

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525118

(P2004-525118A)

(43) 公表日 平成16年8月19日(2004.8.19)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 243/38	C O 7 C 243/38	4 C O 6 9
A61K 31/166	A 6 1 K 31/166	4 C O 8 6
A61K 31/402	A 6 1 K 31/402	4 C 2 0 4
A61K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	4 C 2 0 6
A61P 31/04	A 6 1 P 31/04	4 H O O 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 109 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-569785 (P2002-569785)	(71) 出願人	598029623 アルパイダ アーゲー
(86) (22) 出願日	平成14年1月18日 (2002. 1. 18)		AR P I D A A G
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月17日 (2003. 7. 17)		スイス国 ミュンヘンスタイン CH-4
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/000474		1 4 2 ダムストラーセ 3 6
(87) 国際公開番号	W02002/070464	(74) 代理人	100076141 弁理士 市之瀬 宮夫
(87) 国際公開日	平成14年9月12日 (2002. 9. 12)		
(31) 優先権主張番号	PCT/EP01/00636	(72) 発明者	カスパー ブリ スイス連邦共和国 ビンニンゲン CH-
(32) 優先日	平成13年1月22日 (2001. 1. 22)		4 1 0 2, ホッヘンヴェック 4 7
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	ヨハネス ホフナー スイス連邦共和国 ブベンドルフ CH-
			4 4 1 6 ラッテリストラーセ 1 2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ヒドラゾン類

(57) 【要約】

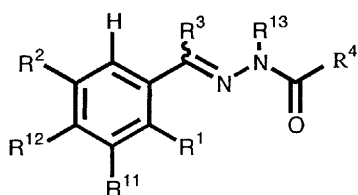
【目的】本発明は、新規ヒドラゾン誘導体及び医薬組成物の製造における活性成分としてのそれらの使用に関する。本発明は又、該化合物の製造方法、単一又は複数のそれら化合物を含有する医薬組成物、及び特に抗菌剤としてのそれらの使用を含む関連した特徴に係る。本発明の上記化合物、及びこれらの化合物を含有する医薬組成物は、グラム陽性及びグラム陰性菌によって誘発される感染症の治療のために使用できる価値のある抗菌剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物、

【化 1】



一般式 1

10

式中、 R^1 は、低級アルキル - カルボニルアミノ；ホルミルアミノ；アミノ；ヒドロキシを表し；

R^2 は、水素；ヒドロキシ；低級アルキル；フルオロ；クロロを表し；

R^3 は、水素；メチル；エチル；イソプロピルを表し；

R^{11} は、水素；ヒドロキシ；低級アルキル；低級アルコキシ；フルオロ；クロロ；アミノを表し；

R^{12} は、水素；ヒドロキシ；低級アルキル；低級アルコキシ；フルオロ；クロロ；アミノを表し；

R^{13} は、水素；低級アルキルを表し；

R^4 は、アリール；アリールメチル；インドイルメチル；モノ、ジ又はトリ - 置換アリール、アリールメチルを表し、これらの置換基は、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシ、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリルで置換されていてもよく、さらにこれらの置換基は同種又は異種であってもよい；

R^1 がアミノを表し、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^3 が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル；フェニルメチル；2 - アミノ - フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；4 - クロロ - フェニルでない；

R^1 がアミノを表し、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルを表す場合、 R^4 は非置換フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニルではない；

R^1 がメチル - カルボニルアミノを表し、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{13} 及び R^{12} が水素を表す場合、 R^4 は 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシ、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルを表す場合、 R^4 は非置換フェニル、4 - メチル - フェニル；2 - メチル - フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；4 - メトキシ - フェニル；4 - クロロ - フェニル；2 - クロロ - フェニル；2, 4, 6 - トリメチル - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がエチルを表す場合、 R^4 は非置換フェニル又は 2 - ヒドロキシ - フェニルではない、

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^3 が水素を表し、 R^{13} がメチル

を表す場合、 R^4 は非置換フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^3 が水素を表す場合、 R^4 は 2 - トリフルオロメチル、3 - トリフルオロメチル、3 - メトキシ又は (2 - アミノ - 5 - クロロ) で置換されたフェニルであり；

R^1 及び R^{11} がヒドロキシを表し、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は 2 - クロロ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^{11} がメトキシであり、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；2 - クロロ - フェニル；4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル；5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル；2 - (3 - ヒドロキシ) - ナフチル；2, 4 - ジクロロ - フェニル；4 - アミノ - 3,

50

5 - ジクロロ - フェニル ; 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない ;
 R^1 、 R^{11} 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルである場合、 R^4 は非置換フェニルではない ;
 R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表し、 R^4 が非置換フェニル ; 2 - ヒドロキシ - フェニル ; 4 - メトキシ - フェニル ; 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ; 2, 4 - ジクロロ - フェニルではない ;
 R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルである場合、 R^4 は非置換フェニル ; 2 - ヒドロキシ - フェニルではない ;
 R^1 がヒドロキシであり、 R^{12} がメトキシであり、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニルではない ;
 R^1 がヒドロキシであり、 R^{12} がメトキシであり、 R^2 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルである場合、 R^4 は非置換フェニルではない ;
 R^1 がヒドロキシであり、 R^2 がクロロであり、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル ; 2 - メチル - フェニル ; 2 - ヒドロキシ - フェニル ; 4 - ヒドロキシ - フェニル ; 4 - メトキシ - フェニル ; 4 - クロロ - フェニル ; 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ; 2 - ヒドロキシ - ナフチ - 1 - イル ; 3 - ヒドロキシ - ナフチ - 2 - イル ; 2, 4 - ジクロロ - フェニル ; 3, 4 - ジクロロ - フェニル ; 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - フェニル ; 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない ;
 R^1 がヒドロキシであり、 R^2 及び R^{11} がクロロを表し、 R^3 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は 2 - ヒドロキシ - フェニル ; 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ; 3 - ヒドロキシ - ナフチ - 2 - イル ; 2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - フェニル ; 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ; 3, 5 - ジブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ; N - ピロリルではない、
 R^1 がヒドロキシであり、 R^2 及び R^3 がメチルを表し、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニルではない ;
 R^1 がヒドロキシであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は 4 - クロロ - フェニル ; 2 - ナフチル ; 2 - ブロモ - フェニル ; 3 - ブロモ - フェニル ; 4 - ブロモ - フェニルではない ;
 R^1 がヒドロキシであり、 R^2 がフルオロであり、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチル又はエチルである場合、 R^4 は 4 - フルオロメチルではない ;
 R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^{11} がクロロであり、 R^3 及び R^{13} が水素を表し、 R^2 が n - ブチル又は (3 - メチル) - ブチル又は n - ペンチルである場合、 R^4 は 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない ;
 R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 がエチル又は n - ブチル又は n - ヘキシル又は (3 - メチル) - ブチルであり、 R^3 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル、4 - アミノ - フェニル、4 - ヒドロキシ - フェニル、2 - ヒドロキシ - フェニル、4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない、
及びこれらの医薬品として許容可能な塩。

10

20

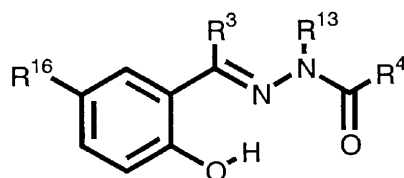
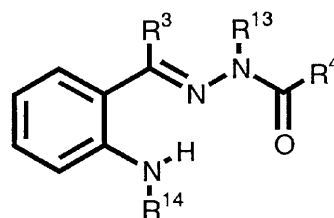
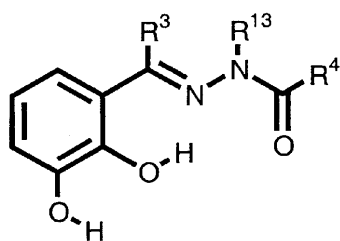
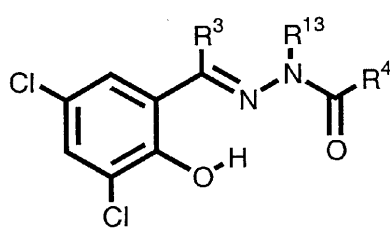
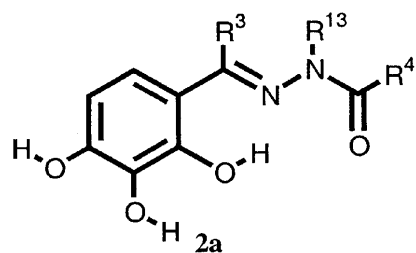
30

【請求項 2】

式 2 a - 2 e の化合物、

40

【化 2】



式中、 R^3 、 R^{13} 及び R^4 は式 1 で与えられた意味を有し、 R^{14} は水素、低級アルキル、ホルミル又はアセチルであり、 R^{16} は水素、メチル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ又はエチルであり、及びこれらの医薬品として許容可能な塩。

【請求項 3】

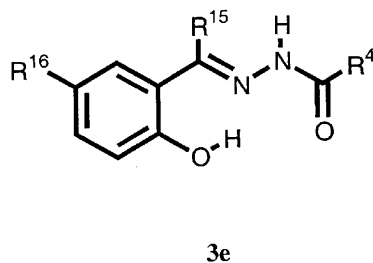
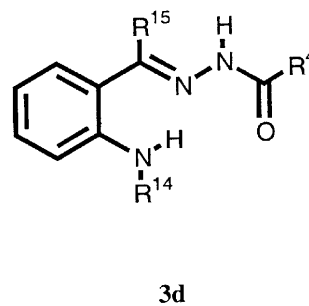
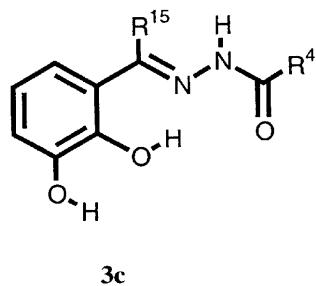
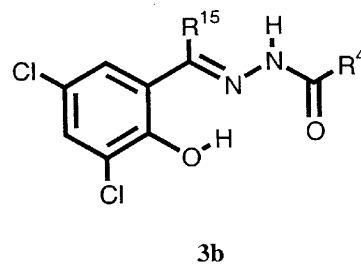
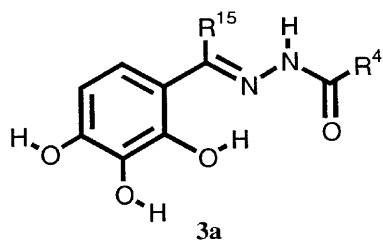
式 3 a - 3 e の化合物、

10

20

30

【化 3】



式中、 R^4 は式 1 に与えられたものと同一の意味を有し、 R^{14} は水素、低級アルキル、ホルミル又はアセチルであり、 R^{16} は水素、メチル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ又はエチルであり、 R^{15} は水素、メチル又はエチルであり、及びこれらの医薬品として許容可能な塩。

10

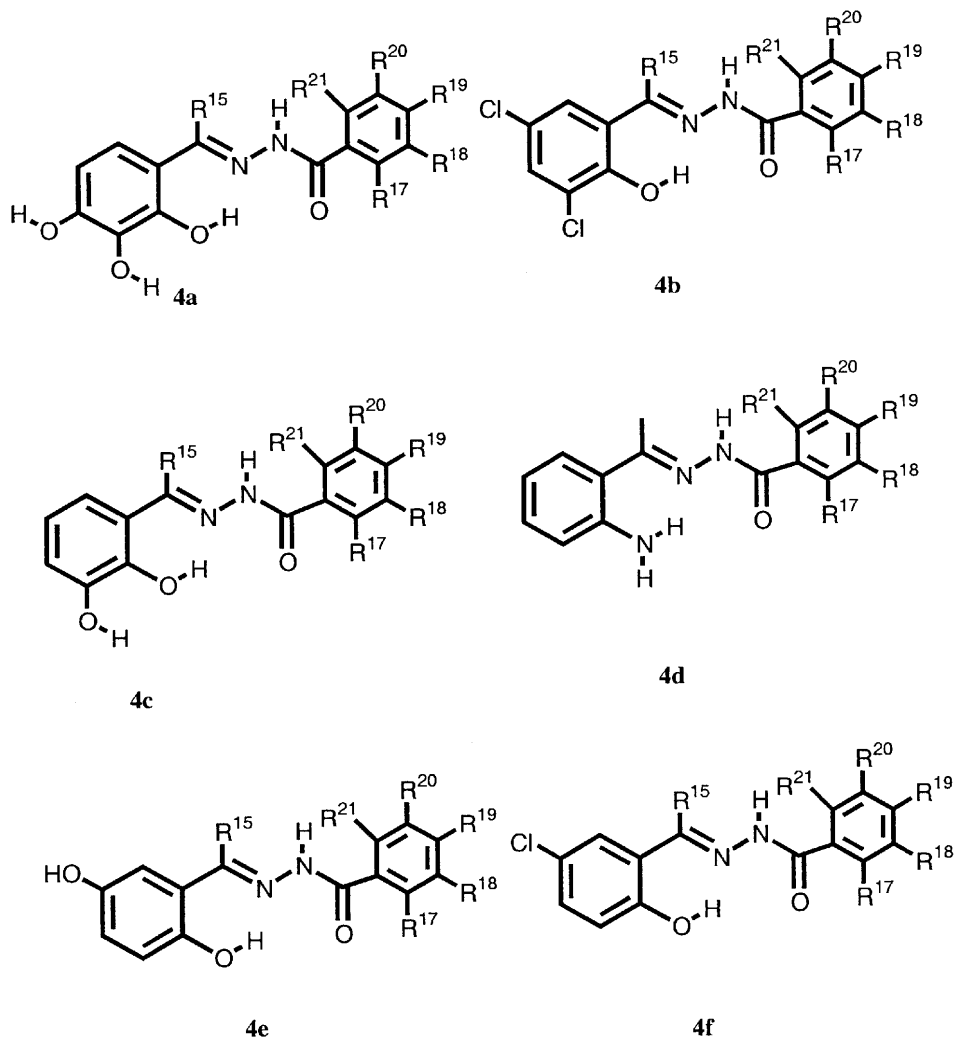
20

30

【請求項 4】

式 4 a - 4 f の化合物、

【化 4】



10

20

式中、式 4 a において、R¹⁵ は水素、メチル又はエチルを表し、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰ 及び R²¹ は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、R¹⁵ がメチルである場合は、置換基 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹ の 1 個又は 2 個のいずれかは N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

30

式中、式 4 b において、R¹⁵ は水素、メチル又はエチルを表し、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰ 及び R²¹ は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、R¹⁷ が N - ピロリルである場合は、置換基 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹ の 1 個又は 2 個のいずれかは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

40

式中、式 4 c において、R¹⁵ は水素、メチル又はエチルを表し、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰ 及び R²¹ は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、R¹⁵ が水素であり、R¹⁷ がクロロである場合は、置換基 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹ の 1 個又は 2 個のいずれかは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

50

R^0 、 R^{21} の1個又は2個のいずれかはN-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ又は低級アルキレンジオキシを表し、又は

式中、式4dにおいて、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、これらは同一又は異なってもよく、水素、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、

R^{17} が水素又はヒドロキシである場合は、置換基 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} の1個又は2個のいずれかはN-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

式中、式4eにおいて、 R^{15} は水素、メチル、エチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

式中、式4fにおいて、 R^{15} は水素、メチル、エチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、 R^{15} が水素の場合、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 又は R^{21} の少なくとも一つは、ピロリル、トリフルオロメチル、又は低級アルキルアミノを表す、及び医薬品として許容可能なこれらの塩。

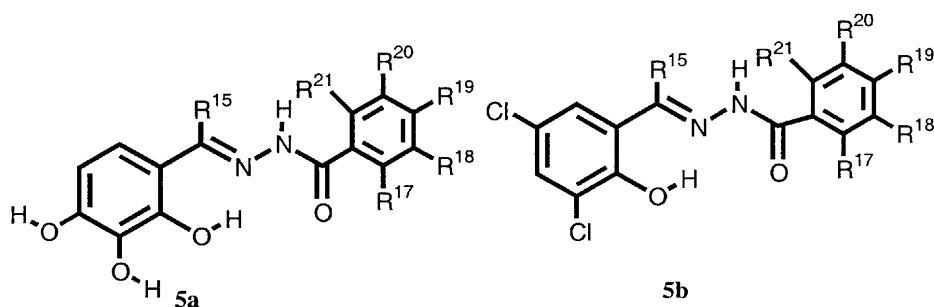
10

20

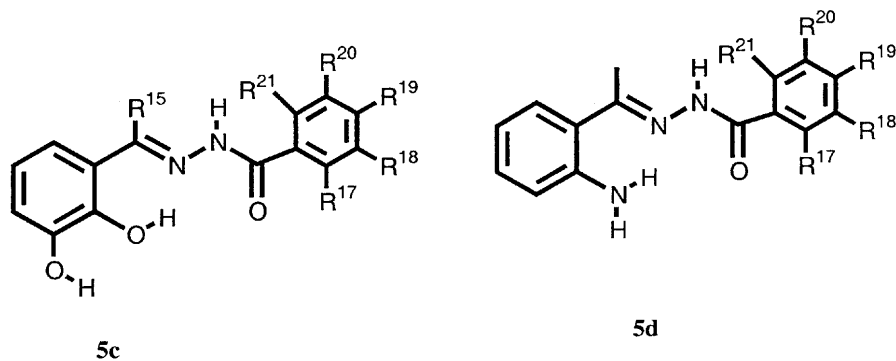
【請求項5】

式5a - 5eの化合物、

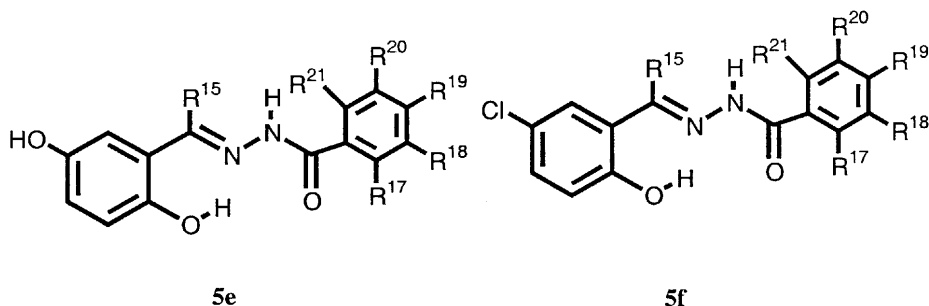
【化5】



10



20



30

式中、式5aにおいて、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の1個又は2個は、トリフルオロメチル又はクロロであることを条件とする、

式中、5bにおいて R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシ、N-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリルを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の1個又は2個はN-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリルを表すことを条件とし、 R^{17} がN-ピロリルを表す場合は、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の少なくとも1個は低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

40

式中、5cにおいて、 R^{15} は水素、メチル、エチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の1個又は2個はクロロ又はトリフルオロメチル表すことを条件とし、又は

式中、5dにおいて、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なつて

50

いてもよく、水素、低級アルキル、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の 1 個又は 2 個はクロロ、メトキシ、メチル又はトリフルオロメチル表すことを条件とし、又は

式中、5 e において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なっているいてもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の 1 個又は 2 個はクロロ、メトキシ、メチル又はトリフルオロメチル表すことを条件とし、又は

式中、5 f において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なっているいてもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、 R^{15} が水素である場合は、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の少なくとも 1 個は N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、トリフルオロメチル又は低級アルキルアミノを表すことを条件とし、及び医薬品として許容可能なこれらの塩。

10

【請求項 6】

実施例 1 乃至 5 3 に記載されたものと同じの最終生成物及びその医薬品として許容可能なこれらの塩。

20

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 に請求されたものと同じの下記化合物。

N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - 2 - (1H - インドール - 3 - イル) - アセトヒドラジド

N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ナフタレン - 1 - カルボヒドラジド

3, 4, 5 - トリメトキシ - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

2 - アミノ - 5 - クロロ - N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

30

3 - トリフルオロメチル - N' - (2, 4 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

3 - メトキシ - N' - [1 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾヒドラジド

3 - メトキシ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

3, 4 - ジクロロ - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

4 - クロロ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

4 - ヒドロキシ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

3, 4 - ジクロロ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

40

3 - クロロ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - N' - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

N' - [1 - (2, 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾヒドラジド

N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンゾヒドラジド

N' - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

2 - メチルアミノ - N' - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

2 - メチルアミノ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド

50

3 - メチル - N' - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - トリフルオロメチル - N' - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベン
 ゾヒドラジド
 2 - メチルアミノ - N' - [1 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾ
 ヒドラジド
 N - [2 - [1 - (2 - ベンゾイル - ヒドラゾノ) - エチル] - フェニル] - アセトアミ
 ド
 4 - クロロ - N' - [1 - (2 - アミノ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾヒドラジド
 3 - メトキシ - N' - [1 - (2 - アミノ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾヒドラジ
 ド
 N' - (2 , 3 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - メトキシ - N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 N' - (2 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - N' - (2 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベ
 ンゾヒドラジド
 4 - プロモ - N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - メチル - N' - (2 , 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 , 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒド
 ラジド
 4 - ヒドロキシ - N' - [1 - (2 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - エチリデン] - -
 ベンゾヒドラジド
 4 - クロロ - N' - (2 - ヒドロキシ - 3 - クロロ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 4 - クロロ - N' - (2 , 4 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - クロロ - N' - (2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 4 - メトキシ - N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジ
 ド
 3 , 4 - ジクロロ - N' - (2 , 3 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) - N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジ
 リデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - クロロ - 2 - ピロール - 1 - イル - N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリ
 デン) - ベンゾヒドラジド
 3 - クロロ - 2 - ピロール - 1 - イル - N' - (2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジクロロ - ベ
 ンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 2 - ピロール - 1 - イル - N' - (2 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベン
 ゾヒドラジド
 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリ
 デン) - ベンゾヒドラジド
 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジクロロ - ベ
 ンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 4 - クロロ - N' - (2 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 N' - (2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジクロロ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - クロロ - N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジド
 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベン
 ゾヒドラジド
 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベン
 ゾヒドラジド
 3 , 4 - ジクロロ - N' - [1 - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - フェニル) - エチリデ
 ン] - ベンゾヒドラジド

10

20

30

40

50

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン)
- ベンゾヒドラジド

【請求項 8】

感染症の治療のための、請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される化合物及び通常のキャリアー物質及び添加剤を含有する医薬組成物。

【請求項 9】

グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって誘発される感染症の治療のための、請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される化合物及び通常のキャリアー物質及び添加剤を含有する医薬組成物。

【請求項 10】

感染症の治療のための医薬品として使用される請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載の化合物。

10

【請求項 11】

グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって誘発される感染症の治療のための医薬品として使用される請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される化合物。

【請求項 12】

感染症の治療のための医薬組成物を製造するための活性成分として、請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される一種又は一種以上の化合物の使用。

【請求項 13】

グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって誘発される感染症の治療のための医薬組成物を製造するための活性成分として、請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される一種又は一種以上の化合物の使用。

20

【請求項 14】

活性成分として請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される一種又は一種以上の化合物を含有する感染症の治療のための医薬組成物を工業生産するための方法であって、当該方法はそれ自体既知の方法により単一又は複数の活性成分を医薬品として許容可能な賦形剤と混合することを含む。

【請求項 15】

活性成分として請求項 1 乃至請求項 7 までのいずれか一つに記載される一種又は一種以上の化合物を含有する、グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって誘発される感染症の治療のための医薬組成物を工業生産するための方法であって、当該方法はそれ自体既知の方法により一種又は一種以上の活性成分を医薬品として許容可能な賦形剤と混合することを含む。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、一般式 1 の新規ヒドラゾン類、これらヒドラゾン類の製造方法、それらを含有する医薬組成物および微生物感染症の治療におけるそれらの使用に関するものである。

【0002】

【従来技術】

40

関連ヒドラゾン類は、先に、特にそれらの抗腫瘍剤としての利用可能性に関して、研究されている：Antoniniら、J. Med. Chem. 1981, 24, 1181-1184 参照。特に、PIH (ピリドキサル・イソニコチノイル・ヒドラゾン) は、著しい増殖抑制作用を示すように思われる：Richardson, D. R.; Milnes, K. Blood 1997, 89, 3025-38。さらに、アジニルおよびジアジニルヒドラゾン類が同様に作用するようである：Easmon, J.; Heinisch, G.; Purstinger, G.; Langer, T.; Osterreicher, J. K.; Grunicke, H. H.; Hofmann, J. J. Med. Chem., 1997, 40, 4420-4425。腫瘍増殖の阻害は、PIHの鉄(III)キレート化性に関連しているようである：Richardson

50

son, D. R. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 2061-2063.

【0003】

これまで、新規抗微生物剤を同定・確認するのに有用な薬物標的系である細菌のホスホトランスフェラーゼ系（PTS）を阻害することが明らかにされているのは、ペプチド類のみであった。今回、本発明にかかわる一般式1のヒドラゾン類のほとんどが細菌ホスホトランスフェラーゼ系（「PTS」）の酵素Iの強力な阻害剤であることが、見出された（表1参照）。酵素Iの阻害は、遺伝子ノックアウト研究によって証明されている（欧州特許出願EP0866075）ように、細菌の毒力および病原性を低下させると期待される。従って、この燐酸化カスケードに影響する低分子量有機化合物は、人間医学および/または獣医学における細菌感染症の治療において有用でありうる。

10

【0004】

PTSにおいて活性なこれらの化合物の多くが、抗菌作用を示すことも見出された。式1のいくつかの化合物は、抗菌活性を示す上できわめて特異的であり、従って、式1のこれらの化合物は、ヒトおよび動物における細菌性病原体を駆除するのに、たとえば黄色ぶどう球菌、表皮ぶどう球菌、エンテロコッカス・フェカーリス（糞便腸球菌）、肺炎球菌などのグラム陽性病原体およびインフルエンザ菌、大腸菌、クレブシエラ肺炎桿菌、プロテウス・ブルガリスなどのグラム陰性菌の駆除に一般的に有用である。

本発明化合物のPTSにおける活性の測定は、下記のように要約できる：

【0005】

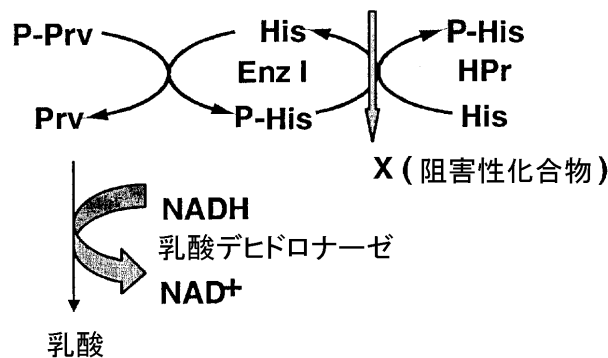
酵素I依存性PEP：

ペプチドホスホトランスフェラーゼ活性のアッセイ

【表1】

20

PTS-阻害アッセイ



30

【0006】

高処理量スクリーニングによってPTSの酵素Iの阻害剤を見出すために、340nmでの分光光度読出しに基く試験管内アッセイ法が組立てられた。このアッセイは、3つの主要成分、触媒量の精製酵素I、ホスホリル供与基質としてのホスホエノールピルビン酸（PEP）およびホスホリル受容基質としての精製HPrを包含する。

【0007】

該アッセイは、PEPから生じるピルビン酸の生成を、乳酸デヒドロゲナーゼが触媒となつての乳酸に結びつける。乳酸デヒドロゲナーゼが要求する補因子（コファクター）であるNADHの消失を、340nmでの分光測光によって求める。アッセイは、U字形マイクロタイタープレート形式で実施し、定量化は、マイクロプレート吸光度リーダーを用い

40

50

て行う。

100 μ l の反応混合物は、0.8 mM PEP、0.2 mM NADH、3 μ g の乳酸デヒドロゲナーゼ（ベーリンガー・マンハイム）、50 mM KP_1 pH = 7.5、2.5 mM ジチオスレイトール、2.5 mM NaF、5 mM $MgCl_2$ および 50 ~ 100 μ M の間の当該化合物を含有していた。反応は、酵素 I（最終濃度 0.75 μ M）の添加によって開始させる。対照実験では、化合物を DMSO で置換える。

【0008】

得られた結果を表 1 に要約する。

【表 2】

表 1

化合物	実施例	合成法	PTSの阻害 (IC50 in μ M)
N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	1	A	15
N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-(1H-インドール-3-イル)-アセトヒドラジド	2	A	50
N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ナフタレン-1-カルボヒドラジド	3	A	6
3,4,5-トリメトキシ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	4	A	15
2-アミノ-5-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	5	A	6
3-トリフルオロメチル-N'-(2,4-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	6	A	10
3-メトキシ-N'-[1-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	7	B	8
3-メトキシ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	8	A	15
3,4-ジクロロ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	9	A	75

10

20

30

【表 3】

4-クロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	10	A	8
4-ヒドロキシ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	11	A	0.5
3,4-ジクロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	12	A	0.7
3-クロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	13	A	0.7
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	14	A	25
N'-[1-(2,5-ジヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	15	A	6
N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾヒドラジド	16	A	4
N'-(2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	17	A	6
2-メチルアミノ-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	18	A	4
2-メチルアミノ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	19	A	2
3-メチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	20	A	4
3-トリフルオロメチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	21	A	12
2-メチルアミノ-N'-[1-(2-ヒドロキシ-フェニル)-7-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	22	A	2
N-[2-[1-(2-ベンゾイル-ヒドラゾン)-エチル]-フェニル]-アセトアミド	23	A	250
4-クロロ-N'-[1-(2-アミノ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	24	B	0.8
3-メトキシ-N'-[1-(2-アミノ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	25	B	20

10

20

30

40

【表4】

N'-(2,3-ジヒドロキシ-ベンジリデン)- ベンゾヒドラジド	26	A	50
3-メトキシ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)- ベンゾヒドラジド	27	A	7
N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)- ベンゾヒドラジド	28	A	3
N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)- ベンゾヒドラジド	29	A	25
3,4,5-トリメトキシ-N'-(2,4,5-トリヒドロキシ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	30	A	25
4-プロモ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)- ベンゾヒドラジド	31	A	75
3-トリフルオロメチル-N'-(2-ヒドロキシ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	32	A	7
3-メチル-N'-(2,5-ジヒドロキシ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	33	A	2
3-トリフルオロメチル-N'-(2,5-ジヒドロキシ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	34	A	15
4-ヒドロキシ-N'-[1-(2,5-ジヒドロキシ- フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	35	B	1.75
4-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-3-クロロ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	36	A	100
4-クロロ-N'-(2,4-ジヒドロキシ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	37	A	20
3-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-5-クロロ- ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	38	A	75

10

20

30

生物学的結果

抗菌感受性試験は、全米臨床検査室標準委員会（NCCLS）操作法 [M 7 - A 5 , 2 0 0 1 ; 好氣的に生育する細菌についての希釈抗菌感受性試験法 ; 認定標準 - 第 5 版米国規格] に従って実施された。

得られた結果を表 2 にまとめて示す。

40

【表 5】

表2 化合物の *In vitro* 抗菌活性
(最小発育阻止濃度(MIC)、 μ m/ml)

化合物名	実施例	合成法	大腸菌 DC2	黄色ブドウ球菌 ATCC25923	黄色ブドウ球菌 101
N-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	1	A	128	64	nt
3,4,5-トリメトキシ-N-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	4	A	128	128	nt
3-トリフルオロメチル-N-(2,4-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	6	A	32	na	nt

【表 6】

10

20

30

40

3,4-ジクロロ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	9	A	32	8	nt
4-クロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	10	A	na	128	nt
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	14	A	128	128	nt
3-トリフルオロメチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	21	A	na	16	nt
4-メトキシ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	39	A	64	64	64
3,4-ジクロロ-N'-(2,3-ジヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	40	A	na	4	4
3,5-ビス-(トリフルオロメチル)-N'-(2,3,4-トリヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	41	A	na	64	64
3-クロロ-2-ピロール-1-イル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	42	A	128	32	32

10

20

30

40

【表7】

43	A	na	2	2	2
44	A	128	64	64	64
45	A	2	0.5	1	1
46	A	na	128	128	128
47	A	64	8	nt	nt
48	A	na	128	nt	nt
49	A	64	16	nt	nt
50	A	na	32	nt	nt

【表 8】

3-トリフルオロメチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	51	A	64	8	nt
3, 4-ジクロロ-N'-[1-(2,3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	52	A	64	4	nt
3,4-ジクロロ-N-メチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	53	A	na	128	nt

na は128 μg/mlより少ない濃度で活性なしを意味する。
 ntは試験不能を意味する。

10

20

30

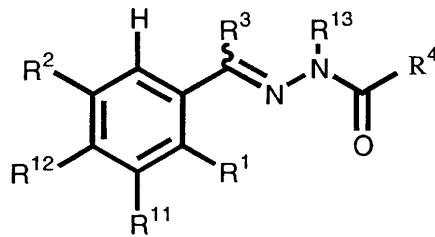
40

50

【 0 0 0 9 】

本発明は一般式1の新規ヒドラゾン類に関する。

【化6】



一般式 1

10

式中、 R^1 は、低級アルキル - カルボニルアミノ；ホルミルアミノ；アミノ；ヒドロキシを表し；

R^2 は、水素；ヒドロキシ；低級アルキル；フルオロ；クロロを表し；

R^3 は、水素；メチル；エチル；イソプロピルを表し；

R^{11} は、水素；ヒドロキシ；低級アルキル；低級アルコキシ；フルオロ；クロロ；アミノを表し；

R^{12} は、水素；ヒドロキシ；低級アルキル；低級アルコキシ；フルオロ；クロロ；アミノを表し；

R^{13} は、水素；低級アルキルを表し；

20

R^4 は、アリール；アリールメチル；インドイルメチル；モノ、ジ、又はトリ - 置換アリール、アリールメチルを表し、これらの置換基は、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシ、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリルで置換されていてもよく、さらにこれらの置換基は、同種又は異種であってもよい；

R^1 がアミノを表し、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^3 が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル；フェニルメチル；2 - アミノ - フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；4 - クロロ - フェニルではない；

R^1 がアミノを表し、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルを表す場合は、 R^4 は非置換フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニルではない；

30

R^1 がメチル - カルボニルアミノを表し、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{13} 及び R^{12} が水素を表す場合は、 R^4 は4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルを表す場合は、 R^4 は非置換フェニル、4 - メチル - フェニル；2 - メチル - フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；4 - メトキシ - フェニル；4 - クロロ - フェニル；2 - クロロ - フェニル；2, 4, 6 - トリメチル - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がエチルを表す場合は、 R^4 は非置換フェニル又は2 - ヒドロキシ - フェニルではない、

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^3 が水素を表し、 R^{13} がメチルを表す場合、 R^4 は非置換フェニルではない；

40

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^3 が水素を表す場合、 R^4 は2 - トリフルオロメチル、3 - トリフルオロメチル、3 - メトキシ又は(2 - アミノ - 5 - クロロ)で置換されたフェニルであり；

R^1 及び R^{11} がヒドロキシを表し、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は2 - クロロ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^{11} がメトキシであり、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；2 - クロロ - フェニル；4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル；5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル；2 - (3 - ヒドロキシ) - ナフチル；2, 4 - ジクロロ - フェニル；4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロ - フェニル；5 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない；

50

R^1 、 R^{11} 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルである場合、 R^4 は非置換フェニルではない；

R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 が非置換フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；4 - メトキシ - フェニル；4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル；2, 4 - ジクロロ - フェニルではない；

R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルである場合、 R^4 は非置換フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^{12} がメトキシであり、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^{12} がメトキシであり、 R^2 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチルである場合、 R^4 は非置換フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 がクロロであり、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は、非置換フェニル；2 - メチル - フェニル；2 - ヒドロキシ - フェニル；4 - ヒドロキシ - フェニル；4 - メトキシ - フェニル；4 - クロロ - フェニル；5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル；2 - ヒドロキシ - ナフチ - 1 - イル；3 - ヒドロキシナフチ - 2 - イル；2, 4 - ジクロロ - フェニル；3, 4 - ジクロロフェニル；3, 4, 5 - トリヒドロキシ - フェニル；5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 及び R^{11} がクロロを表し、 R^3 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は2 - ヒドロキシ - フェニル；5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル；3 - ヒドロキシナフチ - 2 - イル；2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - フェニル；5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニル；3, 5 - ジブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニル；N - ピロリルではない、

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 及び R^3 がメチルを表し、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は4 - クロロ - フェニル；2 - ナフチル；2 - ブロモ - フェニル；3 - ブロモ - フェニル；4 - ブロモ - フェニルではない；

R^1 がヒドロキシであり、 R^2 がフルオロであり、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が水素を表し、 R^3 がメチル又はエチルである場合、 R^4 は4 - フルオロメチルではない；

R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^{11} がクロロであり、 R^3 及び R^{13} が水素を表し、 R^2 が n - ブチル又は (3 - メチル) - ブチル又は n - ペンチルである場合、 R^4 は4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない；

R^1 及び R^{12} がヒドロキシを表し、 R^2 がエチル又は n - ブチル又は n - ヘキシル又は (3 - メチル) - ブチルであり、 R^3 、 R^{11} 及び R^{13} が水素を表す場合、 R^4 は非置換フェニル、4 - アミノ - フェニル、4 - ヒドロキシ - フェニル、2 - ヒドロキシ - フェニル、4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - フェニルではない、

及びこれらの医薬品として許容可能な塩。

【0010】

好ましい化合物は、式 2 a - 2 e の化合物である、

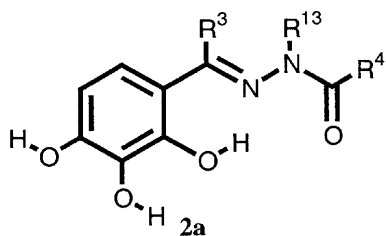
【化7】

10

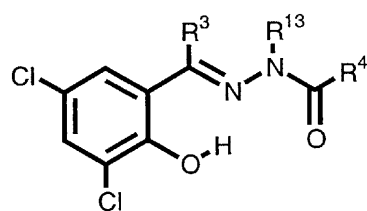
20

30

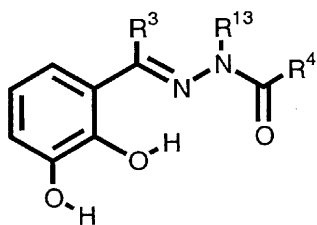
40



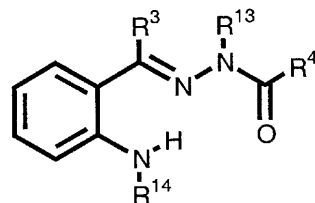
2a



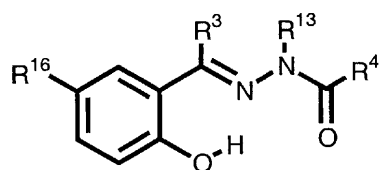
2b



2c



2d



2e

10

20

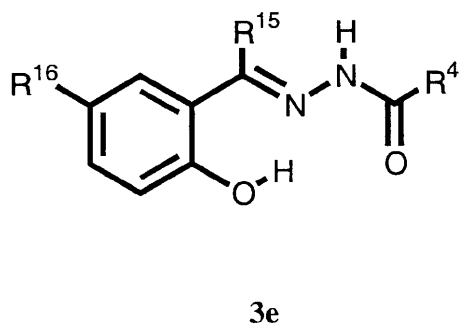
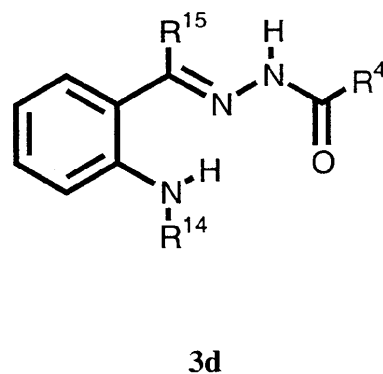
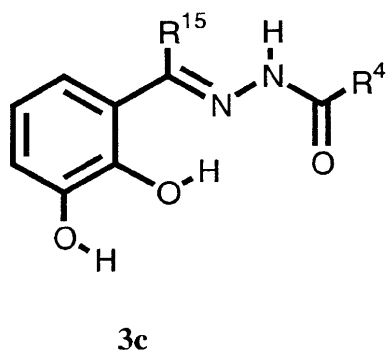
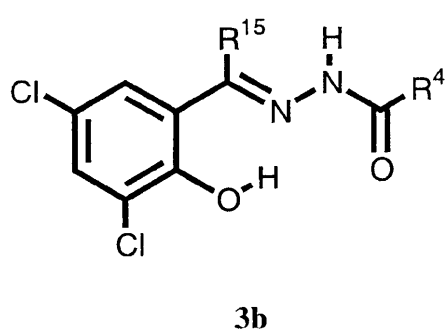
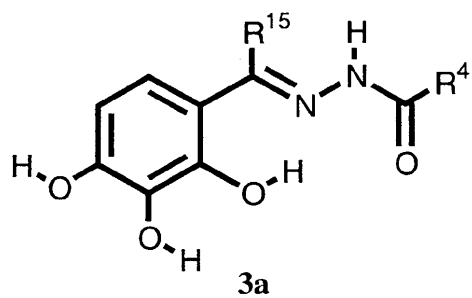
【0011】

式中、R³、R¹³及びR⁴は、式1に与えたものと同一の意味を有し、R¹⁴は水素、低級アルキル、ホルミル又はアセチルであり、R¹⁶は水素、メチル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ又はエチルであり、及び医薬品として許容可能なこれらの塩である。 30

【0012】

非常に好ましい化合物は式3a - 3eの化合物であり、

【化8】



10

20

30

40

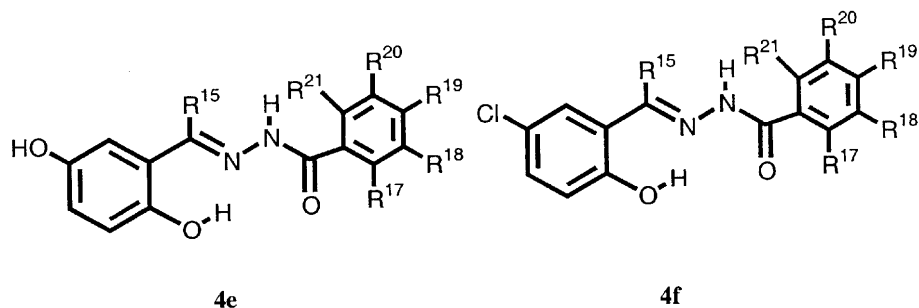
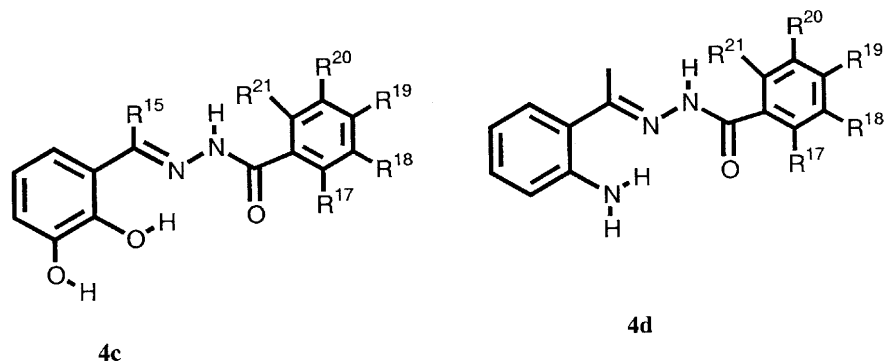
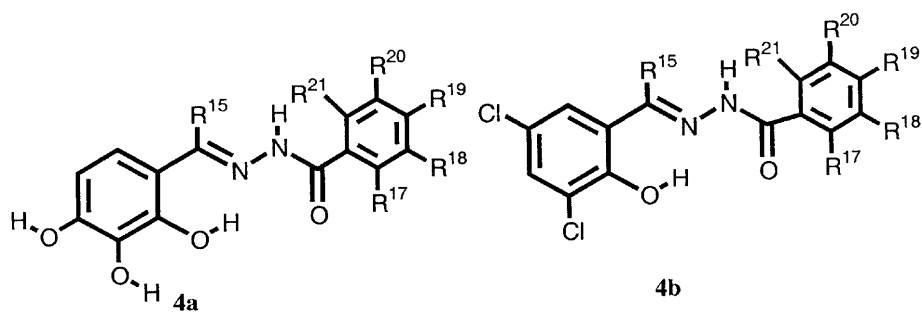
【0013】

式中、 R^4 は式 1 に与えられた意味を有し、 R^{14} は水素、低級アルキル、ホルミル又はアセチルであり、 R^{16} は水素、メチル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ又はエチルであり、 R^{15} は水素、メチル又はエチルであり、及び医薬品として許容可能なこれらの塩である。

【0014】

特に好ましい化合物は式 4 a - 4 f の化合物である、

【化 9】



式 4 a において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、これらは同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、 R^{15} がメチルである場合は、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} の 1 個又は 2 個のいずれかは N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

式 4 b において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、 R^{17} が N - ピロリルである場合は、置換基 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} の 1 個又は 2 個のいずれかは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

式 4 c において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、 R^{15} が水素であり、 R^{17} がクロロである場合は、置換基 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21}

10

20

30

40

50

$R^{2,1}$ の 1 個又は 2 個のいずれかは N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ又は低級アルキレンジオキシを表し、又は式 4 d において、 $R^{1,7}$ 、 $R^{1,8}$ 、 $R^{1,9}$ 、 $R^{2,0}$ 及び $R^{2,1}$ は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、 $R^{1,7}$ が水素又はヒドロキシである場合は、置換基 $R^{1,8}$ 、 $R^{1,9}$ 、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ の 1 個又は 2 個のいずれかは N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

10

式 4 e において、 $R^{1,5}$ は水素、メチル、エチルを表し、 $R^{1,7}$ 、 $R^{1,8}$ 、 $R^{1,9}$ 、 $R^{2,0}$ 及び $R^{2,1}$ は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

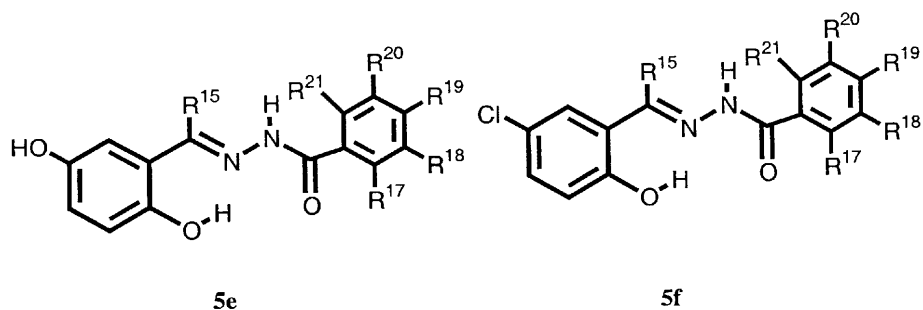
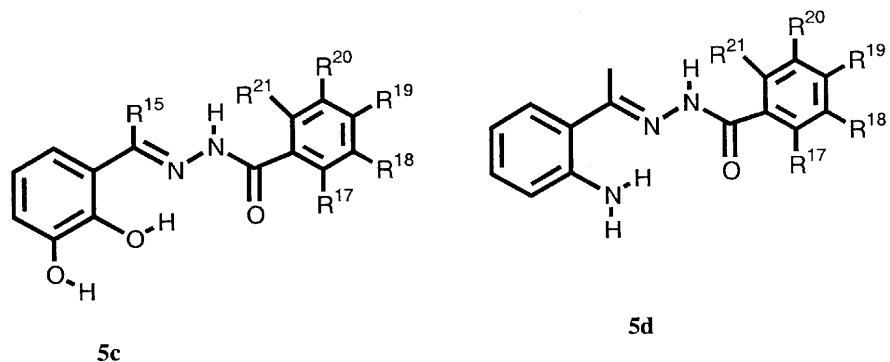
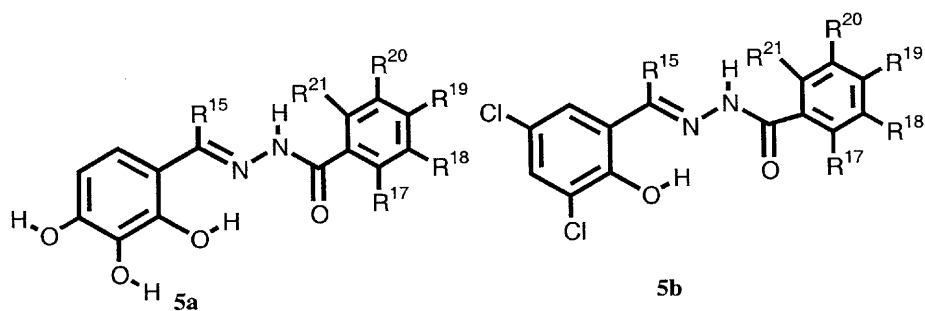
式 4 f において、 $R^{1,5}$ は水素、メチル、エチルを表し、 $R^{1,7}$ 、 $R^{1,8}$ 、 $R^{1,9}$ 、 $R^{2,0}$ 及び $R^{2,1}$ は、同一又は異なってもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、 $R^{1,5}$ が水素の場合、そのときは置換基 $R^{1,7}$ 、 $R^{1,8}$ 、 $R^{1,9}$ 、 $R^{2,0}$ 又は $R^{2,1}$ の少なくとも一つは、ピロリル、トリフルオロメチル又は低級アルキルアミノを表す、及び医薬品として許容可能なこれらの塩。

20

【0015】

最も好ましい化合物は、式 5 a - 5 e の化合物を含む実施例 1 乃至 5 3 に記載した最終生成物のすべて及び医薬品として許容可能なこれらの塩である。

【化 10】



【0016】

式5aにおいて、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の1個又は2個は、トリフルオロメチル又はクロロであることを条件とする、

式5bにおいて R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシ、N-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリルを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の1個又は2個はN-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリルを表すことを条件とし、 R^{17} がN-ピロリルを表す場合は、置換基 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の少なくとも1個は低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、又は

式5cにおいて、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の1個又は2個はクロロ又はトリフルオロメチル表すことを条件とし、又は

式5dにおいて、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なっていて

10

20

30

40

50

もよく、水素、低級アルキル、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の 1 個又は 2 個はクロロ、メトキシ、メチル又はトリフルオロメチル表すことを条件とし、又は

式 5 e において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なっているもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の 1 個又は 2 個はクロロ、メトキシ、メチル又はトリフルオロメチル表すことを条件とし、又は

式 5 f において、 R^{15} は水素、メチル又はエチルを表し、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なっているもよく、水素、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコシキ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキレンジオキシを表し、但し、 R^{15} が水素である場合は、置換基 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} の少なくとも 1 個は N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、トリフルオロメチル又は低級アルキルアミノを表す。

10

20

30

40

50

【0017】

一般式 1 の定義において、もし別の記述がされていなければ、“低級”なる表現は 1 個乃至 7 個、好ましくは 1 個乃至 4 個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖基を意味する。低級アルキル基及び低級アルコキシ基の例は、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、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ及び tert - ブトキシである。“アリアル”なる表現は、フェニル又はナフチル環のように 6 乃至 10 個の炭素原子を有する非置換芳香族環及びモノ -、ジ - 又はトリ - 置換芳香族環を表し、これらはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ又はフェニル環と一緒に 5 - 又は 6 - 員環を形成する低級アルキレンジオキシ、トリフルオロメチル、低級アルキルアミノでもって置換されていてもよい。

【0018】

医薬品として許容可能な塩類との表現は、ハロゲン化水素酸のような無機酸又は有機酸のいずれの塩も包含し、例えばそれらは塩酸又は臭化水素酸；硫酸、リン酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、メタン硫酸、p - トルエンスルホン酸及びその類似物、又は式 1 の化合物の場合、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ又は土類アルカリ塩基のような無機塩基を有して本態が酸性の場合である。

【0019】

グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対するそれらの阻害能力のため、記載化合物はそのようなタイプの病原菌による感染と関連している疾患の治療に使用できる。それら化合物は、価値のある抗菌剤である。

【0020】

それらの化合物は、経口的、直腸内、非経口的に投与可能である。例えば静脈内、筋肉内、皮下、髄腔内又は経皮的投与により、又は舌下的に、あるいは又点眼製剤やエアロゾル剤として投与できる。適用例には、カプセル剤、錠剤、内服懸濁剤又は液剤、坐剤、注射剤、点眼剤、軟膏剤又はエアロゾル剤 / ネブライザーがある。

【0021】

好ましい適用は、点眼と同様に静脈内、筋肉内、又は経口的投与である。使用用量は、含有される活性有効成分のタイプ、患者の年齢と要求度及び適用の種類に依存する。一般的には、1 日当たり 0.1 - 50 mg / kg 体重の投与用量が推奨される。式 1 の化合物を用いた製剤は、不活性又はスルホンアミドのように薬動力学的に優れた活性賦形剤を含有することができる。例えば、錠剤又は顆粒剤は、多くの結合剤、充填賦形剤、キャリアー

物質又は希釈剤を含有できる。

【0022】

これらの組成物は、例えば錠剤、糖衣錠、ゼラチンカプセル剤、乳剤、液剤又は懸濁剤などの腸溶又は経口剤型やスプレーのような点鼻剤型で、又は坐剤剤型として直腸から投与できる。これら化合物は、例えば注射剤型として筋肉内、非経口的又は静脈内にも投与可能である。

【0023】

これら医薬品組成物は、式1の化合物並びにそれらの医薬品として許容可能な塩類が乳糖、とうもろこし澱粉又はそれらの誘導體、滑石、ステアリン酸又はこれら物質の塩類といった製薬工業に有用な無機及び/又は有機賦形剤と併せて包含できる。

10

【0024】

ゼラチンカプセル剤用に、野菜油、ワックス、脂肪、液体又は半液体ポリオール等が使用できる。液剤及びシロップ剤の製造のために、例えば水、ポリオール、ショ糖、グルコース等が使用可能である。注射剤は、例えば水、ポリオール、アルコール、グリセリン、野菜油、レシチン、リポソーム等を用いて製造できる。坐剤は、天然又は硬化油、ワックス、脂肪酸(脂肪)、液体又は半液体ポリオール等を用いて製造できる。

【0025】

組成物は、保存剤、安定化剤、粘着増強又は調節剤、溶解剤、甘味剤、着色剤、矯味剤、浸透圧調節用の塩類、緩衝剤、抗酸化剤等を追加して含有できる。

【0026】

式1の化合物は、1つ又は複数の他のクラスの臨床的に有用な抗菌物質とも併用使用できる。それらには、例えばペニシリン及びセファロsporinなどのβ-ラクタム系；グリコペプチド系；キノロン系；テトラサイクリン系；アミノグリコシド系；マクロライド系等の薬剤がある。

20

【0027】

投与用量は広い安全域の範囲内で変化できるが、特異な状況には適応すべきである。一般的に、経口剤で投薬された時の一日用量は、体重約70kgの成人当たり約3mgから約4gの間にあるべきであり、好ましくは約0.2gから約4gの間、特に好ましくは0.2gから2gの間である。その用量は、一日当たり1-3回に分割し、均等に投薬されるのが好ましい。小児には通常どおり、体重と年齢に応じた低用量を与えるべきである。

30

【0028】

本発明はまた式1の化合物の製造方法に関するものであり、該製造方法は、

a) 等モル量の芳香族カルボン酸ヒドラジドと芳香族アルデヒドを常温で各ヒドラゾンが沈殿するまで反応させる(方法A)、又は

b) 等モル量の芳香族カルボン酸ヒドラジドと芳香族アルデヒドを溶媒の還流温度で、各ヒドラゾンが沈殿するまで反応させる方法(方法B)

からなる。

【0029】

方法Bにおける好ましい溶媒はエタノールである。

【0030】

40

【実施例】

以下の実施例は本発明を説明するものであるが、本発明の範囲を限定するものではない。温度はすべて℃で記載した。

【0031】

実施例1(方法A)

安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,5-ジヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物をN'-((2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド)が沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0032】

50

実施例 2 (方法 A)

2 - (1H - インドール - 3 - イル) - アセトヒドラジド (1 mmol) と 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - 2 - (1H - インドール - 3 - イル) - アセトヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0033】

実施例 3 (方法 A)

1 - ナフトエ酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ナフタレン - 1 - カルボヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

10

【0034】

実施例 4 (方法 A)

3, 4, 5 - トリメトキシ安息香酸 (1 mmol) と 2, 3, 4 - トリヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3, 4, 5 - トリメトキシ - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0035】

実施例 5 (方法 A)

2 - アミノ - 5 - クロロ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 2 - アミノ - 5 - クロロ - N' - (2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

20

【0036】

実施例 6 (方法 A)

3 - トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - トリフルオロ - N' - (2, 4 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0037】

30

実施例 7 (方法 A)

3 - メトキシ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2 - ヒドロキシアセトフェノン (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - メトキシ - N' - [1 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0038】

実施例 8 (方法 A)

3 - メトキシ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - メトキシ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

40

【0039】

実施例 9 (方法 A)

3, 4 - ジクロロ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 3, 4 - トリヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3, 4 - ジクロロ - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0040】

実施例 10 (方法 A)

4 - クロロ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド

50

(1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - クロロ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0041】

実施例 11 (方法 A)

4 - ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - ヒドロキシ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0042】

実施例 12 (方法 A)

3, 4 - ジクロロ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3, 4 - ジクロロ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0043】

実施例 13 (方法 A)

3 - クロロ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - クロロ - N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0044】

実施例 14 (方法 A)

4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - N' - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0045】

実施例 15 (方法 A)

安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシアセトフェノン (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を N' - [1 - 2, 5 - ジヒドロキシ - フェニル] - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0046】

実施例 16 (方法 A)

4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を N' - (2, 5 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0047】

実施例 17 (方法 A)

安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を N' - [2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンジリデン] - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0048】

実施例 18 (方法 A)

2 - メチルアミノ安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 2 - メ

10

20

30

40

50

チルアミノ-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0049】

実施例19(方法A)

2-メチルアミノ安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を2-メチルアミノ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0050】

実施例20(方法A)

3-メチル安息香酸ヒドラジド(1mmol)と5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-メチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0051】

実施例21(方法A)

3-トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド(1mmol)と5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-トリフルオロメチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0052】

実施例22(方法A)

2-メチルアミノ安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2-ヒドロキシアセトフェノン(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を2-メチルアミノ-N-[1-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0053】

実施例23(方法A)

安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2-アセトアミノアセトフェノン(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物をN-[2-[1-(2-ベンゾイル-ヒドラゾン)-エチル]-フェニル]-アセトアミドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0054】

実施例24(方法B)

4-クロロベンゾヒドラジド(1mmol)と2-アミノアセトフェノン(1mmol)を20mlのエタノールに溶解させた。この混合物を60時間還流させ、次いで常温で攪拌を続けた。数日後に4-クロロ-N-[1-(2-アミノ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジドが沈殿した。この生成物をろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0055】

実施例25(方法B)

3-メトキシベンゾヒドラジド(1mmol)と2-アミノアセトフェノン(1mmol)を20mlのエタノールに溶解させた。この混合物を60時間還流させ、次いで常温で攪拌を続けた。数日後に3-メトキシ-N-[1-(2-アミノ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジドが沈殿した。この生成物をろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0056】

実施例26(方法A)

安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物をN'-(2,3-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、次いでろ過分離し、真空下で乾燥させた。

10

20

30

40

50

【0057】

実施例27(方法A)

3-メトキシ安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-メトキシ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0058】

実施例28(方法A)

安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,3,4-トリヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物をN'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

10

【0059】

実施例29(方法A)

安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,3,5-トリヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物をN'-(2,3,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0060】

実施例30(方法A)

3,4,5-トリメトキシ安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,3,5-トリヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3,4,5-トリメトキシ-N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

20

【0061】

実施例31(方法A)

4-プロモ安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を4-プロモ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

30

【0062】

実施例32(方法A)

3-トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-トリフルオロメチル-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0063】

実施例33(方法A)

3-メチル安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-メチル-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

40

【0064】

実施例34(方法A)

3-トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-トリフルオロメチル-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0065】

実施例35(方法B)

50

4 - ヒドロキシベンゾヒドラジド (1 m m o l) と 2 , 5 - ジヒドロキシアセトフェノン (1 m m o l) を 2 0 m l のエタノールに溶解させた。この混合物を 6 0 時間還流させ、次いで常温で撹拌を続けた。数日後に 4 - ヒドロキシ - N ' - [1 - (2 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - エチリデン] - ベンゾヒドラジドが沈殿した。この生成物をろ過し、真空下で乾燥させた。

【 0 0 6 6 】

実施例 3 6 (方法 A)

4 - クロロ安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) と 2 - ヒドロキシ - 3 - クロロベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - クロロ - N ' - (2 - ヒドロキシ - 3 - クロロ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

10

【 0 0 6 7 】

実施例 3 7 (方法 A)

4 - クロロ安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) と 2 , 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - クロロ - N ' - (2 , 4 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【 0 0 6 8 】

実施例 3 8 (方法 A)

3 - クロロ安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) と 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - クロロ - N ' - (2 - ヒドロキシ - 5 - クロロベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

20

【 0 0 6 9 】

実施例 3 9 (方法 A)

4 - メトキシ安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) と 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - メトキシ - N ' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【 0 0 7 0 】

実施例 4 0 (方法 A)

3 , 4 - ジクロロ安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) と 2 , 3 - ジヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 , 4 - ジクロロ - N ' - (2 , 3 - ジヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

30

【 0 0 7 1 】

実施例 4 1 (方法 A)

3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) 安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) と 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) - N ' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

40

【 0 0 7 2 】

実施例 4 2 (方法 A)

3 - クロロ - 2 - ピロール - 1 - イル安息香酸ヒドラジド (1 m m o l) (尚、この化合物の合成は実施例 5 4 - 5 6 に記載されている。) と 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 m m o l) を 1 5 m l のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - クロロ - 2 - ピロール - 1 - イル - N ' - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで撹拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【 0 0 7 3 】

50

実施例 43 (方法 A)

3 - クロロ - 2 - ピロール - 1 - イル安息香酸ヒドラジド (1 mmol) (尚、この化合物の合成は実施例 54 - 56 に記載されている。) と 2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - クロロ - 2 - ピロール - 1 - イル - N' - (2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0074】

実施例 44 (方法 A)

2 - ピロール - 1 - イル安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 3, 5 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 2 - ピロール - 1 - イル - N' - (2, 3, 5 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

10

【0075】

実施例 45 (方法 A)

4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

20

【0076】

実施例 46 (方法 A)

4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - N' - (2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0077】

実施例 47 (方法 A)

4 - クロロ - 安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 4, 5 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 4 - クロロ - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

30

【0078】

実施例 48 (方法 A)

安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を N' - (2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0079】

40

実施例 49 (方法 A)

3 - クロロ - 安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - クロロ - N' - (2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ベンジリデン) - ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0080】

実施例 50 (方法 A)

3 - トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド (1 mmol) と 2, 3, 5 - トリヒドロキシ - ベンズアルデヒド (1 mmol) を 15 ml のエタノールに懸濁させた。この混合物を 3 - トリフルオロメチル - N' - (2, 3, 5 - トリヒドロキシベンジリデン) - ベン

50

ゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0081】

実施例51(方法A)

3-トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,3,4-トリヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3-トリフルオロメチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0082】

実施例52(方法A)

3,4-ジクロロ安息香酸ヒドラジド(1mmol)と2,3,4-トリヒドロキシ-アセトフェノン(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3,4-ジクロロ-N'-[1-(2,3,4-トリヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0083】

実施例53(方法A)

3,4-ジクロロ安息香酸N-メチルヒドラジド(1mmol)(この化合物の合成は実施例57に記載される。)と2,3,4-トリヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を15mlのエタノールに懸濁させた。この混合物を3,4-ジクロロ-N-メチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジドが沈殿するまで攪拌し、ろ過分離し、真空下で乾燥させた。

【0084】

実施例54 3-クロロ-2-ピロール-1-イル-安息香酸の合成

3-クロロ-2-アミノ安息香酸(2g)と2,5-ジメチル-テトラヒドロフラン(1.6g)をジオキサン(10ml)に溶解させた。この混合物にピリジン塩酸塩(700mg)を添加した。さらにこの混合物をアルゴンの雰囲気下室温で16時間攪拌し、その後80℃で3時間攪拌した。溶剤を真空中で完全に除去し、残留物をエチルエーテルと水とで分離した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。さらに溶剤を真空中で完全に除去した。3-クロロ-2-ピロール-1-イル-安息香酸を酢酸エチル/ヘキサン中で結晶化して得た。結晶を酢酸エチルに溶解させた後、この溶液を活性炭でろ過し、溶剤を除去することにより純粋な3-クロロ-2-ピロール-1-イル-安息香酸を得た。

MS:ESI-220u、222u

【0085】

実施例55

3-クロロ-2-ピロール-1-イル-安息香酸メチルエステルの合成

3-クロロ-2-ピロール-1-イル-安息香酸(1.6g)をメタノール(30ml)に溶解させ、そして、濃縮硫酸(0.5ml)を添加した。この混合物を還流下で5.5時間維持し、室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注意深く注いだ。次いでこの混合物に酢酸エチルを添加し、層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を真空下で除去した。この化合物をTLCで精製した。

TLC:(プレート:Machery Nagel ポリグラム SIL/UV、溶剤ヘキサン/酢酸エチル 4/1)

Rf 0.5

IR:フィルム C=O 1728.7/cm

【0086】

実施例56

3-クロロ-2-ピロール-1-イル 安息香酸ヒドラジドの合成

3-クロロ-2-ピロール-1-イル安息香酸メチルエステル(1.45g)とヒドラジン水和物(水が80%、750mg)をエタノール(10ml)に溶解させ、一晚還流させた。溶剤を除去して純粋な固形物を得た。

MS ESI + 236 u、238 u

【0087】

実施例57 3,4-ジクロロ-安息香酸N-メチルヒドラジドの合成

3,4-ジクロロ-塩化ベンゾイル(4.18g)を塩化メチレン(20ml)に溶解させた。この溶液にメチルヒドラジン(4.0ml)を添加した。この溶液を90分間攪拌後、この混合物を塩化メチレンと水とに分配した。層を分離し、水性層を数回塩化メチレンで抽出し、有機層を一緒にし、さらに溶剤を真空下で除去した。カラムクロマトグラフィ後に純粋な化合物を得た。

TLC: (プレート: Machery Nagel ポログラム SIL/UV、溶剤ヘキサン/酢酸エチル 3/1)

Rf 0.15

【0088】

実施例1-53の最終化合物の同定確認及び純度はMS-スペクトロスコピーで調べた。適用される方法は、もしESIとして表示されていなければ、APCIであった。陽及び陰イオンシグナルに対するm/e値を以下の表3に示す。

【表9】

化合物	Example	方法	分子量 g/mol	MS pos mode m/e in u	MS neg mode m/e in u
N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	1	A	256	257	255
N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-(1H-インドール-3-イル)-アセトヒドラジド	2	A	293	294	292
N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ナフタレン-1-カルボヒドラジド	3	A	306	307	305

【表10】

3,4,5-トリメトキシ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	4	A	362	363	361
2-アミノ-5-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	5	A	289.7	290	288
3-トリフルオロメチル-N'-(2,4-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	6	A	324	325 (ESI)	nd
3-メトキシ-N'-[1-(2-ヒドロキシフェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	7	B	284	285	283
3-メトキシ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	8	A	286	287	285
3,4-ジクロロ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	9	A	341	341, 343, 345 (ESI)	nd
4-クロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	10	A	290.7	291	289
4-ヒドロキシ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	11	A	272	273	271
3,4-ジクロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	12	A	325	325/327	323/325
3-クロロ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	13	A	290	291	289
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	14	A	320.7	321	319

10

20

30

【表 1 1】

N'-[1-(2,5-ジヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	15	A	270	271	269
N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾヒドラジド	16	A	302	303	301
N'-(2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	17	A	254	255	253
2-メチルアミノ-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	18	A	303.7	304	302
2-メチルアミノ-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	19	A	285	286	284
3-メチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	20	A	288.7	289	287
3-トリフルオロメチル-N'-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	21	A	342.7	343	341
2-メチルアミノ-N'-[1-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	22	A	283	284	282
N-[2-[1-(2-ベンゾイル-ヒドラゾノ)-エチル]-フェニル]-アセトアミド	23	A	295	296	294
4-クロロ-N'-[1-(2-アミノ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	24	B	287.7	288	286
3-メトキシ-N'-[1-(2-アミノ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	25	B	283	284	282
N'-(2,3-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	26	A	256	nd	255

10

20

30

【表 1 2】

3-メトキシ-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	27	A	270	271	269	
N'-(2, 3, 4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	28	A	272	273	271	
N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	29	A	272	273	271	
3,4,5-トリメトキシ-N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	30	A	362	363	361	10
4-ブromo-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	31	A	319	319, 321	317, 319	
3-トリフルオロメチル-N'-(2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	32	A	308	309	307	
3-メチル-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	33	A	270	271	269	20
3-トリフルオロメチル-N'-(2,5-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	34	A	324	325	323	
4-ヒドロキシ-N'-[1-(2,5-ジヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	35	B	286	nd	285 (ESI)	
4-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	36	A	274.7	nd	273,275	30
4-クロロ-N'-(2,4-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	37	A	289	nd	289, 291	
3-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-5-クロロ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	38	A	309	nd	307, 309	
4-メトキシ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	39	A	302	303(ESI)	nd	40

【表 1 3】

3,4-ジクロロ-N'-(2,3-ジヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	40	A	325	325, 357 (ESI)	nd
3,5-ビス-(トリフルオロメチル)-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	41	A	308	309 (ESI)	nd
3-クロロ-2-ピロール-1-イル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	42	A	371.7	nd	370, 372 (ESI)
3-クロロ-2-ピロール-1-イル-N'-(2-ヒドロキシ-3,5-ジクロロ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	43	A	408.7	nd	406, 408, 410 (ESI)
2-ピロール-1-イル-N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	44	A	337	nd	336(ESI)
4-クロロ-3-トリフルオロメチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	45	A	374.7	nd	373, 375 (ESI)
4-クロロ-3-トリフルオロメチル-N'-(2-ヒドロキシ-3,5-ジクロロ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	46	A	411.6	nd	409, 411, 413, 414 (ESI)
4-クロロ-N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	47	A	306.7	307, 309	305, 307
N'-(2-ヒドロキシ-3,5-ジクロロ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	48	A	309	309, 311, 313	307, 309, 311
3-クロロ-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	49	A	306.7	307, 309 (ESI)	nd
3-トリフルオロメチル-N'-(2,4,5-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	50	A	340	341 (ESI)	nd
3-トリフルオロメチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシ-ベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	51	A	340	341 (ESI)	nd

10

20

30

40

【表 1 4】

3,4-ジクロロ-N'-[1-(2,3,4-ジヒドロキシフェニル)-エチリデン]-ベンゾヒドラジド	52	A	355	nd	355, 357, 359 (ESI)
3,4-ジクロロ-N-メチル-N'-(2,3,4-トリヒドロキシベンジリデン)-ベンゾヒドラジド	53	A	355	nd	353, 355, 357

nd : 測定せず

10

略語:

APCI 大気圧イオン化
 ESI イオン化電子スプレー
 IR 赤外線分光分析
 MIC 最小抑制濃度
 MS 質量分析
 TLC 薄層クロマトグラフィー

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/070464 A2

(51) International Patent Classification: C07C 251/86, A61K 31/15, A61P 31/04, C07D 207/325 (74) Agent: HOFMANN, Dieter, Therwilerstrasse 87, CH-4153 Reinach (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/00474

(22) International Filing Date: 18 January 2002 (18.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: PCT/EP01/00636 22 January 2001 (22.01.2001) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ARPIDA AG [CH/CH]; Dammsstrasse 36, CH-4142 Munchenstein (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NI, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BURRI, Kaspar [CH/CH]; Hohenweg 47, CH-4102 Binningen (CH); HOFFNER, Johannes [DE/CH]; Rütelstrasse 12, CH-4416 Babendorf (CH); ISLAM, Khalid [GB/CH]; Binningenstrasse 82, CH-4153 Reinach (CH); MUKHLJA, Seema [IN/CH]; Unterwärtweg 7, CH-4132 Mutlenz (CH).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/070464 A2

(54) Title: NOVEL HYDRAZONES

(57) Abstract: The invention relates to novel hydrazone derivatives and their use as active ingredients in the preparation of pharmaceutical compositions. The invention also concerns related aspects including processes for the preparation of the compounds, pharmaceutical compositions containing one or more of those compounds and especially their use as anti-infectives.

Novel Hydrazones

5 The present invention relates to novel hydrazones of the general formula **1**, to a process for the manufacture of these hydrazones, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of microbial infections.

10 Related hydrazones have been investigated previously, especially with regard to their potential as antitumor agents: see Antonini et al., *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1181-1184. Notably PIH (Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone) seem to display pronounced antiproliferative activity: Richardson, D.R.; Milnes, K. *Blood* **1997**, *89*, 3025-38. Moreover, azinyl and diazinyl hydrazones appear to act similarly: Easmon, J.; Heinisch, G.; Pürstinger, G.; Langer, T.; Osterreicher, J.K.; Grunicke, H.H.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 4420-4425. The inhibition of tumor growth seems to be linked to the iron (III) chelating property of PIH: Richardson, D.R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2061-2063.

20 So far only peptides have been uncovered to inhibit the bacterial phosphotransferase system (PTS) which is a drug target system useful for identifying new anti-microbials. It has now been found that most of the hydrazones of formula **1** of the present invention are potent inhibitors of enzyme I of the bacterial phosphotransferase system ("PTS") (compare table 1). Inhibition of enzyme I is expected to decrease bacterial virulence and pathogenicity, as demonstrated by gene knock-out studies (Eur. Pat. Appl. EP 0 866 075).
25 Consequently, low molecular weight organic compounds affecting this phosphorylation cascade may be useful in the treatment of bacterial infections in human and/ or veterinary medicine.

30 It has also been found that a number of these compounds, that are active in PTS, exhibit antibacterial activity. Several compounds of formula **1** are very specific in exhibiting antibacterial activity consequently these compounds of formula **1** are generally useful to combat bacterial pathogens in human and

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

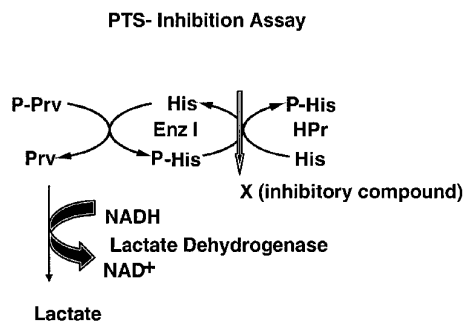
2

animals, e.g. to combat Gram positive pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* or *Streptococcus pneumoniae* etc., and Gram negatives like *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* or *Proteus vulgaris*.

- 5 The determination of activity of a compound of the present invention in the PTS may be summarized as follows:

**Assay for enzyme I dependent PEP:
peptide phosphotransferase activity.**

10



- To find inhibitors of Enzyme I of the PTS by high throughput screening, an *in vitro* assay based on spectrophotometric read out at 340nm has been set up. The assay comprises of three major components, purified enzyme I in catalytic amounts, Phosphoenol Pyruvate (PEP) as the phosphoryl donor substrate and purified HPr as the phosphoryl acceptor substrate.
- 15

- The assay couples the formation of pyruvate formed from PEP to lactate, catalyzed by lactate dehydrogenase. The disappearance of NADH, cofactor required by lactate dehydrogenase, is determined spectrophotometrically at 340
- 20

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

3

nm. The assay is done in a U-shaped microtiter plate format, and quantitation is done using microplate absorbance reader.

100 μ l reaction mixture contained 0.8 mM PEP, 0.2 mM NADH, 3 μ g lactate dehydrogenase (Boehringer Mannheim), 50 mM KP_i pH=7.5, 2.5 mM dithiothreitol, 2.5 mM NaF, 5 mM $MgCl_2$, and between 50 and 100 μ M of the compound. The reaction is started by the addition of enzyme I (final concentration 0.75 μ M). In a control experiment the compound is replaced by DMSO.

10 The results obtained are summarized table 1.

Table 1

Compounds	Example	Synthetic method	Inhibition of PTS (IC50 in μ M)
N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	1	A	15
N'-(2-Hydroxy-benzylidene)-2-(1H-indol-3-yl)-acetohydrazide	2	A	50
N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-naphthalene-1-carbohydrazide	3	A	6
3,4,5-Trimethoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	4	A	15
2-Amino-5-chloro-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	5	A	6
3-Trifluoromethyl-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	6	A	10
3-Methoxy-N'-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	7	B	8
3-Methoxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	8	A	15
3,4-Dichloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	9	A	75

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

4

4-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	10	A	8
4-Hydroxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	11	A	0.5
3,4-Dichloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	12	A	0.7
3-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	13	A	0.7
4-Hydroxy-3-methoxy-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	14	A	25
N'-(1-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-ethylidene)-benzohydrazide	15	A	6
N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-4-hydroxy-3-methoxy-benzohydrazide	16	A	4
N'-(2-Hydroxy-5-methyl-benzylidene)-benzohydrazide	17	A	6
2-Methylamino-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	18	A	4
2-Methylamino-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	19	A	2
3-Methyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	20	A	4
3-Trifluoromethyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	21	A	12
2-Methylamino-N'-(1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene)-benzohydrazide	22	A	2
N-[2-[1-(2-Benzoyl-hydrazono)-ethyl]-phenyl]-acetamide	23	A	250
4-Chloro-N'-(1-(2-amino-phenyl)-ethylidene)-benzohydrazide	24	B	0.8
3-Methoxy-N'-(1-(2-Amino-phenyl)-ethylidene)-benzohydrazide	25	B	20

WO 02/070464

5

PCT/EP02/00474

N'-(2,3-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	26	A	50
3-Methoxy-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	27	A	7
N'-(2,3,4-Trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	28	A	3
N'-(2,4,5-Trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	29	A	25
3,4,5-Trimethoxy-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	30	A	25
4-Bromo-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	31	A	75
3-Trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	32	A	7
3-Methyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	33	A	2
3-Trifluoromethyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	34	A	15
4-Hydroxy-N'-[1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	35	B	1.75
4-chloro-N'-(2-hydroxy-3-chloro-benzylidene)-benzohydrazide	36	A	100
4-Chloro-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	37	A	20
3-Chloro-N'-(2-hydroxy-5-chloro-benzylidene)-benzohydrazide	38	A	75

Biological results

Antimicrobial susceptibility testing was performed in accordance with the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) procedure [M7-A5, 2001: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard -Fifth Edition American National Standard].

The results are obtained are summarized in table 2.

10

Table2 *In vitro* Antibacterial Activity of Compounds
(Minimum Inhibitory Concentration (MIC) in micrograms/ml)

Name	example	Synthetic method	Escherichia coli DC2	Staphylococcus aureus ATCC25923	Staphylococcus aureus 101
N-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	1	A	128	64	nt
3,4,5-Trimethoxy-N-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	4	A	128	128	nt
3-Trifluoromethyl-N-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	6	A	32	na	nt

WO 02/070464

7

PCT/EP02/00474

3,4-Dichloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	9	A	32	8	nt
4-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	10	A	na	128	nt
4-Hydroxy-3-methoxy-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	14	A	128	128	nt
3-Trifluoromethyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	21	A	na	16	nt
4-Methoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	39	A	64	64	64
3,4-Dichloro-N'-(2,3-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	40	A	na	4	4
3,5-Bis-(trifluoromethyl)-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	41	A	na	64	64
3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	42	A	128	32	32

WO 02/070464

8

PCT/EP02/00474

3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide	43	A	na	2	2	2
2-Pyrrol-1-yl-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	44	A	128	64	64	64
4-Chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	45	A	2	0.5	1	1
4-Chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide	46	A	na	128	128	128
4-Chloro-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	47	A	64	8	nt	nt
N'-(2-Hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide	48	A	na	128	nt	nt
3-Chloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	49	A	64	16	nt	nt
3-Trifluoromethyl-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	50	A	na	32	nt	nt

WO 02/070464

9

PCT/EP02/00474

3-Trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	51	A	64	8	nt
3,4-Dichloro-N'-(2,3,4-dihydroxy-phenyl)-ethylidene)-benzohydrazide	52	A	64	4	nt
3,4-Dichloro-N-methyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	53	A	na	128	nt

na means not active at concentrations less than 128 µg/ml

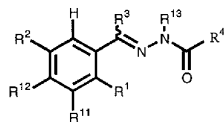
nt means not tested

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

10

The present invention relates to novel hydrazones of the general formula 1,



1

wherein **R¹** represents lower alkyl-carbonylamino; formylamino; amino; hydroxy;

5 **R²** represents hydrogen; hydroxy; lower alkyl; fluoro; chloro;

R³ represents hydrogen; methyl; ethyl; isopropyl;

10 **R¹¹** represents hydrogen; hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy; fluoro; chloro; amino;

R¹² represents hydrogen; hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy; fluoro; chloro; amino

R¹³ represents hydrogen; lower alkyl

15

R⁴ represents aryl; arylmethyl; indoyle methyl; mono-, di- or tri- substituted aryl, arylmethyl, which substituents may be lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl and which substituents may be the same or

20

in case **R¹** represents amino and **R²**, **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³** and **R³** represent hydrogen, **R⁴** is not unsubstituted phenyl; phenylmethyl; 2-amino-phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-chloro-phenyl;

25

in case **R¹** represents amino and **R²**, **R¹¹**, **R¹²** and **R¹³** represent hydrogen and **R³** represents methyl, **R⁴** is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl;

WO 02/070464

11

PCT/EP02/00474

- in case R^1 represents methyl-carbonylamino and R^2 , R^3 , R^{11} , R^{13} and R^{12} represent hydrogen, R^4 is not 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl;
- 5 in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 represents methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl; 4-methyl-phenyl; 2-methyl-phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-methoxy-phenyl; 4-chloro-phenyl; 2-chloro-phenyl; 2,4,6-trimethyl-phenyl;
- 10 in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 represents ethyl, R^4 is not unsubstituted phenyl or 2-hydroxy-phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^3 represent hydrogen and R^{13} represents methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl;
- 15 in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^3 represent hydrogen, R^4 is phenyl substituted with 2-trifluoromethyl, 3-trifluoromethyl, 3-methoxy or (2-amino-5-chloro);
- 20 in case R^1 and R^{11} represent hydroxy and R^2 , R^3 , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 2-chloro-phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^{11} is methoxy and R^2 , R^3 , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 2-chloro-phenyl; 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl; 5-chloro-2-hydroxy-phenyl; 2-(3-hydroxy)-naphthyl;
- 25 2,4-dichloro-phenyl; 4-amino-3,5-dichloro-phenyl; 5-bromo-2-hydroxy-phenyl;
- in case R^1 , R^{11} and R^{12} represent hydroxy and R^2 and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl;
- 30 in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^2 , R^3 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-methoxy-phenyl; 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl; 2,4-dichloro-phenyl;

in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^2 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl;

- 5 in case R^1 is hydroxy and R^{12} is methoxy and R^2 , R^3 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl;

in case R^1 is hydroxy and R^{12} is methoxy and R^2 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl;

10

in case R^1 is hydroxy and R^2 is chloro and R^3 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-methyl-phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-hydroxy-phenyl; 4-methoxy-phenyl; 4-chloro-phenyl; 5-chloro-2-hydroxy-phenyl; 2-hydroxy naphth-1-yl; 3-hydroxy naphth-2-yl; 2,4-dichloro-phenyl; 3,4-dichloro-phenyl; 3,4,5-trihydroxy-phenyl; 5-bromo-2-hydroxy-phenyl;

15

in case R^1 is hydroxy and R^2 and R^{11} represent chloro and R^3 , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 2-hydroxy-phenyl; 5-chloro-2-hydroxy-phenyl; 3-hydroxy naphth-2-yl; 2-hydroxy-3,5-dichloro-phenyl; 5-bromo-2-hydroxy-phenyl; 3,5-dibromo-2-hydroxy-phenyl; N-pyrrolyl;

20

in case R^1 is hydroxy and R^2 and R^3 represent methyl and R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl;

- 25 in case R^1 is hydroxy and R^2 is methyl and R^3 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 4-chloro-phenyl; 2-naphthyl; 2-bromo-phenyl; 3-bromo-phenyl; 4-bromo-phenyl;

- 30 in case R^1 is hydroxy and R^2 is fluoro and R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl or ethyl, R^4 is not 4-fluoro methyl;

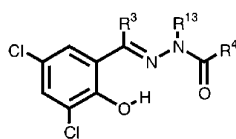
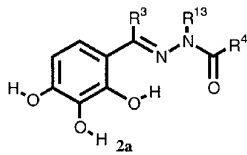
WO 02/070464

PCT/EP02/00474

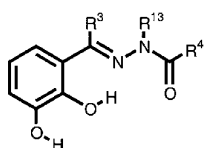
13

- in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^{11} is chloro and R^3 and R^{13} represent hydrogen and R^2 is n-butyl or (3-methyl)-butyl or n-pentyl, R^4 is not 4-amino-2-hydroxy-phenyl;
- 5 in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^2 is ethyl or n-butyl or n-hexyl or (3-methyl)-butyl and R^3 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl, 4-amino-phenyl, 4-hydroxy-phenyl, 2-hydroxy-phenyl, 4-amino-2-hydroxy-phenyl,
- 10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

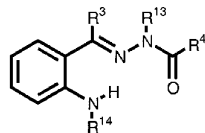
Preferred compounds are compounds of the formulae 2a-2e,



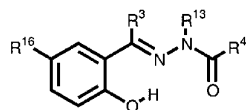
2b



2c



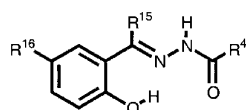
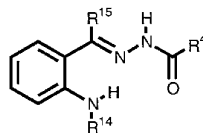
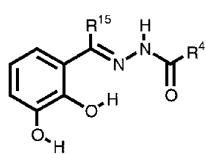
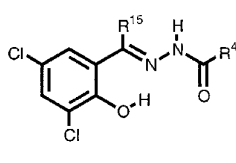
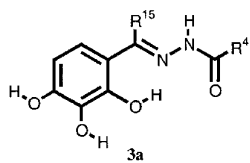
2d



2e

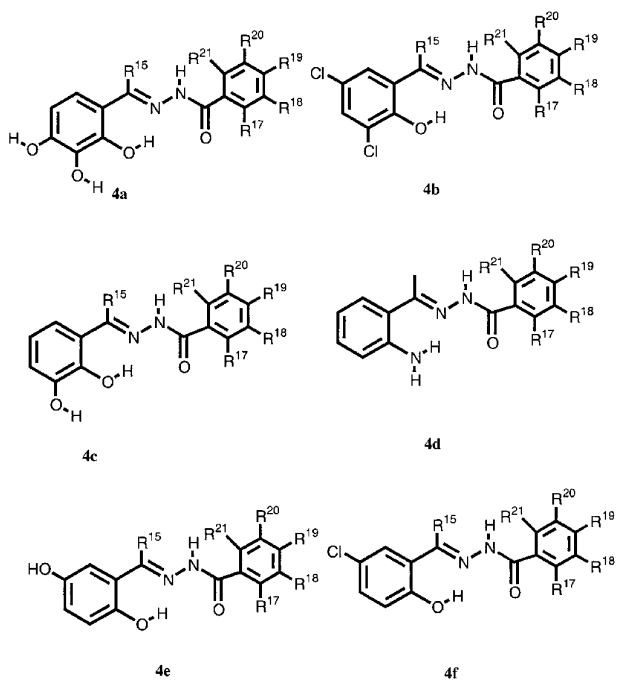
- wherein R³, R¹³ and R⁴ have the meaning given in formula 1 and R¹⁴ is hydrogen,
 5 lower alkyl, formyl or acetyl and R¹⁶ is hydrogen, methyl, fluoro, chloro, hydroxy or ethyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Very preferred compounds are compounds of the formulae **3a-3e**,



wherein R^4 has the meaning given in formula 1 and R^{14} is hydrogen, lower alkyl, formyl or acetyl and R^{16} is hydrogen, methyl, fluoro, chloro, hydroxy or ethyl and R^{15} is hydrogen, methyl or ethyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Especially preferred compounds are compounds of the formulae 4a-4f.



- In formula 4a R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and, R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and, R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{15} is methyl either one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represent N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy.

In formula **4b** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{17} is N-pyrrolyl either one or two of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represent lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy.

10 In formula **4c** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{15} is hydrogen and R^{17} is chloro either one or two of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represents, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino or lower alkylendioxy.

In formula **4d** R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, 20 represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{17} is hydrogen or hydroxy, either one or two of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represent N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower 25 alkylamino, lower alkylendioxy.

In formula **4e** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy. 30

In formula **4f** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

- 18

pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{15} is hydrogen then at least one of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} or R^{21} represents pyrrolyl, trifluoromethyl, or lower alkylamino

5

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

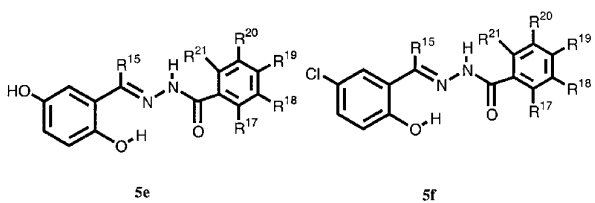
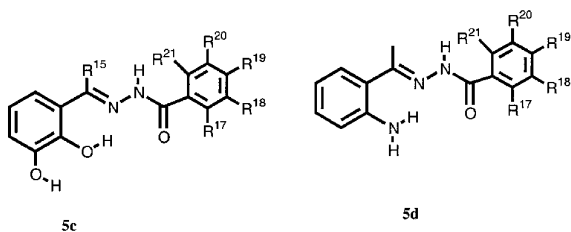
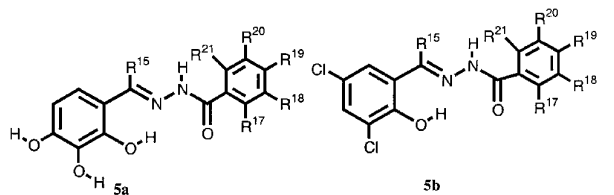
WO 02/070464

PCT/EP02/00474

19

Most preferred compounds are all end products mentioned in examples 1 to 53 including compounds of the formula 5a-e and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5



In formula 5a R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino,

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

20

lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent trifluoromethyl or chloro.

In formula **5b** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl, in case R^{17} represents N-pyrrolyl, at least one of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} or R^{21} represents lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy.

In formula **5c** R^{16} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent chloro or trifluoromethyl.

In formula **5d** R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent chloro, methoxy, methyl or trifluoromethyl.

In formula **5e** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent chloro, methoxy, methyl or trifluoromethyl.

In formula **5f** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-

pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that in case R^{15} is hydrogen at least one of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represents N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, trifluoromethyl or lower alkylamino.

5

In the definitions of the general formula 1 – if not otherwise stated – the expression **lower** means straight and branched chain groups with one to seven carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms. Examples of lower alkyl and lower alkoxy groups are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, iso-butoxy, sec.-butoxy and tert.-butoxy. The expression **aryl** represents unsubstituted as well as mono-, di- or tri-substituted aromatic rings with 6 to 10 carbon atoms like phenyl or naphthyl rings which may be substituted with halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, or lower alkylendioxy forming with the phenyl ring a five- or six-membered ring, trifluoromethyl, lower alkylamino.

10
15

The expression pharmaceutically acceptable salts encompasses either salts with inorganic acids or organic acids like hydrohalogenic acids, e.g. hydrochloric or hydrobromic acid; sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, citric acid, formic acid, acetic acid, maleic acid, tartaric acid, methane sulfonic acid, p-toluene sulfonic acid and the like or in case the compound of formula 1 is acidic in nature with an inorganic base like an alkali or earth alkali base, e.g. sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide etc.

20

Because of their ability to inhibit Gram positive and Gram negative bacteria, the described compounds can be used for the treatment of diseases which are associated with an infection by such type of pathogens. They are valuable anti-infectives.

25

The compounds can be administered orally, rectally, parenterally, e.g. by intravenous, intramuscular, subcutaneous, intrathecal or transdermal administration or sublingually or as ophthalmic preparation or administered as aerosol. Examples of applications are capsules, tablets, orally administered

30

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

22

suspensions or solutions, suppositories, injections, eye-drops, ointments or aerosols/nebulizers.

Preferred applications are intravenous, intra-muscular, or oral administrations as well as eye drops. The dosage used depends upon the type of the specific active ingredient, the age and the requirements of the patient and the kind of application. Generally, dosages of 0.1 – 50 mg / kg body weight per day are considered. The preparations with compounds of formula 1 can contain inert or as well pharmacodynamically active excipients like sulphonamides. Tablets or granules, for Example, could contain a number of binding agents, filling excipients, carrier substances or diluents.

These compositions may be administered in enteral or oral form e.g. as tablets, dragees, gelatine capsules, emulsions, solutions or suspensions, in nasal form like sprays or rectally in form of suppositories. These compounds may also be administered in intramuscular, parenteral or intravenous form, e.g. in form of injectable solutions.

These pharmaceutical compositions may contain the compounds of formula 1 as well as their pharmaceutically acceptable salts in combination with inorganic and/or organic excipients which are usual in the pharmaceutical industry like lactose, maize or derivatives thereof, talcum, stearinic acid or salts of these materials.

For gelatine capsules vegetable oils, waxes, fats, liquid or half-liquid polyols etc. may be used. For the preparation of solutions and syrups e.g. water, polyols, saccharose, glucose etc. are used. Injectables are prepared by using e.g. water, polyols, alcohols, glycerin, vegetable oils, lecithin, liposomes etc. Suppositories are prepared by using natural or hydrogenated oils, waxes, fatty acids (fats), liquid or half-liquid polyols etc.

The compositions may contain in addition preservatives, stabilisation improving substances, viscosity improving or regulating substances, solubility improving

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

23

substances, sweeteners, dyes, taste improving compounds, salts to change the osmotic pressure, buffer, anti oxidants etc.

The compounds of formula **1** may also be used in co-therapy with one or more
5 other therapeutically used classes of antimicrobial substances, for example, beta-lactams e.g. penicillins and cephalosporins; glycopeptides; quinolones; tetracyclines; aminoglycosides; macrolides etc.

The dosage may vary within wide limits but should be adapted to the specific situation. In general the dosage given in oral form should daily be between about
10 3 mg and about 4 g, preferably between about 0.2 g and about 4 g, especially preferred between 0.2 g and 2 g per adult with a body weight of about 70 kg. The dosage should be administered preferably in 1 to 3 doses per day which are of equal weight. As usual children should receive lower doses which are adapted to body weight and age.

15

The invention also relates to a process for the manufacture of compounds of formula **1**, which process comprises reacting

- 20 a) equimolar amounts of an aromatic carboxylic acid hydrazide and an aromatic aldehyde at ambient temperature, until the respective hydrazone precipitates, (Method A), or
b) equimolar amounts of an aromatic carboxylic acid hydrazide and an aromatic aldehyde at reflux temperature of the solvent, until the respective hydrazone
25 precipitates (Method B).

A preferred solvent in step B is ethanol.

Examples

The following examples illustrate the invention but do not limit the scope thereof. All temperatures are stated in degree centigrades.

5

Examples**Example 1 (Method A)**

Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy-benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 2 (Method A)

2-(1H-indol-3-yl)-acetohydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2-hydroxy-benzylidene)-2-(1H-indol-3-yl)-acetohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 3 (Method A)

1-Naphthoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy-benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-naphthalene-1-carbohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

25

Example 4 (Method A)

3,4,5-Trimethoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4,5-trimethoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 5 (Method A)

2-Amino-5-chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 2-amino-5-chloro-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

5

Example 6 (Method A)

3-Trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,4-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until

10 3-trifluoromethyl-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 7 (Method A)

3-Methoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxyacetophenone (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-methoxy-N'-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

15

Example 8 (Method A)

3-Methoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-methoxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

20

Example 9 (Method A)

3,4-Dichloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4-dichloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

25

Example 10 (Method A)

4-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-

30

chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 11 (Method A)

- 5 4-Hydroxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-hydroxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

10 **Example 12 (Method A)**

3,4-Dichloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4-dichloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

15

Example 13 (Method A)

- 3-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-chloro -N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 14 (Method A)

- 4-Hydroxy-3-methoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 5-chloro-2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-hydroxy-3-methoxy-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 15 (Method A)

- Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy acetophenone (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-[1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 16 (Method A)

4-Hydroxy-3-methoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-4-hydroxy-3-methoxy-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 17 (Method A)

Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-5-methyl benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2-hydroxy-5-methyl-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 18 (Method A)

2-Methylamino-benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 5-chloro-2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 2-methylamino-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 19 (Method A)

2-Methylamino-benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 2-methylamino-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 20 (Method A)

3-Methyl-benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 5-chloro-2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-methyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

30

Example 21 (Method A)

3-Trifluoromethyl-benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 5-chloro-2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was

stirred until 3-trifluoromethyl-N⁵-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 22 (Method A)

- 5 2-Methylamino-benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy acetophenone (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 2-methylamino-N¹-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

10 **Example 23 (Method A)**

Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-acetamino acetophenone (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N²-[1-(2-benzoyl-hydrazono)-ethyl]-phenyl]-acetamide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

15

Example 24 (Method B)

- 4-Chlorobenzhydrazide (1 mmol) and 2-amino acetophenone (1 mmol) were dissolved in 20 ml of ethanol. The mixture was refluxed for 60 hours and stirring was then continued at ambient temperature. After several days 4-chloro-N¹-[1-(2-amino-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide precipitated. The product was filtered and dried under vacuum.
- 20

Example 25 (Method B)

- 3-Methoxy benzhydrazide (1 mmol) and 2-amino acetophenone (1 mmol) were dissolved in 20 ml of ethanol. The mixture was refluxed for 60 hours and stirring was then continued at ambient temperature. After several days 3-methoxy-N¹-[1-(2-amino-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide precipitated. The product was filtered and dried under vacuum.
- 25

30 **Example 26 (Method A)**

Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N¹-(2,3-dihydroxy-

benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 27 (Method A)

- 5 3-Methoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-methoxy-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

10 **Example 28 (Method A)**

Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

15

Example 29 (Method A)

Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,5-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2,3,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

20

Example 30 (Method A)

- 3,4,5-Trimethoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,5-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4,5-trimethoxy-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

25

Example 31 (Method A)

- 4-Bromo benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-bromo-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

30

Example 32 (Method A)

3-Trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 33 (Method A)

3-Methyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-methyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 34 (Method A)

3-Trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-trifluoromethyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 35 (Method B)

4-Hydroxy benzhydrazide (1 mmol) and 2,5-dihydroxy acetophenone (1 mmol) were dissolved in 20 ml of ethanol. The mixture was refluxed for 60 hours and stirring was then continued at ambient temperature. After several days 4-hydroxy-N'-(1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-ethylidene)-benzohydrazide precipitated. The product was filtered and dried under vacuum.

Example 36 (Method A)

4-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-3-chloro benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-chloro-N'-(2-hydroxy-3-chloro-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 37 (Method A)

4-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,4-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-chloro-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

5

Example 38 (Method A)

3-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-5-chloro benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-chloro-N'-(2-hydroxy-5-chloro-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

10

Example 39 (Method A)

4-Methoxy benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-methoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

15

Example 40 (Method A)

3,4-Dichloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3-dihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4-dichloro-N'-(2,3-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

20

Example 41 (Method A)

3,5-Bis-(trifluoromethyl)-benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,5-Bis-(trifluoromethyl)-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

25

Example 42 (Method A)

3-Chloro-2-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide (1 mmol), of which the synthesis is described in examples 54-56, and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-chloro-2-pyrrol-1-

30

WO 02/070464

32

PCT/EP02/00474

yl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 43 (Method A)

- 5 3-Chloro-2-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide (1 mmol) , of which the synthesis is described in examples 54-56, and 2-hydroxy-3,5-dichloro benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

10

Example 44 (Method A)

- 2-Pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,5-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 2-pyrrol-1-yl-N'-(2,3,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which

15 was filtered off and dried under vacuum.

Example 45 (Method A)

- 4-Chloro-3-trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was

20 stirred until 4-chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2,3,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 46 (Method A)

- 4-Chloro-3-trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-3,5-

25 dichloro benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 47 (Method A)

- 30 4-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,4,5-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 4-

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

33

chloro- N'-(2,3,4-trihydroxy benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 48 (Method A)

- 5 Benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2-hydroxy-3,5-dichloro benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

10 **Example 49 (Method A)**

3-Chloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-chloro-N'-(2,3,4-trihydroxy benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

15

Example 50 (Method A)

- 3-Trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,5-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-trifluoromethyl-N'-(2,3,5-trihydroxybenzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

20

Example 51 (Method A)

- 3-Trifluoromethyl benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3-trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxybenzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

25

Example 52 (Method A)

- 3,4-Dichloro benzoic acid hydrazide (1 mmol) and 2,3,4-trihydroxy acetophenone (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4-dichloro-N'-[1-(2,3,4-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

30

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

34

Example 53 (Method A)

3,4-Dichloro benzoic acid N-methyl hydrazide (1 mmol), of which the synthesis is described in example 57, and 2,3,4-trihydroxy benzaldehyde (1 mmol) were suspended in 15 ml of ethanol. The mixture was stirred until 3,4-dichloro-N-methyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide precipitated, which was filtered off and dried under vacuum.

Example 54 Synthesis of 3-chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid

3-Chloro-2-amino benzoic acid (2 g) and 2,5-dimethyl-tetrahydrofuran (1.6 g) were dissolved in dioxane (10 ml). To this mixture pyridine hydrochloride (700 mg) was added. The mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 16 hours followed by 3 hours at 80 °C. The solvents were completely removed in vacuo and the residue was separated between ethyl ether and water. The organic phase was washed with brine, dried with magnesium sulfate. The solvents were completely removed in vacuo. 3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid was obtained by crystalization in ethyl acetate / hexane. After the crystals were dissolved in ethyl acetate and this solution was filtered over active carbon, pure 3-chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid was obtained by removal of the solvent.

MS: ESI- 220u, 222u

Example 55 Synthesis of 3-chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid methyl ester

3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid (1.6 g) was dissolved in methanol (30 ml) and concentrated sulfuric acid (0.5 ml) was added. The mixture was kept under reflux for 5.5 hours, cooled to room temperature, cautiously poured on aqueous sodium hydrogencarbonate solution. To this mixture ethyl acetate was added, the layers were separated, the organic layer was washed with brine, dried with magnesium sulfate and the solvents were removed in vacuo. The compound was pure on TLC.

TLC: (plates: Machery Nagel polygram SIL/UV, solvent hexane / ethyl acetate 4/1)

Rf 0.5

IR: film C=O 1728.7/cm

Example 56 Synthesis of 3-chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid hydrazide
3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-benzoic acid methyl ester (1.45 g) and hydrazine hydrate (80% in water, 750 mg) were dissolved in ethanol (10 ml) and refluxed over night. The solvents were removed to obtain a pure solid.

5 MS ESI+ 236u, 238 u

Example 57 Synthesis of 3,4-dichloro-benzoic acid N-methyl hydrazide
3,4-Dichloro-benzoyl chloride (4.18 g) was dissolved in methylene chloride (20 ml). To this solution methyl hydrazine (4.0ml) was added. After stirring the solution for 90 minutes the mixture was distributed between methylene chloride and water. The layers were separated, the aqueous layer was extracted several times with methylene chloride, the organic layers were combined, and the solvents were removed in vacuo. After column chromatography pure compound was obtained.

10 TLC: (plates: Machery Nagel polygram SIL/UV, solvent hexane / ethyl acetate 3/1)
15 Rf 0.15

The identity and purity of the end products of examples 1-53 was examined by

20 MS-spectroscopy. The applied method was APCI, if not otherwise stated as ESI.

m/e values for the positive and negative ion signals which are set forth in the table 3 below.

Compounds	Example	Method	molecular weight in g/mol	MS pos mode m/e in u	MS neg mode m/e in u
N ¹ -(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	1	A	256	257	255
N ¹ -(2-Hydroxy-benzylidene)-2-(1H-indol-3-yl)-acetohydrazide	2	A	293	294	292
N ¹ -(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-naphthalene-1-carbohydrazide	3	A	306	307	305

WO 02/070464

36

PCT/EP02/00474

3,4,5-Trimethoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	4	A	362	363	361
2-Amino-5-chloro-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	5	A	289.7	290	288
3-Trifluoromethyl-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	6	A	324	325 (ESI)	nd
3-Methoxy-N'-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	7	B	284	285	283
3-Methoxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	8	A	286	287	285
3,4-Dichloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	9	A	341	341, 343, 345 (ESI)	nd
4-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	10	A	290.7	291	289
4-Hydroxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	11	A	272	273	271
3,4-Dichloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	12	A	325	325/327	323/325
3-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	13	A	290	291	289
4-Hydroxy-3-methoxy-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	14	A	320.7	321	319

WO 02/070464

37

PCT/EP02/00474

N'-[1-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	15	A	270	271	269
N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-4-hydroxy-3-methoxy-benzohydrazide	16	A	302	303	301
N'-(2-Hydroxy-5-methyl-benzylidene)-benzohydrazide	17	A	254	255	253
2-Methylamino-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	18	A	303.7	304	302
2-Methylamino-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	19	A	285	286	284
3-Methyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	20	A	288.7	289	287
3-Trifluoromethyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	21	A	342.7	343	341
2-Methylamino-N'-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	22	A	283	284	282
N-[2-[1-(2-Benzoyl-hydrazono)-ethyl]-phenyl]-acetamide	23	A	295	296	294
4-Chloro-N'-[1-(2-amino-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	24	B	287.7	288	286
3-Methoxy-N'-[1-(2-amino-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	25	B	283	284	282
N'-(2,3-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	26	A	256	nd	255

WO 02/070464

38

PCT/EP02/00474

3-Methoxy-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	27	A	270	271	269
N'-(2,3,4-Trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	28	A	272	273	271
N'-(2,4,5-Trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	29	A	272	273	271
3,4,5-Trimethoxy-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	30	A	362	363	361
4-Bromo-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	31	A	319	319, 321	317, 319
3-Trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	32	A	308	309	307
3-Methyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	33	A	270	271	269
3-Trifluoromethyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	34	A	324	325	323
4-Hydroxy-N'-[1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	35	B	286	nd	285 (ESI)
4-chloro-N'-(2-hydroxy-3-chloro-benzylidene)-benzohydrazide	36	A	274.7	nd	273,275
4-Chloro-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	37	A	289	nd	289, 291
3-Chloro-N'-(2-hydroxy-5-chloro-benzylidene)-benzohydrazide	38	A	309	nd	307, 309
4-Methoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	39	A	302	303(ESI)	nd

WO 02/070464

39

PCT/EP02/00474

3,4-Dichloro-N'-(2,3-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	40	A	325	325, 357 (ESI)	nd
3,5-Bis-(trifluoromethyl)-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	41	A	308	309 (ESI)	nd
3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	42	A	371.7	nd	370, 372 (ESI)
3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide	43	A	408.7	nd	406, 408, 410 (ESI)
2-Pyrrol-1-yl-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	44	A	337	nd	336(ESI)
4-Chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	45	A	374.7	nd	373, 375 (ESI)
4-Chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide	46	A	411.6	nd	409, 411, 413, 414 (ESI)
4-Chloro-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	47	A	306.7	307, 309	305, 307
N'-(2-Hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide	48	A	309	309, 311, 313	307, 309, 311
3-Chloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	49	A	306.7	307, 309 (ESI)	nd
3-Trifluoromethyl-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	50	A	340	341 (ESI)	nd
3-Trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	51	A	340	341 (ESI)	nd

WO 02/070464

40

PCT/EP02/00474

3,4-Dichloro-N'-[1-(2,3,4-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide	52	A	355	nd	355, 357, 359 (ESI)
3,4-Dichloro-N-methyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide	53	A	355	nd	353, 355, 357

nd means not determined

List of abbreviations

- 5
- APCI atmospheric pressure ionization
ESI electro spray ionization
IR infrared spectroscopy
MIC minimal inhibitory concentration
- 10 MS mass spectroscopy
TLC thin layer chromatography

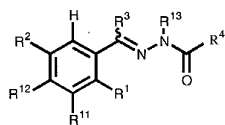
WO 02/070464

41

PCT/EP02/00474

Claims

1. Compounds of the general formula 1,

**1**

- 5 wherein **R¹** represents lower alkyl-carbonylamino; formylamino; amino; hydroxy;
- R²** represents hydrogen; hydroxy; lower alkyl; fluoro; chloro;
- R³** represents hydrogen; methyl; ethyl; isopropyl;
- 10 **R¹¹** represents hydrogen; hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy; fluoro; chloro; amino;
- R¹²** represents hydrogen; hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy; fluoro; chloro; amino
- 15 **R¹³** represents hydrogen; lower alkyl
- R⁴** represents aryl; arylmethyl; indoyl methyl; mono-, di- or tri- substituted aryl, arylmethyl, which substituents may lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3, pyrrolyl and which substituents may be the same or different;
- 20 in case **R¹** represents amino and **R², R¹¹, R¹², R¹³** and **R³** represent hydrogen, **R⁴** is not unsubstituted phenyl; phenylmethyl; 2-amino-phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-chloro-phenyl;
- 25

WO 02/070464

42

PCT/EP02/00474

- in case R^1 represents amino and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 represents methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl;
- 5 in case R^1 represents methyl-carbonylamino and R^2 , R^3 , R^{11} , R^{13} and R^{12} represent hydrogen, R^4 is not 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 represents methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl; 4-methyl-phenyl; 2-methyl-phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-methoxy-phenyl; 4-chloro-phenyl; 2-chloro-phenyl;
- 10 2,4,6-trimethyl-phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 represents ethyl, R^4 is not unsubstituted phenyl or 2-hydroxy-phenyl;
- 15 in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} and R^3 represent hydrogen and R^{13} represents methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^3 represent hydrogen, R^4 is phenyl substituted with 2-trifluoromethyl, 3-trifluoromethyl, 3-methoxy or (2-amino-5-chloro);
- 20 in case R^1 and R^{11} represent hydroxy and R^2 , R^3 , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 2-chloro-phenyl;
- 25 in case R^1 is hydroxy and R^{11} is methoxy and R^2 , R^3 , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 2-chloro-phenyl; 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl; 5-chloro-2-hydroxy-phenyl; 2-(3-hydroxy)-naphthyl; 2,4-dichloro-phenyl; 4-amino-3,5-dichloro-phenyl; 5-bromo-2-hydroxy-phenyl;
- 30 in case R^1 , R^{11} and R^{12} represent hydroxy and R^2 and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl;

WO 02/070464

43

PCT/EP02/00474

- in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^2 , R^3 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-methoxy-phenyl; 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl; 2,4-dichloro-phenyl;
- 5 in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^2 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-hydroxy-phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^{12} is methoxy and R^2 , R^3 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 4-hydroxy-3-methoxy-phenyl;
- 10 in case R^1 is hydroxy and R^{12} is methoxy and R^2 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl, R^4 is not unsubstituted phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^2 is chloro and R^3 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl; 2-methyl-phenyl; 2-hydroxy-phenyl; 4-hydroxy-phenyl; 4-methoxy-phenyl; 4-chloro-phenyl; 5-chloro-2-hydroxy-phenyl; 2-hydroxy naphth-1-yl; 3-hydroxy naphth-2-yl; 2,4-dichloro-phenyl; 3,4-dichloro-phenyl; 3,4,5-trihydroxy-phenyl; 5-bromo-2-hydroxy-phenyl;
- 15 in case R^1 is hydroxy and R^2 and R^{11} represent chloro and R^3 , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 2-hydroxy-phenyl; 5-chloro-2-hydroxy-phenyl; 3-hydroxy-naphth-2-yl; 2-hydroxy-3,5-dichloro-phenyl; 5-bromo-2-hydroxy-phenyl; 3,5-dibromo-2-hydroxy-phenyl; N-pyrrolyl;
- 20 in case R^1 is hydroxy and R^2 and R^3 represent methyl and R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl;
- in case R^1 is hydroxy and R^2 is methyl and R^3 , R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not 4-chloro-phenyl; 2-naphthyl; 2-bromo-phenyl; 3-bromo-phenyl; 4-bromo-phenyl;
- 25 in case R^1 is hydroxy and R^2 is fluoro and R^{11} , R^{12} and R^{13} represent hydrogen and R^3 is methyl or ethyl, R^4 is not 4-fluoro methyl;
- 30

in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^{11} is chloro and R^3 and R^{13} represent hydrogen and R^2 is n-butyl or (3-methyl)-butyl or n-pentyl, R^4 is not 4-amino-2-hydroxy-phenyl;

5

in case R^1 and R^{12} represent hydroxy and R^2 is ethyl or n-butyl or n-hexyl or (3-methyl)-butyl and R^3 , R^{11} and R^{13} represent hydrogen, R^4 is not unsubstituted phenyl, 4-amino-phenyl, 4-hydroxy-phenyl, 2-hydroxy-phenyl, 4-amino-2-hydroxy-phenyl,

10

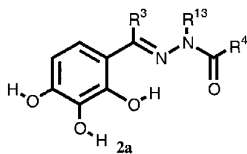
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/070464

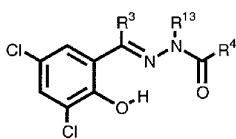
45

PCT/EP02/00474

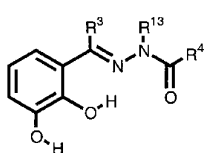
2. Compounds of the formulae 2a-2e,



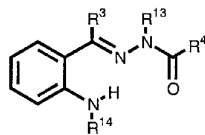
2a



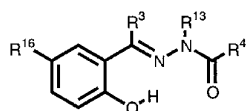
2b



2c



2d



2e

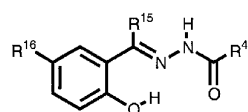
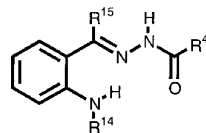
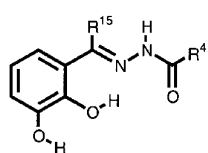
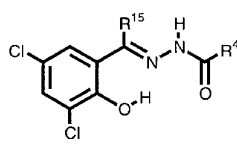
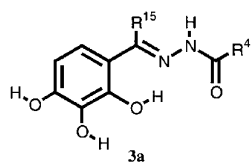
wherein R³, R¹³ and R⁴ have the meaning given in formula 1 and R¹⁴ is hydrogen,
 5 lower alkyl, formyl or acetyl and R¹⁶ is hydrogen, methyl, fluoro, chloro, hydroxy
 or ethyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/070464

46

PCT/EP02/00474

3. Compounds of the formulae 3a-3e,



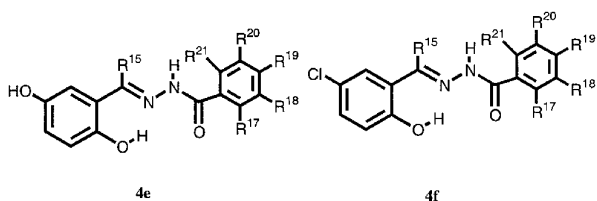
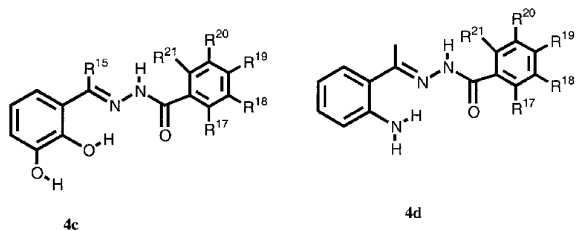
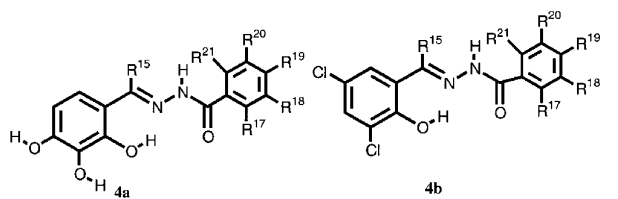
wherein R^4 has the meaning given in formula 1 and R^{14} is hydrogen, lower alkyl, formyl or acetyl and R^{16} is hydrogen, methyl, fluoro, chloro, hydroxy or ethyl and R^{15} is hydrogen, methyl or ethyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/070464

47

PCT/EP02/00474

4. Compounds of the formulae 4a-f



wherein in formula 4a R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and, R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and, R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{15} is methyl either one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represent N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy or

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

48

wherein in formula **4b** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{17} is N-pyrrolyl either one or two of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represent lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy or

wherein in formula **4c** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{15} is hydrogen and R^{17} is chloro either one or two of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represents, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino or lower alkylendioxy or

wherein in formula **4d** R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{17} is hydrogen or hydroxy, either one or two of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} represent N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy or

wherein in formula **4e** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy or

wherein in formula **4f** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo,

WO 02/070464

49

PCT/EP02/00474

trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, in case R^{16} is hydrogen then at least one of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} or R^{21} represents pyrrolyl, trifluoromethyl, or lower alkylamino

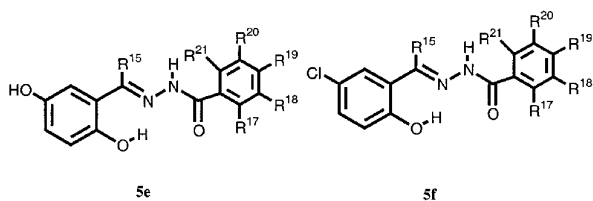
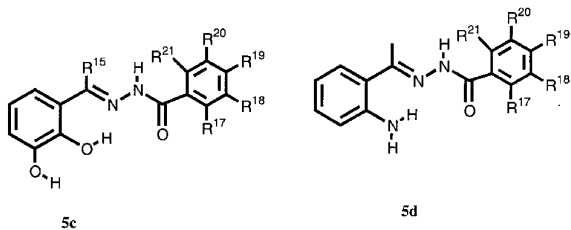
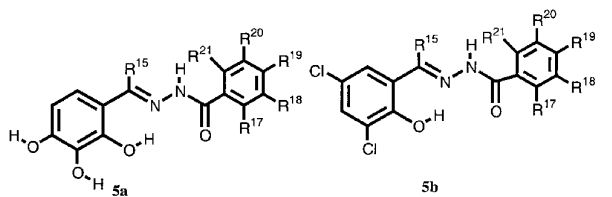
5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/070464

50

PCT/EP02/00474

5. Compounds of the formula 5a-e,



- 5 wherein in formula 5a R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent trifluoromethyl or chloro or

wherein in formula **5b** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl, in case R^{17} represents N-pyrrolyl, at least one of the substituents R^{18} , R^{19} , R^{20} or R^{21} represents lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy or

10 wherein in formula **5c** R^{15} represents hydrogen, methyl or ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent chloro or trifluoromethyl or

15 wherein in formula **5d** R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent chloro, methoxy, methyl or trifluoromethyl or

20 wherein in formula **5e** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that one or two of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represent chloro, methoxy, methyl or trifluoromethyl or

30 wherein in formula **5f** R^{15} represents hydrogen, methyl, ethyl and R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} , which may be the same or different, represent hydrogen, N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, amino, lower alkylamino, lower alkylendioxy, with the proviso that

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

52

in case R^{15} is hydrogen at least one of the substituents R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} represents N-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, trifluoromethyl or lower alkylamino

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

WO 02/070464

53

PCT/EP02/00474

6. The end products as described in Examples 1 to 53 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 5 7. Compounds as claimed in claims 1 to 6
- N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
N'-(2-Hydroxy-benzylidene)-2-(1H-indol-3-yl)-acetohydrazide
N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-naphthalene-1-carbohydrazide
10 3,4,5-Trimethoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
2-Amino-5-chloro-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3-Trifluoromethyl-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3-methoxy-N'-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]- benzohydrazide
3-Methoxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)- benzohydrazide
15 3,4-Dichloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
4-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
4-Hydroxy-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3,4-Dichloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3-Chloro-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
20 4-Hydroxy-3-methoxy-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
N'-[1-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide
N'-(2,5-Dihydroxy-benzylidene)-4-hydroxy-3-methoxy-benzohydrazide
N'-(2-Hydroxy-5-methyl-benzylidene)-benzohydrazide
2-Methylamino-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
25 2-Methylamino-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3-Methyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3-Trifluoromethyl-N'-(5-chloro-2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
2-Methylamino-N'-[1-(2-hydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide
N-[2-[1-(2-Benzoyl-hydrazono)-ethyl]-phenyl]-acetamide
30 4-Chloro-N'-[1-(2-amino-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide
3-Methoxy-N'-[1-(2-amino-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide
N'-(2,3-Dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
3-Methoxy-N'-(2-Hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide

WO 02/070464

54

PCT/EP02/00474

- N'-(2,3,4-Trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 N'-(2,4,5-Trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3,4,5-Trimethoxy-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 4-Bromo-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 5 3-Trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3-Methyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3-Trifluoromethyl-N'-(2,5-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 4-Hydroxy-N'-[1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide
 4-chloro-N'-(2-hydroxy-3-chloro-benzylidene)-benzohydrazide
 10 4-Chloro-N'-(2,4-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3-chloro-N'-(2-hydroxy-5-chloro-benzylidene)-benzohydrazide
 4-Methoxy-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3,4-Dichloro-N'-(2,3-dihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3,5-Bis-(trifluoromethyl)-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 15 3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3-Chloro-2-pyrrol-1-yl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide
 2-Pyrrol-1-yl-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 4-Chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 4-Chloro-3-trifluoromethyl-N'-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-
 20 benzohydrazide
 4-Chloro-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 N'-(2-Hydroxy-3,5-dichloro-benzylidene)-benzohydrazide
 3-Chloro-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3-Trifluoromethyl-N'-(2,4,5-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 25 3-Trifluoromethyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 3,4-Dichloro-N'-[1-(2,3,4-dihydroxy-phenyl)-ethylidene]-benzohydrazide
 3,4-Dichloro-N-methyl-N'-(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-benzohydrazide
 8. Pharmaceutical compositions for the treatment of infections, containing a
 30 compound of any one of claims 1 to 7 and usual carrier materials and adjuvants.

WO 02/070464

PCT/EP02/00474

55

9. Pharmaceutical compositions for the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative pathogens, containing a compound of any one of claims 1 to 7 and usual carrier materials and adjuvants.
- 5 10. The compounds of any one of the claims 1 to 7 for use as medicaments for the treatment of infections.
11. The compounds of any one of the claims 1 to 7 for use as medicaments for the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative pathogens.
- 10 12. The use of one or more compounds of any one of claims 1 to 7 as active ingredients for the production of pharmaceutical compositions for the treatment of infections.
- 15 13. The use of one or more compounds of any one of claims 1 to 7 as active ingredients for the production of pharmaceutical compositions for the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative pathogens.
- 20 14. A process for the manufacture of pharmaceutical compositions for the treatment of infections containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 7 as active ingredients which process comprises mixing one or more active ingredient with pharmaceutically acceptable excipients in a manner known per se.
- 25 15. A process for the manufacture of pharmaceutical compositions for the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative pathogens containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 7 as active ingredients which process comprises mixing one or more active ingredient with pharmaceutically acceptable excipients in a manner known per se.
- 30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern application No PCT/EP 02/00474
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C251/86 A61K31/15 A61P31/04 C07D207/325		
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) IPC 7 C07C C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUTTA, M. M. ET AL: "Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/alkyl-3-substituted-4-thiazolidinones" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY (1990), 67(4), 332-4, XP008017275	1-7
Y	page 333, Table I: compounds 2i, 2n, 3c, 3i; page 332, column 2, last paragraph - page 333, column 1, first paragraph --- -/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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 21 May 2003	Date of mailing of the international search report 24. 06. 2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Fitz, W	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	application No
PCT/EP	02/00474

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOHSEN ISMAIL M: "NEW DERIVATIVES OF 3,5-DICHLOROSALICYLALDEHYDE AS ANTIMYCOTIC AGENTS" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, XX, XX, vol. 48, no. 5, September 1986 (1986-09), pages 121-124, XP000926581 ISSN: 0250-474X	1-4
Y	page 121, column 1, 1st paragraph; page 123, Table 2 and column 1; page 124, Table 3	1-15
X	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CASCAVAL, ALEXANDRU ET AL: "Preparation of salicylic acid hydrazones from salicylic acid hydrazide an 2-hydroxyacetophenones" retrieved from STN Database accession no. 125:195202 XP002241930	1-4
Y	abstract -& RO 105 079 B (INSTITUTUL POLITEHNIC, IASI, ROM.) 27 January 1995 (1995-01-27) column 1, example 1; column 2, example 2; column 4, claim	1-15
X	BHAMARIA, R. P. ET AL: "In vitro effect of 1-acyl-4-alkyl-(or aryl)-thiosemicarbazides, 1-(5-chlorosalicylidine)-4-alkyl-(or aryl)-thiosemicarbazones, and some hydrazones of 5-chlorosalicylaldehyde against pathogenic bacteria, including Mycobacterium tuberculosis (H37Rv)" INDIAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL BIOLOGY (1968), 6(1), 62-3 , XP008017308	1-3
Y	page 63, Table 3 and column 2	1-15
X	NAWAR, N. ET AL.: "SOME METAL(II) COMPLEXES OF O-AMINOACETOPHENONE BENZOYLHYDRAZONE (AABH): THEIR PREPARATION, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY" SYNTH. REACT. INORG. MET.-ORG. CHEM., vol. 29, no. 8, 1999, pages 1365-1384, XP008013882	2,3
Y	page 1367, Figure 1; page 1380, last paragraph; page 1382, Table V	1-15
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern:	Application No
	PCT/EP 02/00474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAKSAR C.N. ET AL.: "ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HYDRAZONES OF SOME SUBSTITUTED BENZOHYDRAZINES" LABDEV J. SCI. TECH., vol. 12B, no. 1, 1974, pages 13-16, XPO08013852	2,3
Y	abstract; page 14, Table: hydrazones with salicylaldehyde	1-15
X	NAWAR N ET AL: "SYNTHESIS, SPECTRAL AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY STUDIES OF O-AMINOACETOPHENONE O-HYDROXYBENZOYLHYDRAZONE COMPLEXES" TRANSITION METAL CHEMISTRY, CHAPMAN & HALL, 66, vol. 25, no. 1, 2000, pages 1-8, XPO08013873 ISSN: 0340-4285	2,3
Y	page 3, column 1; page 8: Table, 1st entry	1-15
X	CHAABAN, IBRAHIM ET AL: "Synthesis of substituted 2-acetylhydroquinone and 2-acetylbenzoquinone derivatives for an expected antibacterial activity" SCIENTIA PHARMACEUTICA (1984), 52(1), 59-65 XPO08017341 page 63, Table I	1-4,6,7
X	MOHAN M ET AL: "SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTITUMOR ACTIVITY OF IRON (II) AND IRON (III) COMPLEXES OF 3- AND 5-SUBSTITUTED SALICYLALDEHYDE BENZOYL HYDRAZONES" INORGANICA CHIMICA ACTA, LAUSANNE, CH, vol. 135, 1 March 1987 (1987-03-01), pages 167-177, XPO02067536 ISSN: 0020-1693 page 169, compounds of formula I	1-3,6,7
X	SYAMAL A ET AL: "BROMATE-BROMIDE MIXTURE AS A TITRIMETRIC REAGENT FOR THE DETERMINATION OF SOME ORTHO-HYDROXYALDEHYDES, ACIDS, HYDRAZIDES, SCHIFF BASES AND THEIR METAL COMPLEXES" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol. 65, 1 February 1988 (1988-02-01), pages 112-116, XPO02067541 ISSN: 0019-4522 page 114, Table 2	1-3,6,7

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Item	Application No
PCT/EP	02/00474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WANG, JITAO ET AL: "Synthesis and structure of pentacoordinate tin(IV) complexes" JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY (1989), 375(2), 173-81 , XP001149038 page 174, Table 1 and first paragraph</p>	1-3,6,7
X	<p>AINSCOUGH, ERIC W. ET AL: "Cytotoxicity of salicylaldehyde benzoylhydrazone analogs and their transition metal complexes: quantitative structure-activity relationships" JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY (1999), 77(3-4), 125-133 , XP002906285 page 127, table 1: in particular: compounds 5, 23</p>	1-3,6,7
X	<p>WO 99 11262 A (AUER JOHANNES ;BRANDT MICHAEL (DE); KUBBIES MANFRED (DE); SCHMITT) 11 March 1999 (1999-03-11) page 24, Table 3: compounds 83,84,87,89-91</p>	2-4,6,7
X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002241931 Order number: A2025/0084994 "Screening Collection" 28 March 2000 (2000-03-28), ZELINSKY INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, MOSCOW, 117913, RUSSIA</p>	2,3,6,7
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; INOUE, HITOSHI ET AL: "Preparation of acylhydrazone derivatives as Maillard reaction inhibitors and active oxygen scavengers" retrieved from STN Database accession no. 130:325088 XP002241932 abstract -& JP 11 106371 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD., JAPAN) 20 April 1999 (1999-04-20) pages 54-56: Tables 1(1)-1(3)</p>	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
PCT/EP 02/00474	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AFONSO, A. M. ET AL: "Pyrocatechol-3-aldehyde salicyloylhydrazone as reagent for the fluorometric determination of zinc" MIKROCHIMICA ACTA (1984), 2(1-2), 53-60, XP008017272 page 53, 1st paragraph, lines 4,5	1-4
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LAPIN, B. N. ET AL: "Synthesis and antiradiation activity of azomethines in a series of trihydroxybenzaldehydes" retrieved from STN Database accession no. 92:146370 XP002241933 inv 4 abstract & TRUDY INSTITUTA KHIMII, URAL'SKII NAUCHNYI TSENTR, AKADEMIYA NAUK SSSR (1978), 37, 29-34,	1-4
X	PIETZSCH, W. ET AL: "Lipoxygenase-inhibitory azomethines and benzoylhydrazones. II. Effects of phenylsubstituted azomethines on the antigen-induced contractions of guinea pig lung parenchymal strips and jejunum segments" AGENTS AND ACTIONS (1991), 32(1-2), 142-3 XP008017307 page 142, column 2: ZIMET 61/85	1-4
X	OSMAN, MAHAR MOHAMED ET AL: "Complexes of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) with 3-hydroxy-2-naphthoyl hydrazones of some aromatic aldehydes" ACTA CHIMICA ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE (1981), 108(1), 13-23, XP008017273 page 19: two compounds of formula V	1-3
X	MAURYA, MANNAR R. ET AL: "New dioxouranium(VI) complexes of tridentate Schiff bases derived from o-cresotic acid hydrazide and various aldehydes/ketones" SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY (1989), 19(9), 923-30, XP001149015 page 924, first formula	1-3
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter	application No
PCT/EP	02/00474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PITT C G ET AL: "ESTERS AND LACTONES OF PHENOLIC AMINO CARBOXYLIC ACIDS: PRODRUGS FOR IRON CHELATION" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 29, no. 7, 1986, pages 1231-1237, XP002036485 ISSN: 0022-2623 page 1236, column 1, compound 17	2,3
X	DOUGLAS, S. PAUL ET AL: "Spectral studies of complexation reaction between copper(II) and 2,3,4-trihydroxyphenylethyldine benzoic acid hydrazide" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY (2000), 77(2), 81-82 , XP008017274 page 81, column 1: TPBH	2,3
X	PALACIOS, MARIA S. ET AL: "Spectroscopic properties and crystal structure of an oxovanadium(V) alkox complex with the ligand: 5-chloro-o-hydroxyacetophenone salicylhydrazide" POLYHEDRON (1997), 16(7), 1143-1147 , XP002241929 abstract: line 4	2,3
X	KATROLIA, S. P. ET AL: "Studies on antifungal agents: aromatic acid hydrazones of vanillin, veratraldehyde, 5-bromo-vanillin and bourbonal" HINDUSTAN ANTIBIOTICS BULLETIN (1989), 31(3-4), 65-70 , XP008017285 page 68, Table: compounds 9,10,12	1
Y	EP 0 866 075 A (ARPIDA) 23 September 1998 (1998-09-23) cited in the application claim 9; page 4, lines 16-34	1-15
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002241934 Order number: MCL018808 "MCL Screening Compounds" 24 May 2001 (2001-05-24), MCL MOSCOW LTD, MOSCOW, 121170, RUSSIA	1-4,6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
	PCT/EP 02/00474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002241935 Order number: 5630714 "ChemBridge Product List" 17 January 2002 (2002-01-17), CHEMBRIDGE CORPORATION, SAN DIEGO, CA, 92127	1-3, 6, 7
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002241936 Order number: NS28534 "Explore Library Collection" 14 May 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC, MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213	1, 6, 7
P, X	XIAN H ET AL: "PREPARATION OF 1,2-DIACYLBENZENES FROM O-HYDROXYARYL KETONE ACYLHYDRAZONES USING CROSS-LINKED POLYSTYRENE-(IODOSO DIACETATE)U" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, MARCEL DEKKER, NEW YORK, NY, US, vol. 31, no. 16, 2001, pages 2413-2418, XP001102733 ISSN: 0039-7911 page 2414, compound 3 and page 2415, Table 1: entries 1-3,5-7,9,10,13,14	1-4
P, X	WO 01 70213 A (JOHNSON MICHAEL E ;MULHEARN DEBBIE C (US); NEYFAKH ALEXANDER A (US) 27 September 2001 (2001-09-27) abstract; page 54, Table: compound 1044	1, 8-15
E	WO 03 007955 A (CANCER RES TECHNOLOGY LTD ;HICKSON IAN DAVID (GB); HAMMONDS TIMOTH) 30 January 2003 (2003-01-30) page 86, line 15	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor's application No. PCT/EP 02/00474
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
see additional sheet		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	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.	<input type="checkbox"/>	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.:
Remark on Protest		
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input checked="" type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 02 00474

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The following is noted with respect to invention 3.:

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 2 and 3 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

Present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contains so many provisos that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claim impossible.

Consequently, with respect to invention 3., the search report can be considered complete only for the compounds of claims 4-7 and their pharmaceutical use.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/EP 02 00474

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-3 and 6-15 partially

Phenylhydrazones of formula (I), claim 1, wherein R1 is lower alkyl-carbonylamino or formylamino; compositions containing them; uses thereof.

2. Claims: 1-15 partially

Phenylhydrazones of formula (I), claim 1, wherein R1 is amino or lower alkyl-amino; compositions containing them; uses thereof.

3. Claims: 1-15 partially

Phenylhydrazones of formula (I), claim 1, wherein R1 is hydroxy and R11 is hydrogen or lower alkyl; compositions containing them; uses thereof.

4. Claims: 1-15 partially

Phenylhydrazones of general formula (I), claim 1, wherein R1 is hydroxy and R11 is hydroxy or lower alkoxy; compositions containing them; uses thereof.

5. Claims: 1-15 partially

Phenylhydrazones of formula (I), claim 1, wherein R1 is hydroxy and R11 is fluoro, chloro or amino; compositions containing them; uses thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Relation on patent family members

Inter: Application No
PCT/EP 02/00474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
RO 105079	B	27-01-1995	RO 105079 B1 27-01-1995
WO 9911262	A	11-03-1999	AU 9265698 A 22-03-1999 WO 9911262 A1 11-03-1999
JP 11106371	A	20-04-1999	NONE
EP 0866075	A	23-09-1998	EP 0866075 A2 23-09-1998 JP 10327894 A 15-12-1998 US 6245502 B1 12-06-2001
WO 0170213	A	27-09-2001	AU 5696501 A 03-10-2001 EP 1296688 A2 02-04-2003 WO 0170213 A2 27-09-2001
WO 03007955	A	30-01-2003	WO 03007955 A2 30-01-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/325	C 0 7 D 207/325	
C 0 7 D 209/18	C 0 7 D 209/18	

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

(72) 発明者 カリッド イスラム
 スイス連邦共和国 ラインナッハ C H - 4 1 5 3 , ビニンガーストラッセ 8 2

(72) 発明者 シーマ ムカイジャ
 スイス連邦共和国 ムッテンツ C H - 4 1 3 2 ウンターワルトベック 7

F ターム(参考) 4C069 AC05
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC13 MA03 MA05 NA14 ZB35
 4C204 BB01 BB09 CB03 DB22 EB02 FB01 GB01
 4C206 AA01 AA02 AA03 HA08 KA01 MA03 MA05 MA14 NA14 ZB35
 4H006 AA01 AA03 AB20