

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-510198

(P2018-510198A)

(43) 公表日 平成30年4月12日(2018.4.12)

(51) Int.Cl.

**C07D 513/18** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61K 31/545** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)

F 1

C07D 513/18  
A61K 31/439  
A61K 31/545  
A61P 31/04  
A61K 45/00

C S P  
A61K  
A61K  
A61P  
A61K

テーマコード (参考)  
4C072  
4C084  
4C086  
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁)

(21) 出願番号 特願2017-551690 (P2017-551690)  
(86) (22) 出願日 平成28年4月1日 (2016.4.1)  
(85) 翻訳文提出日 平成29年11月22日 (2017.11.22)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2016/057274  
(87) 國際公開番号 WO2016/156597  
(87) 國際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)  
(31) 優先権主張番号 15305508.2  
(32) 優先日 平成27年4月3日 (2015.4.3)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)  
(31) 優先権主張番号 16305069.3  
(32) 優先日 平成28年1月26日 (2016.1.26)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

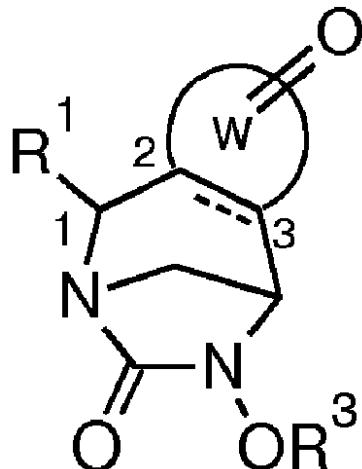
(71) 出願人 516118969  
ミュタビリス  
MUTABILIS  
フランス国, 75007 パリ, リュード  
ウ グレネル, 84  
(74) 代理人 100099759  
弁理士 青木 篤  
(74) 代理人 100123582  
弁理士 三橋 真二  
(74) 代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一  
(74) 代理人 100141977  
弁理士 中島 勝  
(74) 代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】複素環式化合物及びそれらの細菌感染症の予防または治療のための使用

## (57) 【要約】

複素環式化合物およびそれらの使用による細菌感染の予防または治療：本発明は、細菌感染症の予防または治療のための、複素環式化合物、それらの製造方法、これらの化合物を含む医薬組成物、場合により他の抗菌剤および/または -ラクタム化合物と組合せた使用に関する。本発明はまた、 -ラクタマーゼ阻害剤としてこれらの化合物の使用および/または抗菌剤としての使用に関する。



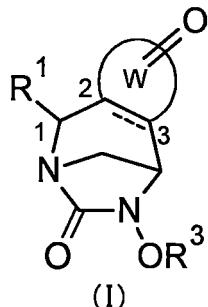
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)で示される化合物：

## 【化1】



10

20

30

40

50

式中、

Wは、非置換または1以上のTで置換された、少なくとも1のN-R²基および基(X)<sub>n</sub>を含む、非芳香族の、不飽和の5または6員複素環；を表し、

Xは、同一または異なって、独立してC(O), O, N, N(R²), S, S(O)またはS(O)₂；を表し、

R¹は、炭素結合され、非置換または1以上のT¹で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む、4、5または6員複素環；水素原子；-CN；-C(O)NHQ¹；-C(O)NHOQ¹；-C(O)NH-NHQ¹；-C(O)O-NHQ¹；-C(O)OQ¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)OQ¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OQ¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)Q¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NQ¹Q²；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)Q¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHS(O)₂Q¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHS(O)₂NQ¹Q²；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)OQ¹；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)NQ¹Q²；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHQ³；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-CH=NQ³；-C(NHQ³)=NQ⁴；を表し、

R²は、同一または異なって、独立して、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ⁵；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OQ⁵；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CN；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)Q⁵；-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OC(O)Q⁵；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ⁵；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)OQ⁵；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OC(O)OQ⁵；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)NQ⁵Q⁶；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OC(O)NQ⁵Q⁶；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ⁵Q⁶；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)ONQ⁵；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NHOQ⁵；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NH-NHQ⁵；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)O-NHQ⁵；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)Q⁵；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)Q⁵；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)₂Q⁵；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)₂Q⁵；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)₂NQ⁵Q⁶；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)₂NQ⁵Q⁶；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ⁵；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ⁵；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)NQ⁵Q⁶；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)NQ⁵Q⁶；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ⁵Q⁶；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NQ⁵Q⁶；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ³；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH-CH=NQ³；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ³)=NQ⁴；-C(O)NQ⁵Q⁶；-C(NHQ³)=NQ⁴を表すか、または、

R²は、同一または異なって、独立して、非置換または1以上のT²で置換され、独立して、(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.アルキル；(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、4、5または6員複素環)；を表し、

R³は、SO<sub>3</sub>H, CFHCO<sub>2</sub>HまたはCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H；を表し

Q¹およびQ²は、同一または異なって、独立して、水素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ³；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ³；(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ³)=NQ⁴；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ³；-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CONHQ³；を表すか、または

Q¹およびQ²は、同一または異なって、独立して、非置換のまたは1以上のT²で置換された、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(4、5または6員複素環)；を表すか、または

それらに結合するQ¹, Q²および窒素原子は、飽和のまたは部分的に不飽和の、1, 2, 3または4のヘテロ原子を含む4、5または6員複素環を形成し、

Q³およびQ⁴は、同一または異なって、独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを表

し；

$Q^5$  および  $Q^6$  は、同一または異なって、独立して、水素原子； $-(CH_2)_qNHQ^3$ ； $-(CH_2)_q-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $(CH_2)_q-NH-CH=NQ^3$ ； $(CH_2)_v-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_qOQ^3$ ； $-(CH_2)_vCONHQ^3$ ；を表すか、または

$Q^5$  および  $Q^6$  は、同一または異なって、独立して、非置換のまたは1以上のT<sup>2</sup>で置換された、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル； $-(CH_2)_p-(4, 5\text{または} 6\text{員の複素環})$ ；を表すか、またはそれらに結合するQ<sup>5</sup>、Q<sup>6</sup> および窒素原子は、飽和のまたは部分的に不飽和の、1、2、3または4のヘテロ原子を含む4、5または6員複素環を形成し、

T<sup>1</sup>は、同一または異なって、独立して、フッ素原子； $-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(CH_2)_p-CN$ ； $-(CH_2)_pOC(O)Q^1$ ； $-(CH_2)_p-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_p-OC(O)NHQ^1$ ； $-(CH_2)_p-C(O)NHQ^1$ ； $-(CH_2)_p-C(O)NHOQ^1$ ； $-(CH_2)_p-C(O)NH-NHQ^1$ ； $-(CH_2)_p-C(O)O-NHQ^1$ ； $-(CH_2)_p-NHC(O)Q^1$ ； $-(CH_2)_pNHS(O)_2Q^1$ ； $-(CH_2)_pNHS(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_p-NHC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_pNHQ^1$ ； $-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$ ； $(CH_2)_p-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；を表すか、または

T<sup>1</sup>は、非置換かまたは1以上のT<sup>2</sup>で置換された、同一または異なって、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル； $-(CH_2)_p-(\text{芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも} 1\text{の窒素原子を含む} 4, 5\text{または} 6\text{員複素環})$ ；を表し、

T<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、OH；NH<sub>2</sub> または CONH<sub>2</sub> を表し；

Tは、同一または異なって、独立して、フッ素原子；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル； $-(L)_w-(CH_2)_p-C_3-C_6-\text{シクロアルキル}$ ； $-(L)_w-(C(H_2)_p-C_3-C_6-\text{シクロフルオロアルキル}$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-\text{ヘテロサイクル}$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-CN$ ； $-(L)_w-(CH_2)_pOC(O)Q^5$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-C(O)OQ^5$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-OC(O)OQ^5$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-OC(O)NQ^5Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-C(O)NQ^5Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-C(O)NQ^5OQ^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-C(O)NQ^5-NQ^5Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-NQ^5C(O)Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_pNQ^5Q(O)_2Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-NQ^5C(O)OQ^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-NQ^5C(O)NQ^5Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_pNQ^5Q^6$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$ ； $-(L)_w-(CH_2)_p-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；を表し、

Lは、同一または異なって、独立して、O、S、N(R<sup>2</sup>)、S(O) または S(O)<sub>2</sub>；を表し、

mは、1または2を表し；

nは、0、1または2を表し；

pは、同一または異なって、独立して0、1、2または3を表し；

qは、同一または異なって、独立して2または3を表し；

vは、同一または異なって、独立して1、2または3を表し；

wは、同一または異なって、独立して0または1を表し；

ここで、

アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキルおよび複素環から選択される基に存在する任意の炭素原子は、酸化されてC=Oを形成されてもよく；複素環内に存在する任意の硫黄原子は、酸化されてS=O基またはS(O)<sub>2</sub>基を形成されてもよく；

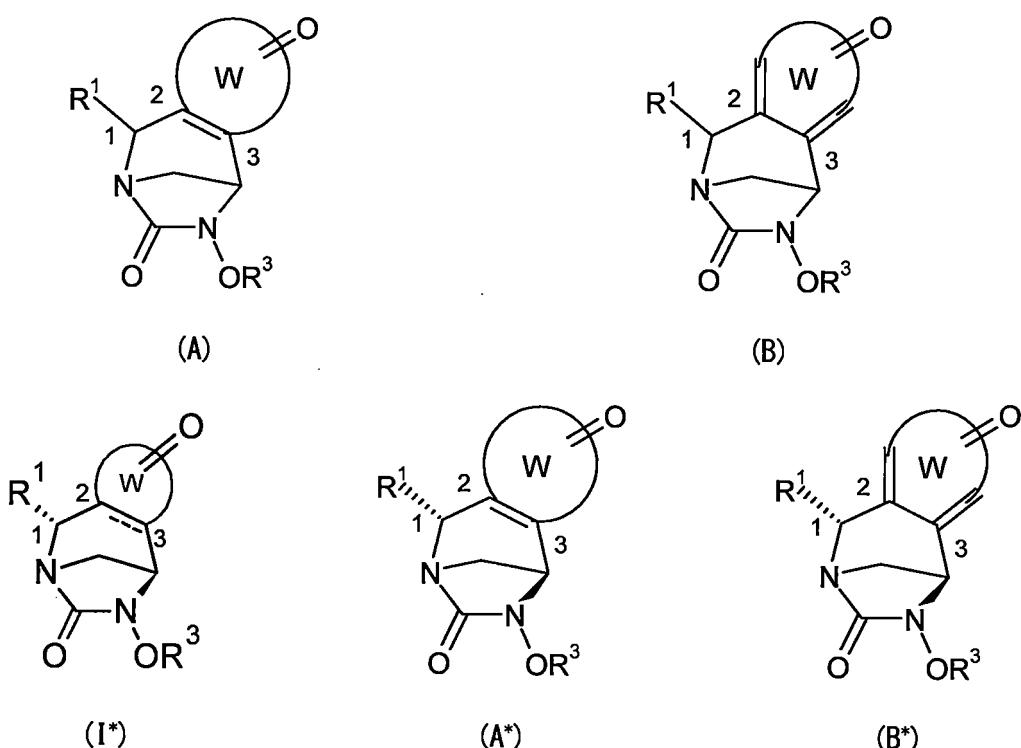
複素環内に存在する任意の窒素原子、3級アミノ基を形成する3置換された基に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により4級化されてもよく、

および、それらの薬学的に許容される塩、両性イオン、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオ異性体、光学異性体、幾何異性体または回転異性体である、化合物。

### 【請求項2】

請求項1の化合物であって、式(A)，(B)，(I<sup>\*</sup>)，(A<sup>\*</sup>) および (B<sup>\*</sup>)から選択される、

## 【化2】



10

20

30

40

50

式中、Wは非置換であるか、または1以上のT、X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>により置換された、請求項1により定義される、化合物。

## 【請求項3】

請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物であって、以下

式(I)の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、5員複素環を表す；

式(I')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、6員複素環を表す；

式(A)の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、5員複素環を表す；

式(A')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、6員複素環を表す；

式(B)の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、5員複素環を表す；

式(B')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、6員複素環を表す；

式(A'')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、5員複素環を表す；

式(A'')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、6員複素環を表す；

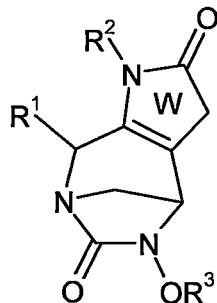
式(B'')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、5員複素環を表す；

式(B'')の化合物であって、式中、Wは非置換または1以上のTで置換され、非芳香族の、不飽和の、少なくとも1のN-R<sup>2</sup>基および基(X)<sub>n</sub>を含む、6員複素環を表す；

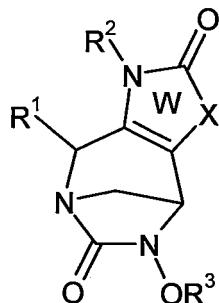
式中、Wは非置換であるか、または1以上のT、X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>により置換された、請求項1に定義される、化合物。

## 【請求項4】

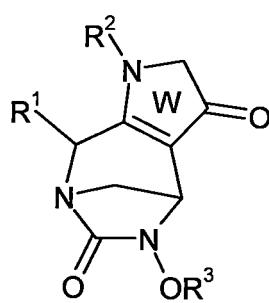
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、  
式(A1) ~ (A68) および (B1) ~ (B8) から選択される、  
【化 3 - 1】



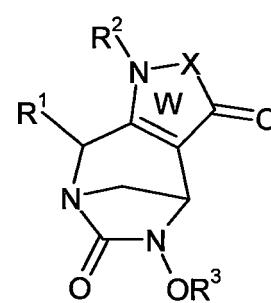
(A1)



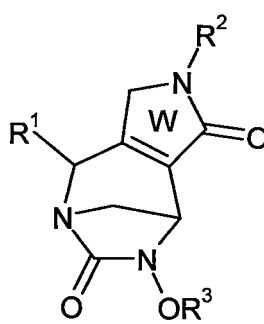
(A2)



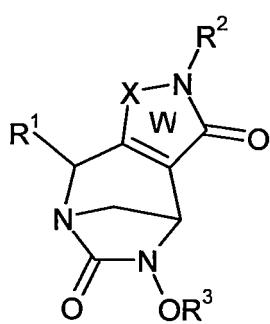
(A3)



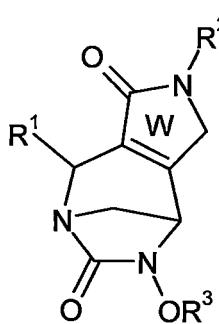
(A4)



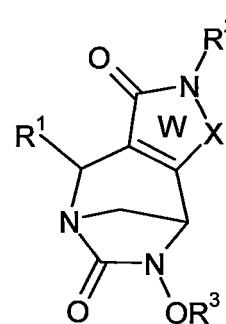
(A5)



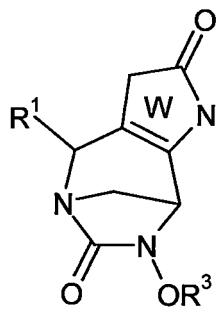
(A6)



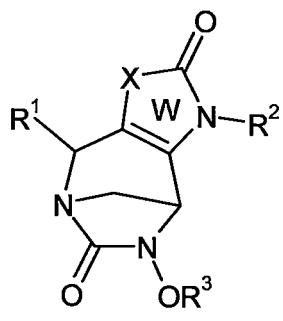
(A7)



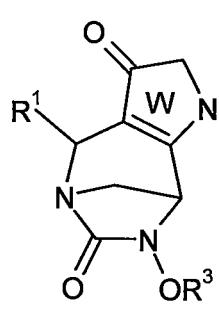
(A8)



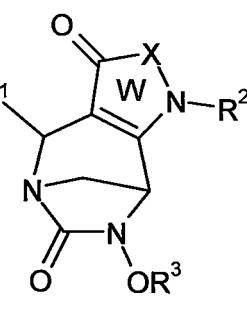
(A9)



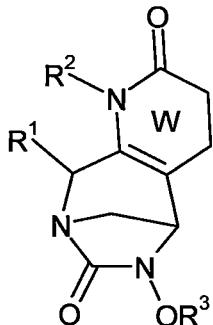
(A10)



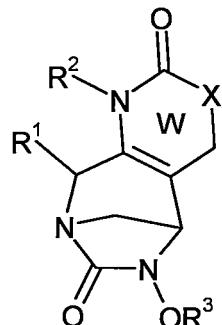
(A11)



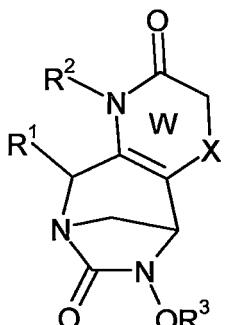
(A12)



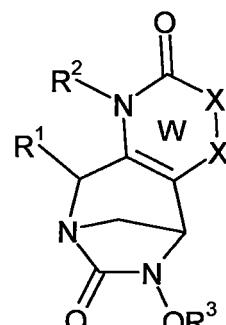
(A13)



(A14)



(A15)



(A16)

10

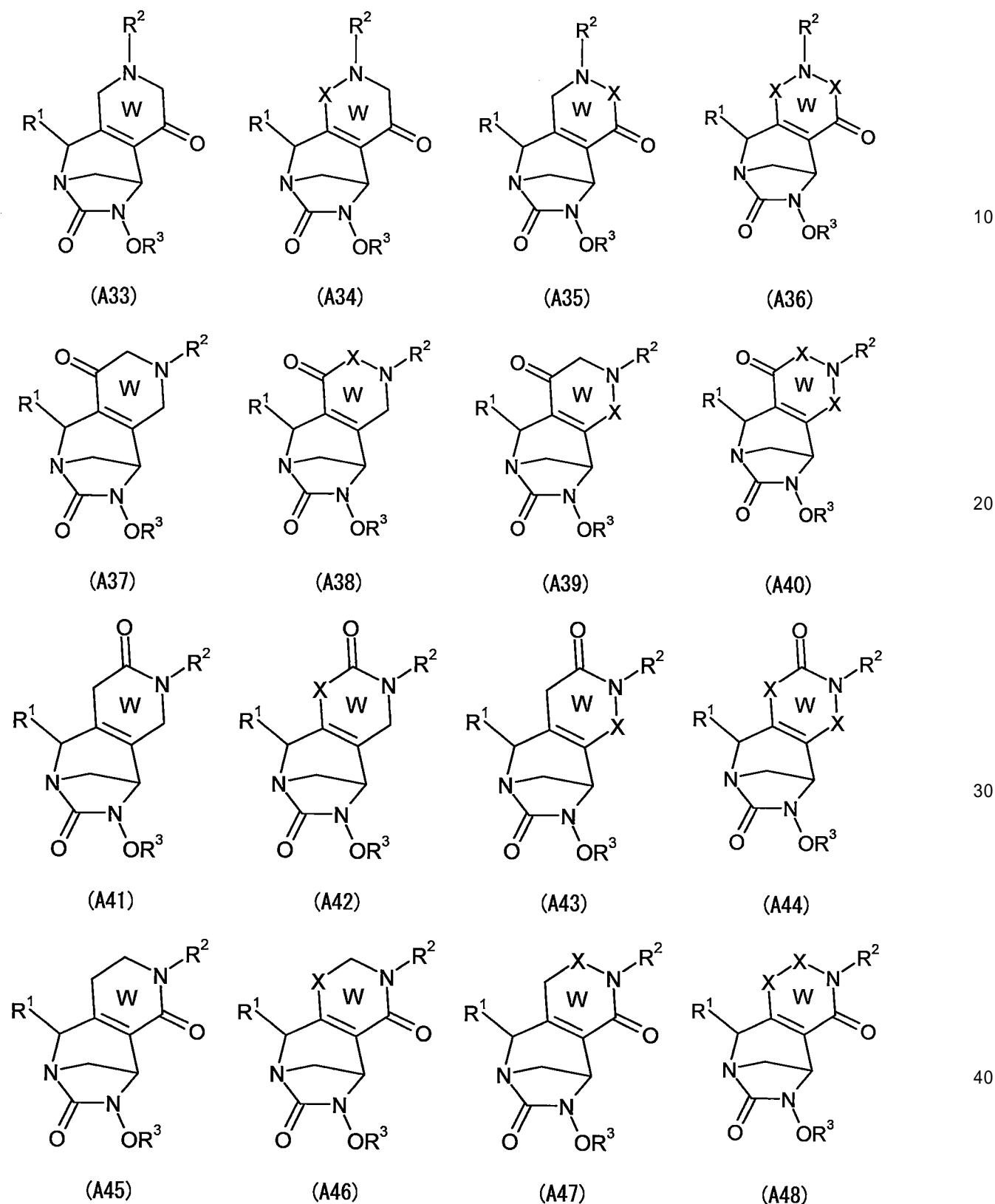
20

30

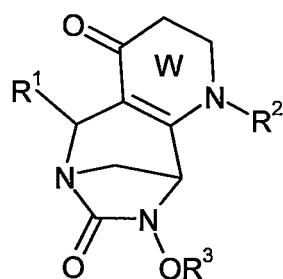
40



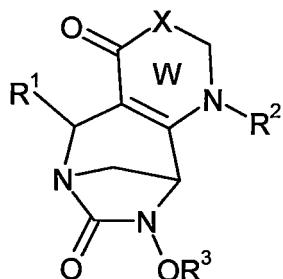
【化 3 - 3】



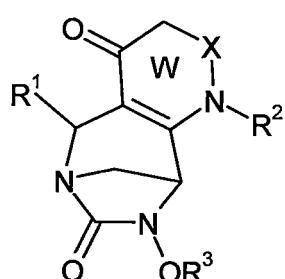
【化 3 - 4】



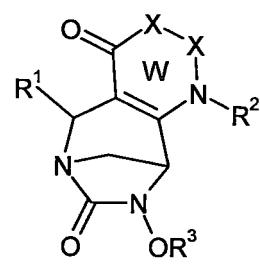
(A49)



(A50)

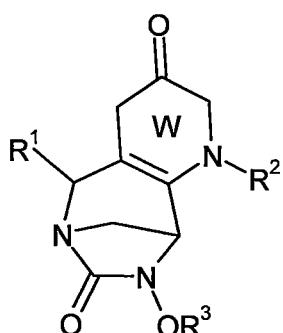


(A51)

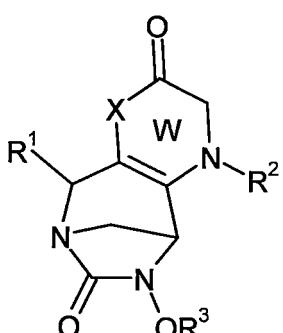


(A52)

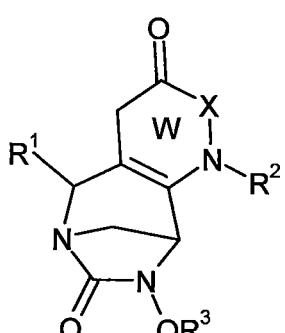
10



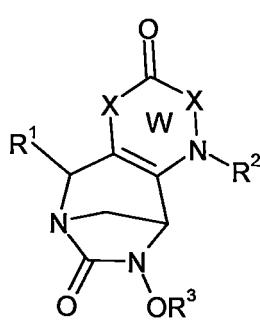
(A53)



(A54)

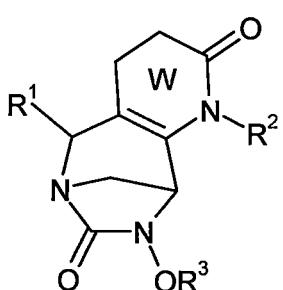


(A55)

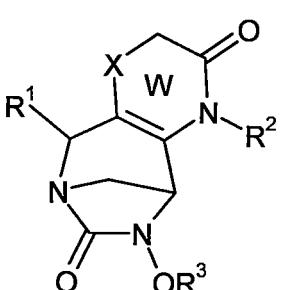


(A56)

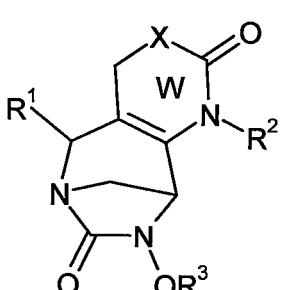
20



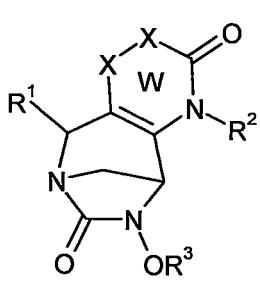
(A57)



(A58)

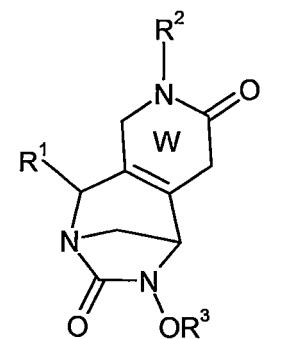


(A59)

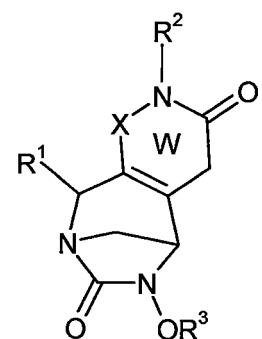


(A60)

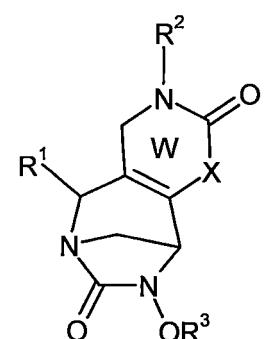
30



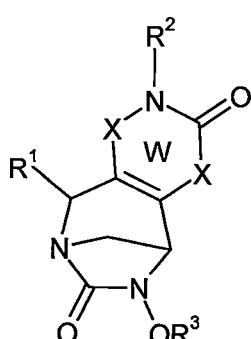
(A61)



(A62)



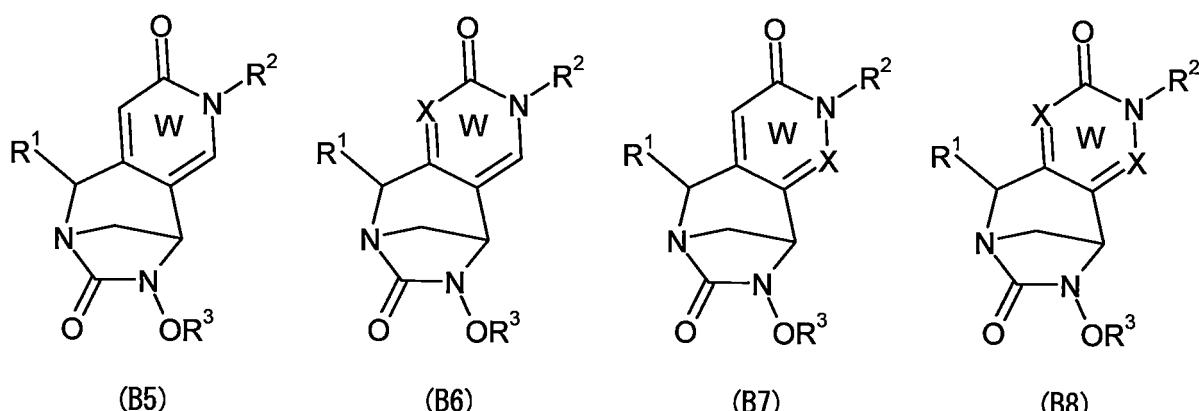
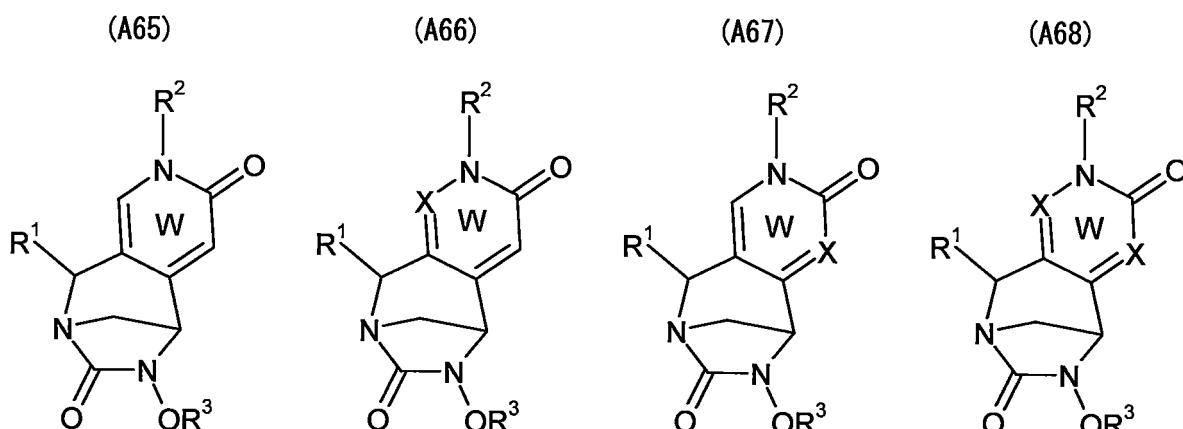
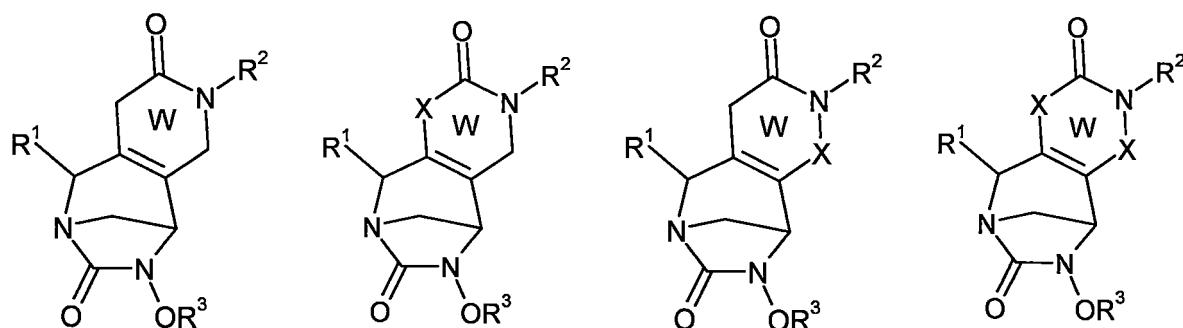
(A63)



(A64)

40

【化3-5】



式中、W は非置換であるか、または 1 以上 の T, X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> により置換された、請求項 1 に定義される、化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> は、炭素結合された、非置換または 1 以上 の T<sup>1</sup> で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む 4、5 または 6 員複素環；水素原子；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)O-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)-OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-C(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；好ましくは、R<sup>1</sup> は、炭素結合された、非置換または 1 以上 の T<sup>1</sup> で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む 4、5 ま

40

50

たは6員の複素環；水素原子；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；C(O)OQ<sup>1</sup>；を表すか、または

R<sup>1</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、好ましくは-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>を表す、化合物。

#### 【請求項 6】

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> は -CN, -C(O)OQ<sup>1</sup>, -C(O)NHQ<sup>1</sup>, -C(O)NHOQ<sup>1</sup>, -C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>, -C(O)O-NHQ<sup>1</sup> を表し、好ましくは-CN；C(O)NHQ<sup>1</sup>，-C(O)NHOQ<sup>1</sup>，-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>，を表し、ここで、Q<sup>1</sup> は請求項 1 に定義されるとおりであり、または、

R<sup>1</sup> は -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OQ<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(O)Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(O)OQ<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)OQ<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)OQ<sup>1</sup> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>，を表し、好ましくは -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OQ<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(O)Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)OQ<sup>1</sup> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>，を表し、さらに好ましくは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OQ<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)OQ<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup> を表し、ここで、Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> は請求項 1 に定義され；または、

R<sup>1</sup> は、少なくとも 1 の窒素原子を含む、炭素結合された、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和のまたは芳香族の、場合により 1 以上の T<sup>1</sup> で置換された 4、5 または 6 員の複素環であり、それは他のヘテロ原子を含むことができ、例えば少なくとも 1 個のさらなるヘテロ原子、例えば 1, 2 または 3 個のさらなるヘテロ原子であり、さらなるヘテロ原子は、好ましくは、N, O, S, S(O) または S(O)<sub>2</sub> より選択され；または、

R<sup>1</sup> は水素を表す、化合物。

#### 【請求項 7】

請求項 1～6 に記載の化合物であって、式中、

R<sup>2</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の 4、5 または 6 員複素環)；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH S(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; (C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -C(O)(C H<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OQ<sup>5</sup>，を表し、ここで、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは、水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup> または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルより選択され、ここで、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、w, q, p, v は前記と同義である、化合物。

#### 【請求項 8】

請求項 1～6 に記載の化合物であって、式中、

R<sup>2</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の 4、5 または 6 員複素環), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup> から選択され、ここで、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は本発明に定義され、好ましくは水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであり；q および v は前記と同義であり、ここで、Q<sup>3</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素である、化合物。

#### 【請求項 9】

請求項 1～8 に記載の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> は、水素；炭素結合された、非置換または 1 以上の T<sup>1</sup> で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む 4、5 または 6 員複素環；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；または -C(O)OQ<sup>1</sup> を表し、ここで、Q<sup>1</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素またはメチルを表し、

R<sup>1</sup> は -(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、より好ましくは，R<sup>1</sup> は -(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、ここで、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は本発明に記載

10

20

30

40

50

のとおりであり、好ましくは水素であり、または、

$R^1$  は、水素原子；炭素結合され、非置換のまたは1またはそれ以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む4、5または6員複素環；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup> または-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、ここで、Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は本発明に記載のとおりであり、好ましくは、Q<sup>1</sup>は水素またはメチル基を表し、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は水素を表し、そして、

$R^3$  は SO<sub>3</sub>H または CF<sub>2</sub>COOH、好ましくは SO<sub>3</sub>H を表し、

W は非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基およびX基を含む5員複素環を表し、ここでR<sup>2</sup> は (C(0))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(C(H<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員複素環)より選択され、ここで、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは、水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>、より選択され、好ましくは H または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルから選択され、ここで、Q<sup>3</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、q および v は前記に定義され、そして w は前記と同義であり、好ましくは w は 0 であり、および X はヘテロ原子であり、好ましくは S、O または N であり、好ましくは S である、化合物。

#### 【請求項 10】

請求項 1～8 に記載の化合物であって、式中、 $R^1$  は水素を表し； $R^3$  は SO<sub>3</sub>H または CF<sub>2</sub>COOH、好ましくは SO<sub>3</sub>H を表し；W は非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基およびX基を含む5員の複素環であって、式中、 $R^2$  は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員複素環)，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>，から選択され、ここで、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは、H または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>、好ましくは H または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルより選択され；ここで、Q<sup>3</sup> は本発明で定義され、好ましくは水素であり、q および v は前記と同義であり、；X はヘテロ原子であり、好ましくは S、O または N であり、好ましくは S である、化合物。

#### 【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物を少なくとも 1 つ含む、医薬組成物。

#### 【請求項 12】

請求項 11 の医薬組成物であって、さらに抗菌化合物、好ましくは ラクタム化合物から選択される少なくとも 1 つの化合物を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 13】

請求項 11～12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の单一化合物；

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、および 1 またはそれ以上の抗菌化合物；

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、および 1 またはそれ以上の ラクタム化合物；

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、1 またはそれ以上の抗菌化合物、および 1 以上の ラクタム化合物；

を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 14】

請求項 12～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、

抗菌化合物は、アミノグリコシド系、ラクタム系、グリシルサイクリン系、テトラサイクリン系、キノロン系、フルオロキノロン系、グリコペプチド系、リポペプチド系、マクロライド系、ケトライド系、リンコサミド系、ストレプトグラミン系、オキサゾリジノン系、ポリミキシン系およびそれらの混合物から選択され、または、

ラクタム化合物は、ラクタム系、およびそれらの混合物であって、好ましくはペ

10

20

30

40

50

ニシリン、セファロスポリン、ペネム類、カルバペネム類およびモノバクタムより選択される、医薬組成物。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 1 の医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物およびセフタジムを含む、医薬組成物。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 1 の医薬組成物であって、さらに請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物および請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの第 2 の組成物を含む、キット。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 ~ 1 0 に記載の少なくとも 1 の化合物を含む医薬組成物、およびセフタジムを含む医薬組成物、を含む、請求項 1 7 に記載のキット。

**【請求項 1 9】**

細菌感染の治療または予防に用いられる医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 1 6 に記載の化合物または組成物。

**【請求項 2 0】**

1 以上の ラクタマーゼ産生細菌により引き起こされる細菌感染の治療または予防のための使用のための、請求項 1 9 に記載の化合物または組成物。

**【請求項 2 1】**

グラム陽性菌またはグラム陰性菌による細菌感染、好ましくはグラム陰性菌による細菌感染の治療または予防のための使用のための、請求項 1 9 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物。

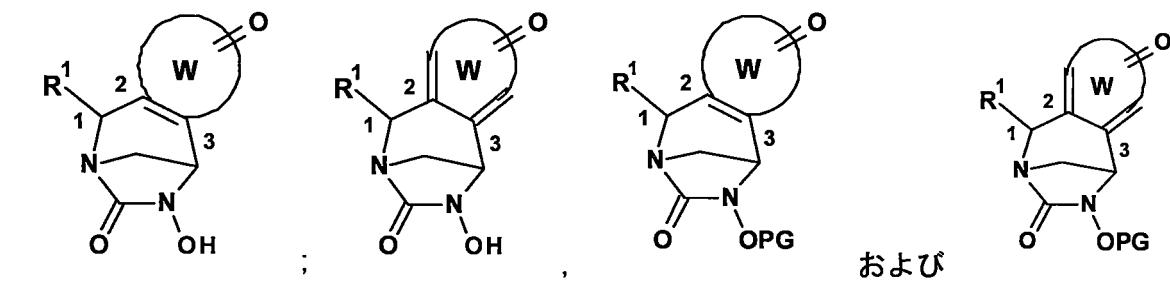
**【請求項 2 2】**

それを必要とする患者に対し同時に、別々にまたは連続して投与することによる、細菌感染の治療または予防のための、請求項 1 7 ~ 1 8 に記載のキット。

**【請求項 2 3】**

下記式で示される、化合物：

**【化 4】**



好ましくは、下記式：

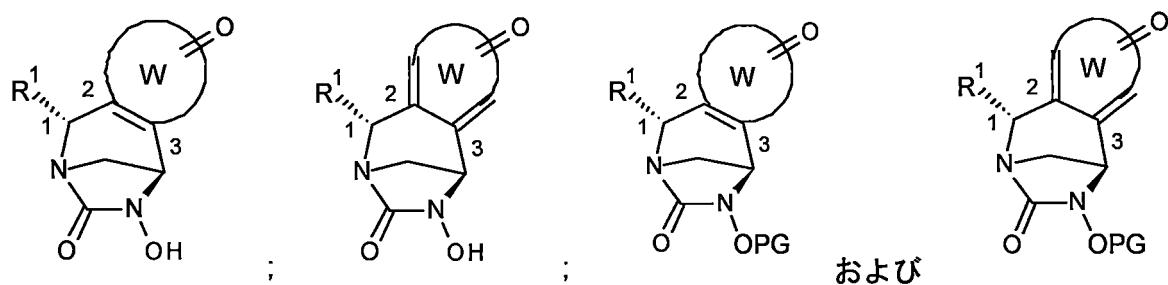
10

20

30

40

## 【化5】



式中、R<sup>1</sup>、およびWは請求項1～10に定義され、PGは保護基であり、例えばアリル、ベンジル、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、tert-ブトキカルボニル(Boc)から選択される。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、複素環式化合物、それらの製造方法、該化合物を含む医薬組成物、および細菌感染の予防または治療のための、場合により他の抗菌剤および/または-ラクタム化合物と組合せにおける使用に関する。本発明はまた、該化合物の-ラクタマーゼ阻害剤としての使用および/または抗菌剤としての使用に関する。

20

## 【0002】

既知の抗菌剤が十分な効果を奏しない細菌株をもたらし得る抗菌耐性の持続的な進化の存在が報告されてきた。

## 【0003】

したがって、細菌の抗菌耐性を克服し得る有効な化合物および組成物を提供する必要がある。

## 【0004】

本発明の目的は、抗菌剤および/または-ラクタマーゼ阻害剤として使用することができる複素環式化合物を提供することである。本発明の目的はまた、細菌感染症の予防または治療に用いることができる複素環式化合物を提供することである。本発明の別の目的は、細菌の抗生物質耐性を克服することができる複素環式化合物を提供することである。本発明の目的はまた、これらの複素環化合物を場合により1種以上の他の抗菌剤と組み合わせて含む、細菌感染症の予防または治療のための、細菌抗生物質耐性を克服することができる医薬組成物を提供することである。他の目的は、本発明の明細書全体を通じて示す。

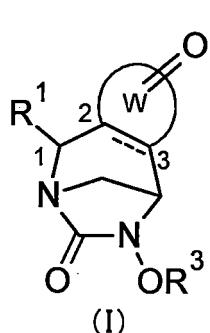
30

## 【0005】

したがって、本発明は式(I)の化合物を提供する：

## 【化1】

40



50

式中、

Wは、非置換または1以上のTで置換された、N-R<sup>2</sup>および基(X)<sub>n</sub>の少なくとも1の基を含む、非芳香族、不飽和5員または6員複素環を表し；

Xは、同一または異なって、独立してC(O), O, N, N(R<sup>2</sup>), S, S(O)またはS(O)<sub>2</sub>を表し；R<sup>1</sup>は、炭素結合され、非置換または1以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む、4、5または6員複素環；水素原子；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)O-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHS(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHS(O)Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；を表し、

R<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OQ<sup>5</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CN；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)Q<sup>5</sup>；-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OC(O)Q<sup>5</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)OQ<sup>5</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OC(O)OQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)ONQ<sup>5</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NHOQ<sup>5</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NH-NHQ<sup>5</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)O-NHQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)Q<sup>5</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)Q<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)Q<sup>5</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)Q<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>を表すか、または、R<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、非置換または1以上のT<sup>2</sup>で置換され、独立して(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、4、5または6員複素環)；

R<sup>3</sup>は、SO<sub>3</sub>H, CFHCO<sub>2</sub>HまたはCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hを表し；

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、水素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CONHQ<sup>3</sup>；を表すか、または

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、非置換または1以上のT<sup>2</sup>で置換された、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(4、5または6員複素環)；を表すか、またはそれらに結合するQ<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>および窒素原子は、飽和のまたは部分的に不飽和の、1, 2, 3または4のヘテロ原子を含む4、5または6員複素環を形成し、

Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は、同一または異なって、独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルを表し；

Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は、同一または異なって、独立して、水素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CONHQ<sup>3</sup>；を表すか、または

Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は、同一または異なって、独立して、非置換または1以上のT<sup>2</sup>で置換された、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(4、5または6員の複素環)；を表すか、またはそれらに結合するQ<sup>5</sup>, Q<sup>6</sup>および窒素原子は、飽和のまたは部分的に不飽和の、1, 2, 3または4個のヘテロ原子を含む4、5または6員複素環を形成し、

T<sup>1</sup>は、同一または異なって、独立して、フッ素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)O-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHS(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHS(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；を表すか、または

T<sup>1</sup>は、非置換であるか、または1以上のT<sup>2</sup>で置換された、同一または異なって、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-

10

20

30

40

50

(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む4、5 または 6員複素環) ; を表し、

T<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、OH ; NH<sub>2</sub> または CONH<sub>2</sub> を表し；

Tは、同一または異なって、独立して、フッ素原子；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(L)<sub>w</sub>-(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロフルオロアルキル；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-ヘテロサイクル；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>N</sub>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)Q<sup>5</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)OQ<sup>5</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>OQ<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>-NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>C(O)Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NQ<sup>5</sup>Q(O)Q<sub>2</sub>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>C(O)OQ<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；を表し、

Lは、同一または異なって、独立して、O, S, N(R<sup>2</sup>), S(O) または S(O)<sub>2</sub> ; を表し、

m は、1 または 2 を表し；

n は、0, 1 または 2 を表し；

pは、同一または異なって、独立して0, 1, 2 または 3 を表し；

qは、同一または異なって、独立して2 または 3 を表し；

vは、同一または異なって、独立して1, 2 または 3 を表し；

wは、同一または異なって、独立して0 または 1 を表し；

ここで、

アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキルおよび複素環から選択される基に存在する任意の炭素原子は、酸化されてC=O を形成されてもよく；複素環内に存在するの任意の硫黄原子は、酸化されてS=O 基またはS(O)<sub>2</sub> 基を形成されてもよく；

複素環内に存在する任意の窒素原子、3級アミノ基を形成する3置換された基に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により4級化されてもよく、および、それらの薬学的に許容される塩、両性イオン、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオ異性体、光学異性体、幾何異性体または回転異性体である。

#### 【0 0 0 6】

本発明による化合物では、Wは、非置換であるか、または1つ以上のTで置換され、少なくとも1つの基N-R<sup>2</sup> および基(X)<sub>n</sub>を含む、非芳香族不飽和5または6員複素環を表す。本発明によれば、複素環Wは、2-および3-位の炭素原子間の二重結合またはこれらの2-および3-位の炭素原子上に2つの二重結合を含む。したがって、2位および3位の炭素原子はsp<sup>3</sup>炭素原子とは異なる。

#### 【0 0 0 7】

本発明によれば、複素環Wは、窒素原子である少なくとも1つのヘテロ原子を含む。複素環Wは、1または2のさらなるヘテロ原子をさらに含むことができる。これらのさらなるヘテロ原子は、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択することができる。複素環W中に存在する可能性のある炭素原子または硫黄原子は、酸化されてC(O) 基、S(O) または S(O)<sub>2</sub> 基を形成してもよい。

#### 【0 0 0 8】

本発明によれば、複素環Wは単環である。

#### 【0 0 0 9】

好ましくは、式(I)化合物において：

Wは、非置換または1以上のTで置換された、少なくとも1のN-R<sup>2</sup> 基および(X)<sub>n</sub>基を含む、非芳香族の、不飽和の5または6員複素環であり、

Xは、同一または異なって、独立してC(O), O, N, N(R<sup>2</sup>), S, S(O) または S(O)<sub>2</sub> を表し；

R<sup>1</sup> は、炭素結合され、非置換または1以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む4、5 または 6員複素環；水素原子；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)O-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(O

10

20

30

40

50

)Q<sup>1</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)OQ<sup>1</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup> ; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; R<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CN ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)Q<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)OQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(C H<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)ONQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NHOQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NH-NHQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)O-NHQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)Q<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; を表すか、または、

R<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、非置換のまたは1以上のT<sup>2</sup>で置換され、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロフルオロアルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員複素環)；を表し、

R<sup>3</sup>は、SO<sub>3</sub>H, CFHCO<sub>2</sub>HまたはCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hを表し；

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、水素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CONHQ<sup>3</sup>；を表すか、または

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、非置換のまたは1以上のT<sup>2</sup>で置換され、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(4、5または6員複素環)；を表すか、またはQ<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>およびそれらに結合する窒素原子は一緒になって、飽和のまたは部分的に不飽和の、1, 2, 3または4のヘテロ原子を含む、4、5または6員複素環を表し；

Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は、同一または異なって、独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；を表し、

Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は、同一または異なって、独立して、水素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CONHQ<sup>3</sup>；を表すか、または

Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は、同一または異なって、独立して、非置換のまたは1以上のT<sup>2</sup>で置換され、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(4、5または6員複素環)；を表すか、またはQ<sup>5</sup>, Q<sup>6</sup>およびそれらに結合する窒素原子は一緒になって、飽和のまたは部分的に不飽和の、1, 2, 3または4のヘテロ原子を含む、4、5または6員複素環を表し；

T<sup>1</sup>は、同一または異なって、独立して、フッ素原子；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)O-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；を表すか、または

T<sup>1</sup>は、非置換であるか、または1以上のT<sup>2</sup>で置換され、同一または異なって、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1以上の窒素原子を含む、4、5または6員複素環)；を表し、

T<sup>2</sup>は、同一または異なって、独立して、OH；NH<sub>2</sub>またはCONH<sub>2</sub>を表し；

Tは、同一または異なって、独立して、フッ素原子；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-フルオロアルキル；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル；-(L)<sub>w</sub>-(C H<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロフルオロアルキル；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-ヘテロサイクル；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C N；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)Q<sup>5</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)OQ<sup>5</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>-NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>C(O)Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>C(O)NQ<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(L)<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；を表し、

Lは、同一または異なって、独立して、O, S, N(R<sup>2</sup>), S(O)またはS(O)<sub>2</sub>；を表し、

mは、1または2；を表し、

10

20

30

40

50

n は、0, 1 または 2 を表し；

p は、同一または異なって、独立して 0, 1, 2 または 3 を表し；

q は、同一または異なって、独立して 2 または 3 を表し；

r は、同一または異なって、独立して 1, 2 または 3 を表し；

w は、同一または異なって、独立して 0 または 1 を表し；

ここで、

アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキルおよび複素環から選択される基に存在する任意の炭素原子は、酸化されて C=O を形成されてもよく；

複素環内に存在する任意の硫黄原子は、酸化されて S=O 基または S(O)<sub>2</sub> 基を形成されてもよく；

10

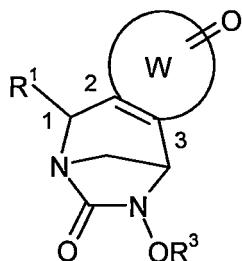
複素環内に存在する任意の窒素原子、3 級アミノ基を形成する 3 置換された基に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により 4 級化されてもよい。

20

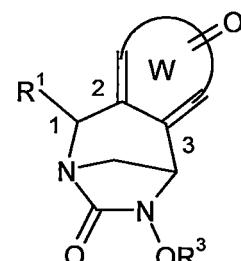
【0 0 1 0】

好ましくは、本発明の化合物は、式(A) および (B) の化合物から選択される：

【化 2】



(A)



(B)

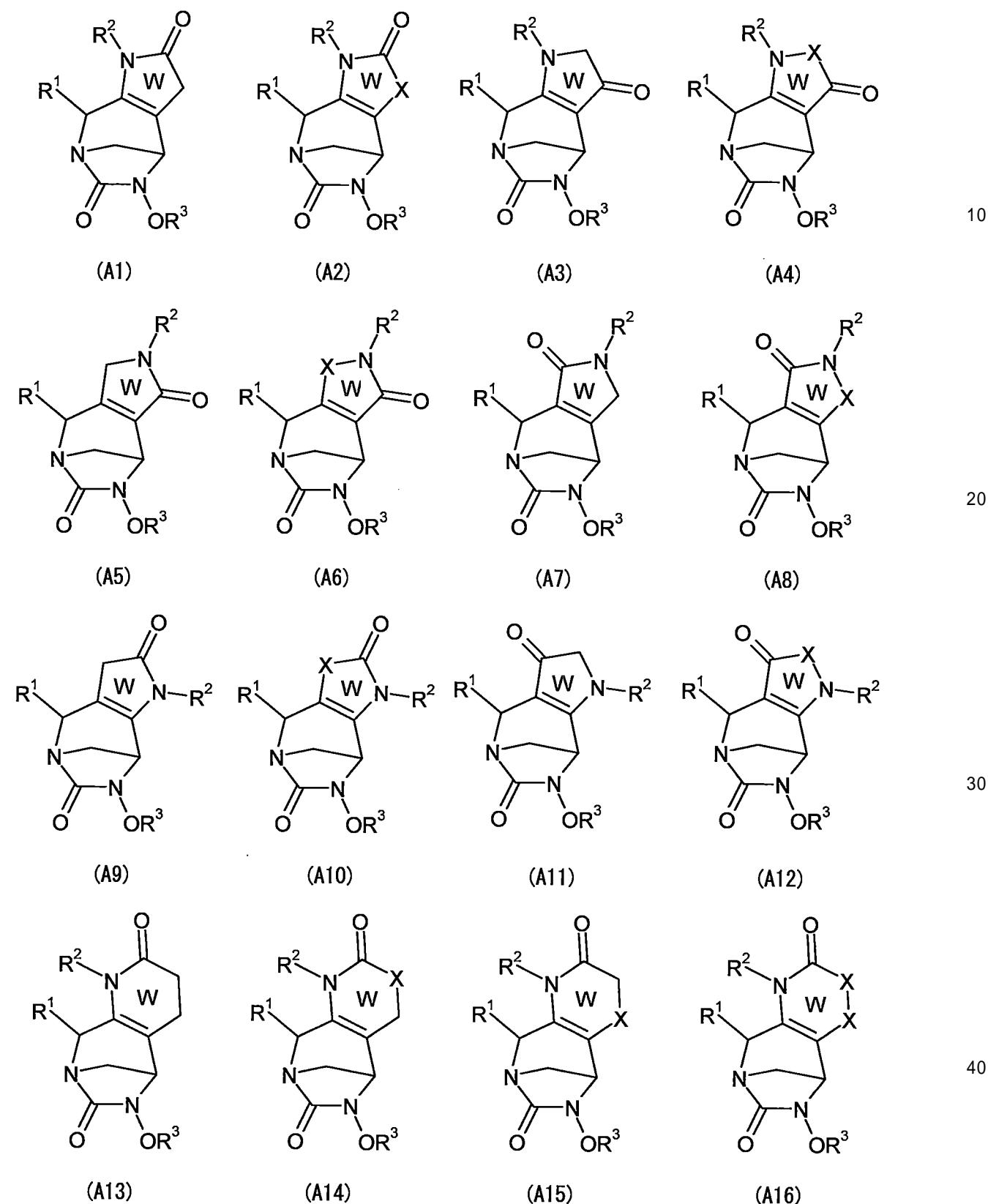
式中、W は非置換であるか、または 1 以上の T, X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> により置換され、式(I)により定義される。

30

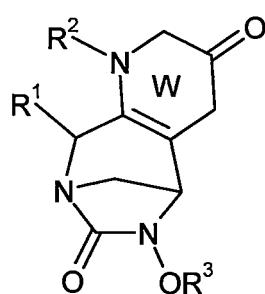
【0 0 1 1】

好ましくはまた、本発明の化合物は、式(A1) ~ (A68) および (B1) ~ (B8) の化合物から選択される：

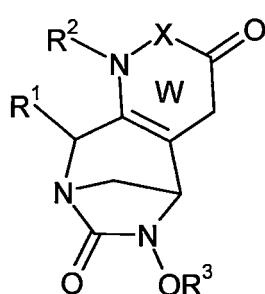
【化 3 - 1】



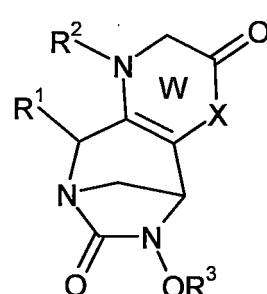
【化 3 - 2】



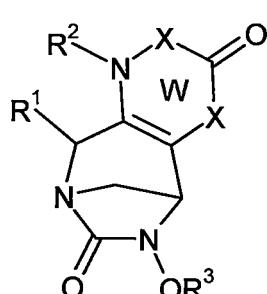
(A17)



(A18)

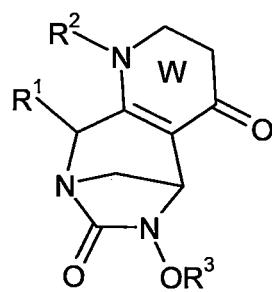


(A19)

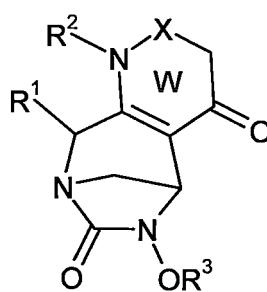


(A20)

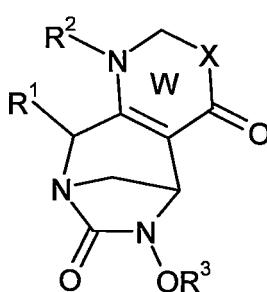
10



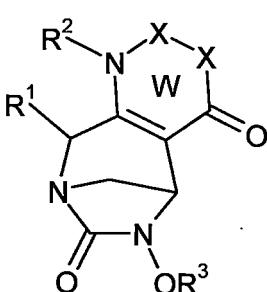
(A21)



(A22)

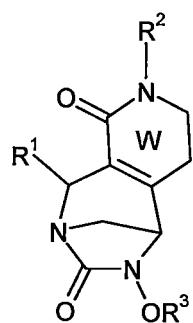


(A23)

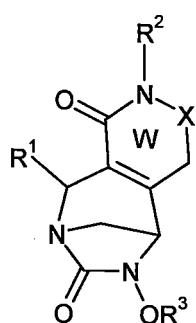


(A24)

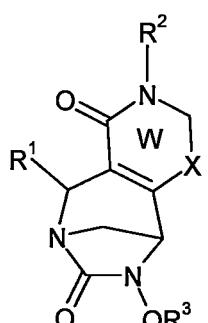
20



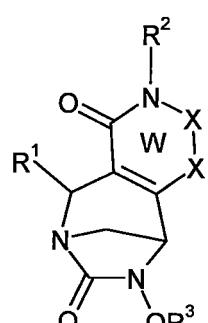
(A25)



(A26)

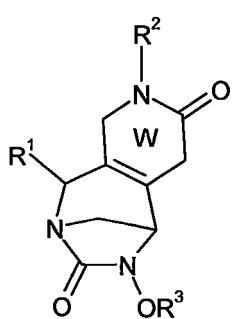


(A27)

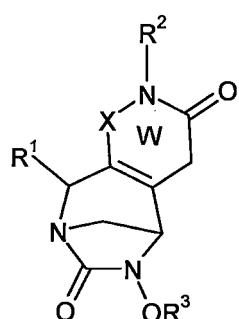


(A28)

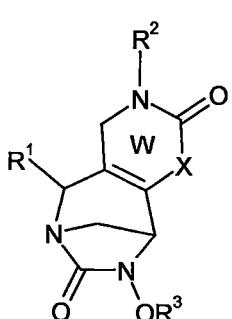
30



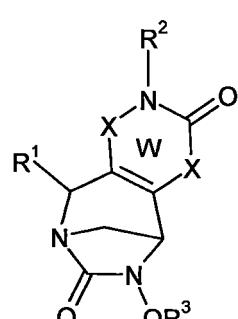
(A29)



(A30)

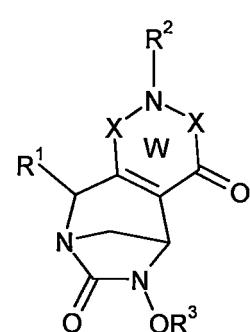
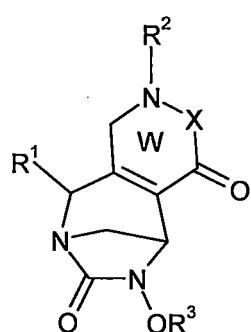
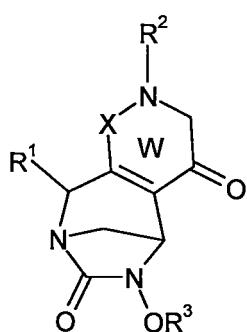
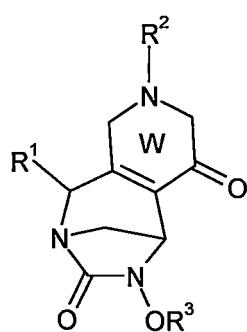


(A31)

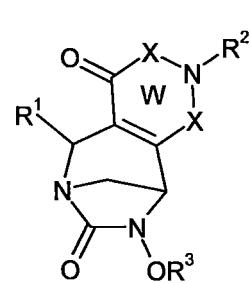
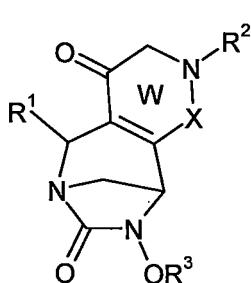
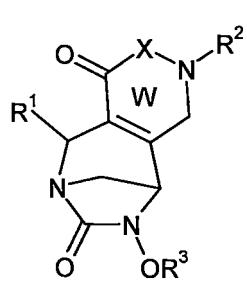
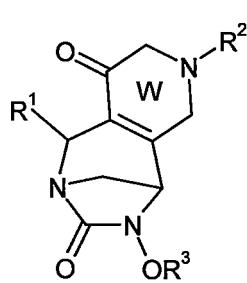


40

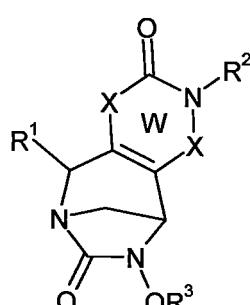
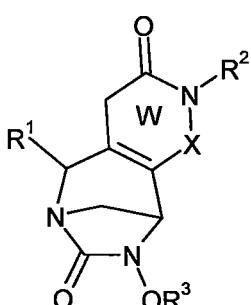
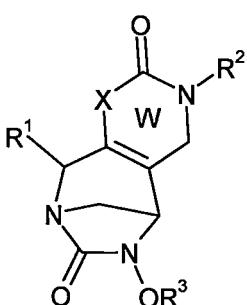
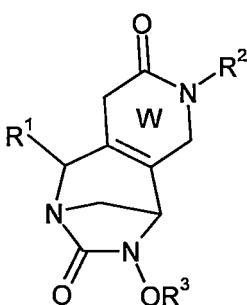
【化 3 - 3】



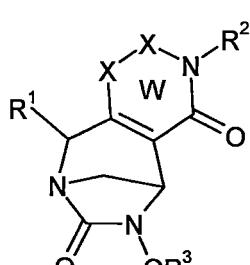
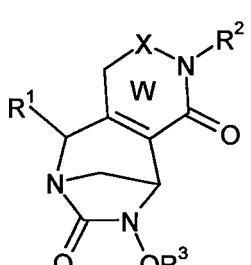
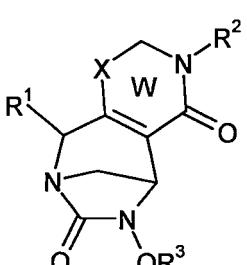
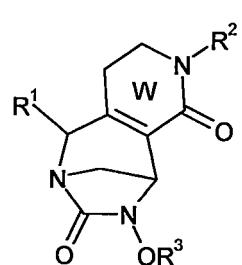
10



20

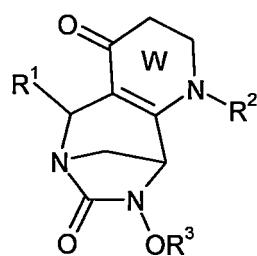


30

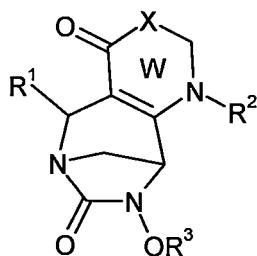


40

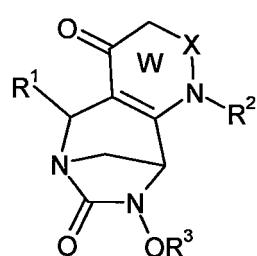
【化 3 - 4】



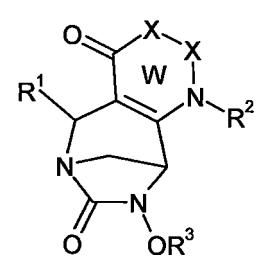
(A49)



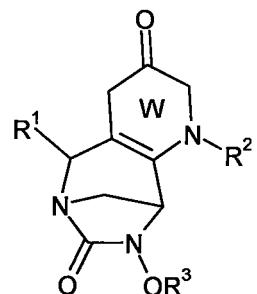
(A50)



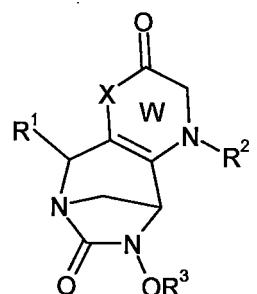
(A51)



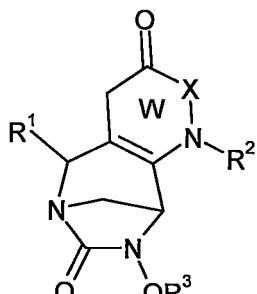
(A52)



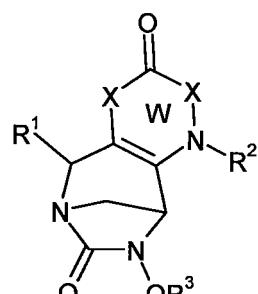
(A53)



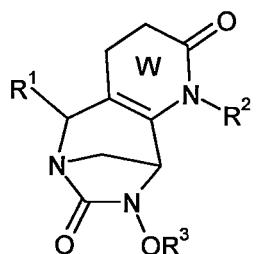
(A54)



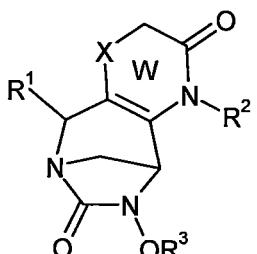
(A55)



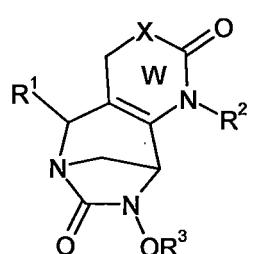
(A56)



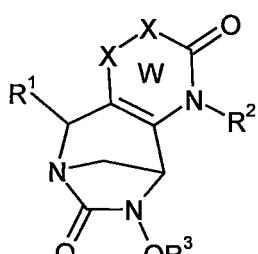
(A57)



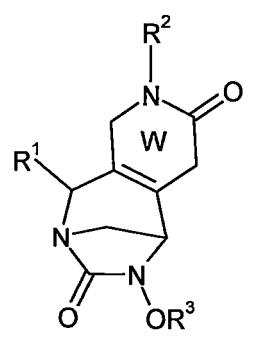
(A58)



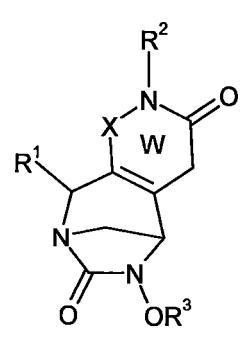
(A59)



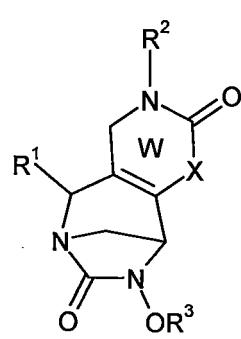
(A60)



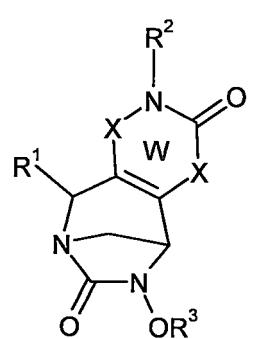
(A61)



(A62)



(A63)



(A64)

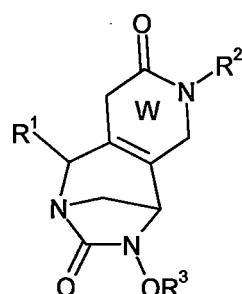
10

20

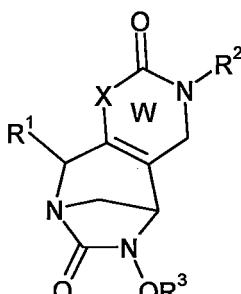
30

40

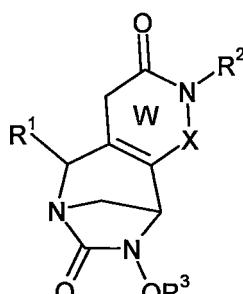
【化3-5】



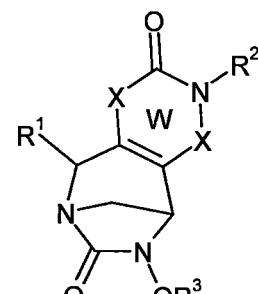
(A65)



(A66)

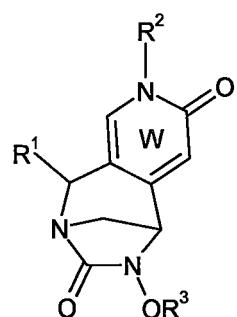


(A67)

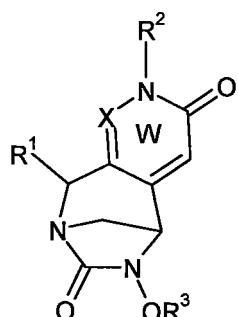


(A68)

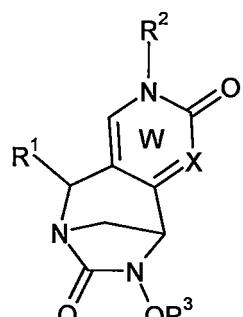
10



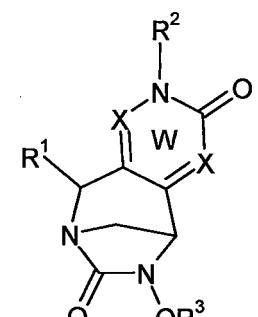
(B1)



(B2)

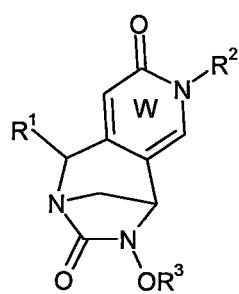


(B3)

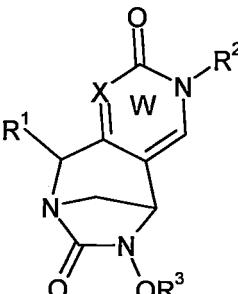


(B4)

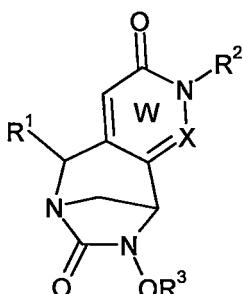
20



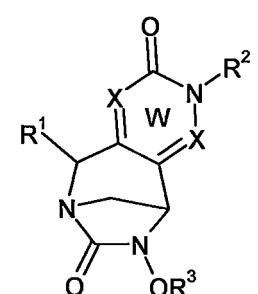
(B5)



(B6)



(B7)



(B8)

30

式中、W は非置換であるか、または 1 以上の T, X, n, R1, R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> により置換され、式(I)により定義される。

【0012】

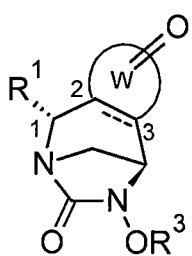
好ましくは、本発明は式(A1)～(A12)の化合物、好ましくは式(A2), (A5), (A7) または (A10)の化合物に関連する。

【0013】

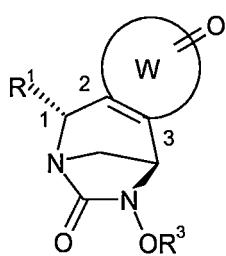
より好ましくは、本発明の化合物は、式(I<sup>+</sup>), (A<sup>+</sup>), (B<sup>+</sup>) の化合物から選択される：

40

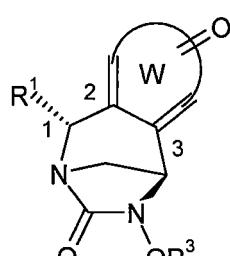
【化 4】



(1\*)



(A\*)



(B\*)

10

式中、W は非置換であるか、または 1 以上の T, X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> により置換され、式(1)により定義される。

[ 0 0 1 4 ]

本発明はまた、式(A1<sup>\*</sup>)～(A68<sup>\*</sup>)および(B1<sup>\*</sup>)～(B8<sup>\*</sup>)の立体異性体化合物に対応する、式(A1<sup>\*</sup>)～(A68<sup>\*</sup>)および(B1<sup>\*</sup>)～(B8<sup>\*</sup>)の化合物を提供する。より好ましくは、本発明は、式(A1<sup>\*</sup>)～(A12<sup>\*</sup>)の化合物、好ましくは式(A2<sup>\*</sup>)、(A5<sup>\*</sup>)、(A7<sup>\*</sup>)および(A10<sup>\*</sup>)の化合物に関する。

[ 0 0 1 5 ]

20

本発明の好ましい化合物は、式 (I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) の化合物より選択され、式中、Wは非置換であるかまたは1以上のTにより置換され、非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基および(X)基を含む、5員複素環を表す。

[ 0 0 1 6 ]

本発明の他の好ましい化合物は、式 (I), (A), (A1) ~ (A68), ( $I^*$ ), ( $A^*$ ) および ( $A1^*$ ) ~ ( $A68^*$ ) の化合物より選択され、式中、Wは 非置換であるか、または1以上のTにより置換され、非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基および (X)<sub>n</sub> 基を含む、5員複素環であり、また、式中、Wは 非置換であるか、または1以上のT, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および T により置換され、式(I)により定義される。

30

【 0 0 1 7 】

本発明の他の好ましい化合物は、式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) の化合物より選択され、式中、Wは非置換であるか、または1以上のTにより置換され、非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup>基および(X)<sub>n</sub>基を含む、6員複素環であり、また、式中、Wは非置換であるか、または1以上のT、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびTにより置換され、式(I)により定義される。

[ 0 0 1 8 ]

本発明の化合物について、 $R^1$  は好ましくは、 $R^1$  は、炭素結合され、非置換または1以上の $T^1$ で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む、4、5または6員複素環；水素原子；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)O-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)-OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>Q<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)NQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>を表す。さらに好ましくは、 $R^1$  は水素原子、炭素結合され、非置換または1以上の $T^1$ で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む、4、5または6員複素環；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；または-C(O)OQ<sup>1</sup>を表し、式中、Q<sup>1</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは、水素またはメチルである。好ましくは、本発明の化合物において、 $R^1$  は-CN、-C(O)OQ<sup>1</sup>、-C(O)NHQ<sup>1</sup>、-C(O)NHOQ<sup>1</sup>、-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>、

40

50

$-C(O)O-NHQ^1$ , 好ましくは  $-CN$ ;  $C(O)NHQ^1$ ,  $-C(O)NHOQ^1$ ,  $-C(O)NH-NHQ^1$ を表し、式中、 $Q^1$  は本発明により定義される。

#### 【0019】

好ましくは、本発明の化合物において、 $R^1$  は好ましくは $-(CH_2)_m-OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ ,  $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ ,  $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHS(O)_2Q^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ , 好ましくは $-(CH_2)_m-OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$  または  $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ , より好ましくは $-(CH_2)_m-OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ ,  $-(CH_2)_m-NH-C(O)OQ^1$ ,  $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$  を表し、式中、 $Q^1$  および  $Q^2$  は本発明により定義される。

10

#### 【0020】

好ましくは、本発明の化合物において、 $R^1$  は好ましくは炭素結合され、場合により 1 以上の  $T^1$  で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む、4、5 または 6 員複素環を表し、それは他のヘテロ原子を含んでいてもよく、例えば、少なくとも 1 つのさらなるヘテロ原子、例えば、1, 2 または 3 のさらなるヘテロ原子であって、さらなるヘテロ原子は好ましくは N, O, S, S(O) または S(O)<sub>2</sub>. より選択される。好ましくは、単環の複素環である。

#### 【0021】

好ましくは、本発明の化合物において、 $R^1$  は水素原子を表す。本発明の化合物において、 $R^1$  は同等に、好ましくは  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)_2NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)NH-CH=NQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NH-CH=NQ^3$ ;  $-C(NHQ^3)=NQ^4$  を表す。さらに好ましくは、 $R^1$  は  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ , 特に  $R^1$  は  $-(CH_2)NH_2$  または  $-(CH_2)NH-C(NH_2)=NH$  を表し、式中、 $Q^3$  および  $Q^4$  は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素である。

20

#### 【0022】

好ましくは、本発明の化合物において、 $R^1$  は水素原子; 炭素結合され、場合により 1 以上の  $T^1$  で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む、4、5 または 6 員複素環;  $-CN$ ;  $-C(O)NHQ^1$ ;  $-C(O)NHOQ^1$ ;  $-C(O)NH-NHQ^1$ ;  $-C(O)OQ^1$ ;  $-(CH_2)_2NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)_2NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)NH-CH=NQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NH-CH=NQ^3$ ;  $-C(NHQ^3)=NQ^4$  を表す。より好ましくは、 $R^1$  は  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$  を表し、式中、 $Q^1$  は本発明に記載のとおりであり、そして好ましくは、水素またはメチル、そして  $Q^3$  および  $Q^4$  は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素である。

30

#### 【0023】

本発明の化合物において、 $R^1$  は水素原子、または炭素結合され、場合により 1 以上の  $T^1$  で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、4、5 または 6 員複素環であって少なくとも 1 の窒素原子を含むものを表してもよい。そのような 4、5 または 6 員複素環はさらに、1 以上のヘテロ原子、例えば 1, 2 または 3 のさらなるヘテロ原子、好ましくは、N, O, S, S(O) または S(O)<sub>2</sub>, または  $-(CH_2)NH_2$  または  $-(CH_2)NH-C(NH_2)=NH$  から選択されてもよい。

40

#### 【0024】

本発明の化合物において、 $R^1$  は、炭素結合され、場合により 1 以上の  $T^1$  で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、4、5 または 6 員複素環であって少なくとも 1 の窒素原子を含むものを表してもよい。そのような 4、5 または 6 員複素環はさらに、1 以上のヘテロ原子、例えば 1, 2 または 3 のさらなるヘテロ原子、好ましくは、N, O, S, S(O) または S(O)<sub>2</sub> から選択されてもよい。

#### 【0025】

好ましくは、本発明の化合物において、 $R^1$  は水素を表す。

#### 【0026】

好ましくは、本発明の化合物において、 $R^2$  は $-(CH_2)_qNQ^5Q^6$ ,  $-C(O)(CH_2)_vNQ^5Q^6$ ,  $-(CH_2)_q$

50

-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員の複素環); -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; (C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OQ<sup>5</sup>, から選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくはH, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル, から選択され、式中、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、そして、w, q, p, vは前記と同義である。

## 【0027】

10

好ましくは、本発明の化合物において、R<sup>2</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員の複素環); -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; (C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OQ<sup>5</sup>, から選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルから選択され、式中、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、そして、w, q, p, vは前記と同義である。

## 【0028】

20

好ましくは、本発明の化合物において、R<sup>2</sup>は(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル, (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員の複素環)から選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルから選択され、そして、q, p, vは前記と同義であり、wは前記と同義であり、好ましくは、wは0であり、式中、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは、水素である。

## 【0029】

30

好ましくは、本発明の化合物において、R<sup>2</sup>は(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル, (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>, (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, (C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>, から選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルから選択され、q, およびvは前記と同義であり、wは前記と同義であり、好ましくは、wは0である。

## 【0030】

40

好ましくは、本発明の化合物において、R<sup>2</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員の複素環), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>から選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルから選択され、q, およびvは前記と同義であり、式中、Q<sup>3</sup>は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは、水素である。

## 【0031】

50

本発明の化合物において、R<sup>3</sup>は好ましくは、SO<sub>3</sub>HまたはCF<sub>2</sub>COOHを表す。

## 【0032】

本発明の化合物において、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>およびそれらと結合する窒素原子は、一緒になって飽和のまたは部分的に不飽和の、1, 2または3ヘテロ原子を含む4、5または6員複素環を形成してもよい。したがって、結果として得られる4、5または6員複素環は、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>および1または2のさらなるヘテロ原子に結合された窒素原子を含む。

## 【 0 0 3 3 】

本発明の化合物において、Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> は、同一または異なって、好ましくは、水素；メチル；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CNH<sub>2</sub>=NH；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH=NH；-CH<sub>2</sub>-C(NH<sub>2</sub>)=NH；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH；-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>；a-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(飽和の、完全にまたは部分的に不飽和のまたは芳香族、1以上の窒素原子を含む4、5または6員の複素環)であって、式中、複素環は1以上のT<sup>2</sup>で置換されることができ、そしてpおよびT<sup>2</sup>は式(I)に定義されるとおりである。

## 【 0 0 3 4 】

本発明の化合物において、Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> は、同一または異なって、さらに好ましくは、水素；メチル；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CNH<sub>2</sub>=NH；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH=NH；-CH<sub>2</sub>-C(NH<sub>2</sub>)=NH；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH；-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>；飽和の、完全にまたは部分的に不飽和のまたは芳香族、1以上の窒素原子を含む4、5または6員の複素環であって、ここで、複素環は1以上のT<sup>2</sup>で置換されてもよく、式(I)に定義される化合物である。好ましくは、Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> は、同一または異なって、より好ましくは、水素またはメチルを表す。10

## 【 0 0 3 5 】

本発明の化合物において、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は、同一または異なって、好ましくは、水素またはメチルを表す。

## 【 0 0 3 6 】

本発明の化合物において、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> およびそれらと結合する窒素原子は、一緒になって飽和のまたは部分的に不飽和の、1、2または3ヘテロ原子を含む4、5または6員複素環を形成してもよい。したがって、結果として得られる4、5または6員複素環は、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> および 1または2のさらなるヘテロ原子に結合された窒素原子を含む。好ましくは、本発明の化合物において、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は、同一または異なって、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルであり、式中、Q<sup>3</sup> は前記と同義であり、好ましくは水素である。20

## 【 0 0 3 7 】

好ましくは、本発明の化合物において、

R<sup>1</sup> は水素原子；炭素結合され、非置換であるかまたは1以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む4、5または6員複素環；-CN；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；または-C(O)OQ<sup>1</sup>，を表し、式中、Q<sup>1</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素またはメチルを表すか；または、R<sup>1</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)NHOQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、さらに好ましくは、R<sup>1</sup> は -(CH<sub>2</sub>)NHOQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、式中、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素であり；または30

R<sup>1</sup> は水素原子；炭素結合され、非置換であるかまたは1以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む4、5または6員複素環；-CN；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup> または-(CH<sub>2</sub>)NHOQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくはQ<sup>1</sup> は水素またはメチルであり、そして、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は水素を表し；そして、40

R<sup>3</sup> は SO<sub>3</sub>H または CF<sub>2</sub>COOH，好ましくは SO<sub>3</sub>H；を表し、

W は非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基およびX基を含む5員複素環であり、式中、R<sup>2</sup> は-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員複素環)；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>；-(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>；(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル；-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>；-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>；-50

$(CH_2)_qOQ^5$ ,  $-C(O)(CH_2)_vOQ^5$ , より選択され、式中、 $Q^5$  および $Q^6$  は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは、水素または $C_1-C_4$ -アルキル,  $(CH_2)_qNHQ^3$ , より選択され、好ましくは、水素または $C_1-C_4$ -アルキルであり、 $Q^3$  および  $Q^4$  は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、 $w$ ,  $q$ ,  $p$ ,  $v$  は前記と同義であり、そして、 $X$  はヘテロ原子であり、好ましくは、 $S$ ,  $O$  または  $N$  であり、好ましくは  $S$  である。

## 【0038】

好ましくは、本発明の化合物は、

$R^1$  は水素原子；炭素結合され、非置換であるかまたは 1 以上の  $T^1$  で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む 4、5 または 6 員複素環； $-CN$ ;  $-C(O)NHQ^1$ ;  $-C(O)NHOQ^1$ ;  $-C(O)NH-NHQ^1$ ;  $-(CH_2)OQ^1$ ; または  $-C(O)OQ^1$ , を表し、式中、 $Q^1$  は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素またはメチルを表すか；または、

$R^1$  は  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)_2NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)NH-CH=NQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NH-CH=NQ^3$ ;  $-C(NHQ^3)=NQ^4$ , より好ましくは、 $R^1$  は  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ , を表し、式中、 $Q^3$  および  $Q^4$  は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素であり；または

$R^1$  は水素原子；炭素結合され、非置換であるかまたは 1 以上の  $T^1$  で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む 4、5 または 6 員複素環； $-CN$ ;  $-C(O)NHQ^1$ ;  $-C(O)NHOQ^1$ ;  $-C(O)NH-NHQ^1$ ;  $-C(O)OQ^1$ ;  $-(CH_2)OQ^1$  または  $-(CH_2)NHQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NHQ^3$ ;  $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)_2NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(CH_2)NH-CH=NQ^3$ ;  $-(CH_2)_2NH-CH=NQ^3$ ;  $-C(NHQ^3)=NQ^4$ , を表し、式中、 $Q^1$ ,  $Q^3$  および  $Q^4$  は本発明に記載のとおりであり、好ましくは、 $Q^1$  は水素またはメチルであり、 $Q^3$  および  $Q^4$  は水素を表し；そして、

$R^3$  は  $SO_3H$  または  $CF_2COOH$ , を表し、好ましくは  $SO_3H$ ; を表し、

$W$  は非芳香族の、不飽和の、 $N-R^2$  基および $X$  基を含む 5 員複素環であり、式中、 $R^2$  は  $(C(O))_w-C_1-C_3$ -アルキル,  $(C(O))_w-(CH_2)_v-C(O)OQ^5$ ,  $-(CH_2)_q-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ;  $-(C(O))_w(CH_2)_v-C(O)NQ^5Q^6$ ;  $(C(O))_w-(CH_2)_qNQ^5Q^6$ ,  $-C(O)(CH_2)_vNHC(O)NQ^5Q^6$ ;  $(C(O))_w-(CH_2)_qOQ^5$ ,  $(C(O))_w-(CH_2)_q-NHC(O)OQ^5$ ;  $-(C(O))_w-(CH_2)_p$ -（芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の 4、5 または 6 員複素環），より選択され、式中、 $Q^5$  および  $Q^6$  は本発明に記載のとおりであり、好ましくは  $H$  または  $C_1-C_4$ -アルキル,  $(CH_2)_qNHQ^3$  より選択され、好ましくは  $H$  または  $C_1-C_4$ -アルキル；であり、式中、 $Q^3$  は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、 $q$  および  $v$  は前記と同義であり、そして、 $w$  は前記と同義であり、好ましくは、 $w$  は 0 であり、 $X$  はヘテロ原子であり、好ましくは  $S$ ,  $O$  または  $N$  、好ましくは  $S$  である。

## 【0039】

好ましくは、本発明の化合物は、

$R^1$  は水素を表し；

$R^3$  は  $SO_3H$  または  $CF_2COOH$ , 好ましくは  $SO_3H$  を表し；

$W$  は、非芳香族の、不飽和の、 $N-R^2$  基および $X$  基を含む 5 員複素環であり、式中  $R^2$  は  $-(CH_2)_p$ -（芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の 4、5 または 6 員複素環）， $C_1-C_3$ -アルキル,  $-(CH_2)_v-C(O)OQ^5$ ;  $-(CH_2)_q-NHC(O)OQ^5$ ;  $-(CH_2)_qNQ^5Q^6$ ,  $-(CH_2)_qOQ^5$ ,  $-(CH_2)_qC(O)NQ^5Q^6$ , より選択され、式中、 $Q^5$  および  $Q^6$  は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは  $H$  または  $C_1-C_4$ -アルキル,  $(CH_2)_qNHQ^3$  から選択され、好ましくは水素または  $C_1-C_4$ -アルキルであり；式中、 $Q^3$  は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、 $q$  および  $v$  は前記と同義であり； $X$  はヘテロ原子であり、好ましくは、 $S$ ,  $O$  または  $N$  、好ましくは  $S$  である。

## 【0040】

好ましくは、本発明の化合物は、式 (A) または  $(A^*)$  の化合物であり、式中：

$R^1$  は水素を表し；

$R^3$  は  $SO_3H$  または  $CF_2COOH$ , 好ましくは  $SO_3H$ ; を表し、

10

20

30

40

50

W は非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基およびX基を含む5員複素環であり、式中、R<sup>2</sup> は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5または6員複素環), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>から選択され、式中、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくはH または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>, 好ましくは水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであり；式中、Q<sup>3</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素であり、q および v は前記と同義であり；そして、X はヘテロ原子であり、好ましくはS, O または N, 好ましくは Sである。

## 【0041】

好ましくは、本発明の化合物は、式 (A2) または (A2\*) の化合物であり、式中：

10

R<sup>1</sup> は水素を表し；

R<sup>3</sup> は SO<sub>3</sub>H または CF<sub>2</sub>COOH、好ましくはSO<sub>3</sub>H; を表し、

R<sup>2</sup> は -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4、5- または 6員複素環), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>から選択され、式中、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は本発明に定義されるとおりであり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHQ<sup>3</sup>, から選択され、好ましくは水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルから選択され、q, および v は前記と同義であり、X はヘテロ原子であり、好ましくは、S, O または N, 好ましくは Sである。

## 【0042】

好ましくは、本発明の化合物は、

20

R<sup>1</sup> は水素原子；炭素結合され、場合により 1 以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む、4、5または6員複素環； -CN ; -C(O)NHQ<sup>1</sup> ; -C(O)NHOQ<sup>1</sup> ; -C(O)NH-NHQ<sup>1</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>; または -C(O)OQ<sup>1</sup>, を表し、式中、Q<sup>1</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素またはメチルであり；または、

R<sup>1</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup> ; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>, より好ましくは、R<sup>1</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>, を表し、式中、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素であり；または

R<sup>1</sup> は水素原子；炭素結合され、場合により 1 以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも 1 の窒素原子を含む、4、5または6員複素環； -CN; -C(O)NHQ<sup>1</sup> ; -C(O)NHOQ<sup>1</sup> ; -C(O)NH-NHQ<sup>1</sup> ; -C(O)OQ<sup>1</sup>; -(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup> または -(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup> ; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>, 式中、Q<sup>1</sup>, Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は本発明に記載のとおりであり、好ましくは、Q<sup>1</sup> は水素またはメチルを表し、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は水素を表し、

R<sup>3</sup> は SO<sub>3</sub>H または CF<sub>2</sub>COOH、好ましくはSO<sub>3</sub>H; を表し、

W は非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup> 基およびX基を含む5-員複素環であり、式中、R<sup>2</sup> は-(C(H<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>, C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>; -C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup> ; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の4, 5または6員複素環) ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHS(O)<sub>2</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup> ; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(O)NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>; -(C(O))<sub>w</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup> ; (C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OQ<sup>5</sup>, より選択され、式中、Q<sup>5</sup> および Q<sup>6</sup> は前記と同義であり、好ましくはH または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル, より選択され、式中、Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は前記と同義であり、好ましくは水素であり、w, q, p, v は前記と同義であり、X はヘテロ原子、好ましくはS, O または N, 好ましくは Sである。

## 【0043】

好ましくは、本発明の化合物は、

R<sup>1</sup> は水素原子；炭素結合され、場合により 1 以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の

50

、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む、4、5または6員複素環；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>；または-C(O)OQ<sup>1</sup>を表し、式中、Q<sup>1</sup>は本発明に記載のとおりであり、水素またはメチルであり；または、R<sup>1</sup>は-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，より好ましくは、R<sup>1</sup>は-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，を表し、式中Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は本発明に記載のとおりであり、好ましくは水素であり；または

R<sup>1</sup>は水素原子；炭素結合され、場合により1以上のT<sup>1</sup>で置換された、芳香族の、飽和の、完全にまたは部分的に不飽和の、少なくとも1の窒素原子を含む、4、5または6員複素環；-CN；-C(O)NHQ<sup>1</sup>；-C(O)NHOQ<sup>1</sup>；-C(O)NH-NHQ<sup>1</sup>；-C(O)OQ<sup>1</sup>；-(CH<sub>2</sub>)OQ<sup>1</sup>または-(CH<sub>2</sub>)NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>；-(CH<sub>2</sub>)NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CH=NQ<sup>3</sup>；-C(NHQ<sup>3</sup>)=NQ<sup>4</sup>，式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は本発明に記載のとおりであり、好ましくは、Q<sup>1</sup>は水素またはメチルを表し、Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は水素；を表し、そして

R<sup>3</sup>はSO<sub>3</sub>HまたはCF<sub>2</sub>COOH、好ましくはSO<sub>3</sub>H；を表し、

Wは非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup>基およびX基を含む5-員複素環であり、式中、R<sup>2</sup>は、(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>、より選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は前記と同義であり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル；より選択され、qおよびvは前記と同義であり、wは前記と同義であり、好ましくは、wは0であり；Xはヘテロ原子、好ましくはS、OまたはN、好ましくはSである。

10

20

30

40

50

## 【0044】

好ましくは、本発明の化合物は、

R<sup>1</sup>は水素を表し；

R<sup>3</sup>はSO<sub>3</sub>HまたはCF<sub>2</sub>COOH、好ましくはSO<sub>3</sub>H；を表し；

Wは非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup>基およびX基を含む5-員複素環であり、式中、R<sup>2</sup>は(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>、より選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は前記と同義であり、好ましくは、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル；から選択され、qおよびvは前記と同義であり、wは前記と同義であり、好ましくは、wは0であり；そしてはヘテロ原子であり、S、OまたはN、好ましくはSである。

## 【0045】

好ましくは、本発明の化合物は、式(A)または(A<sup>\*</sup>)の化合物であり、式中：

R<sup>1</sup>は水素を表し；

R<sup>3</sup>はSO<sub>3</sub>HまたはCF<sub>2</sub>COOH、好ましくはSO<sub>3</sub>H；を表し；

Wは非芳香族の、不飽和の、N-R<sup>2</sup>基およびX基を含む5-員複素環であり、式中、R<sup>2</sup>は(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>、から選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は前記と同義であり、好ましくは、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル；から選択され、qおよびvは前記と同義であり、wは前記と同義であり、好ましくは、wは0であり；そしてはヘテロ原子であり、S、OまたはN、好ましくはSである。

## 【0046】

好ましくは、本発明の化合物は、式(A2)または(A2<sup>\*</sup>)の化合物であり、式中：

R<sup>1</sup>は水素を表し；

R<sup>3</sup>はSO<sub>3</sub>HまたはCF<sub>2</sub>COOH、好ましくはSO<sub>3</sub>H；を表し；

R<sup>2</sup>は(C(O))<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-C(O)OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NQ<sup>5</sup>Q<sup>6</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OQ<sup>5</sup>、(C(O))<sub>w</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NHC(O)OQ<sup>5</sup>、より選択され、式中、Q<sup>5</sup>およびQ<sup>6</sup>は前記と同義であり、好ましくは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルより選択され；qおよびvは前記と同義であり；wは前記と同義であり、好ましくは、wは0であり；Xはヘテロ原子であり、S、OまたはN、好ましくはSである。

## 【0047】

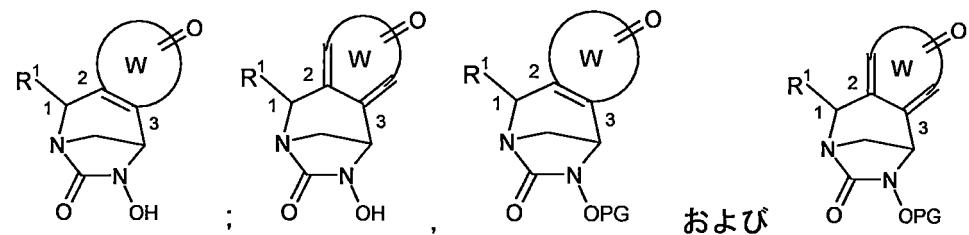
本発明の化合物のために以下が理解される；

アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキルおよび複素環から選択される基に存在する任意の炭素原子は、酸化されてC=Oを形成されてもよく；複素環内に存在する任意の硫黄原子は、酸化されてS=O基またはS(O)<sub>2</sub>基を形成されてもよく；複素環内に存在する任意の窒素原子、3級アミノ基を形成する3置換された基に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により4級化されてもよい。

## 【0048】

本発明はまた、下記式の化合物に関する：

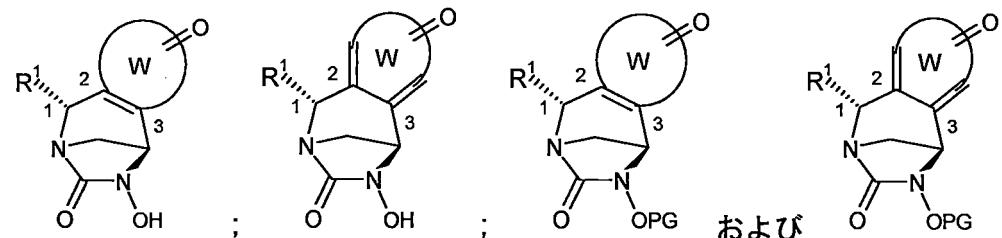
## 【化5】



## 【0049】

好ましくは、下記式

## 【化6】

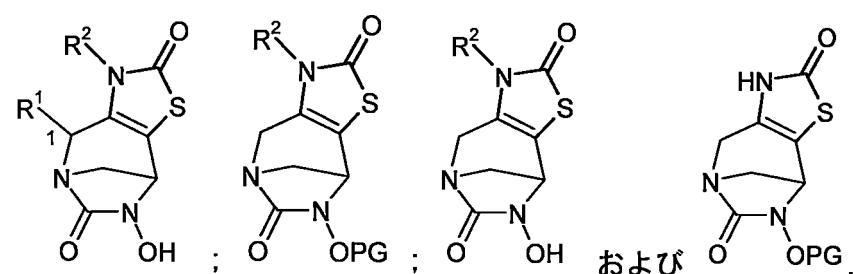


式中、R<sup>1</sup>、Wは前記と同義であり、PGは保護基であり、例えばアリル、ベンジル、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)等から選択される。前記化合物は特に、本発明の式(I), (A), (B), (A1)～(A68), (B1)～(B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>)～(A68<sup>\*</sup>), (B1<sup>\*</sup>)～(B8<sup>\*</sup>)で表される化合物の製造のため中間体に用いられる。

## 【0050】

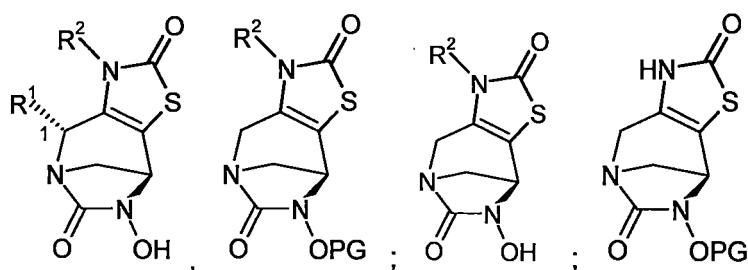
好ましくは、本発明はまた、下記式の化合物に関する：

## 【化7】



好ましくは、下記式

## 【化8】



10

式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同義であり、そして、PGは保護基であり、例えばアリル、ベンジル、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)等から選択される。前記化合物は特に、本発明の式(I)、(A)、(A2)、(I<sup>\*</sup>)、(A<sup>\*</sup>)、(A2<sup>\*</sup>)で示される化合物の製造のため中間体に用いられる。

## 【0051】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、特段の指定がない限り、鎖中に1~3個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖であり得る脂肪族炭化水素基を指す。好ましいアルキル基は、鎖中に1または2個の炭素原子を有する。アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、アルキル基はメチルまたはエチル基である。

20

## 【0052】

本明細書で使用される用語「フルオロアルキル」は、少なくとも1のフッ素原子で置換されたアルキル基を指す。用語「アルキル」は前記と同義である。フルオロアルキル基の具体例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0053】

用語「シクロアルキル」は、3~6の炭素原子、好ましくは3~4の炭素原子の飽和单環式または二環式非芳香族炭化水素環を指し、これは1以上の不飽和を含んでいてもよい。单環式シクロアルキル基の具体例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが含まれる。好ましくは、シクロアルキル基は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

30

## 【0054】

用語「フルオロシクロアルキル」は、少なくとも1のフッ素原子で置換されたシクロアルキル基を指す。用語「シクロアルキル」は前記と同義である。フルオロシクロアルキル基の具体例には、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ジフルオロシクロブチルが含まれる。

40

## 【0055】

本明細書で使用される用語「複素環」は、特に反対の定義の言及がない限り、単独で、または別の基と組合せて、单環式飽和、部分的にまたは完全に不飽和または芳香族の炭化水素基、好ましくは4~10員の炭化水素基であって、N、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>などの少なくとも1のヘテロ原子を含む基を意味する。好ましくは、複素環は、单環式飽和、部分的にまたは完全に不飽和または芳香族の炭化水素基、好ましくは4~6員の炭化水素基であって、少なくとも1の窒素原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>などの少なくとも1のさらなるヘテロ原子を含む基を意味する。ヘテロ環の炭素原子は、酸化されてC(O)基を形成することもできる。適切な複素環は、Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc. 1995-1996, p.2-25~2-26にも開示されている。複素環基の例には、限定されるものではないが、アゼチジニル、オキセタニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、テ

50

トラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、フラニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、2-ピロリジノニル、イミダゾール-2,4-ジオン、1,2,4-オキサジアゾール-5-オン、1,5-ジヒドロピロリル-2-オン、ピラジノン、ピリダジノン、ピリドン、ピリミドン、ジオキサン二ル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニルを含む。好ましくは、本発明の化合物において、複素環は複素環の炭素原子によって（前記の炭素結合されたヘテロ原子によっても）化合物の構造に結合している。

## 【0056】

さらに、本発明のいくつかの化合物は、塩基性アミノ基を含有し、酸性基( $R^3$ ) $-OSO_3H$ 、 $-OCFHC_2O_2H$ または $-OCF_2CO_2H$ とともに、分子内両性イオン塩（または両性イオン）を形成することができ、このような分子内両性イオン塩も本発明に含まれる。

## 【0057】

語句「場合により置換されている」は、「さらに定義された化学基によって置換されていないか、または置換されている」または「さらに定義された非置換または置換された化学基」を意味する。

## 【0058】

用語「ラセミ化合物」は、本明細書では等量の2つの特定のエナンチオマーを指すために使用される。

## 【0059】

用語「エナンチオマー」は、本発明では、他方と重ね合わせることのできない鏡像体であるが反転により他の一方と関連する、2つの特定の立体異性体のうちの1つを指すために使用される。

## 【0060】

本発明による化合物は、1以上の不斉炭素原子を含んでいてもよく、したがって光学異性体の形態で、同様にそのラセミまたは非ラセミ混合物の形態で存在し得る。本発明による化合物は、単一の異性体として、または立体化学異性体の混合物として利用することができる。ジアステレオ異性体、すなわち、重ね合わせることができない立体化学異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華などの従来の手段によって分離することができる。光学活性な出発物質を使用することにより、ラセミ混合物を従来の方法に従って分割することにより、例えば光学活性酸または塩基での処理によるジアステレオ異性体塩の形成またはキラルクロマトグラフィーカラムを用いることにより、光学異性体（エナンチオマー）を得ることができる。

## 【0061】

本明細書中で使用される語句「薬学上許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基塩を作製することによって修飾される開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、限定されるものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩等が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。さらに、語句「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機の酸または塩基付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離と精製の間に系内で調製することができる。特に、酸付加塩は、精製された形態の精製化合物を有機酸または無機酸と別々に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。酸付加塩の例には、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トリル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、ラクトビオン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、メチレンビス-*b*-ヒドロキシナフト工酸塩、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-

10

20

30

40

50

p-トルオイル酒石酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、シクロヘキシリスルファミン酸塩、キナ酸ラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。塩基付加塩の例には、トロメタミン、メグルミン、エポラミンなどのアンモニウム塩、ジシクロヘキシリアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基とのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩またはマグネシウム塩などの金属塩が含まれる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton, PA、1985、p. 1418、P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts - Properties, Selection and Use, Wiley-VCH、2002 and S.M. Berge et al "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66 : p.1-19 (1977) に記載されている。

## 【0062】

10

本発明による化合物はまた、1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、通常自然界に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数で置き換える同位体標識化合物を含む。上記に適した同位体の例としては、限定されるものではないが、<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>17</sup>O または <sup>18</sup>Oが挙げられる。同位体標識化合物は、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。重水素(2H)のようなより重量の大きい同位体による置換は、より大きな代謝安定性(例えば、インビボ半減期の増加または必要な用量の減少)をもたらす。同位体標識された化合物は、任意の適切な方法によって、または他の方法で使用される非標識試薬に代えて適切な同位体標識試薬に置き換えて採用するプロセスによって調製される。

## 【0063】

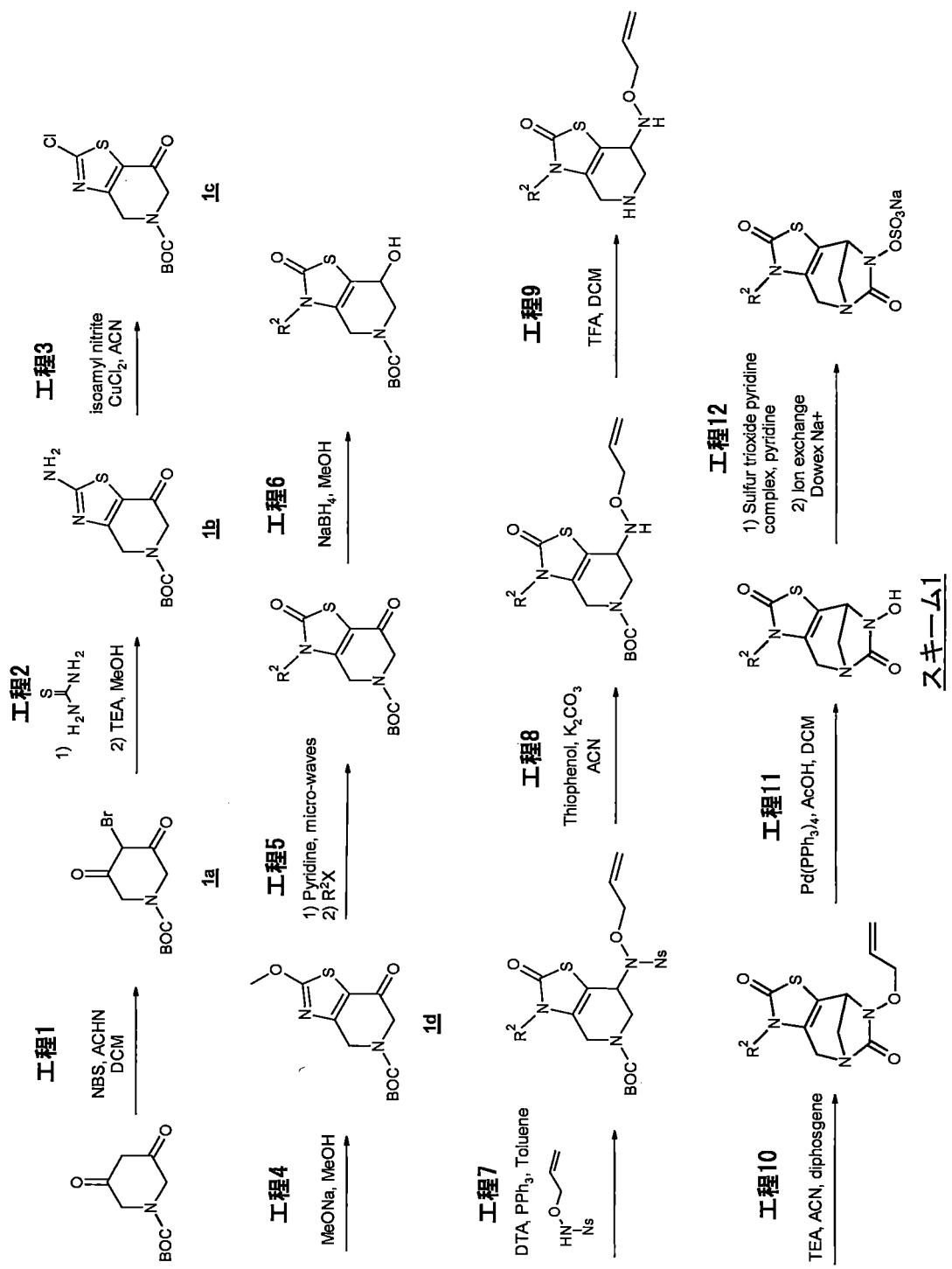
20

本発明は、抗菌特性を有する化合物および/または -ラクタマーゼ阻害剤として作用する化合物を提供する。

## 【0064】

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を提供する。特に、本発明は、本発明の式から選ばれる化合物の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)から選択される化合物の製造方法を提供する。本発明の特定の製造方法をスキーム1, 2, 3, 4, 5 および6に示す。

【化 9】



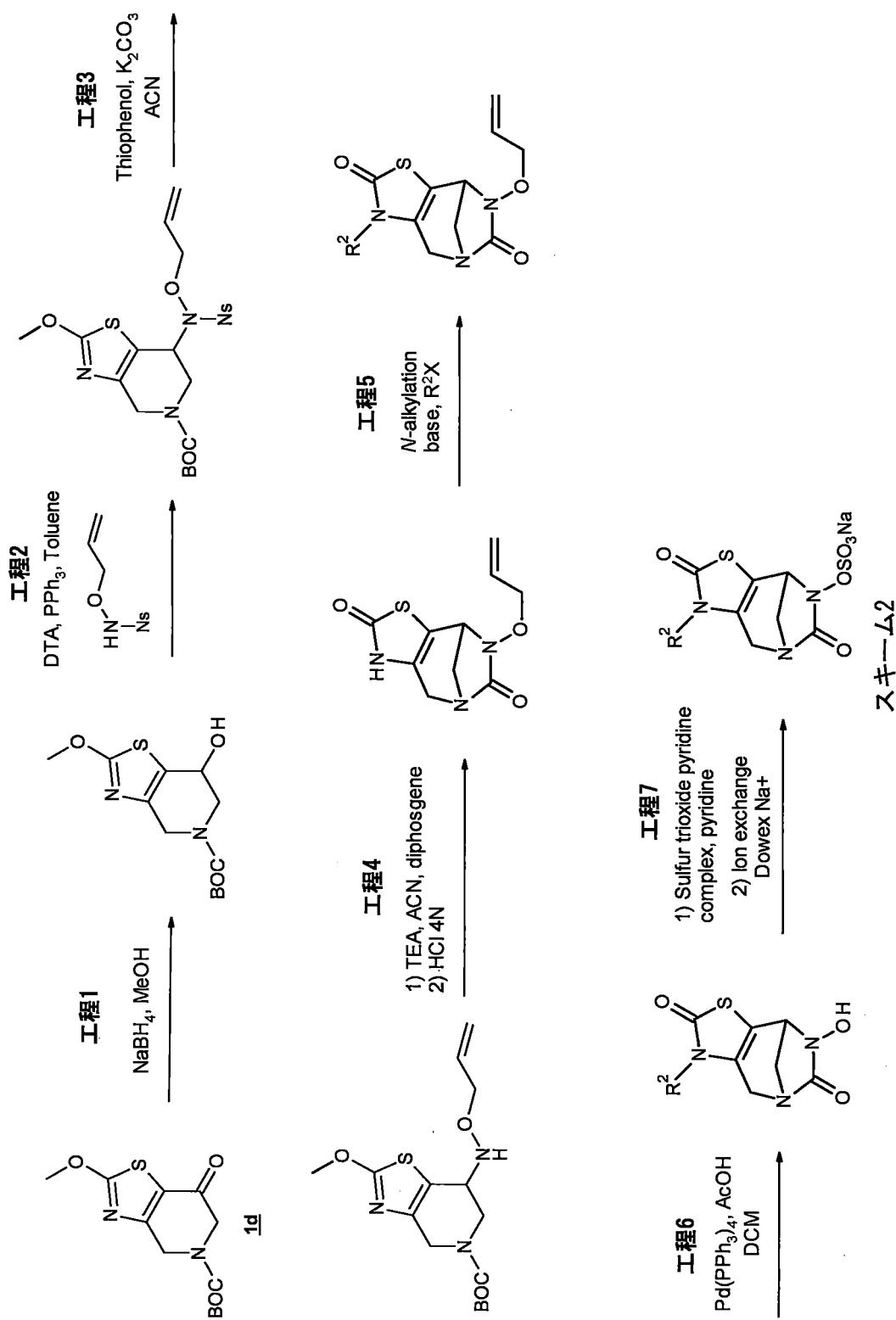
10

20

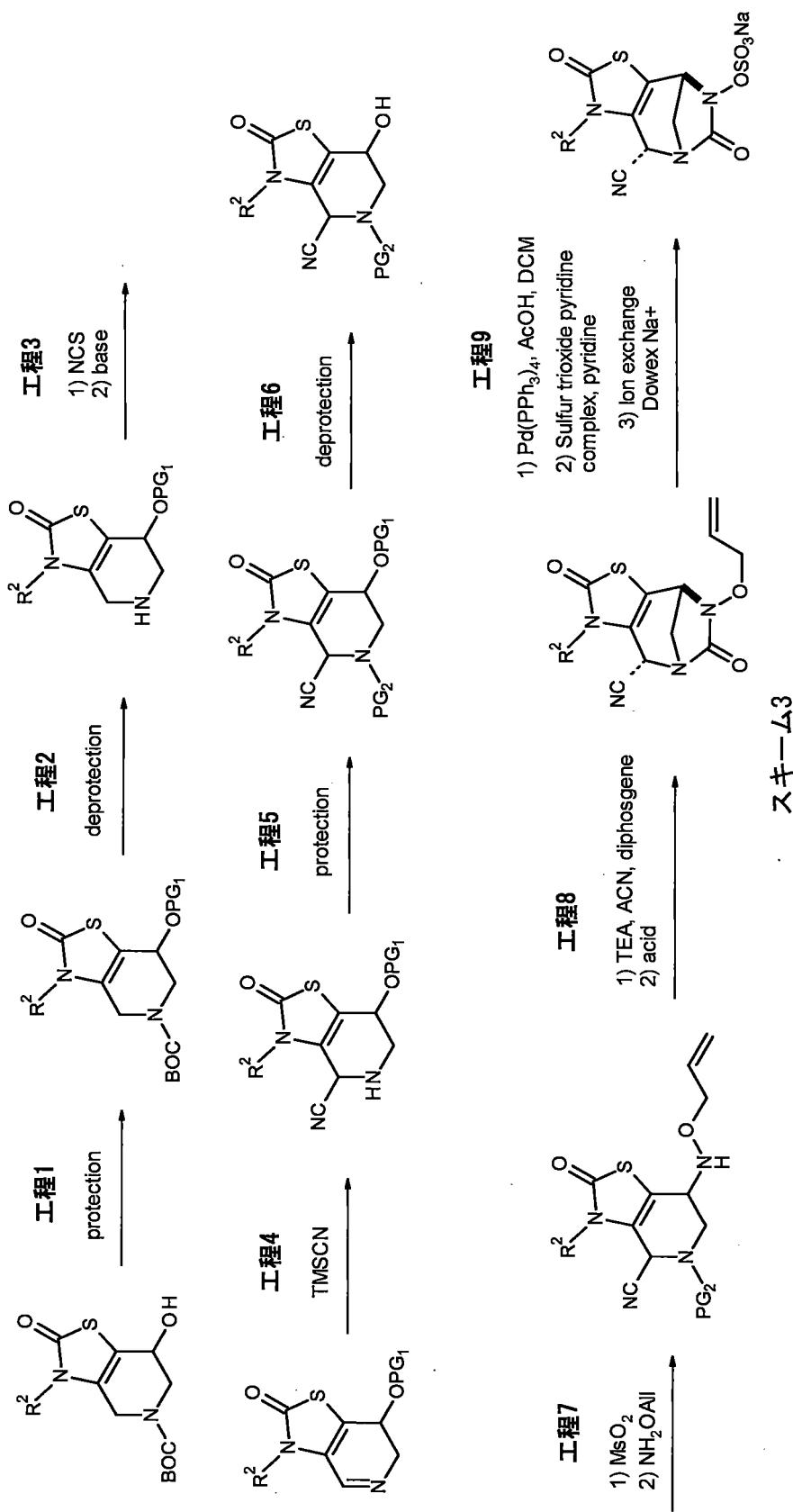
30

40

【化 1 0】



【化 1 1】



10

20

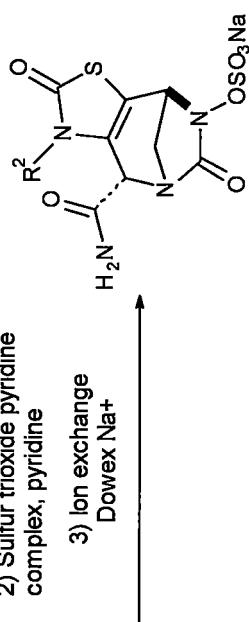
30

40

【化 1 2】

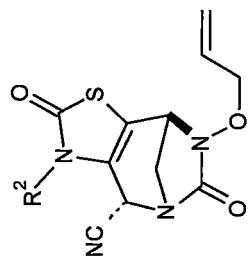
## 工程2

- 1)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , AcOH, DCM
- 2) Sulfur trioxide pyridine complex, pyridine
- 3) Ion exchange  
Dowex Na<sup>+</sup>



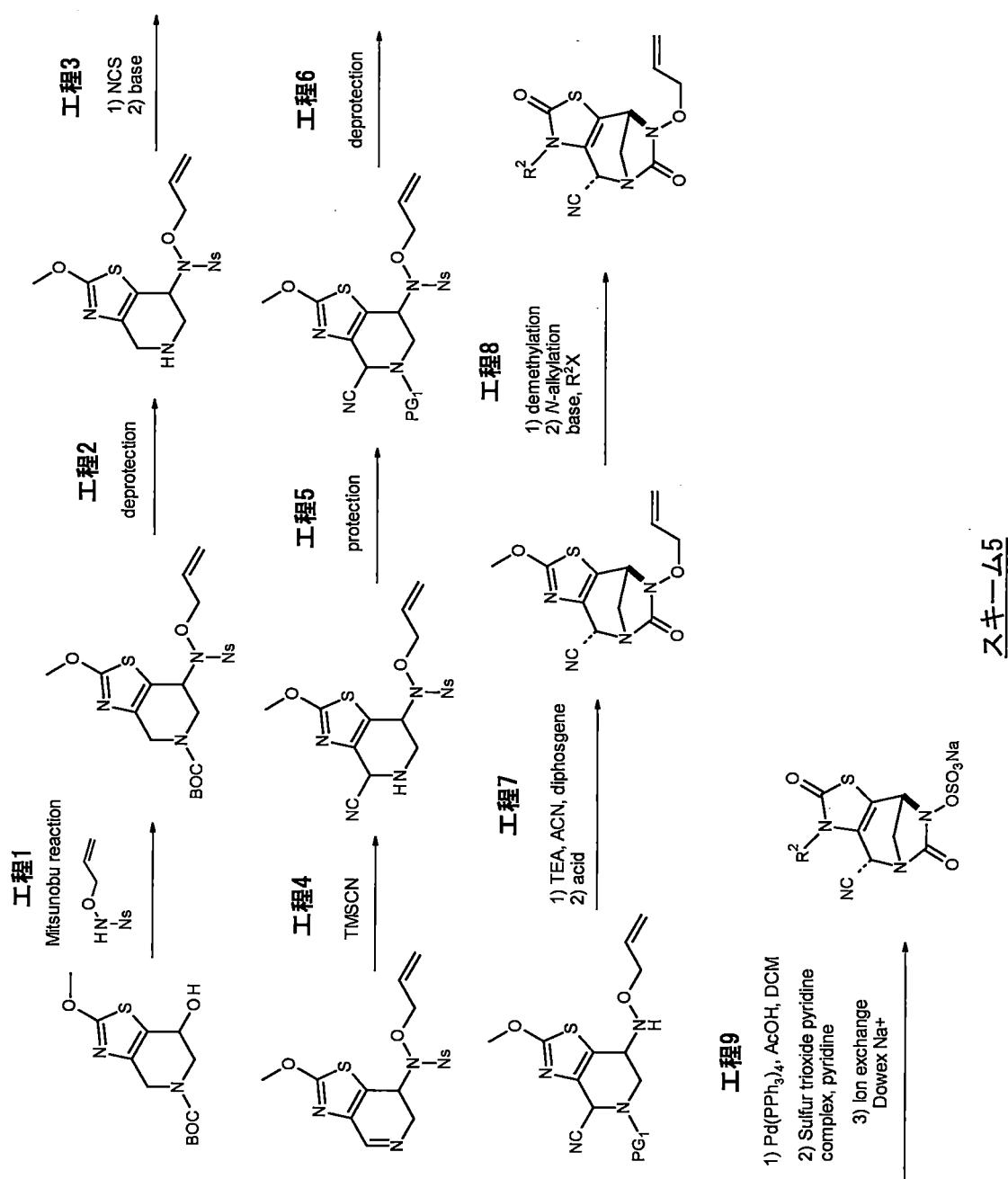
## 工程1

amidification

 $\lambda \neq \lambda_4$ 

40

【化 1 3】

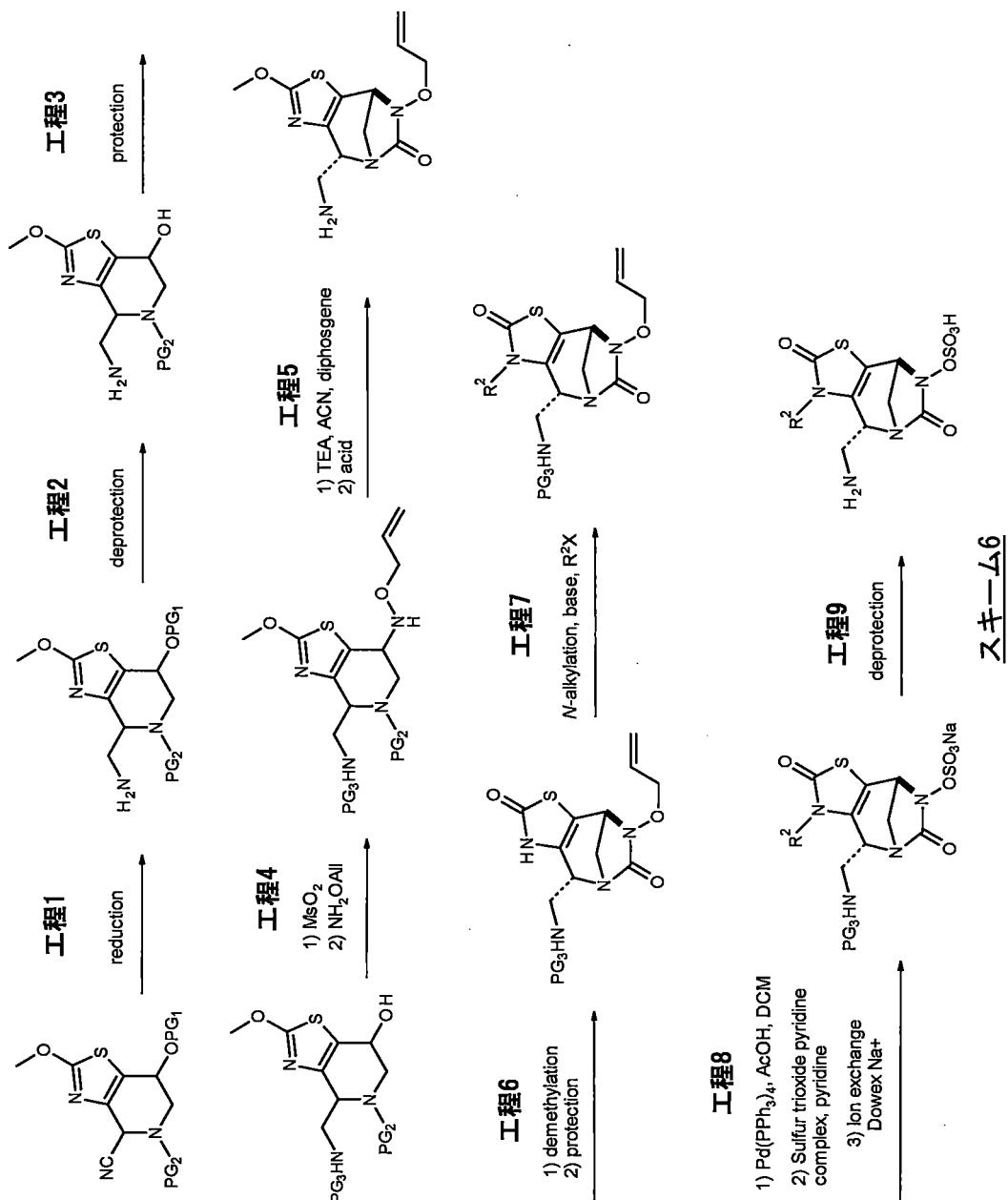


10

20

30

## 【化14】



## 【0065】

本発明のさらなる化合物を調製するために、スキーム1～6の製造方法を適用することができる。本発明の化合物のさらなる製造方法は、スキーム1の方法から派生することができる。

## 【0066】

本発明はまた、細菌の制御における本発明の化合物の使用を提供する。本発明による化合物は、通常、少なくとも1の薬学的に許容される賦形剤と組合せて使用される。

## 【0067】

「薬学的に許容される」という語句は、これらの化合物、材料、組成物および/または投与剤型が、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題または合併症を伴うことなく、ヒトおよび動物の臓器に関連する使用に適しており、リスク/ベネフィット比が釣り合っていることをいう。

## 【0068】

10

20

30

40

50

本発明はまた、薬学的に許容される賦形剤と混合して、本発明の少なくとも1つの化合物を含む組成物、好ましくは医薬組成物を提供する。したがって、本発明による組成物は、式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)から選択される少なくとも1つの化合物が、薬学的に許容される賦形剤と混合された状態を含んでいてもよい。

#### 【0069】

用語「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、任意の賦形剤、溶媒、分散媒体、吸収遅延剤、希釈剤または補助剤など、例えば、保存料または酸化防止剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤、等張剤および吸収遅延剤などに用いられ、ヒトまたは動物における二次反応、例えばアレルギー反応を生じないものに用いられる。典型的な例としては、これらの例に限定されるものではないが、マンニトール、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、サッカライドナトリウム、タルク、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、ショ糖、カオリン、炭酸マグネシウム、湿潤剤、乳化剤、崩壊剤、崩壊剤、滅菌水、生理食塩水、pH緩衝液、非イオン性界面活性剤、潤滑剤、安定剤、結合剤および落花生油などの食用油、ゴマ油などが含まれる。さらに、当該分野で一般的に使用される種々の賦形剤を含むことができる。医薬的に許容される担体または賦形剤は、当業者に周知であり、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985)、Merck Index (Merck & Company, Rahway, NJ)、Gilmanら (治療学の薬理学的基礎、第8版、Pergamon press, 1990)において記載される。任意の従来の媒体またはアジュバントが本発明による活性成分と適合しない場合を除いて、治療組成物におけるその使用が意図される。

10

20

30

40

50

#### 【0070】

本明細書で使用される語句「抗菌剤」は、細菌の増殖を阻害、低減または予防することができる、対象の感染を引き起こす細菌の能力を阻害または低減できる、環境下での細菌の感染力を増幅または維持する能力を阻害または低下することができる、または細菌の感染力または病原性を低下させることができる任意の物質、化合物またはそれらの組合せをいう。

#### 【0071】

抗菌剤は、下記分類：アミノグリコシド系、-ラクタム系、グリシルサイクリン系、テトラサイクリン系、キノロン系、フルオロキノロン系、グリコペプチド系、リポペプチド系、マクロライド系、ケトライド系、リンコサミド系、ストレプトグラミン系、オキサゾリジノン系およびポリミキシン系の中から単独でまたは混合物として選択される。好ましくは、さらなる抗菌剤として、-ラクタム系、より好ましくは、ペニシリン系、セファロスポリン系、ペネム系、カルバペネム系およびモノバクタム系の中から、単独でまたは混合物として、選択される。

#### 【0072】

抗菌剤は、ペニシリン系抗菌剤の中から、好ましくは、アモキシシリソ、アンピシリソ、アズロシリソ、メゾシリソ、アパラシリソ、ヘタシリソ、バカンピシリソ、カルベニシリソ、スルベニシリソ、テモシリソ、チカルシリソ、ピペラシリソ、メシリナム、ピブメシリナム、メチシリソ、シクラシリソ、タラムファシリソ、オキサシリソ、クロキサシリソ、ジクロキサシリソ、フルクロキサシリソ、ナフシリソ、およびピブアンチピリソからなる群の中から、単独または混合物として、選択される。

#### 【0073】

抗菌剤は、セファロスポリン系抗菌剤の中から、好ましくは、セファトリジン、セファゾリソ、セフォキシチソ、セファレキシリソ、セファレジン、セフチゾキシム、セファセトリル、セフブフェラゾン、セフブロジル、セフトビプロール、セフタビプロールメドカリル、セフタロリソ、セフタロリソフォザミニル、セファロニウム、セフミノックス、セフォラニド、セフォテタン、セフチブテン、セフカベンピボキシリ、セフダルオキシムセフ

ロキザジン、セフトロザンおよびS-649266、セファロチン、セファロリジン、セファクロール、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフラジン、セフチゾキシム、セファセトリル、セフォチアム、セフォタキシム、セフスロジン、セフォペラゾン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファログリシン、セフォニシド、セフォジジム、セフピロム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフピラミド、セフブペラゾン、セフォゾプラン、セフェピム、セフォセイル、セフプレナム、セフゾナム、セフピミゾール、セフクリジン、セフィキシム、セフチブテン、セフジニル、セフポドキシムアキセチル、セフポドキシムプロキセチル、セフテラムピボキシル、セフポドキシムアキセチル、セフポドキシムピボキシル、セフテラムピボキシル、セフェタメトピヴォキシル、セフカベンピボキシル、セフジトレンピボキシル、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、ロラカルベフ、およびラタモキシフェンからなる群の中から、単独または混合物として、選択される。

10

## 【0074】

抗菌剤は、カルバペネム系抗菌剤の中から、好ましくは、イミペネム、ドリペネム、メロペネム、ビアペネム、エトラペネムおよびパニペネムからなる群の中から、単独または混合物として、選択される。

20

## 【0075】

抗菌剤は、モノバクタム系抗菌剤の中から、好ましくは、アズトレオナム、チゲモナム、カルモナム、BAL30072およびノカルジシンAからなる群の中から、単独または混合物として、選択される。

20

## 【0076】

本発明はまた、少なくとも本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) の化合物、およびセフタジジム (ceftazidime) を含む組成物に関する。

30

## 【0077】

本発明はまた、以下：本発明の医薬組成物、および1以上の抗菌剤、好ましくはこれらの抗菌剤の少なくとも1つが ラクタム系である抗菌剤を含む、少なくとも1以上のその他の組成物を含むキットを提供する。2つの組成物はそれぞれ、1の特定の薬学的に許容される担体と別々に調製され、次いで混合、特に即時に混合される。

30

## 【0078】

本発明はまた、以下：少なくとも1つの本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物を含む医薬組成物、および、セフタジジム (ceftazidime) を含む医薬組成物、を含むキットに関する。

## 【0079】

本発明はまた、医薬としての使用のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物から選択される化合物を意味する。

40

## 【0080】

本発明はまた、医薬の製造のための使用のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物から選択される化合物を意味する。

## 【0081】

本発明はまた、抗菌剤としての使用のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物から選択される化合物を意味する。

## 【0082】

本発明はまた、医薬を含む抗菌剤の製造のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物から選択される化合物の使用、または本発明の医薬組成物の使用を意味する

50

。

**【 0 0 8 3 】**

本発明はまた、医薬を含む ラクタマーゼ阻害剤の製造のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)で示される化合物から選択される化合物の使用、または本発明の医薬組成物の使用を意味する。

**【 0 0 8 4 】**

本発明はまた、抗菌剤および ラクタマーゼ阻害剤を含む医薬の製造のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)で示される化合物から選択される化合物の使用、または本発明の医薬組成物の使用を意味する。

10

**【 0 0 8 5 】**

本発明はまた、少なくとも1つの細菌感染の治療または予防のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)で示される化合物から選択される化合物の使用、または本発明の医薬組成物の使用、または本発明のキットの使用を意味する。

**【 0 0 8 6 】**

本発明はまた、少なくとも1つの細菌感染の治療または予防のために有用な医薬の調製のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)で示される化合物から選択される化合物の使用、または本発明の医薬組成物の使用、または本発明のキットの使用を意味する。

20

**【 0 0 8 7 】**

本明細書で使用される用語「治療」、「治療する」および「治療すること」は、特に、本発明による化合物または組成物を含む治療の、感染症を患う患者への投与を意味することが意図される。 本明細書で使用される用語「治療」、「治療する」および「治療すること」はまた、以下の目的；細菌感染または細菌感染に関連する1以上の症状を軽減または排除するため、細菌感染または細菌感染に関連する1以上の症状の進行を遅らせるため、または細菌感染または細菌感染に関連する1以上の重篤な症状を軽減するため、細菌感染の臨床症状を抑制するため、または細菌感染によって引き起こされる有害な症状の発現を抑制するため、本発明の化合物または組成物を、任意に1以上のさらなる抗菌剤と組合せることができる。

30

**【 0 0 8 8 】**

本明細書で使用される用語「予防」、「予防する」および「予防すること」は、細菌による感染を予防するため、または関連する感染症および/または疾患の発生を予防するための、本発明による化合物または組成物の投与を意図する。用語「予防」、「予防する」および「予防すること」はまた、少なくとも1つの細菌感染を予防するために、前記細菌に感染しやすい、または感染のリスクがある患者へ投与することを包含する。

**【 0 0 8 9 】**

本明細書で使用される用語「治療」、「治療する」および「治療すること」は、特に、本発明による化合物または組成物を含む治療の、感染症を患う患者への投与を意味することが意図される。 本明細書で使用される用語「治療」、「治療する」および「治療すること」はまた、以下の目的；細菌感染または細菌感染に関連する1以上の症状を軽減または排除するため、細菌感染または細菌感染に関連する1以上の症状の進行を遅らせるため、または細菌感染または細菌感染に関連する1以上の重篤な症状を軽減するため、細菌感染の臨床症状を抑制するため、または細菌感染によって引き起こされる有害な症状の発現を抑制するため、本発明の化合物または組成物を、任意に1以上のさらなる抗菌剤と組合せることができる。

40

**【 0 0 9 0 】**

本明細書で使用される語句「感染」または「細菌感染」は、その増殖が阻害された場合、被験体に利益をもたらすであろう被験体内または被験体上の細菌の存在を含む。このよう

50

に、用語「感染」または「細菌感染」はまた、細菌の存在に加えて、正常な細菌叢であつて望ましくないものの存在についても意味する。用語「感染」には、細菌によって引き起こされる感染が含まれる。このような細菌感染の例はに尿路感染(UTI)、腎臓感染(腎孟腎炎)、婦人科および産科感染症、気道感染(RTI)、慢性気管支炎の急性増悪(AECB)、市中肺炎(CAP)、院内感染性肺炎(HAP)、人工呼吸器関連肺炎(VAP)、腹内肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、敗血症、カテーテル関連敗血症、気管支喘息、クラミジア、皮膚感染、菌血症を含むが、これらに限定されるものではない。

#### 【0091】

本明細書で使用される用語「成長」は、1つ以上の微生物の成長を指し、細菌などの微生物の繁殖または増殖を含む。この用語はまた、微生物の生命維持プロセスを含む、微生物の進行中の代謝プロセスの維持を含む。10

#### 【0092】

本発明によれば、細菌はグラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、好ましくはグラム陰性細菌から選択される。本発明によれば、細菌は「beta-ラクタマーゼ」または「-ラクタマーゼ」を産生する細菌の中から選択されることもできる。これらの細菌は、当業者に周知である。本明細書で使用される用語「beta-ラクタマーゼ」または「-ラクタマーゼ」は、-ラクタム環を分解することができる任意の酵素またはタンパク質または任意の他の物質を指す。用語「beta-ラクタマーゼ」または「-ラクタマーゼ」は、細菌によって産生され、抗菌剤などの化合物中に存在する-ラクタム環を部分的にまたは完全に加水分解する能力を有する酵素を含む。20

#### 【0093】

本発明の細菌は、グラム陽性細菌の中から、好ましくは、ブドウ球菌(*Staphylococcus*)、連鎖球菌(*Streptococcus*)、ブドウ球菌種(*Staphylococcus species*)（黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)を含む）、連鎖球菌種(*Streptococcus species*)（肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、B群連鎖球菌(*Streptococcus agalactiae*)を含む）、エンテロコッカス種(*Enterococcus species*)（大便連鎖球菌(*Enterococcus faecalis*)およびフェシウム菌(*Enterococcus faecium*)を含む）より選択される。20

#### 【0094】

本発明による細菌は、グラム陰性細菌の中から、好ましくはアシネトバクター属(*Acinetobacter*)種（アシネトバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)を含む）、シトロバクター属(*Citrobacter*)種、大腸菌属(*Escherichia*)種（大腸菌(*Escherichia coli*)を含む）、ヘモフィルス属(*Haemophilus*)インフルエンザ菌(*influenzae*)、モルガネラ属(*Morganella*)モルガン菌(*morganii*)、クレブシエラ属(*Klebsiella*)種（肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)を含む）、エンテロバクター属(*Enterobacter*)種（腸内細菌科(*Enterobacter cloacae*)を含む）、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、鼻疽菌（バークホルデリア・セバシア(*Burkholderia cepacia*)を含む）、プロテウス属(*Proteus*)種（ミラビリス変形菌(*Proteus mirabilis*)を含む）、セラチア属(*Serratia*)種（セラチア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*)を含む）、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)より選択される。30

#### 【0095】

本発明は、上述のとおり好ましくは、細菌感染、好ましくは1つまたは複数の-ラクタマーゼを産生する細菌によって引き起こされる細菌感染の治療または予防のための使用のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)で示される化合物より選ばれる化合物、または本発明の医薬組成物または本発明のキットを指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択される。40

#### 【0096】

本発明はまた、細菌感染、好ましくは1つまたは複数の-ラクタマーゼを産生する細菌によって引き起こされる細菌感染の治療または予防のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>)で示される化合物より選ばれる化合物、または本発明の医薬組成物または本発明のキットを指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択される。50

A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) の化合物より選ばれる化合物の医薬の調製のための使用、または本発明の医薬組成物を指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択される。

#### 【 0 0 9 7 】

本発明はまた、細菌感染、好ましくは1種以上の -ラクタマーゼを産生する細菌によって引き起こされる細菌感染の治療または予防において、それを必要とする患者に同時に、別々にまたは連続して投与するための本発明によるキットを指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択される。  
10

#### 【 0 0 9 8 】

本発明はまた、1つまたはそれ以上のさらなる抗菌剤との組合せ、好ましくは少なくとも1つのさらなる抗菌剤が -ラクタム化合物である組合せにおける、細菌感染、好ましくは1以上の -ラクタマーゼを産生する細菌によって引き起こされる細菌感染の治療または予防への使用のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) の化合物より選ばれる化合物を指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択され、ここで、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) の化合物より選ばれる化合物およびさらなる抗菌剤は、同時に、別々にまたは連続して投与される。  
20

#### 【 0 0 9 9 】

本発明はまた、細菌感染、好ましくは1または複数の -ラクタマーゼを産生する細菌によって引き起こされる細菌感染の治療または予防のための、本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物より選ばれる化合物、または本発明の医薬組成物または本発明のキットを指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択される。

#### 【 0 1 0 0 】

本発明はまた、細菌感染、好ましくは1つまたは複数の -ラクタマーゼを産生する細菌によって引き起こされる細菌感染の治療または予防のための、治療有効量の本発明の式(I), (A), (B), (A1) ~ (A68), (B1) ~ (B8), (I<sup>\*</sup>), (A<sup>\*</sup>), (B<sup>\*</sup>), (A1<sup>\*</sup>) ~ (A68<sup>\*</sup>) および (B1<sup>\*</sup>) ~ (B8<sup>\*</sup>) で示される化合物、または本発明の医薬組成物または本発明のキットの投与を含む方法に関連する。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選択される。  
30

#### 【 0 1 0 1 】

用語「患者」は、細菌、好ましくはグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌に感染した、または感染する危険のあるヒトまたは動物を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「患者」は、哺乳動物、好ましくはヒトまたは小児ヒトのような温血のヒトまたは動物であって、本明細書に記載される1つまたは複数の感染および状態に苦しんでいるか、または罹患する可能性があるものを指す。本明細書に記載の疾患および状態の治療を必要とする被験体の同定は、十分に当業者の能力および知識の範囲内である。当業者である獣医師または医師は、臨床試験の使用、身体検査、医学的または家族の病歴、または生物学的および診断的検査により、当該治療を必要とする被験体を容易に同定することができる。  
40

#### 【 0 1 0 2 】

本明細書で使用される表現「治療上有効な量」または「薬学的に有効な量」は、それを必要とする患者に投与された場合に、疾患状態、症状、または化合物が有用をもつ異常の治療に十分となる本発明の化合物の量を指す。このような量は、研究者または臨床医により観察される組織系または患者における生物学的または医学的応答を生じさせるのに十分である。「治療上有効な量」を構成する本発明の化合物の量は、特に、化合物自体およびそ  
50

の生物学的活性、投与に使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排出割合、処置の期間、処置される疾患状態または障害の型およびその重症度、本発明の化合物と組合せてまたは同時に投与される薬物、ならびに年齢、体重、全身の健康状態、性別および食生活に応じて著しく変化する。そのような「治療的に有効な量」は、所有される知識および本明細書の開示を考慮して当業者によって決定され得る。好ましくは、本発明による化合物は、1日当たり0.1～30gの含有量で投与される。

#### 【0103】

本発明による化合物は、非経口投与のための水性生理学的緩衝溶液において提供されてもよい。本発明の化合物はまた、単位用量形態で投与することも可能であり、ここで、表記「単位用量」は、患者に投与することができ、容易に取扱うことができ、および包装することができる用量単位を意味し、本明細書に記載されるように、活性薬物自体を含む物理的または化学的に安定な単位用量として、または薬学的に許容される組成物としてとどまる。本明細書において提供される化合物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と混合することによって医薬組成物に製剤化されることができる。このような単位用量組成物は、経口投与用に、特に錠剤、単純カプセルまたは軟質ゲルカプセルの形態で、または鼻腔内投与用に、特に粉末、点鼻薬またはエアロゾルの形態で、例えば、軟膏、クリーム、ローション、ゲルまたはスプレー、または経皮パッチを介して局所的に投与することができる。

10

#### 【0104】

医薬組成物は、単位用量の投薬形態で適切に投与されることができ、例えば、Remington : The Science and Practice of Pharmacy、20th ed ; Gennaro、A. R.、Ed. Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia、PA、2000に記載されているように、製薬業界で周知の任意の方法によって調製される。好ましい製剤は、本発明の化合物が経口または非経口投与のために製剤化された医薬組成物を含む。

20

#### 【0105】

経口投与用の、錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分：微結晶性セルロースまたはトラガカントゴムなどの結合剤；デンプンまたは乳糖のような希釈剤；デンプンおよびセルロース誘導体のような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素のような流動促進剤；スクロースまたはサッカリンのような甘味剤；またはペパーミントまたはサリチル酸メチルなどの香味剤、または類似の性質の化合物の1つ以上を含有することができる。カプセル剤は、硬カプセル剤または軟カプセル剤の形態であってもよく、これらは一般に、場合により可塑剤とブレンドされたゼラチンブレンドおよびデンプンカプセル剤から作られる。さらに、投与単位形態は、投与単位の物理的形態を修飾する種々の他の物質、例えば、糖、セラックまたは腸溶性物質のコーティングを含むことができる。他の経口シロップ剤またはエリキシル剤は、甘味剤、防腐剤、染料、着色剤および香味料を含んでいてもよい。さらに、活性化合物は、速溶性、放出調整性または徐放性調製物および製剤に組み込むことができ、このような徐放性製剤は、好ましくはバイモーダルである。好ましい錠剤は、乳糖、コーンスターク、ケイ酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクを任意の組合せで含む。

30

#### 【0106】

非経口投与のための液体製剤には、滅菌水性または非水性溶液、懸濁液およびエマルションが含まれる。液体組成物はまた、結合剤、緩衝剤、保存剤、キレート剤、甘味剤、香味剤および着色剤などを含んでいてもよい。非水性溶媒には、アルコール、プロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの有機エステルが含まれる。水性担体には、アルコールと水の混合物、緩衝化媒体、および生理食塩水が含まれる。特に、生体適合性、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドコポリマー、またはポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマーは、活性化合物の放出を制御するのに有用な賦形剤であることができる。静脈投与の賦形剤は、液体および栄養補給剤、リնゲル液デキストロースを基本とする電解質補給剤など

40

50

を含むことができる。活性化合物のための潜在的に有用な他の非経口送達システムには、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入システムおよびリポソームが含まれる。

#### 【0107】

代替の投与形式には、乾燥粉末、エアロゾルまたは液滴のような手段を含む吸入用製剤が含まれる。それらは、例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸塩およびデオキシコレートを含む水溶液、または点鼻薬の形態で投与するための油性溶液、または鼻腔内に適用されるゲルであってもよい。口腔投与のための製剤には、例えば、のど飴またはトローチが含まれ、香味付けされたショ糖またはアラビアゴムのような基剤およびグリココール酸塩のような他の賦形剤が含まれていてもよい。

10

#### 【0108】

直腸投与に適した製剤は、好ましくは、単位投与坐剤として、固体ベースの担体と共に提供され、サリチル酸塩を含むことができる。皮膚への局所適用のための製剤は、好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたは油の形態をとる。用いられる担体には、石油ゼリー、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、またはそれらの組合せが含まれる。

#### 【0109】

経皮投与に適した製剤は、個別のパッチとして提供されることができ、ポリマーまたは接着剤中に溶解および/または分散された親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液であってもよい。

20

#### 【0110】

本発明は、さらなる以下の実施例の記載により例示されるが、これに限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0111】

以下の実施例は、本発明を例示するために提供され、決して本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。第1の部分は化合物（中間体および最終化合物）の合成を表し、第2の部分は本発明の化合物の抗菌活性の評価を表す。

#### 【0112】

化合物の合成および生物学的活性：

30

本明細書で使用される略語または記号には、下記を含む：

ACN : 1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)

ACN : アセトニトリル

AcOH : 酢酸

Bn : ベンジル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Boc<sub>2</sub>O : tert-ブトキシカルボニル無水物

BocON : [2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル]

bs : ブロードシングレット

バージェス試薬(Burgess reagent) : メチルN-(トリエチルアンモニオスルホニル)カルバメート

40

CFU : コロニー形成単位

CLSI : 臨床検査標準研究所

d : ダブルレット

DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCM : ジクロロメタン

dd : ダブルオブダブルレット

ddd : ダブルオブダブルオブダブルレット

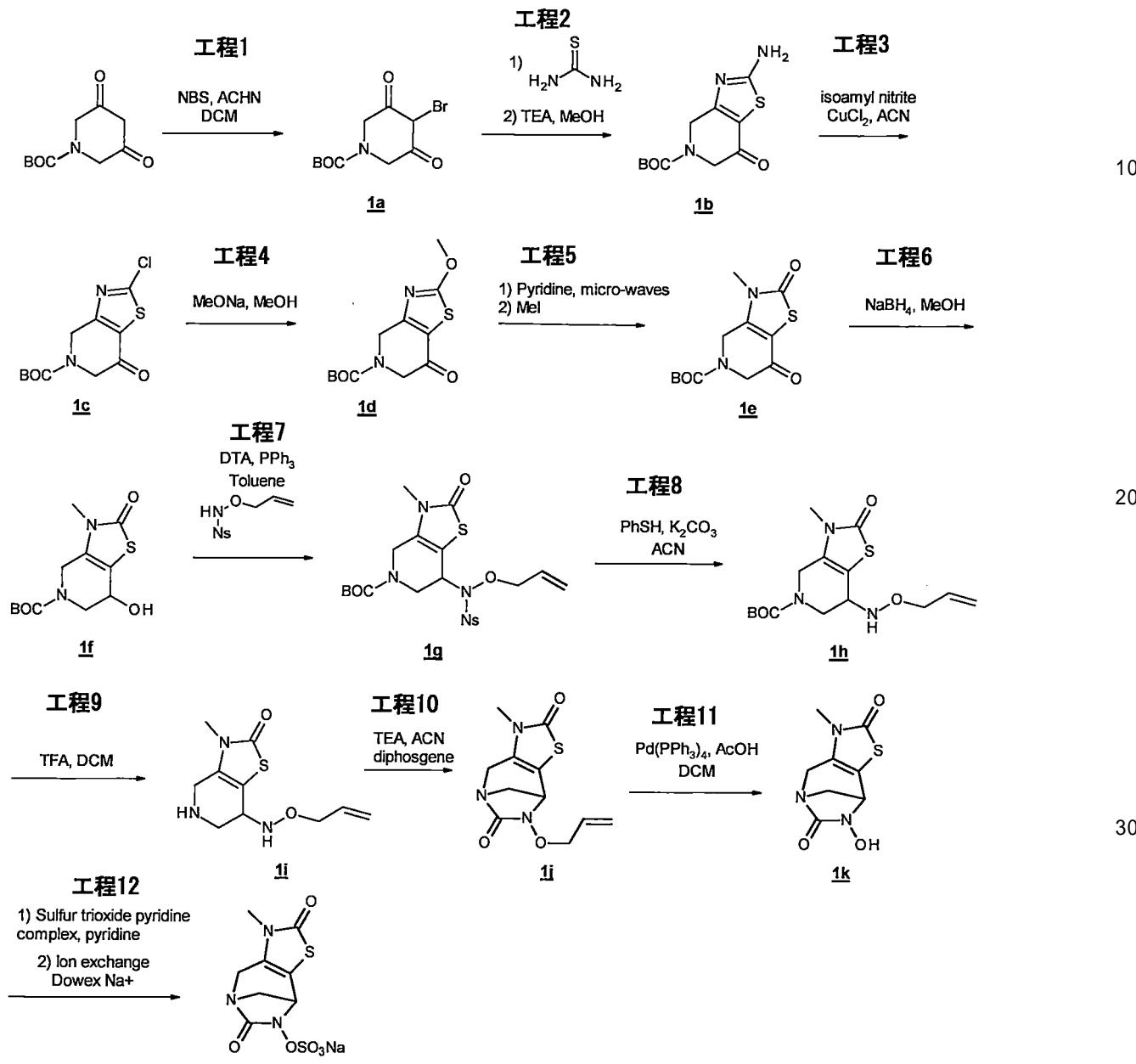
ddt : ダブルオブダブルオブトリプレット

dq : ダブルオブカルテット

50

dt : ダブルオブトリプレット		
DTA : ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート		
DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル		
デスマーチンペルヨージナン (Dess-Martin periodinane) : 1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードオキソ-3- (1H) - オン		
DIAD : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート		
DIPEA : N、N-ジイソプロピルエチルアミン		
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン		
DMF : N、N-ジメチルホルムアミド		
DMSO : ジメチルスルホキシド	10	
EtOAc : 酢酸エチル		
Et <sub>2</sub> O : ジエチルエーテル		
h : 時		
HATU : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシヘキサフルオロホスフェート		
m : マルチプレット		
min : 分		
MeOH : メタノール		
MeONa : ナトリウムメトキシド		
MIC : 最小阻害濃度	20	
MS : 質量分析		
Ms : メタンスルホニル		
MsCl : 塩化メタンスルホニル		
NBS : N-ブロモスクシンイミド		
NMR : 核磁気共鳴分光法		
Ns : ノシリル、ニトロベンゼンスルホニル		
Pd (Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)		
PG : 保護基		
PhSH : チオフェノール		
PMe <sub>3</sub> : トリメチルホスフィン	30	
PPh <sub>3</sub> : トリフェニルホスフィン		
ppm : 百万分の1		
q : カルテット		
rt : 室温		
s : シングレット		
SEM : [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル		
t : トリプレット		
td : トリプルオブダブルレット		
TBAF : テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド		
TBDMSOTf : トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリルエステル	40	
TBSOTf : トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート		
tBuOK : カリウムtert-ブトキシド		
TEA : トリエチルアミン		
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		
TLC : 薄層クロマトグラフィー		
TMSI : ヨードトリメチルシラン		
Tr : トリチル(トリフェニルメチル)		
【0113】	50	

実施例1：ナトリウム(5-メチル-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル)スルフェートの合成  
【化15】



### 実施例1

#### 【0114】

工程1：中間体 tert-ブチル4-ブロモ-3,5-ジオキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(1a)の合成

0 の不活性雰囲気下、tert-ブチル3,5-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート(3g、14.07mmol)の無水DCM(60mL)溶液に、NBS(2.5g、14.07mmol)およびACHN(0.223g、0.91mmol)を順に加えた。反応混合物を0で2時間攪拌した。溶液を水で、次にNaCl水溶液で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させて、tert-ブチル4-ブロモ-3,5-ジオキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(1a)(4.11g、14.07mmol、定量的収率)を灰白色固体として得た。MS m/z ([M+H-tertbutyl]<sup>+</sup>) 236/238. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 290/292.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.48 (s, 9H), 4.35 (bs, 4H).

#### 【0115】

40

50

工程2：中間体tert-ブチル2-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1b)の合成

不活性雰囲気下、無水MeOH(8mL)中のtert-ブチル4-プロモ-3,5-ジオキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(1a)(0.500g、1.71mmol)の溶液に、チオ尿素(0.226g、3.42mmol)を加えた。室温で30分間攪拌した後、TEA(0.477mL、3.42mmol)を加え、混合物を5時間還流した。MeOHを蒸発させ、残渣をEtOAcで可溶化した。溶液を水、10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液およびNaCl水溶液で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。固体をシクロヘキサンでトリチュレートし、濾過し、tert-ブチル2-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1b)を(0.350g、1.30mmol、76%)をオフホワイトの固体として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 270. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 268. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.48 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.77 (bs, 2H). 10

#### 【0116】

工程3: tert-ブチル2-クロロ-7-オキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1c)の合成

tert-ブチル2-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1b)(0.473g、1.76mmol)の無水ACN(33mL)溶液に、-20 の不活性雰囲気下で、亜硝酸イソアミル(0.710mL、5.27mmol)を添加した。-20 で10分後、塩化銅(I)(0.473g、3.52mmol)を添加した。混合物を-20 で1時間、次に室温で4時間攪拌した。溶液をDCMで抽出し、10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 98/2)で精製して、tert-ブチル2-クロロ-7-オキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1c)(0.458g、1.59mmol、90%)をオフホワイトの固体として得た。MS m/z ([M+H-tertbutyl]<sup>+</sup>) 233/235. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 287/289. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.48 (s, 9H), 4.31 (s, 2H), 4.83 (s, 2H). 20

#### 【0117】

工程4：中間体tert-ブチル2-メトキシ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1d)の合成

tert-ブチル2-クロロ-7-オキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1c)(3.75g、12.98mmol)の無水MeOH(97mL)溶液に、-78 の不活性雰囲気に、MeONaの0.5M溶液(28.6 mL, 14.30 mmol)を滴下した。反応混合物を-78 で15分間、次いで室温で30分間攪拌した。MeOHを真空下で除去し、得られた残渣をDCMで希釀し、シリカゲルとセライトの混合物で濾過した。生成物をDCM/EtOAc 8/2で溶離し、減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 90/10~80/20)により精製して、tert-ブチル2-メトキシ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1d)(2.23g、7.84mmol、60%)を黄色固体として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 285. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.49 (s, 9H), 4.17 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). 30

#### 【0118】

工程5：中間体tert-ブチル3-メチル-2,7-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1e)の合成

tert-ブチル2-メトキシ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1d)(1.92g、6.74mmol)をピリジン(1.1mL、13.49 mmol)に溶解させ、マイクロ波照射下、90 で30分間加温した。混合物を蒸発させ、残留物を0 、DCM(57mL)で希釀した。MeI(0.840mL、13.49mmol)のDCM(15mL)溶液を反応混合物に滴下した。0 で1時間および室温で2時間攪拌した後、沈殿物を濾過した。濾液を蒸発させ、EtOAcに可溶化し、シリカゲルケーキで濾過して、tert-ブチル3-メチル-2,7-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1e)(1.63g、5.72mmol、85%)を得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 285. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 283. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.49 (s, 9H), 3.36 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.61 (s, 2H). 40

10

20

30

40

50

## 【0119】

工程6：中間体tert-ブチル7-ヒドロキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1f)の合成

tert-ブチル3-メチル-2,7-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1e)(1.78g、6.25)の無水MeOH(62mL)溶液に、0、不活性雰囲気下、水素化ホウ素ナトリウム(0.236g、6.25mmol)を少しづつ加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、シリカゲルケイで濾過して、tert-ブチル7-ヒドロキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1f)(1.56g、5.45mmol、87%)を黄色固体として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 287. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.50 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 3.0/13.6 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.04 (bs, 1H), 4.52 (bs, 2H). 10

## 【0120】

工程7：中間体tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1g)の合成

tert-ブチル7-ヒドロキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1f)(1.56g、5.45 mmol)の無水トルエン(60mL)溶液に、不活性条件下、N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド(1.41g、5.45 mmol)およびPh<sub>3</sub>P(1.43g、5.45 mmol)を加えた。DTA(1.42g、6.16mmol)を少しづつ加え、混合物を室温で4時間攪拌した。溶液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッショクロマトグラフィー(DCM / シクロヘキサン70/30 ~ DCM / MeOH 9/1)で精製して、tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1g)(2.39g、4.53mmol、83%)を黄色固体として得た。 20

MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 527.

## 【0121】

工程8：中間体tert-ブチル7-アリルオキシアミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1h)の合成

tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1g)(0.500g、0.95mmol)の無水ACN(6mL)溶液に、PhSH(0.487mL、4.75mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.985g、7.12mmol)を連続して添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCMで希釈し、濾過して塩を除去した。残渣をシリカゲルのフラッショクロマトグラフィー(DCM / MeOH 100/0 ~ 95/5)で精製し、分取TLC(DCM / MeOH 95/5)で精製してtert-ブチル7-アリルオキシアミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1h)(0.289g、0.84mmol、89%)を得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 342. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.47 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.81-4.06 (m, 2H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.35-4.69 (m, 1H), 5.16-5.32 (m, 2H), 5.38-5.43 (m, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H). 30 40

## 【0122】

工程9：中間体7-アリルオキシアミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-オン(1i)の合成

tert-ブチル7-アリルオキシアミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1h)(0.289g、0.85mmol)の無水DCM(5mL)溶液に、TFA(1mL、12.7mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、溶液を0で冷却し、28%NH<sub>4</sub>OH溶液でpH8に中和した。溶液を水で希釈し、有機層を水層から分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、7-アリルオキシアミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-オン(1i)(0.140g、0.58mmol、68%) 50

を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 2.97 (dd, J = 3.6/13.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 2.8/13.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 1.5/16.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 1.0/16.3 Hz, 1H), 3.75 (bs, 1H), 4.20 (dt, J = 1.2/6.0 Hz, 2H), 5.20-5.25 (m, 2H), 5.61 (bs, 1H), 5.88-5.97 (m, 1H).

## 【0123】

工程10：中間体10-アリルオキシ-5-メチル-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(1j)の合成

7-アリルオキシアミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-オン(1i) (0.140g、0.58mmol)の無水ACN溶液(90mL)に、-10℃、不活性雰囲気下でTEA (0.323mL、2.32mmol)を添加した。ジホスゲン(0.035mL、0.29mmol)のACN(11mL)溶液を-10℃で滴下した。-10℃で2時間、次いで室温で18時間後、混合物の反応を窒素下で30分間泡立たせ、真空下で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、水およびNaCl水溶液で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。生成物を分取TLC (DCM / MeOH96 / 4)により精製して、10-アリルオキシ-5-メチル-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(1j) (0.045g、0.17mmol、29%)を無色油状物として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 268. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 3.16 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 0.4/11 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 3.2/11 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.39-4.51 (m, 2H), 5.32-5.38 (m, 2H), 5.97-6.07 (m, 1H).

## 【0124】

工程11：中間体10-ヒドロキシ-5-メチル-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(1k)の合成

10-アリルオキシ-5-メチル-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(1j) (0.050 g, 0.19 mmol)及び冰酢酸 (0.011mL、0.19mmol)の無水DCM (3.2mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.108g、0.09mmol)を一度に加えた。室温で3時間攪拌した後、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / アセトン100/0 ~ 80/20) で精製して、10-ヒドロキシ-5-メチル-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(1k) (0.022g、0.10mmol、51%)を得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 228. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 3.13 (s, 3H), 3.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 2.9/10.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H).

## 【0125】

工程12：ナトリウム(5-メチル-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル)スルフェートの合成(実施例1)

10-ヒドロキシ-5-メチル-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-ジエン-4,9-ジオン(1k) (0.022g、0.10mmol)の無水DCM (1.5mL)溶液に、三酸化硫黄ピリジン錯体 (0.092mg、0.58mmol)の乾燥ピリジン (1mL)懸濁液を添加し、得られた溶液を光から保護し、硫酸化が完了するまで室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCMで希釈し、濾過した。濾液をトルエンと共に沸させ、真空下で乾燥させた。残渣を最少量の水に溶解し、ダウェックスナトリウムフォームカラム (2N NaOHの水溶液中で保存したDowex (登録商標) 50WX8水素形で、水で中性pHになるまで洗浄)にかけた。所望の化合物を含有する画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して、ナトリウム(5-メチル-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ - トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル)スルフェート(実施例1) (0.032g、0.10mmol、定量的収量)を白色固体として得た。

MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 306. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): (ppm) 3.20 (s, 3H), 3.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 3.0/11.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.80 (bs, in D<sub>2</sub>O peak, 1H).

## 【0126】

実施例2：ナトリウム[5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,1

10

20

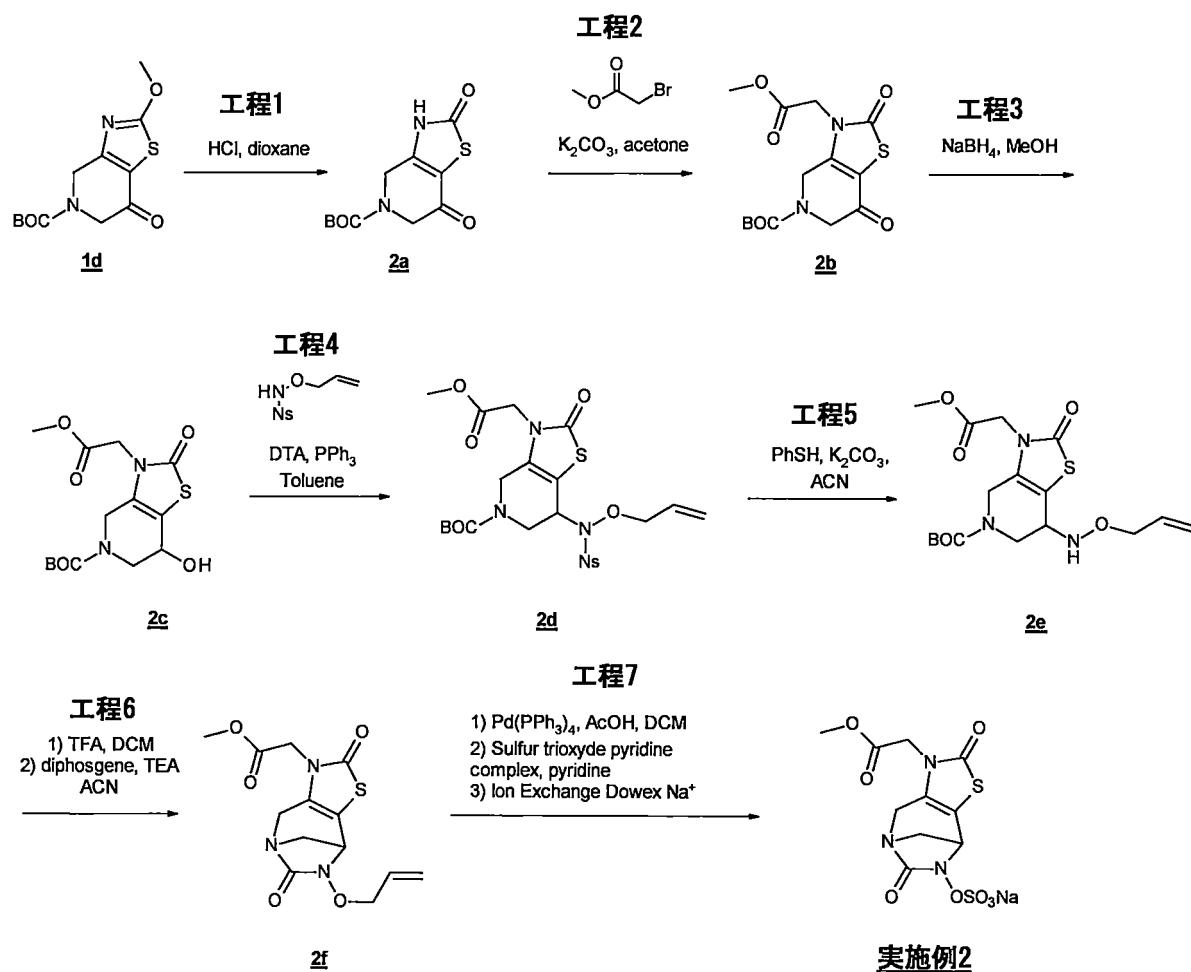
30

40

50

0-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェートの合成

## 【化16】



## 【0127】

工程1：中間体 tert-ブチル2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2a)の合成

tert-ブチル2-メトキシ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1d)(7.19g、25.31mmol)の無水ジオキサン(193mL)溶液に、12N HCl(2.50mL)を滴下して加えた。反応混合物を70℃で4時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、tert-ブチル2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2a)(3.43g、12.70mmol、50%)を橙色の固体として得た。MS m/z ([M-tBuH]<sup>+</sup>) 215. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 269.

## 【0128】

工程2：中間体 tert-ブチル3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2b)の合成

tert-ブチル2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2a)(418mg、1.55mmol)の無水アセトン(15mL)中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(214mg、1.55mmol)およびメチル-2-ブロモアセテート(146μL、1.55mmol)を添加し、混合物を55℃で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM / MeOH 98/2)により精製して、tert-ブチル3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)

40

50

) -2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2b) (493mg、1.44mmol、93%)を黄色の油状物として得た。MS m/z ([M-tBuH]<sup>+</sup>) 287. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 341. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.48 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.55 (s, 2H).

## 【0129】

工程3：中間体tert-ブチル7-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2c)の合成

実施例1(工程6)に記載の手順を使用して、tert-ブチル3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5カルボキシレート(2b) (570mg、1.66mmol)を、tert-ブチル7-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキシレート(2c) (424mg、1.23mmol、74%)へ変換、黄色の油状物として得た。MS m/z ([M+Na]<sup>+</sup>) 367. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 343. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.49 (s, 9H), 3.57 (dd, J = 3.4/13.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.9/13.8 Hz, 1H), 4.29-4.59 (m, 4H).

## 【0130】

工程4：中間体tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2d)の合成

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、tert-ブチル7-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5カルボキシレート(2c) (424 mg, 1.2 mmol)を、tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2d)へ変換、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 6/4)で精製後、黄色油状化合物 (257mg、0.44mmol、35%)として得た。

## 【0131】

工程5：中間体tert-ブチル7-(アリルオキシアミノ)-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2e)の合成

実施例1(工程8)に記載の手順を用いて、tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2d) (256mg、0.40mmol)をtert-ブチル7-(アリルオキシアミノ)-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2e)へ変換、調製用TLC DCM / MeOH 95/5)により精製した (118mg、0.30mmol、69%) MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 400.1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.44 (s, 9H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84-3.96 (m, 2H), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.34-4.52 (m, 2H), 5.14-5.17 (m, 1H), 5.22-5.29 (m, 2H), 5.83-5.93 (m, 1H).

## 【0132】

工程6：中間体10-アリルオキシ-5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(2f)の調整  
tert-ブチル7-(アリルオキシアミノ)-3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(2e) (1.5g、3.77mmol)の無水DCM (38mL) 溶液へ、TFA (4.4mL、56.48mmol)を滴下して加えた。混合物を0

で3時間攪拌し、次いで水酸化アンモニウム28%溶液(pH7~8)で中和し、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をACN (627 mL)に溶解し、-10℃で冷却した。TEA (2.1mL、15.06mmol)およびジホスゲン (227 μL、0.1.88mmol)のACN (70mL)溶液を添加した。rtで1時間後、混合物を45℃で攪拌し、出発物質の全ての量が消費されるまでTEAを添加した。粗生成物を真空中で濃縮し、シリカ

10

20

30

40

50

ゲル (DCM / MeOH 96/4) 上でのフラッショクロマトグラフィーにより精製して、10-アリルオキシ-5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-3-チア-5,8,9,10-テトラヒドロ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(2f)(569mg、1.74mmol、51%)を得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 326.1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 3.31 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 2.9/11.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.97-4.11 (m, 3H), 4.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.60 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 5.91-6.04 (m, 1H).

## 【0133】

工程7：ナトリウム[5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(実施例2)の合成

10-アリルオキシ-5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-3-チア-5,8,9,10-テトラヒドロ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(2f)(42.2 mg, 0.13 mmol)及び冰酢酸(15 μL, 0.23 mmol)の無水DCM(930 μL)溶液にPd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(75mg、0.07 mmol)を一度に加えた。室温で30分間攪拌した後、乾燥ピリジン(772 μL)および三酸化硫黄ピリジン錯体(103mg、0.65mmol)を混合物に加え、得られた溶液を光から保護し、硫酸化(sulfatation)が完了するまで室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、DCMで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲル(DCM/アセトン100/0~60/40)で精製して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム塩[5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェートを、38mg、無色油状物で得た。この油状物を、最小量の水とACNに溶解し、Dowexナトリウム形カラム(Dowex(登録商標)50WX8水素形、2NNaOH水溶液で保存され、水で中性pHになるまで洗浄した)に適用した。所望の化合物を含む画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して、ナトリウム[5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(実施例2)(11.4 mg, 0.029 mmol, 22%)を白色固体として得た。MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 364.1H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): (ppm) 3.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 3.0/11.5 Hz, 1H), 4.20-4.36 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 2H), 4.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

## 【0134】

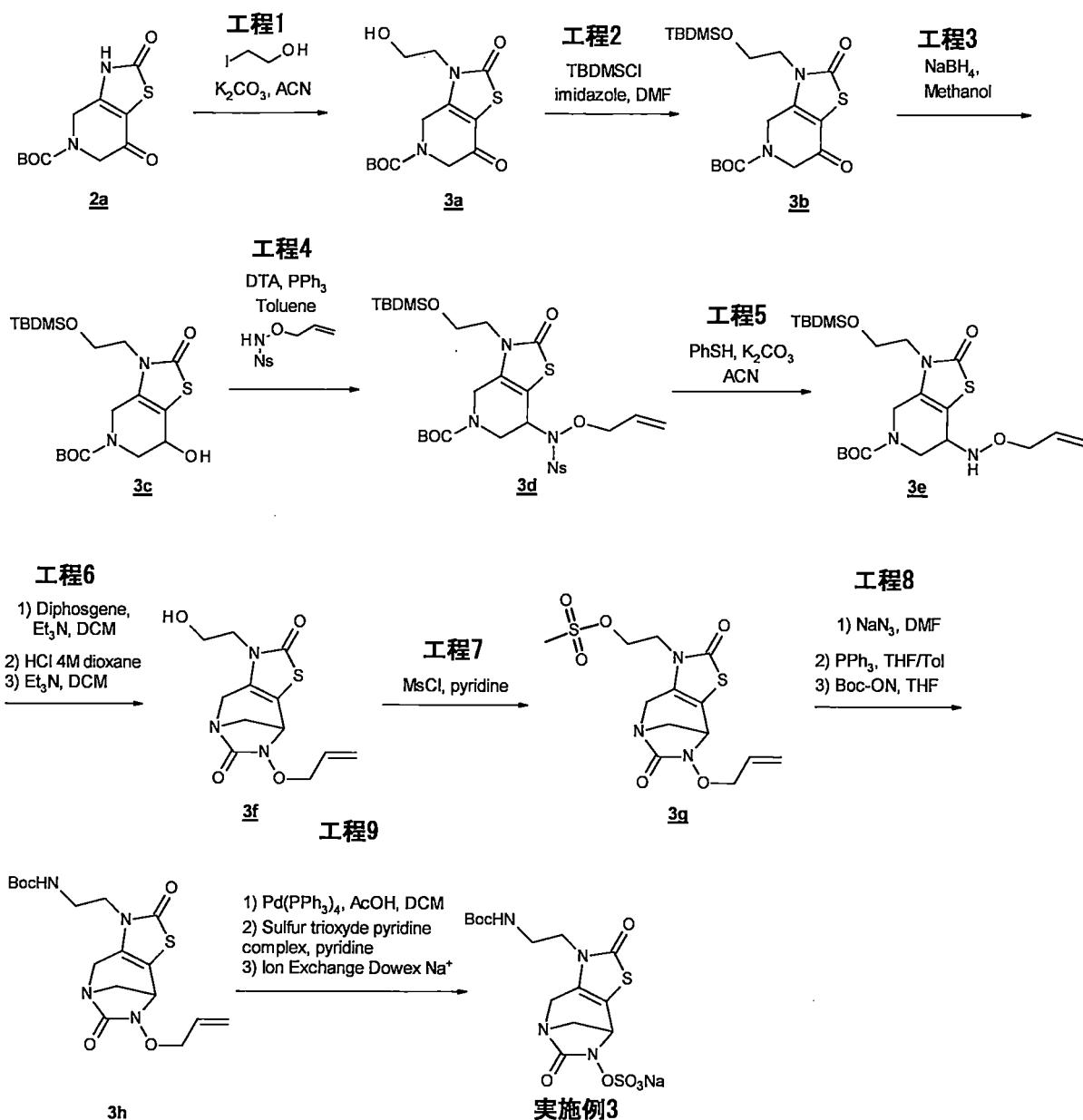
実施例3：ナトリウム[5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェートの合成

10

20

30

## 【化17】



## 【0135】

工程1：中間体 tert-ブチル3- (2-ヒドロキシエチル) -2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート (3a) の合成  
tert-ブチル2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロ-3H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート (2a) (11g、40.70mmol) の無水ACN (90mL) 溶液に、不活性条件下、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.3g、52.90mmol) およびヨードエタノール (12.7mL、162mmol) を添加し、混合物を7時間70で攪拌し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcおよび水で希釈した。水層を1N塩酸溶液で酸性化 (pH2) し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、水およびNaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、tert-ブチル3- (2-ヒドロキシエチル) -2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート (3a) (18g) を黄色の油状物として得た。粗生成物を精製することなく次の工程に用いた。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 315. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 313. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): (ppm) 1.42 (s, 9H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.77 (bs, 2H).

## 【0136】

40

50

工程2：中間体tert-ブチル3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3b)の合成  
粗生成物tert-ブチル3-(2-ヒドロキシエチル)-2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3a)(2.70g、8.64mmol)の無水DMF溶液に、tert-ブチル-クロロ-ジメチル-シラン(1.43g、9.50mmol)およびイミダゾール(1.17g、17.18mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで氷およびEtOAcを添加した。有機層を分離し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3b)(2.46g、5.74mmol、2工程で66%)を褐色の油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 429. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 427. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.87 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.68 (bs, 2H).

10

## 【0137】

工程3：中間体tert-ブチル3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-7-ヒドロキシ-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3c)

実施例1(工程6)に記載の手順を用いて、tert-ブチル3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2,7-ジオキソ-4,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3b)(15.09g、35.20mmol)を、ジヒドロtert-ブチル3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-7-ヒドロキシ-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシラート(3c)へ変換、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM / MeOH 100/0)で精製した後、黄色油状化合物として得た(6.76g、15.6mmol、44% ~ 98/2)。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 431. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 0.00 (bs, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.48 (dd, J = 3.4/13.7 Hz, 1H), 3.66-3.84 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.50-4.73 (m, 2H)

20

## 【0138】

工程4：中間体tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3d)の合成

30

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、tert-ブチル3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-7-ヒドロキシ-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3c)(6.70g、15.56mmol)を、N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホニアミド(4.82g、18.67mmol)、PPh<sub>3</sub>(4.08g、18.67mmol)およびDTA(4.30g、18.6mmol)を加えることによりtert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-3-[2-[ジメチルシリル]オキシエチル]-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシラート(3d)へ変換した。反応1時間後、塩化マグネシウム(3.60g、37.30mmol)を加え、反応混合物を60°で2時間、次いで室温で一晩攪拌した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(トルエン/アセトン100/0 ~ 90/10)により精製して、化合物(3d)(5.54g、8.20mmol、53%)を黄色の油状物として得た。

40

## 【0139】

工程5：中間体tert-ブチル7-(アリルオキシアミノ)-3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3e)の合成

実施例1(工程8)に記載の手順を用いて、tert-ブチル7-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3d)(5.2g、7.76mmol)を、シリカゲルでの精製(シクロヘキサン/EtOAc 80/20から60/40)後、tert-ブチル7-(アリルオキシアミノ)-3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オ

50

キシエチル] -2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3e) (2.53g、5.21mmol、67%)を得た。

#### 【0140】

工程6：中間体10-アリルオキシ-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3f)の合成  
tert-ブチル7-(アリルオキシアミノ)-3-[2-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシエチル]-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート(3e) (4.29g、8.83mmol)のDCM(88.3mL)溶液に、TEA(2.46mL、17.7mmol)およびジホスゲン(1.58mL、11.48mmol)を加えた。5分後、溶液をNaCl水溶液で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた黄色油状物を4M HClのジオキサン溶液(88.3mL)と共に1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、DCM(88.4mL)中の粗生成物にTEA(2.25mL、17.67mmol)を滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM / MeOH 100/0 ~ 90/10)により精製して、10-アリルオキシ-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3f) (1.72g、5.78mmol、66%)を得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 298. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 3.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.52-3.78 (m, 7H), 4.18 (s, 1H), 4.33-4.47 (m, 2H), 5.28-5.38 (m, 2H), 5.90-6.04 (m, 1H).

10

#### 【0141】

工程7：中間体10-アリルオキシ-5-(2-メチルスルホニルオキシエチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3g)の合成  
10-アリルオキシ-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3f) (316mg、1.06mmol)の無水ピリジン(5.3 mL)溶液に、0 度で、MsCl (132 μL、1.70mmol)を加えた。混合物を0 度で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、2N HCl溶液で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、10-アリルオキシ-5-(2-メチルスルホニルオキシエチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3g)を得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 376.

20

#### 【0142】

工程8：中間体10-アリルオキシ-5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3h)の合成

密閉したフラスコ中で、10-アリルオキシ-5-(2-メチルスルホニルオキシエチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3g) (1.06mmol)の無水DMF(5.30mL)溶液に、NaN<sub>3</sub> (345mg、5.31mmol)を加えた。反応混合物を65 度で18時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、NaCl水溶液で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。黄色の油状物を無水THF(3.2mL)およびトルエン(3.2mL)に溶解し、PMe<sub>3</sub> の1M THF溶液(1.6mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで0 度に冷却し、BocON (392mg、1.6mmol)の無水THF(2.2mL)溶液をゆっくりと加えた。室温で1時間後、反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン / EtOAc 100/0 ~ 0/100)で精製して、10-アリルオキシ-5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3h) (190mg、0.50mmol、2工程通算45%)をオフホワイトの油状物として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 397. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.41-1.42 (m, 9H), 3.27-3.36 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 2.8/10.9 Hz, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 1.9/4.8 Hz, 2H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.37-4.90 (m, 1H), 5.28-5.38 (m, 2H), 5.91-6.05 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H).

30

40

50

## 【0143】

工程9：ナトリウム[5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート（実施例3）の合成

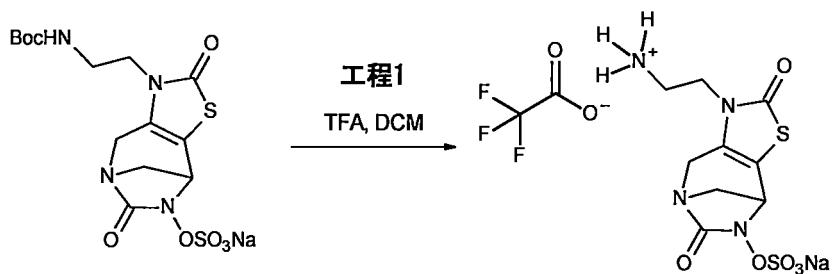
実施例1（工程7）に記載の手順を使用して、10-アリルオキシ-5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-ジン-4,9-ジオン（3h）（190mg、0.48mmol）をナトリウム[5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート（実施例3）へ変換、白色固体として得た（62.4mg、0.14mmol、28%）。MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 435. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): (ppm) 1.36-1.38 (s, 9H), 3.24-3.40 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 2.99/11.6 Hz, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.76 (m, in D<sub>2</sub>O peak, 1H). 10

## 【0144】

実施例4：ナトリウムおよび2,2,2-トリフルオロアセテート[5-(2-アザチエニル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェートの合成

## 【化18】

20



実施例3

実施例4

## 【0145】

30

工程1：ナトリウムおよび2,2,2-トリフルオロアセテート[5-(2-アザニルエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート（実施例4）の合成

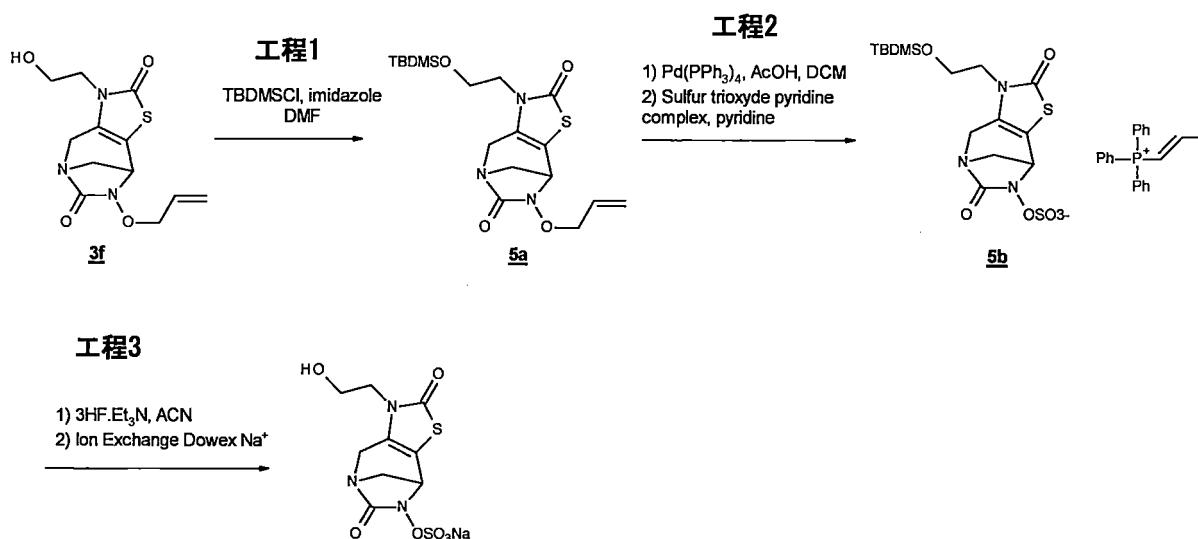
0、TFA（155 μL）のDCM（105 μL）溶液を調製し、ナトリウム[5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート（実施例3）（5.7mg、0.013mmol）のDCM（155 μL）溶液へ0で加えた。反応混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いで窒素気流下で濃縮した。固体を水（1mL）に溶解し、濾過し、凍結し、凍結乾燥させて、ナトリウムおよび2,2,2-トリフルオロアセタート[5-(2-アザチエニル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,9,10-テトラヒドロ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート（実施例4）（3.2mg、0.007mmol、54%）を白色固体として得た。 40

MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 335. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): (ppm) 3.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 3.0/11.5 Hz, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.70-4.86 (m, in D<sub>2</sub>O peak, 1H)

## 【0146】

実施例5：ナトリウム[5-(2-ヒドロキシエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-10-イル]スルフェートの合成

## 【化19】



10

実施例5

## 【0147】

20

工程1：中間体10-アリルオキシ-5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3-チア-5、8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(5a)の合成

10-アリルオキシ-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3f)(150mg, 0.50mmol)の無水DMF溶液に、TBDMSCl(84mg, 0.56mmol)およびイミダゾール(69mg, 1.01mmol)を加えた。室温で1時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 8/2~2/8)により精製して、10-アリルオキシ-5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3-チア-5、8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(5a)(174mg, 0.42mmol, 83%)を得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 412. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.02 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.63-3.86 (m, 4H), 4.16-4.21 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 2H), 5.28-5.39 (m, 2H), 5.93-6.06 (m, 1H).

## 【0148】

30

工程2：中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(5b)の合成

実施例2(工程7)に記載の手順を用いて、10-アリルオキシ-5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(5a)(170mg, 0.41mmol)をトリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(5b)へ変換した(135 mg, 0.18mmol, 43%)。MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 450.

40

## 【0149】

50

工程3：ナトリウム[5-(2-ヒドロキシエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-10-イル]スルフェート(実施例5)の合成

トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]

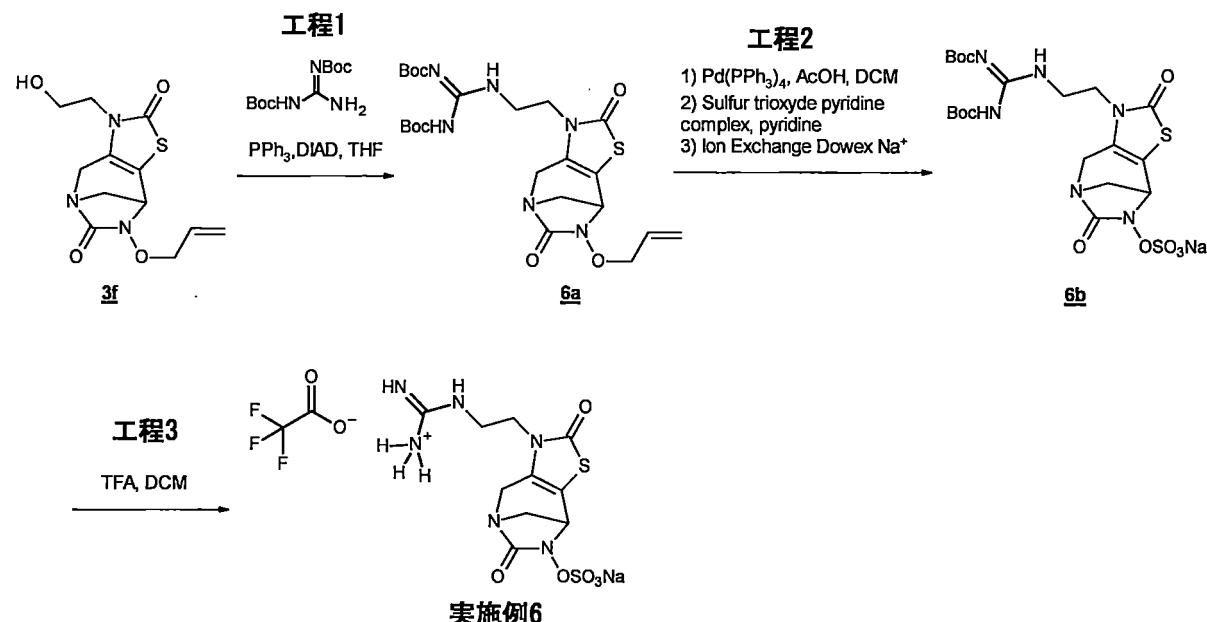
50

ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(5b)の無水ACN(1.46mL)溶液に、不活性雰囲気下、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩(29μL、0.18mmol)を加えた。出発物質の変換が完了するまで、反応混合物を45℃で5時間激しく攪拌した。反応混合物を窒素気流下で濃縮し、Dowexナトリウム型カラムに直接かけた。所望の化合物を含む画分を合わせ、濃縮した。固体を最小MeOH(300μL)で希釈し、ミリポア(Millipore)で濾過してフッ化ナトリウム塩を除去し、濃縮した。固体を水で希釈し、凍結乾燥して、化合物ナトリウム[5-(2-ヒドロキシエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-10-イル]スルフェート(実施例5)(16.6mg、0.05mmol、28%)を白色固体として得た。MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 336.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): (ppm) 3.58 (dd, J = 0.4/11.5Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.85 (dd, J = 3.0/11.5Hz, 1H), 4.34 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.70-4.86 (m, in D<sub>2</sub>O peak, 1H) 10

## 【0150】

実施例6：ナトリウムおよび2,2,2-トリフルオロアセテート [5-(2-グアニジニウムエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェートの合成

## 【化20】



## 【0151】

工程1：中間体10-アリルオキシ-5-(2-[[N、N (tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル]アミノ]エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(6a)の合成

10-アリルオキシ-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(3f)(130 mg, 0.44 mmol)の無水THF溶液(4.4mL)に、不活性条件下、Ph<sub>3</sub>P(137mg、0.52ミリモル)、DIAD(106mg、0.52mmol)を加え、混合物を室温で1時間30分攪拌した。溶液を濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 80/20から20/80)、次いで分取TLC(DCM/MeOH 96/4)で精製して、10-アリルオキシ-5-(2-[[N、N (tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル]アミノ]エチル)-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(6a)(139.6mg、0.26mmol、59%)を白色固体として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 539. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 537. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.49 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 3.31 (d, J = 10.6 H 40

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) 1.49 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 3.31 (d, J = 10.6 H 50

*z*, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 2.9/10.8 Hz, 1H), 3.87-4.06 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 2H), 4.34-4.48 (m, 3H), 5.27-5.38 (m, 2H), 5.94-6.03 (m, 1H).

#### 【0152】

工程2：中間体ナトリウム[5-(2-[[N、N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル]アミノ]エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(6b)の合成

実施例3(工程9)に記載の手順を使用して、10-アリルオキシ-5-(2-[[N、N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル]アミノ]エチル)-3-チア-5,8,トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-4,9-ジオン(6a)(139.6mg、0.26mmol)

をナトリウム[5-(2-[[N、N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル]アミノ]エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(6b)へ変換、白色固体として得た(30mg、0.05mmol、3工程で19%)。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 579. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 577. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.86-3.98 (m, 2H), 4.01-4.15 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.79 (m under D<sub>2</sub>O peak, 1H).

#### 【0153】

工程3：ナトリウムおよび2,2,2-トリフルオロアセテート[5-(2-グアニジニウムエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(実施例6)の合成

0において、TFA(636 μL)のDCM(636 μL)溶液を調製し、ナトリウム[5-(2-[[N、N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル]アミノ]エチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(6b)(17mg、0.028mmol)のDCM(636 μL)溶液に0で滴下した。混合物をこの温度で9時間攪拌し、次いで窒素気流下で濃縮した。残渣をC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、ナトリウムおよび2,2,2-トリフルオロアセテート[5-(2-グアニジニウムエチル)-4,9-ジオキソ-3-チア-5,8,10-トリアザ-トリシクロ[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ウンデカ-2(6)-エン-10-イル]スルフェート(実施例6)(2.3mg、4.4 μmol、16%)を白色固体として得た。MS m/z ([M+H]<sup>+</sup>) 379. MS m/z ([M-H]<sup>-</sup>) 377. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): (ppm) 3.33 (m under D<sub>2</sub>O peak, 3H), 3.56 (dd, *J* = 2.7/11.2 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00-7.34 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 1H).

#### 【0154】

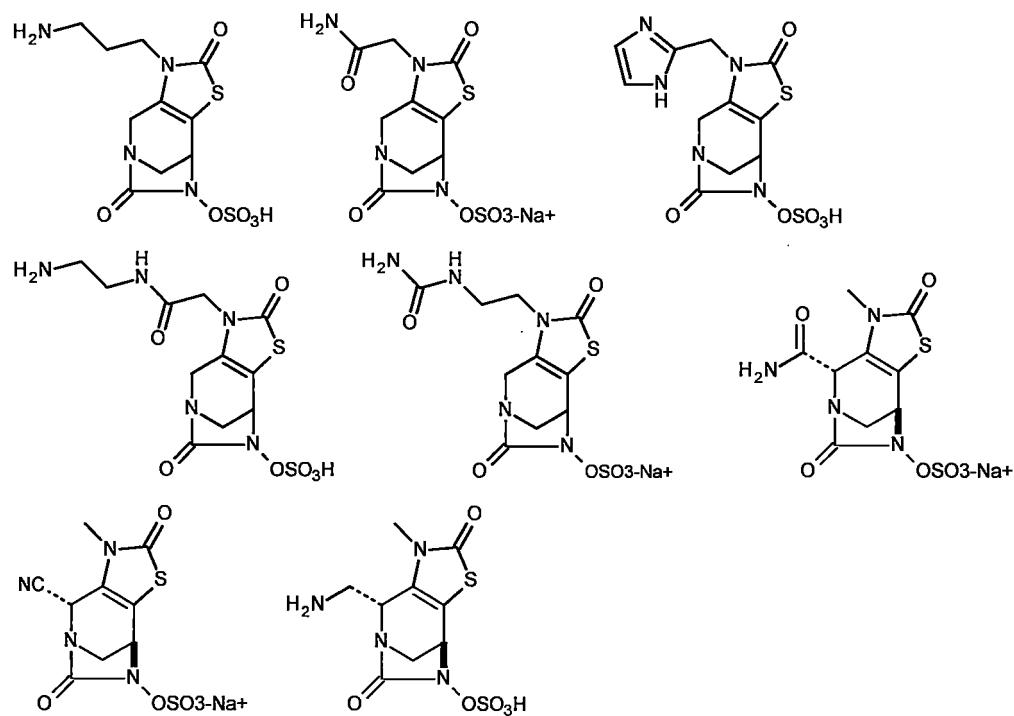
以下の化合物は、反応式1~6に従って得ることができる。

10

20

30

## 【化21】



## 【0155】

## 実施例7：生物学的活性

方法1： -ラクタマーゼ阻害活性、IC<sub>50</sub>の測定（表1）

酵素活性は、485nm、室温およびアッセイ緩衝液A：100mMホスフェートpH7, 2%グリセロールおよび0.1mg / mLウシ血清アルブミン（Sigma、B4287）中、ニトロセフィン（NCF-TOKU-E、N005）加水分解の分光光度測定により測定された。酵素を大腸菌発現ベクターにクローニングし、自社の従来法を用いて発現および精製した。透明ポリスチレンプレート（Corning、3628）の各ウェルに5 μLのDMSOまたはDMSO中の阻害剤希釈物、および緩衝液A中の酵素80 μLを添加した。プレートをマイクロプレート分光光度計（BioTek、PowerWave HT）において485nmで直ちに読み取り、バックグラウンド除去を可能にした。室温で30分間プレインキュベートした後、最終的に15 μLのNCF（最終的に200 μM）を各ウェルに添加した。最終酵素濃度は、0.1nM（TEM-1）、0.075nM（SHV-1）、0.4nM（CTX-M-15）、1nM（KPC-2）、0.2nM（P99 AmpC）、0.2nM（CMY-37）、0.4nM（AmpC 緑膿菌（*P. aeruginosa*））、0.2nM（OXA-1）、1.2nM（OXA-11）、0.4nM（OXA-15）および0.3nM（OXA-48）であった。室温で20分間インキュベートした後、プレートを再び485nmで読取った。酵素活性は、最終シグナルをバックグラウンドで差し引くことによって得られ、非阻害のウェルの値を用いて酵素阻害活性値へ変換された。IC<sub>50</sub>曲線は、XLFIT（IDBS）を用いてヒル曲線（Hill slope）とともに古典的ラングミュア平衡モデルへ適合させた。

30

40

## 【0156】

## 【表1】

表1:  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害活性のIC<sub>50</sub> ( $\mu$ M)

	$\beta$ -ラクタマーゼIC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)											
	(A)				(C)			(D)				
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48	
実施例1	0.0033	0.012	0.00069	0.0033	0.048	0.042	0.19	0.063	0.040	0.25	0.00089	10
実施例2	0.00064	0.0013	0.0011	0.0013	0.016	0.030	0.22	0.038	0.0041	0.057	0.00067	
実施例3	0.0058	0.020	0.00049	0.0034	0.0059	0.010	0.20	0.13	0.016	0.097	0.0017	
実施例4	0.0046	0.021	0.0013	0.0074	0.14	0.22	1.2	0.46	0.082	0.30	0.0041	
実施例5	0.0018	0.0060	0.00068	0.0017	0.024	0.062	0.37	0.31	0.031	0.19	0.00079	
実施例6	0.0070	0.012	0.0054	0.0057	0.38	0.59	1.5	1.7	0.13	0.12	0.0016	

## 【0157】

方法2：化合物のMICおよび細菌単離物に対するセフタジジム (ceftazidime) との相乗作用（表2および3）

本発明の化合物は、単独または - ラクタムセフタジジム (CAZ) と組合せて遺伝子型細菌株に対して評価した。アッセイにおいて、前記化合物の固定濃度での前記化合物またはセフタジジムのMICは、臨床検査標準研究所 (CLSI-M7-A7) に従ったプロス微量希釈法によって測定した。簡潔には、本発明による化合物単独をDMSO中で調製し、滅菌ポリスチレンプレート (Corning、3788) 上にスポットした（各 $2\text{ }\mu\text{L}$ ）。化合物およびセフタジジム希釈液をDMSO中で調製し、滅菌ポリスチレンプレート (Corning、3788) 上にスポットした（それぞれ $1\text{ }\mu\text{L}$ ）。対数期バクテリア懸濁液をカチオン調整ミューラーヒントンプロス (Becton-Dickinson) 中で $5 \times 10^5$  cfu / mL の最終密度に調整し、各ウェル (98  $\mu\text{L}$ ) に添加した。マイクロプレートを周囲空気中、35 度で16~20時間インキュベートした。化合物のMICは、目視検査によって読み取った細菌増殖を妨げた前記化合物の最低濃度として定義した。各化合物濃度でのセフタジジムのMICは、目視検査によって読み取った細菌増殖を阻止するセフタジジムの最低濃度として定義した。

【表2】

表2: MIC決定に用いられる細菌種

菌株	耐性機序
<i>E. cloacae</i> 260508	TEM-1, CTX-M-15
<i>E. coli</i> UFR610	TEM-1, KPC-2
<i>K. pneumoniae</i> BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
<i>K. pneumoniae</i> 160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
<i>K. pneumoniae</i> UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
<i>E. cloacae</i> P99	AmpC
<i>E. cloacae</i> UFR85	TEM-1, CTX-M-15, derepressed AmpC
<i>E. cloacae</i> UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, Porin loss
<i>K. pneumoniae</i> UFR77	CMY-2
<i>E. coli</i> UFR74	SHV-1, DHA-1
<i>E. coli</i> UFR18	CTX-M-15, OXA-204
<i>E. coli</i> 131119	TEM-1, OXA-48
<i>K. oxytoca</i> UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
<i>K. pneumoniae</i> UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
<i>K. pneumoniae</i> 6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
<i>E. coli</i> RGN238	OXA-1
<i>K. pneumoniae</i> 200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
<i>E. coli</i> 190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
<i>E. coli</i> UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
<i>E. cloacae</i> UFR38	CTX-M-15, NDM-1
<i>C. murliniae</i> 210102	VIM-4
<i>E. coli</i> UFR52	TEM-1, SHV-12, IMP-8
<i>P. aeruginosa</i> CIP107051	TEM-24
<i>P. aeruginosa</i> CIP105250	OXA-15
<i>P. aeruginosa</i> UFR35	OXA-23
<i>P. aeruginosa</i> UFR90	derepressed AmpC, OprD-
<i>P. aeruginosa</i> UFR92	derepressed AmpC, OprD-
<i>P. aeruginosa</i> UFR93	derepressed AmpC, OprD-, MexAB+, MexXY+
<i>P. aeruginosa</i> UFR47	VIM-1
<i>P. aeruginosa</i> UFR48	VIM-2
<i>P. aeruginosa</i> UFR59	IMP-29

10

20

30

【表3】

表3：本発明化合物のMIC

菌株	本発明化合物単独のMIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
260508	4	4		8	4	
UFR610	4	8		4	2	
BAA-1898	16	32	>32	16	8	16
160143	8	16		16	8	
UFR68	32	32		16	8	
P99	8	16	>32	0.5	8	1
UFR85	8	8		2	2	
UFR70	4	8		4	1	
UFR77	8	4		16	4	
UFR74	4	8		16	4	
UFR18	4	4		0.5	2	
131119	1	2	>32	2	1	
UFR21	8	8		4	4	
UFR24	8	16		16	4	
6299	16	8	>32	32	8	>32
RGN238	2	1	>32	8	1	4
200047	4	4		8	2	
190317	2	4	>32	1	1	1
UFR32	4	4		1	2	
UFR38	8	8		0.5	2	
210102	32	16		4	8	
UFR52	8	8		2	0.5	
CIP107051	>128	>32	>32	16	>32	8
CIP105250	>32	>32	>32	8	>32	8
UFR35				8		
UFR90				8		
UFR92				8		
UFR93				16		
UFR47				16		
UFR48				8		
UFR59				8		

10

20

30

40

【表4】

表4: セフタジジム (Ceftazidime) ／本発明化合物の組合せのMIC

菌株	CAZ	Ceftazidime(CAZ) および本発明化合物の組合せ 4 μg/mL: MIC(μg/mL)					
		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
260508	128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
UFR610	128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
BAA-1898	256	64	>128	>128	≤0.125	4	≤0.125
160143	128	0.5	8		≤0.25	<0.25	
UFR68	>128	64	32		<0.25	≤0.25	
P99	128	0.5	4	128	<0.25	0.25	<0.25
UFR85	128	<0.25	16		<0.25	<0.25	
UFR70	>128	<0.25	1		<0.25	<0.25	
UFR77	64	≤0.25	0.25		≤0.25	<0.25	
UFR74	64	<0.25	1		≤0.25	<0.25	
UFR18	>128	<0.25	0.5		<0.25	<0.25	
131119	0.5	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
UFR21	128	2	16		<0.25	<0.25	
UFR24	>128	4	4		≤0.25	<0.25	
6299	256	4	4	128	≤0.125	≤0.125	≤0.125
RGN238	0.5	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
200047	128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
190317	128	≤0.125	<0.25	32	<0.25	<0.25	<0.25
UFR32	>128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
UFR38	>128	>128	>128		<0.25	<0.25	
210102	>128	>128	>128		<0.25	64	
UFR52	>128	0.5	>128		<0.25	<0.25	
CIP107051	256	4	16	64	4	4	8
UFR35	2	4			2		
UFR90	64	64			1		
UFR92	32	32			≤0.25		

10

20

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/057274
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/439 A61P31/04 C07D471/18 C07D513/18 ADD.
--

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) C07D
---

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
--

EPO-Internal, WPI Data
------------------------

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/100860 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ASZODI JOSEPH [US]; LAMILAS MAXIME [FR]; MUSI) 19 December 2002 (2002-12-19) claims 1 and p. 1, 1. 5-7 -----	1-23
A	WO 2013/150296 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]) 10 October 2013 (2013-10-10) claims 1 and 21 -----	1-23
A	WO 2014/141132 A1 (NAEJA PHARMACEUTICAL INC [CA]) 18 September 2014 (2014-09-18) claims 1 and 15-16 -----	1-23



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
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

2 May 2016	12/05/2016
------------	------------

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
--------------------------------------	--------------------

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sahagún Krause, H
--	-------------------

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/057274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100860	A2 19-12-2002	AR 036091 A1 AT 359286 T CA 2449830 A1 DE 60219469 T2 DK 1399444 T3 EP 1399444 A2 EP 1798231 A2 ES 2284938 T3 FR 2825705 A1 JP 4509551 B2 JP 2005518333 A MX PA03011039 A PT 1399444 E US 2005245505 A1 US 2007299108 A1 WO 02100860 A2	11-08-2004 15-05-2007 19-12-2002 29-11-2007 04-06-2007 24-03-2004 20-06-2007 16-11-2007 13-12-2002 21-07-2010 23-06-2005 19-03-2004 31-05-2007 03-11-2005 27-12-2007 19-12-2002
-----			
WO 2013150296	A1 10-10-2013	AR 090539 A1 AU 2013245399 A1 CA 2866467 A1 CL 2014002589 A1 CN 104364254 A CO 7071137 A2 CR 20140428 A DO P2014000212 A EP 2834239 A1 HK 1207071 A1 JP 2015512440 A KR 20140140625 A PE 24032014 A1 PH 12014502224 A1 SG 11201405965R A TW 201345907 A US 2015073011 A1 UY 34723 A WO 2013150296 A1	19-11-2014 02-10-2014 10-10-2013 30-01-2015 18-02-2015 30-09-2014 12-01-2015 31-10-2014 11-02-2015 22-01-2016 27-04-2015 09-12-2014 23-01-2015 12-01-2015 30-10-2014 16-11-2013 12-03-2015 31-07-2015 10-10-2013
-----			
WO 2014141132	A1 18-09-2014	NONE	
-----			

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100192201

弁理士 岡部 佐知子

(72)発明者 ジュリー ブリア

フランス国, 75013 パリ, リュ ダムム 26 ビス

(72)発明者 ソフィー シャセ

フランス国, 77176 ナンディ, リュ ダルクイユ, 28

(72)発明者 フランシス シュブルイユ

フランス国, 60500 シャンティイ, リュ デ ジョンキュー 2

(72)発明者 ニコラ ルコワント

フランス国, 75018 パリ, リュ パジョル, 27

(72)発明者 ブノワ ルドゥサル

フランス国, 22450 ポムリ ジョディ, リュ - ディ ケルマンギー

(72)発明者 フレデリク ル ストラ

フランス国, 77380 コム ラ ビル, プラス ニュートン 8

(72)発明者 ソフィー ボムシャイド

フランス国, 92240 マラコフ, リュ アレクシ マルタン 1

(72)発明者 セバスチャン リシャール

フランス国, 75020 パリ, リュ サン フアルゴー, 69

(72)発明者 ファビアン フェーブル

フランス国, 93700 ドランシー, リュ デュ シュバリエ ドゥ ラ バール 12

(72)発明者 ジュリアン バルビオン

フランス国, 95110 サンノア, プロムナード デ デュー ピュイ 6

(72)発明者 オドレイ カラバノ

フランス国, 95880 アンジャン レ バン, リュ バルデック ルソー 7

(72)発明者 ジェラルディーヌ ル フラリック

フランス国, 93140 ボンディ, リュ ドゥ バルソビー 3-5, レジドンス レ エグラ  
ンティエ バティマン. 2 - アントレ 3

(72)発明者 クリストフ シモン

フランス国, 94550 シュビイ ラリュ, アブニュ フランクリン ルーズベルト 71

F ターム(参考) 4C072 AA03 BB03 CC03 CC16 EE12 FF03 GG07 UU01

4C084 AA19 NA05 ZB35

4C086 AA01 AA02 AA03 CB27 CC12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14

ZB35