

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年12月7日(2006.12.7)

【公表番号】特表2006-506389(P2006-506389A)

【公表日】平成18年2月23日(2006.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2006-008

【出願番号】特願2004-547617(P2004-547617)

【国際特許分類】

C 0 7 H 17/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 17/08 C S P B

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月20日(2006.10.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

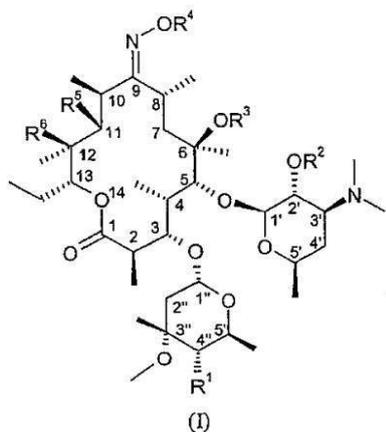
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)：

【化1】



[式中、

R^1 は、 $OC(O)(CH_2)_mXR^7$ であり；

R^2 は、水素またはヒドロキシル保護基であり；

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、または場合により9員～10員の縮合二環式ヘテロアリアルで置換されている C_{3-6} アルケニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニル、5員もしくは6員の複素環基であり、ここで、前記のアルキル、シクロアルキル、アルケニルおよび複素環基

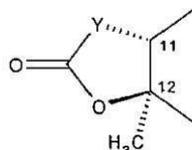
は、場合により、場合により置換されている5員もしくは6員の複素環基、場合により置換されている5員もしくは6員のヘテロアリアル、 OR^8 、 $S(O)_n R^8$ 、 $NR^8 R^9$ 、 $CONR^8 R^9$ 、八口ゲンおよびシアノから独立して選択される3個以下の置換基で置換されており；

R^5 は、ヒドロキシ、場合により9員～10員の縮合二環式ヘテロアリアルで置換されている C_{3-6} アルケニルオキシ、または $O(CH_2)_p O(CH_2)_q R^{10}$ であり、

R^6 は、ヒドロキシであるか、あるいは、

R^5 および R^6 は、介在する原子と一緒にあって、以下の構造：

【化2】

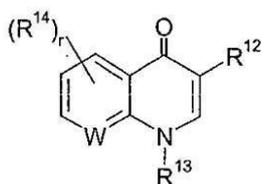


[式中、Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{11})-$ および $-CH(SR^{11})-$ から選択される二価の基である]

を有する環状の基を形成し；

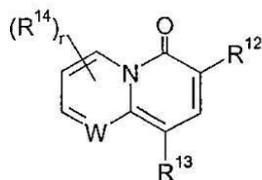
R^7 は、以下の構造：

【化3】



または

【化4】



を有する複素環基であり；

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{10} は、水素または $NR^8 R^9$ であり；

R^{11} は、水素、または場合により置換されているフェニル、場合により置換されている5員もしくは6員のヘテロアリアルおよび場合により置換されている9員～10員の縮合二環式ヘテロアリアルから選択される基で置換されている C_{1-4} アルキルであり；

R^{12} は、水素、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NHR^{15}$ または $C(O)CH_2NO_2$ であり；

R^{13} は、水素、場合によりヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルもしくはベンジル

であり；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ であり；

R^{15} は、水素、または場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 $OC(O)C_{1-4}$ アルキルおよび $OC(O)OC_{1-4}$ アルキルから独立して選択される3個以下の基で置換されている C_{1-4} アルキルであり；

R^{16} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合により置換されているフェニルもしくはベンジル、アセチルまたはベンソイルであり；

R^{17} は、水素または R^{14} であるか、あるいは、 R^{17} と R^{13} は結合して二価の基 $-O(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_v-$ を形成しており；

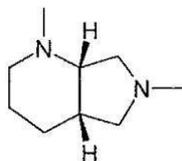
Xは、 $-U(CH_2)_sZ-$ であるか、あるいは、Xは、：

【化5】



および

【化6】



から選択される基であり；

UおよびZは、独立して、 $-N(R^{16})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{16})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{16})-$ および $-N[C(O)R^{16}]$ -から選択される二価の基であり；

Wは、 CR^{17} または窒素原子であり；

mは、0または1～5の整数であり；

n、rおよびtは、それぞれ独立して、0、1および2から選択され；

pおよびqは、それぞれ独立して、1～6から選択され；

sは、2～8の整数であり；

vは、2または3である]

の化合物およびその薬学的に許容される誘導体。

【請求項2】

R^2 が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が水素である、請求項1または2に記載の化合物。

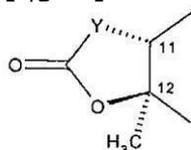
【請求項4】

R^4 が水素、または場合により、場合により置換されている5員もしくは6員のヘテロアリアル、 OR^8 、 $S(O)_nR^8$ 、 NR^8R^9 、ハロゲンおよびシアノから独立して選択される3個以下の基で置換されている C_{1-4} アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^5 がヒドロキシまたは $O(CH_2)_pO(CH_2)_qR^{10}$ であり、かつ R^6 がヒドロキシであるか、あるいは、 R^5 および R^6 が、介在する原子と一緒にあって、以下の構造：

【化 7】



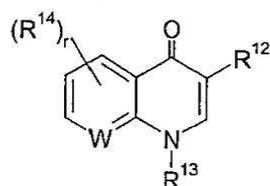
[式中、Yは二価の基-O-である]

を有する環状の基を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁷が、以下の構造：

【化 8】



[式中、WはCR¹⁷であり、ここでR¹⁷は水素である]

を有する複素環基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

Xが-U(CH₂)_sZ-であり、ここで、UおよびZは、独立して-NH-または-O-である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

実施例 1 ~ 15のいずれか 1 つで規定されている請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的誘導体。

【請求項 9】

4''-O-[3-[[2-[(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-キノリニル-アミノ)エチル]アミノ]プロピオニル]-11-O-(2-ジメチルアミノエトキシメチル)-(9E)-メトキシイミノエリスロマイシンA、

4''-O-[3-[[2-[(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-キノリニル-アミノ)エチル]アミノ]プロピオニル]-11,12-カーボネート-(9E)-O-(2-プロピル)オキシイミノエリスロマイシンA、

4''-O-[3-[[2-[(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-キノリニル-アミノ)エチル]アミノ]プロピオニル]-11,12-カーボネート-(9E)-メトキシイミノエリスロマイシンA、および

4''-O-[3-[[2-[(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-キノリニル-アミノ)エチル]アミノ]プロピオニル]-11,12-カーボネート-(9E)-O-(エトキシメチル)オキシイミノエリスロマイシンA、

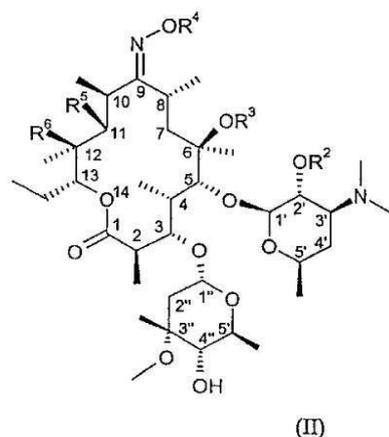
から選択される化合物、またはそれらの薬学的に許容される誘導体。

【請求項 10】

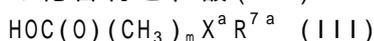
請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、

a)式(II)：

【化 9】



の化合物を、酸 (III) :



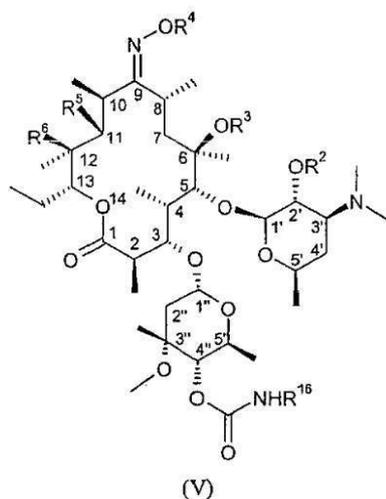
[式中、 m は、1 ~ 5の整数であり、 X^a および R^{7a} は、請求項1で定義されている X および R^7 、または X および R^7 に変換可能な基である]

の適切な活性化誘導体と反応させて、式(I)の化合物[式中、 m が1 ~ 5の整数であるもの]を生成するか；

b)式(II)の化合物[式中、4''ヒドロキシが適切に活性化されているもの]を、式 $\text{X}^a \text{R}^{7a}$ (IV)の化合物[式中、 R^{7a} は、請求項1で定義されている R^7 、または R^7 へと変換可能な基であり、 s および Z は、請求項1で定義されている意味を有し、 X^a は、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_s \text{Z}-$ 、または $-\text{U}(\text{CH}_2)_s \text{Z}-$ へと変換可能な基であり、ここで、 U は、 $-\text{N}(\text{R}^{16})-$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{S}-$ から選択される基であるもの]と反応させて、式(I)の化合物[式中、 m は0であり、 U は $-\text{N}(\text{R}^{16})-$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{S}-$ から選択される基であるもの]を生成するか；

c)式(V) :

【化 10】



[式中、 R^{16} は、請求項1で定義されている意味を有する]

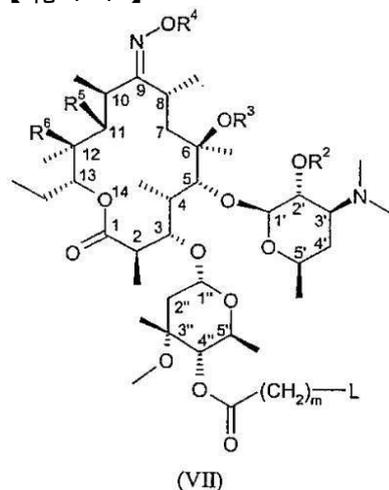
の化合物を、カルボン酸 $\text{HOC(O)(CH}_2\text{)}_s \text{Z}^a \text{R}^{7a}$ (VI) [式中、 R^{7a} および Z^a は、請求項1で定義されている R^7 および Z 、または R^7 および Z へと変換可能な基である]の適切な活性化誘導体

と反応させて、式(1)の化合物[式中、 m は0であり、 U は $-N(R^{16})C(O)-$ であるもの]を生成するか；

d)式(II)の化合物を、カルボン酸 $HOC(O)C(O)N(R^{16})(CH_2)_sZ^aR^{7a}$ (VIIb)の適切に活性化した誘導体と反応させて、式(1)の化合物[式中、 m は0であり、 U は $-C(O)N(R^{16})-$ であるもの]を生成するか；

e)式(VII)：

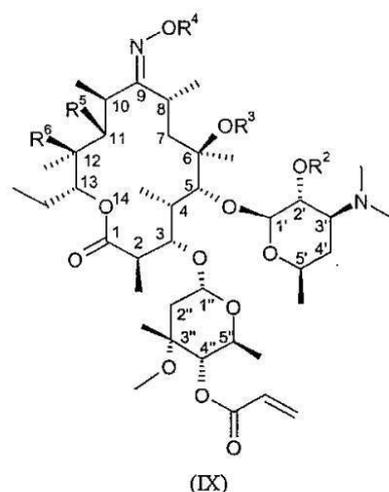
【化11】



の化合物を、式 X^aR^{7a} (IV)の化合物[式中、 R^{7a} および X^a は、請求項1で定義されているような R^7 および X 、または R^7 および X へと変換可能な基であり、 U は $-N(R^{16})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から選択される基であり、 L は適切な脱離基であるもの]と反応させて、式(1)の化合物[式中、 m が1~5であり、 U が $-N(R^{16})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から選択される基であるもの]を生成するか；あるいは

f)式(IX)：

【化12】



の化合物を式 X^aR^{7a} (IV)の化合物[式中、 R^{7a} および X^a は、請求項1で定義されているような R^7 および X 、または R^7 および X へと変換可能な基であり、 U は $-N(R^{16})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から選択される基である]と反応させて、式(1)の化合物[式中、 m が2であり、 U が $-N(R^{16})-$

-、-O-および-S-から選択される基であるもの]を生成し；
その後、それが必要であるならば、得られた化合物を以下の操作：

- i) 保護基 R^2 の除去、
 - ii) X^aR^{7a} または Z^aR^{7a} の、それぞれ XR^7 または ZR^7 への変換、および
 - iii) 得られた式(1)の化合物の、その薬学的に許容される誘導体への変換の1つ以上に供すること
- を含む、前記方法。

【請求項11】

治療において使用するための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体。

【請求項12】

ヒトまたは動物の身体における全身的または局所的な微生物感染の治療において使用するための医薬の製造における、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体の使用。

【請求項13】

非ヒト動物の身体における全身的または局所的な微生物感染の治療または予防において使用するための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体の使用。

【請求項14】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を、1種以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

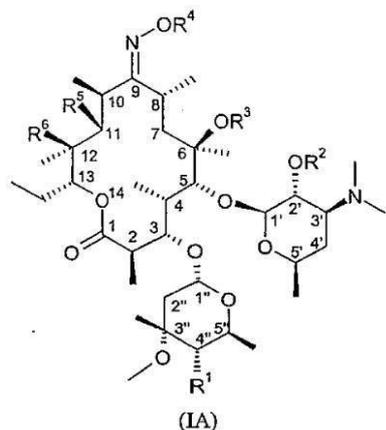
【請求項15】

微生物感染を撲滅するための、非ヒト動物の身体の治療方法であって、有効量の請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体の投与を含む前記方法。

【請求項16】

一般式(IA)：

【化13】



[式中、

R^1 は、 $OC(O)(CH_2)_mXR^7$ であり；

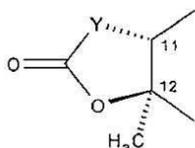
R^2 は、水素またはヒドロキシル保護基であり；

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、または場合により9員～10員の縮合二環式ヘテロアリアルで置換されている C_{3-6} アルケニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニル、または5員もしくは6員の複素環基であり、ここで、前記のアルキル、シクロアルキル、アルケニルおよび複

素環基は、場合により、場合により置換されている5員もしくは6員の複素環基、場合により置換されている5員もしくは6員のヘテロアリアル、 OR^8 、 $S(O)_n R^8$ 、 $NR^8 R^9$ 、 $CONR^8 R^9$ 、ハロゲンおよびシアノから独立して選択される3個以下の置換基で置換されており； R^5 は、ヒドロキシ、場合により9員～10員の縮合二環式ヘテロアリアルで置換されている C_{3-6} アルケニルオキシ、または $O(CH_2)_p O(CH_2)_q R^{10}$ であり、 R^6 は、ヒドロキシであるか、あるいは、 R^5 および R^6 は、介在する原子と一緒にあって、以下の構造：

【化14】

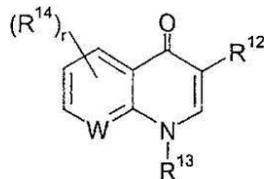


[式中、Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{11})-$ および $-CH(SR^8)-$ から選択される二価の基である]

を有する環状の基を形成し；

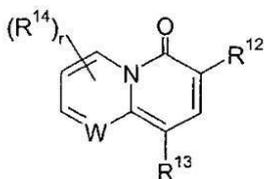
R^7 は、以下の構造：

【化15】



または

【化16】



を有する複素環基であり；

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{10} は、水素または $NR^8 R^9$ であり；

R^{11} は、水素、または場合により置換されているフェニル、場合により置換されている5員もしくは6員のヘテロアリアルおよび場合により置換されている9員～10員の縮合二環式ヘテロアリアルから選択される基で置換されている C_{1-4} アルキルであり；

R^{12} は、水素、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NHR^{15}$ または $C(O)CH_2NO_2$ であり；

R^{13} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルもしくはベンジルであり；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ であり；

R^{15} は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

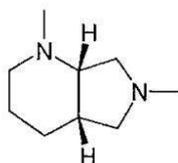
R^{16} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合により置換されているフェニルもしくはベンジル、アセチルまたはベンソイルであり；

Xは、 $-U(CH_2)_sZ-$ であるか、あるいは、Xは、以下のもの：

【化17】



【化18】



から選択される基であり；

UおよびZは、独立して、 $-N(R^{16})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{16})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{16})-$ および $-N[C(O)R^{16}]$ -から選択される二価の基であり；

Wは、炭素原子または窒素原子であり；

mは、0または1～5の整数であり；

n、rおよびtは、それぞれ独立して、0、1および2から選択され；

pおよびqは、それぞれ独立して、1および2から選択され；

sは、2～8の整数である]

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。