

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2010年3月4日(04.03.2010)

(10) 国際公開番号

WO 2010/024356 A1

PCT

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2009/065006

(22) 国際出願日:

2009年8月27日(27.08.2009)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2008-218694 2008年8月27日(27.08.2008) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP). 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高島一 (TAKASHIMA, Hajime) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 須賀洋一郎 (SUGA, Yoichiro) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 浦部洋樹 (URABE, Hiroki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鶴田理紗 (TSURUTA, Risa)

[JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小坪弘典 (KOTSUBO, Hironori) [JP/JP]; 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 大堀竜太郎 (OOHORI, Ryutaro) [JP/JP]; 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 川口泰子 (KAWAGUCHI, Yasuko) [JP/JP]; 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 小野新次郎, 外 (ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

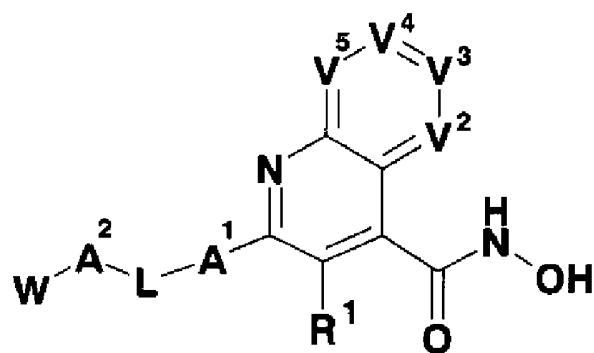
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE HAVING NAPHTHYRIDINE-N-OXIDE

(54) 発明の名称: ナフチリジン-N-オキシドを有する新規ヒドロキサム酸誘導体

(57) Abstract: Provided is a novel compound useful as a pharmaceutical that exhibits strong antibacterial activity for gram negative bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa*, and for drug-resistant bacterial strains thereof, based on LpxC inhibitory activity. Provided is a hydroxamic acid derivative represented by general formula (1) or a pharmacologically permitted salt thereof. (1)

(57) 要約: LpxC阻害作用に基づいて、绿膿菌等のグラム陰性細菌及びその薬剤耐性菌に対して強い抗菌活性を示し、医薬品として有用な新規な化合物を提供することである。一般式【化1】で表されるヒドロキサム酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

WO 2010/024356 A1



NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明 細 書

発明の名称 :

ナフチリジン-*N*-オキシドを有する新規ヒドロキサム酸誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ウリジルジホスホ（UDP）-3-〇-アシル-*N*-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ（LpxC）に対して阻害活性を有する、ナフチリジン-*N*-オキシドを有する新規ヒドロキサム酸誘導体又はその塩ならびにそれらを有効成分として含有する抗菌薬に関する。

背景技術

[0002] グラム陰性菌には、グラム陽性菌には存在しない脂質二重層からなる外膜が存在するため、薬剤透過性の問題からグラム陽性菌と比較して薬剤抵抗性が強い傾向にある。また、グラム陰性菌は複数の薬剤排出蛋白を持つことが知られており、これも薬剤抵抗性に関与していることが知られている（非特許文献1）。更に、外膜の主要な構成成分の一つであるリポポリサッカライド（LPS）は、エンドトキシンとして毒性に大きく関与している。

[0003] グラム陰性菌の中でも、特に緑膿菌は各種の抗菌薬に自然耐性を示す傾向が強いことが知られている。緑膿菌は自然環境や生活環境中に広く常在するが、健常者には通常病原性を示さない弱毒細菌である。しかし、重篤な基礎疾患を持つ患者や、移植等により免疫抑制剤を使用するいわゆるコンプロマインズドホストといわれる患者、医療用カテーテルや気管挿管、外科手術等の医療行為を行っている患者に対しては、敗血症等の重篤な急性感染症を引き起こす病原菌となるため、緑膿菌は日和見感染症や院内感染症の重要な起因細菌の一つである。さらに近年は、医療現場において、本来緑膿菌に効果が期待される第3世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、あるいはアミノ配糖体系薬等に耐性を獲得した緑膿菌がしばしば臨床分離されており（非特許文献2）、さらに前記3系薬全てに耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌も分離されている（非特許文献3）。多剤耐性緑膿菌に感染すると有用な治療剤が殆ど

ないことから、難治性の感染症疾患として世界的に大きな問題となっており、新規作用機序を有する薬剤の開発が切望されている。

[0004] UDP-3-O-アシル-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ (LpxC) は、リピドA（外膜の構成成分であるLPSの疎水性アンカー）の合成を担う酵素である。リピドA生合成は10段階の反応からなるが、LpxCはその生合成反応の第2段階を触媒し、UDP-3-O-アシル-N-アセチルグルコサミンのアセチル基を離脱させる（非特許文献4）。リピドAは外膜形成に必須な成分であり、結果的にグラム陰性菌の生存に必須である（非特許文献5）。LpxCは、リピドA生合成過程において律速となる重要な酵素の一つであり、リピドA生合成に必須な酵素である。従って、LpxCの活性を阻害する薬剤は、緑膿菌を含むグラム陰性菌、特に従来薬剤と異なる作用機序を有することから薬剤耐性緑膿菌に対して有効な抗菌剤になり得ることが強く期待される。

[0005] これまでに、LpxC阻害剤としては特許文献1～5及び非特許文献6が知られているが、本発明の化合物がLpxC阻害作用を有することは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開97/42179号パンフレット

特許文献2：国際公開04/007444号パンフレット

特許文献3：国際公開04/062601号パンフレット

特許文献4：国際公開07/069020号パンフレット

特許文献5：国際公開08/027466号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Antimicrobial Resistance (2002) Mar 1, 34, p. 634-640.

非特許文献2：J. Antimicrob. Chemother. (2003) Jan 14, 51, p. 347-352.

非特許文献3: Jpn. J. Antibiotics (2006), 59 (5), p. 355-363.

非特許文献4: J. Biol. Chem. (1995) Dec 22, 270, p. 30384-30391.

非特許文献5: J. Bacteriol. (1987), 169, p. 5408-5415.

非特許文献6: Org. Lett. (2003), 5, p. 539-541.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、LpxCを阻害することによって緑膿菌をはじめとするグラム陰性細菌及びその耐性菌に対して強い抗菌活性を示し医薬品として有用な新規化合物を提供することにある。

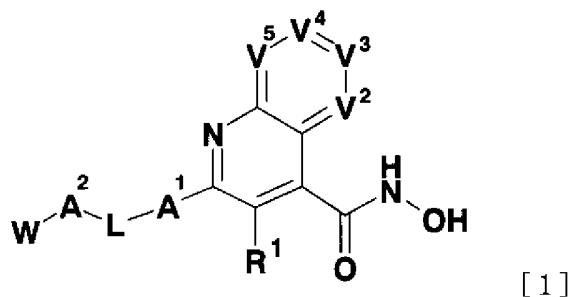
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、LpxC阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を進めた結果、下記一般式 [1] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩がこの目的を達成することを見出し、本発明を完結した。

以下、本発明を説明する。

本発明は、一般式 [1]

[0010] [化1]



(式中、

V²は、C-R²又はN⁺-O⁻を示し、

V³は、C-R³又はN⁺-O⁻を示し、

V⁴は、C—R⁴又はN⁺—O⁻を示し、

V⁵は、C—R⁵又はN⁺—O⁻を示し、

但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻であり、

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アリール基、ヘテロ環基（該C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群R^aより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、—NR⁶R⁷又は—CONR⁶R⁷を示し、

置換基群R^aは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。）、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アリール基又はヘテロ環基を示し、

R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリール基又はヘテロ環基（該C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリール基及びヘテロ環基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基及びC₁₋₆アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

また、R⁶及びR⁷は、結合する窒素原子と共に一緒にになって形成され、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環を形成してもよく、

A¹は、2価のアリール基、2価の单環式複素環基（該2価のアリール基及び

2 値の単環式複素環基は、下記の置換基群 R^b より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) 又は -C≡C- を示し、

置換基群 R^b は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、C₂₋₆ アルカノイル基又は 1 もしくは 2 個の C₁₋₆ アルキル基で置換されてもよい。）、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₂₋₆ アルケニル基又は C₁₋₆ アルコキシ基（該 C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₂₋₆ アルケニル基及び C₁₋₆ アルコキシ基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル基及び C₁₋₆ アルコキシカルボニル基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

L は、-C≡C-、-C≡C-C≡C-、-O-、-S-、-NR⁸-、-C(=O)NR⁸-、-NR⁸CO-、2 値のヘテロ環基、-(CH₂)_m-NR⁸-、-(CH₂)_m-O-、-NR⁸-(CH₂)_m-、-O-(CH₂)_m-、-ON=C-、C₂₋₄ アルキレン基又は結合手を示し、

R⁸ は、水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基又はアリール基を示し、

m は、1、2 又は 3 を示し、

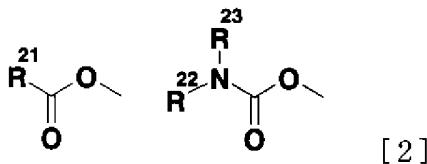
A² は、2 値のアリール基、2 値のヘテロ環基、2 値の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基、C₃₋₈ シクロアルキレン基、C₁₋₄ アルキレン基又は C₂₋₄ アルケニレン基（該 2 値のアリール基、2 値のヘテロ環基、2 値の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基、C₃₋₈ シクロアルキレン基、C₁₋₄ アルキレン基及び C₂₋₄ アルケニレン基は、下記の置換基群 R^c より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

置換基群 R^c は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいホルミル基、保護されてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、ウレイド基、グアニジド基、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₁₋₆ ハロアルキル基、C₁₋₆ ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆

アルコキシカルボニル基、 C_{2-6} アルカノイル基又はアリール基を示し、
 Wは、 R^9-X^1- 、 $R^9-X^2-Y^1-X^1-$ 、 $R^9-X^4-Y^1-X^2-Y^3-X^3-$ 、
 $Q-X^1-Y^2-X^3-$ 又は $Q-X^1-Y^1-X^2-Y^3-X^3-$ を示し、
 Y^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$
 、 $-S(O)_n-$ 、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-OCOO-$ 、 $-OCONR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}-$ 又は結合手
 を示し、
 Y^1 及び Y^3 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-OCOO-$ 、 $-OCONR^{10}-$ 又は $-NR^{10}CONR^{11}-$ を示し、
 nは0、1又は2を示し、
 X^1 及び X^3 は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキレン基、 C_{2-10} アルケニレン基、 C_{2-10} アルキニレン基（該 C_{1-10} アルキレン基、 C_{2-10} アルケニレン基及び C_{2-10} アルキニレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）又は結合手を示し、
 X^2 及び X^4 は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキレン基、 C_{2-10} アルケニレン基又は C_{2-10} アルキニレン基（該 C_{1-10} アルキレン基、 C_{2-10} アルケニレン基及び C_{2-10} アルキニレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、
 Qは、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、
 R⁹は、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいホルミル基、保護されてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、ウレイド基、グアニジド基、 $R^{10}-O-NR^{11}-CO-$ 、 $R^{11}-ON=CR^{12}-$ 、 $R^{11}-ON=CR^{12}-NH-$ 、 $R^{11}-O-NR^{11}-$ 、 $N\equiv C-NR^1$

¹ー、リン酸基又は下記式 [2] から選択される基を示し、

[0011] [化2]



式 [2] 中、

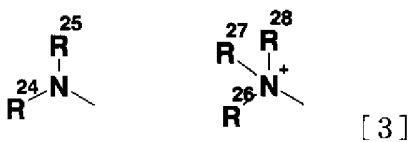
R²¹は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、下記の置換基群R^pより選ばれる同一又は異なる1から2個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

R²²及びR²³は、同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、下記の置換基群R^pより選ばれる同一又は異なる1から2個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

又は、R²²及びR²³は、結合する窒素原子と共に一緒になって4から7員の含窒素飽和ヘテロ環（該4から7員の含窒素飽和ヘテロ環は、下記の置換基群R^pより選ばれる同一又は異なる1から2個の置換基で置換されてもよい。）を形成してもよく、

R^pは、カルボキシ基、リン酸基、ホスホン酸基又は下記式 [3] から示される基を示し、

[0012] [化3]



式 [3] 中、

R²⁴及びR²⁵は、同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、カルボキシ基、リン酸基又はホスホン酸基で置換されてもよい。）を示し、

又は、R²⁴及びR²⁵は、結合する窒素原子と共に一緒になって4から7員の

含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R²⁶はC₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、カルボキシ基、リン酸基、ホスホン酸基又はこれらの陰イオンで置換されてもよい。）を示し、

R²⁷及びR²⁸は、同一又は異なって、C₁₋₆アルキル基を示し、

又は、R²⁷及びR²⁸は、結合する4級化された窒素原子と共に一緒になって4から7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R¹⁰及びR¹¹は、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

R¹²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、アミノ基又はC₁₋₆アルキルアミノ基を示し、

置換基群R^dは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基（該アミノ基は、C₂₋₆アルカノイル基又は1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。）、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、グアニジド基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、C₂₋₆アルカノイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルチオ基、アリール基又はヘテロ環基（該アリール基及びヘテロ環基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びカルボキシ基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示す。）

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

発明の効果

[0013] 本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、強いLpxC阻害作用を有し緑膿菌をはじめとするグラム陰性細菌に強い抗菌活性を有することから、医薬組成物として有用であり、これらを起因菌とする抗菌剤として有用

である。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、更に詳細に本発明を説明する。

まず、本明細書で用いられている語句について説明する。

[0015] 本発明において、「n-」はノルマルを、「i-」はイソを、「s-」はセカンダリーを、「t-」はターシャリーを、「c-」はシクロを、「o-」はオルトを、「m-」はメタを、「p-」はパラを意味する。

[0016] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味する。

[0017] 「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、i-プロピル基、i-ブチル基、t-ブチル基、s-ブチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、t-ペニチル基及び1, 2-ジメチルプロピル基が挙げられる。

[0018] 「C₁₋₆ヒドロキシアルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がヒドロキシ基で置換されたアルキル基であり、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシメチル-1-ヒドロキシプロピル基、2, 2-ジヒドロキシメチル-1-ヒドロキシペンチル基及び2-ヒドロキシメチル-1-ヒドロキシペンチル基が挙げられる。

[0019] 「C₁₋₆ハロアルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたアルキル基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、ペンタフルオ

ロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、パーフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基及び4-ブロモブチル基が挙げられる。

- [0020] 「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素原子数3から8個のシクロアルキル基であり、例えば、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、c-ヘキシル基、c-ヘプチル基及びc-オクチル基が挙げられる。
- [0021] 「C₂₋₆アルケニル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」の任意の位置に1個以上の二重結合を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から6個のアルケニル基であり、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基及び2-ヘキセニル基が挙げられる。
- [0022] 「C₂₋₆アルキニル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」の任意の位置に1個以上の三重結合を有し、炭素原子数2から6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基であり、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基及び5-ヘキシニル基が挙げられる。
- [0023] 「C₁₋₆アルコキシ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、イソプロポキシ基、1-ブトキシ基、1-メチル-1-プロポキシ基、t-ブトキシ基及び1-ペンチルオキシ基が挙げられる。
- [0024] 「C₃₋₈シクロアルコキシ基」とは、炭素原子数3から8個のシクロアルコキシ基であり、例えば、c-プロピルオキシ基、c-ブチルオキシ基、c-ペンチルオキシ基及びc-ヘキシルオキシ基が挙げられる。
- [0025] 「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキルチオ基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、s-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基及びn-ヘキシルチオ基が挙げられる。

- [0026] 「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキルアミノ基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、s-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、1,1-ジメチルプロピルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基及びn-ヘキシリルアミノ基が挙げられる。
- [0027] 「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキル基を2個有するジアルキルアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n-ブチル)アミノ基、ジ(s-ブチル)アミノ基、ジ(t-ブチル)アミノ基、ジ(1,1-ジメチルエチル)アミノ基、ジ(n-ペンチル)アミノ基、ジイソペンチルアミノ基及びジ(n-ヘキシリル)アミノ基が挙げられる。
- [0028] 「C₂₋₆アルカノイル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から6個のアルカノイル基であり、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基及びピバロイル基が挙げられる。
- [0029] 「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルコキシ基を有するカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基及びi-プロポキシカルボニル基が挙げられる。
- [0030] 「C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキルアミノ基を有するカルボニル基であり、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基及びi-プロピルアミノカルボニル基が挙げられる。
- [0031] 「C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基」とは、C₁₋₆アルコキシカルボニル基を有するアミノ基であり、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、i-プロポキシカルボニルアミノ基及びt-ブトキシカルボニルアミノ基が挙げられる

。

- [0032] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキルスルホニル基であり、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基及びプロピルスルホニル基が挙げられる。
- [0033] 「アリール基」とは、炭素原子数6から18個で構成される単環から4環式の芳香族炭素環式基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントレニル基、テトラセニル基及びピレニル基が挙げられる。
- [0034] 「アリールオキシ基」とは、前記「アリール基」にオキシ基が接続されたものであり、例えば、フェノキシ基及びナフチルオキシ基が挙げられる。
- [0035] 「縮合多環式炭化水素環基」とは、炭素原子数6から18個で構成される2環から4環式の炭素環式基であり、ナフチル基、アントリル基、フェナントレニル基、テトラセニル基及びピレニル基等の2環から4環式のアリール基の他に、フルオレニル基、インデニル基及びアセナフチレニル等が挙げられる。
- [0036] 「部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基」とは、一部分が水素化された縮合多環式炭化水素環基であり、例えば、インダニル基及びアセナフテニル基が挙げられる。
- [0037] 「ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選ばれた1から5個の原子を環構成原子として含む、「単環式複素環基」又は「縮合環式複素環基」である。ヘテロ原子が硫黄原子の場合はジオキシド体も本発明においては包含する。
- [0038] 「単環式複素環基」とは、前記「ヘテロ環基」のうちで、環内の原子数が3から8個で構成される単環式の複素環基であり、「単環式飽和複素環基」、「単環式芳香族複素環基」及び「部分的に飽和された単環式芳香族複素環基」が含まれる。
- [0039] 「縮合環式複素環基」とは、前記「ヘテロ環基」のうちで、環内の原子数が7から14個で構成される縮合環式の複素環基であり、「縮合環式飽和複素環基」、「縮合環式芳香族複素環基」及び「部分的に飽和された単環を有

する縮合環式複素環基」が含まれる。

- [0040] 「単環式飽和複素環基」とは、飽和結合のみによって環が構成された単環式複素環基であり、1から2個のオキソ基で置換されてもよい。例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基（環上の硫黄原子は酸化されてもよい）、ホモピペラジニル基、ホモモルホリニル基、イミダゾリジル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、2, 3-ジオキソピペラジニル基、オキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジチオラニル基及びチオラニル基が挙げられる。
- [0041] 「単環式芳香族複素環基」としては、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基及びテトラゾリル基が挙げられる。
- [0042] 「部分的に飽和された単環式芳香族複素環基」とは、環を構成する結合の一部が飽和された単環式芳香族複素環基であり、1又は2個のオキソ基で置換されたものも含まれる。例えば、4, 5-ジヒドロー-1H-イミダゾリル基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基、4H-1, 3-オキサジニル基及び5, 6-ジヒドロー-4H-1, 3-オキサジニル基が挙げられる。
- [0043] 「縮合環式飽和複素環基」とは、飽和結合のみによって環が構成された縮合環式複素環基であり、1から3個のオキソ基で置換されてもよい。例えば、オクタヒドロー-1H-イソインドリル基、デカヒドロキノリル基及びデカヒドロイソキノリル基が挙げられる。
- [0044] 「縮合環式芳香族複素環基」としては、例えば、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基（例えば、1, 6-ナフチリジニル基、1, 7-ナフチリジニル基、1, 8-ナフチリジニル基）、キナゾリニル基、ベンゾフラン基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベン

ゾイソオキサゾリル基（例えば、ベンゾ [c] イソオキサゾリル基、ベンゾ [d] イソオキサゾリル基）、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基（例えば、ベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾリル基、ベンゾ [1, 2, 3] オキサジアゾリル基）、ベンゾチアジアゾリル基（例えば、[1, 2, 5] チアジアゾリル基、ベンゾ [1, 2, 3] チアジアゾリル基）、インドリジニル基、ベンゾフラザニル基、チエノピリジル基（例えば、チエノ [2, 3-b] ピリジル基、[3, 2-b] ピリジル基）、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基（例えば、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル基、3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基）、イミダゾピラジニル基（例えば、イミダゾ [1, 5-a] ピラジニル基、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル基）、ピラゾロピリミジニル基（例えば、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル基、ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジニル基）、トリアゾロピリミジニル基（例えば、[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジニル基、[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジニル基、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジニル基、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジニル基）、チエノチエニル基（例えば、チエノ [2, 3-b] チエニル基、チエノ [3, 2-b] チエニル基）及びイミダゾチアゾリル基（例えば、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基、イミダゾ [5, 1-b] チアゾリル基）が挙げられる。

[0045] 「部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基」とは、環を構成する結合の一部が飽和された単環を有する縮合環式芳香族複素環基であり、1から3個のオキソ基で置換されてもよい。例えば、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オニル基、2-ベンゾオキサゾリノニル基、オクタヒドロイソインドリル基、2H-ピリド [3, 2-b] -1, 4-オキサジン-3 (4H)-オニル基、[1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チエニル基、1, 3-ベンゾジオキソリル基、1, 4-ベンゾジオキサニル基、3

, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル基、インドリニル基、クロマニル基、クロモニル基、イソインドリニル基、イソクロマニル基及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基が挙げられる。

- [0046] 「4から7員の含窒素飽和ヘテロ環」とは、前記「単環式飽和複素環基」のうちで、環内の原子数が4から7個で構成され環内に1又は2個の窒素原子を含む単環式の飽和複素環基である。1又は2個の酸素原子を環の構成原子として含んでもよく、1又は2個のオキソ基で置換されてもよい。例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ホモピペラジニル基、ホモモルホリニル基、イミダゾリジル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基及び2, 3-ジオキソピペラジニル基が挙げられる。
- [0047] 「C₁₋₄アルキレン基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から4個のアルキレン基であり、例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-及び-CH(CH₃)-(CH₂)₂-が挙げられる。
- [0048] 「C₁₋₆アルキレン基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキレン基であり、例えば、前記「C₁₋₄アルキレン基」の具体例に加えて、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₃-CH(CH₃)-、-(CH₂)₂-CH(C₂H₅)-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₃-CH(CH₃)-CH₂-及び-CH₂-CH(CH₃)-(CH₂)₃-が挙げられる。
- [0049] 「C₁₋₁₀アルキレン基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から10個のアルキレン基であり、例えば、前記「C₁₋₆アルキレン基」の具体例に加えて、-(CH₂)₇-、-(CH₂)₅-CH(CH₃)-、-(CH₂)₄-CH(C₂H₅)-、-(CH₂)₈-、-(CH₂)₆-CH(CH₃)-CH₂-及び-CH₂-CH(CH₃)-(CH₂)₇-が挙げられる。
- [0050] 「C₃₋₈シクロアルキレン基」とは、炭素原子数3から8個のシクロアルカンから任意の2個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、1, 2

—c—ペンチレン基、1, 2—c—ヘキシレン基、1, 3—c—ヘキシレン基、1, 4—c—ヘキシレン基及び1, 3—c—ヘプチレン基が挙げられる。

- [0051] 「C₂₋₄アルケニレン基」とは、鎖中に1又は2個以上の二重結合を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から4個のアルケニレン基であり、例えば、—CH=CH—、—CH=CH—CH₂—、—CH₂—CH=CH—、—CH=C(CH₃)—、—(CH₂)₂—CH=CH—、—CH(CH₃)—CH=CH—、—CH₂—CH=CH—CH₂—及び—CH=CH—CH=CH—が挙げられる。
- [0052] 「C₂₋₆アルケニレン基」とは、鎖中に1又は2個以上の二重結合を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から6個のアルケニレン基であり、前記「C₂₋₄アルケニレン基」の具体例に加えて、例えば、—(CH₂)₃—CH=CH—、—(CH₂)₂—CH=CH(CH₃)—、—(CH₂)₄—CH=CH—及び—(CH₂)₂—CH=CH(C₂H₅)—が挙げられる。
- [0053] 「C₂₋₁₀アルケニレン基」とは、鎖中に1又は2個以上の二重結合を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から10個のアルケニレン基であり、前記「C₂₋₆アルケニレン基」の具体例に加えて、例えば、—(CH₂)₅—CH=CH—、—(CH₂)₅—CH=CH(CH₃)—、—(CH₂)₆—CH=CH—及び—(CH₂)₆—CH=CH(C₂H₅)—が挙げられる。
- [0054] 「C₂₋₆アルキニレン基」とは、鎖中に1又は2個以上の三重結合を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から6個のアルキニレン基であり、例えば、前記「C₂₋₆アルケニレン基」の二重結合部分の炭素原子から更に水素原子を除いてできる三重結合を有する2価基が挙げられる。
- [0055] 「C₂₋₁₀アルキニレン基」とは、鎖中に1又は2個以上の三重結合を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数2から10個のアルキニレン基であり、例えば、前記「C₂₋₁₀アルケニレン基」の二重結合部分の炭素原子から更に水素原子を除いてできる三重結合を有する2価基が挙げられる。
- [0056] 「2価のアリール基」とは、炭素原子数6から18個で構成される単環、

2環式、3環式又は4環式の芳香族炭素環から任意の2個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン及びピレンから任意の2個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。

- [0057] 「2価の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基」とは、前記の「部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、インダニル基及びアセナフテニル基等から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。
- [0058] 「2価のヘテロ環基」とは、前記の「ヘテロ環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、「2価の単環式複素環基」及び「2価の縮合環式複素環基」が含まれる。
- [0059] 「2価の単環式複素環基」とは、前記の「単環式複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、「2価の単環式飽和複素環基」、「2価の単環式芳香族複素環基」及び「2価の部分的に飽和された単環式芳香族複素環基」が含まれる。
- [0060] 「2価の縮合環式複素環基」とは、前記の「縮合環式複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、「2価の縮合環式飽和複素環基」、「2価の縮合環式芳香族複素環基」及び「2価の部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基」が含まれる。
- [0061] 「2価の単環式飽和複素環基」とは、前記の「単環式飽和複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、イミダゾリジル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、2-, 3-ジオキソピペラジニル基、オキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジチオラニル基及びチオラニル基から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。
- [0062] 「2価の単環式芳香族複素環基」とは、前記の「単環式芳香族複素環基」

から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基及び1, 2, 4-トリアゾリル基から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。

[0063] 「2価の部分的に飽和された単環式芳香族複素環基」とは、前記の「部分的に飽和された単環式芳香族複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、4, 5-ジヒドロー-1H-イミダゾリル基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基、4H-1, 3-オキサジニル基及び5, 6-ジヒドロー-4H-1, 3-オキサジニル基から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。

[0064] 「2価の縮合環式飽和複素環基」とは、前記の「縮合環式飽和複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、オクタヒドロー-1H-イソインドリル基、デカヒドロキノリル基及びデカヒドロイソキノリル基から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。

[0065] 「2価の縮合環式芳香族複素環基」とは、前記の「縮合環式芳香族複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基（例えば、1, 6-ナフチリジニル基、1, 7-ナフチリジルニ基、1, 8-ナフチリジニル基）、キナゾリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基（例えば、ベンゾ[c]イソオキサゾリル基、ベンゾ[d]イソオキサゾリル基）、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基（例えば、ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾリル基、ベンゾ[1, 2, 3]オキサジアゾリル基）、ベンゾチアジアゾリル基（例えば、[1, 2, 5]チアジアゾリル基、ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾリル基）、インドリジニル基、ベンゾフラザニ

ル基、チエノピリジル基（例えば、チエノ [2, 3-b] ピリジル基、[3, 2-b] ピリジル基）、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基（例えば、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル基、3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基）、イミダゾピラジニル基（例えば、イミダゾ [1, 5-a] ピラジニル基、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル基）、ピラゾロピリミジニル基（例えば、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル基、ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジニル基）、トリアゾロピリミジニル基（例えば、[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジニル基、[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジニル基、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジニル基、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジニル基）、チエノチエニル基（例えば、チエノ [2, 3-b] チエニル基、チエノ [3, 2-b] チエニル基）及びイミダゾチアゾリル基（例えば、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基、イミダゾ [5, 1-b] チアゾリル基）から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。

- [0066] 「2価の部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基」とは、前記の「部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基であり、例えば、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オニル基、2-ベンゾオキサゾリノニル基、オクタヒドロイソインドリル基、2H-ピリド [3, 2-b] -1, 4-オキサジン-3 (4H)-オニル基、[1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チエニル基、1, 3-ベンゾジオキソリル基、1, 4-ベンゾジオキサンリル基、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル基、インドリニル基、クロマニル基、クロモニル基、イソインドリニル基、イソクロマニル基及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基から任意の1個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。
- [0067] 「結合する窒素原子と共に一緒にになって形成され、さらに窒素原子、酸素

原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環」とは、例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基が挙げられる。

[0068] 「保護されてもよいヒドロキシ基」とは、無保護又は保護されたヒドロキシ基を意味する。

[0069] 「保護されたヒドロキシ基」とは「ヒドロキシ基の保護基」で保護されたヒドロキシ基を意味する。

[0070] 「ヒドロキシ基の保護基」とは、通常のヒドロキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、W. グリーンら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, Inc.) に記載されている基等が挙げられる。例えば、C₁₋₆アルコキシ基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基（メチル基、メトキシメチル基及びt-ブトキシメチル基など）、ベンジルオキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、「ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基及びニトロ基」から選ばれる置換基で置換されてもよいベンジル基（ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基及びp-クロロベンジル基など）、「ハロゲン原子及びアリール基」から選ばれる1から3個の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基及び9-フルオレニルメトキシカルボニル基など）、ベンゾイル基、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよいC₂₋₆アルカノイル基（アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基及びピバロイル基など）、及び「C₁₋₆アルキル基及びアリール基」から選ばれる同一又は異なる3個の置換基を有するシリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基及び

t-ブチルジフェニルシリル基など)が挙げられる。

- [0071] 「保護されてもよいアミノ基」とは、無保護又は保護されたアミノ基を意味する。
- [0072] 「保護されたアミノ基」とは「アミノ基の保護基」で保護されたアミノ基を意味する。
- [0073] 「アミノ基の保護基」とは、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、W. グリーンら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基等が挙げられる。例えば、「ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基及びニトロ基」から選ばれる置換基で置換されてもよいベンジル基(ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基及びp-クロロベンジル基など)、「ハロゲン原子及びアリール基」から選ばれる1から3個の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基(メトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基及び9-フルオレニルメトキシカルボニル基など)、アリル基、ジアルキルアミノアルキリデン基(N, N-ジメチルアミノメチレン基及びN, N-ジエチルアミノメチレン基など)、ホルミル基、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよいC₂₋₆アルカノイル基(アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基及びピバロイル基など)及びベンゾイル基が挙げられる。
- [0074] 「保護されてもよいカルボキシ基」とは、無保護又は保護されたカルボキシ基を意味する。
- [0075] 「保護されたカルボキシ基」とは「カルボキシ基の保護基」で保護されたカルボキシ基を意味する。
- [0076] 「カルボキシ基の保護基」とは、通常のカルボキシ保護基として使用し得るすべての基を含み、W. グリーンら、プロテクティブ・グループス・イン

・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基等が挙げられる。例えば、C₁₋₆アルコキシ基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基（メチル基、エチル基、t-ブチル基、メトキシメチル基及びt-ブキシメチル基など）及び「ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基及びニトロ基」から選ばれる置換基で置換されてもよいベンジル基（ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基及びp-クロロベンジル基など）が挙げられる。

[0077] 「保護されたリン酸基」とは「リン酸基の保護基」で保護されたリン酸基を意味する。

[0078] 「リン酸基の保護基」とは、通常のリン酸保護基として使用し得るすべての基を含み、W. グリーンら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基等が挙げられる。例えば、シアノ基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基（メチル基、エチル基、t-ブチル基及び2-シアノエチル基など）及び「ハロゲン原子及びニトロ基」から選ばれる置換基で置換されてもよいベンジル基（ベンジル基、p-クロロベンジル基及びp-ニトロベンジル基など）が挙げられる。

[0079] 「保護されたホスホン酸基」とは「ホスホン酸基の保護基」で保護されたホスホン酸基を意味する。

[0080] 「ホスホン酸基の保護基」とは、通常のホスホン酸保護基として使用し得るすべての基を含む。例えば、シアノ基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基（メチル基、エチル基、t-ブチル基及び2-シアノエチル基など）及び「ハロゲン原子及びニトロ基」から選ばれる置換基で置換されてもよいベンジル基（ベンジル基、p-クロロベンジル基及びp-ニトロベンジル基など）

が挙げられる。

- [0081] 「保護されてもよいホルミル基」とは、無保護又は保護されたホルミル基を意味する。
- [0082] 「保護されたホルミル基」とは、通常のホルミル保護基として使用し得るすべての基で保護されたホルミル基を含み、W. グリーンら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。例えば、1,1-ジメトキシメチル基、1,1-ジエトキシメチル基、1,3-ジオキサン基、1,3-ジオキソラニル基、1,3-ジチアニル基及び1,3-ジチオラニル基が挙げられる。
- [0083] 「アセチレン基の保護基」とは、通常のアセチレン基の保護基として使用し得るすべての基を含み、W. グリーンら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基等が挙げられる。例えば、「C₁₋₆アルキル基及びアリール基」から選ばれる同一又は異なる3個の置換基を有するシリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基及びt-ブチルジフェニルシリル基など）が挙げられる。
- [0084] 「脱離基」とは、例えば、ハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基及びp-トルエンスルホニルオキシ基が挙げられる。
- [0085] 「抗菌剤」とは、グラム陽性細菌やグラム陰性細菌といった細菌に作用してその生育を抑制又は殺菌する能力を持つ物質を意味する。菌の繁殖を抑えたり、一部の菌を殺してその数を減少させたりするようなものでもよい。グラム陽性細菌としては、例えば、ブドウ球菌属（黄色ブドウ球菌、表皮ブド

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

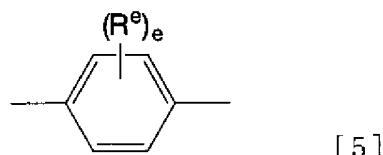
- [0086] 本発明化合物の好ましい形態は以下の通りである。
- [0087] 好ましいV²はC—R²である。
- [0088] 好ましいV³はN⁺—O⁻である。
- [0089] 好ましいV⁴はC—R⁴である。
- [0090] 好ましいV⁵はC—R⁵である。
- [0091] 好ましいR¹は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基又はC₁₋₆アルキルアミノ基であり、さらに好ましいR¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基であり、よりさらに好ましいR¹は水素原子、ハロゲン原子、メチル基又はメトキシ基で

あり、最も好ましいR¹はメトキシ基である。

[0092] 好ましいR²、R³、R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆アルキルアミノ基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルキルアミノ基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びアミノ基（該アミノ基は、1又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。）」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、さらに好ましいR²、R³、R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基であり、よりさらに好ましいR²、R³、R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はメトキシ基であり、最も好ましいR²は水素原子である。

[0093] 好ましいA¹はフェニレン基（該フェニレン基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及びC₁₋₆アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、さらに好ましいA¹はフェニレン基である。ここで、フェニレン基は、下記式〔5〕のように結合していることが好ましい。

[0094] [化4]



式中、R^eはハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基又はC₁₋₆アルキル基であり、eは、0、1、2、3又は4である。

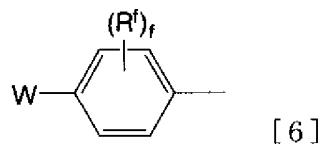
[0095] 好ましいLは—C≡C—又は結合手である。

[0096] 好ましいA²は2価のアリール基（該2価のアリール基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及びC₁₋₆アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、2価の单環式芳香族複素環基、2価の单環式飽和複素環基、2価の部分的に飽和された单環式芳香族複素環基（該2価の单環式芳香族複素環基、2価の单環式飽和複素環基及び2

価の部分的に飽和された単環式芳香族複素環基は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選ばれた1から3個の原子を環構成原子として含み（より好ましくは、窒素原子及び酸素原子から任意に選ばれた1から2個の原子を環構成原子として含む4～6員の単環式複素環基であり）、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及びC_{1～6}アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、2価の縮合環式芳香族複素環基又は2価の部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基（該2価の縮合環式芳香族複素環基及び2価の部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選ばれた1から4個の原子を環構成原子として含み（より好ましくは、窒素原子及び酸素原子から任意に選ばれた1から3個の原子を環構成原子として含む9～12員の二環式複素環基であり）、縮合環を構成する環の少なくとも一つがベンゼン環又はピリジン環であり、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及びC_{1～6}アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、より好ましいA²はフェニレン基、ピリジンジイル基、フランジイル基、キノリンジイル基、1, 4-ベンゾジオキサンジイル基又は3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル基（該フェニレン基、ピリジンジイル基、フランジイル基、1, 4-ベンゾジオキサンジイル基及び3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及びC_{1～6}アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、よりさらに好ましいA²はフェニレン基又はピリジンジイル基（該フェニレン基及びピリジンジイル基は、1から4個のハロゲン原子で置換されてもよい。）であり、最も好ましいA²はフェニレン基（該フェニレン基は、1から4個のハロゲン原子で置換されてもよい。）である。ここで、フェニレン基は、下記式[6]のように結合していることが好ましい。

[0097]

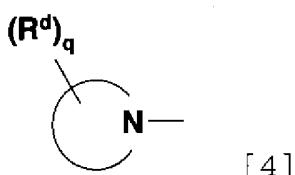
[化5]



式中、 R^f はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基又はC₁₋₆アルキル基であり、 f は、0、1、2、3又は4である。

- [0098] 好ましいWは R^9-X^1- 、 $R^9-X^2-Y^1-X^1-$ 、 $R^9-X^4-Y^1-X^2-$
 Y^3-X^3- 、 $Q-X^1-Y^2-X^3-$ 又は $Q-X^1-Y^1-X^2-Y^3-X^3-$ において各変数が下記のような場合である。
- [0099] 好ましい Y^2 は $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CON$
 $R^{10}-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-OCO-$ 又は結合手であり、より好ましい Y^2 は
 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-OCO-$ 又は結合手であり、よりさらに好ましい Y^2
 は $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 又は結合手である。
- [0100] 好ましい Y^1 及び Y^3 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CO$
 $-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-OCO-$ であり
 、より好ましい Y^1 及び Y^3 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 又は
 $-OCO-$ であり、よりさらに好ましい Y^1 及び Y^3 は、同一又は異なって、
 $-O-$ 又は $-NR^{10}-$ である。
- [0101] 好ましい X^1 及び X^3 は同一又は異なって、C₁₋₆アルキレン基（該C₁₋₆ア
 ルキレン基は、置換基群 R^d （ R^d は、下記の好ましい置換基群 R^d 又はより好
 ましい置換基群 R^d と同様の意味を有する。）より選ばれる同一又は異なる1
 から4個の置換基で置換されてもよい。）又は結合手である。
- [0102] 好ましい X^2 及び X^4 は同一又は異なって、C₁₋₆アルキレン基（該C₁₋₆ア
 ルキレン基は、置換基群 R^d （ R^d は、下記の好ましい置換基群 R^d 又はより好
 ましい置換基群 R^d と同様の意味を有する。）より選ばれる同一又は異なる1
 から4個の置換基で置換されてもよい。）である。
- [0103] X^1 と X^3 が直接結合してアルキレン基を形成する場合、その炭素数は1か
 ら10個であることが好ましい。

- [0104] 好ましいR⁹は水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいカルボキシ基又はR¹⁰—O—NR¹¹—CO—であり、より好ましいR⁹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はシアノ基である。
- [0105] 好ましいR¹⁰及びR¹¹は同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₈シクロアルキル基（該C₁₋₆アルキル基及びC₃₋₈シクロアルキル基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びC₁₋₆アルキルアミノ基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、より好ましいR¹⁰及びR¹¹は同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₈シクロアルキル基（該C₁₋₆アルキル基及びC₃₋₈シクロアルキル基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）である。
- [0106] 好ましいQはC₃₋₈シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、置換基群R^d（R^dは、下記の好ましい置換基群R^d又はより好ましい置換基群R^dと同様の意味を有する。）より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、より好ましいQはC₃₋₈シクロアルキル基（該C₃₋₈シクロアルキル基は、置換基群R^d（R^dは、下記の好ましい置換基群R^d又はより好ましい置換基群R^dと同様の意味を有する。）より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、テトラヒドロピラニル基又は式[4]
- [0107] [化6]



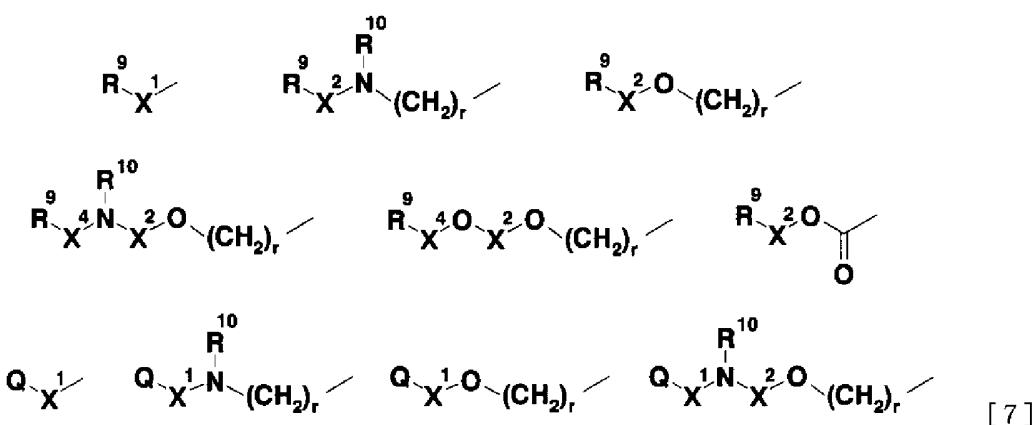
で表される4から7員の含窒素飽和ヘテロ環（R^dは、下記の好ましい置換基群R^d又はより好ましい置換基群R^dと同様の意味を有し、qは、0、1、2

、3又は4である。)であり、よりさらに好ましいQはテトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基(該テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基は、ヒドロキシ基で置換されてもよい。)又はモルホリニル基である。

[0108] 好ましい置換基群R^dはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基(該アミノ基は、1又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。)、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₂₋₆アルカノイル基であり、より好ましい置換基群R^dはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基(該アミノ基は、1又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。)又はC₁₋₆ヒドロキシアルキル基である。

[0109] より好ましいWは下記式[7]から選択される基であり、

[0110] [化7]



式中、

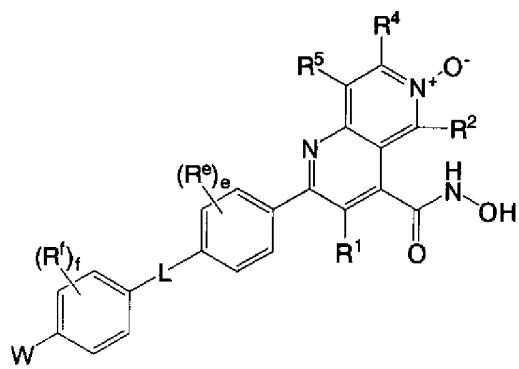
rは0、1、2、3、4、5又は6であり、

X¹、X²、X⁴、R⁹、R¹⁰及びQの定義並びに好ましい態様は、前記した通りである。

[0111] 本発明化合物の好ましい形態は以下の通りである。

[0112]

[化8]



[8]

式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 L 、 $(R^6)_e$ 、 $(R^f)_f$ 及び W の定義並びに好ましい態様は、前記した通りである。

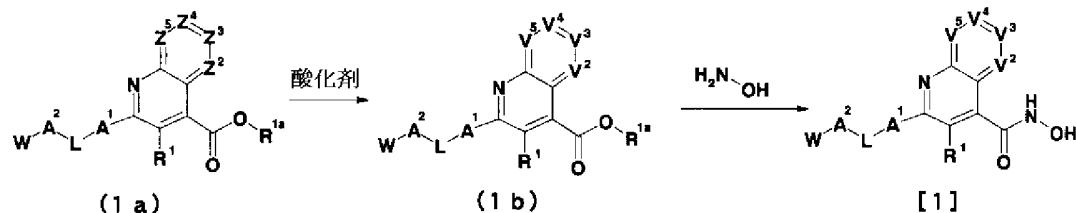
本発明の化合物には互変異性体、幾何異性体等の立体異性体及び光学異性体が存在しうるが、本発明はそれらも包含する。また、発明化合物及びその塩の各種水和物、溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

[0113] 本発明において、薬学的に許容される塩とは、細菌感染症の化学療法及び予防において使用される塩を意味する。それらは例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、ラクトビオン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、N-アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアノ酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー及びカルボキシビニルポリマー等の酸との塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩及びカルシウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン及びピペリジン等の有機アミン、ならびにアミノ酸との塩を挙げることができる。

[0114] 本発明の化合物は、例えば、以下に示す方法によって合成することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

(スキーム 1)

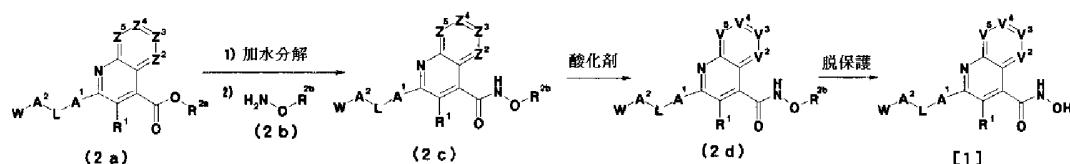
[0115] [化9]



一般式（1 a）（式中、R^{1a}はカルボキシ基の保護基であり、Z²はC—R²又はNであり、Z³はC—R³又はNであり、Z⁴はC—R⁴又はNであり、Z⁵はC—R⁵又はNであり、その他の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）で表される化合物に、m-クロロ過安息香酸等の酸化剤を塩基の存在下あるいは不存在下で作用させて、一般式（1 b）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。さらに、ナトリウムメトキシド等の塩基存在下でヒドロキシルアミンと反応させることで、一般式 [1] で表される化合物を得ることができる。

(スキーム 2)

[0116] [化10]

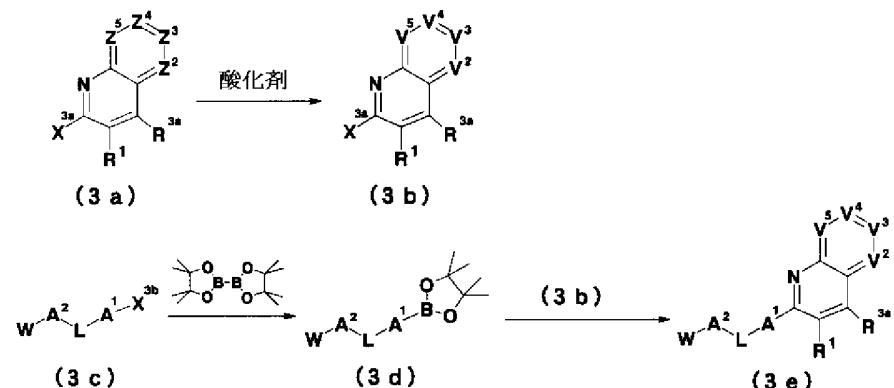


一般式（2 a）（式中、R^{2a}はカルボキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）で表される化合物を、塩基性又は酸性条件下で加水分解反応を行い、次いで一般式（2 b）（式中、R^{2b}はヒドロキシ基の保護基又は水素原子である。）で表されるヒドロキシルアミン化合物を縮合剤の存在下で反応させることで、一般式（2 c）（式中の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）で表される化合物を得ることができる。

できる。さらに、m-クロロ過安息香酸等の酸化剤を塩基の存在下あるいは不存在下で作用させて、一般式（2 d）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺-O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。なお、反応の順序を入れ替えて、一般式（2 a）で表される化合物に酸化剤を作用させ、その後に加水分解、次いでヒドロキシルアミン化合物を縮合させて、一般式（2 d）で表される化合物を得ることもできる。さらにR^{2b}がヒドロキシ基の保護基の場合、その種類に応じて適切な条件で脱保護反応を行うことで、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

（スキーム3）

[0117] [化11]

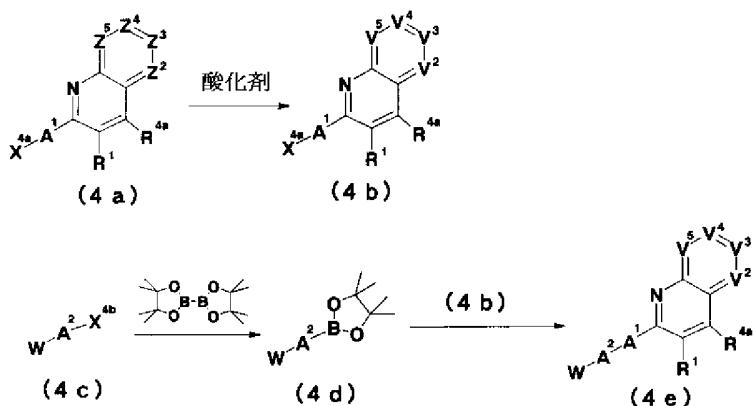


一般式（3 a）（式中、X^{3a}は脱離基であり、R^{3a}はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は-CO-NH-O-R^{3b}（式中、R^{3b}はヒドロキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）で表される化合物に、m-クロロ過安息香酸等の酸化剤を塩基の存在下あるいは不存在下で作用させて、一般式（3 b）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺-O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。一方、一般式（3 c）（式中、X^{3b}は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、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

等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、ビス（ピナコラト）ジボロン等のジボロン化合物と反応させることで、一般式（3 d）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができ、さらに一般式（3 b）で表される化合物と、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、カップリング反応を行うことで、一般式（3 e）（式中の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが $N^+ - O^-$ である。）で表される化合物を得ることができる。一般式（3 e）で表される化合物から、スキーム1又は2の方法に従って一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

（スキーム4）

[0118] [化12]

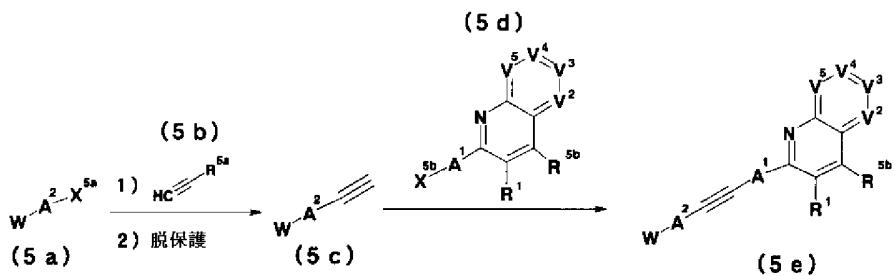


一般式（4 a）（式中、 X^{4a} は脱離基であり、 R^{4a} はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は $-CONH-OR^{4b}$ （式中、 R^{4b} はヒドロキシ基の保護基である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。）で表される化合物に、m-クロロ過安息香酸等の酸化剤を塩基の存在下又は不存在下で作用させて、一般式（4 b）（式中の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが $N^+ - O^-$ である。）で表される化合物を得ることができる。さらに、一般式（4 b）及び（4 c）（式中、 X^{4b} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を用いて、スキーム3と同

様の方法を用いて、一般式（4 d）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を経て、一般式（4 e）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。一般式（4 e）で表される化合物から、スキーム1又は2の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

（スキーム5）

[0119] [化13]

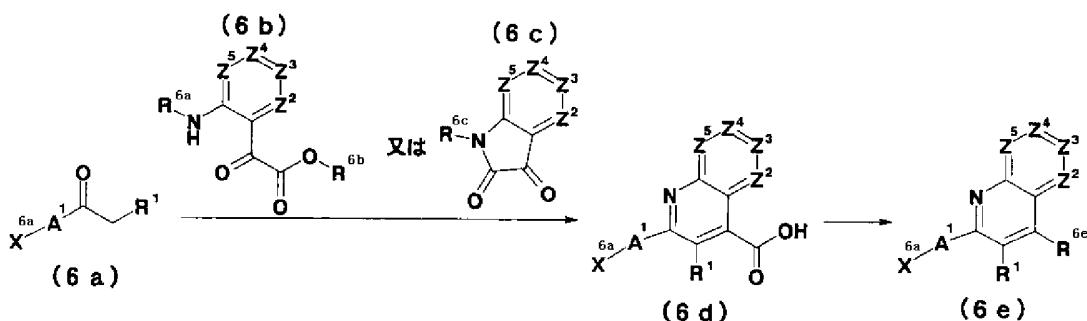


一般式（5 a）（式中、X^{5a}は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、一般式（5 b）（式中、R^{5a}はアセチレン基の保護基である。）で表される化合物と反応させた後、保護基R^{5a}の種類に応じて適切な条件で脱保護を行うことで、一般式（5 c）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらに一般式（5 c）で表される化合物を、スキーム〔4〕の方法に従って得られた一般式（5 d）（式中、X^{5b}は脱離基であり、R^{5b}はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は—CONH—OR^{5c}（式中、R^{5c}はヒドロキシ基の保護基である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがNである。）で表される化合物と、ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロロパラジウム及びヨウ化銅等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、カップリング反応を行うことで、一般式（5 e）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得る

ことができる。なお、先に一般式（5 d）で表される化合物を一般式（5 b）で表される化合物と反応させ、脱保護を行ったのちに一般式（5 a）で表される化合物と反応させても、同様に一般式（5 e）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム 1 又は 2 の方法に従って、一般式 [1] で表される化合物を得ることができる。

(スキーム6)

〔0120〕 〔化14〕

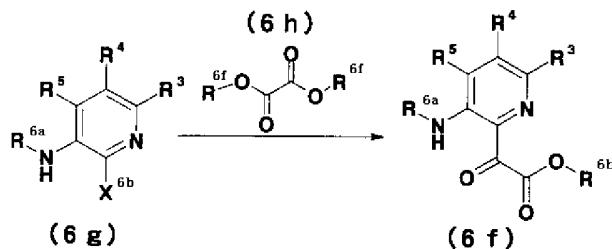


一般式(6a) (式中、 X^{6a} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。)で表される化合物と、一般式(6b) (式中、 R^{6a} は水素原子又はアミノ基の保護基であり、 R^{6b} は水素原子又はカルボキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。)又は一般式(6c) (式中、 R^{6c} は水素原子又はアミノ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。)で表される化合物を、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化リチウム等の塩基の存在下、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン及びテトラヒドロフラン等と水の混合溶媒中で、常温あるいは加熱条件下で反応を行うことで、一般式(6d) (式中の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。)で表される化合物を得ることができる。さらに、一般式(6d)で表される化合物に対して、カルボキシ基の適切な保護基を施すか又は一般式 H_2N-O-R^{6d} (式中、 R^{6d} はヒドロキシ基の保護基である。)で表される化合物と縮合剤の存在下で反応させることによって、一般式(6e) (R^{6e} は保護されたカルボキシ基又は $-CONH-O-R^{6d}$ (式中の記号は前記

と同義である。) であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。) で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム4又は5の方法に従って、一般式 [1] で表される化合物を得ることができる。

なお、一般式 (6 b) で表される化合物のうち、 Z^2 が窒素原子である一般式 (6 f) (式中の記号は前記と同義である。) で表される化合物は、

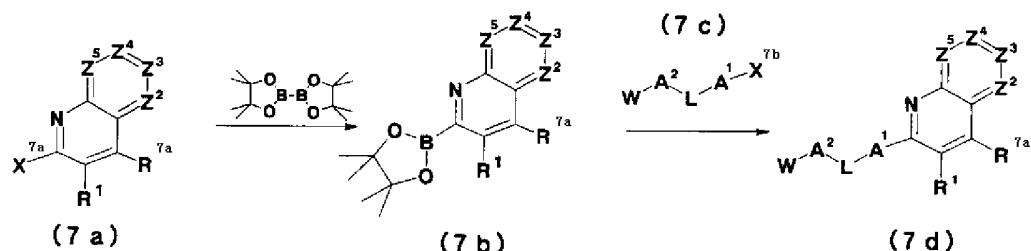
[0121] [化15]



一般式 (6 g) (式中、 X^{6b} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物にn-ブチルリチウム等の有機金属試薬を作用させた後、一般式 (6 h) (式中、 R^{6f} はカルボキシ基の保護基である。) で表される化合物を加えて反応させることで得ることができる。

(スキーム7)

[0122] [化16]

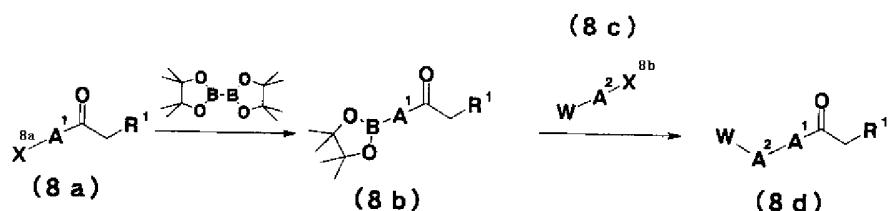


一般式 (7 a) (式中、 X^{7a} は脱離基であり、 R^{7a} はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は $-CONH-OR^{7b}$ (式中、 R^{7b} はヒドロキシ基の保護基である。) であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。) で表される化合物を、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、ビス(

ピナコラト) ジボロン等のジボロン化合物と反応させることで、一般式 (7 b) (式中の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。) で表される化合物を得ることができる。さらに一般式 (7 b) で表される化合物を、一般式 (7 c) (式中、 X^{7b} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、カップリング反応を行うことで、一般式 (7 d) (式中の記号は前記と同義である。但し、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 のいずれか一つがNである。) で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム1又は2の方法に従って、一般式 [1] で表される化合物を得ることができる。

(スキーム8)

[0123] [化17]

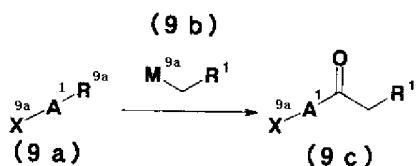


一般式 (8 a) (式中、 X^{8a} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物を、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、ビス(ピナコラト)ジボロン等のジボロン化合物と反応させることで、一般式 (8 b) (式中の記号は前記と同義である。) で表される化合物を得ることができる。さらに一般式 (8 b) で表される化合物を、一般式 (8 c) (式中、 X^{8b} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、カップリング反応を行うことで、一般式 (8 d) (式中の記号は前記と同義である。) で表される化合物を得ることができる

。なお、反応の順序を入れ替えて、一般式（8 c）で表される化合物をボロン酸エステルに変換し、次いで一般式（8 a）で表される化合物を反応させて一般式（8 d）で表される化合物を得ることもできる。さらにスキーム6の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

(スキーム9)

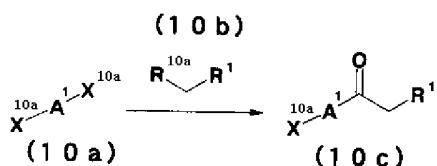
[0124] [化18]



一般式（9 a）（式中、 X^{9a} は脱離基であり、 R^{9a} は $-CN$ 又は $-CONMe-O-Me$ であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物に、一般式（9 b）（式中、 M^{9a} は $-Li$ 又は $-MgBr$ 等の金属塩であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を加えて反応させることで、一般式（9 c）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム6又は8の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

(スキーム10)

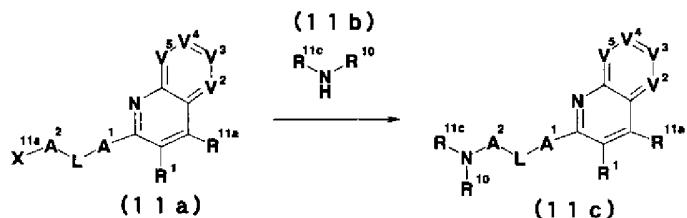
[0125] [化19]



一般式（10 a）（式中、 X^{10a} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、n-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いて金属塩化させた後、一般式（10 b）（式中、 R^{10a} は $-CN$ 又は $-CONMe-O-Me$ であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を加えて反応させることで、一般式（10 c）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム6又は8の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

(スキーム 11)

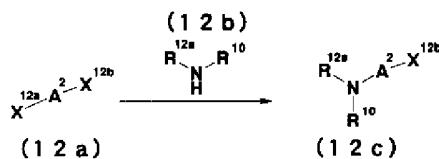
[0126] [化20]



スキーム3、4、5又は6の方法に従って得られる一般式(11a) (式中、 X^{11a} は脱離基であり、 R^{11a} はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は $-CONH-OR^{11b}$ (式中、 R^{11b} はヒドロキシ基の保護基である。) であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- である。) で表される化合物と、一般式(11b) (式中、 R^{11c} は、 R^9-X^2- 、 $R^9-X^4-Y^1-X^2-$ 、 $Q-X^1$ 又は $Q-X^1-Y^1-X^2-$ であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物を、触媒の存在下又は不存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、反応を行うことで、一般式(11c) (式中の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- である。) で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム1又は2の方法に従って、一般式[1]で表される化合物を得ることができる。

(スキーム 12)

[0127] [化21]

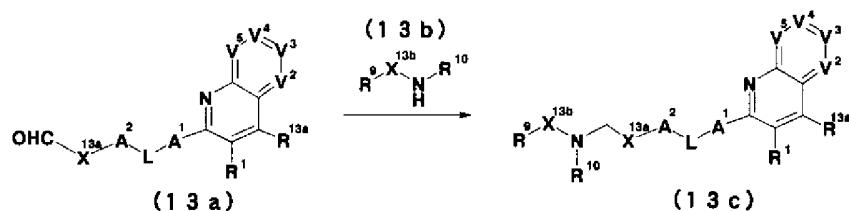


一般式 (12a) (式中、 X^{12a} 及び X^{12b} は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物と、一般式 (12b) (式中、 R^{12a} は、 R^9-X^2- 、 $R^9-X^4-Y^1-X^2-$ 、 $Q-X^1-$ 又は $Q-X^1-Y^1-X^2-$ であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物を、触媒の存在下又は不存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不

存在下、反応を行うことで、一般式（12c）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム4、5、6又は8の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

（スキーム13）

[0128] [化22]

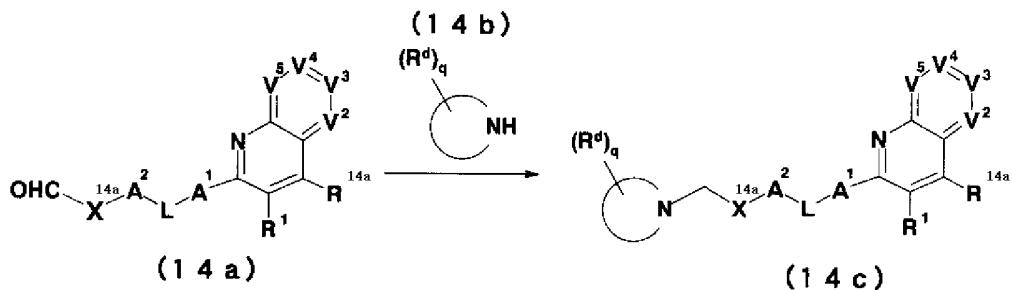


スキーム3、4又は5の方法に従って得られる一般式（13a）（式中、 X^{13a} は隣接するメチレン基と一緒にになって $-X^1-$ 又は $-X^2-Y^3-X^3-$ を形成する基であり、 R^{13a} はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は $-CO-NH-OR^{13b}$ （式中、 R^{13b} はヒドロキシ基の保護基である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- である。）で表される化合物と、一般式（13b）（式中、 X^{13b} は $-X^2-$ 又は $-X^4-$ であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、塩化亜鉛等の金属塩の存在下又は不存在下で反応させることで、一般式（13c）（式中の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム1又は2の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

（スキーム14）

[0129]

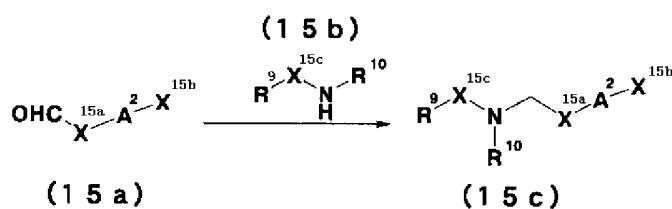
[化23]



スキーム3、4又は5の方法に従って得られる一般式（14a）（式中、X^{14a}は隣接するメチレン基と一緒にになって-X¹-又は-X²-Y³-X³-を形成する基であり、R^{14a}はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は-CO-NH-OR^{14b}（式中、R^{14b}はヒドロキシ基の保護基である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺-O⁻である。）で表される化合物と、一般式（14b）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、塩化亜鉛等の金属塩の存在下又は不存在下で反応させることで、一般式（14c）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺-O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム1又は2の方法に従って、一般式〔1〕で表される化合物を得ることができる。

(スキーム15)

[0130] [化24]

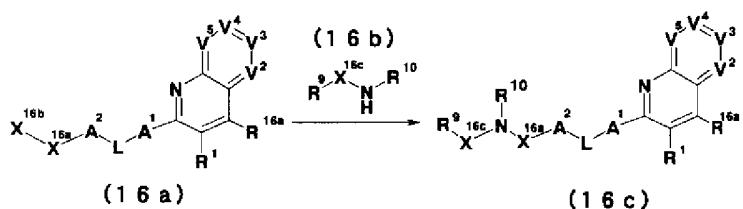


一般式（15a）（式中、X^{15a}は隣接するメチレン基と一緒にになって-X¹-又は-X²-Y³-X³-を形成する基であり、X^{15b}は脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物と、一般式（15b）（

式中、 X^{15c} は $-X^2$ 又は $-X^4$ であり、その他の記号は前記と同義である。) で表される化合物を、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、塩化亜鉛等の金属塩の存在下又は不存在下で反応させることで、一般式(15c) (式中の記号は前記と同義である。) で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム4又は5の方法に従って、一般式[1]で表される化合物を得ることができる。

(スキーム16)

[0131] [化25]

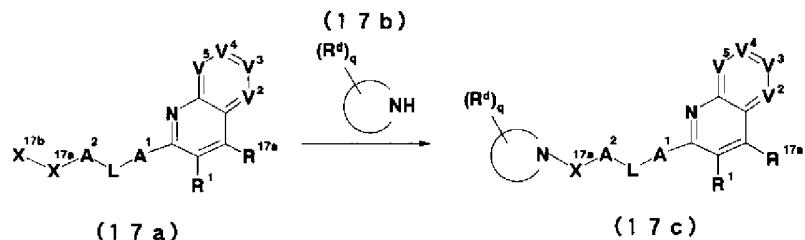


スキーム3、4、5又は6の方法に従って得られる一般式(16a)（式中、 X^{16a} は $-X^1$ 又は $-X^2-Y^3-X^3$ であり、 X^{16b} は脱離基であり、 R^{16a} はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は $-CONH-OR^{16b}$ （式中、 R^{16b} はヒドロキシ基の保護基である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- である。）で表される化合物と、一般式(16b)（式中、 X^{16c} は $-X^2$ 又は $-X^4$ であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、塩基の存在下又は不存在下で反応を行うことで、一般式(16c)（式中の記号は前記と同義である。但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム1又は2の方法に従って、一般式「1」で表される化合物を得ることができる。

(スキーム 17)

[0132]

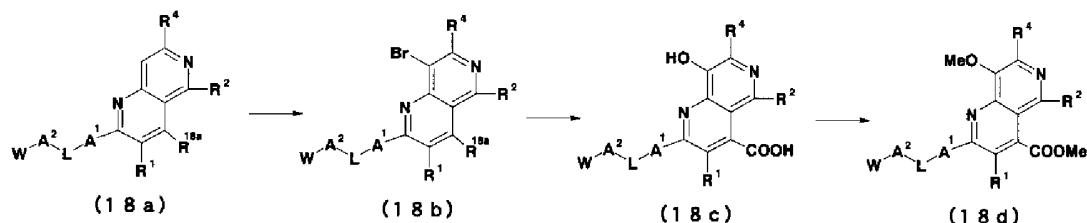
[化26]



スキーム3、4、5又は6の方法に従って得られる一般式(17a)（式中、X^{17a}は-X¹-Y²-X³-又は-X¹-Y¹-X²-Y³-X³-であり、X^{17b}は脱離基であり、R^{17a}はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基又は-CO NH-OR^{17b}（式中、R^{17b}はヒドロキシ基の保護基である。）であり、その他の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺-O⁻である。）で表される化合物と、一般式(17b)（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、塩基の存在下又は不存在下で反応を行うことで、一般式(17c)（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺-O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム1又は2の方法に従って、一般式[1]で表される化合物を得ることができる。

(スキーム18)

[0133] [化27]

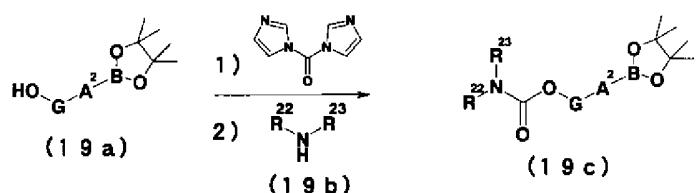


スキーム3、4、5又は6の方法に従って得られる一般式(18a)（式中、R^{18a}はカルボキシ基又は保護されたカルボキシ基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、臭素又はN-ブロモコハク酸イミド等の臭素化試薬を用いて反応を行うことで、一般式(18b)（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらに

一般式（18 b）で表される化合物を、触媒の存在下、塩基の存在下又は不存在下、配位子の存在下又は不存在下、塩基性条件下で反応を行うことで、一般式（18 c）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらに、トリメチルシリルジアゾメタンなどを用いてメチル化することで、一般式（18 d）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。一般式（18 b）、（18 c）及び（18 d）で表される化合物を用いて、スキーム1又は2の方法に従って、一般式[1]で表される化合物を得ることができる。

（スキーム19）

[0134] [化28]

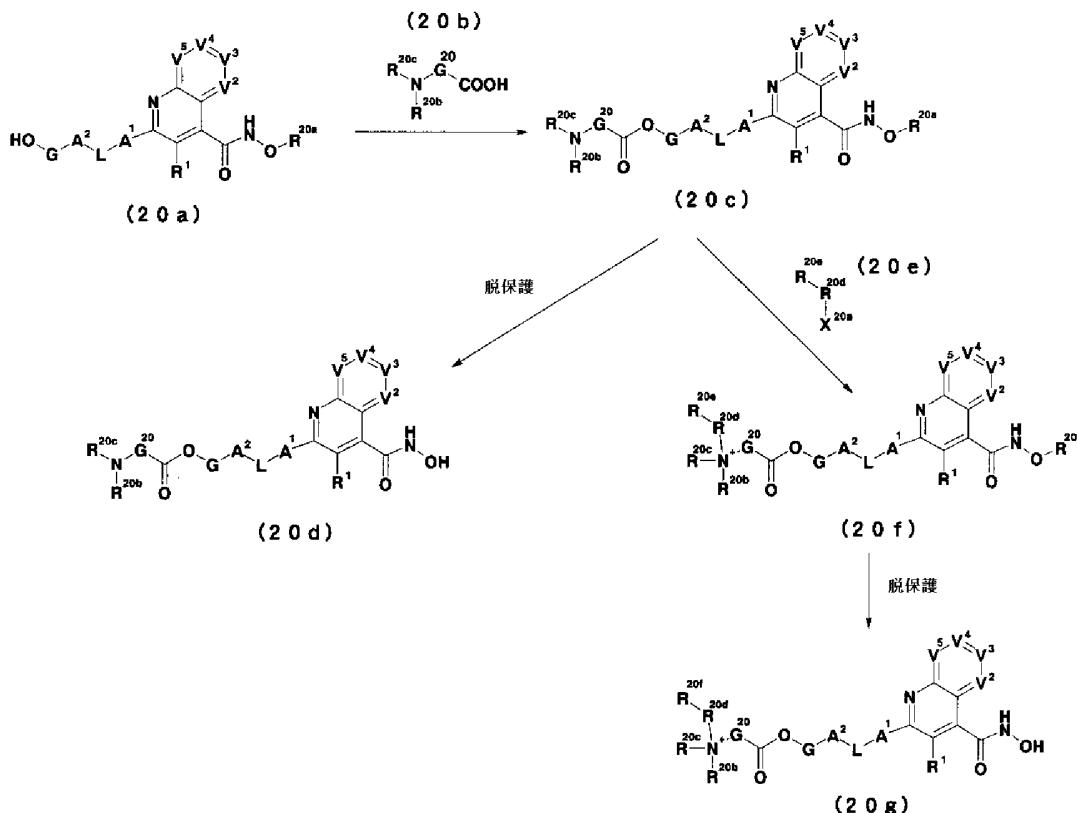


スキーム4の方法などに従って得られる一般式（19a）（式中、Gは-X¹-、-X²-Y¹-X¹-又は-X⁴-Y¹-X²-Y³-X³-であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物に対し、カルボジイミダゾール（以下、CDIと表す。）及び一般式（19b）で得られる化合物を順次反応させて、一般式（19c）（式中の記号は前記と同義である。）で表される化合物を得ることができる。さらにスキーム4の方法に従って、一般式[1]で表される化合物を得ることができる。

（スキーム20）

[0135]

[化29]



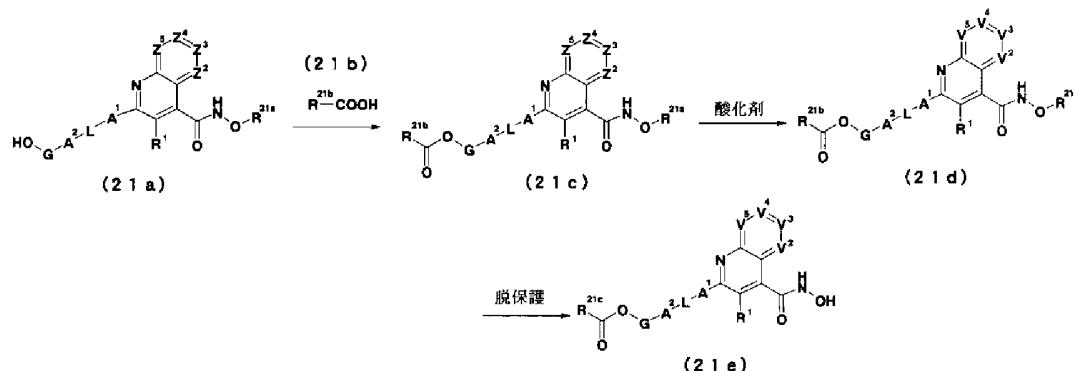
スキーム2、4、5などの方法の従って得られる一般式(20a)（式中、R^{20a}はヒドロキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物と、一般的(20b)（式中、G²⁰はC₁₋₆アルキレン基であり、R^{20b}及びR^{20c}は同一又は異なってC₁₋₆アルキル基であり、その他の記号は前記と同義である。）で表される化合物を、縮合剤の存在下で反応を行うことで、一般式(20c)（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表せる化合物を得ることができる。これをR^{20a}で表される保護基の種類に応じて適切な条件で脱保護反応を行うことで、一般式[1]で表される化合物のうち一般式(20d)（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。

一方、一般式(20c)で表される化合物に対して、一般式(20e)（式中、X^{20a}は脱離基であり、R^{20d}はC₁₋₆アルキレン基であり、R^{20e}は保

護されたカルボキシ基、保護されたリン酸基、保護されたホスホン酸基又は水素原子である。) で表される化合物を作用させて一般式 (20 f) (式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。) で表される化合物を得ることができ、さらにR^{20 a}で表される保護基やR^{20 b}に含まれる保護基の種類に応じて適切な条件で脱保護反応を行うことで、一般式 [1] で表される化合物のうち一般式 (20 g) (式中、R^{20 f}はカルボキシ基、リン酸基、ホスホン酸基、これらの陰イオン又は水素原子であり、その他の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。) で表される化合物を得ることができる。

(スキーム21)

[0136] [化30]

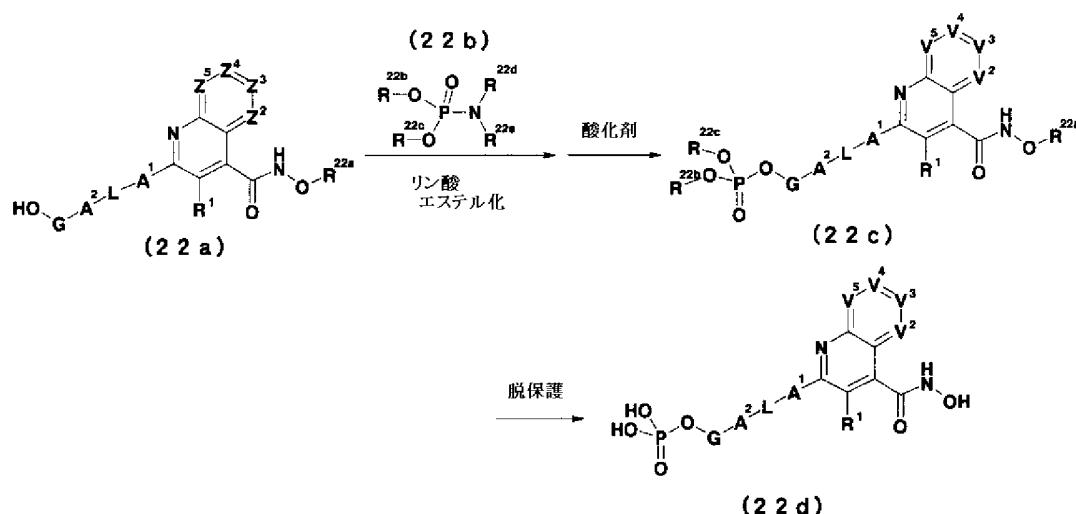


国際公開番号WO 2008/105515に記載の方法で合成可能な一般式 (21 a) (式中、R^{21 a}はヒドロキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。) を、一般的 (21 b) (式中、R^{21 b}は「保護されたカルボキシ基、保護されたリン酸基又は保護されたホスホン酸基」から選ばれる同一又は異なる1から2個の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基である。) で表される化合物と縮合剤の存在下で反応を行うことで、一般式 (21 c) (式中の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。) で表せる化合物を得ることができる。これに対し、mークロロ過

安息香酸等の酸化剤を塩基の存在下又は不存在下で作用させて、一般式（2-1d）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができ、さらにR^{21a}で表される保護基やR^{21b}に含まれる保護基の種類に応じて適切な条件で脱保護反応を行うことで、一般式〔1〕で表される化合物のうち一般式（2-1e）（式中、R^{21c}は「カルボキシ基、リン酸基又はホスホン酸基」から選ばれる同一又は異なる1から2個の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。

（スキーム22）

[0137] [化31]

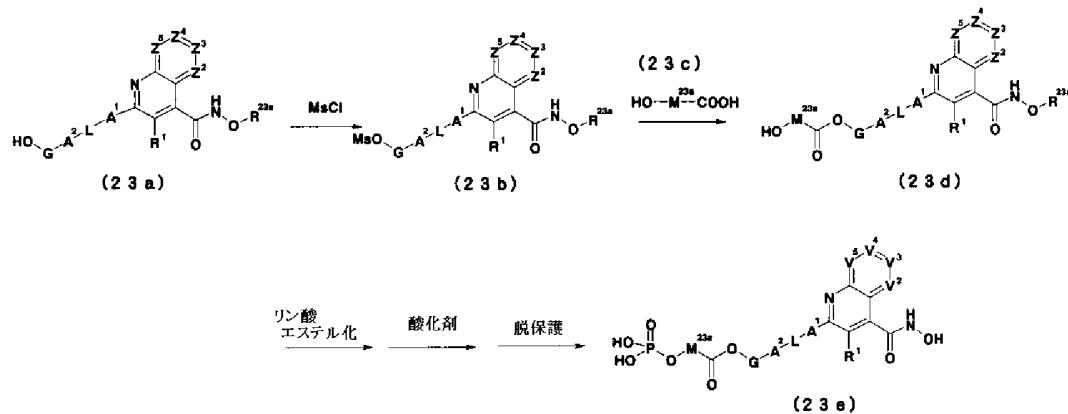


国際公開番号WO 2008/105515に記載の方法で合成可能な一般式（2-2a）（式中、R^{22a}はヒドロキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）で表される化合物を、N, N-ジイソプロピルホスホラミド酸ジ-tert-ブチルエステル等の一般式（2-2b）（式中、R^{22b}及びR^{22c}は同一又は異なってリン酸基の保護基であり、R^{22d}及びR^{22e}は同一又は異なってC₁₋₆アルキル基である。）で表される化合物と反応させ、さらにm-クロロ

過安息香酸等の酸化剤を塩基の存在下又は不存在下で作用させることで、一般式（22c）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。一般式（22b）で表される化合物の代わりに、リン酸ジエステル体や活性化されたリン酸誘導体を用いた一般的なリン酸エステル化反応によってリン酸エステル化を行ってもよい。リン酸ジエステルとしては例えばリン酸ジベンジルやリン酸ジブチルが、活性化されたリン酸誘導体としては例えばクロロリン酸ジエチルが、それぞれ挙げられる。一般式（22c）で表される化合物を、R^{22a}、R^{22b}及びR^{22c}で表される保護基の種類に応じて適切な条件で脱保護反応を行うことで一般式[1]で表される化合物のうち一般式（22d）（式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。）で表される化合物を得ることができる。

(スキーム23)

[0138] [化32]



国際公開番号WO 2008/105515に記載の方法で合成可能な一般式（23a）（式中、R^{23a}はヒドロキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）を、塩基の存在下メシリクロライド（MsCl）を用いて一般式（23b）（式中の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。）に変換した後、一般的（23c）（式中、M^{23a}はC₁₋

₆アルキレン基である。)で表される化合物と塩基の存在下で反応を行うことで、一般式(23d)(式中の記号は前記と同義である。但し、Z²、Z³、Z⁴及びZ⁵のいずれか一つがNである。)で表させる化合物を得ることができる。さらに、スキーム22と同様の方法で、ヒドロキシ基のリン酸エステル化反応、Nオキシドへの酸化反応、脱保護反応を行うことで、一般式[1]で表される化合物のうち一般式(23e)(式中の記号は前記と同義である。但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻である。)で表される化合物を得ることができる。

- [0139] 前記に示した合成法において、必要に応じて反応工程の順序を入れ替えることが可能である。例えば、一般式(6a)で表される化合物に対して、スキーム4記載の(4d)との反応を実施した後にスキーム6記載の反応を実施し、さらにm-クロロ過安息香酸などの酸化剤を作用させて一般式(4e)で表される化合物を得ることが可能である。また、反応各工程で得られた化合物及びそれらの中間体において、アミノ基、ヒドロキシ基、ホルミル基及びカルボキシ基が存在する場合、それらの保護基を適宜組み替えて反応を行うことができる。
- [0140] 特段の記載がない場合、前記反応で塩基を用いる場合の塩基としては例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、ピリジン、ピロリジン及びN-メチルモルホリンが挙げられる。
- [0141] 酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ポリリン酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸類が挙げられる。
- [0142] 縮合剤としては例えば、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、ジシクロヘキシリカルボジイミド、カルボニルジ

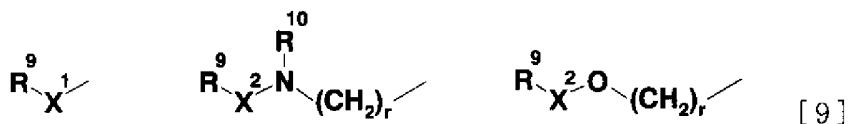
イミダゾール、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン塩化物塩及びベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートが挙げられる。

- [0143] 触媒としては例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム、ビス(ベンゼニトリル)ジクロロパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、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、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロパラジウム、ビス(トリー-*t*-ブチルホスフィン)ジクロロパラジウム、ビス(トリー-*t*-ブチルホスフィン)ジクロロパラジウム及びヨウ化銅が挙げられる。
- [0144] 配位子としては例えば、トリー-*t*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシリホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリブチルホスファイト、トリシクロヘキシリホスファイト、トリフェニルホスファイト、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル及び2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニルが挙げられる。
- [0145] 酸化剤としては例えば、過マンガン酸カリウム、酸化クロム、ニクロム酸カリウム、過酸化水素、*m*-クロロ過安息香酸、尿素過酸化水素付加物／無水フタル酸、*t*-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等の無機及び有機過酸化物、二酸化セレン、酢酸鉛(IV)、次亜塩素酸*t*-ブチル、次亜塩素酸ナトリウム、及び1,1,1-トリアセトキシー-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オンが挙げられる

。

- [0146] 還元剤としては例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の水素化錯化合物、ボラン類、ナトリウムならびにナトリウムアマルガムが挙げられる。
- [0147] 金属塩としては例えば、塩化亜鉛、塩化ジルコニウム、塩化インジウム及び塩化マグネシウムが挙げられる。
- [0148] 溶媒としては当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものであれば特に制限はなく、極性溶媒（例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系の溶媒）、不活性な溶媒（例えば、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル等の非プロトン性溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はシクロヘキサン等の炭化水素類）、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。
- [0149] また反応は、-78°Cから反応に用いる溶媒の沸点の範囲で適切な温度を選択し、常圧下又は加圧下、マイクロウェーブ照射下等で実施することができる。
- [0150] 本発明の化合物を医薬として用いるには、本発明の化合物を常用の賦形剤、增量剤、pH調節剤、溶解剤等を添加し、常用の製剤技術によって錠剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、粉剤、液剤、懸濁剤、注射剤、点滴剤等に調整し、経口剤、注射剤あるいは点滴剤として投与することができる。
- [0151] 本発明の化合物中には、投与する際にプロドラッグとして機能する化合物も含まれる。プロドラッグとして機能する化合物は、好ましくはR⁹がリン酸基又は式 [2] から選択される基である。さらに好ましくは、R⁹がリン酸基又は式 [2] から選択される基であり、Wが下記式 [9] から選択される基

[0152] [化33]



である。式中のその他の記号は前記の通りである。プロドラッグとして機能する化合物群は、好ましくは以下のような特徴を有する。

(1) プロドラッグ化合物自体は、LpxC酵素阻害活性や抗菌活性を有していてもよいが、必須ではない。

(2) 投与後、プロドラッグとして機能する官能基が体内の適当な酵素によって切断され、目的の薬理活性を示す化合物に変換される。この際、プロドラッグ自身に抗菌活性があれば、体内の酵素による切断を受けずにプロドラッグ体のままで薬効を示してもよい。また、プロドラッグ体及び体内の酵素により切断された化合物がともに混在していてもよい。

(3) プロドラッグ化する事により、水溶性の増大、薬効作用の増強や持続、副作用や毒性の軽減、安定性の向上などが期待される。特に好ましくは、水溶性の増大が期待される。例えば、注射剤あるいは点滴剤としてプロドラッグを使用する場合、投与液量の少量化等のような投与条件の改善が可能となり、有効成分量の增量化や、血中濃度の上昇による薬効の増強等が期待できる。

[0153] 本発明の化合物は、成人の患者に対して1日あたり1～300mgを1回～数回に分けて投与することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することができる。

[0154] 次に、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。

[0155] 特に記載のない場合、シリカゲルクロマトグラフィーにおける担体は関東化学株式会社製シリカゲル60N、NH型シリカゲルクロマトグラフィーにおける担体は富士シリシア化学株式会社製クロマトレックスNH-DM1020、逆相シリカゲルクロマトグラフィーにおける担体は株式会社ワイエム

シイ O D S - A - A A 1 2 S 5 0 を用いた。分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーはメルク株式会社製 P L C プレートシリカゲル 6 0 F₂₅₄ を用いた。NMRスペクトルはプロトンNMRを示し、内部基準としてテトラメチルシランを用いて、δ 値を ppm で示した。

[0156] また、実施例中の略号を以下に示す。

A c : アセチル

B n : ベンジル

B o c : t - ブトキシカルボニル

B u : ブチル

D E A D : アゾジカルボン酸ジエチル

D H P : 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン

D I P E A : N, N - ディイソプロピルエチルアミン

D M E : 1, 2 - デジメトキシエタン

D M F : N, N - デジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

d p p f : 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

E t : エチル

H O B t · H₂O : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物

I P A : 2 - プロパノール

I P E : ジイソプロピルエーテル

i P r : イソプロピル

m C P B A : メタクロロ過安息香酸

M e : メチル

M s : メタンスルホニル

M s C l : メタンスルホニルクロリド

P d C l₂ (d p p f) : 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (1 : 1)

P d C l₂ (P P h₃)₂ : ビス (トリフェニルホスфин) パラジウム (I I)

) ジクロリド

Pd (PPh₃)₄ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

Pd₂(dba)₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

Ph : フェニル

Piv : 2, 2-ジメチルプロパンオイル

PTS·H₂O : p-トルエンスルホン酸1水和物

TFA : トリフルオロ酢酸

THF : テトラヒドロフラン

THP : テトラヒドロピラニル

TMS : トリメチルシリル

WSC·HCl : 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

s : シングレット

b r. s. : ブロードシングレット(幅広いシングレット)

d : ダブレット

dd : ダブルダブレット

t : トリプレット

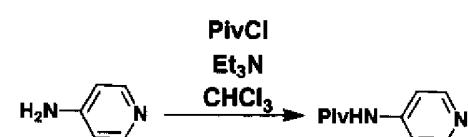
q : カルテット

m : マルチプレット

実施例 1

2-(ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩(化合物1)

[0157] [化34]



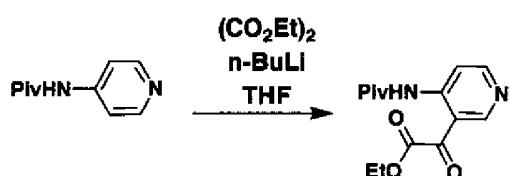
(1) 4-アミノピリジン(24 g)のクロロホルム(420 ml)溶液に、0°Cでトリエチルアミン(53 ml)を加えた後、2, 2-ジメチルプロ

パノイルクロリド（35mL）のクロロホルム（20mL）溶液を滴下して加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物にクロロホルム／ヘキサン＝1/4の混合溶媒を加え、析出した固体を濾別して、2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)プロパンアミド（白色固体）を得た（38g, 84%）。

MS (ESI) : 177 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.31 (9 H, s), 7.45 – 7.54 (3 H, m), 8.47 (2 H, d, J=6.4 Hz)

[0158] [化35]



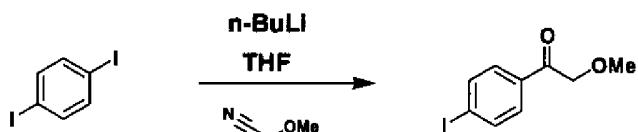
(2) 実施例1-(1)で得た2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)プロパンアミド（20g）のTHF（450mL）溶液に、-70°Cで2.6mol/L-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液（100mL）を滴下し、0°Cで3時間攪拌した。その後-70°Cでシュウ酸ジエチル（41g）のTHF（50mL）溶液を加え、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を1mol/L-HCl水溶液に注ぎジエチルエーテルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離＝60/40→30/70→クロロホルム/メタノールの勾配溶離＝98/2→85/15）で精製して、(4-((2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-3-イル)（オキソ）酢酸エチル（褐色油状物）を得た（23g, 75%）。

MS (ESI) : 277 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36 (9 H, s), 1.45 (3 H, t, J=7.2

Hz), 4.51 (2 H, q, J=7.2 Hz), 8.66 (1 H, d, J=6.4 Hz), 8.74 (1 H, d, J=6.4 Hz), 8.93 (1 H, s), 11.49 (1 H, s)

[0159] [化36]

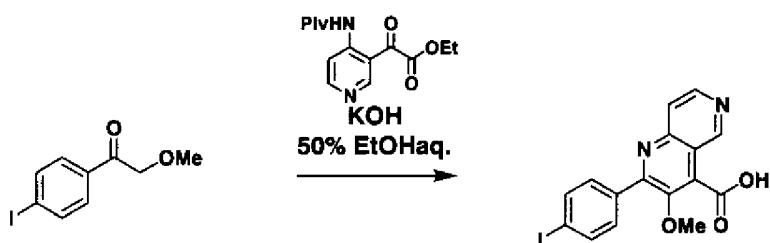


(3) 1, 4-ジヨードベンゼン (4.2 g) を THF (420 ml) に溶解し -78°C に冷却し 2. 6 mol / l - n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (49 ml) を滴下した。-78°C で 1 時間攪拌後、メトキシアセトニトリル (1.8 g) の THF (40 ml) 溶液を -78°C で滴下し、2 時間攪拌した。-78°C で 4 mol / l - HCl - 酢酸エチル溶液を加えて 1 時間攪拌後、0°C に昇温し水を加えた後に分液し、抽出物を水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルの勾配溶離 = 90 / 10 → 70 / 30) で精製して、1-(4-ヨードフェニル)-2-メトキシエタノン (黄色固体)を得た (1.7 g, 50%)。

MS (ESI) : 277 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.50 (3 H, s), 4.64 (2 H, s), 7.66 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.7 Hz)

[0160] [化37]



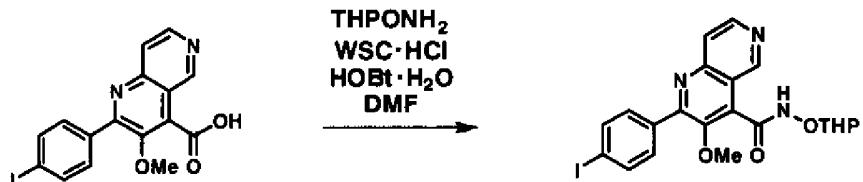
(4) 実施例 1-(2) で得た (4-((2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-3-イル) (オキソ) 酢酸エチル (1.8 g) にエタノール (40 ml)、水 (90 ml)、水酸化カリウム (1.8 g) を加え、10

0°Cで30分間攪拌した。実施例1-(3)で得た1-(4-ヨードフェニル)-2-メトキシエタノン(17g)及びエタノール(50mL)を加えて100°Cで12時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸を加えpH4に調整し反応液を濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えて析出した固体を濾別により取り除き母液を濃縮した。この操作を3度繰り返して得られた残留物にヘキサン/酢酸エチル=1/1の混合溶媒を加え析出した固体を濾別した。母液を濃縮し、水を加え析出した固体を濾別、乾燥し、2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸(薄黄土色固体)を得た(17g, 65%)。

MS (ESI) : 407 (M+H)⁺, 405 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.67 (3 H, s), 7.81 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1 H, d, J=6.0 Hz), 8.76 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.24 (1 H, s)

[0161] [化38]



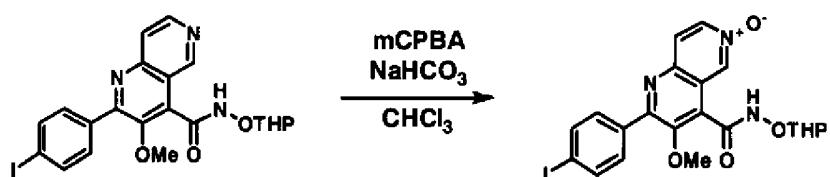
(5) 実施例1-(4)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸(15g)のDMF(150mL)懸濁液に、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(5.0g)、WSC·HCl(8.5g)、HOBT·H₂O(6.0g)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に飽和食塩水を入れ、酢酸エチル/トルエン=5/1の混合溶媒で抽出し飽和食塩水で3回洗浄した。水層を酢酸エチル/トルエン=5/1の混合溶媒で2回抽出し、得られた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールの勾配溶離=99/1→95/5)で2回精製して、2-

(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(淡黄色固体)を得た(9.1g, 49%)。

MS (ESI) : 506 (M+H)⁺, 504 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 – 1.66 (3 H, m), 1.73 – 1.84 (3 H, m), 3.59 – 3.64 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 4.05 – 4.11 (1 H, m), 5.22 – 5.25 (1 H, m), 7.80 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.97 – 7.98 (1 H, m), 8.75 (1 H, d, J=5.5 Hz), 9.22 (1 H, s), 11.98 (1 H, s)

[0162] [化39]



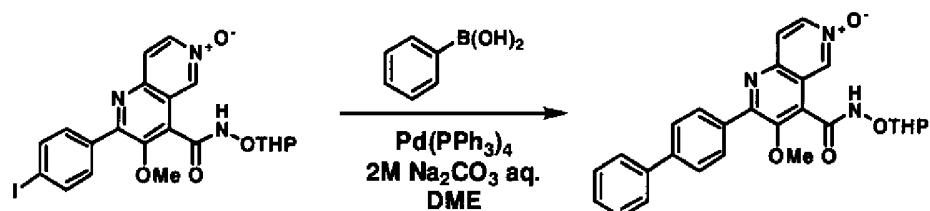
(6) 実施例1-(5)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(1.0g)のクロロホルム(20ml)溶液に、炭酸水素ナトリウム(0.51g)、mCPBA(>65%)(0.70g)を順次加え、室温で30分間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→クロロホルム/メタノール=90/10)で精製し酢酸エチルで再結晶した。析出した固体を濾別し酢酸エチルで洗浄し乾燥して、2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(淡黄色固体)を得た(0.37g, 35%)。

MS (ESI) : 522 (M+H)⁺, 520 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.61 – 2.02 (5 H, m), 2.05 – 2.11 (1 H, m), 3.78 – 3.83 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.15 – 4.22 (1 H, m), 5.45 – 5.48 (1 H, m), 7.53 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.60 – 7.65 (1 H, m),

7.79 – 7.83 (2 H, m), 7.88 – 7.93 (2 H, m), 8.82 (1 H, d, J=1.4 Hz),
11.53 (1 H, br. s.)

[0163] [化40]



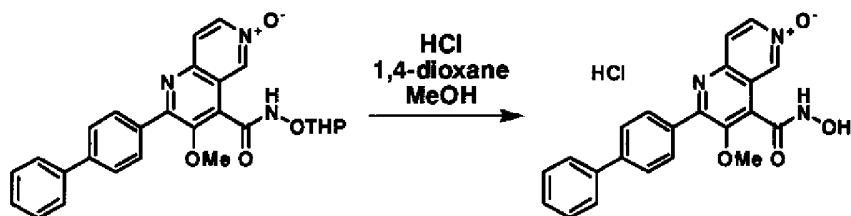
(7) 実施例 1 – (6) で得た 2 – (4 – ヨードフェニル) – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (2. 1 g) の DME (32 mL) 懸濁液に、フェニルボロン酸 (0. 74 g) 、Pd (PPh₃)₄ (0. 24 g) 、2 mol L / L – 炭酸ナトリウム水溶液 (8 mL) を順次加え、80°Cの油浴中で 1.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に 3 mol L / L – 塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで 2 回抽出した。得られた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → クロロホルム / メタノール = 90 / 10) で精製した。得られた固体にエタノールを加え析出した固体を濾別しエタノールで洗浄し乾燥して、2 – (ビフェニル – 4 – イル) – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (淡黄色固体)を得た (1. 4 g, 74%)。

MS (ESI) : 472 (M+H)⁺, 470 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 – 1.86 (6 H, m), 3.59 – 3.65 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 4.07 – 4.14 (1 H, m), 5.21 (1 H, br. s.), 7.40 – 7.46 (1 H, m), 7.50 – 7.55 (2 H, m), 7.76 – 7.81 (2 H, m), 7.84 – 7.92 (2 H, m), 8.02 – 8.12 (3 H, m), 8.38 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.54 (1 H, d, J=1.8 Hz), 12.00 (1 H, br. s.)

[0164]

[化41]



(8) 実施例 1 – (7) で得た 2 – (ビフェニル – 4 – イル) – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (1. 3 g) のメタノール (30 ml) 懸濁液に、4 mol / l – HCl – 1, 4 – ジオキサン溶液 (30 ml) を加え室温で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテル (300 ml) を加え 15 分間攪拌した後、析出した固体を濾別した。これをジエチルエーテルで洗浄し乾燥して、2 – (ビフェニル – 4 – イル) – N – ヒドロキシ – 3 – メトキシ – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド塩酸塩 (淡黄色固体)を得た (1. 1 g, 94%)。

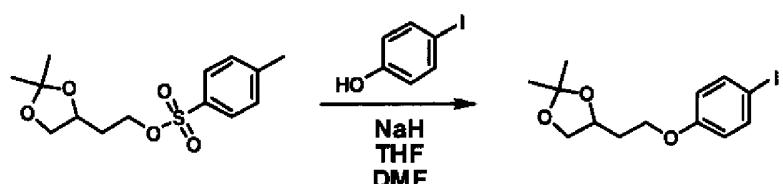
MS (ESI) : 388 (M+H)⁺, 386 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.73 (3 H, s), 7.37 – 7.42 (1 H, m), 7.46 – 7.51 (2 H, m), 7.74 – 7.77 (2 H, m), 7.82 – 7.86 (2 H, m), 7.99 – 8.07 (3 H, m), 8.34 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.50 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.39 (1 H, br. s.)

実施例 2

2 – (4' – (3, 4 – ジヒドロキシブトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – N – ヒドロキシ – 3 – メトキシ – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド塩酸塩 (化合物 5)

[0165] [化42]

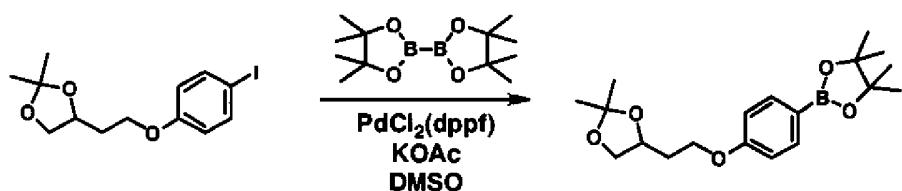


(1) 4-ヨードフェノール (5. 5 g) のDMF (50 ml) 溶液に、5 5%水素化ナトリウム (1. 3 g) を加え、室温で20分間攪拌した。これに、2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート (7. 51 g) のTHF (50 ml) 溶液を加え、80°Cの油浴中で3時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、1 mol/l HCl-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=80/20) で精製して、4-(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン (無色油状物)を得た (7. 9 g, 91%)。

MS (ESI) : 349 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.42 (3 H, s), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 3.61 - 3.66 (1 H, m), 4.00 - 4.14 (3 H, m), 4.25 - 4.31 (1 H, m), 6.64 - 6.70 (2 H, m), 7.51 - 7.58 (2 H, m)

[0166] [化43]



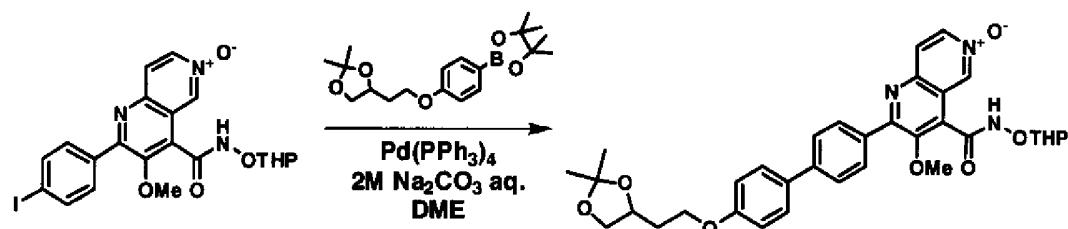
(2) 実施例2-(1)で得た4-(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン (7. 0 g) のDMSO (40 ml) 溶液に、酢酸カリウム (5. 9 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (7. 6 g)、PdCl₂(dppf) (0. 82 g) を順次加え、100°Cの油浴中で3時間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過により濾別した。濾液に水を加え分液し、飽和食塩水で洗浄した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン／酢酸エチルの勾配溶離＝90／10→80／20)にて精製して、2-(4-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(無色油状物)を得た(7.2g, 100%)。

MS (ESI) : 371 (M+Na) +

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26 (6 H, s), 1.33 (6 H, s), 1.36 (3 H, s), 1.42 (3 H, s), 2.01 - 2.10 (2 H, m), 3.62 - 3.67 (1 H, m), 4.06 - 4.17 (3 H, m), 4.25 - 4.33 (1 H, m), 6.85 - 6.91 (2 H, m), 7.71 - 7.77 (2 H, m)

[0167] [化44]



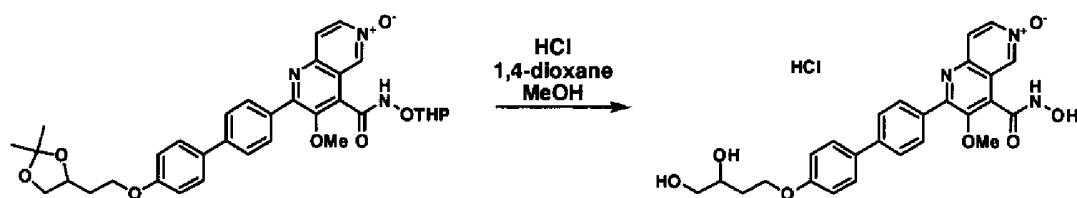
(3) 実施例2-(2)で得た2-(4-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.52g)を用い、実施例1-(7)と同様の方法で、2-(4'-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシカルバモイル)-1,6-ナフチリジン6-オキシド(黄色固体)を得た(0.30g, 49%)。

MS (ESI) : 616 (M+H) +, 614 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.39 (3 H, s), 1.45 (3 H, s), 1.67 - 1.74 (2 H, m), 1.74 - 1.82 (1 H, m), 1.87 - 2.00 (2 H, m), 2.07 - 2.13 (3 H, m), 3.69 (1 H, dd, J=8.0, 7.1 Hz), 3.81 - 3.86 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.13 - 4.24 (4 H, m), 4.31 - 4.37 (1 H, m), 5.48 - 5.51 (1 H, m), 7.01 - 7.04 (2 H, m), 7.53 - 7.56 (1 H, m), 7.61 - 7.65 (1 H, m)

3 H, m), 7.72 – 7.76 (2 H, m), 8.12 – 8.15 (2 H, m), 8.80 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.65 (1 H, br. s.)

[0168] [化45]



(4) 実施例 2 – (3) で得た 2 – (4’ – (2 – (2, 2 – ジメチル – 1, 3 – ジオキサン – 4 – イル) エトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 3 – メトキシ – 4 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシカルバモイル) – 1, 6 – ナフチリジン 6 – オキシド (7.4 mg) を用い、実施例 1 – (8) と同様の方法で、2 – (4’ – (3, 4 – ジヒドロキシブトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 4 – (ヒドロキシカルバモイル) – 3 – メトキシ – 1, 6 – ナフチリジン 6 – オキシド塩酸塩 (黄色固体) を得た (6.2 mg, 98%)。

MS (ESI) : 492 (M+H)⁺, 490 (M-H)⁻

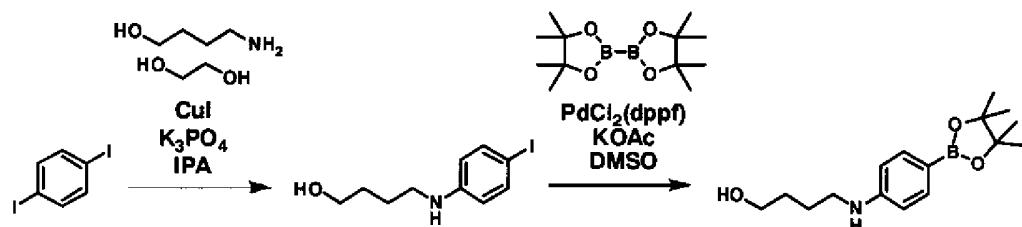
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64 – 1.71 (1 H, m), 1.93 – 2.00 (1 H, m), 3.29 – 3.34 (1 H, m), 3.35 – 3.40 (1 H, m), 3.64 – 3.69 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 4.12 – 4.17 (2 H, m), 7.05 – 7.09 (2 H, m), 7.71 – 7.75 (2 H, m), 7.81 – 7.84 (2 H, m), 8.01 – 8.07 (3 H, m), 8.37 (1 H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.52 (1 H, d, J=2.1 Hz), 11.41 (1 H, br. s.)

実施例 3

N – ヒドロキシ – 2 – (4’ – ((4 – ヒドロキシブチル) アミノ) ビフェニル – 4 – イル) – 3 – メトキシ – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド 2 塩酸塩 (化合物 12)

[0169]

[化46]



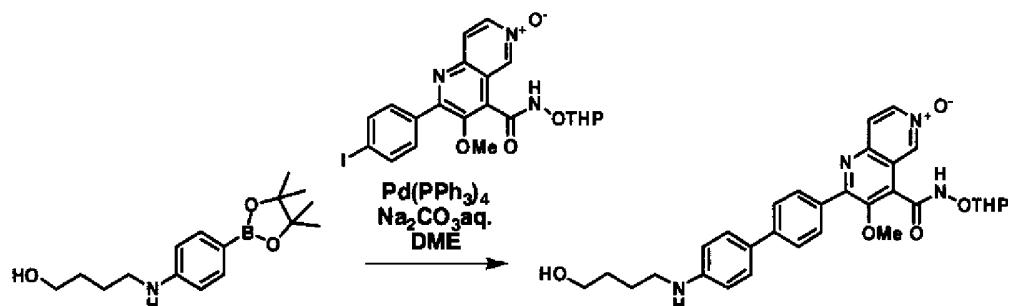
(1) 1, 4-ジヨードベンゼン (5. 4 g)、4-アミノブタン-1-オール (1. 4 mL)、エチレングリコール (1. 8 mL)、ヨウ化銅 (I) (155 mg)、リン酸カリウム (1. 4 g) を IPA (15 mL) に懸濁し、80°Cで19時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え不溶物を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 → 10/1) で精製して、褐色油状物 (2. 2 g)を得た。この褐色油状物 (2. 2 g)、PdCl₂ (dppf) (0. 22 g)、酢酸カリウム (2. 2 g) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (2. 4 g) のDMSO (22 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 85°Cで4時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加えトルエンで2回抽出し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製して、4-((4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)ブタン-1-オール (褐色油状物)を得た (1. 7 g、2工程収率 36%)。

MS (ESI) : 292 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.32 (12 H, s), 1.65 – 1.75 (4 H, m), 3.17 – 3.20 (2 H, m), 3.67 – 3.71 (2 H, m), 6.58 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (2 H, d, J=8.7 Hz)

[0170]

[化47]



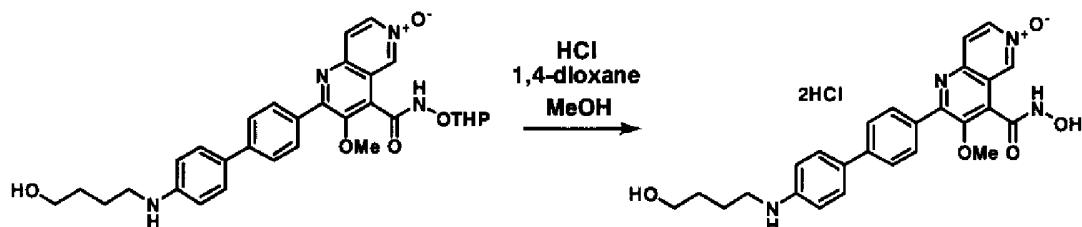
(2) 実施例3-(1)で得た4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)ブタン-1-オール(0.37g)、実施例1-(6)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド6-オキシド(0.37g)及びPd(PPh₃)₄(81mg)に2mol/L-1-炭酸ナトリウム水溶液(1mL)、水(4mL)及びDME(12mL)を加えた懸濁液を、窒素雰囲気下90°Cで2.5時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで2回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製して、2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド6-オキシド(黄色油状物)を得た(0.19g、48%)。

MS (ESI) : 559 (M+H)⁺, 557 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 – 1.82 (10 H, m), 3.04 – 3.10 (2 H, m), 3.41 – 3.47 (2 H, m), 3.58 – 3.64 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 4.06 – 4.14 (1 H, m), 4.43 (1 H, t, J=5.0 Hz), 5.19 (1 H, br. s.), 5.90 (1 H, t, J=5.5 Hz), 6.67 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.99 – 8.05 (3 H, m), 8.33 – 8.37 (1 H, m),

8.53 (1 H, s), 11.96 (1 H, br. s.)

[0171] [化48]



(3) 実施例3-(2)で得た2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド6-オキシド(0.19 g)にメタノール(3 mL)、1,4-ジオキサン(3 mL)及び4 mol/L-HCl(1,4-ジオキサン溶液(6 mL))を加え、室温で1時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え上澄を除去、固体にメタノールを加えて溶媒を減圧下留去、1,4-ジオキサンで洗浄して、N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド6-オキシド2塩酸塩(黄色固体)を得た(0.18 g, 98%)。

MS (ESI) : 475 (M+H)⁺, 473 (M-H)⁻

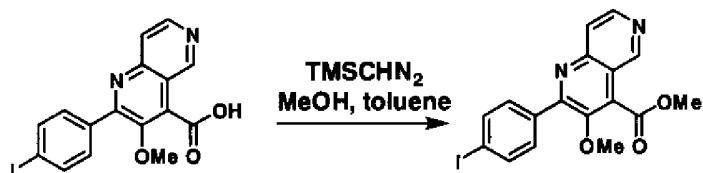
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 – 1.55 (2 H, m), 1.65 – 1.72 (2 H, m), 3.21 – 3.28 (2 H, m), 3.44 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.76 (3 H, s), 7.17 – 7.44 (2 H, m), 7.76 – 7.83 (2 H, m), 7.85 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.03 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.07 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1 H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.53 (1 H, d, J=2.1 Hz), 11.43 (1 H, br. s.)

実施例4

N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8-ジメトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド6-オキシド塩酸塩(化合物16)

[0172]

[化49]

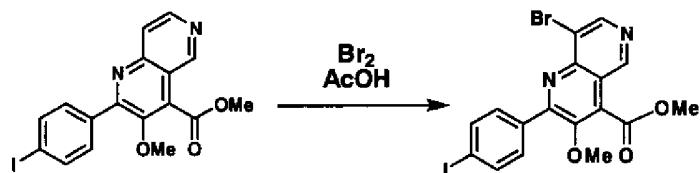


(1) 実施例1－(4)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸(10g)のメタノール(44mL)及びトルエン(66mL)懸濁液に、氷冷下2mоля／1-トリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液(25mL)を滴下し、室温で3.5時間攪拌した。水冷下酢酸を加え、窒素雰囲気下室温で40分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノールの勾配溶離=100/0→96/4)で精製して、2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(淡黄色固体)を得た(5.3g, 52%)。

MS (ESI) : 421 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.66 (3 H, s), 4.14 (3 H, s), 7.83 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.88 – 7.90 (2 H, m), 7.94 (1 H, d, J=6.0 Hz), 8.76 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.23 (1 H, s)

[0173] [化50]



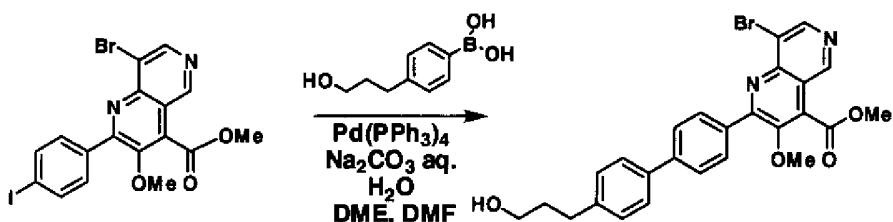
(2) 実施例4－(1)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(5.3g)の酢酸(40mL)溶液に臭素(1.3mL)を滴下し、窒素雰囲気下、90°Cで4時間攪拌した。反応液を放冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH7に調整し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ

キサン／酢酸エチルの勾配溶離＝75／20→40／60)で精製して、8-ブロモ-2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(黄色固体)を得た(3.5g, 55%)。

MS (ESI) : 499, 501 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.70 (3 H, s), 4.14 (3 H, s), 7.90 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.96 – 7.98 (2 H, m), 8.97 (1 H, s), 9.10 (1 H, s)

[0174] [化51]



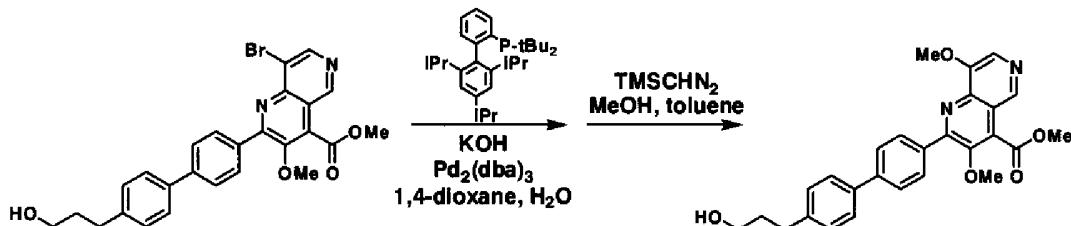
(3) 実施例4-(2)で得た8-ブロモ-2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(1.9g)、(4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)ボロン酸(0.74g)、Pd(PPh₃)₄(0.43g)、2mol/L一炭酸ナトリウム水溶液(5.6mL)、水(20mL)及びDMF(9.3mL)のDME(60mL)懸濁液を、窒素雰囲気下85°Cで3時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和食塩水を加えクロロホルムで3回抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールの勾配溶離＝100/0→95/5)で精製して、8-ブロモ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(黄褐色固体)を得た(1.7g, 91%)。

MS (ESI) : 507, 509 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.93 – 1.98 (2 H, m), 2.77 – 2.82 (2 H, m), 3.71 – 3.73 (2 H, m), 3.74 (3 H, s), 4.15 (3 H, s), 7.33 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz),

8.32 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.97 (1 H, s), 9.10 (1 H, s)

[0175] [化52]



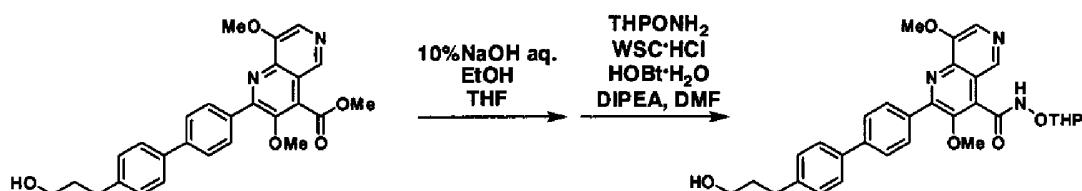
(4) 実施例4-(3)で得た8-ブロモ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(1.7 g)の1,4-ジオキサン(8.5 ml)及び水(8.5 ml)溶液に、水酸化カリウム(0.85 g)、Pd₂(dba)₃(0.14 g)及び2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(0.25 g)を加え、窒素雰囲気下100°Cで14時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、酢酸を加え中和して減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加えて析出した固体を濾別、水及び酢酸エチルで洗浄、乾燥して、黄色固体(0.52 g)を得た。この黄色固体(0.59 g)のメタノール(2.3 ml)-トルエン(3.4 ml)懸濁液に、窒素雰囲気下、氷冷下2 mol/l-トリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液(1.8 ml)を滴下し、氷冷下40分間、室温にて1.5時間攪拌した。氷冷下酢酸を加え、室温にて30分間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離=42/58→0/100)で精製して、2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8-ジメトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(黄色油状物)を得た(0.15 g, 13%)。

MS (ESI) : 459 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.92 – 1.99 (2 H, m), 2.76 – 2.81 (2 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.70 – 3.76 (2 H, m), 4.14 (3 H, s), 4.16 (3 H, s), 7.32 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (2 H,

d, J=8.3 Hz), 8.16 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.33 (1 H, s), 8.83 (1 H, s)

[0176] [化53]



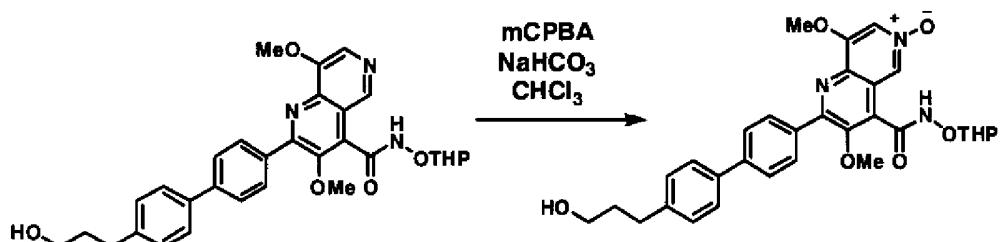
(5) 実施例4-(4)で得た2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8ジメトキシ-1,6ナフチリジン-4カルボン酸メチル(0.16 g)にエタノール(1.0 ml)、水(1.0 ml)、THF(1.6 ml)及び10%水酸化ナトリウム水溶液(0.8 ml)を加え、60°Cで1.5時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸を加え中和して減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加えて析出した固体を濾別、水及び酢酸エチルで洗浄、乾燥して、黄色固体(0.11 g)を得た。この黄色固体(0.11 g)のDMF(2.0 ml)溶液に、DIPEA(70 μl)、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリミン(47 mg)、WSC·HCl(69 mg)及びHOBr·H₂O(51 mg)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製して、2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8ジメトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6ナフチリジン-4カルボキサミド(淡黄色固体)を得た(0.13 g、65%)。

MS (ESI) : 544 (M+H)⁺, 542 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.53 – 1.76 (3 H, m), 1.90 – 1.99 (4 H, m), 2.00 – 2.04 (1 H, m), 2.76 – 2.82 (2 H, m), 3.68 – 3.78 (6 H, m), 4.02 – 4.10 (1 H, m), 4.13 (3 H, s), 5.29 (1 H, br. s.), 7.33 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.3 Hz),

8.14 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.28 (1 H, s), 9.09 (1 H, s)

[0177] [化54]



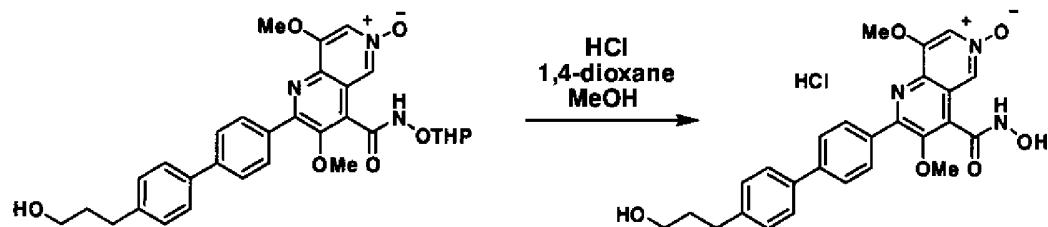
(6) 実施例4-(5)で得た2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8ジメトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6ナフチリジン-4カルボキサミド(0.11g)のクロロホルム(2.0mL)溶液に、mCPBA(>65%)(0.10g)、炭酸水素ナトリウム(52mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=8/1)で精製して、2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8ジメトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6ナフチリジン-4カルボキサミド 6-オキシド(黄色固体)を得た(45mg、41%)。

MS (ESI) : 560 (M+H)⁺, 558 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 – 1.64 (3 H, m), 1.72 – 1.82 (5 H, m), 2.65 – 2.70 (2 H, m), 3.41 – 3.47 (2 H, m), 3.59 – 3.64 (1 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.04 (3 H, s), 4.07 – 4.13 (1 H, m), 4.50 (1 H, t, J=5.3 Hz), 5.19 (1 H, s), 7.34 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.06 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1 H, d, J=1.8 Hz), 8.21 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.96 (1 H, s)

[0178]

[化55]



(7) 実施例4-(6)で得た2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8ジメトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6ナフチリジン-4カルボキサミド6-オキシド(3.6mg)のメタノール(0.50ml)及び1,4ジオキサン(1.0ml)溶液に、4mol/L-HCl-1,4ジオキサン溶液(0.50ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え析出した固体を濾別、乾燥し、N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3,8ジメトキシ-1,6ナフチリジン-4カルボキサミド6-オキシド塩酸塩(黄色固体)を得た(3.2mg, 97%)。

MS (ESI) : 476 (M+H)⁺, 474 (M-H)⁻

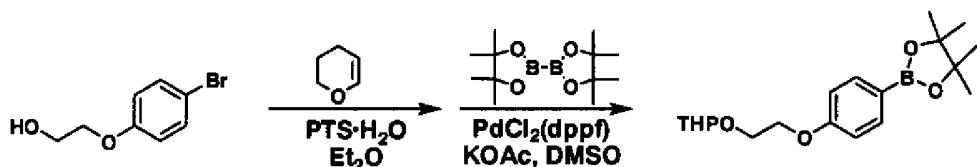
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.73 – 1.79 (2 H, m), 2.65 – 2.70 (2 H, m), 3.45 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.74 (3 H, s), 4.04 (3 H, s), 7.34 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1 H, d, J=1.8 Hz), 8.19 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.37 (1 H, s)

実施例5

8-ブロモ-N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6ナフチリジン-4カルボキサミド6-オキシド塩酸塩(化合物17)

[0179]

[化56]

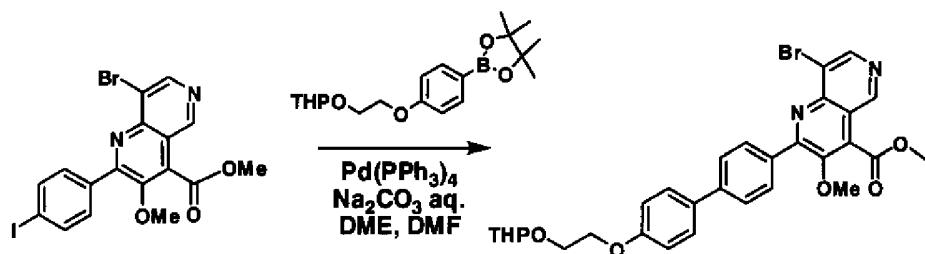


(1) 2-(4-ブロモフェノキシ)エタノール (6.5 g) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸1水和物 (1.9 g)、DHP (8.2 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して無色油状物 (8.1 g)を得た。この無色油状物 (2.0 g)、PdCl₂(dppf) (0.27 g)、酢酸カリウム (2.0 g) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (2.2 g) のDMSO (20 ml) 懸濁液を、窒素雰囲気下100°Cで2時間攪拌した。放冷後、反応液にクロロホルムを加え不溶物をセライトにて濾別し濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離 = 95/5 → 80/20）で2回精製して、2-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン（黄色油状物）を得た (1.2 g, 53%)。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.33 (12 H, s), 1.49 – 1.67 (4 H, m), 1.70 – 1.77 (1 H, m), 1.80 – 1.89 (1 H, m), 3.50 – 3.56 (1 H, m), 3.80 – 3.85 (1 H, m), 3.87 – 3.92 (1 H, m), 4.03 – 4.08 (1 H, m), 4.16 – 4.20 (2 H, m), 4.69 – 4.72 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2 H, d, J=8.7 Hz)

[0180]

[化57]

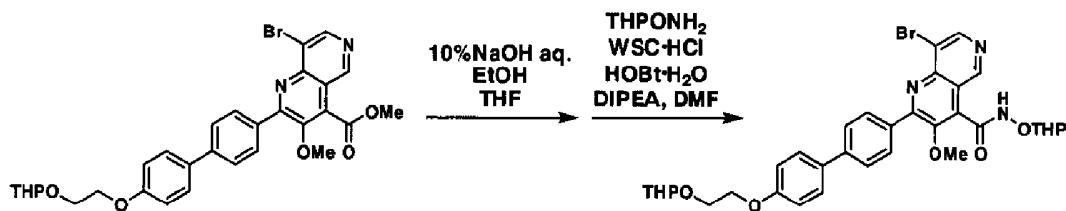


(2) 実施例4-(2)で得た8-ブロモ-2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(0.29g)、実施例5-(6)で得た2-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.22g)及びPd(PPh₃)₄(66mg)に、2mol/L-1-炭酸ナトリウム水溶液(0.86mL)、水(5.0mL)、DMF(1.5mL)及びDME(5.0mL)を加えた懸濁液を、窒素雰囲気下85°Cで3時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和食塩水を加えクロロホルムで3回抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールの勾配溶離=100/0→95/5)で精製して、8-ブロモ-3-メトキシ-2-(4'-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(淡黄色固体)を得た(0.13g, 39%)。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 – 1.69 (4 H, m), 1.72 – 1.80 (1 H, m), 1.82 – 1.90 (1 H, m), 3.53 – 3.58 (1 H, m), 3.73 (3 H, s), 3.84 – 3.89 (1 H, m), 3.89 – 3.95 (1 H, m), 4.07 – 4.13 (1 H, m), 4.15 (3 H, s), 4.19 – 4.28 (2 H, m), 4.71 – 4.76 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.62 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.97 (1 H, s), 9.09 (1 H, s)

[0181]

[化58]



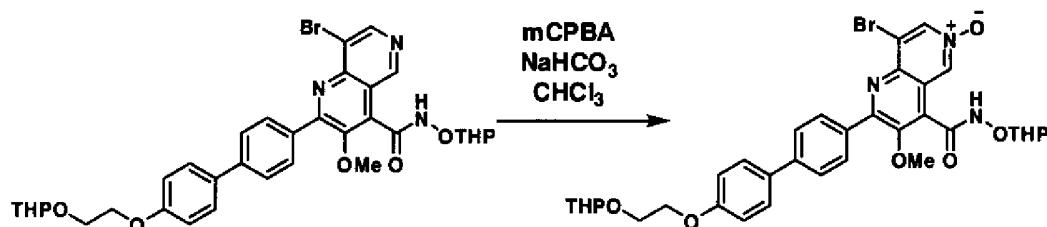
(3) 実施例5-(2)で得た8-ブロモ-3-メトキシ-2-(4'-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(0.13g)にエタノール(0.70ml)、水(0.70ml)、THF(1.3ml)及び10%水酸化ナトリウム水溶液(0.36ml)を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸を加え中和して減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加えて析出した固体を濾別、水及び酢酸エチルで洗浄、乾燥して、黄色固体(8.7mg)を得た。この黄色固体(8.7mg)のDMF(1.4ml)溶液に、DIPEA(45μl)、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(3.4mg)、WSC·HCl(4.5mg)及びHOEt·H₂O(3.2mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製して、8-ブロモ-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(淡黄色油状物)を得た(8.3mg, 62%)

MS (ESI) : 678, 680 (M+H)⁺, 676, 678 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 – 1.96 (11 H, m), 1.99 – 2.04 (1 H, m), 3.53 – 3.58 (1 H, m), 3.72 – 3.76 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.84 – 3.89 (1 H, m), 3.90 – 3.95 (1 H, m), 4.06 – 4.12 (2 H, m), 4.21 – 4.26 (2 H, m), 4.73 – 4.76 (1 H, m), 5.29 (1 H, br. s.), 7.06 (2

H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.01 (1 H, s), 8.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.93 (1 H, s), 9.39 (1 H, s)

[0182] [化59]

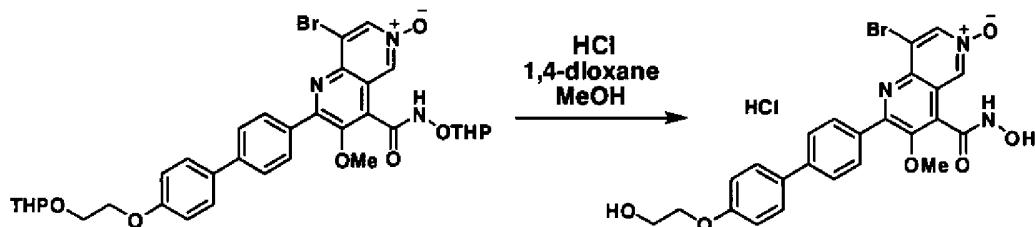


(4) 実施例 5 – (3) で得た 8 – ブロモ – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 2 – (4' – (2 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) エトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド (6.6 mg) のクロロホルム (1.3 ml) 溶液に、mCPBA (>65%) (5.2 mg)、炭酸水素ナトリウム (2.7 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) で精製して、8 – ブロモ – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 2 – (4' – (2 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) エトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (黄色固体) を得た (2.6 mg, 38%)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 – 1.82 (12 H, m), 3.43 – 3.49 (1 H, m), 3.58 – 3.64 (2 H, m), 3.73 – 3.79 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.93 – 3.98 (1 H, m), 4.06 – 4.13 (1 H, m), 4.18 – 4.23 (2 H, m), 4.68 (1 H, t, J=3.7 Hz), 5.20 (1 H, br. s.), 7.10 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.15 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.52 (1 H, s), 8.89 (1 H, s), 11.99 (1 H, br. s.)

[0183]

[化60]



(5) 実施例 5 – (4) で得た 8 – ブロモ – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 2 – (2 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) エトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (14 mg) のメタノール (0.20 mL) 及び 1, 4 – ジオキサン (0.40 mL) 溶液に、4 mol/L HCl – 1, 4 – ジオキサン溶液 (0.20 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え析出した固体を濾別、乾燥し、8 – ブロモ – N – ヒドロキシ – 2 – (4’ – (2 – ヒドロキシエトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 3 – メトキシ – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド塩酸塩 (淡黄色固体)を得た (14 mg, 87%)

MS (ESI) : 526, 528 ($M+H$)⁺

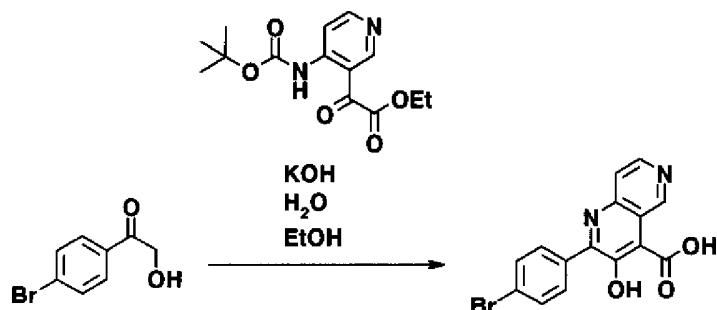
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.75 (2 H, t, J=5.0 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.06 (2 H, t, J=5.0 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.49 (1 H, d, J=1.8 Hz), 8.89 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.41 (1 H, s)

実施例 6

3 – クロロ – N – ヒドロキシ – 2 – (4’ – (2 – ヒドロキシエトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド塩酸塩 (化合物 18)

[0184]

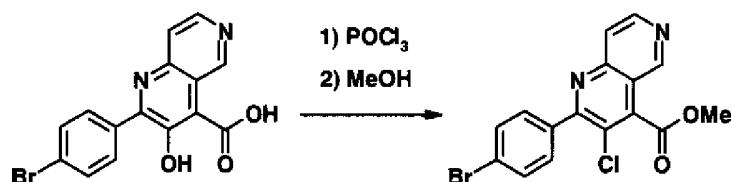
[化61]



(1) 文献（ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、1997年、34巻、441–444頁）記載の（4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-3-イル）グリオキシリ酸エチル（3.0 g）のエタノール（45m l）及び水（45m l）溶液に、水酸化カリウム（6.9 g）を加え、1時間加熱還流した。1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエタノン（2.2 g）を添加して1時間加熱還流後、1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエタノン（2.2 g）を追加して1時間加熱還流し、さらに1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエタノン（2.2 g）を添加して1時間加熱還流した。室温に冷却し、不溶物を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、水を加え、酢酸でpH 4.5に調整した。析出した固体を濾別し、水及びIPEで洗浄することにより、2-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸（黄色固体）を得た（2.7 g, 77%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.74 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1 H, d, J=6.4 Hz), 8.34 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (1 H, d, J=6.4 Hz), 10.61 (1 H, s)

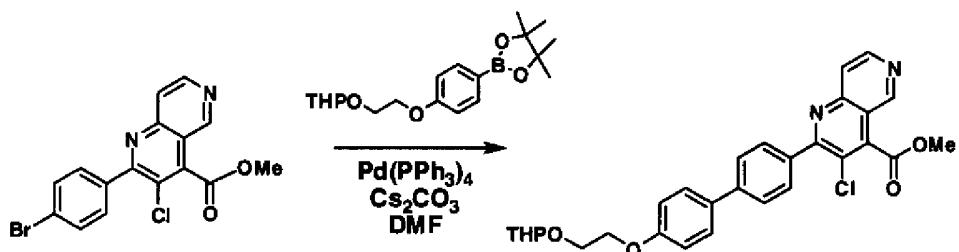
[0185] [化62]



(2) 実施例 6-(1) で得た 2-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸(2.0 g)のオキシ塩化リン(40 ml)懸濁液を6時間加熱還流した。放冷後、減圧下で濃縮し、メタノール(20 ml)を加え、30~40°Cで30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、IPEを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び20%水酸化ナトリウム水溶液でpH 9に調整した。濾別した固体物にクロロホルムを加え、不溶物を濾別し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離=60/40→30/70)で精製して、2-(4-ブロモフェニル)-3-クロロ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(紫色固体)を得た(1.3 g)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4.17 (3 H, s), 7.64 – 7.74 (4 H, m), 7.96 (1 H, dd, J=6.0, 0.9 Hz), 8.85 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.20 (1 H, d, J=0.9 Hz)

[0186] [化63]



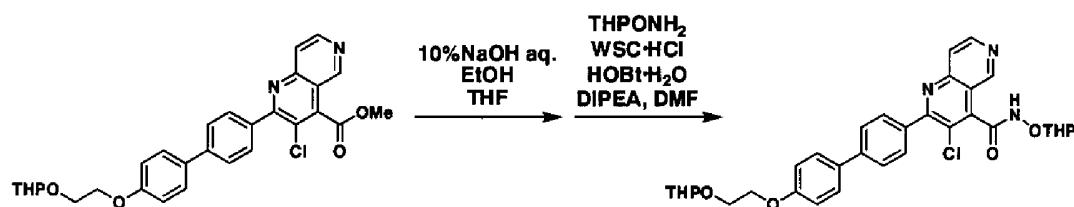
(3) 実施例6-(2)で得た2-(4-ブロモフェニル)-3-クロロ-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(0.53g)、実施例5-(1)で得た2-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.56g)、Pd(PPh₃)₄(0.16g)、炭酸セシウム(1.4g)のDMF(6.0ml)懸濁液を窒素雰囲気下80°Cで6時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

ヘキサン／酢酸エチルの勾配溶離＝65／35→45／55）で精製して、3-クロロ-2-(4'-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル（淡黄色固体）を得た（0.26g, 36%）。

MS (ESI) : 519 (M+H) +

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 – 1.58 (2 H, m), 1.59 – 1.69 (2 H, m), 1.73 – 1.80 (1 H, m), 1.82 – 1.90 (1 H, m), 3.52 – 3.58 (1 H, m), 3.84 – 3.89 (1 H, m), 3.90 – 3.95 (1 H, m), 4.06 – 4.15 (1 H, m), 4.17 (3 H, s), 4.20 – 4.25 (2 H, m), 4.69 – 4.77 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.99 (1 H, d, J=6.0 Hz), 8.84 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.20 (1 H, s)

[0187] [化64]



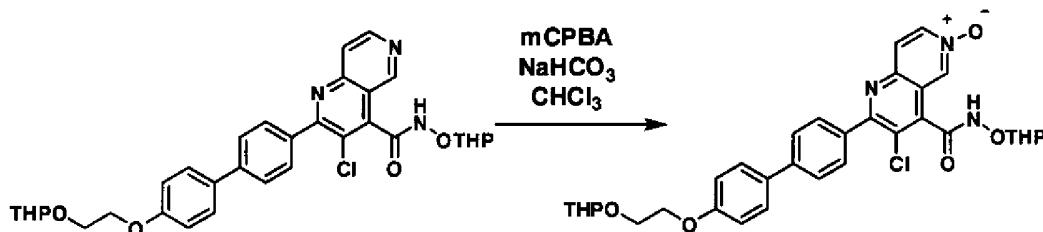
(4) 実施例6-(3)で得た3-クロロ-2-(4'-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸メチル(0.13g)にエタノール(0.70ml)、水(0.70ml)、THF(1.3ml)及び10%水酸化ナトリウム水溶液(0.40ml)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸を加え中和して減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加えて析出した固体を濾別、水及び酢酸エチルで洗浄、乾燥して、黄色固体(0.11g)を得た。この黄色固体(0.11g)のDMF(2.0ml)溶液に、DIPEA(65μl)、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(45mg)、WSC·HCl(60mg)及びHOBT·H₂O(43mg)を加え、室温で21時間攪拌した。

反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）で精製して、3-クロロ-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-2-（4'-（2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）エトキシ）ビフェニル-4-イル）-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド（淡黄色固体）を得た（53mg, 36%）。

MS (ESI) : 604 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.62 – 2.08 (12 H, m), 3.56 (1 H, br. s.), 3.74 (1 H, br. s.), 3.84 – 3.96 (2 H, m), 4.07 – 4.15 (2 H, m), 4.19 – 4.27 (2 H, m), 4.72 – 4.77 (1 H, m), 5.40 (1 H, br. s.), 7.06 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, J=6.0 Hz), 8.70 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.52 (1 H, br. s.)

[0188] [化65]

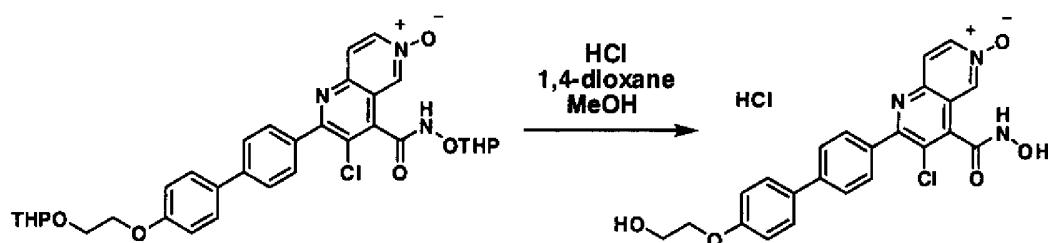


(5) 実施例6-(4)で得た3-クロロ-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-2-（4'-（2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）エトキシ）ビフェニル-4-イル）-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド（40mg）のクロロホルム（1.0ml）溶液に、mCPBA (>65%)（54mg）、炭酸水素ナトリウム（30mg）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）で精製

して、3-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-(4'-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(黄色固体)を得た(7.3mg, 18%)。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.66 – 2.08 (12 H, m), 3.55 (1 H, ddd, J=10.9, 5.4, 5.3 Hz), 3.75 – 3.96 (3 H, m), 4.07 – 4.16 (2 H, m), 4.20 – 4.27 (2 H, m), 4.72 – 4.76 (1 H, m), 5.40 (1 H, br. s.), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.87 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.04 – 8.09 (1 H, m), 8.87 (1 H, br. s.)

[0189] [化66]



(6) 実施例6-(5)で得た3-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-(4'-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(7.3mg)のメタノール(0.20ml)、1,4-ジオキサン(0.30ml)の溶液に、4mol/L-HCl-1,4-ジオキサン溶液(0.20ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え析出した固体を濾別、乾燥し、3-クロロ-N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩(褐色油状物)を得た(4.3mg, 98%)。

MS (ESI) : 452 (M+H)⁺

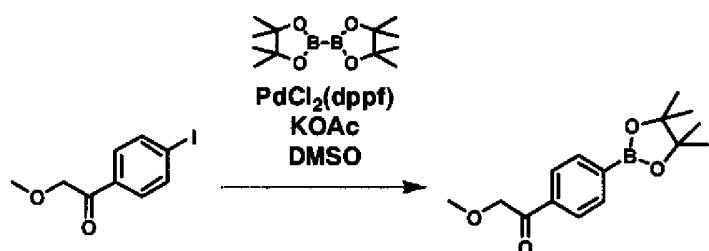
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.72 – 3.77 (2 H, m), 4.06 (2 H, t, J=

5.0 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (4 H, m), 8.10 (1 H, d, J=6.9 Hz), 8.47 (1 H, dd, J=6.9, 1.8 Hz), 8.54 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.48 (1 H, s)

実施例 7

N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(メトキシアセチル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩 (化合物 26)

[0190] [化67]

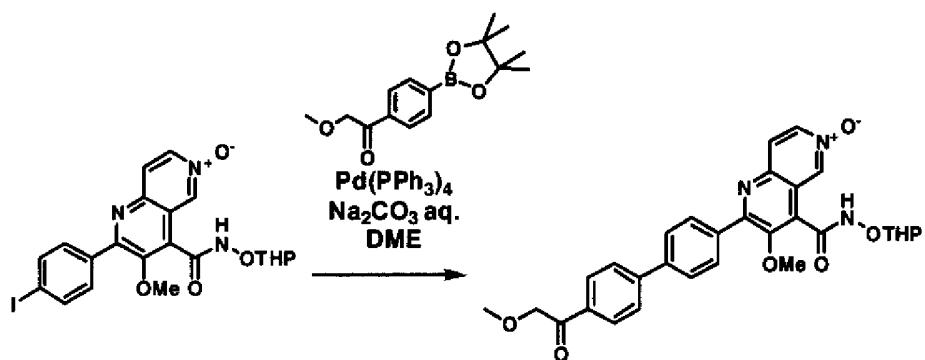


(1) 実施例 1 - (3) で得た 1-(4-ヨードフェニル)-2-メトキシエタノン (10 g) の DMSO (100 mL) 溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (13 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.5 g)、酢酸カリウム (11 g) を加え、100°Cで5時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和食塩水に注ぎ酢酸エチル/トルエン = 4 : 1 混合溶媒で3回抽出、抽出物をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで2回 (1回目: ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離 = 90/10 → 50/50、2回目: ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離 = 90/10 → 60/40) 精製して、2-メトキシ-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)フェニル)エタノン (褐色油状物)を得た (6.9 g, 69%)。

MS (ESI) : 277 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.35 (12 H, s) 3.50 (3 H, s) 4.71 (2 H, s) 7.66 - 7.92 (4 H, m)

[0191] [化68]

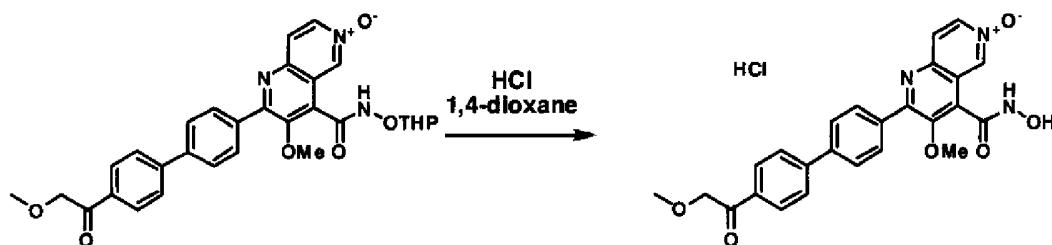


(2) 実施例 1 – (6) で得た 2 – (4 – ヨードフェニル) – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (0. 10 g)、実施例 7 – (1) で得た 2 – メトキシ – 1 – (4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) フェニル) エタノン (79 mg)、Pd (PPh₃)₄ (11 mg)、2 mol L / L – 炭酸ナトリウム水溶液 (0. 5 ml) の DME (2 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーで 2 回 (1 回目: クロロホルム / メタノール = 10 / 1、2 回目: 酢酸エチル) 精製して、2 – (4' – (メトキシアセチル) ビフェニル – 4 – イル) – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 3 – メトキシ – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 6 – オキシド (黄色固体) を得た (12 mg, 11%)。

MS (ESI) : 544 (M + H)⁺

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 – 1.83 (6 H, m) 3.36 (3 H, s) 3.52 – 3.63 (1 H, m) 3.75 (3 H, s) 3.96 – 4.16 (1 H, m) 4.82 (2 H, s) 5.12 – 5.21 (1 H, m) 7.85 – 7.98 (4 H, m) 8.02 (2 H, d, J = 8.3 Hz) 8.04 – 8.13 (3 H, m) 8.34 (2 H, d, J = 6.0 Hz) 8.52 (1 H, s) 11.97 (1 H, br. s.)

[0192] [化69]



(3) 実施例7-(2)で得た2-(4'-(メトキシアセチル)ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(1.1mg)に4mol/L-HCl(1,4-ジオキサン溶液(0.25ml))及び1,4-ジオキサン(0.75ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄して、N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(メトキシアセチル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩(淡褐色固体)を得た(2.6mg, 26%)。

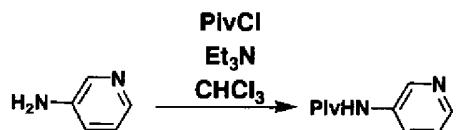
MS (ESI) : 458 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.53 (3 H, s) 3.73 (3 H, s) 4.82 (2 H, s) 7.86 - 7.98 (4 H, m) 7.95 - 8.15 (5 H, m) 8.34 (1 H, dd, J=7.1, 1.8 Hz) 8.49 (1 H, d, J=1.8 Hz) 9.52 (1 H, br. s.) 11.38 (1 H, br. s)

実施例8

N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-カルボキサミド 7-オキシド2塩酸塩(化合物31)

[0193] [化70]

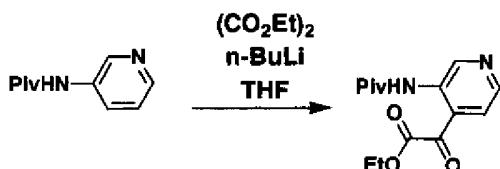


(1) 3-アミノピリジン (4.7 g) のクロロホルム (75 ml) 溶液に、0°Cでトリエチルアミン (8.7 ml) を加えた後、2,2-ジメチルプロパノイルクロリド (7.1 ml) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加え、0°Cで1時間、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールの勾配溶離 = 96/4 → 88/12) で精製し、2,2-ジメチル-N-(ピリジン-3-イル) プロパンアミド (淡灰色固体) を得た (8.7 g, 98%)。

MS (ESI) : 177 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.34 (9 H, s), 7.27 (1 H, dd, J=8.3, 5.0 Hz), 7.50 (1 H, s), 8.14 – 8.21 (1 H, m), 8.34 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.56 (1 H, d, J=2.3 Hz)

[0194] [化71]

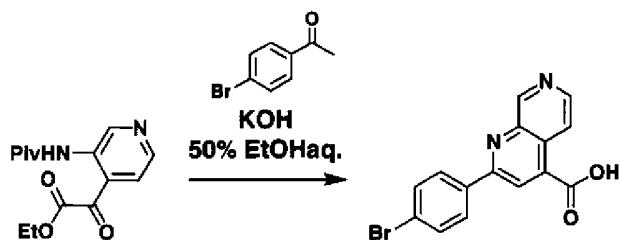


(2) 実施例8-(1)で得た2,2-ジメチル-N-(ピリジン-3-イル) プロパンアミド (5.0 g) のTHF (70 ml) 溶液に、-70°Cで2.6 mol/l/1-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (27 ml) を滴下し、0°Cで3時間攪拌した。その後-70°Cでシュウ酸ジエチル (10 g) のTHF (10 ml) 溶液を滴下して加え、室温まで昇温し、1.5時間攪拌した。1 mol/l/1-塩酸水溶液に反応液を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールの勾配溶離 = 98/2 → 94/6) で精製して、(3-((2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-4-イル) (オキソ) 酢酸エチル (褐色油状物) を得た (2.6 g, 33%)。

MS (ESI) : 277 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.45 (3 H, t, J=7.3 Hz), 4.50 (2 H, q, J=7.3 Hz), 7.57 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.52 (1 H, d, J=5.0 Hz), 10.16 (1 H, s), 10.84 (1 H, s)

[0195] [化72]

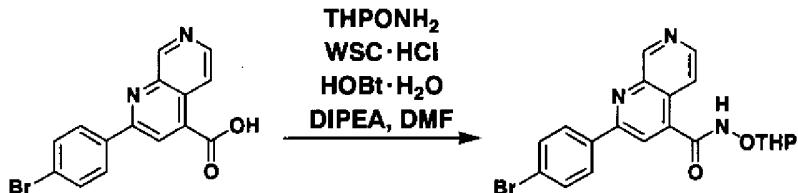


(3) 実施例 8-(2) で得た (3-((2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-4-イル) (オキソ) 酢酸エチル (2.8 g) の 50% エタノール水溶液 (30 ml) に水酸化カリウム (2.7 g) を加え、95 °Cで 1 時間攪拌後、4-ブロモアセトフェノン (2.1 g) を加え、8 時間加熱還流した。室温まで放冷後、酢酸を加えて析出した固体を濾別した。得られた固体をクロロホルムに懸濁し、固体を濾別して、2-(4-ブロモフェニル)-1, 7-ナフチリジン-4-カルボン酸 (淡褐色固体)を得た (1.5 g, 45%)。

MS (ESI) : 327 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.77 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.26 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.55 (1 H, d, J=6.0 Hz), 8.62 – 8.68 (2 H, m), 9.47 (1 H, s)

[0196] [化73]



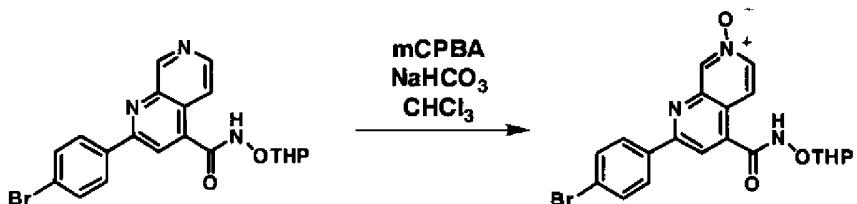
(4) 実施例 8-(3) で得た 2-(4-ブロモフェニル)-1, 7-ナフチリジン-4-カルボン酸 (1.4 g) の DMF (13 ml) 溶液に、O-

(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ヒドロキシルアミン (0.59 g)、WSC・HCl (0.93 g)、HOBT・H₂O (0.66 g)、DPEA (0.78 g) を加え、室温で41時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離=39/61→18/82) で精製し、2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,7-ナフチリジン-4-カルボキサミド (淡黄色泡状物)を得た (1.5 g, 88%)。

MS (ESI) : 426 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 – 2.04 (6 H, m), 3.68 – 3.75 (1 H, m), 4.00 – 4.08 (1 H, m), 5.24 – 5.31 (1 H, m), 7.69 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.03 – 8.15 (4 H, m), 8.62 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.04 (1 H, s), 9.54 (1 H, s)

[0197] [化74]

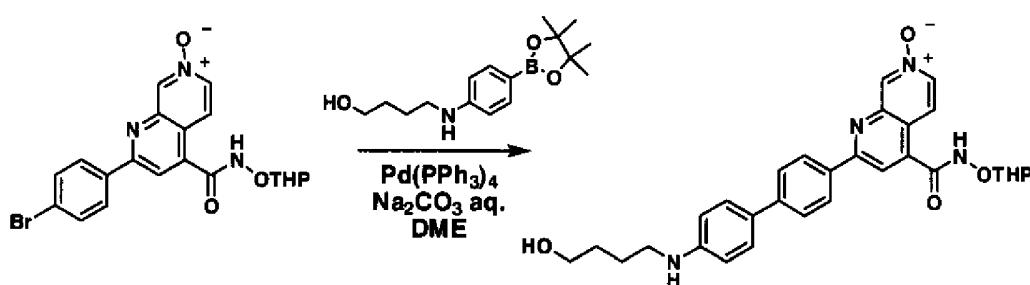


(5) 実施例8-(4)で得た2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,7-ナフチリジン-4-カルボキサミド (50 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、mCPBA (>65%) (46 mg)、炭酸水素ナトリウム (28 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) で精製して、2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)

－1, 7-ナフチリジン-4-カルボキサミド 7-オキシド（黄色固体）を得た（39 mg, 75%）。

MS (ESI) : 444, 446 ($M+H$)⁺, 442, 444 ($M-H$)⁻
¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.67 – 2.13 (6 H, m), 3.83 (1 H, br. s.), 4.22 (1 H, br. s.), 5.40 (1 H, br. s.), 7.68 – 7.73 (1 H, m), 7.73 – 7.78 (3 H, m), 8.00 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.63 (1 H, br. s.), 11.17 (1 H, br. s.)

[0198] [化75]

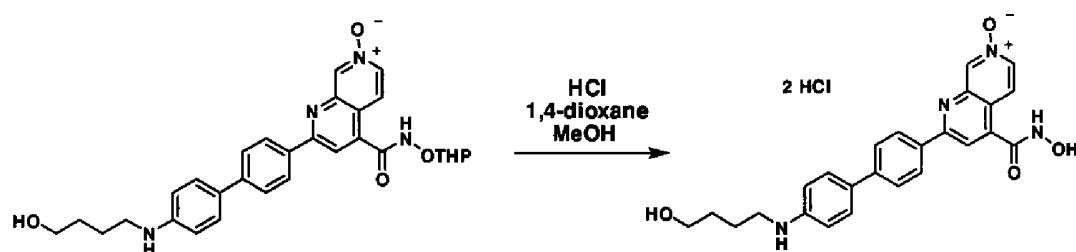


(6) 実施例8-(5)で得た2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 7-ナフチリジン-4-カルボキサミド 7-オキシド（39 mg）、実施例3-(1)で得た4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)ブタン-1-オール（39 mg）、Pd (PPh₃)₄ (10 mg)、2 mol / l - 炭酸ナトリウム水溶液 (0. 15 ml) 及び水 (0. 30 ml) のDME (1. 6 ml) 懸濁液を、窒素雰囲気下85°Cで2. 5時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和食塩水を加えクロロホルムで3回抽出した。溶媒を減圧下留去し、残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=15/1）で精製して、2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 7-ナフチリジン-4-カルボキサミド 7-オキシド（黄色固体）を得た（33 mg, 72%）。

MS (ESI) : 529 ($M+H$)⁺, 527 ($M-H$)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.67 – 1.84 (7 H, m), 1.89 – 2.03 (2 H, m), 2.07 – 2.15 (1 H, m), 3.25 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.74 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.81 – 3.90 (1 H, m), 4.23 – 4.31 (1 H, m), 5.44 (1 H, br. s.), 6.73 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (1 H, d, J=6.0 Hz), 7.70 (1 H, d, J=6.0 Hz), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.23 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.62 (1 H, br. s.), 11.61 (1 H, br. s.)

[0199] [化76]



(7) 実施例 8 – (6) で得た 2 – (4' – ((4 – ヒドロキシブチル) アミノ) ビフェニル – 4 – イル) – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 7 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 7 – オキシド (2.4 mg) のメタノール (0.30 mL) 及び 1, 4 – ジオキサン (0.30 mL) 溶液に、4 mol L / L – HCl – 1, 4 – ジオキサン溶液 (0.30 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え析出した固体を濾別、乾燥し、N – ヒドロキシ – 2 – (4' – ((4 – ヒドロキシブチル) アミノ) ビフェニル – 4 – イル) – 1, 7 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド 7 – オキシド 2 塩酸塩 (淡黄色固体) を得た (1.7 mg, 72%)。

MS (ESI) : 445 (M+H)⁺, 443 (M-H)⁻

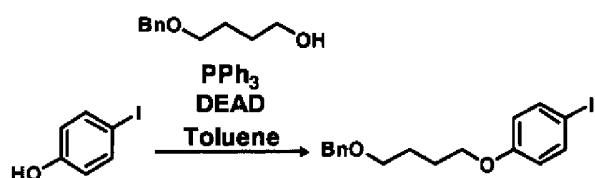
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 – 1.57 (2 H, m), 1.60 – 1.70 (2 H, m), 3.17 (2 H, br. s.), 3.44 (2 H, t, J=6.4 Hz), 7.07 (2 H, br. s.), 7.71 (2 H, br. s.), 7.85 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.19 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1 H, s), 8.31 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.36 (2 H, d, J=8.7

Hz), 8.98 (1 H, br. s.), 11.65 (1 H, br. s.)

実施例 9

N—ヒドロキシ—2—(4'—(4—ヒドロキシブトキシ) ビフェニル—4—イル)—3—メトキシー—1, 6—ナフチリジン—4—カルボキサミド 6—オキシド塩酸塩 (化合物 32)

[0200] [化77]



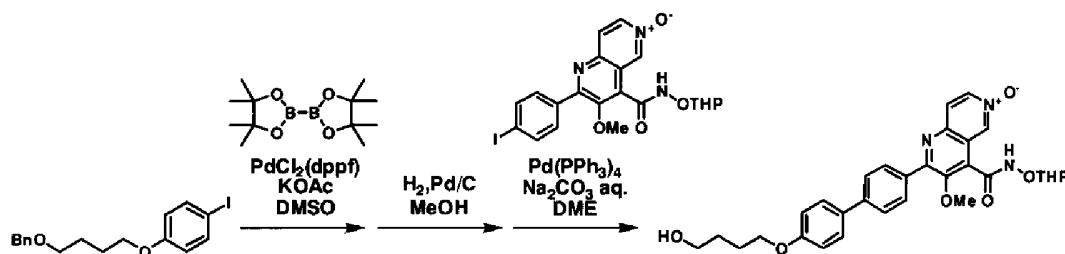
(1) 4—ヨードフェノール (2. 0 g)、4—(ベンジルオキシ) ブタン—1—オール (1. 6 g)、トリフェニルホスフィン (3. 6 g) のトルエン (20 ml) 溶液を氷冷下攪拌し、2. 2 mol / I—DEA トールエン溶液 (6. 2 ml) を加え 1 時間攪拌、その後室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル = 5 / 1) で精製して、1—(4—(ベンジルオキシ) ブトキシ) —4—ヨードベンゼン (無色油状物) を得た (1. 7 g, 48%)。

MS (ESI) : 383 ($M + H$)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.75 – 1.81 (2 H, m), 1.84 – 1.91 (2 H, m), 3.54 (2 H, t, J =6.4 Hz), 3.94 (2 H, t, J =6.4 Hz), 4.51 (2 H, s), 6.65 (2 H, d, J =8.7 Hz), 7.27 – 7.37 (5 H, m), 7.53 (2 H, d, J =8.7 Hz)

[0201]

[化78]



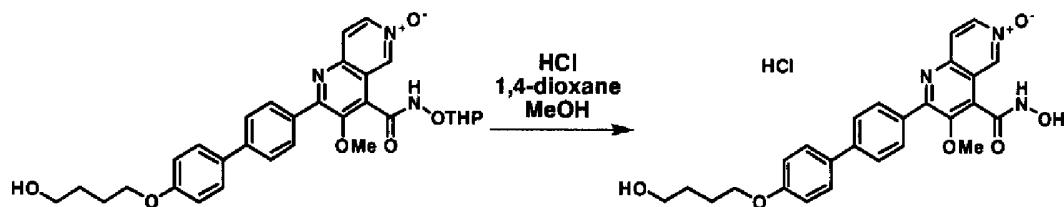
(2) 実施例9-(1)で得た1-(4-(ベンジルオキシ)ブトキシ)-4-ヨードベンゼン(1.7g)、 $PdCl_2(dppf)$ (0.13g)、酢酸カリウム(1.3g)及びビス(ピナコラト)ジボロン(1.4g)のDMSO(16mL)懸濁液を、窒素雰囲気下85°Cで2.5時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加えクロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製して、無色油状物(1.3g)を得た。この無色油状物(0.15g)のメタノール(3mL)溶液に、7.5%パラジウム炭素触媒(50mg)を加え水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。セライト濾過により不溶物を濾別し、溶媒を減圧下留去して無色油状物(0.12g)を得た。この無色油状物(84mg)、実施例1-(6)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド-6-オキシド(0.10g)、 $Pd(PPh_3)_4$ (22mg)、2mol/L-炭酸ナトリウム水溶液(0.3mL)及び水(1mL)のDMF(3mL)懸濁液を、窒素雰囲気下90°Cで3時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで2回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、酢酸エチルで洗浄して2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオ

キシ) - 1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド（黄色固体）を得た（8 mg、3工程収率5. 9%）。

MS (ESI) : 560 (M+H)⁺, 558 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 – 1.64 (5 H, m), 1.74 – 1.82 (5 H, m), 3.44 – 3.50 (2 H, m), 3.59 – 3.64 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 4.03 – 4.07 (2 H, m), 4.07 – 4.13 (1 H, m), 4.47 (1 H, t, J=5.0 Hz), 5.20 (1 H, br. s.), 7.06 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.34 – 8.38 (1 H, m), 8.54 (1 H, s), 11.98 (1 H, br. s.)

[0202] [化79]



(3) 実施例9-(2)で得た2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (8 mg) に 1, 4-ジオキサン (1 mL) 及び 4 mol l / l - HCl - 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾別しジエチルエーテルで洗浄して、N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩（黄色固体）を得た (6 mg, 77%)。

MS (ESI) : 476 (M+H)⁺, 474 (M-H)⁻

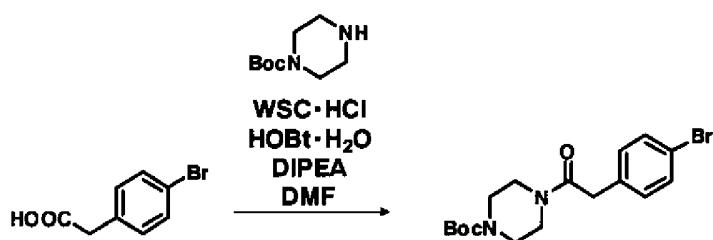
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 – 1.62 (2 H, m), 1.75 – 1.81 (2 H, m), 3.47 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.75 (3 H, s), 4.05 (2 H, t, J=6.6 Hz), 7.06 (2 H, d, J=9.2 Hz), 7.72 (2 H, d, J=9.2 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J=7.1 Hz), 8.05 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.37 (1 H,

dd, $J=7.1, 2.1$ Hz), 8.51 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 11.40 (1 H, s)

実施例 10

N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド3塩酸塩（化合物35）

[0203] [化80]

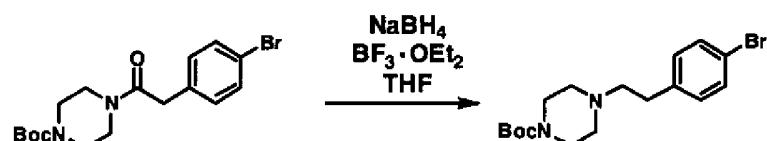


(1) (4-ブロモフェニル)酢酸 (2. 2 g) のDMF (30 mL) 溶液に、WSC·HCl (2. 9 g)、HOBT·H₂O (2. 0 g)、DIPEA (4. 4 mL) 及びピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル (1. 9 g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチル／トルエン=5/1で抽出した。抽出物を水で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、4-(4-ブロモフェニル)アセチル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル（白色固体）を得た (3. 6 g, 94%)。

MS (ESI) : 383 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45 (9 H, s), 3.25 – 3.30 (2 H, m), 3.36 – 3.43 (4 H, m), 3.58 – 3.62 (2 H, m), 3.69 (2 H, s), 7.12 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.45 (2 H, d, $J=8.3$ Hz)

[0204] [化81]



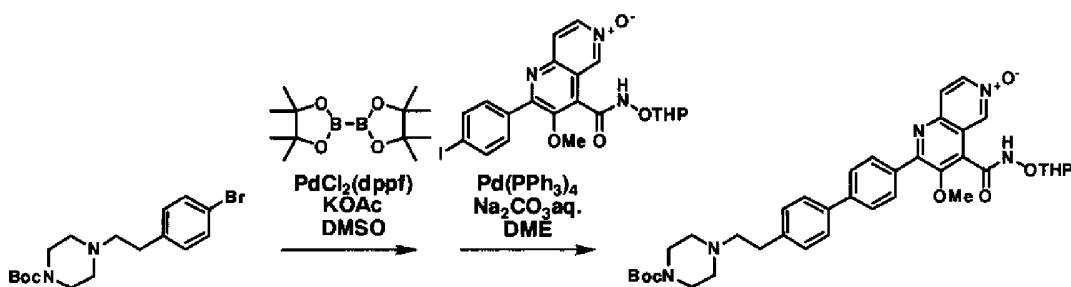
(2) 実施例10-(1)で得た4-(4-ブロモフェニル)アセチル

ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル(1.5g)のTHF(30ml)溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(504mg)、次いで三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(1.5ml)を加え氷冷下2時間攪拌した。反応液にエタノール(60ml)を加え85°Cで3時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離=56/34→0/100→酢酸エチル/メタノール=90/10)で精製して、4-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル(白色固体)を得た(1.4g, 95%)。

MS (ESI) : 369 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.41 – 2.47 (4 H, m), 2.55 – 2.59 (2 H, m), 2.72 – 2.78 (2 H, m), 3.43 – 3.48 (4 H, m), 7.07 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz)

[0205] [化82]



(3) 実施例10-(2)で得た4-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル(739mg)、PdCl₂(dpf)(82mg)、酢酸カリウム(589mg)及びビス(ピナコラト)ジボロン(1.0g)のDMSO(15ml)懸濁液を、窒素雰囲気下100°Cで5時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水洗浄した。水層を酢酸エチルで3回抽出、抽出物を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残

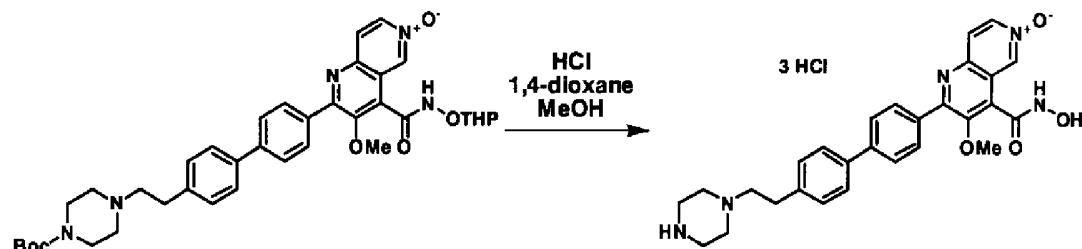
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝99/1→95/5）で精製して、薄褐色固体（823mg）を得た。この薄褐色固体（120mg）、実施例1—(6)で得た2—(4—ヨードフェニル)—3—メトキシ—N—(テトラヒドロ—2H—ピラン—2—イルオキシ)—1, 6—ナフチリジン—4—カルボキサミド 6—オキシド（100mg）、Pd (PPh₃)₄ (22mg)、2mol/l—炭酸ナトリウム水溶液（0.3ml）及び水（1ml）のDME（3ml）懸濁液を、窒素雰囲気下85°Cで3時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで2回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝30/1）で精製して、4—(2—(4'—(3—メトキシ—6—オキシド—4—((テトラヒドロ—2H—ピラン—2—イルオキシ)カルバモイル)—1, 6—ナフチリジン—2—イル)ビフェニル—4—イル)エチル)ピペラジン—1—カルボン酸t—ブチル（黄色固体）を得た（55mg、2工程収率41%）。

MS (ESI) : 685 (M+H)⁺, 683 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (9 H, s), 1.56 – 1.64 (3 H, m), 1.73 – 1.81 (3 H, m), 2.39 – 2.43 (4 H, m), 2.55 – 2.60 (2 H, m), 2.78 – 2.83 (2 H, m), 3.28 – 3.37 (4 H, m), 3.59 – 3.64 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 4.07 – 4.13 (1 H, m), 5.20 (1 H, br. s.), 7.37 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.07 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.35 – 8.38 (1 H, m), 8.55 (1 H, s), 11.98 (1 H, br)

[0206]

[化83]



(4) 実施例 10-(3) で得た 4-(2-(4'-(3-メトキシ-6-オキシド-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)カルバモイル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル (5.5 mg) に 1,4-ジオキサン (2 mL) 及び 4 mol L / 1-HCl - 1,4-ジオキサン溶液 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾別し 1,4-ジオキサンで洗浄して、N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド 3 塩酸塩 (褐色固体)を得た (3.1 mg, 49%)。

MS (ESI) : 500 (M+H)⁺, 498 (M-H)⁻

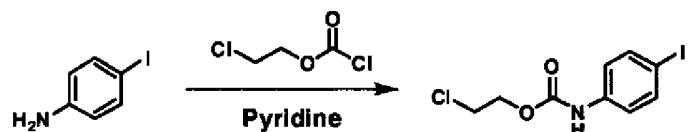
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.50 – 2.53 (4 H, m), 3.15 – 3.20 (2 H, m), 3.37 – 3.51 (6 H, m), 3.78 (3 H, s), 7.45 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.05 – 8.10 (3 H, m), 8.40 – 8.42 (1 H, m), 8.59 (1 H, s), 9.88 – 10.05 (2 H, m), 11.49 (1 H, br. s.), 12.20 (1 H, br. s.)

実施例 11

N-ヒドロキシ-2-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (化合物 36)

[0207]

[化84]



(1) 4-ヨードアニリン（10 g）のピリジン（50 mL）溶液に、氷冷下、クロロギ酸（2-クロロエチル）（6.6 mL）を加え、3時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルの勾配溶離＝90／10→75／25）で精製して、4-ヨードフェニルカルバミン酸 2-クロロエチル（淡桃色固体）を得た（14 g, 95%）。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.72 – 3.75 (2 H, m), 4.41 – 4.44 (2 H, m), 6.67 (1 H, s), 7.17 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.3 Hz)

[0208] [化85]



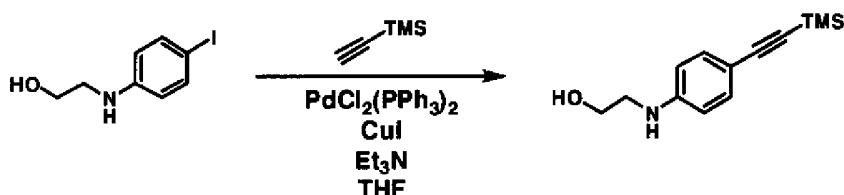
(2) 実施例 11-（1）で得た2-クロロエチル（4-ヨードフェニル）カルバマート（14 g）のエタノール（210 mL）溶液に水酸化カリウム（12 g）のエタノール（300 mL）溶液を加え、12時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルの勾配溶離＝65／35→0／100）で精製して、2-((4-ヨードフェニル)アミノ)エタノール（淡褐色固体）を得た（11 g, 96%）。

MS (ESI) : 264 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 – 1.67 (1 H, m), 3.22 – 3.30

(2 H, m), 3.79 – 3.90 (2 H, m), 3.95 – 4.09 (1 H, m), 6.44 (2 H, d, J=9.2 Hz), 7.43 (2 H, d, J=9.2 Hz)

[0209] [化86]

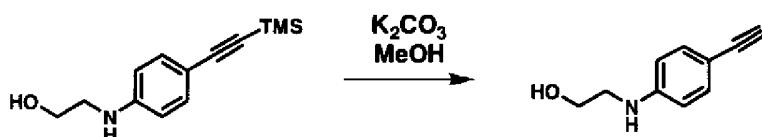


(3) 実施例 11-(2) で得た 2-((4-ヨードフェニル)アミノ)エタノール (5.2 g)、トリエチルアミン (8.0 mL)、トリメチルシリルアセチレン (40 mL) の THF (50 mL) 溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.42 g)、ヨウ化銅 (I) (0.20 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールの勾配溶離 = 100/0 → 92/8) にて 2 回精製して、2-((4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アミノ)エタノール (黒色油状物)を得た (3.9 g, 85%)。

MS (ESI) : 234 ($M+H$)⁺, 232 ($M-H$)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.23 (9 H, s), 3.29 – 3.33 (2 H, m), 3.82 – 3.87 (2 H, m), 4.08 – 4.20 (1 H, m), 6.54 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz)

[0210] [化87]



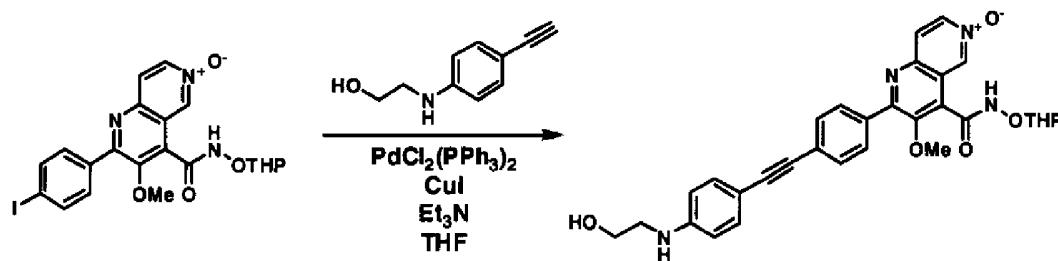
(4) 実施例 11-(3) で得た 2-((4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アミノ)エタノール (3.9 g)、炭酸カリウム (4.7 g) のメタノール (75 mL) 懸濁液を室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出物を減圧下濃縮した。残

留物をN H型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノールの勾配溶離=100/0→92/8）で精製して、2-((4-エチルフェニル)アミノ)エタノール（黒色油状物）を得た（1.8 g, 69%）。

MS (ESI) : 162 (M+H) +

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.62 – 1.66 (1 H, m), 2.96 (1 H, s), 3.31 (2 H, t, J=5.3 Hz), 3.82 – 3.87 (2 H, m), 4.14 – 4.22 (1 H, m), 6.56 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.32 (2 H, d, J=8.7 Hz)

[0211] [化88]



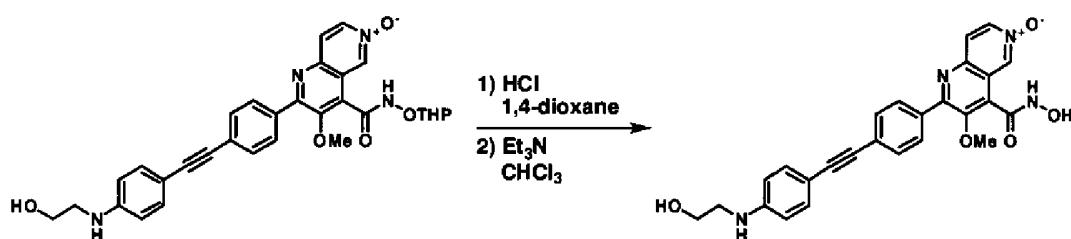
(5) 実施例1 – (6) で得た2-((4-ヨードフェニル) – 3-メトキシ – N – (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) – 1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (0.26 g) のTHF (5.0 ml) 溶液に、実施例11 – (4) で得た2-((4-エチルフェニル)アミノ)エタノール (0.64 g)、トリエチルアミン (0.3 ml)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (29 mg)、ヨウ化銅 (I) (16 mg) を順次加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=90/10）で精製した。得られた固体をメタノールで洗浄し乾燥して、橙色固体 (0.26 g) を得た。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール/25%アンモニア水溶液=90/9/1→クロロホルム／メタノールの勾配溶離=90/10→80/20）で精製した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し乾燥して、2-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)エチニル)フェニル – 3-メトキシ – N –

(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド（橙色固体）を得た（0.15 g, 53%）。

MS (ESI) : 553 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 – 1.66 (3 H, m), 1.71 – 1.81 (3 H, m), 3.14 (2 H, q, J=5.7 Hz), 3.56 (2 H, q, J=5.7 Hz), 3.59 – 3.64 (1 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.06 – 4.13 (1 H, m), 4.73 (1 H, t, J=5.7 Hz), 5.20 (1 H, br. s.), 6.16 (1 H, t, J=5.7 Hz), 6.60 – 6.64 (2 H, m), 7.28 – 7.32 (2 H, m), 7.61 – 7.65 (2 H, m), 7.98 – 8.04 (3 H, m), 8.36 (1 H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.53 (1 H, d, J=2.1 Hz), 11.97 (1 H, br. s.)

[0212] [化89]



(6) 実施例11-(5)で得た2-(4-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)エチニル)フェニル-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (56 mg) の1,4-ジオキサン (1.0 mL) 懸濁液に、4 mol/L-HCI (1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL)) を加え室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル (10 mL) を加え10分間攪拌した後、析出した固体を濾別した。これをクロロホルム (4.0 mL) に加え攪拌しながら、0.3 mol/L-トリエチルアミン-クロロホルム溶液 (1.0 mL) を加え10分間攪拌した。析出した固体を濾別しクロロホルムで洗浄し乾燥して、N-ヒドロキシ-2-(4-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)エチニル)フェニル-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (

赤色固体)を得た(33mg, 70%)。

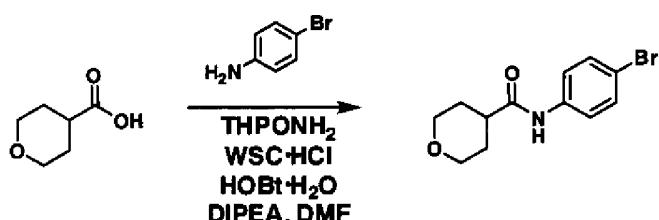
MS (ESI) : 471 (M+H)⁺, 469 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.14 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.56 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.74 (3 H, s), 6.18 (1 H, br. s.), 6.62 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.36 (1 H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.51 (1 H, d, J=1.8 Hz), 9.57 (1 H, br. s.), 11.39 (1 H, s)

実施例12

N-ヒドロキシ-2-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩(化合物37)

[0213] [化90]

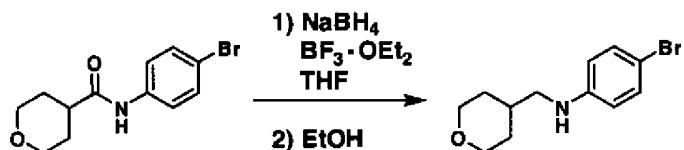


(1) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(0.20g)、4-ブロモアニリン(0.28g)のDMF(2.0mL)溶液に、WSC·HCl(0.38g)、HOBT·H₂O(0.26g)、DIPEA(0.35mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノールの勾配溶離=100/0→94/6)で精製し、N-(4-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(白色固体)を得た(0.35g, 95%)。

MS (ESI) : 284, 286 (M+H)⁺, 282, 284 (M-H)⁻
¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.82 – 1.96 (4 H, m), 2.45 – 2.51 (1 H, m), 3.43 – 3.49 (2 H, m), 4.05 – 4.10 (2 H, m), 7.10 (1 H, br.

s.), 7.41 – 7.45 (4 H, m)

[0214] [化91]

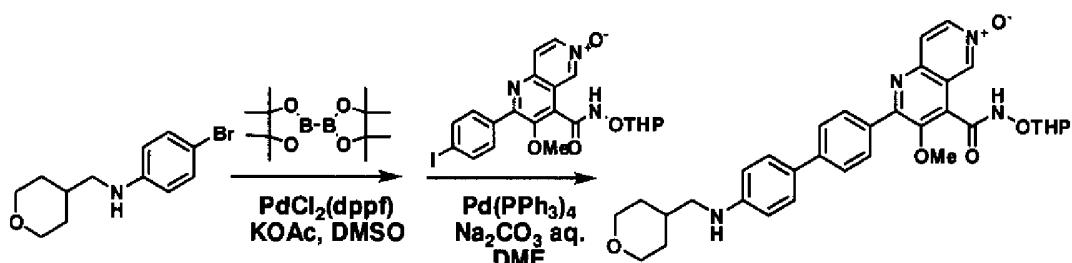


(2) 実施例 12 – (1) で得た $\text{N} - (\text{4}-\text{ブロモフェニル})$ テトラヒドロ – 2H – ピラン – 4 – カルボキサミド (0.35 g) の THF (7.0 mL) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.13 g)、次いで三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0.34 mL) を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液にエタノール (14 mL) を加え 3 時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、残留物に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチルの勾配溶離 = 90/10 → 65/35) で精製して、4 – ブロモ – $\text{N} - (\text{テトラヒドロ} - 2\text{H} - \text{ピラン} - 4 - \text{イルメチル})$ アニリン (淡黄色固体)を得た (0.29 g, 87%)。

MS (ESI) : 270, 272 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 – 1.40 (2 H, m), 1.66 – 1.72 (2 H, m), 1.77 – 1.88 (1 H, m), 3.00 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 3.35 – 3.42 (2 H, m), 3.96 – 4.03 (2 H, m), 6.47 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J=8.7$ Hz)

[0215] [化92]



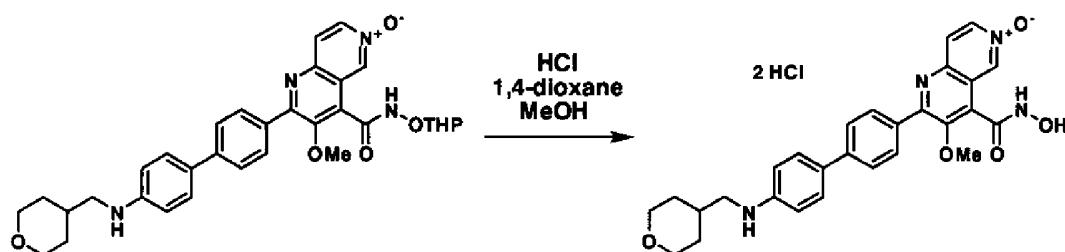
(3) 実施例 12 – (2) で得た 4 – ブロモ – $\text{N} - (\text{テトラヒドロ} - 2\text{H} - \text{ピラン} - 4 - \text{イルメチル})$ アニリン (0.29 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$

(6.3 mg)、酢酸カリウム(0.36 g)及びビス(ピナコラト)ジボロン(0.43 g)のDMSO(2.9 mL)懸濁液を、窒素雰囲気下100°Cで4時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え酢酸エチルで2回抽出し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチルの勾配溶離=90/10→65/35)で精製して、褐色油状物(9.5 mg)を得た。この褐色油状物(9.5 mg)、実施例1-(6)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(0.11 g)、Pd(PPh_3)₄(2.4 mg)、2 mol/L-1-炭酸ナトリウム水溶液(0.3 mL)及び水(3 mL)のDME(1 mL)懸濁液を、窒素雰囲気下85°Cで3時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和食塩水を加えクロロホルムで3回抽出した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノールの勾配溶離=99/1→94/6)で精製し、酢酸エチルで洗浄して3-メトキシ-2-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(橙色固体)を得た(7.3 mg, 28%)。

MS (ESI) : 585 (M+H)⁺, 583 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.35 – 1.46 (2 H, m), 1.65 – 2.03 (8 H, m), 2.07 – 2.13 (1 H, m), 3.12 (2 H, br. s.), 3.42 (2 H, t, J=10.8 Hz), 3.81 – 3.86 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.91 – 3.97 (1 H, m), 3.99 – 4.05 (2 H, m), 4.19 – 4.25 (1 H, m), 5.50 (1 H, br. s.), 6.72 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.56 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.78 (1 H, s), 11.71 (1 H, br. s.)

[化93]



(4) 実施例 12-(3) で得た 3-メトキシ-2-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (10mg) のメタノール (0.10ml)、1,4-ジオキサン (0.20ml) の溶液に、4mol/L-HCl-1,4-ジオキサン溶液 (0.10ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルム及びジエチルエーテルを加え析出した固体を濾別、乾燥し、N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド 2 塩酸塩 (褐色固体)を得た (7.4mg, 72%)。

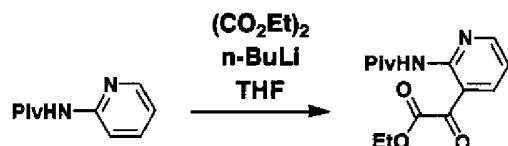
MS (ESI) : 501 (M+H)⁺, 499 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 – 1.29 (2 H, m), 1.66 – 1.74 (2 H, m), 1.76 – 1.88 (1 H, m), 2.95 – 3.02 (2 H, m), 3.25 – 3.32 (2 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.87 (2 H, dd, J=11.2, 3.0 Hz), 6.74 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.99 – 8.04 (3 H, m), 8.35 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.50 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.39 (1 H, s)

実施例 13

N-ヒドロキシ-7-(4'-(4-ヒドロキシブチルアミノ)ビフェニル-4-イル)-1,8-ナフチリジン-5-カルボキサミド 1-オキシド 2 塩酸塩 (化合物 38)

[0217] [化94]

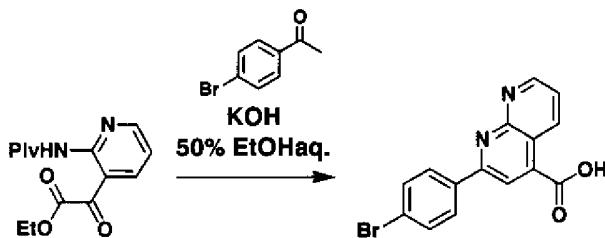


(1) 2, 2-ジメチル-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド (4.1 g) の THF (55 ml) 溶液に、-70°Cで 2.6 mol l / l -n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (22 ml) を滴下し、0°Cで 4 時間攪拌した。その後-70°Cでシュウ酸ジエチル (8.3 g) の THF (10 ml) 溶液を加え、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を 1 mol l / l -塩酸水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離 = 57/43 → 36/64) で精製して、(2-((2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-3-イル) (オキソ) 酢酸エチル (橙色油状物)を得た (3.7 g, 57%)。

MS (ESI) : 277 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.34 (9 H, s), 1.43 (3 H, t, J=7.0 Hz), 4.42 (2 H, q, J=7.0 Hz), 7.17 (1 H, dd, J=7.8, 5.0 Hz), 8.08 (1 H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=5.0, 1.8 Hz), 9.92 (1 H, s)

[0218] [化95]



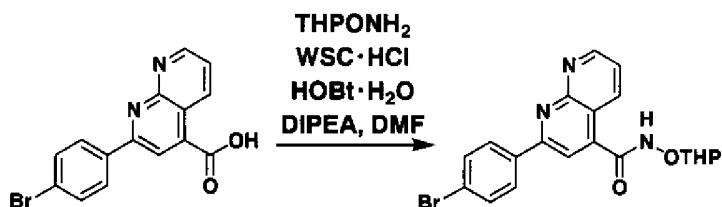
(2) 実施例 13-(1) で得た (2-((2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-3-イル) (オキソ) 酢酸エチル (3.0 g) の 50% エタノール水溶液 (30 ml) に水酸化カリウム (2.8 g) を加え、室

温で20分攪拌後、4' -ブロモアセトフェノン(2.9g)を加え、6時間加熱還流した。室温まで放冷後、水及び酢酸を加えて析出した固体を濾別し、乾燥して、2-(4-ブロモフェニル)-1,8-ナフチリジン-4-カルボン酸(淡褐色固体)を得た(2.9g, 82%)。

MS (ESI) : 329 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.72 (1 H, dd, J=8.7, 4.1 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.56 (1 H, s), 9.13 (1 H, dd, J=8.7, 1.8 Hz), 9.16 (1 H, dd, J=4.1, 1.8 Hz)

[0219] [化96]



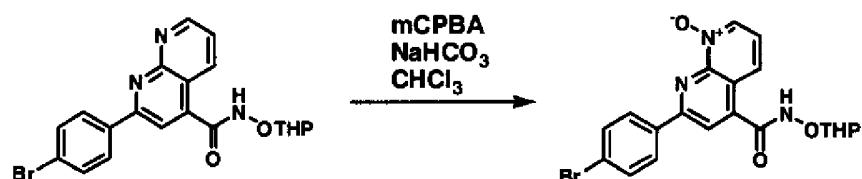
(3) 実施例13-(2)で得た2-(4-ブロモフェニル)-1,8-ナフチリジン-4-カルボン酸(2.8g)のDMF(20mL)溶液に、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(1.3g)、WSC·HCl(2.0g)、HOBT·H₂O(1.4g)、DIPEA(1.9g)を加え、室温で7時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離=25/75→0/100)で精製して、2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,8-ナフチリジン-4-カルボキサミド(淡黄色固体)を得た(3.1g, 84%)。

MS (ESI) : 428 (M+H)⁺, 426 (M-H) -

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 - 2.12 (6 H, m), 3.70 - 3.80 (1 H, m), 4.15 - 4.23 (1 H, m), 5.31 - 5.42 (1 H, m), 7.35 - 7.43 (1 H, m), 7.52 - 7.67 (2 H, m), 7.81 - 7.90 (1 H, m), 7.93 - 8.07 (2 H,

m), 8.52 (1 H, d, J=4.6 Hz), 9.01 – 9.11 (1 H, m), 9.91 (1 H, s)

[0220] [化97]

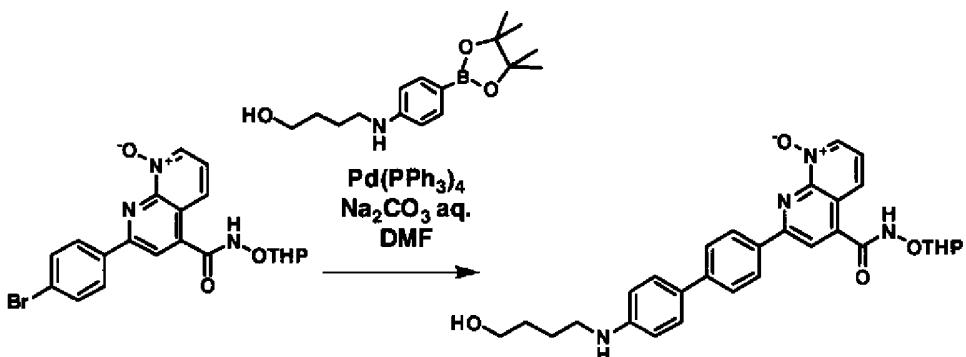


(4) 実施例 13 – (3) で得た 2 – (4 – ブロモフェニル) – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 8 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド (0. 43 g) のクロロホルム (5 mL) 溶液に、0°Cで **mCPBA** (> 65%) (0. 40 g)、炭酸水素ナトリウム (0. 21 g) を加え、0°Cで 30 分間次いで室温で 2 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → クロロホルム / メタノールの勾配溶離 = 97 / 3 → 90 / 10) で精製して、7 – (4 – ブロモフェニル) – N – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) – 1, 8 – ナフチリジン – 5 – カルボキサミド 1 – オキシド (黄色固体) を得た (0. 38 g, 86%)。

MS (ESI) : 444, 446 (M+H)⁺, 442, 444 (M-H)⁻
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 – 1.84 (6 H, m) 3.50 – 3.64 (1 H, m) 3.85 – 4.10 (1 H, m) 5.09 – 5.17 (1 H, m) 7.53 (1 H, dd, J=8.5, 6.2 Hz) 7.81 (2 H, d, J=8.7 Hz) 7.95 (1 H, d, J=8.5 Hz) 8.31 (2 H, d, J=8.7 Hz) 8.44 (1 H, s) 8.77 (1 H, d, J=6.2 Hz) 12.01 (1 H, br. s.)

[0221]

[化98]



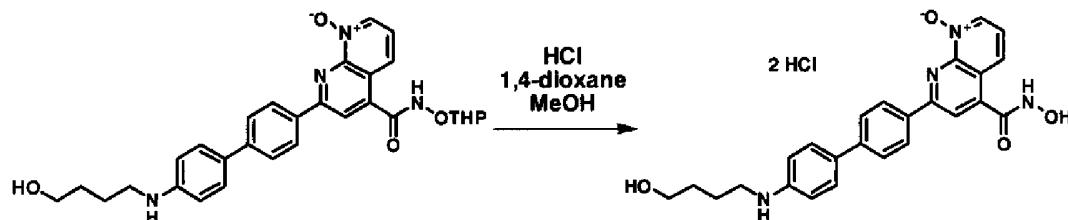
(5) 実施例 13 - (4) で得た 7-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,8-ナフチリジン-5-カルボキサミド 1-オキシド (0.10 g)、実施例 3 - (1) で得た 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)ブタン-1-オール (85 mg)、Pd(PPh₃)₄ (26 mg)、2 mol/L - 炭酸ナトリウム水溶液 (0.5 ml) の DMF (2 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 7 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 8/1) で精製して、7-(4'-(4-ヒドロキシブチルアミノ)ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,8-ナフチリジン-5-カルボキサミド 1-オキシド (褐色固体) を得た (24 mg, 20%)。

MS (ESI) : 529 (M+H)⁺, 527 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 – 1.64 (7 H, m) 1.67 – 1.80 (3 H, m) 2.97 – 3.08 (2 H, m) 3.39 – 3.43 (2 H, m) 3.53 – 3.61 (1 H, m) 3.98 – 4.08 (1 H, m) 4.40 (1 H, t, J=5.0 Hz) 5.10 – 5.17 (1 H, m) 5.91 (1 H, t, J=5.5 Hz) 6.65 (2 H, d, J=8.7 Hz) 7.48 (1 H, dd, J=8.5, 6.4 Hz) 7.56 (2 H, d, J=8.7 Hz) 7.79 (2 H, d, J=8.7 Hz) 7.93 – 8.03 (1 H, m) 8.36 (2 H, d, J=8.7 Hz) 8.41 (1 H, s) 8.75 (1 H, d, J=6.4 Hz) 12.

04 (1 H, br. s.)

[0222] [化99]



(6) 実施例 13-(5) で得た 7-(4'-(4-ヒドロキシブチルアミノ)ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,8-ナフチリジン-5-カルボキサミド 1-オキシド (21 mg) にメタノール (1 mL) 及び 4 mol/L HCl (1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL)) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え析出した固体を濾別しジエチルエーテルで洗浄して、N-ヒドロキシ-7-(4'-(4-ヒドロキシブチルアミノ)ビフェニル-4-イル)-1,8-ナフチリジン-5-カルボキサミド 1-オキシド 2 塩酸塩 (黄土色固体)を得た (7.0 mg, 40%)。

MS (ESI) : 445 (M+H)⁺, 443 (M-H)⁻

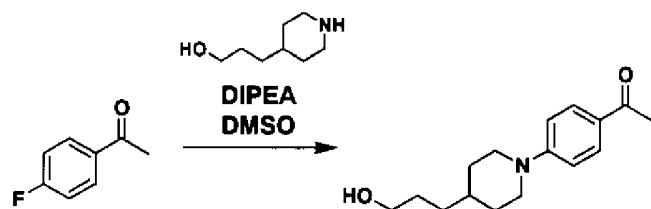
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ ppm 1.38 – 1.55 (2 H, m) 1.55 – 1.67 (2 H, m) 3.15 (2 H, t, J=6.9 Hz) 3.39 – 3.42 (2 H, m) 6.90 – 7.13 (2 H, m) 7.56 (1 H, dd, J=8.7, 6.0 Hz) 7.65 – 7.76 (2 H, m) 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz) 8.07 (1 H, d, J=8.7 Hz) 8.34 – 8.47 (3 H, m) 8.84 (1 H, d, J=6.0 Hz)

実施例 14

N-ヒドロキシ-2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド 2 塩酸塩 (化合物 55)

[0223]

[化100]

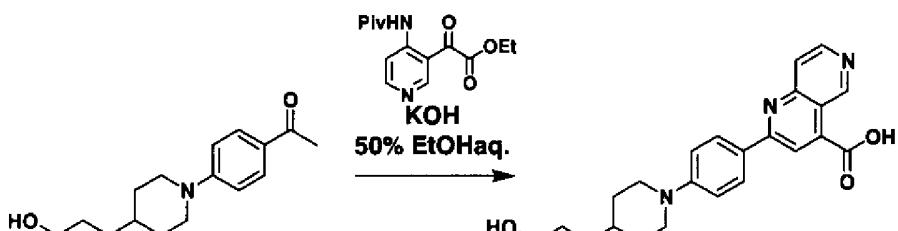


(1) 4' - フルオロアセトフェノン (0. 40 g)、3 - (ピペリジン-4-イル) プロパン-1-オール (0. 41 g) のDMSO (10 ml) 溶液に、D I P E A (0. 73 g) を加え、150°Cで3日間攪拌した。室温に放冷後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、1 - (4 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-イル) フェニル) エタノン (褐色固体) を得た (0. 22 g, 30%)。

MS (ESI) : 262 (M+H) +

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 – 1.39 (4 H, m), 1.40 – 1.55 (1 H, m), 1.56 – 1.67 (2 H, m), 1.72 – 1.87 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.73 – 2.93 (2 H, m), 3.60 – 3.69 (2 H, m), 3.81 – 3.95 (2 H, m), 6.85 (2 H, d, J=9.2 Hz), 7.84 (2 H, d, J=9.2 Hz)

[0224] [化101]



[化102]

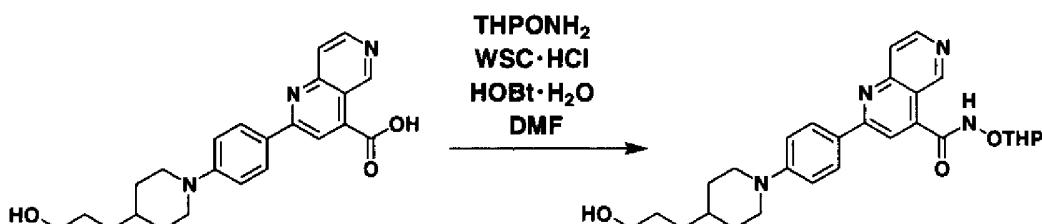
(2) 実施例 14 - (1) で得た 1 - (4 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-イル) フェニル) エタノン (0. 22 g)、実施例 6 - (2) で得た (4 - ((2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ) ピリジン-3-イル) (オキソ) 酢酸エチル (0. 23 g) の 50% エタノール水

溶液 (4.0 mL) に水酸化カリウム (0.26 g) を加え、8 時間加熱還流した。室温まで放冷し酢酸を加えた後、固体が析出するまで溶媒を減圧下留去した。析出した固体を濾別、クロロホルム及び水で洗浄、乾燥して、2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸 (褐色固体)を得た (8.3 mg, 25%)。

MS (ESI) : 392 (M+H)⁺, 390 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 – 1.29 (4 H, m), 1.39 – 1.51 (3 H, m), 1.69 – 1.80 (2 H, m), 2.73 – 2.85 (2 H, m), 3.32 – 3.42 (2 H, m), 3.87 – 3.95 (2 H, m), 4.41 (1 H, s), 7.07 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.72 – 7.79 (2 H, m), 8.05 (1 H, s), 8.14 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.55 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.95 (1 H, s)

[0225] [化102]



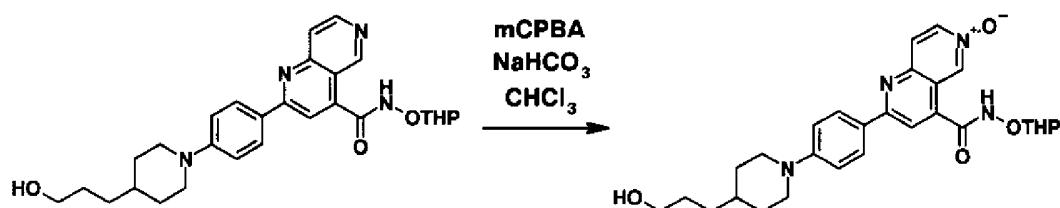
(3) 実施例 14-(2) で得た 2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボン酸 (8.0 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン (3.6 mg)、WSC·HCl (5.9 mg)、HOBT·H₂O (4.7 mg) を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-N-(テト

ラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(褐色固体)を得た(45mg, 45%)。

MS (ESI) : 491 (M+H)⁺, 489 (M-H)⁻

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 – 2.14 (15 H, m), 2.88 (2 H, s), 3.62 – 3.75 (3 H, m), 3.86 – 3.96 (3 H, m), 4.03 – 4.10 (1 H, m), 5.25 – 5.35 (1 H, m), 7.00 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1 H, d, J=6.0 Hz), 7.93 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.69 (1 H, d, J=6.0 Hz), 9.54 (1 H, s)

[0226] [化103]

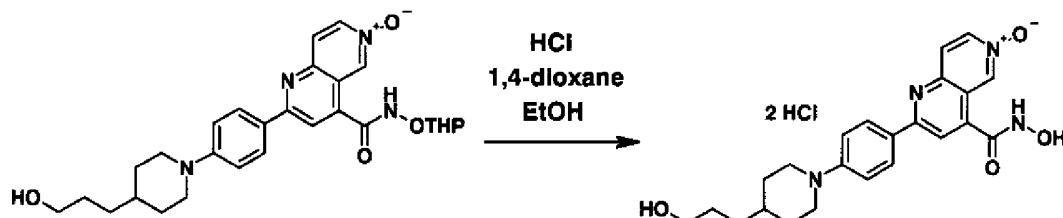


(4) 実施例14-(3)で得た2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(200mg)のクロロホルム(2.0ml)溶液に、炭酸水素ナトリウム(103mg)を加え、氷冷下mCPBA(>65%) (184mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製して、2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(黄色油状物)を得た(9mg, 4%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.40 – 1.55 (2H, m), 1.55 – 2.05 (11H, m), 2.10 – 2.30 (2H, m), 3.20 – 3.40 (2H, m), 3.55 – 3.65 (2H, m), 3.65 – 3.75 (1H, m), 3.95 – 4.10 (2H, m), 4.10 – 4.25 (1H, m), 5.22 – 5.32 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J=6.0, 0.9 Hz), 8.22 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.35 (1H, s), 8.47 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.59 (1H, s)

)

[0227] [化104]



(5) 実施例 1 4 - (4) で得た 2 - (4 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラシン - 2 - イルオキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 - カルボキサミド 6 - オキシド (3.4 mg) のエタノール (1.0 mL) 溶液に 4 mol / l - HCl - 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え、固体を濾別して、N - ヒドロキシ - 2 - (4 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 - カルボキサミド 6 - オキシド 2 塩酸塩 (暗褐色固体) を得た (8 mg, 24%)。

MS (ESI) : 423 (M+H)⁺, 421 (M-H)⁻

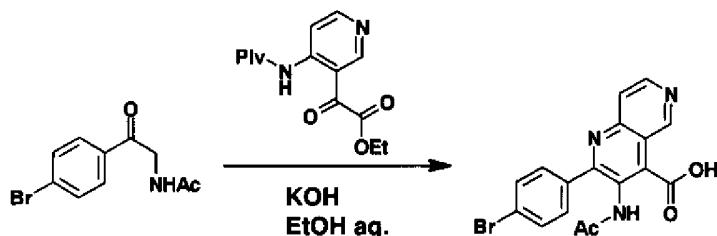
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.58 - 1.74 (2H, m), 1.82 - 2.00 (1H, m), 2.00 - 2.18 (4H, m), 3.52 - 3.68 (2H, m), 3.94 - 4.12 (2H, m), 4.24 - 4.42 (2H, m), 8.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.48 - 8.60 (1H, m), 8.60 - 8.70 (1H, m), 8.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.84 - 8.94 (1H, m), 9.96 - 10.16 (1H, m)

実施例 1 5

3 - アミノ - 2 - (ビフェニル - 4 - イル) - N - ヒドロキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 4 - カルボキサミド 6 - オキシド 2 塩酸塩 (化合物 6 2)

[0228]

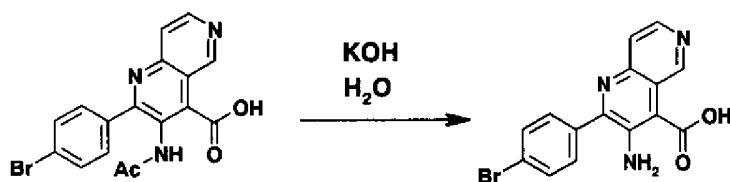
[化105]



(1) 実施例1—(2)で得た(4—((2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ピリジン-3-イル)(オキソ)酢酸エチル(4.0 g)のエタノール(60 ml)及び水(60 ml)溶液に、40°Cで水酸化カリウム(8.1 g)を加え、1時間20分加熱還流した。75°Cに冷却し、N—(2—(4-ブロモフェニル)—2-オキソエチル)アセタミド(3.7 g)を添加し、1時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧下で濃縮し、6 mol／I—塩酸でpH 4.2に調整した。析出物を濾別し、IPE次いで水(3回)で洗浄し、3—(アセチルアミノ)—2—(4-ブロモフェニル)—1, 6—ナフチリジン-4—カルボン酸(黄色固体)を得た(4.4 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87 (3H, s), 7.68 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.82 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.38 (1H, s), 10.12 (1H, s)

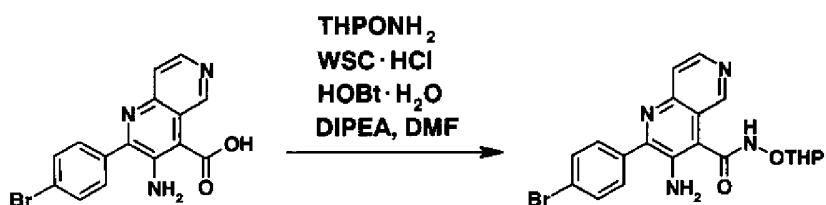
[0229] [化106]



(2) 実施例15—(1)で得た3—(アセチルアミノ)—2—(4-ブロモフェニル)—1, 6—ナフチリジン-4—カルボン酸(1.6 g)の水(15 ml)懸濁液に、水酸化カリウム(2.3 g)を加え、7時間加熱還流した。室温に冷却し、2 mol／I—塩酸でpH 7に調整した後、水を加え、析出物を濾別し、3—アミノ—2—(4-ブロモフェニル)—1, 6—ナフチリジン-4—カルボン酸(黄色固体)を得た(1.4 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.5 Hz), 9.83 (1H, s)

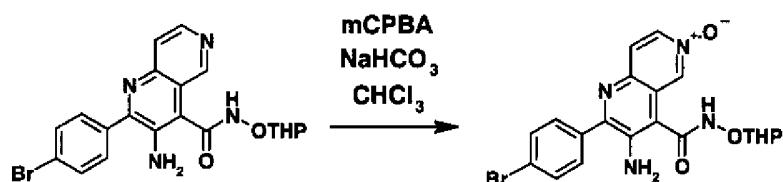
[0230] [化107]



(3) 実施例 15—(2) で得た 3-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボン酸 (0. 29 g) の DMF (2. 0 mL) 溶液に、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ヒドロキシルアミン (0. 59 g)、D I P E A (0. 43 mL)、H O B t · H₂O (0. 13 g) 及び W S C · H C l (0. 32 g) を加え、室温で 27 時間攪拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾別した。濾液に酢酸エチルを加え、6 mol/L HCl で pH 4 に調整後、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製して、3-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド (橙色固体)を得た (0. 16 g, 42%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 – 2.05 (6H, m), 3.62 – 3.72 (1H, m), 4.01 – 4.14 (1H, m), 5.16 – 5.39 (3H, m), 7.56 – 7.64 (2H, m), 7.67 – 7.73 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.26 – 8.36 (1H, m), 9.45 (1H, s)

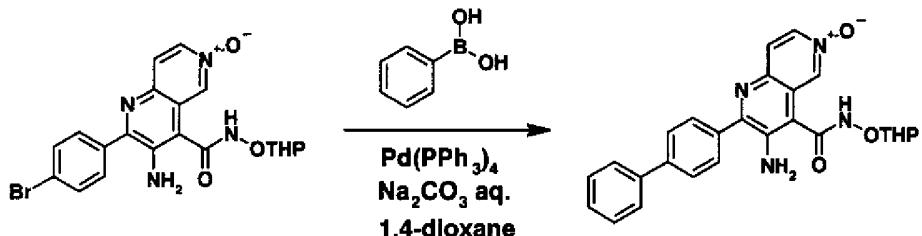
[0231] [化108]



(4) 実施例 15-(3) で得た 3-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド (0.15 g) のクロロホルム (1.5 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (85 mg) 及び MCPBA (>65%) (0.16 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製して、3-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (黄色固体)を得た (53 mg, 34%)。

MS (ESI) : 461, 459 ($M+H$)⁺, 459, 457 ($M-H$)⁻
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 – 2.10 (6H, m), 3.71 – 3.80 (1H, m), 4.13 – 4.24 (1H, m), 5.34 – 5.51 (3H, m), 7.48 – 7.59 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.96 (1H, s)

[0232] [化109]

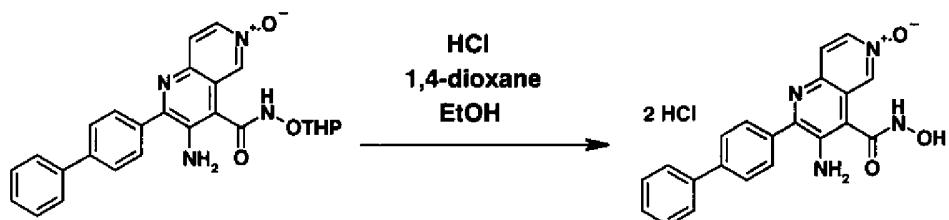


(5) 実施例 15-(4) で得た 3-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (28 mg) の 1,4-ジオキサン (1.0 mL) 溶液に、フェニルボロン酸 (15 mg)、Pd (PPh₃)₄ (7 mg)、炭酸ナトリウム (19 mg) 及び水 (1.0 mL) を加え、1.5 時間加熱還流した。室温に冷却後、クロロホルム及び水を加え、1 mL / 1 mL 塩酸で pH 5 に調整し、クロロホルムで 2 回抽出した。得られた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を分取用シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、3-アミノ-2-(ビフェニル-4-

－イル)－N－(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)－1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(黄色油状物)を得た(17mg, 61%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.58 – 2.00 (6H, m), 3.75 – 3.84 (1H, m), 4.14 – 4.25 (1H, m), 5.38 – 5.50 (3H, m), 7.38 – 7.46 (1H, m), 7.46 – 7.76 (6H, m), 7.76 – 7.86 (4H, m), 8.90 (1H, s)

[0233] [化110]



(6) 実施例15-(5)で得た3-アミノ-2-(ビフェニル-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド(17mg)のエタノール(0.3ml)懸濁液に、4mol/L-HCl-1,4ジオキサン溶液(0.3ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液にIPA及びIP-Eを加え、固体を濾別し、IPA及びIP-Eで洗浄し、3-アミノ-2-(ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシー-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩(黄色固体)を得た(6mg, 36%)。

MS (ESI) : 373 (M+H)⁺, 371 (M-H)⁻

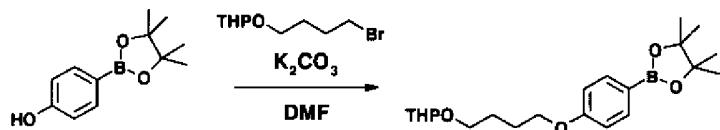
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.65 – 5.85 (2H, m), 7.39 – 7.46 (1H, m), 7.49 – 7.55 (2H, m), 7.74 – 7.80 (2H, m), 7.80 – 7.84 (3H, m), 7.85 – 7.90 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=7.1, 2.0 Hz), 8.44 – 8.50 (1H, m), 11.40 (1H, s)

実施例16

4-(4-(4-(4-(ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4

－イル) オキシ) ブトキシ) -4-オキソ酪酸塩酸塩 (化合物 74)

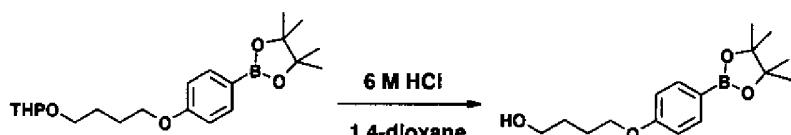
[0234] [化111]



(1) 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (4.00 g) のDMF (12 mL) 溶液に、炭酸カリウム (7.54 g) 及び2-(4-ブロモブトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (5.00 g) を加え、50~60°Cで30分間攪拌した後、DMF (4.0 mL) を追加し、80°Cで30分間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチル及び水を加え、6 mol/L HClでpH 6に調整し、有機層を分取した。抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10) で精製して、2-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ブトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (淡黄色油状物)を得た (7.70 g, 100%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.33 (12H, s), 1.45 – 2.02 (10H, m), 3.39 – 3.54 (2H, m), 3.74 – 3.92 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.56 – 4.63 (1H, m), 6.86 – 6.92 (2H, m), 7.71 – 7.77 (2H, m)

[0235] [化112]

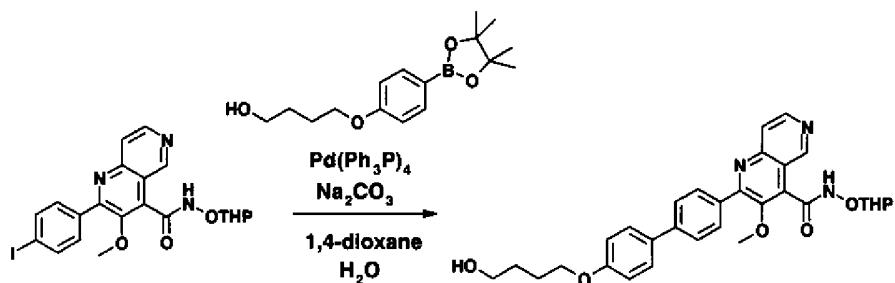


(2) 実施例 16-(1) で得た2-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ブトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (3.60 g) の1,4-ジオキサン (9.0 mL) 溶液に、6 mol/L HCl (1.0 mL) を加えて室温で2.

5時間攪拌後1, 4-ジオキサン(9.0mL)及び6molar-1-塩酸(4.0mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え20%水酸化ナトリウム水溶液でpH6に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後に乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの勾配溶離=90/10→50/50)で精製して、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ブタン-1-オール(無色油状物)を得た(0.88g, 31%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.33 (12H, s), 1.71 – 1.80 (2H, m), 1.84 – 1.94 (2H, m), 3.68 – 3.77 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.86 – 6.92 (2H, m), 7.70 – 7.78 (2H, m)

[0236] [化113]

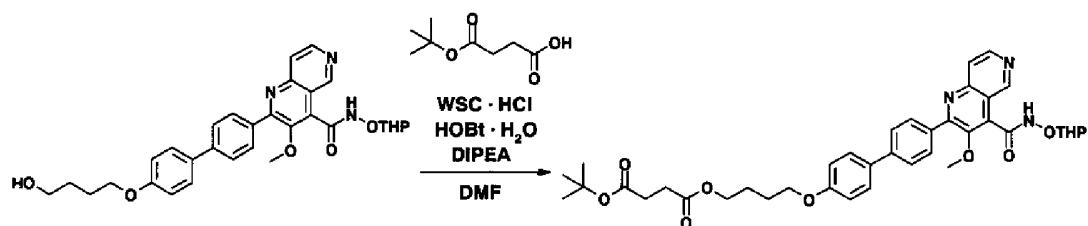


(3) 実施例1-(5)で得た2-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(400mg)及び実施例16-(2)で得た4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ブタン-1-オール(278mg)の1,4-ジオキサン(4.0mL)溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$ (91mg)、炭酸ナトリウム(250mg)及び水(4.0mL)を加え、窒素雰囲気下30分間加熱還流した。反応液を放冷後、水及び酢酸エチルを加え、1molar-1-塩酸でpH5.5に調整し有機層を分取した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をNH型シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1）で精製して、2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド（黄色泡状物）を得た（272mg, 63%）。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.40 – 2.10 (10H, m), 3.68 – 3.80 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 – 4.12 (3H, m), 5.29 (1H, br. s.), 6.98 – 7.05 (2H, m), 7.58 – 7.65 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.12 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.73 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.16 (1H, s), 9.50 (1H, s)

[0237] [化114]

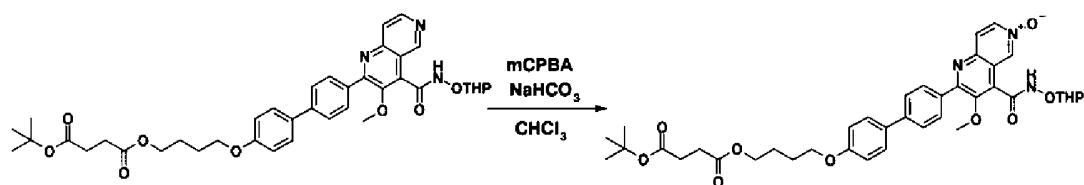


(4) 実施例16-(3)で得た2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(270mg)のDMF(3.0ml)懸濁液に、DIPEA(0.26ml)、コハク酸モノ-tert-ブチル(130mg)、HOBT·H₂O(76mg)及びWSC·HCl(110mg)を加え、室温で5.5時間攪拌した。コハク酸モノ-tert-ブチル(130mg)及びWSC·HCl(110mg)を追加し、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え1ml/HClでpH5.5に調整後、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残留物をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10/1）で精製して、コハク酸=tert-ブチル=4-(4'-(3-メトキシ-4-((4-

テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル(黄色油状物)を得た(81mg, 23%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45 (9H, s), 1.50 – 2.10 (10H, m), 2.50 – 2.62 (4H, m), 3.60 – 3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 – 4.13 (3H, m), 4.14 – 4.24 (2H, m), 5.31 (1H, br. s.), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.35 (1H, br. s.), 9.48 (1H, br. s.)

[0238] [化115]

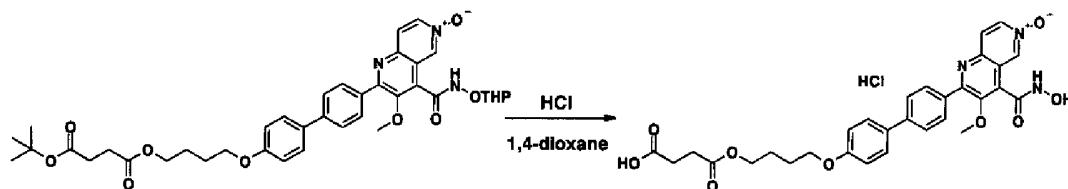


(5) 実施例16-(4)で得たコハク酸=tetrahydro-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル(80mg)のクロロホルム(1.0ml)溶液に、氷冷下77%mCPBA(51mg)及び炭酸水素ナトリウム(29mg)を加えて10分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製して、コハク酸=tetrahydro-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル(黄色固体)を得た(76mg, 93%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.35 – 2.15 (10H, m), 1.45 (9H, s), 2.51 – 2.63 (4H, m), 3.75 – 3.88 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.03 – 4.0

9 (2H, m), 4.11 – 4.23 (3H, m), 5.43 (1H, br. s.), 6.97 – 7.04 (2H, m), 7.55 – 7.66 (3H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.75 – 7.81 (1H, m), 8.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.88 (1H, s), 11.00 – 11.15 (1H, m)

[0239] [化116]



(6) 実施例 16 – (5) で得たコハク酸=t e r t – ブチル=4 – ((4' – (3 – メトキシ – 6 – オキシド – 4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラノ – 2 – イルオキシ) アミノ) カルボニル) – 1, 6 – ナフチリジン – 2 – イル) ビフェニル – 4 – イル) オキシ) ブチル = エステル (70 mg) に、4 mol / l – HCl – 1, 4 – ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌後、1, 4 – ジオキサン (1.0 ml) 及び水 (50 μl) を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応液に IPE を加えて上澄液を除去する操作を 4 回繰り返すことで黄色固体 (30 mg) を得た。得られた固体に 4 mol / l – HCl – 1, 4 – ジオキサン溶液 (0.5 ml) 、1, 4 – ジオキサン (0.5 ml) 及び水 (50 μl) を加えて室温で 2 時間攪拌し、TFA (0.3 ml) を加えて室温で 7.5 時間攪拌後、室温で 14 時間放置した。析出物を濾別して、1, 4 – ジオキサン及び IPE で洗浄し、4 – (4 – ((4' – (4 – ((ヒドロキシアミノ) カルボニル) – 3 – メトキシ – 6 – オキシド – 1, 6 – ナフチリジン – 2 – イル) ビフェニル – 4 – イル) オキシ) ブトキシ) – 4 – オキソ酪酸塩酸塩 (黄色固体) を得た (12 mg, 20%)。

MS (ESI) : 576 (M+H)⁺, 574 (M-H)⁻

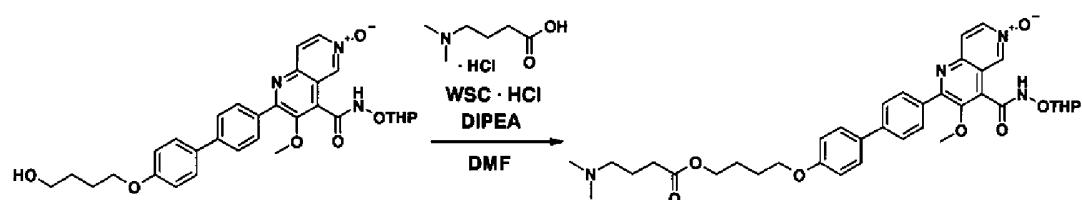
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.70 – 1.86 (4H, m), 2.30 – 2.70 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 – 4.14 (4H, m), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.0

5 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J=7.1, 2.1$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.40 (1H, s)

実施例 17

4-(ジメチルアミノ) 酪酸 = 4-(4'-(4-(ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル) ビフェニル-4-イル) オキシ) ブチル=エステル 2 塩酸塩 (化合物 78)

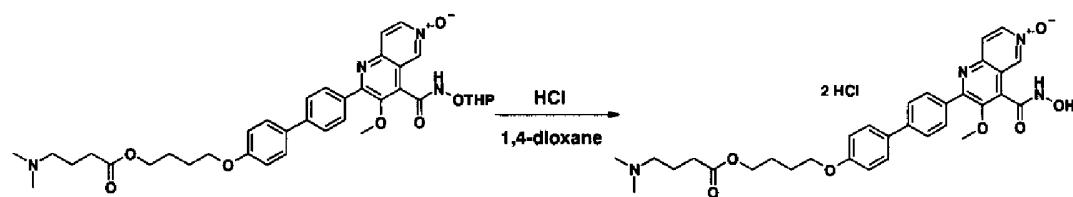
[0240] [化117]



(1) 実施例 9-(2) で得た 2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド (912mg) の DMF (5.0mL) 懸濁液に、4-(ジメチルアミノ) 酪酸塩酸塩 (0.33g)、DIPEA (0.56mL) 及びWSC·HCl (0.37g) を加え、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水を加え析出物を濾別し、4-(ジメチルアミノ) 酪酸 = 4-(4'-(3-メトキシ-6-オキシド-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1, 6-ナフチリジン-2-イル) ビフェニル-4-イル) オキシ) ブチル=エステル (黄色固体) を得た (315mg, 29%)。また、濾液を酢酸エチルで 6 回逆抽出し、合わせて抽出物を減圧下濃縮した。残留物に IPE を加えて濾別し、IPE で洗浄することで 4-(ジメチルアミノ) 酪酸 = 4-(4'-(3-メトキシ-6-オキシド-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1, 6-ナフチリジン-2-イル) ビフェニル-4-イル) オキシ) ブチル=エステル (黄色固体) を得た (266mg, 24%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.40 – 2.15 (12H, m), 2.20 – 2.42 (10H, m), 3.75 – 3.89 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.15 – 4.24 (3H, m), 5.44 – 5.48 (1H, m), 6.97 – 7.06 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 – 7.77 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.84 (1H, d, J=1.7 Hz)

[0241] [化118]



(2) 4 mol % 1-HCl – 1, 4-ジオキサン溶液 (8.0 mL) に実施例 17 – (1) で得た 4-(ジメチルアミノ) 酪酸 = 4-(4'-(3-メトキシ-6-オキシド-4-((4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル (150 mg) の 1, 4-ジオキサン (8.0 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に IPE を加えて上澄液を除去する操作を 2 回繰り返した後、残留物に酢酸エチルを加えて上澄液を除去する操作を 2 回繰り返した。得られた残留物に酢酸エチルを加えて攪拌し、析出物を濾別して、4-(ジメチルアミノ)酪酸 = 4-(4'-(4-(ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル 2 塩酸塩 (黄色固体) を得た (133 mg, 90%)。

MS (ESI) : 589 (M+H)⁺, 587 (M-H)⁻

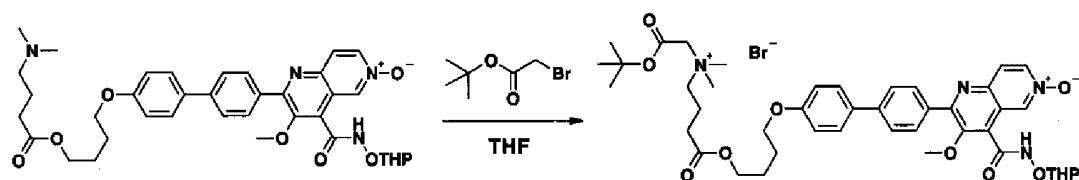
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 – 1.94 (6H, m), 2.43 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.75 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.01 – 3.08 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.04 – 4.16 (4H, m), 7.07 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.5 Hz)

z), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.0 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.76 (1H, br, s.), 11.41 (1H, s)

実施例 18

N-(カルボキシメチル)-4-(4-(4'-((4-(ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブトキシ-N,N-ジメチル-4-オキソブタン-1-アミニウム(化合物79)

[0242] [化119]

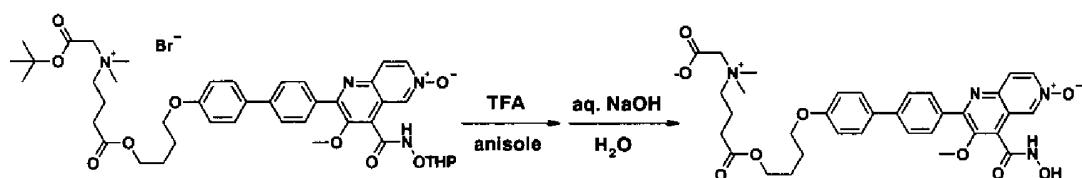


(1) 実施例17-(1)で得た4-(ジメチルアミノ)酪酸=4-(4'-((3-メトキシ-6-オキシド-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル(700mg)のTHF(14ml)懸濁液に、プロモ酢酸tert-ブチル(0.15ml)を加え室温で66時間攪拌した。THF(7.0ml)及びプロモ酢酸tert-ブチル(75μl)を加えて室温で8時間攪拌した後、THF(3.5ml)及びプロモ酢酸tert-ブチル(31μl)を追加して室温で3時間攪拌した。析出物を濾別し、THF及びクロロホルムで洗浄することによりN-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-4-(4'-(3-メトキシ-6-オキシド-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブトキシ-N,N-ジメチル-4-オキソブタン-1-アミニウムプロミド(黄色固体)を得た(840mg, 93%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.35 – 2.15 (12H, m), 1.51 (9H, s)

), 2.46 – 2.56 (2H, m), 3.59 (6H, s), 3.78 – 3.92 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.94 – 4.11 (4H, m), 4.14 – 4.27 (3H, m), 4.61 (2H, s), 5.49 (1H, br. s.), 7.01 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J =7.6 Hz), 7.57 – 7.69 (3H, m), 7.73 (2H, d, J =8.3 Hz), 8.12 (2H, d, J =8.3 Hz), 8.75 – 8.83 (1H, m), 11.67 (1H, br. s.)

〔0243〕〔化120〕



(2) 実施例 18-(1) で得た N-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-4-(4-((4'-((3-メトキシ-6-オキシド)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1, 6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブトキシ)-N-, N-ジメチル-4-オキソブタン-1-アミニウムプロミド(297mg)のアニソール(0.5ml)懸濁液に、TFA(2.5ml)を加えて室温で4.5時間攪拌後、39時間室温で放置した。反応液にIPEを加えて上澄液を除去する操作を2回繰り返した後、残留物に酢酸エチルを加えて上澄液を除去する操作を2回繰り返して黄色固体(280mg)を得た。得られた固体(140mg)の水(100ml)懸濁液に1mol/l-1-水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH8に調整し溶解させ、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(水→水/アセトニトリル=70/30)で精製し、N-(カルボキシメチル)-4-(4-((4'-((ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド)-1, 6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブトキシ)-N-, N-ジメチル-4-オキソブタン-1-アミニウム(黄色固体)を得た(61mg, 55%)。

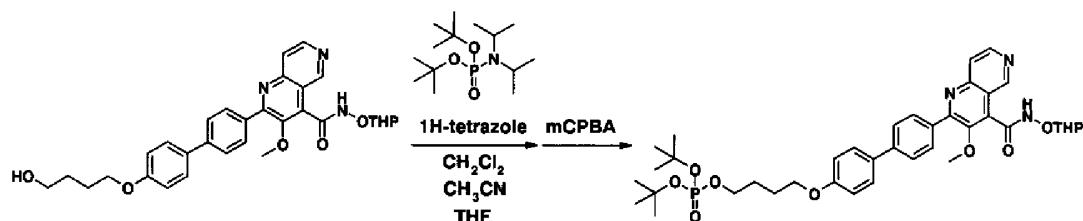
MS (ESI) : 647 (M)⁺, 646 (M-H)⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68 – 1.95 (6H, m), 2.26 – 2.40 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.41 – 3.55 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.99 – 4.17 (4H, m), 6.99 – 7.09 (2H, m), 7.64 – 7.87 (4H, m), 7.96 – 8.10 (3H, m), 8.27 – 8.38 (1H, m), 8.52 (1H, br. s.), 9.50 – 9.60 (1H, m), 10.20 (1H, br. s.)

実施例 19

リン酸=4 – ((4’ – (4 – ((ヒドロキシアミノ)カルボニル) – 3 – メトキシ – 6 – オキシド – 1, 6 – ナフチリジン – 2 – イル) ビフェニル – 4 – イル) オキシ) ブチル = エステル 2 ナトリウム塩 (化合物 85)

[0244] [化121]



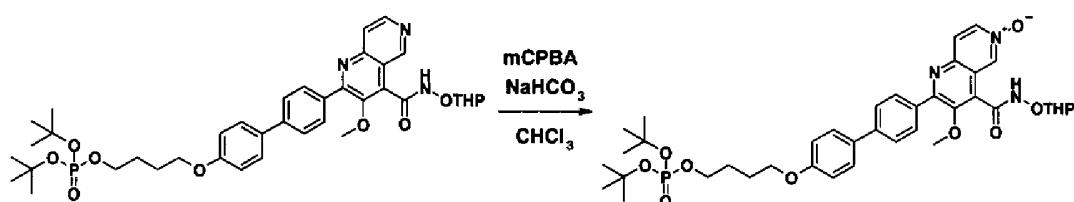
(1) 実施例 16 – (3) で得た 2 – (4’ – (4 – ヒドロキシブトキシ) ビフェニル – 4 – イル) – 3 – メトキシ – N – (テトラヒドロ – 2H – ピラ – 2 – イルオキシ) – 1, 6 – ナフチリジン – 4 – カルボキサミド (1.71 g) の塩化メチレン (25 mL)、アセトニトリル (25 mL) 及び THF (25 mL) 溶液に、窒素雰囲気下 N, N – ジイソプロピルホスホルアミド酸ジ – t e r t – ブチルエステル (2.0 mL) 及び 1H – テトラゾール (0.66 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下 77% mCPBA (1.41 g) を添加して 10 分間攪拌後、室温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / アセトン = 5 / 1) で精製して、リン酸=ジ – t e r t – ブチル=4 – ((4’ – (3 – メトキシ – 4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イルオキシ) アミノ) カルボニル)

－ 1, 6－ナフチリジン－2－イル) ビフェニル－4－イル) オキシ) ブチル＝エステル (黄色固体) を得た (1. 37 g, 59%)。

MS (ESI) : 736 (M+H)⁺, 734 (M-H)⁻

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.48 (18H, s), 1.56 – 2.10 (10H, m), 3.60 – 3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.96 – 4.18 (5H, m), 5.28 – 5.35 (1H, m), 6.96 – 7.04 (2H, m), 7.58 – 7.64 (2H, m), 7.68 – 7.75 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.65 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.47 (1H, s), 9.55 (1H, s)

[0245] [化122]



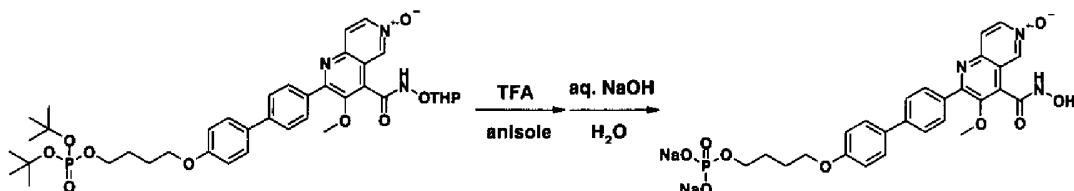
(2) 実施例 19 – (1) で得たリン酸＝ジ－t e r t－ブチル－4－((4'－(3－メトキシ－4－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ) アミノ) カルボニル) －1, 6－ナフチリジン－2－イル) ビフェニル－4－イル) オキシ) ブチル＝エステル (1. 37 g) のクロロホルム (6. 5 ml) 溶液に、氷冷下 77% mCPBA (0. 83 g) 及び炭酸水素ナトリウム (0. 47 g) を加えて 10 分間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、リン酸＝ジ－t e r t－ブチル－4－((4'－(3－メトキシ－6－オキシド－4－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ) アミノ) カルボニル) －1, 6－ナフチリジン－2－イル) ビフェニル－4－イル) オキシ) ブチル＝エステル (黄色固体) を得た (1. 01 g, 72%)。

MS (ESI) : 752 (M+H)⁺, 750 (M-H)⁻

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 (18H, s), 1.62 – 2.16 (10H, m), 3.78 – 3.94 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.02 – 4.28 (5H, m), 5.51 (1H,

br. s.), 6.95 – 7.05 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.55 – 7.70 (3 H, m), 7.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.80 (1H, d, J =1.7 Hz), 11.76 (1H, br. s.)

[0246] [化123]



(3) 実施例 19 – (2) で得たリン酸=ジ–tert–ブチル=4–((4' – (3–メトキシ–6–オキシド–4–(((テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イルオキシ) アミノ) カルボニル) –1, 6–ナフチリジン–2–イル) ビフェニル–4–イル) オキシ) ブチル=エステル (500 mg) のアニソール (1.0 mL) 懸濁液に、TFA (5.0 mL) を加え室温で 3.5 時間攪拌後、アニソール (1.0 mL) を追加し 3.5 時間攪拌した。反応液に IPE を加えて 64 時間室温で放置して上澄液を除去後、残留物に IPE を加えて上澄液を除去した。得られた残留物 (0.37 g) の水 (2.0 mL) 懸濁液に 0.5 mol/L – 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7 に調整し溶解させ、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (水–水 / アセトニトリル = 90 / 10) で精製し、リン酸=4–((4' – (4–(ヒドロキシアミノ) カルボニル) –3–メトキシ–6–オキシド–1, 6–ナフチリジン–2–イル) ビフェニル–4–イル) オキシ) ブチル=エステル 2 ナトリウム塩 (黄色固体) を得た (290 mg, 73%)。

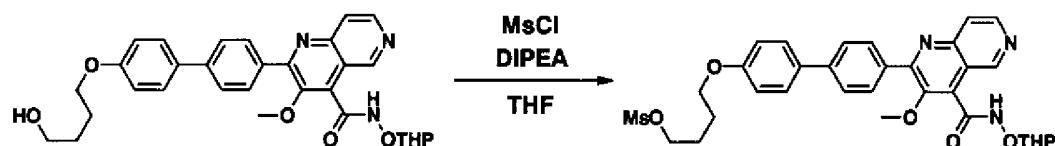
MS (ESI) : 554 (M–H) –

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 1.62 – 1.83 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.73 – 3.80 (2H, m), 4.00 – 4.07 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.96 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.1 Hz)

実施例 20

リン酸=3-(4-((4'-((4-(ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブトキシ)-1-メチル-3-オキソプロピル=エステルナトリウム塩(化合物95)

[0247] [化124]



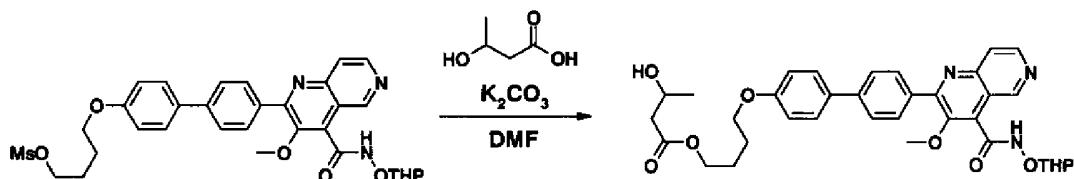
(1) 実施例16-(3)で得た2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-2-イルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド(1.59g)のTHF(32mL)懸濁液に、氷冷下DIPEA(1.01mL)及びMsCl(0.34mL)を加え、氷冷下1時間攪拌した後、DIPEA(1.01mL)及びMsCl(0.34mL)を追加し、1時間攪拌した。さらにDIPEA(1.01mL)及びMsCl(0.34mL)を追加し、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取し、抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トルエン=3/1)で精製して、メタンスルホン酸=4-((4'-(3-メトキシ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラノ-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル(黄色固体)を得た(463mg, 25%)。

MS(ESI): 622(M+H)⁺, 620(M-H)⁻

¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.54-2.10(10H, m), 3.03(3H, s), 3.53-3.56(1H, m), 3.76(3H, s), 4.04-4.14(3H, m), 4.35(2H, t, J=6.0Hz), 5.31(1H, br. s.), 6.98-7.05(2H, m), 7.58-7.67(2H, m), 7.72(2H, d, J=8.3Hz), 7.88(1H, d, J=5.9Hz), 8.11(2H, d, J=

8.3 Hz), 8.66 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.41 (1H, s), 9.46 (1H, s)

[0248] [化125]

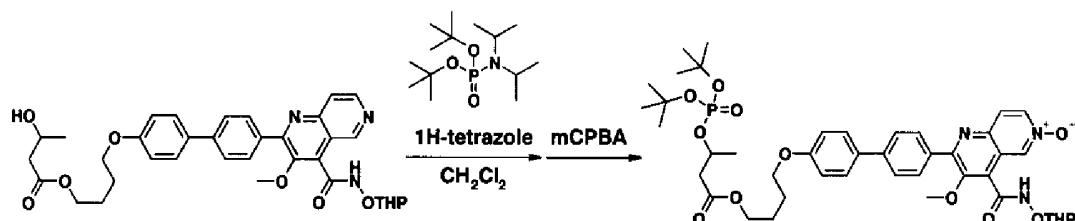


(2) 実施例 20 - (1) で得たメタンスルホン酸=4-((4'-(3-メトキシ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル (0.46 g) のDMF (2.0 mL) 溶液に、3-ヒドロキシ酪酸 (0.21 g) のDMF (0.5 mL) 溶液及び炭酸カリウム (0.31 g) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した後 40~50 °C で 8.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチル及び水を加え 1 mL / 1 - 塩酸で pH 5 に調整し、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / アセトン = 10 / 1) で精製後、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / アセトン = 5 / 1) で精製し、さらに分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル / トルエン = 3 / 1) で精製し、3-ヒドロキシ酪酸=4-((4'--(3-メトキシ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル (黄色固体)を得た (0.19 g, 41%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.18 ~ 1.35 (3H, m), 1.50 ~ 2.10 (10H, m), 2.35 ~ 2.69 (2H, m), 3.53 ~ 3.56 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.02 ~ 4.26 (6H, m), 5.20 ~ 5.40 (1H, m), 6.58 ~ 7.04 (2H, m), 7.58 ~ 7.66 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.11 (2H,

d, J=8.3 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.46 (1H, s), 9.47 (1H, br. s.)

[0249] [化126]

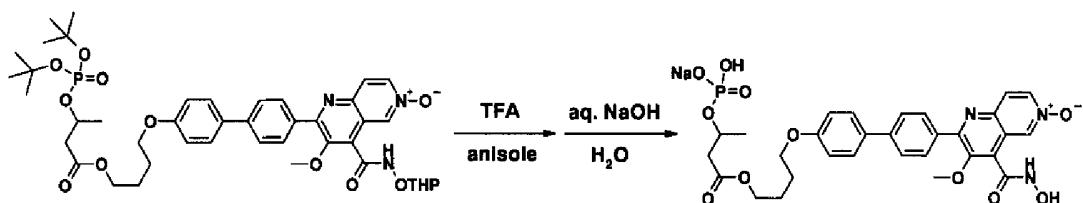


(3) 実施例 20-(2) で得た 3-ヒドロキシ酪酸=4-(4'-メトキシ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル (134mg) の塩化メチレン (2.0mL) 溶液に、窒素雰囲気下 N,N-ジイソプロピルホスホラミド酸ジ-tert-ブチルエステル (134μL) 及び 1H-テトラゾール (45mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下 77% mCPBA (95mg) を添加し、室温で 1 時間攪拌した後、氷冷下 77% mCPBA (95mg) を追加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル→クロロホルム/メタノール=10/1) で精製して、3-(ジ-tert-ブトキシホスホリル)オキシ 酪酸=4-(4'-メトキシ-6-オキシド-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル (黄色固体)を得た (34mg, 19%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 – 2.17 (13H, m), 1.48 (18H, s), 2.40 – 2.90 (2H, m), 3.65 – 3.95 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.95 – 4.30 (5H, m), 4.70 – 5.40 (1H, m), 5.51 (1H, br. s.), 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.57 – 7.68 (3H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.79 (1H, s), 11.76 (1H, br. s.)

[0250]

[化127]



(4) 実施例 20—(3) で得た 3—((ジ—tert—ブトキシホスホリル) オキシ) 酪酸=4—((4'—(3—メトキシ—6—オキシド—4—((テトラヒドロ—2H—ピラン—2—イルオキシ) アミノ) カルボニル)—1, 6—ナフチリジン—2—イル) ビフェニル—4—イル) オキシ) ブチル=エステル (65 mg) のアニソール (0.4 ml) 懸濁液に、TFA (1.0 ml) を加え室温で 2 日間攪拌した後、反応液に IPE を加えて析出物を濾別した。得られた固体の水懸濁液に 0.1 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7.5 に調整し溶解させ、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (水→水/アセトニトリル = 75/25) で精製した。得られた固体を水に溶解させ 0.1 mol/l の塩酸及び 0.1 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液で pH 4 に調整し、減圧下濃縮した。残留物にメタノールを加えて不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した後アセトンを加えて濾別し、リン酸=3—(4—((4'—(4—((ヒドロキシアミノ) カルボニル)—3—メトキシ—6—オキシド—1, 6—ナフチリジン—2—イル) ビフェニル—4—イル) オキシ) ブトキシ)—1—メチル—3—オキソプロピル=エステルナトリウム塩 (黄色固体) を得た (12 mg, 23%)。

MS (ESI) : 640 (M-H) -

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 – 1.39 (3H, m), 1.75 – 1.95 (4H, m), 2.46 – 2.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 – 4.35 (4H, m), 4.63 – 4.82 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.63 – 7.70 (2H, m), 7.77 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.08 – 8.16 (3H, m), 8.40 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 8.81 – 8.84 (1H, m)

以下、前記実施例 1 から 20 の方法と同様にして、表 1 に示す化合物をそ

それぞれ対応する原料を使用して製造した。表1中の実施例番号とは、前記の実施例自体又は前記のいずれの実施例に基づいて表1に示す化合物を製造したかを示すものである。

表1中の略語を以下に示す。

F r e e : 塩を形成していない（フリーボディ）

H C I : 塩酸塩

N a : ナトリウム塩

[0251]

[表1-1]

表 1

化合物番号	構造式	塩の種類	¹ H-NMR	MS(ESI)	実施例番号
1		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.73 (3H, s), 7.37 ~ 7.42 (1H, m), 7.46 ~ 7.51 (2H, m), 7.74 ~ 7.77 (2H, m), 7.82 ~ 7.86 (2H, m), 7.99 ~ 8.07 (3H, m), 8.34 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.39 (1H, br. s.)	388[M+H] ⁺ 386[M-H] ⁻	1
2		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.73 ~ 3.77 (5H, m), 4.06 (2H, t, J=5.0 Hz), 7.06 ~ 7.10 (2H, m), 7.71 ~ 7.75 (2H, m), 7.81 ~ 7.84 (2H, m), 8.01 ~ 8.07 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.4 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	448[M+H] ⁺ 446[M-H] ⁻	1
3		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.23 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.62 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.75 (3H, s), 6.97 (2H, m), 7.66 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.00 ~ 8.06 (3H, m), 8.36 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	447[M+H] ⁺ 445[M-H] ⁻	1
4		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.79 (3H, s), 8.05 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.17 ~ 8.24 (4H, m), 8.39 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.47 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.56 (1H, d, J=1.4 Hz), 9.00 (2H, d, J=6.9 Hz), 11.45 (1H, br. s.)	389[M+H] ⁺ 387[M-H] ⁻	1
5		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 ~ 1.71 (1H, m), 1.93 ~ 2.00 (1H, m), 3.29 ~ 3.34 (1H, m), 3.35 ~ 3.40 (1H, m), 3.64 ~ 3.69 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.12 ~ 4.17 (2H, m), 7.05 ~ 7.09 (2H, m), 7.71 ~ 7.75 (2H, m), 7.81 ~ 7.84 (2H, m), 8.01 ~ 8.07 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.41 (1H, br. s.)	492[M+H] ⁺ 490[M-H] ⁻	2
6		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.72 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.46 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.33 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=1.8 Hz)	427[M+H] ⁺ 425[M-H] ⁻	1

[0252]

[表1-2]

7		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 3.75 (3H, s) 7.91 (1H, dd, J=8.3, 4.6 Hz) 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz) 8.06 (2H, d, J=8.7 Hz) 8.14 (2H, d, J=8.7 Hz) 8.29 (1H, d, J=8.3 Hz) 8.35 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz) 8.43 (1H, d, J=7.8 Hz) 8.51 (1H, d, J=1.8 Hz) 8.65 (1H, s) 8.92 (1H, d, J=7.3 Hz) 9.16 (1H, d, J=4.6 Hz)	439[M+H] ⁺ 437[M-H] ⁻	1
8		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.06 – 7.10 (2H, m), 7.72 – 7.77 (2H, m), 7.81 – 7.85 (2H, m), 8.01 – 8.08 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	418[M+H] ⁺ 416[M-H] ⁻	1
9		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.76 (3 H, s), 3.86 (3H, s), 6.98 – 7.01 (1H, m), 7.30 – 7.31 (1H, m), 7.34 – 7.36 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.86 – 7.90 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.06 – 8.09 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.4 Hz), 11.41 (1H, br. s.)	418[M+H] ⁺ 416[M-H] ⁻	1
10		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.73 – 1.80 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=8.3 Hz), 3.45 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.76 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.82 – 7.88 (2H, m), 8.01 – 8.10 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	446[M+H] ⁺ 444[M-H] ⁻	1
11		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.75 (3H, s), 4.30 (4H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.25 – 7.29 (2H, m), 7.80 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.01 – 8.05 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	446[M+H] ⁺ 444[M-H] ⁻	1
12		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.49 – 1.55 (2H, m), 1.65 – 1.72 (2H, m), 3.21 – 3.28 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.76 (3H, s), 7.17 – 7.44 (2H, m), 7.76 – 7.83 (2H, m), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.43 (1H, br. s.)	475[M+H] ⁺ 473[M-H] ⁻	3

[0253]

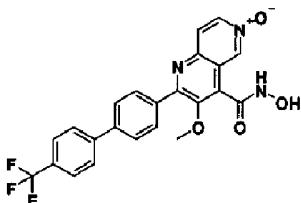
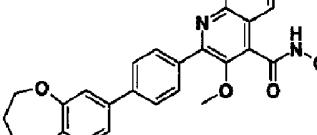
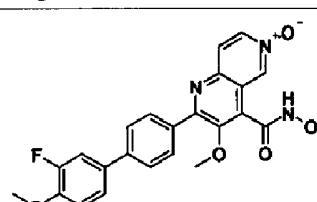
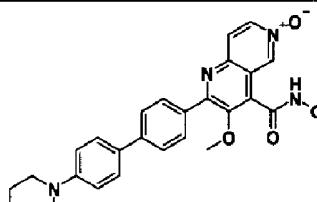
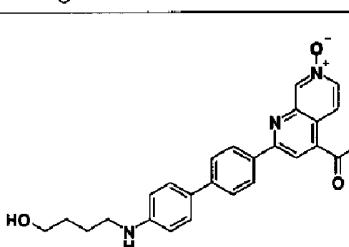
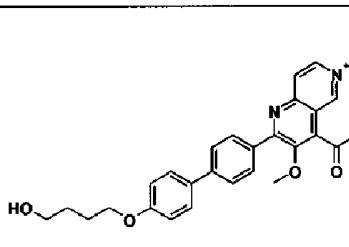
[表1-3]

13		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.89 (3H, s), 6.89 – 6.93 (2H, m), 7.58 – 7.61 (2H, m), 7.76 – 7.80 (2H, m), 8.16 – 8.20 (2H, m), 8.33 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.66 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 9.25 (1H, d, J=2.1 Hz)	404[M+H] ⁺ 402[M-H] ⁻	1
14		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.77 (3H, s), 8.03 – 8.07 (3H, m), 8.12 – 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=8.3, 0.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.23 (1H, dd, J=2.3, 0.9 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	414[M+H] ⁺ 412[M-H] ⁻	1
15		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.29 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.03 – 8.08 (5H, m), 8.12 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.43 (1H, br. s.)	419[M+H] ⁺ 417[M-H] ⁻	1
16		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.73 – 1.79 (2H, m), 2.65 – 2.70 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.74 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.37 (1H, s)	476[M+H] ⁺ 474[M-H] ⁻	4
17		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.75 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=5.0 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.41 (1H, s)	526, 528[M+H] ⁺ 524, 526[M-H] ⁻	5
18		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.72 – 3.77 (2H, m), 4.06 (2 H, t, J=5.0 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (4H, m), 8.10 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.47 (1H, dd, J=6.9, 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.48 (1H, s)	452[M+H] ⁺ 450[M-H] ⁻	6
19		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.77 (3 H, s), 7.51 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.87 – 7.94 (4H, m), 8.04 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	472[M+H] ⁺ 470[M-H] ⁻	1

[0254] [表1-4]

20		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.33 (3H, s), 3.68 – 3.71 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.15 – 4.18 (2H, m), 7.07 – 7.10 (2H, m), 7.71 – 7.75 (2H, m), 7.81 – 7.85 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.04 – 8.07 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	460[M-H] ⁻	1
21		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.60 – 1.68 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.76 (3H, s), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.83 – 7.87 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.05 – 8.09 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	430[M+H] ⁺ 428[M-H] ⁻	1
22		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.76 (3H, s), 7.33 – 7.38 (2H, m), 7.82 – 7.88 (4H, m), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 – 8.09 (2H, m), 8.36 – 8.39 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=1.4 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	404[M-H] ⁻	1
23		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.37 (3H, s), 3.76 (3H, s), 7.31 – 7.34 (2H, m), 7.67 – 7.70 (2H, m), 7.83 – 7.87 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.05 – 8.08 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	402[M+H] ⁺ 400[M-H] ⁻	1
24		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.64 (3H, s), 3.77 (3H, s), 7.94 – 7.98 (4H, m), 8.05 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.08 – 8.13 (4H, m), 8.38 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.43 (1H, br. s.)	428[M-H] ⁻	1
25		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.29 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.03 – 8.08 (5H, m), 8.12 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.43 (1H, s)	466[M+H] ⁺ 464[M-H] ⁻	1
26		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.53 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.86 – 7.98 (4H, m), 7.95 – 8.15 (5H, m), 8.34 (1H, dd, J=7.1, 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.52 (1H, br. s.), 11.38 (1H, br. s.)	458[M-H] ⁻	7

[0255] [表1-5]

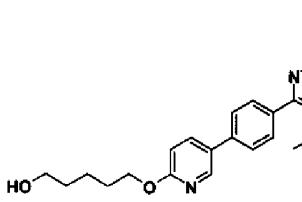
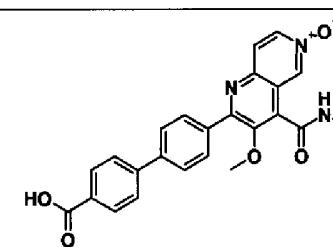
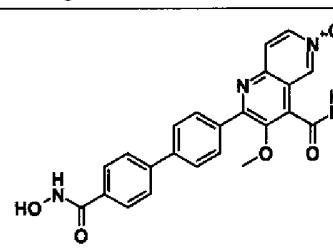
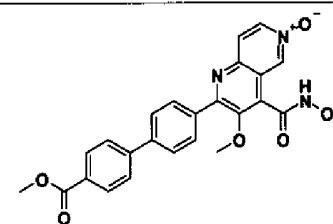
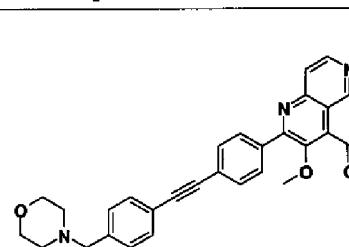
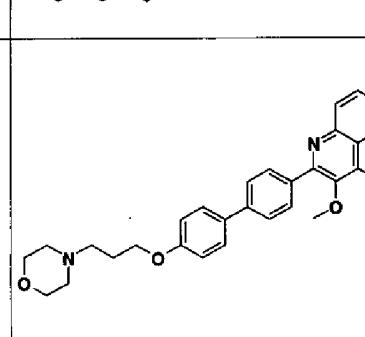
27		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.77 (3H, s), 7.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.93 – 7.97 (2H, m), 8.00 – 8.06 (3H, m), 8.10 – 8.14 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.43 (1H, br. s.)	456[M+H] ⁺ 454[M-H] ⁻	1
28		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.13 – 2.18 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.17 – 4.22 (4H, m), 7.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.38 – 7.39 (2H, m), 7.80 – 7.84 (2H, m), 8.02 – 8.06 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.3 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	460[M+H] ⁺ 458[M-H] ⁻	1
29		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.76 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.30 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.59 – 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=12.8, 2.3 Hz), 7.85 – 7.89 (2H, m), 8.02 – 8.07 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.4 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	434[M-H] ⁻	1
30		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.21 – 3.26 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 – 3.82 (4H, m), 7.15 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 – 8.07 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.42 (1H, br. s.)	473[M+H] ⁺ 471[M-H] ⁻	1
31		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.48 – 1.57 (2H, m), 1.60 – 1.70 (2H, m), 3.17 (2H, br. s.), 3.44 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.07 (2H, br. s.), 7.71 (2H, br. s.), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.36 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.98 (1H, s), 11.65 (1H, br. s.)	445[M+H] ⁺ 443[M-H] ⁻	8
32		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 – 1.62 (2H, m), 1.75 – 1.81 (2H, m), 3.47 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.72 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.40 (1H, s)	476[M+H] ⁺ 474[M-H] ⁻	9

[0256]

[表1-6]

33		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.30 – 1.40 (4H, m), 1.41 – 1.47 (2H, m), 1.55 – 1.63 (2H, m), 3.12 (2H, br. s.), 3.40 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.57 (3H, s), 6.90 (2H, br. s.), 7.64 (2H, br. s.), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.00 – 8.06 (3H, m), 8.36 (1H, dd, J=7.1, 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.3 Hz), 11.39 (1H, s)	503[M+H] ⁺ 501[M-H] ⁻	3
34		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 – 1.86 (2H, m), 3.31 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.77 (3H, s), 7.38 (2H, br. s.), 7.80 – 7.89 (4H, m), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.08 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.43 (1H, br. s.)	461[M+H] ⁺ 459[M-H] ⁻	3
35		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.50 – 2.53 (4H, m), 3.15 – 3.20 (2H, m), 3.37 – 3.51 (6H, m), 3.78 (3H, s), 7.45 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.05 – 8.10 (3H, m), 8.40 – 8.42 (1H, m), 8.59 (1H, s), 9.88 – 10.05 (2H, m), 11.49 (1H, br. s.), 12.20 (1H, br. s.)	500[M+H] ⁺ 498[M-H] ⁻	10
36		Free	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.14 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.74 (3H, s), 6.18 (1H, br. s.), 6.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.36 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.57 (1H, br. s.), 11.39 (1H, s)	471[M+H] ⁺ 469[M-H] ⁻	11
37		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.18 – 1.29 (2H, m), 1.66 – 1.74 (2H, m), 1.76 – 1.88 (1H, m), 2.95 – 3.02 (2H, m), 3.25 – 3.32 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (2H, dd, J=11.2, 3.0 Hz), 6.74 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.99 – 8.04 (3H, m), 8.35 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.39 (1H, s)	501[M+H] ⁺ 499[M-H] ⁻	12
38		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 1.38 – 1.55 (2H, m), 1.55 – 1.67 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.39 – 3.42 (2H, m), 6.90 – 7.13 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.7, 6.0 Hz), 7.65 – 7.76 (2H, m), 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.34 – 8.47 (3H, m), 8.84 (1H, d, J=6.0 Hz)	445[M+H] ⁺ 443[M-H] ⁻	13

[0257] [表1-7]

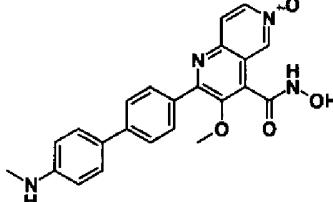
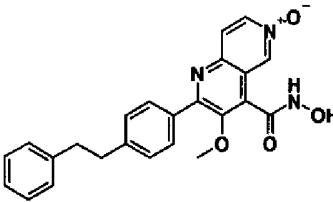
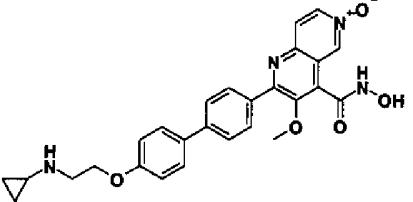
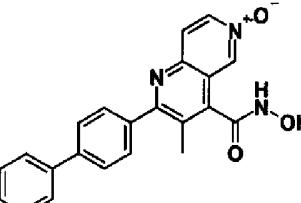
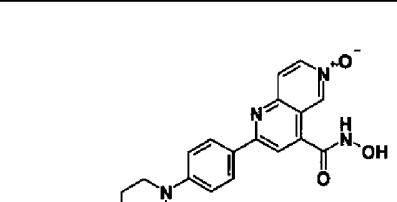
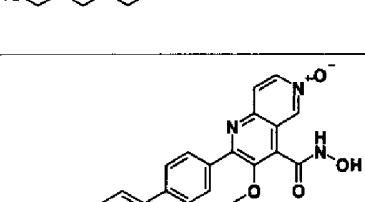
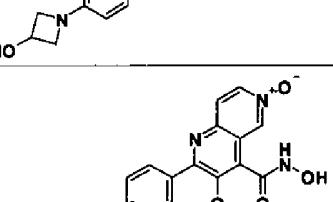
39		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.40 – 1.54 (4H, m), 1.71 – 1.80 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.32 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.8 Hz), 11.40 (1H, br. s.)	491[M+H] ⁺ 489[M-H] ⁻	1
40		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm 3.73 (3H, s) 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz) 7.91 (2H, d, J=8.3 Hz) 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz) 8.04 (2H, d, J=8.3 Hz) 8.07 (2H, d, J=8.3 Hz) 8.34 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz) 8.50 (1H, d, J=1.8 Hz)	432[M+H] ⁺ 430[M-H] ⁻	1
41		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm 3.73 (3H, s) 7.83 – 7.87 (4H, m) 7.90 (2H, d, J=8.3 Hz) 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz) 8.06 (2H, d, J=8.3 Hz) 8.33 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz) 8.50 (1H, d, J=1.8 Hz)	447[M+H] ⁺ 445[M-H] ⁻	1
42		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm 3.74 (3H, s) 3.87 (3H, s) 7.91 – 7.94 (4H, m) 8.02 (1H, d, J=7.1 Hz) 8.06 (2H, d, J=8.3 Hz) 8.08 (2H, d, J=8.7 Hz) 8.34 (1H, dd, J=7.1, 1.8 Hz) 8.51 (1H, d, J=1.8 Hz)	446[M+H] ⁺ 444[M-H] ⁻	1
43		Free	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.30 – 2.44 (2H, m), 3.09 – 3.16 (1H, m), 3.21 – 3.29 (1H, m), 3.46 – 3.65 (3H, m), 3.68 – 3.81 (4H, m), 3.89 – 4.03 (1H, m), 4.33 – 4.46 (1H, m), 7.34 – 7.45 (1H, m), 7.50 – 7.81 (5H, m), 7.98 – 8.09 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.58 (1H, s), 11.40 (1H, s)	511[M+H] ⁺ 509[M-H] ⁻	11
44		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.19 – 2.25 (2H, m), 3.06 – 3.15 (2H, m), 3.26 – 3.32 (2H, m), 3.46 – 3.51 (2H, m), 3.65 – 3.90 (5H, m), 3.96 – 4.01 (2H, m), 4.15 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.07 – 7.11 (2H, m), 7.73 – 7.77 (2H, m), 7.81 – 7.84 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.04 – 8.08 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J=7.2, 1.9 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.64 (1H, br. s.), 11.40 (1H, s)	531[M+H] ⁺ 529[M-H] ⁻	1

[0258] [表1-8]

45		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.58 (9H, s), 3.77 (3H, s), 7.90 – 7.95 (4H, m), 8.03 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.05 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.36 – 8.38 (1H, m), 8.53 – 8.54 (1H, m), 11.41 (1H, br. s.)	488[M+H] ⁺ 486[M-H] ⁻	1
46		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ ppm 0.88 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.49 – 1.57 (2H, m), 3.22 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.33 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.1 Hz)	473[M+H] ⁺ 471[M-H] ⁻	1
47		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 – 2.02 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.51 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.58 (3H, t, J=6.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.05 – 7.09 (2H, m), 7.71 – 7.74 (2H, m), 7.80 – 7.84 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.04 – 8.07 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.39 (1H, br. s.)	506[M+H] ⁺ 504[M-H] ⁻	1
48		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ ppm 2.27 – 2.33 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, t, J=1.6 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (1H, t, J=1.6 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.33 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.15 (1H, s)	512[M+H] ⁺ 510[M-H] ⁻	1
49		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.75 – 0.81 (2H, m), 0.99 – 1.08 (2H, m), 1.97 – 2.06 (1H, m), 3.69 (3H, s), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.34 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.37 (1H, s)	352[M+H] ⁺ 350[M-H] ⁻	1
50		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.87 (3H, s), 6.58 (1H, dd, J=3.3, 1.8 Hz), 6.96 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.23 – 8.35 (1H, m), 8.52 – 8.68 (1H, m), 9.15 (1H, s)	378[M+H] ⁺ 376[M-H] ⁻	1

[0259]

[表1-9]

51		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.15 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.60 – 7.70 (2H, m), 7.84 – 7.93 (2H, m), 7.93 – 8.03 (2H, m), 8.13 – 8.30 (1H, m), 8.21 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.46 – 8.58 (1H, m), 8.97 – 9.07 (1H, m)	417[M+H] ⁺ 415[M-H] ⁻	1
52		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.85 – 3.10 (4H, m), 3.69 (3H, s), 7.09 – 7.33 (5H, m), 7.38 – 7.45 (2H, m), 7.76 – 7.90 (2H, m), 7.91 – 8.05 (1H, m), 8.26 – 8.42 (1H, m), 8.48 – 8.54 (1H, m), 11.37 (1H, s)	416[M+H] ⁺ 414[M-H] ⁻	1
53		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.90 – 1.00 (4H, m), 2.80 – 2.95 (1H, m), 3.50 – 3.70 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.30 – 4.45 (2H, m), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J=7.1 Hz), 8.05 – 8.35 (3H, m), 8.45 – 8.65 (1H, m), 8.90 – 9.15 (1H, m)	487[M+H] ⁺ 485[M-H] ⁻	1
54		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.44 (3H, s), 7.38 – 7.46 (1H, m), 7.48 – 7.56 (2H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J=7.2, 2.0 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.36 (1H, s)	372[M+H] ⁺ 370[M-H] ⁻	1
55		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.42 – 1.58 (2H, m), 1.58 – 1.74 (2H, m), 1.82 – 2.00 (1H, m), 2.00 – 2.18 (4H, m), 3.52 – 3.68 (2H, m), 3.94 – 4.12 (2H, m), 4.24 – 4.42 (2H, m), 8.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.48 – 8.60 (1H, m), 8.60 – 8.70 (1H, m), 8.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.84 – 8.94 (1H, m), 9.96 – 10.16 (1H, m)	423[M+H] ⁺ 421[M-H] ⁻	14
56		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.44 – 3.54 (1H, m), 3.56 – 3.74 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 – 4.12 (1H, m), 7.50 – 7.74 (2H, m), 7.80 – 8.02 (4H, m), 8.04 – 8.28 (3H, m), 8.36 – 8.56 (1H, m), 8.78 – 9.00 (1H, m)	459[M+H] ⁺	1
57		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.75 – 3.80 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.30 – 8.40 (3H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.42 (1H, s)	433[M+H] ⁺ 431[M-H] ⁻	1

[0260] [表1-10]

58		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.25 – 2.45 (2H, m), 3.18 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.05 – 4.25 (2H, m), 7.45 – 7.70 (2H, m), 7.75 – 8.05 (4H, m), 8.05 – 8.30 (3H, m), 8.30 – 8.60 (1H, m), 8.70 – 9.05 (1H, m)	470[M+H] ⁺ 468[M-H] ⁻	1
59		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm 2.44 (3H, s), 3.29 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.64 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.68 – 7.75 (4H, m), 7.82 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.41 (1H, dd, J=7.1, 1.6 Hz), 8.60 (1H, d, J=1.6 Hz)	431[M+H] ⁺ 429[M-H] ⁻	1
60		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.83 (3H, s), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.09 – 8.27 (1H, m), 8.17 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.35 – 8.49 (1H, m), 8.74 – 8.90 (1H, m)	403[M+H] ⁺ 401[M-H] ⁻	1
61		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.53 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.87 (3H, s), 7.54 (1H, dd, J=8.3, 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.10 – 8.35 (1H, m), 8.20 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.45 – 8.65 (1H, m), 9.06 (1H, s)	465[M+H] ⁺ 463[M-H] ⁻	1
62		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5.65 – 5.85 (2H, m), 7.39 – 7.46 (1H, m), 7.49 – 7.55 (2H, m), 7.74 – 7.80 (2H, m), 7.80 – 7.84 (3H, m), 7.85 – 7.90 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=7.1, 2.0 Hz), 8.44 – 8.50 (1H, m), 11.40 (1H, s)	373[M+H] ⁺ 371[M-H] ⁻	15
63		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (9H, s), 3.77 (3H, s), 7.53 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.71 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.95 – 8.05 (1H, m), 8.07 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.30 – 8.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 11.40 (1H, s)	444[M+H] ⁺ 442[M-H] ⁻	1
64		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.00 – 2.14 (2H, m), 2.22 – 2.37 (2H, m), 3.61 – 3.76 (2H, m), 3.83 – 3.97 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 – 4.17 (1H, m), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.27 – 8.36 (1H, m), 8.56 – 8.66 (1H, m), 9.14 (1H, s)	487[M+H] ⁺ 485[M-H] ⁻	1

[0261] [表1-11]

65		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.77 – 1.84 (2 H, m), 1.85 – 1.92 (2 H, m), 3.01 – 3.09 (2 H, m), 3.14 – 3.20 (2 H, m), 3.41 – 3.45 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.77 – 3.81 (2 H, m), 3.94 – 3.99 (2 H, m), 4.08 (2 H, t, J=6.0 Hz), 7.06 – 7.10 (2 H, m), 7.72 – 7.76 (2 H, m), 7.81 – 7.84 (2 H, m), 8.02 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.04 – 8.07 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.52 (1 H, d, J=1.8 Hz), 10.61 (1 H, br. s.), 11.40 (1 H, br. s.)	545[M+H] ⁺ 543[M-H] ⁻	1
66		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 2.10 – 2.17 (2 H, m), 2.79 (3 H, s), 3.07 – 3.25 (4 H, m), 3.67 – 3.74 (5 H, m), 4.10 (2 H, t, J=6.0 Hz), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.02 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.33 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 8.49 (1 H, d, J=1.8 Hz)	519[M+H] ⁺ 517[M-H] ⁻	1
67		HCl	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.38 – 1.44 (2 H, m), 1.49 – 1.55 (1 H, m), 1.74 – 1.81 (2 H, m), 3.35 – 3.41 (4 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.02 (2 H, t, J=6.4 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.05 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.36 (1 H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.51 (1 H, d, J=2.3 Hz), 11.38 (1 H, s)	520[M+H] ⁺ 518[M-H] ⁻	1
68		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.48 – 1.84 (4H, m), 2.38 – 2.48 (2H, m), 3.52 – 3.67 (2H, m), 3.82 (3H, s), 7.48 – 7.74 (4H, m), 7.76 – 7.96 (2H, m), 8.05 – 8.25 (3H, m), 8.33 – 8.47 (1H, m), 8.82 (1H, br. s.)	503[M+H] ⁺ 501[M-H] ⁻	1
69		HCl	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.20 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.45 – 1.70 (2H, m), 1.75 – 1.95 (2H, m), 3.00 – 3.55 (3H, m), 3.82 (3H, s), 7.35 – 8.05 (7H, m), 8.05 – 8.30 (2H, m), 8.40 (1H, br. s.), 8.81 (1H, br. s.)	489[M+H] ⁺ 487[M-H] ⁻	1
70		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.20 – 1.94 (9H, m), 2.74 – 2.92 (2H, m), 3.15 – 3.65 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.96 – 4.10 (2H, m), 7.06 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.73 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.82 (2H, d, J=7.7 Hz), 8.05 (2H, d, J=7.7 Hz), 8.36 (1H, br. s.), 8.51 (1H, br. s.), 8.66 (1H, br. s.), 9.58 (1H, br. s.), 11.40 (1H, s)	529[M+H] ⁺ 527[M-H] ⁻	1

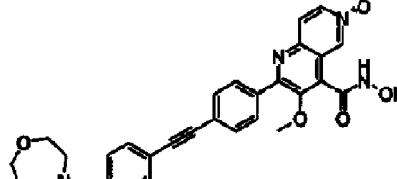
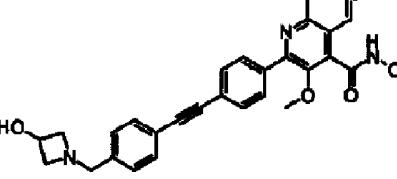
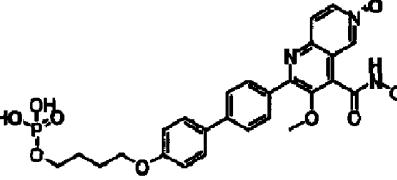
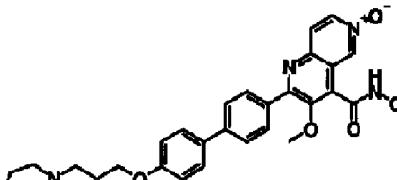
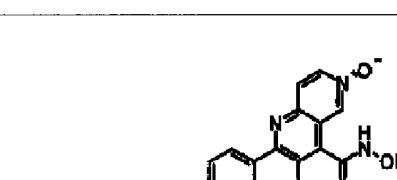
[0262] [表1-12]

71		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 – 1.88 (4H, m), 3.18 – 3.28 (2H, m), 3.44 – 4.62 (7H, m), 3.76 (3H, s), 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.53 (1H, s), 10.54 (1H, br. s.), 11.43 (1H, br. s.)	531[M+H] ⁺ 529[M-H] ⁻	1
72		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.12 – 2.22 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.98 – 8.10 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.2 Hz), 8.50 – 8.58 (2H, m), 8.80 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.90 (1H, s), 11.42 (1H, s)	523[M+H] ⁺ 521[M-H] ⁻	1
73		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 – 2.15 (14H, m), 2.70 – 3.00 (4H, m), 3.25 – 3.90 (3H, m), 3.76 (3H, s), 4.00 – 4.35 (6H, m), 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.96 – 8.15 (3H, m), 8.31 – 8.43 (1H, m), 8.52 (1H, s), 9.96 (1H, br. s.), 11.41 (1H, s)	670[M+H] ⁺ 668[M-H] ⁻	1
74		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 – 1.86 (4H, m), 2.30 – 2.70 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 – 4.14 (4H, m), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.40 (1H, s)	576[M+H] ⁺ 574[M-H] ⁻	16
75		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.60 – 1.98 (10H, m), 3.45 – 3.57 (2H, m), 3.80 – 3.95 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.55 – 4.65 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.98 – 8.04 (1H, m), 8.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 9.11 (1H, s)	560[M+H] ⁺ 558[M-H] ⁻	1
76		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm 1.55 – 1.65 (2H, m), 1.72 – 1.84 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.48 (2H, t, J=8.5 Hz), 4.02 – 4.09 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.66 – 7.77 (4H, m), 7.81 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.38 – 8.43 (1H, m), 8.57 – 8.61 (1H, m)	480[M+H] ⁺ 458[M-H] ⁻	1

[0263] [表1-13]

77		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.44 – 1.52 (2H, m), 1.68 – 1.90 (2H, m), 3.58 – 3.72 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.36 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.9 Hz), 11.39 (1H, s)	490[M+H] ⁺ 488[M-H] ⁻	1
78		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72 – 1.94 (6H, m), 2.43 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.75 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.01 – 3.08 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.04 – 4.16 (4H, m), 7.07 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 2.0 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.78 (1H, br. s.), 11.41 (1H, s)	589[M+H] ⁺ 587[M-H] ⁻	17
79		Free	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 – 1.95 (6H, m), 2.26 – 2.40 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.41 – 3.55 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.99 – 4.17 (4H, m), 6.99 – 7.09 (2H, m), 7.64 – 7.87 (4H, m), 7.96 – 8.10 (3H, m), 8.27 – 8.38 (1H, m), 8.52 (1H, br. s.), 9.50 – 9.60 (1H, m), 10.20 (1H, br. s.)	647[M] ⁺ 646[M-H] ⁻	18
80		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.12 (8H, s), 1.46 – 1.57 (2H, m), 1.72 – 1.87 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.98 – 4.07 (2H, m), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.00 – 8.10 (3H, m), 8.33 – 8.44 (1H, m), 8.52 (1H, br. s.), 11.40 (1H, s)	504[M+H] ⁺ 502[M-H] ⁻	1
81		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 (3H, d, J=6.1 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 – 4.04 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.9 Hz), 11.40 (1H, s)	462[M+H] ⁺ 460[M-H] ⁻	1
82		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.9 Hz), 11.39 (1H, s)	476[M+H] ⁺ 474[M-H] ⁻	1

[0264] [表1-14]

83		Free	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.90 – 2.10 (2H, m), 3.00 – 4.05 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.40 – 4.65 (2H, m), 7.35 – 7.55 (2H, m), 7.60 – 7.65 (4H, m), 7.82 – 8.05 (3H, m), 8.27 (1H, dd, J=7.1, 2.2 Hz), 8.57 (1H, br. s.), 9.38 (1H, br. s.)	525[M+H] ⁺ 523[M-H] ⁻	11
84		Free	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.45 – 3.60 (4H, m), 3.80 – 3.90 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.14 – 4.26 (2H, m), 7.30 – 7.35 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.95 – 8.10 (3H, m), 8.55 – 8.60 (1H, m), 8.75 – 8.80 (1H, m)	497[M+H] ⁺ 485[M-H] ⁻	11
85		Na	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 1.62 – 1.83 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.73 – 3.80 (2H, m), 4.00 – 4.07 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, dd, J=7.3, 2.1 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.1 Hz)	554[M-H] ⁻	19
86		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.95 – 2.40 (4H, m), 3.15 – 3.40 (4H, m), 3.45 – 3.60 (2H, m), 3.65 – 4.20 (6H, m), 3.76 (3H, s), 7.09 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.38 (1H, dd, J=7.3, 1.7 Hz), 8.55 (1H, d, J=1.7 Hz), 11.00 (1H, br. s.), 11.44 (1H, br. s.)	545[M+H] ⁺ 543[M-H] ⁻	1
87		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.16 – 3.32 (2H, m), 3.46 – 4.10 (8H, m), 3.76 (3H, s), 4.46 – 4.56 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.07 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.34 – 8.45 (1H, m), 8.51 – 8.56 (1H, m), 10.99 (1H, br. s.), 11.43 (1H, s)	517[M+H] ⁺ 515[M-H] ⁻	1
88		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.18 – 2.30 (2H, m), 2.76 – 2.89 (2H, m), 3.06 – 3.31 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.36 (1H, dd, J=7.4, 1.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.9 Hz), 11.02 (1H, br. s.), 11.42 (1H, br. s.)	547[M+H] ⁺ 545[M-H] ⁻	1

[0265] [表1-15]

89		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.90 – 2.05 (2H, m), 2.20 – 2.50 (2H, m), 3.27 – 3.35 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.95 – 4.17 (6H, m), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.34 – 8.39 (1H, m), 8.51 – 8.54 (1H, m), 9.55 (1H, br. s.)	501[M+H] ⁺ 499[M-H] ⁻	1
90		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 – 2.38 (2H, m), 2.80 – 3.00 (2H, m), 3.20 – 3.30 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.78 – 4.05 (6H, m), 4.14 – 4.22 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.34 – 8.40 (1H, m), 8.50 – 8.54 (1H, m), 11.40 (1H, s), 12.29 (1H, s)	563[M] ⁺	1
91		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.01 – 2.11 (2H, m), 3.40 – 4.24 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.28 – 4.44 (2H, m), 4.71 – 4.85 (2H, m), 7.05 – 7.13 (2H, m), 7.70 – 7.86 (4H, m), 8.03 (1H, dd, J=7.4, 1.7 Hz), 8.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.51 – 8.55 (1H, m), 11.42 (1H, br. s.)	562[M-H] ⁻	1
92		HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ ppm 1.86 – 1.98 (2H, m), 3.57 – 3.84 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.08 – 4.14 (2H, m), 7.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 8.58 (1H, d, J=1.9 Hz)	537[M+H] ⁺ 535[M-H] ⁻	1
93		Na	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.07 – 2.17 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.02 – 4.10 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 – 7.68 (2H, m), 7.71 – 7.79 (2H, m), 8.00 – 8.11 (3H, m), 8.29 – 8.35 (1H, m), 9.01 (1H, d, J=2.2 Hz)	482[M+H] ⁺	19
94		Na	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.91 (3H, s), 4.16 – 4.28 (4H, m), 7.01 – 7.12 (2H, m), 7.61 – 7.69 (2H, m), 7.71 – 7.80 (2H, m), 8.00 – 8.13 (3H, m), 8.32 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 9.00 (1H, d, J=1.9 Hz)	460[M-H] ⁻	19

[0266]

[表1-16]

95		Na	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.30 – 1.39 (3H, m), 1.75 – 1.95 (4H, m), 2.46 – 2.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 – 4.35 (4H, m), 4.63 – 4.82 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.63 – 7.70 (2H, m), 7.77 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.08 – 8.16 (3H, m), 8.40 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 8.81 – 8.84 (1H, m)	640[M-H] ⁻	20
----	--	----	---	-----------------------	----

表1で記載されている化合物名は、以下の通りである。

- 化合物1 2-(ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
- 化合物2 N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
- 化合物3 N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
- 化合物4 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
- 化合物5 2-(4'-(3, 4-ジヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
- 化合物6 2-(4'-(シアノメチル)ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
- 化合物7 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4-(キノリン-6-イル)フェニル)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
- 化合物8 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-メトキシビフェニ

ルー 4-イル) -1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物 9 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物 10 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物 11 2-(4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)フェニル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物 12 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物 13 N-ヒドロキシ-2-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物 14 2-(4-(6-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物 15 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物 16 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル)-3, 8-ジメトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物 17 8-ブロモ-N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン

－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物18 3－クロロ－N－ヒドロキシ－2－(4'－(2－ヒドロキシエトキシ)ビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物19 N－ヒドロキシ－3－メトキシ－2－(4'－(トリフルオロメトキシ)ビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物20 N－ヒドロキシ－3－メトキシ－2－(4'－(2－メトキシエトキシ)ビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物21 N－ヒドロキシ－3－メトキシ－2－(4'－プロピルビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物22 2－(4'－フルオロビフェニル－4－イル)－N－ヒドロキシ－3－メトキシ－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物23 N－ヒドロキシ－3－メトキシ－2－(4'－メチルビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物24 2－(4'－アセチルビフェニル－4－イル)－N－ヒドロキシ－3－メトキシ－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物25 N－ヒドロキシ－3－メトキシ－2－(4'－(メチルスルホニル)ビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、
化合物26 N－ヒドロキシ－3－メトキシ－2－(4'－(メトキシアセチル)ビフェニル－4－イル)－1, 6－ナフチリジン－4－カルボキサミド 6－オキシド塩酸塩、

化合物27 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物28 2-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)フェニル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物29 2-(3'-フルオロー-4'-メトキシビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物30 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(モルホリン-4-イル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物31 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-1,7-ナフチリジン-4-カルボキサミド 7-オキシド2塩酸塩、

化合物32 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物33 N-ヒドロキシ-2-(4'-(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物34 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物35 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド3塩酸塩、

化合物36 N-ヒドロキシ-2-(4-(4-(2-ヒドロキシエチ

ル) アミノ) フェニル) エチニル) フェニル) -3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド、
化合物37 N-ヒドロキシ-2-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-4-イル) メチルアミノ) ビフェニル-4-イル) -3-メトキシ-1
, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物38 N-ヒドロキシ-7-(4'-(4-ヒドロキシブチルアミノ)
ビフェニル-4-イル) -1, 8-ナフチリジン-5-カルボキサミド
1-オキシド2塩酸塩、
化合物39 N-ヒドロキシ-2-(4-(6-(5-ヒドロキシペンチ
ル) オキシ) ピリジン-3-イル) フェニル) -3-メトキシ-1, 6-ナ
フチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物40 4'-(4-(ヒドロキシカルバモイル) -3-メトキシ-6
-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル) ビフェニル-4-カルボン
酸塩酸塩、
化合物41 N-ヒドロキシ-2-(4'-(ヒドロキシカルバモイル) ビ
フェニル-4-イル) -3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボ
キサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物42 4'-(4-(ヒドロキシカルバモイル) -3-メトキシ-6
-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル) ビフェニル-4-カルボン
酸メチル塩酸塩、
化合物43 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4-(4-(モルホ
リン-4-イルメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -1, 6-ナフチ
リジン-4-カルボキサミド 6-オキシド、
化合物44 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(3-(モルホ
リン-4-イル) プロポキシ) ビフェニル-4-イル) -1, 6-ナフチ
リジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物45 4'-(4-(ヒドロキシカルバモイル) -3-メトキシ-6
-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル) ビフェニル-4-カルボン

酸 *t e r t* -ブチル塩酸塩、

化合物46 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(プロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物47 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物48 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物49 2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物50 2-(4-(フラン-2-イル)フェニル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物51 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(メチルアミノ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物52 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4-(2-フェニルエチル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物53 2-(4'-(2-(シクロプロピルアミノ)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物54 2-(ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メチル-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、

化合物55 N-ヒドロキシ-2-(4-(4-(3-ヒドロキシプロピル

) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物56 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物57 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物58 2-(4'-(3-シアノプロピル) アミノ) ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物59 N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ビフェニル-4-イル)-3-メチル-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物60 2-(4'-アミノビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物61 2-(3'-フルオロ-4'-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物62 3-アミノ-2-(ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物63 2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物64 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物65 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(4-(モルホリン-4-イル)ブトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物66 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物67 N-ヒドロキシ-2-(4'-(5-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ペンチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物68 N-ヒドロキシ-2-(4'-(5-ヒドロキシペンタノイル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物69 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシペンチル)アミノ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物70 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物71 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ブトキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物72 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(3-(ピリジン-3-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物73 1,4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸=4-(4'-(4-(ヒドロキシカルバモイル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル2塩酸塩、

化合物74 4-(4-((4'-((4-((ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブтокシ)-4-オキソ酪酸塩酸塩、
化合物75 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブтокシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド、
化合物76 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシブтокシ)ビフェニル-4-イル)-3-メチル-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物77 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシペンチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物78 4-(ジメチルアミノ)酪酸=4-(4'-(4-((ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル2塩酸塩、
化合物79 N-(カルボキシメチル)-4-(4-((4'-(4-((ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブтокシ)-N,N-ジメチル-4-オキソブタン-1-アミニウム、
化合物80 N-ヒドロキシ-2-(4'-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物81 N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシプロポキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物82 N-ヒドロキシ-2-(4'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジ

ン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
化合物83 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4-((4-(1,4-オキサゼパン-4-イルメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド、
化合物84 N-ヒドロキシ-2-(4-((4-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド、
化合物85 リン酸=4-((4'--(4-((ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブチル=エステル2ナトリウム塩、
化合物86 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'--(3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物87 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'--(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物88 N-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(4'--(3-(チオモルホリン-4-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物89 2-(4'--(3-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、
化合物90 4-((3-((4'--(4-(ヒドロキシカルバモイル)-3-メトキシ-6-オキシド-1,6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)プロピル)チオモルホリン-1-オキシド2塩酸塩、
化合物91 2-(4'--(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)プロポキシ)ビフェニル-4-イル)-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド2塩酸塩、

化合物92 N-ヒドロキシ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロポキシ)ビフェニル-4-イル)-3-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-4-カルボキサミド 6-オキシド塩酸塩、
 化合物93 リン酸=3-(4'-(4-(ヒドロキシカルバモイル)-3-メトキシ-6-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)プロピル=エステル2ナトリウム塩、
 化合物94 リン酸=2-(4'-(4-(ヒドロキシカルバモイル)-3-メトキシ-6-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)エチル=エステル2ナトリウム塩、
 化合物95 リン酸=3-(4-(4'-(4-(ヒドロキシアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-6-オキシド-1, 6-ナフチリジン-2-イル)ビフェニル-4-イル)オキシ)ブトキシ)-1-メチル-3-オキソプロピル=エステルナトリウム塩。

[0267] 試験例

本発明化合物の作用は以下の試験により確認された。

[0268] 試験例1 LpxC酵素阻害活性評価試験

LpxC酵素活性は、LpxCとその基質であるUDP-3-O-(R-3-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミンを反応させ、その反応生成物の量を生成物に存在するアミノ基を定量することによって測定した。

具体的には、12.5ngの緑膿菌LpxC酵素（緑膿菌から染色体DNAを調製し、LpxC特異的プライマーを用いたPCR法（ポリメラーゼ連鎖反応法）により緑膿菌LpxC遺伝子を取得し、これをベクターに組み込み、大腸菌を用いて発現して取得した。）に80μmol/lのUDP-3-O-(R-3-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミン（和光純薬）を加え、室温で40分間インキュベートした。この反応は、0.02%ブリッジ35及び80μmol/l-ジチオトレイトールを含む40mmol/l-ペス緩衝液(pH 8.0)中で実施した。反応液に0.2mol

1 / 1 - ボラックスを添加して反応を終了後、無水ジオキサンに溶解した0.5 mg/ml - フルオレサミンを添加し、反応生成物の量を励起波長 / 蛍光波長 = 390 nm / 495 nm で検出した。様々な濃度の被検化合物を前記反応中に共存させることにより阻害曲線を得た。その阻害曲線から反応生成物の量が 50% 抑制される際の被検化合物の濃度 (IC₅₀ 値) を求め、LpxC 酵素阻害活性の指標とした。代表的な化合物の試験結果を表 2 に示す。表に示す通り、被検化合物は LpxC 酵素に対して阻害活性を示した。

[0269] 試験例 2 抗菌活性評価試験

最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は CLSI (クリニカル アンド ラボラトリースタンダーズ インスティテュート) 標準法に準じ、下記に示す微量液体希釀法を用いた。

[0270] 細菌として、緑膿菌 (ATCC27853 株) を用いた。ハートインフュージョン寒天培地で 1 晚培養した被検菌体を搔き取り、マクファーランド 0.5 相当に懸濁し、これを 10 倍に希釀して接種菌液とした。接種菌液 0.005 ml を、被検化合物を含むカチオン調整ミューラーヒントン培地に接種し、35°C にて 18 時間培養した。菌の発育が肉眼的に認められない最小の薬剤濃度をもって MIC とした。代表的な化合物の試験結果を表 2 に示す。表に示す通り、被検化合物は緑膿菌に対して抗菌活性を示した。

[0271]

[表2]

表2 LpxC酵素阻害活性評価試験及び抗菌活性評価試験 (MIC)

化合物番号	I C ₅₀ (nmol/l)	MIC (μ g/ml)
1	1.5	2
6	1.5	8
7	1.6	8
9	1.8	8
11	2.0	2
12	2.2	1
15	2.1	1.6
16	1.6	8
18	2.3	8
20	1.7	4
22	1.7	1
23	1.6	2
29	1.3	2
30	2.1	8
31	2.9	1.6
32	1.4	1
36	2.4	0.5
37	N T	4
42	N T	2
44	N T	2
49	5.9	1.6
50	3.0	8
56	2.5	4
69	N T	2

N T : 試験未実施

試験例3 生理食塩水への溶解度測定試験

過剰量の被験化合物に生理食塩水を加え懸濁させ、1mol/lの水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH7～8付近に調整した後、室温で24時間振とうした。この懸濁液を遠心処理(11000rpm)し、得られた上清を50%アセトニトリル／水混液で希釈し、HPLCにて定量した。実施例79、85、93および94の化合物の生理食塩水(pH7～8)に対する溶解度は、5mg/ml以上であった。

[0272] 試験例4 緑膿菌を用いたマウス全身感染防御試験

(1) 接種菌液の調製

ハートインフュージョン寒天培地で37°C、16時間培養した緑膿菌臨床分離株(TS88株)を5%ムチンー生理食塩液に懸濁し、これを接種菌液と

した。

(2) 感染

接種菌液 0.5 ml を雄性 ICR 系マウス（4 週齢、日本 SLC）腹腔内へ接種した ($3 \sim 6 \times 10^5$ CFU/マウス)。

(3) 治療

菌接種 1 時間後、被験化合物の 10% ヒドロキシプロピル化 β -シクロデキストリン / 2.5% マンニトール水溶液 (A 液) または生理食塩水溶液を尾静脈内投与した。一群を 6 匹または 8 匹とし、被験化合物の投与量は 2.5 mg/kg とした。プロドラッグ体である化合物 79 と 85 の投与群については、活性本体である化合物 32 に換算した場合に 2.5 mg/kg となるよう、いずれも各 3.2 mg/kg を投与した。

(4) 効果の判定

感染治療効果は、菌接種 7 日後の生存割合 (生存数/治療数) を指標とした。非治療群では菌接種 1 ~ 2 日後において全例が死亡したが、被験化合物投与群では菌接種 7 日後において表 3 に示した生存例が認められ、in vivo での抗緑膿菌活性が認められた。

[0273] [表3]

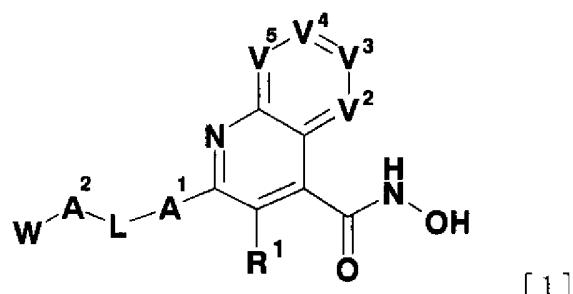
表3 緑膿菌によるマウス全身感染防御試験結果

化合物番号	マウス生存数/治療数	投与液の種類
32	7 / 8	A 液
36	7 / 8	A 液
79	3 / 6	生理食塩水溶液
85	3 / 8	生理食塩水溶液

請求の範囲

[請求項1] 一般式 [1]

[化1]



(式中、

V²は、C—R²又はN⁺—O⁻を示し、

V³は、C—R³又はN⁺—O⁻を示し、

V⁴は、C—R⁴又はN⁺—O⁻を示し、

V⁵は、C—R⁵又はN⁺—O⁻を示し、

但し、V²、V³、V⁴及びV⁵のいずれか一つがN⁺—O⁻であり、

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキカルボニル基、アリール基、ヘテロ環基（該C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキカルボニル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群R^aより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、—NR⁶R⁷又は—CONR⁶R⁷を示し、

置換基群R^aは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されても

よい。）、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基又はヘテロ環基を示し、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリール基又はヘテロ環基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリール基及びヘテロ環基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基及び C_{1-6} アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、また、 R^6 及び R^7 は、結合する窒素原子と共に一緒にになって形成され、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環を形成してもよく、 A^1 は、2価のアリール基、2価の単環式複素環基（該2価のアリール基及び2価の単環式複素環基は、下記の置換基群 R^b より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）又は— $C\equiv C-$ を示し、置換基群 R^b は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、 C_{2-6} アルカノイル基又は1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{1-6} アルコキシ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{1-6} アルコキシ基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基及び C_{1-6} アルコキカルボニル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、 L は、— $C\equiv C-$ 、— $C\equiv C-C\equiv C-$ 、— $O-$ 、— $S-$ 、— NR^8- 、— $CONR^8-$ 、— NR^8CO- 、2価のヘテロ環基、— $(CH_2)_mNR^8-$ 、— $(CH_2)_mO-$ 、— $NR^8-(CH_2)_m-$ 、— O

$-\left(\text{CH}_2\right)_m-$ 、 $-\text{ON}=\text{CH}-$ 、 C_{2-4} アルキレン基又は結合手を示し、

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又はアリール基を示し、

m は、1、2又は3を示し、

A^2 は、2価のアリール基、2価のヘテロ環基、2価の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基、 C_{3-8} シクロアルキレン基、 C_{1-4} アルキレン基又は C_{2-4} アルケニレン基（該2価のアリール基、2価のヘテロ環基、2価の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基、 C_{3-8} シクロアルキレン基、 C_{1-4} アルキレン基及び C_{2-4} アルケニレン基は、下記の置換基群 R° より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

置換基群 R° は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいホルミル基、保護されてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、ウレイド基、グアニジド基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキカルボニル基、 C_{2-6} アルカノイル基又はアリール基を示し、

W は、 R^9-X^1- 、 $\text{R}^9-\text{X}^2-\text{Y}^1-\text{X}^1-$ 、 $\text{R}^9-\text{X}^4-\text{Y}^1-\text{X}^2-$ Y^3-X^3- 、 $\text{Q}-\text{X}^1-\text{Y}^2-\text{X}^3-$ 又は $\text{Q}-\text{X}^1-\text{Y}^1-\text{X}^2-\text{Y}^3-$ X^3- を示し、

Y^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{10}-$ 、 $-\text{S(O)}_n-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{OCOO}-$ 、 $-\text{OCONR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CONR}^{11}-$ 又は結合手を示し、

Y^1 及び Y^3 は、同一又は異なって、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{10}-$ 、 $-\text{S(O)}_n-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、

$-COO-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-OCOO-$ 、 $-OCO NR^{10}-$ 又は $-NR^{10}CONR^{11}-$ を示し、

nは0、1又は2を示し、

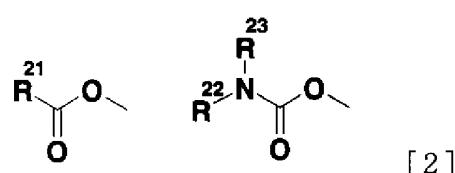
X¹及びX³は、同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基、C₂₋₁₀アルキニレン基（該C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基及びC₂₋₁₀アルキニレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）又は結合手を示し、

X²及びX⁴は、同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基又はC₂₋₁₀アルキニレン基（該C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基及びC₂₋₁₀アルキニレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

Qは、C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

R⁹は、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいホルミル基、保護されてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、ウレイド基、グアニジド基、R¹⁰-O-NR¹-CO-、R¹¹-ON=CR¹²-、R¹¹-ON=CR¹²-NH-、R¹¹-O-NR¹¹-、N≡C-NR¹¹-、リン酸基又は下記式[2]から選択される基を示し、

[化2]



式 [2] 中、

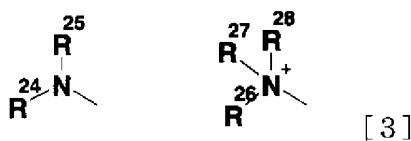
R^{21} は、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、下記の置換基群 R^p より選ばれる同一又は異なる 1 から 2 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

R^{22} 及び R^{23} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、下記の置換基群 R^p より選ばれる同一又は異なる 1 から 2 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

又は、 R^{22} 及び R^{23} は、結合する窒素原子と共に一緒にになって 4 から 7 員の含窒素飽和ヘテロ環（該 4 から 7 員の含窒素飽和ヘテロ環は、下記の置換基群 R^p より選ばれる同一又は異なる 1 から 2 個の置換基で置換されてもよい。）を形成してもよく、

R^p は、カルボキシ基、リン酸基、ホスホン酸基又は下記式 [3] から示される基を示し、

[化3]



式 [3] 中、

R^{24} 及び R^{25} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシ基、リン酸基又はホスホン酸基で置換されてもよい。）を示し、

又は、 R^{24} 及び R^{25} は、結合する窒素原子と共に一緒にになって 4 から 7 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R^{26} は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシ基、リン酸基、ホスホン酸基又はこれらの陰イオンで置換されてもよい。）を示し、

R^{27} 及び R^{28} は、同一又は異なって、 C_{1-6} アルキル基を示し、

又は、 R^{27} 及び R^{28} は、結合する 4 級化された窒素原子と共に一緒に

になって4から7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、
 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群 R^d より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

R^{12} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アミノ基又は C_{1-6} アルキルアミノ基を示し、

置換基群 R^d は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基（該アミノ基は、 C_{2-6} アルカノイル基又は1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、グアニジド基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アリール基又はヘテロ環基（該アリール基及びヘテロ環基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びカルボキシ基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示す。）

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2] 一般式 [1]

（式中、

V^2 は、 $C-R^2$ 又は N^+-O^- を示し、

V^3 は、 $C-R^3$ 又は N^+-O^- を示し、

V^4 は、 $C-R^4$ 又は N^+-O^- を示し、

V^5 は、 $C-R^5$ 又は N^+-O^- を示し、

但し、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 のいずれか一つが N^+-O^- であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキカルボニル基、アリール基、ヘテロ環基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキカルボニル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群 R^a より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、 $-NR^6R^7$ 又は $-CO$ NR^6R^7 を示し、

置換基群 R^a は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基又はヘテロ環基を示し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリール基又はヘテロ環基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリール基及びヘテロ環基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基及び C_{1-6} アルキル基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

また、 R^6 及び R^7 は、結合する窒素原子と共に一緒にになって形成され、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環を形成してもよく、

A^1 は、2価のアリール基、2価の単環式複素環基（該2価のアリール基及び2価の単環式複素環基は、下記の置換基群 R^b より選ばれる

同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) 又は $-C \equiv C-$ を示し、

置換基群 R^b は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、 C_{2-6} アルカノイル基又は 1 もしくは 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{1-6} アルコキシ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{1-6} アルコキシ基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

L は、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv C-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、2 値のヘテロ環基、 $-(CH_2)_m-NR^8-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-NR^8-(CH_2)_m-$ 、 $-O-(CH_2)_m-$ 、 $-ON=CH-$ 、 C_{2-4} アルキレン基又は結合手を示し、

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又はアリール基を示し、

m は、1、2 又は 3 を示し、

A^2 は、2 値のアリール基、2 値のヘテロ環基、2 値の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基、 C_{3-8} シクロアルキレン基、 C_{1-4} アルキレン基又は C_{2-4} アルケニレン基（該 2 値のアリール基、2 値のヘテロ環基、2 値の部分的に飽和された縮合多環式炭化水素環基、 C_{3-8} シクロアルキレン基、 C_{1-4} アルキレン基及び C_{2-4} アルケニレン基は、下記の置換基群 R^c より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

置換基群 R^c は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護

されてもよいホルミル基、保護されてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、ウレイド基、グアニジド基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキカルボニル基、C₂₋₆アルカノイル基又はアリール基を示し、

Wは、R⁹-X¹-、R⁹-X²-Y¹-X¹-、R⁹-X⁴-Y¹-X²-Y³-X³-、Q-X¹-Y²-X³-又はQ-X¹-Y¹-X²-Y³-X³-を示し、

Y²は、-O-、-NR¹⁰-、-CO-、-NR¹⁰CO-、-CONR¹⁰-、-S(O)_n-、-OCO-、-COO-、-NR¹⁰SO₂-、-SO₂NR¹⁰-、-OCOO-、-OCONR¹⁰-、-NR¹⁰CONR¹¹-又は結合手を示し、

Y¹及びY³は、同一又は異なって、-O-、-NR¹⁰-、-CO-、-NR¹⁰CO-、-CONR¹⁰-、-S(O)_n-、-OCO-、-COO-、-NR¹⁰SO₂-、-SO₂NR¹⁰-、-OCOO-、-OCONR¹⁰-又は-NR¹⁰CONR¹¹-を示し、

nは0、1又は2を示し、

X¹及びX³は、同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基、C₂₋₁₀アルキニレン基（該C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基及びC₂₋₁₀アルキニレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）又は結合手を示し、

X²及びX⁴は、同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基又はC₂₋₁₀アルキニレン基（該C₁₋₁₀アルキレン基、C₂₋₁₀アルケニレン基及びC₂₋₁₀アルキニレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

Qは、C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該C₃₋

R^d シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) を示し、

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいホルミル基、保護されてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、ウレイド基、グアニジド基、 $\text{R}^{10}-\text{O}-\text{NR}^1$ 、 $\text{R}^{11}-\text{ON=CR}^{12}-$ 、 $\text{R}^{11}-\text{ON=CR}^{12}-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^{11}-\text{O}-\text{NR}^{11}$ 又は $\text{N}\equiv\text{C}-\text{NR}^{11}$ を示し、

R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群 R^d より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）を示し、

R^{12} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アミノ基又は C_{1-6} アルキルアミノ基を示し、

置換基群 R^d は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基（該アミノ基は、 C_{2-6} アルカノイル基又は 1 もしくは 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、グアニジド基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アリール基及びヘテロ環基（該アリール基及びヘテロ環基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びカルボキシ基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）を示す。）

で表される請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] V^2 が $C - R^2$ であり、

V^3 が $N^+ - O^-$ であり、

V^4 が $C - R^4$ であり、

V^5 が $C - R^5$ である、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] A^1 がフェニレン基（該フェニレン基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）であり、

L が $-C \equiv C-$ 又は結合手であり、

A^2 が 2 倍のアリール基（該 2 倍のアリール基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）、2 倍の単環式芳香族複素環基、2 倍の単環式飽和複素環基、2 倍の部分的に飽和された単環式芳香族複素環基（該 2 倍の単環式芳香族複素環基、2 倍の単環式飽和複素環基及び 2 倍の部分的に飽和された単環式芳香族複素環基は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選ばれた 1 から 3 個の原子を環構成原子として含み、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）、2 倍の縮合環式芳香族複素環基又は 2 倍の部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基（該 2 倍の縮合環式芳香族複素環基及び 2 倍の部分的に飽和された単環を有する縮合環式複素環基は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選ばれた 1 から 4 個の原子を環構成原子として含み、縮合環を構成する環の少なくとも一つがベンゼン環又はピリジン環であり、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）である、

請求項 1 から 3 いずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5] A^2 がフェニレン基又はピリジンジイル基（該フェニレン基及びピリジンジイル基は、1 から 4 個のハロゲン原子で置換されてもよい。）である、

請求項 1 から 4 いずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6] R^1 が水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルアミノ基であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキルアミノ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルアミノ基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びアミノ基（該アミノ基は、1 又は 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）」より選ばれる同一又は異なる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。）である、

請求項 1 から 5 いずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項7] W が R^9-X^1- 、 $R^9-X^2-Y^1-X^1-$ 、 $R^9-X^4-Y^1-X^2-Y^3-X^3-$ 、 $Q-X^1-Y^2-X^3$ —又は $Q-X^1-Y^1-X^2-Y^3-X^3$ —であり、

Y^2 が $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-OCO-$ 又は結合手であり、

Y^1 及び Y^3 が同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-OCO-$ であり、

X^1 及び X^3 が、同一又は異なって、 C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} ア

ルキレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。) 又は結合手であり、X²及びX⁴が同一又は異なって、C₁₋₆アルキレン基(該C₁₋₆アルキレン基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。)であり、QがC₃₋₈シクロアルキル基、アリール基又はヘテロ環基(該C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基及びヘテロ環基は、下記の置換基群R^dより選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。)であり、R⁹が水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいカルボキシ基又はR¹⁰-O-NR¹¹-CO-であり、R¹⁰及びR¹¹が同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₈シクロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₃₋₈シクロアルキル基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基及びC₁₋₆アルキルアミノ基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。)であり、置換基群R^dがハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基(該アミノ基は、1又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。)、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₂₋₆アルカノイル基である、請求項1から6いずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8] WがR⁹-X¹-、R⁹-X²-Y¹-X¹-、R⁹-X⁴-Y¹-X²-Y³-X³-、Q-X¹-Y²-X³-又はQ-X¹-Y¹-X²-Y³-X³-であり、Y²が-O-、-NR¹⁰-、-OCO-又は結合手であり、

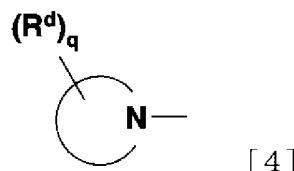
Y^1 及び Y^3 が同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 又は $-OCO-$ であり、

X^1 及び X^3 が同一又は異なって、 C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、下記の置換基群 R^d より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）又は結合手であり、

X^2 及び X^4 が同一又は異なって、 C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、下記の置換基群 R^d より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）であり、

Q が C_{3-8} シクロアルキル基（該 C_{3-8} シクロアルキル基は、下記の置換基群 R^d より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）、テトラヒドロピラニル基又は式〔4〕

〔化4〕



で表される4から7員の含窒素飽和ヘテロ環であり、

q が0、1、2、3又は4であり、

置換基群 R^d がハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。）又は C_{1-6} ヒドロキシアルキル基であり、

R^9 が水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はシアノ基であり、

R^{10} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{3-8} シクロアルキル基は、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基」より選ばれる同一又は異なる1から4個の置換基で置換されてもよい。）である、

請求項7記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔請求項9〕

R^9 がリン酸基又は式〔2〕から選択される基である、

請求項1又は請求項3から6いずれか1項に記載の化合物又はその薬

学的に許容される塩。

[請求項10] 請求項1から請求項9の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項11] 請求項1から請求項9の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するL_p×C阻害剤。

[請求項12] 請求項1から請求項9の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する抗菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2009/065006
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D471/04, A61K31/4375, A61P31/04, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/42179 A1 (MERCK & CO., INC.), 13 November 1997 (13.11.1997), entire text; particularly, claims & US 5925659 A & AU 3057797 A	1-12
A	KLINKE, T. et al, Potent, Novel in Vitro Inhibitors of the Pseudomonas aeruginosa Deacetylase LpxC, Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.14, p.3112-3129	1-12
A	KADAM, R.U. et al, Cluster analysis and two- dimensional quantitative structure-activity relationship (2D-QSAR) of Pseudomonas aeruginosa deacetylase LpxC inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, No.19, p.5136-5143	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 October, 2009 (22.10.09)	Date of mailing of the international search report 10 November, 2009 (10.11.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2009/065006**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3870712 A (ELI LILLY AND CO.), 11 March 1975 (11.03.1975), entire text; particularly, claims; example 13 & US 3799929 A	1-12
P,A	WO 2008/105515 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 September 2008 (04.09.2008), entire text; particularly, claims (Family: none)	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/4375, A61P31/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Cplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 97/42179 A1 (MERCK & CO., INC) 1997.11.13, 全文、特に、特許請求の範囲参照 & US 5925659 A & AU 3057797 A	1-12
A	KLINE, T. et al, Potent, Novel in Vitro Inhibitors of the Pseudomonas aeruginosa Deacetylase LpxC, Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 45, No. 14, p. 3112-3129	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22. 10. 2009	国際調査報告の発送日 10. 11. 2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 9638

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	KADAM, R. U. et al, Cluster analysis and two-dimensional quantitative structure-activity relationship (2D-QSAR) of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> deacetylase LpxC inhibitors, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2006, Vol. 16, No. 19, p. 5136-5143	1-12
A	US 3870712 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1975.03.11, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例13参照 & US 3799929 A	1-12
PA	WO 2008/105515 A1 (大正製薬株式会社) 2008.09.04, 全文、特に、特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)	1-12