適な脱離基を表し、前記他の整数は請求項 1 に記載の通りである)  
；または；必要に応じて；式 (I) の化合物を薬学的に許容される酸付加塩に変換する、  
もしくは逆に式 (I) の化合物の酸付加塩をアルカリで遊離塩基に変換する、  
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、F a b I 酵素の活性を阻害し、従って細菌感染症の治療に有用な、式 (I) の新規な化合物に関する。本発明は、さらに、これらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物の化学的製造方法に関する。

【0002】

本発明の化合物は、脂肪酸生合成経路の F a b I タンパク質、即ち、N A D H 依存エノイル - アシルキャリアタンパク質 (A C P) レダクターゼ酵素を阻害する抗菌性化合物である。脂肪酸合成酵素 (F A S) は、全生物の飽和脂肪酸の生合成経路全体に関与するが、F A S の構造組織は生物間でかなり異なる。脊椎動物と酵母の F A S の際立った特徴は、全酵素活性が 1 個または 2 個のポリペプチド鎖にコードされており、且つアシルキャリアタンパク質 (A C P) が複合体の形態で存在することである。対照的に、細菌 F A S では各合成段階が異なる単機能酵素によって触媒され、A C P は個別のタンパク質である。従って、阻害剤を使用して合成段階の 1 つを妨げることにより、細菌 F A S を選択的に阻害することが可能である。N A D H 依存エノイル - A C P レダクターゼ (F a b I) は、各細菌脂肪酸生合成サイクルに含まれる 4 つの反応段階の最終段階に関与する。従って、F a b I 酵素は、細菌脂肪酸生合成の全合成経路の生合成酵素である。

40

【0003】

F a b I 酵素は、大腸菌 (E . C o l i) などの主要な病原体の重要な標的となることが分かった (H e a t h e t a l . J . B i o l . C h e m . 1 9 9 5 , 2 7 0 , 2

50

6538; Bergler et al. Eur. J. Biochem. 2000, 275, 4654)。従って、FabIを阻害する化合物は、抗菌剤として有用となり得る。

【背景技術】

【0004】

FabI酵素阻害活性を有する化合物は、国際公開第01/26652号パンフレット、国際公開第01/26654号パンフレット、および国際公開第01/27103号パンフレットに開示された。FabI阻害活性を有する置換ナフチリジノン化合物は、国際公開第03/088897号パンフレット、国際公開第2007/043835号パンフレット、および国際公開第2008/098374号パンフレットに開示された。国際特許出願、国際公開第2007/053131号パンフレットも、FabI阻害剤として使用され得る様々なナフチリドン化合物を開示している。しかし、これらの文献のいずれも、アルケンに対して位にあるカルボニル部分に直接結合した環状アミノ基がある化合物を開示していない。国際特許出願、国際公開第2011/061214号パンフレットも、FabI阻害剤として使用され得る様々な化合物を開示している。しかし、この文献は、任意選択により二重結合を含有する7員の窒素含有環状基がある化合物をとりわけ明確に開示していない。

10

【発明の概要】

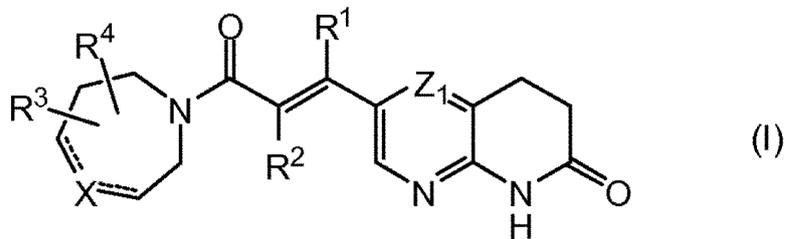
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式(I)、

20

【化1】



30

{ 式中、

【化2】



40

は、2つの

【化3】



50

結合の一方だけが単結合または二重結合のいずれかを表し、他方の  
【化 4】



結合が単結合を表す基を表し；

X は炭素または窒素を表し、X が窒素を表す場合、

【化 5】



結合は両方とも単結合を表し；

Z<sub>1</sub> は C H または N を表し；

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>2</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>3</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシまたはハロゲンであり；

R<sup>4</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロゲン、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、またはヘテロアリーールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

置換基 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する位置にある場合、前記 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は一緒に式 = C H - C H = C H - C H = の基を形成してもよいが、但し、X は炭素を表し、2 つの

【化 6】



結合は単結合を表すものとし；

アリーールは、フェニル；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ポリハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、ポリハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、およびアミノからそれぞれ個々に選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されたフェニルであり；

ヘテロアリーールは、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、テトラヒドロチオフェニル、またはキノリニルであり；

各ヘテロアリーールは、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルカルボニル、またはフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい }

の化合物、またはその薬学的に許容される酸付加塩に関する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 6 】

前述の定義で使用する場合；

- ハロゲンはフルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードの総称であり；

- C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルは、炭素数 1 ~ 4 の直鎖および分岐鎖飽和炭化水素基、例えば、メチ

10

20

30

40

50

ル、エチル、プロピル、ブチル、1 - メチルエチル、および2 - メチルプロピル等を定義し；

- C<sub>1</sub> - 6 アルキルは、C<sub>1</sub> - 4 アルキルおよび炭素数5または6のその高級同族体、例えば、2 - メチルブチル、ペンチル、およびヘキシル等を含むものとし；

- ポリハロC<sub>1</sub> - 4 アルキルは、2個～6個のハロゲン原子で置換されたポリハロ置換C<sub>1</sub> - 4 アルキル（上記定義の通り）、例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロエチル等と定義される。

【0007】

説明で使用する場合、「式(I)の化合物」という用語を使用するときは常に、それは、式(I)の化合物が形成できる薬学的付加塩、および式(I)の化合物または式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩が形成できる溶媒和物も含むものとする。

10

【0008】

「式(I)の化合物」の定義は、本質的に、式(I)の化合物の全ての立体異性体を純粋な立体異性体としてまたは2種以上の立体異性体の混合物として含む。鏡像異性体は、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。1対の鏡像異性体の1：1混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、鏡像異性体ではない立体異性体である、即ち、それらは鏡像の関係にない。化合物が二置換シクロアルキル基を含有する場合、置換基は*cis*配置または*trans*配置となり得る。従って、本発明は、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、*cis*異性体、*trans*異性体、およびこれらの混合物を含む。

20

【0009】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法に従って明記される。不斉原子の配置はRまたはSで明記される。絶対配置が未知の分割された化合物は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、(+)または(-)で示すことができる。特定の立体異性体が同定されるとき、これは、前記立体異性体が他の異性体を実質的に含まない、即ち、共存する他の異性体が50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、さらにより好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満であることを意味する。従って、式(I)の化合物が、例えば、(R)と明記されるとき、これは、化合物が(S)異性体を実質的に含まないことを意味し；式(I)の化合物が、例えば、Eと明記されるとき、これは、化合物がZ異性体を実質的に含まないことを意味し；式(I)の化合物が、例えば、*cis*と明記されるとき、これは、化合物が*trans*異性体を実質的に含まないことを意味する。

30

【0010】

上記または下記の「立体異性体」または「立体化学的異性体の形態」という用語は、互換的に使用される。

【0011】

式(I)の化合物およびその製造に使用される中間体の絶対立体化学的配置は、例えば、X線回折などの周知の方法を使用して当業者により容易に決定され得る。

【0012】

式(I)の化合物の幾つかは、互変異性体の形態でも存在し得る。このような形態は上式中に明示されないが、本発明の範囲内に含まれるものとする。

40

【0013】

さらに、式(I)の幾つかの化合物およびその製造に使用される中間体の幾つかは、多形を示し得る。本発明は、前述の疾病の治療に有用な特性を有する任意の多形形態を包含することを理解されたい。

【0014】

前述の薬学的に許容される酸付加塩は、式(I)の化合物が形成できる治療活性を有する無毒の酸付加塩の形態を含むものとする。これらの薬学的に許容される酸付加塩は、好都合には、塩基の形態をこのような適切な酸で処理することにより得ることができる。適切な酸には、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸または臭化水素酸、硫酸、硝酸、

50

およびリン酸等の無機酸；または、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（即ち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（即ち、ブタン二酸）、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、およびパモ酸等の有機酸が含まれる。

【0015】

逆に、前記塩の形態は、適切な塩基で処理することにより遊離塩基の形態に変換することができる。

【0016】

式(I)の化合物は、溶媒和されていない形態と溶媒和された形態の両方で存在し得る。「溶媒和物」という用語は、本明細書では、本発明の化合物および1種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、水またはエタノールを含む分子会合を説明するために使用される。「水和」という用語は、前記溶媒が水である場合に使用される。

10

【0017】

「FabI」という用語は、当該技術分野で認識されており、各細菌脂肪酸生合成サイクルに含まれる4つの反応の最終段階でエノイル-アシルキャリアタンパク質(ACP)レダクターゼとして機能すると考えられている細菌酵素を指す。この酵素は細菌に広く分布していると考えられている。

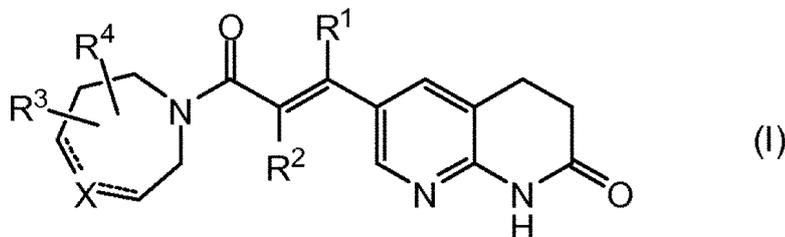
【0018】

式(I)の化合物として挙げることができるものには：

20

(i) Z<sub>1</sub>がCHを表し、従って式Iの化合物が次のものを表し：

【化7】



30

式中、

(i i) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>がハロゲンを表す場合、それらは好ましくはFまたはClであり；

(i i i) R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルを表し；および/または

(i v) R<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルを表す；

ものが含まれる。

【0019】

式(I)の興味深い化合物には、次の制限：

40

a) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素を表す；または

b) R<sup>3</sup>が水素を表す；または

c) R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルもしくはハロゲンを表す；または

d) R<sup>4</sup>がハロゲン、アリール、ヘテロアリールもしくはアリールで置換されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルを表す；または

e) R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する位置にあり、一緒に式=C<sub>1</sub>H-C<sub>2</sub>H=C<sub>3</sub>H-C<sub>4</sub>H=の基を形成するが、但し、Xは炭素を表し、2つの

【化 8】

=====

-----

結合は単結合を表すものとする；および

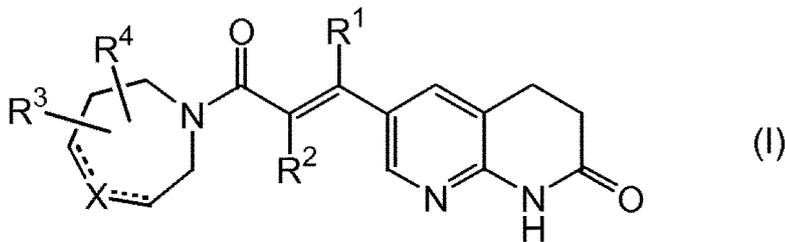
f) ヘテロアールがチオフェニル、ピロリル、チアゾリル、またはトリアゾリルである；

の 1 つ以上が適用される式 (I) の化合物がある。

【0020】

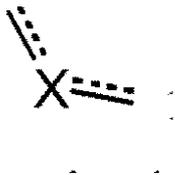
第 1 群の化合物は、式 (I)、

【化 9】



{ 式中、

【化 10】



は、2 つの

【化 11】

=====

-----

結合の一方だけが単結合または二重結合のいずれかを表し、他方の

【化 12】

=====

-----

結合が単結合を表す基を表し；

X は炭素または窒素を表し、X が窒素を表す場合、

## 【化 1 3】



結合は両方とも単結合を表し；

R<sup>1</sup> は水素であり；

R<sup>2</sup> は水素であり；

R<sup>3</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、またはハロゲンであり；

R<sup>4</sup> はハロゲン、アリール、ヘテロアリール、またはアリールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

置換基 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する位置にある場合、前記 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は一緒に式 = C H - C H = C H - C H = の基を形成してもよいが、但し、X は炭素を表し、2 つの

## 【化 1 4】



結合は単結合を表すものとし；

アリールは、フェニル；ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ポリハロゲン C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、およびポリハロゲン C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシからそれぞれ個々に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

ヘテロアリールは、チオフェニル、ピロリル、チアゾリル、またはトリアゾリルである }  
 } の化合物、またはその薬学的に許容される酸付加塩である。

## 【0 0 2 1】

式 ( I ) の化合物として挙げられるものには、X が C を表し、2 つの

## 【化 1 5】



結合が単結合を表し、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が存在し、隣接する位置にあり、一緒に式 = C H - C H = C H - C H = の基を形成するものが含まれる。しかし、特に好ましい式 ( I ) の化合物としては：

X が C を表し、2 つの

## 【化 1 6】



結合の一方が二重結合を表す（且つ、他方は単結合を表す）；または

X が N を表す（この場合、

10

20

30

40

【化 17】

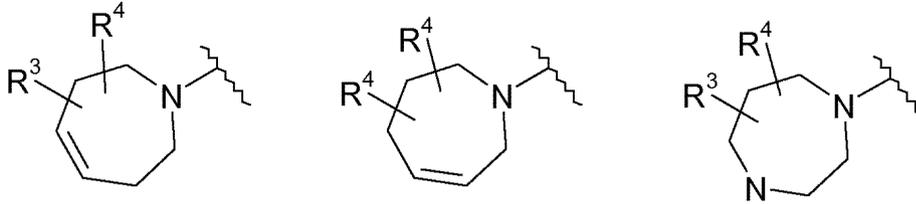
=====

結合は両方とも単結合を表す)

ものが挙げられ、従って、次の X 含有環が特に好ましい。

【化 18】

10



【0022】

この場合、隣接する R<sup>3</sup> 基と R<sup>4</sup> 基と一緒に基を形成しないことが好ましい。

【0023】

20

式 (I) の化合物では :

(i) 水素を表さない R<sup>3</sup> 置換基または R<sup>4</sup> 置換基が少なくとも 1 個存在する ;

(ii) R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> の一方 (例えば、R<sup>3</sup>) が、水素、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルまたはヒドロキシを表し、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> のもう一方 (例えば、R<sup>4</sup>) が水素以外の置換基を表す ;

(iii) R<sup>3</sup> が水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル (例えば、メチル) またはハロ (例えば、フルオロ) を表し、最も好ましくは水素を表す (即ち、R<sup>3</sup> が本質的に存在しない) ;

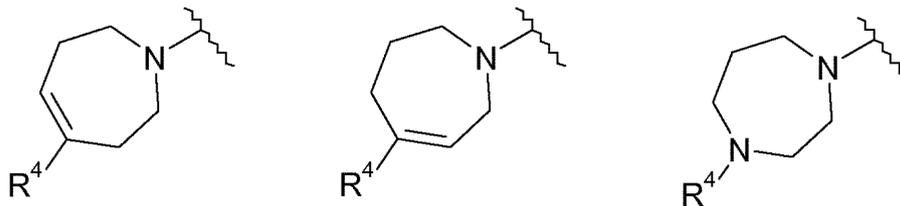
(iv) R<sup>4</sup> が水素以外の置換基を表す (即ち、R<sup>4</sup> 置換基が存在するが、水素を表さない) ;

(v) R<sup>4</sup> が、X に結合している、水素以外の置換基を表す ;

ことが好ましく、上記のいずれかを合わせるまたは組み合わせることもできる。例えば、(iii)、(iv) および / または (v) を組み合わせ、下記の特に好ましい式 (I) の化合物を提供することができる :

30

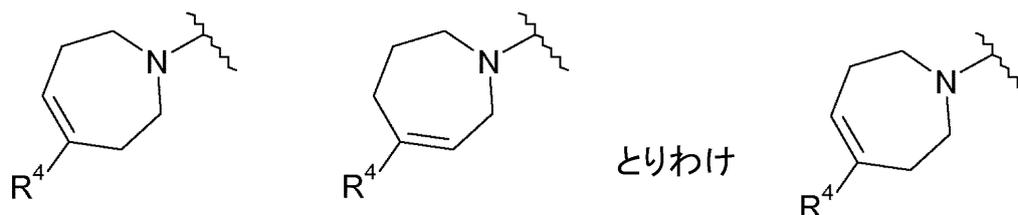
【化 19】



40

(式中、R<sup>4</sup> は水素以外の置換基を表す)。式 (I) の化合物中の最も好ましい X 含有環は :

## 【化20】



10

(式中、 $R^4$  は水素以外の置換基を表す) である。 $R^4$  が (ここおよび他の箇所) 表し得る特に好ましい置換基としては:

(i) 任意選択により置換されたアリール;

(ii) 任意選択により置換されたヘテロアリール;

(iii) アリールまたはヘテロアリールで置換された  $C_{1-6}$  アルキル (後者の2個のアリール基およびヘテロアリール基はそれ自体、任意選択により本明細書で定義するように置換されている);

が挙げられる。

## 【0024】

$R^4$  基が芳香族部分を含有することが特に好ましく、従って、上記 (i)、(ii) および (iii) が特に好ましい)。

20

## 【0025】

$R^4$  が上記 (i) を表す場合、アリール基は好ましくはフェニルであり、この基は置換されていなくても、またはハロ (例えば、クロロ、フルオロ)、 $C_{1-4}$  アルキル (例えば、メチル)、ポリハロ  $C_{1-4}$  アルキル (例えば、 $-CF_3$ )、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ (例えば、 $-OCH_3$ )、ポリハロ  $C_{1-4}$  アルキオキシ (例えば、 $-OCF_3$ ) から選択される1個または2個 (例えば、1個) の置換基で置換されていてもよい。

## 【0026】

$R^4$  が上記 (ii) を表す場合、ヘテロアリール基は、好ましくは、1~4個のヘテロ原子 (例えば、1個または2個のヘテロ原子) を含有する単環式5員環または6員環であり、従って、例えば、チアゾリル (例えば、2-チアゾリル)、チエニル (例えば、2-チエニル)、ピラゾリル (例えば、1-ピラゾリルまたは2-ピラゾリル)、トリアゾリル (例えば、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) またはピロリル (例えば、1-ピロリル) となる。

30

## 【0027】

$R^4$  が上記 (iii) を表す場合、好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキル基はメチル、即ち、 $-CH_3$  であり、アルキル部分は、アリール (例えば、非置換フェニルなどのフェニル) で置換されている。

## 【0028】

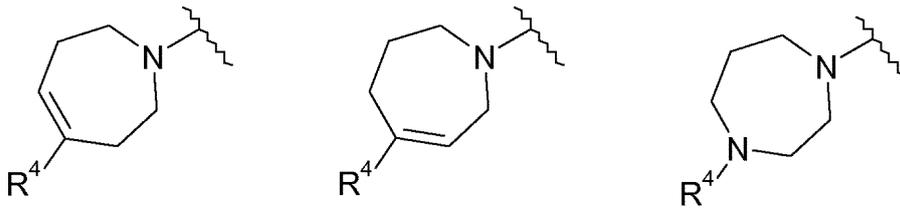
最も好ましくは、 $R^4$  基は、上記 (i) または (ii)、即ち、アリールまたはヘテロアリールを表す。さらにより好ましくは、 $R^4$  基は、上記 (i)、とりわけ非置換フェニルを表す。

40

## 【0029】

次のX含有環:

## 【化 2 1】



10

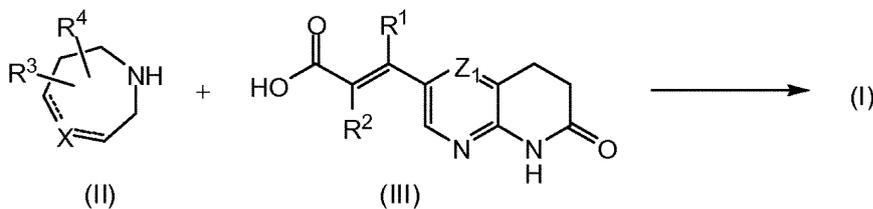
、特に  $R^4$  が上記定義の通りであるものが特に好ましいことを前述している。二重結合に隣接する  $N(R^4)$  部分または  $C(R^4)$  部分のいずれかを含むこのような化合物が有益となり得る。この理由は、窒素原子の形状（例えば、二重結合に隣接していない  $C(R^4)$  部分と比較して、本質的により平面状である）または  $X$  含有環中の二重結合の存在は、化合物が全体として（例えば、 $R^4$  置換基の配向に鑑みて）F a b I 細菌酵素に対してより優れた / 改善された結合性を示すように、 $R^4$  基（存在する場合）を配向させることを助け得るからである。従って、本発明のこれらの化合物は、二重結合の存在が F a b I 酵素への結合 / F a b I 酵素の阻害の改善に繋がり得るという意味で有利になり得る。その結果、本発明の化合物は、結果として効力、有効性等の向上に繋がり得るこれらの特性のため、有利な化合物（例えば、既知の化合物と比較して）となり得る。

20

## 【0030】

式 (I) の化合物は、一般に、式 (II) の中間体を式 (III) の中間体と、少なくとも 1 種の反応不活性溶媒中で、任意選択により少なくとも 1 種の好適なカップリング試薬および / または好適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、前記方法はさらに、任意選択により式 (I) の化合物をその付加塩に変換することおよび / またはその立体化学的異性体の形態を製造することを含む。

## 【化 2 2】



30

## 【0031】

有効量の反応促進剤を添加することにより式 (III) のカルボン酸を活性化することが好都合な場合がある。このような反応促進剤の非限定例としては、カルボニルジイミダゾール、 $N, N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール、ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、テトラピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、プロモトリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、またはこれらの官能性誘導体が挙げられる。

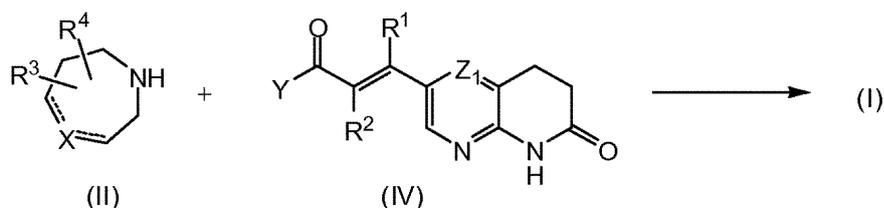
40

## 【0032】

式 (I) の化合物はまた、式 (II) の中間体を式 (IV) の中間体（式中、 $Y$  はヒドロキシまたはハロを表す）と反応させることにより製造することもできる。反応は、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドなどの反応不活性溶媒中で、任意選択により例えば、ジソプロピルエチルアミン (D I P E A) などの好適な塩基の存在下で行うことができる。

50

## 【化 2 3】



## 【 0 0 3 3】

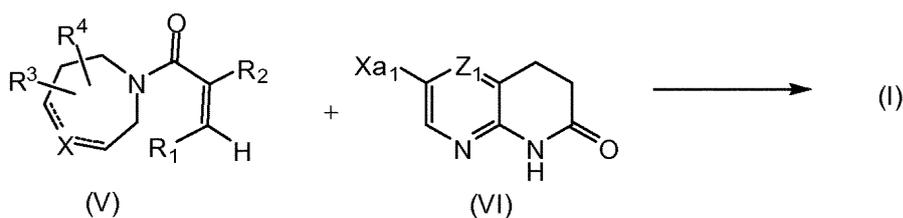
10

出発物質および中間体の幾つかは既知の化合物であり、市販されているか、または当該技術分野で公知の従来の反応手順に従って製造することができる。

## 【 0 0 3 4】

式 ( I ) の化合物はまた、式 ( V ) の中間体を式 ( V I ) の中間体、

## 【化 2 4】



20

{ 式中、 $X_{a_1}$  は、好適なハロ基 (例えば、クロロ、ヨード、および、とりわけプロモ) などの好適な脱離基を表し、他の整数は前記定義の通りである } と、反応に好適な反応条件下で、例えば、金属触媒カップリング反応条件 (例えば、貴金属カップリング反応条件、ここで、貴金属は、例えば、パラジウム系である) 下で、特に、好ましくは酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィオン) パラジウム ( 0 )、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( II ) ジクロライド、または [ 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロライド等のパラジウム系触媒 (好ましくは、触媒は酢酸パラジウムである) を使用する H e c k 反応条件下で、例えば、任意選択により好適な溶媒 (例えば、アセトニトリル等)、塩基 (例えば、N , N - ジイソプロピルアミン等のアミン塩基)、および配位子 (例えば、トリフェニルホスフィン、またはトリ - O - トルイルホスフィン等) 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。反応は、封管内および / またはマイクロ波加熱炉内で行うことができる。

30

## 【 0 0 3 5】

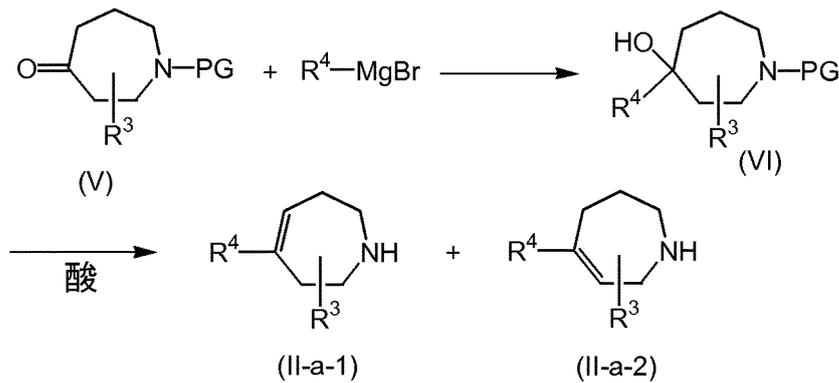
出発物質および中間体の幾つかは既知の化合物であり、市販されているか、または当該技術分野で公知の従来の反応手順に従って製造することができる。

## 【 0 0 3 6】

式 ( I I - a ) の中間体は、式 ( I I ) ( 式中、X は炭素を表し、 $R^4$  はホモピペリジニル環の 4 位にある ) の中間体と定義され、次の一般反応式に従って製造することができる。

40

## 【化25】



10

## 【0037】

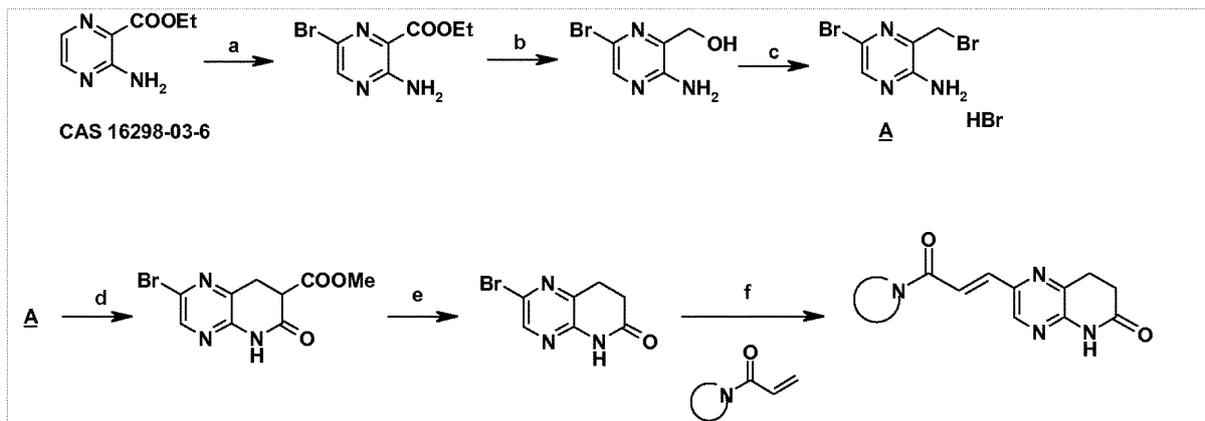
上記反応式中、中間体(V)および(VI)中のPG基は、例えば、酸性条件下で容易に除去することができるtert-ブチルオキシカルボニルなどの窒素保護基である。有機マグネシウム試薬 $R^4-MgBr$ は、グリニャール反応などの当該技術分野で既知の有機金属反応を使用して得ることができる。

## 【0038】

$Z_1$ がCHを表す化合物では、中間体(IV)および(VI)は、本明細書に記載のように製造されてもまたは当該技術分野で公知の従来の反応手順に従って製造されてもよい。 $Z_1$ がNを表す対応する中間体の場合も同様である。しかし、このような化合物はまた、次式に従って製造することもできる：

20

## 【化26】



30

条件：

a) NBS、ACN、還流、3時間、70%；b)  $LiAlH_4$  1M THF溶液、THF、5 ~ 室温、o.n.、20%；c)  $PBr_3$ 、DCM、室温、o.n.、90%；f) マロン酸ジメチル、NaOMe MeOH溶液、MeOH、室温、o.n.、25%；g) NaOH、MeOH、還流、4時間、HCl、還流、o.n.；h) DIEA、 $Pd(OAc)_2$ 、トリ-O-トルイルホスフィン、ACN、DMF、 $\mu w$ 、180、25分。

40

## 【0039】

前述の方法で製造される式(I)の化合物は鏡像異性体のラセミ混合物の形態で合成することができ、それらを当該技術分野で既知の分割法に従って互いに分離することができる。ラセミ形態で得られるそれらの式(I)の化合物は、好適なキラル酸との反応により

50

、対応するジアステレオマー塩の形態に変換することができる。その後、前記ジアステレオマー塩の形態を、例えば、選択的または分別結晶化により分離し、それからアルカリで鏡像異性体を遊離する。式(I)の化合物の鏡像異性体の形態を分離する代替の方法には、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーが含まれる。前記純粋な立体化学的異性体の形態はまた、反応が立体特異的に起こる場合、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体の形態から誘導することもできる。好ましくは、特定の立体異性体を所望する場合、前記化合物は立体特異的製造法により合成される。これらの方法は、有利には鏡像異性的に純粋な出発物質を使用する。

#### 【0040】

本明細書に記載の化合物は、薬理学的実施例1に示すFabI酵素の阻害剤である。これらのFabI酵素阻害特性に鑑みて、本明細書に記載の化合物は、細菌感染症の治療に有用である。例えば、これらの化合物は、例えば、上気道感染症（例えば、中耳炎、細菌性気管炎、急性咽頭蓋炎、甲状腺炎）、下気道感染症（例えば、蓄膿症、肺膿瘍）、心臓感染症（例えば、感染性心内膜炎）、胃腸感染症（例えば、分泌性下痢、脾臓膿瘍、腹膜後膿瘍）、CNS感染症（例えば、脳膿瘍）、眼感染症（例えば、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、隔壁前（preseptal）蜂巣炎および眼窩蜂巣炎、涙囊炎）、腎臓および尿路感染症（例えば、精巣上体炎、腎内および腎周囲膿瘍、毒素性ショック症候群）、皮膚感染症（例えば、膿痂疹、毛包炎、皮膚膿瘍、蜂巣炎、創傷感染、細菌性筋炎）、ならびに骨および関節感染症（例えば、化膿性関節炎、骨髄炎）などの細菌感染症の治療に有用である。さらに、化合物は、既知の抗生物質との併用に有用となり得る。

10

20

#### 【0041】

従って、本発明はまた、とりわけ細菌感染症、特に、FabI酵素を発現する細菌によって引き起こされる細菌感染症の治療に使用される医薬として使用される式(I)の化合物にも関する。その後、本化合物は、細菌感染症、特にFabI酵素を発現する細菌によって引き起こされる細菌感染症を治療する医薬の製造に使用することができる。

#### 【0042】

さらに、本発明は、治療を必要とする対象に式(I)のFabI酵素阻害化合物を投与することを含む細菌感染症の治療方法を提供する。

#### 【0043】

治療を必要とする対象は、細菌感染症を有するまたは感染性細菌に暴露された対象であり、本発明の化合物を治療有効量投与することによりその症状を緩和することができる。例えば、治療を必要とする対象は、治療として式(I)の化合物を投与することができる感染症を有してもよい。別の例では、治療を必要とする対象は、開放創または熱傷を有してもよく、それに感染症の予防的治療として式(I)の化合物を投与することができる。通常、対象は、罹患している細菌感染症の治療を受けることになる。

30

#### 【0044】

対象は、炭疽菌(*Bacillus anthracis*)、シトロバクター属菌(*Citrobacter* sp.)、大腸菌(*Escherichia coli*)、野兎病菌(*Francisella tularensis*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenza*)、リステリア菌(*Listeria monocytogenes*)、モラキセラ・カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*)、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、プロテウス・ミラビリス(*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス(*Proteus vulgaris*)、サルモネラ属菌(*Salmonella* sp.)、セラチア属菌(*Serratia* sp.)、シゲラ属菌(*Shigella* sp.)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、または表皮ブドウ糖球菌(*Staphylococcus epidermidis*)によって引き起こされる細菌感染症を有してもよい。好ましくは、対象は、FabI酵素を発現する細菌に

40

50

よって引き起こされる細菌感染症の（予防的または治療的）処置を受ける。

【0045】

「治療すること」および「治療」という用語は、本明細書で使用する場合、このような用語が適用される疾患、障害もしくは疾病、またはこのような疾患、障害もしくは疾病の症状の1つ以上を回復に向かわせること、緩和すること、その進行を阻止すること、またはそれらを予防することを含む、治療的治療、対症的治療、および予防的治療を指す。

【0046】

本発明の化合物の「治療有効量」とは、治療を必要とする対象に投与したとき、対象の予後を改善する、例えば、細菌感染症に伴う対象の症状の1つ以上の発症を遅延するおよび/またはその重症度を低減する量である。対象に投与される開示された化合物の量は、特定の疾患、投与方法、ならびに、全身的健康状態、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型、体重および薬剤に対する耐性などの対象の特徴に依存する。当業者は、前述および他の要因に応じて適切な投与量を決定することができるであろう。

【0047】

所定の薬理学的効果をもたらすのに必要な化合物の濃度を決定するために、幾つかの生物学的アッセイの1つで化合物を試験することができる。

【0048】

さらに、本発明は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体および治療有効量の式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0049】

本発明の医薬組成物を製造するために、有効成分として塩基付加塩または酸付加塩の形態の特定の化合物を有効量、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と均質混合物に混合するが、この担体は、投与に望ましい製剤の形態に応じて様々な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、望ましくは、好ましくは経口投与、直腸投与、経皮投与または非経口注射に好適な単一剤形である。

【0050】

例えば、経口剤形の組成物の製造において、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、および溶液剤などの経口液体製剤の場合、例えば、水、グリコール、油、およびアルコール等の通常の液体医薬媒体；または、散剤、丸剤、カプセル剤、および錠剤の場合、デンプン、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤等の固体医薬担体のいずれかを使用することができる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形であり、この場合、明らかに固体医薬担体を使用される。非経口注射組成物では、医薬担体は主として滅菌水を含むが、有効成分の溶解度を改善するために、他の成分を含んでもよい。注射用溶液剤は、例えば、生理食塩水、グルコース溶液、またはこれらの両方の混合物を含む医薬担体を使用することにより製造することができる。注射用懸濁剤はまた、適切な液体担体、および懸濁化剤等を使用することにより製造することができる。経皮投与に好適な組成物では、医薬担体は、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択により含み、任意選択により、これに、皮膚に対する顕著な有害作用を引き起こさない好適な添加剤が少量配合される。前記添加剤は、皮膚への有効成分の投与を促進するおよび/または所望の組成物の製造に有用となるように選択することができる。これらの局所組成物は、様々な方法で、例えば、経皮パッチ、スポット・オン製剤(spot-on)、または軟膏として投与することができる。式(I)の化合物の付加塩は、対応する塩基の形態より水に対する溶解度が高いため、明らかに水性組成物の製造により適している。

【0051】

投与の容易さと投与量の均一性のため、本発明の医薬組成物を単位剤形に製剤化することがとりわけ有利である。本明細書で使用する場合、「単位剤形(Dosage unit form)」とは、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の有効成分を、必要な医薬担体と共に含有する。このような単位剤形の例としては、錠剤(割線入り錠剤またはコーティング錠を含む)、カプセル剤、丸剤、散剤分包(powder packets)、カシエ剤、

10

20

30

40

50

注射用溶液剤または懸濁剤、小さじ量、および大さじ量等、ならびにこれらのそれぞれの倍数 ( *segregated multiples thereof* ) がある。

【0052】

経口投与用に、本発明の医薬組成物は、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンブ、ポリビニルピロリドン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、賦形剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、およびリン酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等）、崩壊剤（例えば、馬鈴薯デンブ、およびデンプングリコール酸ナトリウム等）、および湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）等の薬学的に許容される医薬品添加物および担体を用いて従来手段で製造される固体剤形、例えば、錠剤（嚥下用とチュアブルの両方の形態）、カプセル剤またはジェルキャップ剤 ( *g e l c a p s* ) の形態を取ってもよい。このような錠剤はまた、当該技術分野で周知の方法でコーティングされてもよい。

10

【0053】

経口投与用の液体剤は、例えば、溶液剤、シロップ剤もしくは懸濁剤の形態を取ってもよく、またはそれらは、使用前に水および/または別の好適な液体担体と混合される乾燥品として製剤化されてもよい。このような液体剤は、任意選択により、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは硬化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）、非水性担体（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）、甘味剤、香味剤、マスキング剤および保存剤（例えば、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくは*p*-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）などの他の薬学的に許容される添加剤を用いて従来手段で製造されてもよい。

20

【0054】

本発明の医薬組成物に有用な薬学的に許容される甘味剤は、好ましくは、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、シクラミン酸ナトリウム、アリタム、ジヒドロカルコン甘味剤、モネリン、ステビオシド、スクラロース ( 4 , 1 ' , 6 ' - トリクロロ - 4 , 1 ' , 6 ' - トリデオキシガラクトーススクロース )、または、好ましくはサッカリン、サッカリンナトリウムもしくはサッカリンカルシウムなどの少なくとも1種の強力な甘味剤、および、任意選択によりソルビトール、マンニトール、フルクトース、スクロース、マルトース、イソマルト、グルコース、還元グルコースシロップ、キシリトール、カラメルまたは蜂蜜などの少なくとも1種のバルク甘味剤を含む。強力な甘味剤は、好都合には、低濃度で使用される。例えば、サッカリンナトリウムの場合、前記濃度は、最終剤の約 0 . 0 4 % ~ 0 . 1 % ( 重量 / 体積 ) の範囲であってもよい。バルク甘味剤は、約 1 0 % ~ 約 3 5 %、好ましくは約 1 0 % ~ 1 5 % ( 重量 / 体積 ) の比較的高濃度で有効に使用することができる。

30

【0055】

低投与量剤中の苦み成分をマスキングすることができる薬学的に許容される香味剤は、好ましくは、チェリーフレーバー、ラズベリーフレーバー、クログフレーター、またはストロベリーフレーバーなどのフルーツフレーバーである。2種類の香味剤の組み合わせにより非常に良好な結果を得ることができる。高投与量剤では、キャラメルチョコレート ( *C a r a m e l C h o c o l a t e* )、ミントクール ( *M i n t C o o l* )、およびファンタジー ( *F a n t a s y* ) 等の比較的高濃度の薬学的に許容される香味剤を必要とすることがある。各香味剤は、最終組成物中に約 0 . 0 5 % ~ 1 % ( 重量 / 体積 ) の範囲の濃度で存在し得る。前記強力な香味剤の組み合わせを使用することが有利である。好ましくは、製剤化中に味および/または色の変化または低下が起こらない香味剤が使用される。

40

【0056】

式 ( I ) の化合物は、注射、好都合には静脈内注射、筋肉内注射、または皮下注射による、例えば、ポラス注射または連続的静脈内注入による非経口投与用に製剤化されてもよい。注射用剤は、単位剤形で、例えば、保存剤が添加されたアンプルまたは多用量容

50

器で提供されてもよい。それらは、油性または水性溶媒で調製した懸濁剤、溶液剤、または乳剤などの形態を取ってもよく、等張化剤、懸濁化剤、安定剤および/または分散剤などの製剤化剤を含有してもよい。あるいは、有効成分は、使用前に、好適な溶媒、例えば、パイロジェン非含有滅菌水と混合される粉末の形態で存在してもよい。

【0057】

式(I)の化合物は、例えば、カカオ脂および/または他のグリセリドなどの通常の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸剤などの直腸組成物に製剤化されてもよい。

【0058】

F a b I 酵素の阻害に関連する抗菌疾患の治療に関わる当業者は、以下に示す試験結果から式(I)の化合物の治療有効量を容易に決定できるであろう。一般に、治療有効用量は、治療を受ける患者の体重に対して、約0.001mg/kg体重~約50mg/kg体重、より好ましくは約0.01mg/kg体重~約10mg/kg体重であろうと考えられる。治療有効用量を、1日を通して2以上の部分用量(sub-doses)の形態で適切な間隔を空けて投与することが適切な場合がある。前記部分用量は、例えば、それぞれ単位剤形当たり有効成分を約0.1mg~約1000mg、特に約1~約500mg含有する単位剤形として製剤化されてもよい。

10

【0059】

正確な投与量および投与頻度は、当業者に周知のように、使用される式(I)の特定の化合物、治療される特定の疾病、治療される疾病の重症度、特定の患者の年齢、体重、および全身健康状態、ならびにその患者が摂取している可能性がある他の医薬に依存する。さらに、治療される患者の反応に応じておよび/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、前記「治療有効量」を増減し得ることが明らかである。従って、前述の有効1日量の範囲は、ガイドラインに過ぎない。

20

【0060】

式(I)の化合物は、前述の適応症に使用されるか否かにかかわらず、それらが従来技術で既知の化合物と比較して、有効性が高い、毒性が低い、作用時間が長い、効力が高い、副作用の発生が少ない、容易に吸収される、および/または優れた薬物動態学的特性(例えば、高い経口バイオアベイラビリティおよび/または低いクリアランス)を有する、および/または他の有用な薬理学的、物理的または化学的特性を有するという利点を有し得る。

30

【0061】

例えば、式(I)の化合物は、それらが良好なまたは改善された熱力学的溶解度(例えば、従来技術で既知の化合物と比較して;および、例えば、既知の方法および/または本明細書に記載の方法で測定した場合)を有するという利点を有し得る。式(I)の化合物はまた、それらが抗菌剤に対する広い活性スペクトル(例えば、従来技術で既知の化合物と比較して;および、例えば、既知の試験および/または本明細書に記載の試験で測定した場合、広い抗菌活性スペクトル)を有するという利点も有し得る。式(I)の化合物はまた、それらが良好なまたは改善された*in vivo*薬物動態学および経口バイオアベイラビリティを有するという利点も有し得る。それらはまた、それらが良好なまたは改善された*in vivo*有効性を有するという利点も有し得る。例えば、本発明の化合物は、静脈内製剤/投与に適用可能となり得る、従って、静脈内投与されたとき改善された*in vivo*有効性を示し得る。

40

【0062】

式(I)の化合物は、驚くべきことに前述の利点を有し得る、または驚くべきことに従来技術で既知の化合物に匹敵し得る。特に、式(I)の化合物が、比較的大きい7員のX含有環の存在により、有利な特性またはさらには同等の特性を有することは驚くべきことであり得る。さらに、式(I)の特定の化合物、例えば、X含有環がNR<sup>4</sup>を含有する化合物、および特にそれが二重結合に隣接するCR<sup>4</sup>部分を含有する(例えば、XがCR<sup>4</sup>である)ものは、他のこのような利点(前述のものなど)を示し得る。これらの他の有利な特性のいずれかは、二重結合に隣接するNR<sup>4</sup>部分またはCR<sup>4</sup>部分の存在によるもの

50

と考えることができる。

【0063】

実験部分

「DMF」は、N,N-ジメチルホルムアミドと定義され、「DCM」または「CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>」はジクロロメタンと定義され、「MeOH」はメタノールと定義され、「EtOH」はエタノールと定義され、「MgSO<sub>4</sub>」は硫酸マグネシウムと定義され、「THF」はテトラヒドロフランと定義され；HATUは1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートであり；AcOEtまたはEtOAcは酢酸エチルであり；DIPEAはジイソプロピルエチルアミンであり；EDCIはN'-（エチルカルボニイミドイル）-N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン塩酸塩と定義され；HOBTは1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールを意味し；K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>は炭酸カリウムを意味し；NH<sub>4</sub>OHは水酸化アンモニウムと定義され；NH<sub>4</sub>Clは塩化アンモニウムと定義され；N<sub>2</sub>は窒素ガスであり；TFAはトリフルオロ酢酸を意味する。

【実施例】

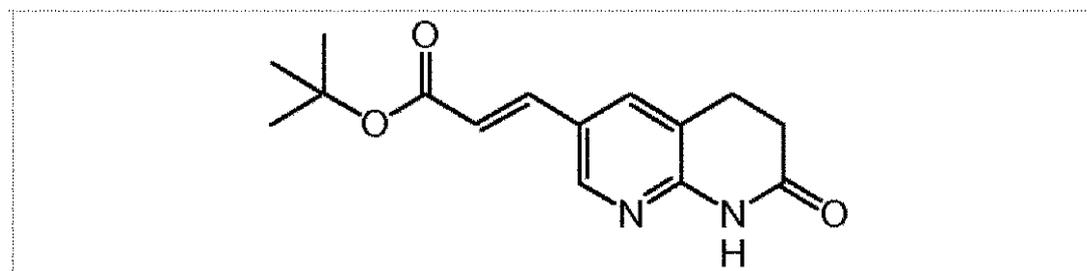
【0064】

A. 中間体の合成

実施例 A. 1

a)

【化27】



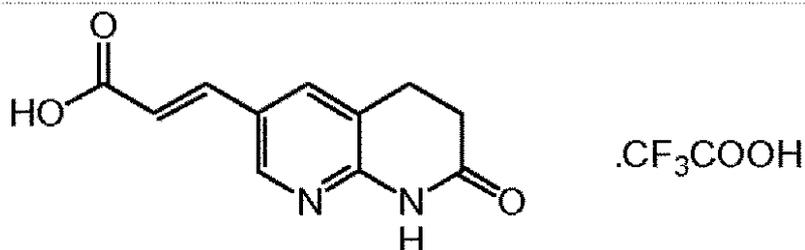
中間体(1)の製造

6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-[1,8]ナフチリジン-2-オン(1.0g、4.4mmol)、アクリル酸tert-ブチル(2.56ml、17.62mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.46ml、8.81mmol)をアセトニトリル(20ml)およびDMF(7ml)に溶解した溶液を攪拌し、窒素ガスで10分間脱気した。トリ-*o*-トルイルホスフィン(0.27g、0.88mmol)および酢酸パラジウム(II)(Pd47%)(0.099g、0.44mmol)を添加し、得られた混合物をマイクロ波加熱した(1600W、180、35分)。反応混合物を蒸発乾固し、DCM/メタノール(8/2)の混合物(50ml)に溶解し、短いセライトパッドで濾過し、DCMで洗浄した。有機層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物を冷エタノール(10ml)に溶解し、5で5分間攪拌し、沈殿を濾別し、冷エタノール(3ml)で洗浄し、減圧乾燥して、中間体(1)950mgを得た。

【0065】

b)

## 【化 2 8】



10

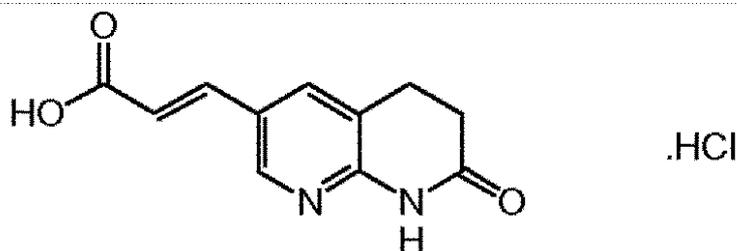
## 中間体 ( 2 ) の製造

トリフルオロ酢酸 ( 23 . 2 m l ) を D C M ( 41 m l ) に混合した混合物に、中間体 ( 1 ) ( 4 . 1 g、14 . 95 m m o l ) を溶解した。反応を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾別し、減圧乾燥して、中間体 ( 2 ) 3 . 97 g を得た。

【 0 0 6 6】

c )

【化 2 9】



20

## 中間体 ( 3 ) の製造

H C l をジオキサンに混合した混合物 ( 4 M、48 m l ) 中で中間体 ( 2 ) を終夜トリチュレートし、固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して、中間体 ( 3 ) 3 . 7 g を得た。

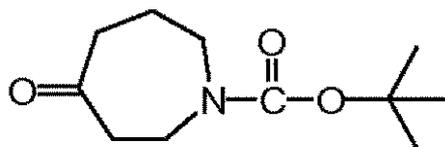
30

【 0 0 6 7】

実施例 A . 2

a )

【化 3 0】



40

## 中間体 ( 4 ) の製造

N - ベンジルヘキサヒドロアゼピン - 4 - オン塩酸塩 ( 25 . 0 g、104 . 3 m m o l )、二炭酸ジ - tert - ブチル ( 25 . 0 g、114 . 7 m m o l ) およびパールマン触媒 ( 4 . 46 g、31 . 3 m m o l ) を E t O A c ( 550 m l ) およびトリエチルアミン ( 17 . 4 m l、125 . 13 m m o l ) に混合した混合物を P a r r 振盪機内で、室温で終夜、水素化した。反応混合物を短いセライト (登録商標) パッドで濾過し、ケ

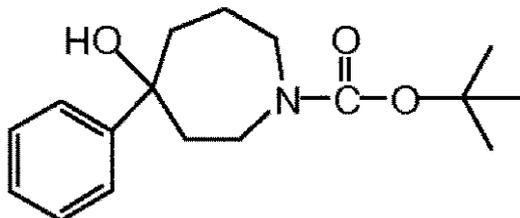
50

ーキをEtOAcで洗浄し、濾液を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固して、中間体(4) 23.4 gを得た。

【0068】

b)

【化31】



10

中間体(5)の製造

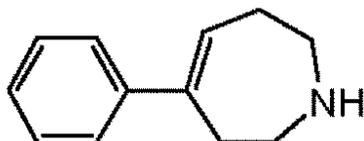
N<sub>2</sub>下での反応。フェニルマグネシウムクロライド(93.8 ml、169 mmol)を中間体(4)(30 g、141 mmol)のTHF(300 ml)溶液に0 で滴下した後、混合物を5 で3時間撹拌した。NH<sub>4</sub>Clの10%水溶液およびEtOAcを添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固して、中間体(5) 39.2 gを得た。

20

【0069】

c)

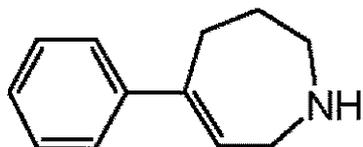
【化32】



30

中間体(6)および

【化33】



40

中間体(7)の製造

中間体(5)(38.85 g、133.3 mmol)をHCl(35%水溶液、200 ml)に溶解した溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を砕氷に注ぎ入れ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>固体を少量ずつ添加した(pH = 9 ~ 10になるまで)後、それをDCMで2回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固した。残留物を(シリカゲル20 ~ 45 μm、1000 g、移動相(NH<sub>4</sub>OH 1%、DCM 93%、MeOH 7%))での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させて、中間体(6)および中間体(7)を得た。

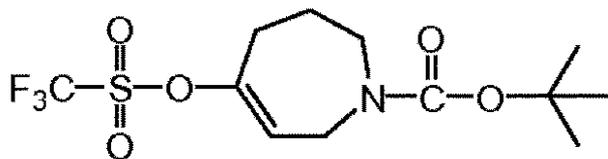
【0070】

50

## 実施例 A . 3

a )

【化 3 4】



10

## 中間体 ( 8 ) の製造

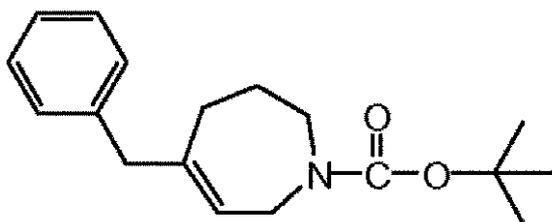
$N_2$  下での反応。n - ブチルリチウムの 1 . 6 M ヘキサン溶液 ( 6 . 3 5 m l 、 9 . 3 1 m m o l ) を - 2 0 でジイソプロピルアミン ( 1 . 4 3 m l 、 1 0 . 2 m m o l ) の THF ( 1 5 m l ) 溶液に滴下した後、混合物を - 2 0 で 2 0 分間攪拌した。次いで、中間体 ( 4 ) ( 1 . 9 g 、 8 . 4 6 m m o l ) の THF ( 2 0 m l ) 溶液を - 7 8 で添加し、得られた混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。2 - [ N , N - ビス ( トリフルオロメチルスルホニル ) - アミノ ] - 5 - クロロピリジン ( 3 . 8 g 、 9 . 3 1 m m o l ) の THF ( 1 0 m l ) 溶液を - 7 8 で添加した後、混合物を室温に到達させ、終夜攪拌し、濃縮した。残留物を順相カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 2 0 ~ 4 5  $\mu$  m 、 4 5 0 g 、 移動相 ( ヘプタン 8 0 % 、 酢酸エチル 2 0 % ) ) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 ( 8 ) 1 . 3 4 g を得た。

20

【 0 0 7 1 】

b )

【化 3 5】



30

## 中間体 ( 9 ) の製造

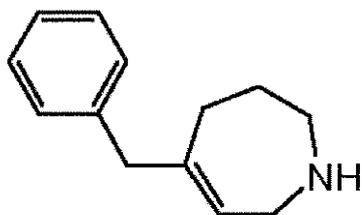
$N_2$  下での反応。中間体 ( 8 ) ( 0 . 2 4 g 、 0 . 6 9 5 m m o l ) の THF ( 2 m l ) 溶液およびベンジル亜鉛プロマイドの THF 溶液 ( 0 . 5 M 、 3 . 3 4 m l 、 1 . 6 7 m m o l ) を 1 0 分間窒素通気して脱気した後、1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセンジクロロ - パラジウム ( I I ) ( 0 . 1 0 2 g 、 0 . 1 3 9 m m o l ) を添加した。混合物を 2 0 分間マイクロ波加熱し、室温に冷却し、水および酢酸エチルを添加し、混合物を短いセライトパッドで濾過し、有機層を分離し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (  $M g S O_4$  ) 、蒸発乾固した。短いシリカゲルカートリッジでヘプタンの混合物からヘプタン / EtOAc 9 0 / 1 0 を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、中間体 ( 9 ) 0 . 1 1 を得た。

40

【 0 0 7 2 】

c )

## 【化36】



10

## 中間体(10)の製造

中間体(9)(0.11g、0.383mmol)およびTFA(0.3ml)をDCM(2ml)に混合した混合物を室温で30分間攪拌した後、反応混合物を $K_2CO_3$ (10%水溶液)に注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固して、中間体(10)0.058gを得た。

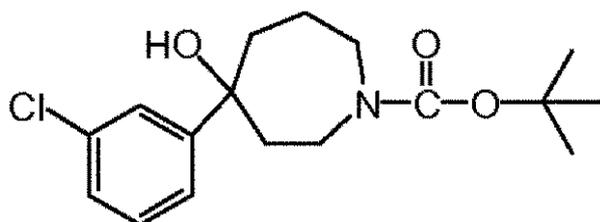
## 【0073】

## 実施例A.4

a)

## 【化37】

20



30

## 中間体(11)の製造

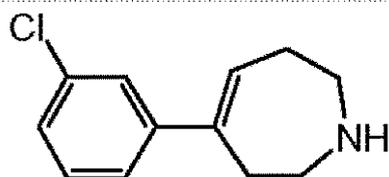
$N_2$ 下での反応。3-クロロフェニルマグネシウムブロマイド(100ml、50.0mmol)を、中間体(4)(8.9g、41.7mmol)のTHF(90ml)溶液に0で滴下した後、混合物を5で3時間攪拌した。 $NH_4Cl$ (10%水溶液)およびEtOAcを添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固した。残留物はシリカゲルカートリッジ[15~40 $\mu m$ 、ヘプタン/EtOAc 80/20~ヘプタン/EtOAc 60/40]でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、中間体(11)4.4gを得た。

## 【0074】

40

b)

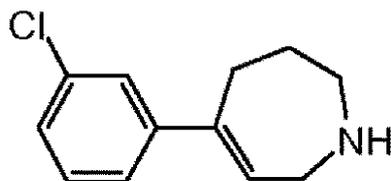
## 【化38】



50

中間体 ( 1 2 ) および

【化 3 9】



10

中間体 ( 1 3 ) の製造

中間体 ( 1 1 ) ( 4 . 4 g、1 3 . 5 m m o l ) を H C l 水溶液 ( 3 5 %、2 2 m l ) に溶解した溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を碎氷に注ぎ入れ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 固体を少量ずつ添加した ( p H = 9 ~ 1 0 になるまで ) 後、それを D C M で 2 回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> )、蒸発乾固した。水層を蒸発させ、D C M に溶解し、濾過した。それを最初の抽出で集め、蒸発乾固した。残留物をシリカゲル ( 1 5 ~ 4 0 μ m、9 0 g、D C M ~ D C M / M e O H / N H<sub>4</sub> O H : 9 0 / 1 0 / 0 . 5 ) でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、蒸発乾固した。残留物を [ シリカゲル 1 5 ~ 4 0 μ m、3 0 0 g、移動相 ( N H<sub>4</sub> O H 0 . 5 %、D C M 9 0 %、M e O H 1 0 % ) ] での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 ( 1 2 ) 1 g および中間体 ( 1 3 ) 0 . 4 g を得た。

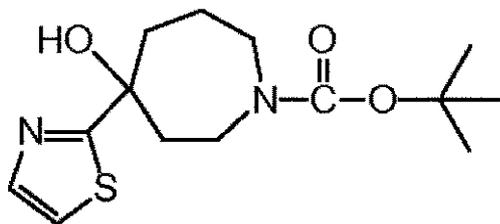
20

【 0 0 7 5】

実施例 A . 5

a )

【化 4 0】



30

中間体 ( 1 4 ) の製造

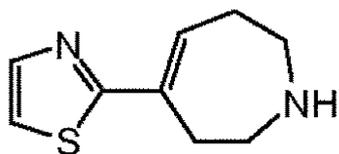
N<sub>2</sub> 下での反応。n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1 . 6 M、3 . 5 2 m l、5 . 6 3 m m o l ) を - 7 8 °C でチアゾール ( 0 . 3 6 6 m l、5 . 1 6 m m o l ) のジエチルエーテル ( 5 m l ) 溶液に滴下し、混合物を 3 0 分間攪拌した。中間体 ( 4 ) ( 1 . 0 g、4 . 6 9 m m o l ) のジエチルエーテル ( 5 m l ) 溶液を添加した後、混合物を攪拌し、2 時間、室温に到達させた。水および E t O A c を添加し、有機層を分離し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> )、蒸発乾固した。残留物を分取液体クロマトグラフィー ( シリカゲル 1 5 ~ 4 0 μ m、2 5 g、移動相 ( ヘプタン 7 0 %、E t O A c 3 0 % ) ) により精製し、中間体 ( 1 4 ) 1 . 0 5 g を得た。

40

【 0 0 7 6】

b )

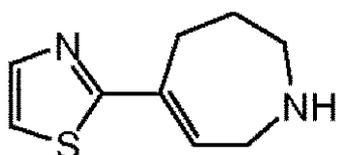
## 【化 4 1】



中間体 ( 1 5 ) および

10

## 【化 4 2】



中間体 ( 1 6 ) の製造

20

中間体 ( 1 4 ) ( 7 1 0 m g 、 2 . 3 8 m m o l ) および濃 H C l ( 2 m L ) をアセトニトリル ( 6 m L ) 中で 2 日間還流撹拌した。溶媒を蒸発させた。水および D C M を添加した。K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> 粉末を添加して、水層を塩基性化し、有機層を除去した。水層を K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> で飽和させた後、水層を再度 D C M で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をシリカゲル ( 1 5 ~ 4 0 μ m 、 2 5 g ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製、分離して、中間体 ( 1 5 ) 1 3 7 m g および中間体 ( 1 6 ) 6 5 m g を得た。

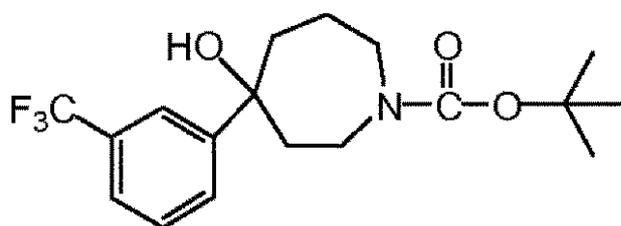
【 0 0 7 7 】

実施例 A . 6

a )

## 【化 4 3】

30



中間体 ( 1 7 ) の製造

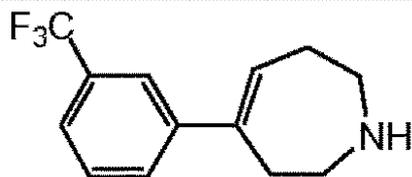
40

N<sub>2</sub> 下での反応。3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルマグネシウムブロマイド ( 1 . 4 g 、 5 . 6 m m o l 、 ジエチルエーテル 1 0 m l に添加 ) を中間体 ( 4 ) ( 1 g 、 4 . 6 9 m m o l ) の T H F ( 1 5 m l ) 溶液に 0 で滴下した後、混合物を 5 で 3 時間撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl ( 1 0 % 水溶液 ) および E t O A c を添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> ) 、蒸発乾固した。精製はシリカゲル ( 4 0 g 、 ヘプタン / E t O A c 8 5 / 1 5 ~ ) でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、濃縮し、中間体 ( 1 7 ) 5 2 0 m g を得た。

【 0 0 7 8 】

b )

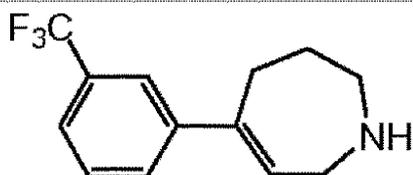
## 【化 4 4】



中間体 ( 1 8 ) および

10

## 【化 4 5】



20

中間体 ( 1 9 ) の製造

中間体 ( 1 7 ) ( 4 0 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l ) を H C l ( 3 7 % 水溶液、 1 5 m l ) に溶解した溶液を 3 0 分間還流撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物を碎氷に注ぎ入れ、 $K_2CO_3$  固体を少量ずつ添加した ( pH = 9 ~ 1 0 になるまで ) 後、それを D C M で 2 回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  ) 、蒸発乾固した。残留物を、( シリカゲル 5  $\mu m$  、 1 5 0  $\times$  3 0 . 0 m m 、移動相 (  $NH_4OH$  0 . 2 % 、 D C M 9 8 % 、  $MeOH$  2 % から  $NH_4OH$  1 . 2 % 、 D C M 8 8 % 、  $MeOH$  1 2 % への勾配 ) ) での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 ( 1 8 ) 1 4 0 m g および中間体 ( 1 9 ) 4 2 m g を得た。

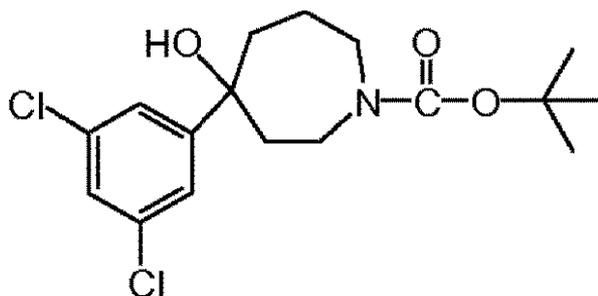
30

## 【 0 0 7 9 】

実施例 A . 7

a )

## 【化 4 6】



40

中間体 ( 2 0 ) の製造

$N_2$  下での反応。3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイド ( 5 M T H F 溶液 ) ( 1 4 . 1 m L 、 7 m m o l ) を中間体 ( 4 ) ( 1 g 、 4 . 7 m m o l ) の T H F ( 2 0 m l ) 溶液に 0 で滴下した後、混合物を 5 で 3 時間撹拌した。 $NH_4Cl$  ( 1 0 % 水溶液 ) および E t O A c を添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  ) 、蒸発乾固した。精製はシリカゲル ( 4 0 g 、ヘプタン /

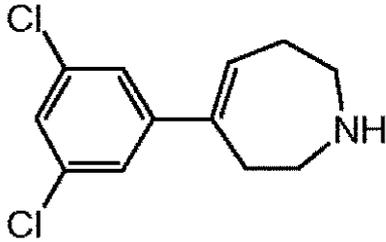
50

EtOAc 85/15～)でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、濃縮し、中間体(20)900mgを得た。

【0080】

b)

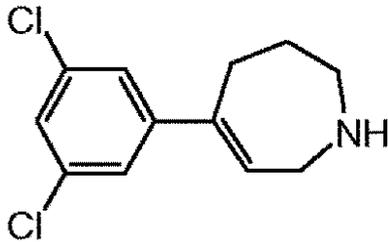
【化47】



10

中間体(21)および

【化48】



20

中間体(22)の製造

中間体(20)(900mg、2.5mmol)をHCl(37%水溶液、30ml)に溶解した溶液を30分間還流撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物を碎氷に注ぎ入れ、 $K_2CO_3$ 固体を少量ずつ添加した(pH=9~10になるまで)後、それをDCMで2回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固した。残留物を(シリカゲル5 $\mu m$ 、150 $\times$ 30.0mm)、移動相( $NH_4OH$ 0.2%、DCM98%、MeOH2%から $NH_4OH$ 1%、DCM90%、MeOH10%への勾配)での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。2つの画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(21)290mgおよび中間体(22)80mgを得た。

30

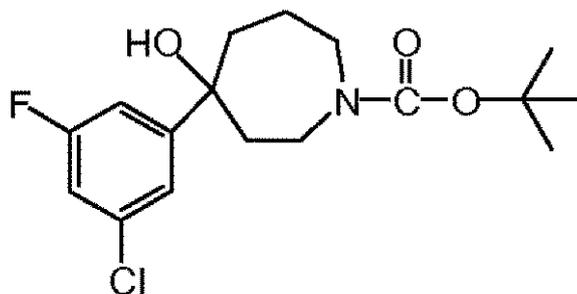
【0081】

実施例A.8

a)

40

## 【化49】



10

## 中間体(23)の製造

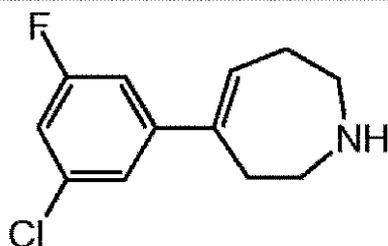
$N_2$ 下での反応。3-クロロ-5フルオロフェニルマグネシウムブロマイド(0.5 M THF溶液、18.7 mL、9.37 mmol)を、中間体(4)(1 g、4.7 mmol)のTHF(20 mL)溶液に0 で滴下した後、混合物を5 で3時間攪拌した。 $NH_4Cl$ (10%水溶液)およびEtOAcを添加した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固した。精製はシリカゲル(40 g、ヘプタン/EtOAc 85/15~)でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(23)650 mgを得た。

20

## 【0082】

b)

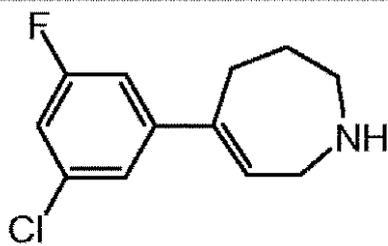
## 【化50】



30

## 中間体(24)および

## 【化51】



40

## 中間体(25)の製造

中間体(23)(800 mg、2.33 mmol)をHCl(37%水溶液、25 mL)に溶解した溶液を30分間還流攪拌した後、室温に冷却した。反応混合物を砕氷に注ぎ入れ、 $K_2CO_3$ 固体を少量ずつ添加した(pH=9~10になるまで)後、それをDCMで2回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固した。

50

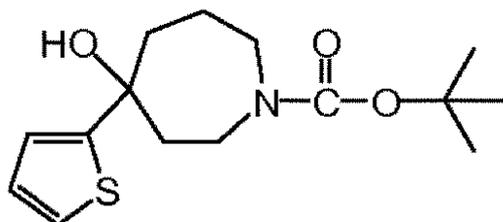
粗生成物を（シリカゲル  $5\ \mu\text{m}$ 、 $150 \times 30.0\ \text{mm}$ 、移動相（ $\text{NH}_4\text{OH}$   $0.2\%$ 、 $\text{DCM}$   $98\%$ 、 $\text{MeOH}$   $2\%$  から  $\text{NH}_4\text{OH}$   $1\%$ 、 $\text{DCM}$   $90\%$ 、 $\text{MeOH}$   $10\%$  への勾配））での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。2つの画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体（24） $325\ \text{mg}$  および中間体（25） $90\ \text{mg}$  を得た。

【0083】

実施例 A . 9

a )

【化52】



10

中間体（26）の製造

$\text{N}_2$  下での反応。n - ブチルリチウム（ $1.6\ \text{M}$  ヘキサン溶液、 $10.55\ \text{ml}$ 、 $16.88\ \text{mmol}$ ）を  $-78^\circ\text{C}$  で 2 - プロモチオフエン（ $1.5\ \text{ml}$ 、 $15.47\ \text{mmol}$ ）のジエチルエーテル（ $7.5\ \text{ml}$ ）溶液に滴下した後、混合物を 30 分間攪拌した。中間体（4）（ $3\ \text{g}$ 、 $14.07\ \text{mmol}$ ）のジエチルエーテル（ $7.5\ \text{ml}$ ）溶液を添加した。混合物を攪拌し、2 時間室温に到達させた。水および  $\text{EtOAc}$  を添加し、有機層を分離し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、乾燥し（ $\text{MgSO}_4$ ）、蒸発乾固した。残留物を（シリカゲル  $15 \sim 40\ \mu\text{m}$ 、 $90\ \text{g}$ 、移動相（ヘプタン  $80\%$ 、 $\text{EtOAc}$   $20\%$ ））での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体（26） $2.65\ \text{g}$  を得た。

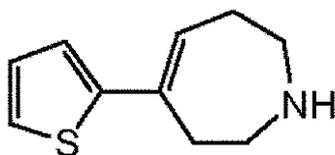
20

【0084】

b )

30

【化53】



40

中間体（27）の製造

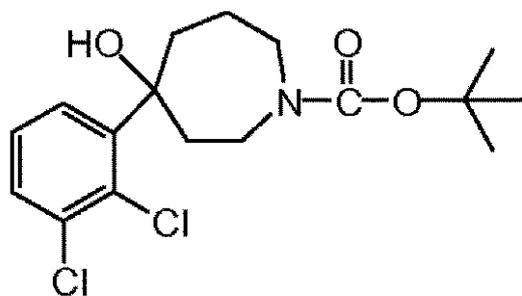
中間体（26）（ $6.3\ \text{g}$ 、 $21.18\ \text{mmol}$ ）および濃  $\text{HCl}$ （ $15\ \text{mL}$ ）を酢酸（ $45\ \text{mL}$ ）中で 45 分間還流攪拌した。溶媒を蒸発させた。水および  $\text{DCM}$  を添加した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$  粉末を添加して塩基性化し、有機層を除去した。水層を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  粉末で飽和させ、 $\text{DCM}$  とメタノールとの溶媒混合物（ $95/5$ ）で抽出した。両方の有機相を合わせ、蒸発乾固し、シリカゲル（ $15 \sim 40\ \mu\text{m}$ 、 $100\ \text{g}$ ）で  $\text{DCM}/\text{メタノール}/\text{NH}_4\text{OH}$ （ $92/7/1$ ）の溶媒混合物を用いたカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、中間体（27）を得た。

【0085】

実施例 A . 10

50

a )  
【化 5 4】



10

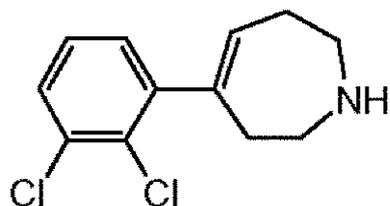
中間体 ( 2 9 ) の製造

$N_2$  下での反応。プロモ ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) マグネシウム ( 3 . 7 5 g 、 1 5 m m o l 、 ジエチルエーテル 2 0 m l に添加 ) を、中間体 ( 4 ) ( 2 . 1 g 、 1 0 m m o l ) の T H F ( 2 0 m l ) 溶液に 0 で滴下した後、混合物を 5 で 3 時間攪拌した。  $NH_4Cl$  ( 1 0 % 水溶液 ) および E t O A c を添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  ) 、蒸発乾固した。粗生成物をヘプタン / E t O A c 8 0 / 2 0 から結晶化し、風乾し、中間体 ( 2 9 ) 7 0 0 m g を得た。

20

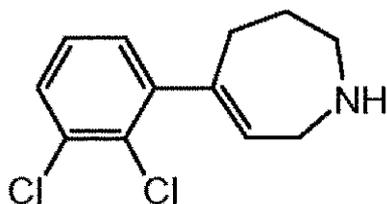
【 0 0 8 6 】

b )  
【化 5 5】



30

中間体 ( 3 0 ) および  
【化 5 6】



40

中間体 ( 3 1 ) の製造

中間体 ( 2 9 ) ( 7 0 0 m g 、 1 . 6 9 4 m m o l ) を  $HCl$  ( 3 7 % 水溶液、 2 0 m l ) に溶解した溶液を 3 0 分間還流攪拌した後、室温に冷却した。反応混合物を碎氷に注ぎ入れ、  $K_2CO_3$  固体を少量ずつ添加した (  $pH = 9 \sim 10$  になるまで ) 後、それを  $DCM$  で 2 回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  ) 、蒸発乾固した。粗生成物を ( シリカゲル 5  $\mu m$  、 1 5 0  $\times$  3 0 . 0 m m 、移動相 (  $NH_4OH$  0 . 2 %

50

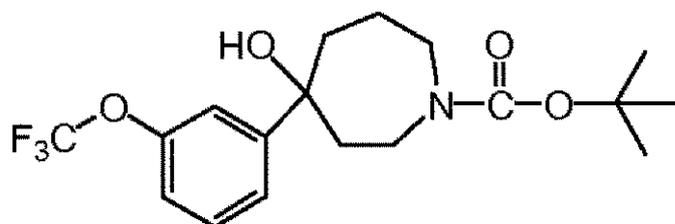
、DCM 98%、MeOH 2%からNH<sub>4</sub>OH 1.1%、DCM 89%、MeOH 11%への勾配)での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(30)および第2の画分を得た。第2の画分を(シリカゲル5 μm、150×30.0mm、移動相(NH<sub>4</sub>OH 0.2%、DCM 98%、MeOH 2%からNH<sub>4</sub>OH 1.1%、DCM 89%、MeOH 11%への勾配)での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させて、中間体(31)を得た。

【0087】

実施例A.11

a)

【化57】



10

20

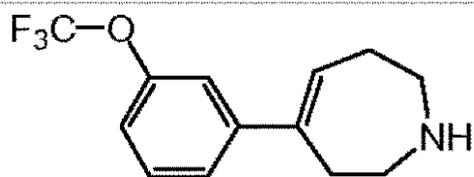
中間体(32)の製造

N<sub>2</sub>下での反応。プロモ[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]マグネシウム(1.1g、4.15mmol、ジエチルエーテル10mlに添加)を、中間体(4)(0.6g、2.77mmol)のTHF(10ml)溶液に0で滴下した後、混合物を5で3時間撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl(10%水溶液)およびEtOAcを添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固した。精製はシリカゲル(40g、ヘプタン/EtOAc 80/20)でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、濃縮して、中間体(32)250mgを得た。

【0088】

b)

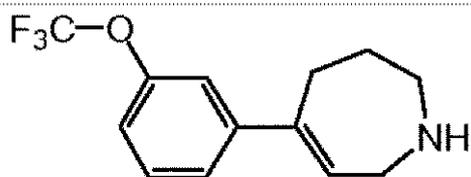
【化58】



40

中間体(33)および

## 【化59】



10

## 中間体(34)の製造

中間体(32)(240mg、0.639mmol)をHCl(37%水溶液、10ml)に溶解した溶液を30分間還流撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物を碎氷に注ぎ入れ、 $K_2CO_3$ 固体を少量ずつ添加した(pH=9~10になるまで)後、それをDCMで2回抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固した。残留物(136mg)を、シリカゲル(15~40 $\mu m$ 、25g)でDCM/メタノール/アセトニトリル(92/7/1)の溶媒混合物を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体(33)86mgおよび中間体(34)33mgを得た。

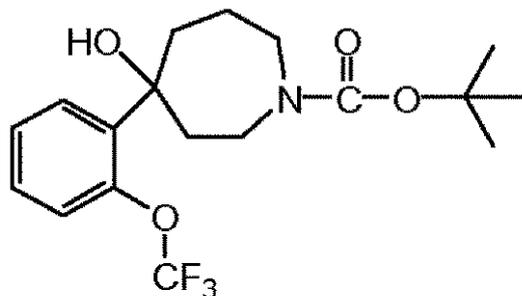
## 【0089】

## 実施例A.12

20

a)

## 【化60】



30

## 中間体(35)の製造

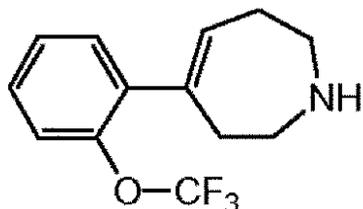
$N_2$ 下での反応。プロモ[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]マグネシウム(3.63g、13.7mmol、ジエチルエーテル15mlに添加)を、中間体(4)(1.95g、9.1mmol)のTHF(20ml)溶液に0で滴下した後、混合物を5で3時間撹拌した。 $NH_4Cl$ (10%水溶液)およびEtOAcを添加し、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、蒸発乾固した。精製は、シリカゲル(40g、ヘプタン/EtOAc 80/20~)でのフラッシュクロマトグラフィーにより行った。純粋な画分を回収し、濃縮し、中間体(35)550mgを得た。

40

## 【0090】

b)

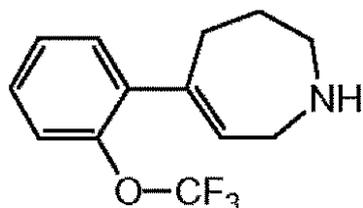
## 【化 6 1】



中間体 ( 3 6 ) および

10

## 【化 6 2】



20

中間体 ( 3 7 ) の製造

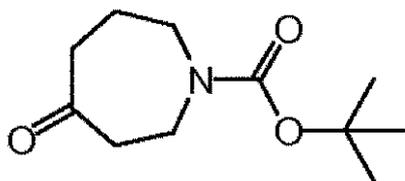
中間体 ( 3 5 ) ( 4 5 0 m g 、 1 . 2 m m o l ) および濃 H C l ( 1 . 5 m L ) を酢酸 ( 4 . 5 m L ) 中で終夜、還流撹拌した。溶媒を蒸発させた。水および D C M を添加した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 粉末を添加して塩基性化した。有機層を除去し、蒸発させ、粗生成物 ( 3 5 0 m g ) を ( シリカゲル 5 μ m 、 1 5 0 × 3 0 . 0 m m 、 移動相 ( NH<sub>4</sub>OH 0 . 2 % 、 D C M 9 8 % 、 MeOH 2 % から NH<sub>4</sub>OH 1 . 2 % 、 D C M 8 8 % 、 MeOH 1 2 % への勾配 ) ) での分取液体クロマトグラフィーにより精製した。2つの画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 ( 3 6 ) 1 4 0 m g および中間体 ( 3 7 ) 6 3 m g を得た。

## 【 0 0 9 1】

実施例 A . 1 3

30

## 【化 6 3】



40

中間体 ( 3 8 ) の製造

ヘキサヒドロ - 1 - ( フェニルメチル ) - 4 H - アゼピン - 4 - オン、塩酸塩 ( 5 6 g 、 2 3 3 m m o l ) を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 飽和水溶液、1000 mL ) および EtOAc ( 1 0 0 0 m L ) に添加した。混合物を 3 0 分間撹拌した。有機層を分離し、水層を EtOAc ( 1 0 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残留物および二炭酸 tert - ブチル ( 6 6 g 、 3 0 0 m m o l ) を EtOAc ( 8 0 0 m L ) 中で、室温 ( 0 . 4 M P a ) で Pd ( OH )<sub>2</sub> ( 1 5 g ) を触媒として用いて水素化した。水素 ( 1 当量 ) の消費後、触媒を濾別し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲル ( 溶離液 : 石油エーテル / EtOAc 3 / 1 ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 ( 3 8 )

50

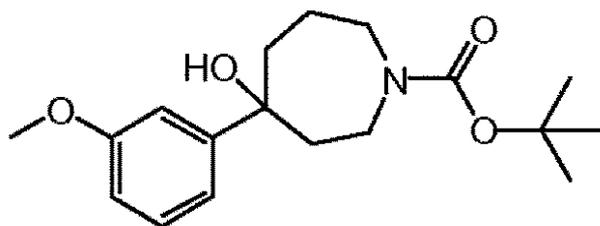
49 g を得た。

【0092】

実施例 A . 14

a )

【化64】



10

#### 中間体 (39) の製造

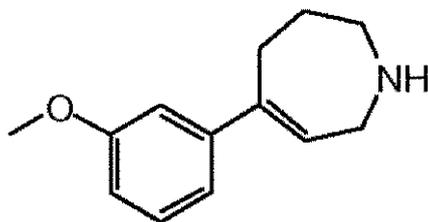
Mg (0.34 g、14 mmol)、1-ブロモ-3-メトキシベンゼン (1.1 ml、9.28 mmol) の THF (5 mL) 溶液、数滴、およびヨウ素 (0.01 g) の THF (30 mL) 溶液を、窒素供給、漏斗、および還流冷却器を備えた無水三口フラスコに導入した。反応が開始するまで混合物を穏やかに加熱した後、残りの 1-ブロモ-3-メトキシベンゼン溶液を、還流が維持される速度で滴下した。ヨウ素が完全に消失するまで (約 1 時間) 撹拌し続けた。次いで、混合物を 0 に冷却した。中間体 (38) (2.0 g、9.38 mmol) の THF (10 mL) 溶液を混合物に添加した。反応混合物を氷浴で撹拌した後、室温に加熱した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) で反応停止し、室温で終夜撹拌した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル (溶離液: 石油エーテル / EtOAc 10 / 1) でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 (39) 2.3 g を得た。

20

【0093】

b )

【化65】



40

#### 中間体 (40) の製造

中間体 (39) (2.0 g、6.5 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、TFA (20 mL) を 0 で滴下した。添加後、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した (< 35)。混合物を飽和食塩水 (20 mL)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g) および EtOAc (20 mL) で分配し、水層を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル (溶離液: DCM / MeOH 30 / 1) でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 (40) 0.2 g を得た。

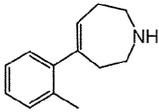
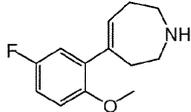
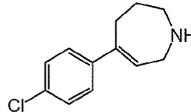
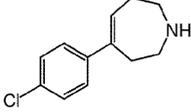
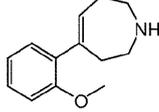
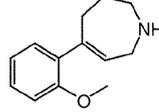
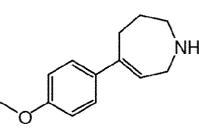
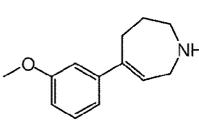
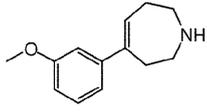
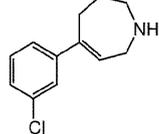
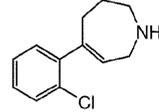
【0094】

実施例 A . 14 と同じ手順を使用して次の化合物を製造したが、ここでは、1-メトキ

50

シ - 3 - メチルベンゼンの代わりに、それぞれ 1 - プロモ - 2 - メチルベンゼン、2 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - メトキシベンゼン、1 - プロモ - 4 - クロロベンゼン、1 - プロモ - 2 - メトキシベンゼン、2 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - メチルベンゼン、1 - プロモ - 4 - メトキシベンゼン、1 - プロモ - 3 - メトキシベンゼン、1 - プロモ - 3 - クロロベンゼンまたは 1 - プロモ - 2 - クロロベンゼンを使用した。

【化 6 6】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    |    | 10 |
| 中間体(41)                                                                             | 中間体(42)                                                                             | 中間体(43)                                                                               |    |
|    |    |    |    |
| 中間体(44)                                                                             | 中間体(45)                                                                             | 中間体(46)                                                                               |    |
|    |    |    | 20 |
| 中間体(47)                                                                             | 中間体(48)                                                                             | 中間体(49)                                                                               |    |
|  |  |  |    |
| 中間体(50)                                                                             | 中間体(51)                                                                             | 中間体(52)                                                                               | 30 |

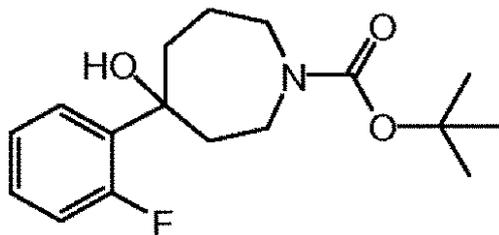
30

【 0 0 9 5 】

実施例 A . 1 5

a )

【化 6 7】



40

中間体 ( 5 3 ) の製造

1 - プロモ - 2 - フルオロベンゼン ( 1 . 4 8 g 、 8 . 5 m m o l ) の無水 T H F ( 5 0 m L ) 溶液を窒素下、 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、 n - ブチルリチウム ( 2 . 5 M ヘキサン溶液、 3 . 5 m L 、 1 0 . 1 m m o l ) を - 7 8 で 5 ~ 1 0 分間にわたり滴下

50

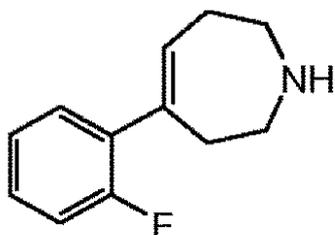
し、形成した混合物を30分間撹拌した。次いで、中間体(38)(1.5g、101mmol)のTHF(10mL)溶液をシリンジで添加した。添加後、冷却浴を取り除いた。反応混合物を1時間撹拌した後、1N HCl(200mL)で反応停止した。混合物をDCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した後、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル(溶離液:石油エーテル/EtOAc 10/1)でのカラムクロマトグラフにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(53)1.54gを得た。

【0096】

b)

【化68】

10



20

中間体(54)の製造

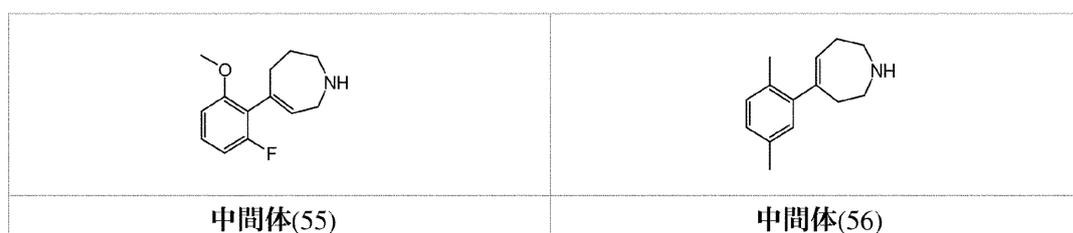
中間体(53)(1g、3.2mmol)のDCM(20mL)溶液に、TFA(15mL)を0で滴下した。添加後、混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮した(<35)。混合物を飽和食塩水(5mL)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5g)およびEtOAc(50mL)で分配し、水層をEtOAcで抽出した(3×50mL)。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル(溶離液:DCM/MeOH 30/1)でのカラムクロマトグラフにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(54)0.6gを得た。

【0097】

実施例A.15と同じ手順を使用して次の化合物を製造したが、ここでは、1-ブロモ-2-フルオロベンゼンの代わりに、それぞれ2-ブロモ-1-フルオロ-3-メトキシベンゼンまたは2-ブロモ-1,4-ジメチルベンゼンを使用した。

30

【化69】



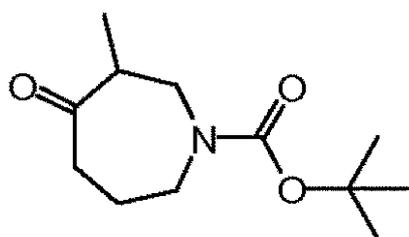
40

【0098】

実施例A.16

a)

## 【化70】



10

## 中間体(57)の製造

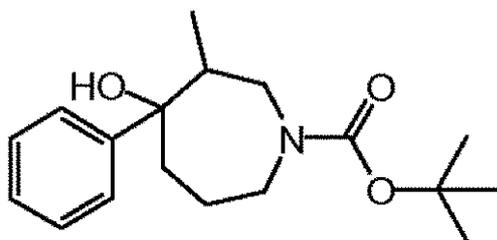
中間体(38)(5g、23mmol)のTHF(100ml)溶液に、N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミンリチウム塩(23ml、46mmol)を-78で添加した。混合物を-50で0.5時間撹拌した。ヨードメタン(6.5g、46mmol)を混合物に添加し、周囲温度で終夜撹拌した。反応混合物を飽和食塩水100mlで反応停止した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(溶離液:石油エーテル/EtOAc 9/1)でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(57)3gを得た。

20

## 【0099】

b)

## 【化71】



30

## 中間体(58)の製造

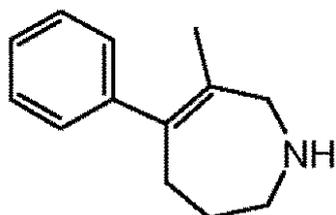
中間体(57)(1.7g、7.5mmol)のTHF(50ml)溶液に、プロモフェニルマグネシウム(3.7ml、11.2mmol)を0で添加した。混合物を周囲温度で終夜撹拌した。反応混合物を飽和食塩水50mlで反応停止した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(溶離液:石油エーテル/EtOAc 1/1)でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(58)0.5gを得た。

40

## 【0100】

c)

## 【化72】



50

## 中間体(59)の製造

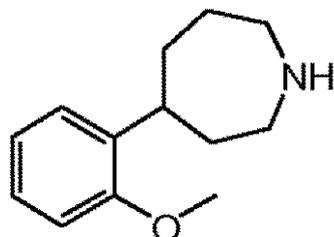
中間体(58)(0.5g、1.64mmol)をHCl(10ml、6mol/L水溶液)に混合した混合物を終夜還流した。溶媒を減圧留去した。残留物を水20mlで溶解した。形成した溶液を $K_2CO_3$ でpH10に塩基性化した。得られた溶液をEtOAc(4×50ml)で抽出した。有機層を合わせて、濃縮し、中間体(59)0.3gを得た。

【0101】

実施例A.17

【化73】

10



20

## 中間体(60)の製造

中間体(45)(4mmol)をMeOH(40mL)中で、40(0.1MPa)でPtO<sub>2</sub>(0.5g)を触媒として用いて水素化した。水素(1当量)の消費後、触媒を濾別し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲル(溶離液:DCM/MeOH 40/1)でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(60)1gを得た。

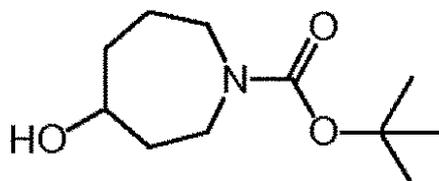
【0102】

実施例A.18

a)

【化74】

30



## 中間体(61)の製造

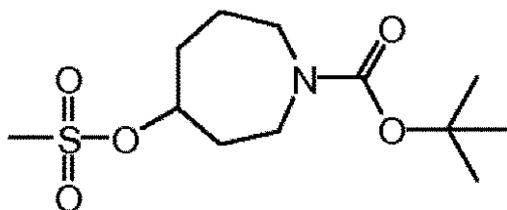
水素化ホウ素ナトリウム(0.35g、9.38mmol)を、中間体(38)(2g、9.38mmol)のMeOH(20mL)溶液に窒素流通下、0でゆっくり添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れた。有機層をEtOAcで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾別し、濃縮し、中間体(61)1.62gを得た。

【0103】

b)

40

## 【化 7 5】



10

## 中間体 (62) の製造

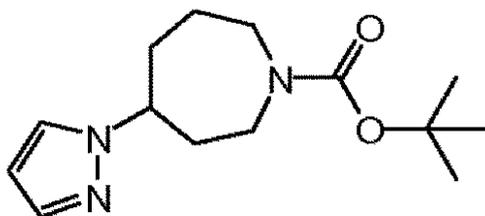
メタンサルホニルクロライド (0.88 mL、11.35 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を、中間体 (61) (1.88 g、8.73 mmol) およびトリエチルアミン (3.64 mL、26.2 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に滴下した。溶液を室温で 2 時間撹拌した。水および DCM を添加し、有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾別し、濃縮し、中間体 (62) 2.53 g を得た。生成物をさらに精製することなく使用した。

【0104】

c)

20

【化 7 6】



30

## 中間体 (62a) の製造

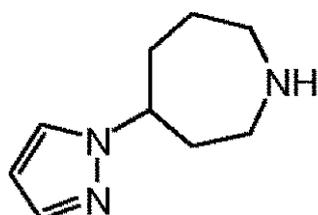
N<sub>2</sub> 下での反応。水素化ナトリウム (60% 鉱油分散体、0.082 g、2.05 mmol) を 5 でピラゾール (0.14 g、2.05 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に少量ずつ添加し、混合物を 30 分間撹拌した。中間体 (62) (0.506 g、1.71 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を滴下し、反応混合物を室温に到達させ、終夜撹拌した。水および EtOAc を添加した。有機層を分離し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固し、中間体 (62a) 446 mg を得た。残留物をそのまま次の工程に使用した。

【0105】

d)

40

【化 7 7】



50

## 中間体(63)の製造

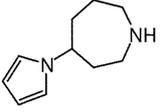
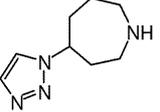
TFA (1.23 mL、15.97 mmol) を中間体(62a) (0.446 g、1.6 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水および DCM を添加し、 $K_2CO_3$  10% を添加して塩基性化し、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、蒸発乾固し、中間体(63) 78 mg を得た。

【0106】

実施例 A. 18 と同じ手順を使用して次の化合物を製造したが、ここでは、1H-ピラゾールの代わりに、それぞれ 1H-ピロールまたは 1H-[1,2,3]トリアゾールを使用した。

【化78】

10

|                                                                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
| 中間体(64)                                                                           | 中間体(65)                                                                             |

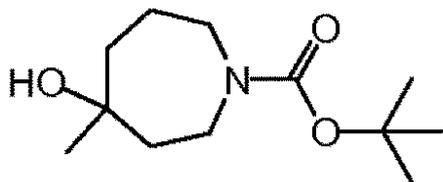
20

【0107】

実施例 A. 19

a)

【化79】



30

## 中間体(66)の製造

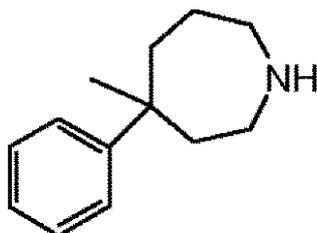
中間体(38) (3 g、14.1 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、プロモチルマグネシウム (5.64 mL、16.92 mmol) を 0 で添加した。飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (10 mL) を添加した。形成した混合物を DCM (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物は、シリカゲル (溶離液: DCM / MeOH 100 / 1) でのカラムクロマトグラフィーによる精製であった。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体(66) 1.74 g を得た。

40

【0108】

b)

## 【化 8 0】



10

## 中間体 ( 6 7 ) の製造

中間体 ( 6 6 ) ( 1 . 5 g、6 . 5 5 m m o l ) のベンゼン ( 5 0 m L ) 溶液に、三塩化アルミニウム ( 4 . 3 7 g、3 2 . 7 5 m m o l ) を添加した。形成した混合物を終夜還流した。反応混合物を氷に注ぎ入れた。形成した溶液を pH 8 に塩基性化し、DCM ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を Mg S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物は、シリカゲル ( 溶離液 : D C M / M e O H 1 0 / 1 ) でのカラムクロマトグラフィーによる精製であった。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させ、中間体 ( 6 7 ) 5 2 0 m g を得た。

## 【 0 1 0 9 】

ヘキサヒドロ - 4 - フェニル - 1 H - アゼピン、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン、ヘキサヒドロ - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ジアゼピン、4 , 4 - ジフルオロヘキサヒドロ - 1 H - アゼピンなどの、最終化合物の製造に使用した幾つかの中間化合物は市販されている。

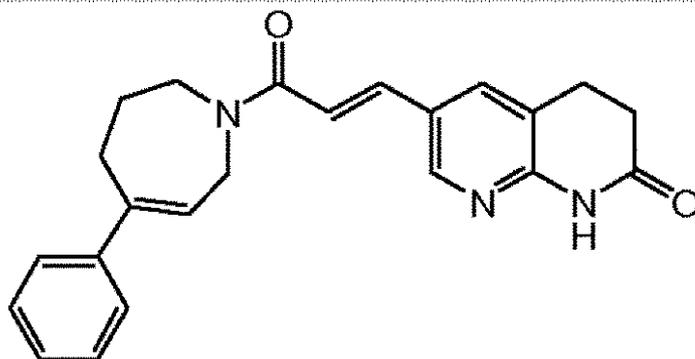
20

## 【 0 1 1 0 】

## B . 最終化合物の合成

## 実施例 B . 1

## 【化 8 1】



30

40

## 化合物 ( 1 ) の製造

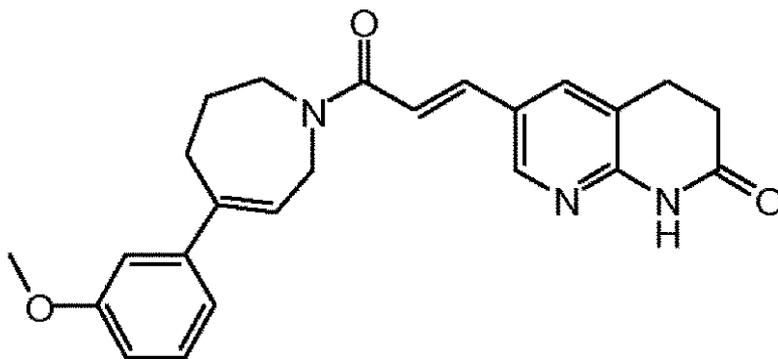
中間体 ( 2 ) ( 0 . 1 9 2 g、0 . 5 7 7 m m o l )、中間体 ( 7 ) ( 0 . 1 5 g、0 . 8 6 6 m m o l )、EDCI ( 0 . 1 3 3 g、0 . 6 9 3 m m o l )、HOBT ( 0 . 0 9 3 6 g、0 . 6 9 3 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 1 9 3 m l、1 . 3 9 m m o l ) を D C M ( 4 m l ) および T H F ( 4 m l ) に混合した混合物を室温で終夜撹拌した。水および D C M を添加し、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発乾固した。残留物をエタノールに溶解し、濾別し、乾燥し ( 減圧 )、化合物 ( 1 ) を得た。

## 【 0 1 1 1 】

## 実施例 B . 2

50

## 【化 8 2】



10

## 化合物(6)の製造

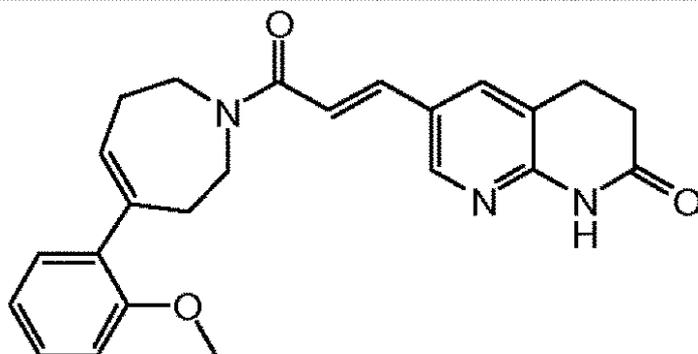
中間体(40)(0.98 mmol)、中間体(2)(1 mmol)、トリエチルアミン(0.5 g)およびHATU(0.4 g)をDMF(10 ml)に混合した混合物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をDCM(20 ml)に添加し、水(20 ml × 2)で洗浄した。分離した有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル(溶離液: DCM/MeOH 5/1)でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、化合物(6) 0.07 gを得た。

20

【0112】

実施例B.3

## 【化 8 3】



30

## 化合物(10)の製造

中間体(45)(2.03 g、10 mmol)、中間体(2)(3.3 g、10 mmol)およびHATU(3.80 g、10 mmol)をDCM(100 mL)に混合した混合物に、DIPEA(8 ml、8.46 mmol)を窒素下、0 °Cで滴下した。添加が終了した後、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水(300 mL)およびEtOAc(300 mL)で分配し、水層をEtOAc(4 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル(溶離液: EtOAc)でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残留物をEtOAcから結晶化し、化合物(10) 1.5 gを得た。

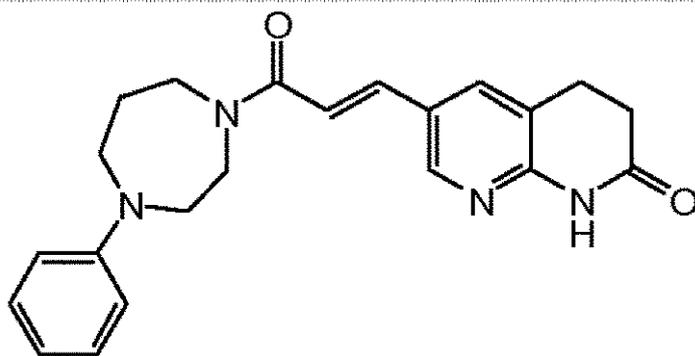
40

【0113】

実施例B.4

50

## 【化 8 4】



10

## 化合物 ( 1 1 ) の製造

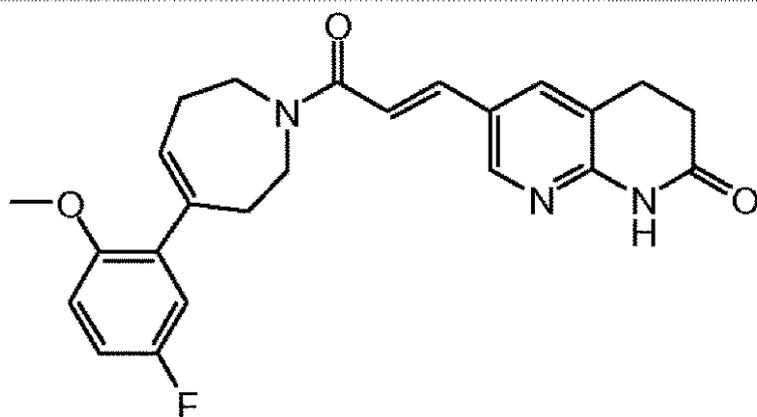
ヘキサヒドロ - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ジアゼピン ( 0 . 0 8 5 g 、 0 . 4 8 m m o l ) 、 中間体 ( 2 ) ( 0 . 1 6 g 、 0 . 4 8 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( H O B T ) ( 0 . 0 7 8 g 、 0 . 5 8 m m o l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( E D C I ) ( 0 . 1 1 g 、 0 . 5 8 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 2 3 m l 、 1 . 6 9 m m o l ) を D C M ( 4 m l ) および T H F ( 4 m l ) に溶解した溶液を室温で終夜撹拌した。混合物を水に注ぎ入れた。有機層を D C M で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し；濾過し、濃縮した。残留物をアセトニトリルから結晶化し、濾別し、6 0 ° で減圧乾燥した。残留物を 7 0 ° で減圧乾燥し、化合物 ( 1 1 ) ( m p = 1 5 6 ° ) 0 . 0 7 9 g を得た。

20

【 0 1 1 4 】

実施例 B . 5

【化 8 5】



30

40

## 化合物 ( 2 7 ) の製造

中間体 ( 4 2 ) ( 1 . 5 g 、 6 . 8 m m o l ) 、 中間体 ( 2 ) ( 2 . 7 g 、 8 . 1 4 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 2 . 2 g 、 1 7 m m o l ) および E D C I ( 1 . 5 5 g 、 8 . 1 4 m m o l ) を D C M ( 1 0 0 m l ) に混合した混合物を周囲温度で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を D C M ( 1 0 0 m l ) で処理し、得られた混合物を水 ( 2 × 5 0 m l ) で洗浄した。分離した有機層を乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル ( 溶離液 : D C M / M e O H 2 0 / 1 ) でのカラムクロ

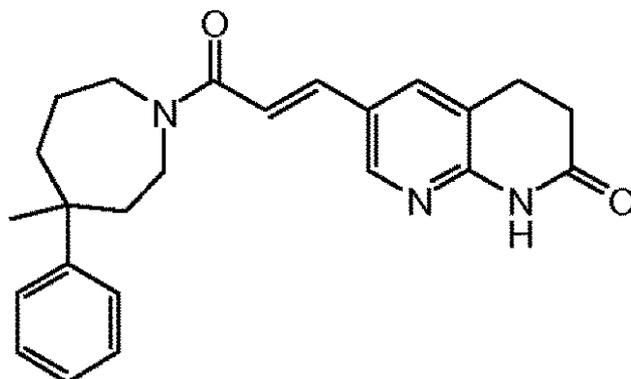
50

マトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させ、化合物(27) 1 gを得た。

【0115】

実施例 B.6

【化86】



10

化合物(28)の製造

中間体(67) (0.13 g、0.688 mmol)、中間体(2) (0.251 g、0.757 mmol)、EDCI (0.145 g、0.757 mmol)、HOBT (0.102 g、0.757 mmol) および DIPEA (0.445 g、3.44 mmol) を DCM (50 ml) に混合した混合物を室温で終夜撹拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 mL) を添加した。形成した混合物を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残留物は、シリカゲル (溶離液: DCM / MeOH 20 / 1) でのカラムクロマトグラフィーおよび分取 HPLC による精製であった。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させ、化合物(28) 55 mg を得た。

20

【0116】

表 F-1 に、上記実施例の 1 つに従って製造した化合物を記載する。

30

【0117】

【表1】

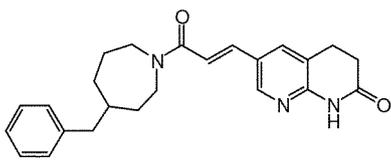
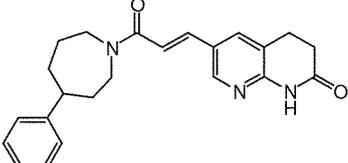
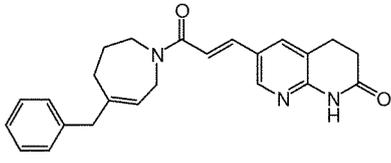
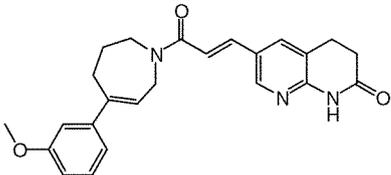
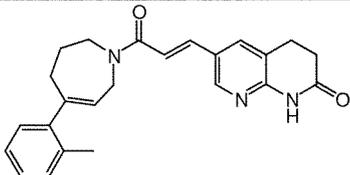
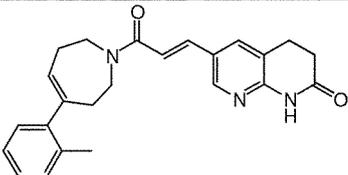
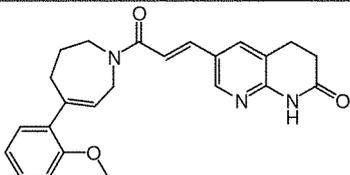
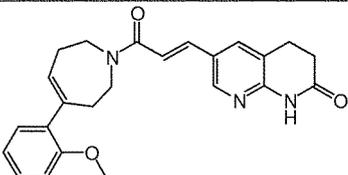
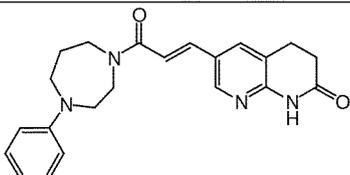
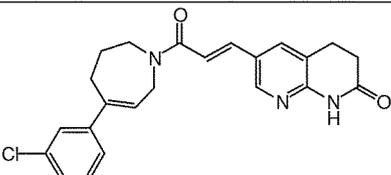
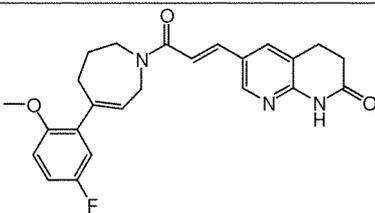
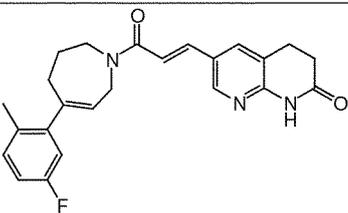
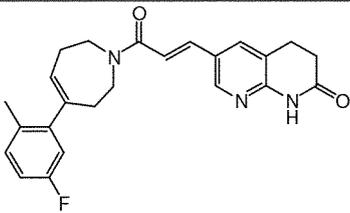
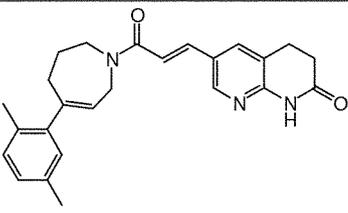
表F-1

|                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
|                         |                         |
| <p>化合物番号 1; 実施例 B.1</p> | <p>化合物番号 2; 実施例 B.1</p> |

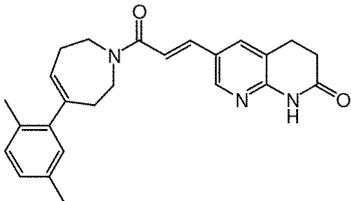
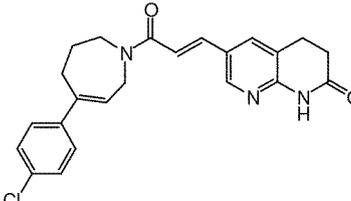
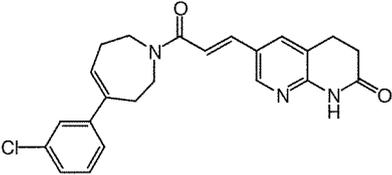
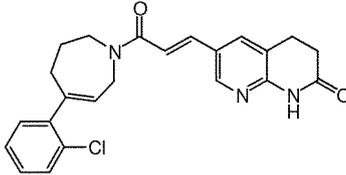
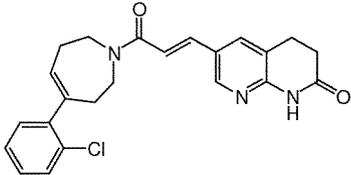
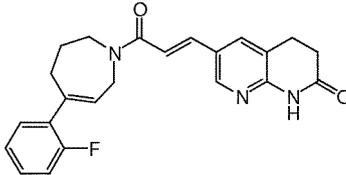
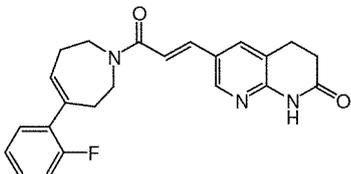
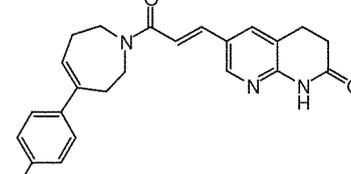
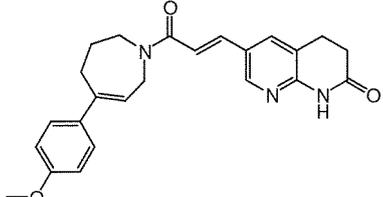
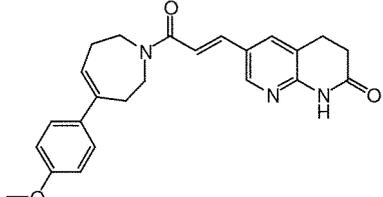
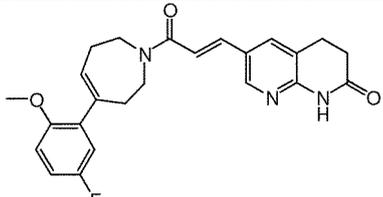
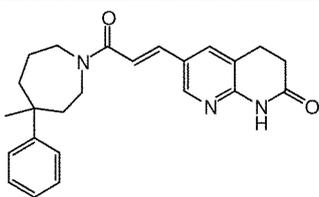
40

【0118】

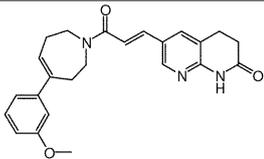
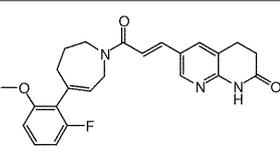
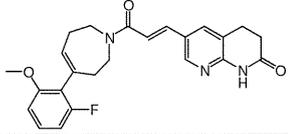
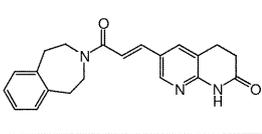
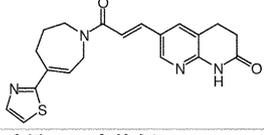
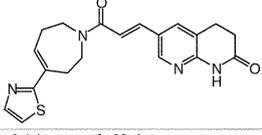
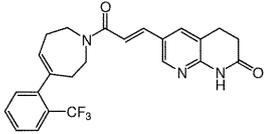
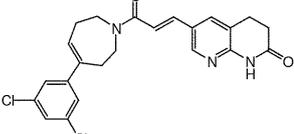
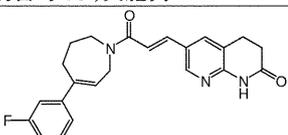
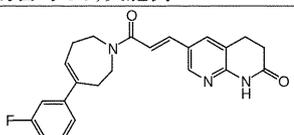
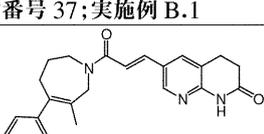
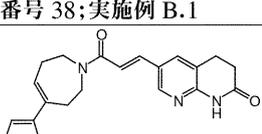
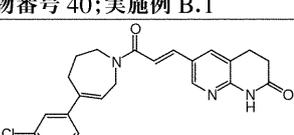
【表 2】

|                                                                                     |                                                                                      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    |    |
| 化合物番号 3; 実施例 B.1                                                                    | 化合物番号 4; 実施例 B.1                                                                     |    |
|    |    | 10 |
| 化合物番号 5; 実施例 B.1                                                                    | 化合物番号 6; 実施例 B.2                                                                     |    |
|    |    | 20 |
| 化合物番号 7; 実施例 B.2                                                                    | 化合物番号 8; 実施例 B.2                                                                     |    |
|   |   |    |
| 化合物番号 9; 実施例 B.3                                                                    | 化合物番号 10; 実施例 B.3                                                                    |    |
|  |  | 30 |
| 化合物番号 11; 実施例 B.4                                                                   | 化合物番号 12; 実施例 B.6                                                                    |    |
|  |  |    |
| 化合物番号 13; 実施例 B.2                                                                   | 化合物番号 14; 実施例 B.3                                                                    |    |
|  |  | 40 |
| 化合物番号 15; 実施例 B.3                                                                   | 化合物番号 16; 実施例 B.2                                                                    |    |

【表 3】

|                                                                                     |                                                                                      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    |    |
| 化合物番号 17; 实施例 B.2                                                                   | 化合物番号 18; 实施例 B.2                                                                    |    |
|    |    | 10 |
| 化合物番号 19; 实施例 B.1                                                                   | 化合物番号 20; 实施例 B.6                                                                    |    |
|    |    | 20 |
| 化合物番号 21; 实施例 B.6                                                                   | 化合物番号 22; 实施例 B.2                                                                    |    |
|   |   |    |
| 化合物番号 23; 实施例 B.2                                                                   | 化合物番号 24; 实施例 B.2                                                                    |    |
|  |  | 30 |
| 化合物番号 25; 实施例 B.3                                                                   | 化合物番号 26; 实施例 B.3                                                                    |    |
|  |  | 40 |
| 化合物番号 27; 实施例 B.5                                                                   | 化合物番号 28; 实施例 B.6                                                                    |    |

【表 4】

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     |
| 化合物番号 29; 实施例 B.3                                                                   | 化合物番号 30; 实施例 B.2                                                                    |
|    |     |
| 化合物番号 31; 实施例 B.2                                                                   | 化合物番号 32; 实施例 B.1                                                                    |
|    |     |
| 化合物番号 33; 实施例 B.1                                                                   | 化合物番号 34; 实施例 B.1                                                                    |
|    |    |
| 化合物番号 35; 实施例 B.1                                                                   | 化合物番号 36; 实施例 B.1                                                                    |
|   |   |
| 化合物番号 37; 实施例 B.1                                                                   | 化合物番号 38; 实施例 B.1                                                                    |
|  |   |
| 化合物番号 39; 实施例 B.5                                                                   | 化合物番号 40; 实施例 B.1                                                                    |
|  |  |
| 化合物番号 41; 实施例 B.1                                                                   | 化合物番号 42; 实施例 B.1                                                                    |

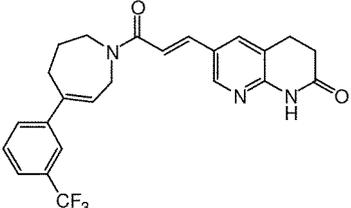
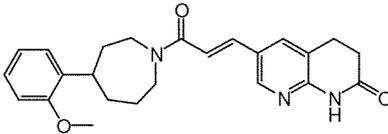
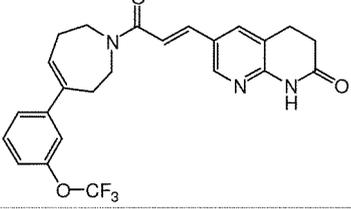
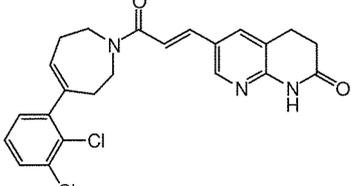
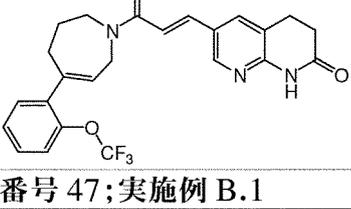
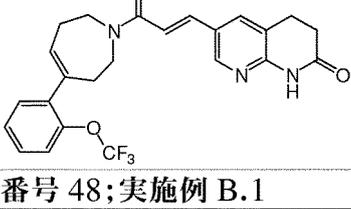
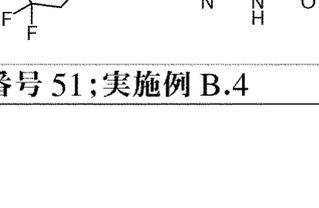
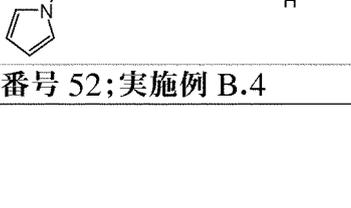
10

20

30

【 0 1 2 1 】

【表 5】

|                                                                                     |                                                                                      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    | 10 |
| 化合物番号 43; 実施例 B.1                                                                   | 化合物番号 44; 実施例 B.5                                                                    |    |
|    |    | 20 |
| 化合物番号 45; 実施例 B.1                                                                   | 化合物番号 46; 実施例 B.1                                                                    |    |
|   |   | 30 |
| 化合物番号 47; 実施例 B.1                                                                   | 化合物番号 48; 実施例 B.1                                                                    |    |
|  |  | 30 |
| 化合物番号 49; 実施例 B.4                                                                   | 化合物番号 50; 実施例 B.4                                                                    |    |
|  |  | 40 |
| 化合物番号 51; 実施例 B.4                                                                   | 化合物番号 52; 実施例 B.4                                                                    |    |

【 0 1 2 2 】

C . 化合物の同定

C 1 . L C M S

本発明の化合物の L C M S - キャラクターゼーションに、次の方法を使用した。

【 0 1 2 3 】

一般的手順 A

L C 測定は、脱気装置を有するバイナリポンプ、オートサンプラー、ダイオードアレイ検出器 ( D A D ) および下記の各方法で明記するカラムを備え、カラムを 40 の温度に保持する U P L C ( 超高速液体クロマトグラフィー ) A c q u i t y ( W a t e r s ) システムを使用して行った。カラムからの流れを M S 検出器に導いた。M S 検出器は、エレクトロスプレーイオン源と共に構成された。キャピラリーニードル電圧は 3 k V であり、イオン源温度は、Q u a t t r o ( トリプル四重極型質量分析装置、W a t e r s 製 ) で 1 3 0 に維持した。窒素をネブライザーガスとして使用した。データ取得は、W a t e

rs - Micromass MassLynx - Openlynx データシステムで行った。

【0124】

方法1

一般的手順Aに加えて：逆相UPLCを、Waters Acquity BEH（架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッド）C18カラム（1.7 μm、2.1 × 100 mm）で、流速0.35 ml / 分で行った。2種類の移動相（移動相A：7 mM 酢酸アンモニウム95% / アセトニトリル5%；移動相B：アセトニトリル100%）を使用して、A90%およびB10%（0.5分間保持）から、3.5分でA8%およびB92%に変化させ、2分間保持し、0.5分で初期条件に戻し、1.5分間保持する勾配条件を実施した。注入量2 μlを使用した。コーン電圧は、正イオン化モードと負イオン化モードで20 Vであった。質量スペクトルは、0.1秒の走査間遅延（interscan delay）を使用して、0.2秒で100～1000の走査を行うことにより取得した。

10

【0125】

方法2

一般的手順Aに加えて：逆相UPLCを、Waters Acquity BEH（架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッド）C18カラム（1.7 μm、2.1 × 100 mm）で、流速0.343 ml / 分で行った。2種類の移動相（移動相A：7 mM 酢酸アンモニウム95% / アセトニトリル5%；移動相B：アセトニトリル100%）を使用して、A84.2%およびB15.8%（0.49分間保持）から、2.18分でA10.5%およびB89.5%に変化させ、1.94分間保持し、0.73分で初期条件に戻し、0.73分間保持する勾配条件を実施した。注入量2 μlを使用した。コーン電圧は、正イオン化モードと負イオン化モードで20 Vであった。質量スペクトルは、0.1秒の走査間遅延を使用して、0.2秒で100～1000の走査を行うことにより取得した。

20

【0126】

方法3

一般的手順Aに加えて：逆相UPLCを、Halo C18カラム（2.7 μm、4.6 × 50 mm）で、流速1.8 ml / 分で行った。2種類の移動相（移動相A：H<sub>2</sub>O（0.05% FA）；移動相B：アセトニトリル（0.05% FA））を使用して、時間0から1分までA95%およびB5%からA5%およびB95%に変化させた後、1分間保持し、その後、1分でA95%に戻し、0.5分間保持する勾配条件を実施した。注入量2 μlを使用した。コーン電圧は、正イオン化モードと負イオン化モードで20 Vであった。質量スペクトルは、0.1秒の走査間遅延を使用して、0.2秒で100～1000の走査を行うことにより取得した。

30

【0127】

【表6】

表C.1:LC/MSデータ

| 化合物番号 | 保持時間(分) | MH <sup>+</sup> | LC/MS 方法 |
|-------|---------|-----------------|----------|
| 5     | 1.42    | 386.1           | 3        |
| 30    | 3.14    | 378             | 1        |
| 43    | 2.95    | 458             | 2        |
| 49    | 1.91    | 366             | 2        |
| 50    | 1.93    | 367             | 2        |

40

【0128】

C2. 融点

直線温度勾配を有する熱板、スライドポイントおよび摂氏度で示す温度目盛からなるコフラー（Kofler）ホットベンチを用いて、多くの化合物の融点を得た。

50

## 【 0 1 2 9 】

示差走査熱量測定法 ( D S C ) を使用して、多くの化合物の融点を測定した。融点は、1 0 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は 4 0 0 であった。

## 【 0 1 3 0 】

残りの融点は、開放毛细管を使用して測定した。

## 【 0 1 3 1 】

## 【表 7】

表C.2:融点データ

| 化合物番号 | 融点            | 方法     | 化合物番号 | 融点          | 方法     |
|-------|---------------|--------|-------|-------------|--------|
| 1     | 204.19°C      | DSC    | 26    | 222-223°C   | -      |
| 2     | 198.48°C      | DSC    | 27    | 102.5-103°C | -      |
| 3     | 158.02°C      | DSC    | 28    | 231-232.5°C | -      |
| 4     | 241.93°C      | DSC    | 29    | 165°C       | Kofler |
| 6     | 176°C         | Kofler | 31    | 78.5-80.4°C | -      |
| 7     | 118.3-118.6°C | -      | 32    | 272.27°C    | DSC    |
| 8     | 98-99°C       | -      | 33    | 75.2-76.9°C | -      |
| 9     | 81.5-82.9°C   | -      | 34    | 228°C       | Kofler |
| 10    | 192.2-193.1°C | -      | 35    | 136°C       | Kofler |
| 11    | 229.62°C      | DSC    | 36    | 66.5-68.5°C | -      |
| 12    | 205.26°C      | DSC    | 37    | 199.50°     | DSC    |
| 13    | 184.5-185°C   | -      | 38    | 204°C       | Kofler |
| 14    | 95-97°C       | -      | 39    | 82.5-83.5°C | -      |
| 15    | 185°C         | Kofler | 40    | 209.35°     | DSC    |
| 16    | 99.6-100.7°C  | -      | 41    | 161°C       | Kofler |
| 17    | 93.5-94°C     | -      | 42    | 94-95°C     | -      |
| 18    | 165°C         | Kofler | 44    | >250°C      | Kofler |
| 19    | 201.20°C      | DSC    | 45    | >250°C      | Kofler |
| 20    | 238.68°C      | DSC    | 46    | 132°C       | Kofler |
| 21    | >240°C        | Kofler | 47    | 108°C       | Kofler |
| 22    | 113.5-114°C   | -      | 48    | 174.63°     | DSC    |
| 23    | 196-197°C     | -      | 51    | 164°C       | Kofler |
| 24    | 267.45°C      | DSC    | 52    | 182°C       | Kofler |
| 25    | 165°C         | Kofler |       |             |        |

10

20

30

## 【 0 1 3 2 】

## D . 薬理学的実施例

D . 1 Fab I 酵素阻害 : 黄色ブドウ球菌 ( *Staphylococcus aureus* ) Fab I 酵素阻害アッセイ。

半分の面積の 3 8 4 ウェルのマイクロタイタープレートで、Fab I 酵素阻害アッセイを行った。1 0 0 m M Na A D A、p H 6 . 5 ( A D A = N - [ 2 - アセトアミド ] - 2 イミノ二酢酸)、2 5 0 μ M クロトニル - C o A、6 2 5 μ M N A D H および 5 0 μ g / m l 黄色ブドウ球菌 ( *S . aureus* ) A T C C 2 9 2 1 3 Fab I を含有するアッセイ混合物 4 0 μ l 中で化合物を評価した。阻害剤は、通常、5 0 ~ 0 . 3 9 μ M の範囲であった。反応混合物を室温で 3 0 分間インキュベートし、2 0 0 m M T r i s 緩衝液 ( p H 9 . 0 ) を添加して p H をシフトさせることにより反応を停止させた。3 4 0 での吸光度の変化を測定することにより、N A D H の消費を監視した。サンプルの読みを陰性対照 ( 化合物非含有 ) および陽性 ( 酵素非含有 ) 対照の読みと比較することにより、化合物の酵素活性阻害率を求めた。最良適合曲線を最小二乗法により適合させる。これから、酵素活性の 5 0 % 阻害が生じる I C <sub>50</sub> 値 ( μ g / m l で示す ) を得た。

40

## 【 0 1 3 3 】

【表 8】

表D.1:黄色ブドウ球菌(S.aureus)FabIのIC<sub>50</sub>値

| 化合物番号 | FabI IC <sub>50</sub> μg/mL | 化合物番号 | FabI IC <sub>50</sub> μg/mL |
|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|
| 1     | 0,36                        | 27    | 0,45                        |
| 2     | 0,33                        | 28    | ~ 0,65                      |
| 3     | 0,38                        | 29    | 0,97                        |
| 4     | 0,25                        | 31    | 0,68                        |
| 5     | 0,2                         | 32    | 0,53                        |
| 5     | 0,37                        | 33    | 0,41                        |
| 7     | 0,44                        | 34    | 0,39                        |
| 8     | 0,33                        | 35    | 0,62                        |
| 9     | 0,39                        | 36    | 1,09                        |
| 10    | 0,35                        | 37    | 0,72                        |
| 11    | 0,39                        | 38    | 0,66                        |
| 12    | 0,51                        | 39    | 1,07                        |
| 13    | 0,58                        | 40    | 0,4                         |
| 14    | 0,35                        | 41    | 0,84                        |
| 15    | 0,32                        | 42    | 1,01                        |
| 16    | 0,38                        | 43    | 0,67                        |
| 17    | 0,38                        | 44    | 0,48                        |
| 18    | 0,58                        | 45    | 0,76                        |
| 19    | 0,43                        | 46    | 0,82                        |
| 20    | 0,32                        | 47    | 0,68                        |
| 21    | 0,38                        | 48    | 0,68                        |
| 22    | 0,26                        | 49    | 1,67                        |
| 23    | 0,42                        | 50    | 0,80                        |
| 24    | 0,78                        | 51    | 4,22                        |
| 25    | 0,86                        | 52    | 1,70                        |
| 26    | 0,67                        |       |                             |

10

20

## 【0134】

D.2 様々な細菌株に対する化合物の抗菌活性を試験する *In vitro* 方法  
感受性試験用細菌懸濁液の調製

30

次の細菌を使用した：黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 29213、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) ATCC 700788、および大腸菌 (*Escherichia coli*) ATCC 35218。この試験に使用した細菌は、滅菌脱イオン水で調製したミュラー・ヒントンプロス (Difcoカタログ番号0757-17) 100mlを含有するフラスコ内で、37 で振盪しながら終夜増殖させた。保存菌株は使用するまで -70 で貯蔵した。

細菌を5%ヒツジ血液 (Becton Dickinsonカタログ番号254053) を含有するトリプティックソイ寒天プレートで、35、好気条件で18~24時間インキュベートした(第1継代)。第2継代では、新鮮ミュラー・ヒントンプロスに5~10コロニーを接種し、好気条件での濁度(対数期に達する)に達するまで、35で終夜増殖させる。次いで、細菌懸濁液をマクファーランド0.5の濃度に調節し、ミュラー・ヒントン液体培地で1:100にさらに希釈する。これを接種菌液として使用する。

40

## 【0135】

結果(STA ATCC 29213に関する)を下記の表D2に示す。

## 【0136】

抗菌感受性試験：IC<sub>90</sub>測定

微量液体希釈法により、化合物の2倍希釈系列を含有し、5×10<sup>5</sup> CFU/mlの細菌(CLSIガイドラインに準拠した標準的接種菌量)を接種した最終容量0.1mlの

50

ミュラー・ヒントンプロスを有する96ウェルフォーマット(平底マイクロタイタープレート)でMICアッセイを行った。阻害剤は、通常、 $63 \sim 0.49 \mu\text{M}$ の範囲である。アッセイ中の最終DMSO濃度は、 $1.25\%$ (最大許容DMSO濃度 =  $6\%$ )であった。黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)に対する化合物の活性に対するヒト血清の効果を試験するアッセイでは、最終濃度 $10\%$ となるようにヒト血清を添加した。プレートを35で16~20時間インキュベートした。インキュベート終了時に、細菌の増殖を蛍光定量的に定量した。このために、全ウェルにレサズリンを添加して、プレートを再インキュベートした。インキュベート時間は、細菌の種類に依存する。青色から桃色への変色は、細菌の増殖を示した。コンピュータ制御蛍光光度計(Fluoroskan Ascent FL, Labsystems)で励起波長 $540\text{nm}$ および発光波長 $590\text{nm}$ にて蛍光を読み取った。化合物により達成された増殖阻害%は、標準的な方法により算出した。IC<sub>90</sub>( $\mu\text{g/ml}$ で示す)は、細菌増殖の $90\%$ 阻害濃度と定義された。QC認可のため、標準化合物のパネルも同時に試験した。

10

【0137】

結果を下記の表D2に示す(STA + 10%HS)。

【0138】

#### 細胞毒性アッセイ

MTTアッセイを使用して、化合物の細胞毒性を評価した。96ウェルプレート中で増殖したヒトHeLa細胞を、被験化合物の希釈系列(最終量 $0.2\text{ml}$ )に暴露し、37および $5\% \text{CO}_2$ で72時間インキュベートした。阻害剤は、通常、 $25 \sim 0.8 \mu\text{M}$ の範囲である。アッセイ中の最終DMSO濃度は $0.5\%$ である。MTT(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド、テトラゾール)が添加され、生細胞中でのみ紫色のホルマザンに還元された。2-プロパノール $100 \mu\text{l}$ を添加することによりホルマザン結晶の可溶化を達成した。紫色を呈する還元されたホルマザンの吸光度を $540\text{nm}$ および $690\text{nm}$ で測定することにより、細胞生存度を求めた。 $690\text{nm}$ で測定した吸光度を $540\text{nm}$ での吸光度から自動的に引き、非特異的吸収の影響を排除した。化合物によって達成される細胞毒性率を標準的方法により算出した。細胞毒性は、CC<sub>50</sub>、即ち、細胞生存度の $50\%$ 低下を引き起こす濃度として報告する。

20

【0139】

結果を下記の表D2に示す(TOX HELAM)。

30

【0140】

【表 9】

表D2-代表例のデータ

| 化合物番号 | STA (361.159)<br>IC90 $\mu\text{g/mL}$ | STA + 10% HS<br>(361.169)<br>IC90 $\mu\text{g/mL}$ | TOX HELAM<br>(222.125) CC50<br>$\mu\text{g/mL}$ |
|-------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 2     | 0.14                                   | 0.33                                               | >9.38089                                        |
| 3     | 3.94                                   | 11.23                                              | >9.7838                                         |
| 4     | 3.42                                   | 3.54                                               | >9.43138                                        |
| 5     | 4.66                                   | 10.92                                              | >9.73331                                        |
| 6     | 3.21                                   | 6.32                                               | >10.1352                                        |
| 7     | 1.47                                   | 2.97                                               | >9.73331                                        |
| 8     | 0.69                                   | 0.84                                               | 9.30                                            |
| 9     | 0.99                                   | 1.48                                               | >10.1352                                        |
| 10    | 0.09                                   | 0.20                                               | >10.1352                                        |
| 11    | 3.24                                   | 5.76                                               | >9.45625                                        |
| 12    | 0.71                                   | 4.37                                               | 8.23                                            |
| 13    | 1.43                                   | 3.05                                               | >10.5871                                        |
| 14    | 1.54                                   | 3.74                                               | 9.73                                            |
| 15    | 0.39                                   | 1.02                                               | 8.57                                            |
| 16    | 1.49                                   | 3.01                                               | 9.09                                            |
| 17    | 0.33                                   | 0.72                                               | 4.11                                            |
| 18    | 1.52                                   | 5.08                                               | 6.85                                            |
| 19    | 0.35                                   | 1.38                                               | >20.4434                                        |
| 20    | 0.63                                   | 1.15                                               | 8.52                                            |
| 21    | <0.199781                              | 0.36                                               | 9.24                                            |
| 22    | 0.59                                   | 1.03                                               | 12.52                                           |
| 23    | 0.18                                   | 0.35                                               | >9.83278                                        |
| 24    | 1.52                                   | 6.17                                               | 7.25                                            |
| 25    | 3.06                                   | 5.83                                               | >10.1352                                        |
| 26    | 1.46                                   | 2.86                                               | >10.1352                                        |
| 27    | 0.10                                   | 0.33                                               | >10.5871                                        |
| 28    | 2.40                                   | 7.42                                               | >9.7838                                         |
| 29    | 0.78                                   | 1.66                                               | >10.5871                                        |
| 31    | 0.21                                   | 0.26                                               | >10.5871                                        |
| 32    | 21.42                                  | 20.22                                              | >8.7268                                         |

10

20

30

40

## 【 0 1 4 1 】

実施例 E .

## E . 1 熱力学的溶解度 / 水溶液に対する溶解度

pH溶解性試験を周囲温度で4日間行った。特定の緩衝液に対する最大溶解度を測定するために、飽和溶解度試験を行った。飽和点に達するまで、化合物を各緩衝液に添加した。この後、周囲温度で4日間フラスコを振盪した。4日後、溶液を濾過して、UPLCに注入し、一般的なHPLC法を使用して濃度を測定した。

## 【 0 1 4 2 】

結果

## 【 0 1 4 3 】

【表 10】

|                        | 化合物番号27 | 化合物番号2 |
|------------------------|---------|--------|
| 緩衝液 pH 2               | <0.01   | 0.002  |
| 10% HP-β-CD 緩衝液 pH 2   | NT      | NT     |
| 20% HP-β-CD 緩衝液 pH 2   | NT      | NT     |
| 緩衝液 pH 4               | <0.01   | <0.002 |
| 10% HP-β-CD 緩衝液 pH 4   | 0.22    | 1.150  |
| 20% HP-β-CD 緩衝液 pH 4   | 0.44    | 0.980  |
| 緩衝液 pH 7.4             | <0.01   | 0.003  |
| 10% HP-β-CD 緩衝液 pH 7.4 | 0.25    | 1.082  |
| 20% HP-β-CD 緩衝液 pH 7.4 | 0.59    | 1.054  |

NT=未験

10

## 【0144】

## E.2 抗菌活性スペクトル

好気性細菌に対する臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute) (CLSI) 方法 (CLSI M07-A8) (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI document M07-A8, Vol. 29, No. 2 参照) に準拠し、ヘモフィリス (Haemophilus) 試験培地 (HTM) プロスを使用したインフルエンザ菌 (Haemophilus influenza) 以外の大部分の生物に関しては、カチオン調節されたミュラー・ヒントンプロス (CA-MHB) 培地を用いて微量液体希釈法により、最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。個々の生物についての説明は、表に記載している。可能な場合、ATCC 標準株を試験した。

20

## 【0145】

約  $5 \times 10^5$  CFU/mL の最終接種菌液が得られるように、感受性試験用の接種菌液濃度を標準化した。プロス MIC は、 $35 \sim 37$  で  $16 \sim 24$  時間 (種に依存する) インキュベートした後、目に見える増殖を抑制する薬剤の最低濃度として測定した。

30

## 【0146】

## 【表 1 1】

表: 試験した個々の生物の説明

| 生物                                               | 特徴                                  | MIC試験培地 |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| 黄色ブドウ球菌<br>( <i>Staphylococcus aureus</i> )      | ATCC 29213; 参考株MSSA                 | MHB     |
| 黄色ブドウ球菌<br>( <i>Staphylococcus aureus</i> )      | ATCC 43300; 参考株MRSA                 | MHB     |
| 黄色ブドウ球菌<br>( <i>Staphylococcus aureus</i> )      | NRS119; LZD-R; SCCmec IV; 起源:<br>US | MHB     |
| 黄色ブドウ球菌<br>( <i>Staphylococcus aureus</i> )      | NRS120; LZD-R; SCCmec IV; 起源:<br>US | MHB     |
| 黄色ブドウ球菌<br>( <i>Staphylococcus aureus</i> )      | NRS121; LZD-R; SCCmec IV; 起源:<br>US | MHB     |
| 大腸菌( <i>Escherichia coli</i> )                   | ATCC 25922; 参考株                     | MHB     |
| 大腸菌( <i>Escherichia coli</i> )                   | Tol C 突然変異株                         | MHB     |
| インフルエンザ菌<br>( <i>Haemophilus influenzae</i> )    | ATCC 49247; 参考株                     | HTM プロス |
| モラキセラ・カタラーリス<br>( <i>Moraxella catarrhalis</i> ) | ATCC 8176; b-ラクタマーゼ非産生              | MHB     |

10

20

30

## 【0147】

化合物の保存溶液は、濃度 1 mg / mL の DMSO 溶液として調製した。リネゾリドは、濃度 2 mg / mL の DMSO 溶液として調製した。全化合物の保存溶液を CA - MHB で希釈し、試験する生物の感受性に応じて一定の範囲の 2 倍希釈を得た。

## 【0148】

結果 (得られた場合)

## 【0149】

【表 1 2】

| 生物                                               | 化合物番号および MIC <sub>90</sub> (μg/ml) |       |       |    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|-------|-------|----|
|                                                  | 27                                 | 19    | 2     | 10 |
| 黄色ブドウ球菌<br>(S.aureus) ATCC<br>29213              | 0.06                               | 0.125 | 0.06  |    |
| 黄色ブドウ球菌<br>(S.aureus) ATCC<br>43300              | 0.06                               | 0.25  | 0.06  |    |
| 黄色ブドウ球菌<br>(S.aureus)<br>NRS119                  | 0.06                               |       | 0.125 |    |
| 黄色ブドウ球菌<br>(S.aureus)<br>NRS120                  | 0.125                              |       | 0.06  |    |
| 黄色ブドウ球菌<br>(S.aureus)<br>NRS121                  | 0.06                               |       | 0.125 |    |
| 大腸菌(E. coli)<br>tolC 突然変異株                       | >8                                 | 1     | 0.25  |    |
| 大腸菌(E. coli)<br>ATCC 25922                       | >8                                 | >8    | >32   |    |
| インフルエンザ菌<br>(H. influenza)<br>ATCC 49247         | >8                                 | >8    |       |    |
| モラキセラ・カタラー<br>リス(M.<br>catarrhalis)<br>ATCC 8176 | 1                                  |       |       |    |

10

20

30

## 【 0 1 5 0 】

## E . 3 In Vivo 薬物動態学および経口バイオアベイラビリティ

実施例の化合物の in vivo 薬物動態学および経口バイオアベイラビリティは、単回静脈内 ( i . v . ) ポーラス投与および経口 ( p . o . ) 投与後、雄性 Swiss マウス ( 摂餌 ) で調べた / 調べる。 i . v . および p . o . 溶液製剤用に、化合物を 20% H P - C D 溶液に溶解した / 溶解する。製剤の pH は、pH 約 4 であった / である。全 i . v . 製剤は等張であった。

40

## 【 0 1 5 1 】

結果

## 【 0 1 5 2 】

【表 1 3】

|                                | 化合物番号<br>10 | 化合物番号<br>14 | 化合物番号<br>27 |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>i.v.</b>                    |             |             |             |
| 用量(mg/kg)                      | 2.5         | 2.5         | 2.5         |
| n                              | 3           | 3           | 3           |
| C <sub>0</sub> (ng/mL)         | 3402        | 4550        | 3350        |
| 血漿クリアランス Cl (L/h/kg)           | 1.2         | 0.36        | 0.75        |
| Vd <sub>z</sub> (L/kg)         | 2.0         | 1.0         | 1.2         |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL) | 2165        | 6699        | 3562        |
| 半減期(t <sub>1/2</sub> ) (h)     | 1.2         | 2.0         | 1.1         |
| <b>p.o.</b>                    |             |             |             |
| 用量(mg/kg)                      | 10          | 10          | 10          |
| n                              | 3           | 3           | 3           |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)       | 3740        | 3927        | 4637        |
| T <sub>max</sub> (h)           | 0.5         | 1.0         | 0.5         |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL) | 7086        | 23798       | 12618       |
| 半減期 (t <sub>1/2</sub> ) (h)    | 2.0         | 2.8         | 2           |
| 経口バイオアベイラビリティ (%)              | 78          | 90          | 89          |

10

20

## 【 0 1 5 3 】

## E . 4 In Vivo 有効性

腹腔内感染したマウスを処置することにより抗菌性化合物の *in vivo* 効果を試験するという概念は、肺炎球菌 (pneumococci) に対するオプトヒンに関して 1911 年に導入された (Morgenroth and Levy, 1911)。このモデルは、その使用が容易で、実験期間が短く、感染の再現性があり、エンドポイントが単純であるため広く用いられている。

30

## 【 0 1 5 4 】

## 方法

メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 株 ATCC 29213 を使用して、雌性 Swiss アルビノマウスを感染させる。ブレインハートインフュージョン (Brain Heart Infusion) (BHI) プロス細菌培養を感染前日に接種し、37 で終夜インキュベートし、新鮮 BHI プロスで所望の濃度に希釈する。約  $5 \times 10^9$  コロニー形成単位 (CFU) の腹膜内 (i.p.) 注射を、腹部の外側下腹部のいずれかに行う。接種後、マウスをケージ内で飼育し、感染症の徴候の発現または死亡を毎日観察する。マウスの処置には、p.o. 経路と i.v. 経路の両方を使用することができ、各マウスは個々に強制経口投与でまたは注射で処置する。このモデルでは、溶液剤と懸濁剤の両方を試験する。感染過程および治療効果の監視に使用したパラメータは、感染後 3 日間にわたる動物の死亡または生存である。死亡は毒性副作用によって起こる可能性もあるため、最大用量の被験化合物で処置したマウス 3 匹からなる非感染対照群も含まれる。

40

## 【 0 1 5 5 】

## 結果

本発明 / 実施例の化合物は、優れた *in vivo* 有効性を示し、例えば、化合物は、

50

(上記試験後の)生存%で測定される特性を示し得る。

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

明細書に記載の発明。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0155

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0155】

結果

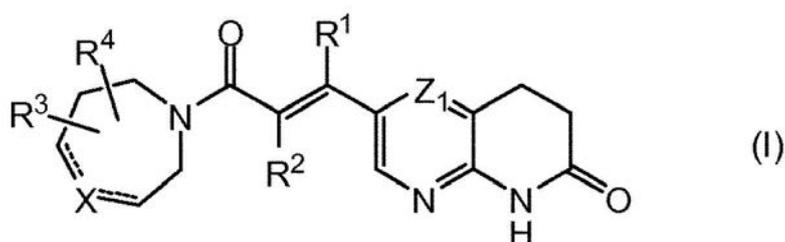
本発明/実施例の化合物は、優れた *in vivo* 有効性を示し、例えば、化合物は、(上記試験後の)生存%で測定される特性を示し得る。

本発明は以下の態様を包含し得る。

[1]

式(I)

【化87-1】



{式中、

【化87-2】



は、前記2つの

【化87-3】



結合の一方だけが単結合または二重結合のいずれかを表し、他方の

【化 8 7 - 4】

=====

結合が単結合を表す基を表し；

X は炭素または窒素を表し、X が窒素を表す場合、

【化 8 7 - 5】

=====

結合は両方とも単結合を表し；

Z<sub>1</sub> は C H または N を表し；

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたはハロであり；

R<sup>2</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたはハロであり；

R<sup>3</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシまたはハロであり；

R<sup>4</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール、アリールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、またはヘテロアリールで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

前記置換基 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する位置にある場合、前記 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は一緒に式 = C H - C H = C H - C H = の基を形成してもよいが、但し、X は炭素を表し、前記 2 つの

【化 8 7 - 6】

=====

結合は単結合を表すものとし；

アリールは、フェニル；ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ポリハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、ポリハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、およびアミノからそれぞれ個々に選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されたフェニルであり；

ヘテロアリールは、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、テトラヒドロチオフェニル、またはキノリニルであり；

各ヘテロアリールは、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルカルボニル、またはフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい}

の化合物、またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[ 2 ] X が C を表し、前記 2 つの

【化 8 7 - 7】

=====

結合の一方が二重結合を表す（且つ、他方は単結合を表す）；または

X が N を表す（この場合、前記

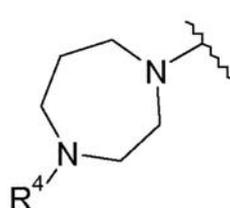
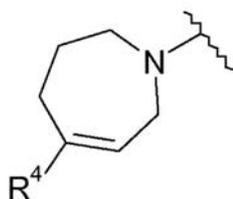
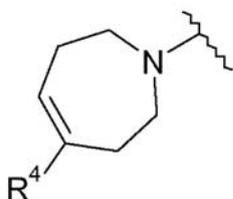
【化 8 7 - 8】



結合は両方とも単結合を表す）、  
上記 [ 1 ] に記載の化合物。

[ 3 ] 前記 X 含有環が：

【化 8 7 - 9】



を表す、上記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 4 ] Z<sub>1</sub> が CH を表し；

R<sup>1</sup> が水素または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；

R<sup>2</sup> が水素または C<sub>1</sub> - 4 アルキルである；

上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 5 ]

【化 8 7 - 10】



は、前記 2 つの

【化 8 7 - 11】



結合の一方だけが単結合または二重結合のいずれかを表し、他方の

【化 8 7 - 12】



結合が単結合を表す基を表し；

X は炭素または窒素を表し、X が窒素を表す場合、

【化 8 7 - 13】



結合は両方とも単結合を表し；

R<sup>1</sup> は水素であり；

R<sup>2</sup> は水素であり；

R<sup>3</sup> は水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、または八口であり；

R<sup>4</sup> はハロ、アリール、ヘテロアリール、またはアリールで置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；

前記置換基 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する位置にある場合、前記 R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は一緒に式 = C H - C H = C H - C H = の基を形成してもよいが、但し、X は炭素を表し、前記 2 つの【化 8 7 - 1 4】

-----

結合は単結合を表すものとし；

アリールは、フェニル；ハロ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、ポリハロ C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルオキシ、およびポリハロ C<sub>1</sub> - 4 アルキルオキシからそれぞれ個々に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

ヘテロアリールはチオフェニル、ピロリル、チアゾリル、またはトリアゾリルである；上記 [ 1 ] もしくは上記 [ 4 ] ( もしくは、適切な場合、上記 [ 2 ] もしくは上記 [ 3 ] ) に記載の化合物、またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[ 6 ] R<sup>1</sup> が水素であり、R<sup>2</sup> が水素である、上記 [ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 7 ] R<sup>3</sup> が水素を表す、上記 [ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 8 ] R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはハロを表す、上記 [ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 9 ] R<sup>4</sup> がアリールである、上記 [ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 1 0 ] R<sup>4</sup> がヘテロアリールである、上記 [ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 1 1 ] R<sup>4</sup> が、アリールで置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキルである、上記 [ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 1 2 ] X が炭素を表し、前記 2 つの

【化 8 7 - 1 5】

-----

結合が単結合を表し、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する位置にあり、一緒に式 = C H - C H = C H - C H = の基を形成する、上記 [ 1 ] または上記 [ 4 ] ~ [ 1 0 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 1 3 ] 薬学的に許容される担体、および治療活性量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

[ 1 4 ] 治療活性量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれか一項に記載の化合物を薬学的に許容される担体と均質混合する、上記 [ 1 3 ] に記載の医薬組成物の製造方法。

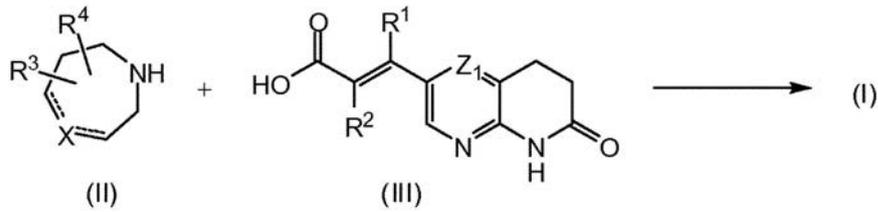
[ 1 5 ] 医薬として使用される、上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

[ 1 6 ] 細菌感染症の治療に使用される、上記 [ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

[ 1 7 ] 前記細菌感染症が F a b I 酵素を発現する細菌によって引き起こされる、上記 [ 1 6 ] に記載の化合物。

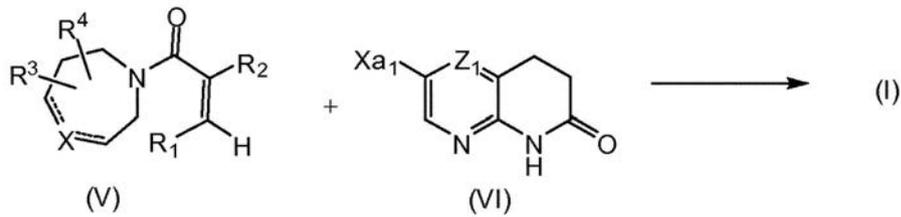
[ 1 8 ] ( i ) 式 ( I I ) の中間体を式 ( I I I ) の中間体と反応させることにより、

【化 8 7 - 1 6】



( i i ) 式 ( V ) の中間体を式 ( V I ) の中間体と反応させることにより、

【化 8 7 - 1 7】



( 式中、 $X^{a 1}$  は好適な脱離基を表し、前記他の整数は上記 [ 1 ] に記載の通りである )  
 ; または ; 必要に応じて ; 式 ( I ) の化合物を薬学的に許容される酸付加塩に変換する、  
 もしくは逆に式 ( I ) の化合物の酸付加塩をアルカリで遊離塩基に変換する、  
 上記 [ 1 ] に記載の式 ( I ) の化合物の製造方法。

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                                                                                                                                                            | F I     |       |       | テーマコード(参考) |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|-------|------------|--|--|
| A 0 1 P 3/00 (2006.01)                                                                                                                                                 | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |            |  |  |
| A 0 1 N 43/90 (2006.01)                                                                                                                                                | A 0 1 P | 3/00  |       |            |  |  |
|                                                                                                                                                                        | A 0 1 N | 43/90 | 1 0 3 |            |  |  |
| (74)代理人 100104282<br>弁理士 鈴木 康仁                                                                                                                                         |         |       |       |            |  |  |
| (72)発明者 ギーエumont, ジェローム, エミリー, ジョージズ<br>フランス国 エフ - 2 7 4 3 0 アンデ, ルート デ ムイズ 5 1 ビス                                                                                     |         |       |       |            |  |  |
| (72)発明者 ランコイズ, デイビッド, フランシス, アライン<br>フランス国 エフ - 2 7 4 0 0 ルビエ, レ モンツ, ケミン デ ヴィーニュ 1 3                                                                                  |         |       |       |            |  |  |
| (72)発明者 モット, マガリ, マドレーヌ, シモン<br>フランス国 エフ - 2 7 4 0 0 ルビエ, ルート デ 4 ケミンズ 2 7                                                                                             |         |       |       |            |  |  |
| (72)発明者 コール, アニル<br>ベルギー国 ビー - 2 6 5 0 エデゲム, パークレーン 7 0                                                                                                                |         |       |       |            |  |  |
| (72)発明者 バレマンス, ウェンディー, ミア, アルバート<br>ベルギー国 ビー - 2 9 2 0 カルムトハウト, フランス ラートシュトラート 1 5                                                                                     |         |       |       |            |  |  |
| F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ04 KK03 LL01 PP03<br>PP06 PP08 PP09 PP17 QQ05<br>4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 NA14 ZB35 ZC20<br>4H011 AA02 BB09 DA13 |         |       |       |            |  |  |

【外国語明細書】  
2017222646000001.pdf