

【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】令和 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【公表番号】特表 2019-522048 (P2019-522048A)

【公表日】令和 1 年 8 月 8 日 (2019.8.8)

【年通号数】公開・登録公報 2019-032

【出願番号】特願 2019-518161 (P2019-518161)

【国際特許分類】

C 07 D 311/24 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

C 07 D 407/12 (2006.01)

A 61 P 33/06 (2006.01)

A 61 P 31/06 (2006.01)

A 61 P 33/02 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

A 61 K 31/453 (2006.01)

C 07 D 405/12 (2006.01)

【F I】

C 07 D 311/24 C S P

A 61 P 31/04

C 07 D 407/12

A 61 P 33/06

A 61 P 31/06

A 61 P 33/02

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 45/00

A 61 K 31/496

A 61 K 31/453

C 07 D 405/12

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 15 日 (2020.6.15)

【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

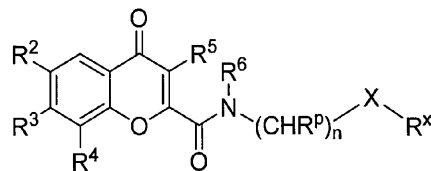
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 C-III

【化 1】



C-III

(式中、 n は、1又は2であり；

X は結合であり；

R^x は、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル又はベンゾオキサゾール基であり、前記 R^x 基のそれぞれは、OH、 CH_3 又はFから独立して選択される1つ又は複数の基で任意選択で置換されてもよく；

R^P は、H又は CH_3 であり、 R^P がHであるとき、 n は、1又は2であり、 R^P が CH_3 であるとき、 n は1であり；

R^2 は、H、OH、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 又は $-CN$ であり；

R^3 は、H、OH、F、Cl又は $-O(CH_2)_2NH_2$ であり；

R^4 は、H、F、Br、OH、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 又は1H-テトラゾール-5-イル基であり；

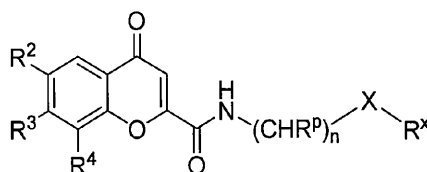
R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、H又は CH_3 から選択され、 $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ であるとき、 R^P はHではない、又は R^x はシクロヘキシルではない)

の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形。

【請求項 2】

式C-IIIの化合物が、 R^5 及び R^6 が両方Hである式C-IIIの化合物である、
請求項1に記載の式C-III

【化 2】



C-II

(式中、 n は1であり； X は結合であり； R^P はHであり；

R^2 は、H、OH、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 又は $-CN$ であり；

R^3 は、H、F又はClであり；

R^4 は、H、F、OH、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 又は1H-テトラゾール-5-イル基であり；

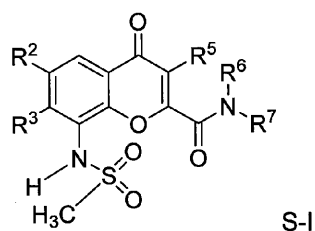
R^x は、OH又はFから独立して選択される1つ又は複数の基で任意選択で置換されているC結合のシクロヘキシル若しくはテトラヒドロピラニル基である)

の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形。

【請求項 3】

式S-Iの化合物が、 R^4 が $-NHSO_2CH_3$ 基である式Iの化合物である、
請求項1に記載の式S-I

【化 3】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 は、請求項1に規定の通りであり、

R^7 は-X- R^x 基を表し、Xは、 $-(CH_2)_n$ -基(式中、nは、1若しくは2である)又は-CH(CH₃)-基により表され、

R^x は、請求項1に規定の通りである)

の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形。

【請求項 4】

フルオロ-8-ヒドロキシ-N-((1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミドである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形。

【請求項 5】

N-(シクロヘキシルメチル)-7-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミドである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体、又は多形。

【請求項 6】

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-((1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミドである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体、又は多形。

【請求項 7】

Pf 3D7に対する5以上、好ましくは5.5以上、より好ましくは6以上、特に6.5又は7以上のpEC₅₀を有する、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Pf KRS1に対する6以上、好ましくは6.3以上、より好ましくは6.5以上、特に7以上のpIC₅₀を有する、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

クリプトスポリジウム・パルブムに対する5以上、好ましくは5.5以上、より好ましくは6以上、特に6.5又は7以上のpEC₅₀を有する、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

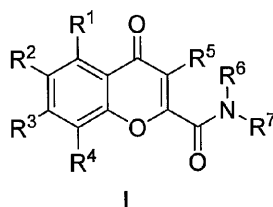
【請求項 10】

請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形を、1つ又は複数の医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と共に含み、任意選択で1つ又は複数の追加の治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

式(I)

【化 4】



(式中、 R^1 は、H又はOHであり；

R^2 は、H、OH、CN、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基、 $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基、 $-C(O)$ $(C_1 \sim C_3)$ 基、 $C(O)NR^8R^9$ 基、 $C(NH)NH$ メチルシクロヘキシル基であり、

前記 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル(R^2)基又は $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ(R^2)基は、OH、ハロゲン又はCNから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく；

R^3 は、H、OH、CN、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基であり、前記 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル(R^3)基は、OH、ハロゲン又はCNから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく；

R^4 は、H、OH、CN、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基、 $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基、 $-C(O)R^{10}$ 基、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 基、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基、又は1～3個のO若しくはNヘテロ原子を含有するC結合の複素環式基であり、

前記 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル(R^4)基は、OH、ハロゲン又はCNから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、

前記 $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ(R^4)基は、 $NR^{11}R^{12}$ ；或いは1つ又は複数のハロゲン、メチル、エチル又はOH基で任意選択で独立して置換されてもよいC結合の6員複素環式基から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく；

R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、H又は $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基であり；

R^7 は $-X-R^x$ 基を表し、

Xは、結合若しくは $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基であり、又は、 $-(CH_2)_n$ -基(式中、nは、0、1、2又は3である)若しくは $-[(CH_2)_m-CH(CH_3)]_p$ -基(式中、m及びpは、それぞれ独立して、0又は1である)により表され、

R^x は：

(i)C結合の飽和又は不飽和の4員、5員、6員又は7員シクロアルキル環であって、前記シクロアルキル(R^x)環が、OH、ハロゲン又は $-(CH_2)_q$ -Y(式中、qは、0、1又は2であり、Yは、H、 $NR^{13}R^{14}$ 又は CO_2R^{15} である)から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル環；

(ii)O、N又はSから選択される1個又は複数のヘテロ原子を含有するC結合又はN結合の飽和又は不飽和の4員、5員又は6員複素環式環であって、前記複素環式(R^x)環が、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基、 $-(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキル環、 $-C(O)R^{10}$ 基、 $-SO_2R^{16}$ 基から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されており、並びに前記任意選択で置換されている複素環式(R^x)基が、1個又は2個のO原子を任意選択で含有する飽和又は不飽和の5員又は6員環に任意選択で縮合されている、複素環式環；

(iii)アリール又はヘテロアリール基であって、前記アリール又はヘテロアリール基が、ハロゲン、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 基、 $-(CH_2)_q$ -Y基(式中、qは、0、1又は2であり、Yは、H、 $NR^{13}R^{14}$ 又は CO_2R^{15} である)、 $-C(O)R^{10}$ 基又は $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 基から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されており、並びに前記任意選択で置換されているアリール又はヘテロアリール(R^x)基が、1個又は2個のO原子及び/又はN原子を含有する飽和又は不飽和の5員又は6員複素環式環に任意選択で縮合されている、アリール又はヘテロアリール基；

(iv)ハロゲンから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換された $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル基；

(v) $-SO_2R^{16}$ 基；

であり、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{17} 及び R^{18} は、それぞれ独立して、H又は $-(C_1 \sim C_3)$ アルキルから選択され、

R^{13} 及び R^{14} は、互いに独立して、H、 CO_2R^{19} 及び COR^{19} から選択され、又は任意選択で R^{13} 、 R^{14} 及び前記 $-NR^{13}R^{14}$ 基の窒素は、OH、ハロゲン又は直鎖若しくは分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されている飽和又は不飽和の4員、5員、6員又は7員複素環式環を共に定義し、

R^{19} は、直鎖又は分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{15} は、H及び直鎖又は分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{11} 及び R^{12} は、H又は $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基から独立して選択され、又は前記 $-NR^{11}R^{12}$ アミン基の-N原子と共に、前記N、 R^{11} 基及び/又は R^{12} 基は、-N-結合の4員、5員又は6員の飽和又は不飽和の環複素環式基を形成し、

R^{16} は、H、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基又は NH_2 であり、但し、 $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ のとき、 R^7 は $-(CH_2)$ -シクロヘキシルではない)

の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形、或いは1つ又は複数の感染性疾患の治療又は防止における使用のための請求項10に記載の医薬組成物。

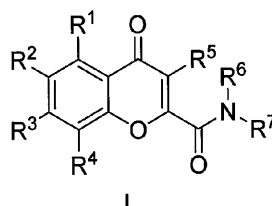
【請求項 1 2】

マラリア;クリプトスポリジウム症;結核(TB);アフリカ睡眠病(HAT);アフリカ動物トリパノソーマ症(AAT);シャーガス病;住血吸虫症及び/又はリーシュマニア症から独立して選択される1つ又は複数の感染性疾患の治療又は防止における使用のための請求項11に記載の式(I)の化合物或いは請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

式(I)

【化 5】



(式中、 R^1 は、H又はOHであり、

R^2 は、H、OH、CN、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基、 $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基、 $-C(O)(C_1 \sim C_3)$ 基、 $C(O)NR^8R^9$ 基、 $C(NH)NH$ メチルシクロヘキシル基であり、

前記 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル(R^2)基又は $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ(R^2)基は、OH、ハロゲン又はCNから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、

R^3 は、H、OH、CN、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基であり、前記 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル(R^3)基は、OH、ハロゲン又はCNから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、

R^4 は、H、OH、CN、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基、 $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基、 $-C(O)R^{10}$ 基、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 基、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基、又は1～3個のO若しくはNヘテロ原子を含有するC結合の複素環式基であり、

前記 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル(R^4)基は、OH、ハロゲン又はCNから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、

前記 $-O-(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ(R^4)基は、 $NR^{11}R^{12}$;或いは1つ又は複数のハロゲン、メチル、エチル又はOH基で任意選択で独立して置換されてもよいC結合の6員複素環式基から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、

R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、H又は $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基であり、

R^7 は $-X-R^x$ 基を表し、

Xは、結合若しくは $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基であり、又は、 $-(CH_2)_n$ -基(式中、nは、0、1、2又は3である)若しくは $-[(CH_2)_m-CH(CH_3)]_p$ -基(式中、m及びpは、それぞれ独立して、0又は1である)により表され、

R^xは:

(i)C結合の飽和又は不飽和の4員、5員、6員又は7員シクロアルキル環であって、前記シクロアルキル(R^x)環が、OH、ハロゲン又は $-(CH_2)_q$ -Y(式中、qは、0、1又は2であり、Yは、H、NR¹³R¹⁴又はCO₂R¹⁵である)から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル環;

(ii)O、N又はSから選択される1個又は複数のヘテロ原子を含有するC結合又はN結合の飽和又は不飽和の4員、5員又は6員複素環式環であって、前記複素環式(R^x)環が、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基、 $-(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキル環、 $-C(O)R^{10}$ 基、 $-SO_2R^{16}$ 基から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されており、並びに前記任意選択で置換されている複素環式(R^x)基が、1個又は2個のO原子を任意選択で含有する飽和又は不飽和の5員又は6員環に任意選択で縮合されている、複素環式環;

(iii)アリール又はヘテロアリール基であって、前記アリール又はヘテロアリール基が、ハロゲン、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 基、 $-(CH_2)_q$ -Y基(式中、qは、0、1又は2であり、Yは、H、NR¹³R¹⁴又はCO₂R¹⁵である)、 $-C(O)R^{10}$ 基又は $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 基から独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されており、並びに前記任意選択で置換されているアリール又はヘテロアリール(R^x)基が、1個又は2個のO原子及び/又はN原子を含有する飽和又は不飽和の5員又は6員複素環式環に任意選択で縮合されている、アリール又はヘテロアリール基;

(iv)ハロゲンから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換された $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル基;

(v) $-SO_2R^{16}$ 基;

であり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹⁷及びR¹⁸は、それぞれ独立して、H又は $-(C_1 \sim C_3)$ アルキルから選択され;

R¹³及びR¹⁴は、互いに独立して、H、CO₂R¹⁹及びCOR¹⁹から選択され、又は任意選択でR¹³、R¹⁴及び前記-NR¹³R¹⁴基の窒素は、OH、ハロゲン又は直鎖若しくは分岐鎖C1~C6アルキルから独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されている飽和又は不飽和の4員、5員、6員又は7員複素環式環を共に定義し;

R¹⁹は、直鎖又は分岐鎖C₁~C₆アルキルから選択され;

R¹⁵は、H及び直鎖又は分岐鎖C₁~C₆アルキルから選択され;

R¹¹及びR¹²は、H又は $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基から独立して選択され、又は前記-NR¹¹R¹²アミン基の-N原子と共に、前記N、R¹¹基及び/又はR¹²基は、-N-結合の4員、5員又は6員の飽和又は不飽和の環複素環式基を形成し;

R¹⁶は、H、 $-(C_1 \sim C_3)$ アルキル基又はNH₂であり、但し、R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=R⁶=Hのとき、R⁷は $-(CH_2)$ -シクロヘキシルではない)

の化合物、或いはその獣医学的若しくは医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、幾何異性体若しくは互変異性体、又は多形、或いは
1つ又は複数の細菌感染の治療又は防止における使用のための請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項14】

肺炎連鎖球菌及び/又は腸球菌のうちの1つ又は複数;或いはESKAPE細菌種群であるエンテロコッカス・フェシウム、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、アシネトバクター・バウマニ、緑膿菌及び/又はエンテロバクターのうちの1つ又は複数に起因する細菌感染から独立して選択される1つ又は複数のグラム陽性及び/又はグラム陰性細菌感染の治療又は防止における使用のための請求項13に記載の式(1)の化合物或いは請求項10に記載の医薬組成物。