

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年11月18日 (2010.11.18)

【公表番号】特表2010-511668(P2010-511668A)

【公表日】平成22年4月15日 (2010.4.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-015

【出願番号】特願2009-539738(P2009-539738)

【国際特許分類】

C 0 7 D 215/22 (2006.01)

C 0 7 D 215/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/4704 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 215/22 C S P

C 0 7 D 215/48

A 6 1 K 31/4704

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/06

A 6 1 P 31/08

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月21日 (2010.9.21)

【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

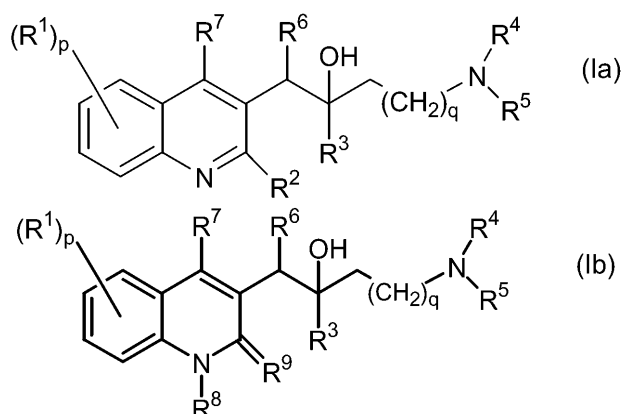
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

立体化学異性体形態物のいずれも包含する式 (I a) または (I b)

【化 1】



[式中、

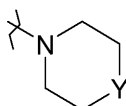
q は、ゼロ、1、2、3 または 4 に相当する整数であり、

p は、1、2、3 または 4 に相当する整数であり、

R¹ は、アルケニル、アルキニル、-C=N-OR¹¹、アミノ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、アミノアルキル、モノもしくはジ(アルキル)アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アミノカルボニル、モノもしくはジ(アルキル)アミノカルボニル、アリールカルボニル、R^{5a}R^{4a}Nアルキル、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-であり、

R² は、水素、アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルチオ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、ピロリジノまたは式

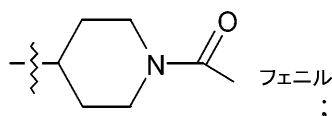
【化 2】



で表される基であり、かつ Y は CH₂、O、S、NH または N-アルキルであり、

R³ は、アルキル、アリールアルキル、アリール-O-アルキル、アリール-アルキル-O-アルキル、アリール、Het、Het-アルキル、Het-O-アルキル、Het-アルキル-O-アルキルまたは

【化 3】



であり、

R⁴ および R⁵ は、各々独立して、水素、アルキルまたはベンジルであるか、或は

R⁴ と R⁵ が一緒になりかつそれらが結合している N を含めてピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ペペリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルから成る群より選択される基を形成していてもよくかつ各基は場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルオキシアルキル、アルキルチオアルキルおよびピリミジニルで置換されていてもよく、

R^{4a} と R^{5a} は、これらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジノ、ペペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4-チオモルホリノ、2,3-ジヒドロイソインドール-1-イル、チアゾリジン-3-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニル、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基は場合により各置換基がアルキル、ハロアルキル、ハロ、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリール、ピリジルまたはピリミジニルから独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R⁶ は、アリール¹ または Het であり、

R⁷ は、水素、ハロ、アルキル、アリールまたは Het であり、

R⁸ は、水素またはアルキルであり、

R^9 は、オキソであるか、或は

R^8 と R^9 が一緒になって基 - $CH = CH - N =$ を形成しており、

R^{11} は、水素またはアルキルであり、

アリールは、各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニルまたはモノもしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

アリール¹ は、各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ハロアルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニル、Het またはモノもしくはジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

Het は、N - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルから選択される単環式複素環、またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキニルまたはベンゾ[1, 3]ジオキニルから選択される二環式複素環であり、各単環式および二環式複素環は場合により各置換基がハロ、ヒドロキシ、アルキルまたはアルキルオキシから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい]

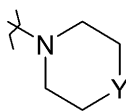
で表される化合物、これの N - オキサイド、製薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-C=N-OR^{11}$ 、アミノ、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル、アリールカルボニル、 $R^{5a}R^{4a}N$ アルキル、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ であり、

R^2 が水素、 C_{1-6} アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、ピロリジノまたは式

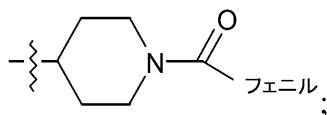
【化 4】



で表される基であり、かつ Y が CH_2 、O、S、NH または $N-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^3 が C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール C_{1-6} アルキル、アリール - O - C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、アリール、Het、Het - C_{1-6} アルキル、Het - O - C_{1-6} アルキルまたは Het C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキルまたは

【化 5】



であり、

R^4 および R^5 が各々独立して水素、 C_{1-6} アルキルまたはベンジルであるか、或は R^4 と R^5 が一緒になりかつそれらが結合している N を含めてピロリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ペペリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルから成る群より選択される基を形成していてもよくかつ各基が場合により C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキルおよびピリミジニルで置換されていてもよく、

R^{4a} と R^{5a} がこれらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、4 - チオモルホリノ、2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピニル、ヘキサヒドロ - 1 H - 1, 4 - ジアゼピニル、ヘキサヒドロ - 1, 4 - オキサゼピニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから成る群より選択される基を形成しておりかつ各基が場合により各置換基が C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ハロ、アリー C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アミノ、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、アリー C_{1-6} アルキル、ピリジニルまたはピリミジニルから独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R^6 がアリー 1 または H e t であり、

R^7 が水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アリー 1 または H e t であり、

R^8 が水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^9 がオキソであるか、或は

R^8 と R^9 が一緒になって基 - $CH = CH - N =$ を形成しており、

R^{11} が水素または C_{1-6} アルキルであり、

アリー 1 が各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニルまたはモノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

アリー 1 が各々が場合により各置換基がヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モルホリニル、H e t またはモノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ナフチル、アセナフチルまたはテトラヒドロナフチルから選択される同素環であり、

H e t が N - フェノキシピペリジニル、ピペリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルから選択される単環式複素環、またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニルまたはベンゾ [1 , 3] ジオキソリルから選択される二環式複素環であり、各単環式および二環式複素環が場合により各置換基がハロ、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルキルオキシから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、- C = N - OR^{1 1}、アミノ、モノもしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、アミノ C₁ - 6 アルキル、モノもしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ C₁ - 6 アルキル、アミノカルボニル、モノもしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノカルボニル、R^{5 a} R^{4 a} N アルキル、R^{5 a} R^{4 a} N -、R^{5 a} R^{4 a} N - C (= O) - である請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、- C = N - OR^{1 1}、R^{5 a} R^{4 a} N アルキル、R^{5 a} R^{4 a} N - または R^{5 a} R^{4 a} N - C (= O) - である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が C₂ - 6 アルケニルまたは - C = N - OR^{1 1} である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

p が 1 に相当する前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R² が C₁ - 6 アルキルオキシである前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R² がメチルオキシである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R³ がアリール C₁ - 6 アルキルまたはアリールである前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

q が 1 または 3 に相当する前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R⁴ および R⁵ が C₁ - 6 アルキルを表す前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ と R⁵ がこれらが結合している窒素原子と一緒になってピペリジノを形成している請求項 1 から 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

R⁶ が場合によりハロで置換されていてもよいフェニルである前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

R⁷ が水素である前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

式 (I a) で表される化合物である前請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

式 (I a) で表される化合物でありかつ R¹ が C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、- C = N - OR^{1 1}、アミノ、アミノ C₁ - 6 アルキル、モノもしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ C₁ - 6 アルキ

ル、モノもしくはジ(C₁ - 6 アルキル)アミノカルボニル、アリアルカルボニル、R^{5a}R^{4a}Nアルキル、R^{5a}R^{4a}N - 、R^{5a}R^{4a}N - C(=O) - であり、R²がアルキルオキシであり、R³がアリアルアルキルまたはアリアルであり、R⁴およびR⁵がC₁ - 6 アルキルであるか、或はR⁴とR⁵がこれらが結合している窒素原子と一緒になってピペリジノを形成しており、R⁶が場合によりハロで置換されていてもよいフェニルであり、R⁷が水素であり、R¹¹が水素またはC₁ - 4 アルキルであり、qが1または3であり、pが1である請求項1記載の化合物。

【請求項17】

薬剤として用いるための前請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項18】

ミクロバクテリウム感染を包含する細菌感染を治療する薬剤として用いるための請求項1から16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

製薬学的に許容される担体および請求項1から16のいずれか1項記載の化合物を有効成分として治療的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

【請求項20】

細菌感染治療用薬剤を製造するための請求項1から16のいずれか1項記載化合物の使用。

【請求項21】

前記細菌感染がグラム陽性細菌による感染である請求項20記載の使用。

【請求項22】

前記グラム陽性細菌が肺炎連鎖球菌である請求項21記載の使用。

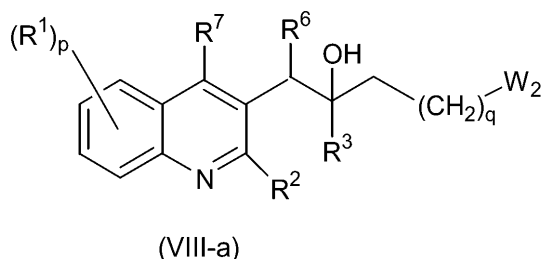
【請求項23】

前記グラム陽性細菌が黄色ブドウ球菌である請求項21記載の使用。

【請求項24】

式

【化6】

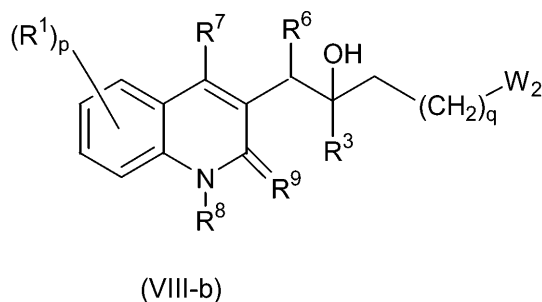


[式中、W₂ は適切な脱離基を表す]
で表される化合物。

【請求項25】

式

【化7】



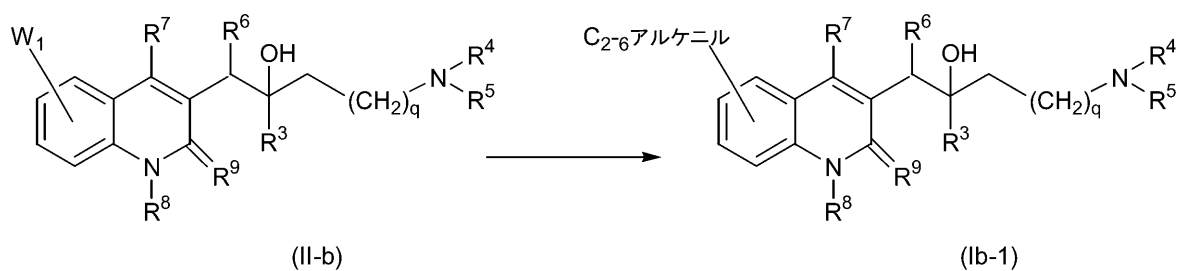
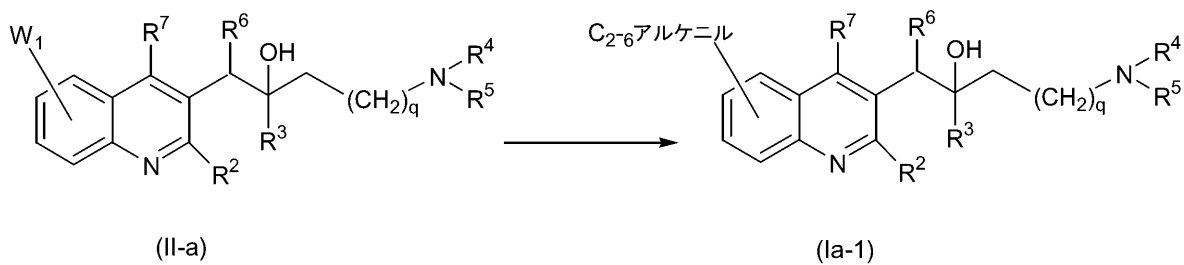
[式中、W₂ は適切な脱離基を表す]

で表される化合物。

【請求項 26】

請求項 1 記載化合物の製造方法であって、

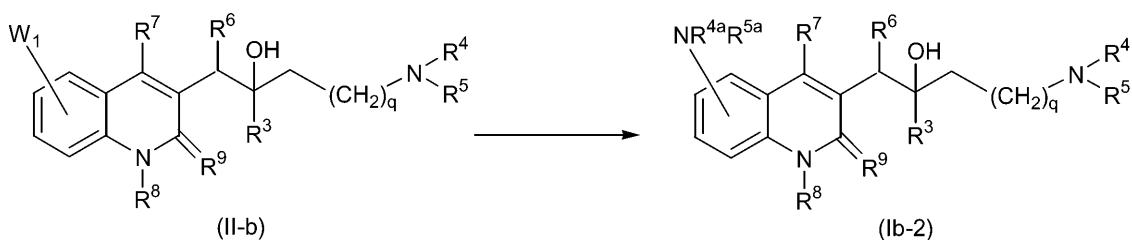
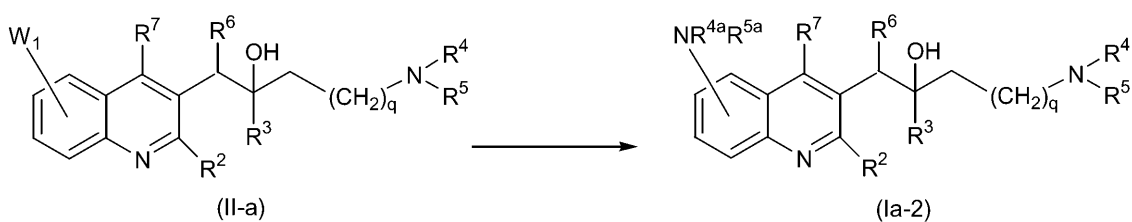
a) W_1 が適切な脱離基を表す式 (II-a) または (II-b) で表される中間体とトリブチル (C_{2-6} アルケニル) 錫を適切な触媒および適切な溶媒の存在下で反応させるか、
【化 8】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

b) W_1 が適切な脱離基を表す式 (II-a) または (II-b) で表される中間体と R^{5a} R^{4a} NH を適切な触媒、適切な配位子、適切な塩基および適切な溶媒の存在下で反応させるか、

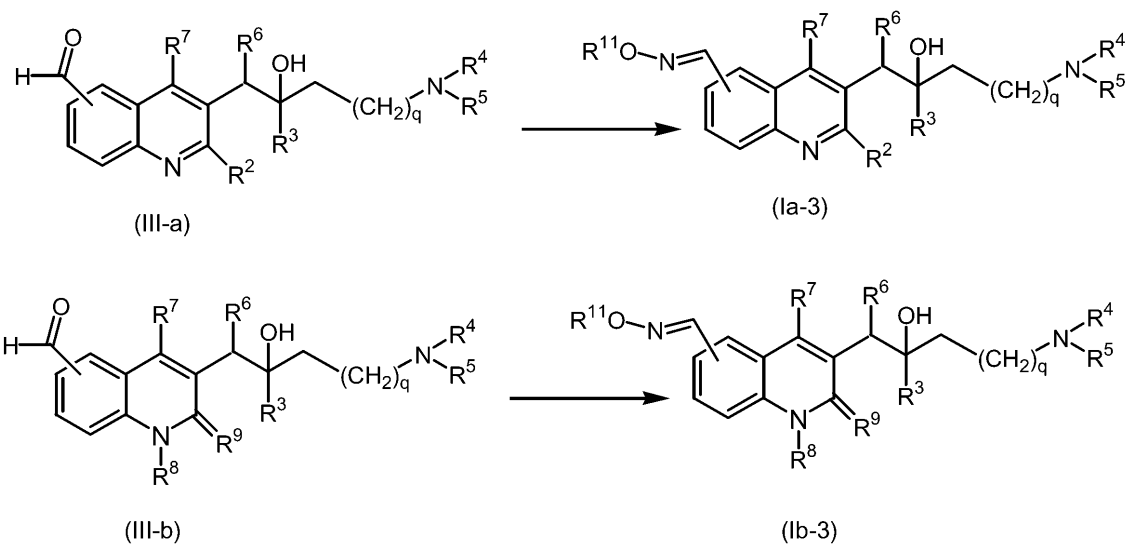
【化 9】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

c) 式 (III-a) または (III-b) で表される中間体と塩酸ヒドロキシアミンまたは塩酸 C_{1-6} アルコキシルアミンを適切な溶媒の存在下で反応させるか、

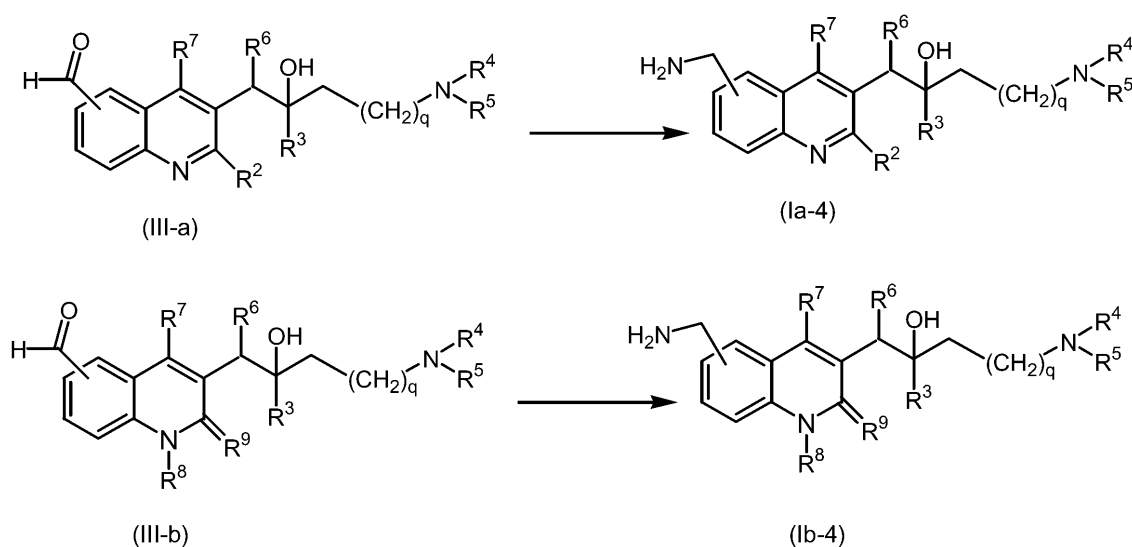
【化 1 0】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

d) 式 (III-a) または (III-b) で表される中間体に還元を H_2 、適切な触媒および適切な溶媒の存在下で受けさせるか、

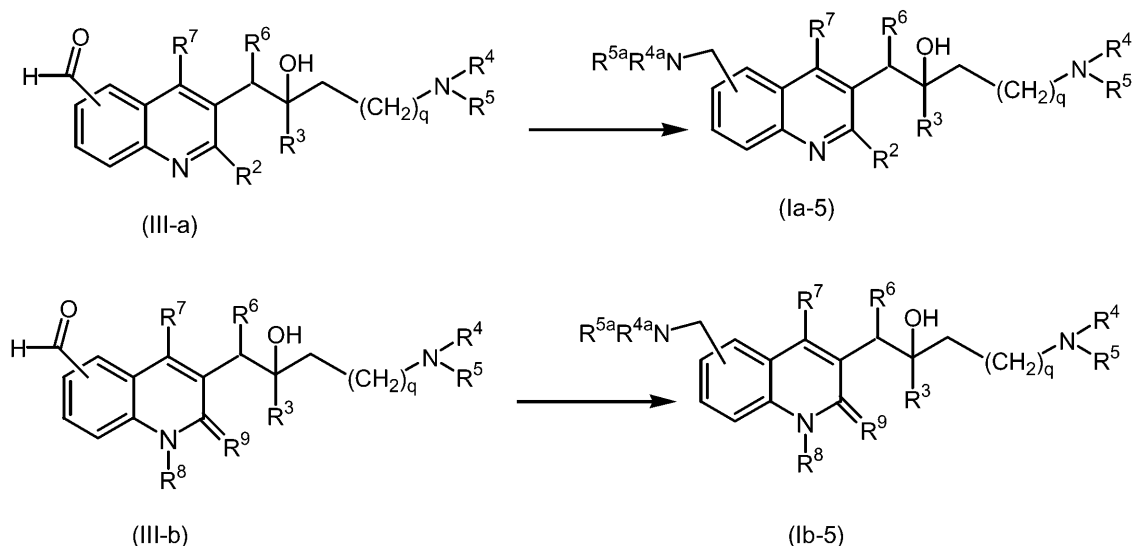
【化 1 1】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]、

e) 式 (III-a) または (III-b) で表される中間体と式 R^5 a R^4 a $N-H$ で表される適切な反応体を適切な還元剤、適切な溶媒および適切な酸の存在下で反応させるか、

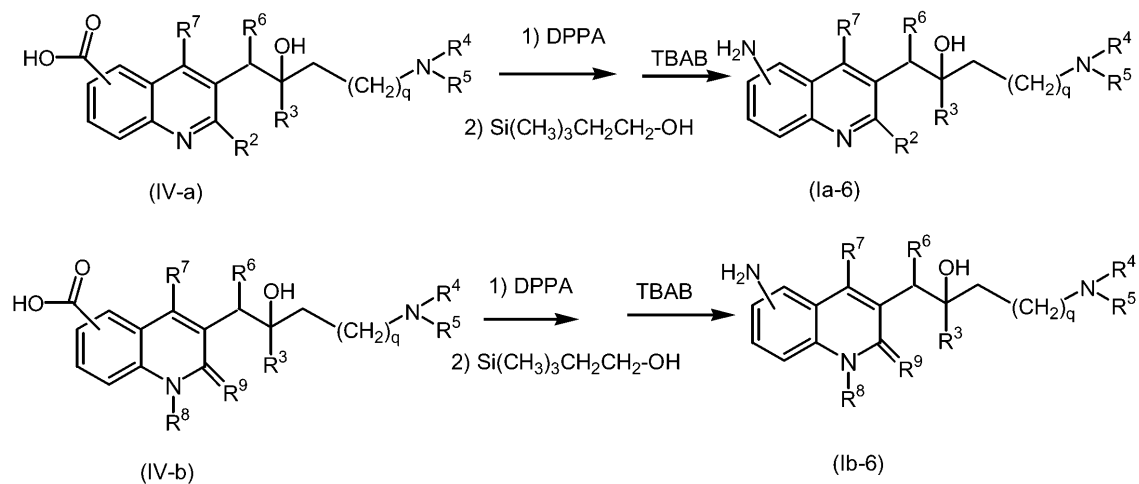
【化 1 2】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

f) 式 (IV-a) または (IV-b) で表される中間体とジフェニルホスホリルアジド (DPPA) と適切な塩基を適切な溶媒中で反応させた後にトリメチルシリルエタノールを添加し、そのようにして得た生成物を更に臭化テトラブチルアンモニウム (TBAB) と適切な溶媒中で反応させるか、

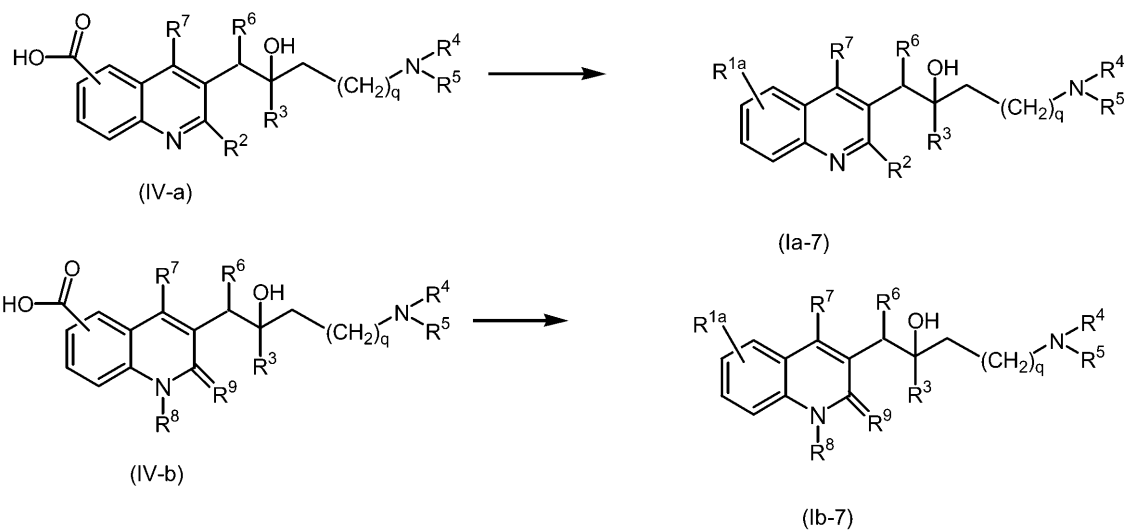
【化 1 3】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

g) 式 (IV-a) または (IV-b) で表される中間体を適切なアミン、ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、適切な塩基および適切な溶媒を用いて反応させるか、

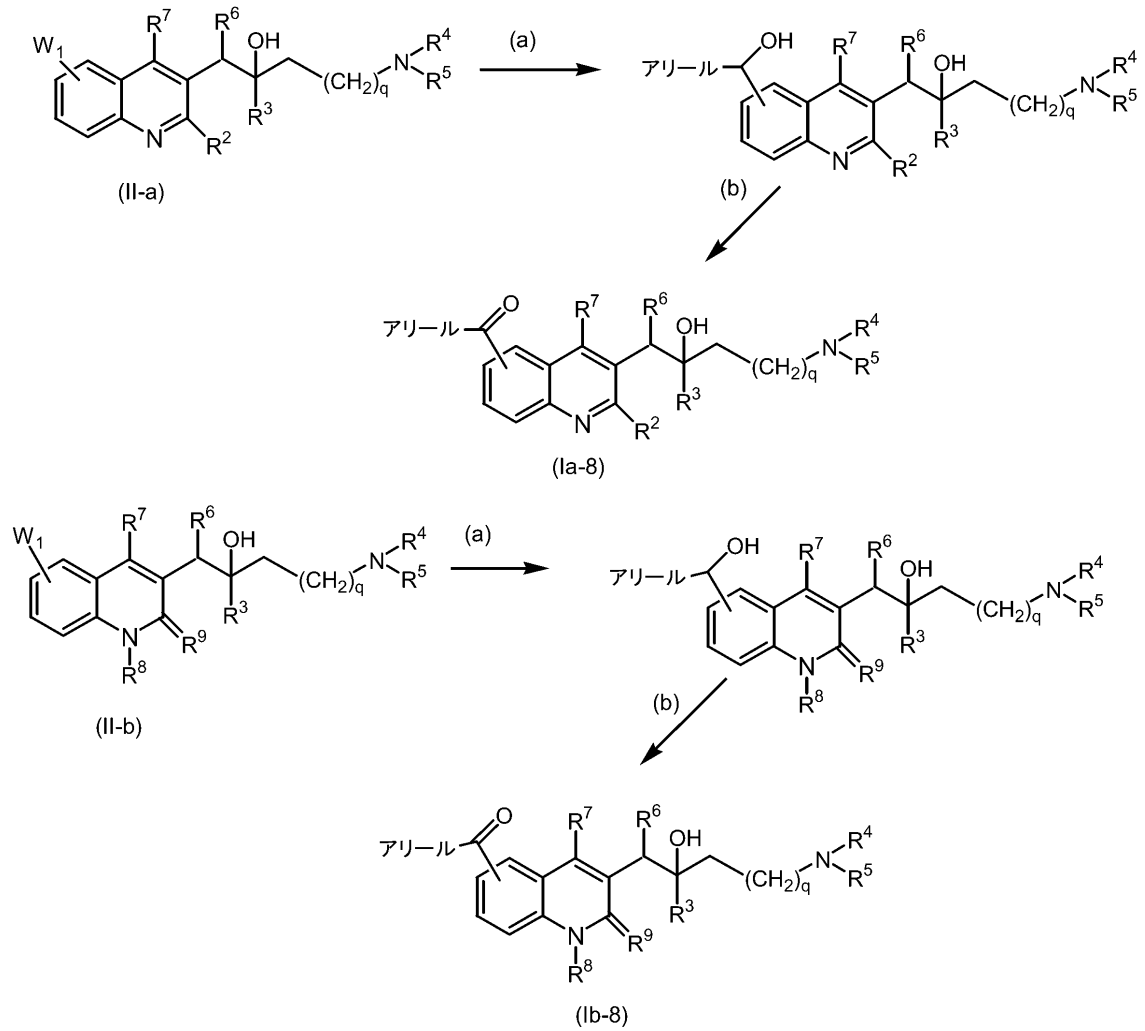
【化 1 4】



[ここで、 R^{1a} はアミノカルボニル、モノもしくはジ(アルキル)アミノカルボニルまたは $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ を表し、そして他のあらゆる変項は請求項1に記載した通りである]

h) 1番目の段階(a)で式(II-a)または(II-b)で表される中間体と適切なアリールアルデヒドをnBuLiおよび適切な溶媒の存在下で反応させた後に段階(a)で得た生成物に適切な酸化剤を用いた酸化を適切な溶媒の存在下で受けさせるか、

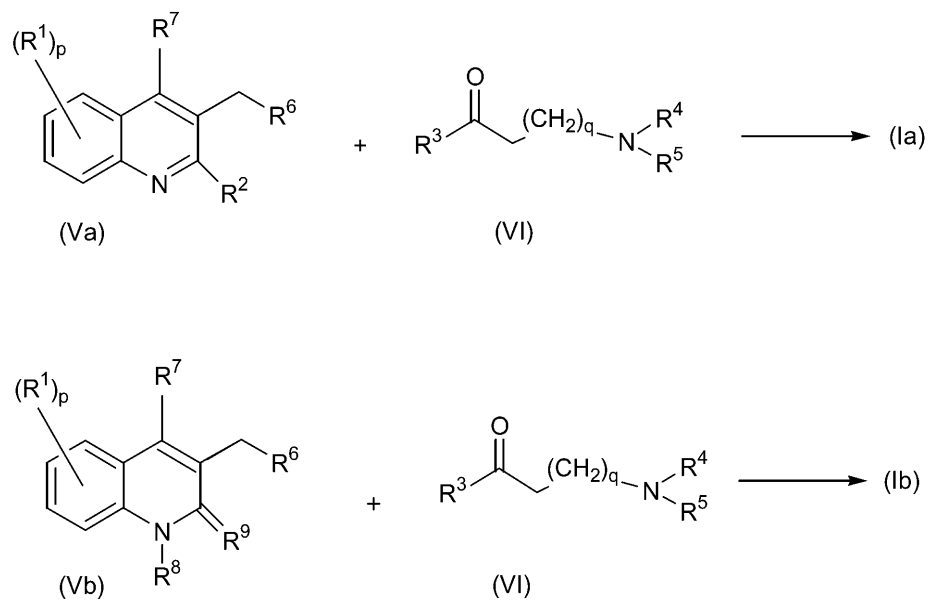
【化 1 5】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

i) 式 (Va) または (Vb) で表される中間体と式 (VI) で表される中間体を n B u L i の存在下の適切な塩基と適切な溶媒の混合物中で反応させるか、

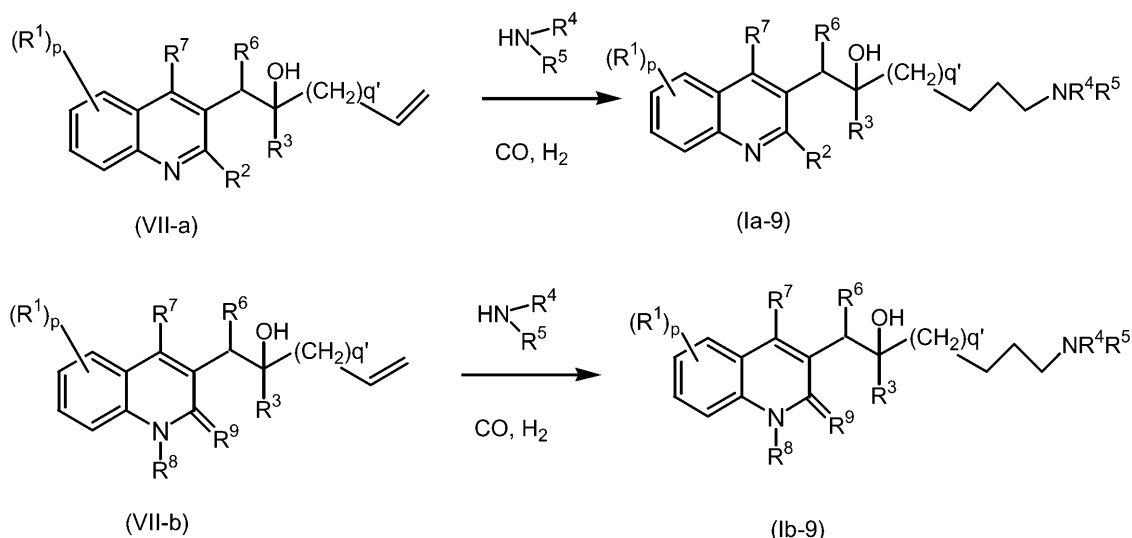
【化 1 6】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

j) q' が 0、1 または 2 である式 (VII-a) または (VII-b) で表される中間体と第一級もしくは第二級アミン HNR^4R^5 を適切な触媒の存在下で場合により 2 番目の触媒 (還元用)、適切な配位子および適切な溶媒を存在させて CO および H_2 (加圧下) の存在下で反応させるか、

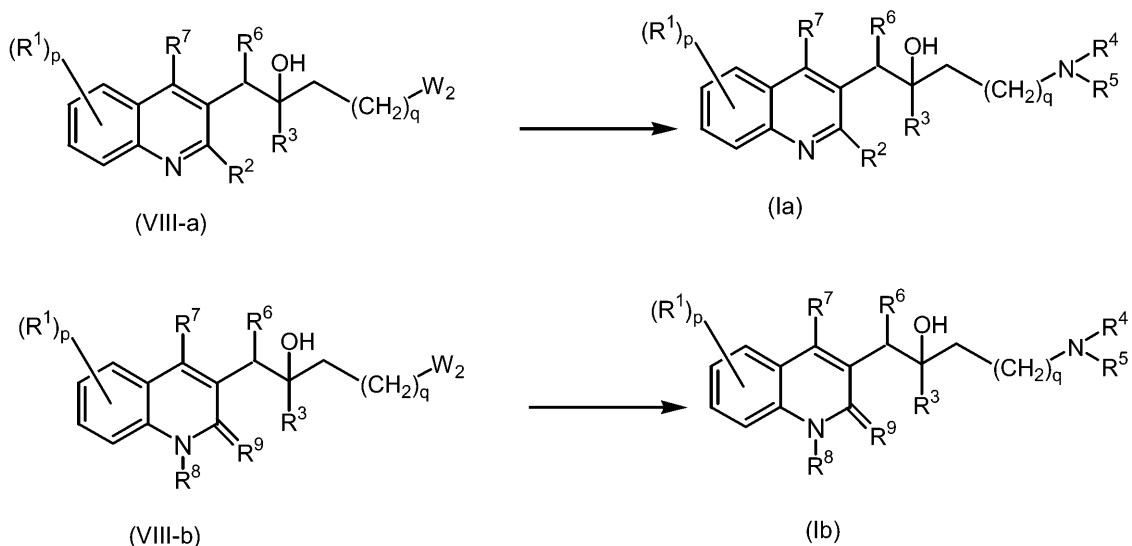
【化 17】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

k) W_2 が適切な脱離基を表す式 (VIII-a) または (VIII-b) で表される中間体と適切な第一級もしくは第二級アミン HNR^4R^5 を場合により適切な溶媒の存在下で反応させるか、

【化 18】



[ここで、あらゆる変項は請求項 1 に記載した通りである]

または必要ならば、式 (Ia) または (Ib) で表される化合物を当該技術分野で公知の変換に従って互いに变化させ、そして更に必要ならば、式 (Ia) または (Ib) で表される化合物を酸で処理することで治療的に有効な無毒の酸付加塩に変化させるか或は塩基で処理することで治療的に有効な無毒の塩基付加塩に変化させるか、或は逆に、酸付加塩形態物をアルカリで処理することで遊離塩基に変化させるか、或は塩基付加塩を酸で処理することで遊離酸に変化させ、そして必要ならば、それらの立体化学異性体形態物、第四級アミンまたは N-オキサイド形態物を調製する、ことを特徴とする方法。

【請求項 27】

(a) 請求項 1 から 1 6 のいずれか 1 項記載の化合物および (b) 他の 1 種以上の抗菌薬の組み合わせ物。

【請求項 2 8】

(a) 請求項 1 から 1 6 のいずれか 1 項記載の化合物および (b) 他の 1 種以上の抗菌薬を、細菌感染の治療で同時、個別または逐次的に用いるための組み合わせ製剤として含有する、製品。

【請求項 2 9】

黄色ブドウ球菌がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌である請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 3 0】

細菌感染がヒト型結核菌での感染である請求項 2 0 記載の使用。