

【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21年6月4日(2009.6.4)

【公開番号】特開2007-284413(P2007-284413A)

【公開日】平成19年11月1日(2007.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2007-042

【出願番号】特願2006-137245(P2006-137245)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04 (2006.01)

A 61 K 31/4709 (2006.01)

C 07 D 498/06 (2006.01)

A 61 K 31/5383 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 31/00 (2006.01)

C 07 B 57/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04 C S P

A 61 K 31/4709

C 07 D 498/06

A 61 K 31/5383

A 61 P 31/04

A 61 P 31/00

C 07 B 57/00 3 6 5

【手続補正書】

【提出日】平成21年4月20日(2009.4.20)

【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

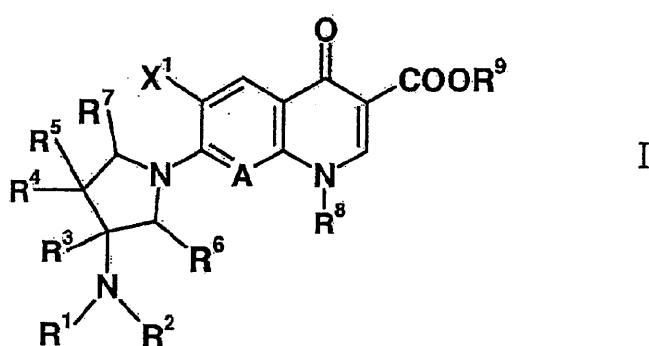
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(I)で表わされる化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【化1】



[式中、R¹は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基もしくは炭素数3から6のシクロアルキル基を示すか、または、アミノ酸、ジペプチドもしくはトリペプチド由来の置換カルボニル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原

子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有してもよく；

R^2 は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有してもよく；

R^3 は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、または炭素数 2 から 6 のアルキニル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有してもよく；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または置換基を有してもよい炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を示すが、このうち、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよく、さらに、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有してもよく、ただし、 R^4 および R^5 は、同時に水素原子となることはなく、

さらに、これらの置換基 R^4 および R^5 は一体化して、

(a) これらが結合する炭素原子を含んで、3員環から 6 員環の環状構造を形成してピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、このようにして形成されたスピロ環は、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環には、置換基を有してもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基もしくはハロゲン原子が置換していてもよく、または、

(b) ピロリジン環に二重結合によって結合するエキソメチレン基を形成してもよく、さらにこのエキソメチレン基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を 1 もしくは 2 個有してもよく；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を示し； R^8 は、炭素数 1 から 6 のハロゲン置換アルキル基、炭素数 3 から 6 のハロゲン置換シクロアルキル基、ハロゲン置換フェニル基、またはハロゲン置換ヘテロアリール基を示し； R^9 は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5 - インダニル基、フタリジニル基、5 - アルキル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イルメチル基、3 - アセトキシ - 2 - オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基、または炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を示し；

X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

A は、窒素原子または式(II)

【化 2】



(式中、 X^2 は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換メチル基、またはハロゲンノメトキシ基を示すが、この X^2 と上記の R^8 は一体化して母核の一部を含んで環状構造を形成してもよく、

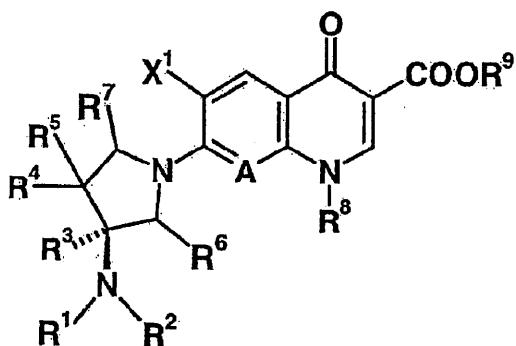
このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環には、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基が置換していてもよい。)

で表わされる部分構造を示す。】

【請求項2】

式(I)で表わされる化合物が、下記式で表わされる化合物である請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【化3】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、X¹、およびAは請求項1に記載の定義と同じ。]

【請求項3】

式(I)において、R¹およびR²が、水素原子である請求項1または2に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項4】

式(I)において、R¹およびR²のいずれか一方が水素原子であり、他方が、メチル基、エチル基、フルオロエチル基、およびシクロプロピル基から選ばれる置換基である請求項1または2に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項5】

式(I)において、R³が、メチル基またはエチル基である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項6】

式(I)において、R⁴およびR⁵のいずれか一方が水素原子であり、もう一方がフッ素原子、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、シクロプロピル基、フルオロメチル基、メトキシ基、ビニル基、またはエチニル基である請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項7】

式(I)において、R⁴およびR⁵が一体化して、これらが結合する炭素原子を含んでシクロプロパン環、またはシクロブタン環を形成してスピロ環状構造を形成した請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項8】

式(I)において、R⁴およびR⁵が一体化してエキソメチレン基を形成した請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項9】

式(I)において、X¹が、フッ素原子である請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項10】

式(I)におけるAが、窒素原子である請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項11】

式(Ⅰ)におけるAが、式(Ⅱ)で表わされる部分構造である請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項12】

式(Ⅱ)におけるX²が、メチル基、エチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、または塩素原子である請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項13】

式(Ⅱ)におけるX²が、メチル基またはメトキシ基である請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項14】

式(Ⅰ)において、R⁸が、1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項15】

式(Ⅰ)において、R⁸が、立体化学的に単一な1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項16】

式(Ⅰ)において、R⁸である1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基が、(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項15に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

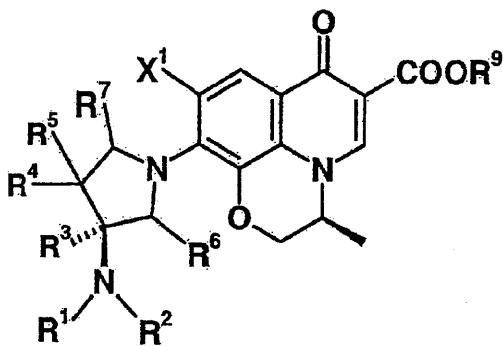
【請求項17】

式(Ⅰ)において、R⁸である(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基が、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル基である請求項16に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項18】

式(Ⅰ)の化合物が下記式

【化4】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、およびX¹は請求項1に記載の定義と同じ。]

で表わされる化合物である請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項19】

式(Ⅰ)において、R⁹が、水素原子である請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項20】

式(Ⅰ)の化合物が、立体化学的に単一な化合物である請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項21】

7-[3-アミノ-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オ

- 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
(3 S) - 1 0 - [3 - アミノ - 4 - メチレン - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 9 -
フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2 . 3 - d
e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - [3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオ
ロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メ
チル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - [3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオ
ロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メ
トキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
(3 S) - 1 0 - [3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル]
- 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2 .
3 - d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和
物；
7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 1 - イル] - 6 -
フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メトキシ - 1 ,
4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - (3 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -
1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ
- 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - (3 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -
1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒド
ロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] -
8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、または
それらの水和物；
7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オ
キソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] -
8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、または
それらの水和物；
7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキ
ソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 -
フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 8 - メトキシ
- 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水
和物；
7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 -
フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 8 - メチル -
1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和
物；
7 - [(3 S) - 3 - アミノ - 3 - フルオロメチル - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル]
- 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 8 - メ
トキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれ
らの水和物；
7 - [(3 S) - 3 - アミノ - 3 - フルオロメチル - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル]

- 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
(3 S) - 1 0 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2 . 3 - d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [8 - アミノ - 8 - メチル - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [8 - アミノ - 8 - メチル - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
(3 S) - 1 0 - [8 - アミノ - 8 - メチル - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2 . 3 - d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；および 7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物から選ばれる化合物。

【請求項 2 2】

式(I)の化合物において、ピロリジン環上にアミノ基が置換した 3 位の絶対配置が、(3 R)である請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 3】

式(I)の化合物において、ピロリジン環上にアミノ基が置換した 3 位の絶対配置が、(3 S)である請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 4】

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

(3S)-10-[7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1.2.3-d e][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7-[8-アミノ-8-メチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7-[8-アミノ-8-メチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

(3S)-10-[8-アミノ-8-メチル-6-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル]-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1.2.3-d e][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7-[(7S)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；

7-[(7S)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-1-シクロプロピル-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；および7-[(3S)-3-アミノ-3-フルオロメチル-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物から選ばれる化合物。

【請求項25】

式(I)の化合物において、スピロ二環性置換基上にアミノ基が置換した部位の絶対配置が、(R)である請求項19、20、および24のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項26】

式(I)の化合物において、スピロ二環性置換基上にアミノ基が置換した部位の絶対配置が、(S)である請求項19、20、および24のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。