

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2004-518677(P2004-518677A)

【公表日】平成 16 年 6 月 24 日 (2004.6.24)

【年通号数】公開・登録公報 2004-024

【出願番号】特願 2002-559418(P2002-559418)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 405/04

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/496

A 61 P 31/00

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00

C 07 D 405/10

C 07 D 405/12

C 07 D 498/06

C 07 F 5/02

// C 07 B 61/00

C 07 M 7:00

【F I】

C 07 D 405/04

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/496

A 61 P 31/00

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 2 3

C 07 D 405/10

C 07 D 405/12

C 07 D 498/06

C 07 F 5/02 F

C 07 B 61/00 3 0 0

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 10 月 13 日 (2004.10.13)

【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

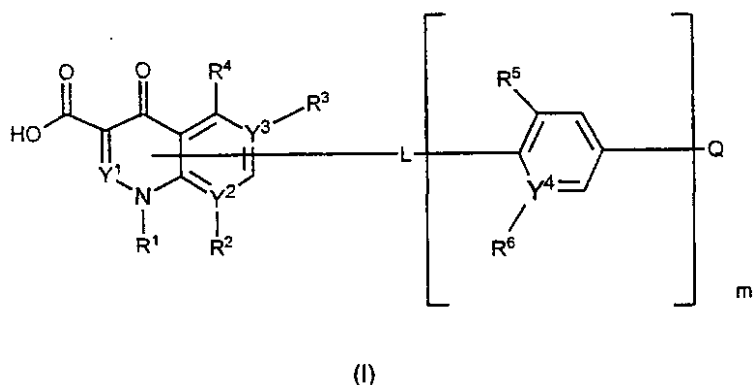
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

【化 1】



[式中、 Y^1 はCHまたはN；

Y^2 、 Y^3 および Y^4 は独立して、CまたはN；

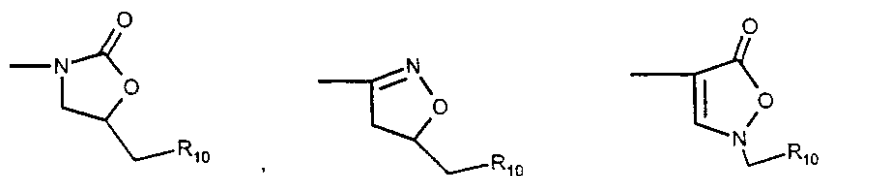
Lは、キノリン環の7位の炭素にもしくはキノリン環の1位のNに結合した結合またはリンカー基であり、結合、 NR^7 および NR^8 (CR^9_2)_n NR^8 よりなる群から選択され；

mは0または1；

nは0～3；

Qは、

【化 2】



よりなる群から選択され；

R^1 は、不存在、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；

R^2 は、 Y^2 がNである場合、不存在であるか、または Y^2 がCである場合、H、アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され、あるいは Y^2 がCである場合、 R^1 および R^2 は一緒になって5 - または6 - 員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成でき；

R^3 は、 Y^3 がCである場合、HもしくはFであるか、または Y^3 がNである場合、 R^3 は不存在であり；

R^4 は、H、メチル、アミノおよびFよりなる群から選択され；

R^5 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^6 は、 Y^4 がCである場合、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択されるか、または Y^4 がNである場合、 R^6 は不存在であり；

R^7 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；

R^8 は独立して、Hもしくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または一緒になって4 - ないし9 - 員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキル、ヘテロアルケニルもしくはヘテロアリール環を形成し；

CR^9_2 のCは、 $C_1 - C_2$ アルキル；

R^9 は独立して、Hもしくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または一緒になって、所望により $C_1 - C_2$ アルキル、ハロアルキルもしくはメトキシイミノで置換されていてもよい4 - ないし9 - 員の複素環もしくはヘテロ二環を形成し；

R^{10} は、OH、アルコキシ、アリーロキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され；

$R^{1\ 1}$ は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 $NR^{1\ 2}_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリアルオキシよりなる群から選択され；

$R^{1\ 2}$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル；および

Z はOまたはSである]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

L が結合である請求項1記載の化合物。

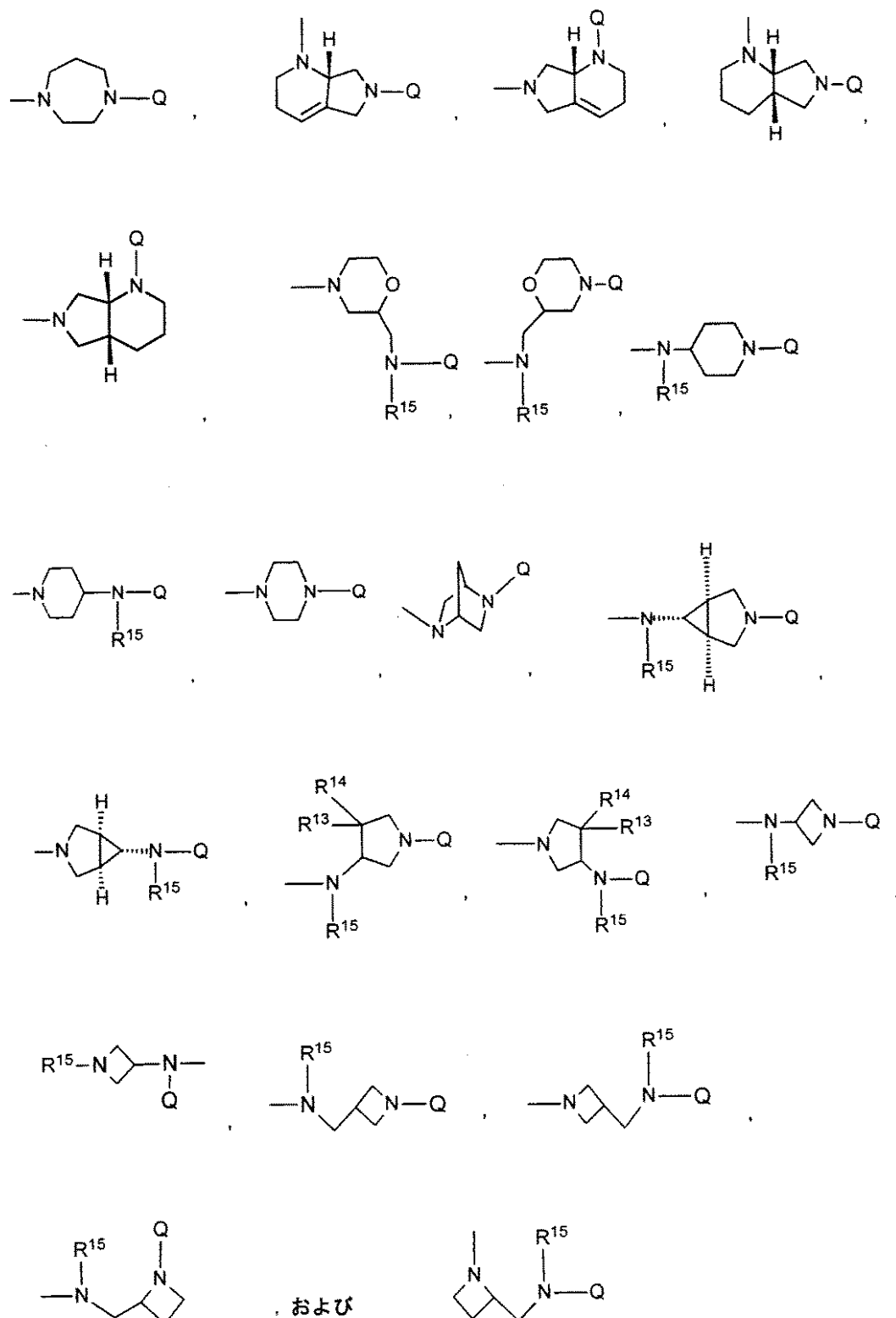
【請求項3】

L が NR^7 または $NR^8 (CR^9_2)_n NR^8$ である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

m が0であって、L - Qが、

【化 3】



[式中、 R^{13} および R^{14} は独立して、H、 C_{1-2} アルキルもしくは C_{1-2} ハロアルキルであるか、または一緒になってシクロプロピルもしくはメトキシミノ基を形成し； R^{15} はH、 $C_1 - C_4$ アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択される]

よりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

Q がオキサゾリジノン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

Q がイソオキサゾリン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

Q がイソオキサゾリノン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

Y^2 、 Y^3 および Y^4 が C である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

Y^2 が N であって、 Y^3 および Y^4 が C である請求項 1 記載の化合物。

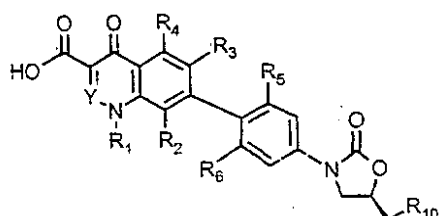
【請求項 10】

Y^2 および Y^3 が N であって、 Y^4 が C である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

構造式：

【化 4】



[Y は CH または N ;

R^1 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；

R^2 は、H、アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；

R^3 は H もしくは F ;

R^4 は、H、メチル、アミノおよび F よりなる群から選択され；

R^5 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^6 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^{10} は、OH、アルコキシ、アリーロキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され；

R^{11} は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 NR^{12} 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリーロキシよりなる群から選択され；

R^{12} は、 $C_1 - C_4$ アルキル；および

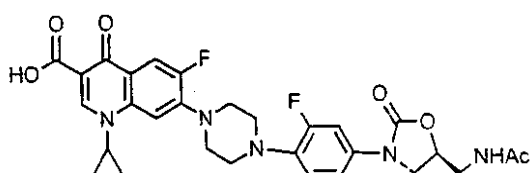
Z は O または S である]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 12】

構造式：

【化 5】

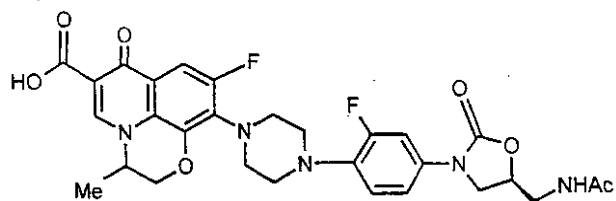


を有する化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 13】

構造式：

【化 6】

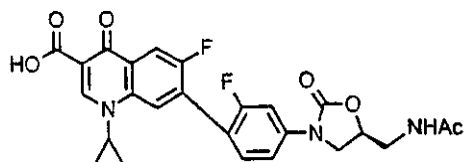


を有する化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 14】

構造式：

【化 7】

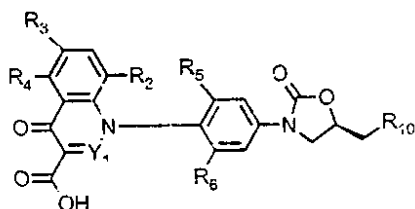


を有する化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 15】

構造式：

【化 8】



[式中、 Y^1 は C H または N ；

R^1 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；

R^2 は、H、アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；

R^3 は、H または F ；

R^4 は、H、メチル、アミノおよび F よりなる群から選択され；

R^5 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^6 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^{10} は、OH、アルコキシ、アリールオキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され；

R^{11} は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 NR^{12}_2 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；

R^{12} は、 $C_1 - C_4$ アルキル；および

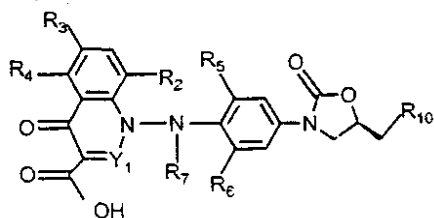
Z は O または S である]

を有する化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 16】

構造式：

【化 9】



[式中、 Y^1 は C H または N ;

R^2 は、H、アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；

R^3 は、H または F ;

R^4 は、H、メチル、アミノ、および F よりなる群から選択され；

R^5 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^6 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^7 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコシカルボニルよりなる群から選択され；

R^{10} は、OH、アルコキシ、アリーロキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され；

R^{11} は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 NR^{12}_2 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリーロキシよりなる群から選択され；

R^{12} は、 $C_1 - C_4$ アルキル；および

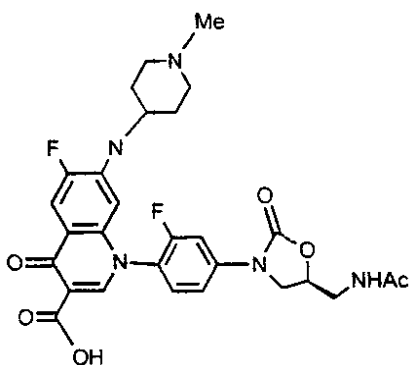
Z は O または S である]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 17】

構造式：

【化 10】



を有する化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 18】

該化合物が、オキサゾリジノンまたはイソオキサゾリン環の C^5 にて S 配置を有する光学的に純粋なエナンチオマーである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】

該化合物が、オキサゾリジノン環の C^5 にて S 配置を有する光学的に純粋なエナンチオマーである請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 20】

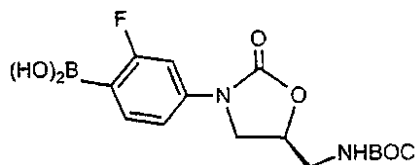
2 - メチルプロピル (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) カルバメート、(5 R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1,3 - オキサゾリジン - 2 - オン、[(5 R) - 3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 5 - イル] メチル 3 - ニトロベンゼンスルホネートおよび tert - ブチル [(5 S) - 3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オ

キソ - 1,3 - オキサゾリジン - 5 - イル] メチルカルバメート
よりなる群から選択される化合物。

【請求項 2 1】

一般構造式：

【化 1 1】

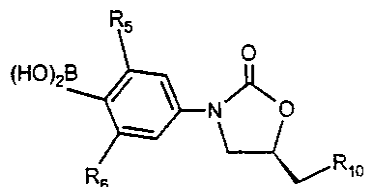


を有する化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項 2 2】

一般構造式：

【化 1 2】

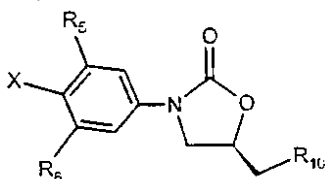


[式中、 R^5 および R^6 は、独立して、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され； R^{10} は、OH、アルコキシ、アリールオキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され； R^{11} は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 NR^{12}_2 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され； R^{12} は、 $C_1 - C_4$ アルキル；および Z は O または S である]

を有するボロン酸、またはその塩もしくは水和物を製造する方法であって、

一般構造式：

【化 1 3】



[式中、X はハロゲンである] を有するハロアリールオキサゾリジノンと、アルカリ塩基（共役酸が約 10 を超える pKa を有する）およびアルキルボラートとを接触させることを含むことを特徴とする該方法。

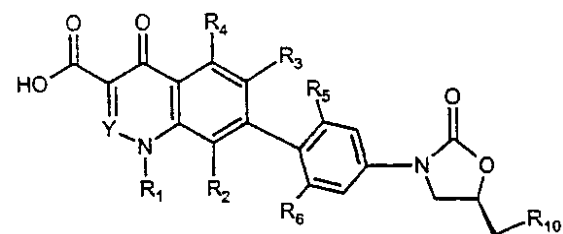
【請求項 2 3】

該アルキルボラートがトリメチルボラートであることを特徴とする請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

一般構造式：

【化 1 4】



[式中、Y はC HまたはN ；

R¹ は、H、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、C₁ - C₄ ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；

R² は、H、アルキル、C₁ - C₂ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；

R³ は、HまたはF ；

R⁴ は、H、メチル、アミノおよびF よりなる群から選択され；

R⁵ は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R⁶ は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R¹⁰ は、OH、アルコキシ、アリーロキシおよびNH C (= Z) R¹¹ よりなる群から選択され；

R¹¹ は、H、C₁ - C₇ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH₂ SMe、NR¹²、C₁ - C₄ アルコキシおよびアリーロキシよりなる群から選択され；

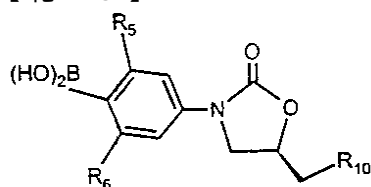
R¹² はC₁ - C₄ アルキル；および

Z はOまたはSである]

を有する化合物またはその塩もしくは水和物を製造する方法であって、

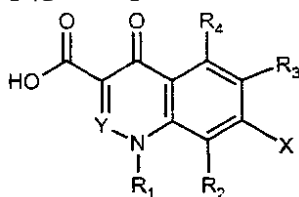
パラジウム触媒の存在下、一般構造式：

【化15】



を有するボロン酸またはその塩もしくは水和物と、一般構造式：

【化16】



[式中、X は、ハロゲン、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、ハロアリールスルホニルまたはアリールスルホニルである]

を有するキノロンまたはその塩もしくは水和物とを接触させることを含むことを特徴とする該方法。

【請求項25】

該パラジウム触媒がジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)であることを特徴とする請求項24記載の方法。

【請求項26】

医薬上許容される補助剤、希釈剤または担体と混合して請求項1の化合物を含む医薬組成物。

【請求項27】

温血動物における微生物感染の治療用の医薬を製造するための請求項1記載の化合物の使用。

【請求項28】

該動物がヒトである請求項27記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 8 】

[式中、 Y^1 は C H または N ;

Y^2 、 Y^3 および Y^4 は独立して、C または N ;

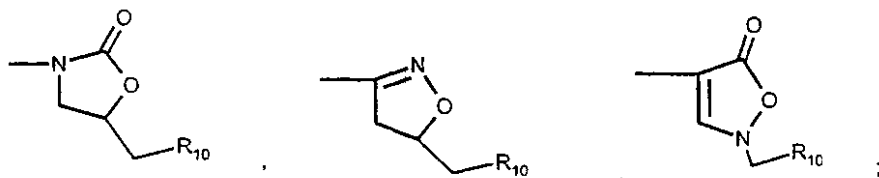
L は、キノリン環の 7 位の炭素にもしくはキノリン環の 1 位の N に結合した結合またはリンカー基であり、結合、 NR^7 および NR^8 (CR^9_2)_n NR^8 よりなる群から選択され ;

m は 0 または 1 ;

n は 0 ~ 3 ;

Q は、

【化 6】



よりなる群から選択され ;

R^1 は、不存在、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され ;

R^2 は、 Y^2 が N である場合、不存在であるか、または Y^2 が C である場合、H、アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され、あるいは Y^2 が C である場合、 R^1 および R^2 は一緒になって 5 - または 6 - 員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリアル環を形成でき ;

R^3 は、 Y^3 が C である場合、H もしくは F であるか、または Y^3 が N である場合、 R^3 は不存在であり ;

R^4 は、H、メチル、アミノおよび F よりなる群から選択され ;

R^5 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され ;

R^6 は、 Y^4 が C である場合、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択されるか、または Y^4 が N である場合、 R^6 は不存在であり ;

R^7 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコシカルボニルよりなる群から選択され ;

R^8 は独立して、H もしくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または一緒になって 4 - ないし 9 - 員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキル、ヘテロアルケニルもしくはヘテロアリアル環を形成し ;

CR^9_2 の C は、 $C_1 - C_2$ アルキル ;

R^9 は独立して、H もしくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または一緒になって、所望により $C_1 - C_2$ アルキル、ハロアルキルもしくはメトキシイミノで置換されていてもよい 4 - ないし 9 - 員の複素環もしくはヘテロ二環を形成し ;

R^{10} は、OH、アルコキシ、アリアルオキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され ;

R^{11} は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 NR^{12}_2 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリアルオキシよりなる群から選択され ;

R^{12} は、 $C_1 - C_4$ アルキル ; および

Z は O または S である]

を有する置換キノロン誘導体またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグを提供することにある。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

[式中、 Y^1 はCHまたはN； Y^2 、 Y^3 および Y^4 は独立して、CまたはN；

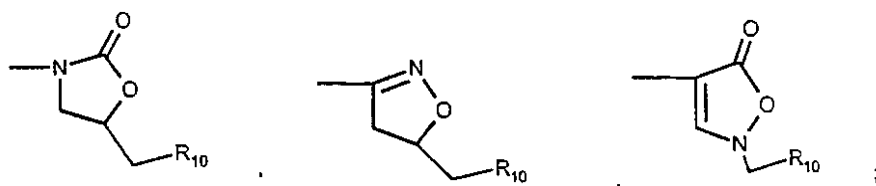
Lは、キノリン環の7位の炭素にもしくはキノリン環の1位のNに結合した結合またはリンカー基であり、結合、 NR^7 および NR^8 (CR^9_2)_n NR^8 よりなる群から選択され；

mは0または1；

nは0～3；

Qは、

【化9】



よりなる群から選択され；

R^1 は、不存在、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；

R^2 は、 Y^2 がNである場合、不存在であるか、または Y^2 がCである場合、H、アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され、あるいは Y^2 がCである場合、 R^1 および R^2 は一緒になって5 - または6 - 員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成でき；

R^3 は、 Y^3 がCである場合、HもしくはFであるか、または Y^3 がNである場合、 R^3 は不存在であり；

R^4 は、H、メチル、アミノおよびFよりなる群から選択され；

R^5 は、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^6 は、 Y^4 がCである場合、H、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択されるか、または Y^4 がNである場合、 R^6 は不存在であり；

R^7 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；

R^8 は独立して、Hもしくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または一緒になって4 - ないし9 - 員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキル、ヘテロアルケニルもしくはヘテロアリール環を形成し；

CR^9_2 のCは、 $C_1 - C_2$ アルキル；

R^9 は独立して、Hもしくは $C_1 - C_4$ アルキルであるか、またはNと一緒に、所望により $C_1 - C_2$ アルキル、ハロアルキルもしくはメトキシイミノで置換されていてもよい4 - ないし9 - 員の複素環もしくはヘテロ二環を形成し；

R^{10} は、OH、アルコキシ、アリーロキシおよび $NHC(=Z)R^{11}$ よりなる群から選択され；

R^{11} は、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、 CH_2SMe 、 NR^{12}_2 、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよびアリーロキシよりなる群から選択され；

R^{12} は、 $C_1 - C_4$ アルキル；および

ZはOまたはSである]

で表されるキノロン - オキサゾリジノン、キノロン - イソオキサゾリノンおよびキノロン - イソオキサゾリンまたはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグに指向される。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

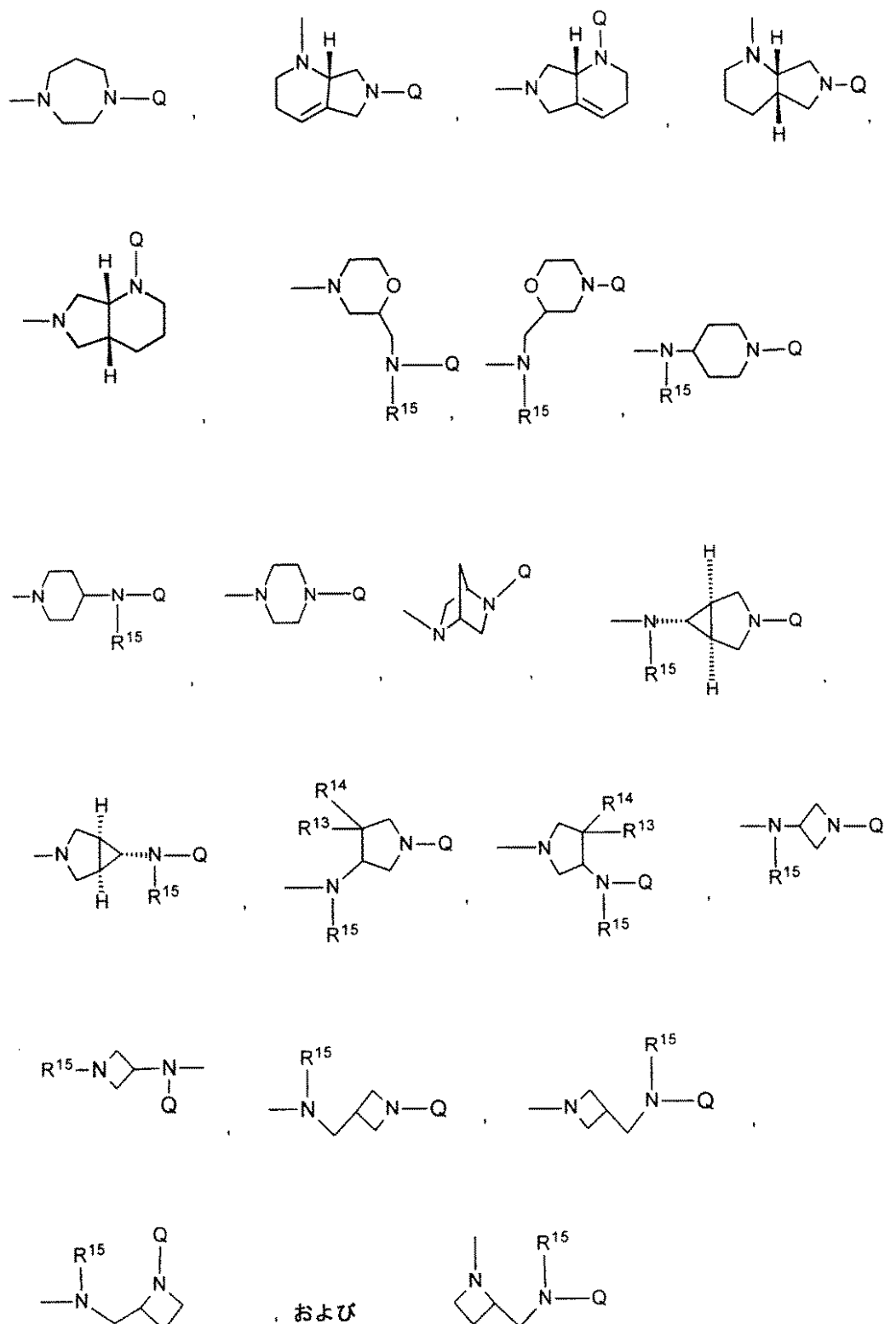
【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

【化 10】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

[式中、 R^{13} および R^{14} は独立して、H、 C_{1-2} アルキルもしくは C_{1-2} ハロアルキルであるか、または一緒になってシクロプロピルもしくはメトキシミノ基を形成し

； R¹⁻⁵ は H、C₁ - C₄ アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコシカルボニルよりなる群から選択される]
よりなる群から選択される。