

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年2月20日(2020.2.20)

【公表番号】特表2019-504834(P2019-504834A)

【公表日】平成31年2月21日(2019.2.21)

【年通号数】公開・登録公報2019-007

【出願番号】特願2018-535383(P2018-535383)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/49 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/49 C S P

A 6 1 K 31/505

C 0 7 D 405/06

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 33/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月9日(2020.1.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

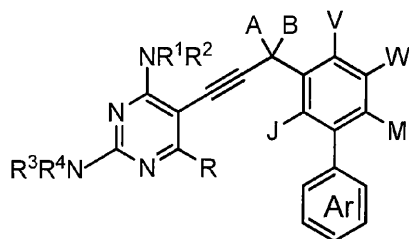
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

【化1】



(I)

(式中、

R は、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、
 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびシクロアルキルから独立して選択され、

A および B は、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択され、

V および W のうちの一方がメトキシであり、他方は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、

J および M は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルでは任意のメチレン ($-CH_2$) が O、NH、N ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、S、 SO_2 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、または $C(O)$ と任意に置き換えられ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルはヒドロキシル、アミノ、またはハロゲンで任意に置換されており、

W および M は一緒になって、5 員もしくは 6 員の炭素環式環、または、N、O、および S から独立して選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素環式環を形成していてもよく、

Ar 環は、少なくとも 1 つの $-COOH$ 基または $-CH_2COOH$ 基で置換されていて、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジルまたはピリミジニル環である) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物または塩であって、

R がメチルまたはエチルであり、

A が水素であり、

B が水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

V および W のうちの一方がメトキシであり、他方は H であることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物または塩であって、

R がメチルまたはエチルであり、

A が水素であり、

B が水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

W および M が一緒になって、2 個の酸素原子を含む 5 員複素環式環を形成していることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩であって、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、H であることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 5】

請求項 1、2 または 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩であって、

J および M が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択されることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩であって、

A が H であり、B がメチルであることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 7】

請求項 1、2 および 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩であって、

J および M が共に H であることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩であって、

前記 Ar 環が、パラ位において1つの -COOH 置換基で置換されており、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキルおよびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物または塩であって、

前記 Ar 環が、メタ位において1つの -COOH 置換基で置換されており、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキルおよびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物または塩であって、

前記 Ar 環が、オルト位において1つの -COOH 置換基で置換されており、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキルおよびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物または塩であって、

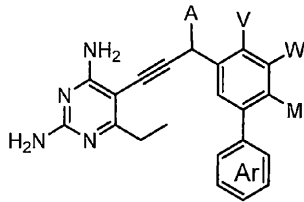
前記 Ar 環が置換フェニル環であることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物または塩であって、

前記化合物が、式

【化2】



の化合物であり、

前記化合物が、

化合物13：A = H、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = o - COOHフェニル

化合物14：A = H、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = m - COOHフェニル

化合物15：A = H、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = p - COOHフェニル

化合物16：A = H、V = H、W = OCH₃、M = H、Ar = p - COOHフェニル

化合物29：A = S - CH₃、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = p - COOHフェニル

化合物30：A = R - CH₃、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = p - COOHフェニル

化合物31：A = R - CH₃、V = H、W = OCH₃、M = H、Ar = p - COOHフェニル

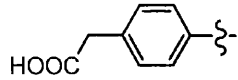
化合物32：A = S - CH₃、V = H、W = OCH₃、M = H、Ar = p - COOHフェニル

化合物33：A = S - CH₃、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = p - COOC H₃フェニル

化合物34：A = R - CH₃、V = OCH₃、W = H、M = H、Ar = p - COOC H₃フェニル

化合物35：A = CH₃、V = H、W、M = - O - CH₂ - O -、Ar =

【化3】



化合物36 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = p-OH-$
フェニル

化合物37 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = p-OH-$ フェ
ニル

化合物38 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 3-F$ 、 $4-O$
H-フェニル

化合物39 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 3,5-$ ジ-F
、 $4-OH$ -フェニル

化合物40 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 3,5-$ ジ-F
、 $4-OCH_3$ -フェニル

化合物41 : $A = S-CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = p-C$
OOHフェニル

化合物42 : $A = R-CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = p-C$
OOHフェニル

化合物43 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 2,3,5$
-トリ-F、 $4-OH$ -フェニル

化合物44 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 2,3,5$
、 $6-$ テトラ-F、 $4-OH$ -フェニル

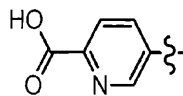
化合物45 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 3-CN$ 、
 $4-OH$ -フェニル

化合物46 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 4-CH_3$
SO₂HN-フェニル

化合物47 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 4-CH_3$
HNSO₂-フェニル

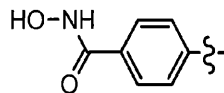
化合物48 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar =$

【化4】



化合物49 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar =$

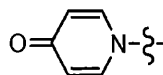
【化5】



化合物50 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar = 3,4-$ ジ
-OH-フェニル

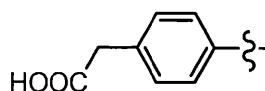
化合物51 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar =$

【化6】



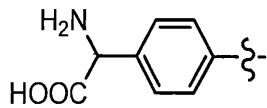
化合物52 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 $W = OMe$ 、 $M = H$ 、 $Ar =$

【化7】



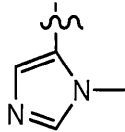
化合物 53 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 $W = OMe$ 、 $M = H$ 、 $Ar =$

【化 8】



化合物 54 : $A = CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar =$

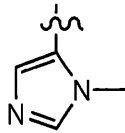
【化 9】



化合物 55 : $A = R-CH_3$ 、 $V = H$ 、 W 、 $M = -O-CH_2-O-$ 、 $Ar =$ ピリジ
- 4 - イル

化合物 56 : $A = H$ 、 $V = OCH_3$ 、 $W = H$ 、 $M = H$ 、 $Ar =$

【化 10】



化合物 57 : $A = R-CH_3$ 、 $V = OCH_3$ 、 $W = H$ 、 $M = H$ 、 $Ar =$ ピリジ - 4 -
イル

化合物 58 : $A = R-CH_3$ 、 $V = H$ 、 $W = OCH_3$ 、 $M = H$ 、 $Ar = p-COOH$
フェニル

化合物 59 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 $W = OCH_3$ 、 $M = H$ 、 $Ar = p-COOH$ フェニル

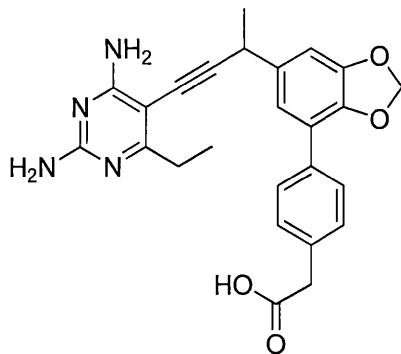
化合物 60 : $A = H$ 、 $V = H$ 、 $W = OCH_3$ 、 $M = OCH_3$ 、 $Ar = 4-$ ピリジル

に列挙されている化合物から選択されることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 13】

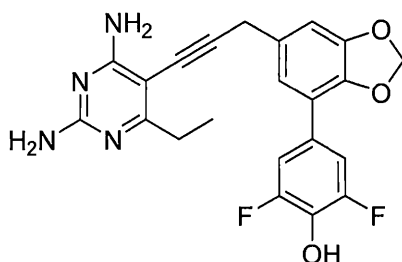
請求項 1 に記載の化合物または塩であって、
前記化合物が、

【化 11】



または

【化 12】



であることを特徴とする、化合物または塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 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、および薬学的に許容される担体を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 5】

患者における細菌感染症、真菌感染症または原生動物感染症を治療するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩の使用。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の使用であって、

前記細菌感染症がグラム陰性菌感染症であることを特徴とする、使用。

【請求項 1 7】

請求項 1 5 に記載の使用であって、

前記細菌感染症が黄色ブドウ球菌感染症であることを特徴とする、使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 5】

A r 環は、少なくとも 1 つの - C O O H 基または - C H₂ C O O H 基で置換されていて、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₂ ハロアルキルおよび C₁ ~ C₂ ハロアルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジルまたはピリミジニル環である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 7】

【表 1】

表 1					
Cpd	A	V	W	M	Ar
13	H	OCH ₃	H	H	<i>o</i> -COOH フェニル
14	H	OCH ₃	H	H	<i>m</i> -COOH フェニル
15	H	OCH ₃	H	H	<i>p</i> -COOH フェニル
16	H	H	OCH ₃	H	<i>p</i> -COOH フェニル
29	S-CH ₃	OCH ₃	H	H	<i>p</i> -COOH フェニル
30	R-CH ₃	OCH ₃	H	H	<i>p</i> -COOH フェニル
31	R-CH ₃	H	OCH ₃	H	<i>p</i> -COOH フェニル
32	S-CH ₃	H	OCH ₃	H	<i>p</i> -COOH フェニル
33	S-CH ₃	OCH ₃	H	H	<i>p</i> -COOCH ₃ フェニル
34	R-CH ₃	OCH ₃	H	H	<i>p</i> -COOCH ₃ フェニル
35	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		<i>p</i> -CH ₂ -C(O)-OH フェニル
36	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		<i>p</i> -OH フェニル
37	H	H	-O-CH ₂ -O-		<i>p</i> -OH フェニル
38	H	H	-O-CH ₂ -O-		3-F,4-OH-フェニル
39	H	H	-O-CH ₂ -O-		3,5-ジ-F,4-OH-フェニル
40	H	H	-O-CH ₂ -O-		3,5-ジ-F,4-OCH ₃ -フェニル
41	S-CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		<i>p</i> -COOH-フェニル
42	R-CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		<i>p</i> -COOH-フェニル
43	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		2,3,5-トリ-F,4-OH-フェニル
44	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		2,3,5,6-テトラ-F, 4-OH-フェニル
45	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		3-CN, 4-OH-フェニル

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

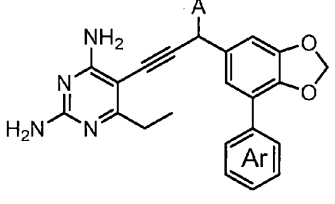
【補正対象項目名】0 1 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 2】

【表 5】

表 3.追加の双性イオンPLA 構造物および生物学的活性								
								
Cpd	A	Ar = 以下で置換され たフェニル	Sa IC ₅₀ (μ M)	Ec IC ₅₀ (μ M)	Hu IC ₅₀ (μ M)	黄色ブドウ 球菌 43300 (μ g/mL)	大腸菌 25922 (μ g/mL)	大腸菌 NR698 (μ g/mL)
35	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ -C(O)-OH						
36	CH ₃	<i>p</i> -OH						
37	H	<i>p</i> -OH		2.5			0.625	0.002
38	H	3-F,4-OH		1.25			0.625	0.001
39	H	3,5-ジ-F, OH		0.625			0.625	0.001
40	H	3,5-ジ-F, OCH ₃		>20			5	0.78