

【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12月2日(2010.12.2)

【公表番号】特表2010-517983(P2010-517983A)

【公表日】平成22年5月27日(2010.5.27)

【年通号数】公開・登録公報2010-021

【出願番号】特願2009-547728(P2009-547728)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/405

C 0 7 D 209/14 C S P

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月14日(2010.10.14)

【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

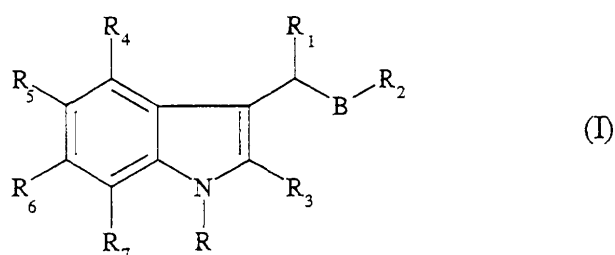
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 (I) :

【化 1】



(式中、

- R は、次の群の 1 つから選択される基を表す：

* 水素原子；

* 2 - クロロエチル基 (- CH₂CH₂Cl) のように、適当ならばハロゲン (特に塩素または臭素) により置換された 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルキル基；

* 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルコキシ基、特に - OCH₂OMe またはメトキシ基 (- OMe) のようなアルコキシメチル基；

* 7 ~ 11 の炭素原子を含むメチルアリアル基、特にベンジル基、または X' = Cl、Br もしくは OH である - CH₂ - C₆H₄ - X' 基；

* - CH₂ - NR_aR_b 基 (ここで、R_a および R_b は互いに独立して水素原子または 1 ~ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基を表し；該 - CH₂ - NR_aR_b 基は、特に次の基： - CH₂NH₂、 - CH₂ - NHMe または - CH₂ - NMe₂ の 1 つを表す) ；

* - CH₂CH₂NR_aR_b 基 (ここで、R_a および R_b は上記で定義されたとおりであり、該 - CH₂CH₂NR_aR_b 基は、特に次の基： - CH₂CH₂ - NH₂、 - CH₂CH₂ - NHM

e または $-CH_2CH_2-NMe_2$ の 1 つを表す) ;

* NR_aR_b 基 (ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである) ;

* $-SO_2Ar$ 基 (ここで、 Ar は 6 ~ 10 の炭素原子を含むアリール基を表し、特に Ar は、適当ならばメチル基により置換されたフェニル基を表し、特に $-SO_2Ph$ 基または $-SO_2C_6H_4Me$ 基を表し、メチル基は好ましくはパラ位にある) ;

* Boc 、 $Fmoc$ 、 Cbz 、 Ac 、 CF_3CO 、 C_6H_5CO から選択される基 ;

* ヒドロキシまたはアルコキシ基 OR_f (ここで、 R_f は 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルキル基を表し、適当ならば該アルキル基は 6 ~ 10 の炭素原子を含むアリール基により、もしくは NH_2 基により置換されることができ、 R_f は好ましくはメチル基もしくはベンジル基を表す) ; あるいは

* シリル化された基 $Si(R_g)_3$ (ここで、 R_g 基は、同一または異なり、互いに独立して 1 ~ 6 の炭素原子を含むアルキル基を表し、 R 基は例えば $Me_2t-BuSi$ 、 $t-BuPh_2Si$ または $Si(Et)_3$ 基を表し得る) ;

- R_3 は、水素原子またはハロゲン原子、特に Br 、 Cl 、 F もしくは I を表し ;

- R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、次の群の 1 つから選択される基を表す :

* 水素原子 ;

* 1 ~ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基 ;

* トリフルオロメチル基 ;

* ヒドロキシ基 ;

* 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジロキシ基 ;

* ヒドロキシメチル ($-CH_2OH$) またはアルコキシメチル ($-CH_2OR_f$) 基 (ここで、 R_f は上記で定義されたとおりである) ;

* トリフルオロメトキシ基 ;

* ハロゲン原子、特に Br 、 Cl 、 F または I ;

* アミノ基 NH_2 ;

* N -アルキルアミノ基 NHR_a (ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである) ;

* N 、 N -ジアルキルアミノ基 NR_aR_b (ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである)、特に N 、 N -ジメチルアミノ基 ; あるいは

- R_1 は次の群の 1 つから選択される基を表す :

* 水素原子 ;

* 1 ~ 6 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル、エチルまたはイソブチル基 ;

* 7 ~ 11 の炭素原子を含むメチルアリール基、特にベンジル基 ;

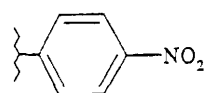
* $-(CH_2)_mNH-GP$ 基 (ここで、 m は 1 または 2 であり、 GP は、特に次の群 : Boc 、 Cbz 、 $Me_3SiCH_2CH_2OCO(Teoc)$ のようなその他のカルバメート基、1 ~ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基、ベンジル基、1 ~ 7 の炭素原子を含むアシル基、特にアセチル基、ベンゾイル基またはトリフルオロアセチル基から選択される基を表す) ;

* $-(CH_2)_mNH_2$ または $-(CH_2)_mNH_2X$ 基 (ここで、 X は、特に HCl 、 $HCOOH$ もしくは $HOOC-COOH$ を表し、 m は上記で定義されたとおりである) ;

* $-(CH_2)_mN(GP)(GP')$ 基 (ここで、 m および GP は上記で定義されたとおりであり、 GP' は GP と同じ定義に相当し、 GP および GP' は同一または異なっている) ;

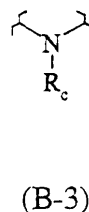
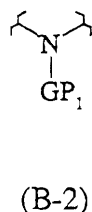
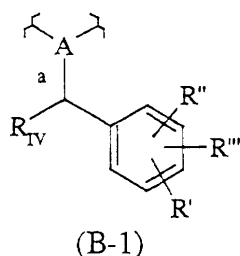
* 任意に NO_2 またはメトキシ基により置換されていてもよい、6 ~ 10 の炭素原子を含むアリール基、特に p -ニトロフェニル基 ;

【化 2】



を表す :

- * CH_2OH または CH_2SH 基 ;
 - * $\text{CH}_2\text{O} - \text{GP}$ または $\text{CH}_2\text{S} - \text{GP}$ 基 (ここで、GP は Ac、 CF_3CO 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 CONH_2 、O - もしくは S - ベンジルおよび CSNH_2 から選択される基を表す)、
 - R_2 は次の群の 1 つから選択される基を表す ;
 - * 水素原子 ;
 - * O^- 基 ;
 - * OH 基 ;
 - * $\text{COCH}_2\text{ONH} - \text{GP}$ 、 $\text{COCH}_2\text{ONH}_2$ または $\text{COCH}_2\text{ONH}_2\text{Y}$ 基 (ここで、GP は次の基 : Boc、Fmoc、Ac、Bz もしくは CF_3CO の 1 つを表し、Y は HCl、 CF_3COOH 、 HCOOH もしくは $\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$ を表し : このオキシアミン官能基は、脱保護の後、高度に機能化され得るオキシムを製造するのに極めて有用である) ;
 - * 1 ~ 10 の炭素原子を含むアシル基、特にアセチル、トリフルオロアセチルまたはベンゾイル基 ;
 - * アルコキシ基 OR_c (ここで、 R_c は 1 ~ 10 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基またはベンジル基を表す) ;
 - * アシルオキシ基 OCOR_c (ここで、 R_c は上記で定義されたとおりである) ;
 - * ウレイド基 OCONH_2 ;
 - * チオウレイド基 OCSNH_2 ;
 - B は次の群の 1 つから選択される基を表す ;
- 【化 3】



- (式中、
- * a は単結合または 2 重結合を表し ;
 - * A は N または N^+ を表し ;
 - . A が N を表すとき、a は単結合を表し ;
 - . A が N^+ を表し、 R_2 が O^- を表すとき、a は二重結合を表す ;
 - * R' 、 R'' および R''' は互いに独立して次の群の 1 つから選択される基を表す ;
 - * 水素原子 ;
 - * OH 基 ;
 - * 1 ~ 4 の炭素原子を含むアルコキシ基、特に o - メトキシ、m - メトキシおよび p - メトキシ ;
 - * NH_2 基 ;
 - * N - アルキルアミノ基 NHR_a (ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである) ;
 - * N, N - ジアルキルアミノ基 NR_aR_b (ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである)、特に N, N - ジメチルアミノ基 ;
- (ここで、 R' および R'' 基は合わさって、好ましくは次の基 : o, p - ジメトキシ (2, 4 - ジメトキシ) ; ジ - m - ジメトキシ (3, 5 - ジメトキシ) ; m, p - ジメトキシ (3, 4 - ジメトキシ) または OCH_2O (メチレンジオキシ) の 1 つを表し、 R''' は水素原子を表す ;
- R' 、 R'' および R''' 基は合わさって、好ましくは次の基 : 3, 4, 5 - トリメトキシ ; 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシまたは 3, 4, 5 - トリヒドロキシの 1 つを表し ;

好ましくは、 R' 、 R'' および R''' 基は NO_2 基を表さないと理解される)、

* R_{IV} は次の基の1つを表す：

* 水素原子；

* 1～4の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；

* 6～10の炭素原子を含むアリール基、特にフェニル基；

* CH_2OR_d 基（ここで、 R_d は：

・ 1～7の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基、

・ 7～11の炭素原子を含むメチルアリール基、特にベンジル基、または

・ $\text{Si}(\text{R}_e)_3$ 基（ここで、 R_e 基は、同一または異なり、互いに独立して、1～6の炭素原子を含むアルキル基を表し、 $\text{Si}(\text{R}_e)_3$ は、特に $\text{Me}_2\text{t-BuSi}$ もしくは $\text{Ph}_2\text{t-BuSi}$ 基である）

から選択される基を表す)；

* GP_1 は Boc または Cbz 基を表し、

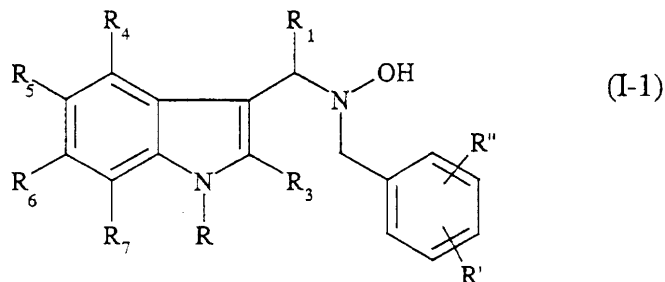
* R_c は水素原子または1～4の炭素原子を含むアルキル基、特にメチルもしくは t-Bu 基を表す)；

の少なくとも1つの化合物であって、光学異性体の形態、すなわち鏡像異性体およびジアステレオマーもしくはラセミ混合物を含むこれらの異なった形態の混合物の形態、または適当ならば、塩酸塩、ギ酸塩もしくはシュウ酸塩(HOOC-COOH)のような生理学的に許容される酸塩の形態であり得る式(I)の化合物を有効成分として含む、細菌感染を伴う病変の治療、特に細菌性疾患の治療を意図する医薬組成物。

【請求項2】

次の式(I-1)：

【化4】



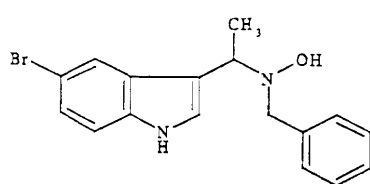
(式中、 R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R' および R'' は請求項1で定義されたとおりであり、

式(I-1)の化合物は、特に：

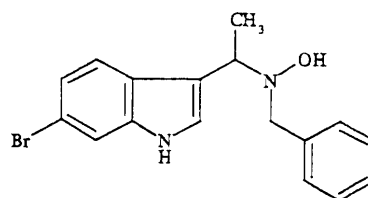
- R 、 R_3 、 R_4 および R_7 が水素原子を表し；
- R_5 が水素原子、メトキシ基、臭素原子または塩素原子を表し；
- R_6 が水素原子または臭素原子を表し；
- R_1 がメチル、イソブチル、 p -ニトロフェニルまたは CH_2NHBoc 基を表し；
- R' および R'' が互いに独立して、水素原子もしくはメトキシ基を表すか、または R および R'' が合わさって、 o 、 p -ジメトキシ基もしくは $j-m$ -メトキシ基を表すことを特徴とし、

好ましくは、式(I-1)の化合物は次の式の1つに相当することを特徴とする)：

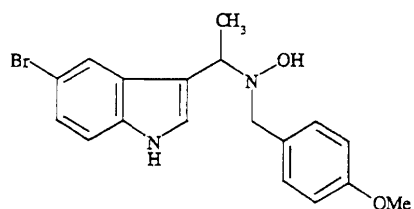
【化 5】



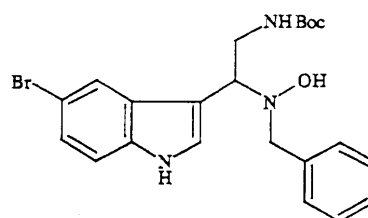
(1)



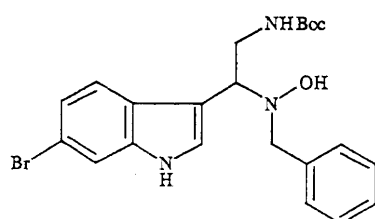
(2)



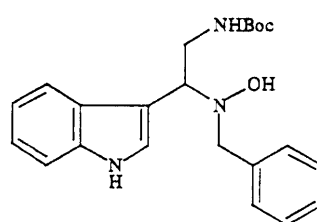
(3)



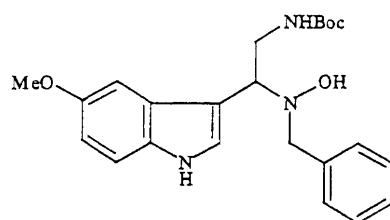
(4)



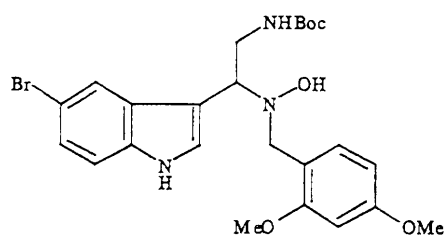
(5)



(6)

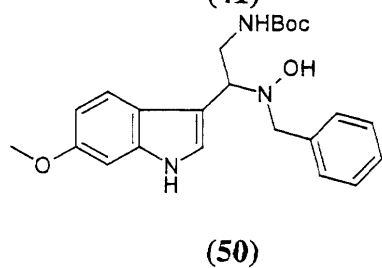
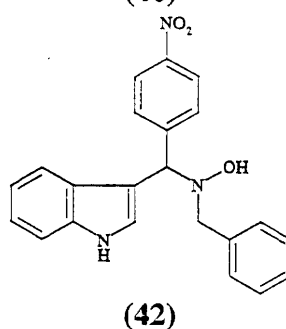
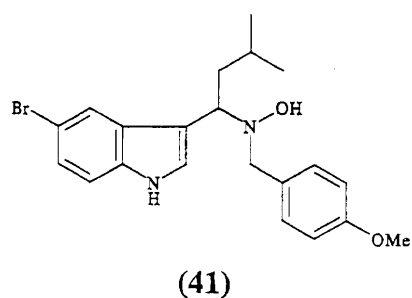
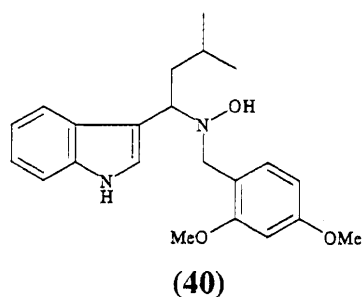
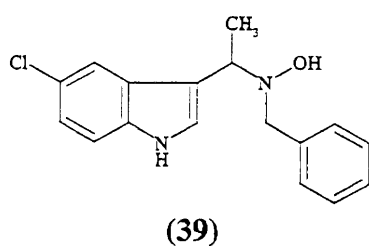
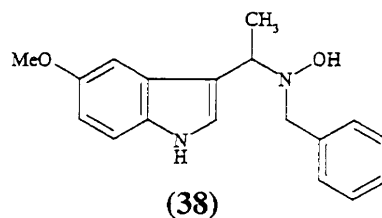
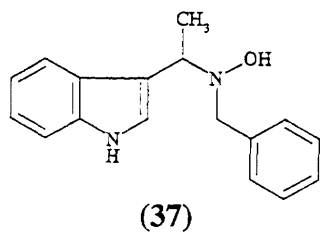
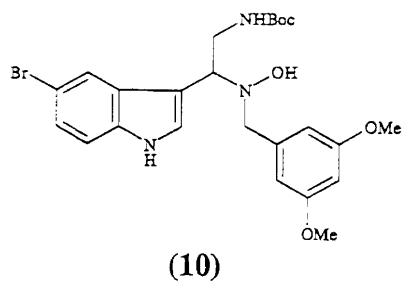
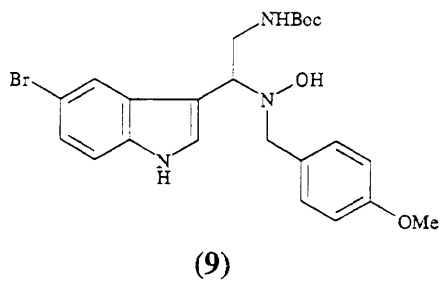


(7)



(8)

【化 6】

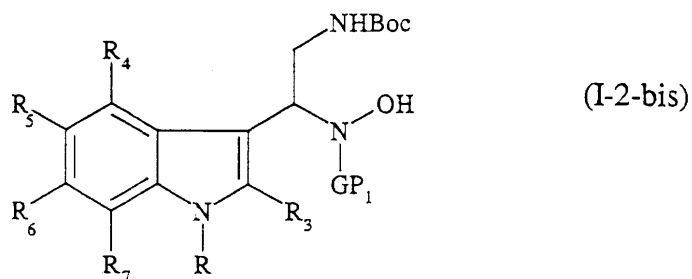


の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

次の式 (I - 2 - bis) :

【化 7】



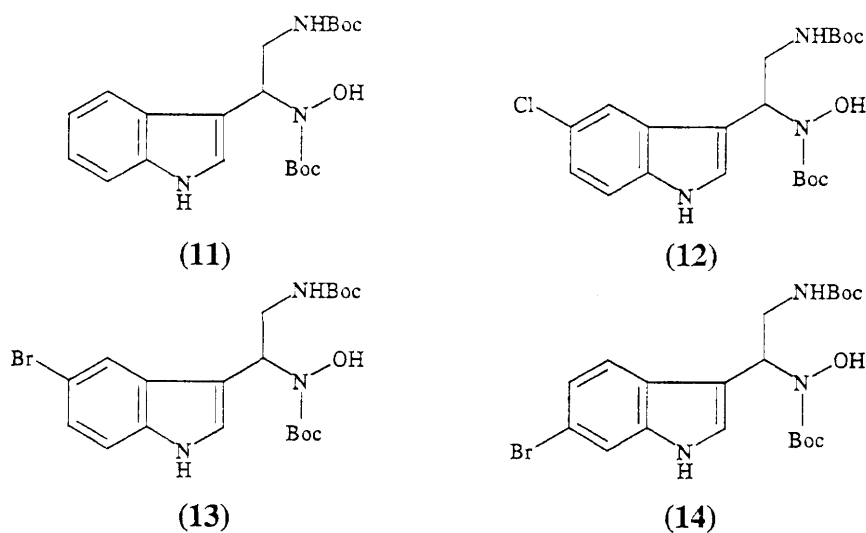
(式中、 R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および GP_1 は請求項 1 で定義されたとおりであり、 GP_1 は特に Boc を表し、

式 (I - 2 - bis) の化合物は、特に：

- R 、 R_3 、 R_4 および R_7 が水素原子を表し；
- R_5 が水素原子、酸素原子または塩素原子を表し；
- R_6 が水素原子または酸素原子を表すことを特徴とし、

好ましくは、式 (I - 2 - bis) の化合物は次の式の 1 つに相当することを特徴とする)：

【化 8】

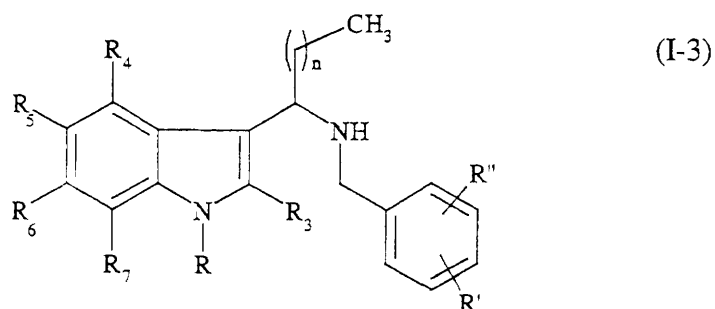


の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

次の式 (I - 3)：

【化 9】



(式中、

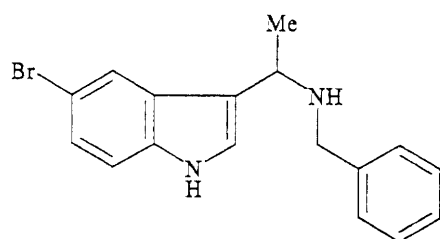
- n は 0、1 または 2 であり、
- R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は請求項 1 で定義されたとおりであり；

- R' および R'' は請求項 1 で定義されたとおりであり、
好ましくは、

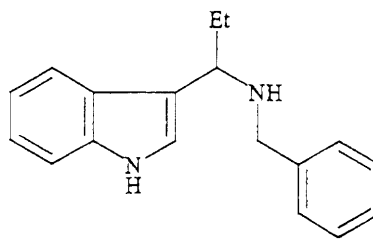
- R' および R'' は水素原子を表し；
- R、R₃、R₄ および R₇ は水素原子を表し；
- R₅ は水素原子または臭素原子を表し；
- R₆ は水素原子または臭素原子を表し、

好ましくは、式 (I - 3) の化合物は次の式の 1 つに相当する)：

【化 10】



(15)



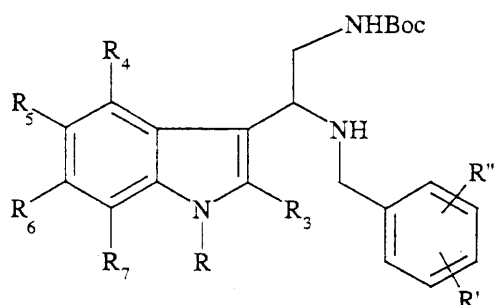
(16)

の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

次の式 (I - 4)：

【化 11】



(I-4)

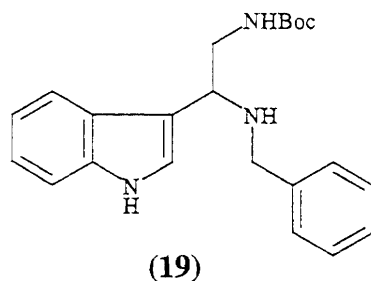
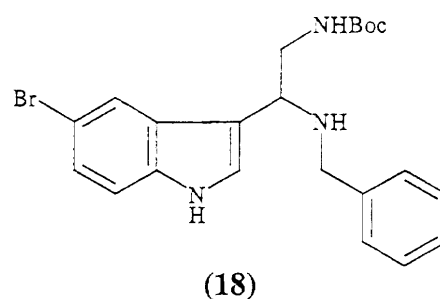
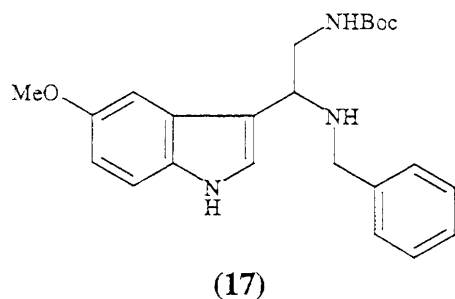
(式中、

- R、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は請求項 1 で定義されたとおりであり；
- R' および R'' は請求項 1 で定義されたとおりであり、
好ましくは、

- R' および R'' は水素原子を表し；
- R、R₃、R₄ および R₇ は水素原子を表し；
- R₅ は水素原子、メトキシ基または臭素原子を表し；
- R₆ は水素原子または臭素原子を表し、

好ましくは、式 (I - 4) の化合物は次の式の 1 つに相当する)：

【化 1 2】

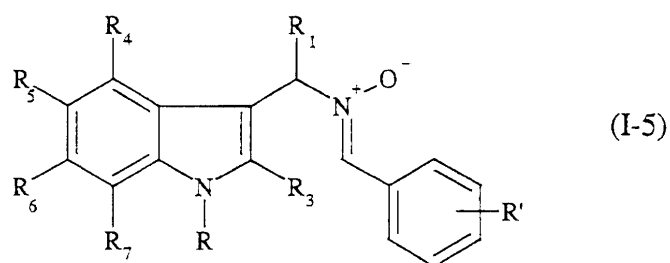


の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

次の式 (I - 5) :

【化 1 3】



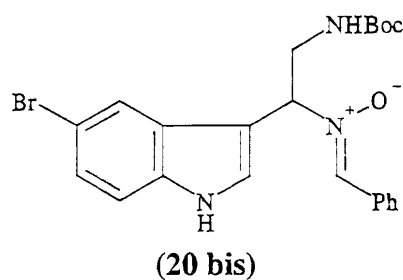
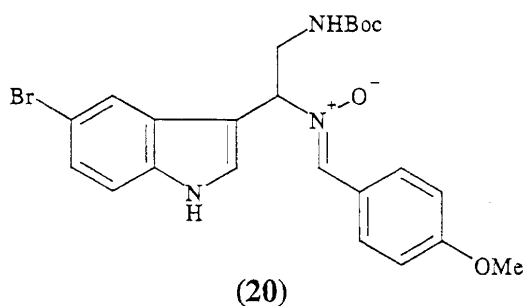
(式中、R、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇およびR'は請求項 1 で定義されたとおりであり、

式 (I - 5) の化合物は、特に：

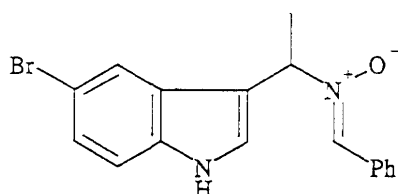
- R' が水素原子または p - メトキシ基を表し；
- R、R₃、R₄およびR₇が水素原子を表し；
- R₁がCH₂NHBoc、メチル、エチルまたはイソブチル基を表し；
- R₅が水素原子または酸素原子を表し；
- R₆が水素原子または酸素原子を表すことを特徴とし、

好ましくは、式 (I - 5) の化合物は次の式の 1 つに相当することを特徴とする)：

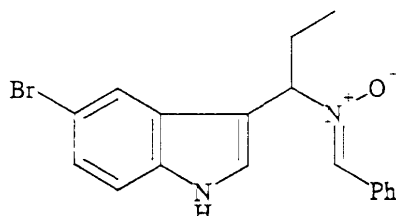
【化 1 4】



【化 15】



(43)



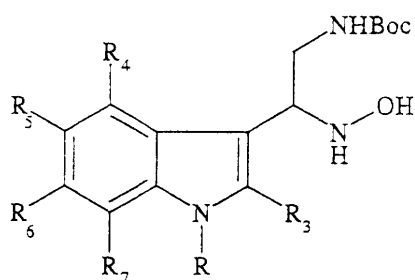
(44)

の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

次の式 (I - 6) :

【化 16】



(I-6)

(式中、R、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は請求項 1 で定義されたとおりであり、式 (I - 6) の化合物は、適当ならば塩酸塩、ギ酸塩またはシュウ酸塩のような生理学的に許容される塩の形態であることができ、

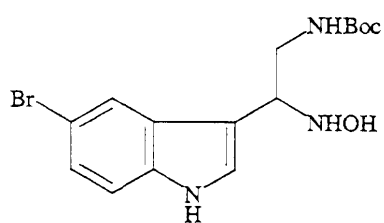
特に：

- R、R₃、R₄およびR₇が水素原子を表し；
- R₅が水素原子または臭素原子を表し；
- R₆が水素原子または臭素原子を表す

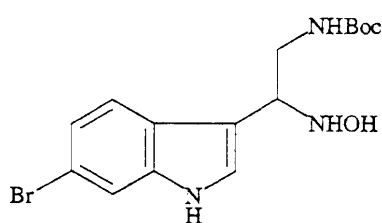
ことを特徴とし、

好ましくは、式 (I - 6) の化合物は次の式の 1 つに相当する)：

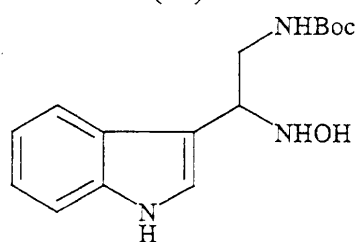
【化 17】



(21)



(22)



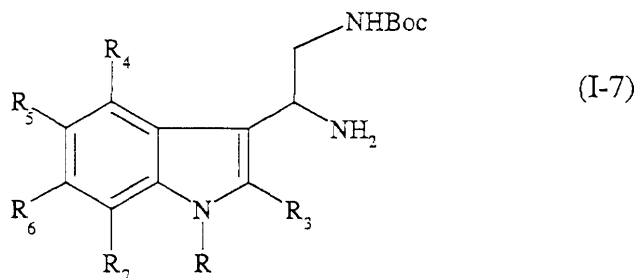
(46)

の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

次の式 (I - 7) :

【化 18】



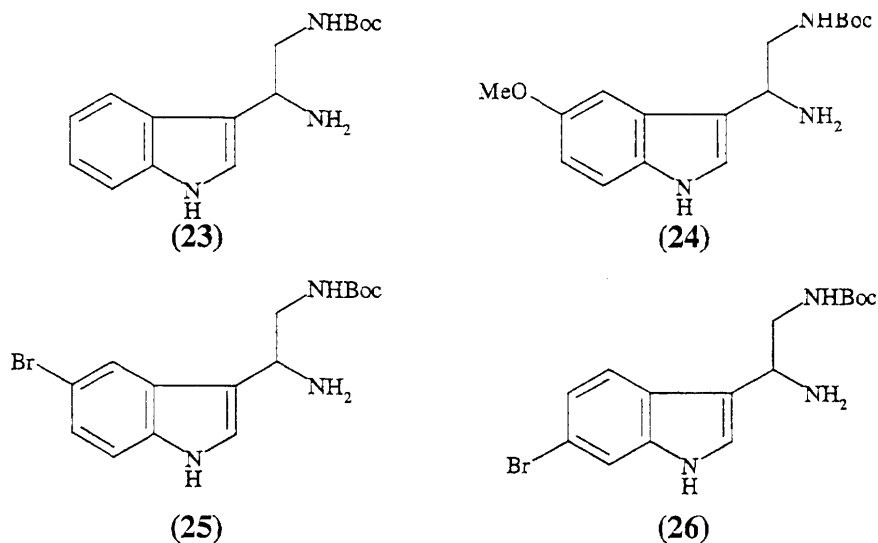
(式中、R、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は請求項1で定義されたとおりであり、式(I-7)の化合物は、適当ならば塩酸塩、ギ酸塩またはシュウ酸塩のような生理学的に許容される塩の形態であることができ、

式(I-7)の化合物は、特に：

- R、R₃、R₄およびR₇は水素原子を表し；
- R₅は水素原子、メトキシ基または臭素原子を表し；
- R₆は水素原子、メトキシ基または臭素原子を表すことを特徴とし、

好ましくは、式(I-7)の化合物は次の式の1つに相当することを特徴とする)：

【化 19】

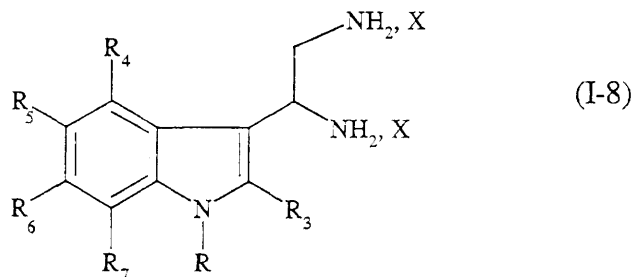


の化合物を有効成分として含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

次の式(I-8)：

【化 20】



(式中、

- R、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は請求項1で定義されたとおりであり；そして
- XはHCl、HCOOHまたはHOOC-COOHを表し、

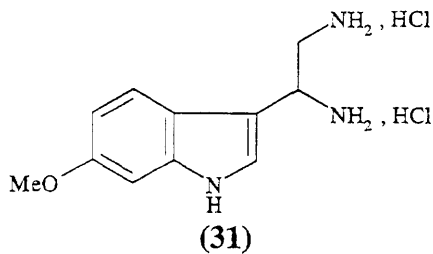
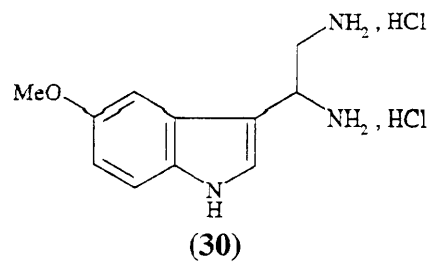
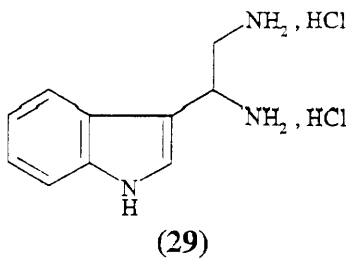
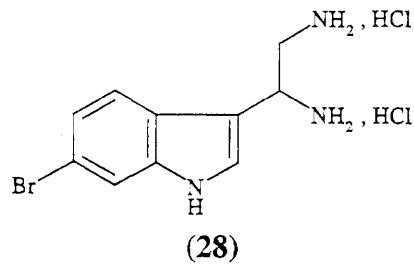
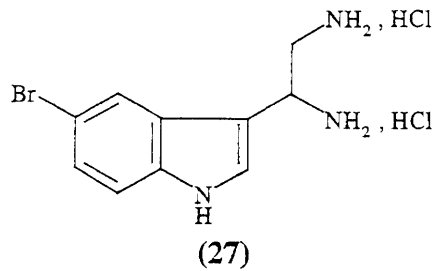
好ましくは、

- R、R₃、R₄およびR₇は水素原子を表し；

- R_5 は水素原子、メトキシ基または臭素原子を表し；
- R_6 は水素原子、メトキシ基または臭素原子を表し；
- X は HCl を表し、

好ましくは、式 (I - 8) の化合物は次の式の 1 つに相当する)：

【化 2 1】

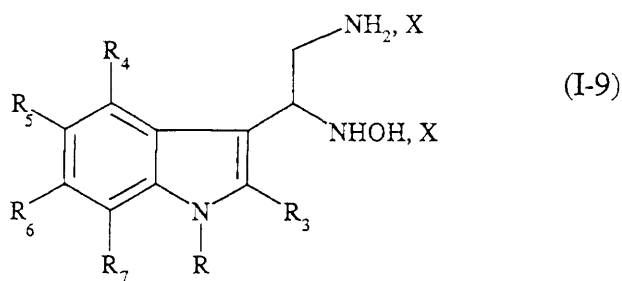


の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

次の式 (I - 9)：

【化 2 2】



(式中、

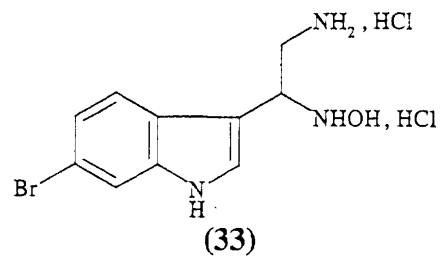
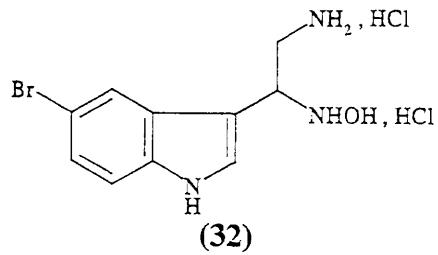
- R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は請求項 1 で定義されたとおりであり；そして
- X は HCl 、 $HCOOH$ または $HOOC-COOH$ を表し、

好ましくは、

- R 、 R_3 、 R_4 および R_7 は水素原子を表し；
- R_5 は水素原子または臭素原子を表し；
- R_6 は水素原子または臭素原子を表し；
- X は HCl を表し、

好ましくは、式 (I - 9) の化合物は次の式の 1 つに相当する)：

【化 2 3】

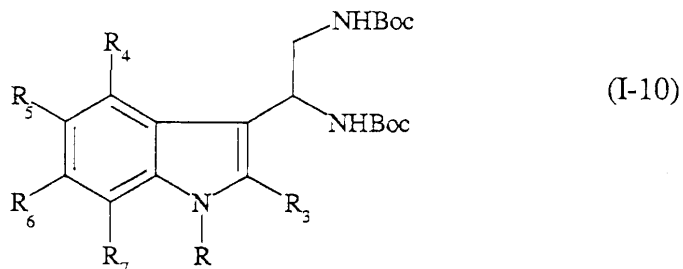


の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

次の式 (I - 10) :

【化 2 4】

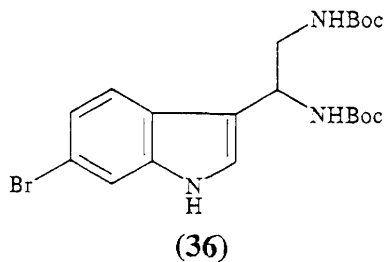
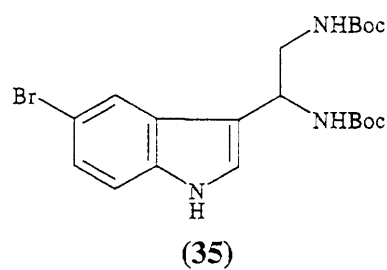
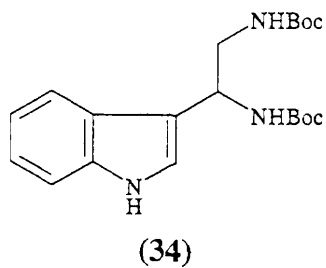


(式中、R、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は請求項 1 で定義されたとおりであり、好ましくは、式 (I - 10) の化合物は：

- R、R₃、R₄およびR₇が水素原子を表し；
- R₅が水素原子、臭素原子またはメトキシ基を表し；
- R₆が水素原子、臭素原子またはメトキシ基を表すことを特徴とし、

好ましくは、式 (I - 10) の化合物は次の式の 1 つに相当することを特徴とする) :

【化 2 5】

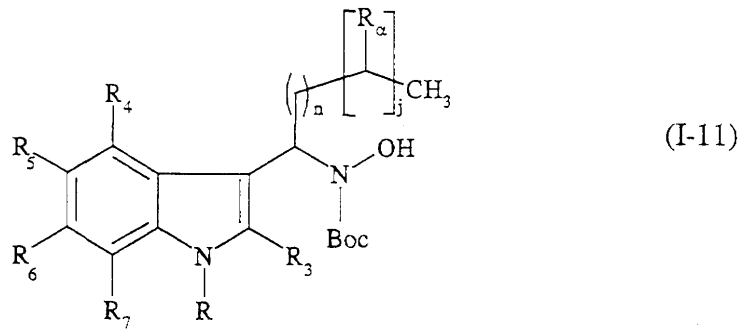


の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

次の式 (I - 11) :

【化 2 6】



(式中、

- n は 0、1 または 2 であり；

- j は 0 または 1 であり；

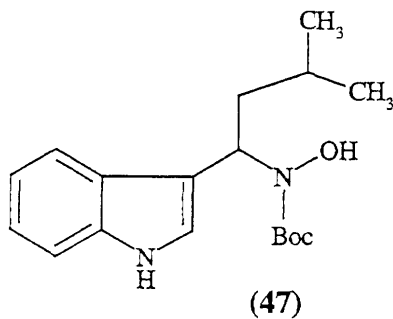
- R、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は請求項 1 で定義されたとおりであり；

- R は水素原子またはメチルもしくはエチル基であり；

好ましくは、式 (I - 1 1) の化合物は、R、R₃、R₄ および R₇ が水素原子を表すことを特徴とし；

好ましくは、式 (I - 1 1) の化合物は次の式に相当することを特徴とする)：

【化 2 7】



の化合物を有効成分として含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

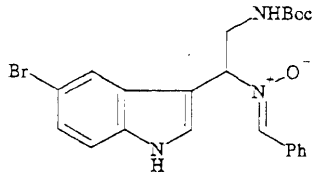
抗菌剤に対する耐性が存在する、細菌感染を伴う病変の治療のための、特にシプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ペフロキサシン、エノフロキサシン、オフロキサシン、レヴオフロキサシンおよびモキシフロキサシンのようなフルオロキノロン類のファミリーの抗生物質と組み合わせさせた、式 (I) の少なくとも 1 つの化合物：

(ここで、好ましくは、式 (I) の化合物は、次の化合物の 1 つから選択される)：

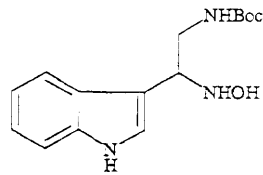
【化 2 8】



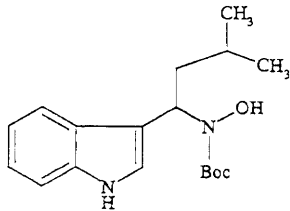
【化 29】



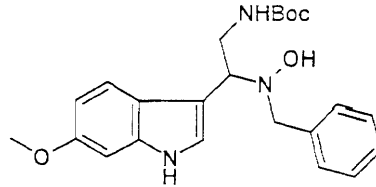
(20 bis)



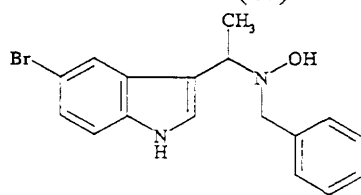
(46)



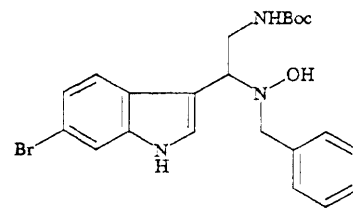
(47)



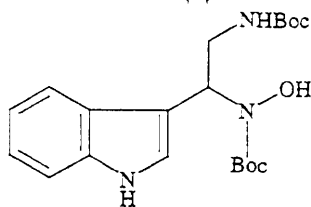
(50)



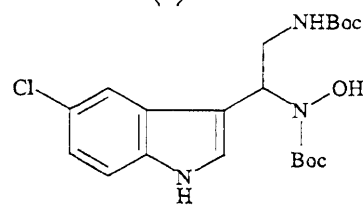
(1)



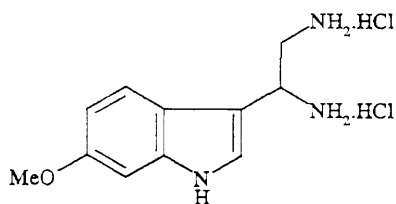
(5)



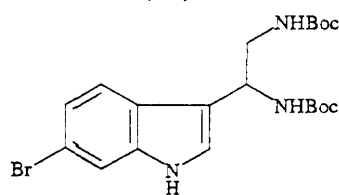
(11)



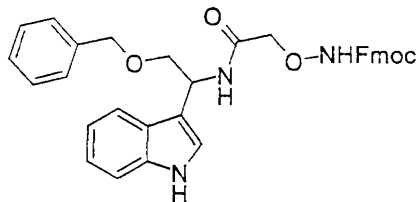
(12)



(31)



(36)



(48)

を有効成分として含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

医薬的に許容される媒体と組み合わせた：

- 請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つで定義された式 (I) の少なくとも 1 つの化合物、ならびに、
- 少なくとも 1 つの抗菌性化合物、特にシプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ペフロキサシン、エノフロキサシン、オフロキサシン、レヴォフロキサシンおよびモキシフロキ

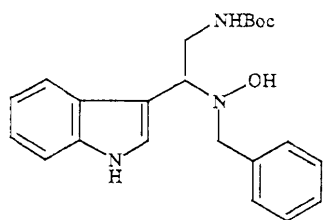
サシンのようなフルオロキノロン類のファミリーの化合物

を含み、

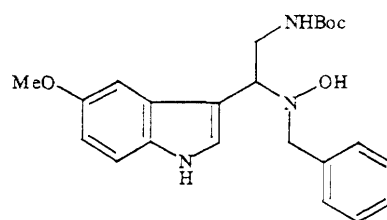
抗菌剤に対する耐性が存在する細菌感染を伴う病変の治療を意図する、同時もしくは別々の使用または長期間に亘る使用のために用いられ、

好ましくは、式 (I) の化合物が、次の化合物の 1 つから選択される：

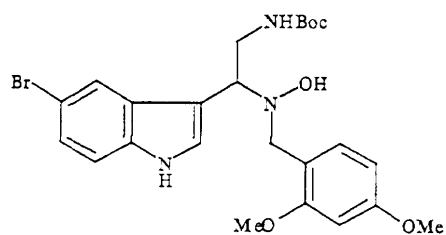
【化 30】



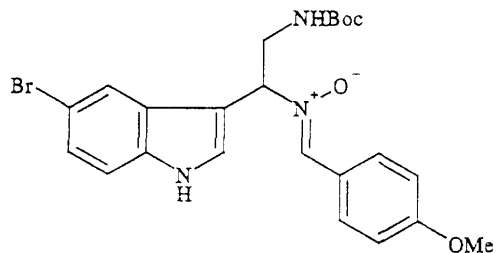
(6)



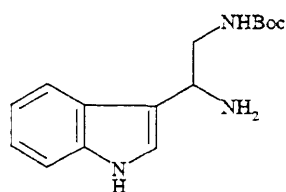
(7)



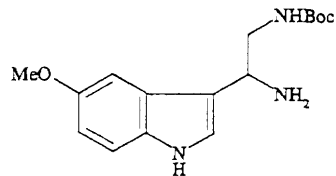
(8)



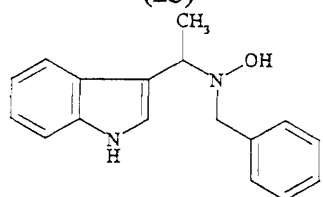
(20)



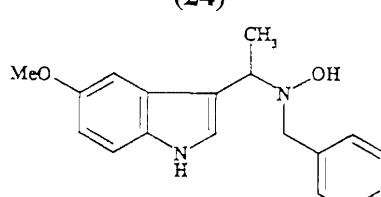
(23)



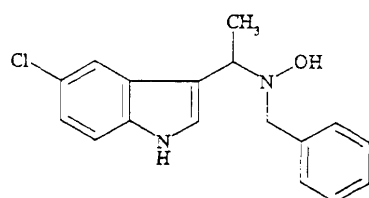
(24)



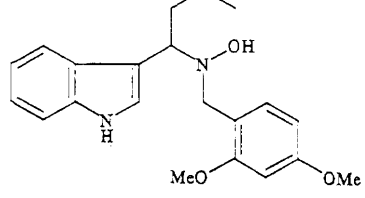
(37)



(38)

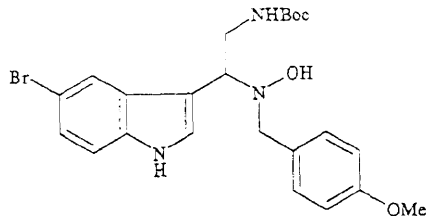


(39)

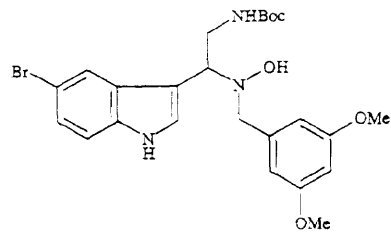


(40)

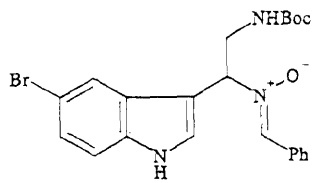
【化 3 1】



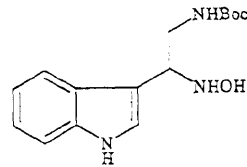
(9)



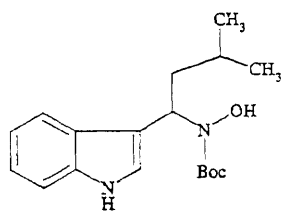
(10)



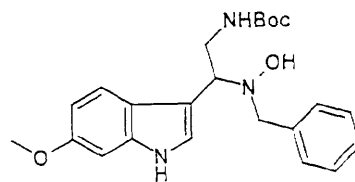
(20 bis)



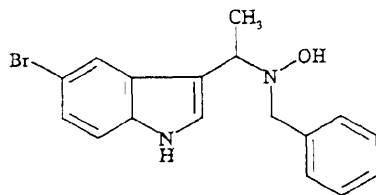
(46)



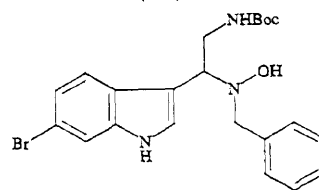
(47)



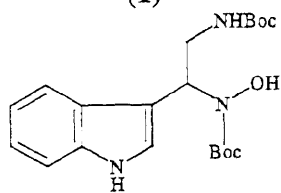
(50)



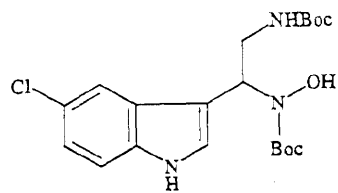
(1)



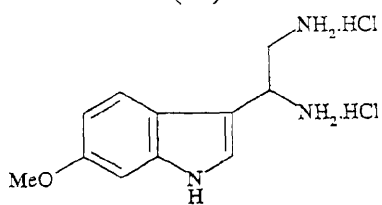
(5)



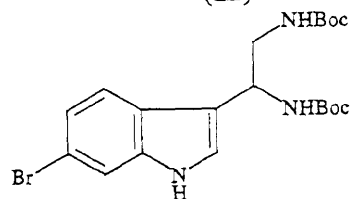
(11)



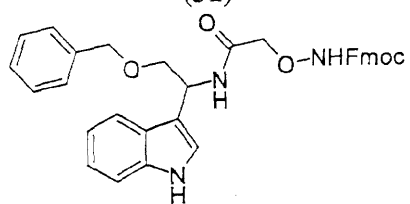
(12)



(31)



(36)



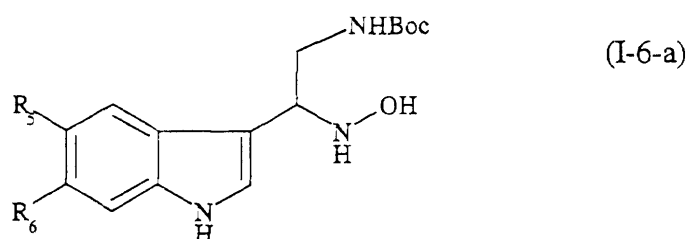
(48)

医薬組成物。

【請求項 15】

次の式 (I - 6 - a) :

【化 3 2】



(式中、 R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1 ~ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
- * トリフルオロメチル基；
- * トリフルオロメトキシ基；
- * ヒドロキシ基；
- * 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
- * ハロゲン原子、特に Br、Cl、F または I；
- * アミノ基 NH_2 ；
- * N - アルキルアミノ基 NHR_a (ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである)；
- * N, N - ジアルキルアミノ基 NR_aR_b (ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである)

の 1 つから選択される基を表し、

式 (I - 6 - a) の化合物は、光学異性体の形態、すなわち鏡像異性体およびジアステレオマーもしくはラセミ混合物を含む、これらの異なった形態の混合物の形態であることができるか、あるいは適当ならば塩酸塩、ギ酸塩もしくはシュウ酸塩 ($HOOC-COOH$) のような生理学的に許容される酸の塩の形態であることができ、

好ましくは、式 (I - 6 - a) の化合物は：

- R_5 が水素原子または臭素原子を表し；
- R_6 が水素原子または臭素原子を表す

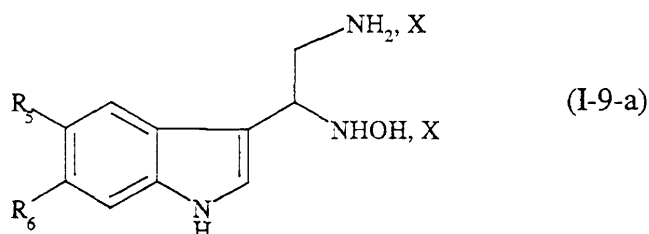
ことを特徴とする)

の化合物。

【請求項 16】

次の式 (I - 9 - a) :

【化 3 3】



(式中、

- X は HCl、 $HCOOH$ または $HOOC-COOH$ を表し；
- R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1 ~ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
- * トリフルオロメチル基；
- * トリフルオロメトキシ基；
- * ヒドロキシ基；

- * 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
- * ハロゲン原子、特に Br、Cl、F または I；
- * アミノ基 NH_2 ；
- * N - アルキルアミノ基 NHR_a （ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである）；
- * N, N - ジアルキルアミノ基 NR_aR_b （ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである）

の 1 つから選択される基を表し、

式 (I - 9 - a) の化合物は、光学異性体の形態、すなわち鏡像異性体およびジアステレオマーもしくはラセミ混合物を含む、これらの異なった形態の混合物の形態であることができるか、または適当ならば塩酸塩、ギ酸塩もしくはシュウ酸塩 (HOOC-COOH) のような生理学的に許容される酸の塩の形態であることができ、

好ましくは、式 (I - 9 - a) の化合物は：

- X が HCl を表し；
- R_5 が水素原子または臭素原子を表し；
- R_6 が水素原子または臭素原子を表す

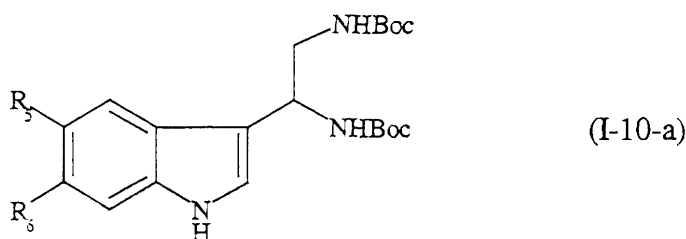
ことを特徴とする)

の化合物。

【請求項 17】

次の式 (I - 10 - a)：

【化 34】



(式中、 R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1 ~ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
- * トリフルオロメチル基；
- * トリフルオロメトキシ基；
- * ヒドロキシ基；
- * 1 ~ 7 の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
- * ハロゲン原子、特に Br、Cl、F または I；
- * アミノ基 NH_2 ；
- * N - アルキルアミノ基 NHR_a （ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである）；
- * N, N - ジアルキルアミノ基 NR_aR_b （ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである）

の 1 つから選択される基を表し、

式 (I - 10 - a) の化合物は、光学異性体の形態、すなわち鏡像異性体およびジアステレオマーもしくはラセミ混合物を含む、これらの異なった形態の混合物の形態であることができ、

好ましくは、式 (I - 10 - a) の化合物は：

- R_5 は水素原子または臭素原子を表し；
- R_6 は水素原子または臭素原子を表す

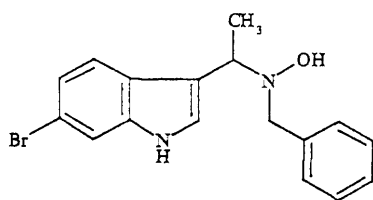
ことを特徴とする)

の化合物。

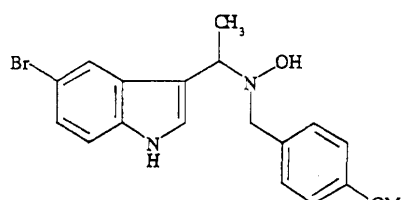
【請求項 18】

次の式：

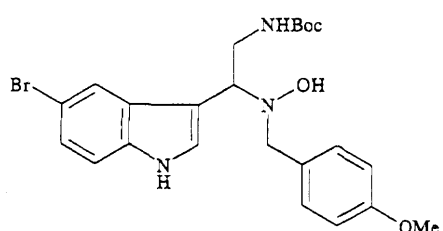
【化 3 5】



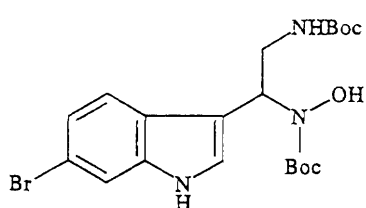
(2)



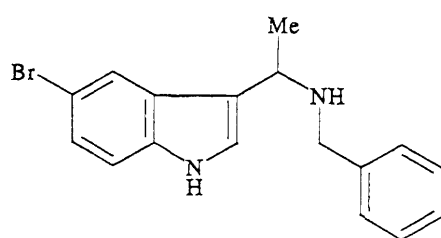
(3)



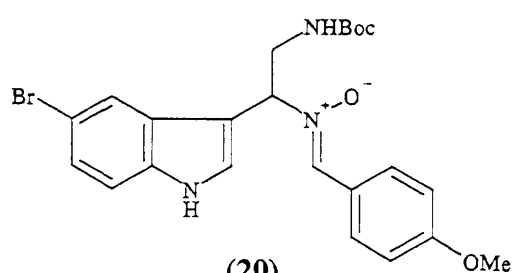
(9)



(14)

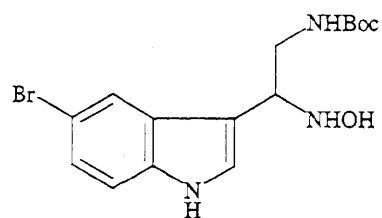


(15)

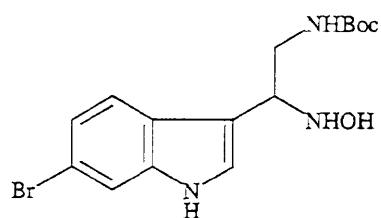


(20)

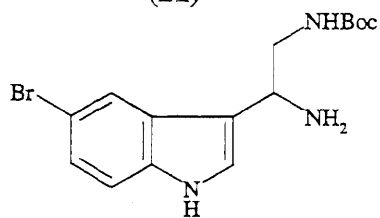
【化 3 6】



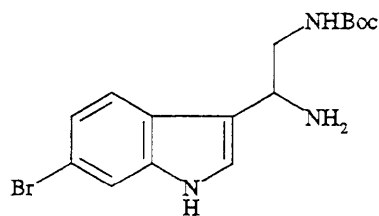
(21)



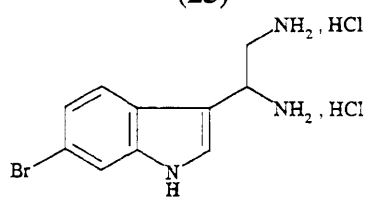
(22)



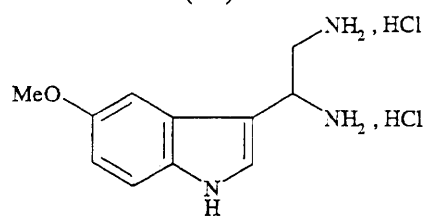
(25)



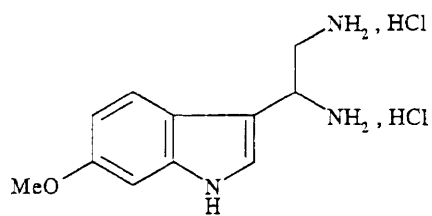
(26)



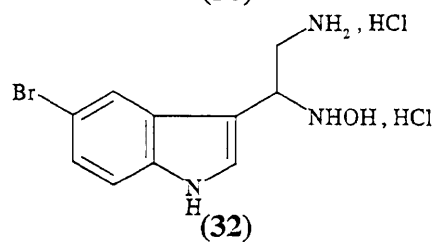
(28)



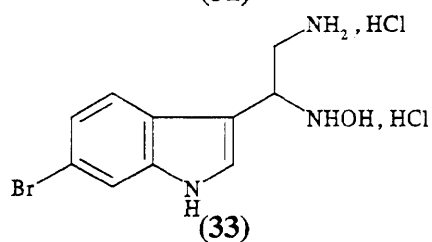
(30)



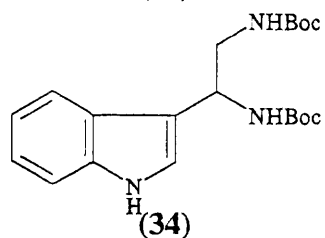
(31)



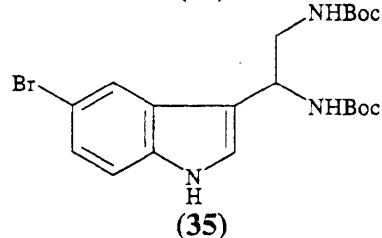
(32)



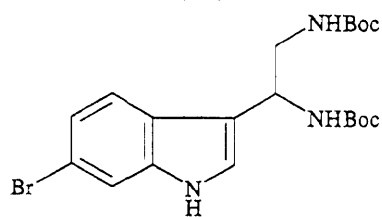
(33)



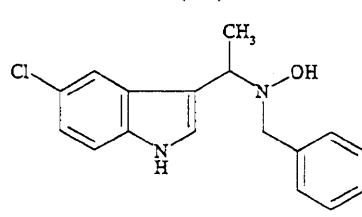
(34)



(35)

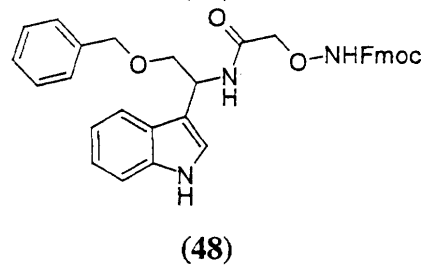
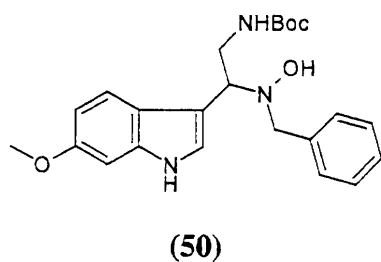
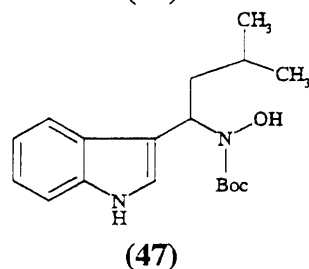
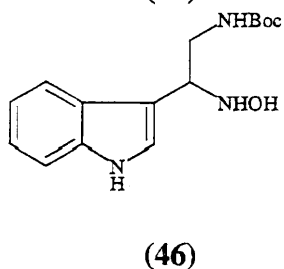
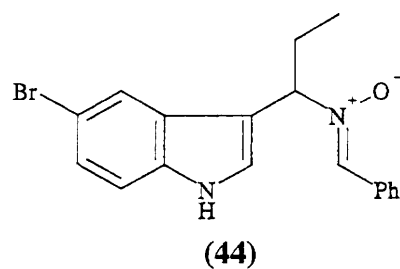
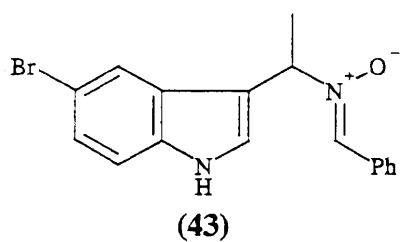
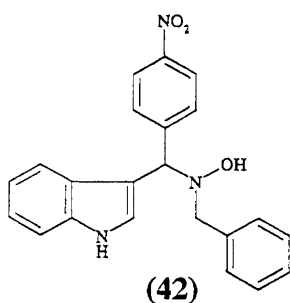
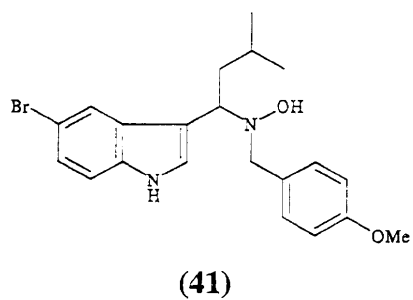
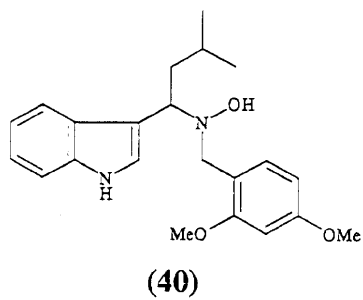


(36)



(39)

【化 3 7】



の 1 つに相当する化合物。

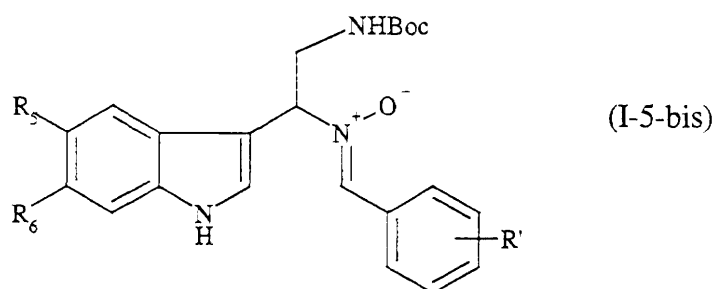
【請求項 19】

請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物を、医薬的に許容される化合物と組合せて含む医薬組成物。

【請求項 20】

次の式 (I - 5 - b i s) :

【化 3 8】



(式中、

- R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1 ～ 4 の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
- * トリフルオロメチル基；
- * トリフルオロメトキシ基；
- * ヒドロキシ基；
- * 1 ～ 7 の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
- * ハロゲン原子、特に Br、Cl、F または I；
- * アミノ基 NH_2 ；
- * N - アルキルアミノ基 NHR_a (ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである)；
- * N, N - ジアルキルアミノ基 NR_aR_b (ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである)

の 1 つから選択される基を表し、

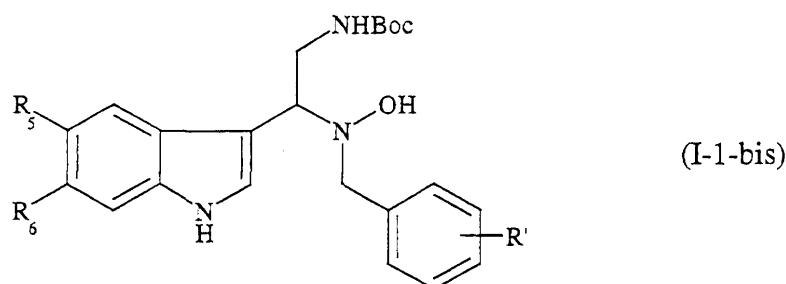
- R' は次の群：

- * 水素原子；
- * OH 基；
- * 1 ～ 4 の炭素原子を含むアルコキシ基、特に o - メトキシ、m - メトキシおよび p - メトキシ；
- * NH_2 基；
- * N - アルキルアミノ基 NHR_a (ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである)；
- * N, N - ジアルキルアミノ基 NR_aR_b (ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである)

の 1 つから選択される基を表す)

の化合物の製造方法であって、次の式 (I - 1 - b i s) :

【化 3 9】



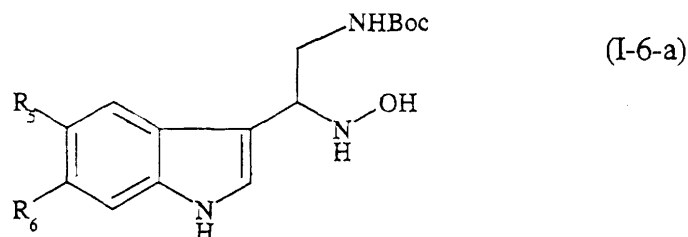
(式中、 R_5 、 R_6 および R' は上記で定義されたとおりである)

の化合物を、好ましくはトルエン中の MnO_2 で、またはジクロロメタン中の $AMCPB$ もしくは DCM / 水混液中のジャベル水で、より好ましくはトルエン中の MnO_2 で、好ましくは 100 で、酸化する工程を含むことを特徴とする製造方法。

【請求項 2 1】

次の式 (I - 6 - a) :

【化 4 0】

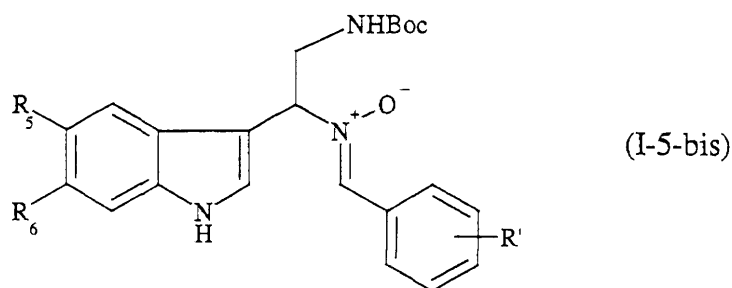
(式中、 R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1～4の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
- * トリフルオロメチル基；
- * トリフルオロメトキシ基；
- * ヒドロキシ基；
- * 1～7の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
- * ハロゲン原子、特にBr、Cl、FまたはI；
- * アミノ基 NH_2 ；
- * N-アルキルアミノ基 NHR_a （ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである）；
- * N,N-ジアルキルアミノ基 NR_aR_b （ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである）

の1つから選択される基を表す）；

の化合物の製造方法であって、次の式 (I - 5 - bis) :

【化 4 1】

(式中、 R_5 および R_6 は上記で定義されたとおりであり、 R' は次の群：

- * 水素原子；
- * OH基；
- * 1～4の炭素原子を含むアルコキシ基、特にo-メトキシ、m-メトキシおよびp-メトキシ；
- * NH_2 基；
- * N-アルキルアミノ基 NHR_a （ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである）；
- * N,N-ジアルキルアミノ基 NR_aR_b （ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである）

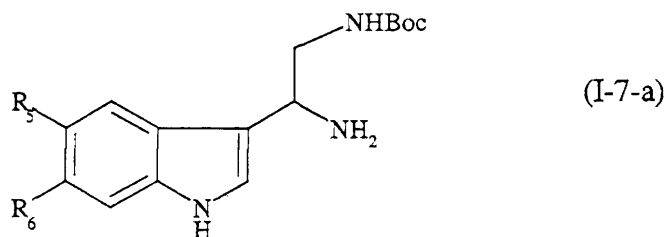
の1つから選択される基を表す)

の化合物を、 $NH_2OH \cdot HCl$ (ヒドロキシルアミン塩酸塩) で、好ましくはメタノール中、室温で処理する工程を含む製造方法。

【請求項 2 2】

次の式 (I - 7 - a) :

【化 4 2】



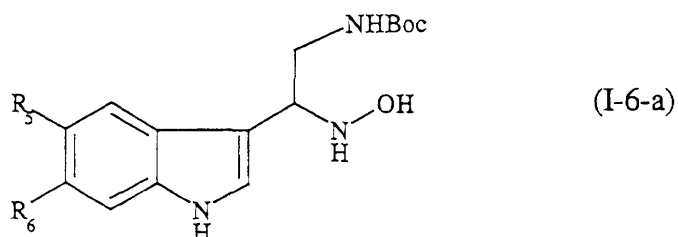
(式中、 R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1～4の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
- * トリフルオロメチル基；
- * トリフルオロメトキシ基；
- * ヒドロキシ基；
- * ヒドロキシメチル基（ $-\text{CH}_2\text{OH}$ ）；
- * 1～7の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
- * ハロゲン原子、特にBr、Cl、FまたはI；
- * アミノ基 NH_2 ；
- * N-アルキルアミノ基 NHR_a （ここで、 R_a は上記で定義されたとおりである）；
- * N,N-ジアルキルアミノ基 NR_aR_b （ここで、 R_a および R_b は上記で定義されたとおりである）

の1つから選択される基を表す）：

の化合物の製造方法であって、次の式（I-6-a）：

【化 4 3】



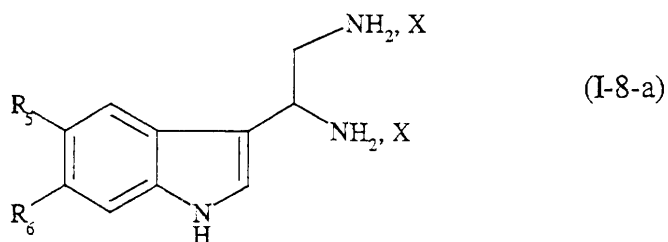
(式中、 R_5 および R_6 は上記で定義されたとおりである)

の化合物を、 TiCl_3/HCl で、好ましくはメタノール中、室温で処理する工程を含む製造方法。

【請求項 23】

次の式（I-8-a）：

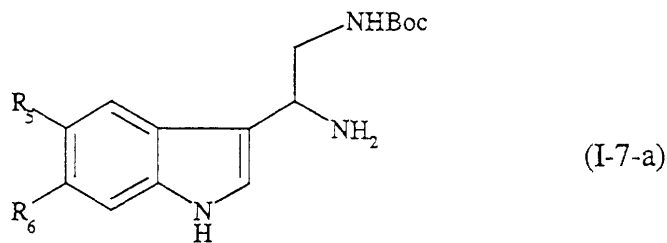
【化 4 4】



(式中、 R_5 および R_6 は互いに独立して次の群：

- * 水素原子；
- * 1～4の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；

- * トリフルオロメチル基；
 - * トリフルオロメトキシ基；
 - * ヒドロキシ基；
 - * 1～7の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
 - * ハロゲン原子、特にBr、Cl、FまたはI；
 - * アミノ基NH₂；
 - * N-アルキルアミノ基NHR_a（ここで、R_aは上記で定義されたとおりである）；
 - * N,N-ジアルキルアミノ基NR_aR_b（ここで、R_aおよびR_bは上記で定義されたとおりである）
- の1つから選択される基を表す）；
- の化合物の製造方法であって、次の式（I-7-a）；
- 【化45】

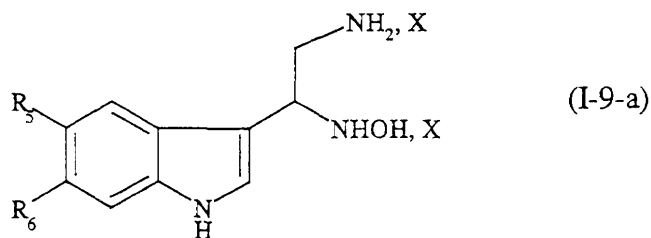


（式中、R₅およびR₆は上記で定義されたとおりである）
 の化合物をMeOH中、HClで処理する工程を含む製造方法。

【請求項24】

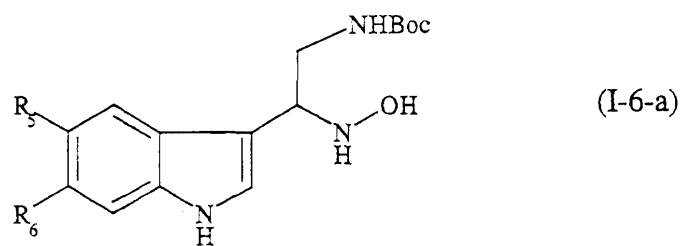
次の式（I-9-a）；

【化46】



- （式中、
- XはHCl、HCOOHまたはHOOC-COOHを表し；
 - R₅およびR₆は互いに独立して次の群；
- * 水素原子；
 - * 1～4の炭素原子を含むアルキル基、特にメチル基；
 - * トリフルオロメチル基；
 - * トリフルオロメトキシ基；
 - * ヒドロキシ基；
 - * 1～7の炭素原子を含むアルコキシ基、特にメトキシ基またはベンジルオキシ基；
 - * ハロゲン原子、特にBr、Cl、FまたはI；
 - * アミノ基NH₂；
 - * N-アルキルアミノ基NHR_a（ここで、R_aは上記で定義されたとおりである）；
 - * N,N-ジアルキルアミノ基NR_aR_b（ここで、R_aおよびR_bは上記で定義されたとおりである）
- の1つから選択される基を表す）；
- の化合物の製造方法であって、次の式（I-6-a）；

【化 4 7】



(式中、 R_5 および R_6 は上記で定義されたとおりである)
の化合物を、乾燥HClで、好ましくはメタノール中、室温で処理する工程を含む製造方法。