

【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19年7月12日(2007.7.12)

【公表番号】特表2006-528668(P2006-528668A)

【公表日】平成18年12月21日(2006.12.21)

【年通号数】公開・登録公報2006-050

【出願番号】特願2006-529797(P2006-529797)

【国際特許分類】

C 0 7 H 17/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7052 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 17/00 C S P

A 6 1 K 31/7052

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月10日(2007.5.10)

【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

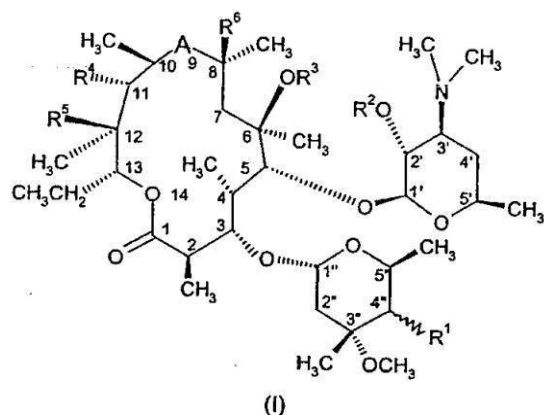
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

Aは-C(0)NH-、-NHC(0)-、-N(R⁷)-CH₂-および-CH₂-N(R⁷)-から選択される二価の基であり；

R¹は-NHC(0)(CH₂)_dXR⁸であり；

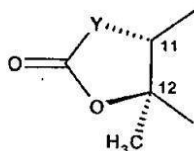
R²は水素であり；

R³は水素、C₁₋₄アルキル、または9～10員縮合二環式ヘテロアリールにより場合により置換されたC₃₋₆アルケニルであり；

R⁴はヒドロキシ、9～10員縮合二環式ヘテロアリールにより場合により置換されたC₃₋₆アルケニルオキシ、またはC₁₋₆アルコキシもしくは-O(CH₂)_eNR⁷R⁹により場合により置換されたC₁₋₆アルコキシであり、

R^5 はヒドロキシであるか、または
 R^4 と R^5 は介在する原子と一緒に次の構造：

【化2】



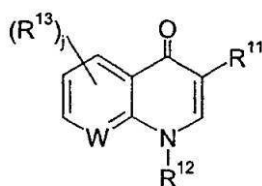
〔式中、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ および $-\text{CH}(\text{SR}^{10})-$ から選択される二価の基であるが、ここでAが $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ であるとき、Yは $-\text{O}-$ であることを条件とする〕を有する環式基を形成し；

R^6 は水素または弗素であり；

R^7 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

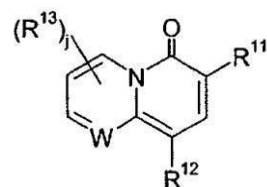
R^8 は次の構造：

【化3】



または

【化4】



を有するヘテロ環式基であり；

R^9 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は水素であるか、または場合により置換されたフェニル、場合により置換された5または6員ヘテロアリールおよび場合により置換された9～10員縮合二環式ヘテロアリールから選択される基により場合により置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^{11} は水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NO}_2$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^7$ であり；

R^{12} は水素、ヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシにより場合により置換された C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または場合により置換されたフェニルまたはベンジルであり；

R^{13} はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)または $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ であり；

R^{14} は水素、

ハロゲン、シアノ、フェニルもしくは C_{1-4} アルコキシにより場合により置換された C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、およびニトロもしくは $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルにより場合により置換されたフェニルから独立して選択される3個以下の基により場合により置換された C_{1-6} アルキル、

$-(\text{CH}_2)_w\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、

$-(\text{CH}_2)_w$ ヘテロシクリル、

$-(\text{CH}_2)_w$ ヘテロアリール、

$-(\text{CH}_2)_w$ アリール、

C_{3-6} アルケニル、または

C_{3-6} アルキニルであり；

R^{15} は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合により置換されたフェニルまたはベンジル、アセチルまたはベンゾイルであり；

R^{16} は水素もしくは R^{13} であるか、または R^{16} と R^{12} は連結して二価の基 $-O(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_t-$ を形成し；

R^{17} と R^{18} はそれぞれ独立して水素またはフェニルもしくは $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルにより場合により置換された C_{1-6} アルキルであるか、または

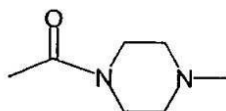
R^{17} と R^{18} は、それらが結合している窒素原子と一緒に5または6員ヘテロ環式基を形成し、場合により酸素、窒素および硫黄から選択される1個のさらなるヘテロ原子を含有する；

Xは $-U(CH_2)_vB-$ 、 $-U(CH_2)_v-$ または次式：

【化5】

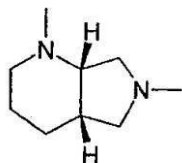


【化6】



および

【化7】



から選択される基であり；

UとBは、独立して $-N(R^{15})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-N(R^{15})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{15})-$ および $-N[C(O)R^{15}]$ から選択される二価の基であり；

Wは $-C(R^{16})-$ または窒素原子であり；

dは0または1～5の整数であり；

eは2～4の整数であり；

jおよびzはそれぞれ独立して0～2の整数であり；

wは0～4の整数であり；

tは2または3であり；

vは1～8の整数である]

で表される化合物またはその薬学的に許容される誘導体。

【請求項2】

Aが $-N(R^7)-CH_2-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが $-O(CH_2)_2NH-$ または $-O(CH_2)_2O-$ である、請求項1または2に記載の化合物。

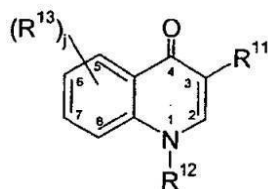
【請求項4】

dが2である、先行する請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R^8 が次式：

【化 8】



〔式中、ヘテロ環は6または7位置で連結されていてかつj、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は請求項1に定義された通りである〕

のヘテロ環式基である、先行する請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 6】

実施例1~8のいずれか一つに定義された、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される誘導体。

【請求項 7】

4''-(S)-{3-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-プロピオニルアミノ}-4''-デオキシアジスロマイシン；
 4''-(R)-{3-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-プロピオニルアミノ}-4''-デオキシアジスロマイシン；
 4''-(S)-{3-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルオキシ)-エトキシ]-プロピオニルアミノ}-4''-デオキシアジスロマイシン；
 4''-(S)-{3-[2-(3-カルボキシ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルオキシ)-エトキシ]-プロピオニルアミノ}-4''-デオキシアジスロマイシン=11,12-環状カルボナート；および

4''-(3-{[2-(7-クロロ-1-シクロプロピル-3-メトキシカルボニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エチル]-メチル-アミノ}-プロピオニルアミノ)-4''-デオキシアジスロマイシン；

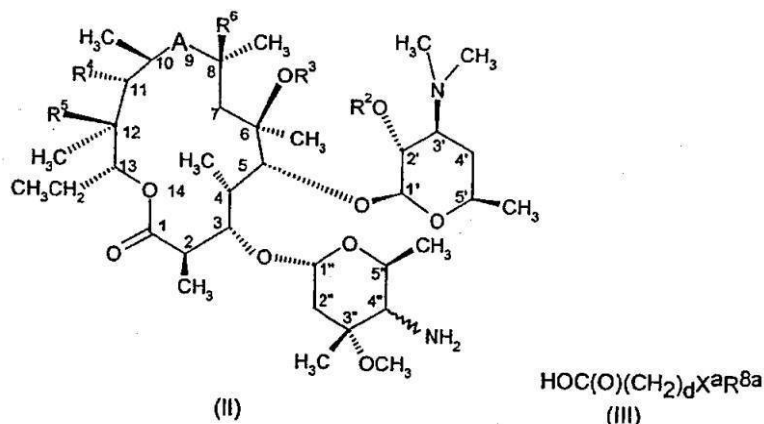
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体。

【請求項 8】

請求項1に記載の化合物を製造する方法であって、

a) 式(II)：

【化 9】



の化合物を酸(III)〔式中、 X^a および R^{8a} は請求項1に定義されたXおよび R^8 であるかまたはXおよび R^8 に変換しうる基である〕の好適な活性化された誘導体と反応させて式(I)〔式中、dは1~5の整数である〕の化合物を生成させるステップ；

b) 式(II)の化合物をカルボン酸 $\text{HOC(O)N(R}^{15}\text{)}(\text{CH}_2)_v\text{B}^a\text{R}^{8a}$ (IV)の好適な活性化された誘導体と反応させて式(I)の化合物〔式中、dは0でありかつUは $-\text{C(O)N(R}^{15}\text{)}-$ である〕を生成させるステップ；

c) 式(II)の化合物をイソシアネート $\text{OCN}(\text{CH}_2)_v\text{B}^a\text{R}^{8a}$ と反応させて式(I)の化合物〔式中

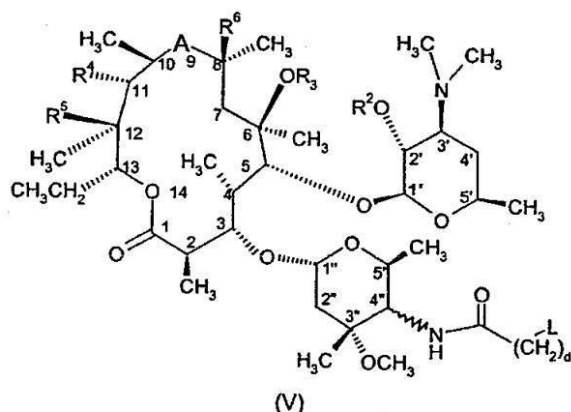
、dは0でありかつUは-NH-である]を生成させるステップ；

d) 式(II)の化合物をカルバモイルクロリド $\text{ClC(O)N(R}^{15}\text{)}(\text{CH}_2)_v\text{B}^a\text{R}^{8a}$ と反応させて式(I)の化合物[式中、dは0でありかつUは-N(R¹⁵)-である]を生成させるステップ；

e) 式(II)の化合物をクロロ蟻酸エステル $\text{ClOC(O)O}(\text{CH}_2)_v\text{B}^a\text{R}^{8a}$ と反応させて式(I)の化合物[式中、dは0でありかつUは-O-である]を生成させるステップ；

f) 式(V)：

【化10】



[式中、Lは好適な脱離基である]の化合物を、式 X^aR^{8a} (VI) [式中、 R^{8a} は請求項1に定義された R^8 または R^8 に変換しうる基でありかつ X^a は $-\text{U}(\text{CH}_2)_v-$ もしくは $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ または $-\text{U}(\text{CH}_2)_v-$ もしくは $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ に変換しうる基であり、ここで、Uは-N(R¹⁵)-および-S-から選択される基である]の化合物と反応させて式(I)の化合物[式中、Uは-N(R¹⁵)-および-S-から選択される基である]を生成させるステップ；または

g) 式(I)の一化合物を式(I)の他の化合物に変換するステップ；

を含んでなり、その後、もし必要であれば、得られる化合物を1以上の次の操作：

i) 保護基 R^2 の除去、

ii) X^aR^{8a} の XR^8 への変換、

iii) B^aR^{8a} の BR^8 への変換、および

iv) 得られる式(I)の化合物の薬学的に許容される誘導体への変換により処理する上記方法。

【請求項9】

治療に使用するための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

ヒトまたは動物の身体における全身または局所微生物感染の治療または予防に使用するための医薬品の製造における請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の使用。

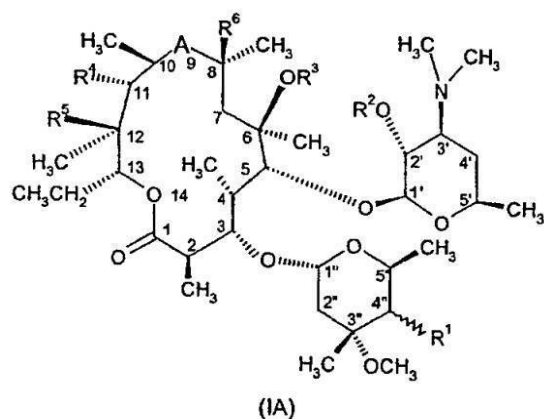
【請求項11】

請求項1～7のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物と一緒に、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤および／または担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項12】

式(IA)：

【化 1 1】



[式中、

Aは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ から選択される二価の基であり；

R^1 は $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{XR}^8$ であり；

R^2 は水素であり；

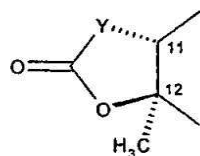
R^3 は水素、 C_{1-4} アルキル、または9～10員縮合二環式ヘテロアリールにより場合により置換された C_{3-6} アルケニルであり；

R^4 はヒドロキシ、9～10員縮合二環式ヘテロアリールにより場合により置換された C_{3-6} アルケニルオキシ、または C_{1-6} アルコキシもしくは $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^9$ により場合により置換された C_{1-6} アルコキシであり、

R^5 はヒドロキシであるか、または

R^4 と R^5 は介在する原子と一緒に次の構造：

【化 1 2】



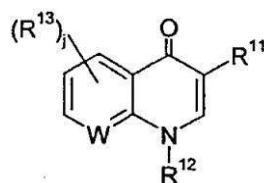
[式中、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ および $-\text{CH}(\text{SR}^{10})-$ から選択される二価の基であるが、ここでAが $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ であるとき、Yは $-\text{O}-$ であることを条件とする]を有する環式基を形成し；

R^6 は水素または弗素であり；

R^7 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

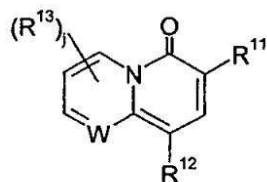
R^8 は次の構造：

【化 1 3】



または

【化 1 4】



を有するヘテロ環式基であり；

R^9 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は水素であるか、または場合により置換されたフェニル、場合により置換された5または6員ヘテロアリールおよび場合により置換された9～10員縮合二環式ヘテロアリールから選択される基により置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^{11} は水素、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NHR^{14}$ または $-C(O)CH_2NO_2$ であり；

R^{12} は水素、ヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシにより場合により置換された C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または場合により置換されたフェニルまたはベンジルであり；

R^{13} はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)または $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ であり；

R^{14} は水素またはハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $-OC(O)OC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される3個の基により場合により置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^{15} は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合により置換されたフェニルまたはベンジル、アセチルまたはベンゾイルであり；

R^{16} は水素もしくは R^{13} であるか、または R^{16} と R^{12} は連結して二価の基 $-O(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_t-$ を形成し；

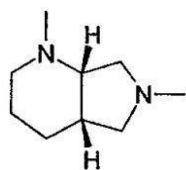
Xは $-U(CH_2)_vB-$ 、 $-U(CH_2)_v-$ または次式：

【化 1 5】



および

【化 1 6】



から選択される基であり；

UとBは、独立して $-N(R^{15})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-N(R^{15})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{15})-$ および $-N[C(O)R^{15}]$ から選択される二価の基であり；

Wは $-C(R^{16})-$ または窒素原子であり；

dは0または1～5の整数であり；

eは2～4の整数であり；

jおよびzはそれぞれ独立して0～2の整数であり；

tは2または3であり；

vは2～8の整数である]

で表される化合物またはその薬学的に許容される誘導体。