

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-524213
(P2024-524213A)

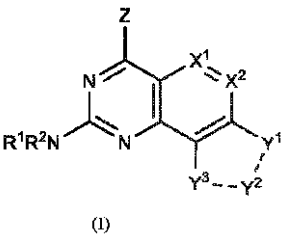
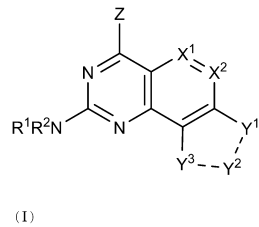
(43)公表日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04		1 4 0	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04		4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/517(2006.01)		A 6 1 P 31/04		1 7 1	
C 0 7 D 487/14 (2006.01)		A 6 1 K 31/517			
A 6 1 K 31/519(2006.01)		C 0 7 D 487/14		C S P	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全105頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-578915(P2023-578915)	(71)出願人	518306469
(86)(22)出願日	令和4年6月21日(2022.6.21)		タクシス ファーマシューティカルズ，
(85)翻訳文提出日	令和6年1月22日(2024.1.22)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/034374		アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8
(87)国際公開番号	WO2022/271723		8 5 2， モンマス ジャンクション，
(87)国際公開日	令和4年12月29日(2022.12.29)		ディア パーク ドライブ 9， スweet
(31)優先権主張番号	63/213,519		ジェイー1 5
(32)優先日	令和3年6月22日(2021.6.22)	(74)代理人	100078282
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山本 秀策
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100113413
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 森下 夏樹
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100181674
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 飯田 貴敏
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		弁理士 石川 大輔
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療化合物

(57)【要約】
式 I の化合物



及びその塩が本明細書に開示される。式 I の化合物を含む組成物及び式 I の化合物を使用する方法も開示される。

【選択図】 なし

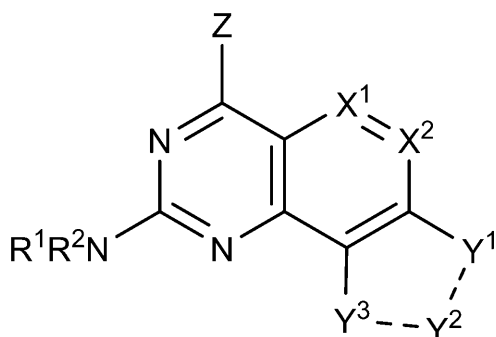
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物であって、

【化 8 3】

10



20

I

式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-は、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、フェニル及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、前記フェニルは、任意に、1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシまたは $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシで置換され、

30

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-は、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアル

40

50

キル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NR^bC(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換されるか、または、

R^1 と R^2 とが、それらが結合する窒素と一緒にあってヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^{ab})_2$ 、 $-NR^{ab}C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$ 、 $-C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

Z は、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$ 、 $-C(=NR^c)N(R^c)_2$ 、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)N(R^c)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^c)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^c)_2$ 、 $-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$ 、 $-C(=NR^c)N(R^c)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

X^1 は、 CR^3 または N であり、

X^2 は、 CR^4 または N であり、

R^3 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ または $-N(R^d)_2$ であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

R^4 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)N(R^e)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^e)_2$ 、 $-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$ 、 $-C(=NR^e)N(R^e)_2$ 、または $-N(R^e)_2$ であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^e)_2$ 、 $-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$ 、 $-C(=NR^e)N(R^e)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

Y^1 は、 NR^{5a} であり、 Y^2 は、 N または CR^{6b} であり、 Y^3 は、 N または CR^{7b} であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は、単結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線の結合は二重結合であるか、または、

Y^3 は、 NR^{7a} であり、 Y^1 は、 N または CR^{5b} であり、 Y^2 は、 N または CR^{6b} であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は二重結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線は単結合で

10

20

30

40

50

あり、

R^{5a} 及び R^{7a} は、それぞれ独立して ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、 $-W-$ ($C_3 \sim C_7$) カルボシクリル、 $-W-$ アリール、 $W-$ ヘテロシクリル、または $-W-$ ヘテロアリールであり、前記 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、 $-W-$ ($C_3 \sim C_7$) カルボシクリル、 $-W-$ アリール、 $W-$ ヘテロシクリル、 $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、 Q から独立して選択される、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、

R^{5b} 、 R^{6b} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)N(R^f)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^f)_2$ 、 $-NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$ 、 $-C(=NR^f)N(R^f)_2$ または $-N(R^f)_2$ であり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルケニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$ 、 $-C(=NR^f)N(R^f)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、

W は、存在しないか、($C_1 \sim C_{10}$) アルキルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、前記 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、任意に、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) のオキソ ($=O$) で置換され、($C_1 \sim C_{10}$) アルキルの 1つ以上の炭素は、任意に、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の $-O-$ または $-NR^w-$ で置換され、

各 Q は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $C(=O)R^q$ 、 $-C(=O)N(R^q)_2$ 、 $-N(R^q)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^q)_2$ 、アリール、 $-O-$ アリール、ヘテロアリールまたは $-O-$ ヘテロアリールであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、アリール、 $-O$ アリール、ヘテロアリールまたは $-O$ ヘテロアリールは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、 $C(=O)R^q$ 、 $-C(=O)O(R^q)$ 、 $-C(=O)N(R^q)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^q)_2$ 、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択される、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意に、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の Q^1 で置換され、

各 Q^1 は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシまたは ($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシであり、

各 R^a 、 R^b 、 R^{ab} 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及び R^f は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) カルボシクリルまたはアリールであり、

各 R^w は、独立して、水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^q は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル ($C_3 \sim C_7$) カルボシクリルまたはアリールであり、前記アリールは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、 $C(=O)R^{q1}$ 、 $-C(=O)O(R^{q1})$ 、 $-C(=O)N(R^{q1})_2$ 及び $-S(=O)_2N(R^{q1})_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、

各 R^{q1} は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、(

C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) カルボシクリルまたはアリールである、前記化合物、またはその塩。

【請求項 2】

R¹ は、水素、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルケニル、-C(=O)R^a、-C(=O)N(R^a)₂、-S(=O)₂N(R^a)₂、-C(=NR^a)N(R^a)₂、(C₃～C₇) カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C₃～C₇) カルボシクリル(C₁～C₆) アルキル-、アリール(C₁～C₆) アルキル-、ヘテロシクリル(C₁～C₆) アルキル-またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキル-であり、前記(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルケニル、(C₃～C₇) カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C₃～C₇) カルボシクリル(C₁～C₆) アルキル-、アリール(C₁～C₆) アルキル-、ヘテロシクリル(C₁～C₆) アルキル-またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキル-は、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-N(R^a)₂、-NR^aC(=NR^a)N(R^a)₂、-C(=NR^a)N(R^a)₂ 及び -OP(=O)(OH)₂ からなる群から独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、

10

R² は、水素、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルケニル、-C(=O)R^b、-C(=O)N(R^b)₂、-S(=O)₂N(R^b)₂、-C(=NR^b)N(R^b)₂、(C₃～C₇) カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C₃～C₇) カルボシクリル(C₁～C₆) アルキル-、アリール(C₁～C₆) アルキル-、ヘテロシクリル(C₁～C₆) アルキル-またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキル-であり、前記(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルケニル、(C₃～C₇) カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C₃～C₇) カルボシクリル(C₁～C₆) アルキル-、アリール(C₁～C₆) アルキル-、ヘテロシクリル(C₁～C₆) アルキル-またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキル-は、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-N(R^a)₂、-NR^bC(=NR^b)N(R^b)₂、-C(=NR^b)N(R^b)₂ 及び -OP(=O)(OH)₂ からなる群から独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換されるか、または

20

30

R¹ と R² とが、それらが結合する窒素と一緒にあってヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルは、任意にハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-N(R^a^b)₂、-NR^a^bC(=NR^a^b)N(R^a^b)₂、-C(=NR^a^b)N(R^a^b)₂ 及び -OP(=O)(OH)₂ からなる群から独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、

Z は、-OR^c、-N(R^c)₂、-SR^c、-NR^cC(=NR^c)N(R^c)₂、-C(=NR^c)N(R^c)₂、水素、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルケニル、-C(=O)R^c、-C(=O)N(R^c)₂、-S(=O)₂N(R^c)₂、(C₃～C₇) カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C₃～C₇) カルボシクリル(C₁～C₆) アルキル-、アリール(C₁～C₆) アルキル-、ヘテロシクリル(C₁～C₆) アルキル-またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキル-であり、前記(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルケニル、(C₃～C₇) カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C₃～C₇) カルボシクリル(C₁～C₆) アルキル-、アリール(C₁～C₆) アルキル-、ヘテロシクリル(C₁～C₆) アルキル-またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキル-は、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-NR^cC(=NR^c)N(R^c)₂、-C(=NR^c)N(R^c)₂ 及び -OP(=O)(OH)₂ か

40

50

らなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

X^1 は、 CR^3 または N であり、

X^2 は、 CR^4 または N であり、

R^3 は、水素、ハロ、 OH 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ または $-N(R^d)_2$ であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

10

R^4 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)N(R^e)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^e)_2$ 、 $-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$ 、 $-C(=NR^e)N(R^e)_2$ または $-N(R^e)_2$ であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^e)_2$ 、 $-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$ 、 $-C(=NR^e)N(R^e)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

20

Y^1 は、 NR^{5a} であり、 Y^2 は、 N または CR^{6b} であり、 Y^3 は、 N または CR^{7b} であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は、単結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線の結合は二重結合であるか、または、

Y^3 は、 NR^{7a} であり、 Y^1 は、 N または CR^{5b} であり、 Y^2 は、 N または CR^{6b} であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は二重結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線は単結合であり、

R^{5a} 及び R^{7a} は、それぞれ独立して $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W$ -アリール、 W -ヘテロシクリル、または $-W$ -ヘテロアリールであり、前記 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W$ -アリール、 W -ヘテロシクリル、 $-W$ -ヘテロアリールは、任意に、 Q から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

30

R^{5b} 、 R^{6b} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)N(R^f)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^f)_2$ 、 $-NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$ 、 $-C(=NR^f)N(R^f)_2$ 、または $-N(R^f)_2$ であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$ 、 $-C(=NR^f)N(R^f)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

40

W は、存在しないか、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルであり、前記 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルは、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）のオキソ($=O$)で置換され、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルの1つ以上の炭素は、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の $-O-$ または $-NR^w-$ で置換され、

各 Q は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $C(=O)R^q$ 、 $-C(=O)N(R^q)_2$ 、 $-N(R^q)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$

50

、アリール、 $-O-$ アリール、ヘテロアリールまたは $-O-$ ヘテロアリールであり、前記
 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、アリール、 $-O$ アリール、ヘテロアリールまたは $-O$ ヘテ
 ロアリールは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ
 $C(=O)R^q$ 、 $-C(=O)O(R^q)$ 、 $-C(=O)N(R^q)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^q)_2$ 、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択される、1つ
 以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、前記アリールまたはヘテロア
 リールは、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の Q^1 で置換され、
 各 Q^1 は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシまたは $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキ
 シであり、

10

各 R^a 、 R^b 、 R^{ab} 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及び R^f は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アル
 キル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ カル
 ボシクリルまたはアリールであり、

各 R^w は、独立して、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^q は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハ
 ロアルキル $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリルまたはアリールであり、前記アリールは、任意
 に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアル
 キル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $C(=O)R^{q1}$
 $-C(=O)O(R^{q1})$ 、 $-C(=O)N(R^{q1})_2$ 及び $-S(=O)_2N(R^{q1})_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）
 の基で置換され、

20

各 R^{q1} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリルまたはアリールであるか、
 またはその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X^1 が、 CR^3 である、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項4】

X^2 が、 CR^4 である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物または塩。

30

【請求項5】

X^2 が、 N である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物または塩。

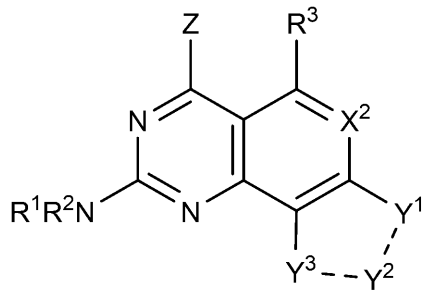
【請求項6】

前記式Iの化合物が、式Ieの化合物：

40

50

【化 8 4】



10

I e

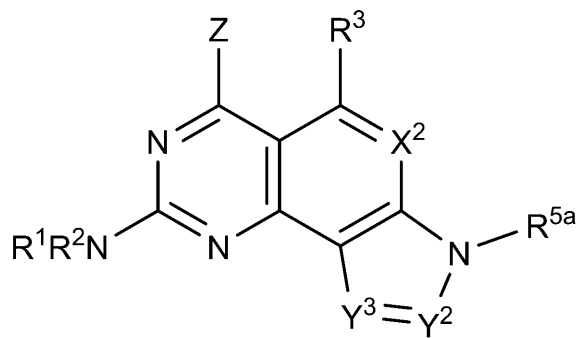
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

20

【請求項 7】

前記式 I の化合物が、式 I f の化合物：

【化 8 5】



30

I f

40

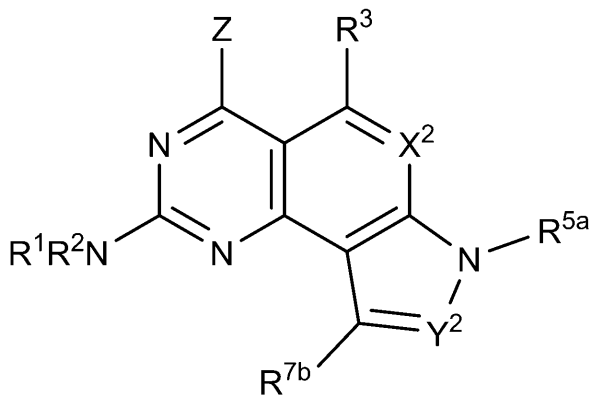
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 8】

前記式 I の化合物が、式 I g の化合物：

50

【化 8 6】



10

I g

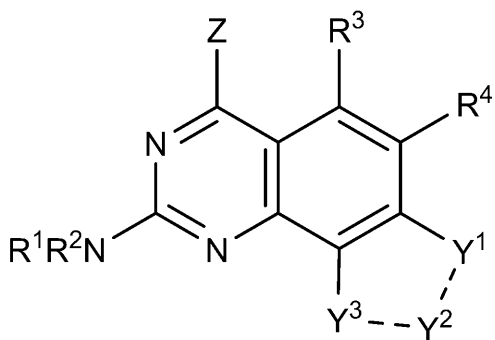
20

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 9】

前記式 I の化合物が、式 I a の化合物：

【化 8 7】



30

I a

40

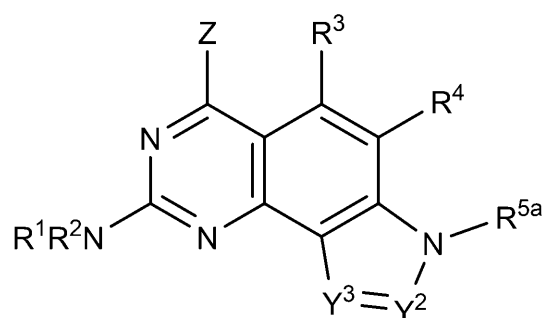
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

前記式 I の化合物が、式 I b の化合物：

50

【化 8 8】



10

I b

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

20

【請求項 1 1】

Y³ が、C R⁷ᵇ である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 2】

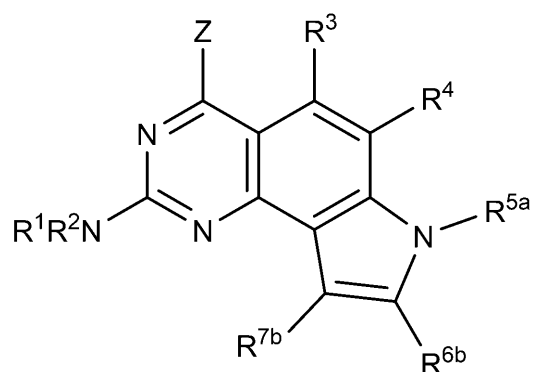
Y² が、C R⁶ᵇ である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3】

前記式 I の化合物が、式 I d の化合物：

【化 8 9】

30



40

I d

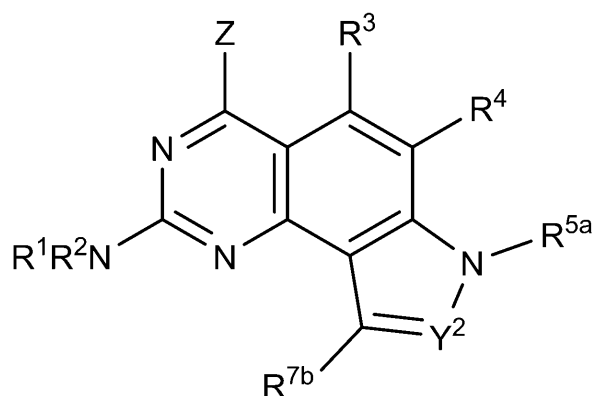
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4】

前記式 I の化合物が、式 I h の化合物：

50

【化 9 0】



10

I h

20

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 5】

R³ が、水素またはハロである、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 6】

R³ が、水素である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 7】

R⁴ が、水素である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 1 8】

R¹ が、水素、(C₁～C₆) アルキルまたはアリール (C₁～C₆) アルキルであり、前記 (C₁～C₆) アルキルまたはアリール (C₁～C₆) アルキルは、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-N(R^a)₂、-NR^a、C(=NR^a)N(R^a)₂、-C(=NR^a)N(R^a)₂、フェニル、及び-OP(=O)(OH)₂ からなる群から独立して選択される、1 つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、前記フェニルは、任意に、1 つ以上のハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシまたは (C₁～C₄) ハロアルコキシで置換される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

30

【請求項 1 9】

R¹ が、水素、(C₁～C₆) アルキルまたはアリール (C₁～C₆) アルキルであり、前記 (C₁～C₆) アルキルまたはアリール (C₁～C₆) アルキルは、任意に、ハロ及びフェニルからなる群から独立して選択される、1 つ以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) の基で置換され、前記フェニルは、任意に、1 つ以上のハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) アルコキシまたは (C₁～C₄) ハロアルコキシで置換される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

40

【請求項 2 0】

R¹ が、水素である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 2 1】

50

R²が、水素である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項22】

Zが、-N(R^c)₂である、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項23】

Zが、-NH₂である、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項24】

R^{7b}が、水素である、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項25】

R^{6b}が、水素または(C₁～C₆)アルキルである、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物または塩。

10

【請求項26】

R^{5a}が、(C₁～C₁₀)アルキル、(C₂～C₁₀)アルケニル、-W-(C₃～C₇)カルボシクリル、-W-アリールまたは-W-ヘテロアリールであり、前記(C₁～C₁₀)アルキル、(C₂～C₁₀)アルケニル、-W-(C₃～C₇)カルボシクリル、-W-アリールまたは-W-ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項27】

R^{5a}が、(C₂～C₁₀)アルケニル、-W-(C₃～C₇)カルボシクリル、-W-アリールまたは-W-ヘテロアリールであり、前記(C₂～C₁₀)アルケニル、-W-(C₃～C₇)カルボシクリル、-W-アリールまたは-W-ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または塩。

20

【請求項28】

Wが、存在しないか、(C₁～C₁₀)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルであり、前記(C₁～C₁₀)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルは、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)のオキソ(=O)で置換され、前記(C₁～C₁₀)アルキルの1つ以上の炭素が、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の-O-または-NR^w-で置換される、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

【請求項29】

Wが、存在しないか、(C₁～C₁₀)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルであり、前記(C₁～C₁₀)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルは、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)のオキソ(=O)で置換される、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項30】

Wが、存在しないか、-CH₂-、-C(=O)-、またはプロピンである、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項31】

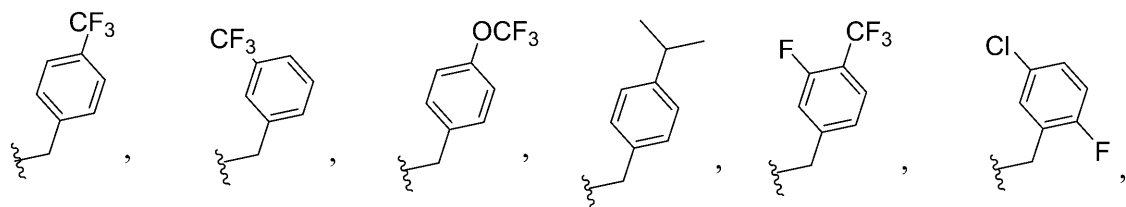
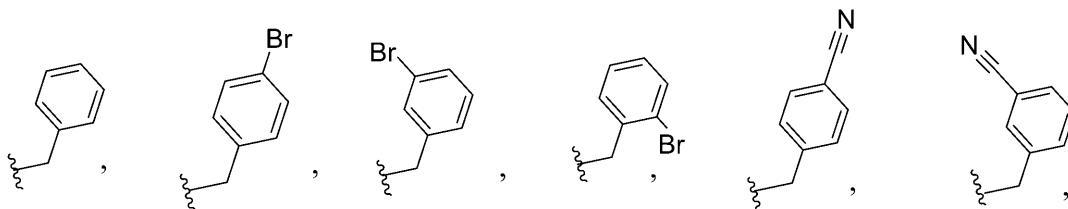
Wが、存在しないか、-CH₂-、または-C(=O)-である、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物または塩。

40

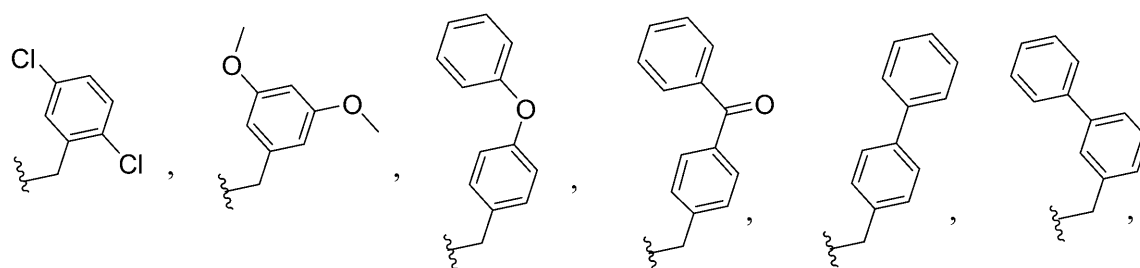
【請求項32】

R^{5a}が、

【化 9 1 - 1】



10



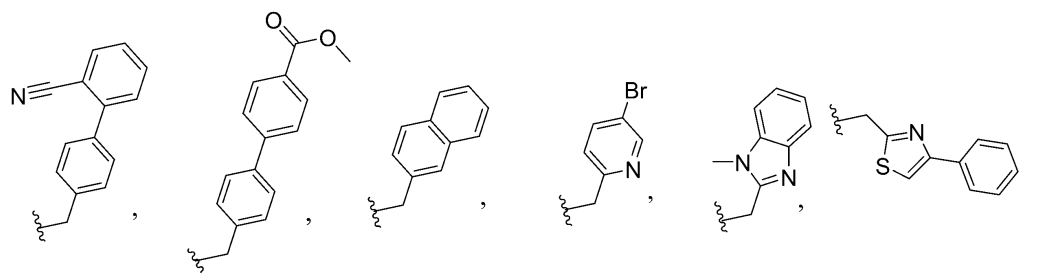
20

30

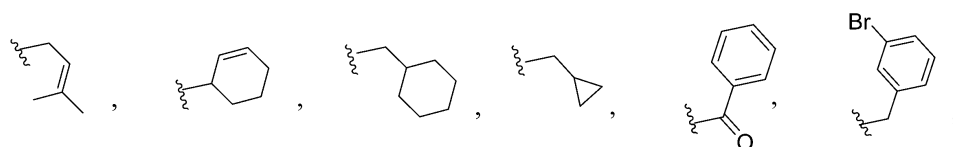
40

50

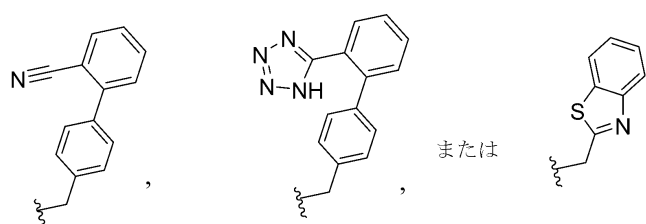
【化 9 1 - 2】



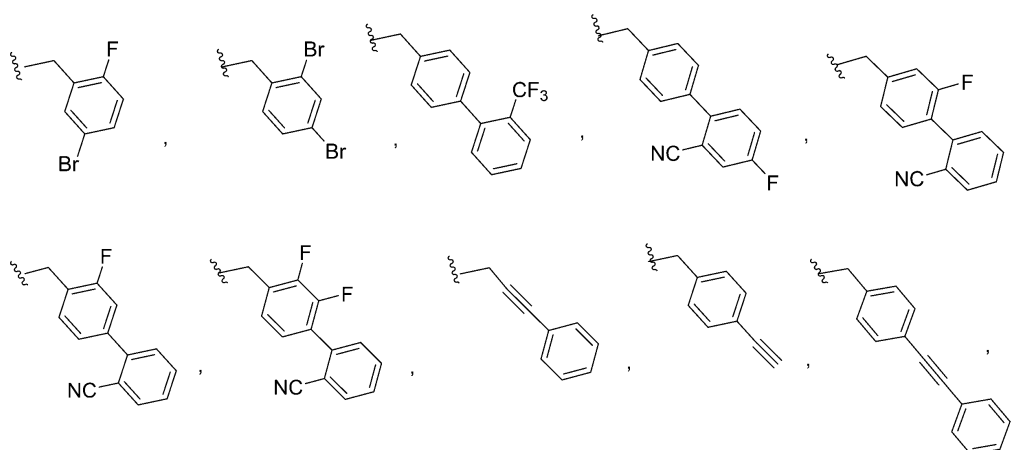
10



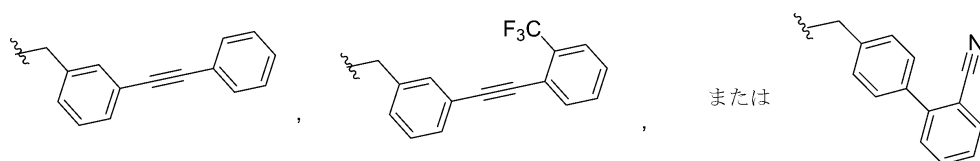
20



30



40

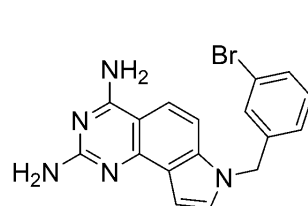
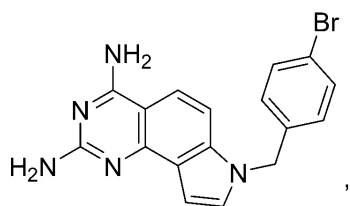
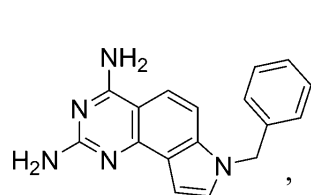


である、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

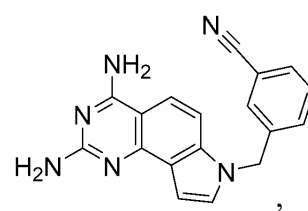
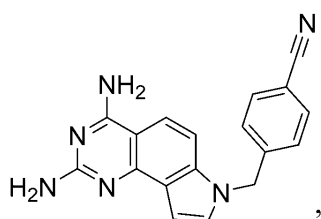
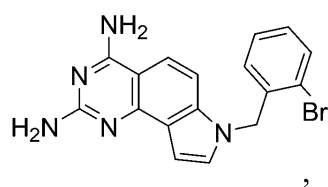
【請求項 3 3】

50

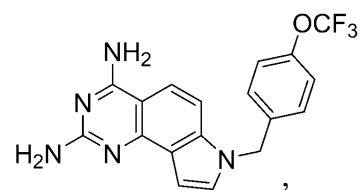
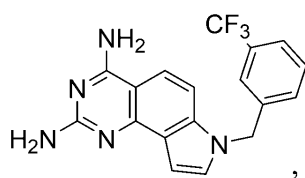
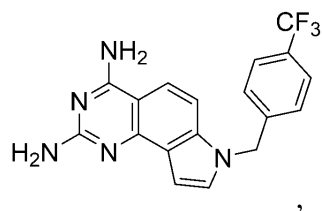
【化 9 2 - 1】



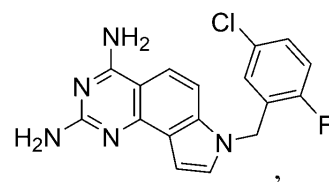
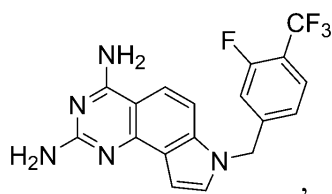
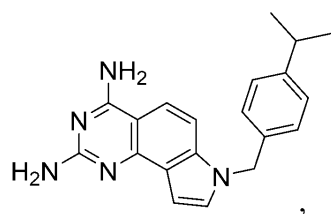
10



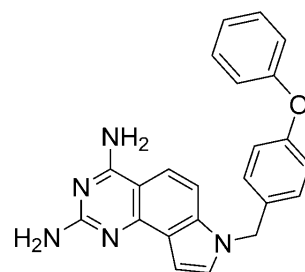
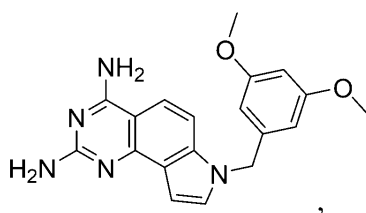
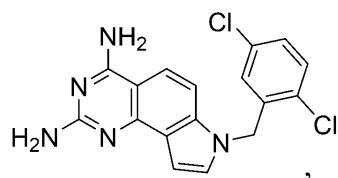
20



30

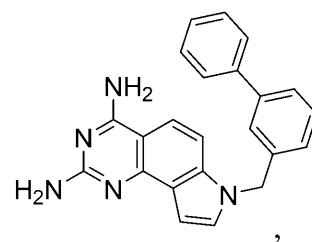
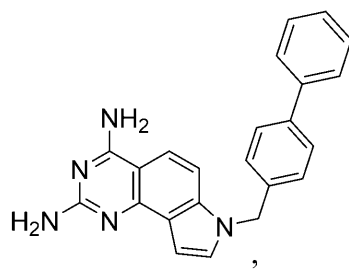
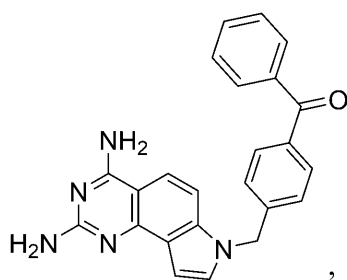


40

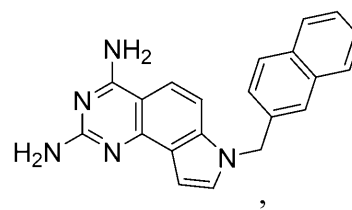
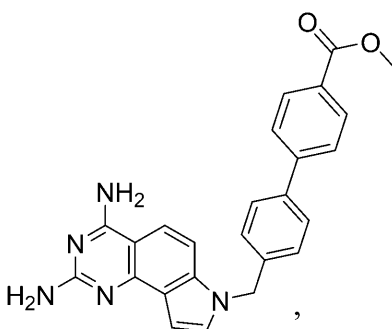
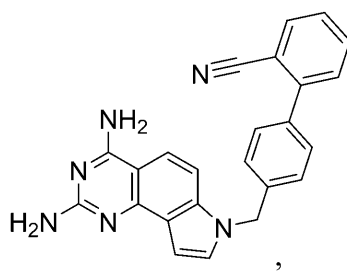


50

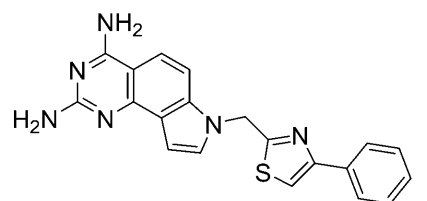
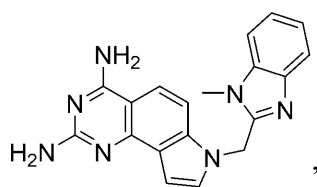
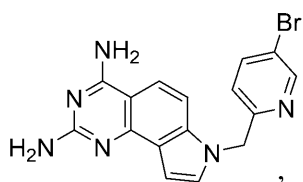
【化 9 2 - 2】



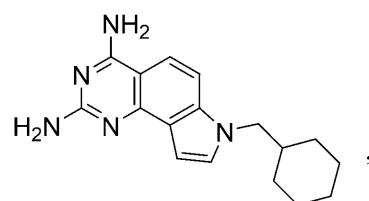
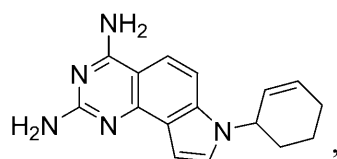
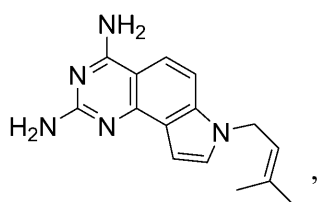
10



20



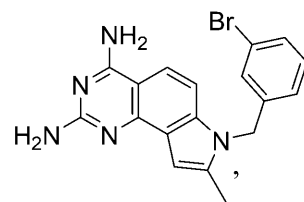
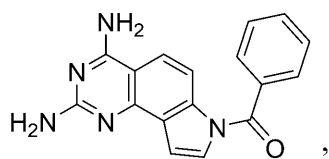
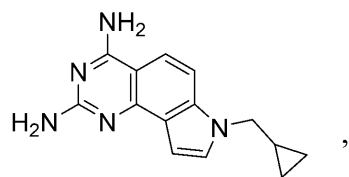
30



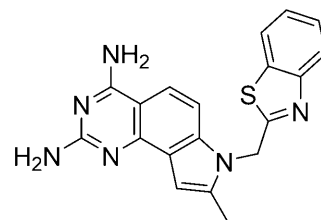
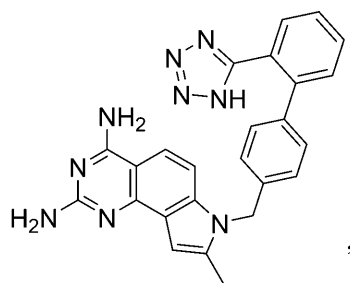
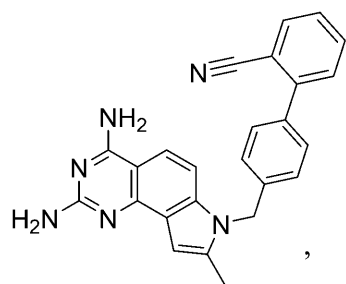
40

50

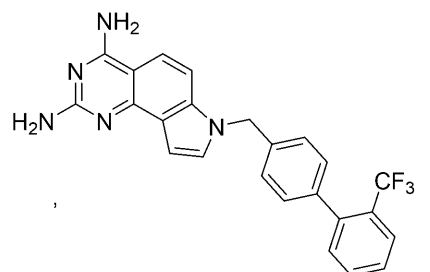
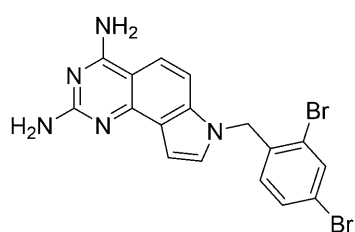
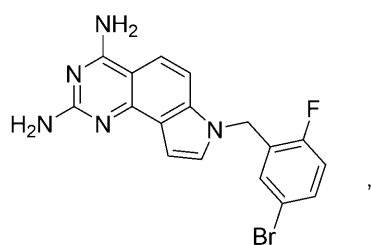
【化 9 2 - 3】



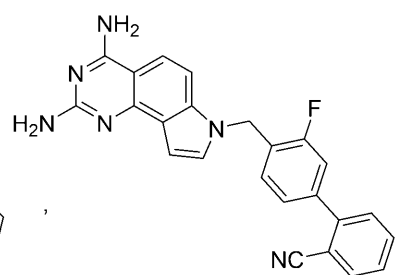
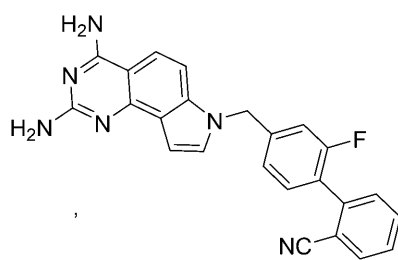
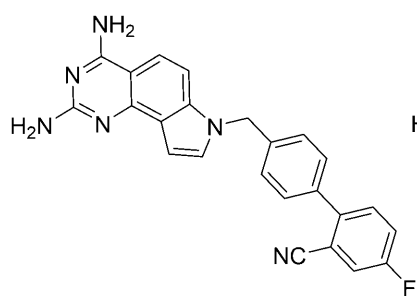
10



20



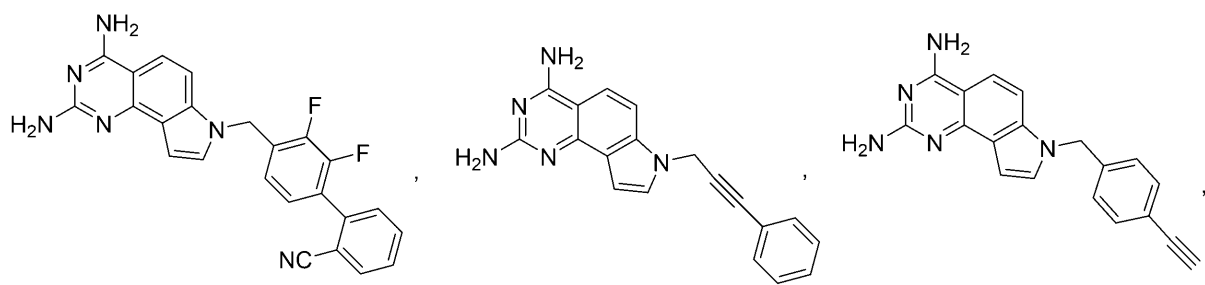
30



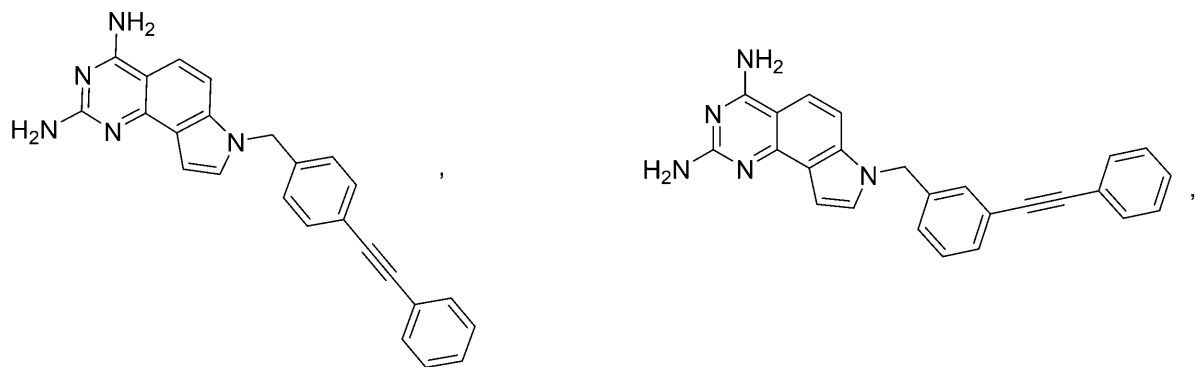
40

50

【化 9 2 - 4】



10



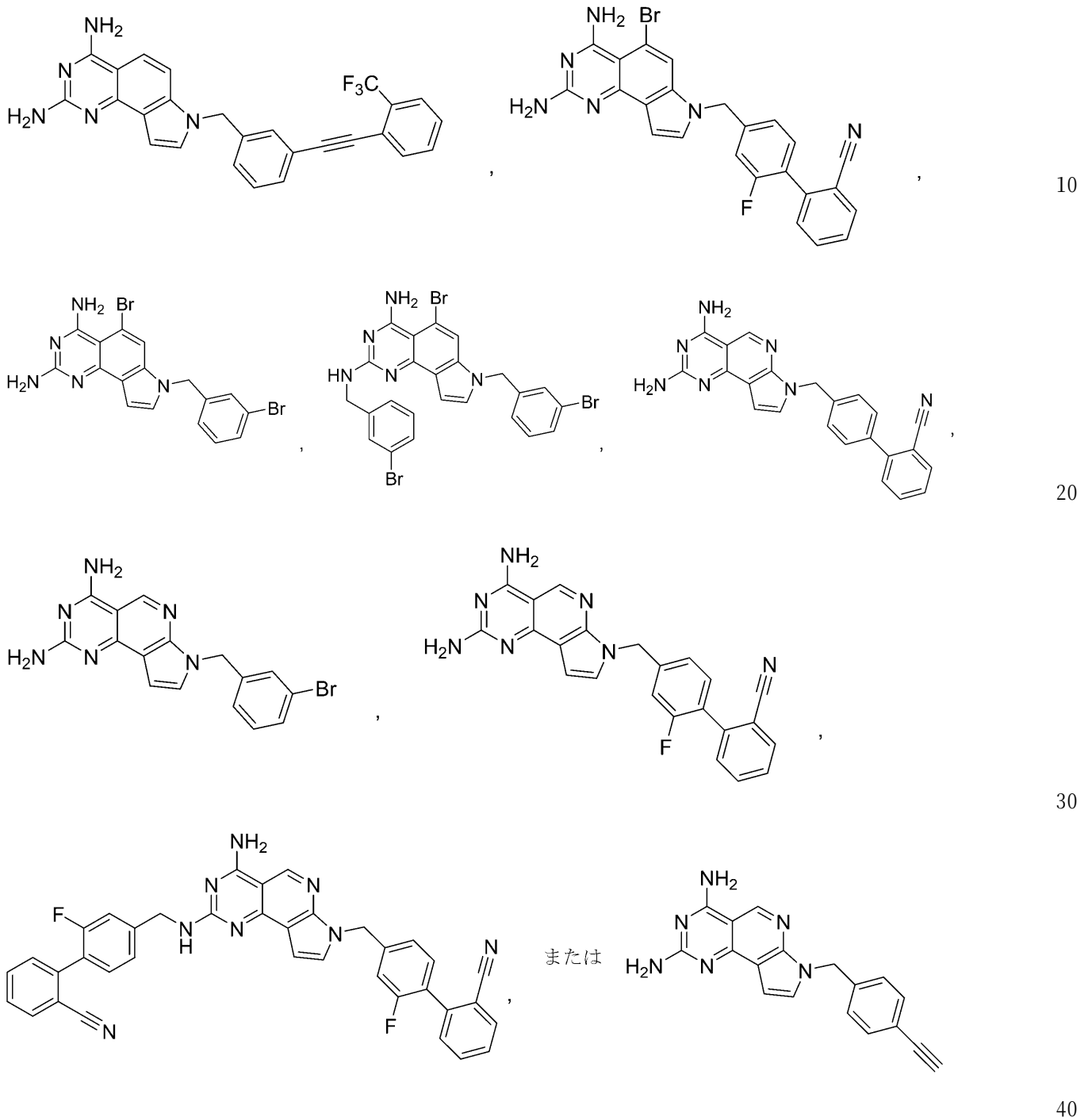
20

30

40

50

【化 9 2 - 5】



またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 5】

動物における細菌感染を治療または予防する方法であって、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 6】

前記動物が、細菌に感染している、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 37】

前記細菌感染が、*N. gonorrhoeae*、*P. aeruginosa*、*A. baumannii*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. sonnei*、*P. mirabilis*、MSSA または MRSA 感染である、請求項 35 または請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記細菌感染が、グラム陰性細菌株感染である、請求項 35 または請求項 36 に記載の方法。

【請求項 39】

前記細菌感染が、グラム陽性細菌株感染である、請求項 35 または請求項 36 に記載の方法。

10

【請求項 40】

医学的処置での使用のための、請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 41】

細菌感染の予防的処置または治療的処置のための、請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

動物における細菌感染の予防的処置または治療的処置のための薬剤を調製するための、請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、20021年6月22日に出願した米国特許仮出願第63／213,519号に基づく優先権を主張するものである。上で参照した出願の内容は、その全体が、参照により、本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

細菌耐性は、バンコマイシン、ダプトマイシン、及びコリスチンなどの最終手段の薬物を含む、診療所に導入された全ての抗生物質に対して観察されている。耐性の速度の増加は、新規抗生物質の発見及び開発における傾向の低下と関連して、危険な状況を预示している。現在、全てまたは殆ど全ての利用可能な抗生物質に対して耐性を有する病原体が存在し、その結果、細菌感染による死亡数が増加している。CDCによれば、毎年米国では、少なくとも280万人の人が抗生物質耐性細菌または真菌に感染し、その結果、35,000人を超える人が死亡している。抗菌薬の発見及び開発における改善がなければ、この問題は、悪化することが予想されるだけである。2050年までには、毎年世界中で1000万人が薬物耐性細菌感染により死亡することが予測されている。

30

【0003】

ESKAPE 病原体：*Enterococcus faecium*、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*／*Escherichia coli* (*Enterobacteriaceae*)、*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Enterobacter* 種が、最も院内感染を引き起こし、従来の治療の作用を頻繁に「エスケープ」する。多剤耐性 (MDR) グラム陰性感染の蔓延は増加し続けている。最新の例としては、2020年5～6月の米国メリーランド州の病院における専用コロナウイルス疾患ケアユニットの患者間で観察された多剤耐性グラム陰性菌の急速な蔓延がある。World Health Organization (WHO) は、2017年における抗生物質耐性「優先病原体」のリストを発行し、新規の抗生物質が早急に必要とされている。全体で最も重要な群には、病院、看護施設、及び人工呼吸器及び血液カテーテ

40

50

ルなどの装置を必要とする患者の中で特定の脅威を引き起こす多剤耐性細菌が含まれる。それらには *Acinetobacter*、*Pseudomonas*、及び種々の腸内細菌科（例えば、*Klebsiella*、*E. coli*、*Serratia*、*Proteus*）が含まれる。それらは、血流感染及び肺炎などの重症であり、かつしばし致命的である感染を引き起こし得る。第2及び第3の最も重要な群には、*Neisseria gonorrhoeae* など薬物耐性が徐々に増加している高優先度及び中優先度の細菌が挙げられる。

【0004】

細菌 *N. gonorrhoeae*（淋菌感染）によって引き起こされる性感染症（STI）は、2014年以來63%増加しており、骨盤炎症性疾患、異所性妊娠、及び不妊症を含む続発症の原因であり、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染を促進し得る。*N. gonorrhoeae*の抗微生物耐性を獲得する能力は、治療推奨に影響を及ぼし、制御を複雑にする。2010年に、CDCは、非複雑な性腺炎菌感染の治療のために、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの組み合わせを推奨した。しかしながら、低いセフトリアキソン耐性の発生及び増加したアジスロマイシン耐性の発生が続いたことから、この推奨は再評価されることとなった。*N. gonorrhoeae*におけるアジスロマイシン耐性は、増加する懸念である。ゲノムエピデミオロジーデータにより、アジスロマイシン耐性が複数の機構から生じ得ることが確認された。全国的に、感受性が低下した *N. gonorrhoeae* 分離株（MIC $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ ）の割合は、5年の間に、7倍超増加している（2013年の0.6%から2018年の4.6%まで）。2018年には、アジスロマイシン警告値を有する淋菌分離株監視プロジェクト（GISP）の分離株の割合は、男性と性交する男性の間で8.6%であったのに対し、女性とのみ性交する男性の間では2.9%であった。研究は、*N. gonorrhoeae* 感染を有する患者の間で、アジスロマイシン曝露とアジスロマイシン感受性の低下の発生とを関連づけた。

【0005】

1968年のフルオロキノロン及び臨床医は、より遅い世代の広域抗生物質（すなわち、グラム陽性病原体及びグラム陰性病原体の両方に対して有効な抗生物質）、特にカルバペネムに依存しなければならなかったため、グラム陰性細菌に対して有効な新しいクラスの抗生物質は診療所に導入されていない。残念ながら、カルバペネム耐性もまた上昇しており、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）によって引き起こされる感染は、カルバペネム感受性感染よりも50%も高い死亡率を有すると推定される。カルバペネム耐性感染の増加に伴って、高い毒性のために以前に診療所から排除された薬物であるコリスチンが、診療所に再導入された。しかしながら、コリスチン耐性は、プラスミドの水平伝播を介して容易に出現し、蔓延する。コリスチン及びカルバペネムの両方に対して耐性である病原体は、治療が困難であり、死亡率は20~70%の範囲である。カルバペネム耐性及びコリスチン耐性感染の増加に伴い、グラム陽性及びグラム陰性抗生物質耐性の上昇に対抗するために、新しい広域スペクトル抗生物質を開発する必要がある。

【0006】

従って、細菌感染を治療及び／または予防するための治療薬及び方法が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書に開示される化合物は、様々な細菌に対して抗菌活性を有することが実証されている。

【0008】

従って、一実施形態では、式Iの化合物が提供され、

10

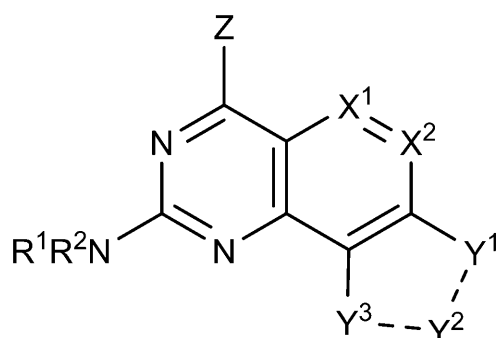
20

30

40

50

【化 1】



10

I

式中、

20

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-であり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-は、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、フェニル及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、フェニルは、任意に、1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシまたは $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシで置換され、

30

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-であり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-は、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NR^bC(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の

40

50

基で置換されるか、または、

R^1 と R^2 とが、それらが結合する窒素と一緒にあってヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルは、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^{ab})_2$ 、 $-NR^{ab}C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$ 、 $-C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

Z は、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$ 、 $-C(=NR^c)N(R^c)_2$ 、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)N(R^c)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^c)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^c)_2$ 、 $-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$ 、 $-C(=NR^c)N(R^c)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

X^1 は、 CR^3 または N であり、

X^2 は、 CR^4 または N であり、

R^3 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ または $-N(R^d)_2$ であり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

R^4 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)N(R^e)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^e)_2$ 、 $-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$ 、 $-C(=NR^e)N(R^e)_2$ 、または $-N(R^e)_2$ であり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^e)_2$ 、 $-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$ 、 $-C(=NR^e)N(R^e)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

Y^1 は、 NR^{5a} であり、 Y^2 は、 N または CR^{6b} であり、 Y^3 は、 N または CR^{7b} であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は、単結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線の結合は二重結合であるか、または、

Y^3 は、 NR^{7a} であり、 Y^1 は、 N または CR^{5b} であり、 Y^2 は、 N または CR^{6b} であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は二重結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線は単結合であり、

R^{5a} 及び R^{7a} は、それぞれ独立して $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W$ -アリール、 W -ヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

または-W-ヘテロアリールであり、(C₁~C₁₀)アルキル、(C₁~C₁₀)アルケニル、-W-(C₃~C₇)カルボシクリル、-W-アリール、W-ヘテロシクリル、-W-ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の基で置換され、

R^{5b}、R^{6b}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルケニル、-C(=O)R^f、-C(=O)N(R^f)₂、-S(=O)₂N(R^f)₂、-NR^fC(=NR^f)N(R^f)₂、-C(=NR^f)N(R^f)₂、または-N(R^f)₂であり、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アルケニルは、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、-N(R^f)₂、-NR^fC(=NR^f)N(R^f)₂、-C(=NR^f)N(R^f)₂及び-OP(=O)(OH)₂からなる群から独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の基で置換され、

10

Wは、存在しないか、(C₁~C₁₀)アルキルまたは(C₂~C₆)アルキニルであり、(C₁~C₁₀)アルキルまたは(C₂~C₆)アルキニルは、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)のオキソ(=O)で置換され、(C₁~C₁₀)アルキルの1つ以上の炭素は、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の-O-または-NR^w-で置換され、

各Qは、独立して、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、C(=O)R^q、-C(=O)N(R^q)₂、-N(R^q)₂、-S(=O)₂N(R^q)₂、アリール、-O-アリール、ヘテロアリールまたは-O-ヘテロアリールであり、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、アリール、-Oアリール、ヘテロアリールまたは-Oヘテロアリールは、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、C(=O)R^q、-C(=O)O(R^q)、-C(=O)N(R^q)₂、-S(=O)₂N(R^q)₂、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の基で置換され、アリールまたはヘテロアリールは、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)のQ¹で置換され、

20

30

各Q¹は、独立して、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシまたは(C₁~C₄)ハロアルコキシであり、

各R^a、R^b、R^{ab}、R^c、R^d、R^e及びR^fは、独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)カルボシクリルまたはアリールであり、

各R^wは、独立して、水素または(C₁~C₆)アルキルであり、

R^qは、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)ハロアルキル(C₃~C₇)カルボシクリルまたはアリールであり、アリールは、任意に、ハロ、-OH、-NO₂、-CN、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、C(=O)R^{q1}、-C(=O)O(R^{q1})、-C(=O)N(R^{q1})₂及び-S(=O)₂N(R^{q1})₂からなる群から独立して選択される、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の基で置換され、

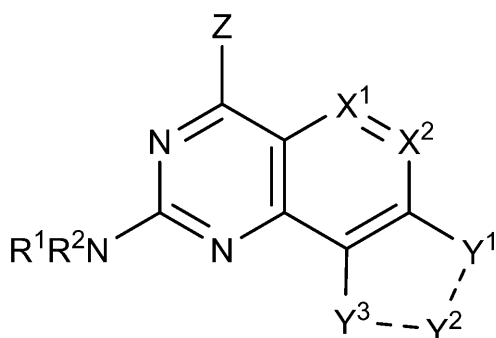
40

各R^{q1}は、独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)カルボシクリルまたはアリールであるか、またはその塩である。

【0009】

50

一実施形態では、式 I の化合物が提供され、
【化 2】



10

I

20

式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、任意に、ハ口、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハ口アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハ口アルコキシ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NR^a$ 、 $C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

30

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、任意に、ハ口、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハ口アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハ口アルコキシ、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NR^b$ 、 $C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換されるか、または

40

R^1 と R^2 とが、それらが結合する窒素と一緒にあってヘテロシクリルを形成し、ヘテロ

50

シクリルは、任意にハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{a b}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{a b}})\text{N}(\text{R}^{\text{a b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{a b}})\text{N}(\text{R}^{\text{a b}})_2$ 及び $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

Zは、 $-\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ カルボシクリル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ カルボシクリル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたはヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、任意に、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 及び $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

10

20

X^1 は、 CR^3 またはNであり、

X^2 は、 CR^4 またはNであり、

R^3 は、水素、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ であり、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルケニルは、任意に、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 及び $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

30

R^4 は、水素、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ であり、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルケニルは、任意に、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 及び $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され；

40

Y^1 は、 $\text{NR}^{5\text{a}}$ であり、 Y^2 は、Nまたは $\text{CR}^{6\text{b}}$ であり、 Y^3 は、Nまたは $\text{CR}^{7\text{b}}$ であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は、単結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線の結合は二重結合であるか、または、

Y^3 は、 $\text{NR}^{7\text{a}}$ であり、 Y^1 は、Nまたは $\text{CR}^{5\text{b}}$ であり、 Y^2 は、Nまたは $\text{CR}^{6\text{b}}$ であり、 Y^1 と Y^2 の間の破線の結合は二重結合であり、 Y^2 と Y^3 の間の破線は単結合であり、

$\text{R}^{5\text{a}}$ 及び $\text{R}^{7\text{a}}$ は、それぞれ独立して $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルケニル、 $-\text{W}-$ $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ カルボシクリル、 $-\text{W}-$ アリール、 $\text{W}-$ ヘテロシクリル、または $-\text{W}-$ ヘテロアリールであり、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルケニル、 $-\text{W}-$ $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ カルボシクリル、 $-\text{W}-$ アリール、 $\text{W}-$ ヘテロシクリル、

50

—W—ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

R^{5b} 、 R^{6b} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、ハロ、—OH、—NO₂、—CN、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、—C(=O)R^f、—C(=O)N(R^f)₂、—S(=O)₂N(R^f)₂、—NR^fC(=NR^f)N(R^f)₂、—C(=NR^f)N(R^f)₂または—N(R^f)₂であり、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキルまたは(C₁～C₆)アルケニルは、任意に、ハロ、—OH、—NO₂、—CN、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、—N(R^f)₂、—NR^fC(=NR^f)N(R^f)₂、—C(=NR^f)N(R^f)₂及び—OP(=O)(OH)₂からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

10

Wは、存在しないか、(C₁～C₁₀)アルキルであり、(C₁～C₁₀)アルキルは、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）のオキソ(=O)で置換され、(C₁～C₁₀)アルキルの1つ以上の炭素は、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の—O—または—NR^w—で置換され、

各Qは、独立して、ハロ、—OH、—NO₂、—CN、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、C(=O)R^q、—C(=O)N(R^q)₂、—N(R^q)₂、—S(=O)₂N(R^a)₂、アリール、—O—アリール、ヘテロアリールまたは—O—ヘテロアリールであり、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、アリール、—Oアリール、ヘテロアリールまたは—Oヘテロアリールは、任意に、ハロ、—OH、—NO₂、—CN、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、C(=O)R^q、—C(=O)O(R^q)、—C(=O)N(R^q)₂、—S(=O)₂N(R^q)₂、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、アリールまたはヘテロアリールは、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）のQ¹で置換され、

20

各Q¹は、独立して、ハロ、—OH、—NO₂、—CN、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)アルコキシまたは(C₁～C₄)ハロアルコキシであり、

30

各R^a、R^b、R^{ab}、R^c、R^d、R^e及びR^fは、独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)カルボシクリルまたはアリールであり、

各R^wは、独立して、水素または(C₁～C₆)アルキルであり、

R^qは、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル(C₃～C₇)カルボシクリルまたはアリールであり、アリールは、任意に、ハロ、—OH、—NO₂、—CN、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、C(=O)R^{q1}、—C(=O)O(R^{q1})、—C(=O)N(R^{q1})₂及び—S(=O)₂N(R^{q1})₂からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、

40

各R^{q1}は、独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)カルボシクリルまたはアリールであるか、またはその塩である。

【0010】

一実施形態では、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるビヒクルとを含む、薬学的組成物が提供される。

【0011】

一実施形態では、本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上（例えば、1つまたは2つ）の抗菌薬と、薬学的に許容されるビヒクルとを含む

50

、薬学的組成物が提供される。

【0012】

一実施形態では、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における細菌感染を治療または予防する方法が提供され、本方法は、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩を動物に投与することを含む。

【0013】

一実施形態では、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における細菌感染を治療または予防する方法が提供され、本方法は、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、及び1つ以上（例えば、1つまたは2つ）の抗菌薬を動物に投与することを含む。

10

【0014】

一実施形態では、治療または予防を必要とする動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における細菌感染を治療または予防する方法が提供され、本方法は、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩を動物に投与することを含む。

【0015】

一実施形態では、細菌に感染した動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における細菌感染を治療または予防する方法が提供され、本方法は、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩を動物に投与することを含む。

【0016】

一実施形態では、医学的処置で使用するための、本明細に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0017】

一実施形態では、細菌感染の予防処置または治療処置のための、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0018】

一実施形態では、動物における細菌感染の予防的処置または治療的処置のための薬剤を調製するための、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0019】

一実施形態では、動物（例えば、ヒトなどの哺乳）における細菌感染の治療のための薬剤を調製するための、本明細書に記載の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0020】

一実施形態は、式Ⅰの化合物またはその塩を調製するのに有用な、本明細書に開示されるプロセス及び中間体を提供する。

【0021】

一実施形態では、式Ⅰの化合物のプロドラッグが提供される。

【発明を実施するための形態】

【0022】

別段の記載がない限り、以下の定義を使用する。すなわち、ハロまたはハロゲンは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。アルキル、アルケニル及びアルコキシ等は、直鎖及び分岐鎖の基の両方を示すが、プロピルのような個々のラジカルに言及している場合には、直鎖ラジカルのみを含む（イソプロピルのような分岐鎖異性体は、具体的に言及されている）。

40

【0023】

本明細書で使用される場合、用語「(C_a~C_b) アルキル」とは、a及びbが整数である場合、a~b個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素アルキルラジカルを指す。従って、例えば、aが1であり、bが6である場合、この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルを含む。

50

【0024】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重結合を含むアルキルを指す。

【0025】

「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、環原子が炭素である、単芳香環、またはすべて炭素である多重縮合環系を指す。例えば、アリール基は、6～10個の炭素原子、または6～12個の炭素原子を有し得る。アリールには、フェニルラジカルが含まれる。アリールには、約9～12個の炭素原子、または9～10個の炭素原子を有する多重縮合環系（例えば、環を2個含む環系）であって、少なくとも1つの環が芳香族である、環系も含まれる。かかる多重縮合環系は、任意選択で、多重縮合環系の任意のシクロアルキル部分で1つ以上（例えば、1つまたは2つ）のオキソ基で置換され得る。上に定義されるように、多重縮合環系の付加点は、環のアリールまたはシクロアルキル部分を含む、環系の任意の位置であってもよいことを理解するべきである。アリール基の典型的な例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アントラセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。

10

【0026】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用する場合、単芳香環、またはすべて炭素である多重縮合環系を指す。本用語には、約1～6個の炭素原子、ならびに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択した約1～4個のヘテロ原子の芳香族単環が含まれる。硫黄及び窒素原子は、酸化形態でも存在することができるが、但し、環が芳香族であることを条件とする。かかる系としては、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリルまたはフリルが挙げられるが、これらに限らない。本用語はまた、多重縮合環系（例えば、2環を含む環系）を含み、上記で定義されるヘテロアリール基は、1つ以上のヘテロアリール（例えば、ナフチリジニル）、ヘテロ環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニル）、シクロアルキル（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル）またはアリール（例えば、インダゾリル）と縮合して、多重縮合環系を形成し得る。かかる多重縮合環系は、任意選択で、縮合環のシクロアルキルまたはヘテロ環部分で1つ以上（例えば、1つまたは2つ）のオキソ基で置換され得る。一実施形態では、単環式または二環式ヘテロアリールは、1～9個の炭素原子及び1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の環原子を有する。一実施形態では、単環式または二環式ヘテロアリールは、1～9個の炭素原子及び1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の環原子を有し、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する少なくとも1つの環は、芳香族である。多重縮合環系（ヘテロアリールに関して上に定義されるように）の付加点は、多重縮合環系のヘテロアリール、ヘテロ環、アリール、またはシクロアルキル部分を含む、多重縮合環系の任意の位置、ならびに炭素原子及びヘテロ原子（例えば、窒素）を含む多重縮合環系のいずれかの好適な原子であってもよいことが理解されるべきである。例示的なヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル及びチアナフテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0027】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個のヘテロ原子または多環系を含む単一の飽和または部分不飽和の環を指し、少なくとも1つの環は、飽和または部分不飽和であり、少なくとも1つのヘテロ原子を含む。本用語には、その環に、約1～6個の炭素原子、ならびに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択した約1～3個（例えば、1, 2, または3個）のヘテロ原子を有する飽和単環または部分不飽和単環（例えば、3員、4員、5員、6員または7員の環）が含まれる。一実施形態では、単環式または二環式ヘテロシクリルは、5～10個の環原子を有し、環原

50

子は、環中に1～9個の炭素原子と、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4個）とを含み、少なくとも1個の環は、飽和または部分的に不飽和であり、少なくとも1個のヘテロ原子を含む。環は1つ以上（例えば、1、2、または3つ）のオキシ基で置換されてもよく、硫黄及び窒素原子はそれらの酸化形態でも存在し得る。かかる環には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはピペリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロ環の付加点は、任意の好適なヘテロ環の原子あってもよいことが理解されるべきである。例示的なヘテロ環としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロチオピラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0028】

用語「ハロアルキル」は、1つ以上（例えば、1、2、3、または4）のハロ基で置換された、本明細書で定義されるアルキル基を含む。1つの特定のハロアルキルは、「(C₁～C₆)ハロアルキル」である。

【0029】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基を指す。

【0030】

シクロアルキル、炭素環、またはカルボシクリルという用語は、飽和及び部分不飽和炭素環系を含む。一実施形態では、カルボシクリルは、単環式炭素環である。そのようなカルボシクリルは、「(C₃～C₇)カルボシクリル」及び「(C₃～C₈)シクロアルキル」を含む。カルボシクリルの例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロブテン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン及びシクロヘプテンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0031】

ラジカル、置換基及び範囲について以下に列举される具体的な値は、例示のためのものにすぎず；それらは、ラジカル及び置換基について定義された範囲内の他の定義された値または他の値を排除しない。

【0032】

具体的には、(C₁～C₆)アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチルまたはヘキシルであり得、(C₁～C₆)アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシまたはヘキシルオキシであり得、(C₃～C₈)シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり得、(C₁～C₆)ハロアルキルは、ヨードメチル、ブロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはペンタフルオロエチルであり得、アリールは、フェニル、インデニルまたはナフチルであり得、ヘテロアリールは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾイル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジニル、(もしくはそのN-オキシド)、チエニル、ピリミジニル(もしくはそのN-オキシド)、インドリル、イソキノリル(もしくはそのN-オキシド)またはキノリル(もしくはそのN-オキシド)であり得る。

30

40

【0033】

以下に提供される実施形態は、式Iの化合物及びその全ての下位式（例えば、式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih）についてのものであると理解される。2つ以上の実施形態を組み合わせることができることを理解されたい。

【0034】

一実施形態では、X¹は、CR³である。

【0035】

50

一実施形態では、 X^2 は、 CR^4 である。

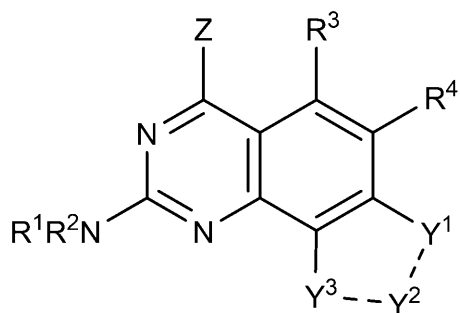
【0036】

一実施形態では、 X^2 は、 N である。

【0037】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I a の化合物、
【化 3】

10



20

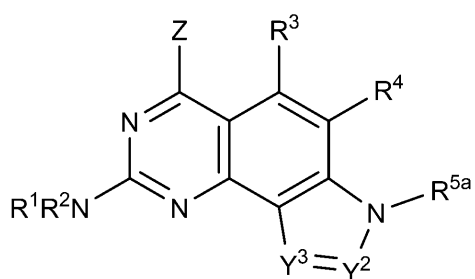
I a

またはその塩である。

【0038】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I b の化合物、
【化 4】

30



40

I b

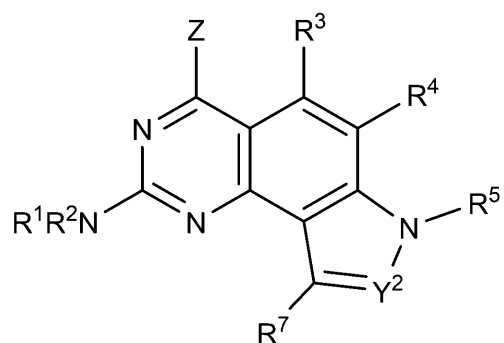
またはその塩である。

【0039】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I c の化合物、

50

【化 5】



10

I C

またはその塩である。

20

【0040】

一実施形態では、Y³は、C R^{7b}である。

【0041】

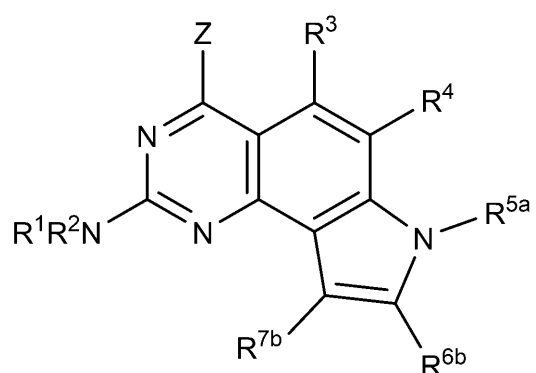
一実施形態では、Y²は、C R^{6b}である。

【0042】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I d の化合物、

【化 6】

30



40

I d

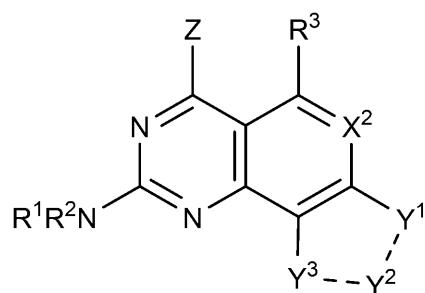
またはその塩である。

【0043】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I e の化合物、

50

【化 7】



10

I e

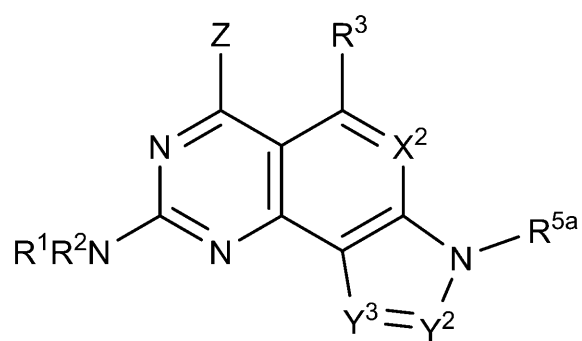
またはその塩である。

【 0 0 4 4】

20

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I f の化合物、

【化 8】



30

I f

40

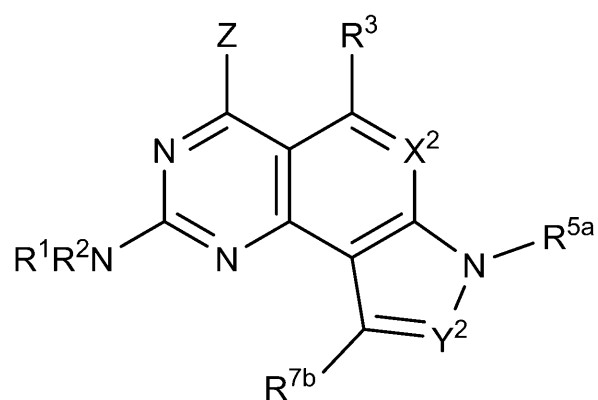
またはその塩である。

【 0 0 4 5】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I g の化合物、

50

【化 9】



10

I g

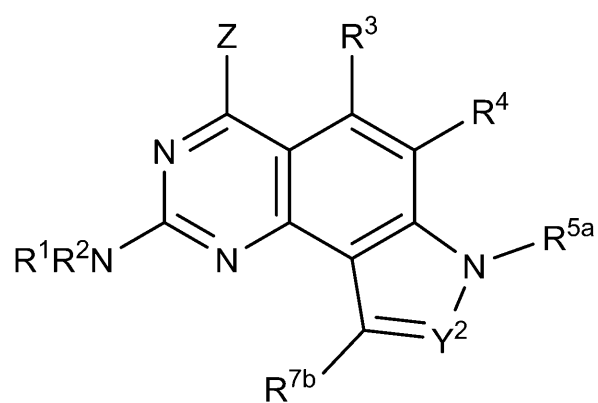
20

またはその塩である。

【 0 0 4 6】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I h の化合物、

【化 1 0】



30

40

I h

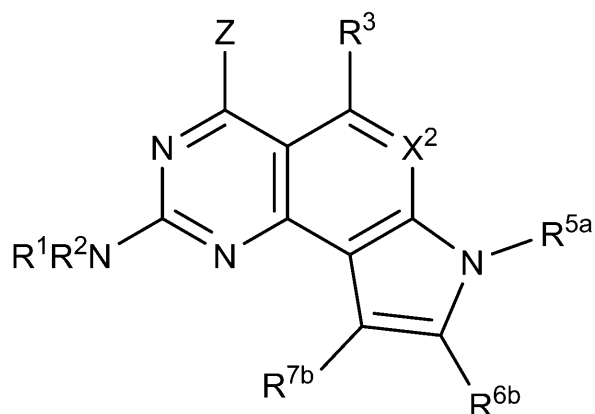
またはその塩である。

【 0 0 4 7】

一実施形態では、式 I の化合物は、式 I i の化合物、

50

【化 1 1】



10

I i

20

またはその塩である。

【0048】

一実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0049】

一実施形態では、 R^3 は、水素またはハロである。

【0050】

一実施形態では、 R^4 は、水素である。

【0051】

一実施形態では、 R^4 は、水素またはハロである。

【0052】

一実施形態では、 R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、任意に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、フェニル、及び $-OP(=O)(OH)_2$ からなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、フェニルは、任意に、1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシまたは $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシで置換される。

30

【0053】

一実施形態では、 $R^1 R^1$ は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、任意に、ハロ及びフェニルからなる群から独立して選択される、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の基で置換され、フェニルは、任意に、1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシまたは $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシで置換される。

40

【0054】

一実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0055】

一実施形態では、 R^2 は、水素である。

50

【0056】

一実施形態では、Zは、 $-N(R^c)_2$ である。

【0057】

一実施形態では、Zは、 $-NH_2$ である。

【0058】

一実施形態では、 R^{7b} は、水素である。

【0059】

一実施形態では、 R^{6b} は、水素である。

【0060】

一実施形態では、 R^{7b} は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

10

【0061】

一実施形態では、 R^{6b} は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0062】

一実施形態では、 R^{5a} は、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールであり、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリール、 $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される。

【0063】

一実施形態では、 R^{5a} は、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される。

20

【0064】

一実施形態では、 R^{5a} は、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールであり、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される。

【0065】

一実施形態では、Wは、存在しないか、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）のオキソ(=O)で置換され、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルの1つ以上の炭素は、任意に、1つ以上（例えば、1、2、3、4または5）の $-O-$ または $-NR^w-$ で置換される。

30

【0066】

一実施形態では、 R^{5a} は、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールであり、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリール、 $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される。

【0067】

一実施形態では、 R^{5a} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される。

40

【0068】

一実施形態では、 R^{5a} は、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリールまたは $-W-$ ヘテロアリールであり、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-W-(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル、 $-W-$ アリール、または $-W-$ ヘテロアリールは、任意に、Qから独立して選択される、1つ以上の基で置換される。

50

【0069】

一実施形態では、Wは、存在しないか、(C₁～C₆)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルであり、(C₁～C₆)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルは、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)のオキソ(=O)で置換され、(C₁～C₁₀)アルキルの1つ以上の炭素は、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)の-O-または-NR^W-で置換される。

【0070】

一実施形態では、Wは、存在しないか、または(C₁～C₄)アルキルであり、(C₁～C₄)アルキルは、任意に、1つ以上のオキソ(=O)で置換される。

【0071】

一実施形態では、Wは、存在しないか、(C₁～C₁₀)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルであり、(C₁～C₁₀)アルキルまたは(C₂～C₆)アルキニルは、任意に、1つ以上(例えば、1、2、3、4または5)のオキソ(=O)で置換される。

【0072】

一実施形態では、Wは存在しないか、-CH₂-、-C(=O)-、またはプロピンである。

【0073】

一実施形態では、Wは存在しないか、-CH₂-または-C(=O)-である。

【0074】

一実施形態では、R^{5a}は、以下である。

10

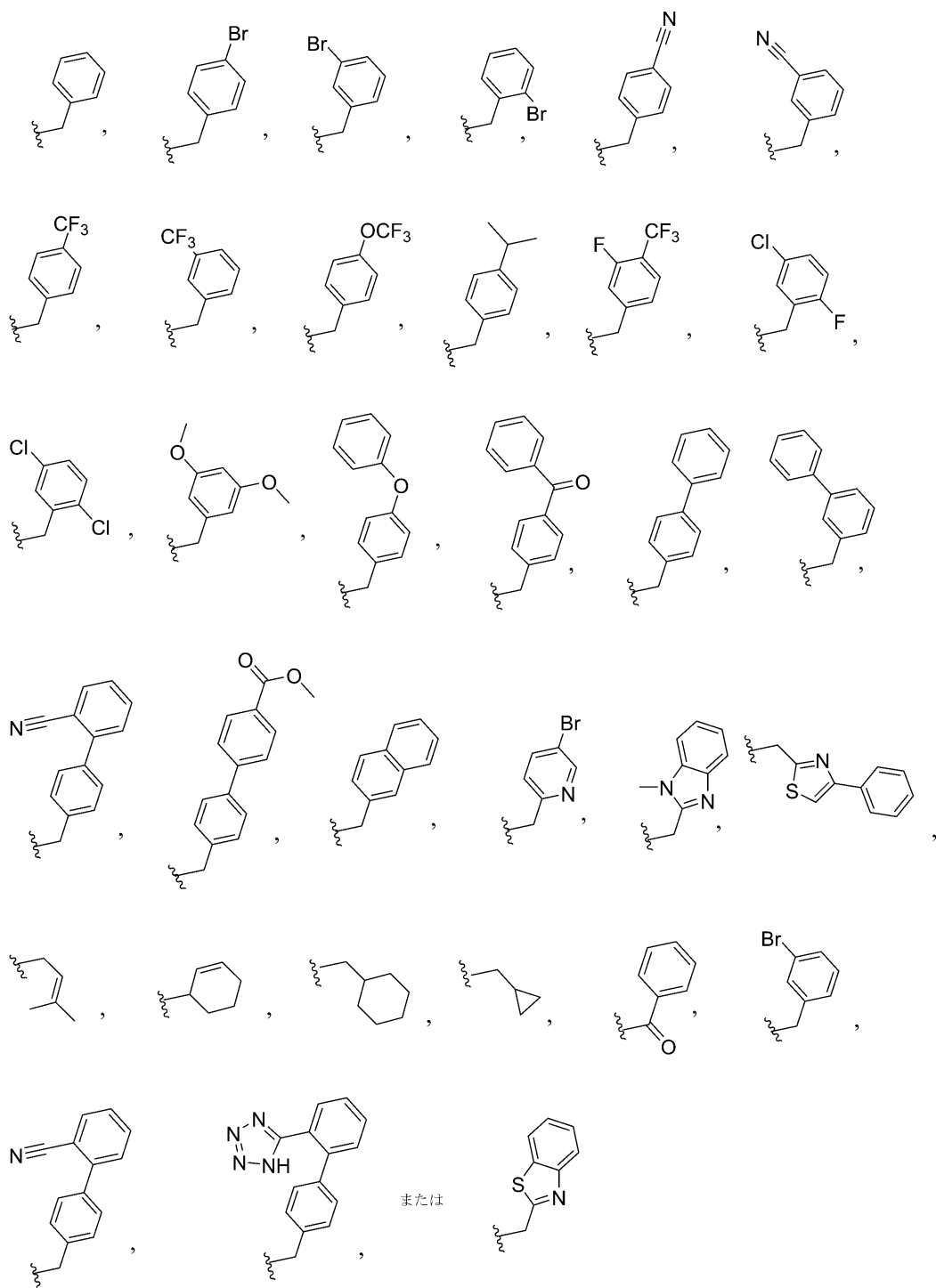
20

30

40

50

【化 1 2】



10

20

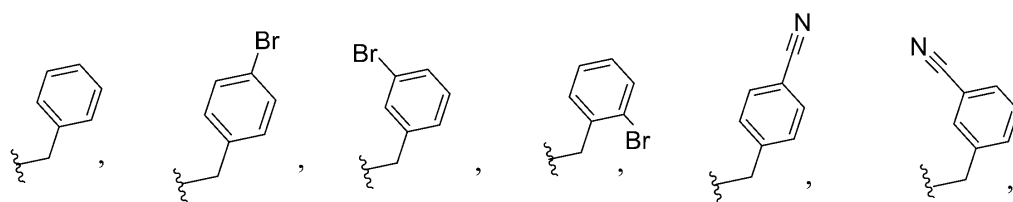
30

40

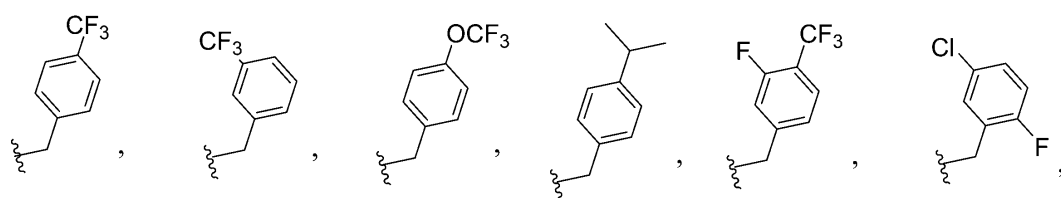
【0075】

一実施形態では、R^{5a}は、以下である。

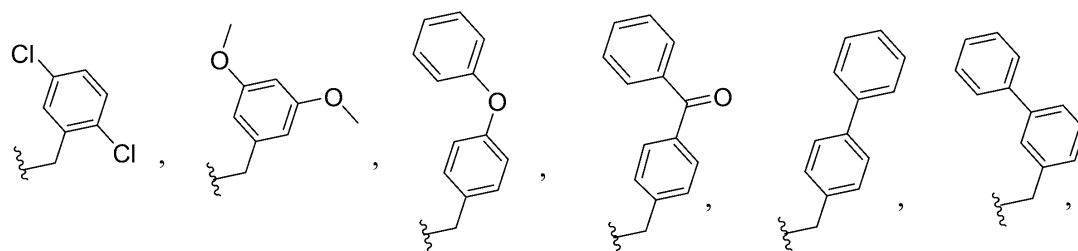
【化 1 3 - 1】



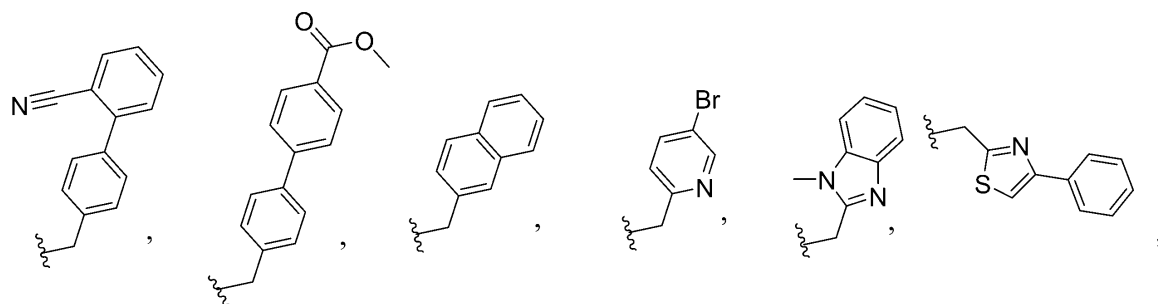
10



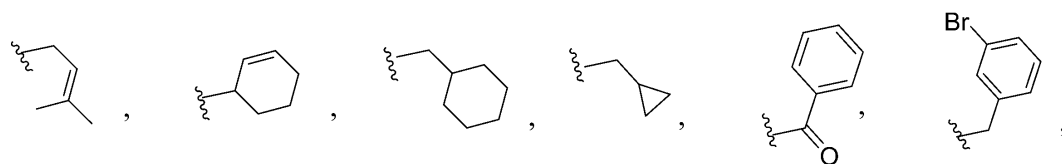
20



30

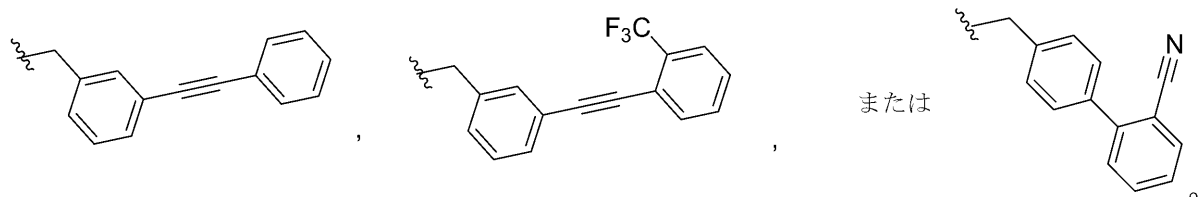
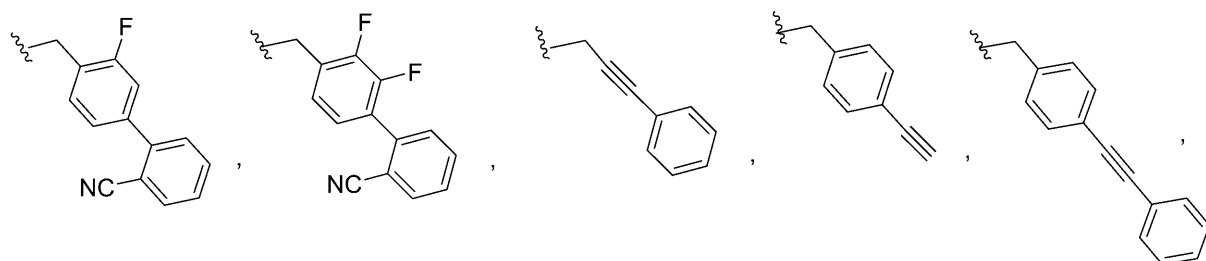
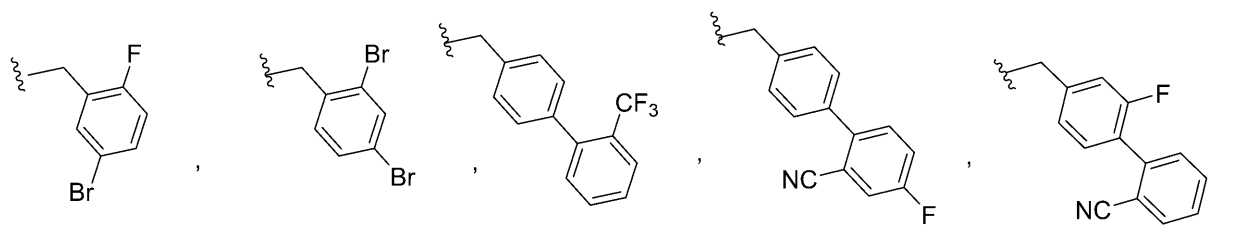
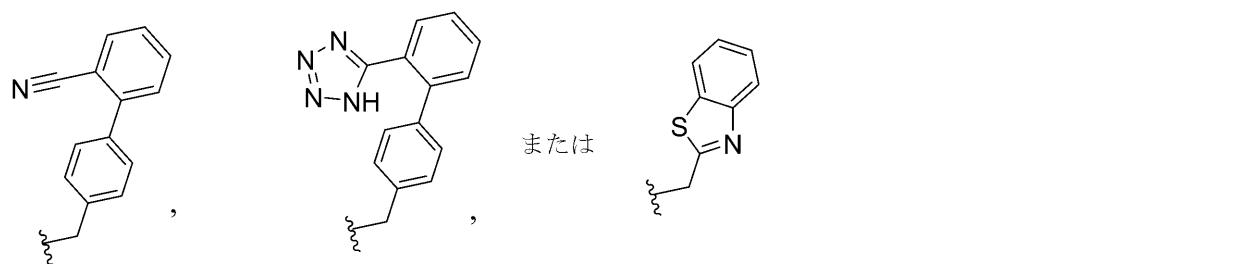


40



50

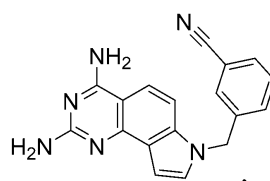
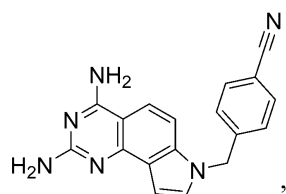
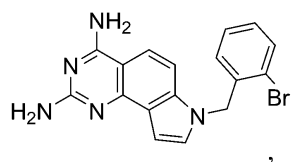
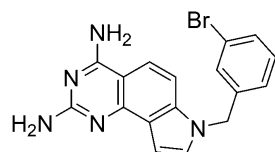
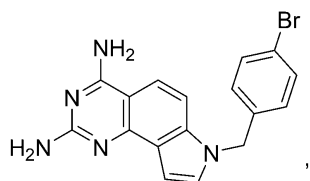
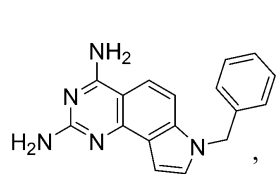
【化 1 3 - 2】



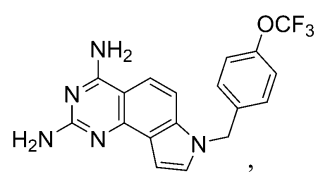
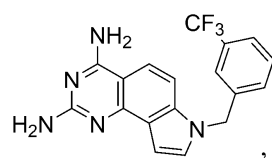
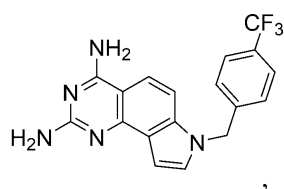
【0076】

一実施形態では、化合物：

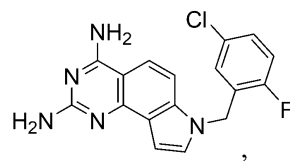
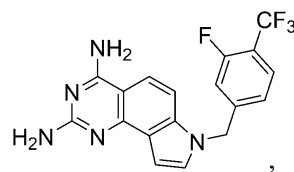
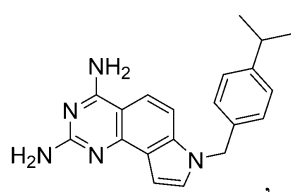
【化 1 4 - 1】



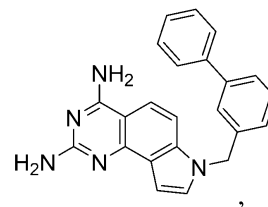
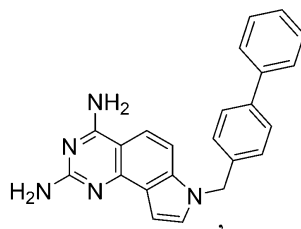
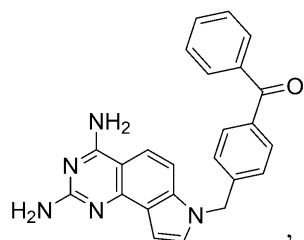
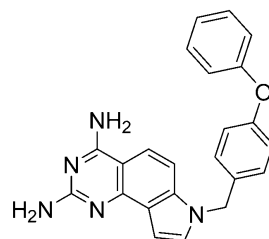
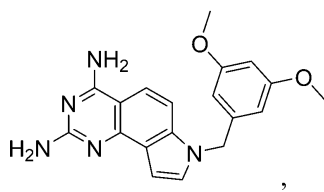
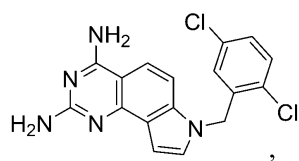
10



20



30



40

50

10

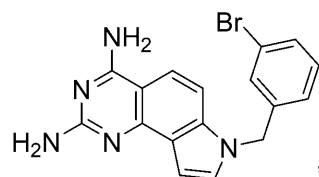
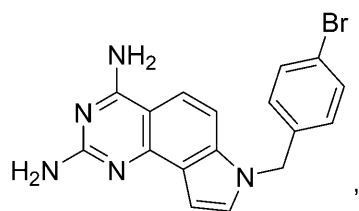
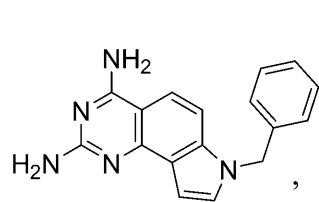


30

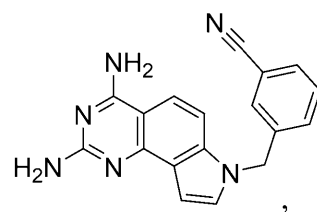
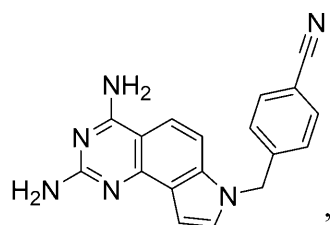
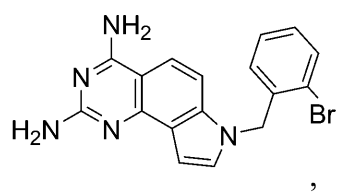
40

50

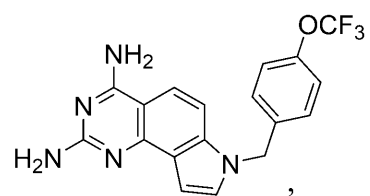
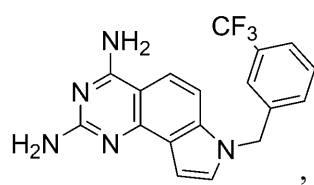
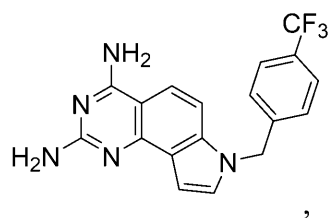
【化 1 5 - 1】



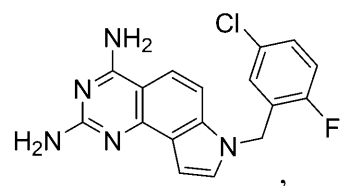
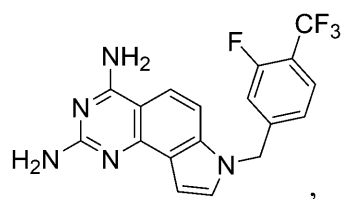
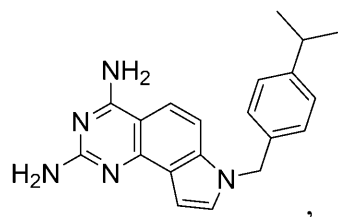
10



20



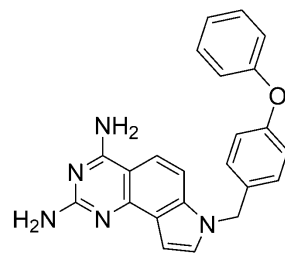
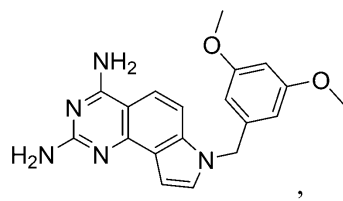
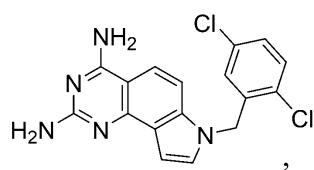
30



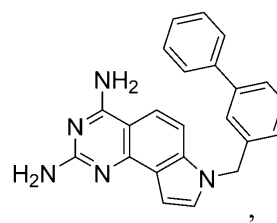
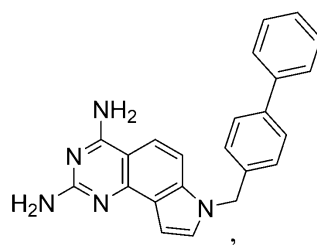
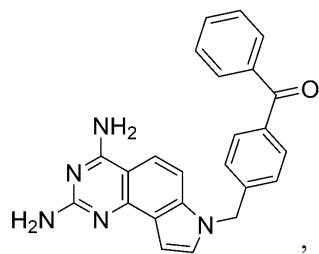
40

50

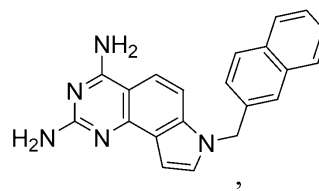
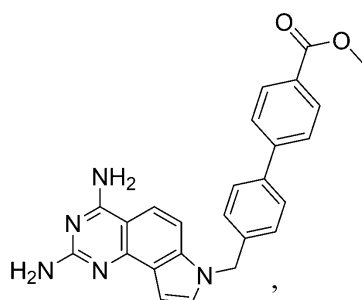
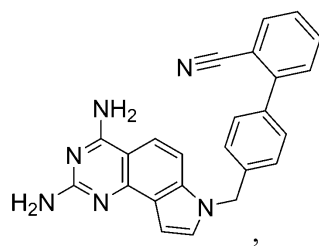
【化 1 5 - 2】



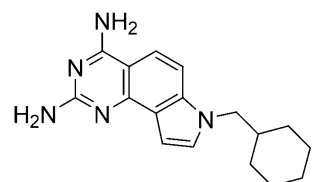
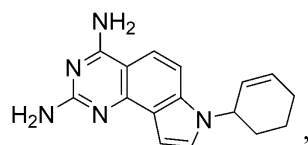
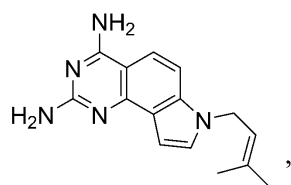
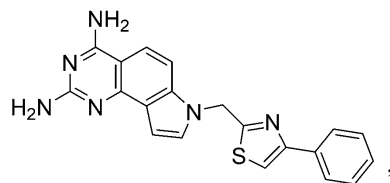
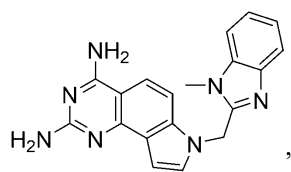
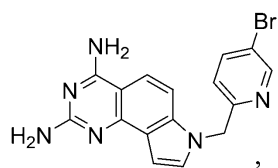
10



20



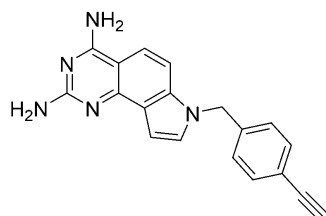
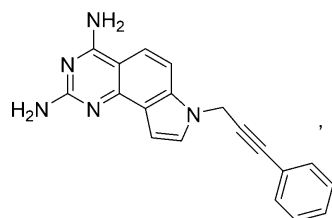
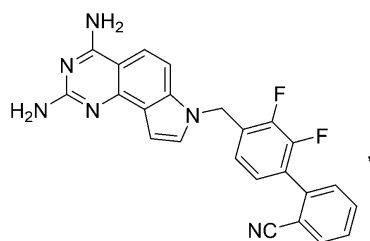
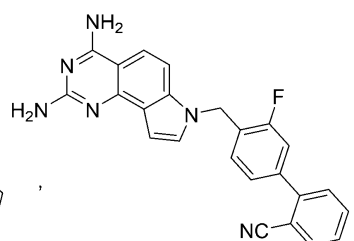
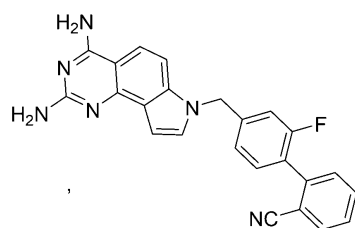
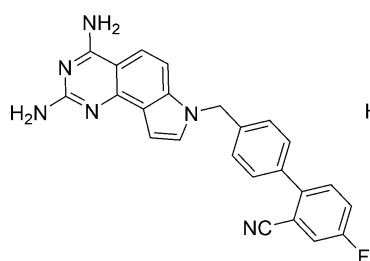
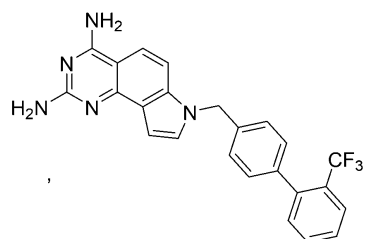
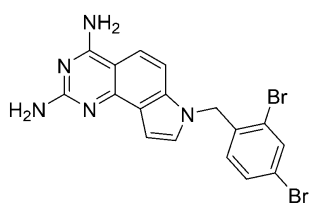
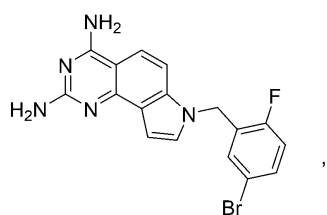
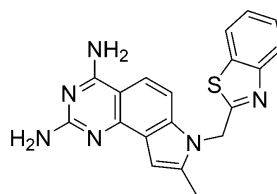
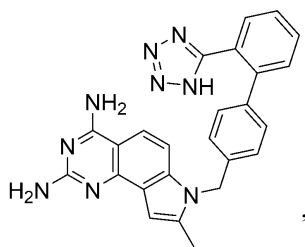
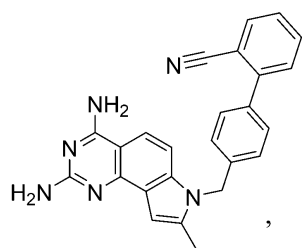
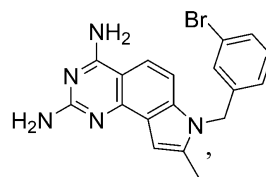
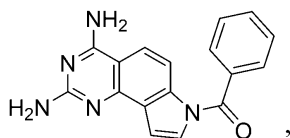
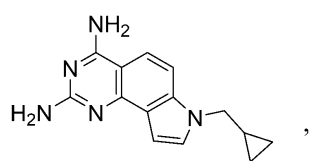
30



40

50

【化 1 5 - 3】



10

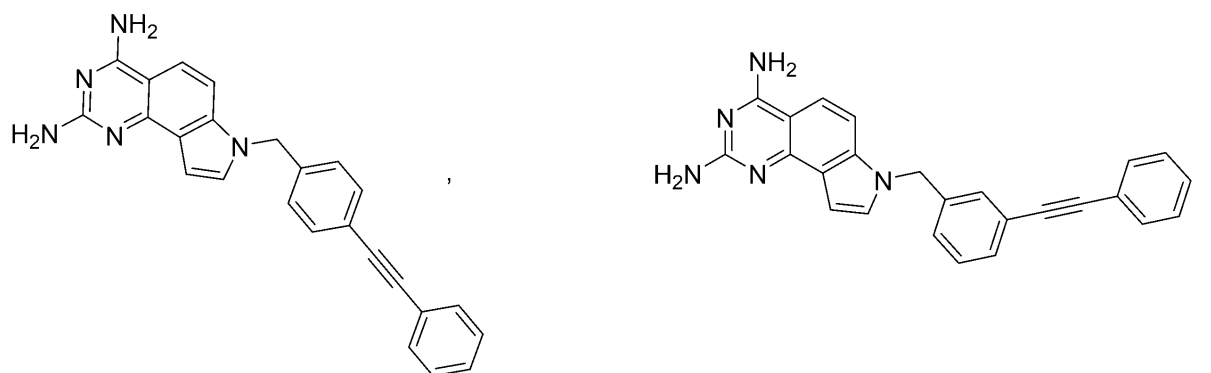
20

30

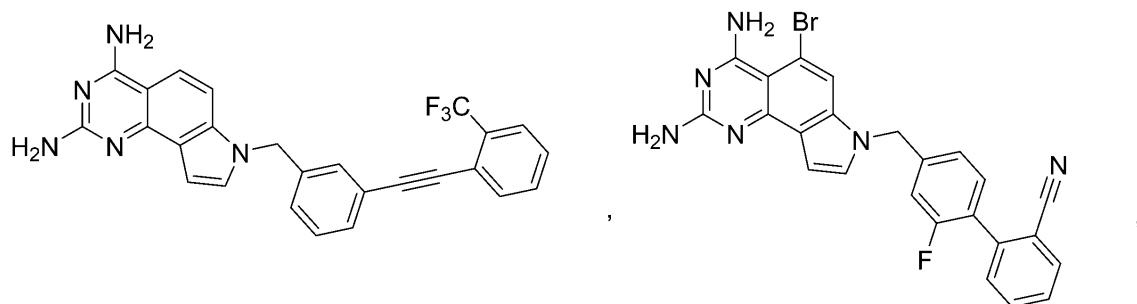
40

50

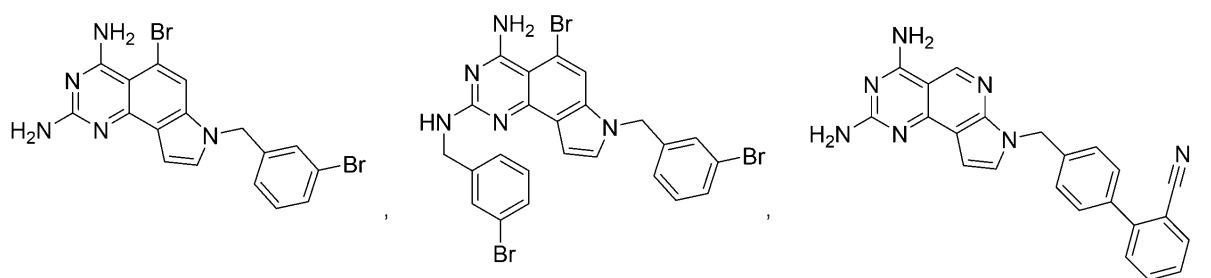
【化 1 5 - 4】



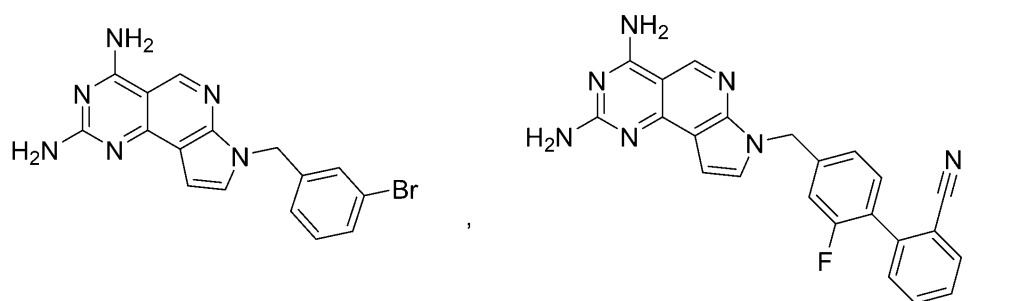
10



20



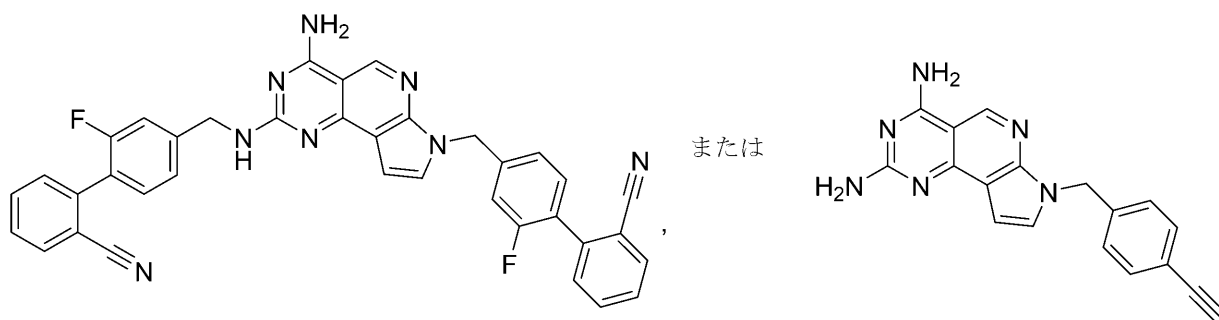
30



40

50

【化 1 5 - 5】



10

またはその塩を提供する。

【0078】

一般に、式Ⅰの化合物ならびに式Ⅰの化合物の調製に使用することができる合成中間体は、以下の一般的なスキームに示すように調製することができる。以下に示される可変基（例えば、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{6b} 、 R^{7b} ）は、式Ⅰの化合物中に存在する最終対応基を表すことができるか、または、これらの基は、合成シーケンス中の都合のよい点で式Ⅰの化合物中に存在する最終対応基に変換することができる基を表すことができる。例えば、可変基は、1つ以上の保護基を含有し得、この保護基は、合成シーケンス中の都合のよい点で除去されて、式Ⅰの化合物中の最終的な対応する基を提供することができる。スキーム1～3は、式Ⅰの化合物の調製のための一般的方法を示す。

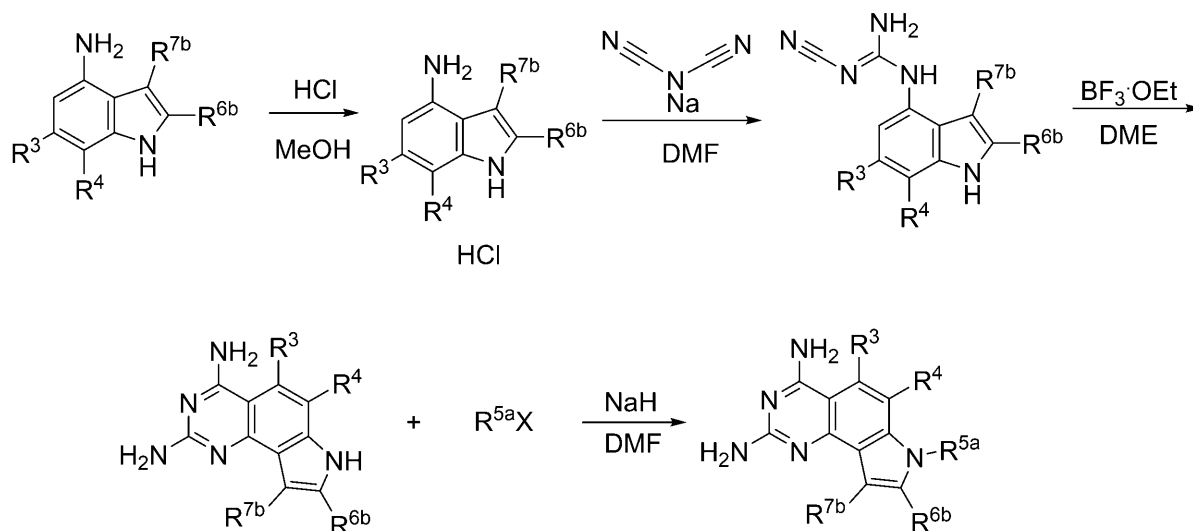
20

【0079】

スキーム1

【化 1 6】

30



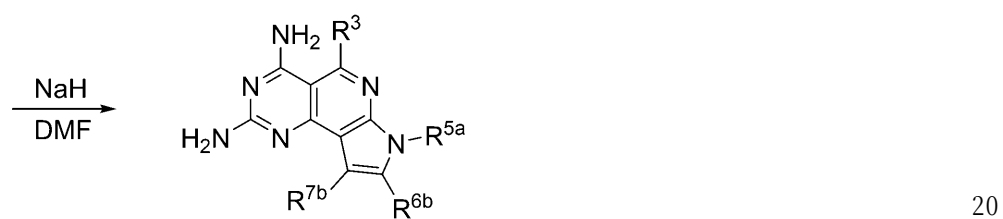
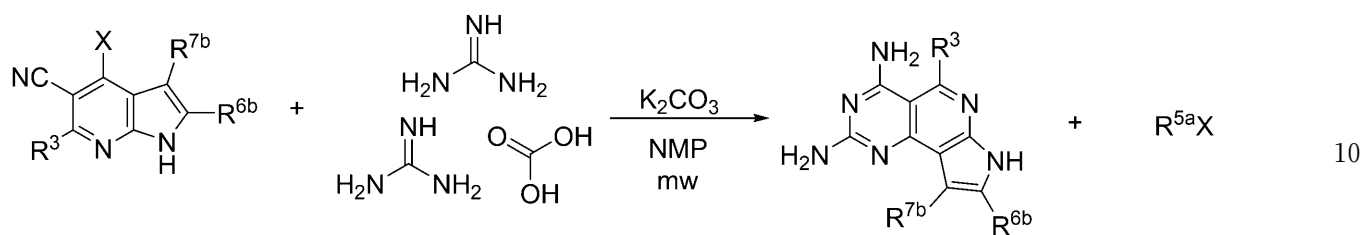
40

【0080】

スキーム2

50

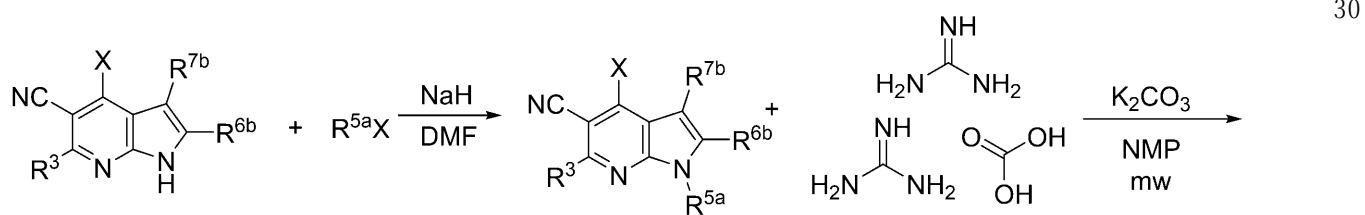
【化 1 7】



【 0 0 8 1】

スキーム 3

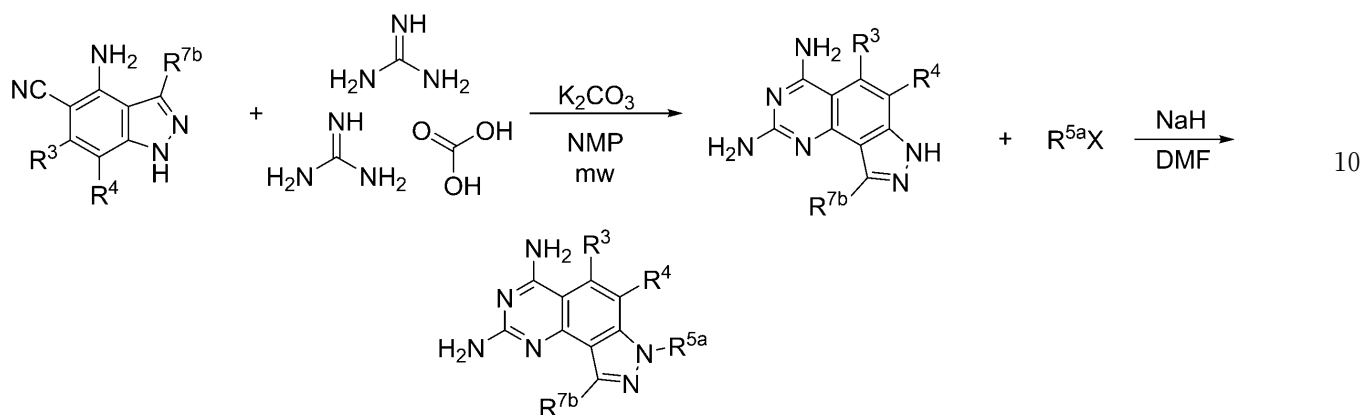
【化 1 8】



【 0 0 8 2】

スキーム 4

【化 19】



【0083】

一実施形態では、治療される細菌感染は、グラム陰性細菌株感染である。一実施形態では、グラム陰性細菌株は、*Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Acinetobacter haemolyticus*、*Acinetobacter lwoffii*、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、*Aeromonas hydrophilia*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、*Agrobacterium tumefaciens*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides forsythus*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovalus*、*Bacteroides splanc hnicus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bact* 20
eroides uniformis、*Bacteroides vulgatus*、*B* 30
ordetella bronchiseptica、*Bordetella para*
pertussis、*Bordetella pertussis*、*Borreli*
burgdorferi、*Branhamella catarrhalis*、*Burk*
holderia cepacia、*Campylobacter coli*、*Camp*
ylobacter fetus、*Campylobacter jejuni*、*Cau*
lobacter crescentus、*Chlamydia trachomati*
s、*Citrobacter diversus*、*Citrobacter freun*
dii、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter* 40
asburiae、*Enterobacter cloacae*、*Enterobact*
er sakazakii、*Escherchia coli*、*Francisella*
tularensis、*Fusobacterium nucleatum*、*Gardn*
erella vaginalis、*Haemophilus ducreyi*、*Hae*
mophilus haemolyticus、*Haemophilus influe*
nzae、*Haemophilus parahaemolyticus*、*Haemop*
hilus parainfluenzae、*Helicobacter pylori*
、Kingella denitrificans、*Kingella indolog*
enes、*Kingella kingae*、*Kingella oralis*、*Kle*
bsiella oxytoca、*Klebsiella pneumoniae*、*Kl*
ebsiella rhinoscleromatis、*Legionella pne* 50

umophila、Listeria monocytogenes、Moraxella bovis、Moraxella catarrhalis、Moraxella lacunata、Morganella morganii、Neisseria gonorrhoeae、Neisseria meningitidis、Pantoea agglomerans、Pasteurella canis、Pasteurella haemolytica、Pasteurella multocida、Pasteurella tularensis、Porphyromonas gingivalis、Proteus mirabilis、Proteus vulgaris、Providencia alcalifaciens、Providencia rettgeri、Providencia stuartii、Pseudomonas acidovorans、Pseudomonas aeruginosa、Pseudomonas alcaligenes、Pseudomonas fluorescens、Pseudomonas putida、Salmonella enteritidis、Salmonella paratyphi、Salmonella typhi、Salmonella typhimurium、Serratia marcescens、Shigella dysenteriae、Shigella flexneri、Shigella sonnei、Stenotrophomonas maltophilia、Veillonella parvula、Vibrio cholerae、Vibrio parahaemolyticus、Yersinia enterocolitica、Yersinia intermedia、Yersinia pestis 及び Yersinia pseudotuberculosis からなる群から選択される。

【0084】

一実施形態では、治療される細菌感染は、グラム陽性細菌株感染である。一実施形態では、グラム陽性細菌株は、Actinomyces naeslundii、Actinomyces viscosus、Bacillus anthracis、Bacillus cereus、Bacillus subtilis、Clostridium difficile、Corynebacterium diphtheriae、Corynebacterium ulcerans、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、Micrococcus luteus、Mycobacterium avium、Mycobacterium intracellulare、Mycobacterium leprae、Mycobacterium tuberculosis、Propionibacterium acnes、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、Staphylococcus hyicus、Staphylococcus intermedius、Staphylococcus saccharolyticus、Staphylococcus saprophyticus、Streptococcus agalactiae、Streptococcus mutans、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Streptococcus salivarius 及び Streptococcus sanguis からなる群から選択される。

【0085】

組成物は、所望により、睡眠剤、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗癌薬、抗菌薬（例えば、アミノグリコシド、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、カルバペネム、セファロsporin（例えば、セフェピム）、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗菌薬）、抗乾癬薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、抗下痢薬

、鎮咳薬、鎮吐薬、潰瘍剤、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン（例えば、エポエチンアルファ）、フィルグラスチム（G-CSF、Neupogen）、サルグラモストム（GM-CSF、Leukine）、免疫賦薬、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えば、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン置換薬、エストロゲン受容体調節因子、散腫薬、調節麻痺薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、細胞分裂阻害薬、放射性医薬品、抗うつ剤、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、催眠剤、交感神経作動薬、興奮剤、ドネペジル、タクリン、喘息薬、ベータ刺激薬、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリンまたはそれらの類似体、ドルナーゼアルファ（Pulmozyme）、サイトカイン、またはそれらの任意の組み合わせなどの他の活性治療薬も含有することができる。

10

【0086】

一実施形態では、抗菌薬は、キノロン、テトラサイクリン、グリコペプチド、アミノグリコシド、β-ラクタム、リファンマイシン、マクロライド、ケトリド、オキサゾリドン、クーママイシン、及びクロラムフェニコールから選択される。

【0087】

キラル中心を有する本発明の化合物は、光学的に活性な形態及びラセミ形態で存在し、単離され得ることが理解されるであろう。一部の化合物は、結晶多形性を示すことがある。本発明には、本発明の化合物のラセミ体、光学活性体、結晶多形体もしくは立体異性体、またはこれらの混合物のうち、本明細書に記載されている有用な特性を有するあらゆるものが含まれることを理解すべきであり、（例えば、再結晶化技法による、ラセミ体の分割によって、光学活性のある出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離によって）光学活性体を調製する方法は、当該技術分野において周知である。

20

【0088】

本明細書における化合物の式において、結合手が、立体化学的ではない形式（例えば平面）で描かれている場合には、その結合手が結合している原子には、あらゆる立体化学的な可能性が含まれる。本明細書における化合物の式において、結合手が、定義された立体化学的形式（例えば、太線、太線のくさび、破線または破線のくさび）で描かれている場合には、立体化学的な結合手が結合している原子は、特に断りのない限り、示されている絶対立体異性体を多く含むと理解されたい。一実施形態では、化合物（またはその組成物）は、少なくとも51%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物（またはその組成物）は、少なくとも60%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物（またはその組成物）は、少なくとも80%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物（またはその組成物）は、少なくとも90%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物（またはその組成物）は、少なくとも95%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物（またはその組成物）は、少なくとも99%が、示されている絶対立体異性体であり得る。

30

【0089】

本発明の特定の化合物は、2つ以上の互変異性形態で存在することができることも、当業者には理解されるであろう。例えば、式(I)中の式-NH-C(=O)Hの置換基は、-N=C(OH)Hとして互変異性の形態で存在することができる。本発明は、本明細書に記載される有用な特性を有する、pHに依存して非荷電及び荷電体と平衡状態で存在し得る、式Iの化合物の全ての互変異性形態、ならびに式Iの化合物の混合物の全ての互変異性形態を包含する。

40

【0090】

化合物が十分に塩基性または酸性である場合、式Iの化合物の塩は、式Iの化合物を単離または精製するための中間体として有用であり得る。さらに、式Iの化合物を、薬学的に許容される酸または塩基塩として投与することが好適であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸、例えば、トシレート、メタンス

50

ルホネート、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、安息香酸、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、及び α -グリセロホスフェートで形成される有機酸付加塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、及び炭酸塩を含む、適切な無機塩も形成され得る。塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミンなどの対応するアニオンを得るのに十分な塩基性の化合物を適切な酸と反応させることによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も製造することができる。

【0091】

薬学的に好適な対イオンは、当技術分野で周知の薬学的に好適なカチオン及び薬学的に好適なアニオンを含む。薬学的に好適なアニオンの例としては、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 CH_3SO_3^- 、 H_2PO_4^- 、 CF_3SO_3^- 、 $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ 、クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、または酢酸塩を含む、上述のもの（例えば、生理学的に許容されるアニオン）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0092】

対イオンを含む本発明の化合物は、異なる対イオンを含む本発明の化合物に変換され得ることが当業者には理解されるであろう。このような変換は、イオン交換樹脂、イオン交換クロマトグラフィー及び選択的結晶化を含むがこれらに限定されない種々の周知の技術及び材料を用いて達成することができる。

20

【0093】

式Iの化合物は、医薬組成物として製剤化することができ、ヒト患者などの哺乳動物宿主に、選択した投与経路、すなわち、経口または非経口的に、静脈内経路、筋肉内経路、局所経路、または皮下経路に適合させた様々な形態で投与することができる。経口投与の場合、化合物は、腸溶コーティングを伴うまたは伴わない固体剤形として製剤化することができる。

【0094】

すなわち、本発明の化合物は、不活性希釈剤、賦形剤または同化可能な食用担体のような薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて、全身投与、例えば、経口投与され得る。それらは、硬いまたは軟らかいシェルのゼラチンカプセルに封入され得るか、錠剤に圧縮され得るか、または患者の規定食の食物に直接組み込まれ得る。治療的な経口投与では、その活性化合物は、1つ以上の賦形剤と組み合わせられ得、摂取可能な錠剤、バツカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハーなどの形態で使用され得る。このような組成物及び調製物は、活性化合物を少なくとも0.1%含まなければならない。その組成物及び調製物の割合は、当然ながら変動することがあり、利便的には、所定の単位剤形の重量の約2~約90%であってよい。このような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量レベルを得られるような量である。

30

【0095】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などは、トラガカントガム、アカシア、コーンスターチもしくはゼラチンのような結合剤、リン酸二カルシウムのような賦形剤、コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸などのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、及びスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームのような甘味剤も含んでよく、またはペパーミント、ウィンターグリーン油もしくはチェリー香料のような香味剤を加えてもよい。その単位剤形がカプセル剤であるときには、上記の種類の物質に加えて、植物油またはポリエチレングリコールのような液体担体を含んでもよい。コーティングとして、または別段に、その固体単位剤形の物理的形態を改変するために、様々な他の物質が存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、セラックまたは糖などでコーティングされていてもよい。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、保存剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、色素、ならびにチェリーフレーバ

40

50

ーまたはオレンジフレーバーのような香料を含んでもよい。当然ながら、いずれの単位剤形を調製するのに使用するいずれの物質も、薬学的に許容されるとともに、用いる量において、実質的に無毒である必要がある。加えて、活性化合物は、徐放性の調製物、粒子及び器具に組み込まれ得る。

【0096】

その活性化合物は、注入または注射によって、静脈内投与または筋肉内投与され得る。その活性化合物またはその塩の溶液を水で調製でき、任意に、無毒の界面活性剤と混合できる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン及びこれらの混合物中、ならびに油中で、分散液を調製することもできる。これらの調製物は、通常の保存条件及び使用条件下で、微生物の成長を防ぐための保存剤を含む。

10

【0097】

注射または注入に適する医薬品剤形としては、活性成分を含む滅菌水溶液もしくは滅菌分散液、または活性成分を含む滅菌粉末であって、注射もしくは注入用の滅菌溶液または滅菌分散液を即時に調製するように適合されている滅菌粉末を挙げることができ、これらは任意に、リボソームに封入する。いずれの場合にも、最終的な剤形は、滅菌されており、流体であり、製造条件及び保存条件下で安定していなければならない。液体担体または液体ビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、無毒のグリセリルエステル及びこれらの適切な混合物を含む溶媒または液体分散媒であることができる。適切な流動性は、例えば、リボソームを形成することによって、分散液の場合には、所要の粒径を維持することによって、または界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって抑制できる。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含むのが好ましいであろう。注射用組成物の吸収は、その組成物で、吸収遅延剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを使用することによって延長できる。

20

【0098】

滅菌注射液は、活性化合物を所要量で、必要に応じて、上で列挙した様々な他の成分とともに、適切な溶媒に組み込んでから、ろ過滅菌することによって調製する。滅菌注射液を調製するための滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥の技法であり、この技法により、事前に滅菌ろ過した溶液に存在する活性成分及びいずれかの所望の追加成分の粉末が得られる。

30

【0099】

局所投与では、本発明の化合物は、純粋な形態、すなわち、その化合物が液体である形態で適用してよい。しかしながら、それらを皮膚に、皮膚科学的に許容される担体（固体であっても液体であってもよい）と組み合わせた組成物または製剤として投与するのが概ね望ましいであろう。

【0100】

有用な固体担体としては、微粉化した固体（タルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナ、ナノ粒子等）が挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコールもしくはグリコール、または水-アルコール／グリコールブレンドが挙げられ、この液体担体には、本発明の化合物を有効なレベルで、任意に無毒性の界面活性剤の助けを借りて、溶解または分散できる。香料及び追加の抗菌剤のようなアジュバントを加えて、所定の用法に合わせて、特性を最適化できる。得られた液体組成物は、吸収性パッドから塗布するか、包帯及び他の包帯を含浸させるために使用するか、またはポンプタイプまたはエアゾールスプレーを使用して患部に噴霧することができる。

40

【0101】

また、合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及び脂肪酸エステル、脂肪酸アルコール、変性セルロースまたは変性ミネラル物質のような増粘剤を液体担体とともに用いて、使用者の皮膚に直接塗布するための延展性パスタ剤、ゲル剤、軟膏剤、石鹸などを形成できる。

50

【0102】

式Iの化合物の有用な投与量は、その *in vitro* 活性と、動物モデルでの *in vivo* 活性を比較することによって求めることができる。マウス及びその他の動物における有効な投与量をヒトに外挿する方法は、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第4,938,949号を参照されたい。

【0103】

治療で使用する際に必要となる本発明の化合物、またはその活性な塩もしくは誘導体の量は、選択した特定の塩のみならず、投与経路、治療する状態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても変動することになり、最終的には、主治医または臨床医の裁量に委ねられることになる。

10

【0104】

しかしながら、一般に、適切な用量は、1日あたり約1～約500mg/kg、例えば、1日あたり約5～約400mg/kg、例えば、1日あたりレシピエントの体重1キログラムあたり1～約250mgの範囲である。

【0105】

化合物は、単位剤形で便利に製剤化され、例えば、単位剤形あたり5～500mg、10～400mg、または5～100mgの活性成分を含有する。一実施形態では、本発明は、そのような単位剤形で製剤化された本発明の化合物を含む組成物を提供する。所望の用量は、利便的なことに、1回用量で、または適切な間隔で投与する複数回用量として、例えば、1日に2回、3回、4回またはそれ以上の分割用量として供給してもよい。その分割用量自体をさらに、例えば大まかな間隔の別個の投与回数に分割してもよい。

20

【0106】

本明細書に開示される化合物と1つ以上の他の活性治療薬（例えば、抗菌薬）との同時投与は、一般に、本明細書に開示される化合物と1つ以上の他の活性治療薬との同時または連続投与を指し、その結果、治療有効量の本明細書に開示される化合物と1つ以上の他の活性治療薬との両方が、患者の体内に存在する。

【0107】

本明細書に開示される化合物が *N. gonorrhoeae* 増殖を阻害する能力を表1に示し、実施例34に記載される方法を用いて決定することができる。

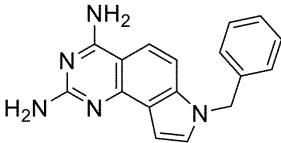
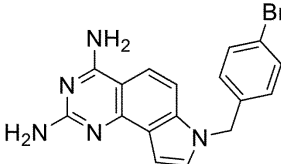
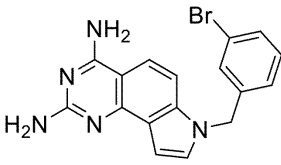
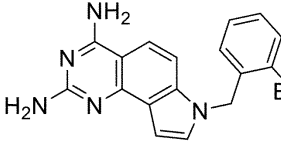
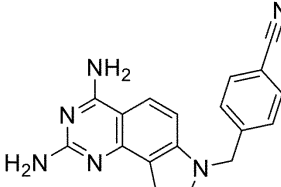
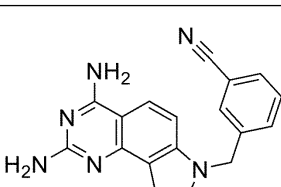
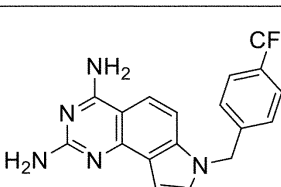
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造	M I C (μ g / m L) ¹
1		8
2		2
3		0 . 5
4		2
5		1 6
6		4
7		2

10

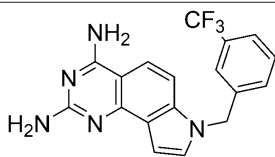
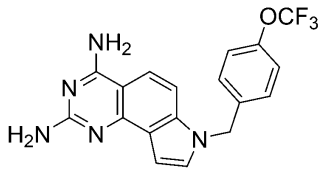
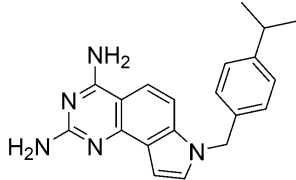
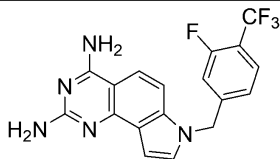
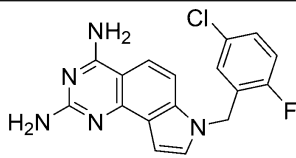
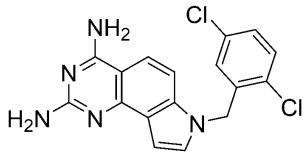
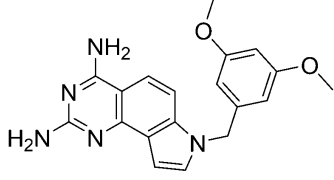
20

30

40

50

【表 1 - 2】

8		8
9		1 6
1 0		4
1 1		4
1 2		4
1 3		1 6
1 4		> 6 4

10

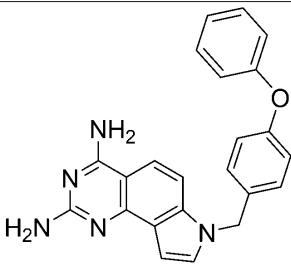
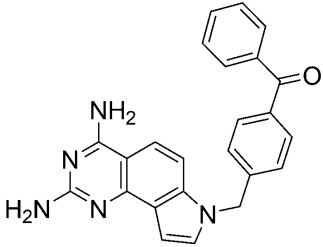
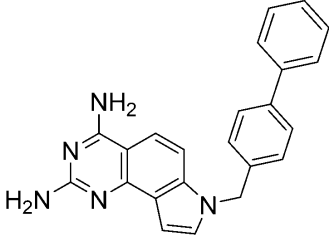
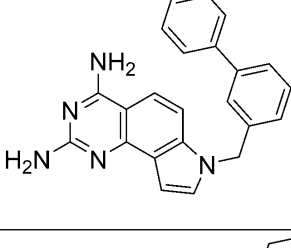
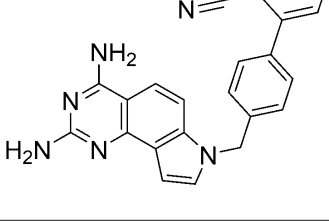
20

30

40

50

【表 1 - 3】

1 5		8
1 6		4
1 7		8
1 8		1 6
1 9		0. 2 5

10

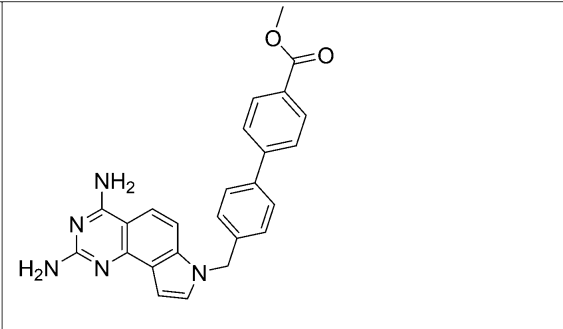
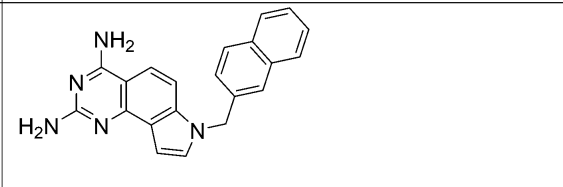
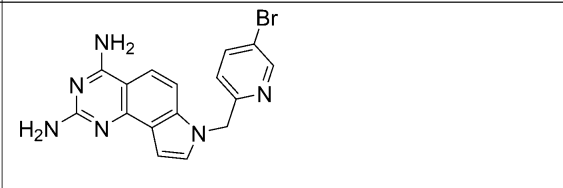
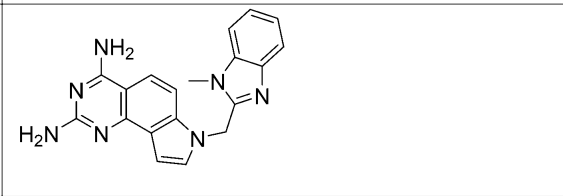
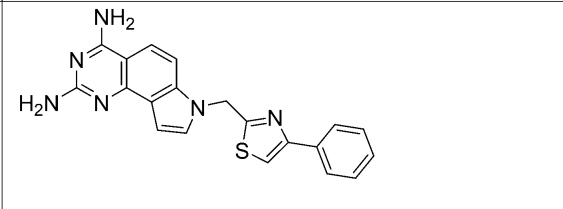
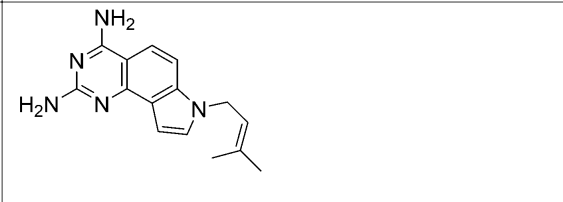
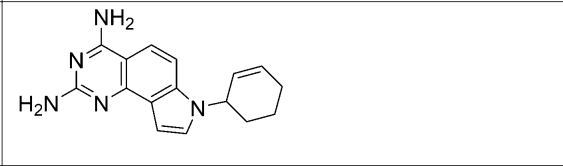
20

30

40

50

【表 1 - 4】

2 0	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)CN3C=Cc4ccc5c(c3)nc(N)c(N)n5</chem>	> 3 2
2 1	 <chem>Cc1ccccc1CN2C=Cc3ccc4c(c2)nc(N)c(N)n4</chem>	2
2 2	 <chem>BrCc1ccc(cc1)CN2C=Cc3ccc4c(c2)nc(N)c(N)n4</chem>	1 6
2 3	 <chem>c1ccc2c(c1)nnc2CN3C=Cc4ccc5c(c3)nc(N)c(N)n5</chem>	> 6 4
2 4	 <chem>c1ccc2c(c1)nnc2CN3C=Cc4ccc5c(c3)nc(N)c(N)n5</chem>	4
2 5	 <chem>CC1=CN=CN1CN2C=Cc3ccc4c(c2)nc(N)c(N)n4</chem>	4
2 6	 <chem>C1=CCCCC1N2C=Cc3ccc4c(c2)nc(N)c(N)n4</chem>	4

10

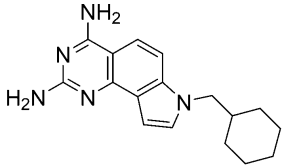
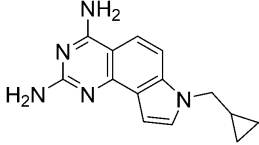
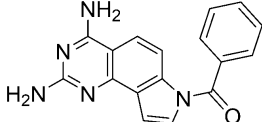
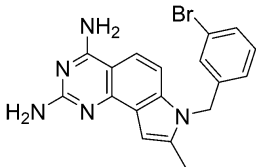
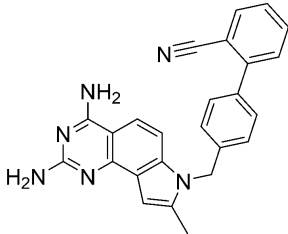
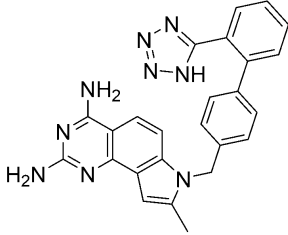
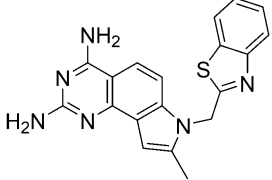
20

30

40

50

【表 1 - 5】

2 7		4
2 8		8
2 9		3 2
3 0		1 6
3 1		1
3 2		> 6 4
3 3		8

10

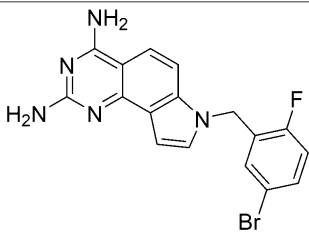
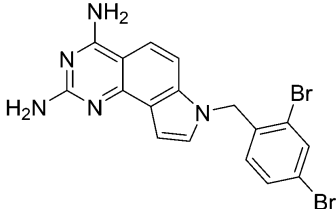
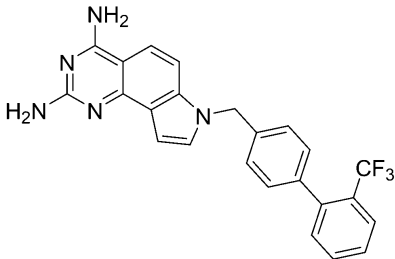
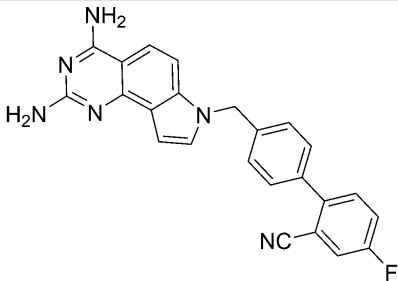
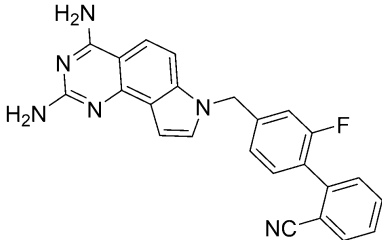
20

30

40

50

【表 1 - 6】

3 4		1 6
3 5		4
3 6		8
3 7		1
3 8		0 . 1 2 5

10

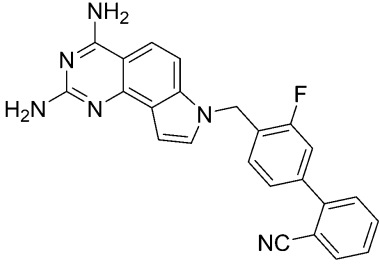
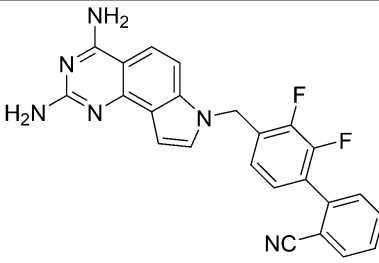
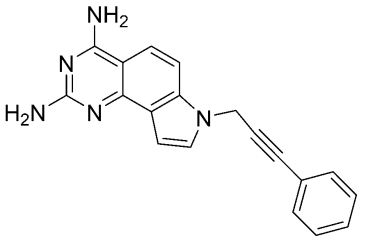
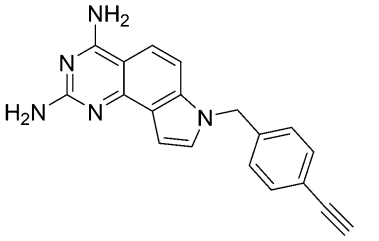
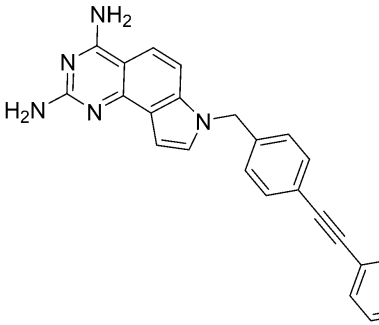
20

30

40

50

【表 1 - 7】

3 9		ND
4 0		ND
4 1		8
4 2		8
4 3		> 6 4

10

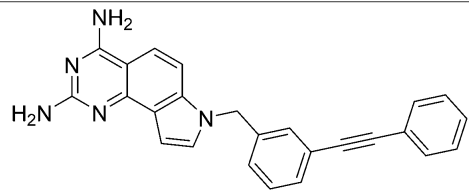
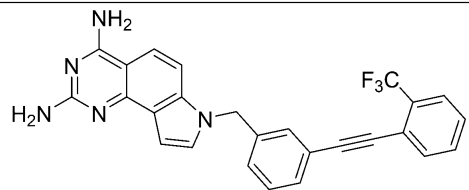
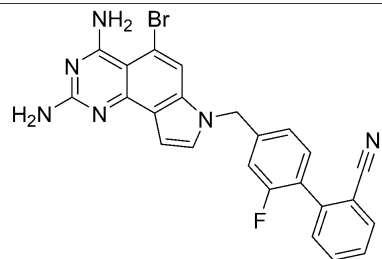
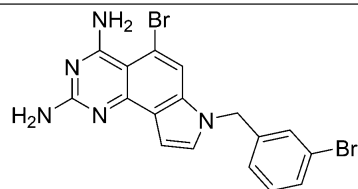
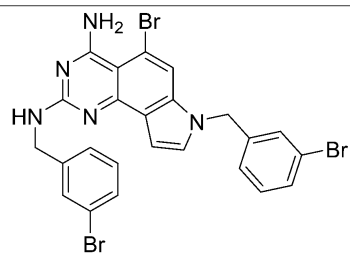
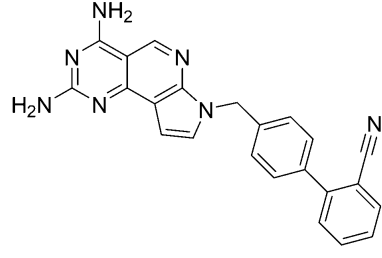
20

30

40

50

【表 1 - 8】

4 4		ND
4 5		ND
4 6		ND
4 7		ND
4 8		ND
4 9		ND

10

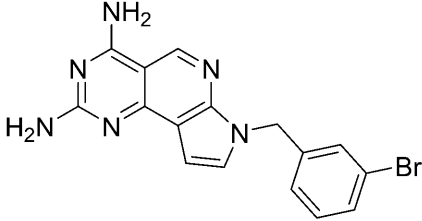
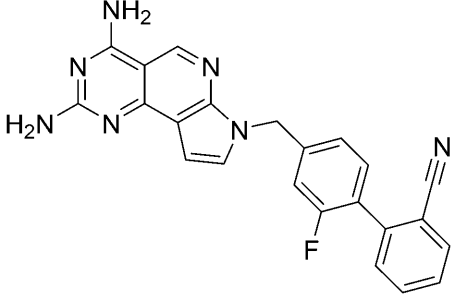
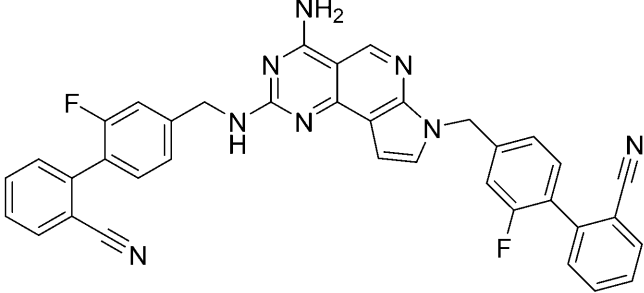
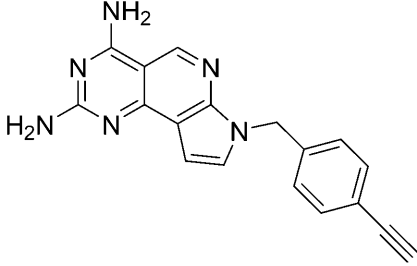
20

30

40

50

【表 1－9】

5 0		ND
5 1		ND
5 2		ND
5 3		ND

10

20

30

¹ THにおける*N. gonorrhoeae* ATCC 49226に対する抗菌活性。

40

【0108】

本明細書に開示される化合物が細菌増殖を阻害する能力を表2に示し、実施例54に記載される方法を用いて決定することができる。

表 2

50

【表 2】

Example #	Intrinsic MIC (μg/ml) in CMMH											
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853a	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606a	<i>E. coli</i> ATCC 25922a	<i>E. coli</i> W4323a	<i>E. coli</i> N3a	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031a	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13833a	<i>S. aureus</i> ATCC 29930a	<i>P. mirabilis</i> ATCC 29906a	MRSA ATCC 19636a	MRSA ATCC 33591a	
2a	>128a	16a	2a	1a	<0.25a	<0.25a	4a	<0.25a	4a	<0.25a	<0.25a	
3a	>64a	16a	32a	>64a	1a	4a	>64a	16a	>64a	2a	2a	
4a	>64a	16a	4a	2a	<0.125a	<0.125a	8a	1a	>64a	<0.125a	<0.125a	
6a	>64a	32a	4a	4a	<0.015a	<0.125a	16a	0.25a	>64a	0.5a	0.5a	
7a	>64a	16a	2a	2a	<0.015a	<0.125a	8a	<0.125a	>64a	<0.25a	<0.25a	
16a	>64a	>64a	4a	2a	<0.015a	<0.125a	>64a	0.5a	>64a	<0.25a	<0.25a	
21a	>128a	16a	>64a	>64a	8a	8a	>64a	>64a	>64a	4a	4a	
26a	>128a	32a	16a	16a	<0.125a	2a	64a	4a	>64a	1a	1a	
27a	>64a	8a	4a	2a	<0.125a	<0.125a	4a	1a	>64a	<0.125a	<0.125a	
31a	>128a	>64a	>64a	>64a	<0.125a	0.5a	>64a	2a	>64a	0.25a	0.5a	
32a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	
33a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	
34a	>64a	>64a	NDa	2a	<0.125a	<0.125a	64a	4a	64a	<0.063a	<0.063a	
35a	>64a	64a	NDa	8a	<0.125a	0.25a	>64a	4a	>64a	0.5a	1a	
36a	>64a	>64a	NDa	8a	<0.125a	1a	>64a	8a	>64a	0.5a	0.5a	
37a	>64a	>64a	NDa	8a	<0.125a	0.25a	>64a	4a	>64a	0.125a	0.125a	
38a	>64a	>64a	NDa	1a	<0.125a	<0.125a	16a	2a	>64a	<0.063a	<0.063a	
39a	>64a	>64a	NDa	8a	<0.063a	1a	>64a	1a	>64a	<0.063a	<0.063a	
40a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	64a	>64a	0.25a	<0.063a	
41a	>64a	>64a	NDa	2a	<0.125a	<0.125a	8a	2a	>64a	0.5a	1a	
42a	>64a	>64a	NDa	4a	<0.125a	<0.125a	32a	<0.125a	32a	<0.063a	<0.063a	
43a	>64a	>64a	NDa	>64a	32a	>64a	>64a	>64a	>64a	32a	2a	
44a	>64a	>64a	NDa	>64a	4a	32a	>64a	32a	>64a	2a	1a	
45a	>64a	>64a	NDa	>64a	32a	>64a	>64a	>64a	>64a	2a	2a	
46a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	4a	>64a	4a	2a	
47a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	2a	8a	4a	4a	
48a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	>64a	>64a	>64a	>64a	
49a	>64a	>64a	NDa	>64a	0.125a	0.5a	>64a	1a	>64a	<0.063a	<0.063a	
50a	>64a	>64a	NDa	32a	<0.063a	1a	>64a	8a	>64a	<0.063a	<0.063a	
51a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	8a	>64a	<0.063a	<0.063a	
52a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	>64a	>64a	>64a	>64a	
53a	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	NDa	>64a	>64a	<0.063a	<0.063a	
AZA5a	64a	64a	8a	4a	1a	2a	32a	32a	64a	1a	1a	
TAPa	>64a	16a	0.5a	0.5a	<0.125a	0.25a	2a	<0.25a	1a	0.5a	0.5a	
VANa	-a	-a	-a	-a	-a	-a	-a	-a	-a	2a	2a	
MRSA-methicillin-susceptible-Samr-like-oxazolidinone-resistant-S. aureus-ND-not-determined-A7M-azithromycin-TAP-trimethoprim-VAN-vancomycin												

NRSA: methicillin-resistant; S. aureus: S. aureus; ND: not done; AZA: azithromycin; TAP: trimethoprim; VAN: vancomycin

【0109】

本発明を以下の非限定的な実施例によって説明していく。

【0110】

アミン中間体 A、B、C、D、及び E の調製

セクション 1：中間体 A、B、C、D 及び E の調製のための合成手順

10

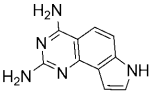
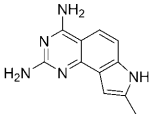
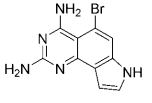
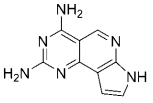
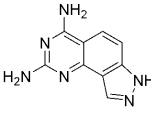
20

30

40

50

【表 3】

中間体	A	B	C	D	E
構造					

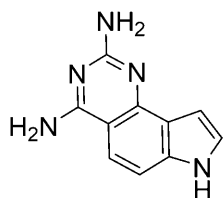
10

【0111】

中間体 A の調製：7H-ピロロ〔2，3-h〕キナゾリン-2，4-ジアミン。

【化20】

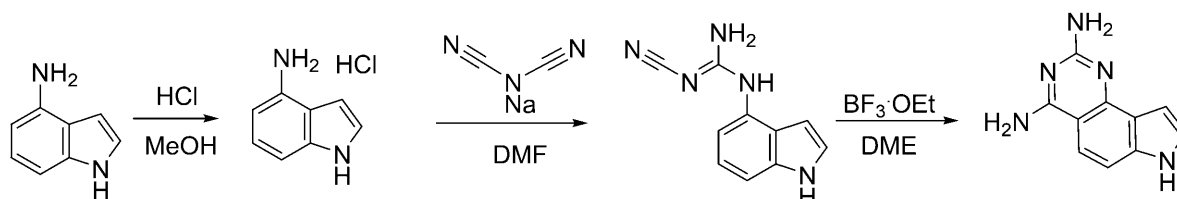
20



7H-ピロロ〔2，3-h〕キナゾリン-2，4-ジアミン

30

【化21】



40

ジメトキシエタン（200 mL）中の2-シアノ-1-（1H-インドール-4-イル）グアニジン（5.2 g、26 mmol）の溶液に、BF₃・Et₂O（16 mL、130 mmol）をゆっくりと室温で添加した。これを80℃でN₂下で一晩攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去し、残渣をメタノール（50 mL）中に懸濁した。溶液にNH₃/H₂O（35 mL）を添加した。それを室温で2時間攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲルにロードした。これを、溶離液としてDCM中のMeOHを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色の粉末を得た（3.3 g、収率64%）。¹H

50

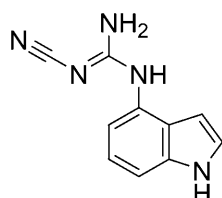
NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s br, 1H), 8.02 (s br, 1H), 7.73 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H)。MS (ESI): $C_{10}H_{10}N_5^+ 200.09$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値 199.80 [M+H] $^+$ 。

【0112】

必要な中間体を以下のように調製した：

【化22】

10



20

2-シアノ-1-(1H-インドール-4-イル)グアニジン

メタノール (150 mL) 中の4-アミノインドール (5.29 g、40 mmol) の溶液に、HCl 溶液 (ジオキサン中 4 M、12.5 mL、50 mmol) を室温でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。残渣をDMF (60 mL) に溶解し、ナトリウムジシアナミド (8.90 g、100 mmol) を室温で添加した。反応混合物を45℃で一晩加熱した。次いで、DMFを真空中で除去した。残渣を水で処理し、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。粗生成物を灰色粉末 (5.3 g、収率67%) として回収し、これを精製せずに次の工程の反応に使用した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.44 (s, 1H)。MS (ESI): $C_{10}H_{10}N_5^+ 200.09$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値 199.85 [M+H] $^+$ 。

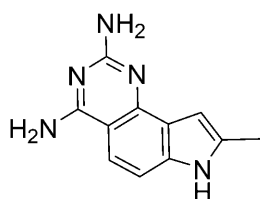
30

【0113】

中間体Bの調製：8-メチル-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン。

【化23】

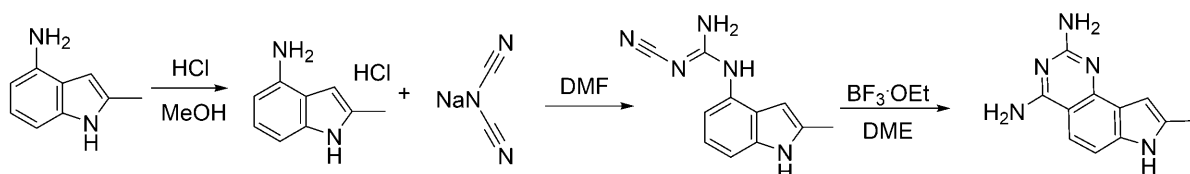
40



8-メチル-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

50

【化 2 4】



10

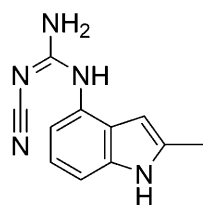
ジメトキシエタン（30 mL）中の2-シアノ-1-（2-メチル-1H-インドール-4-イル）グアニジン（0.82 g、3.8 mmol）の溶液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （2.4 mL、20 mmol）をゆっくりと室温で添加した。これを80℃で N_2 下で一晩攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去し、残渣を少量のメタノール（10 mL）中に懸濁した。溶液に $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （5 mL）を添加した。それを室温で2時間攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲルにロードした。これを、DCM中のMeOHを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色粉末を得た（0.68 g、収率83%）。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.82（s br, 1H），8.67（s br, 1H），8.45（s br, 1H），7.75（d, $J=9.0$ Hz, 1H），7.31（d, $J=9.0$ Hz, 1H），7.23（s br, 1H），7.06（s br, 1H），6.89（s br, 1H），6.59（s, 1H），2.44（s, 3H）。MS（ESI）： $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_5^+ 214.10$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ に対する計算値、実測値213.85 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

20

【0114】

必要な中間体を以下のように調製した：

【化 2 5】



30

2-シアノ-1-（2-メチル-1H-インドール-4-イル）グアニジン

メタノール（30 mL）中の4-アミノインドール（0.83 g、5.7 mmol）の溶液に、HCl溶液（ジオキサン中4 M、1.7 mL、6.8 mmol）を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。残渣をDMF（12 mL）に溶解し、ナトリウムジシアナミド（1.26 g、14.2 mmol）を室温で添加した。反応混合物を45℃で一晩加熱した。次いで、DMFを真空中で除去した。残渣を水で処理し、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。粗生成物を灰色の粉末として回収し（0.83 g、収率69%）、これを精製せずに次の工程の反応に使用した。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.02（s, 1H），8.79（s, 1H），7.09（t, $J=7.5$ Hz, 1H），7.04（s

40

50

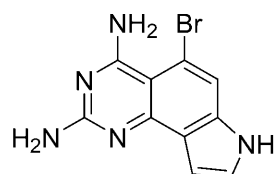
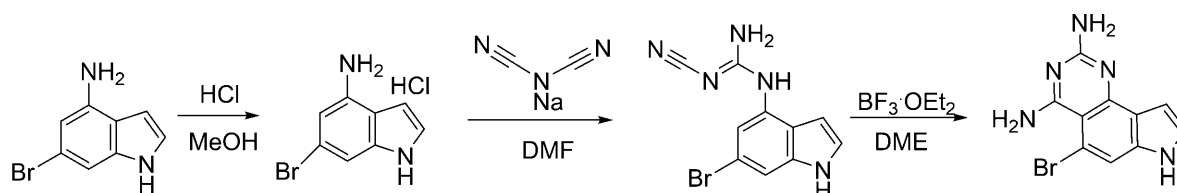
, 1 H), 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 2.36 (s, 3 H)。MS (ESI): $C_{11}H_{12}N_5^+ 214.10$ [M + H]⁺に対する計算値、実測値 213.90 [M + H]⁺。

【0115】

中間体 C の調製：5-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン。

【化26】

10



20

5-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

メタノール (10 mL) 中の 6-ブロモ-1H-インドール-4-アミン (0.25 g、1.2 mmol) の溶液に、HCl 溶液 (ジオキサン中 4 M, 0.4 mL, 1.6 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。残渣を DMF (2 mL) に溶解し、ナトリウムジシアナミド (0.27 g、3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 45℃で一晩加熱した。次いで、DMF を真空中で除去した。残渣を水で処理し、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。粗生成物を灰色の粉末として回収した。それをジメトキシエタン (10 mL) に溶解し、次いで BF₃·Et₂O (0.8 mL, 6 mmol) を室温でゆっくりと添加した。これを 65℃で N₂ 下で 2 時間攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去し、残渣を少量のメタノール中に懸濁した。溶液に NH₃·H₂O (0.5 mL) を添加した。それを室温で攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲルにロードした。これを、DCM 中の 0~25% MeOH (2% NH₃·H₂O を含む) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色の粉末を得た (0.10 g、収率 30%)。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H)。MS (ESI): $C_{10}H_{10}BrN_6^+ 278.00$ [M + H]⁺に対する計算値、実測値 277.85 [M + H]⁺。

30

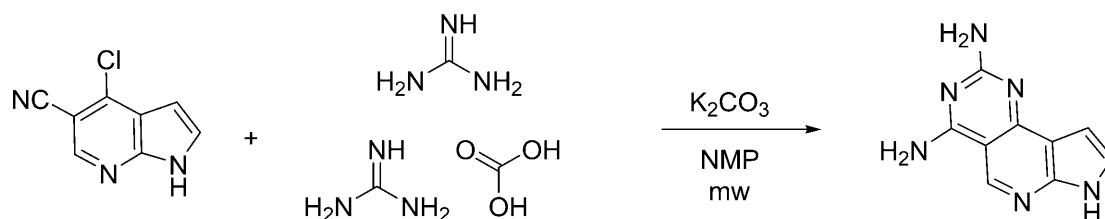
40

【0116】

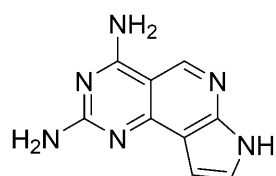
中間体 D の調製：7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン。

50

【化 27】



10



20

7H-ピロロ[3', 2': 5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジアミン
4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (177 mg、1 mmol)、炭酸グアニジン (721 mg、4 mmol) 及び無水炭酸カリウム (276 mg、2 mmol) の混合物に、NMP (15 mL) を添加した。得られた混合物を窒素下で密封し、マイクロ波により 150℃ で 3.5 時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルにロードし、DCM 中 0~50% MeOH (2% NH₃・H₂O を含む) を含むシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物を淡褐色の粉末として回収した (136 mg、収率 68%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s br, 1H), 8.94 (s br, 1H), 7.43 (dd, J = 6.2, 1.78 Hz, 1H), 6.96 (s br, 2H), 6.79 (dd, J = 6.2, 1.78 Hz, 1H), 6.41 (s br, 2H)。MS (ESI): C₉H₉N₆⁺ 200.95 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 201.05 [M+H]⁺。

30

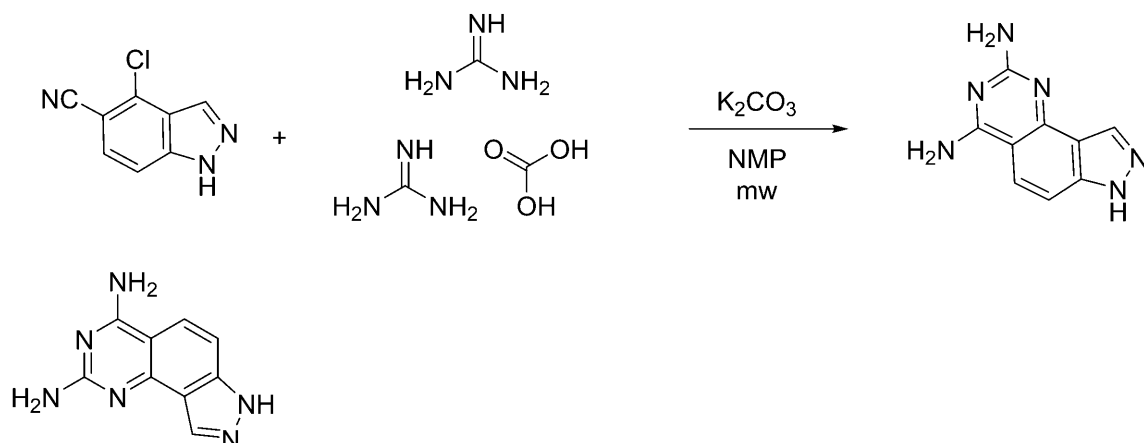
【0117】

中間体 E の調製：7H-ピラゾロ[3, 4-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン。

40

50

【化 2 8】



10

7H-ピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

20

4-クロロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (100 mg、0.56 mmol)、炭酸グアニジン (406 mg、2.24 mmol) 及び無水炭酸カリウム (155 mg、1.12 mmol) の混合物に、NMP (8 mL) を添加した。得られた混合物を窒素下で密封し、マイクロ波により 150 °C で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルにロードし、DCM 中 0 ~ 30 % MeOH (2 % NH_3 H_2O を含む) を含むシリカゲルカラムで精製して、生成物を淡褐色の粉末として回収した (38 mg、収率 34 %)。 ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。MS (ESI): $C_9H_9N_6^+ 201.09$ [$M+H$] $^+$ に対する計算値、実測値 200.90 [$M+H$] $^+$ 。

30

【0118】

実施例化合物の調製のための一般的な合成手順。

無水 DMF (1 mL / 1 mmol) 中の中間体：A ~ E または 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (1 当量) の溶液に、NaH (鉱油中 60 %、1.5 当量) を窒素下で添加した。室温で 10 分間撹拌した後、臭化物または酸無水物 (1 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水で処理し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。次いで、これをシリカゲルにロードし、溶離液として DCM 中の MeOH を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0119】

実施例 1 は、上の段落に記載の一般手順を用いた代表的な合成を記載する。

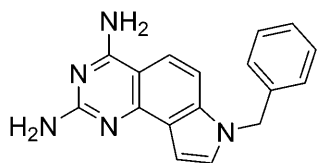
40

【0120】

実施例 1. 7-ベンジル-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

50

【化 2 9】



10

7-ベンジル-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

無水DMF (0.2 mL) 中の7H-ピロロ[2,3-h]-キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.2 mmol) の溶液に、窒素下でNaH (鉱油中60%、12 mg、0.3 mmol) を添加した。室温で10分間攪拌した後、ベンジルブロミド (24 μ L, 0.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で処理し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。次いで、それをDCMに懸濁し、シリカゲルにロードし、溶離液としてDCM中0~10% MeOHを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色の粉末として得た (12 mg、収率21%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.50 (s br, 2H), 5.52 (s br, 2H), 5.46 (s, 2H)。MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5^+ 290.13$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値289.80 [M+H] $^+$ 。

20

【0121】

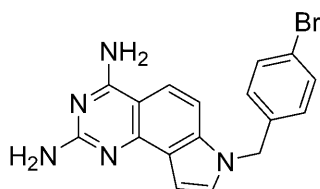
実施例2~53を、実施例1、一般合成スキーム及び一般合成手順で概説された手順に従って調製した。

【0122】

実施例2. 7-(4-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

30

【化 3 0】



40

7-(4-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

淡褐色の粉末 (182 mg、収率20%) を7H-ピロロ[2,3-h]-キナゾリン-2,4-ジアミン (500 mg、2.5 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J

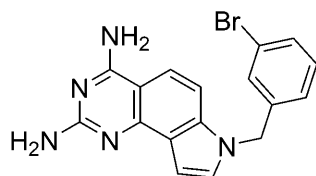
50

= 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.08 (br, 2H), 5.43 (s, 2H)。MS (ESI): $C_{17}H_{15}BrN_5 + 368.04 [M + H]^+$ に対する計算値、実測値 367.85 $[M + H]^+$ 。

【0123】

実施例 3. 7-(3-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化31】



7-(3-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

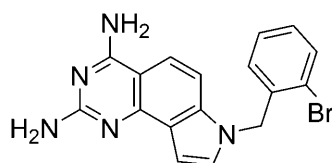
20

白色の粉末 (19 mg、収率 26%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.2 mmol) から得た。MS (ESI): $C_{17}H_{15}BrN_5 + 368.04 [M + H]^+$ に対する計算値、実測値 367.85 $[M + H]^+$ 。

【0124】

実施例 4. 7-(2-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化32】



7-(2-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

40

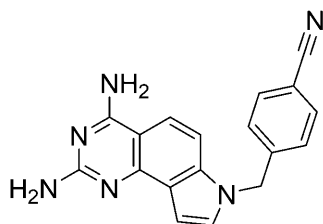
白色の粉末 (33 mg、収率 18%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.29 (s br, 2H), 4.91 (s br, 2H)。MS (ESI): $C_{17}H_{15}BrN_5 + 368.04 [M + H]^+$ に対する計算値、実測値 367.90 $[M + H]^+$ 。

【0125】

実施例 5. 4-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製。

50

【化 3 3】



10

4-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)ベンゾニトリル

白色の粉末(38mg、収率24%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28(d, J=9.0Hz, 1H), 7.19(d, J=9.0Hz, 1H), 7.14(d, J=9.0Hz, 1H), 7.12(d, J=8.7Hz, 2H), 6.99(d, J=8.7Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 5.28(s br, 2H), 4.90(s br, 2H)。MS(ESI): C₁₈H₁₅N₆⁺ 315.13 [M+H]⁺に対する計算値、実測値 314.90 [M+H]⁺。

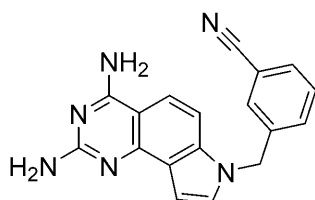
20

【0126】

実施例6. 3-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製。

【化 3 4】

30



3-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)ベンゾニトリル

40

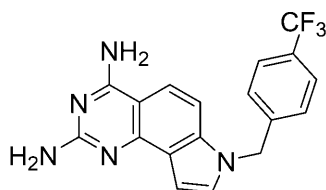
白色の粉末(31mg、収率20%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。MS(ESI): C₁₈H₁₅N₆⁺ 315.13 [M+H]⁺に対する計算値、実測値 314.90 [M+H]⁺。

【0127】

実施例7. 7-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

50

【化 3 5】



10

7-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

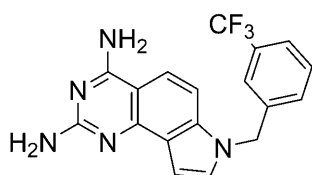
白色の粉末(34mg、収率19%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.54(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.28(m, 1H), 7.17(m, 4H), 7.03(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.45(s, 2H), 5.28(s br, 2H), 4.89(s br, 2H)。MS(ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5^+ 358.12$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値357.90 [M+H] $^+$ 。

20

【0128】

実施例8. 7-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化 3 6】



30

7-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

白色の粉末(78mg、収率44%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.53(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.17(m, 3H), 7.05(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.44(s, 2H), 5.29(s br, 2H), 4.91(s br, 2H)。MS(ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5^+ 358.12$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値357.90 [M+H] $^+$ 。

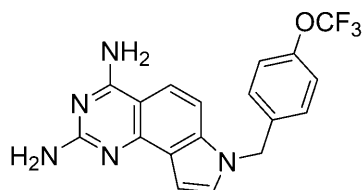
40

【0129】

実施例9. 7-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

50

【化 3 7】



10

7-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

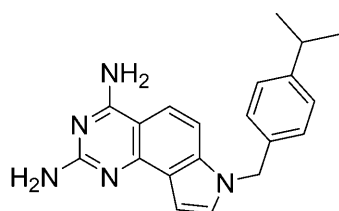
白色の粉末(36mg、収率19%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.56(d, J=7.2Hz, 1H), 7.38(m, 2H), 7.29(d, J=9.0Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.15(dd, J=13.8, 3.0Hz, 2H), 7.02(d, J=8.7Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 5.30(s br, 2H), 4.92(s br, 2H)。MS(ESI): C₁₈H₁₅F₃N₅O⁺ 374.12 [M+H]⁺に対する計算値、実測値373.90 [M+H]⁺。

20

【0130】

実施例10. 7-(4-イソプロピルベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化 3 8】



30

7-(4-イソプロピルベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

40

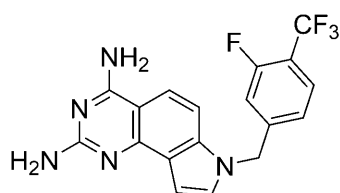
白色の粉末(92mg、収率55%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.27(d, J=9.0Hz, 1H), 7.19(m, 5H), 7.14(m, 2H), 7.01(d, J=8.1Hz, 2H), 5.35(s, 2H), 5.28(s br, 2H), 4.89(s br, 2H), 2.86(m, 1H), 1.21(d, J=6.9Hz, 6H)。MS(ESI): C₂₀H₂₂N₅⁺ 332.18 [M+H]⁺に対する計算値、実測値332.00 [M+H]⁺。

【0131】

実施例11. 7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-7H-ピロ

50

ロ [2 , 3 - h] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンの調製。
【化 3 9】



10

7 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - h] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン

白色の粉末 (5 9 m g 、 収率 3 1 %) を 7 H - ピロロ [2 , 3 - h] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) から得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) δ 7 . 5 3 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 0 (d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 1 6 (d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 2 (d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 0 (d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 4 (d , $J = 11 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 5 . 4 4 (s , 2 H) , 5 . 3 5 (s b r , 2 H) 。 MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5^+ 376 . 11$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ に対する計算値、実測値 3 7 5 . 9 5 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

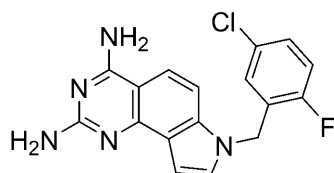
20

【 0 1 3 2 】

実施例 1 2 . 7 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - h] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンの調製。

【化 4 0】

30



7 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - h] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン

40

白色の粉末 (6 2 m g 、 収率 3 6 %) を 7 H - ピロロ [2 , 3 - h] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) から得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) δ 7 . 3 2 (d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 7 (m , 3 H) , 7 . 1 2 (d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 5 (t , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 7 3 (d d , $J = 6 . 9 , 3 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 5 . 3 9 (s , 2 H) , 5 . 2 9 (s b r , 2 H) , 4 . 8 9 (s b r , 2 H) 。 MS (ESI) : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClFN}_5^+ 342 . 08$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ に対する計算値、実測値 3 4 1 . 8 5 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

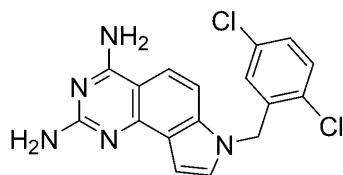
【 0 1 3 3 】

実施例 1 3 . 7 - (2 , 5 - ジクロロベンジル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - h] キナゾリ

50

ン－２，４－ジアミンの調製。

【化４１】



10

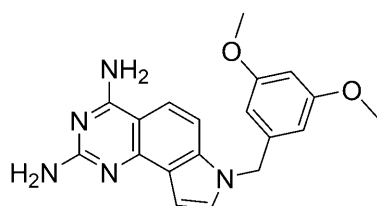
７－（２，５－ジクロロベンジル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－２，４－ジアミン

灰白色の粉末（８ｍｇ、収率１３％）を７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－２，４－ジアミン（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）から得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ₁₇Ｈ₁₄Ｃｌ₂Ｎ₅⁺ ３５８．０５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺に対する計算値、実測値３５７．９０〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。
【０１３４】

実施例１４．７－（３，５－ジメトキシベンジル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－２，４－ジアミンの調製。

20

【化４２】



30

７－（３，５－ジメトキシベンジル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－２，４－ジアミン

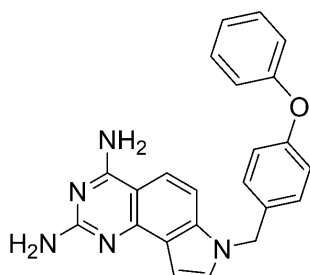
白色の粉末（１０８ｍｇ、収率６２％）を７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－２，４－ジアミン（１００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）から得た。¹Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ７．２７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），５．２８（ｓ ｂｒ，２Ｈ），４．８９（ｓ ｂｒ，２Ｈ），３．６８（ｓ，６Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ₁₉Ｈ₂₀Ｎ₅Ｏ₂⁺ ３５０．１５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺に対する計算値、実測値３４９．９５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。
【０１３５】

40

実施例１５．７－（４－フェノキシベンジル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－２，４－ジアミンの調製。

50

【化 4 3】



10

7-(4-フェノキシベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

白色の粉末(35mg、収率33%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(56mg、0.28mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CD₃COCD₃) δ 8.19(br, 2H), 7.92(d, J=9.0Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 7.36(m, 2H), 7.30(d, J=8.7Hz, 2H), 7.11(m, 2H), 6.92-6.99(m, 4H), 5.59(s, 2H)。MS(ESI): C₂₃H₂₀N₅O⁺ 382.16 [M+H]⁺に対する計算値、実測値381.95 [M+H]⁺。

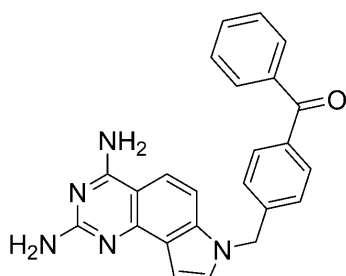
20

【0136】

実施例16. (4-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)フェニル)(フェニル)メタノンの調製。

【化 4 4】

30



40

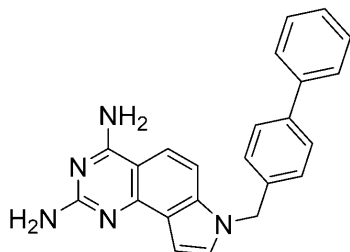
(4-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)フェニル)(フェニル)メタノン

白色の粉末(35mg、収率18%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.80(m, 5H), 7.57(m, 2H), 7.45(m, 3H), 7.17(m, 2H), 7.08(d, J=9.0Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 5.28(s br, 2H), 4.90(s br, 2H)。MS(ESI): C₂₄H₂₀N₅O⁺ 394.16 [M+H]⁺に対する計算値、実測値393.95 [M+H]⁺。

【0137】

50

実施例 17. 7-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。
【化 45】



10

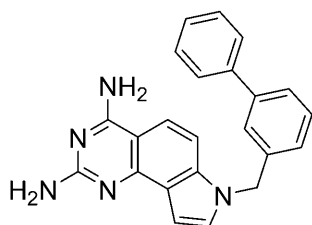
7-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

白色の粉末 (28 mg、収率 26%) を 7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン (60 mg、0.3 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 7.50–7.58 (m, 4H), 7.36–7.43 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.35 (s br, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.35 (s br, 2H)。MS (ESI): C₂₃H₂₀N₅⁺ 366.16 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 366.00 [M+H]⁺。
【0138】

20

実施例 18. 7-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。
【化 46】

30



40

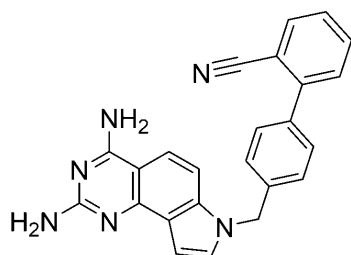
7-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン

灰白色の粉末 (25 mg、収率 23%) を 7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン (60 mg、0.3 mmol) から得た。MS (ESI): C₂₃H₂₀N₅⁺ 366.16 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 365.95 [M+H]⁺。
【0139】

実施例 19. 4'-((2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。

50

【化 4 7】



10

4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

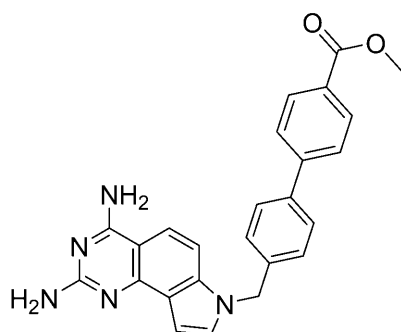
灰白色の粉末(27mg、収率23%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(60mg、0.3mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.79(d, J=7.8Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.60(d, J=9.0Hz, 1H), 7.41-7.56(m, 5H), 7.36(d, J=3.0Hz, 1H), 7.25(m, 2H), 7.07(d, J=3.3Hz, 1H), 5.53(s, 2H)。MS(ESI): C₂₄H₁₉N₆⁺ 391.16 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 390.95 [M+H]⁺。

20

【0140】

実施例20. メチル4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸塩の調製。

【化 4 8】



30

40

メチル4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸塩

白色の粉末(29mg、収率14%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.08(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(d, J=8.1Hz, 2H), 7.29(d, J=8.7Hz, 1H), 7.18(m, 4H), 7.12(d, J=8.7Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 5.27(s br, 2H), 4.90(s br, 2H), 3.93(s, 3

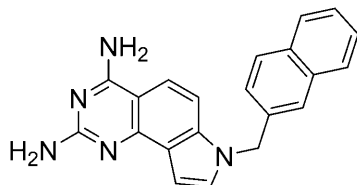
50

H)。MS (ESI) : $C_{25}H_{22}N_5O_2^+ 424.18 [M+H]^+$ に対する計算値、実測値 $423.95 [M+H]^+$ 。

【0141】

実施例 21. 7- (ナフタレン-2-イルメチル) -7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

【化 49】



10

7- (ナフタレン-2-イルメチル) -7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミン

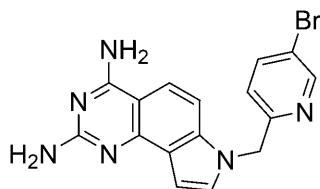
白色の粉末 (20 mg、収率 18%) を 7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミン (64 mg、0.32 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 5.33 (s, 2H)。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}N_5^+ 340.15 [M+H]^+$ に対する計算値、実測値 $339.90 [M+H]^+$ 。

20

【0142】

実施例 22. 7- ((5-ブロモピリジン-2-イル) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

【化 50】



30

7- ((5-ブロモピリジン-2-イル) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミン

淡褐色の粉末 (27 mg、収率 15%) を 7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.06 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.27 (s br, 2H), 4.88 (s br, 2H)。MS (ESI) : $C_{16}H_{14}BrN_6^+ 369.05 [M+H]^+$ に対する計算値、実測値

40

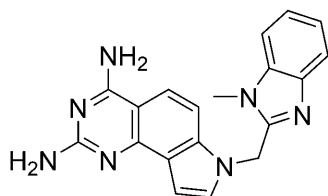
50

368.85 [M+H]⁺。

【0143】

実施例23. 7-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化51】



10

7-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

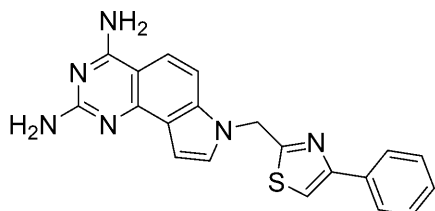
淡褐色の粉末(45mg、収率26%)を7H-ピロロ[2,3-h]-キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(d, J=9.0Hz, 1H), 7.56(d, J=7.5Hz, 1H), 7.50(d, J=8.1Hz, 1H), 7.39(d, J=3.0Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.20(m, 1H), 7.18(m, 1H), 6.81(d, J=3.0Hz, 1H), 6.00(br, 2H), 5.79(s, 2H), 3.73(s, 3H)。MS(ESI): C₁₉H₁₈N₇⁺ 343.90 [M+H]⁺に対する計算値、実測値344.10 [M+H]⁺。

20

【0144】

実施例24. 7-((4-フェニルチアゾール-2-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化52】



40

7-((4-フェニルチアゾール-2-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

白色の粉末(52mg、収率30%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(100mg、0.5mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.88(d, J=7.5Hz, 2H), 7.42(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.20(m, 2H), 5.72(s, 2H), 5.31(s br, 2H), 4.90(s br, 2H)。MS(ESI): C₂₀H₁₇N₆S⁺ 37

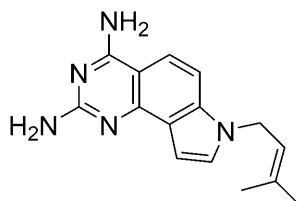
50

3. 12 $[M+H]^+$ に対する計算値、実測値 372.90 $[M+H]^+$ 。

【0145】

実施例 25. 7-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化53】



10

7-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

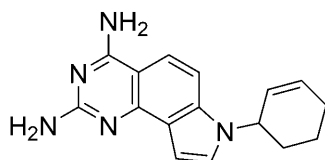
白色の粉末 (15 mg、収率 28%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.2 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.80 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5^+ 268.15$ $[M+H]^+$ に対する計算値、実測値 267.85 $[M+H]^+$ 。

20

【0146】

実施例 26. 7-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化54】



40

7-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

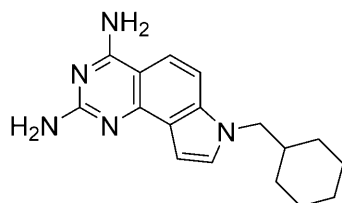
白色の粉末 (8 mg、収率 12%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (48 mg、0.24 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 7.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 2.17 (m, 4H), 1.76 (m, 2H)。

【0147】

50

実施例 27. 7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化 55】



10

7-(シクロヘキシルメチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

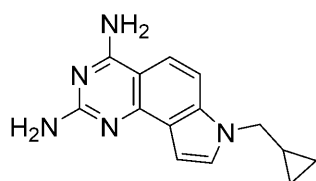
白色の粉末 (56 mg、収率 38%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.28 (s br, 2H), 4.88 (s br, 2H), 3.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.53-1.72 (m, 10H)。MS (ESI): C₁₇H₂₂N₅⁺ 296.18 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 295.95 [M+H]⁺。

20

【0148】

実施例 28. 7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化 56】



30

7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

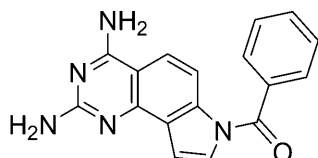
白色の粉末 (47 mg、収率 37%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.27 (s br, 2H), 4.86 (s br, 2H), 4.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.29 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)。MS (ESI): C₁₄H₁₆N₅⁺ 254.14 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 253.90 [M+H]⁺。

40

【0149】

50

実施例 29. (2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル)
(フェニル)メタノンの調製。
【化 57】



10

(2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル) (フェニル)
メタノン

白色の粉末 (58 mg、収率 38%) を 7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2,
4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) 及び安息香酸無水物 (113 mg、0.5
mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 7.81 (d
, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.91 (s br, 2H), 5.02 (s br, 2H)。MS (ESI): C₁₇H₁₄N₅O⁺ 304.11 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 303.90 [M+H]⁺。

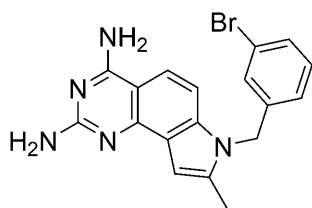
20

【0150】

実施例 30. 7-(3-ブロモベンジル)-8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キ
ナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

【化 58】

30



40

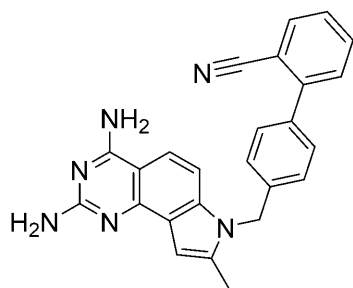
7-(3-ブロモベンジル)-8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2,
4-ジアミン

白色の粉末 (40 mg、収率 21%) を 8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キ
ナゾリン-2, 4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から得た。¹H NMR (3
00 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。MS (ESI): C₂₃H₂₀N₅O⁺ 382.16 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 381.85 [M+H]⁺。

【0151】

50

実施例 31. 4' - ((2, 4-ジアミノ-8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル)メチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-カルボニトリルの調製。
【化 59】



10

4' - ((2, 4-ジアミノ-8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル)メチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-カルボニトリル

20

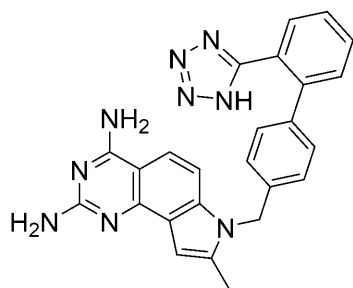
白色の粉末 (46 mg、収率 23%) を 8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₂₁N₆⁺ 405.17 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 405.05 [M+H]⁺。

【0152】

実施例 32. 7 - ((2' - (1H-テトラゾール-5-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)メチル) - 8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

30

【化 60】



40

7 - ((2' - (1H-テトラゾール-5-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)メチル) - 8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン
無水 DMF (0.5 mL) 中の 8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]-キナゾリン

50

-2, 4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) の溶液に、窒素下で NaH (鉱油中 60%、30 mg、0.75 mmol) を添加した。室温で 10 分間攪拌した後、5-(4'- (ブロモメチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) -1-トリチル-1H-テトラゾール (279 mg、0.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で処理し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。次いで、それを DCM に懸濁し、シリカゲルにロードし、溶離液として DCM 中 0~10% MeOH を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、それを MeOH (5 mL) に溶解し、HCl 溶液 (ジオキサン中 4 M, 0.5 mL, 2 mmol) で処理した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を MeOH に溶解し、DIPEA で中和した。溶媒を除去した後、溶離液として DCM 中の MeOH を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の粉末を得た (43 mg、収率 19%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₂₂N₉⁺ 448.19 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 448.05 [M+H]⁺。

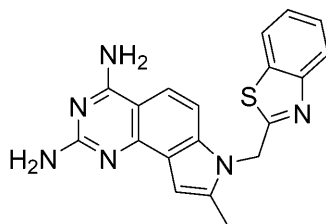
10

【0153】

実施例 33. 7-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)-8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

20

【化 61】



30

7-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)-8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン

8-メチル-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン (100 mg、0.5 mmol) から淡褐色の粉末 (45 mg、収率 25%) を得た。MS (ESI): C₁₉H₁₇N₆S⁺ 361.12 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 360.90 [M+H]⁺。

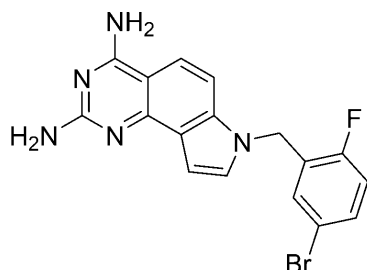
【0154】

40

実施例 34. 7-(5-ブromo-2-フルオロベンジル)-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミンの調製。

50

【化 6 2】



10

7-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

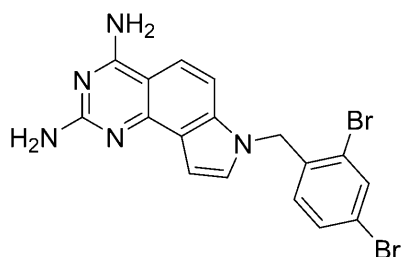
灰白色の粉末(10mg、収率13%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(40mg、0.20mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.66(d, J=9.3Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.36(d, J=3.3Hz, 1H), 7.29(d, J=8.7Hz, 1H), 7.12-7.03(m, 3H), 5.50(s, 2H)。MS(ESI): C₁₇H₁₄BrFN₅⁺ 386.04 [M+H]⁺に対する計算値、実測値385.95 [M+H]⁺。

20

【0155】

実施例35. 7-(2,4-ジブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化 6 3】



30

7-(2,4-ジブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

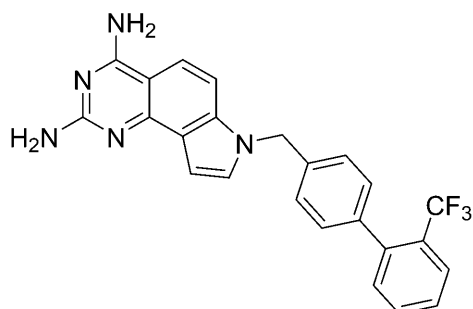
40

ベージュ色の粉末(29mg、収率32%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(40mg、0.20mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.83(s, 1H), 7.59(d, J=10.2Hz, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.08-7.05(m, 2H), 6.43(d, J=7.8Hz, 1H), 5.45(s, 2H)。MS(ESI): C₁₇H₁₄Br₂N₅⁺ 447.96 [M+H]⁺に対する計算値、実測値447.90 [M+H]⁺。

【0156】

実施例36. 7-((2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イ 50

ル) メチル) - 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。
【化64】



10

7-((2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

ベージュ色の粉末(12mg、収率14%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(40mg、0.20mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.74(d, J=7.5Hz, 1H), 7.67-7.57(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.38(d, J=3.0Hz, 1H), 7.31-7.17(m, 6H), 7.05(d, J=3.0Hz, 1H), 5.53(s, 2H)。MS(ESI): C₂₄H₁₉F₃N₅⁺ 434.16 [M+H]⁺に対する計算値、実測値434.05 [M+H]⁺。

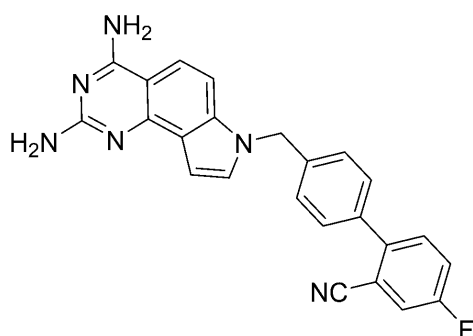
20

【0157】

実施例37.4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。

30

【化65】



40

4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

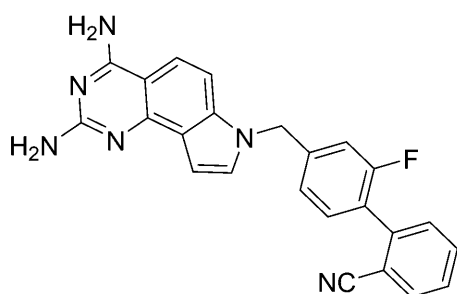
50

白色の粉末（24 mg、収率 29 %）を 7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン（40 mg、0.20 mmol）から得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.94（m, 1H）, 7.62（m, 3H）, 7.47（m, 3H）, 7.31–7.22（m, 3H）, 7.04（s br, 2H）, 6.81（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 6.00（s br, 2H）, 5.54（s, 2H）。MS（ESI）：C₂₄H₁₈FN₆⁺ 409.16 [M+H]⁺に対する計算値、実測値 409.05 [M+H]⁺。

【0158】

実施例 38. 4'-（（2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル）メチル）-2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。 10

【化 66】



20

4'-（（2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル）メチル）-2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

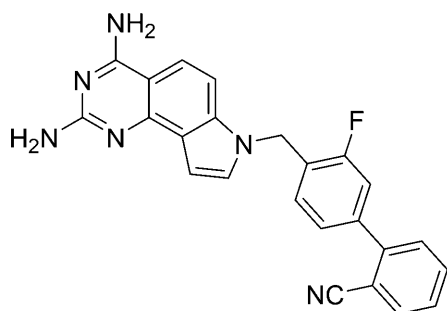
灰白色の粉末（35 mg、収率 43 %）を 7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-2, 4-ジアミン（40 mg、0.20 mmol）から得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.94（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.77（m, 1H）, 7.66–7.53（m, 3H）, 7.46–7.40（m, 2H）, 7.26–7.17（m, 2H）, 7.09（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.00（s br, 2H）, 6.82（d, J = 2.7 Hz, 1H）, 5.95（s br, 2H）, 5.56（s, 2H）。MS（ESI）：C₂₄H₁₈FN₆⁺ 409.16 [M+H]⁺に対する計算値、実測値 409.00 [M+H]⁺。

30

【0159】

実施例 39. 4'-（（2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ[2, 3-h]キナゾリン-7-イル）メチル）-3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。 40

【化 6 7】



10

4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-2',3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

白色の粉末(32mg、収率39%)を7H-ピロロ[2,3-h]-キナゾリン-2,4-ジアミン(40mg、0.20mmol)から得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.60(s, 2H), 7.56(d, J=7.8Hz, 1H), 7.46(d, J=9.0Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 7.27-7.10(m, 4H), 7.46(d, J=9.0Hz, 1H), 6.99(d, J=8.1Hz, 2H), 6.76(m, 1H), 6.62(d, J=3.0Hz, 1H), 5.89(s br, 2H), 5.29(s, 2H)。MS(ESI): C₂₄H₁₈FN₆⁺409.15 [M+H]⁺に対する計算値、実測値409.00 [M+H]⁺。

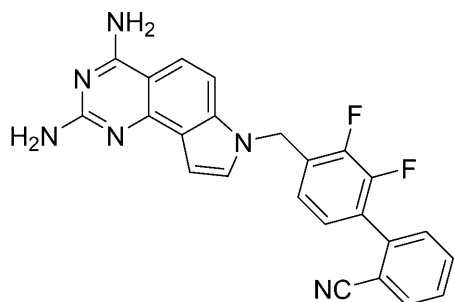
20

【0160】

実施例40. 4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-2',3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。

30

【化 6 8】



40

4'-((2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-7-イル)メチル)-2,3-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

黄色の粉末(20mg、収率23%)を7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン(40mg、0.20mmol)から得た。¹H NMR(300MHz,

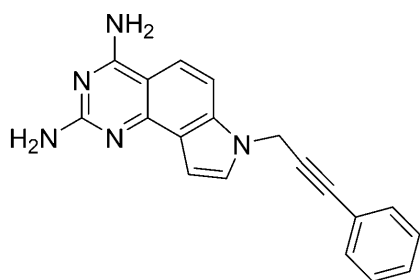
50

DMSO- d_6) δ 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.33–7.19 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.43 (s, 2H)。MS (ESI): $C_{24}H_{17}F_2N_6^+ 427.15$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値 427.05 [M+H] $^+$ 。

【0161】

実施例 41. 7-(3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化69】



10

20

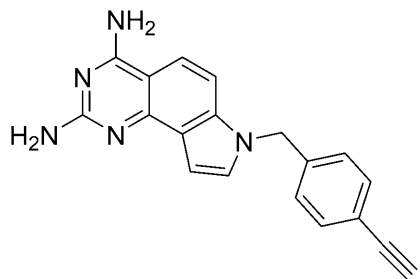
7-(3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

灰白色の粉末 (12 mg、収率 19%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.20 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.50–7.28 (m, 9H), 6.83 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.28 (s br, 2H), 5.39 (s, 2H)。MS (ESI): $C_{19}H_{16}N_5^+ 314.14$ [M+H] $^+$ に対する計算値、実測値 314.00 [M+H] $^+$ 。

【0162】

実施例 42. 7-(4-エチニルベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化70】



30

40

7-(4-エチニルベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

ベージュ色の粉末 (16 mg、収率 25%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.20 mmol) から得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.08 (s br, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.02 (s br, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.14 (s, 1H)。MS (ESI): $C_{19}H_{16}N_5^+ 314.14$ [M+H] $^+$ に

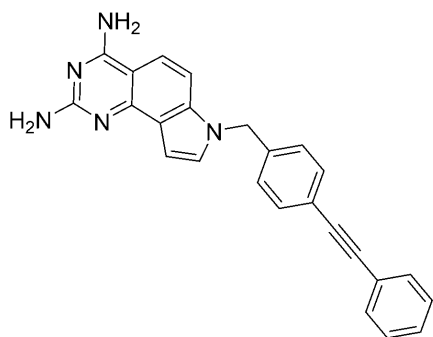
50

対する計算値、実測値 314.00 [M+H]⁺。

【0163】

実施例 43. 7-(4-(フェニルエチニル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化71】



10

20

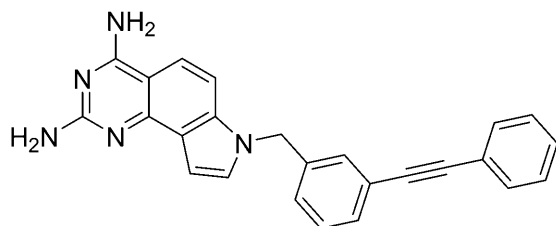
7-(4-(フェニルエチニル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

白色の粉末 (25 mg、収率 32%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.20 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54–7.35 (m, 9H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.54 (s, 2H)。MS (ESI): C₂₅H₂₀N₅⁺ 390.16 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 390.00 [M+H]⁺。

【0164】

実施例 44. 7-(3-(フェニルエチニル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化72】



40

7-(3-(フェニルエチニル)ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

白色の粉末 (20 mg、収率 26%) を 7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (40 mg、0.20 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7

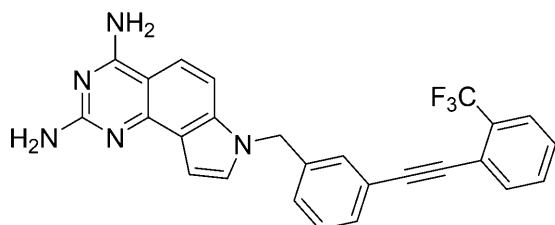
50

． 6 1－7． 3 0 (m, 9 H) , 7． 2 5 (m, 1 H) , 7． 0 2 (s, 1 H) , 5． 5 5 (s, 2 H) 。 MS (ESI) : $C_{25}H_{20}N_5^+ 390.16 [M+H]^+$ に対する計算値、実測値 390.05 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 6 5 】

実施例 45． 7－（ 3－（（ 2－（トリフルオロメチル）フェニル）エチニル）ベンジル）－7H－ピロロ[2, 3-h]キナゾリン－2, 4－ジアミンの調製。

【化 7 3】



10

7－（ 3－（（ 2－（トリフルオロメチル）フェニル）エチニル）

20

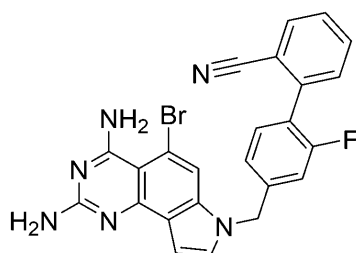
ベンジル）－7H－ピロロ[2, 3-h]キナゾリン－2, 4－ジアミンベンジル

白色の粉末（26 mg、収率 28%）を 7H－ピロロ[2, 3-h]キナゾリン－2, 4－ジアミン（40 mg、0.20 mmol）から得た。 ^1H NMR（300 MHz, DMSO） δ 7.82－7.75 (m, 2 H) , 7.71－7.64 (m, 2 H) , 7.59 (m, 1 H) , 7.46－7.34 (m, 4 H) , 7.24 (m, 2 H) , 6.84 (s, 1 H) , 5.51 (s, 2 H) 。 MS (ESI) : $C_{26}H_{19}F_3N_5^+ 458.15 [M+H]^+$ に対する計算値、実測値 458.05 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 6 6 】

実施例 46． 4'－（（ 2, 4－ジアミノ－5－ブromo－7H－ピロロ[2, 3-h]キナゾリン－7－イル）メチル）－2'－フルオロ－[1, 1'－ビフェニル]－2－カルボ 30
ニトリルの調製。

【化 7 4】



40

4'－（（ 2, 4－ジアミノ－5－ブromo－7H－ピロロ[2, 3-h]キナゾリン－7－イル）メチル）－2'－フルオロ－[1, 1'－ビフェニル]－2－カルボニトリル

白色の粉末（26 mg、収率 53%）を 5－ブromo－7H－ピロロ[2, 3-h]キナゾリン－2, 4－ジアミン（28 mg、0.1 mmol）から得た。 ^1H NMR（300 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) , 7.65 (dd, J

50

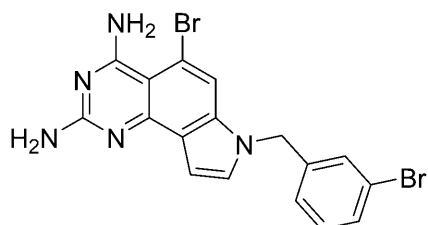
= 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.87 (s br, 2H)。MS (ESI): $C_{24}H_{17}BrFN_6^+ 487.07$ [M+H]⁺に対する計算値、実測値 487.00 [M+H]⁺。

【0167】

実施例 47. 5-ブロモ-7-(3-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化75】

10



20

5-ブロモ-7-(3-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン

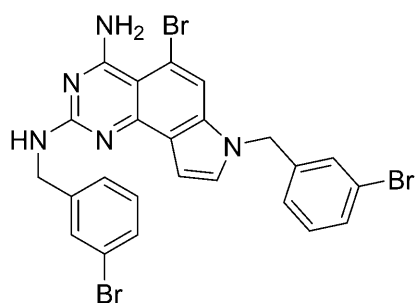
灰白色の粉末 (18 mg、収率 40%) を 5-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミン (28 mg、0.1 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.55 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H)。MS (ESI): $C_{17}H_{14}Br_2N_5^+ 447.96$ [M+H]⁺に対する計算値、実測値 447.85 [M+H]⁺。

30

【0168】

実施例 48. 5-ブロモ-N²,7-ビス(3-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナゾリン-2,4-ジアミンの調製。

【化76】



40

5-ブロモ-N²,7-ビス(3-ブロモベンジル)-7H-ピロロ[2,3-h]キナ

50

ゾリン-2, 4-ジアミン

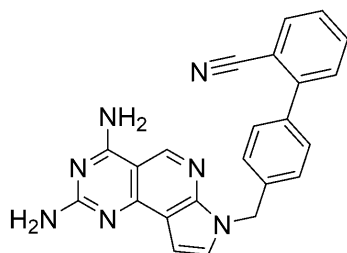
褐色の粉末 (9 mg、収率 15%) を、副生成物として 5-ブロモ-7H-ピロロ [2, 3-h] キナゾリン-2, 4-ジアミン (28 mg、0.1 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.10 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.71 (s, 2H)。MS (ESI): C₂₄H₁₉Br₃N₅⁺ 615.92 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 615.85 [M+H]⁺

【0169】

10

実施例 49. 4'-((2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ [3, 2':5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) メチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルの調製。

【化 77】



20

4'-((2, 4-ジアミノ-7H-ピロロ [3, 2':5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) メチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリル

中間体 D についての記載の一般的な合成に従って、白色の粉末 (42 mg、収率 40%) を 4-クロロ-1-((2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボニトリル (100 mg、0.27 mmol) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (s br, 2H), 5.57 (s, 2H)。MS (ESI): C₂₃H₁₈N₇⁺ 392.16 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 392.05 [M+H]⁺。

30

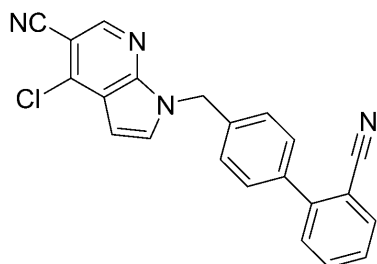
【0170】

必要な中間体を以下のように調製した：

40

50

【化 7 8】



10

4-クロロ-1-((2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

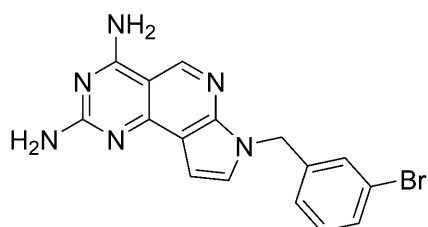
無水DMF (0.5 mL) 中の4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (53 mg、0.3 mmol) の溶液に、窒素下でNaH (鉱油中60%、18 mg、0.45 mmol) を添加した。室温で10分間攪拌した後、4'-(ブROMOMETHYL)-[1,1'-BIPHENYL]-2-CARBONITRILE (82 mg、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで水で処理し、DCMで抽出し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させた。濃縮後、それを溶離液としてヘキサン中のEtOAcを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色の粉末として得た (100 mg、収率90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H)。

20

【0171】

実施例50. 7-(3-ブROMOベンジル)-7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミンの調製。

【化 7 9】



40

7-(3-ブROMOベンジル)-7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン

灰白色の粉末 (18 mg、収率24%) を、7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン (40 mg、0.2 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.87 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.

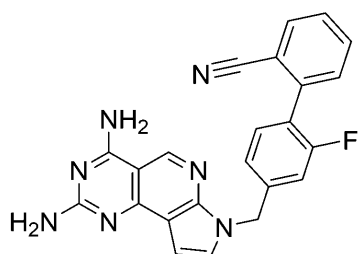
50

94 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H)。MS (ESI): $C_{16}H_{14}BrN_6^+ 369.05$ [M+H]⁺に対する計算値、実測値 368.90 [M+H]⁺。

【0172】

実施例 51. 4'-(2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。

【化80】



10

20

4'-(2,4-ジアミノ-7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

白色の粉末 (21 mg、収率 35%) を、7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン (30 mg、0.15 mmol) から得た。

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.87 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=7.8$, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (td, $J=8.$, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (td, $J=7.8$, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H)。MS (ESI): $C_{23}H_{17}FN_7^+ 410.15$ [M+H]⁺に対する計算値、実測値 410.05 [M+H]⁺。

30

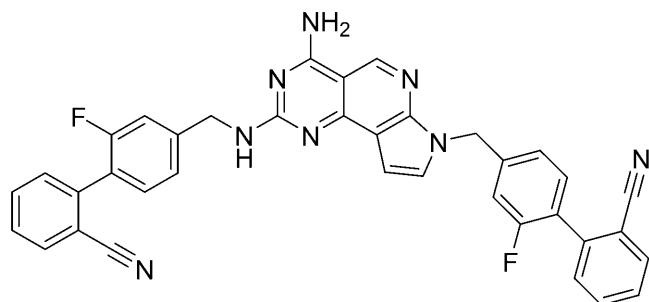
【0173】

実施例 52. 4'-(4-アミノ-2-((2'-シアノ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-7H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの調製。

40

50

【化 8 1】



10

4' - ((4 - アミノ - 2 - (((2' - シアノ - 2 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) アミノ) - 7 H - ピロロ [3' , 2' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) - 2' - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリル

20

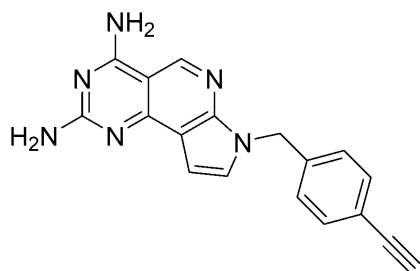
褐色の粉末 (10 mg、収率 11%) を、副生成物として 7 H - ピロロ [3' , 2' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (30 mg、0.15 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s , 1 H) , 7.75 (m , 3 H) , 7.61 (m , 3 H) , 7.45 (m , 5 H) , 7.32 (m , 1 H) , 7.17 (m , 1 H) , 7.05 (m , 2 H) , 6.95 (m , 1 H) , 5.55 (s , 2 H) , 4.84 (s , 2 H) 。 MS (ESI) : C₃₇H₂₅F₂N₈⁺ 619.22 [M + H]⁺ に対する計算値、実測値 619.20 [M + H]⁺。

【 0 1 7 4 】

実施例 53. 7 - (4 - エチニルベンジル) - 7 H - ピロロ [3' , 2' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製。

30

【化 8 2】



40

7 - (4 - エチニルベンジル) - 7 H - ピロロ [3' , 2' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

白色の粉末 (21 mg、収率 45%) を、7 H - ピロロ [3' , 2' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (30 mg、0.15 mmol) から得た。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.84 (s , 1 H) , 7.38 (d , J = 8.4 Hz , 2 H) , 7.32 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 7.15 (d , J

50

= 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.10 (s, 1H)。MS (ESI): C₁₈H₁₅N₆⁺ 315.14 [M+H]⁺ に対する計算値、実測値 315.00 [M+H]⁺。

【0175】

実施例 54: MIC アッセイ

N. gonorrhoeae についての MIC アッセイを、ATCC 49226 株を使用して行った。ブイオン微量希釈 MIC アッセイに関して臨床及び実験室標準研究所 (CLSI) によって推奨される手順ガイドラインを、カチオン調節ミューラーヒントン (CAMH) ブイオンをトッドヒューイト (TH) ブイオンに置き換えることによって修正した。また、推奨される細菌種菌を、N. gonorrhoeae 増殖に必要な高い種菌要求を満たすように変更した。2 倍連続希釈の化合物を含む TH ブイオンを含有する 96 ウェルプレートに、 2.5×10^7 CFU/mL の対数期細菌を播種した。各ウェル中の最終容量は 200 μ L であった。各化合物を 2 連で試験した。マイクロタイタープレートを嫌気性環境で 24 時間、37°C でキャンドルジャー技術を用いてインキュベートした。次いで、細菌増殖を、SpectraMax iD5 プレートリーダー (Molecular Devices, Inc.) を用いて 600 nm でプレートを読み取ることによって試験した。MIC は、細菌増殖を阻害する最低化合物濃度として定義した。

【0176】

種々のグラム陰性株及びグラム陽性株についての MIC アッセイを、ブイオン微量希釈についての CLSI ガイドラインに従って実施した。2 倍連続希釈の化合物を含む CAMH ブイオンを含有する 96 ウェルプレートに、 5×10^5 CFU/mL の対数期細菌を播種した。各ウェル中の最終容量は 100 μ L であった。各化合物を 2 連で試験した。マイクロタイタープレートを好気性環境で 37°C で 18 時間インキュベートした。次いで、細菌増殖を、SpectraMax iD5 プレートリーダー (Molecular Devices, Inc.) を用いて 600 nm でプレートを読み取ることによって試験した。MIC は、細菌増殖を阻害する最低化合物濃度として定義した。

【0177】

以下のグラム陰性株及びグラム陽性株を好気性 MIC 手順で使用した。

P. aeruginosa ATCC 27853

A. baumannii ATCC 19606

E. coli ATCC 25922

E. coli W4573

E. coli N43

K. pneumoniae ATCC 10031

K. pneumoniae ATCC 13883

S. sonnei ATCC 29930

P. mirabilis ATCC 29906

メチシリン感受性 S. aureus (MSSA) ATCC 19636

メチシリン耐性 S. aureus (MRSA) ATCC 33951

【0178】

実施例 55. 以下は、ヒトにおける治療的または予防的使用のための、式 I の化合物 (「化合物 X」) またはその薬学的に許容される塩を含有する代表的な薬学的剤形を示し得る。錠剤は、任意に、腸溶コーティングを含み得る。

(i) 錠剤 1	mg / 錠剤
化合物 X =	100.0
ラクトース	77.5
ポビドン	15.0
クロスカルメロースナトリウム	12.0
結晶セルロース	92.5
ステアリン酸マグネシウム	3.0

	3 0 0 . 0
(i i) 錠 剤 2	m g / 錠 剤
化合物 X =	2 0 . 0
結晶セルロース	4 1 0 . 0
澱粉	5 0 . 0
デンプングリコール酸ナトリウム	1 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム	5 . 0
	5 0 0 . 0

(i i i) カプセル	m g / カプセル
化合物 X =	1 0 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	1 . 5
ラクトース	4 6 5 . 5
アルファ化澱粉	1 2 0 . 0
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0
	6 0 0 . 0

(i v) 注 入 1 (1 m g / m L)	m g / m L
化合物 X = (遊離酸形態)	1 . 0
二塩基性リン酸ナトリウム	1 2 . 0
一塩基性リン酸ナトリウム	0 . 7
塩化ナトリウム	4 . 5

1 . 0 N の水酸化ナトリウム溶液
(pH を 7 . 0 ~ 7 . 5 に調整)

	q . s .
注射用水	q . s . a d 1 m L

(v) 注 射 2 (1 0 m g / m L)	m g / m L
化合物 X = (遊離酸形態)	1 0 . 0
一塩基性リン酸ナトリウム	0 . 3
二塩基性リン酸ナトリウム	1 . 1
ポリエチレングリコール 4 0 0	2 0 0 . 0

1 . 0 N の水酸化ナトリウム溶液
(pH を 7 . 0 ~ 7 . 5 に調整)

	q . s .
注射用水	q . s . a d 1 m L

(v i) エアロゾル	m g / c a n
化合物 X =	2 0 . 0
オレイン酸	1 0 . 0
トリクロロモノフルオロメタン	5 , 0 0 0 . 0 . 0
ジクロロジフルオロメタン	1 0 , 0 0 0 . 0
ジクロロテトラフルオロエタン	5 , 0 0 0 . 0

【 0 1 7 9 】

上記の製剤は、薬学分野で周知の従来の手順を使用して得ることができる。

【 0 1 8 0 】

いずれの刊行物、特許及び特許出願も、参照により個々に援用されるかのように、参照により、本明細書に援用される。様々な具体的及び好ましい実施形態及び技法を参照しながら、本発明について説明してきた。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲内に留まる限りは、多くの変形及び修正を行ってよいことを理解されたい。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 22/34374
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. C07D 487/04, A61K 31/517; ADD. A01N 43/90 (2022.01) CPC - INV. C07D 487/04, A61K 31/519; ADD. C07D 419/00, A61P 31/04		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/168017 A1 (AMBRX, INC.) 20 August 2020 (20.08.2020); para [00713]	1-4, 6-7, 9-10
A	US 2010/0143299 A1 (Gao et al.) 10 June 2010 (10.06.2010); para [0565]	1-4, 6-7, 9-10
A	WO 2009/111547 A1 (WYETH) 11 September 2009 (11.09.2009); pg. 47, Scheme 4	1-4, 6-7, 9-10
A	✓ Lv et al. "Synthesis and antimicrobial activities of novel quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole moiety" Journal of Saudi Chemical Society. 03 August 2017 (03.08.2017) vol 22, pg. 101-109; entire document	1-4, 6-7, 9-10
A	✓ Alanazi et al. "Synthesis, antitumor and antimicrobial activity of some new 6-methyl-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone analogues: In silico studies" Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 10 July 2015 (10.07.2015) vol 31, pg. 721-735; entire document	1-4, 6-7, 9-10
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 18 October 2022		Date of mailing of the international search report NOV 07 2022
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. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/34374

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☒ Claims Nos.: 11-12, 15-32, 34-42 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: (see supplemental page) 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-4, 6-7 and 9-10 Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/34374

-continued from Box No. III-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-10, 13-14 and 33, directed to a compound of claim 1, formula I. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of formula I wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; Z is ORc; X1 is CR3; X2 is CR4; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; Y1 is NR5a, Y2 is N, Y3 is N, the dashed bond between Y1 and Y2 is a single bond, and the dashed bond between Y2 and Y3 is a double bond; R5a is C1 alkyl; Rc is hydrogen (wherein optional groups are omitted). It is believed that claims 1-4, 6-7 and 9-10 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula I wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; Z is ORc; X1 is CR3; X2 is CR4; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; Y1 is NR5a, Y2 is N, Y3 is CR7b, the dashed bond between Y1 and Y2 is a single bond, and the dashed bond between Y2 and Y3 is a double bond; R5a is C1 alkyl; R7b is hydrogen; Rc is hydrogen (wherein optional groups are omitted) (i.e., claims 1-4, 6-7, 8-10 and 14).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ Includes the technical feature of a unique compound of formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by WO 2020/188017 A1 to AMBRX, INC. (hereinafter Ambrx). Ambrx discloses a compound of formula I wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; Z is hydrogen; X1 is CR3; X2 is CR4; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; Y1 is NR5a, Y2 is CR6b, Y3 is CR7b, the dashed bond between Y1 and Y2 is a single bond, and the dashed bond between Y2 and Y3 is a double bond; R5a is C4 alkyl substituted with 1 Q which is OH; R6b is hydrogen; R7b is hydrogen (para [00713]; Scheme - compound 166).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 11-12, 15-32, 34-42 have been found to be unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/519

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 パルヒ, アジット ケー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ディア パーク ド
ライブ 9, スイート ジェイ-1 5

(72)発明者 ユアン, イー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ディア パーク ド
ライブ 9, スイート ジェイ-1 5

(72)発明者 ザン, ヨンゼン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ディア パーク ド
ライブ 9, スイート ジェイ-1 5

(72)発明者 ロサド, ヘスス

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ディア パーク ド
ライブ 9, スイート ジェイ-1 5

(72)発明者 ダッタ, プラティク

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ディア パーク ド
ライブ 9, スイート ジェイ-1 5

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 MA16 MA17 MA21 MA23

MA24 MA35 MA37 MA43 MA52 MA55 MA63 MA66 NA14 ZB35