

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-510132

(P2014-510132A)

(43) 公表日 平成26年4月24日 (2014. 4. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 261/08 (2006. 01)	C 0 7 D 261/08 C S P	4 C 0 5 6
C 0 7 D 413/04 (2006. 01)	C 0 7 D 413/04	4 C 0 6 3
C 0 7 D 413/12 (2006. 01)	C 0 7 D 413/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/42 (2006. 01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/422 (2006. 01)	A 6 1 K 31/422	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-503238 (P2014-503238)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(86) (22) 出願日	平成24年3月23日 (2012. 3. 23)		
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月3日 (2013. 12. 3)		
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/051406		
(87) 国際公開番号	W02012/137094	(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(87) 国際公開日	平成24年10月11日 (2012. 10. 11)	(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(31) 優先権主張番号	61/473, 540	(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(32) 優先日	平成23年4月8日 (2011. 4. 8)	(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

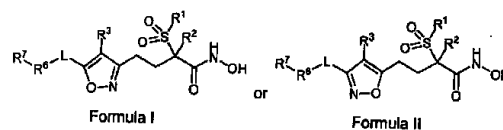
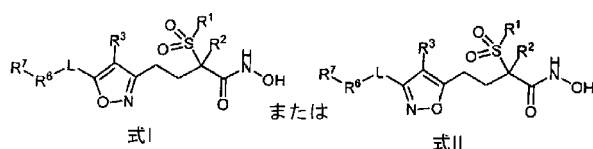
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌剤として有用なイソオキサゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 I または式 II の新たなクラスのヒドロキサム酸誘導体、L p x C 阻害剤としてのそれらの使用、および、より特定すれば、細菌感染症を治療するためのそれらの使用を対象とする。

【化 1】



50

$H_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n CONR^4 (CH_2)_p -$ または $-(CH_2)_n NR^4 CO (CH_2)_p -$ であり、

R^4 および R^5 が、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、

n が、0、1 または 2 であり、

p が、0、1 または 2 であり、

R^6 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオカルボニル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリール、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルまたは $(NR^4 R^5)$ カルボニルであり

R^7 が、存在しないか、または $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 がメチルであり、

R^2 がメチルであり、

R^3 が水素であり、

L が、結合、 $-(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n O (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n S (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n NR^4 (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n SO_2 NR^4 (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n CONR^4 (CH_2)_p -$ または $-(CH_2)_n NR^4 CO (CH_2)_p -$ であり、

R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、

n が、0、1 または 2 であり、

p が、0、1 または 2 であり、

R^6 が、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールまたは $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシであり、それぞれについての前記 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲンまたはメチレンジオキシである 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^7 が、存在しないか、または $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環であり、前記 $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環はモルホリニルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 がメチルであり、

R^2 がメチルであり、

R^3 が水素であり、

L が、結合、 $-(CH_2)_2 -$ 、 $-O (CH_2) -$ 、 $-(CH_2) O (CH_2) -$ 、 $-S (CH_2) -$ 、 $-(CH_2)_2 NR^4 (CH_2) -$ 、 $-SO_2 NR^4 (CH_2) -$ または $-CONR^4 (CH_2) -$ であり、

R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、

R^6 が、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールまたは $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシであり、それぞれについての前記 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲンまたはメチレンジオキシである 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^7 が、存在しないか、または $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環であり、前記 $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環はモルホリニルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$(2R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N -$ ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド；

$(2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3$

- イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 (2 R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5
- イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 (2 R) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (3 - フェ
 ニルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタンアミド ;
 (2 R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3
- イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 (2 R) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (5 - フェ
 ニルイソオキサゾール - 3 - イル) ブタンアミド ;
- 4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロキシ 10
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - { 5 - [(ベンジルオキシ) メチル] イソオキサゾール - 3 - イル } - N - ヒドロ
 キシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - [5 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロ
 キシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 N - ({ 3 - [4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) -
 4 - オキソブチル] イソオキサゾール - 5 - イル } メチル) - 4 - メトキシベンズアミド
 ;
- N - ヒドロキシ - 4 - { 5 - [(2 - メトキシフェノキシ) メチル] イソオキサゾール
 - 3 - イル } - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ; 20
 N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - [5 - (3 - メチルフェニル) イソオキサゾール -
 3 - イル] - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 4 - [5 - (2 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル]
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - (5 - { [シクロプロピル (2 - フェノキシエチル) アミノ] メチル } イソオキサ
 ザール - 3 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンア
 ミド ;
- N - ヒドロキシ - 4 - (5 - { [(2 - メトキシフェニル) チオ] メチル } イソオキサ
 ザール - 3 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
- 4 - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロ 30
 キシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロキシ
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - { 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチルフェニル] イソオキサゾール -
 3 - イル } - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - [5 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒド
 ロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
- 4 - { 5 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルオキシ) メチル] イソオキサゾ
 ール - 3 - イル } - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミ
 ド ; 40
 4 - [5 - ({ [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] アミノ } メチル) イソオキサ
 ザール - 3 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンア
 ミド ;
 4 - [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒド
 ロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 4 - [5 - (3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル]
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
 4 - [5 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロ
 キシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;
- 4 - [3 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒド 50

ロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 4 - [3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル]
 - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - [3 - (2 , 3 , 4 -
 トリフルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - [3 - (4 - メチルフェニル) イソオキサゾール -
 5 - イル] - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - [3 - (2 - フェニル
 エチル) イソオキサゾール - 5 - イル] ブタンアミド ;
 4 - [3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒド
 ロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 4 - [3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒド
 ロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル]
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 4 - [3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) イソオキサゾール -
 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 N - ヒドロキシ - 4 - [3 - (2 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル]
 - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド ;
 4 - [3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒド
 ロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ブタンアミド
 である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

R¹ がメチルであり、
 R² がメチルであり、
 R³ が水素であり、
 L が、結合、 - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_nO(CH₂)_p - 、 - (CH₂)_nS(CH₂)_p - 、
 - (CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p - 、 - (CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p - 、 - (CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p - または - (CH₂)_nNR⁴CO
 (CH₂)_p - であり、
 R⁴ が、水素、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₃ ~ C₈) シクロアルキルであり、
 n が、0、1 または 2 であり、
 p が、0、1 または 2 であり、
 R⁶ が (C₅ ~ C₁₂) ヘテロアリールであり、前記 (C₅ ~ C₁₂) ヘテロアリールは
 、(C₁ ~ C₆) アルキルまたはハロゲンである 1 個の置換基でそれぞれ置換されていて
 もよいピリジニル、キノリニルまたはチエニルであり、
 R⁷ が存在しない、
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ がメチルであり、
 R² がメチルであり、
 R³ が水素であり、
 L が結合であり、
 R⁶ が (C₅ ~ C₁₂) ヘテロアリールであり、前記 (C₅ ~ C₁₂) ヘテロアリールは
 、(C₁ ~ C₆) アルキルまたはハロゲンである 1 個の置換基でそれぞれ置換されていて
 もよいピリジニル、キノリニルまたはチエニルであり、

R⁷が存在しない、
請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

4 - [3 - (5 - エチル - 2 - チエニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (3 - キノリン - 2 - イルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタンアミド ;

4 - [3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (3 - キノリン - 3 - イルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタンアミド ;

4 - [3 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (3 - キノリン - 4 - イルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタンアミド

である、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項9】

R¹がメチルであり、

R²がメチルであり、

R³が水素であり、

Lが、結合、 - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_n O (CH₂)_p - 、 - (CH₂)_n S (CH₂)_p - 、 - (CH₂)_n NR⁴ (CH₂)_p - 、 - (CH₂)_n SO₂ NR⁴ (CH₂)_p - 、 - (CH₂)_n CONR⁴ (CH₂)_p - または - (CH₂)_n NR⁴ CO (CH₂)_p - であり、

R⁴およびR⁵が、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは(C₃ ~ C₈) シクロアルキルであり、

nが、0、1または2であり、

pが、0、1または2であり、

R⁶が、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコシカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオカルボニル、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₁₀) アルキルまたは(NR⁴ R⁵) カルボニルであり、前記(C₃ ~ C₈) シクロアルキルは、ヒドロキシである1個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシルであり、

R⁷が存在しない、

請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R¹がメチルであり、

R²がメチルであり、

R³が水素であり、

Lが、結合、 - (CH₂) - 、 - O (CH₂) - 、 - NR⁴ (CH₂) - または - NR⁴ CO - であり、

R⁴およびR⁵が、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは(C₃ ~ C₈) シクロアルキルであり、

R⁶が、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコシカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオカルボニル、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₁₀) アルキルまたは(NR⁴ R⁵) カルボニルであり、前記(C₃ ~ C₈) シクロアルキルは、ヒドロキシである1個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシルであり、

R⁷が存在しない、

請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

S - ブチル ({ 3 - [4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソブチル] イソオキサゾール - 5 - イル } メチル) メチルチオカルバメート ;

N - ヒドロキシ - 4 - [5 - (9 - ヒドロキシノニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - { 5 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] イソオキサゾール - 3 - イル } - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;

エチル ({ 3 - [4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソブチル] イソオキサゾール - 5 - イル } メチル) イソプロピルカルバメート ;

{ 3 - [4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソブチル] イソオキサゾール - 5 - イル } メチルブチルカルバメート ;

4 - [3 - (1 - エトキシ - 1 - メチルエチル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド ;

N - シクロヘキシル - 5 - [4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソブチル] イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド

である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物を、少なくとも 1 つの薬学的に許容できる添加剤と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

細菌感染症を治療するための方法であって、治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 4】

細菌感染症用医薬の製造における、請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規ヒドロキサム酸誘導体に関する。本発明は、細菌感染症（とりわけグラム陰性菌感染症）の治療においてそのような化合物を使用する方法およびそのような化合物を含有する医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0002】

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、基質特異性拡張型 - ラクタマーゼ産生 (ESBL) 腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) およびアシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 等のグラム陰性細菌による感染症は、とりわけ院内感染症の事例において、主要な健康問題である。加えて、現行の抗生物質療法に対する耐性のレベルが増大してきており、このことは治療の選択肢を厳しく制限している。例えば、2002年には、集中治療室の緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 感染症のうちの33%がフルオロキノロンに耐性があり、一方イミペネムへの耐性は22%であった (CID 42:657~68、2006)。加えて、多剤耐性 (MDR) 感染症も増大してきており、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) の事例において、MDRは、1992年の4%から2002年の14%に増大した (Biochem Pharm 71:991、2006)。

【0003】

グラム陰性細菌は、それらの外膜がリポ多糖 (LPS) を含有するという点で独特であり、このLPSは、膜完全性を維持するためにきわめて重要であり、細菌の生存能力にと

10

20

30

40

50

10

【課題を解決するための手段】

新たなクラスの L p x C 阻害剤が発見された。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容できる塩は、以下の式 I および式 II :

【化 1】



30

40

ドロキシ ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、メルカプト ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($NR^4 R^5$) アルキル、または ($NR^4 R^5$) カルボニルであり、
 R^7 は、存在しないか、($C_6 \sim C_{12}$) アリール、($C_6 \sim C_{12}$) アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリール、($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_{13}$) 複素環、または ($C_3 \sim C_{13}$) 複素環 ($C_1 \sim C_6$) アルキルである]

によって表され得る。

【0006】

式 I および式 II の化合物は、とりわけグラム陰性生物に対して抗菌活性を呈する。それらは、哺乳動物、とりわけヒトにおいて細菌感染症を治療するために使用され得る。該化合物は、家畜およびコンパニオンアニマルにおける感染症を治療する等、獣医用途にも使用され得る。

10

【0007】

式 I および式 II の化合物は、様々な感染症；とりわけ、院内肺炎、尿路感染症、全身感染症（菌血症および敗血症）、皮膚および軟部組織感染症、外科感染症、腹腔内感染症、肺感染症（嚢胞性線維症患者におけるものを含む）、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)（および消化性潰瘍疾患、胃発癌等の関連する胃の合併症の軽減）、心内膜炎、糖尿病性足感染症、骨髄炎、ならびに中枢神経系感染症を含むグラム陰性菌感染症を治療するために有用である。

20

【0008】

投与を単純化するために、化合物は、典型的には少なくとも1つの添加剤と混合され、医薬剤形に製剤化されることになる。そのような剤形の例は、錠剤、カプセル剤、注射液剤／懸濁剤、吸入用エアゾール剤、局所、耳または眼への使用のためのクリーム剤／軟膏剤、および経口摂取用液剤／懸濁剤を含む。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本文書内の見出しは、読者によるその精査を円滑にするために利用されるだけである。これらは、本発明または請求項をいかに限定するものとして解釈されるべきではない。

30

【0010】

一実施形態において、本発明は、 R^1 が ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、 R^2 が ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、 R^3 が水素であり、L が、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n O (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n S (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n NR^4 (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n SO_2 NR^4 (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n CONR^4 (CH_2)_p-$ または $-(CH_2)_n NR^4 CO (CH_2)_p-$ であり、 R^4 および R^5 が、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルであり、n が、0、1 または 2 であり、p が、0、1 または 2 であり、 R^6 が、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオカルボニル、($C_6 \sim C_{12}$) アリール、($C_6 \sim C_{12}$) アリールオキシ、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリール、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、または ($NR^4 R^5$) カルボニルであり、 R^7 が、存在しないか、または ($C_3 \sim C_{13}$) 複素環である、式 I および式 II の化合物を提供する。

40

【0011】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、L が、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n O (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n S (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n NR^4 (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n SO_2 NR^4 (CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n CONR^4 (CH_2)_p-$ 、または $-(CH_2)_n NR^4 CO (CH_2)_p-$ であり、 R^4 が、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルであり、n が、0、1 または 2 であり、p が、0、1 または

50

2であり、 R^6 が、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールまたは $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシであり、それぞれについての該 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲンまたはメチレンジオキシである1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、 R^7 が、存在しないか、または $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環であり、該 $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環はモルホリニルである、式Iおよび式IIの化合物を提供する。

【0012】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、Lが、結合、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)O(CH_2)-$ 、 $-S(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2NR^4(CH_2)-$ 、 $-SO_2NR^4(CH_2)-$ 、または $-CONR^4(CH_2)-$ であり、 R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、 R^6 が、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールまたは $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシであり、それぞれについての該 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲンまたはメチレンジオキシである1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、 R^7 が、存在しないか、または $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環であり、該 $(C_3 \sim C_{13})$ 複素環はモルホリニルである、式Iおよび式IIの化合物を提供する。

10

【0013】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、Lが、結合、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)O(CH_2)-$ 、 $-S(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2NR^4(CH_2)-$ 、 $-SO_2NR^4(CH_2)-$ または $-CONR^4(CH_2)-$ であり、 R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、 R^6 が、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールまたは $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシであり、それぞれについての該 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲンまたはメチレンジオキシである1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、 R^7 が存在しない、式Iおよび式IIの化合物を提供する。

20

【0014】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、Lが、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 、または $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ であり、 R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、nが、0、1または2であり、pが、0、1または2であり、 R^6 が、 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリールであり、該 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリールは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはハロゲン(halogen)である1個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピリジニル、キノリニルまたはチエニルであり、 R^7 が存在しない、式Iおよび式IIの化合物を提供する。

30

40

【0015】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、Lが結合であり、 R^6 が $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリールであり、該 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリールは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはハロゲンである1個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピリジニル、キノリニルまたはチエニルであり、 R^7 が存在しない、式Iおよび式IIの化合物を提供する。

【0016】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、Lが、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$ 、または $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ であり、 R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、nが、0、1または2であり、pが、0、1または2であり、 R^6 が、 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリールであり、該 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリールは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはハロゲン(halogen)である1個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピリジニル、キノリニルまたはチエニルであり、 R^7 が存在しない、式Iおよび式IIの化合物を提供する。

50

$_2 \text{NR}^4 (\text{CH}_2)_p -$ 、 $- (\text{CH}_2)_n \text{CONR}^4 (\text{CH}_2)_p -$ 、または $- (\text{CH}_2)_n \text{NR}^4 \text{CO} (\text{CH}_2)_p -$ であり、 R^4 および R^5 が、独立に、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキルであり、 n が、0、1 または 2 であり、 p が、0、1 または 2 であり、 R^6 が、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシカルボニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオカルボニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルキルまたは $(\text{NR}^4 \text{R}^5)$ カルボニルであり、該 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキルは、ヒドロキシである 1 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシルであり、 R^7 が存在しない、式 I および式 II の化合物を提供する。

【0017】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、 L が、結合、 $- (\text{CH}_2) -$ 、 $- \text{O} (\text{CH}_2) -$ 、 $- \text{NR}^4 (\text{CH}_2) -$ または $- \text{NR}^4 \text{CO} -$ であり、 R^4 および R^5 が、独立に、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキルであり、 R^6 が、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシカルボニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオカルボニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルキルまたは $(\text{NR}^4 \text{R}^5)$ カルボニルであり、該 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキルは、ヒドロキシである 1 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシルであり、 R^7 が存在しない、式 I および式 II の化合物を提供する。

【0018】

別の実施形態において、本発明は、式 I または式 II の化合物を、少なくとも 1 つの薬学的に許容できる添加剤と混合して含む、医薬組成物を提供する。

【0019】

別の実施形態において、本発明は、細菌感染症を治療する方法であって、治療有効量の式 I または式 II の化合物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0020】

別の実施形態において、本発明は、細菌感染症用医薬の製造における、式 I または式 II の化合物の使用を提供する。

【0021】

定義

請求項を含む本願全体を通して使用される場合、下記の用語は、明確に別段の指示がない限り、以下で定義する意味を有する。複数形および単数形は、数の指示以外、交換可能なものとして扱われるべきである。

【0022】

用語「 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル」は、本明細書において使用される場合、2 から 6 個までの炭素を含有し、かつ少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルの代表的な例は、エテニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、3 - ブテニル、4 - ペンテニルおよび 5 - ヘキセニルを含むがこれらに限定されない。

【0023】

用語「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル基を意味する。 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシの代表的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2 - プロポキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシを含むがこれらに限定されない。

【0024】

用語「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル基を意味する。 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよ

10

20

30

40

50

び 2 - プロポキシ (イソプロポキシ) を含む。

【 0 0 2 5 】

用語「 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基を意味する。 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルの代表的な例は、tert - ブトキシメチル、2 - エトキシエチル、2 - メトキシエチルおよびメトキシメチルを含むがこれらに限定されない。

【 0 0 2 6 】

用語「 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのカルボニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基を意味する。 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルの代表的な例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよび tert - ブトキシカルボニルを含むがこれらに限定されない。

10

【 0 0 2 7 】

用語「 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル基を意味する。 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルの代表的な例は、3 - メトキシカルボニルプロピル、4 - エトキシカルボニルブチルおよび 2 - tert - ブトキシカルボニルエチルを含むがこれらに限定されない。

20

【 0 0 2 8 】

用語「 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシスルホニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのスルホニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基を意味する。 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシスルホニルの代表的な例は、メトキシスルホニル、エトキシスルホニルおよびプロポキシスルホニルを含むがこれらに限定されない。

【 0 0 2 9 】

用語「 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、1 から 3 個までの炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルの例は、メチル、エチル、n - プロピルおよび iso - プロピルを含む。

30

【 0 0 3 0 】

用語「 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、1 から 6 個までの炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルの代表的な例は、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、iso - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよび n - ヘキシルを含むがこれらに限定されない。

【 0 0 3 1 】

用語「 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、1 から 10 個までの炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキルの代表的な例は、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、iso - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、3 - メチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、2, 3 - ジメチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニルおよび n - デシルを含むがこれらに限定されない。

40

【 0 0 3 2 】

用語「 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのカルボニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を意味する。 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルの代表的な例は、アセチル、1 - オキシプロピル、2, 2 - ジメチル - 1 - オキ

50

ソプロピル、1 - オキシプロピルおよび 1 - オキシペンチルを含むがこれらに限定されない。

【0033】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキルの代表的な例は、2 - オキシプロピル、3, 3 - ジメチル - 2 - オキシプロピル、3 - オキシプロピルおよび 3 - オキシペンチルを含むがこれらに限定されない。

【0034】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルオキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルオキシの代表的な例は、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシおよび tert - ブチルカルボニルオキシを含むがこれらに限定されない。

【0035】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルスルフィニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのスルフィニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキル基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルスルフィニルの代表的な例は、メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニルを含むがこれらに限定されない。

【0036】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのスルホニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキル基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルの代表的な例は、メチルスルホニルおよびエチルスルホニルを含むがこれらに限定されない。

【0037】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル (C₁ ~ C₆) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル基を意味する。

【0038】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルチオ」は、本明細書において使用される場合、硫黄原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキル基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルチオの代表的な例は、メチルチオ、エチルチオ、tert - ブチルチオおよびヘキシルチオを含むがこれらに限定されない。

【0039】

用語「(C₁ ~ C₆) アルキルチオ (C₁ ~ C₆) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの (C₁ ~ C₆) アルキルチオ基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルチオ (C₁ ~ C₆) アルキルの代表的な例は、メチルチオメチルおよび 2 - (エチルチオ) エチルを含むがこれらに限定されない。

【0040】

用語「(C₂ ~ C₆) アルキニル」は、本明細書において使用される場合、2 から 6 個までの炭素原子を含有し、かつ少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。(C₂ ~ C₆) アルキニルの代表的な例は、アセチレニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、3 - ブチニル、2 - ペンチニルおよび 1 - ブチニルを含むがこれらに限定されない。

【0041】

10

20

30

40

50

用語「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール」は、本明細書において使用される場合、フェニルまたは二環式アリールを意味する。二環式アリールは、ナフチル、またはシクロアルキルと縮合しているフェニル、またはシクロアルケニルと縮合しているフェニルである。二環式アリールは、二環式アリール内に含有される任意の炭素原子を介して親分子部分に付着している。二環式アリールの代表的な例は、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよびテトラヒドロナフタレニルを含むがこれらに限定されない。

【0042】

本発明の $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、独立に、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、カルボキシ、カルボキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノ、シアノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、メルカプト、メチレンジオキシ、ニトロ、オキソ、 $-NZ^1Z^2$ 、 (NZ^1Z^2) カルボニル、 (NZ^1Z^2) カルボニルオキシ、 (NZ^1Z^2) スルホニル、または (NZ^1Z^2) スルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである1、2、3、4または5個の基で置換されていてもよい。置換アリールの代表的な例は、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、シアノフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-ジフルオロメトキシ-3-メチルフェニル、および2,3,4-トリフルオロフェニルを含むがこれらに限定されない。

【0043】

用語「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基を意味する。 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルの代表的な例は、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルおよび2-ナフタ-2-イルエチルを含むがこれらに限定されない。

【0044】

用語「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール- NR^5 -」は、本明細書において使用される場合、 $-NR^5$ -基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基を意味する。

【0045】

用語「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基を意味する。 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシの代表的な例は、フェノキシおよびナフタレニルオキシを含むがこれらに限定されない。

【0046】

用語「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールチオ」は、本明細書において使用される場合、硫黄原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_6 \sim C_{12})$ ア

リール基を意味する。(C₆ ~ C₁₂)アリアルチオの代表的な例は、フェニルチオおよびナフタレニルチオを含むがこれらに限定されない。

【0047】

用語「カルボニル」は、本明細書において使用される場合、-C(O)-基を意味する。

【0048】

用語「カルボキシ」は、本明細書において使用される場合、-CO₂H基を意味する。

【0049】

用語「カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルキル」は、本明細書において使用される場合、(C₁ ~ C₆)アルキル基を介して親分子部分に付着している本明細書で定義されている通りのカルボキシ基を意味する。

10

【0050】

用語「シアノ」は、本明細書において使用される場合、-CN基を意味する。

【0051】

用語「シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの(C₁ ~ C₆)アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りのシアノ基を意味する。シアノアルキルの代表的な例は、シアノメチル、2-シアノエチルおよび3-シアノプロピルを含むがこれらに限定されない。

【0052】

20

用語「(C₅ ~ C₈)シクロアルケニル」は、本明細書において使用される場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有するシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基を意味する。(C₅ ~ C₈)シクロアルケニルの代表的な例は、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを含むがこれらに限定されない。

【0053】

用語「(C₃ ~ C₈)シクロアルキル」は、本明細書において使用される場合、3から8個までの炭素を含有する飽和環状炭化水素基を意味し、(C₃ ~ C₈)シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。

30

【0054】

本発明の(C₃ ~ C₈)シクロアルキル基は、独立に、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルオキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、シアノ、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、メルカプト、ニトロ、オキソ、-NZ¹Z²、(NZ¹Z²)カルボニル、(NZ¹Z²)カルボニルオキシ、(NZ¹Z²)スルホニル、または(NZ¹Z²)スルホニル(C₁ ~ C₆)アルキルである1、2、3または4個の基で置換されていてもよい。

40

【0055】

用語「(C₃ ~ C₈)シクロアルキル(C₁ ~ C₆)アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの(C₁ ~ C₆)アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの(C₃ ~ C₈)シクロアルキル基を意味する。(C₃ ~ C₈)シクロアルキル(C₁ ~ C₆)アルキルの代表的な例は、シ

50

クロプロピルメチル、2 - シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよび4 - シクロヘプチルブチルを含むがこれらに限定されない。

【0056】

用語「 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル - NR^5 - 」は、本明細書において使用される場合、 $-NR^5$ - 基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基を意味する。

【0057】

用語「 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルオキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基を意味する。 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルオキシの代表的な例は、シクロプロピルオキシ、2 - シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシおよび4 - シクロヘプチルオキシを含むがこれらに限定されない。

10

【0058】

用語「 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルチオ」は、本明細書において使用される場合、硫黄原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基を意味する。 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルチオの代表的な例は、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオおよびシクロヘプチルチオを含むがこれらに限定されない。

【0059】

用語「エチレンジオキシ」は、本明細書において使用される場合、 $-O(CH_2)_2O$ - 基を意味し、ここで、エチレンジオキシ基の酸素原子は、1個の炭素原子を介して親分子部分に付着して5員環を形成しているか、またはエチレンジオキシ基の酸素原子は、2個の隣接する炭素原子を介して親分子部分に付着して6員環を形成している。

20

【0060】

用語「ホルミル」は、本明細書において使用される場合、 $-C(O)H$ 基を意味する。

【0061】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書において使用される場合、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-F$ を意味する。

【0062】

用語「ハロ $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの少なくとも1つのハロゲンを意味する。ハロ $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシの代表的な例は、クロロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシを含むがこれらに限定されない。

30

【0063】

用語「ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの少なくとも1つのハロゲンを意味する。ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルの代表的な例は、クロロメチル、2 - フルオロエチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルおよび2 - クロロ - 3 - フルオロペンチルを含むがこれらに限定されない。

40

【0064】

用語「ハロ $(C_1 \sim C_3)$ アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの $(C_1 \sim C_3)$ アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの少なくとも1つのハロゲンを意味する。ハロ $(C_1 \sim C_3)$ アルキルの代表的な例は、クロロメチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルおよび2 - クロロ - 3 - フルオロペンチルを含むがこれらに限定されない。

【0065】

用語「 $(C_5 \sim C_{12})$ ヘテロアリール」は、本明細書において使用される場合、単環

50

式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールを意味する。単環式ヘテロアリールは、5 または 6 員環である。5 員環は、2 個の二重結合、ならびに 1、2、3 もしくは 4 個の窒素原子および / または場合により 1 個の酸素もしくは硫黄原子からなる。6 員環は、3 個の二重結合、ならびに 1、2、3 または 4 個の窒素原子からなる。5 または 6 員のヘテロアリールは、ヘテロアリール内に含有される任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分と接続されている。単環式ヘテロアリールの代表的な例は、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、およびトリアジニルを含むがこれらに限定されない。二環式ヘテロアリールは、フェニルと縮合している単環式ヘテロアリール、またはシクロアルキルと縮合している単環式ヘテロアリール、またはシクロアルケニルと縮合している単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロアリールと縮合している単環式ヘテロアリールからなる。単環式ヘテロアリールおよび二環式ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール内に含有される任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分と接続されている。二環式ヘテロアリールの代表的な例は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、シンノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、フロピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびチエノピリジニルを含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0066】

本発明の ($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリール基は、独立に、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルオキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、メルカプト、ニトロ、 $-N Z^1 Z^2$ 、($N Z^1 Z^2$) カルボニル、($N Z^1 Z^2$) カルボニルオキシ、($N Z^1 Z^2$) スルホニル、または ($N Z^1 Z^2$) スルホニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルである 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよい。置換されている本発明のヘテロアリール基は、互変異性体としてのものであってよい。本発明は、非芳香族互変異性体を含むすべての互変異性体を包含する。

【0067】

用語「($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの ($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリールを意味する。($C_5 \sim C_{12}$) ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルの代表的な例は、フル-3-イルメチル、1H-イミダゾール-2-イルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチル、1-(ピリジン-4-イル)エチル、ピリジン-3-イルメチル、6-クロロピリジン-3-イルメチル、ピリジン-4-イルメチル、(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル、(6-(シアノ)ピリジン-3-イル)メチル、(2-(シアノ)ピリジン-4-イル)メチル、(5-(シアノ)ピリジン-2-イル)メチル、(2-(クロロ)ピリジン-4-イル)メチル、ピリミジン-5-イルメチル、2-(ピリミジン-2-イル)プロピル、チエン-2-イルメチル、およびチエン-3-イルメチルを含むがこれらに限定されない。

【0068】

用語「($C_3 \sim C_{12}$) ヘテロアリール- NR^5 -」は、本明細書において使用される

場合、 NR^5 基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリールを意味する。

【0069】

用語「 $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリールオキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリール基を意味する。 $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリールオキシの代表的な例は、フル-3-イルオキシ、1H-イミダゾール-2-イルオキシ、1H-イミダゾール-4-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ、6-クロロピリジン-3-イルオキシ、ピリジン-4-イルオキシ、(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ、(6-(シアノ)ピリジン-3-イル)オキシ、(2-(シアノ)ピリジン-4-イル)オキシ、(5-(シアノ)ピリジン-2-イル)オキシ、(2-(クロロ)ピリジン-4-イル)オキシ、ピリミジン-5-イルオキシ、ピリミジン-2-イルオキシ、チエン-2-イルオキシ、およびチエン-3-イルオキシを含むがこれらに限定されない。

10

【0070】

用語「 $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリールチオ」は、本明細書において使用される場合、硫黄原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリール基を意味する。 $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{12})$ ヘテロアリールチオの代表的な例は、ピリジン-3-イルチオおよびキノリン-3-イルチオを含むがこれらに限定されない。

20

【0071】

用語「 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{13})$ 複素環」または「複素環式基」は、本明細書において使用される場合、単環式複素環または二環式複素環を意味する。単環式複素環は、O、NおよびSからなる群から独立に選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3、4、5、6または7員環である。3または4員環は、O、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、0または1個の二重結合、ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する。6または7員環は、0、1または2個の二重結合、ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する。二環式複素環は、フェニルと縮合している単環式複素環、またはシクロアルキルと縮合している単環式複素環、またはシクロアルケニルと縮合している単環式複素環からなる。単環式複素環および二環式複素環は、複素環内に含有される任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分と接続されている。 $(\text{C}_5 \sim \text{C}_{13})$ 複素環の代表的な例は、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル(チオモルホリンスルホン)、チオピラニル、およびトリチアニルを含むがこれらに限定されない。

30

40

【0072】

本発明の $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{13})$ 複素環基は、独立に、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシカルボニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシカルボニル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシスルホニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルカルボニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルカルボニル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルカルボニルオキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルスルフィニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルスルホニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、カルボキシ、カルボキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$

50

アルキル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、メルカプト、ニトロ、オキソ、 $-NZ^1Z^2$ 、(NZ^1Z^2) カルボニル、(NZ^1Z^2) カルボニルオキシ、(NZ^1Z^2) スルホニル、または (NZ^1Z^2) スルホニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルである 1、2、3、4 または 5 個の基で置換されているもよい。

【0073】

用語「($C_3 \sim C_{13}$) 複素環 ($C_1 \sim C_6$) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの ($C_5 \sim C_{13}$) 複素環を意味する。

10

【0074】

用語「($C_3 \sim C_{13}$) 複素環 - NR^5 -」は、本明細書において使用される場合、 NR^5 基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの ($C_5 \sim C_{13}$) 複素環を意味する。

【0075】

用語「($C_3 \sim C_{13}$) 複素環オキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの ($C_5 \sim C_{13}$) 複素環を意味する。

【0076】

用語「($C_3 \sim C_{13}$) 複素環チオ」は、本明細書において使用される場合、硫黄原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの ($C_5 \sim C_{13}$) 複素環を意味する。ヘテロアリールチオの代表的な例は、ピリジン - 3 - イルチオおよびキノリン - 3 - イルチオを含むがこれらに限定されない。

20

【0077】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書において使用される場合、 $-OH$ 基を意味する。

【0078】

用語「ヒドロキシ ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの少なくとも 1 つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシ ($C_1 \sim C_{10}$) アルキルの代表的な例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2, 3 - ジヒドロキシペンチル、2 - エチル - 4 - ヒドロキシヘプチル、5, 6 - ジヒドロキシオクチルおよび 9 - ヒドロキシノニルを含むがこれらに限定されない。

30

【0079】

用語「ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ」は、本明細書において使用される場合、硫黄原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りのヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を意味する。

【0080】

用語「メルカプト」は、本明細書において使用される場合、 $-SH$ 基を意味する。

【0081】

用語「メルカプト ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの少なくとも 1 つのメルカプト基を意味する。

40

【0082】

用語「メチレンジオキシ」は、本明細書において使用される場合、 $-O(CH_2)O-$ 基を意味し、ここで、メチレンジオキシ基の酸素原子は、2 個の隣接する炭素原子を介して親分子部分に付着して 5 員環を形成している。

【0083】

用語「ニトロ」は、本明細書において使用される場合、 $-NO_2$ 基を意味する。

【0084】

50

用語「 NZ^1Z^2 」は、本明細書において使用される場合、窒素原子を介して親分子部分に付加された2個の基、 Z^1 および Z^2 を意味する。 Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立に、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルまたはホルミルである。 NZ^1Z^2 の代表的な例は、アミノ、メチルアミノ、アセチルアミノ、アセチルメチルアミノ、ブチルアミノ、ジエチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノおよびホルミルアミノを含むがこれらに限定されない。

【0085】

用語「(NZ^1Z^2)カルボニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのカルボニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの NZ^1Z^2 基を意味する。(NZ^1Z^2)カルボニルの代表的な例は、アミ

10

【0086】

用語「 NZ^1Z^2 ($C_1 \sim C_6$)アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの($C_1 \sim C_6$)アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの NZ^1Z^2 基を意味する。

【0087】

用語「(NZ^1Z^2)カルボニルオキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの(NZ^1Z^2)カルボニル基を意味する。

20

【0088】

用語「(NZ^1Z^2)スルホニル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りのスルホニル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの NZ^1Z^2 基を意味する。(NZ^1Z^2)スルホニルの代表的な例は、アミノスルホニル、(メチルアミノ)スルホニル、(ジメチルアミノ)スルホニルおよび(エチルメチルアミノ)スルホニルを含むがこれらに限定されない。

【0089】

用語「(NZ^1Z^2)カルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル」は、本明細書において使用される場合、本明細書で定義されている通りの($C_1 \sim C_6$)アルキル基を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの(NZ^1Z^2)カルボニル基を意味する。

30

【0090】

用語「(NZ^1Z^2)チオカルボニルオキシ」は、本明細書において使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された本明細書で定義されている通りの(NZ^1Z^2)チオカルボニル基を意味する。

【0091】

用語「オキシ」は、本明細書において使用される場合、 $=O$ 部分を意味する。

【0092】

用語「スルフィニル」は、本明細書において使用される場合、 $-S(O)-$ 基を意味する。

40

【0093】

用語「スルホニル」は、本明細書において使用される場合、 $-SO_2-$ 基を意味する。

【0094】

用語「異性体」は、本明細書において使用される場合、以下で定義する通りの「立体異性体」および「幾何異性体」を意味する。

【0095】

用語「立体異性体」は、本明細書において使用される場合、1つまたは複数のキラル中心を保有し、各中心が(R)または(S)配置で存在し得る化合物を意味する。立体異性体は、すべてのジアステレオマー、鏡像異性およびエピマー形態、ならびにそれらのラセミ体および混合物を含む。

50

【 0 0 9 6 】

用語「幾何異性体」は、本明細書において使用される場合、シス (c i s)、トランス (t r a n s)、アンチ (a n t i)、エントゲーゲン (e n t g e g e n) (E) およびツザンメン (z u s a m m e n) (Z) 形態で存在し得る化合物、ならびにそれらの混合物を意味する。

【 0 0 9 7 】

「式 I」、「式 I I」の化合物および「本発明の化合物」は、本願全体にわたって交換可能に使用されており、同義語として扱われるべきである。

【 0 0 9 8 】

用語「患者」は、本明細書において使用される場合、例えば、家畜、モルモット、マウス、ラット、スナネズミ、ネコ、ウサギ、イヌ、サル、チンパンジーおよびヒト等の温血動物を意味する。

10

【 0 0 9 9 】

語句「薬学的に許容できる」は、本明細書において使用される場合、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分、および / またはそれで治療されている哺乳動物と、化学的にかつ / または毒物学的に適合しなくてはならないことを意味する。

【 0 1 0 0 】

語句「治療有効量」は、本明細書において使用される場合、患者に投与された際に、所望の効果を提供する、すなわち、細菌感染症に関連する症状の重症度を下げ、罹患組織における細菌の数を減少させ、かつ / または罹患組織における細菌の数が増加することを防止する (限局性または全身性)、式 I または式 I I の化合物の量を意味する。

20

【 0 1 0 1 】

用語「治療する」は、本明細書において使用される場合、患者の細菌感染症 (もしくは状態) または該疾患に関連する任意の組織損傷を、軽減し、緩和し、またはその進行を減速させる、化合物の能力を意味する。

【 0 1 0 2 】

語句「薬学的に許容できる塩 (複数可)」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、本発明の化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩を含む。性質が塩基性である本発明の化合物は、種々の無機および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬学的に許容できる酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩 [すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)] 等の薬理学的に許容できるアニオンを含有する塩を形成するものである。アミノ基等の塩基性部分を含む本発明の化合物は、上記で言及した酸に加えて、種々のアミノ酸と薬学的に許容できる塩を形成し得る。

30

40

【 0 1 0 3 】

本発明は、本発明の化合物の塩基付加塩にも関する。これらの薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用され得る化学塩基は、そのような化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩は、アルカリ金属カチオン (例えば、カリウムおよびナトリウム) およびアルカリ土類金属カチオン (例えば、カルシウムおよびマグネシウム) 等のような薬理学的に許容できるカチオンに由来するもの、N - メチルグルカミン - (メグルミン) および低級アルカノールアンモニウム等のアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに薬学的に許容できる有機アミンの他の塩基塩を含むがこれらに限定されない。

【 0 1 0 4 】

50

好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。好適な塩基塩の非限定的な例は、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩を含む。酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成され得る。好適な塩についての総説は、*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Stahl および Wermuth 著 (Wiley-VCH、2002) を参照されたい。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を製造するための方法は、当業者に公知である。

【0105】

式 I および式 II の化合物のいくつかは、幾何異性体として存在し得る。式 I および式 II の化合物は 1 つまたは複数の不斉中心を保有し得、故に 2 つ以上の立体異性形態として存在し得る。本発明は、式 I および式 II の化合物のすべての個々の立体異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物を含む。個々の鏡像異性体は、キラル分離によって、または合成において関連する鏡像異性体を使用して取得され得る。

【0106】

加えて、本発明の化合物は、非溶媒和、および水、エタノール等の薬学的に許容できる溶媒との溶媒和形態で存在し得る。概して、溶媒和形態は、本発明の目的のために、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。化合物は、1 つもしくは複数の結晶状態、すなわち多形体で存在してもよく、または非晶質固体として存在し得る。すべてのそのような形態は、請求項によって包含される。

【0107】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグにも関する。故に、それら自体は薬理活性をほとんどまたは全く有し得ない本発明の化合物のある特定の誘導体は、体内または体表面に投与されると、例えば加水分解開裂によって所望の活性を有する本発明の化合物に変換され得る。そのような誘導体を「プロドラッグ」と称する。プロドラッグの使用についてのさらなる情報は、*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*、第 14 巻、ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) および *Bioreversible Carriers in Drug Design*、Pergamon Press、1987 (E. B. Roche 編、American Pharmaceutical Association) において見ることができる。

【0108】

本発明は、保護基を含有する本発明の化合物も包含する。また、当業者であれば、精製または貯蔵に有用であり、かつ患者への投与前に除去できる、ある特定の保護基を用いて、本発明の化合物を調製することもできると分かるであろう。官能基の保護および脱保護は、「*Protective Groups in Organic Chemistry*」、J. W. F. McOmie 編、Plenum Press (1973) ならびに「*Protective Groups in Organic Synthesis*」、第 3 版、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience (1999) において記述されている。

【0109】

本発明は、1 個または複数の原子が、自然界において通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除き、式 I および式 II に列挙されているものと同一の同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl 等であるがこれらに限定されない、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体を含む。本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびに前述の同位体および / または他の原子の他の同位体を含有する前記化合物のまたは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩は、本発

10

20

30

40

50

明の範囲内である。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C 等の放射性同位体を組み込んだものは、薬物および / または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 、および炭素 - 14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性により、特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H 等のより重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または必要投薬量の低減を生じさせることができ、それ故、いくつかの状況において好ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、概して、以下のスキームおよび / または実施例において開示されている手順を行うことによって、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬で代用することによって調製できる。

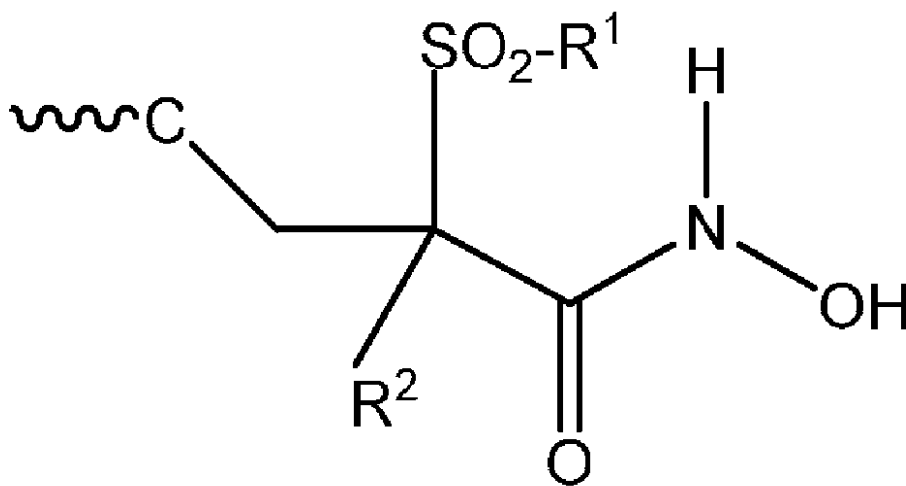
10

【0110】

式 I および式 II の化合物のすべては、以下で描写する通りのスルホニル部分：

【0111】

【化2】



20

を含有する。

30

【0112】

このスルホニル部分は、常に低級アルキル部分で置換されることになる。典型的には、これはメチルとなる。スルホニルに隣接する炭素原子は、 R^2 によって表される通り、置換されていてもよい。典型的には、 R^1 および R^2 の両方がメチルとなる。

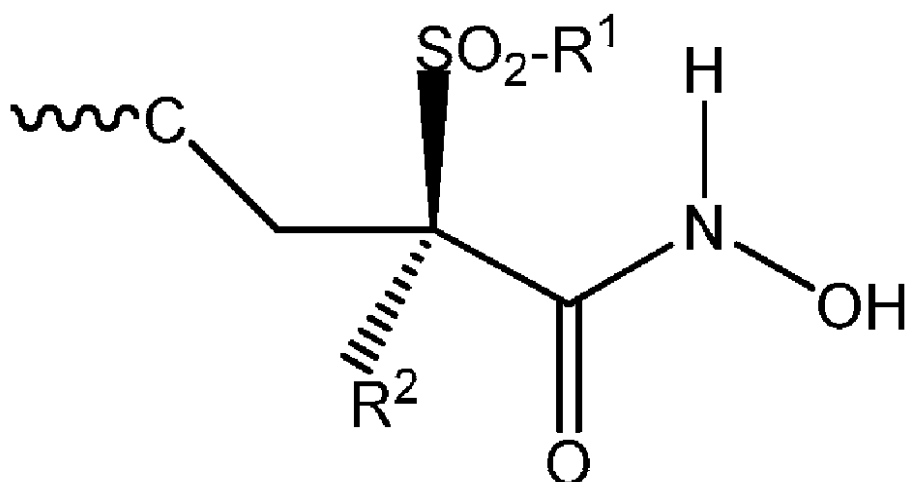
【0113】

当業者には容易に明らかであるように、スルホニル部分に隣接する炭素は、キラル中心である。したがって、化合物は、ラセミ体として、(S) 鏡像異性体として、または (R) 鏡像異性体として存在し得る。さらなる実施形態において、化合物は、以下で描写する通りの (R) 鏡像異性体：

【0114】

40

【化 3】



10

として調製および投与され得る。

【0115】

当業者には容易に明らかであるように、合成された際の化合物は、単一の鏡像異性体として排他的に存在することはほとんどないであろう。逆の鏡像異性体（すなわち（S）鏡像異性体）が少量で存在し得る（すなわち「実質的に純粋」である）。この少量は、最大 10 w / w %、より典型的には 5 w / w % 以下、さらなる実施形態においては 1 w / w % 以下、またはより特定すれば 0.5 w / w % 以下であってよい。

20

【0116】

合成

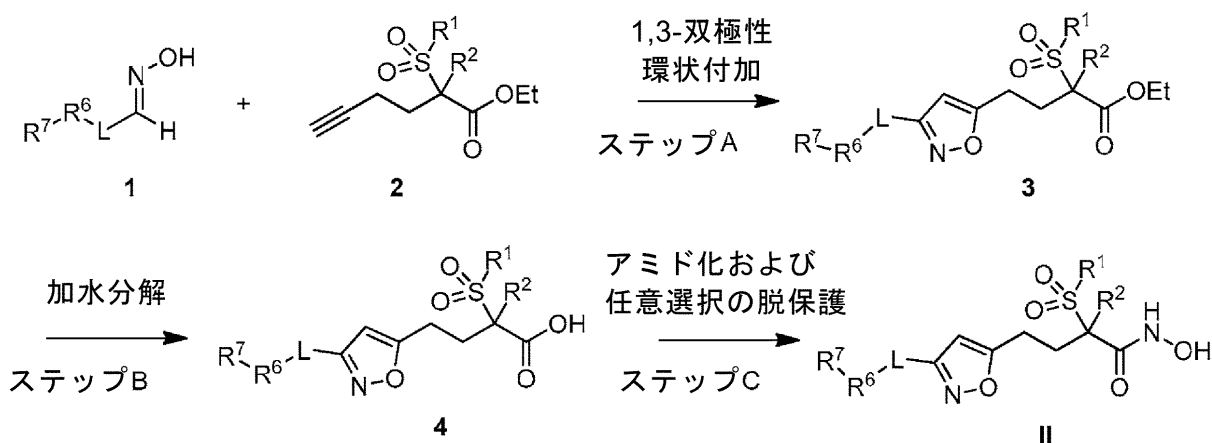
式 I および式 II の化合物は、当技術分野において同じく公知である様々な方法によって調製され得る。以下で提示される反応スキームは、これらの化合物の調製のための 2 つの一般的な方法を例証するものである。その修正形態を含む他の方法は、当業者に容易に明らかとなるであろう。

【0117】

【化 4】

30

スキーム 1



40

【0118】

スキーム 1 は、式 II の化合物の一般的調製を例証するものであり、ここで、最初のステップ（ステップ A）は、イソオキサゾール 3 の構築を伴う [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および L は、本明細書における概要の項の式 II で定義された通りである]。出発材料は、構造 1 のアルドキシム誘導体および構造 2 のアルキニルスルホンである。これらのアルドキシム 1 の多くは公知であり、市販されており、かつ / または標準的な合成技術を

50

使用して調製され得る。アルキニルスルホン 2 は、標準的な合成技術および方法を使用して当業者により調製される。R¹、R²、R⁶、R⁷ および L は、最終生成物において所望されるものと同じ部分を表す。カルボン酸のエチル保護基（エチルエステル）が描写されているが、J. Org. Chem. (1980) 第 45 巻、1486 および「調製 1」において記述されている通りの任意の標準的な保護基でも良い。

【0119】

ステップ A において、アルドキシム 1 の酸化脱水素化によってインサイチュで生成されたニトリル酸化物は、Synthesis (1982) 第 6 巻、508 において記述されていると同様の様式でアルキン 2 による 1,3-双極性環状付加を受ける。典型的には、等量のアルドキシムおよびアルキンを、次亜塩素酸ナトリウム等の酸化剤の存在下で一緒に混合して、イソオキサゾールを生じさせる。様々な酸化剤、溶媒系、温度およびプロトコルをこの反応に用いることができ、標準的な技術を使用して、所望生成物が単離され、精製される。

10

【0120】

ステップ B において、カルボン酸 4 が遊離される。典型的には、これはエステルの塩基性加水分解によって実現されるが、これが遂行される様式は、保護基の同定によって変動し、当業者に周知である。

【0121】

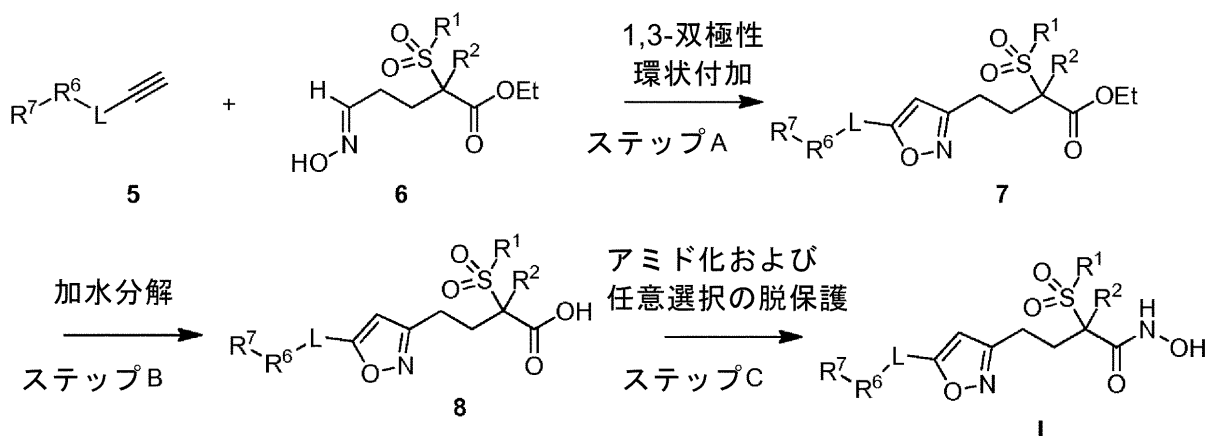
ステップ C において、描写されている通りのヒドロキサム酸部分が分子に組み込まれる。典型的には、保護されたヒドロキシルアミンを標準的なアミド化反応において使用して、保護されたヒドロキサム酸を提供し、次いでこれを適当な脱保護条件に供して、所望のヒドロキサム酸を提供する。いくつかの事例において、脱保護は、アミド化反応のための反応条件下で起こり得る。いずれの事例でも、保護された中間体および/または所望の最終生成物は、当技術分野において公知の技術を使用して反応媒質から単離され、精製される。

20

【0122】

【化 5】

スキーム 2



30

40

【0123】

スキーム 2 は、式 I の化合物の調製のための同じ反応シーケンス (ステップ A ~ C) に従う、式 I の化合物の一般的調製を例証するものである [式中、R¹、R²、R⁶、R⁷ および L は、本明細書における概要の項の式 I で定義された通りである]。ステップが類似しているため、当業者は、スキーム 1 の記述を参照することによって式 I の化合物を調製することもできるであろう。出発材料は、構造 5 のアルキン誘導体および構造 6 のアルドキシムスルホンであり、これらは、1,3-双極性環状付加 (スキーム 2) において、構造 3 (スキーム 1) の位置異性体であるイソオキサゾール 7 を作製する。これらのアルキン 5 の多くは公知であり、市販されており、かつ/または標準的な合成技術を使用して調製され得る。アルドキシムスルホン 6 は、標準的な合成技術および方法を使用して

50

調製され得る。R¹、R²、R⁶、R⁷およびLは、最終生成物において所望されるものと同じ部分を表す。カルボン酸のエチル保護基（エチルエステル）が描写されているが、J. Org. Chem. (1980) 第45巻、1486、「調製2」および「調製3」において記述されている通りの任意の標準的な保護基でも良い。

【0124】

医学的および獣医学的使用

化合物は、感染性障害、とりわけ感受性および多剤耐性（MDR）グラム陰性細菌によって引き起こされるものの治療または予防に使用され得る。そのようなグラム陰性細菌の例は、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）、アシネトバクター属種（*Acinetobacter* spp.）、アクロモバクター属種（*Achromobacter* spp.）、エロモナス属種（*Aeromonas* spp.）、バクテロイデス・フラジリス（*Bacteroides fragilis*）、ボルデテラ属種（*Bordetella* spp.）、ボレリア属種（*Borrelia* spp.）、ブルセラ属種（*Brucella* spp.）、カンピロバクター属種（*Campylobacter* spp.）、シトロバクター・ダイバーサス（*Citrobacter diversus*）（コセリ（*koseri*））、シトロバクター・フロインディ（*Citrobacter freundii*）、エンテロバクター・アエロゲネス（*Enterobacter aerogenes*）、エンテロバクター・クロアカエ（*Enterobacter cloacae*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、野兔病菌（*Francisella tularensis*）、紡錘菌属種（*Fusobacterium* spp.）、インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）（ β -ラクタマーゼ陽性および陰性）、ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）、クレブシエラ・オキシトカ（*Klebsiella oxytoca*）、肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）（基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（以後、「ESBL」）をコードするものを含む）、在郷軍人病菌（*Legionella pneumophila*）、モラクセラ・カタラーリス（*Moraxella catarrhalis*）（ β -ラクタマーゼ陽性および陰性）、モルガネラ・モルガニイ（*Morganella morganii*）、淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）、尋常変形菌（*Proteus vulgaris*）、ポルフィロモナス属種（*Porphyromonas* spp.）、プレボテラ属種（*Prevotella* spp.）、マンヘミア・ヘモリチカス（*Mannheimia haemolyticus*）、パスツレラ属種（*Pasteurella* spp.）、プロテウス・ミラビリス（*Proteus mirabilis*）、プロビデンシア属種（*Providencia* spp.）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、シュードモナス属種（*Pseudomonas* spp.）、サルモネラ属種（*Salmonella* spp.）、赤痢菌属種（*Shigella* spp.）、セラチア菌（*Serratia marcescens*）、トレポネーマ属種（*Treponema* spp.）、バークホルデリア・セバシア（*Burkholderia cepacia*）、ビブリオ属種（*Vibrio* spp.）、エルシニア属種（*Yersinia* spp.）、ならびにステノトロホモナス・マルトフィリア（*Stenotrophomonas maltophilia*）を含む。他のグラム陰性生物の例は、ESBL；KPC、CTX-M、メタロ- β -ラクタマーゼ（例えばNDM-1等）、ならびに現在利用可能なセファロsporin、セファマイシン、カルバペネム、ベータ-ラクタムおよびベータ-ラクタム/ベータ-ラクタマーゼ阻害剤併用への耐性を与えるAmpC型ベータ-ラクタマーゼを発現する腸内細菌科（*Enterobacteriaceae*）のメンバーを含む。

【0125】

より特定の実施形態において、グラム陰性細菌は、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）、アシネトバクター属種（*Acinet*

10

20

30

40

50

obacter spp.)、シトロバクター属種 (Citrobacter spp.)、エンテロバクター・アエロゲネス (Enterobacter aerogenes)、エンテロバクター・クロアカエ (Enterobacter cloacae)、大腸菌 (Escherichia coli)、クレブシエラ・オキシトカ (Klebsiella oxytoca)、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae)、セラチア菌 (Serratia marcescens)、ステノトロホモナス・マルトフィリア (Stenotrophomonas maltophilia)、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、ならびに、ESBL、KPC、CTX-M、メタロ-β-ラクタマーゼ、ならびに現在利用可能なセファロsporin、セファマイシン、カルバペネム、ベータ-ラクタムおよびベータ-ラクタム/ベータ-ラクタマーゼ阻害剤併用への耐性を与えるAmpC型ベータ-ラクタマーゼを発現する腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) およびシュードモナス属 (Pseudomonas) のメンバーからなる群から選択される。

10

【0126】

式Iおよび式IIの化合物で治療され得る感染症の例は、院内肺炎、尿路感染症、全身感染症 (菌血症および敗血症)、皮膚および軟部組織感染症、外科感染症、腹腔内感染症、嚢胞性線維症患者における肺感染症、肺感染症に罹患している患者、心内膜炎、糖尿病性足感染症、骨髄炎、ならびに中枢神経系感染症を含む。

【0127】

加えて、化合物を使用して、ヒト (および他の哺乳動物) の胃腸管におけるヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) 感染症を治療することができる。これらの細菌の排除は、より少ない消化不良症状、消化性潰瘍再発および再出血の低減、胃がんリスクの低減等を含む健康転帰の改善に関連する。H.ピロリ菌 (H. pylori) および胃腸病に対するその影響を根絶することについてのより詳細な考察は、www.informahealthcare.com、Expert Opin. Drug Saf. (2008)、7 (3) において見ることができる。

20

【0128】

この抗感染活性を呈するために、化合物は、治療有効量で投与される必要がある。「治療有効量」は、感染症を治療するために十分な、任意のそのような医学的治療に適用可能である合理的なベネフィット/リスク比の化合物の分量を記述するように意図されている。しかしながら、担当医は、健全な医学的判断の範囲内で、化合物の総1日投薬量を定めることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、治療されている障害および該障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食生活；用いられる具体的な化合物の投与時期、投与経路および排泄率；治療の持続期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせてまたは同時発生的に使用される薬物；ならびに医療技術において周知である類似要因を含む様々な要因によって決まることになる。しかしながら、一般指針として、総1日用量は、典型的には、単回または分割用量で、約0.1 mg/kg/日から約5000 mg/kg/日までの範囲となる。典型的には、ヒトへの投薬量は、単回または複数回用量で、1日当たり約10 mgから約3000 mgまでの範囲となる。

30

40

【0129】

経口、非経口、局所、直腸、経粘膜および腸内を含む、感染病を治療するために典型的に使用される任意の経路が、化合物を投与するために使用され得る。非経口投与は、全身的效果を生成するための注射、または患部への直接の注射を含む。非経口投与の例は、皮下、静脈内、筋肉内、皮内、くも膜下腔内、および眼内、鼻腔内、心室内 (intraventricular) 注射または注入技術である。局所投与は、例えば、目、外耳および中耳感染症を含む耳、膺、開放創、表皮および真皮下の構造を含む皮膚、または下部腸管等、局部適用によって容易にアクセス可能な領域の治療を含む。経粘膜投与は、鼻エアゾールまたは吸入適用を含む。

【0130】

50

製剤

本発明の化合物は、抗生物質等の他の生物活性剤との類推により、ヒトまたは獣医学において使用するための任意の手法での投与用に製剤化され得る。そのような方法は当技術分野において公知であり、以下にまとめる。

【0131】

組成物は、皮膚下、吸入によるもの、経口、局所または非経口等、当技術分野において公知である任意の経路による投与用に製剤化され得る。組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、または、経口もしくは滅菌非経口液剤もしくは懸濁剤等の液体調製物を含むがこれらに限定されない、当技術分野において公知である任意の形態であってよい。

10

【0132】

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏剤、クリーム剤またはローション剤、眼軟膏剤/点眼剤および点耳剤、含浸包帯剤、ならびにエアゾール剤として提示され得、保存剤、薬物透過を補助するための溶媒、および皮膚軟化剤等の適当な従来の添加物を含有し得る。そのような局所製剤は、クリーム剤または軟膏剤基剤、およびローション剤用のエタノールまたはオレイルアルコール等の従来の担体も含有し得る。そのような担体は、例えば、製剤の約1%から最大約98%まで存在し得る。

【0133】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、単位用量提示形態であってよく、結合剤、例えばアカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントもしくはポリビニルピロリドン (polyvinyl pyrrolidone) ; 充填剤、例えばラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン ; 錠剤化滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールもしくはシリカ ; 崩壊剤、例えばバレイショデンプン ; またはラウリル硫酸ナトリウム等の許容できる湿潤剤等、従来の添加剤を含有し得る。錠剤を、通常の医薬実務において周知の方法に従ってコーティングしてよい。

20

【0134】

経口液体調製物は、例えば、水性もしくは油性懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤、もしくはエリキシル剤の形態であってよく、または、使用前の水もしくは他の好適なビヒクルによる再構成用の乾燥製品として提示されてよい。そのような液体調製物は、懸濁化剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂、乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレートまたはアカシア ; 非水性ビヒクル (食用油を含み得る) 、例えばアーモンド油、グリセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコール等の油性エステル ; 保存料、例えばメチルもしくはプロピル p - ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸 ; および、所望ならば、従来の香味剤または着色剤等、従来の添加物を含有し得る。

30

【0135】

非経口投与のために、化合物および水が典型的である滅菌ビヒクルを利用して流体単位剤形が調製される。化合物は、使用されるビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクルまたは他の好適な溶媒に懸濁または溶解されてよい。溶液を調製する際、化合物を注射用水に溶解し、濾過滅菌した後、好適なバイアルまたはアンプルに充填し、密封してよい。有利には、局部麻酔薬、保存剤および緩衝剤等の作用物質は、ビヒクルに溶解され得る。安定性を増強するために、組成物をバイアルに充填した後で凍結させ、水を真空下で除去してよい。次いで、凍結乾燥粉末をバイアルに密封し、付属バイアルの注射用水を供給して、使用前に液体を再構成してよい。非経口懸濁剤は、化合物がビヒクルに溶解される代わりに懸濁され、滅菌を濾過によって遂行できないことを除き、実質的に同じ様式で調製される。化合物を、エチレンオキシドへの暴露によって滅菌した後、滅菌ビヒクルに懸濁させてよい。有利には、化合物の均一な分布を容易にするために、界面活性剤または湿潤剤が組成物に含まれる。

40

50

【0136】

組成物は、投与方法に応じて、例えば、約0.1重量%から約100重量%までの活性材料を含有し得る。組成物が投薬量単位を含む場合、各単位は、例えば、約0.5～1000mgの活性成分を含有することになる。成人ヒト治療に用いられる際の投薬量は、投与の経路および頻度に応じて、例えば、1日当たり約10から3000mgまでの範囲となる。

【0137】

所望ならば、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の抗菌剤（「追加の活性剤」）と組み合わせて投与され得る。追加の活性剤と組み合わせた本発明の化合物のそのような使用は、同時、別個または順次使用のためのものであってよい。

10

【0138】

以下で提供される実施例および調製は、本発明の化合物およびそのような化合物を調製する方法をさらに例証し例示するものである。本発明の範囲は、下記の実施例および調製の範囲によっていかようにも限定されないことを理解されたい。下記の実施例において、単一のキラル中心を持つ分子は、別段の注記がない限り、ラセミ混合物として存在する。2個以上のキラル中心を持つ分子は、別段の注記がない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体/ジアステレオマーは、当業者に公知の方法によって取得できる。

【0139】

実験手順

20

実験は概して、特に酸素または水分感受性の試薬または中間体を用いる場合には、不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）下で行った。適当な場合には無水溶媒（概して、Sure-Seal（商標）製品、Aldrich Chemical Company製、Milwaukee, Wisconsin）を含む市販の溶媒および試薬を、概してさらに精製することなく使用した。質量分析データは、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）または大気圧化学イオン化（APCI）のいずれかで報告する。核磁気共鳴（NMR）データの化学シフトは、用いた重水素化溶媒からの残存ピークを参照し、100万分の1（ppm、 δ ）で表現する。融点は補正されていない。低分解能質量スペクトル（LRMS）は、化学イオン化（アンモニウム）を利用するHewlett Packard 5989（登録商標）、または、アセトニトリル/水に0.1%ギ酸を加えたものの50/50混合物をイオン化剤として使用するFisons（またはMicro Mass）大気圧化学イオン化（APCI）プラットフォームのいずれかで記録した。室温または周囲温度は20～25 $^{\circ}$ Cを指す。

30

【0140】

他の実施例における手順を参照する合成では、反応条件（反応の長さおよび温度）は変動し得る。概して、反応に続いて薄層クロマトグラフィーまたは質量分析をし、適当な場合にはワークアップに供した。精製は実験間で変動し得、概して、溶媒および溶離液/勾配に使用される溶媒比は、適当な R_f または保持時間を提供するように選択した。

【0141】

上記の考察および以下の実施例において、下記の略号は下記の意味を有する。略号が定義されていなければ、その一般に認められている意味を有する。

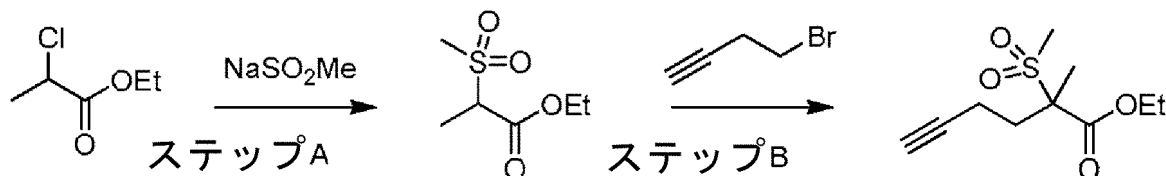
40

aq.	=	水溶液
bm	=	広域多重線
bd	=	広域二重線
bs	=	広域一重線
d	=	二重線
dd	=	二重二重線
dq	=	二重四重線
dt	=	二重三重線
DIAD	=	アゾカルボン酸ジイソプロピル

50

D M F	=	ジメチルホルムアミド	
D M S O	=	ジメチルスルホキシド	
e q u i v .	=	当量	
g	=	グラム	
h	=	時間	
H P L C	=	高圧液体クロマトグラフィー	
m	=	多重線	
M	=	モル濃度	
m g	=	ミリグラム	
m L	=	ミリリットル	10
m m	=	ミリメートル	
m m o l	=	ミリモル	
q	=	四重線	
s	=	一重線	
t または t r	=	三重線	
T 3 P (登録商標)	=	2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサ トリホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキシド	
T B S	=	t e r t - ブチルジメチルシリル	
T F A	=	トリフルオロ酢酸	
T H F	=	テトラヒドロフラン	20
T L C	=	薄層クロマトグラフィー	
M e O H	=	メタノール	
D C M	=	ジクロロメタン	
H C l	=	塩酸	
M S	=	質量分析	
r t	=	室温	
E t O A c	=	酢酸エチル	
E t O	=	エトキシ	
μ L	=	マイクロリットル	
J	=	カップリング定数	30
N M R	=	核磁気共鳴	
M H z	=	メガヘルツ	
H z	=	ヘルツ	
m / z	=	質量対電荷比	
m i n	=	分	
H 2 N - O T H P	=	O - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル - ヒドロキシルアミン	
E t ₂ O	=	ジエチルエーテル	
s a t .	=	飽和	
【 0 1 4 2 】			
出発材料の調製			40
調製 1			
エチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ヘキサ - 5 - イノエートならびに個々の鏡 像異性体 (R) および (S)			
【 0 1 4 3 】			

【化 6】



ステップ A)

エチル 2 - (メチルスルホニル) プロパノエート

メチルスルフィン酸ナトリウム (103 g、937 mmol) を、500 mL の一口丸底フラスコ内、エタノール (350 mL) 中の 2 - クロロプロピオン酸エチル (109 g、892 mmol) と合わせた。反応物を 77 に 20 時間加熱し、次いで室温に冷却させた。セライトに通す濾過によって固体を除去し、フィルターパッドをエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル (250 mL) に懸濁させ、濾過によって固体を除去した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を淡黄色油 (51 g、73%) として生じさせた。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 1.32(t, J=7.05Hz, 3H) 1.67(d, J=7.47Hz, 3H) 3.05(s, 3H) 3.83-3.92(m, 1H) 4.18-4.37(m, 2H).

【0144】

ステップ B)

エチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - イノエート

水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散、3.9 g、17.2 mmol、1.2 当量) を、室温の N, N - ジメチルホルムアミド (180 mL) 中のエチル 2 - (メチルスルホニル) プロパノエート (14.8 g、82.0 mmol、1.0 当量) の溶液に添加した。ガスの発生がおさまった後 (およそ 30 分)、N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中のヨウ化カリウム (2.89 g、17.2 mmol、0.2 当量) および 4 - ブロモブタ - 1 - イン (10.9 g、82.0 mmol、1.0 当量) の攪拌混合物を、カニューレによって (およそ 2 時間) 滴下添加した。3 時間後、反応物を水 (200 mL) でクエンチし、得られた溶液を 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を、水 (2 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (340 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 25% 勾配の酢酸エチル) によって精製して、表題化合物を透明無色油 (6.63 g、35%) として提供した。MS (GCMS) m/z 33(M+1). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 1.33(t, J=7.12Hz, 3H) 1.64(s, 3H) 2.00(t, J=2.63Hz, 1H) 2.11-2.22(m, 1H) 2.22-2.32(m, 1H) 2.33-2.45(m, 1H) 2.46-2.58(m, 1H) 3.05(s, 3H) 4.28(q, J=7.16Hz, 2H).

【0145】

エチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - イノエートのキラル分離

表 1 (以下) において提示されている条件下、フラッシュクロマトグラフィーを使用してラセミ材料 (20.0 g) を分解して、鏡像異性体 1 (5.7 g、[α]_D²⁰ = +15.5°、99% 鏡像異性純度) および鏡像異性体 2 (4.7 g、([α]_D²⁰ = -14.7°、99% 鏡像異性純度) を提供した。鏡像異性体 1 は、エチル (2R) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - イノエートであると決定された。

【0146】

【表 1】

表1

分取機器	マルチグラムIII (MultigramIII)-1
カラム	キラルパック(Chiralpak)AD-H
寸法	30 mm x 250 mm
移動相	95:5 CO ₂ -メタノール
調整剤	なし
流速	120g/分
背圧	100バール
波長	210nm
溶解溶媒	メタノール
試料体積	500mL
試料濃度	22.0mg/mL
注入体積	1.0mL
充填	22.0mg
充填速度	0.264g/時
注入間隔	5分

10

20

30

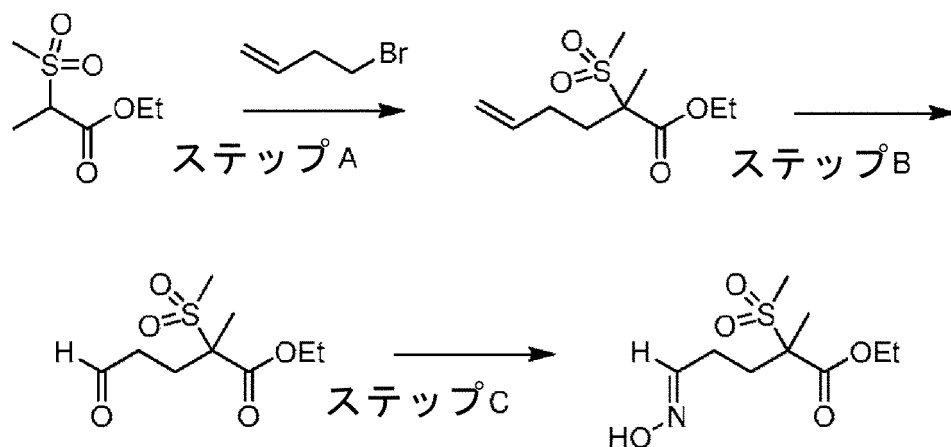
【 0 1 4 7 】

調製 2

エチル 5 - (ヒドロキシイミノ) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ペンタノエー
トならびに個々の鏡像異性体 (R) および (S)

【 0 1 4 8 】

【化 7】



10

ステップ A)

エチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - エノエート

表題化合物 (8 . 0 g 、 4 6 %) は、エチル 2 - (メチルスルホニル) プロパノエート (1 3 . 3 g 、 7 4 . 1 m m o l) および 4 - ブロモブタ - 1 - エン (1 0 . 0 g 、 7 4 . 1 m m o l) から、エチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - イノエートの合成について記述されている手順 (調製 1 、 ステップ B) に従うことによって調製した。MS(GCMS) m/z 235(M+1). ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 1.33(t, $J=7.17\text{Hz}$, 3H) 1.63(s, 3H)

1.91-2.08(m, 2H) 2.13-2.29(m, 1H) 2.32(d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H) 3.05(s, 3H) 4.29(q, $J=7.06\text{Hz}$, 2H) 4.95-5.16(m, 2H) 5.67-5.93(m, 1H)

【 0 1 4 9 】

エチル - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - エノエートのキラル分離

表 2 (以下) において提示されている条件下、フラッシュクロマトグラフィーを使用してラセミ材料 (1 2 . 2 g) を分解して、鏡像異性体 1 (4 . 2 g 、 $[\alpha]_D^{20} = - 3 . 7^\circ$ 、 9 9 % 鏡像異性純度) および鏡像異性体 2 (4 . 9 g 、 $([\alpha]_D^{20} = + 2 . 9^\circ$ 、 9 9 % 鏡像異性純度) を提供した。鏡像異性体 2 は、エチル (2 R) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - エノエートであると決定された。

【 0 1 5 0 】

20

30

【表 2】

表2

分取機器	マルチグラムIII-1
カラム	キラルパックAS-H
寸法	30 mm x 250 mm
移動相	95:5 CO ₂ -プロパノール
調整剤	なし
流速	120g/分
背圧	100バール
波長	210nm
溶解溶媒	プロパノール
試料体積	300mL
試料濃度	22.0mg/mL
注入体積	2.0mL
充填	53.33mg
充填速度	0.961g/時
注入間隔	3.33分

10

20

30

【 0 1 5 1 】

ステップ B)

エチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 5 - オキソペンタノエート

2 , 6 - ジメチルピリジン (6 . 1 m L 、 5 2 . 9 m m o l 、 2 . 0 当量) 、 四酸化オスミウム (t e r t - ブチルアルコール中 2 . 5 % w / v 溶液、 6 . 6 m L 、 0 . 5 3 m m o l 、 0 . 0 2 当量) 、 および過ヨウ素酸ナトリウム (2 3 . 1 g 、 1 0 6 m m o l 、 4 . 0 当量) を、室温の 1 , 4 - ジオキサン - 水 (3 : 1 、 0 . 2 7 L) 中のエチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - エノエート (6 . 2 g 、 2 6 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に順次添加した。終夜 (およそ 1 8 時間) 激しく攪拌した後、反応物をジクロロメタン (0 . 2 L) と水 (0 . 2 L) とに分配した。水相をジクロロメタン (0 . 2 L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を油 (6 . 2 g) として提供した。MS(GCMS) m/z 237(M+1). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 1.34(t, J=7.22Hz, 3H) 1.63(s, 3H)

40

2.21-2.39(m, 1H) 2.56(s, 2H) 2.65-2.81(m, 1H) 3.05-3.17(m, 3H) 4.30(q, J=7.15Hz, 2H) 9.79(s, 1H).

50

【 0 1 5 2 】

ステップ C)

エチル 5 - (ヒドロキシイミノ) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ペンタノエート

ト

重炭酸ナトリウム (2 . 2 9 g 、 2 7 . 3 m m o l 、 1 . 0 5 当量) を、室温の水 (1 0 0 m L) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 9 4 g 、 2 7 . 3 m m o l 、 1 . 0 5 当量) の溶液に添加した。ガスの発生がやんだ後 (およそ 3 0 分) 、エタノール (1 0 0 m L) 中のエチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - 5 - オキソペンタノエート (6 . 1 4 g 、 2 6 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液を 3 0 分間かけて滴下添加し、反応物を終夜 (およそ 1 5 時間) 撹拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮して半分の体積 (およそ 1 0 0 m L) とし、ジクロロメタン (2 0 0 m L) と水 (1 0 0 m L) とに分配した。水相をジクロロメタン (1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (6 . 4 g 、 9 7 % 、 E / Z 異性体のおよそ 1 : 1 混合物) を提供した。MS(LCMS) m/z 252.1(M+1). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 1.34(td, J=7.12, 1.17Hz, 6H) 1.56-1.72(m, 6H) 2.11-2.19(m, 2H) 2.19-2.29(m, 1H) 2.44(d, J=3.71Hz, 4H) 2.51-2.63(m, 1H) 3.06(d, J=2.93Hz, 6H) 4.30(qd, J=7.12, 3.22Hz, 4H) 6.66-6.88(m, 1H) 7.43(d, J=5.07Hz, 1H).

10

【 0 1 5 3 】

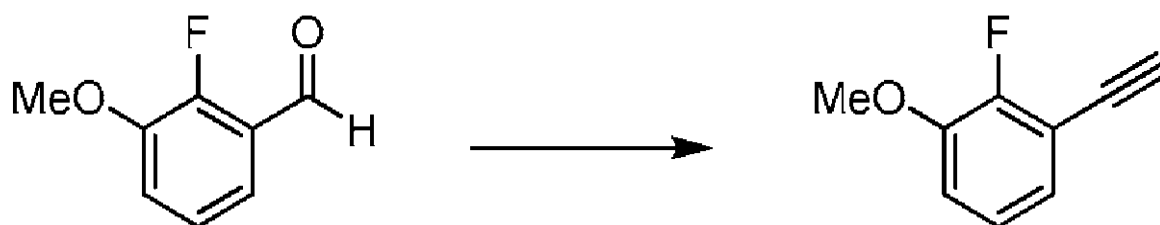
調製 3

1 - エチニル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンゼン

20

【 0 1 5 4 】

【 化 8 】



30

炭酸カリウム (3 . 6 g 、 2 6 . 0 m m o l) およびジメチル - 1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホネート (2 . 4 m L 、 1 5 . 6 m m o l) を、メタノール (1 0 0 m L) 中の 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (2 . 0 g 、 1 3 . 0 m m o l) の溶液に順次添加し、反応物を室温で 1 6 時間撹拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮した後、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (4 0 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 4 0 % 勾配の酢酸エチル) によって精製して、透明無色油 (1 . 8 g 、 9 2 %) を提供した。MS(GCMS) m/z 150. ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 3.31(d, J=0.78Hz, 1H) 3.90(s, 3H) 6.93-7.11(m, 3H).

40

【 実施例 】

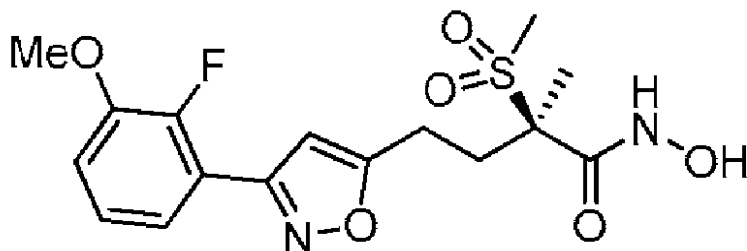
【 0 1 5 5 】

(実施例 1)

(2 R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド

【 0 1 5 6 】

【化 9】



10

ステップ A)

エチル (2R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタノエート

次亜塩素酸ナトリウム (6 % 水溶液、 5 . 7 m L、 4 . 6 m m o l、 2 . 0 当量) を、ジクロロメタン (3 0 m L) 中の 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアルデヒドオキシム (0 . 3 9 g、 2 . 3 m m o l、 1 . 0 当量) およびエチル (2 R) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - イノエート (0 . 5 3 g、 2 . 3 m m o l、 1 . 0 当量) の、冷却 (0 ~ 5) し激しく撹拌した溶液に、 2 0 分間かけて滴下添加した。二相混合物を室温で終夜 (1 5 時間) 激しく撹拌させた。水 (2 0 m L) を添加し、混合物をジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィー (2 5 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 9 0 % 勾配の酢酸エチル) によって精製して、透明無色油 (0 . 4 9 g、 5 3 %) を提供した。MS(LCMS) m/z 400.1(M+1). ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 1.35(t, J=7.12Hz, 3H) 1.72(s, 3H)

20

2.29-2.47(m, 1H) 2.60-2.76(m, 1H) 2.80-2.94(m, 1H) 2.98(s, 1H) 3.09(s, 3H)

3.86-3.99(m, 3H) 4.30(q, J=7.09Hz, 2H) 6.52(d, J=3.71Hz, 1H) 7.05(d, J=1.56Hz, 1H) 7.11-7.22(m, 1H) 7.51(s, 1H).

【 0 1 5 7 】

ステップ B)

(2 R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタン酸

30

水酸化ナトリウム (1 . 0 M 水溶液、 4 . 7 m L、 4 . 7 m m o l、 4 . 0 当量) を、 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中のエチル (2 R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタノエート (0 . 4 7 g、 1 . 2 m m o l、 1 . 0 当量) の溶液に添加し、反応物を室温で終夜 (1 8 時間) 撹拌させた。水 (5 m L) を添加し、混合物をジエチルエーテル (2 5 m L) で抽出した。水相を 1 . 0 M 塩酸で p H = 3 に酸性化し、次いで酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた酢酸エチル相を炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、薄黄褐色固体 (0 . 4 2 g、 9 6 %) を提供した。MS(LCMS) m/z 372.1(M+1). ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 1.68(s, 3H) 2.26-2.41(m, 1H) 2.61-2.74(m, 1H) 2.85-3.00(m, 1H) 3.04-3.15(m, 1H) 3.16(s, 3H) 3.92(s, 3H) 6.65(d, J=3.12Hz, 1H) 7.18-7.24(m, 2H) 7.36-7.44(m, 1H).

40

【 0 1 5 8 】

ステップ C)

(2 R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド

N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (0 . 0 4 g、 0 . 3 m m o l、 0 . 3 当量) 、 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 8 9 m L、 5 . 2 m m o l、 4 . 5 当量) 、 T 3 P (登録商標) (酢酸エチル中 5 0 % w / w 溶液、 2 . 7 m L、 4 . 5 m m o l、 4 . 0 当量) および (2 R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシ

50

フェニル)イソオキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタン酸(0.42g、1.1mmol、1.0当量)を、室温で30分間撹拌させた。酢酸エチル(12mL)中のO-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.15g、1.2mmol、1.2当量)の溶液を添加し、反応物を室温で終夜(18時間)撹拌させた。水(40mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(25gシリカゲルカラム、ヘキサン中0~100%勾配の酢酸エチル)によって精製して、(2R)-4-[3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミドを黄褐色固体(0.23g、42%)として提供した。MS(LCMS) m/z 469.1 (M-1).

10

【0159】

塩酸(1,4-ジオキサン中4.0M、0.49mL、1.9mmol、4.0当量)を、1,4-ジオキサン-ジクロロメタン-水(2:2:1、5mL)中の(2R)-4-[3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタンアミド(0.23g、0.49mmol、1.0当量)の溶液に添加し、反応物を室温で2時間撹拌させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30g C18逆相カラム、水中5~60%勾配のアセトニトリル)によって精製して、(2R)-4-[3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミドを薄褐色固体(0.09g、48%)として提供した。MS(LCMS) m/z 387.1(M+1). ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 1.67(s, 3H) 2.20-2.38(m, 1H) 2.80(s, 2H) 2.95-3.09(m, 1H) 3.10(s, 3H) 3.94(s, 3H) 6.68(d, J=3.12Hz, 1H) 7.22(dd, J=5.95, 1.17Hz, 2H) 7.33-7.51(m, 1H).

20

【0160】

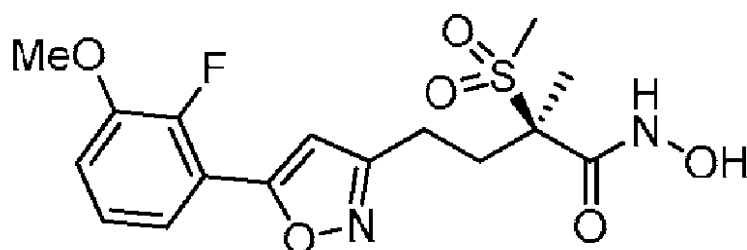
(実施例2)

(2R)-4-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド

30

【0161】

【化10】



ステップA)

エチル(2R)-4-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタン酸

次亜塩素酸ナトリウム(6%水溶液、6.0mL、4.8mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(20mL)中の1-エチニル-2-フルオロ-3-メトキシベンゼン(0.36g、2.4mmol、1.0当量)およびエチル(2R)-5-(ヒドロキシイミノ)-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ペンタン酸(0.60g、2.4mmol、1.0当量)の、冷却(0~5℃)し激しく撹拌した溶液に、滴下添加した。二相混合物を室温で終夜(15時間)激しく撹拌させた。水(50mL)を添加し、混合物をジクロロメタン(2×75mL)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(25

40

50

g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 20 % 勾配の酢酸エチル) によって精製して、薄黄褐色油 (0.50 g、52 %) を提供した。MS(LCMS) m/z 400.3(M+1). ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 1.26(t, J=7.17Hz, 3H) 1.71(s, 2H) 2.24-2.42(m, 2H) 3.09-3.20(m, 5H) 3.95(s, 3H) 4.12(d, J=7.12Hz, 2H) 6.74-6.85(m, 1H) 7.18-7.34(m, 2H) 7.41-7.54(m, 1H).

【0162】

ステップ B)

(2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタン酸

表題化合物 (0.46 g、95 %) は、エチル (2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタノエート (0.50 g、1.25 mmol) から、(2R) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタン酸の合成について記述されている手順 (実施例 1、ステップ B) に従うことによって調製した。MS(GCMS) m/z 372.1(M+1). ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 1.69(s, 3H) 2.45-2.56(m, 2H) 3.14(d, J=9.95Hz, 5H) 3.93(s, 3H) 6.70-6.82(m, 1H) 7.19-7.30(m, 2H) 7.37-7.52(m, 1H).

【0163】

ステップ C)

(2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド

N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (0.04 g、0.3 mmol、0.2 当量)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.97 mL、5.8 mmol、4.5 当量)、T3P (登録商標) (酢酸エチル中 50 % w/w 溶液、3.0 mL、4.96 mmol、4.0 当量) および (2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタン酸 (0.46 g、1.24 mmol、1.0 当量) を、室温で 30 分間攪拌させた。酢酸エチル (15 mL) 中の O - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) ヒドロキシルアミン (0.16 g、1.3 mmol、1.2 当量) の溶液を添加し、反応物を室温で終夜 (18 時間) 攪拌させた。水 (40 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (25 g シリカゲルカラム、ヘキサン中 0 ~ 100 % 勾配の酢酸エチル) によって精製して、(2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) ブタンアミド (0.60 g、10 %) を提供した。MS (LCMS) m/z 469.1 (M-1).

塩酸 (1, 4 - ジオキサン中 4.0 M、0.13 mL、0.51 mmol、4 当量) を、1, 4 - ジオキサン - ジクロロメタン - 水 (2 : 2 : 1、2.5 mL) 中の (2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) ブタンアミド (0.60 g、0.13 mmol、1.0 当量) の溶液に添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗材料を分取 HPLC (Sepax 2 - エチルピリジン 250 x 21.2 mm 5 μm、ヘプタン - エタノール溶媒系を溶離液として) によって精製して、(2R) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド (0.01 g、20 %) を提供した。MS(LCMS) m/z 385.0(M-1). ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 1.59-1.71(m, 3H) 2.13-2.29(m, 1H) 2.61-2.81(m, 2H) 2.80-2.99(m, 1H) 3.07(s, 3H) 3.92(s, 3H) 6.65-6.84(m, 1H) 7.16-7.30(m, 2H) 7.37-7.52(m, 1H).

【 0 1 6 4 】

(実施例 3 ～ 6)

表 3 中の化合物は、実施例 1 および 2 において記述されているものと同様の手順 / 条件を使用し、適当な出発材料を使用して調製した。出発材料は、当業者に公知の合成方法論を使用して調製した。

【 0 1 6 5 】

【 表 3 】

表3

実施例	化合物名	質量 イオン ¹	NMR
3	(2R)-4-[3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	387.1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 1.67(s, 3H) 2.19-2.35(m, 1H) 2.66-2.88(m, 2H) 2.92-3.07(m, 1H) 3.11(s, 3H) 3.88(s, 3H) 6.63(d, J=3.32Hz, 1H) 6.75-6.97(m, 2H) 7.82(s, 1H)
4	(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)ブタンアミド	339.0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 1.68(s, 3H) 2.19-2.39(m, 1H) 2.72-2.92(m, 2H) 2.93-3.08(m, 1H) 3.12(s, 3H) 6.72(s, 1H) 7.39-7.56(m, 3H) 7.76-7.92(m, 2H)
5	(2R)-4-[5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	387.0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.83(d, J=8.7Hz, 2H), 7.11-6.82(m, 2H), 6.65(d, J=3.6Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.10(s, 3H), 2.95-2.78(m, 1H), 2.80-2.61(m, 2H), 2.33-2.07(m, 1H), 1.68(s, 3H)
6	(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)ブタンアミド	339.1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.55(s, 3H) 1.99(s, 1H) 2.52-2.70(m, 2H) 2.71-2.90(m, 1H) 3.08(s, 3H) 7.03(s, 1H) 7.53(d, J=7.22Hz, 3H) 7.76-7.95(m, 2H) 9.24(d, J=1.76Hz, 1H) 10.74-11.11(m, 1H)

10

20

30

【 0 1 6 6 】

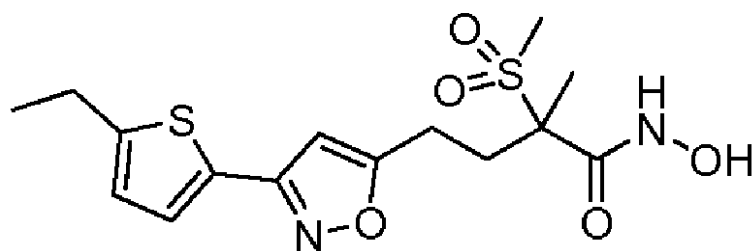
(実施例 7)

4 - [3 - (5 - エチル - 2 - チエニル) イソオキサゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド

【 0 1 6 7 】

【 化 1 1 】

40



次亜塩素酸ナトリウム (6 % 水溶液、 0 . 2 5 m L、 0 . 2 m m o l、 1 . 3 当量) を、ジクロロメタン (1 . 0 m L) 中の 5 - エチルチオフェン - 2 - カルバルデヒドオキシ

50

ム (23 mg、0.15 mmol、1.0 当量) およびエチル 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ヘキサ - 5 - イノエート (35 mg、0.15 mmol、1.0 当量) の激しく攪拌した溶液に滴下添加した。反応物を 30 で 16 時間攪拌させた。水 (1.0 mL) を反応物に添加し、相を分離し、水相をジクロロメタン (1.0 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した (スピードバック (Speed Vac))。

【 0168 】

粗材料をテトラヒドロフラン (0.7 mL) に溶解した。水酸化リチウム (1.0 M 水溶液、0.7 mL) を添加し、反応物を 30 で 16 時間振とうした。溶液を減圧下で濃縮 (スピードバック) してテトラヒドロフランを除去し、得られた水性分をクエン酸 (4.0 M 水溶液、0.1 mL) で pH = 4 ~ 5 に酸性化した。混合物を酢酸エチル (2 x 1.0 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した (スピードバック)。

10

【 0169 】

粗材料をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解した。(アミノオキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (14 mg、0.1 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (35 μ L、0.2 mmol) および [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) オキソニウムヘキサフルオロホスフェート (38 mg、0.1 mmol) を順次添加し、反応物を 30 で 16 時間振とうした。塩酸 (1, 4 - ジオキサン中 4.0 M 溶液、40 μ L) を添加し、反応物を 30 で 30 分間振とうした。溶媒を圧力 (スピードバック) 下で除去し、粗材料を逆相分取 HPLC によって精製して、表題化合物を提供した。MS (LCMS) m/z 373.0 (M+1)。

20

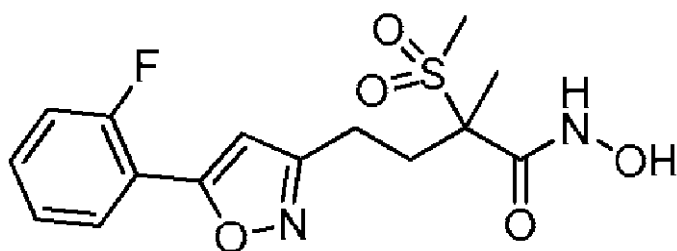
【 0170 】

(実施例 8)

4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ブタンアミド

【 0171 】

【 化 12 】



30

N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の N - クロロコハク酸イミド (29 mg、0.22 mmol、1.8 当量) およびエチル 5 - (ヒドロキシイミノ) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ペンタノエート (51 mg、0.2 mmol、1.6 当量) の溶液を、60 で振とうした。4 時間後、反応混合物を 0 ~ 5 に冷却した。N, N - ジメチルホルムアミド (0.25 mL) 中の 1 - エチニル - 2 - フルオロベンゼン (15 mg、0.13 mmol、1.0 当量) の溶液およびトリエチルアミン (36 μ L、0.25 mmol、2.0 当量) を添加し、混合物を 0 で 1 時間振とうした。反応物を 60 に加熱し、16 時間振とうし、次いで減圧下で濃縮した (スピードバック)。

40

【 0172 】

粗材料をメタノール (1.0 mL) に溶解し、水酸化リチウム (1.0 M 水溶液、0.5 mL) で処理し、30 で 16 時間振とうした。反応物を減圧下で濃縮 (スピードバック) し、得られた残留物をアセトニトリル (1.0 mL) および水 (0.5 mL) に溶解した。2.0 M 塩酸 (およそ 0.1 mL) で pH = 6 に酸性化後、粗材料を分取 HPLC によって精製した。

50

【0173】

精製したカルボン酸中間体を、(アミノオキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランの溶液(N,N-ジメチルホルムアミド中0.4M、0.25mL、0.1mmol)に溶解した。トリエチルアミン(21μL、0.15mmol)および[ビス(ジメチルアミノ)メチレン](3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)オキシニウムヘキサフルオロホスフェートの溶液(N,N-ジメチルホルムアミド中0.4M、0.25mL、0.1mmol)を順次添加し、反応物を30℃で16時間振とうした。溶媒を圧力(スピードバック)下で除去し、粗材料を逆相分取HPLCによって精製して、表題化合物を提供した。MS (LCMS) m/z 357.1 (M+1).

【0174】

生物学の実施例

化合物の生物学的活性を評価するために、選択されたインビトロアッセイを選択された化合物に対して行った。アッセイの1つは、グラム陰性細菌の外膜の構成成分であるリポ多糖、LPSの合成を妨害する化合物の能力を測定するものであった。この合成の妨害は細菌にとって致死である。アッセイにより、LPSの生合成経路における最初の酵素であるLpxCを阻害する化合物の能力(IC₅₀として測定される)を決定した。加えて、数種の細菌についてMIC(最小発育阻止濃度)を決定した。具体的なプロトコールを以下に記述する。

【0175】

A) IC₅₀ アッセイ、緑膿菌(*P. aeruginosa*)由来のLpxC酵素(PALpxC酵素IC₅₀として表示される)：

LpxC酵素アッセイにおけるIC₅₀の決定は、BioTroveラピッドファイア(RapidFire)HTS質量分析(a New Lead Discoveryおよびb Inflammation and Infectious Disease、c Structural Chemistry、Schering-Plough Research Institute、Kenilworth、NJ 07033(BioTrove, Inc. 12 Gill St., Suite 4000、Woburn、MA 01801)を使用し、Malikzayら、2006 Poster、Screening LpxC(UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetylase)によって記述されているものと同様の様式で行った。手短に述べると、大腸菌(*E. coli*)過剰発現細菌から精製した緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)LpxC酵素(0.1nM)を、0.5μMのUDP-3-O-(R-3-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミン、1mg/mLのBSAおよび50mMのリン酸ナトリウム緩衝液、pH8.0を含む50μLの最終体積で、阻害化合物の存在下および非存在下、25℃でインキュベートした。1時間の終わりに、5μLの1N HClを添加して酵素反応を停止させ、プレートを遠心分離し、次いで、BioTroveラピッドファイアHTMS質量分析システムで処理した。パーセント変換値からIC₅₀値を算出する際には、無酵素対照を使用した。

【0176】

B) MIC決定：

実施例において記述されている化合物のインビトロ抗菌活性を、米国臨床検査標準協議会(CLSI)に従い最小発育阻止濃度(MIC)試験によって評価した。Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically；認可標準-第8版. CLSI document M7-A8[ISBN 1-56238-689-1]. Clinical and Laboratory Standards Institute、940 West Valley Road、Suite 1400、Wayne、Pennsylvania 19087-1

10

20

30

40

50

898 USA、2006；また、Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 [ISBN 1-56238-716-2]. Clinical and Laboratory Standards Instituteを参照されたい。

【0177】

MIC決定は、化合物の抗菌活性を評価するための標準的な実験室的方法である。MICは、終夜インキュベーションの後に細菌の可視の増殖を阻害する最低薬物濃度を表す。MIC値を決定するために、様々な薬物濃度（例えば、0.06 µg/mLから64 µg/mL）を定められた細菌株とともにインキュベートする。典型的には、薬物濃度範囲を2倍増分（例えば、0.06 µg/mL、0.12 µg/mL、0.25 µg/mL、0.50 µg/mL、1.0 µg/mL等）に分け、種々の薬物濃度を、ほぼ同じ数の細菌とともにすべて個々に終夜インキュベートする。次いで、各濃度における薬物効果を視覚的に調査し、薬物無しの対照と比較して細菌増殖を阻害した最低薬物濃度を同定することにより、MICを決定する。典型的には、細菌は、MICよりも低い薬物濃度では増殖し続け、MIC以上の濃度では増殖しない。

10

【0178】

以下の表4および5に記述されているMIC値は、各試験化合物を2連で評価したアッセイから導出されたものである。2連の値が0～2倍単位で変動した事例においては、2つの値のうち低いほうを以下で報告した。一般的に言えば、2連の値が2倍を超える単位で変動したならば、アッセイを妥当でないとし、2連の実行間の変動が2倍以下となるまで繰り返した。上記で言及したCLSI指針に沿って、対照生物および基準化合物の両方を各MICアッセイにおいて利用して、適正な品質管理を提供した。これらの対照生物および基準化合物を用いて生成されたMIC値は、アッセイが妥当とみなされその中に含まれる定められた範囲内に収まることが必要であった。当業者であれば、MIC値は、実験ごとに変動する場合があります、現にそうになっていることを認識するであろう。一般的に言えば、MIC値は多くの場合、実験ごとに±2倍変動することを認識すべきである。各化合物および各微生物について単一のMICが報告されているが、読者は、各化合物が1回のみ試験されたと結論付けるべきではない。数種の化合物を多重試験に供した。表4および5において報告されているデータは、化合物の相対活性を反映したものであり、上述した指針に沿って、これらの場合において異なるMICが生成された可能性がある。

20

30

【0179】

これらのMIC決定においては、下記の細菌株を使用した。

- 1) 表4および5においてPA-UC12120として表示される緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) UC12120 (マウス病原性)、
- 2) 大腸菌 (*Escherichia coli*) EC-1: VOGEL、表4および5においてEC-1として表示されるマウス病原性、
- 3) アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) /ヘモリチカス (*haemolyticus*): 表4および5においてAB-3167として表示される多剤耐性臨床分離株。

40

【0180】

以下の表4および5は、実施例1～50において記述されている最終生成物を用いて取得された結果を示す。特定の表項目が空白である場合、データは現時点で利用不可能であった。

【0181】

欄1は実施例番号に対応し、欄2は化合物名を提供し、欄3は上述したLp x C酵素アッセイの結果を提供し、欄4～6は上述した通りのMICデータを提供する。

【0182】

50

【表 4】

表4

実施例	化合物名	PA:IC50 (μ M)	PA-UC1 2120 (μ g/mL)	EC-1 (μ g/mL)	AB-3167 (μ g/mL)
1	(2R)-4-[3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.00532	2	4	>64
2	(2R)-4-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		16	16	32
3	(2R)-4-[3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0044	0.5	4	>64
4	(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)ブタンアミド	0.00578	0.25	4	>64
5	(2R)-4-[5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		0.25	4	>64
6	(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)ブタンアミド	0.00051	0.25	8	>64

10

20

【0183】

(実施例 7 ~ 50)

30

表 5 中の実施例 7 ~ 50 は、実施例 7 および 8 において概説されているものと同様の手順 / 条件を使用して調製した。合成の項 (スキーム 1 および 2) において記述されている通り、生成物は、アルキンによるニトリル酸化物 (インサイチュで生成する) の 1, 3 - 双極性環状付加から導出される。

【0184】

表 5 (以下) において、欄 2 は化合物名を提供し、欄 3 ~ 6 は表 4 と同じ様式で生成されたインビトロ生物学的データを提供し、欄 7 および 8 は、後述する通りの方法 A、B または C (欄 9) を使用して LCMS によって観察された質量および生成された保持時間を提供する。

方法 A

40

カラム: アクイティ (Acquity) UPLC BEH C18 2.1 x 30 mm
1.7 μ m

流速: 1.3 mL / 分

溶媒 A: 水中 0.05% TFA

溶媒 B: アセトニトリル中 0.05% TFA

勾配: 0.00 分 - 95% A、5% B

1.10 分 - 5% A、95% B

方法 B

カラム: クロスブリッジ (Xbridge) C18 2.1 x 50 mm 5 μ m

流速: 0.8 mL / 分

50

溶媒 A : 水中 0 . 0 3 7 5 % T F A

溶媒 B : アセトニトリル中 0 . 0 1 8 7 5 % T F A

勾配 : 0 . 0 0 分 - 9 9 % A 、 1 % B

0 . 6 0 分 - 9 5 % A 、 5 % B

4 . 0 0 分 - 0 % A 、 1 0 0 % B

4 . 3 0 分 - 9 9 % A 、 1 % B

4 . 7 0 分 - 9 9 % A 、 1 % B

方法 C

カラム : クロスブリッジ C 1 8 2 . 1 × 5 0 m m 5 μ m

流速 : 0 . 8 m L / 分

溶媒 A : 水中 0 . 0 5 % N H ₄ O H

溶媒 B : アセトニトリル

勾配 : 0 . 0 0 分 - 9 5 % A 、 5 % B

0 . 5 0 分 - 9 5 % A 、 5 % B

3 . 4 0 分 - 0 % A 、 1 0 0 % B

4 . 2 0 分 - 0 % A 、 1 0 0 % B

4 . 2 1 分 - 9 5 % A 、 5 % B

4 . 7 0 分 - 9 5 % A 、 5 % B

【 0 1 8 5 】

【 表 5 - 1 】

表5

実施例 番号	化合物名	PA:IC50 (μM)	PA- UC12120 (μg/mL)	EC-1 (μg/mL)	AB-3167 (μg/mL)	質量	保持時間	方法
7	4-[3-(5-エチル-2-チエニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0011	0.5	4	64	373.0	0.63	A
8	4-[5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0083	1	16	>64.0	357.1	0.57	A
9	4-[5-[(ベンジルオキシ)メチル]イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0251	8	>64.0	>64.0	383.1	0.6	A
10	4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0105	64	8	>64.0	407.0	0.61	A
11	N-({3-[4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソブチル]イソオキサゾール-5-イル}メチル)-4-メトキシベンズアミド		>64.0	>64.0	>64.0	426.0	2.293	B
12	N-ヒドロキシ-4-[5-[(2-メトキシフェノキシ)メチル]イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0374	>64.0	>64.0	>64.0	399.0	2.577	B
13	N-ヒドロキシ-2-メチル-4-[5-(3-メチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		1	32	64	353.0	2.795	B

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

【表 5 - 2】

14	S-ブチル({3-[4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソブチル]イソオキサゾール-5-イル}メチル)メチルチオカルバメート	>0.1	>64.0	>64.0	>64.0	422.1	0.76	A
15	N-ヒドロキシ-4-[5-(9-ヒドロキシノニル)イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		4	16	>64.0	405.0	2.137	C
16	N-ヒドロキシ-4-[5-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0405	16	>64.0	>64.0	369.1	0.58	A
17	N-ヒドロキシ-4-{5-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]イソオキサゾール-3-イル}-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	375.1	0.49	A
18	4-{5-[(シクロプロピル(2-フェノキシエチル)アミノ)メチル]イソオキサゾール-3-イル}-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		>64.0	>64.0	>64.0	452.0	2.247	C
19	N-ヒドロキシ-4-{5-[(2-メトキシフェニル)チオ]メチル}イソオキサゾール-3-イル)-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		64	>64.0	>64.0	415.0	2.711	B
20	4-[5-(3,4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		1	4	16	407.0	2.193	C
21	4-[5-(3-フルオロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0068	4	32	>64.0	357.1	0.58	A

10

20

【 0 1 8 7 】

【表 5 - 3】

22	4-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチルフェニル]イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0015	1	8	>64.0	419.1	0.64	A
23	エチル({3-[4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソブチル]イソオキサゾール-5-イル}メチル)イソプロピルカルバメート	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	406.1	0.53	A
24	4-[5-(2,6-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	399.1	0.55	A
25	{3-[4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソブチル]イソオキサゾール-5-イル}メチルブチルカルバメート	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	392.1	0.52	A
26	4-{5-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)メチル]イソオキサゾール-3-イル}-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		4	16	>64.0	413.0	2.612	B
27	4-[5-({4-(フルオロフェニル)スルホニル}アミノ)メチル]イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	450.1	0.51	A
28	4-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0028				375.1	0.59	A
29	N-ヒドロキシ-4-[5-(3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		8	64	>64.0	369.0	2.663	B

30

40

【 0 1 8 8 】

【表 5 - 4】

30	4-[5-(2,3-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0027	1	4	>64.0	407.0	0.65	A
31	4-[3-(1-エトキシ-1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	349.1	0.48	A
32	4-[3-(2,6-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0887	>64.0	>64.0	>64.0	399.1	0.52	A
33	4-[3-(1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0051	2	16	>64.0	383.0	0.54	A
34	4-[3-(3-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0093	2	32	>64.0	357.0	0.58	A
35	N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(3-キノリン-2-イルイソオキサゾール-5-イル)ブタンアミド	0.0221	8	32	>64.0	390.1	0.57	A
36	N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-[3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]ブタンアミド	0.0039	1	16	>64.0	393.0	0.61	A
37	4-[3-(3-フルオロピリジン-4-イル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0524	16	>64.0	>64.0	358.0	0.41	A
38	N-ヒドロキシ-2-メチル-4-[3-(4-メチルフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0029	1	8	>64.0	353.1	0.6	A

10

20

【 0 1 8 9 】

【表 5 - 5】

39	N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-[3-(2-フェニルエチル)イソオキサゾール-5-イル]ブタンアミド	0.0098	4	32	>64.0	367.1	0.6	A
40	N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(3-キノリン-3-イルイソオキサゾール-5-イル)ブタンアミド	0.0252				390.1	0.44	A
41	4-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0068	2	16	>64.0	375.0	0.6	A
42	4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0386	64	>64.0	>64.0	399.1	0.5	A
43	4-[3-(3-フルオロピリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	> 0.1	32	64	>64.0	358.0	0.42	A
44	4-[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0038	1	16	>64.0	357.0	0.57	A
45	N-シクロヘキシル-5-[4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソブチル]イソオキサゾール-3-カルボキサミド		>64.0	>64.0	>64.0	388.1	0.55	A
46	N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-(3-キノリン-4-イルイソオキサゾール-5-イル)ブタンアミド	0.0054				390.1	0.4	A
47	N-ヒドロキシ-4-[3-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0041	1	16	>64.0	369.1	0.55	A

30

40

【 0 1 9 0 】

【表 5 - 6】

48	4-[3-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)イソキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0242	32	32	>64.0	442.1	0.56	A
49	N-ヒドロキシ-4-[3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド	0.0424	32	>64.0	>64.0	369.1	0.55	A
50	4-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル]-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルホニル)ブタンアミド		1	16	>64.0	375.0	0.58	A

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/051406

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D261/08 C07D413/04 A61K31/42 A61K31/422 A61P31/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/032147 A2 (PFIZER [US]; BROWN MATTHEW FRANK [US]; DONOVAN CHARLES FRANCIS [US]; E) 25 March 2010 (2010-03-25) claims; examples 23, 27-44, 47, 49, 53, 55, 67; table 3 -----	1-14
A	EP 1 437 349 A1 (S A L V A T LAB SA [ES]) 14 July 2004 (2004-07-14) claims; table 1 ----- -/--	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2012

Date of mailing of the international search report

10/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/051406

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHRISTIAN APFEL ET AL: "Hydroxamic Acid Derivatives as Potent Peptide Deformylase Inhibitors and Antibacterial Agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 43, no. 12, 15 June 2000 (2000-06-15), pages 2324-2331, XP002631129, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM000018K [retrieved on 2000-05-20] compound 8h-table 1tables 1-4 -----	1-14
X,P	MATTHEW F. BROWN ET AL.: "Potent Inhibitors of LpxC for the Treatment of Gram-Negative Infections", J. MED. CHEM., vol. 55, 18 December 2011 (2011-12-18), pages 914-923, XP002677650, DOI: 10.1021/jm2014748 table 1 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/051406

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010032147	A2	25-03-2010	CA 2735929 A1 25-03-2010
			EP 2334636 A2 22-06-2011
			JP 2012502974 A 02-02-2012
			US 2011178042 A1 21-07-2011
			WO 2010032147 A2 25-03-2010

EP 1437349	A1	14-07-2004	AT 370129 T 15-09-2007
			AU 2002319320 B2 06-03-2008
			BR 0211588 A 13-07-2004
			CA 2453846 A1 30-01-2003
			CN 1556797 A 22-12-2004
			DE 60221870 T2 08-05-2008
			DK 1437349 T3 03-12-2007
			EP 1437349 A1 14-07-2004
			ES 2180456 A1 01-02-2003
			ES 2291481 T3 01-03-2008
			JP 2005502634 A 27-01-2005
			PT 1437349 E 19-11-2007
			US 2005014806 A1 20-01-2005
			WO 03008395 A1 30-01-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

- (72)発明者 ジョセフ エー . アブラミテ
アメリカ合衆国 0 6 3 5 5 コネチカット州 ミスティック市 ユニット・1 チャーチ・ストリート 5 2
- (72)発明者 マシュー エフ . ブラウン
アメリカ合衆国 0 6 3 8 5 コネチカット州 ストニントン市 ウィーラー・ロード 4 4 3
- (72)発明者 ジンシャン マイケル チェン
アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネチカット州 マディソン市 ガヴァナーズ・ウェイ 3 9
- (72)発明者 マイケル メルニック
アメリカ合衆国 4 9 0 2 4 ミシガン州 ポーティジ市 ヒッコリー・ポイント・ドライブ 7 1 5 9
- (72)発明者 ジャスティン アイ . モンゴメリ -
アメリカ合衆国 0 6 3 3 9 コネチカット州 レドヤード市 スパイサー・ヒル・ロード 6 1
- (72)発明者 ウサ レイリー
アメリカ合衆国 0 6 5 1 6 コネチカット州 ウェスト・ヘヴン市 ウェスト・メイン・ストリート 8 1 4

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA07 FA08 FA16 FB01 FC01
4C063 AA01 BB01 BB08 CC51 CC81 CC92 DD12 DD14 DD51 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC73 GA04 GA07 GA08 GA09 GA12
MA01 MA04 NA14 ZB35