(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2006-508178

(P2006-508178A)

(43)公表日　平成18年3月9日(2006.3.9)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/415	(2006.01)	A61K	31/415	4C063
A61K 9/12	(2006.01)	A61K	9/12	4C076
A61K 31/4155	(2006.01)	A61K	31/4155	4C084
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C086
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 50 頁）　最終頁に続く

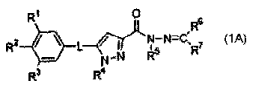
(21)出願番号　特願2004-571158 (P2004-571158)
(86)(22)出願日　平成15年9月10日 (2003.9.10)
(85)翻訳文提出日　平成17年5月2日 (2005.5.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/028392
(87)国際公開番号　WO2004/094370
(87)国際公開日　平成16年11月4日 (2004.11.4)
(31)優先権主張番号　60/409,439
(32)優先日　平成14年9月10日 (2002.9.10)
(33)優先権主張国　米国(US)

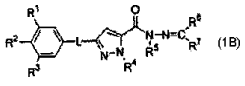
(71)出願人　505082877
マイクロバイオティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　０１６０５　マサチューセッツ州，ウォーセスター，ワン　イノヴェーション　ドライブ
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節

最終頁に続く

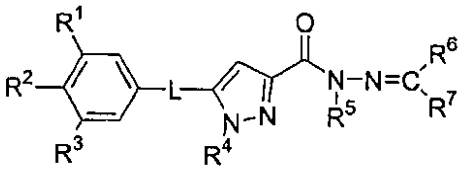
(54)【発明の名称】抗菌性ピラゾールカルボン酸ヒドラジド

(57)【要約】
細菌感染症の治療、細菌増殖の阻止、および細菌性DNAポリメラーゼIII活性の阻害に有用であるピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を含む方法および組成物を開示する。

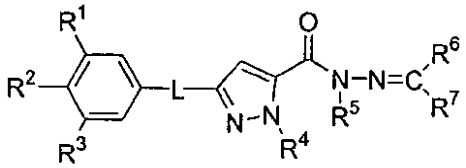

(1A)


(1B)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
細菌感染にかかっているか、または細菌感染にかかるリスクがある個体を治療するための方法であって、
前記個体に、以下の式1aまたは1bの構造を有する化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含んでなる方法。
【化１】



1a



1b

［上記各式中、
R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、
R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、
R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、単環または縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、
Lは、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される。］
【請求項２】
R^1、R^2およびR^3が、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノ、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオ、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシアルキル

、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ-C_{1-6}アルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7が、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、3～6員単環または6～12員縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

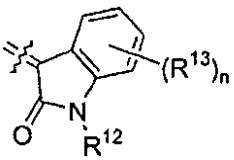
Lが、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項３】

R^4およびR^5が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：

【化２】

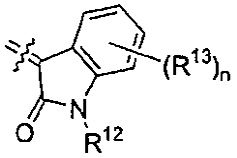


（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、

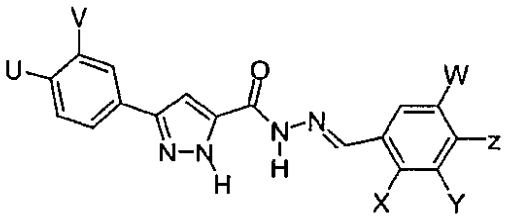
各R^{13}は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルアキシ、置換または非置換カルボシクリルアキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

nは、0、1、2、3、および4から選択される整数である）

を有する環系の部分を構成する原子であり、
Lが、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～3個の原子を有するリンカーからなる群より選択される、請求項2に記載の方法。
【請求項４】
R^4、R^5およびR^6がHであり、かつR^7が1個以上のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、アミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよいフェニルであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：
【化３】



（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、
各R^{13}は、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換C_{1-6}アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、およびシアノからなる群より選択され、
nは、0、1、および2から選択される整数である）
を有する環系の部分を構成する原子であり、
Lが存在しない、請求項3に記載の方法。
【請求項５】
前記化合物が式2の構造：
【化４】



2

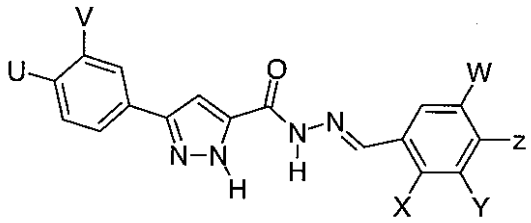
［式中、U、V、W、X、YおよびZは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択される］
を有する化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。
【請求項６】
U、V、W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル

、C_{1-4}アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項７】

前記化合物が以下の式2および表により示される構造を有する化合物1～19からなる群より選択される、請求項5に記載の方法。

【化５】



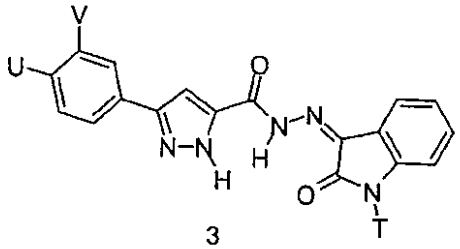
2

化合物番号	U	V	W	X	Y	Z
1	H	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
2	H	OCH_3	H	H	OCH_3	OCH_3
3	H	OCH_3	H	H	OCH_2CH_3	OH
4	H	H	H	OH	H	OH
5	H	H	H	H	OCH_3	OH
6	H	H	Br	OH	H	H
7	H	OCH_2CH_3	H	OH	OCH_3	H
8	CH_3	H	H	OH	OCH_3	H
9	H	H	H	OH	H	H
10	H	OCH_3	H	H	OH	H
11	H	H	H	H	H	CH_3
12	H	H	C_4H_9	H	C_4H_9	OH
13	OCH_3	H	H	H	H	H
14	H	OCH_3	H	H	H	OH
15	Cl	H	H	H	OCH_3	OCH_3
16	OCH_3	H	H	H	H	OH
17	OCH_3	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
18	OCH_3	H	H	H	OCH_3	OCH_3
19	OC_2H_5	H	H	H	OCH_3	OH

【請求項８】

前記化合物が式3の構造：

【化６】



3

［式中、UおよびVは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

Tは、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択される］

を有する、請求項1に記載の方法。

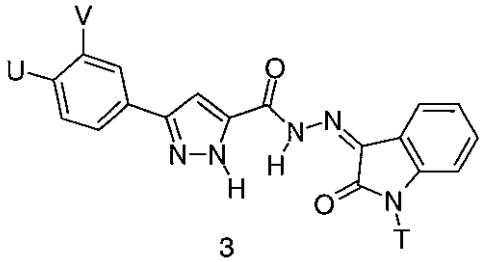
【請求項９】

UおよびVが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、およびアリールからなる群より選択され、TがHおよびC_{1-4}アルキルからなる群より選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項１０】

前記化合物が以下の式3および表により示される構造を有する化合物20および21からなる群より選択される、請求項8に記載の方法。

【化７】



3

化合物番号	T	U	V
20	C_2H_5	H	H
21	C_2H_5	H	C_6H_5

【請求項１１】

前記組成物が製薬上許容される担体をさらに含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１２】

前記組成物が、別の抗生物質、抗ウイルス化合物、抗癌化合物、ビタミン、微量金属サ

プリメント、イオン、およびこれらの組合せからなる群より選択される追加の成分をさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項１３】

前記組成物が非経口的または経口的に個体に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１４】

前記組成物が、静脈内、皮下、筋内、眼窩内、眼、脳室内、頭蓋内、関節包内、脊髄内、槽内、腹腔内、鼻腔内、経口、口腔粘膜、直腸、膣、局所、およびこれらの組合せからなる群より選択される経路から個体に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１５】

前記組成物がエーロゾル、乱刺法、または外科的移植術により個体に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１６】

前記細菌感染がグラム陽性菌またはマイコプラズマ細菌により引き起こされる、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１７】

前記細菌がグラム陽性菌である、請求項16に記載の方法。

【請求項１８】

前記グラム陽性菌がストレプトコッカス属（Streptococcus）、エンテロコッカス属（Enterococcus）、スタフィロコッカス属（Staphylococcus）、バシラス属（Bacillus）、クロストリジウム属（Clostridium）、リステリア属（Listeria）、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項１９】

前記細菌感染がグラム陰性菌により引き起こされる、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

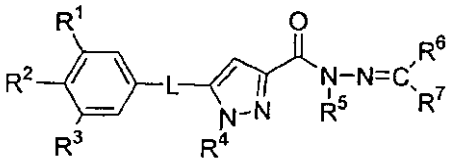
【請求項２０】

前記グラム陰性菌がエシェリキア属（Escherichia）、サルモネラ属（Salmonella）、シュードモナス属（Pseudomonas）、ヘリコバクター属（Helicobacter）、レジオネラ属（Legionella）、シゲラ属（Shigella）、エルジニア属（Yersinia）、ナイセリア属（Neisseria）、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項19に記載の方法。

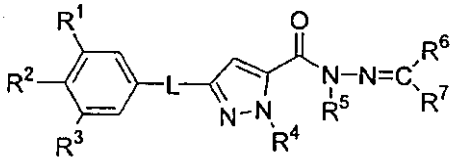
【請求項２１】

細菌に以下の式1aまたは1bの構造を有する化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を接触させることを含んでなる細菌の増殖を阻止する方法。

【化８】



1a



1b

［上記各式中、

R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カ

ルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、単環または縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

Lは、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される。］

【請求項２２】

R^1、R^2およびR^3が、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノ、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオ、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ-C_{1-6}アルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7が、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、3～6員単環または6～12員縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

Lが、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される、請求項21に記載の方法。

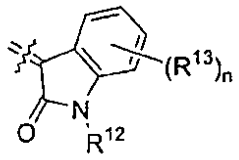
【請求項２３】

R^4およびR^5が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1

aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：

【化９】



（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、

各R^{13}は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルアキシ、置換または非置換カルボシクリルアキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

nは、0、1、2、3、および4から選択される整数である）

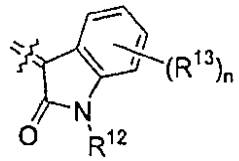
を有する環系の部分を構成する原子であり、

Lが、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～3個の原子を有するリンカーからなる群より選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項２４】

R^4、R^5およびR^6がHであり、かつR^7が1個以上のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、アミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよいフェニルであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：

【化１０】



（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、

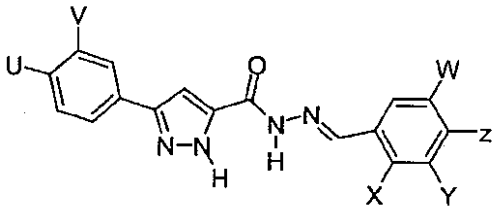
各R^{13}は、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換C_{1-6}アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、およびシアノからなる群より選択され、

nは、0、1、および2から選択される整数である）

を有する環系の部分を構成する原子であり、

Lが存在しない、請求項23に記載の方法。

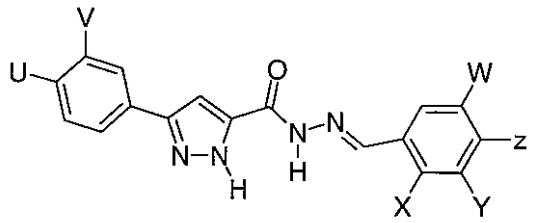
【請求項２５】
前記化合物が式2の構造：
【化１１】



2

［式中、U、V、W、X、YおよびZは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択される］
を有する化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩である、請求項21に記載の方法。
【請求項２６】
U、V、W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より選択される、請求項25に記載の方法。
【請求項２７】
前記化合物が以下の式2および表により示される構造を有する化合物1～19からなる群より選択される、請求項25に記載の方法。

【化１２】



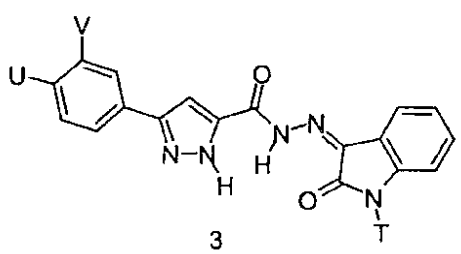
2

化合物番号	U	V	W	X	Y	Z
1	H	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
2	H	OCH_3	H	H	OCH_3	OCH_3
3	H	OCH_3	H	H	OCH_2CH_3	OH
4	H	H	H	OH	H	OH
5	H	H	H	H	OCH_3	OH
6	H	H	Br	OH	H	H
7	H	OCH_2CH_3	H	OH	OCH_3	H
8	CH_3	H	H	OH	OCH_3	H
9	H	H	H	OH	H	H
10	H	OCH_3	H	H	OH	H
11	H	H	H	H	H	CH_3
12	H	H	C_4H_9	H	C_4H_9	OH
13	OCH_3	H	H	H	H	H
14	H	OCH_3	H	H	H	OH
15	Cl	H	H	H	OCH_3	OCH_3
16	OCH_3	H	H	H	H	OH
17	OCH_3	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
18	OCH_3	H	H	H	OCH_3	OCH_3
19	OC_2H_5	H	H	H	OCH_3	OH

【請求項２８】

前記化合物が式3の構造：

【化１３】



3

［式中、UおよびVは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、
Tは、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択される］
を有する、請求項21に記載の方法。

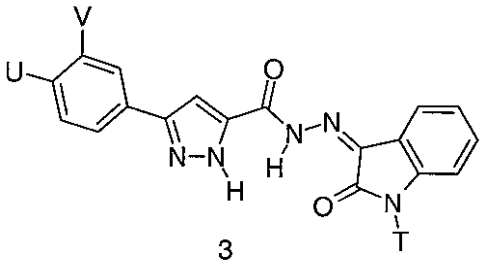
【請求項２９】

UおよびVが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、およびアリールからなる群より選択され、TがHおよびC_{1-4}アルキルからなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項３０】

前記化合物が以下の式3および表により示される構造を有する化合物20および21からなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【化１４】



3

化合物番号	T	U	V
20	C_2H_5	H	H
21	C_2H_5	H	C_6H_5

【請求項３１】

前記細菌がグラム陽性菌またはマイコプラズマ細菌である、請求項21～30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項３２】

前記細菌がグラム陽性菌である、請求項31に記載の方法。

【請求項３３】

前記グラム陽性菌がストレプトコッカス属（Streptococcus）、エンテロコッカス属（Enterococcus）、スタフィロコッカス属（Staphylococcus）、バシラス属（Bacillus）、クロストリジウム属（Clostridium）、リステリア属（Listeria）、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項３４】

前記細菌がグラム陰性菌である、請求項21～30のいずれか1項に記載の方法。

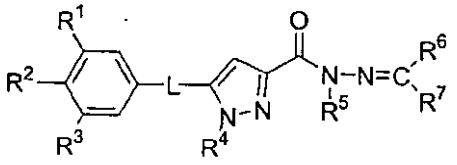
【請求項３５】

前記グラム陰性菌がエシェリキア属（Escherichia）、サルモネラ属（Salmonella）、シュードモナス属（Pseudomonas）、ヘリコバクター属（Helicobacter）、レジオネラ属（Legionella）、シゲラ属（Shigella）、エルジニア属（Yersinia）、ナイセリア属（Neisseria）、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項34に記載の方法。

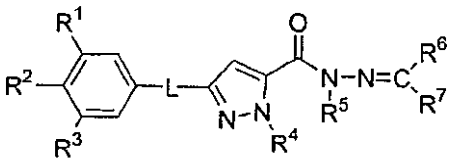
【請求項３６】

DNAポリメラーゼIIIに以下の式1aまたは1bの構造を有する化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を接触させることを含んでなるDNAポリメラーゼIIIの活性を阻害する方法。

【化１５】



1a



1b

［上記各式中、

R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、単環または縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

Lは、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される。］

【請求項３７】

R^1、R^2およびR^3が、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノ、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオ、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアルキル、置換または非

置換C_{3-12}カルボシクリルオキシ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ-C_{1-6}アルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7が、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、3～6員単環または6～12員縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

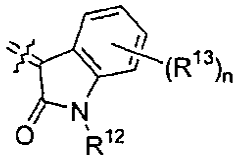
Lが、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される、請求項36に記載の方法。

【請求項３８】

R^4およびR^5が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7が、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：

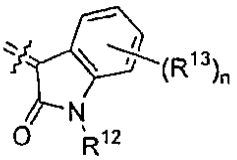
【化１６】



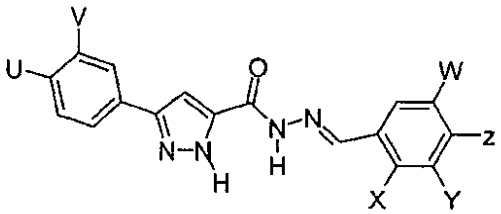
（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、

各R^{13}は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルアキシ、置換または非置換カルボシクリルアキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

nは、0、1、2、3、および4から選択される整数である）
を有する環系の部分を構成する原子であり、
Lが、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～3個の原子を有するリンカーからなる群より選択される、請求項37に記載の方法。
【請求項３９】
R^4、R^5およびR^6がHであり、かつR^7が1個以上のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、アミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよいフェニルであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：
【化１７】



（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、
各R^{13}は、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換C_{1-6}アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、およびシアノからなる群より選択され、
nは、0、1、および2から選択される整数である）
を有する環系の部分を構成する原子であり、
Lが存在しない、請求項38に記載の方法。
【請求項４０】
前記化合物が式2の構造：
【化１８】



2

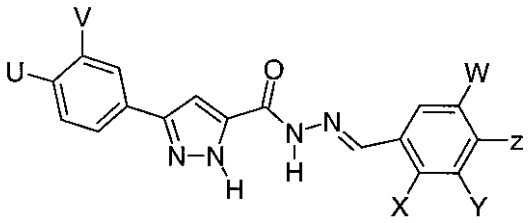
［式中、U、V、W、X、YおよびZは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択される］
を有する化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩である、請求項36に記載の方法。
【請求項４１】

U、V、W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項４２】

前記化合物が以下の式2および表により示される構造を有する化合物1～19からなる群より選択される、請求項40に記載の方法。

【化１９】



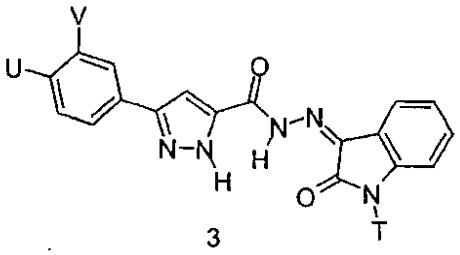
2

化合物番号	U	V	W	X	Y	Z
1	H	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
2	H	OCH_3	H	H	OCH_3	OCH_3
3	H	OCH_3	H	H	OCH_2CH_3	OH
4	H	H	H	OH	H	OH
5	H	H	H	H	OCH_3	OH
6	H	H	Br	OH	H	H
7	H	OCH_2CH_3	H	OH	OCH_3	H
8	CH_3	H	H	OH	OCH_3	H
9	H	H	H	OH	H	H
10	H	OCH_3	H	H	OH	H
11	H	H	H	H	H	CH_3
12	H	H	C_4H_9	H	C_4H_9	OH
13	OCH_3	H	H	H	H	H
14	H	OCH_3	H	H	H	OH
15	Cl	H	H	H	OCH_3	OCH_3
16	OCH_3	H	H	H	H	OH
17	OCH_3	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
18	OCH_3	H	H	H	OCH_3	OCH_3
19	OC_2H_5	H	H	H	OCH_3	OH

【請求項４３】

前記化合物が式3の構造：

【化２０】



3

［式中、UおよびVは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

Tは、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択される］

を有する、請求項36に記載の方法。

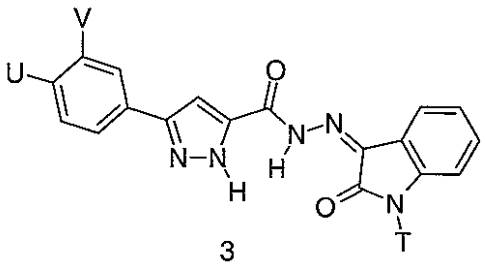
【請求項４４】

UおよびVが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、およびアリールからなる群より選択され、TがHおよびC_{1-4}アルキルからなる群より選択される、請求項43に記載の方法。

【請求項４５】

前記化合物が以下の式3および表により示される構造を有する化合物20および21からなる群より選択される、請求項43に記載の方法。

【化２１】



3

化合物番号	T	U	V
20	C_2H_5	H	H
21	C_2H_5	H	C_6H_5

【請求項４６】

DNAポリメラーゼIIIがpol IIICクラスまたはpol IIIEクラスの酵素である、請求項36～45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項４７】

DNAポリメラーゼIIIがグラム陽性菌またはマイコプラズマ細菌由来である、請求項36～

45のいずれか1項に記載の方法。
【請求項４８】
細菌性DNAポリメラーゼIIIがグラム陽性菌由来である、請求項47に記載の方法。
【請求項４９】
前記グラム陽性菌がストレプトコッカス属（Streptococcus）、エンテロコッカス属（Enterococcus）、スタフィロコッカス属（Staphylococcus）、バシラス属（Bacillus）、クロストリジウム属（Clostridium）、リステリア属（Listeria）、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項48に記載の方法。
【請求項５０】
DNAポリメラーゼIIIがpol IIIEクラスの酵素である、請求項46に記載の方法。
【請求項５１】
pol IIIEクラスの酵素がグラム陰性菌由来である、請求項50に記載の方法。
【請求項５２】
前記グラム陰性菌がエシェリキア属（Escherichia）、サルモネラ属（Salmonella）、シュードモナス属（Pseudomonas）、ヘリコバクター属（Helicobacter）、レジオネラ属（Legionella）、シゲラ属（Shigella）、エルジニア属（Yersinia）、ナイセリア属（Neisseria）、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項49に記載の方法。
【請求項５３】
細菌感染を治療または予防するためのピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の使用。
【請求項５４】
細菌感染を治療または予防するための医薬の製造におけるピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の使用。
【請求項５５】
細菌の増殖を阻止するのに有効な量のピラゾールカルボン酸ヒドラジドおよび製薬上許容される担体を含有する、細菌感染を治療または予防するための医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は一般的には抗菌性化合物に関する。特に、本発明はピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物ならびに抗菌剤としてのそれらの使用について開示する。
【背景技術】
【０００２】
病原菌、特にグラム陽性病原菌は、公衆衛生にとって常に重大な脅威となっている。こうした病原菌のうち黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）と腸球菌（Enterococcus fecalis/fecium）の2種類は主に院内（病院で感染する）病原菌であり、それらは現在、合わせると、大多数の院内感染の原因となっている。第3の生物である肺炎連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae）は地域で感染する病原菌であるが、これも重症の細菌感染を引き起こす。
【０００３】
黄色ブドウ球菌は、目下、院内菌血症および皮膚／創傷感染症の最上位の原因であり、また、下部呼吸器院内感染症の上位2番目の原因でもある。腸球菌は、院内敗血症、創傷感染症および尿路感染症の一因として黄色ブドウ球菌とグラム陰性大腸菌（Escherichia coli）に次ぐ第3番目にランクされている。肺炎連鎖球菌は命にかかわるいくつかの重大な疾患を引き起こす。米国では、肺炎連鎖球菌が年間6,000症例の肺炎球菌性髄膜炎、50万症例の肺炎、55,000症例の菌血症、600万症例の中耳炎の原因菌であると推定されている。肺炎球菌が引き起こす疾患からの1年間の死亡率は、米国では40,000人、全世界では300～500万人にのぼると予想される。
【０００４】
病原性のグラム陽性菌であるストレプトコッカス属（Streptococcus）、エンテロコッカス属（Enterococcus）およびスタフィロコッカス属（Staphylococcus）の各種菌

株および菌種、ならびに病原性のグラム陰性菌である例えばエシェリキア属（Escherichia）、サルモネラ属（Salmonella）、シュードモナス属（Pseudomonas）、ヘリコバクター属（Helicobacter）、レジオネラ属（Legionella）、シゲラ属（Shigella）、エルジニア属（Yersinia）およびナイセリア属（Neisseria）の各種菌株および菌種を含めて、種々のグラム陰性およびグラム陽性病原菌の多剤耐性株により引き起こされる、生命を脅かす感染性疾患の臨床管理は、急速に広がりつつある世界的な重大局面を迎えている。この世界的規模での公衆衛生上の重大局面をうまく乗り切るための努力の一環として、上記のような重要な病原菌に対して効果を示す新しい抗菌性化合物を開発する必要がある。

【発明の開示】

【０００５】

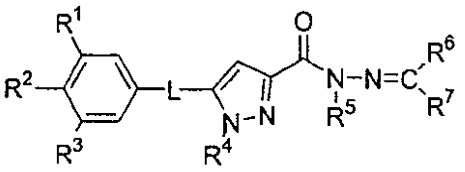
発明の概要

本発明は、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物が、DNAポリメラーゼIII（細菌染色体の適正な複製には必須である）を阻害する能力ゆえに、有効な抗菌活性を有するという知見に基づいている。DNAポリメラーゼIII酵素は2つのクラス、すなわちDNAポリメラーゼIIIC（pol IIIC）およびDNAポリメラーゼIIIE（pol IIIE）、のうちのどちらかであり、細菌細胞はこれらのクラスの一方または両方の酵素種を保有しうる。こうして、グラム陽性菌とマイコプラズマ細菌はpol IIICクラスとpol IIIEクラスの両方のDNAポリメラーゼIIIを保有しており、また、グラム陰性菌はpol IIIEクラスのDNAポリメラーゼIIIを保有している。本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物はDNAポリメラーゼIII活性を阻害することができ、それゆえにグラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマ細菌の種々の菌種または菌株を含めて、多様な細菌の増殖を阻止するための抗生物質として使用することができる。これらの抗菌性化合物はDNAポリメラーゼの最初の「非ヌクレオチド」阻害剤である。つまり、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、デオキシリボ核酸（DNA）またはリボ核酸（RNA）中に通常存在する複素環式窒素塩基（グアニン、アデニン、シトシン、チミン、ウラシル）をどれも持っていない。こうした化合物は、1種以上のDNAポリメラーゼIIIの新規な阻害剤として、動物（ヒトや他の動物を含む）の細菌感染症を予防または治療するために投与したり、さらには、真核細胞培養物中の細菌汚染の防止や生化学的研究といった研究および製造を含めて、各種の非臨床用途において使用することができる。

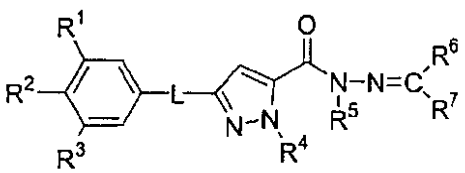
【０００６】

本発明は、以下に示す式1aおよび1bのピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を含む方法および組成物を特徴とする：

【化１】



1a



1b

【０００７】

上記各式中、

R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カル

ボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在することができ、

R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、単環または縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

Lは、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される。

【０００８】

本発明はまた、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を含む医薬組成物、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を用いて細菌の増殖を阻止するための方法、ならびに、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を個体に投与することを含んでなる、細菌感染にかかっているか、その疑いがあるか、または細菌感染にかかりやすい動物（ヒトを含む）を治療的にまたは予防的に（すなわち、予防療法）処置するための方法を提供する。

【０００９】

特に好ましいのは、感染症を治療または予防するための、DNAポリメラーゼIIIの活性を阻害するための、ならびに、グラム陽性菌、マイコプラズマ細菌および／またはグラム陰性菌の増殖を阻止するための方法および組成物である。

【００１０】

本発明の1つ以上の実施形態を以下の詳細な説明において詳述する。本発明のその他の構成、目的、実施形態および効果は、以下の説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【００１１】

発明の詳細な説明

本発明は、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物が、細菌染色体の複製に関与する１種以上の細菌酵素のDNAポリメラーゼIIIの活性を阻害する能力（生化学的特性）を有するという知見に基づく。構造的には、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、目下入手できる抗菌性化合物のいずれとも類似していない。DNAポリメラーゼIII活性の阻害についても、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、開示された古典的なDNAポリメラーゼIII阻害剤のいずれとも類似していないようである。従って本発明は、(1)個体における細菌感染症を治療または予防するための；(2)グラム陽性菌、マイコプラズマ細菌、および／またはグラム陰性菌の菌種または菌株の増殖を阻止するための；および(3)DNAポリメラーゼIIIの活性を阻害するための、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を含む方法および組成物を特徴とする。

【００１２】

本発明がより完全に理解されるよう、以下の定義を適用する。

「アシル」という用語は-C(O)R基を意味し、ここでRはアルキル、アリール、ア

ルキルアリール、アリールアルキル（例：ベンジル）、アルキルアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アルコキシアルキル(例：メトキシメチル)、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル(例：フェノキシメチル)、ポリ(アルキルオキシ)アルキル(例：ポリ(メトキシ)メチルといったポリエーテルなど)、アリール(例：場合によりハロ、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されたフェニルなど)、アリールアルキルおよびアルキルアリールから選択される。アシル部分の具体例は、限定するものではないが、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、3-メチルブチリル、水素スクシニル、3-クロロベンゾイル、ベンゾイル、ピバリル、メシル、プロピオニル、バレリル、カプロイル、カプリル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリルおよびオレイルを含む。

【００１３】

「アルキル」という用語は、飽和の直鎖または分枝鎖、１級、２級または３級の炭化水素基を意味し、典型的にはC_1-C_{18}(例えばC_1-C_6などのC_1-C_{10})であり、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソペンチル、アミルおよびt-ペンチルを含む。本発明の目的にかなうよう、アルキル部分における任意の炭素原子を酸素（O)、硫黄(S)または窒素(N)で置換してもよい。さらに、アルキル部分は、場合により、一般的に使用されている１つ以上のアルキル置換基、例えばアミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、オキソ、ハロ、アシル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、アリール、アルキルアリール、アルールオキシ、アリールチオ、アリールアミノ、カルボシクリル、カルボシクリルオキシ、カルボシクリルチオ、カルボシクリルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルチオで置換してもよい。特に断りがなければ、「アルキル」という用語が複合語の中で一緒に用いられた場合(例えば「カルボシクリルアルキル」または「アリールアルキル」)、その複合語に関連して用いられる炭素原子数または環員数は、その基のアルキル部分の原子を含まないものとする(ただしその基の他の部分が炭素原子を含む)。このような場合、アルキル部分は典型的には他のアルキル部分についての定義で述べた鎖長を有する。

【００１４】

「アルキルアミノ」という用語は、１つまたは２つのアルキル基で置換されたアミノ部分(すなわち、ジアルキルアミノ基を含む)を意味し、ここでアルキル基は同一でも異なっていてもよい。

【００１５】

「アルキルアリール」という用語は、１つ以上のアルキル基で置換されたアリール基を意味する。

【００１６】

「アルケニル」という用語は、１つ以上の二重結合を有するアルキル基を意味する。炭素原子を３つ以上有するアルケニル基は直鎖でも分枝鎖であってもよい。

【００１７】

「アルキニル」という用語は、１つ以上の三重結合を有するアルキル基を意味する。炭素原子を３つ以上有するアルキニル基は直鎖でも分枝鎖であってもよい。

【００１８】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$、 $-NHR^8$、または $-NR^9R^{10}$を意味し、ここでR^8、R^9およびR^{10}は同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、一般的に使用されているアミノ置換基を表す。好ましくは、R^8、R^9およびR^{10}はそれぞれ独立して、場合により置換されたアルキル(低級アルキルなど)、アリール、およびアルキルアリールアルキルよりなる群から選択される。

【００１９】

本発明の化合物または組成物の「抗菌活性」という用語(および本明細書中で用いる同義の用語)は、無傷の細菌の増殖に対してin vitroで測定可能な最小阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration：MIC)を有することを意味するか、またはin vivoで細菌

感染症の１つ以上の症状の臨床的に認めうる改善を、それを必要とする患者にもたらすことを意味する。MICは当業者に公知の技術で測定することができ、例えば、異なる濃度の試験化合物を添加した固形培地上または液体培地中で、１以上の細菌種または細菌株に対する抗微生物活性について化合物を試験することにより測定できる。本明細書に記載の化合物は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および／またはマイコプラズマ細菌の１以上の菌種または菌株に対する抗菌活性を有しうる。グラム陽性菌の増殖阻止に関して特に興味深いのは、病原性または潜在的な病原性を有するグラム陽性菌の１以上の菌種または菌株(例えば、ストレプトコッカス属（Streptococcus）、エンテロコッカス属（Enterococcus）、スタフィロコッカス属（Staphylococcus）、バシラス属（Bacillus）、クロストリジウム属（Clostridium）、およびリステリア属（Listeria)からなる群より選択される細菌）に対して抗菌活性を有する本明細書に記載の化合物である。グラム陰性菌の増殖阻止に関して特に興味深いのは、臨床上関係のあるグラム陰性菌の１以上の菌種または菌株(例えば、エシェリキア属（Escherichia）、サルモネラ属（Salmonella）、シュードモナス属（Pseudomonas）、ヘリコバクター属（Helicobacter）、レジオネラ属（Legionella）、シゲラ属（Shigella）、エルジニア属（Yersinia）、およびナイセリア属（Neisseria）からなる群より選択される細菌)に対して抗菌活性を有する本明細書に記載の化合物である。細菌感染症の症状の臨床的に認識できる改善とは、患者の健康状態のあらゆる医学的に認めうる改善であり、限定するものではないが、細菌感染症からの患者の生存または回復、発熱の低下、組織または創傷の治癒、疼痛の消失、患者の肉体的または精神的な活力の増加、患者の食欲の増進、正常な

呼吸の回復、血液中の白血球数の正常値への回復、血液または他の組織中の細菌抗原に対する抗体価の減少、および患者から得られた生物学的サンプル中の病原菌の力価の減少を含む。抗菌活性はまた、細菌感染症にかかるリスクがある個体における細菌感染症の１つ以上の症状の発現または呈示の望ましい予防(予防療法)をも包含する。

【００２０】

「抗生物質」および「抗微生物剤」という用語は当技術分野で用いる通常の意味を有し、微生物、特に病原性または潜在的に病原性の細菌の増殖を阻止するかまたはそのような微生物を破壊するのに効果的なあらゆる化合物を含む。抗生物質は生きている細胞に産生させたり、部分的にもしくは完全に化学合成したりすることができる。よって、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物はその抗菌活性のために、抗生物質または抗微生物剤とも呼ばれる。

【００２１】

「アリール」という用語は5～8員の単環式芳香環またはそれぞれの環が5～8個の環員を有する多環式芳香環もしく環系を意味し、環は炭素環式でも複素環式でもよく、限定するものではないが、アルキル(例えば低級アルキル)、ヒドロキシ、アルコキシ(例えば低級アルコキシ)、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アミノおよびニトロ基を含む置換基１つ以上で置換されていても置換されていなくてもよい。これらのアリール基は、所望の活性を有する安定な化合物が得られる限り、環または置換基の任意の位置を介して分子の残りの部分に連結され得る。具体的なアリール基の例は、フェニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、アミノフェニル、ニトロフェニル、ヒドロキシフェニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニルなどである。

【００２２】

「アリールアルキル」という用語は１つ以上のアリール置換基で置換されたアルキル基を意味する。アリールアルキル基について指定された炭素原子数は、アリールアルキル基のアルキル部分をさす。具体的なアリールアルキル基の例は、ベンジル、メチルベンジル、ジメチルベンジル、アミノベンジル、ニトロベンジル、ヒドロキシベンジルなどを含む。

【００２３】

「カルボシクリル」という用語は１つ以上の環を含む基を意味し、ここで各環は典型的には3～12、3～8または3～6個の環員を有し、それぞれ独立して、飽和、不飽和ま

たは芳香族性であってもよく、かつ環員に炭素原子しか含まないものである。「カルボシクリル」は、限定するものではないが、アルキル(好ましくは低級アルキル)、ヒドロキシ、アルコキシ(例えば低級アルコキシ)、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アミノおよびニトロを含む１つ以上の置換基で置換されているかまたは置換されていない基を含む。本発明の化合物中での使用に好適なカルボシクリルは、限定するものではないが、フェニル、ベンジル、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラリル、デカリル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルを含む。この使用のための特定のカルボシクリルは、限定するものではないが、3～10個の炭素原子を含むシクロアルキル、シクロアルケニルおよび単環式または二環式の炭素環式芳香環または環系を含む。

【００２４】

「連続した直鎖状の結合」という用語は、中断することのない直鎖状の原子の配列または一続きを形成するよう連結されていることを意味する。例えば、連続した直鎖状の結合中に特定した数の原子を有する本明細書に記載する化合物のリンカーは、中断することのない鎖を形成するために少なくともその数の連結した原子を有するが、そのようには連結されていない追加の原子を含んでいてもよい(例えば、分枝鎖または環系中に含まれる原子)。

【００２５】

「シクロアルキル」という用語は単環式または多環式アルキル基を意味する。

【００２６】

「DNAポリメラーゼIII」(または「Pol III」)は、当技術分野で知られておりかつ理解されている意味を有し、従って細菌染色体の複製に関与し、それゆえに細菌細胞の正常な増殖に極めてに重要なDNAポリメラーゼIIIをさしている。DNAポリメラーゼIIIには２つのクラス、すなわちDNAポリメラーゼIIIC(「pol IIIC」または「DNA pol IIIC」)およびDNAポリメラーゼIIIE(「pol IIIE」または「DNA pol IIIE」)が存在する。典型的なグラム陰性菌はDNAポリメラーゼIIIのうちのpol IIIEクラスの酵素種しか保有していないのに対して、グラム陽性菌およびマイコプラズマ細菌はDNAポリメラーゼIIIのうちのpol IIIEクラスおよびpol IIICクラスの両方の酵素種を保有している。本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、DNAポリメラーゼIIIの pol IIICおよび／またはpol IIIEクラスの酵素種を１種以上阻害する能力がある。

【００２７】

真正細菌目に関して「グラム陽性」および「グラム陰性」は、古典的なグラム染色で細菌細胞を染色した結果に基づき細菌を判別するという当業者に広く知られた意味を有する。グラム陽性菌は古典的なグラム染色のクリスタルバイオレット色素を保持して顕微鏡下で青く見え、これに対してグラム陰性菌はクリスタルバイオレット色素を失って赤い対比染色色素(例えばサフラニン、酸性フクシン)を取り込む。グラム染色における陽性と陰性の結果の違いがグラム陽性菌およびグラム陰性菌の細胞壁の違いに基づくことは、当分野ではよく知られている。

【００２８】

「マイコプラズマ」および「マイコプラズマータ」は当業者によく知られた意味を有し、伝統的にマイコプラズマ(Mycoplasma)およびウレアプラズマ(Ureaplasma)属に分類された細菌を指す。マイコプラズマ細菌は、真正細菌とは違って細胞壁を欠き、したがってグラム染色では陽性に染色されないことから、技術的にはグラム陰性である。この明確に区別される細胞形態のために、マイコプラズマ細菌は典型的なグラム陰性真正細菌の代表とはみなされず、従って本発明の組成物や方法の説明に関しては別個に呼ぶこととする。

【００２９】

「ハロ」はハロゲン基、すなわち、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【００３０】

「ヘテロシクリル」は１つ以上の環を含む複素環式基を意味し、その環は飽和、不飽和または芳香族であってよく、ヘテロシクリル基の少なくとも１つの環は場合により窒素(N)、酸素(0)、および硫黄(S)から選択される１つ以上のヘテロ原子を、１つ以上の環に含む。本発明の化合物中での使用に好適なヘテロシクリル基は、限定するものではないが、フラン、ジオキソラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、トリアゾール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサチアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、キナゾリン、キノリン、イソキノリン、プリン、ピロールピリミジン、ピラゾールピリミジン、プテリジン、およびケタール基を含む。さらに、ヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル基の環員原子に結合された置換基(つまり環置換基、例えばハロゲン原子、アルキル基またはアリール基など)を１つ以上含んでもよい。ヘテロシクリル基の全ての安定な異性体もこの定義に含まれる。

【００３１】

「個体」は、ヒトなどの哺乳動物を含めて、動物を意味する。細菌感染にかかっているか、かかっている疑いがあるか、またはかかるリスクがある個体は「患者」と呼ぶこともできる。

【００３２】

「リンカー」は、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有する(つまり上記で定義した通りであり、側鎖および分枝鎖に存在する原子を除く)二価の基であって、式1aおよび1bに示すように、本発明の化合物のフェニル部分を該化合物のピラゾール部分に共有結合で連結する二価の基を意味する。連続した直鎖状の結合をしているリンカーの原子は、飽和または不飽和の共有結合で連結され得る。リンカーは、限定するものではないが、アルキリデン、アルケニリデン、アルキニリデン、およびシクロアルキリデン（例えば低級アルキリデン、シクロアルキリデン、アルキルシクロアルキリデンおよびアルキル置換されたアルキリデン）リンカーを含み、ここで１個以上（例えば1～4個（1または2個など））の炭素原子を場合により酸素(0)、硫黄(S)、および窒素(N)で置き換えてもよく、また、2個以上（例えば2～4個（2または3個など））の隣接した原子は場合により一緒に連結されてリンカー内に炭素環または複素環部分(それは単環式、多環式および／または縮合環式であってよく、飽和、不飽和または芳香族であり得る)を形成することができる。本発明の化合物に有用なリンカーの具体例としては、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、およびアルキル置換されたアルキルシクロアルキル(ここで、これらの任意のリンカー中の1つ以上の炭素原子を場合により0、S、またはNで置き換えてもよい)の二価基が挙げられる。

【００３３】

「低級」とは、その用語が指す基が好ましくは1～6個、より好ましくは1～4個の炭素原子を有することを意味し、ただし環(例えばシクロアルキル)の場合の「低級」は3～6個の環員原子を意味する。これと反対の記載がない限り、「低級」という用語を適用できる本明細書の全ての置換基は、このようなものが好ましいとする。

【００３４】

「保護基」とは、1つ以上の特定の合成手順中の望ましくない反応から、もし保護しなければ反応性の部分を保護し、かつ所定の反応条件下で選択的に除去できる当技術分野で知られている化学基を意味する。例えば本発明の化合物が遊離のアミノまたはカルボン酸官能基を含む場合には、保護基を使用することが適切であり得る。このような使用のための好適な保護基は、当業者によく知られており、限定するものではないが、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基、アシル基(例えばアセチルおよびプロピオニル)、メタンスルホニル、およびp-トルエンスルホニルを含む。アミド官能基を保護するために特に有用な保護基は、限定するものではないが、アラルコキシメチル(例えばベンジルオキシメチ

ルおよび置換されたベンジルオキシメチル)；アルコキシメチル(例えばメトキシメチルおよびトリメチルシリルエトキシメチル)；トリアルキル／アリールシリル(例えばトリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル)；トリアルキル／アリールシリルオキシメチル(例えばt-ブチルジメチルシリルオキシメチル、t-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)；4-アルコキシフェニル(例えば4-メトキシフェニル)；2,4-ジ(アルコキシ)フェニル(例えば2,4-ジメトキシフェニル)；4-アルコキシベンジル(例えば4-メトキシベンジル)；2,4-ジ(アルコキシ)ベンジル(例えば2,4-ジ（メトキシ）ベンジル)；アルカ-1-エニル(例えばアリル、ブタ-1-エニルおよび置換ビニル、例えば2-フェニルビニル)；アリルオキシカルボニル；ならびに低級アルコキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル基を含む。カルボキシル基のための好適な保護基の例は、エステルを形成する脂肪族もしくはアリール脂肪族アルコールの残基、またはエステルを形成するシラノールの残基である(アルコールまたはシラノールは好ましくは炭素原子を1～20個、より好ましくは1～10個含む)。アミノ官能基を保護するために特に有用な保護基は、限定するものではないが、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイルを含むアシル基；ならびにt-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フルオロエテニルメトキシカルボニルを含むアシルオキシ基などの基を含む。保護基は、意図した反応が完了した後に通常の方法で取り除くことができる。保護基およびそれらの使用のより完全な解説としてはT.W. Greene および P.G.M. Wuts, 有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第2版 (John Wiley & Sons, New York, 1991)を参照のこと。

【００３５】

ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、本発明においてこれらの化合物を有用たらしめる１つ以上の特性をもつことが明らかにされる。このような特性は、1種以上のDNAポリメラーゼIIIの酵素活性を阻害する能力、ならびに、1種以上のグラム陽性菌、グラム陰性菌および／またはマイコプラズマ細菌の増殖を阻止する能力を含む。細菌の増殖を阻止するための本発明の方法は、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を、阻止に有効な十分な量で提供することを必要とする。細菌の増殖を「阻止」するとは、細胞増殖(集団)を少なくとも80%抑制することを意味する。特定の実施形態では、細菌増殖を90%、95%もしくは99%またはそれ以上阻止し得る。阻止の程度はin vitro増殖アッセイで確認することができ、例えば、本明細書に記載する化合物を添加した標準的な液体培養法または固形培地上での平板培養法によりアッセイできる。好適なMIC(最小阻止濃度)、例えば100μg/ml未満、でコロニー形成の阻止を示す化合物は、典型的には、細菌感染にかかっているか、細菌感染にかかるリスクがあるか、さもなくば細菌感染にかかりやすい個体を治療するのに有用でありうる治療薬としてさらに試験するための候補化合物とみなされる。細菌の増殖を阻止することに関して、化合物の「有効な量」とは、in vivoまたはin vitro で投与した場合に、上述したレベルの阻止を達成しうる量を意味する。DNAポリメラーゼIII酵素の活性を「阻害する」ことに関して、DNAポリメラーゼIII酵素の活性を阻害するための本発明の方法は、本発明の化合物を、DNAポリメラーゼIII活性のためのアッセイにおいてDNAポリメラーゼIII(すなわちpol IIICまたはpol IIIE酵素)と接触させるかまたはインキュベートすることを含み、結果として、前記化合物が存在しない場合に観察されるDNAポリメラーゼIII活性と比較して、DNAポリメラーゼIIIのポリメラーゼ活性が消失されるようにする。

【００３６】

細菌感染症にかかっている個体を治療する方法は、治療に有効な量の本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を個体に投与することを含む。「治療に有効な量」とは、それを必要とする個体に投与した場合、細菌感染症の１つ、いくつか、または全ての症状を軽減する量を意味する。予防法(すなわち予防的な療法または治療)に関して、「治療に有効な量」とは、個体に投与した場合、細菌感染症がその個体に発生することを予防する、阻止する、または可能性を減少させる量である。本明細書に記載する化合物の特に好ましい「治療に有効な量」は、個体における細菌感染症を(治療的な処置で)完全に消滅させるかまたは(予防的な処置で)完全に防止するものである。個体の細菌

感染症を治療するためにその個体に投与する治療に有効な量は、細菌感染を予防するために個体に予防的に投与される治療に有効な量と同一でも異なっていてもよい。

【００３７】

「細菌感染症にかかるリスクがあるか、または細菌感染症にかかりやすい個体」とは、細菌感染症に罹患するリスクがある個体(例えばヒトまたは他の哺乳動物)を意味する。リスクがある(すなわち細菌感染症にかかりやすい)個体は、限定するものではないが、長期に渡る外傷を有する者、手術を受けたばかりの者、疾病によって免疫力が損なわれた者(例えば後天性免疫不全症候群(AIDS)を有する個体)；医学的治療(例えば、特定の薬物、化学療法、放射療法)によって免疫力が損なわれた者；そのような細菌を扱う仕事をしなければならない者(臨床または研究機関)；および細菌で汚染された物質または感染した個体を含む環境で働く者(健康管理、公衆衛生、または関連の専門職)を含む。細菌感染症に「かかるリスクがある」または「かかりやすい」個体は、当技術分野で利用できる様々な臨床、診断、環境、および／または疫学的な手法や装置を用いて容易に評価し、確認することができる。

【００３８】

本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、対応する「化合物の薬学的に許容される塩」を含む。本明細書で用いる「化合物の薬学的に許容される塩」は、医薬組成物に適合しうる、当技術分野で認識された無機または有機の酸または塩基から誘導される本発明において有用なピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の塩を意味する。便宜上、「医薬」および「薬学的に許容される」という用語は、獣医学の分野においても許容される化合物をも含むと解される。好適な酸の例としては、限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸のような他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、本発明において有用な化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用であり得る。適切な塩基から誘導される塩としては、限定するものではないが、アルカリ金属(例：ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属(例：マグネシウム)、アンモニウム、およびコリンのような$NR^{11}{}_4{}^+$(ここでR^{11}は低級アルキル)塩などが含まれる。本発明において有用な化合物(または同等の用語)への言及は、以後、その化合物の任意のおよび全ての対応する薬学的に許容される塩を含むものと理解される。

【００３９】

「置換された」とは、化合物または化合物部分の１つ以上の水素原子が化合物または化合物部分のタイプに典型的な置換基で置き換えられることを意味する。このような典型的な置換基には、限定するものではないが、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、アシル、ヒドロキシル、オキソ、C_{1-6}アルコキシル、アミノ、カルボキシル、ハロ、シアノ、アジド、ニトロ、C_{6-12}アリール、C_{6-12}アリールアルキル、C_{6-12}ヘテロアリール、$(CO)-C_{1-6}$アルキル、$(CO)-C_{6-12}$アリール、$(SO_2)-C_{1-6}$アルキル、$(SO_3)-C_{1-6}$アルキル、$(SO_2)-C_{6-12}$アリール、$(SO_3)-C_{6-12}$アリール、$(SO_2)-C_{6-12}$ヘテロアリール、および$(SO_3)-C_{6-12}$ヘテロアリールが含まれる。これらの置換基もまた、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびカルボキシルを含むがこれらに限らない官能基で置換されていてもよい。

【００４０】

本発明の有用な化合物は追加の官能基を含有してもよく、かかる官能基は該化合物の水溶性を増加させることにより、細菌の１以上の菌株または菌種の望ましくない増殖を阻止する特性を妨害することなく、ヒトおよび他の動物における該化合物のバイオアベイラビリティ、吸収、および分布を促進させるものである。これとは別に、化合物自体が相対的に水溶性であってもよいし、相対的に水溶性の塩を形成してもよい。

【００４１】

本明細書に記載する化合物の哺乳動物および他の動物に対する低い毒性は、これらの化合物に、治療に有効な抗菌化合物としての使用に特に望まれる種類の特性を付与す

る。さらに、本明細書に記載する化合物は、これまでに市販されたかまたは広く使用された抗生物質に全く標的とされたことがない細菌DNA複製に必須の1種以上の酵素を標的としており、従って薬剤耐性の発生が最小限に抑えられると考えられる。よって該化合物は従来の抗微生物剤に対する病原菌の天然のおよび獲得された耐性を回避するために使用できる。

【００４２】

他に記載がない場合、上記に定義した用語は別の用語の一部として(例えば接頭語または接尾語として)用いられた場合でも、上述の意味を有するものとする(例えば、上記の「アルキル」の定義は「アルキルアミノ」基のアルキル部分にも適用される)。さらに、他に定義がない限り、本明細書に用いる全ての定義されていない技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解される意味と同一の意味を有するものとする。上述の一般的なカテゴリーに含まれる化学基の具体例は、説明または便宜のために記述したにすぎず、いかなる場合にも本発明の範囲を制限または網羅するものと解釈されるべきでない。場合により置換された、と先に定義した基は、その置換基を介して直接的または間接的に連結され得る。慣用の合成技術により利用可能な、置換基の組合せおよび選択は、所望の抗菌活性を有する安定な化合物を生成するよう選択される。所与の置換基の場合、記載された優先性または選択は、その置換基がいくつかの基の異なる組合せに用いられたときでさえも適用される。全ての場合に、官能性の酸素、窒素、硫黄または他の化学的に活性な部分は、必要に応じてまたは所望により、慣用の保護基を用いて保護することができる。いくつかの場合に、本発明の化合物は互変異性体の形で存在し得るが、例えば式1aおよび1bにおいてR^4が水素(H)である場合のようにイミン-エナミン型として存在しうる(以下を参照)。１つ以上のキラル中心を有する本発明に有用な化合物については、該化合物は立体化学的に純粋(例えば個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマー)でもよく、あるいは光学異性体の混合物(例えば個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーのラセミ混合物または他の混合比の混合物)として存在してもよい。これらの選択は、混合物または個々の光学異性体の観察される活性を考慮して、ケースバイケースで行われる。

【００４３】

本明細書に記載するものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験において使用できるが、好適な方法および材料を以下に記載する。矛盾が生じた場合には、定義を含めて、本明細書が優先するものとする。さらに、本明細書に示す材料、方法および例は、説明的なものでしかなく、いかなる場合にも限定することを意図したものではない。

【００４４】

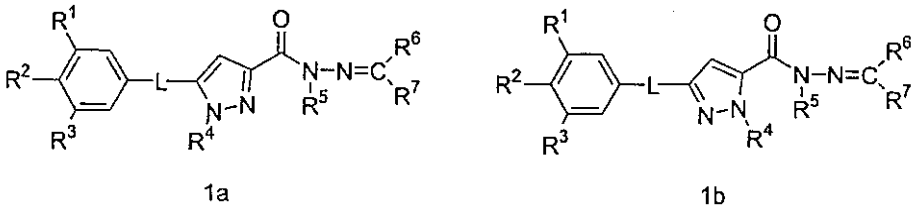
本発明に有用な化合物

本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の代表的な化学種は、最初に、合成有機分子のライブラリーを、グラム陽性DNA pol IIICおよびpol IIIE酵素の活性を阻害する能力についてスクリーニングすることにより同定された。これらの化合物の追加の例はその後業者から購入し、１種以上のpol IIICおよび／またはpol IIIE酵素の活性を阻害する能力、ならびに、様々な細菌の菌株および菌種の増殖を阻止する能力について調べた。

【００４５】

本発明は以下に示す化学式1aおよび1bで表されるピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいはその薬学的に許容される塩を含む組成物および方法を特徴とする：

【化２】



1a 1b

【００４６】

［上記各式中、

R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在しうることが理解され、

R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、単環または縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

Lは、存在しないか、または、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される］。

【００４７】

一つの実施形態では、上記の化学式1aおよび1bに関して、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノ、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオ、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ-C_{1-6}アルキルからなる群

より選択され、

R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在しうることが理解され、

R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、置換または非置換の炭素、窒素または硫黄からなる群より選択される環原子を有する、3～6員単環または6～12員縮合環系からなる、芳香族または非芳香族の、複素環式もしくは炭素環式環または環系の部分を構成する原子であり、

Lは、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～6個の原子を有するリンカーからなる群より選択される。

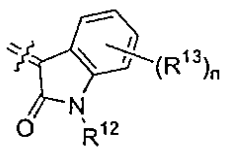
【００４８】

別の実施形態では、式1aおよび1bに関して、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノ、置換または非置換C_{1-6}アルキルアミノアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオ、置換または非置換C_{1-6}アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルオキシ-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ-C_{1-6}アルキルからなる群より選択され、

R^4およびR^5は、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択されるが、ここで、R^4がHである場合は、構造1aおよび1bで表される2つの互変異性体として存在しうることが理解され、

R^6およびR^7は、独立して、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、置換または非置換C_{3-12}シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換C_{1-6}アルキルアリール、置換または非置換C_{4-12}ヘテロアリールであるか、あるいは、R^6およびR^7は、以下の構造：

【化３】



【００４９】

（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、

各R^{13}は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリー

ル、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルアキシ、置換または非置換カルボシクリルアキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

nは、0、1、2、3、および4から選択される整数である）

を有する環系の部分を構成する原子であり、

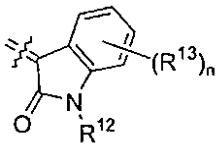
Lは、存在しないか、あるいは、連続した直鎖状の結合で1～3個の原子を有するリンカーからなる群より選択される。

【００５０】

本発明のさらなる実施形態では、R^1、R^2およびR^3が、それぞれ独立して、水素（H）、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルアルキル、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシ、置換または非置換C_{3-12}カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換の3～8員ヘテロシクリル、置換または非置換の3～8員ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～8員ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換の3～8員ヘテロシクリルオキシ-C_{1-6}アルキル、置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換の3～12員ヘテロシクリルアミノ-C_{1-6}アルキルからなる群より選択され、

R^4、R^5およびR^6がHであり、かつR^7が1個以上のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、アミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよいフェニルであるか、あるいは、R^6およびR^7が、以下の構造：

【化４】



【００５１】

（ここで、R^{12}は、H、置換または非置換C_{1-6}アルキル、および置換または非置換C_{3-8}シクロアルキルからなる群より選択され、

各R^{13}は、置換または非置換C_{1-6}アルキル、置換または非置換C_{2-6}アルケニル、置換または非置換C_{2-6}アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換C_{1-6}アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換C_{1-6}アルコキシ、置換または非置換C_{1-6}アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、およびシアノからなる群より選択され、

nは、0、1、および2から選択される整数である）

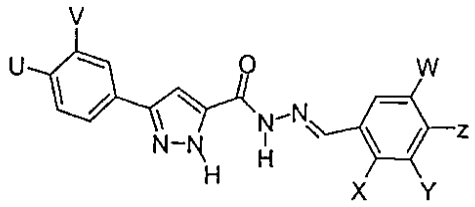
を有する環系の部分を構成する原子であり、

Lが存在しない。

【００５２】

本発明の他の特定の実施形態は、式2の化合物、またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいはその薬学的に許容される塩を含む：

【化５】



2

【００５３】

［式中、U、V、W、X、YおよびZは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択される］。

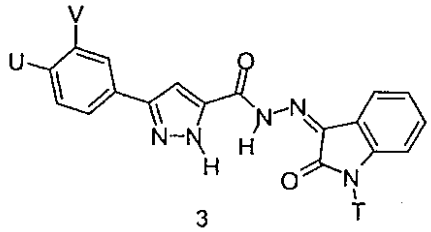
【００５４】

本発明の別の実施形態は、式2において、U、V、W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より選択される化合物、またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいはその薬学的に許容される塩を含む。

【００５５】

本発明のさらなる実施形態は、式3の化合物、またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいはその薬学的に許容される塩を含む：

【化６】



3

【００５６】

［式中、UおよびVは、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロ、アミノ、置換または非置換アシル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルアミノアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルキルチオアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換カルボシクリルアルキル、置換または非置換カルボシクリルオキシ、置換または非置換カルボシクリルオキシアルキル、置換または非置換カルボシクリルアミノ、置換または非置換カルボシクリルアミノアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルオキシ、置換または非置換ヘテロシクリルオキシアルキル、置換または非置換ヘテロシクリ

ルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクリルアミノアルキルからなる群より選択され、

Tは、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群より選択される]。

【００５７】

本発明のさらなる実施形態は、式3において、UおよびVが、それぞれ独立して、H、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、およびアリールからなる群より選択され、TがHおよびC_{1-4}アルキルからなる群より選択される化合物、またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいはその薬学的に許容される塩を含む。

【００５８】

本発明のさらなる実施形態は、上記のいずれかの実施形態の部分を１つ以上の他の実施形態の部分と組み合わせることにより容易に作り出すことができる。例えば、本発明の方法および組成物に使用するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物に関して、式1Aおよび1Bは、各R基がそれぞれ独立に、好ましい個々の置換基または配位子の特定の群から選択されることを可能にするのみならず、そのような独立したR基の様々な組合せを使用して、本発明に包含される種々のピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を生成することができることは明らかである。さらに、他の実施形態についても本明細書に記載するが、それらは以下のさらなる説明、実施例、および特許請求の範囲から明らかになるだろう。

【００５９】

以下に詳述するとおり、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の性質は、これらの化合物を種々の方法および組成物に使用することを可能にする。例えば、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、細菌感染症にかかっているかまたはかかるリスクがある個体(例えばヒト、または他の動物)を治療するために使用することができ、その使用は治療に有効な量の該化合物を個体に投与することを含む。本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物はまた、１種以上のDNAポリメラーゼIII酵素(例えばpol IIICおよび／またはpol IIIEの特定の酵素種)の特異的阻害剤を必要とする生化学的アッセイまたは研究にも使用することができる。さらに本明細書に記載する化合物の他の使用は、in vivo のみならず、研究および製造に使用される様々な細胞および組織培養媒体、組成物ならびに溶液中での細菌増殖阻止におけるように、in vitroの細菌増殖阻害剤としての使用も含む。その上、多くの抗生物質同様、本明細書に記載する化合物の抗菌活性は、病原菌による感染の臨床症状が存在しない場合であっても、個体のより良い健康または成長を促すために、適切な状況下でこれらの化合物を使用して、個体の内在性微生物叢を変更することを可能にする。

【００６０】

本明細書に記載する化合物はまた、現在使用されている抗生物質に対して耐性を有するかまたは耐性となりうる微生物の処置において特別な利点を有しうる。例えば、これらの化合物は、様々なグラム陽性菌、グラム陰性菌またはマイコプラズマ細菌の菌株または菌種由来のDNAポリメラーゼIII酵素を１種以上阻害しうる。全てではないにしても大部分の細菌のゲノム複製を担うポリメラーゼ酵素のファミリーであるDNAポリメラーゼIIIの阻害は、細菌増殖の阻止を引き起こし、また細菌の細胞死も引き起こしうる。グラム陽性菌に関しては、臨床上関係があるグラム陽性菌の１種以上の菌株または菌種、例えば、ストレプトコッカス属（Streptococcus）、エンテロコッカス属（Enterococcus）、スタフィロコッカス属（Staphylococcus）、バシラス属（Bacillus）、クロストリジウム属（Clostridium）、リステリア属（Listeria）、およびこれらの組合せからなる群より選択されるもの、の増殖を阻止または予防するために本発明の方法および組成物を使用することが特に好ましい。グラム陰性菌に関しては、臨床上関係のあるグラム陰性菌の１種以上の菌株または菌種、例えば、エシェリキア属（Escherichia）、サルモネラ属（Salmonella）、シュードモナス属（Pseudomonas）、ヘリコバクター属（Helicobacter）、レジオネ

ラ属（Legionella）、シゲラ属（Shigella）、エルジニア属（Yersinia）、ナイセリア属（Neisseria）、およびこれらの組合せからなる群より選択されるもの、の増殖を阻止または予防するために本発明の方法および組成物を使用することが特に好ましい。

【００６１】

本発明の化合物および組成物の他の用途は、当業者にとって自明であり、それらも明らかに本発明の一部として含まれる。

【００６２】

作用機構

ゲノム配列解析は、以下のことを示した。すなわち、いわゆる低G:C含量クラスのマイコプラズマ細菌(マイコプラズマータ)およびグラム陽性真正細菌(つまり0.5未満の割合でグアニン＋シトシン(G+C)を含むゲノムを有する細菌)のような生物は、２つの型またはクラスのDNAポリメラーゼIII(pol III)、すなわち、polC遺伝子によりコードされるpol IIICと、１つ以上のdnaE遺伝子によりコードされるpol IIIEとを含む(Wright および Brown, Current Opinion in Anti-Intfective Investigational Drugs, 1:45-48(1999); Braithewaite および Ito, Nucl. Acids Res., 21:787-802(1993)を参照のこと)。

【００６３】

なんらかの特定の理論または機構により拘束されることを望まないが、本明細書に記載する化合物は、1種以上のデオキシリボヌクレオシド-5-三リン酸(dNTP)を模倣するか、さもなくばそれと競合することにより、１種以上の前述のDNAポリメラーゼIII酵素を物理的に阻害するようである。思いがけないことに、酵素速度論解析は、これらの化合物が非競合的阻害剤として作用するらしいことを示唆した(以下の実施例３を参照)。さらに本明細書に記載する化合物はどれも、DNAまたはRNAの合成または複製に通常使用されるいずれの複素環式窒素含有塩基(すなわちグアニン、シトシン、アデニン、チミン、ウラシル)をも保有しないことから(もし存在していたならば、より古典的なポリメラーゼ阻害の機構が提案されたかもしれない)、該化合物のDNAポリメラーゼIII活性を阻害する能力は特に驚きである。

【００６４】

正確な作用機構がなんであれ、本明細書に記載する特定のピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、１種以上の細菌DNAポリメラーゼIIIを阻害する能力に少なくとも部分的に基づいて、相対的に広いまたは狭い作用スペクトル(すなわち、1種以上の菌種または菌株の増殖を阻止することに関して)を有する。１種以上の菌種または菌株の増殖を阻止する化合物の作用スペクトルに影響を与えうる他の要因には、限定するものではないが、化合物が細菌の細胞膜または細胞壁を通過する能力、細菌細胞内および／または細菌周辺腔(グラム陰性菌について)における不活性化に抵抗する能力、水溶液または体液中での化合物の相対的な溶解性、および特定の経路で個体に投与した場合の化合物のin vivo半減期が含まれる。

【００６５】

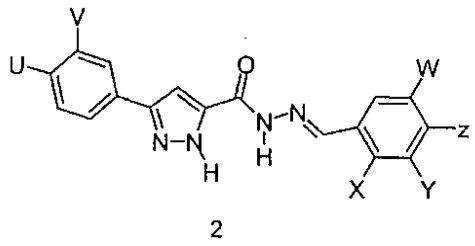
本発明に有用な抗菌性化合物の合成および特徴づけ

本発明の組成物および方法に有用な化合物は、式1aおよび1bに示されるピラゾールカルボン酸ヒドラジドおよび構造的に関連する化合物である(上記を参照)。これらの化合物のいくつかは市販ルートで入手できるが、他方、有機化学合成の技術者に知られた標準的な合成手順および／または以下の合成スキームに従って、該化合物を生成することもできる。

【００６６】

本明細書に記載する化合物は、限定するものではないが、5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸ベンザルヒドラジドを含み、ここで各フェニル環は独立して1個以上(例えば、2～4個または2～3個)のフェニル置換基、例えば式1aおよび1bにおいてR^1の定義に含まれるもの、で置換されていてもよい。式2で表される特定の構造および以下の表1にあげる置換基を有する、式1aおよび1bの化合物は特に有用である。

【化７】



2

【表１】

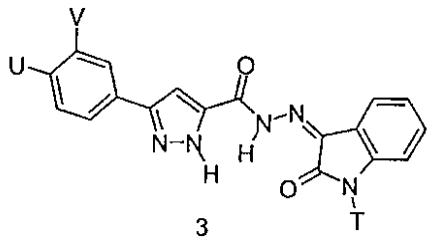
表１

化合物番号	U	V	W	X	Y	Z
1	H	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
2	H	OCH_3	H	H	OCH_3	OCH_3
3	H	OCH_3	H	H	OCH_2CH_3	OH
4	H	H	H	OH	H	OH
5	H	H	H	H	OCH_3	OH
6	H	H	Br	OH	H	H
7	H	OCH_2CH_3	H	OH	OCH_3	H
8	CH_3	H	H	OH	OCH_3	H
9	H	H	H	OH	H	H
10	H	OCH_3	H	H	OH	H
11	H	H	H	H	H	CH_3
12	H	H	C_4H_9	H	C_4H_9	OH
13	OCH_3	H	H	H	H	H
14	H	OCH_3	H	H	H	OH
15	Cl	H	H	H	OCH_3	OCH_3
16	OCH_3	H	H	H	H	OH
17	OCH_3	H	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
18	OCH_3	H	H	H	OCH_3	OCH_3
19	OC_2H_5	H	H	H	OCH_3	OH

【００６７】

本発明において有用なピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の他の例は、以下に示す式3で表されるものである。このクラスのメンバーには以下の表２に列挙した置換基を有する化合物が含まれる。

【化８】



3

【表２】

表２

化合物番号	T	U	V
20	C_2H_5	H	H
21	C_2H_5	H	C_6H_5

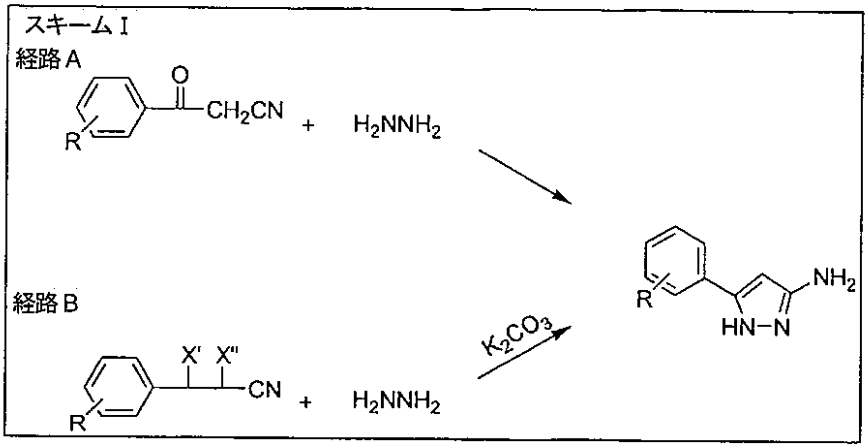
【００６８】

本発明において有用な化合物の調製方法

工程1．　5-フェニル-3-アミノピラゾールの合成

置換された5-フェニル-3-アミノピラゾールへの合成経路はいくつか知られている(例えば、Kost,N., Adv. Heterocycl Chem., Vol. 6 (Wiley, New York, 1967); Fusco,R. Pyrazoles, Pyrazolines, Indazolines and Condensed Rings, (Interscience, New York, 1967); Ege,G. および Franz,H., J. Heterocycl. Chem. 19: 1267-1273(1982); Coan,B. および Becker,E.I. J. Amer. Chem. Soc. 76:501(1954); Fuscoら, Il Farmaco (Sci.), 10: 919-944(1968); Gadekarら, J. Med. Chem. 3: 616-618(1968)を参照のこと)。スキームIに２つの合成経路を示す。

【化９】



【００６９】

上記のスキームIにおいて、Rは存在しないか、または最大で5個までの置換基を表し、それらの置換基は同一でも異なっていてもよく、X'およびX''はそれぞれ独立にハロである。

【００７０】

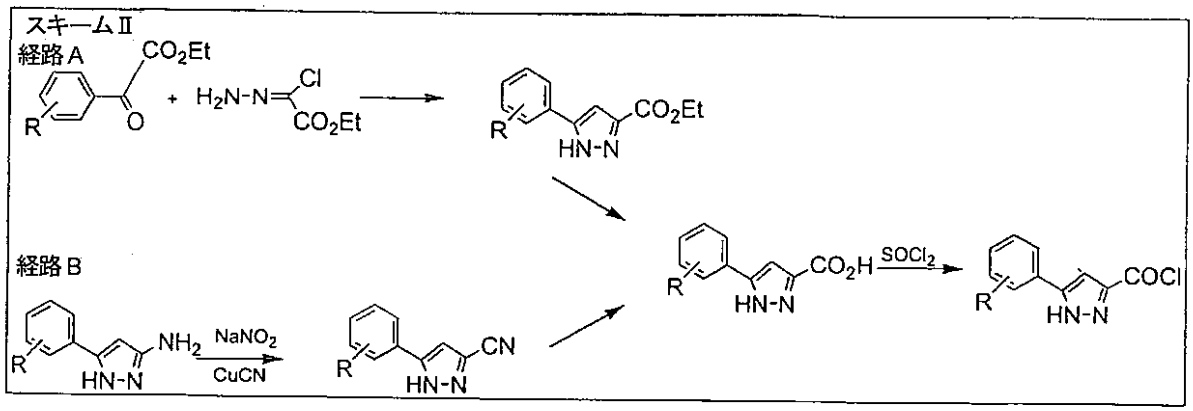
経路Aはβ-ケトニトリルを使用するのに対して、経路Bは2,3-ジハロ-3-フェニルプロパンニトリルを使用するが、いずれの経路も市販の中間体を利用する。

【００７１】

工程2．　置換された5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸クロリドの合成

ピラゾールのカルボン酸エステル誘導体は、β-ケトエステルとα-ハロヒドラゾンから合成する(スキームII、経路A)。エステルを酸に加水分解し、後者を有機合成分野の当業者によく知られた標準的な方法で酸塩化物に変換する。別法として(スキームII、経路B)、目的のピラゾールカルボン酸は3-シアノピラゾール誘導体の加水分解により調製することができるが、該3-シアノピラゾール誘導体は、有機合成分野の当業者に広く知られた標準的な方法を用いて、工程1およびスキームIに示すように3-アミノピラゾールから調製する。

【化１０】



【００７２】

上記のスキームIIで、Rは上述の通りである。

【００７３】

工程3. 置換ヒドラゾン化合物の合成

置換ヒドラゾン化合物の合成は、ヒドラジン水和物と置換アルデヒトまたはケトンとの反応によって達成される。化学反応は文献に記載された標準条件下で行う。多くのアルデヒトおよびケトンが市販されており、他の市販されていないものの調製は公知の合成方法を用いて行うことができる。

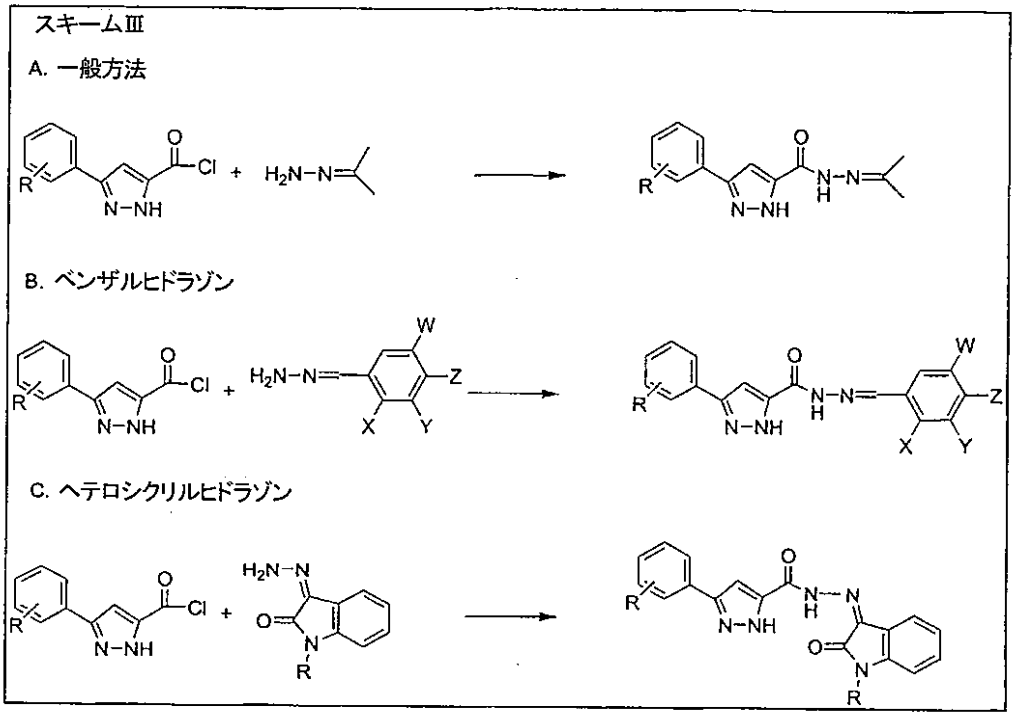
【００７４】

工程4. 本発明に有用なピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物の合成

a. 置換5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸クロリドと置換ヒドラゾンとのカップリング

5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸クロリド(上記の工程2より)を、標準的な反応条件下において置換ヒドラゾン(上記の工程3より)で処理する(スキームIII)。標準的な塩基触媒を用いて一般的な方法(スキームIII、A)を行う。ベンザルヒドラゾン(スキームIII、B)およびヘテロシクリルヒドラゾン(スキームIII、C)化合物の調製も以下に示す。

【化１１】



【００７５】

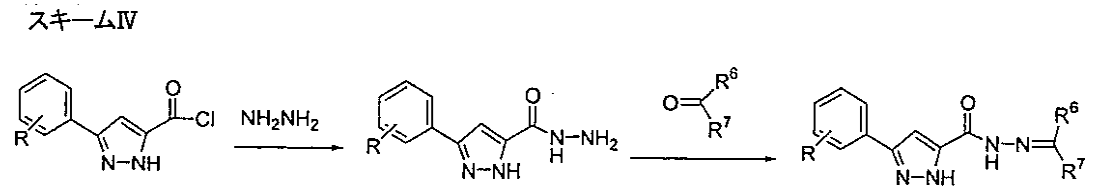
Rは先に記載した通りであり、W、X、YおよびZは上述の定義を有する。

【００７６】

b. 置換5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸ヒドラジドと置換アルデヒトおよびケトンとのカップリング

別法は、置換された5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸クロリド(上記の工程2より)を対応する置換された酸ヒドラジドに変換し、後者を置換アルデヒトおよびケトンと縮合させることを包含する(スキームIV)。

【化１２】



【００７７】

ここでRは先に記載した通りである。

【００７８】

DNAポリメラーゼIIICまたはIIIE活性の阻害における化合物の効力

特定のピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物が１種以上のDNA pol IIICまたはpol IIIE活性を阻害する能力は、DNAポリメラーゼ活性の公知のin vitro アッセイを用いて容易に測定できる(例えば、BarnesおよびBrown, Nucl. Acids Res., 6:1203-1219(1979); Trantoloら, J. Med. Chem., 29:676-681(1986); Millsら, J. Bacteriol., 132:641-649(1977); およびLowら, J. Biol. Chem., 251:1311-1325(1976); などに記載されているDNAポリメラーゼアッセイを参照のこと；引用により全てを本明細書に組み込む)。このようなアッセイに用いるpol IIICまたはpol IIIEの酵素種は、市販品を購入してもよく、所定の細菌種から精製してもよく、および／または標準的な組換えDNA技術を用いて組換え的に産生してもよい。試験するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を、対照ポリメラーゼ反応(すなわち試験化合物を添加しない)と並行して行うアッセイに含めることで、

試験化合物のポリメラーゼ活性への影響は容易に評価することができる。天然のまたは組換えの細菌DNAポリメラーゼIIICまたはIIIEに対して観測可能なまたは所望のレベルの阻害を示す試験化合物は、さらなる評価のための治療薬候補である。

【００７９】

細菌感染の検出

熟練した健康管理の専門家ならば、個体が細菌感染症を患っているか（またはそのリスクがあるか）を、そのような細菌への起こりうる曝露またはその症状について身体検査および面談を行うことにより、最初に気づくことができる。１以上の菌株または菌種による感染症の生物学的および生化学的証拠は、個体からの組織または液体サンプルを様々な標準的臨床診断方法を用いて分析することにより得られ、そのような診断方法としては、限定するものではないが、サンプルからの細菌を当技術分野で公知の選択培地または診断培地上にプレートすること、サンプル中に存在する細菌をグラム染色すること、および市販の診断用ストリップまたは器具(例えば、API診断装置、bioMerieux、Durham、North Carolina)を用いて個体からのサンプルを細菌についてアッセイすることを含む。時間が許すならば、個体のサンプルから分離された細菌を、特定の公知の抗生物質または本明細書に記載する化合物を添加した一連の液体培地または固形培地のプレートで細菌をインキュベートすることにより、多種多様な公知の抗生物質または本明細書に記載する化合物に対する感受性(すなわち増殖阻止)について、さらに試験することができる。

【００８０】

組成物、用途、投与経路

本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物およびこれらの化合物を含む組成物は、DNAポリメラーゼIIIの活性を阻害する生物学的性質に基づく種々の治療的(すなわち医学的および獣医学的治療)および非臨床的用途を有する。例えば、方法および組成物(または「製剤」)は、個体における細菌感染症(公知の抗生物質に耐性の菌株または菌種が引き起こす感染症を含む）を、治療または防止(予防)する新しい治療法を提供する。本明細書に記載する化合物を用いた予防的な治療は、免疫無防備状態の個体または手術もしくは歯科の処置をうけた個体に特に適切であり得る。本発明の方法および組成物を適用するための関連症状のリストは限定を意図したものではなく、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物に応答する適切な感染症はどれも、本明細書に記載する１つ以上の方法または組成物を用いて治療することができる。

【００８１】

本発明の治療用の組成物および方法は、ヒトにおける細菌感染症を治療または予防するために使用できるのみならず、ペット、家畜、研究用動物、飼い慣らされていない動物、および動物園の動物、例えばブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ニワトリ、シチメンチョウ、ラット、マウス、ウザギ、非ヒト霊長類、海洋哺乳動物、および魚を含めて、細菌感染症にかかっているかまたはそのリスクを有する他の動物にも使用できる。本発明の治療用の組成物および方法は、グラム陽性菌、マイコプラズマ細菌、および／またはグラム陰性菌の菌株または菌種によって引き起こされた個体の細菌感染症を治療するのに有用である。

【００８２】

本発明の化合物および組成物はまた、研究および製造に用いる様々な細胞または組織培養培地ならびに他の溶液および組成物での細菌の増殖を防止または阻止するなど、細菌汚染の防止を必要とする非治療的な環境でも使用することができる。

【００８３】

本発明の化合物および組成物はまた、１種以上のDNAポリメラーゼIIIの特異的な阻害剤として生化学的研究にも使用できる。

【００８４】

本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物は、場合により、許容される希釈剤、担体、もしくは賦形剤と一緒におよび／または単位投与剤形にて、医薬用に、獣医薬用に、および組織もしくは細胞の培養用に製剤化することができる。本明細

書に記載する化合物を使用する場合、慣用の製薬上、獣医薬上、または培養上のプラクティスを利用して適切な製剤または組成物を得ることができ、これら全てが本発明の医薬組成物に包含される。さらに本明細書に記載する抗菌性ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を含む組成物は、公知の抗生物質(例えばエリスロマイシンまたは他の公知の抗生物質)を含む医薬組成物を調製する際に同様に用いられる手法および成分を使用して調製することができる。

【００８５】

治療に用いるために、本明細書に記載する化合物を、そのままの化合物として投与する(すなわち、該化合物のみからなる「組成物」を投与する)ことも可能ではあるが、該化合物を医薬組成物中の活性成分として提供することが好ましい。従って本発明はさらに、本明細書に記載する化合物またはその薬学的に許容される塩と一緒に、１種以上の製薬上許容される担体と、場合により、他の治療薬もしくは有益な物質（例えば、別の抗生物質、抗ウイルス化合物、抗癌化合物、ビタミン、微量金属サプリメント、または血液もしくは他の組織の正常なイオンバランスを回復もしくは維持するためのイオン）とを含む医薬組成物を提供する。より具体的には、本明細書に記載する化合物と併用できる適切な治療薬の例は、限定するものではないが、ペニシリンおよび他のβラクタマーゼ阻害剤、カルバペネム、セファロスポリン、マクロライド(エリスロマイシンおよびケトライドを含む)、スルホンアミド、アミノグリコシド、キノロン(例：フルオロキノロン)、オキサゾリジノン、リポペプチド（例：ダプトマイシン）、テトラサイクリン、バンコマイシン、エリスロマイシン、ストレプトマイシン、排出ポンプ阻害剤、ラクトフェリン、およびカチオン性ペプチドを含む。このような物質は本発明の化合物と一緒にまたは別々に投与してもよい。さらに、特定の個体は細菌および１種以上のウイルスによる同時感染症を罹患しているか、またはそのような感染症にかかりやすいことがある。そうした個体は、本発明による化合物または組成物と、抗ウイルス剤または抗ウイルス薬、例えば、限定するものではないが、RELENZA(登録商標)(ザナミビル；GlaxoSmithKline, Reasearch Triangle Park, North Carolina)およびTAMIFLU(登録商標)(リン酸オセルタミビル; Roche Laboratories, Nutley, New Jersey)などの抗インフルエンザ剤、またはプレコナリルなどの抗腸内ウイルス薬など、との同時投与または別々の共投与が有益でありうる。さらなる組合せ療法は、本発明の化合物と抗真菌剤、例えばCANCIDAS(登録商標)(カスポファンジンアセテート; Merck, Whitehouse Station, New Jersey)、DIFLUCAN(登録商標)(フルコナゾール; Pfizer, New York, New York)、およびMYCOSTATIN(登録商標)(ニスタチン; Bristol-Myers Squibb, New York, New York)などを含んでもよい。明らかに、本発明の方法および組成物ならびに本明細書に記載する様々な組合せ療法は、単なる例示にすぎず、他の組合せ治療または共投与計画の可能性を制限するものではない。

【００８６】

本発明の医薬組成物に用いる製薬上許容される担体は、製剤化された医薬組成物の他の化合物、作用剤、および成分と適合しうる(有益な性質を破壊しない)という意味で、また、該医薬組成物が投与される個体に対してひどく有害ではないという意味で「許容される」必要がある。液体組成物の場合、製薬上許容される担体は、緩衝溶液、例えばリン酸緩衝生理食塩水または別の製薬上許容される(特に等張性の)水性緩衝液でありうる。製薬上許容される液体組成物は、例えば、本明細書に記載する化合物と、場合により１種以上の医薬用補助剤とを、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、およびエタノールのような賦形剤中に溶解または分散させて溶液または懸濁液を形成させることにより調製することができる。所望により、投与される医薬組成物はまた、無毒な補助剤、例えば湿潤剤もしくは乳化剤およびpH緩衝剤などを少量含んでもよい。固形の組成物の場合、慣用の無毒性固形担体としては、例えば、医薬品級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウムなどが含まれる。

【００８７】

本発明の組成物は個体に非経口または経口的に投与することができ、投与経路と

しては、限定するものではないが、静脈内、皮下、筋内、眼窩内、眼、髄室内、頭蓋内、関節包内、脊髄内、槽内、腹腔内、鼻腔内に、エーロゾル、乱刺法、経口、口腔粘膜、直腸、膣、局所、およびこれらの組合せが含まれる。本発明の組成物はまた、外科的移植術の使用により投与してもよく、ここで外科的移植術は、本明細書に記載する化合物を、ボーラスとしてまたはあらかじめ決められた期間をかけて徐々に放出するものである。

【００８８】

限定するものではないが、非経口製剤は、例えば、溶液または懸濁液の形であってよく；経口投与の場合、製剤は、例えば、錠剤、カプセル剤、溶液剤および懸濁液剤の形である(このような溶液剤および懸濁液剤は特に小児への使用を意図した製剤である)。鼻腔投与の場合、製剤は、例えば、粉末剤、点鼻剤、またはエーロゾル剤の形でありうる。非経口投与用の製剤は、賦形剤として、滅菌水もしくは生理食塩水、ポリアルキレングリコール(例えばポリエチレングリコール)、植物由来の油、水素化ナフタレン、または生体適合性、生分解性のラクチドポリマーを含んでもよい。ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーを使用して、このような組成物の成分の放出を制御することができる。非経口投与用の製剤はまた、口腔粘膜投与用にグリココール酸、直腸投与用にメトキシサリチル酸、または膣投与用にクエン酸を含んでもよい。本発明の化合物の他の有用な非経口デリバリーシステムとしては、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透ポンプ、埋め込み可能な輸液システム、およびリポソームが挙げられる。吸入用の製剤は、ラクトースを賦形剤として含有したり、または、例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸およびデオキシコール酸などを含む水溶液であったり、または、点鼻薬の形で投与するための油性溶液であったり、あるいは鼻腔内に適用されるゲルであってもよい。本発明の化合物の非経口、経口、または鼻腔内送達用の他の適切な製剤は、当業者に周知である。

【００８９】

様々な医薬組成物を調製して製剤化するための当技術分野でよく知られた方法は、標準的な教科書、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Martin,E.W.(編集) 最新版, Mack Publishing Co., Easton, PA)にも見出すことができる。

【００９０】

局所投与の場合、製剤および用量は、他の抗生物質(例えばエリスロマイシン)に用いられるものと同様でありうる。本発明の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって近づくことのできる領域または器官を含む場合(例えば皮膚感染症、創傷、または手術における場合)に有用であり得る。従って、局所投与の場合、医薬組成物は、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物を製薬上許容される担体に懸濁または溶解した状態で含むように製剤化して、局所投与に適した好適な軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゼリー剤、またはローション剤とすることが好ましい。本明細書に記載する化合物の、治療を必要とする個体の様々な皮膚層の中または下への吸収を促進させる目的で、このような組成物中に皮膚軟化剤を存在させてもよい。本明細書に記載する化合物の局所投与用の製薬上許容される担体には、限定するものではないが、鉱物油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。局所投与はまた、経皮パッチによっても行うことができる。

【００９１】

ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物はまた、化粧品に配合することもでき、結果的に、細菌の増殖を防止または阻止することにより、そのような製品の貯蔵寿命を延長し、かつ／または化粧品が塗布される表面に抗菌活性を付与することができる。

【００９２】

本発明の製剤中の特定の化合物の濃度は、投与量および投与経路を含めて、いくつかの要因により変化する。一般に、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1～10% w/vの化合物を含有する生理学的緩衝水溶液として提供される。一般的な用量の範囲は

一日当たり約0.01 mg/kg～約1 g/kg(体重)であり、例えば、一日当たり約0.01 mg/kg～約100 mg/kg(体重)である。投与量は、問題の感染症のタイプおよびその進行の程度、患者の全体的な健康状態、および投与経路に左右される。

【００９３】

１つの実施形態において、本発明の化合物または組成物は、細菌感染症と診断された動物(例：ブタ、ニワトリまたは他の商業に関係した家畜)またはヒト患者に投与される。該化合物はまた、細菌感染症の可能性を抑えこむかまたは低減させるために、動物またはヒト、特に細菌感染症にかかりやすい動物またはヒト（例えば、免疫不全もしくは免疫無防備状態のヒト患者、または創傷を受けたかもしくは医療処置を受けたばかりの患者を含むが、これらに限らない）に投与することもできる。

【００９４】

別の実施形態においては、培養した真核細胞またはそれらの細胞を懸濁もしくは増殖させるために使用する培地を、本明細書に記載する化合物または組成物とインキュベートするか、さもなくば接触させて、細菌感染の可能性を抑えこんだり低減させることができる。

【実施例】

【００９５】

以下の具体的な実施例は、本発明の単なる例示として解釈されるべきであり、決して本明細書の記載の残部を制限するものではない。

【００９６】

実施例１．　酵素アッセイおよび阻害濃度の決定

枯草菌(Bacillus subtilis)由来の精製された組換えpol IIICおよびpol IIIEは公知の方法で取得した(pol IIICに関してはHammondら，Gene 98:29-36(1991)、およびpol IIIEに関してはBarnesら，J. Bacteriol. 184, 3834-3838(2002)を参照のこと)。大腸菌(Escherichia coli)由来の精製された組換えpol IIIEは業者(Enzyco, Denver, CO)から購入した。酵素アッセイは３つの酵素全てについて同じアッセイ混合物を用いて、96-ウェルプレートのフォーマットで行った。各25μlアッセイは、30 mM Tris (pH 7.5)、10 mM酢酸マグネシウム、4 mM ジチオスレイトール、20%グリセロールを含有し、さらに基質として10μMのdATP、dCTP、dGTPおよびdTTP(1.44 Ci/mmoleでH^3-標識化したもの)ならびに0.4 mg/mlの活性化仔ウシ胸腺DNAを含有していた。化合物の希釈物を1%DMSO(1μl/ウェル)中に調製してプレートに添加した。アッセイは酵素を0.025～0.06単位(1単位は標準アッセイで250 pmolの[H^3]dTMPを組み込むのに必要な量)添加することで開始させ、30℃で10分間インキュベートし、200μlの冷却10%トリクロロ酢酸、10 mM ピロリン酸ナトリウムを添加することにより終了させた。沈降した標識化DNAを、氷冷1 M HCl、100 mMピロリン酸ナトリウムであらかじめ湿らせたガラス繊維フィルタープレート上に回収した。プレートは前記HCl溶液で洗浄し、次いで氷冷90%エタノールで洗浄し、その後乾燥させて液体シンチレーション計数管でカウントした。計算したIC_{50}は、４種全てのdNTP基質の存在下でDNAポリメラーゼ活性の50%を阻害するために必要な濃度である。さらに、阻害パーセント値は、DMSO(希釈剤)対照に対する酵素活性の減少パーセントとして計算した。代表的な化合物の阻害パーセント値を以下の表３に示す。

【表３】

表３．酵素阻害パーセント

化合物番号	枯草菌 pol IIIC	枯草菌 pol IIIE	大腸菌 pol IIIE
1	14.3	52.2	0.4
2	作用せず	27.7	1.7
3	5.3	22.4	作用せず
4	15.8	22.9	作用せず
5	4.8	27.8	2.0
6	11.3	7.7	9.0
7	作用せず	作用せず	作用せず
8	19.7	33.4	59.6
9	29.5	21.7	55.5
10	作用せず	9.6	作用せず
11	1.3	16.7	作用せず
12	作用せず	7.6	7.2
13	2.9	作用せず	3.4
14	0.5	18.1	作用せず
15	作用せず	13.7	作用せず
16	9.9	21.8	作用せず
17	57.8	30.2	作用せず
18	26.6	32.6	58.8
19	27.3	10.1	作用せず
20	0.2	0.5	作用せず
21	64.6	36.8	41.5

化合物は最終濃度80μg/mL(190～260μM)でアッセイした。

【００９７】

化合物7の場合、80μg/mlの試験レベルは、この研究に用いたpol IIICまたはpol IIIEのいずれの酵素種の活性をも顕著に阻害するのに十分ではなかった。しかしながら、以下に示す通り、化合物7はグラム陽性菌の関連した試験菌種の増殖を阻害することができた。5種の化合物(化合物9、17、18、19および21)は、枯草菌(B. subtilis)由来のpol IIICの20%超の阻害を示した。11種の化合物(化合物1、2、3、4、5、8、9、16、17、18および21)は、枯草菌(B. subtilis)由来のpol IIIEの20%超の阻害を示し、4種(化合物8、9、18および21)はさらに大腸菌(E.coli)pol IIIEの20%超の阻害をも示した。このデータが明らかにしていることは、本明細書に記載するピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物がグラム陽性菌DNA pol IIIEに対してある程度の特異性を示し、グラム陽性菌DNA pol IIICおよびグラム陰性DNAポリメラーゼをも阻害しうることである。理論に縛られることを望まないが、本発明者らは以下のように考える。すなわち、この活性プロファイルは、

全ての公知の抗生物質のなかでも独特であり、そのような抗生物質に対して明確に区別される利点（他の抗生物質に耐性の細菌感染症を治療または予防する能力を含むが、これら限らない)を提供しうる。

【００９８】

実施例２．　細菌増殖の阻止の判定

各化合物を、枯草菌(Bacillus subtilis)の菌株、抗生物質耐性および感受性のエンテロコッカス属(Enterococcus)およびスタフィロコッカス属(Staphylococcus)の菌株、およびグラム陰性大腸菌(Escherichia coli)の菌株のパネルに対してアッセイした。化合物をDMSO中に所望の最高濃度の100倍で溶解させ、96-ウェルマイクロアッセイプレートの１つのウェルに添加した。プレートに沿って薬剤の２倍連続希釈をDMSO中につくり、11の濃度(通常80～0.078μg/mL)と未処理の対照を得た。薬剤を次に、ウェルあたり1.5μLを使用して新鮮なプレートに移した。対数増殖期の培養物を、LBまたはBHI培地中に1×10^{5}のコロニー形成単位/mlの濃度をもたらすように希釈し、薬剤を含むプレートに移植し最終容量を150μlとした。各ウェル(DMSO対照も含む)は最終濃度1%のDMSOを含んでいた。プレートを振とうしながら37℃で16～18時間インキュベートした。細胞増殖は、マイクロプレートリーダーで光学密度(570 nm、1 cm経路長)を測定することにより判定した。MIC(最小阻止濃度)は、増殖が観察されない最低濃度に相当する。細菌株およびMIC測定は、十分に特徴づけられており、ほかにも記載されている(Tarantinoら, Antimicrob. Agents Chemother., 43: 1982-1987 (1999); Dalyら, Antimicrob. Agents Chemother., 44: 2217-2221 (2000))。試験化合物の活性の範囲は、試験細菌株に対して約0.625μg/mlから80μg/ml以上である。個々のMIC値を以下の表４に示す。化合物17が最も低いMIC値を示し、化合物1および18がそれぞれ２番目と３番目に評価された。いくつかの化合物は、上で示したように、pol IIICおよび／またはpol IIIE活性を阻害する決定的な特性を明らかに有するにもかかわらず、それらの化合物に関しては、大腸菌(E. coli)の試験菌株および複数のグラム陽性菌の試験菌株についてのMIC値がこの特定の研究では得られなかった。

【表４】

表４　細菌増殖の最小阻止濃度(μg/mL)[a]

化合物番号	Bs	Sa	Sm	MRSA	Efcl	Efcm	VRE	Ec
1	3	3	5	10	10	20	20	>80
2	20	10	20	20	40	60	40	>80
3	>80	20	40	40	80	80	40	>80
4	40	30	60	40	>80	30	>80	>80
5	60	20	40	40	40	80	40	>80
6	>80	10	>80	40	8	10	8	>80
7	80	30	40	30	>80	>80	>80	>80
8	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
9	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
10	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
11	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
12	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
13	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
14	>80	80	80	80	>80	>80	80	>80
15	>80	8	>80	>80	>80	40	>80	>80
16	>80	>80	>80	>80	>80	>80	80	>80
17	0.625	1.25	2.5	2.5	20	5	5	>80
18	2.5	5	5	10	40	20	20	>80
19	2.5	80	>80	5	>80	>80	10	>80
20	>80	>80	>80	80	>80	>80	40	>80
21	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80

[a]細菌株は次の通り：Bs、枯草菌(Bacillus subtilis)株 BD54; Sa、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)株 IP 8; Sm、黄色ブドウ球菌(S. aureus)Smith株; MRSA, メシチリン耐性黄色ブドウ球菌(S. aureus)株 1094; Efcl、エンテロコッカス・フェーカリス(Enterococcus faecalis)株 29212; Efcm、エンテロコッカス・フェシウム(E. faecium)臨床分離株; VRE、バンコマイシン耐性エンテロコッカス属(Enterococcus)菌株 B42762; Ec、大腸菌(Escherichia coli)株 J53

【００９９】

実施例３．　阻害機構の研究

DNAポリメラーゼアッセイ(IC_{50}値を求めるため)を、枯草菌(B. subtilis)由来のpol IIICおよびpol IIIEの両方を用いて、4種全てのdNTP基質の存在下で、またはdCTP、dGTPもしくはdATPの1種の不在下で行った。それぞれ以下の表５および６に示す通りである。

【表５】

表５　グラム陽性 pol IIIC 阻害における基質競合

	枯草菌(B. subtilis) pol IIIC IC_{50}(μM)[a]			
化合物番号	4 dNTPs	-dCTP	-dGTP	-dATP
1	188	44	14	10
2	作用せず	287	406	99
3	作用せず	563	301	141
4	作用せず	228	98	81
5	作用せず	265	89	41
16	作用せず	96	60	89
17	36	2.6	1.8	3.1
18	912	6.5	5.5	23
19	23	3.3	5.1	9.0

[a]IC_{50}は、4種の dNTP 基質全ての存在下または表に示した dNTP の不在下において、DNA ポリメラーゼ活性の 50％を阻害するために必要な濃度。-dTTP アッセイを行わなかったのは、これが標識した dNTP であったからである。

【０１００】

【表６】

表６　グラム陽性 pol IIIE 阻害における基質競合

	枯草菌(B. subtilis) pol IIIE IC_{50}(μM)[a]			
化合物番号	4 dNTPs	-dCTP	-dGTP	-dATP
1	166	62	51	75
2	604	104	78	57
3	作用せず	222	311	124
4	699	347	183	278
5	205	383	111	213
16	作用せず	156	318	117
17	>780	>780	>780	>780
18	278	>1000	>1000	345
19	>841	>841	>841	>841

[a]IC_{50}は、4種の dNTP 基質全ての存在下または表に示した dNTP の不在下において、DNA ポリメラーゼ活性の 50％を阻害するために必要な濃度。-dTTP アッセイを行わなかったのは、これが標識した dNTP であったからである。

【０１０１】

グラム陽性DNA pol IIIC(表５)およびDNA pol IIIE(表６)の両方についてのIC_{50}値は、4種全てのdNTPの存在下では相対的に高かった(すなわち、最も低いIC_{50}値は23μMであった)。しかしながら、pol IIICについては、任意の１種のdNTPの不在下でIC_{50}値の目覚ましい低下が観察された(166倍もの減少)。明らかに、化合物17は、dGTPを除いたアッセイで1.8μMのIC_{50}値を示して、このグループのうちで最良の阻害剤であった。興味深いことに、１種のdNTPを除外してもpol IIIEの阻害は向上しなかった。比較として、アニリノウラシルグラム陽性pol IIIC阻害剤は基質dGTPと特異的に競合する。アニリノウラシル化合物の阻害機構は、ウラシル部分(グアニンを模倣する)と鋳型シトシンとの直接的な塩基対形成、およびアニリノ部分と該酵素のアリール結合ドメインとの相互作用である(Brownら, Drugs Exp. Clin. Res., 12: 555-564 (1986))。4種のdNTP全ての存在が本発明の化合物の効力を減少させ、また、3種のdNTPのいずれか1種を除外することが効力を高めるという事実は、dNTP結合とは競合するものの単一のdNTPに対して特異的ではない（アニリノウラシルクラスの化合物は単一のdNTPに対して特異的であるが）という新しい作用機構を暗示する。こうした新しい作用機構は、アニリノウラシルクラスの化合物に発生する細菌耐性を解決するうえで特に有利であると考えられる。

【０１０２】

古典的な酵素反応速度論解析を、化合物17およびpol IIICについて行い、その解析においては、反応速度を、いくつかの阻害剤濃度(0、20および60μM)での各基質(dGTP)濃度の関数として測定した。結果は図1AにLineweaver-Burk法による二重逆数プロットとしてグラフで示され、変化するdGTPの影響を示す。図1Aのグラフは、化合物17による阻害がdGTPと「非競合的」であることをはっきり示している。同様の結果がdATPおよびdCTPを変化させたアッセイでも得られた。

【０１０３】

古典的なDNAポリメラーゼ阻害剤であるアニリノウラシル(AU)族の化合物は、pol IIICを厳密に「競合的」阻害によって阻害する。化合物N3-ヒドロキシブチル6-(3'-エチル-4'-メチルアニリノ)ウラシル(HB-EMAU)を0、1.6および4.8μMで試験した例を、図1Bに二重逆数プロットで示してある。このようなAU化合物は酵素への結合についてdGTP基質と競合する(Clementsら, J. Biol. Chem. 250, 522-526 (1975))。「非競合的」阻害剤は、HIV逆転写酵素阻害剤である4,5,6,7-テトラヒドロ-5-メチルイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン（TIBO)のクラスにより実証されている。すなわちTIBO化合物は活性部位に隣接した部位に結合する(Spenceら, Science 267, 988-993 (1995))。対照的に、図1Aのデータは、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物である化合物17が、「非競合的」機構でpol IIICを阻害することを示す。古典的な非競合的阻害剤は、基質が結合した後にのみ酵素に結合する(Devlin, T.M.編, Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations 第5版 (Wiley-Liss, New York, 2002))。結果として、見かけ上のV_{max}および見かけ上のK_mの両方が減少する。従って、これらのデータは、ピラゾールカルボン酸ヒドラジド化合物がpol IIIC阻害剤の新規クラスに相当することを示している。

【０１０４】

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、本発明の精神と範囲から逸脱することなく様々な変更を行うことができると理解すべきである。それ故、他の実施形態も特許請求の範囲内にある。

【０１０５】

本明細書に記載した全ての出版物、特許出願、特許および他の文献は、それらの全体を参照により組み入れるものとする。

【図面の簡単な説明】

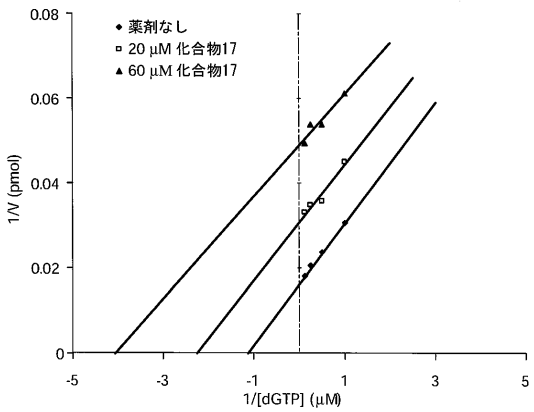
【０１０６】

【図１Ａ】非競合的な阻害機構を示す、化合物17による枯草菌（B. subtilis）pol IIICの阻害に関するデータのLineweaver-Burkの二重逆数プロットを示す。

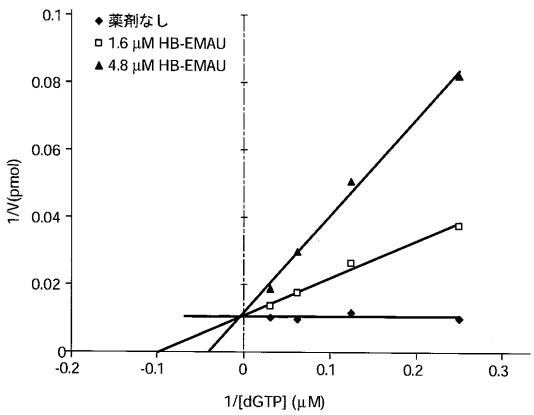
【図１Ｂ】競合的な阻害機構を示す、HB-EMAUによる枯草菌（B. subtilis）pol IIICの阻害に関するデータのLineweaver-Burkの二重逆数プロットを示す。　図1Aおよび1B

の実験における基質はdGTPである。詳細については本文を参照されたい。

【図１Ａ】



【図１Ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/28392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A01N 43/56; A61K 31/415
US CL : 514/406
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)
U.S. : 514/406,403; 548/373.1-377.1

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)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TORSI, C.B. et al. Monoamine oxidase inhibitors. II. Substituted dihydrazides of isoxazole - and pyrazoledicarboxylic acids. Gazzetta Chimica Italiana. 1962, Vol. 92, pages 1290-1300, especially pages 1292, 1293 and 1295.	1-3, 16-23, 31-38, 46-55
X	MILYUTIN, A.V. Amide and Hydrazine of Aroylpyruvic Acids. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. 1998, Vol. 32, No. 8, pages 24-26.	1-4, 16-24, 31-39, 46-55
X,P --- Y,P	US 2003/0157693 A1 (VERDIN et al) 21 August 2003 (21.08.2003),[0111] to [0156], and [0215] to [0221].	1-6, 16-26, 31-41, 46-55 --- 7, 11-15, 27, 42
Y,E --- A,E	US 2004/0034075 A1 (SMITH et al) 19 February 2004 (19.02.2004), [0004], [0013], [0021]-[0025], [0229]-[0245].	1-7, 11-27, 31-42, 46-55 --- 8-10, 28-30, 43-45

☐ 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 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	Date of mailing of the international search report
21 December 2004 (21.12.2004)	13 JAN 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Gregory W Mitchell Telephone No. 571-272-0600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/28392

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
STN
search terms: structure, bacteria

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
C07D 231/14	***(2006.01)***	C07D 231/14	
C07D 403/12	***(2006.01)***	C07D 403/12	

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

(72)発明者 バトラー，マイケル，エム.
アメリカ合衆国 ０１５０１ マサチューセッツ州，オーバーン，マリオン アベニュー １８

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 DD06 EE01
4C076 AA12 AA24 BB01 BB11 BB13 BB15 BB16 BB22 BB24 BB25
BB29 BB30 BB32 CC31
4C084 AA19 AA23 AA24 MA02 MA13 MA17 MA52 MA55 MA56 MA57
MA58 MA59 MA60 MA66 MA67 NA14 ZB352
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA07 MA01 MA02 MA03 MA04 MA13
MA17 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA66 MA67
NA14 ZB35