

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6042334号
(P6042334)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日(2016.11.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

C07H 17/08 C S P B
A61K 31/7048
A61P 31/04
A61P 33/02
A61P 31/04 171

請求項の数 11 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-528344 (P2013-528344)
(86) (22) 出願日 平成23年9月9日(2011.9.9)
(65) 公表番号 特表2013-537198 (P2013-537198A)
(43) 公表日 平成25年9月30日(2013.9.30)
(86) 國際出願番号 PCT/US2011/051064
(87) 國際公開番号 WO2012/034058
(87) 國際公開日 平成24年3月15日(2012.3.15)
審査請求日 平成26年9月9日(2014.9.9)
(31) 優先権主張番号 61/381,794
(32) 優先日 平成22年9月10日(2010.9.10)
(33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 511100970
センプラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27517, チャペル ヒル, スイート 360, 6320 クアドラングル ドライブ
(74) 代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(72) 発明者 ペレイラ, デービッド, イー.
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27502, エイベックス, 103 ランスブルック レーン

審査官 三木 寛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】疾患治療のための水素結合形成フルオロケトライド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I、

A - L - Q (I)

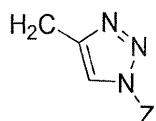
の化合物または薬学的に許容可能なその塩であって、

式中：

Aは、インドリルであり；

Lは、以下の式により示される置換基であり、

【化1】

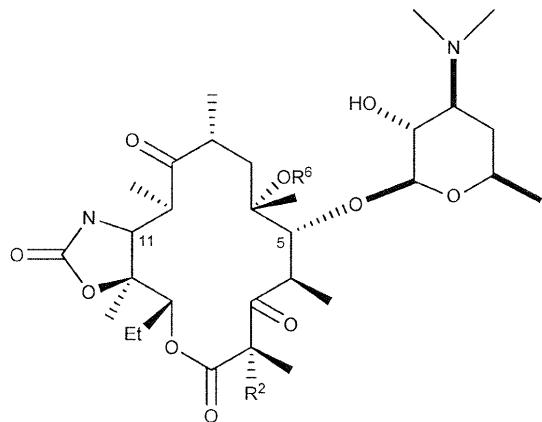


10

式中、Zは $-(\text{CH}_2)_m-$ であって、mは1、2、3又は4であり、且つ、1つ以上のメチレンのユニットは1つ又は2つのメチル基を有することができ；

Qは、以下の式により示される置換基であり、

【化 2】



10

Lは、Qの11-Nに結合し；
 R²は、HまたはFであり；かつ
 R⁶は、Hまたは(1～6C)アルキルである、
化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

Aが、1-インドリル以外のインドリルである請求項1に記載の化合物または塩。

20

【請求項 3】

Aが、インドール3-イルである請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

R²が、Fである請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R⁶が、メチルである請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

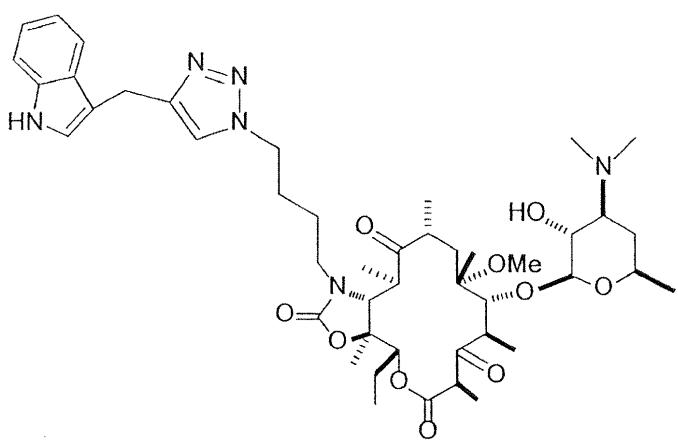
Zが(C₂H₅)₄である請求項5に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

以下の式の請求項1の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【化 3】

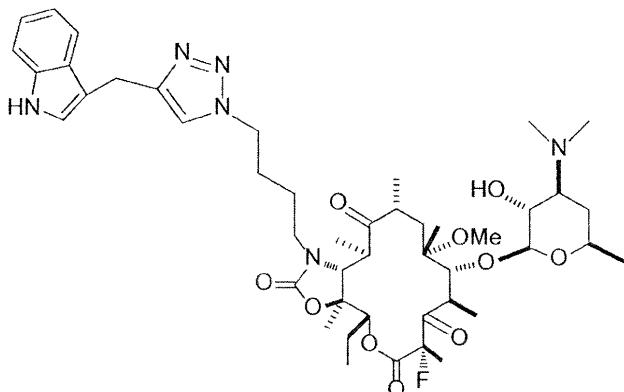


40

【請求項 8】

以下の式の請求項1の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【化4】



10

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物または塩を含み、少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアーまたは賦形剤をさらに含む医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載の治療有効量の化合物または塩を含み、任意にさらに少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアーまたは賦形剤を含む、細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症を含む傷害の治療のための医薬組成物。

20

【請求項11】

細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症を含む傷害の治療に使用する医薬の製造のための、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物または塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)に基づき、2010年9月10日出願の米国仮出願第61/381,794の利益を主張する。本特許は、参照によって本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

技術分野

本明細書記載の発明は、以下で定義する式(I)の新規マクロライド抗菌剤、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物に関する。特に、この新規マクロライド抗菌剤は、耐性種を含む多くの細菌種に対して活性である。

【背景技術】

【0003】

1つまたは複数のデオキシ糖（通常、クラジノースおよびデソサミン）が結合している大きなラクトン環を特徴とするマクロライド抗生物質は、好気性および嫌気性グラム陽性球菌に対して活性な抗菌剤であり、気道および軟部組織感染症の治療用に処方される。天然物のポリケチドクラスに属するマクロライドは、細菌リボソームの50Sサブユニットの23S rRNA成分に可逆的に結合し、タンパク質合成を遮断し、細菌増殖および生殖を阻止することにより、機能する。マクロライド抗生物質は、リボソーム大サブユニットに結合し、出口トンネル中の新生ペプチドの通路を塞ぐことによりタンパク質合成を阻止する（Gaynor, M. and A. S. Mankin. 2003. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance). Curr. Top. Med. Chem. 3: 949-961）。原型マクロライドのエリスロマイシンAの化学構造は、3-O-クラジノースおよび5-O-デソサミ

40

50

ン糖残基で置換された14-原子ラクトン環により表される。次の世代のマクロライドは、ラクトンの構造（例えば、アジスロマイシン）、ならびに側鎖の結合の数、組成、部位が異なる（Franceschi, F.、Z. Kanyo、E. C. Sherer, and J. Sutcliffe. 2004. リボソームの観点からのマクロライド耐性（Macrolide resistance from the ribosome perspective）. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* 4: 177-191; Sutcliffe, J. A. 2005. 自然への挑戦：リボソームを標的とする抗生物質（Improving on nature: antibiotics that target the ribosome）. *Curr. Opin. Microbiol.* 8: 534-542）。 10

【0004】

リボソームへのマクロライドの結合部位には、23S rRNA残基A2058、A2059、A2062、A2503、G2505、およびC2611[またはU2611]が含まれる（これ以降、大腸菌ナンバリングを使用する：Tu、D.、G. Blaha、P. B. Moore, and T. A. Steitz. 2005. 変異リボソーム大サブユニットに結合したMLSBK抗生物質の構造が耐性に関する構造の説明を提供する（Structures of MLSBK antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance）. *Cell* 121: 257-270、を参照）。本明細書では、他の生物のリボソームの対応する核酸残基は、大腸菌核酸への参照により記載されるものとする。マクロライド抗生物質に対する耐性の1つの機序は、erm遺伝子にコードされたメチルトランスフェラーゼによるA2058のジメチル化に基づいている（Weisblum, B. 1995. リボソーム修飾によるエリスロマイシン耐性（Erythromycin resistance by ribosome modification）. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 577-585）。A2058のerm触媒ジメチル化により、薬剤との立体衝突（steric clash）が起こり、リボソームに対するエリスロマイシンの親和性を低減させる。いくつかの他の抗生物質耐性遺伝子と同様に、erm遺伝子は、エリスロマイシンおよび類似の薬剤により誘導されることが多い。耐性を抑えるように検討している中で、ケトライドとして知られる新型マクロライドが開発された（Bryskier, A. 2000. ケトライド-テリスロマイシン、新型抗菌剤の一例（Ketolides - telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents）. *Clin. Microbiol. Infect.* 6: 661-669）。ケトライドは、誘導型erm遺伝子を有する株に対する改善された活性を示し、前世代のマクロライドに比べて、リボソームに対しより緊密な結合を示すと考えられている（Poehlsgaard, J.、and S. Douthwaite. 2003. 細菌リボソームに対するマクロライド抗生物質の相互作用および耐性（Macrolide antibiotic interaction and resistance on the bacterial ribosome）. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 4: 140-148; Poehlsgaard, J.、P. Pfister, E. C. Bottger, and S. Douthwaite. 2005. rRNA変異がクリンダマイシンに耐性を付与する分子機序（Molecular mechanisms by which rRNA mutations confer resistance to clindamycin）. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 1553-1555）。ケトライドでは、3-O-クラジノースがケト機能により置換されており（このため、この種類の名前がケトライドと命名される）；環状カルバマートは、C11-C12位置で縮合しており；さらに、伸長側鎖、例えば、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリール基を有するアルキル側鎖が、カルバマートのC11-N原子（11-N）に結合している（例えば、ケトライド 30

10

20

30

40

50

テリスロマイシンのように)か、またはラクトン環の別の位置、例えば、6-O-位置(例えば、セスロマイシンのように)に結合している。初期の生化学的および遺伝的調査は、ケトライドの伸長側鎖が、これらの薬剤の高められた有効性を説明できる可能性のあるリボソームとの重要な新規相互作用を形成することを示した。特に、化学プロービングおよび耐性変異は、テリスロマイシンの11-N-側鎖と大腸菌23S rRNAのヘリックス35のループ中のrRNA残基およびU2609との相互作用を示唆した(Garza-Ramos, G., L. Xiong, P. Zhong, and A. Mankin. 2002. マクロライド抗生物質のリボソーム上の結合部位: 新規耐性変異がケトライドとrRNAの特異的相互作用を特定する(Binding site of macrolide antibiotics on the ribosome: new resistance mutation identifies a specific interaction of ketolides with rRNA). J. Bacteriol. 183: 6898-6907; Hansen, L.H., P. Mauvais, and S. Douthwaite. 1999. マクロライド-ケトライド抗生物質結合部位は、23SリボソームRNAのドメインIIおよびVの構造により形成される(The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA). Mol. Microbiol. 31: 623-632; Xiong, L., S. Shah, P. Mauvais, and A.S. Mankin. 1999. 23S rRNAのドメインIIのケトライド耐性変異は、ヘアピン35のペプチジルトランスフェラーゼの中心への近接を顕わにする(A ketolide resistance mutation in domain II of 23S rRNA reveals proximity of hairpin 35 to the peptidyl transferase centre). Mol. Microbiol. 31: 633-63946)。しかし、その後、細菌(デイノコックス・ラジオデュランス)または古細菌(ハロアーキュラ・マリスモルツイ)リボソームに結合した、最初に臨床承認されたケトライドテリスロマイシンの結晶学的調査では、rRNA保護および大腸菌リボソームで観察された変位とは相容れないと思われる位置への11N-側鎖の配置を示した(Berisio, R., J. Harms, F. Schluenzen, R. Zarivach, H.A. Hansen, P. Fucini, and A. Yonath. 2003. 耐性変異体に対するテリスロマイシンの抗菌性への構造的な洞察(Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants). J. Bacteriol. 185: 4276-4279; 41)。さらに、11-N-側鎖の配向は、報告されているD. ラジオデュランスおよびH. マリスモルツイの構造の間で大きな差異があり、従って、テリスロマイシンが、ケトライド抗生物質に標的にされているグラム陽性病原菌等の細菌のリボソームに対し、どのようにして結合するのかという点に関し、未解決のままである。

【0005】

2001年に医療に導入された最初のケトライドのテリスロマイシンは、多くのグラム陽性病原体株に対し優れた作用を示したが、この薬剤のさらに広範な使用に際し明らかになった安全性の問題は、臨床用途を制限している(概説; Rafie, S., C. Mac Dougall, and C.L. James. 2010. セスロマイシン: 呼吸器感染症用の有望な新規ケトライド抗生物質(Cethromycin: a promising new ketolide antibiotic for respiratory infections). Pharmacotherapy 30: 290-303)。テリスロマイシンに関連した有害作用がさらに新しいケトライドの探索に拍車をかけた。このクラスの有望な新規薬剤の1つが、フルオロケトライドCEM-101であり、国際公開第2004/080391、および対応する米国特許公開第US 2006/50

0100164の実施例7で開示されており、OP-1068として識別されている。CEM-101の構造は、ラクトンのC2の位置のフッ素原子の存在および11-N側鎖の異なる芳香族基(CEM-101では、4-[4-(3-アミノフェニル)[1、2、3]トリアゾール-1-イル]ブチル基)以外は、テリスロマイシンの構造に類似である。さらなるフルオロケトライドは、C.-H. Liang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 1307-1310、で報告されている。

【0006】

いくつかの臨床的病原体を含む微生物学的試験では、CEM-101は、テリスロマイシンに比べて、より低い最小阻止濃度(MIC)値を特徴とし、テリスロマイシン中間体およびテリスロマイシン耐性生物を含む耐性生物に対し強化された活性を示す(McGhee, P., C. Clark, K.M. Kosowska-Shick, K. Nagai, B. Dewasse, L. Beachel, and P.C. Appelbaum. 2010. 明確なマクロライド耐性機序を有する肺炎連鎖球菌および化膿性連鎖球菌に対するCEM-101のインビトロ活性(*In vitro activity of CEM-101 against Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes with defined macrolide resistance mechanisms*). *Antimicrob. Agents. Chemother.* 54: 230-238)。さらに、テリスロマイシンおよびクラジノース含有マクロライドとの比較では、CEM-101は、マクロファージ中の蓄積の有意な増加が認められる。

【0007】

テリスロマイシンおよび他のマクロライドに比べた、CEM-101の結合相互作用の分析により、ケトライドは、病原菌および他のテリスロマイシン等のケトライドに耐性の株を含む耐性細菌株に対して、高い活性を念頭に置いて設計できることが明らかになった。

【発明の概要】

【0008】

本発明の一例示的実施形態では、式(I)

A-L-Q (I)
A-L-Q (I)
の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、式中：

Aは、1つまたは複数のA752、G748、およびG748と1つまたは複数の水素結合相互作用を形成できる成分であり；

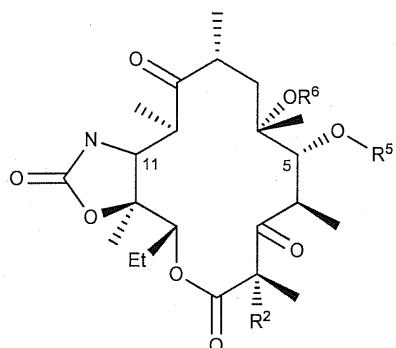
Lは、アミノ、O、およびS、ならびにアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、アリーレン、ならびにヘテロアリーレン、からなる群より選択される1つまたは複数の2価ラジカルから構成される連結鎖であり、これらの内のそれぞれは任意に置換してもよく、但し、LがO-OまたはO-Sを含まず；さらに

Qは、細菌リボソーム出口トンネルの上部の主要マクロライド部位で結合可能な3-ケト-または2-フルオロ-3-ケト大環状ラクトンである。

【0009】

別の実施形態では、式(I)の化合物のQが式

【化1】



10

(Q)

で表され、ここで、Lは、Qの11-Nに結合し；

R2は、HまたはFであり；

R5は、アミノ糖類残基であり；さらに

R6は、Hまたは(1~6C)アルキルであり；

A-L-は、Qの11-Nに結合した4-[4-(3-アミノフェニル)[1、2、3]

トリアゾール-1-イル]ブチルまたは4-[4-(6-アミノピリジン-2-イル)[1、2、3]

トリアゾール-1-イル]ブチル、以外である。

20

【0010】

別の実施形態では、式(I)化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、(a) Aは、1つまたは複数のA752のO4(ドナーとして)、G748のO6(ドナーとして)、およびG748のN1(アクセプターとして)との1つまたは複数の水素結合相互作用を形成できる成分である。別の実施形態では、(b) Qの3-ケト基は、U2609との水素結合相互作用を形成することができる。別の実施形態では、(c) Qのアミノ糖類は、A2059との水素結合相互作用を形成できる。別の実施形態では、(d) Qのアミノ糖類は、G2505との水素結合相互作用を形成できる。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、この化合物は、(a)、(b)、(c)、および(d)の任意の組み合わせを示す。

30

【0011】

Aの水素結合形成能力は、いずれかの従来の方法を使って判定できることは理解されよう。例えば、Aの水素結合形成能力は、大腸菌23Sリボソーム部位での化合物のコンピュータを使ったモデル化により；または大腸菌23Sリボソーム部位での化合物の共結晶化により判定できる。

【0012】

さらに、Qの3-ケト基の水素結合形成能力は、いずれかの従来の方法を使って判定できることも理解されよう。例えば、別の実施形態では、例えば、RNAフットプリント法において、化合物は、CMCTによる修飾からU2609を保護し、例えば、テリスロマイシンよりも大きな程度で修飾に対し保護する。

40

【0013】

さらに、Qのアミノ糖類の水素結合形成能力は、いずれかの従来の方法を使って判定できることも理解されよう。例えば、RNAフットプリント法において、化合物は、ケトキサールによる修飾からG2505を保護し、例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、および/またはテリスロマイシンよりも大きな程度で修飾に対し保護する。別の実施形態では、化合物は、例えば、RNAフットプリント法において、DMSによるA2059のメチル化を遮断し、例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、および/またはテリスロマイシンよりも大きな程度でメチル化を遮断する。

50

【0014】

本明細書記載のいずれかの実施形態の代わりに、細菌は、耐性株であってもよい。耐性株の例には、限定されないが、エリスロマイシン耐性株、クラリスロマイシン耐性株、アジスロマイシン耐性株、テリスロマイシン耐性株、mefA耐性株、およびermB耐性株が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明

本発明の実施形態には、下記の列挙文節により記載されるものが含まれる：

1 A . 式 I の化合物、

10

A - L - Q (I)

または薬学的に許容可能なその塩、

式中：

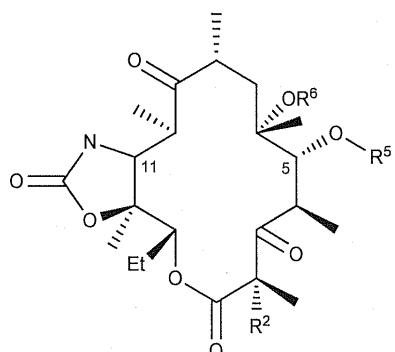
A は、水素結合形成基；

L は、任意に置換してもよいメチレン、O、S、任意に置換してもよいNH、スルホニル、ビニレン、からなる群より選択される1つまたは複数のユニットならびに二価の単環式および二環式炭素環および芳香環、ならびに単環式および二環式ヘテロ環およびヘテロ芳香環からなる群より選択される環状ユニットを含む二価の結合基であり、単環式および二環式ヘテロ環およびヘテロ芳香環が、酸素、硫黄および窒素からそれぞれ独立に選択される1～4ヘテロ原子を含み、環状ユニットが、任意に置換してもよい5～10環原子を含み；但し、L は、-O-O-または-O-S-を含まず；

20

Q は、

【化2】



30

(Q)

であり、ここで、L は、Q の 11-N に結合し；

R2 は、H または F であり；

R5 は、アミノ糖類残基であり；さらに

R6 は、H または(1～6C)アルキルであり；さらに

(a) A は、A752のO4への水素結合供与、G748のO6への水素結合供与、およびG748のN1からの水素結合受容からなる群より選択される細菌リボソーム中の水素結合相互作用を形成でき；または

40

(b) Q の 3-ケト基は、U2609との水素結合相互作用を形成でき；または

(c) Q の アミノ糖類は、A2059との水素結合相互作用を形成でき；または

(d) Q の アミノ糖類は、G2505との水素結合相互作用を形成でき；または

(a)、(b)、(c)、および(d)のいずれかの組み合わせであり；さらに

A-L-は、4-[4-(3-アミノフェニル)[1、2、3]トリアゾール-1-イル]ブチルまたは4-[4-(6-アミノピリジン-2-イル)[1、2、3]トリアゾール-1-イル]ブチル、以外である。

【0016】

50

1 B . 式 I 、

A - L - Q (I)

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩であり、

式中、

A . 化合物が、大腸菌 23S リボソーム部位中でモデル化される場合、または

B . 化合物が、大腸菌 23S リボソーム部位中で共結晶化される場合、

A は、A752 の O4 への水素結合供与、G748 の O6 への水素結合供与、および G748 の N1 からの水素受容からなる群の内の 1つまたは複数の水素結合相互作用の形成ができる成分であり；または

C . 黄色ブドウ球菌 N315 リボソームの RNA フットプリント法において、化合物が 10 、テリスロマイシンよりも大きな程度で CMC-T による修飾から U2609 を保護する、または

D . 黄色ブドウ球菌 N315 リボソームの RNA フットプリント法において、化合物が 、テリスロマイシンよりも大きな程度で DMS を使った A2059 のメチル化を遮断する 、または

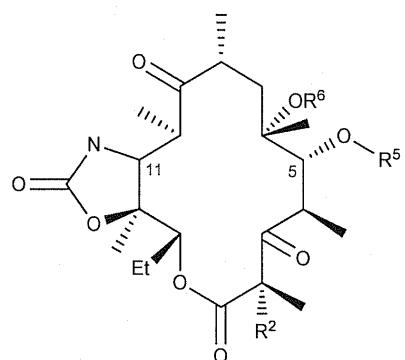
E . 黄色ブドウ球菌 N315 リボソームの RNA フットプリント法において、化合物が 、テリスロマイシンよりも大きな程度でケトキサールを使った修飾から G2505 を保護する、または

A 、B 、C 、D および E のいずれかの組み合わせであり；

L は、任意に置換してもよいメチレン、O 、S 、任意に置換してもよい NH 、ビニレンからなる群より選択される 1つまたは複数のユニット、および二価の单環式もしくは二環式炭素環もしくは芳香環または O 、S および N から選択される 1 ~ 4 ヘテロ原子を含む单環式もしくは二環式ヘテロ環もしくはヘテロ芳香環を含む連結鎖であり、環は、5 ~ 10 環原子を含み、1つまたは複数の置換基を含んでもよく、但し、L は、-O-O- または -O-S- 成分を含まず；

Q は、

【化 3】



(Q)

であり、ここで、L は、Q の 11 - N に結合し；

R2 は、H または F であり；

R5 は、アミノ糖類残基であり；さらに

R6 は、H または (1 ~ 6C) アルキルであり；さらに

A-L- は、Q の 11 - N に結合した 4 - [4 - (3 - アミノフェニル) [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチルまたは 4 - [4 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、以外である。

【0017】

2 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、A が、A752 の O4 への水素結合供与、G748 の O6 への水素結合供与、および G748 の N1 からの水素結合受容からなる群より選択される水素結合相互作用を形成できる化合物。

10

20

30

40

50

3 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、 A が、 A 7 5 2 の O 4 への水素結合供与、および G 7 4 8 の O 6 への水素結合供与からなる群より選択される水素結合相互作用を形成できる化合物。

4 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、 (a) A が、 A 7 5 2 の O 4 への水素結合供与、 G 7 4 8 の O 6 への水素結合供与、および G 7 4 8 の N 1 からの水素結合受容からなる群より選択される水素結合相互作用を形成でき；および

(b) Q の 3 - ケト基が、 U 2 6 0 9 との水素結合相互作用を形成でき；および

(c) Q のアミノ糖類が、 A 2 0 5 9 との水素結合相互作用を形成でき；および

(d) Q のアミノ糖類が、 G 2 5 0 5 との水素結合相互作用を形成できる化合物。

5 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、少なくとも約 9 原子の鎖により Q の 1 1 - N に連結され、その鎖は、任意選択で、 1 つまたは複数の環状基中に含まれていてもよい化合物。 10

6 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、少なくとも約 1 0 原子の鎖により Q の 1 1 - N に連結され、その鎖は、任意選択で、 1 つまたは複数の環状基中に含まれていてもよい化合物。

7 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、約 1 0 原子または約 1 1 原子の鎖により Q の 1 1 - N に連結され、その鎖は、任意選択で、 1 つまたは複数の環状基中に含まれていてもよい化合物。

8 . 文節 1 A または 1 B の化合物であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、約 1 0 原子の鎖により Q の 1 1 - N に連結され、その鎖は、任意選択で、 1 つまたは複数の環状基中に含まれていてもよい化合物。 20

9 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、窒素または酸素である化合物または塩。

10 . 文節 9 の化合物または塩であって、 A がヘテロ環を含み、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、ヘテロ環の原子である化合物または塩。

11 . 文節 10 の化合物または塩であって、 O 、 S および N から選択される 1 ~ 4 ヘテロ原子を含むヘテロ環が単環式または二環式ヘテロ芳香環であり、その環が 1 つまたは複数の置換基を有してもよい化合物または塩。

12 . 文節 9 の化合物または塩であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、アミノまたはヒドロキシ基の一部である化合物または塩。 30

13 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、水素結合供与または受容に関与する A の原子が、モデルの A 7 5 2 の O 4 、 G 7 4 8 の O 6 、および G 7 4 8 の N 1 の内の少なくとも 1 つの原子の 5 ~ 0 . 5 以内にある化合物または塩。

14 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、 R 2 が F である化合物または塩。

15 . 文節 14 の化合物または塩であって、 2 - フルオロ基が、モデルの C 2 6 1 1 のグリコシド結合（原子 N 1 ）の 5 ~ 0 . 5 にある化合物または塩。

16 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、 R 5 がデソサミニルである化合物または塩。

17 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、 R 6 がメチルである化合物または塩。 40

18 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、 R 1 1 が H である化合物または塩。

19 . 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、 L が、 - X a - Y b - Z c - であり、式中 X 、 Y および Z が二価の成分であり；

それぞれ、 a 、 b および c は、独立に、 0 または 1 であり、但し、 a 、 b および c の少なくとも 1 つが 1 であり；

X が、 C H 2 R a R b 、 O 、 S または N R c であり；

Y が、 O 、 S および N から選択される 1 ~ 4 ヘテロ原子を含む单環式もしくは二環式芳香環または单環式もしくは二環式ヘテロ芳香環であり、その環が 1 つまたは複数の置換基を 50

有してもよく；

Z が、 $- (CH_2)_m -$ であり、式中、 m が 1、2、3 または 4 であり、1 つまたは複数のメチレンユニットが 1 つまたは 2 つのメチル基を有してもよく、さらにメチレンユニットが O、S または N R d で置換されてもよく；さらに

それぞれ R a、R b、R c および R d が、独立に H または CH 3 である化合物または塩。
20. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、A が、1 - インドリル以外のインドリルである化合物または塩。

21. 文節 20 の化合物または塩であって、A が 3 - インドリルである化合物または塩。
。

22. 前出の文節 1 A ~ 1 9 のいずれかの化合物または塩であって、A が 3 - アミノフェニルである化合物または塩。 10

23. 前出の文節 1 A ~ 1 9 のいずれかの化合物または塩であって、前出の文節 1 A ~ 1 9 のいずれかの化合物または塩であって、A が 6 - アミノピリジン - 2 - イルである化合物または塩。

24. 前出の文節 1 A ~ 1 9 のいずれかの化合物または塩であって、A が 3 - ヒドロキシフェニルである化合物または塩。

25. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、a が 0 である化合物または塩。
。

26. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、a が 1 である化合物または塩。 20

27. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、X が CH 2 である化合物または塩。

28. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、X が O である化合物または塩。
。

29. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、b が 1 である化合物または塩。
。

30. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、Y がメタフェニレンである化合物または塩。

31. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、Y が二価の 5 員ヘテロ芳香環残基であり、そこで結合が 1、3 - (または等価位置) 関係にある化合物または塩。 30

32. 文節 31 の化合物または塩であって、Y が、どちらかの向きの [1、2、3] トリアゾール - 1、4 - ジイルである化合物または塩。

33. 文節 32 の化合物または塩であって、Y が [1、2、3] トリアゾール - 1、4 - ジイルであり、Z がその 1 - 位置に結合している化合物または塩。

34. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、c が 1 である化合物または塩。
。

35. 文節 34 の化合物または塩であって、Z が、 $- (CH_2)_4 -$ 、 $- (CH_2)_3 - O -$ 、 $- (CH_2)_4 - (CH_2)_3 - NH -$ 、 $- (CH_2)_3 -$ 、 $- (CH_2)_2 - O -$ 、 $- (CH_2)_2 - NH -$ 、または $- (CH_2)_2 -$ である化合物または塩。

36. 文節 35 の化合物または塩であって、Z が、 $- (CH_2)_4 -$ または $- (CH_2)_3 -$ である化合物または塩。 40

37. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、それぞれ b および c が 1 である化合物または塩。

38. 文節 37 の化合物または塩であって a が 0 である化合物または塩。

39. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、それぞれ a、b および c が 1 である化合物または塩。

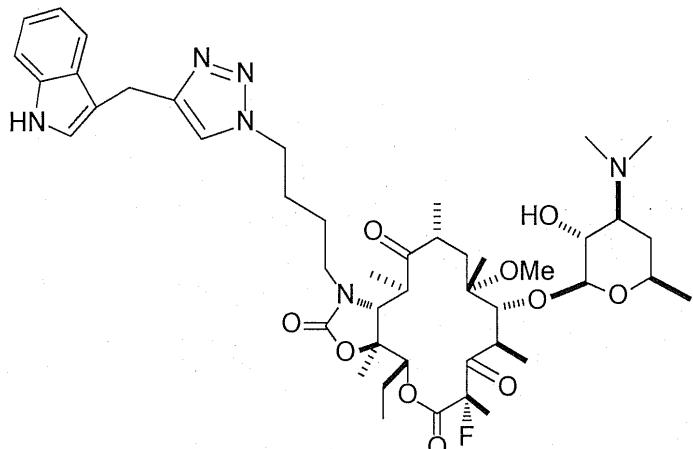
40. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、A - X - Y - が、4 - (インドール - 3 - イル - メチル) [1、2、3] トリアゾール - 1 - イルである化合物または塩。

41. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、A - L - が、4 - [4 - (イ 50

ンドール - 3 - イル - メチル) [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチルである化合物または塩。

42. 前出の文節のいずれかの化合物または塩であって、大腸菌 23S リボソーム部位が、大腸菌 23S リボソームを有する CEM - 101 複合体の X 線座標により決定される化合物または塩。

43. 文節 1A または 1B の化合物であって、
【化 4】



10

20

2 - フルオロ - 5 - O - デソサミニル - 11 - N - [4 - [4 - (インドール - 3 - イルメチル) [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - エリスロノリド A11、12 - 環状カルバマート、または薬学的に許容可能なその塩である化合物。

44. 前出の文節 1A ~ 43 のいずれかに記載の式 (I) の薬剤を含み、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアーまたは賦形剤をさらに含む医薬組成物。

45. 細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症に関連する傷害の治療方法であって、治療有効量の前出の文節 1A ~ 43 のいずれかに記載の式 (I) の薬剤を、それを必要としている対象に投与するステップを含む方法。

30

46. 細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症に関連する傷害の治療のための前出の文節 1A ~ 43 のいずれかに記載の式 (I) の薬剤の使用。

47. 細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症に関連する傷害の治療用薬物の製造のための、前出の文節 1A ~ 43 のいずれかに記載の式 (I) の薬剤の使用。

48. 対象が、哺乳動物、魚類、鳥類または爬虫類である文節 45 ~ 47 のいずれかの方法または使用。

49. 対象が、哺乳動物である文節 48 の方法または使用。

50. 対象が、ヒトである文節 49 の方法または使用。

【0018】

40

別の実施形態では、式 (I) の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Q は大環状ラクトンであり、ラクトン環は、トンネル壁と正の疎水性相互作用を形成する。

【0019】

別の実施形態では、式 (I) の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Q は、デソサミンで置換された大環状ラクトンであり、デソサミン糖は、ペプチジルトランスフェラーゼの中心の方向に突き出ており、A2058 / A2509 間隙と相互作用する。

【0020】

別の実施形態では、式 (I) の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、

50

溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、A-L-は、アリールアルキルであり、アリールアルキルアームは、トンネルから下の方を向き、23S-rRNAのA752およびU2609により形成される塩基対と接触する。

【0021】

別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、A-L-は、小さい原子変位パラメータ(ADP)を有する。

【0022】

別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、C2611のグリコシド結合(原子N1)と正の相互作用ができるフルオロ基を含む大環状ラクトンである。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、耐性細菌中に存在するリボソーム、例えば、A2058および/またはA2059でモノメチル化またはジメチル化されたリボソームのC2611のグリコシド結合(原子N1)と正の相互作用ができるフルオロ基を含む大環状ラクトンである。

【0023】

別の実施形態では、前出の正の相互作用は、耐性細菌中に存在するリボソーム、例えば、A2058および/またはA2059でモノメチル化またはジメチル化されたリボソームと正の相互作用である。

【0024】

別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、23S-rRNAのドメインV中のA2058およびA2059のDMSを使った修飾から保護する。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、DMS修飾からA752を保護する。

【0025】

別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、erm耐性細菌、および/またはerm改変細菌中の23S-rRNAのドメインV中のA2059をDMSによる修飾から保護する。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、erm耐性細菌、および/またはerm改変細菌中の23S-rRNAのドメインV中のA2059を実質的にDMSによる修飾から保護する。

【0026】

別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、ケトキサール修飾からG2505を保護する。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、ケトキサール修飾からG2505を実質的に保護する。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換された大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、CMCTによる修飾からU2609を保護する。別の実施形態では、式(I)の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、Qは、デソサミンで置換され

10

20

30

40

50

た大環状ラクトン置換であり、デソサミンは、C M C Tによる修飾からU 2 6 0 9を実質的に保護する。

【0027】

本明細書記載の化合物は、1つまたは複数の正の相互作用および／または前出の実施形態で記載の保護を有してもよく、また、前出の正の相互作用のいずれかの、および全ての組み合わせを有する対応する実施形態が本明細書中に明示的に記載されていることは理解されよう。

【0028】

リボソーム官能基との正の相互作用および／またはリボソーム官能基の保護に関する前出の各実施形態において、対応する、および／または類似の他の細菌リボソーム官能基との正の相互作用および／または他の細菌リボソーム官能基の保護を有する化合物も、また、本明細書で記載されていることは理解されよう。他の細菌リボソーム官能基には、例えば、限定されないが、黄色ブドウ球菌、化膿性連鎖球菌、肺炎レンサ球菌、等、ならびに、限定されないが、テリスロマイシン耐性黄色ブドウ球菌、M R S A、等を含む耐性病原菌株、等の病原菌中の対応する官能基が含まれる。理論に拘泥する意図はないが、計算法、コンピュータモデリング、コンピュータによるドッキング、エネルギー最小化、X線結晶学、原子変位パラメータ（A D P）精密化、R N A フットプリント法、R N A 結合評価、等を含む本明細書記載の大腸菌のリボソーム官能基に対する正の相互作用および／または保護を有する本明細書記載の化合物の能力を判定する方法により、同じ、類似の、等価の相互作用、および／または、限定されないが、黄色ブドウ球菌、化膿性連鎖球菌、肺炎レンサ球菌、等、ならびに、限定されないが、テリスロマイシン耐性黄色ブドウ球菌、M R S A、等の耐性病原菌株、等の病原菌との対応する相互作用の予測ができると考えられている。

10

20

30

【0029】

本明細書で使用される正の相互作用は、化合物および／またはリボソームに対し、より低いエネルギー状態の相互作用である。例えば、正の相互作用は、立体的に込み入っていない、例えば、少なくとも約0.5または少なくとも約1空間的に離れている相互作用である。例えば、正の相互作用は、エネルギー的な利益を得るのに充分に接近している、例えば、約5以下、約4.5以下、約4以下、約3.5以下、約3以下、約2.5以下、約1.5以下、または約1以下であり、同時に、少なくとも約0.5空間的に離れている相互作用である。

30

【0030】

別の実施形態では、式（I）の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、競合結合実験では、化合物は、リボソームに結合しているエリスロマイシンを置換することができる。式（I）の化合物、ならびに薬学的に許容可能なその塩、水和物、溶媒和物、およびプロドラッグが本明細書で記載され、競合結合実験では、化合物は、リボソームに結合しているテリスロマイシンを置換することができる。例えば、このような置換のI C 5 0は、約1μM以下、約500nM以下、約250nM以下、約200nM以下、約150nM以下、または約100nM以下である。

40

【0031】

C E M - 1 0 1が本明細書記載の発明には含まれないことは理解されよう。また、テリスロマイシンが本明細書記載の発明には含まれないことは理解されよう。理由は、それが、A 7 5 2、G 7 4 8、またはG 7 4 8のいずれとも水素結合を形成しないからである。

【0032】

別の実施形態では、治療有効量の1つまたは複数の本明細書記載の化合物を含む組成物が記載される。組成物は、任意選択で、1つまたは複数の希釈剤、賦形剤、またはキャリアー、およびこれらの組み合わせを含んでもよい。

【0033】

別の実施形態では、細菌性感染症の患者を治療するための方法が本明細書で記載される

50

。この方法は、治療有効量の1つまたは複数の本明細書記載の化合物および／または1つまたは複数の組成物を患者に投与するステップを含む。

【0034】

別の実施形態では、細菌性感染症の患者の治療のための薬物の製造における1つまたは複数の本明細書記載の化合物および／または1つまたは複数の組成物の使用が、本明細書で記載される。

【0035】

本明細書で使用されるように、化合物が大腸菌23Sリボソーム部位でモデル化される場合は、化合物は、大腸菌23S細菌リボソームの計算構造／高次構造、またはX線結晶測定からの細菌性リボソームの構造へのドッキングを特徴とすることを意味する。X線結晶測定の例には、テリスロマイシンの結合の調査由来のものが含まれ(Berisio, R.、J. Harms, F. Schluenzen, R. Zarivach, H. A. Hanssen, P. Fucini, and A. Yonath. 2003. 耐性変異体に対するテリスロマイシンの抗生物質作用の構造からの洞察(Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants). J. Bacteriol. 185: 4276-4279; Tu, D.、G. Blaha, P. B. Moore, and T. A. Steitz. 2005. 変異リボソーム大サブユニットに結合したMLSBK抗生物質の構造が耐性に対する構造からの説明を提供する(Structures of MLSBK antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance). Cell 121: 257-270)、また、特に、大腸菌23Sリボソーム部位が、CEM-101の本明細書記載の大腸菌23Sリボソームとの複合体のX線座標により決定される測定が含まれる。

【0036】

本明細書で使われるドッキングは、23Sリボソームの位置／中に化合物を配置することを意味し、任意選択で、配置されるとすぐに、ドッキングを妨げる負の相互作用の無いような極小化計算を含んでもよい。ラクトン環および5-O糖の配置と立体構造に加えて、側鎖は、A753/U2609塩基対とのスタッキング相互作用が可能であり、2-フルオロ口基(存在する場合は)は、C2610またはC2611と相互作用できる。本発明の化合物に対しては、分子が23Sリボソームに結合した場合は、成分Aは、A752のO4への水素結合供与、G748のO6への水素結合供与、およびG748のN1からの水素受容、からなる群の内の1つまたは複数の水素結合相互作用の形成ができる。

【0037】

化合物中のAが1つまたは複数のA752、G748、およびG748と1つまたは複数の水素結合相互作用を形成でき、Qが、デソサミンで置換された大環状ラクトンであり、デソサミン糖がペプチジルトランスフェラーゼの中心の方向に突き出ており、A2058/A2509間隙と相互作用する本明細書記載の実施形態では、化合物は、Aおよびデソサミンの両方が正の相互作用のためにそれぞれ配置される高次構造に対応する計算エネルギー最小値を特徴としてもよい。

【0038】

化合物中のAが1つまたは複数のA752、G748、およびG748と1つまたは複数の水素結合相互作用を形成でき、Qが、C2611のグリコシド結合(原子N1)との正の相互作用ができるフルオロ口基を含む大環状ラクトンである本明細書記載の実施形態では、化合物は、Aおよびフルオロ口基の両方がそれぞれの正の相互作用のためにそれぞれ配置される高次構造に対応する計算エネルギー最小値を特徴としてもよい。

【0039】

化合物中のAが1つまたは複数のA752、G748、およびG748と1つまたは複数の水素結合相互作用を形成でき、Qが、C2611のグリコシド結合(原子N1)との

10

20

30

40

50

正の相互作用をできるフルオロ基を含む大環状ラクトンであり、Qが、デソサミンで置換された大環状ラクトンであり、デソサミン糖がペプチジルトランスフェラーゼの中心の方向に突き出ており、A2058/A2509間隙と相互作用する本明細書記載の実施形態では、化合物は、A、フルオロ基およびデソサミンがそれぞれの正の相互作用のためにそれぞれ配置される高次構造に対応する計算エネルギー最小値を特徴としてもよい。

【0040】

前出の実施形態の変形として、基A-L-は、アリールアルキルであり、アリールアルキルアームは、トンネルの下方に向いており、23S rRNAのA752およびU2609により形成された塩基対と接触し、化合物は、A-L-が、また、正の相互作用のために配置される高次構造に対応する計算エネルギー最小値を特徴としてもよい。

10

【0041】

計算高次構造は、いずれかの従来のソフトウェアプログラムから得ることができることは理解されよう。初期の高次構造が、特定の水素結合基またはフルオロ基およびそれぞれの必要な約5~0.5の結合部位の間の距離を含まない場合は、化合物に対し追加の高次構造を計算できることも、さらに理解されよう。従って、追加の高次構造を有する化合物は、本明細書記載の発明に含まれると理解されるべきである。例えば、計算は、気相、アブイニシオ、偽解球体(*quasi solution sphere*)、等であってもよい。このような計算が、平均または加重平均に基づいてもよいことは理解されよう。

【0042】

別の実施形態では、化合物は、病原性細胞、例えば、細菌に対する高い効力を特徴とする。別の実施形態では、化合物は、1つまたは複数の他の化合物に耐性のある細菌に対し高い効力を特徴とする。例えば、耐性細菌には、限定されないが、mefA耐性肺炎球菌、ermB耐性肺炎球菌、等がある。

20

【0043】

Aの一実施形態では、Aは、フェニル、インデニル、ナフチル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1、2、4-オキサジアゾリル、1、2、4-チアジアゾリル、1、3、4-オキサジアゾリル；1、3、4-チアジアゾリル、1、2、3-トリアゾリル、1、2、4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリルベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニルまたはキナゾリニルであり、これらのいずれかは、1つまたは複数のヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、フルオロ、クロロまたはメチル置換基を有していてもよい。

30

【0044】

Lの一実施形態では、任意に置換してもよいメチレンは、1つまたは2つのメチル基を有してもよく；任意に置換してもよいNHは、メチル基を有してもよく；二価の単環式もしくは二環式炭素環もしくは芳香環または単環式もしくは二環式ヘテロ環もしくはヘテロ芳香環は、シクロプロパンジイル、シクロペンタンジイル、シクロヘキサンジイル、シクロヘプタンジイル、フェニレン、インダンジイル、インデンジイル、ナフタレンジイル、テトラヒドロナフタレンジイル、テトラヒドロフランジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、オキサゾールジイル、チアゾールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、1、2、4-オキサジアゾールジイル、1、2、4-チアジアゾールジイル、1、3、4-チアジアゾールジイル、1、2、3-トリアゾールジイル、1、2、4-トリアゾールジイル、テトラゾールジイル、ピリジンジイル、ピリダジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、ベンゾフランジイル、ベンゾチオフェンジイル、インドールジイル、インダゾールジイル、ベンゾイソオキサゾールジイル、ベンゾイソチアゾールジイル、ベンゾイミダゾールジイル；ベンゾオキサゾールジイル；ベンゾイソチアゾールジイル、キノリンジイル、イソキノリンジイルまたはキナゾリンジイルであってもよく；

40

50

さらに、環は、1つまたは複数のヒドロキシ、フルオロ、クロロまたはメチル置換基を有してもよい。

【0045】

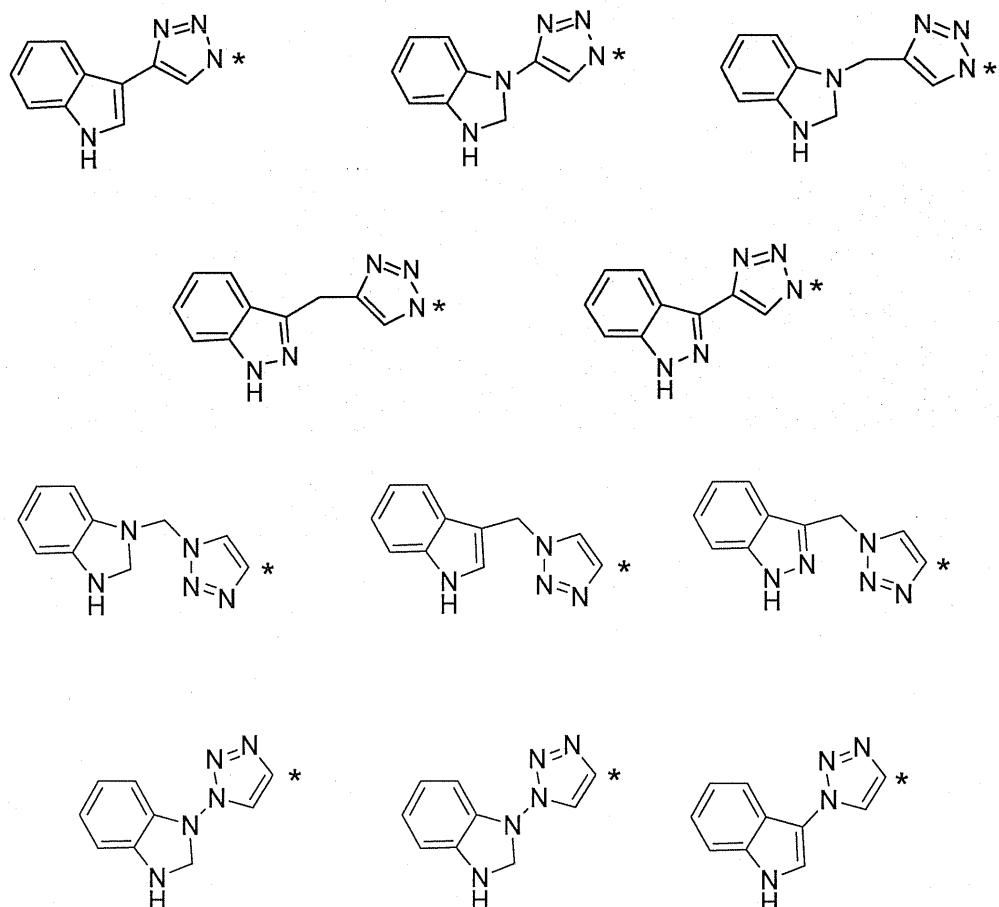
Yの一実施形態では、二価の単環式もしくは二環式芳香環または単環式もしくは二環式ヘテロ芳香環は、フェニレン、インダンジイル、インデンジイル、ナフタレンジイル、テトラヒドロナフタレンジイル、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、オキサゾールジイル、チアゾールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、1、2、4-オキサジアゾールジイル、1、2、4-チアジアゾールジイル、1、3、4-オキサジアゾールジイル、1、3、4-チアジアゾールジイル、1、2、3-トリアゾールジイル、1、2、4-トリアゾールジイル、テトラゾールジイル、ピリジネジル、ピリダジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、ベンゾフランジイル、ベンゾチオフェンジイル、インドールジイル、インダゾールジイル、ベンゾイソオキサゾールジイル、ベンゾイソチアゾールジイル、ベンゾイミダゾールジイル；ベンゾオキサゾールジイル；ベンゾイソチアゾールジイル、キノリンジイル、イソキノリンジイルまたはキナゾリンジイルであってもよい；さらに、環は、1つまたは複数のヒドロキシ、フルオロ、クロロまたはメチル置換基を有してもよい。

【0046】

一実施形態では、A-X-Y-は、下記のラジカルの群から選択され、ここで、Zは、(*)の位置で共有結合により連結される：

【化5】

20



【0047】

一実施形態では、(1~6C)アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、これらのいずれかは、分岐であってもよい。別の実施形態では、(1~6C)アルキルはメチルである。

50

【0048】

本発明の別の実施形態として、本明細書のいずれかの説明に記載されている式（I）の薬剤を含み、少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤をさらに含む医薬組成物が提供される。

【0049】

例えば、組成物は、1つまたは複数のキャリア、希釈剤、および／または賦形剤を含んでもよい。本明細書記載の化合物、またはそれらを含む組成物は、本明細書記載の方法用に適したいずれかの従来の剤形で処方し、そのために1つまたは複数のキャリア、希釈剤、および／または賦形剤を含んでもよい。このような製剤組成物は、本明細書記載の方法のための各種の従来の経路により、種々の投薬形式で、既知の方法を使って投与してもよい。カプセル剤および錠剤は、抗生物質の経口投与によく使われる実施形態である。一般的には、Remington:薬学の科学、および実務(The Science and Practice of Pharmacy)、(21st ed., 2005)を参照されたい。10

【0050】

本発明の別の実施形態として、細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症に関連する傷害の治療方法を提供し、治療有効量の本明細書記載の式（I）の薬剤を、それを必要としている対象に投与するステップを含む。投薬計画の例には、1日目に800mgの負荷用量、続けて、2～5日目に毎日400mg／日の用量の投与、または、代わりに、1日目に400mgの負荷用量、続けて、2～5日目に毎日200mg／日の用量の投与が含まれる。20

【0051】

本発明の別の実施形態として、細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症に関連する傷害の治療のための本明細書記載の式（I）の薬剤の使用が提供される。

【0052】

本発明の別の実施形態として、細菌性感染症、原虫感染症、または細菌性感染症もしくは原虫感染症に関連する傷害の治療用の薬物の製造のための本明細書記載の式（I）の薬剤の使用が提供される。30

【0053】

さらなる実施形態として、上述の方法または使用は、対象が哺乳動物、魚類、鳥類または爬虫類であるものである。別の実施形態として、対象が哺乳動物である方法または使用が提供される。別の実施形態として、対象がヒトである方法または使用が提供される。

【0054】

本明細書で使われる用語の「治療有効量」は、研究者、獣医、医師もしくは他の臨床医により調査されている組織系、動物もしくはヒトにおける生物学的または医薬的反応（治療される疾患または傷害の症状の軽減を含む）を誘発する活性化合物または医薬品の量を意味する。一態様では、治療有効量は、いずれの治療にも適用可能な合理的なベネフィットリスク比で疾患または疾患の症状を治療または軽減できる量である。しかし、本明細書記載の化合物および組成物の毎日使用の合計は、健全な医学判断の範囲内で主治医により決定されうることは理解されよう。いずれかの特定の患者のための特定の治療有効量レベルは、種々の因子に依存し、これには、治療される傷害および傷害の重症度；採用された特定の化合物の活性；採用された特定の組成；年齢、体重、総体的な健康、性別および患者の食事；投与時間、投与経路、および採用された特定の化合物の排出速度；治療持続期間；使用された特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用された薬剤；ならびに通常の技量の研究者、獣医、医師または他の臨床医によく知られた類似の因子、が含まれる。40

【0055】

各実施形態中の本明細書記載の化合物は、A-L-が下記以外の化合物であることは理解されよう：4-[4-(3-アミノフェニル)-[1、2、3]トリアゾール-1-イ50

ル] プチル、4 - [4 - (4 - ペンチルフェニル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (2 - ピリジニル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (3 - アミノフェニルメチル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (2 - ピリジニルメチル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (2 - ピリジニルメチル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (7 - アザベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (2、6 - ジクロロフェノキシメチル) - [1、2、3] トリアゾール - 1 - イル] プチル、4 - [3 - (2 - ピリジニルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] プチル、4 - [3 - (3 - ピリジニルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (3 - アミノフェニル) - イミダゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (3 - ピリジニル) - イミダゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (3 - インドリル) - イミダゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] プチル、4 - [4 - (2 - フラニルカルボニルアミノ) - イミダゾール - 1 - イル] プチル、4 - (7 - アザベンゾイミダゾール - 1 - イル) プチル、4 - アジドプチル、3 - (2 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) プロピル - アミノ、3 - [4 - アリルイミダゾール - 1 - イル] プロピルアミノ、3 - [4 - (4、5 - ジアセトキシ) イミダゾール - 1 - イル] プロピルアミノ、3 - [4 - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - イミダゾール - 1 - イル] プロピルアミノ、3 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) プロピルアミノ、3 - [5 - (2 - コロフェニル) テトラゾール - 2 - イル] プロピルアミノ、3 - (4 - キノリニル) プロピルアミノ、3 - (6 - アミノプリン - 9 - イル) プロピルアミノ、(R) - 1 - (2 - ベンゾイミダゾール - カルボニル) - ピロリジン - 2 - イルメチル、(R) - 1 - (2 - ピロロ [2、3 - a] ピリジンカルボニル) ピロリジン - 2 - イルメチル、(R) - 1 - (1 - イソキノリンカルボニル) ピロリジン - 2 - イルメチル、(R) - 1 - [1 - (8 - アザイソキノリン) カルボニル] - ピロリジン - 2 - イルメチル、1 - (8 - アザキノリン - 4 - イルメチル) アゼチジン - 4 - イル、1 - (3 - ヒドロキシ - 5 - アザキノリン - 4 - イルメチル) アゼチジン - 4 - イル、(R) - 1 - [1 - (8 - アザキノリン - 4 - イル) エチル] アゼチジン - 4 - イル、1 - (3 - シアノ - 4 - エトキシフェニルスルホニル) アゼチジン - 4 - イル、1 - (8 - キノキソリンスルホニル) アゼチジン - 4 - イル、(R) - 2 - アミノ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル、(R) - 2 - ベンジルアミノ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル、キノキソリン - 6 - イルメチル - アミノカルボニルアミノメチル、およびキノキソリン - 6 - イルメチルオキシカルボニルアミノメチル。従って、前出の化合物は、本明細書記載の発明の一部を形成しない。

【 0 0 5 6 】

作用モードおよび C E M - 1 0 1 の結合部位のキャラクタリゼーションを以下のように行つた：

材料および方法

実施例：抗生物質、リボソーム、および試薬。C E M - 1 0 1、C E M - 1 0 3、テリスロマイシン、および [1 4 C] C E M - 1 0 1 (5 3 m C i / m m o l) を、Moravek Biochemicals, Inc. で合成した。エリスロマイシンおよびアジスロマイシンを Sigma から入手した。[1 4 C] エリスロマイシン (4 8 . 8 m C i / m m o l) を PerkinElmer から入手した。

【 0 0 5 7 】

抗生物質を 1 0 m M の濃度で 1 0 0 % エタノール中に溶解し、水で系列希釀を作り、競合結合試験および無細胞転写・翻訳アッセイに必要な濃度を得た。リボソームプロービン

10

20

30

30

40

50

グ実験用に抗生物質をエタノール中に希釈した。

【0058】

標準的プロトコルにより、大腸菌、株MRE600、黄色ブドウ球菌株ATCC29212、または黄色ブドウ球菌株N315からリボソームを調製した(G. Spedding (ed.)、リボソームおよびタンパク質合成、実用手法(Ribosomes and protein synthesis, a practical approach). Oxford University Press, Oxford, United Kingdom、中の、Spedding, G. 1990. 原核生物、真核生物、およびオルガネラからのリボソームの単離と分析(Isolation and analysis of ribosomes from prokaryotes, eukaryotes, and organelles)、p. 1-29; Adams, P. D., P. V. Afonine, G. Bunkoczi, V. B. Chen, I. W. Davis, N. Echols, J. J. Headd, L. W. Hung, G. J. Kapral, R. W. Grosse-Kunstleve, A. J. McCoy, N. W. Moriarty, R. Oeffner, R. J. Read, D. C. Richardson, J. S. Richardson, T. C. Terwilliger, and P. H. Zwart. 2010. PHENIX:高分子構造解のための統合型パイソンベースシステム(a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution). Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 66: 213-221)。
。

大抵の化学薬品は、Fisher ScientificまたはSigmaから入手した。
。

【0059】

実施例：競合結合試験。エリスロマイシンの大腸菌および黄色ブドウ球菌リボソームへの結合ならびに競合実験を、Xiong, L., Y. Korkhin, and A. S. Mankin. 2005. 大腸菌リボソーム中の架橋マクロライドの結合部位(Binding site of the bridged macrolides in the Escherichia coli ribosome). Antimicrob. Agents Chemother. 49: 281-288、に記載のように、Bio-Gel P30スピンカラムを使って、サイズ排除クロマトグラフィーにより行った。

【0060】

直接抗生物質結合実験を、全容積160 μLの緩衝液A(20 mMトリス塩酸[pH 7.5]、10 mM MgCl₂、150 mM NH₄Cl、6 mM 2-メルカプトエタノール)中で種々濃度の放射標識薬剤を用い、100 nM濃度のリボソームを37度15分、その後、20度10分間インキュベートすることにより行った。反応物をスピンカラムに入れ、スインギングバケット微量遠心機ローターを使い、1,000 g、室温で1分間遠心分離した。フロースルー溶液を集めた；130 μLを5 mLのシンチレーション反応混液を混合した。放射能をシンチレーションカウンターで測定し、リボソームに結合した放射標識薬剤の量の計算に使用した。

【0061】

競合結合実験のために、リボソーム(100 nM)を、160 μLの緩衝液A中の100 nMの[¹⁴C]エリスロマイシン(48.8 mCi/mmol; PerkinElmer)と共に37度15分、その後、20度10分間プレインキュベートした。競合抗生物質を種々の濃度で添加し、結合混合物を20度100分間インキュベートした。反応物をスpinカラムに入れ、リボソーム連結放射能の量を上述のように測定した。結合データをプリズムソフトウェア(GraphPad)を使って解析した。

【0062】

無細胞転写 - 翻訳アッセイ。
環状DNA用大腸菌転写 - 翻訳(TnT)S30抽出物システム(Promega, Ca
50

t. No. L1020)を使って、抗生物質の細菌タンパク質合成に与える影響を評価した。96ウエル円錐底プレートを使って、10μLの最終容量で実験を行った。S30抽出物(3μL)を1μLの水または抗生物質溶液を合わせて、プレートのウエルに分注し、25で5分間プレインキュベートした。1μLのpBESTluc(登録商標)DNA(0.7μg)、1μLの1mMアミノ酸混合物、および4μLのS30プレミックスを含む翻訳混合物(6μL)を加えることにより反応を開始した。反応物を20で40分間インキュベートし、その後、氷上に置いた。別の96ウエルプレートに、150μLのBright-Glo希釈試薬(Promega、Cat. No. E266A)を分注し、1.5μLの翻訳反応液と混合し；30μLの得られた溶液を、30μLのBright-Gloルシフェラーゼアッセイ試薬(Promega、Cat. No. E2610)と96ウエルwhite-wallプレート(PerkinElmer、Cat. No. 6005290)中で混合した。発光をTopCount Scintillation and Luminescence Counter(PerkinElmer)で測定した。

【0063】

ウサギ網状赤血球無細胞翻訳システム(Promega、Cat. No. L4540)を使って、真核生物リボソームの活性に与える薬剤の効果を試験した。96ウエル円錐底プレートを使って、10μLの最終容量で実験を行った。ウサギ網状赤血球ライセート(7μL)を1μLの水または抗生物質と混合し、25で5分間プレインキュベートした。使用前に、ポリアデニル化ルシフェラーゼmRNA(Promega、Cat. No. L4561)を、RNAを65で3分間インキュベートすることにより変性し、その後、氷上に置いた。翻訳混合物(2μL)をウサギ網状赤血球ライセートと混合し、反応を開始させた。翻訳混合物は、0.3μLの変性ルシフェラーゼmRNA(0.3μg)、0.2μLの1mMアミノ酸混合物、0.2μLのリボヌクレアーゼ阻害剤(8U、Roche、Cat. No. 03335399001)、0.4μLの2.5M塩化カリウム、および0.9μLの水を含んでいた。反応混合物を30で30分間インキュベートし、その後、氷上に置いた。別の96ウエルプレートに、150μLのBright-Glo希釈試薬(Promega、Cat. No. E266A)を分注して、1.5μLの翻訳反応液と混合し；30μLの得られた溶液を30μLのBright-Gloルシフェラーゼアッセイ試薬(Promega、Cat. No. E2610)と96ウエルwhite-wallプレート中で混合した。発光をTopCount Scintillation and Luminescence Counter(PerkinElmer)で測定した。

【0064】

実施例：リボソーム化学プロービング。標準的プロトコル(C.W.J. Smith (ed.)、RNA:タンパク質相互作用、実用手法(RNA: Protein Interactions, A Practical Approach). Oxford University Press, Oxford、中の、Merryman, C. and H.F. Noller. 1998. RNA上の結合部位のフットプリント法および修飾干渉分析(Footprinting and modification-interference analysis of binding sites on RNA)、p. 237-253.)に従い、わずかに修正を加えて、rRNAプロービングを行った。簡単に説明すると、50μLの緩衝液B(80mM HEPES-KOH [pH 7.8]、20mM MgCl₂、100 mM NH₄Cl、1.5 mMジチオトリエトール)中の100μM抗生物質と共に200nMのリボソームを37で10分間、続けて、20で10分間インキュベートした。修飾試薬(ジメチル硫酸塩[DMS]、ケトキサー、または1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル)カルボジイミドメト p-トルエンスルホナート[CMCT])を加え、修飾反応を37で10分間行った。反応の停止およびエタノール沈殿後、rRNAを抽出し、修飾されたヌクレオチドの分布をプライマー伸長法により評価した。

【0065】

実施例：大腸菌リボソームに複合化した CEM - 101 の結晶学的調査。リボソームを、以前記載したように、MRE600 大腸菌細胞から精製した (Schuwirth, B. S., M. A. Borovinskaya, C. W. Han, W. Zhang, A. Villa-Sanjurjo, J. M. Holton, and J. H. Cate. 2005. 3.5 分解能の細菌リボソームの構造 (Structures of the bacterial ribosome at 3.5 resolution). Science 310: 827 - 834)。リボソーム結晶を成長させ、凍結保護緩衝液を 50 μM の CEM - 101 で補充した以外は、文献記載のように取り扱った (Zhang, W., J. A. Dunkle, and J. H. Cate. 2009. ラチエッティングの中間体状態でのリボソームの構造 (Structures of the ribosome in intermediate states of ratcheting). Science 325: 1014 - 1017)。結晶を 12 ~ 24 時間、凍結保護緩衝液 + CEM - 101 中に浸漬し、次に、液体窒素でフラッシュ凍結した。Advanced Light Source, Lawrence Berkeley National Laboratory のビームライン 12.3.1 を使い、100 K で 0.1 ° - 0.3 ° オシレーションにより、X 線回折データを集め、ADSC Q315 検出器で記録した。HKL2000 を使って、X 線回折データを整理し、スケーリングした (C. W. J. Carter and S. R. M. (ed.), Methods Enzymol., vol. 276. Academic Press, New York, 中の、Otwinkowski, Z., and M. W. 1997. オシレーションモードで集めた X 線回折データの処理 (Processing of X-ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode), p. 307 - 326.)。3I1M, 3I1N, 3I1O、および 3I1P で報告された座標を、反射データに対して、PHENIX software suite を使って精密化した (Adams, P. D., P. V. Afonine, G. Bunkoczi, V. B. Chen, I. W. Davis, N. Echols, J. J. Headd, L. W. Hung, G. J. Kapral, R. W. Grossesse-Kunstleve, A. J. McCoy, N. W. Moriarty, R. Oeffner, R. J. Read, D. C. Richardson, J. S. Richardson, T. C. Terwilliger, and P. H. Zwart. 2010. PHENIX: 高分子の構造解用統合パインソーンベースシステム (PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution). Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 66: 213 - 221)。Fo-Fc マップを PHENIX を使って計算し、ソフトウェア Coot (Emsley, P., and K. Cowtan. 2004. Coot: 分子構造計算用モデル構築ツール (Coot: model-building tools for molecular graphics). Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 60: 2126 - 2132) を使って、この不偏差分密度中に、CEM - 101 の座標を配置した。PHENIX を使って、CEM - 101 とテリスロマイシンの間の比較のための個別原子変位パラメータ値を計算した。PyMol を使って作図した。

【0066】

実施例：大腸菌および黄色ブドウ球菌由来野性型リボソームに対する CEM - 101 の親和性。最初に、グラム陰性およびグラム陽性細菌由来野性型リボソームに対する CEM - 101 の結合を、[14C]エリスロマイシンとの競合により解析した。そのために、大腸菌および黄色ブドウ球菌 70S リボソームに調製物に対する放射標識エリスロマイシンの結合を最初に解析した。飽和結合実験では、[14C]エリスロマイシンは、両細菌由来リボソームに容易に結合し、大腸菌および黄色ブドウ球菌リボソームに対し、それぞれ、 $66 \pm 11 \text{ nM}$ および $11 \pm 1 \text{ nM}$ の K_d を示した (データは示さず)。これらの値

10

20

30

40

50

は、以前発表された値 (10-8~10-7 M) と同程度であった (Douthwaite, S., and C. Aagaard. 1993. 23S rRNAペプチジルトランスクレオマー中の立体構造の変化を有するリボソーム中のエリスロマイシン結合のリデュース (Erythromycin binding is reduced in ribosomes with conformational alterations in the 23S rRNA peptidyl transferase loop). J. Mol. Biol. 232: 725-731; Karahalios, P., D. L. Kalpaxis, H. Fu, L. Katz, D. N. Wilson, and G. P. Dinos. 2006. 6-O-ミカミノシルチロノリドの9-O-アリールアルキルオキシム誘導体、新型16員マクロライド抗生物質、の作用機序について (On the mechanism of action of 9-O-aryl alkylloxime derivatives of 6-O-mycaminosyltylonolide, a new class of 16-membered macrolide antibiotics). Mol. Pharmacol. 70: 1271-1280)。エリスロマイシンの結合は、大腸菌または黄色ブドウ球菌リボソームの1 pmol当たり、ほぼ1 pmolの薬剤で飽和し、調製物中のほとんどのリボソームが、結合能力があることを示した。

【0067】

競合結合実験では、CEM-101は、両タイプのリボソーム由来のエリスロマイシンを容易に置換し、そのIC50は、それぞれ、大腸菌リボソームでは 155 ± 8 nM、黄色ブドウ球菌リボソームでは 117 ± 3 nMであり、CEM-101のKdは、 62 ± 3 nM (大腸菌) および 12 ± 1 nM (黄色ブドウ球菌) であった (表1)。放射標識 [14C] CEM-101の黄色ブドウ球菌野生型リボソームに対する親和性を、飽和結合実験により測定した。この手法で得た 50 ± 13 nMのKdは、エリスロマイシンとの競合から得た結果と類似であった。全体として、薬剤結合試験から、CEM-101は、エリスロマイシンの場合と一致するか、または重なり合うリボソーム部位と相互作用し、また、薬剤は、他のマクロライドに類似の親和性で、グラム陽性およびグラム陰性細菌のリボソームと結合することが示された。

【0068】

実施例：CEM-101による細菌性タンパク質合成の抑制。細菌性タンパク質合成に与えるCEM-101の効果を、大腸菌無細胞転写・翻訳系でアッセイした。CEM-101は、 $1.1 \mu\text{M}$ のIC50で、ホタルルシフェラーゼ (Lux) の合成を抑制し、これは、アジスロマイシン (IC50 0.3 μM) およびテリスロマイシン (IC50 0.5 μM) で得られた抑制と同程度であった。無細胞系で、転写ではなく翻訳に与えるCEM-101の特異的効果を、DNAの代わりにlux mRNAをテンプレートとして使用して、別に検証した (データは示さず)。細菌無細胞翻訳系 (600 nM) でのリボソームの濃度は、マクロライド抗生物質のKd値を大きく超えていること注意されたい。従って、IC50値は、細菌翻訳の抑制に対する試験マクロライド抗生物質の相対的効率を正確に表現していないが、それよりは、細菌性タンパク質合成を迅速に妨害するそれらの能力の定性的指標を与える。細菌翻訳に与えるその効果とは対照的に、CEM-101は、 $50 \mu\text{M}$ までの濃度の真核生物の (ウサギ) 無細胞の翻訳系では、ルシフェラーゼの合成に対しては効果を示さなかった。従って、CEM-101は、選択的かつ効率的細菌翻訳の抑制を示す。

【0069】

実施例：結晶状態でのCEM-101の大腸菌リボソームとの相互作用。結合CEM-101を有する大腸菌リボソームの高分解能X線結晶学的構造を得た (表2)。

【表1】

表2. CEM-101と複合化した大腸菌70Sリボソーム結晶の回折統計データ

データ収集 ^{a)}	
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
格子定数	
a,b,c (Å)	210.7, 433.2, 618.8
α、β、γ (°)	90, 90, 90
分解能 (Å)	100-3.11(3.17-3.11) ^{b)}
R _{sym} または R _{merge}	11.1(89.9)
I/σ(I)	8.27(1.19)
完全性(%)	93.8(85.3)
多重度	3.3(2.5)
精密化	
分解能 (Å)	69.7-3.10
反射数	821,555
R _{work} /R _{free}	0.22/0.26
原子数	284,555
RMSD	
結合長 (Å)	0.006
結合角 (°)	1.452

a) 2つの結晶を使用した。

b) 括弧中の値は、最外郭の分解能である。

【0070】

テリスロマイシンの結合を、以前、X線結晶学を使って調査した (Berisio, R., J. Harms, F. Schluenzen, R. Zarivach, H. A. Hansen, P. Fucini, and A. Yonath. 2003. 耐性変異体に対するテリスロマイシンの抗生物質作用への構造的洞察 (Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants). J. Bacteriol. 185: 4276-4279; Tu, D., G. Blaha, P. B. Moore, and T. A. Steitz. 2005. 変異リボソーム大サブユニットに結合したMLSBK抗生物質の構造は、耐性に対する構造的見地からの説明を提供する (Structures of MLSBK antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance). Cell 121: 257-270)。

【0071】

11-N側鎖が4-[4-(3-アミノフェニル)[1、2、3]トリアゾール-1-イル]ブチル基であるフルオロケトライドCEM-101の結合を、11-N側鎖が4-[4-(3-ピリジニル)-イミダゾール-1-イル]ブチル基である(非フルオロ)ケトライドテリスロマイシンの結合と比較した。リボソーム内でのCEM-101の一般的な配置は、大腸菌のリボソームに結合したテリスロマイシンで見られるものと類似である。2つの薬剤のラクトン環およびデソサミン糖の配置と立体構造は、基本的には区別がつ

10

20

30

40

50

かない。C E M - 1 0 1 の側鎖のアミノフェニルトリアゾール頭部は、A 7 5 2 ~ U 2 6 0 9 塩基対に対し、テリスロマイシンのピリジニルイミダゾール成分と類似のスタッキング相互作用を行い；それは、A 7 5 2 およびU 2 6 0 9 塩基から3 . 5 の距離に位置し、それらに平行方向を向いている。重要なことであるが、大腸菌リボソームで観察されたC E M - 1 0 1 (およびテリスロマイシン) 1 1 - N 側鎖の相互作用は、ケトライドのD . ラジオデウランスまたはH . マリスモルツイのリボソームとの結晶複合体で以前認められたものとは大部分が異なっている (Berisio, R . , J . Harms, F . S c h l u e n z e n, R . Z a r i v a c h, H . A . H a n s e n, P . F u c i n i, and A . Y o n a t h . 2 0 0 3 . 耐性変異体に対するテリスロマイシンの抗生物質作用への構造的洞察 (Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants) . J . B a c t e r i o l . 1 8 5 : 4 2 7 6 - 4 2 7 9 ; Schluenzen, F . , J . M . Harms, F . F r a n c e s c h i, H . A . H a n s e n, H . B a r t e l s, R . Z a r i v a c h, and A . Y o n a t h . 2 0 0 3 . ケトライドおよびアザリドの抗生物質活性に対する構造的原則 (Structural basis for the antibiotic activity of ketolides and azalides) . Structure 1 1 : 3 2 9 - 3 3 8 ; Tu, D . , G . Blaha, P . B . Moore, and T . A . Steitz . 2 0 0 5 . 変異リボソーム大サブユニットに結合したM L S B K 抗生物質の構造は、耐性に対する構造的見地からの説明を提供する (Structures of M L S B K antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance) . Cell 1 2 1 : 2 5 7 - 2 7 0) 。大腸菌および多くの病原菌のリボソーム中のA 7 5 2 ~ U 2 6 0 9 塩基対の存在により、ケトライドの側鎖の相互作用のこの特異的モードを説明できる。2 3 S r R N A 配列差異のために、このような塩基対の形成は、D . ラジオデウランスまたはH . マリスモルツイでは、不可能である。従って、大腸菌リボソームと複合化したケトライドの構造は、病原菌のリボソームと薬剤との相互作用をより正確に反映していると思われる。

【 0 0 7 2 】

C E M - 1 0 1 およびテリスロマイシンの側鎖の一般的に類似した向きにもかかわらず、それらの化学の構造の差異が、結合モードの重要な差異をもたらす。C E M - 1 0 1 原子に対する原子変位パラメータ (A D P) 精密化では、C E M - 1 0 1 の伸長アームは、テリスロマイシンの側鎖と比較して有意に低いA D P 値を示し、一方、両ケースで、他の全ての抗生物質原子に対する平均A D P 値が非常に似ている事を示している。リボソーム中の結合部位でのより良好なC E M - 1 0 1 の繫留を反映しているこの差異は、C E M - 1 0 1 の側鎖中のアミノフェニルの環外のアミノ基の追加の水素結合相互作用から生じている可能性がある。特に、アミノ基は、A 7 5 2 のO 4 およびG 7 4 8 のO 6 に対するH - 結合ドナーとして作用し、一方、それは、G 7 4 8 のN 1 からのH - 結合受容体であるように思われる。これらの相互作用のいずれも、テリスロマイシンでは不可能である。

【 0 0 7 3 】

テリスロマイシンおよびいくつかの他のケトライドに比べたC E M - 1 0 1 の明らかな特徴は、ラクトン環のC 2 位置のフッ素原子の存在である。大腸菌リボソームに結合したC E M - 1 0 1 の構造で、フッ素原子は、C 2 6 1 1 のグリコシド結合 (原子N 1) から2 . 7 の距離に位置しており、従って、薬剤結合に寄与することが潜在的に可能である。いくつかの報告が、ケトライドの活性に対する2 - F の重要性を疑問視したが (Keyes, R . F . , J . J . Carter, E . E . Englund, M . M . Daly, G . G . Stone, A . M . Nilius, and Z . Ma . 2 0 0 3 . いくつかの主要エリスロマイシン耐性の病原体に対する改善された活性を有する6 - O - アリールブチニルケトライドの合成と抗菌活性 (Synthesis and antibact

10

20

30

40

50

erial activity of 6-O-arylbutynyl ketolides with improved activity against some key erythromycin-resistant pathogens). J. Med. Chem. 46: 1795-1798)、CEM-101のMIC値とフッ素原子の無いその類似体の値との比較では、CEM-101が、ermメチルトランスフェラーゼ遺伝子を有する連鎖球菌の増殖をより容易に抑制することを示した(表3)。従って、C2炭素原子のフッ素化は、A2058部位でジメチル化されたリボソームへの薬剤のより強い結合に特異的に寄与できる。大腸菌リボソームに複合化したCEM-101の構造で、フッ素原子は、C2611のN1から2.7に位置にある。

【表2】

10

表3. 連鎖球菌に対するCEM-101の活性に及ぼす2-フッ素原子の役割

種および表現型 ^{a)}	株数	CEM-101		CEM-Des-F ^{b)}	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
肺炎連鎖球菌 Pen ^S , Tel ^S , Mac ^S	10	0.03 ^{c)}	0.03	0.03	0.03
肺炎連鎖球菌 Pen ^R , Tel ^{I/R} , Mac ^R	12 ^{d)}	0.5	0.5	4	4
化膿性連鎖球菌 Tel ^S , Mac ^S	10	0.03	0.03	0.03	0.03
化膿性連鎖球菌 Tel ^R , Mac ^R	9 ^{e)}	0.125	0.25	2	2

a) ペニシリン(Pen)、テリスロマイシン(Tel)およびマクロライド(Mac)感受性の点で異なる臨床分離株。調査で使用した株の数を括弧内に示す。

b) CEM-Des-F、フッ素原子の無いCEM-101の誘導体；Tel、テリスロマイシン；Az t、アジスロマイシン。

c) MIC₅₀およびMIC₉₀値は、試験株の50% (MIC₅₀) または90% (MIC₉₀) を抑制した抗生物質の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) に対応する。

d) 全ての肺炎連鎖球菌のMac^R株は、構成的ermB遺伝子を保有した。

e) 8つの化膿性連鎖球菌のMac^R株は、構成的ermB遺伝子を保有し、1つの株は、構成的ermA遺伝子を保有した。

20

【0074】

実施例：CEM-101の野性型大腸菌および黄色ブドウ球菌リボソームとの溶液中の相互作用。結晶状態では、リボソームへの薬剤の結合は、溶液中の結合とは異なる可能性があり、また、生化学的、遺伝子的、および結晶学的証拠が、同じ化合物が異なる種のリボソームとの異なる相互作用を呈する可能性があることを示しているために(Bottger, E.C. 2006. 薬剤標的としてのリボソーム(The ribosome as a drug target). Trends Biotechnol. 24: 145-147)、RNAフットプリント法を使って大腸菌および黄色ブドウ球菌リボソームとの相互作用をプロービングして、CEM-101結合の構造的調査を拡張することにより、大腸菌リボソームに結合したCEM-101の結晶構造がグラム陽性病原体のリボソームとの薬剤の相互作用を正確に反映しているかどうかの疑問について、調査を行った(Moazed, D. and H.F. Noller. 1987. クロラムフェニコール、エリスロマイシン、カルボマイシンおよびベルナマイシンBは、23SリボソームRNAのペプチジルトランスフェラーゼ領域中の重畳部位を保護する(Chloramphenicol, erythromycin, carbomycin and vernamycin B protect overlapping sites in the peptidyl transferase region of 23S ribosomal RNA). Biochimie 69: 879-884)。この調査には、また、

30

40

50

C E M - 1 0 1 の C 3 - クラジノース同族であり、C 2 連結フッ素原子が無い C E M - 1 0 3 も含めた。

【 0 0 7 5 】

他の調査マクロライドおよびケトライドと同様に、C E M - 1 0 1 および C E M - 1 0 3 は、2 3 S r R N A のドメイン V 中の A 2 0 5 8 および A 2 0 5 9 を、D M S による修飾から保護する。結晶構造から推測できるように、これらの保護は、C 5 デソサミン糖により与えられ、これは、A 2 0 5 8 および A 2 0 5 9 残基により形成される間隙に極めて接近している。さらに、大腸菌リボソームと複合化した C E M - 1 0 1 (およびテリスロマイシン) の結晶構造に極めて良く合致して、C E M - 1 0 1 、ならびにテリスロマイシンおよび C E M - 1 0 3 は、大腸菌および黄色ブドウ球菌リボソームの両方中で A 7 5 2 を D M S 修飾から強力に保護する。対照的に、伸長側鎖を欠くエリスロマイシンは、D M S 修飾から A 7 5 2 を保護できない。従って、結晶状態で認められる C E M - 1 0 1 側鎖と A 7 5 2 - U 2 6 0 9 塩基対の相互作用は、リボソームへの薬剤の溶液中の結合を正確に反映していると思われる。C 2 フッ素の欠如または C E M - 1 0 3 中の C 3 クラジノースの存在は、フットプリント形式では、何らの差異ももたらさず、これらの薬剤成分が、D M S 修飾のために接近できる r R N A 残基と接触しないことが確認できる。
10

【 0 0 7 6 】

重要なことであるが、大腸菌のリボソーム中での C E M - 1 0 1 のフットプリント形式は、黄色ブドウ球菌のリボソームの場合の形式と区別がつかず、このことは、本明細書記載の大腸菌リボソームと複合化した C E M - 1 0 1 の高分解能構造は、グラム陽性病原体のリボソームへの薬剤の結合を正確に反映している可能性があることを示している。
20

【 0 0 7 7 】

実施例：A 2 0 5 8 で E r m メチルトランスフェラーゼによりジメチル化された黄色ブドウ球菌リボソームと C E M - 1 0 1 の相互作用。E r m メチルトランスフェラーゼは、アデニン塩基の環外アミノ基に 2 つのメチル基を連続して付加することにより、2 3 S r R N A 中の A 2 0 5 8 を修飾する。このような修飾は、エリスロマイシンおよび類似のマクロライドの結合を完全に遮断するが、一方、ケトライドの結合への効果は、あまり明らかではない (Douthwaite, S . , L . H . Hansen, and P . Mauvais . 2 0 0 0 . M L S 耐性リボソームのマクロライド - ケトライド抑制は、2 3 S r R N A のドメイン R との代替薬剤相互作用により改善される (Macrolide - ketolide inhibition of M L S - resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain R of 2 3 S r R N A) . Mol . Microbiol . 3 6 : 1 8 3 - 1 9 3 ; Liu, M . , and S . Douthwaite . 2 0 0 2 . ケトライドテリスロマイシンの活性は、細菌 r R N A の E r m モノメチル化に無関係である (Activity of the ketolide telithromycin is refractory to E r m mono methylation of bacterial r R N A) . Antimicrob . Agents Chemother . 4 6 : 1 6 2 9 - 1 6 3 3) 。従って、Tn 5 4 トランスポゾン中に存在する構成的発現 e r m A 遺伝子の 5 つの染色体コピーを保有する臨床黄色ブドウ球菌株 N 3 1 5 から単離されたリボソームと C E M - 1 0 1 の相互作用 (Kuroda, M . , T . Ohta, I . Uchiyama, T . Baba, H . Yuzawa, I . Kobayashi, L . Cui, A . Oguchi, K . Aoki, Y . Nagai, J . Lian, T . Ito, M . Kanamori, H . Matsumaru, A . Maruyama, H . Murakami, A . Hosoyama, Y . Mizutani - Ui, N . K . Takahashi, T . Sawano, R . Inoue, C . Kaito, K . Sekimizu, H . Hirakawa, S . Kuohara, S . Goto, J . Yabuzaki, M . Kanehisa, A . Yamashita, K . Oshima, K . Furuya, C . Yoshino, T . Shiba, M . Hattori, N . Ogasawara, H . Hayashi, and K . Hira
30
40
50

matsu. 2001. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の全ゲノムシーケンシング (Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*). *Lancet* 357 : 1225 - 1240) を、調査した。黄色ブドウ球菌 N 315 株から単離したリボソームを A 2058 残基位置で完璧にジメチル化したが、これは、この株から調製したリボソームへの [14C] エリスロマイシンの結合の欠如と良く一致する (データは示さず)。

【0078】

フットプリント法分析を使って、ケトライド (CEM-101 およびテリスロマイシン) およびクラジノース含有マクロライド (CEM-103 およびエリスロマイシン) と黄色ブドウ球菌 N 315 株から単離した 2058 - ジメチル化リボソームとの相互作用を試験した。リボソームを薬剤 ($100 \mu M$ 濃度) と共にインキュベートし、DMS 修飾によりプローピングした。ジメチル化 A 2058 が、RNA テンプレートに沿った逆転写酵素の進行を遮断するために、顕著な逆転写酵素停止が、プライマー伸長法ゲル上の A 2058 で観察される (Vester, B., and S. Douthwaite. 1994. 10 23S rRNA のドメイン V は、ErmE メチルトランスフェラーゼによる認識に必要な全ての構造上の要素を含む (Domain V of 23S rRNA contains all the structural elements necessary for recognition by the ErmE methyltransferase). *J. Bacteriol.* 176 : 6999 - 7004; Zhong 20 、P.、Z. Cao、R. Hammond、Y. Chen、J. Beyer、V. D. S hortridge、L. Y. Phan、S. Pratt、J. Capobianco、K. A. Reich、R. K. Flamm、Y. S. Or、and L. Katz. 1999. マクロライドおよびケトライドによる MLS 耐性肺炎連鎖球菌のリボソームメチル化の誘導 (Induction of ribosome methylation in MLS-resistant *Streptococcus pneumoniae* by macrolides and ketolides). *Microb. Drug Resist.* 5 : 183 - 188)。従って、フットプリント法を使って、マクロライドと黄色ブドウ球菌 N 315 リボソーム中のこの位置との相互作用を評価することは、不可能である。しかし、A 2059 バンドの強度の調査は、CEM-101 と CEM-103 の両方が Erm 修飾リボソームに結合し (エリスロマイシンはそうではないが)、DMS 修飾から A 2059 の保護をもたらす可能性があることを明確に示した。テリスロマイシンも、また、A 2059 を保護したが、その程度は CEM-101 または CEM-103 より小さかった。さらに広範なケトライドおよび CEM-103 の黄色ブドウ球菌リボソームに対する結合分析のために、さらに 2 つの修飾試薬：グアノシンを修飾するケトキサール、およびウリジンを修飾する 1 - シクロヘキシリ - 3 - (2 - モルホリノエチル) - カルボジイミドメト - p - トルエンスルホナート (CMCT)、を含めることにより、フットプリント法調査を拡張した (C. W. J. Smith (ed.), RNA :タンパク質相互作用、実用手法 (RNA : Protein Interactions, A Practical Approach). Oxford University Press, Oxford、中の、Merryman, C.、and H. F. Noller. 1998. RNA 上の結合部位のフットプリント法および修飾干渉分析 (Footprinting and modification-interference analysis of binding sites on RNA), p. 237 - 253.)。ケトキサールプローピングでは、CEM-101 および CEM-103 は、ケトキサール修飾から G 2505 を部分的に保護し、CMCT を使った修飾から U 2609 を完全に保護することを示した。テリスロマイシンは、両位置で顕著に弱い保護をもたらした。エリスロマイシンは、両位置のどちらも保護しなかったが、A 2058 のジメチル化は、エリスロマイシン結合を妨害することが知られているという事実と一致した (Weisblum, B. 1995. リボソーム修飾によるエリスロマイシン耐性 (Erythroycin resistance by ribosome modification 40 50

n). Antimicrob. Agents Chemother. 39: 577 - 585).

【0079】

フットプリント法調査の結果から導き出すことができる総括的結論は、(ヘテロ)アリール基を有する伸長アルキル側鎖を持つマクロライドは、充分に高い濃度で存在する場合には、Ermメチルトランスフェラーゼの作用によりA2058部位でジメチル化されたリボソームに結合することができるということである。また、CEM-101およびCEM-103の側鎖は、トリアゾール成分、ならびにアミノフェニル成分およびA752~U2609塩基対との明らかな追加の相互作用を特徴とし、テリスロマイシンに比べてより効率的結合を示すことも、明らかである。

10

【0080】

実施例：表中に示した新規マクロライド薬剤を使った従来の選別法による選別結果を下表に示す。

【表3】

生物	CEM-219	CEM-199
肺炎連鎖球菌		
ATCC 49619/WT	≤0.015	0.06
117-20B/WT	≤0.015	0.06
014-4331A/mefA	0.5	1
007-4589A/ermB	≤0.015	0.12
120-1037B/- ermB/mefA	0.12	0.5
化膿性連鎖球菌		
ATCC 19615	≤0.015	0.06
129-7129A/ermA	≤0.015	0.12
089-14217A/ermB	0.5	1
黄色ブドウ球菌		
024-11A/WT	0.5	0.5
ATCC 29213/WT	0.25	0.5
BAA-977/ermA	0.25	0.5
D-5/ermA	>16	>16
M.ルテウス		
ATCC 9341/WT	≤0.015	0.06
大腸菌		
ATCC 25922/WT	>16	16
122-5930A/WT	>16	16

20

【0081】

30

実施例：新規マクロライド薬剤の調製。新規マクロライド薬剤は、大環状分子およびその置換基の調製用の当技術分野で既知の方法に類似の方法を使って、または本明細書記載の方法によって、調製可能である。以下の実施例は、本発明の具体的実施形態をさらに説明するが；しかし、下記の例示的実施例は、決して本発明を限定すると解釈されるべきではない。実施例で使用される省略には、下記が含まれる：DCM、ジクロロメタン；DMA P、4-ジメチルアミノピリジン；DMSO、ジメチルスルホキシド；EA、酢酸エチル；¹H-NMR、水素イオン核磁気共鳴分光測定法；MeOH、メタノール；Mw、分子量；RT、室温（環境温度）；THF、テトラヒドロフラン；TLC、薄層クロマトグラフィー。

40

【0082】

50

実施例：調製 1 . クラリスロマイシンジベンゾアート。

a . エリスロマイシン A 9 - オキシム (1) の合成。エリスロマイシン A (1.5 g、20.4 mmol)、NH₂OH·HCl (7.3 g、105 mmol) およびトリエチルアミン (7 g、69 mmol) の MeOH (23 mL) 中混合物を、一晩加熱還流した。反応の間に白色固体が生成した。反応混合物を小容量に濃縮した。得られた残渣に、混合物の pH が約 10 ~ 11 になるまで、0 で希釈 NH₄OH 水溶液を添加した。この処理の間に、混合物から追加の固体が析出した。混合物を濾過し、集めた固体を水で洗浄し、減圧下乾燥して、14.2 g の (1) を 93 % 収率で粒状固体として得た。得られた (1) の TLC 分析 (DCM : MeOH : NH₄OH = 90 : 10 : 1) は、低い位置のスポットの極わずかな混入物を示し、これは Z - 異性体に帰属された。得られた (1) の質量分析は、主要ピークとして、目的の生成物の分子量 (Mw : 749) のピークを示した。生成物の ¹H-NMR 分析は、目的の (1) と目的の (1) の HCl 塩の混合物であることを示した。粗生成物を精製しないで、次のステップの反応用として使用した。
10

【0083】

b . O - (2 - メトキシ - 2 - プロピル) エリスロマイシン A 9 - オキシム (2) の合成。(1) (3 g、4 mmol) の無水ジクロロメタン (DCM、21 mL) 中溶液に、2 - メトキシプロペン (1.5 g、20.8 mmol)、続けて、ピリジン塩酸塩 (0.72 g、6.2 mmol) を 0 で添加した。添加後、反応混合物を 0 で 30 分攪拌した。反応混合物 (DCM : MeOH : NH₄OH = 90 : 10 : 1) の TLC 分析は、少量のみの生成物と大量の未反応で残存の (1) を示した。反応混合物を冷却して 0
20

に戻した。この混合物に、別の 0.5 g の 2 - メトキシプロペン (6.9 mmol) を添加した。混合物を 0 でさらに 0.5 時間攪拌した。反応混合物の TLC 分析は、まだ、不完全な反応を示した。従って、さらなる 0.5 g の 2 - メトキシプロペン (6.9 mmol) と、それに続いて、別の 0.1 g のピリジン塩酸塩 (0.86 mmol) を、0 で反応混合物に添加した。反応混合物を 0 でさらに 15 分間攪拌した。反応混合物の TLC 分析は、出発材料が残存しないことを示した。反応混合物を、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈した。DCM 層を分離させ、水性層を DCM で抽出した。合わせた DCM 層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥後、濃縮乾固し、3.3 g の粗生成物を白色発泡体として定量的収率で得た。粗製 (2) の質量分析は、目的の生成物ピークを主要ピーク (Mw : 821) として、過剰反応副産物に帰属された分子量 861 の極少量のピークと共に示した。粗製 (2) の ¹H-NMR は、2 - メトキシプロパン - 2 - オールおよびピリジンと思われるの混入物と共に、目的の (2) の構造を示した。この粗生成物をさらに精製しないで次のステップの反応に使用した。
30

【0084】

c . 2 , 4 -ジベンゾイル -O - (2 - メトキシ - 2 - プロピル) エリスロマイシン A 9 - オキシム (3) の合成。(2) (4.1 g、5 mmol) の酢酸エチル (6.5 mL) 中溶液に、安息香酸無水物 (4.5 g、20 mmol)、続けて、トリエチルアミン (1.26 g、12.5 mmol) および DMAp (0.9 g、7.4 mmol) を RT で添加した。得られた混合物を RT で 36 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈した。EA 層を分離させ、水性層を EA で抽出した。合わせた EA 層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥後、濾過して乾燥剤を除去し、濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH₄OH = 97 : 3 : 0.3) に供し、4.2 g の (3) を 80 % の収率で白色固体として得た。得られた (3) の質量分析は、目的生成物の分子量 (Mw : 1029) のピークを主要成分ピークとして示した。得られた (3) の ¹H-NMR 分析は、標記生成物の構造を示した。
40

【0085】

d . 2 , 4 -ジベンゾイル -O - (2 - メトキシ - 2 - プロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - オキシム (4) の合成。(3) (3.8 g、3.7 mmol) の無水 THF (15 mL) および無水 DMSO (15 mL) 中溶液を 0 に冷却した。
50

この溶液に、粉末状 KOH (0.46 g、8.2 mmol)、続けて、ヨウ化メチル (1.06 g、7.5 mmol) を 0 °C で添加した。得られた反応混合物を 0 °C で 5 分間攪拌した。それは、粘稠なペーストに変化し、攪拌を停止させた。この混合物を 5 分間かけて RT まで暖めたが、混合物は粘稠なペーストのままであった。従って、さらなる 15 mL の THF および 15 mL の DMSO を反応混合物に加えた。添加後、反応混合物は、易流動性懸濁液に変わった。混合物を RT でさらに 0.5 時間攪拌し、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物をブライインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥後、濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH₄OH = 97 : 3 : 0.3) に供し、2.83 g の (4) を 73% の収率で白色固体として得た。単離 (4) の質量分析は、目的生成物のピーク (Mw : 1043) を主要成分として、過剰メチル化副産物の質量を有する Mw 1057 の小さいピークと共に示した。単離 (4) の ¹H-NMR 分析は、標記生成物の構造と一致する。

【0086】

e. クラリスロマイシンジベンゾアート [2,4-ジベンゾイル-6-O-メチル-エリスロマイシン A] の合成。(4) (800 mg、0.78 mmol) のエタノール (8 mL) および水 (8 mL) 中溶液に、メタ重亜硫酸ナトリウム (740 mg、3.89 mmol) を RT で加えた。ギ酸 (1.5 mL) を添加して、得られた混合物の pH を 2 ~ 3 に調節した。混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。反応混合物の質量分析は、少量の生成物と、大量の脱保護されたオキシム中間体 (Mw : 971) を示した。この反応混合物に、さらなる 2 g のメタ重亜硫酸ナトリウム (10.5 mmol) を添加した。混合物を 60 °C でさらに 7 時間攪拌し、RT に冷却した。反応が進行するにつれ、反応混合物から白色固体が析出沈殿した。反応混合物を希釈 NaHCO₃ 水溶液を用いて、8 ~ 9 の pH まで中和し、得られた混合物を濾過した。集めた白色固体を減圧乾燥して、760 mg のクラリスロマイシンジベンゾアートを得た。この粗生成物を 200 mg の 11 スケールでのパイロットランから得た粗生成物と合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、730 mg のクラリスロマイシンジベンゾアートを 79% 収率で得た。精製された生成物の質量分析は、目的の生成物のピーク (Mw : 956) を主要成分として、前のステップから持ち込まれた C-11ヒドロキシメチル化不純物に帰属された 970 の Mw の小さいピークと共に示した。精製された生成物の ¹H-NMR 分析は、クラリスロマイシンジベンゾアートの目的の構造を示した。

【0087】

実施例：調製 2,11-N-(4-アジドブチル)-5-O-(2-ベンゾイルデソサミニル)-6-O-メチル-3-オキソ-エリスロノリド A11、12-環状カルバマート。アジ化物は、国際公開第 2009/055557 A1 号（米国特許公開第 2010-0216731 A1 号）の実施例 5 または実施例 5A、および前出の実施例に記載の方法を使って、クラリスロマイシンジベンゾアートから得ることができる。

【0088】

実施例：調製 3,11-N-(4-アジドブチル)-5-O-(2-ベンゾイルデソサミニル)-2-フルオロ-6-O-メチル-3-オキソ-エリスロノリド A11、12-環状カルバマート。アジ化物は、国際公開第 2009/055557 A1 号（米国特許公開第 2010-0216731 A1 号）の実施例 6 または実施例 6B、および前出の実施例に記載の方法を使って、クラリスロマイシンジベンゾアートから得ることができる。

【0089】

実施例：比較例 1,11-N-[4-[4-(3-アミノフェニル)[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-ブチル]-6-O-メチルエリスロマイシン A11、12-環状カルバマート (CEM-103) の合成。この化合物は、2,4-ジ-O-ベンゾイル-11-N-(4-アジドブチル)-6-O-メチルエリスロマイシン A11、12-環状カルバマート、国際公開第 2009/055557 号の実施例 3 から、CEM-101 の調製用に記載されたものに類似の方法を使って、調製できる。

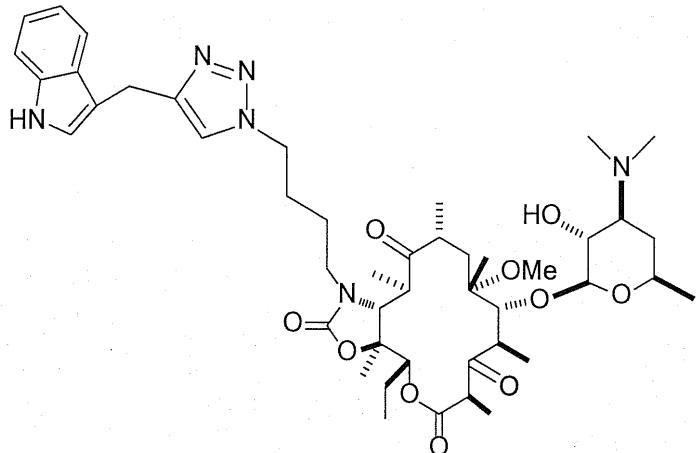
【0090】

実施例：比較例 2 . 1 1 - N - [4 - [4 - (3 - アミノフェニル) [1 、 2 、 3] トリアゾール - 1 - イル] - ブチル] - 5 - O - デソサミニル - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - エリスロノリド A 1 1 、 1 2 - 環状カルバマート (デスフルオロ C E M - 1 0 1 、 C E M - D e s - F) の合成。この化合物は、上記調製 2 のアジ化物から、C E M - 1 0 1 の調製用に記載されたものに類似の方法を使って、調製できる。

【0091】

実施例：比較例 3 . 5 - O - デソサミニル - 1 1 - N - [4 - [4 - (インドール - 3 イルメチル) - [1 、 2 、 3] トリアゾール - 1 - イル] ブチル] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - エリスロノリド A 1 1 、 1 2 - 環状カルバマート (C E M - 1 9 9) の合成。分子式：C 4 6 H 6 8 N 6 O 1 0 ；正確な質量：8 6 4 . 5 0 ；分子量：8 6 5 . 0 7 。

【化6】



10

20

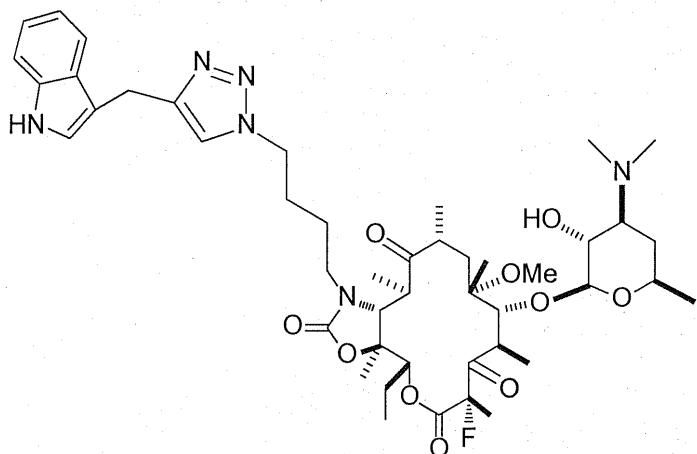
この化合物は、上記調製 2 のアジ化物から、C E M - 1 0 1 の調製用に記載されたものと類似の方法を使って調製できる。

【0092】

30

実施例：2 - フルオロ - 5 - O - デソサミニル - 1 1 - N - [4 - [4 - (インドール - 3 - イルメチル) - [1 、 2 、 3] トリアゾール - 1 - イル] ブチル] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - エリスロノリド A 1 1 、 1 2 - 環状カルバマート (C E M - 2 1 9) の合成。分子式：C 4 6 H 6 7 F N 6 O 1 0 ；正確な質量：8 8 2 . 4 9 ；分子量：8 8 3 . 0 6 。

【化7】



40

50

この化合物は、上記調製3のアジ化物から、CEM-101の調製用に記載されたものと類似の方法を使って調製できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 33/02 171

(56)参考文献 国際公開第2010/048599 (WO, A1)

国際公開第2010/048600 (WO, A1)

国際公開第2010/048601 (WO, A1)

国際公開第2004/080391 (WO, A1)

国際公開第2005/074945 (WO, A1)

特開2000-229993 (JP, A)

特開平08-053489 (JP, A)

特開平06-220082 (JP, A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999年, Vol.9(21), p.3075-3080

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 H 17 / 08

A 6 1 K 31 / 7048

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)