

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年11月11日(2010.11.11)

【公表番号】特表2010-511672(P2010-511672A)

【公表日】平成22年4月15日(2010.4.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-015

【出願番号】特願2009-539742(P2009-539742)

【国際特許分類】

C 07 D 215/22 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 K 31/4704 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

A 61 K 31/4709 (2006.01)

C 07 D 487/08 (2006.01)

A 61 K 31/551 (2006.01)

A 61 K 31/541 (2006.01)

A 61 K 31/55 (2006.01)

【F I】

C 07 D 215/22 C S P

A 61 P 31/04

A 61 K 31/4704

A 61 K 31/496

C 07 D 401/12

A 61 K 31/4709

C 07 D 487/08

A 61 K 31/551

A 61 K 31/541

A 61 K 31/55

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月22日(2010.9.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

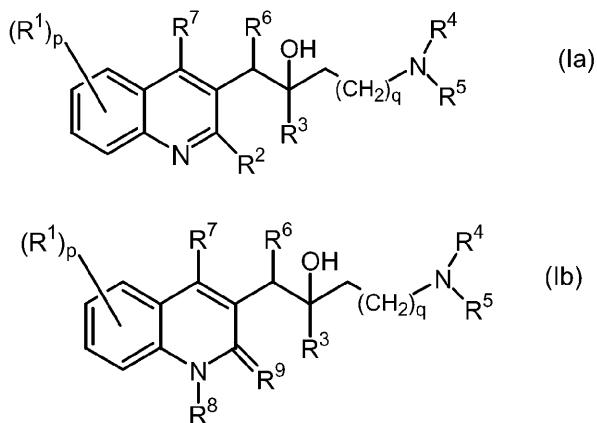
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

立体化学異性体形態物のいずれも包含する式(Ia)または(Ib)

【化1】



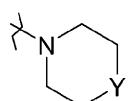
[式中、

 p は、1、2、3 または 4 に相当する整数であり、 q は、ゼロ、1、2、3 または 4 に相当する整数であり、

R^1 は、水素、シアノ、ホルミル、カルボキシル、ハロ、アルキル、 $C_{2\text{--}6}$ アルケニル、 $C_{2\text{--}6}$ アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、 $-C=N-O R^{1\text{--}1}$ 、アミノ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、アミノアルキル、モノもしくはジ(アルキル)アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アミノカルボニル、モノもしくはジ(アルキル)アミノカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、 $R^{5\text{--}a} R^{4\text{--}a} N$ アルキル、ジ(アリール)アルキル、アリール、 $R^{5\text{--}a} R^{4\text{--}a} N-$ 、 $R^{5\text{--}a} R^{4\text{--}a} N-C(=O)-$ または Het であり、

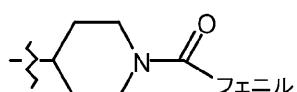
R^2 は、水素、アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルチオ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、ピロリジノまたは式

【化2】

で表される基であり、かつ Y は CH_2 、 O 、 S 、 NH または N -アルキルであり、

R^3 は、アルキル、アリールアルキル、アリール- O -アルキル、アリール-アルキル- O -アルキル、アリール、アリール-アリール、 Het 、 Het -アルキル、 Het - O -アルキル、 Het -アルキル- O -アルキルまたは

【化3】



であり、

 R^4 は、水素またはアルキルであり、

R^5 は、 $-C(=NH)-NH_2$ 、アリールアルキル、 Het -アルキル、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、 Het またはアリールであるか、或は

R^4 と R^5 がこれらが結合している窒素原子と一緒にになってアゼチジニル、2,3-ジヒドロイソインドール-1-イル、チアゾリジン-3-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニル、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ

リン - 2 - イル、2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、1 , 1 - ジオキサイド - チオモルホリニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基は場合により各置換基がアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、ハロ、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、場合によりアルキルで置換されていてもよいピペリジニル、場合によりアリールアルキルで置換されていてもよいピロリジニル、ピリジルまたはピリミジニルから独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよいか、或はR⁴とR⁵がこれらが結合している窒素原子と一緒にになって各々がアリール、アルキルカルボニル、ピペリジニルまたは場合によりアリールアルキルで置換されていてもよいピロリジニルで置換されているピペリジニルまたはピペラジニルから成る群より選択される基を形成してあり、

R^{4a}とR^{5a}がこれらが結合している窒素原子と一緒にになってピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4 - チオモルホリノ、2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピニル、ヘキサヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ジアゼピニル、ヘキサヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基は場合により各置換基がアルキル、ハロアルキル、ハロ、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリール、ピリジルまたはピリミジニルから独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよく、

R⁶は、アリール¹またはH e tであり、

R⁷は、水素、ハロ、アルキル、アリールまたはH e tであり、

R⁸は、水素またはアルキルであり、

R⁹は、オキソであるか、或は

R⁸とR⁹が一緒にになって基 - C H = C H - N = を形成しており、

R¹¹は、水素またはアルキルであり、

アリールは、各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキル、場合によりフェニルで置換されていてもよいC₂ - 6アルケニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキシリ、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニルまたはモノもしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

アリール¹は、各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ハロアルキルオキシ、カルボキシリ、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニル、H e tまたはモノもしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

H e tは、N - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピペラジン、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルから選択される単環式複素環、またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニルまたはベンゾ [1 , 3] ジオキソリルから選択される二環式複素環であり、各单

環式および二環式複素環は場合により各置換基がハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいが、但し

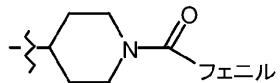
R⁵がベンジル以外であることを条件とする】

で表される化合物、これのN-オキサイド、製薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項2】

R³がアルキル、アリールアルキル、アリール-O-アルキル、アリール-アルキル-O-アルキル、アリール、H e t、H e t - アルキル、H e t - O - アルキル、H e t - アルキル-O-アルキルまたは

【化4】



であり、

R⁴が水素またはアルキルであり、

R⁵が-C(=NH)-NH₂、アリールアルキル、H e t - アルキル、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、H e t またはアリールであるか、或は

R⁴とR⁵がこれらが結合している窒素原子と一緒にになって2,3-ジヒドロイソインドール-1-イル、チアゾリジン-3-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロ-1H-アゼビニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼビニル、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼビニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルまたは2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基が場合により各置換基がアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、ハロ、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、ピリジルまたはピリミジニルから独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよいか、或は

R⁴とR⁵がこれらが結合している窒素原子と一緒にになって各々がアリール、アルキルカルボニル、ビペリジニルまたは場合によりアリールアルキルで置換されていてもよいピロリジニルで置換されているビペリジニルまたはピペラジニルから成る群より選択される基を形成しており、

アリールが各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニルまたはモノもしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環である、

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

アルキルがC₁-₆アルキルを表す請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

R¹が水素またはハロである前請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

pが1に相当する前請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R²がC₁-₆アルキルオキシである前請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R²がメトキシである請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R^3 がアリール C_{1-6} アルキルまたはアリールである前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

q が 3 または 4 に相当する前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 が水素または C_{1-6} アルキルである前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 が C_{1-6} アルキルである請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

R^5 が $-C(=NH)-NH_2$ 、 $Het-C_{1-6}$ アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビシクロ [2.2.1] ヘプチルまたは Het である前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

R^5 が $-C(=NH)-NH_2$ 、 $Het-C_{1-6}$ アルキル、ビシクロ [2.2.1] ヘプチルまたは Het である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

R^4 と R^5 がこれらが結合している窒素原子と一緒にになってアゼチジニル、2,3-ジヒドロイソインドール-1-イル、チアゾリジン-3-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロ-1H-アゼビニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼビニル、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼビニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプチル、1,1-ジオキサイド-チオモルホリニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基が場合により各置換基が C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ、アリール C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジ C_{1-6} アルキルアミノ、モノもしくはジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、アリール、場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、場合によりアリール C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピロリジニル、ピリジルまたはピリミジニルから独立して選択される 1,2,3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

R^4 と R^5 がこれらが結合している窒素原子と一緒にになってアゼチジニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼビニル、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプチルまたはヘキサヒドロ-1H-アゼビニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基が場合により各置換基が C_{1-6} アルキルまたはアリール C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1,2,3 または 4 個の置換基で置換されていてもよいか、或は R^4 と R^5 がこれらが結合している窒素原子と一緒にになって各々がアリール、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ピペリジニルまたは場合によりアリール C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピロリジニルで置換されているピペリジニルまたはピペラジニルから成る群より選択される基を形成している請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

R^4 と R^5 がこれらが結合している窒素原子と一緒にになってアゼチジニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼビニル、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプチルまたはヘキサヒドロ-1H-アゼビニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基が場合により各置換基が C_{1-6} アルキルまたはアリール C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1,2,3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R^6 が場合によりハロで置換されていてもよいフェニルである前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

R⁷ が水素である前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

式(Ia)で表される化合物である前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 20】

式(Ib)で表される化合物であるかつ R⁸ が水素でありそして R⁹ がオキソである請求項 1 から 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

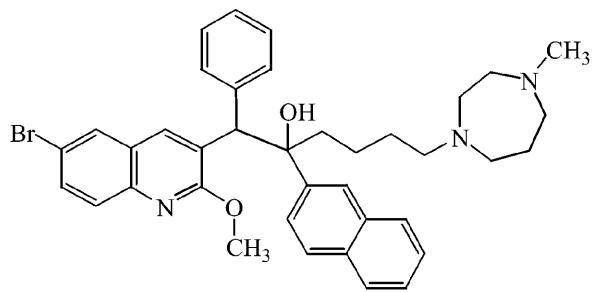
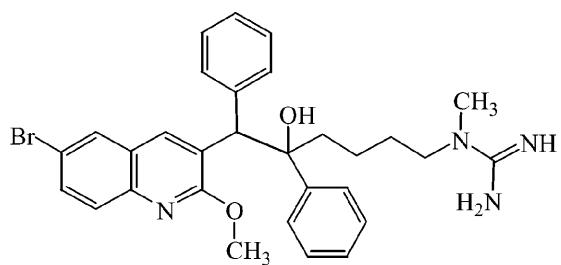
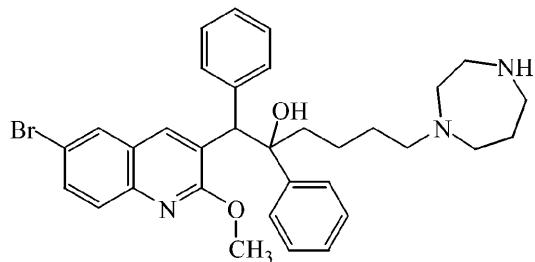
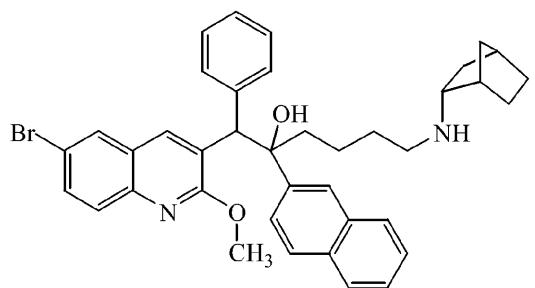
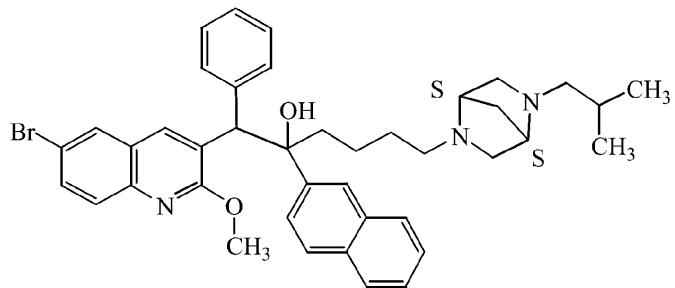
【請求項 21】

式(Ia)で表される化合物でありかつ R¹ が水素またはハロであり、R² が C_{1 - 6} アルキルオキシであり、R³ がアリール C_{1 - 6} アルキルまたはアリールであり、R⁴ が水素または C_{1 - 6} アルキルであり、R⁵ が -C(=NH)-NH₂、H e t - C_{1 - 6} アルキル、モノもしくはジ(C_{1 - 6} アルキル)アミノ C_{1 - 6} アルキル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルまたは H e t であるか、或は R⁴ と R⁵ がこれらが結合している窒素原子と一緒にになってアゼチジニル、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチルまたは 1,1-ジオキサイド-チオモルホリニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基が場合により各置換基が C_{1 - 6} アルキル、アリール C_{1 - 6} アルキル、場合により C_{1 - 6} アルキルで置換されていてもよいピペリジニルから独立して選択される 1,2,3 または 4 個の置換基で置換されていてもよいか、或は R⁴ と R⁵ がこれらが結合している窒素原子と一緒にになって各々がアリール、C_{1 - 6} アルキルカルボニル、ピペリジニルまたは場合によりアリール C_{1 - 6} アルキルで置換されていてもよいピロリジニルで置換されているピペリジニルまたはピペラジニルから成る群より選択される基を形成しており、R⁶ が場合によりハロで置換されていてもよいフェニルであり、R⁷ が水素であり、q が 3 または 4 であり、p が 1 である請求項 1 記載の化合物。

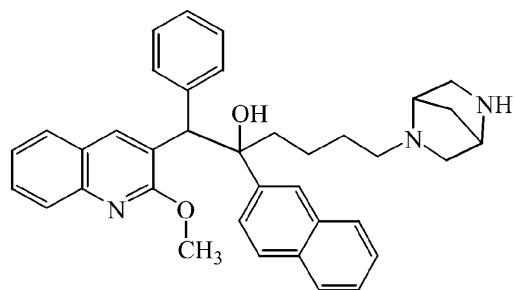
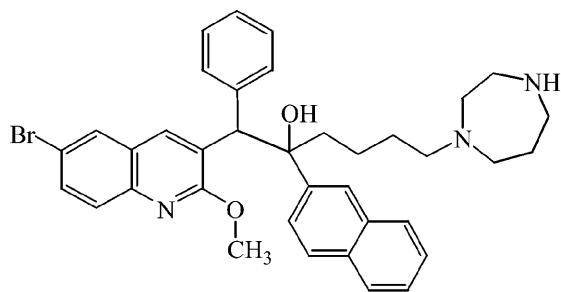
【請求項 22】

立体化学異性体形態物のいずれも包含する下記：

【化 5】



【化6】



、これらのN-オキサイド、製薬学的に許容される塩または溶媒和物から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項23】

薬剤として用いるための前請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項24】

細菌感染治療用薬剤として用いるための請求項1から22のいずれか1項記載の化合物。

【請求項25】

製薬学的に許容される担体および請求項1から22のいずれか1項記載の化合物を有効成分として治療的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

【請求項26】

細菌感染治療用薬剤を製造するための請求項1から22のいずれか1項記載化合物の使用。

【請求項27】

前記細菌感染がグラム陽性細菌による感染である請求項26記載の使用。

【請求項28】

前記グラム陽性細菌が肺炎連鎖球菌である請求項27記載の使用。

【請求項29】

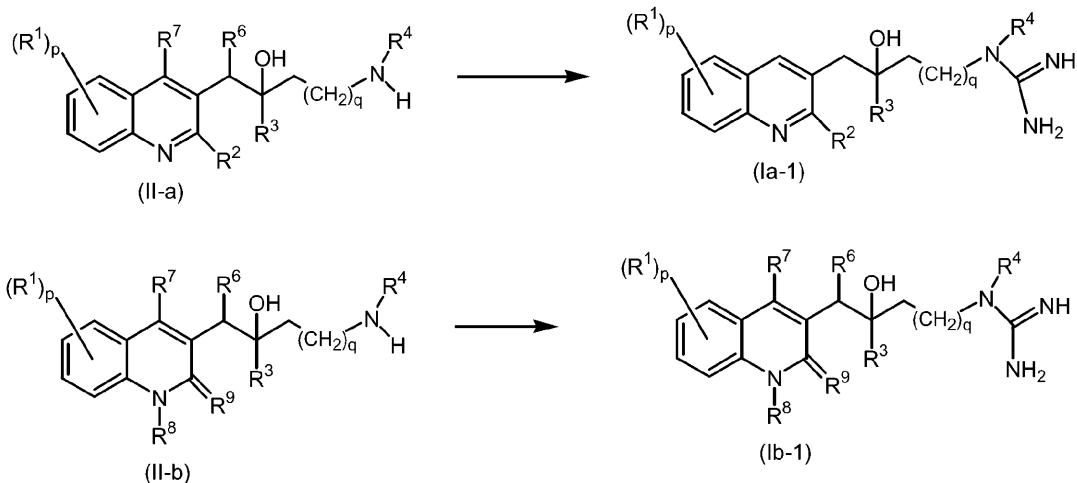
前記グラム陽性細菌が黄色ブドウ球菌である請求項27記載の使用。

【請求項30】

請求項1記載化合物の製造方法であって、

a) 式(Ia-a)または式(Ia-b)で表される中間体と1H-ピラゾール-1-カルボキシimidアミドを適切な塩基および適切な溶媒の存在下で反応させるか、

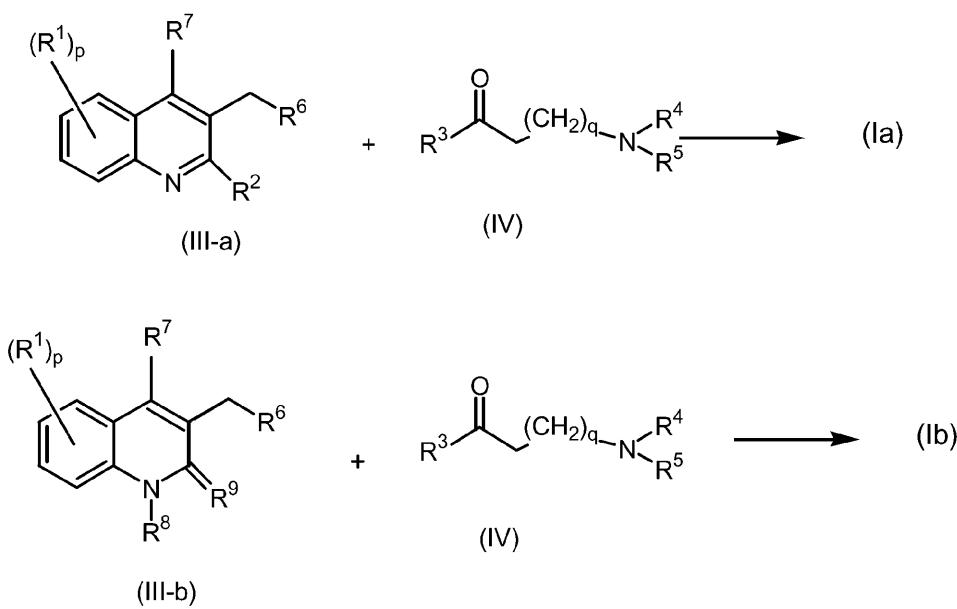
【化7】



[ここで、あらゆる変項は請求項1で定義した通りである]

b) 式(IICI-a)または(IICI-b)で表される中間体と式(IV)で表される中間体を下記の反応スキーム：

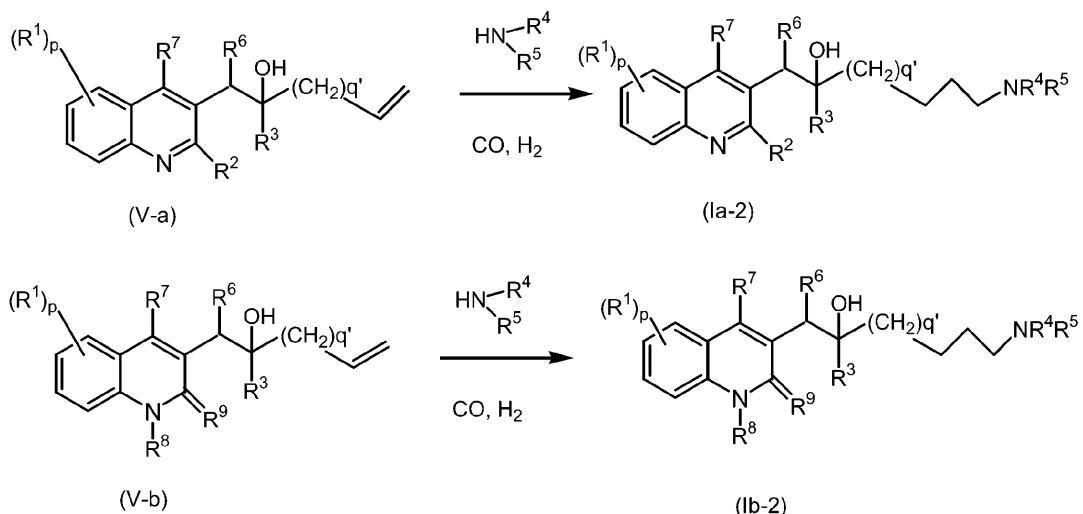
【化8】



[ここで、あらゆる変項は請求項1で定義した通りである]

に従って適切な塩基と適切な溶媒の混合物中でnBuLiを用いて反応させるか、
c) q' が0、1または2である式(V-a)または(V-b)で表される中間体と第一級もしくは第二級アミン HNR^4R^5 を適切な触媒の存在下で場合により2番目の触媒(還元用)を存在させて適切な配位子の存在下の適切な溶媒中でCOおよびH₂(加圧下)の存在下で反応させるか、

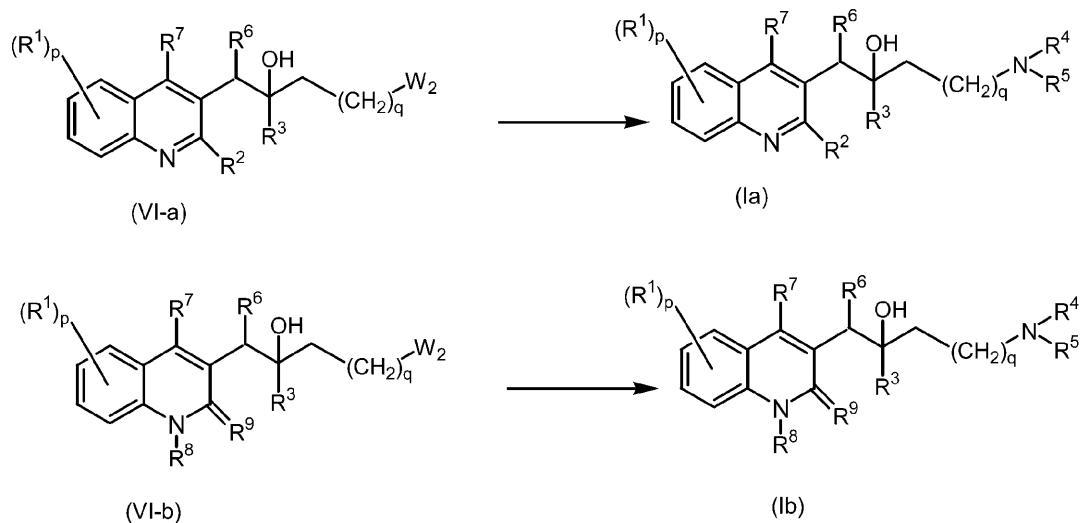
【化9】



[ここで、あらゆる変項は請求項1で定義した通りである]

d) W_2 が適切な脱離基を表す式 (VI-a) または (VI-b) で表される中間体と適切な第一級もしくは第二級アミン HNR^4R^5 を場合により適切な溶媒の存在下で反応させるか、

【化10】



[ここで、あらゆる変項は請求項1で定義した通りである]

または必要ならば、式 (Ia) または (Ib) で表される化合物を当該技術分野で公知の変換に従って互いに変化させ、そして更に必要ならば、式 (Ia) または (Ib) で表される化合物を酸で処理することで治療的に有効な無毒の酸付加塩に変化させるか或は塩基で処理することで治療的に有効な無毒の塩基付加塩に変化させるか、或は逆に、酸付加塩形態物をアルカリで処理することで遊離塩基に変化させるか、或は塩基付加塩を酸で処理することで遊離酸に変化させ、そして必要ならば、それらの立体化学異性体形態物、第四級アミンまたはN-オキサイド形態物を調製する、
 ことを特徴とする方法。

【請求項31】

(a) 請求項1から22のいずれか1項記載の化合物および(b)他の1種以上の抗菌薬の組み合わせ物。

【請求項 3 2】

(a) 請求項 1 から 2 2 のいずれか 1 項記載の化合物および (b) 他の 1 種以上の抗菌薬を、細菌感染の治療で同時、個別または逐次的に用いるための組み合わせ製剤として含有する、製品。

【請求項 3 3】

黄色ブドウ球菌がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌である請求項 2 9 記載の使用。

【請求項 3 4】

細菌感染がヒト型結核菌での感染である請求項 2 6 記載の使用。