

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5036558号  
(P5036558)

(45) 発行日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)

(24) 登録日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 17/00 (2006. 01)

C O 7 H 17/00 C S P

C O 7 H 17/08 (2006. 01)

C O 7 H 17/08 B

A 6 1 K 31/7052 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7052

A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 36 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-550879 (P2007-550879)  
 (86) (22) 出願日 平成18年1月13日 (2006. 1. 13)  
 (65) 公表番号 特表2008-526950 (P2008-526950A)  
 (43) 公表日 平成20年7月24日 (2008. 7. 24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/001238  
 (87) 国際公開番号 W02006/087644  
 (87) 国際公開日 平成18年8月24日 (2006. 8. 24)  
 審査請求日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)  
 (31) 優先権主張番号 60/643, 841  
 (32) 優先日 平成17年1月13日 (2005. 1. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/715, 828  
 (32) 優先日 平成17年9月9日 (2005. 9. 9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔

最終頁に続く

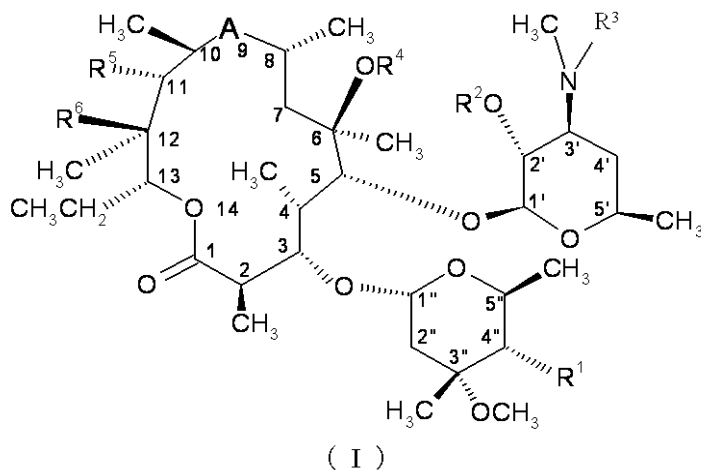
(54) 【発明の名称】 抗炎症活性を有するマクロライド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

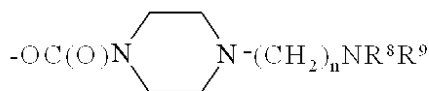


[ 式中、

A は、     - N H C ( O ) - および - C ( O ) N H -      から選択される二価の基であり；

$R^1$ は、 $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$ 、 $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ 、 $-OC(O)N(R^7)(CH_2)_nNR^8R^9$ 、

【化2】



$-OC(O)(CH_2)_nN(CH_2)_nNR^8R^9$ または $-OC(O)CH=CH_2$ であり(ただし、 $R^1$ が $-OC(O)CH=CH_2$ である場合、 $R^3$ はメチルであることはない)；

$R^2$ は、水素またはヒドロキシル保護基であり；

$R^3$ は、水素、非置換 $C_{1-4}$ アルキル、または末端の炭素原子がCNもしくは $NH_2$ 基で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、または $C_{1-5}$ アルカノイルであり；

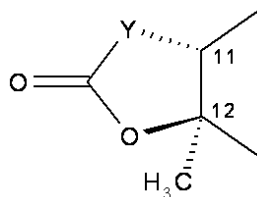
$R^4$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{2-6}$ アルケニルであり；

$R^5$ は、ヒドロキシ、メトキシ基、 $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$ もしくは $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ 、または $-O(CH_2)_nCN$ であり；

$R^6$ は、ヒドロキシであるか；または

$R^5$ および $R^6$ は、それらの間にある原子と一緒にあって、下記構造：

【化3】



(ここで、Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ および $-CH(SR^7)-$ から選択される二価の基である)

を有する環状の基を形成し；

$R^7$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^8$ および $R^9$ は、各々独立して、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキルまたは $C_{1-18}$ アルキルであるか(ここで、 $C_{1-18}$ アルキルは、

(i) 中断されていないか、または、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R^7)-$ から選択される二価の基1~3個によって中断されており；および/または

(ii) 置換されていないか、または、ハロゲン、OH、 $NH_2$ 、 $N-(C_1-C_6)$ アルキルアミノ、 $N,N$ -ジ( $C_1-C_6$ -アルキル)アミノ、CN、 $NO_2$ 、 $OCH_3$ 、飽和もしくは不飽和の $C_{3-8}$ 員非芳香環、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子1~2個を含有する飽和もしくは不飽和の炭素原子2~6個を含有する非芳香族複素環、アルキルカルボニルアルコキシおよびアルコキシカルボニルアミノから選択される基1~3個によって置換されている)；または

$R^8$ および $R^9$ は、それらが結合している窒素と一緒にあって、炭素原子2~6個を含有する非芳香族複素環を形成し、該非芳香族複素環は、

(iii) 飽和または不飽和であり、酸素、硫黄および窒素から選択されるさらなるヘテロ原子0または1個を含有し；および/または

(iv) 置換されていないか、または、 $C_{1-5}$ アルカノイルおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択される基1~2個によって置換されており(ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、中断されていないか、または、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R^7)-$ から選択される二価の基1~3個によって中断されており、および/または、置換されていないか、または、OH、 $NH_2$ 、炭素原子2~6個を含有する非芳香族複素環(置換されていないか、または、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $NH_2$ 、OH、SH、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている)、 $C_{3-7}$ シクロアルキル(置換されていないか、または、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $NH_2$ 、OH、SH、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-4}$ ヒドロキ

10

20

30

40

50

シアルキルから選択される基によって置換されている) から選択される基 1 ~ 2 個によって置換されている) ;

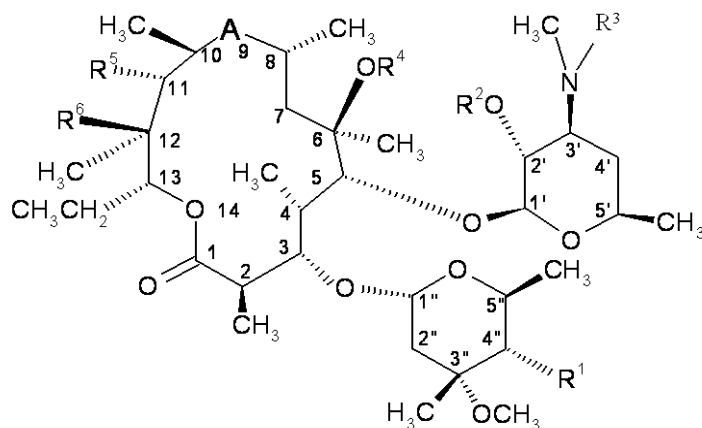
n は、1 ~ 8 の整数である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

式 ( I ) :

【化 4】



( I )

[ 式中、

A は、 $-NHC(O)-$  および  $-C(O)NH-$  から選択される二価の基であり ;

$R^1$  は、 $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$ 、 $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ 、または  $-OC(O)CH=CH_2$  であり (ただし、 $R^1$  が  $-OC(O)CH=CH_2$  である場合、 $R^3$  は、メチルであることはない) ;

$R^2$  は、水素またはヒドロキシル保護基であり ;

$R^3$  は、非置換  $C_{1-4}$  アルキル、または末端の炭素原子が  $CN$  もしくは  $NH_2$  基で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、または  $C_{1-5}$  アルカノイルであり ;

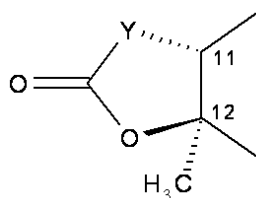
$R^4$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{2-6}$  アルケニルであり ;

$R^5$  は、ヒドロキシ、メトキシ基、 $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$  または  $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$  であり ;

$R^6$  は、ヒドロキシであるか ; または

$R^5$  および  $R^6$  は、それらの間にある原子と一緒にあって、下記構造 :

【化 5】



(ここで、Y は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$  および  $-CH(SR^7)-$  から選択される二価の基である)

を有する環状の基を形成し ;

$R^7$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R^8$  および  $R^9$  は、各々独立して、水素、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたは  $C_{1-18}$  アルキルであるか (ここで、 $C_{1-18}$  アルキルは、

( i ) 中断されていないか、または、 $-O-$ 、 $-S-$  および  $-N(R^7)-$  から選択される二価の基 1 ~ 3 個によって中断されており ; および / または

( ii ) 置換されていないか、または、ハロゲン、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $N-(C_1-C_6)$  アルキ

ルアミノ、 $N,N$ -ジ( $C_1$ - $C_6$ -アルキル)アミノ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OCH_3$ 、飽和もしくは不飽和の $C_{3-8}$ 員非芳香環、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子1~2個を含有する飽和もしくは不飽和の炭素原子2~6個を含有する非芳香族複素環、アルキルカルボニルアルコキシおよびアルコシカルボニルアミノから選択される基1~3個によって置換されている) ; または

$R^8$ および $R^9$ は、それらが結合している窒素と一緒に、炭素原子2~6個を含有する非芳香族複素環を形成し、該非芳香族複素環は、

(iii) 飽和または不飽和であり、酸素、硫黄および窒素から選択されるさらなるヘテロ原子0または1個を含有し ; および / または

(iv) 置換されていないか、または、 $C_{1-5}$ アルカノイルおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択される基1~2個によって置換されており(ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、中断されていないか、または、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R^7)-$ から選択される二価の基1~3個によって中断されており、および / または、置換されていないか、または、 $OH$ 、 $NH_2$ 、炭素原子2~6個を含有する非芳香族複素環(置換されていないか、または、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている)、 $C_{3-7}$ シクロアルキル(置換されていないか、または、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている)から選択される基1~2個によって置換されている) ;

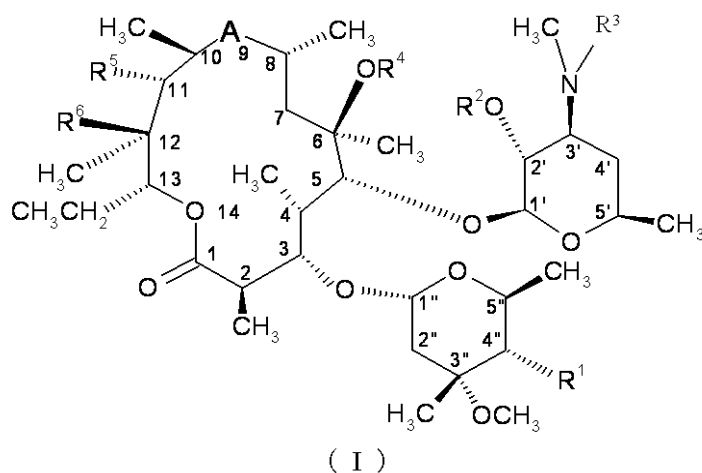
$n$ は、1~8の整数である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項3】

式(I) :

【化6】



[ 式中、

Aは、 $-NHC(O)-$  および  $-C(O)NH-$  から選択される二価の基であり ;

$R^1$ は、 $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$ 、 $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ または $-OC(O)CH=CH_2$ であり ;

$R^2$ は、水素またはヒドロシル保護基であり ;

$R^3$ は、水素であり ;

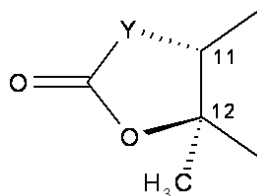
$R^4$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキルもしくは $C_{2-6}$ アルケニル、またはヒドロシル保護基であり ;

$R^5$ は、ヒドロキシ、メトキシ基、 $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$ または $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ であり ;

$R^6$ は、ヒドロキシであるか ; または

$R^5$ および $R^6$ は、それらの間にある原子と一緒に、下記構造 :

## 【化 7】



(ここで、Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$  および  $-\text{CH}(\text{SR}^7)$  から選択される二価の基である)

を有する環状の基を形成し；

$\text{R}^7$  は、水素または  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり；

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は、各々独立して、水素、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルまたは  $\text{C}_{1-18}$  アルキルであるか (ここで、 $\text{C}_{1-18}$  アルキルは、

(i) 中断されていないか、または、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  および  $-\text{N}(\text{R}^7)-$  から選択される二価の基 1 ~ 3 個によって中断されており；および / または

(ii) 置換されていないか、または、ハロゲン、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルアミノ、 $\text{N}, \text{N}-\text{ジ}(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{アルキル})$  アミノ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OCH}_3$ 、飽和または不飽和の  $\text{C}_3-\text{C}_8$  員非芳香環、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する飽和もしくは不飽和の炭素原子 2 ~ 6 個を含有する非芳香族複素環、アルキルカルボニルアルコキシおよびアルコシカルボニルアミノから選択される基 1 ~ 3 個によって置換されている)；または

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は、それらが結合している窒素と一緒に、炭素原子 2 ~ 6 個を含有する非芳香族複素環を形成し、該非芳香族複素環は、

(iii) 飽和または不飽和であり、酸素、硫黄および窒素から選択されるさらなるヘテロ原子 0 または 1 個を含有し；および / または

(iv) 置換されていないか、または、 $\text{C}_{1-5}$  アルカノイルおよび  $\text{C}_{1-6}$  アルキルから選択される基 1 ~ 2 個によって置換されており (ここで、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルは、中断されていないか、または、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  および  $-\text{N}(\text{R}^7)-$  から選択される二価の基 1 ~ 3 個によって中断されており、および / または、置換されていないか、または、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、上記で定義した炭素原子 2 ~ 6 個を含有する非芳香族複素環 (置換されていないか、または、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシおよび  $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている)、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル (置換されていないか、または、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシおよび  $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている) から選択される基 1 ~ 2 個によって置換されている)；

$n$  は、1 ~ 8 の整数である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 4】

$\text{R}^1$  が  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$  であり、 $n$  が 1 ~ 4 である、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 5】

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が、それらが結合している窒素と一緒に、 $\text{C}_{5-7}$  員飽和非芳香族複素環を形成する、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 6】

$\text{R}^3$  が H である、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 7】

$\text{R}^1$  が  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$  または  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$  である、請求項 6 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 8】

$\text{R}^1$  が  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$  - または  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$  であり、 $\text{R}^3$  が非置

10

20

30

40

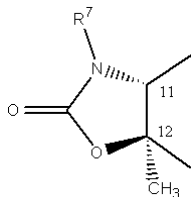
50

換  $C_{2-4}$  アルキルである、請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

$R^5$  が  $OH$  であるか、または  $R^5$  および  $R^6$  が、それらの間にある原子と一緒に、下記構造：

【化 8】



10

を有する環状の基を形成する、請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 10】

$R^4$  が水素またはメチルである、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩

。

【請求項 11】

$R^5$  がヒドロキシまたはメトキシであり、 $R^6$  がヒドロキシである、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

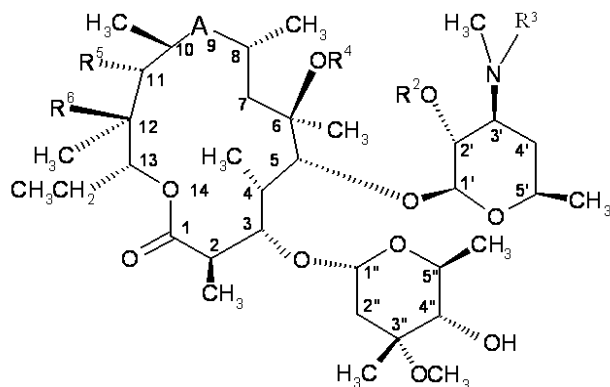
【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、

20

式 (I I)：

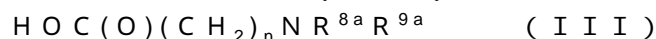
【化 9】



30

( I I )

で示される化合物を酸 ( I I I )：



と反応させて (式中、 $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  は、請求項 1 で定義した  $R^8$  および  $R^9$  であるか、または、 $R^8$  および  $R^9$  に変換可能な基である)、 $R^1$  が  $-OC(O)(CH_2)_n NR^8 R^9$  であり、 $n$  が 1 ~ 8 の整数である式 ( I ) で示される化合物を生成する工程；

40

および、次いで、必要に応じて、得られた化合物に下記操作：

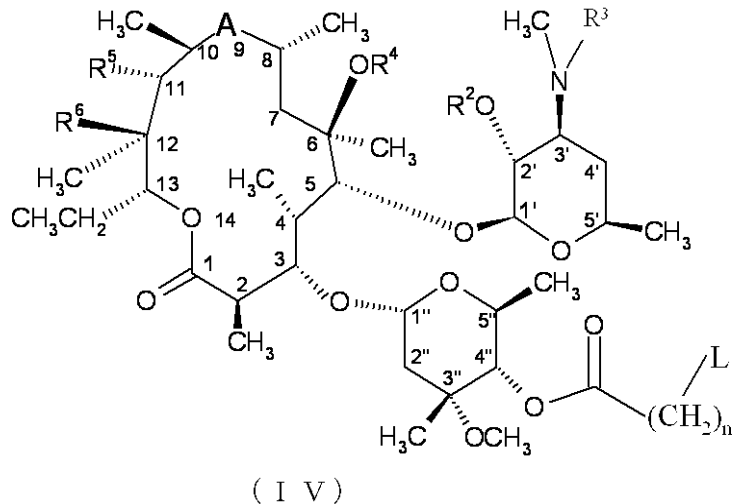
- ( i ) 保護基  $R^2$  を除去すること、
- ( i i )  $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  を  $R^8$  および  $R^9$  に変換すること、
- ( i i i ) 得られた式 ( I ) で示される化合物をその医薬上許容される塩に変換することの 1 つまたはそれ以上を行うことを含む、方法。

【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、

式 ( I V )：

## 【化 10】



10

( 式中、 $n$  は、 $1 \sim 8$  の整数であり、 $L$  は脱離基である )  
 で示される化合物を  $NR^{8a}R^{9a}$  ( V ) ( 式中、 $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  は、請求項 1 で定義した  $R^8$  および  $R^9$  であるか、または、 $R^8$  および  $R^9$  に変換可能な基である ) と反応させて、 $R^1$  が  $-OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$  であり、 $n$  が  $1 \sim 8$  の整数である式 ( I ) で示される化合物を生成する工程；

20

および、次いで、必要に応じて、得られた化合物に下記操作：

- ( i ) 保護基  $R^2$  を除去すること、
- ( i i )  $R^{8a}$  および  $R^{9a}$  を  $R^8$  および  $R^9$  に変換すること、
- ( i i i ) 得られた式 ( I ) で示される化合物をその医薬上許容される塩に変換することの 1 つまたはそれ以上を行うことを含む、方法。

## 【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 15】

30

望ましくない炎症性免疫応答または  $TNF - \alpha$ 、 $IL - 1$ 、 $IL - 6$  および  $IL - 8$  の過剰分泌を特徴とするかそれに関連する炎症性の疾患、障害または症状の治療用の医薬であって、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬。

## 【請求項 16】

白血球の炎症組織への浸潤に関連する炎症性の症状または免疫もしくはアナフィラキシー障害の治療用の医薬であって、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬。

## 【請求項 17】

炎症性の症状または免疫障害が、喘息、COPD、びまん性汎細気管支炎、成人呼吸窮迫症候群、炎症性腸疾患、クローン病、慢性気管支炎および嚢胞性線維症からなる群から選択される、請求項 16 記載の医薬。

40

## 【請求項 18】

炎症性の症状または免疫障害が、肺、関節、眼、腸、皮膚および心臓の炎症性の症状または免疫障害からなる群から選択される、請求項 16 記載の医薬。

## 【請求項 19】

炎症性の症状または免疫障害が、喘息、成人呼吸窮迫症候群、気管支炎、気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、嚢胞性線維症、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、骨髄炎、副鼻腔炎、鼻茸、通風性関節炎、ブドウ膜炎、結膜炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、遠位直腸炎、乾癬、湿疹、皮膚炎、挫創、冠動脈梗塞性損傷、慢性炎

50

症、内毒素性ショック、慢性副鼻腔炎、肺線維症、びまん性汎細気管支炎および平滑筋増殖障害からなる群から選択される、請求項 1 6 記載の医薬。

【請求項 2 0】

炎症性の症状または免疫障害が、C O P Dである、請求項 1 6 記載の医薬。

【請求項 2 1】

炎症性の症状または免疫障害が、喘息である、請求項 1 6 記載の医薬。

【請求項 2 2】

サイトカインまたは炎症性メディエーターの過剰な未制御産生を特徴とするかまたはそれに関連する炎症性の疾患、障害または症状の治療用の医薬であって、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬。

10

【請求項 2 3】

炎症誘発性サイトカイン産生、リンパ球増殖、顆粒球脱顆粒、t 細胞増殖、好中球増多および浮腫からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の炎症過程を阻害するための医薬であって、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬。

【請求項 2 4】

対照白血球と比べて T N F - 、 I L - 1、I L - 6、I L - 8、I L - 2 または I L - 5 のうちの少なくとも 1 つの産生を減少させるのに有効な量の請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩にヒト末梢白血球を曝露させることにより炎症誘発性サイトカイン産生を阻害するための医薬であって、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬。

20

【請求項 2 5】

請求項 1 記載の化合物に曝露させていない対照 T 細胞と比べて T 細胞の産生を減少させるのに有効な量の請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩にヒト T 細胞を曝露させることによりヒト T 細胞増殖を阻害するための医薬であって、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬。

【請求項 2 6】

炎症過程が炎症誘発性サイトカイン産生を含み、該炎症過程が対照白血球と比べて T N F - 、 I L - 1、I L - 6、I L - 8、I L - 2 または I L - 5 のうちの少なくとも 1 つの産生を減少させるのに有効な量の請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩にヒト末梢白血球を曝露させることにより阻害される、請求項 2 3 記載の医薬。

30

【請求項 2 7】

T N F - の産生が減少する、請求項 2 6 記載の医薬。

【請求項 2 8】

I L - 1 および / または I L - 1 の産生が減少する、請求項 2 6 記載の医薬。

【請求項 2 9】

I L - 2 および / または I L - 5 の産生が減少する、請求項 2 6 記載の医薬。

【請求項 3 0】

炎症過程が顆粒球脱顆粒を含む、請求項 2 3 記載の医薬。

【請求項 3 1】

炎症過程がリンパ球増殖を含む、請求項 2 3 記載の医薬。

40

【請求項 3 2】

抗原に対する免疫応答が阻害される、請求項 2 3 記載の医薬。

【請求項 3 3】

炎症過程が好中球増多を含む、請求項 2 3 記載の医薬。

【請求項 3 4】

炎症過程が浮腫を含む、請求項 2 3 記載の医薬。

【請求項 3 5】

炎症過程の阻害が、サイトカインの産生、T 細胞の産生、顆粒球の脱顆粒、細胞増殖または好中球産生を少なくとも 5 0 % 阻害することを含む、請求項 2 3 記載の医薬。

50



## 【請求項 36】

阻害が少なくとも 90% である、請求項 35 記載の医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2005 年 1 月 13 日に出願された米国仮出願番号 60/643,841 号および 2005 年 9 月 9 日に提出された米国仮出願番号 60/715,828 号（それぞれ出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）の優先権の利益を主張する。

## 【0002】

（発明の分野）

10

本発明は、抗炎症活性を有する置換マクロライド、それらの医薬上許容される誘導体、およびそれらの使用方法に関する。

## 【0003】

（技術的課題）

本発明は、新規の標的抗炎症薬を提供するという技術的課題を解決することを対象とする。より詳しくは、本発明は、活性物質がステロイドでも NSAID でもない抗炎症薬を提供する。本発明の化合物は、それらの抗炎症活性、および炎症部位に動員された種々の免疫細胞に蓄積するそれらの能力によってこの課題に対処する。

## 【背景技術】

## 【0004】

20

炎症は、人体に対する感染、外傷およびアレルギーのような様々な傷害の最終的な共通経路である。それは、炎症細胞の動員、炎症誘発性細胞の産生および炎症誘発性サイトカインの産生を伴う免疫系の活性化を特徴とする。

## 【0005】

ほとんどの炎症性疾患は、単球 / マクロファージ、顆粒球、形質細胞、リンパ球および血小板を含む炎症細胞の異常な蓄積を特徴とする。組織内皮細胞および線維芽細胞と同様に、これらの炎症細胞は、さまざまに入り組んだ脂質、増殖因子、サイトカイン、および局部組織損傷を引き起こす破壊酵素を放出する。

## 【0006】

炎症反応の一の形態は、宿主防御の主要素である好中球多形核白血球（PMN）による炎症組織の浸潤を特徴とする好中球性炎症である。細胞外細菌による組織感染は、この炎症反応のプロトタイプを示す。他方、様々な非感染性疾患は、好中球の血管外動員を特徴とする。この炎症性疾患群としては、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、いくつかのタイプの免疫複合体肺炎、嚢胞性線維症、気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、糸球体腎炎、関節リウマチ、通風性関節炎、潰瘍性大腸炎、乾癬のようなある種の皮膚疾患、および血管炎が挙げられる。これらの病状では、好中球は、持続した場合には正常な組織構造の不可逆的な破壊を引き起こして結果的に臓器不全を生じる可能性のある組織損傷の発生において重要な役割を果たすと考えられる。組織損傷は、主に、好中球の活性化、その後のそれらのプロテイナーゼの放出および酸素種の産生の増大によって引き起こされる。

30

## 【0007】

40

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、完全に可逆的ではない進行性の気流制限の発生によって説明される（ATC, 1995）。ほとんどの COPD 患者は、3 種類の病態を有する：気管支炎、肺気腫および粘液栓塞。この疾患は、努力肺活量（FVC）の相対的な保存とともに呼気の 1 秒量（FEV<sub>1</sub>）の緩やかな進行性の可逆的な低下を特徴とする（非特許文献 1）。喘息および COPD のどちらにも、著しいが異なる気道リモデリングがある。気流閉塞のほとんどは、2 つの主要要素、肺泡破壊（肺気腫）および末梢気道閉塞（慢性閉塞性気管支炎）によるものである。COPD は、主に、著しい粘液細胞過形成を特徴とする。

## 【0008】

喫煙、大気汚染および他の環境因子は該疾患の主要な原因である。原因機構は、現在の

50

ところ依然として不明確であるが、オキシダント - 抗酸化物質障害が該疾患の発症に強く関与している。COPDは、異なる炎症細胞、メディエーター、炎症効果および治療応答をもって、喘息において見られるものとは非常に異なる慢性炎症過程である（非特許文献2）。患者の肺の好中球浸潤は、COPDの主な特徴である。

#### 【0009】

TNF- $\alpha$ のような炎症誘発性サイトカインならびに特にIL-8およびGRO- $\alpha$ のようなケモカインのレベルの上昇は、この疾患の発症において非常に重要な役割を果たす。血小板トロンボキサン合成もまた、COPD患者において増強される（非特許文献2；非特許文献3）。ほとんどの組織損傷は、好中球の活性化、その後のそれらの(メタロ)プロテイナーゼの放出および酸素種の産生の増大によって引き起こされる（非特許文献4；非特許文献5）。

10

#### 【0010】

ほとんどの治療の試みは、症状の制御に向けられている（非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8）。症状は、通常、気道制限と一致し、気管支拡張薬は、最適な伝統的な療法である。合併症の予防および治療、悪化の予防、ならびに生活の質および長さの改善はまた、COPDの管理のための3つの重要な国際的指針に提示されている主要目標である（非特許文献9；非特許文献10）。基本的には、現在までの治療法の研究のほとんどが、好中球の動員および活性化に関与するメディエーター、またはそれらの望ましくない活性化の結果を弱めることに集中していた（非特許文献11）。

#### 【0011】

20

1975年には、TNF- $\alpha$ は、インビトロおよびインビボで腫瘍壊死を引き起こす内毒素誘発性血清因子と定義された（非特許文献12）。TNF- $\alpha$ は、抗腫瘍活性に加えて、ホメオスタシスおよび病態生理学的症状において重要ないくつかの他の生物学的活性を有する。TNF- $\alpha$ の主要な供給源は、単球-マクロファージ、T-リンパ球およびマスト細胞である。

#### 【0012】

抗-TNF- $\alpha$ 抗体(cA2)が関節リウマチ(RA)に罹患している患者の治療に有効であるという発見（非特許文献13）により、RAに対する有効な薬剤として可能性のある新しいTNF- $\alpha$ 阻害剤を見出す関心が強まった。関節リウマチは、関節の不可逆的な病理変化を特徴とする自己免疫性慢性炎症性疾患である。TNF- $\alpha$ アンタゴニストは、RAに加えて、脊椎炎、変形性関節症、痛風および他の関節炎症状、敗血症、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、糸球体腎炎、紅斑性狼瘡、強皮症、喘息、悪液質、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、インスリン抵抗性、肺線維症、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、ウイルス感染症およびAIDSのようないくつかの他の病態および疾患にも適用できる。

30

#### 【0013】

科学界の関心は、最近、マクロライド系抗生物質の免疫調節活性および抗炎症活性に向いてきた（非特許文献14）。

#### 【0014】

理想的な免疫調節剤は、防御免疫応答を損なわずに炎症反応の有害効果を抑制することができるべきである。

40

#### 【0015】

マクロライド系抗生物質は、対象体の様々な細胞内に、特に単核末梢血液細胞ならびに腹腔および肺泡マクロファージのような食細胞内に優先的に蓄積する（非特許文献15；非特許文献16）。いくつかのマクロライドの抗炎症作用は、文献に記載されている。例えば、エリスロマイシン誘導体の抗炎症作用（非特許文献17；特許文献1）。大正製薬株式会社は、また、3位、9位、11位および12位が修飾された抗炎症性エリスロマイシン誘導体の権利を要求している（特許文献2および特許文献3）。特許文献4には、公知の抗菌剤であるアジスロマイシンの抗炎症活性が十分に説明されている。糖成分クラジノースおよびデソサミンを欠いており、かつ抗炎症活性を有するアジスロマイシン誘導体

50

が記載されている（Plivaの特許文献5）。特許文献6および特許文献7（Zambon Group）には、抗炎症性活性を示すが抗菌活性を示さないクラジノース糖を欠いているマクロライドおよびアザライド誘導体が記載されている。

【0016】

いくつかのマクロライドの抗炎症作用は、マウスにおけるザイモサン誘発性腹膜炎（非特許文献18）およびラットの気管における内毒素誘発性好中球蓄積（非特許文献19）におけるような実験動物モデルにおけるインビトロおよびインビボ研究からも知られている。インターロイキン8（IL-8）（非特許文献20）およびインターロイキン5（IL-5）（特許文献2および特許文献3）のようなサイトカインに対するマクロライドの調節作用は周知である。

10

【0017】

マクロライドは、汎細気管支炎（非特許文献21）、気管支喘息（非特許文献22）のような炎症性病態の治療に有用であることが立証されており、アジスロマイシンは、特に、嚢胞性線維症患者における肺機能の改善に有効であることが立証されている（非特許文献23）。

【0018】

喘息患者へのマクロライドの投与は、食細胞および特に好中球とのマクロライドの抗酸化性および抗炎症性相互作用により引き起こされる分泌過多および気道過敏性の低下を伴う（非特許文献24）。

20

【特許文献1】WO 00/42055

【特許文献2】EP 0775489

【特許文献3】EP 0771564

【特許文献4】WO 02/087596

【特許文献5】米国特許第4,886,792号

【特許文献6】WO 04/039821

【特許文献7】WO 04/013153

【非特許文献1】Barnes, N. Engl. J. Med. (2000), 343(4): 269-280

【非特許文献2】Keatings et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (1996), 153: 530-534

【非特許文献3】Stockley and Hill, Thorax (2000), 55(7): 629-630

30

【非特許文献4】Repine et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (1997), 156: 341-357

【非特許文献5】Barnes, Chest (2000), 117(2 Suppl): 10S-14S

【非特許文献6】Barnes, Trends Pharm. Sci. (1998), 19(10): 415-423

【非特許文献7】Barnes, Am. J. Respir. Crit. Care Med. (1999) 160: S72-S79

【非特許文献8】Hansel et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2000) 9(1): 3-23

【非特許文献9】Culpitt and Rogers, Exp. Opin. Pharmacother. (2000) 1(5): 1007-1020

【非特許文献10】Hay, Curr. Opin. Chem. Biol. (2000), 4: 412-419

【非特許文献11】Stockley et al., Chest (2000), 117(2 Suppl): 58S-62S

40

【非特許文献12】Carswell E. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1975, 72, 3666-3670

【非特許文献13】Elliot M. et al. Lancet 1994, 344, 1105-1110

【非特許文献14】Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1988, 41, Suppl. B, 37-46

【非特許文献15】Gladue, R. P. et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1989, 33, 277-282

【非特許文献16】Olsen, K. M. et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1996, 40, 2582-2585

【非特許文献17】J. Antimicrob. Chemother. 1998, 41, 37-46

50

- 【非特許文献 18】J. Antimicrob. Chemother. 1992, 30, 339-348  
 【非特許文献 19】J. Immunol. 1997, 159, 3395-4005  
 【非特許文献 20】Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1997, 156, 266-271  
 【非特許文献 21】Thorax, 1997, 52, 915-918  
 【非特許文献 22】Chest, 1991, 99 670-673  
 【非特許文献 23】The Lancet, 1998, 351, 420  
 【非特許文献 24】Inflammation, Vol. 20, No. 6, 1996

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0019】

10

(発明の概要)

本発明の主題である式(I)で示される、クラジノース糖成分の4"位が置換されている新規14員および15員マクロライド化合物、それらの医薬上許容される誘導体およびそれらを含む医薬組成物は、これまでに記載されたことはなかった。さらにまた、本発明の主題である化合物は、抗炎症性物質として、または、1つまたはそれ以上のTNF-、IL-1(IL-1またはIL-1)、IL-6、IL-8、IL-2またはIL-5の阻害剤、および/または過剰なリンパ球増殖および/または過剰な顆粒球脱顆粒の阻害剤として記載されたことはなかった。したがって、炎症状態と戦うためのかかる化合物の使用は、記載も示唆もされたことはなかった。また、ヒトを含む哺乳動物対象体における炎症状態を治療するための、4"位が置換されている14員および15員マクロライド化合物の有効量を含有する医薬投与剤形の記載も示唆もされたことはなかった。

20

【0020】

式(I)で示される化合物の特徴は、上記の炎症性の疾患および症状における標的臓器および細胞中での選択的蓄積である。これらの薬物動態学的特性のために、式Iで示される化合物は、炎症性メディエーターの産生を阻害することによって炎症細胞における炎症部位で作用することができる。このように、コルチコステロイド剤または非ステロイド性抗炎症性分子の特徴である好ましくない全身性副作用は回避され、式(I)で示される化合物の治療的作用は、最も必要としている部位に向けられる。局所または全身適用後、分子は炎症細胞中に迅速に蓄積し、ここで、それらはサイトカインおよびケモカインおよび/または他の炎症性メディエーターの産生を阻害することによって作用し、かくして、炎症を抑制する。

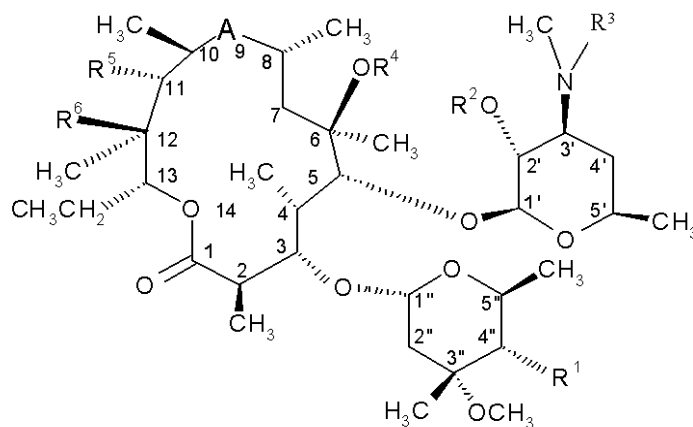
30

【0021】

かくして、本発明は、以下のものを対象とする：

(a) 式(I)：

【化1】



40

(I)

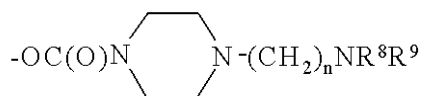
[式中、

50

Aは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$  および  $-\text{C}(=\text{NOR}^7)-$  から選択される二価の基であり；

$\text{R}^1$ は、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$ 、

【化2】



10

$-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$  または  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$  であり（ただし、 $\text{R}^1$ が $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ である場合、 $\text{R}^3$ はメチルであることはない）；

$\text{R}^2$ は、水素またはヒドロキシル保護基であり；

$\text{R}^3$ は、水素、非置換 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、または末端の炭素原子が $\text{CN}$ もしくは $\text{NH}_2$ 基で置換されている $\text{C}_{1-4}$ アルキル、または $\text{C}_{1-5}$ アルカノイルであり；

$\text{R}^4$ は、水素、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、またはヒドロキシル保護基であり；

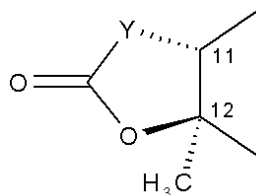
$\text{R}^5$ は、ヒドロキシ、メトキシ基、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^9$  または  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$  であり；

20

$\text{R}^6$ は、ヒドロキシであるか；または

$\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、それらの間にある原子と一緒にあって、下記構造：

【化3】



（ここで、 $\text{Y}$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$  および  $-\text{CH}(\text{SR}^7)-$  から選択される二価の基である）

30

を有する環状の基を形成し；

$\text{R}^7$ は、水素または $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；

$\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、各々独立して、水素、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-18}$ アルキルであるか（ここで、 $\text{C}_{1-18}$ アルキルは、

(i) 中断されていないか、または、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  および  $-\text{N}(\text{R}^7)-$  から選択される二価の基1～3個によって中断されており；および/または

(ii) 置換されていないか、または、ハロゲン、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルアミノ（好ましくは、 $\text{N}$ -メチルアミノまたは $\text{N}$ -エチルアミノ）、 $\text{N}, \text{N}$ -ジ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル)アミノ（好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはジイソプロピルアミノ）、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OCH}_3$ 、飽和もしくは不飽和の $\text{C}_{3-8}$ 員非芳香環、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する飽和もしくは不飽和の炭素原子2～6個を含有する非芳香族複素環、アルキルカルボニルアルコキシおよびアルコシカルボニルアミノから選択される基1～3個によって置換されている）；または

40

$\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それらが結合している窒素と一緒にあって、炭素原子2～6個を含有する非芳香族複素環を形成し、該非芳香族複素環は、

i) 飽和または不飽和であり、酸素、硫黄および窒素から選択されるさらなるヘテロ原子0または1個を含有し；および/または

ii) 置換されていないか、または、 $\text{C}_{1-5}$ アルカノイルおよび $\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択される基1～2個によって置換されており（ここで、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルは、中断されてい

50

いか、または、 $-O-$ 、 $-S-$  および  $-N(R^7)-$  から選択される二価の基 1 ~ 3 個によって中断されており、および / または  $OH$ 、 $NH_2$ 、炭素原子 2 ~ 6 個を含有する非芳香族複素環（置換されていないか、または、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシおよび  $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている）、 $C_{3-7}$  シクロアルキル（置換されていないか、または、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、 $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシおよび  $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキルから選択される基によって置換されている）から選択される基 1 ~ 2 個によって置換されている）；

$n$  は、1 ~ 8 の整数である]

で示される化合物および式 I で示される化合物の医薬上許容される誘導体；

(b) 1 種類またはそれ以上の上記化合物を、ヒトを含む哺乳動物において炎症を軽減させることによって炎症に関連する障害および症状を治療するのに有効な量で含有する組成物；

(c) かかる障害および症状を治療するためのこれらの化合物の使用方法、かかる障害および症状の治療におけるならびにその目的のための薬剤の製造におけるこれらの化合物の使用；および

(d) 炎症誘発性サイトカイン産生、過剰なリンパ球増殖、および過剰な顆粒球脱顆粒、 $t$ -細胞増殖、抗原に対する免疫応答、好中球増多、または浮腫のような炎症過程を阻害する方法。

【0022】

(発明の詳細な説明)

本発明の組成物に関連して用いる場合、「医薬上許容される」なる語句は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与した場合、生理学的に耐えられ、典型的には有害反応を生じないような組成物の分子の実体および他の成分についていう。好ましくは、本明細書で用いる場合、「医薬上許容される」なる用語は、哺乳動物において、および特にヒトにおいて用いるために、連邦政府または州政府の規制機関によって承認されているか、または米国薬局方または他の一般的に認められている薬局方に挙げられているものを意味する。

【0023】

本発明の医薬組成物に用いられる「担体」なる用語は、活性化合物と一緒に投与される希釈剤、賦形剤、またはビヒクルをいう。このような医薬担体は、水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール水溶液、および油（落花生油、大豆油、鉱油およびゴマ油などのような、石油起源、動物起源、植物起源または合成起源のものが挙げられる）のような滅菌液体であり得る。しかしながら、マクロライドは非常に可溶性であるので、水溶液が好ましい。適当な医薬担体は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Edition (出典明示により本明細書の一部を構成する)に記載されている。本発明に特に好ましいものは、即時放出に適する担体、すなわち、60分間またはそれ以下のように短時間の間に活性成分のほとんどまたは全てを放出するのに適する担体であり、薬物の迅速な吸収を可能にする。

【0024】

「医薬上許容される誘導体」なる用語は、本明細書で用いる場合、受容者への投与後に本発明の化合物またはその活性代謝物もしくは残留物を直接または間接的に提供することができる、本発明の化合物のいずれもの医薬上許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグ、例えば、エステルを意味する。当業者は、過度に実験をせずこのような誘導体を認識することができる。それにもかかわらず、かかる誘導体の教示という点で出典明示により本明細書の一部を構成する、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practiceの教示を挙げる。好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物、エステル、カルバメートおよびリン酸エステルである。特に好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物およびエステルである。最も好ましい医薬上許容される誘導体は塩およびエステルである。

【0025】

本発明の化合物は、医薬上許容される塩の形態であってよく、および / または医薬上許

10

20

30

40

50

容される塩として投与してもよい。適当な塩の検討のために、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 (出典明示により本明細書の一部を構成する)を参照のこと。

【0026】

典型的には、医薬上許容される塩は、必要に応じて望ましい酸または塩基を使用することによって容易に調製することができる。該塩は、溶液から沈殿させて濾過により回収することができるか、または、溶媒の蒸発により回収することができる。例えば、式(I)で示される化合物の水性懸濁液に塩酸のような酸の水溶液を添加し、得られた混合物を蒸発乾固(凍結乾燥)させて、固体として酸付加塩を得ることができる。別法として、式(I)で示される化合物を適当な溶媒(例えば、イソプロパノールのようなアルコール)に溶解し、同溶媒または別の適当な溶媒中の酸を加えることができる。次いで、得られた酸付加塩を、直接、またはジイソプロピルエーテルまたはヘキサンのような低極性溶媒の添加により沈殿させ、濾過により単離することができる。

10

【0027】

適当な付加塩は、非毒性塩を形成する無機酸または有機酸から形成され、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸、リンゴ酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、ピルビン酸塩、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、サッカレート、安息香酸塩、アルキルもしくはアリールスルホン酸塩(例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩)およびイソチオン酸塩が挙げられる。代表的な例としては、トリフルオロ酢酸塩およびギ酸塩、例えば、二または三トリフルオロ酢酸塩および一または二ギ酸塩、特に、二または三トリフルオロ酢酸塩および一ギ酸塩が挙げられる。

20

【0028】

医薬上許容される塩基塩としては、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムのようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属塩、ならびに、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンのような第1、第2および第3アミンの塩を包含する有機塩基との塩が挙げられる。

【0029】

本発明の化合物は、塩基性中心および酸性中心の両方を有することができ、したがって、双性イオンの形態であり得る。

30

【0030】

有機化学の技術分野の当業者は、多くの有機化合物が、それらが反応するかまたはそれらが沈殿または結晶化される溶媒と複合体を形成することができることを理解するであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。本発明の化合物の溶媒和物は本発明の範囲内である。式(I)で示される化合物の塩は、溶媒和物(例えば、「水和物」)を形成してよく、本発明はまたかかる溶媒和物の全てを包含する。

【0031】

「プロドラッグ」なる用語は、本明細書で用いる場合、体内で、例えば血液中での加水分解によって、医薬効果を有するその活性形態に変換される化合物を意味する。医薬上許容されるプロドラッグは、T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、およびD. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews(1996)19(2)115-130に記載されている(各々、出典明示により本明細書の一部を構成する)。

40

【0032】

50

プロドラッグは、かかるプロドラッグを患者に投与した場合にインビボで構造 (I) を有する化合物を放出するいずれもの共有結合担体である。プロドラッグは、一般に、ルーチンの操作によるかまたはインビボで修飾が開裂されて親化合物を生じるように官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグとしては、例えば、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が、患者に投与した場合に開裂されてヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基を形成するいずれもの基と結合している本発明の化合物が挙げられる。かくして、プロドラッグの代表的な例としては、構造 (I) を有する化合物の 1 つまたはそれ以上のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基のアセテート、ホーメートおよびベンゾアートが挙げられるがこれらに限定されるものではない。また、カルボン酸 ( - C O O H ) 基の場合、メチルエステルおよびエチルエステルなどのようなエステルを用いることができる。エステルはそれら自体が活性であってよく、および / または人体内のインビボ条件下で加水分解できてもよい。適当な医薬上許容されるインビボ加水分解型エステル基としては、人体内で容易に分解されて親酸またはその塩を放出するものが挙げられる。

10

#### 【 0 0 3 3 】

以下、本発明の化合物についての言及は、式 (I) で示される化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体の両方を包含する。

#### 【 0 0 3 4 】

立体異性体に関して、構造 (I) を有する化合物は 2 個以上の不斉炭素原子を有する。記載した一般式 (I) では、塗りつぶした楔形の結合は、結合が紙面の上方にあることを示す。破線の結合は、結合が紙面の下方にあることを示す。

20

#### 【 0 0 3 5 】

マクロライド上の置換基もまた 1 個またはそれ以上の不斉炭素原子を有することがあることが理解されるであろう。かくして、構造 (I) を有する化合物は、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生じることができる。かかる異性体の全ては、その混合物も含めて、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【 0 0 3 6 】

本発明の化合物がアルケニル基を含有する場合、シス (Z) およびトランス (E) 異性を生じることもある。本発明は、本発明の化合物の個々の立体異性体、必要に応じて、その個々の互変異性体をそれらの混合物と一緒に包含する。

30

#### 【 0 0 3 7 】

立体異性体またはシスおよびトランス異性体の分離は、慣用技術によって、例えば、分別結晶、クロマトグラフィーまたは H . P . L . C . によって行うことができる。エナンチオ - およびジアステレオピュアなまたは豊富な作用物質はまた、対応する光学的に純粋な中間体から、または、適当なキラル支持体を使用して対応するラセミ化合物の分割 (例えば、H . P . L . C . ) によって、または、必要に応じて対応するラセミ化合物と適当な光学活性酸もしくは塩基との反応によって形成されるジアステレオ異性体の分別結晶によって、調製することができる。

#### 【 0 0 3 8 】

式 (I) で示される化合物は、結晶形であっても非晶形であってもよい。さらにまた、式 (I) で示される化合物の結晶形には、多形体として存在するものもあり、それらは本発明に含まれる。

40

#### 【 0 0 3 9 】

$R^2$  がヒドロキシル保護基を表す化合物は、一般に、式 (I) で示される別の化合物の製造のための中間体である。

#### 【 0 0 4 0 】

$O R^2$  基が保護ヒドロキシル基である場合、これは、好都合には、エーテルまたはアシルオキシ基である。特に好適なエーテル基の例としては、 $R^2$  がトリアルキルシリル (すなわち、トリメチルシリル) であるものが挙げられる。 $O R^2$  基がアシルオキシ基を表す場合、適当な  $R^2$  基の例としては、アセチル、ベンゾイルまたはベンジルオキシカルボニ

50



ルが挙げられる。

【 0 0 4 1 】

「アルキル」なる用語は、基または基の一部として本明細書で用いる場合、所定の数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。例えば、 $C_{1-6}$ アルキルは、炭素原子 1 ~ 6 個を含有する直鎖または分枝鎖アルキル鎖を意味する；このような基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、3-メチル-ブチル、ヘキシルおよび 2, 3-ジメチルブチルなどが挙げられる。

【 0 0 4 2 】

アルキル鎖が 1 ~ 3 個の - O -、- S - または - N(R<sup>7</sup>) - によって中断されている場合、中断部分と隣接してメチレンスパーサーが存在することができる。かくして、これは、例えば、- CH<sub>2</sub> - O - および - O - CH<sub>2</sub> - を包含する。これらの中断部分が 2 つまたは 3 つ存在する場合、それらは、少なくとも 1 つのメチレンスパーサーによってお互いに分離しあっている。

【 0 0 4 3 】

「アルケニル」なる用語は、基または基の一部として本明細書で用いる場合、所定の数の炭素原子を含有し、少なくとも 1 つの二重結合を含有する、直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。例えば、「 $C_{2-6}$ アルケニル」なる用語は、少なくとも 2 個で多くても 6 個の炭素原子を含有し、少なくとも 1 つの二重結合を含有する、直鎖または分枝鎖アルケニルを意味する。本明細書で用いる場合、「アルケニル」の例としては、エテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、3-ヘキセニルおよび 1, 1-ジメチルブタ-2-エニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。上記中断部分は、アルケニル鎖内に存在することができる。- O -  $C_{2-6}$ アルケニルの基内では、二重結合は、好ましくは、酸素と隣接しないことが理解されるであろう。

【 0 0 4 4 】

「 $C_{1-5}$ アルカノイル」なる用語は、ホルミル、アセチル、プロパノイルまたはブタノイルのようなアシル基をいう。

【 0 0 4 5 】

「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子をいう。

【 0 0 4 6 】

「 $C_{3-7}$ シクロアルキル」基なる用語は、本明細書で用いる場合、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルのような炭素原子 3 ~ 7 個の単環式非芳香族炭化水素環をいう。

【 0 0 4 7 】

「アルコキシ」なる用語は、本明細書で用いる場合、所定の数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基をいう。例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシは、少なくとも 1 個で多くても 6 個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルコキシを意味する。本明細書で用いる場合、「アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシおよびヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 8 】

「ヒドロキシアルキル」なる用語は、基として本明細書で用いる場合、1 ~ 3 個のヒドロキシル基によって置換されている所定の数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。例えば、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキルは、1 ~ 4 個の炭素原子および少なくとも 1 個のヒドロキシル基を含有する直鎖または分枝鎖アルキル鎖を意味する；このような基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピルおよびヒドロキシブチルなどが挙げられる。

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

50

「複素環」なる用語は、本明細書で用いる場合、2～6個の炭素原子、および酸素、窒素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する非芳香族の飽和または不飽和の単環をいう。好ましくは、複素環は、5～7個の環原子を有する。複素環基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ヘキサメチレンイミニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルおよびチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0050】

「脱離基」なる用語は、求核試薬によって置き換えることができる化学基をいう。このような基の例としては、ハロゲン、メシラート、トシラートおよびエステル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

#### 【0051】

ある好ましい実施態様では、本発明は、Aが $-NHCO-$ または $-CONH-$ を表す式(I)で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体に関する。このサブセット内で、他の可変要素は全て、最初に定義したとおりである。

#### 【0052】

本発明の別の好ましい態様は、Aが $-N(R^7)CH_2-$ または $-CH_2N(R^7)-$ を表す式(I)で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体に関する。このサブセット内で、他の可変要素は全て、最初に定義したとおりである。

#### 【0053】

20

本発明のさらに好ましい態様は、Aが $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-C(=NO R^7)-$ を表す式(I)で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体に関する。このサブセット内で、他の可変要素は全て、最初に定義したとおりである。

#### 【0054】

$R^3$ の代表的な例としては、水素、非置換 $C_{1-4}$ アルキル(例えば、メチル)、置換 $C_{1-4}$ アルキル(例えば、 $C_{1-4}$ アミノアルキルまたは $C_{1-4}$ シアノアルキル)および $C_{1-5}$ アルカノイル(例えば、アセチル)が挙げられる。

#### 【0055】

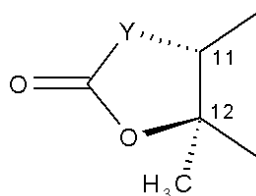
本発明の好ましい態様は、 $R^4$ が水素またはメチルである式(I)で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体に関する。

30

#### 【0056】

一の実施態様では、 $R^5$ は、ヒドロキシまたはメトキシであり、 $R^6$ は、ヒドロキシである。別法として、 $R^5$ および $R^6$ は、それらの間にある原子と一緒にあって、下記構造：

#### 【化4】



40

(ここで、Yは、 $-O-$ および $-N(R^7)-$ から選択される二価の基である)を有する環状の基を形成する

#### 【0057】

「医薬上許容される賦形剤」は、一般的に安全で非毒性で、生物学的にもそれ以外でも望ましくないものではない医薬組成物を調製するのに有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用およびヒト医薬的使用に受け入れられる賦形剤を包含する。「医薬上許容される賦形剤」は、本明細書で用いる場合、1種類のこのような賦形剤および2種類以上のこのような賦形剤の両方を含む。

#### 【0058】

状態、障害または症状の「治療をすること」または「治療」は、以下のことを含む：

50

(1) 該状態、障害または症状に苦しんでいるかまたは罹患し易いが該状態、障害または症状の臨床症状または亜臨床症状を経験していないかまたは表していない哺乳動物において発症している該状態、障害または症状の臨床症状の出現を予防するかまたは遅延させること、

(2) 該状態、障害または症状を阻害すること、すなわち、疾患またはその少なくとも1つの臨床もしくは亜臨床症状の発症を抑止するかまたは軽減すること、または

(3) 疾患を軽減すること、すなわち、該状態、障害または症状またはその臨床もしくは亜臨床症状の少なくとも1つを緩解させること。

#### 【0059】

治療を受ける対象体にとっての利益は、統計学的に有意であるか、または少なくとも患者もしくは医師に認知できるものである。

10

#### 【0060】

「治療上有効量」は、状態、障害または症状を治療するために哺乳動物に投与した場合、かかる治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、疾患およびその重篤度、ならびに治療を受ける哺乳動物の年齢、体重、健康状態および反応性によって異なるであろう。

#### 【0061】

急性炎症の4種類の症状は、発赤、体温上昇、患部の腫脹および痛み、ならびに患部臓器の機能障害または機能喪失である。

#### 【0062】

20

特定の症状に関連する炎症の症状および徴候としては以下のものが挙げられる：

- ・関節リウマチ - 病変のある関節の痛み、腫脹、温感および圧痛；全身の朝のこばり；

- ・インスリン依存性糖尿病 - 膵島炎；この症状は、炎症成分をもつ合併症（網膜炎、神経障害、腎症が挙げられる）を引き起こすことがある；冠動脈疾患、末梢血管疾患、および脳血管疾患；

- ・自己免疫性甲状腺炎 - 脱力、便秘、息切れ、顔および手足のむくみ、末梢性浮腫、徐脈；

- ・多発性硬化症 - 痙縮、視界不良、眩暈、脚弱、錯感覚；

- ・網膜ブドウ膜炎 - 暗視能力の低下、周辺視野の欠損；

30

#### 【0063】

- ・紅斑性狼瘡 - 関節痛、発疹、光線過敏症、発熱、筋肉痛、手足のむくみ、尿検査異常（血尿、円柱尿、タンパク尿）、糸球体腎炎、認知障害、血管内血栓、心膜炎；

- ・強皮症 - レイノー病；手、腕、足および顔の腫脹；皮膚肥厚；指および膝の痛み、腫脹および硬直、胃腸障害、拘束性肺疾患；心膜炎；腎不全；

- ・リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、敗血症性関節炎および多発性関節炎のような炎症成分を有する他の関節炎症状 - 発熱、痛み、腫脹、圧痛；

- ・髄膜炎、アルツハイマー病、AIDS 認知症脳炎のような他の炎症性脳障害 - 羞明、認知障害、記憶喪失；

- ・網膜炎のような他の炎症性眼炎 - 視力低下；

40

#### 【0064】

- ・湿疹、他の皮膚炎（例えば、アトピー性、接触性）、乾癬、UV照射（太陽光線および同様のUV源）により誘発されるやけどのような炎症性皮膚障害 - 紅斑、痛み、落屑、腫脹、圧痛；

- ・クローン病、潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患 - 痛み、下痢、便秘、直腸出血、発熱、関節炎；

- ・喘息 - 息切れ、喘鳴；

- ・アレルギー性鼻炎のような他のアレルギー障害 - くしゃみ、掻痒、鼻汁

- ・脳卒中後の脳損傷のような急性外傷に関連する症状 - 感覚消失、運動喪失、認知喪失；

50

## 【 0 0 6 5 】

- ・ 心筋虚血による心臓組織損傷 - 痛み、息切れ；
- ・ 成人呼吸窮迫症候群において生じるような肺損傷 - 息切れ、過換気、酸素化能力の低下、肺浸潤；
- ・ 敗血症、敗血症性ショック、骨髄炎、毒素性ショック症候群のような炎症を伴う感染
- 発熱、呼吸不全、頻脈症、低血圧、白血球増多；
- ・ 特定の臓器または組織に関連する他の炎症性の症状：例えば、腎炎（例えば、糸球体腎炎）のような - 乏尿、尿検査異常；
- ・ 虫垂炎 - 発熱、痛み、圧痛、白血球増多；

## 【 0 0 6 6 】

- ・ 痛風 - 病変のある関節の痛み、圧痛、腫脹および紅斑、血清の上昇および / または尿中尿酸；
- ・ 胆嚢炎 - 腹部の痛みおよび圧痛、発熱、吐き気、白血球増多；
- ・ 慢性閉塞性肺疾患（COPD） - 息切れ、喘鳴；
- ・ うっ血性心不全 - 息切れ、ラ音、末梢性浮腫、慢性副鼻腔炎、鼻茸；嚢胞性線維症；びまん性汎細気管支炎；気管支拡張症；閉塞性細気管支炎；
- ・ I I 型糖尿病 - 心血管病、眼疾患、腎疾患、末梢血管疾患および冠動脈疾患を含む終末器官合併症；

## 【 0 0 6 7 】

- ・ 肺線維症（すなわち、肺線維症） - 過換気、息切れ、酸素化能力の低下；
- ・ アテローム性動脈硬化症および再狭窄のような血管疾患 - 痛み、感覚消失、脈拍低下、機能喪失；および
- ・ 移植片拒絶反応を引き起こす同種免疫 - 痛み、圧痛、発熱。

## 【 0 0 6 8 】

COPDに関連する症状は、上に概略記載した。

## 【 0 0 6 9 】

亜臨床症状は、その発生が臨床症状の兆候の前に起こり得る炎症の診断マーカーを含むが、これに限定されるものではない。一の群の亜臨床症状は、炎症誘発性リンパ球系細胞の臓器または組織における浸潤または蓄積、または臓器または組織に対して特異的な病因または抗原を認識し、炎症誘発性サイトカインを分泌または誘発する活性炎症誘発性リンパ球系細胞の局所性または末梢性存在のような、免疫学的症状である。リンパ球系細胞の活性化は、当該技術分野における公知技術によって測定することができる。

## 【 0 0 7 0 】

活性成分の治療上有効量を宿主内の特定の位置に「送達すること」とは、特定の位置で活性成分の治療上有効な血中濃度をもたらすことを意味する。これは、例えば活性成分の宿主への局所投与または全身投与によって、行うことができる。

## 【 0 0 7 1 】

必要とする宿主または対象体なる用語は、本明細書で用いる場合、哺乳動物、好ましくは、ヒトをいう。

## 【 0 0 7 2 】

好ましい本発明の化合物は、実施例 1 ~ 98 の化合物およびその医薬上許容される誘導体である。

## 【 0 0 7 3 】

製造方法：

式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体は、以下に記載する一般的な方法によって製造することができ、該方法は本発明のさらなる態様を構成する。以下の記載では、基  $R^1 \sim R^9$ 、A および n は、特記しない限り、式（I）で示される化合物について定義した意味を有する。

## 【 0 0 7 4 】

構造的修飾が行われるべき官能基以外の官能基の干渉を回避するために、適当な保護お

10

20

30

40

50

よび合成経路の優先順位を選択すべきであることは、当業者には明らかであろう。

【 0 0 7 5 】

目的化合物の合成は、当業者に周知の標準的な技術を用いて最後から二番目の中間体に存在するいずれもの保護基を除去することによって行われる。次いで、必要に応じて、シリカゲルクロマトグラフィーおよびシリカゲルでの HPLC などのような標準的な方法を用いて、または、再結晶によって、脱保護最終生成物を精製する。

【 0 0 7 6 】

以下の合成経路における基 -  $\text{NR}^{\text{8a}}\text{R}^{\text{9a}}$  は、式 (I) について定義した -  $\text{NR}^{\text{8}}\text{R}^{\text{9}}$  であるか、または -  $\text{NR}^{\text{8}}\text{R}^{\text{9}}$  に変換可能な基である。基 -  $\text{NR}^{\text{8a}}\text{R}^{\text{9a}}$  の -  $\text{NR}^{\text{8}}\text{R}^{\text{9}}$  基への変換は、典型的には、下記反応の間に保護基が必要である場合に生じる。このような基が保護され得る方法および得られた保護誘導体を開裂する方法の網羅的な議論は、例えば、T.W. Greene and P.G.M Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis* 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Son, Inc 1991、および P.J. Kocienski in *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag 1994 に記載されている。適当なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基（例えば、ホルミル、トリフルオロアセチルおよびアセチル）、芳香族ウレタン型保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および置換 Cbz、および 9 - フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)）、脂肪族ウレタン保護基（例えば、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)）、イソプロピルオキシカルボニルおよびシクロヘキシルオキシカルボニル）およびアルキル型保護基（例えば、ベンジル、トリチルおよびクロロトリチル）が挙げられる。適当な酸素保護基の例としては、例えば、アルキルシリル基、例えば、トリメチルシリルまたは tert - ブチルジメチルシリル；アルキルエーテル、例えば、テトラヒドロピラニルまたは tert - ブチル；またはエステル、例えば、酢酸エステルを挙げることができる。ヒドロキシ基は、例えば無水酢酸、無水安息香酸またはトリアルキルシリルクロリドの適当な溶媒中での反応によって保護され得る。非プロトン性溶媒の例は、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびテトラヒドロフランなどである。

【 0 0 7 7 】

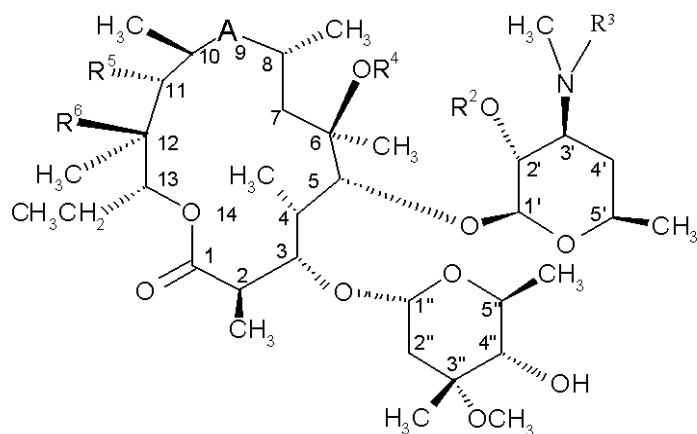
$\text{R}^1$  が  $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{8}}\text{R}^{\text{9}}$  であり、 $n$  が 1 ~ 8 の整数である式 (I) で示される化合物は、 $\text{R}^2$  がヒドロキシ保護基である式 (II) で示される化合物とカルボン酸 (III) またはカルボン酸の適当な活性化誘導体との反応、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基  $\text{R}^2$  の除去および -  $\text{NR}^{\text{8a}}\text{R}^{\text{9a}}$  基の -  $\text{NR}^{\text{8}}\text{R}^{\text{9}}$  への変換によって、製造することができる。同様に、 $\text{R}^1$  が  $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{8}}\text{R}^{\text{9}}$  であり、 $\text{R}^3$  が  $\text{CH}_3$  である式 (I) で示される化合物に関する中間化合物は、同様の方法によって製造することができる。

10

20

30

## 【化 5】



( I I )



## 【 0 0 7 8 】

カルボン酸の適当な活性誘導体としては、対応するアシルハライド、混酸無水物または活性エステル（例えば、チオールエステル）が挙げられる。

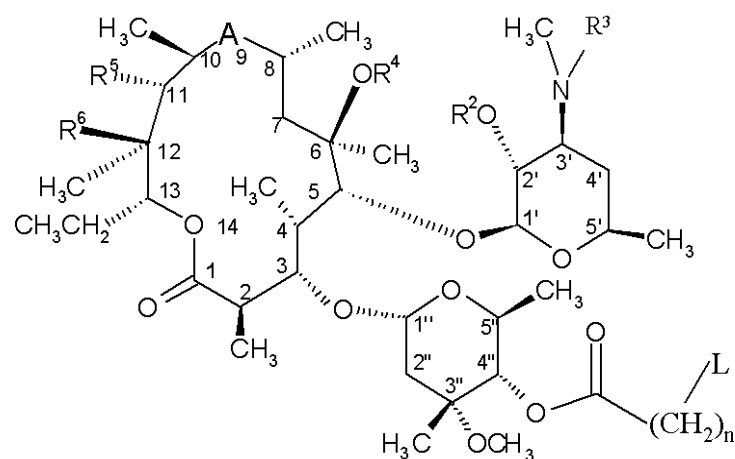
## 【 0 0 7 9 】

該反応は、好ましくは、ハロ炭化水素（例えば、ジクロロメタン）またはN,N - ジメチルホルムアミドのような適当な非プロトン性溶媒中、所望によりジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミンのような第3級塩基の存在下または無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム）の存在下で、0 ~ 120 の範囲内の温度で行われる。式（I I）で示される化合物および式（I I I）で示される化合物はまた、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）のようなカルボジイミドの存在下で反応させることができる。

## 【 0 0 8 0 】

本発明のさらなる実施態様では、R<sup>1</sup>がOC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、nが1~8の整数である式（I）で示される化合物は、nが1~8の整数であり、Lが適当な脱離基である式（I V）で示される化合物をNR<sup>8a</sup>R<sup>9a</sup>（V）と反応させることによって製造することができる。

## 【化 6】



( I V )

## 【 0 0 8 1 】

この反応は、好ましくは、ハロ炭化水素（例えば、ジクロロメタン）、エーテル（例え

ば、テトラヒドロフランまたはジメトキシエタン)、アセトニトリルまたは酢酸エチルなど、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチル-ピロリドンのような溶媒中、塩基の存在下にて行われ、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基 $R^2$ の除去および $-NR^{8a}R^{9a}$ 基の $-NR^8R^9$ への変換が行われる。使用することができる塩基の例としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基、ならびに水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化テトラアルキルアンモニウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのような無機塩基が挙げられる。この反応に適している脱離基としては、ハライド(例えば、クロリド、ブロミドまたはヨージド)またはスルホナート基(例えば、トシラート、メタンスルホナートまたはトリフラート)が挙げられる。

10

## 【0082】

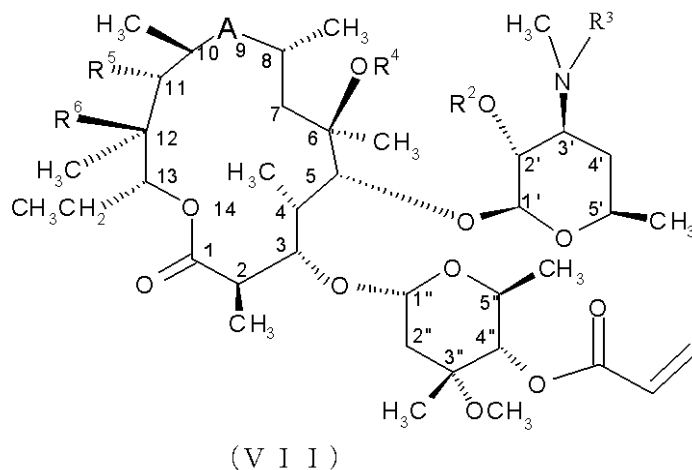
式(IV)で示される化合物は、 $R^2$ がヒドロキシル保護基である式(II)で示される化合物をカルボン酸(VI)またはカルボン酸 $HOOC(O)(CH_2)_nL$ (VI)(ここで、Lは、上記段落で定義した適当な脱離基である)の適当な活性誘導体と反応させることによって製造することができる。カルボキシル基の適当な活性誘導体は、カルボン酸(III)について上記で定義したものである。この反応は、式(II)で示される化合物とカルボン酸(III)との反応について上記した条件を用いて行われる。

## 【0083】

本発明の好ましい実施態様では、 $R^1$ が $OC(O)(CH_2)_nNR^8R^9$ であり、nが2である式(I)で示される化合物は、 $R^2$ がヒドロキシ保護基である式(VII)で示される化合物と式 $NR^{8a}R^{9a}$ (V)で示される化合物とのマイケル反応によって製造することができる。

20

## 【化7】



30

## 【0084】

この反応は、適当には、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-ピロリドン、八口炭化水素(例えば、ジクロロメタン)、エーテル(例えば、テトラヒドロフランまたはジメトキシエタン)、アセトニトリルまたはアルコール(例えば、メタノールまたはイソプロパノール)などのような溶媒中、塩基の存在下にて行われ、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基 $R^2$ の除去および $-NR^{8a}R^{9a}$ 基の $-NR^8R^9$ への変換が行われる。

40

## 【0085】

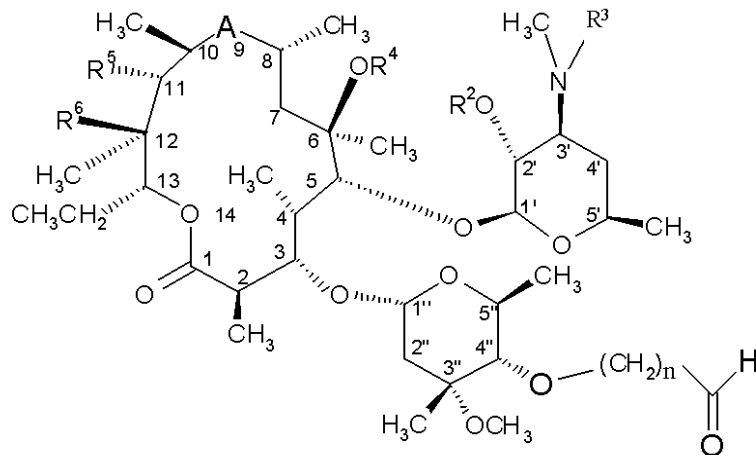
式(VII)で示される化合物は、国際特許出願公開WO 03/042228(出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する;特に第16頁~第18頁)に記載されている方法に従って製造することができる。かくして、トリエチルアミンのような塩基の存在下での $R^2$ がヒドロキシ保護基である式(II)で示される化合物と3-クロロプロピオニルクロリドとの反応により式(VII)で示される化合物が得られた。

50

## 【 0 0 8 6 】

$R^1$ が $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ である式(I)で示される化合物は、 $n$ が1~8の整数である式(VIII)で示される4''-アルデヒド化合物と式 $NR^8R^9$ (V)で示される化合物との反応、次いで、必要に応じて、保護基の除去および $NR^8R^9$ の $NR^8R^9$ への変換によって製造することができる。

## 【化8】



(VIII)

## 【 0 0 8 7 】

還元アミノ化反応は、好ましくは、メタノールおよびDMFのような溶媒中にて行われる。適当な還元剤は、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムである。

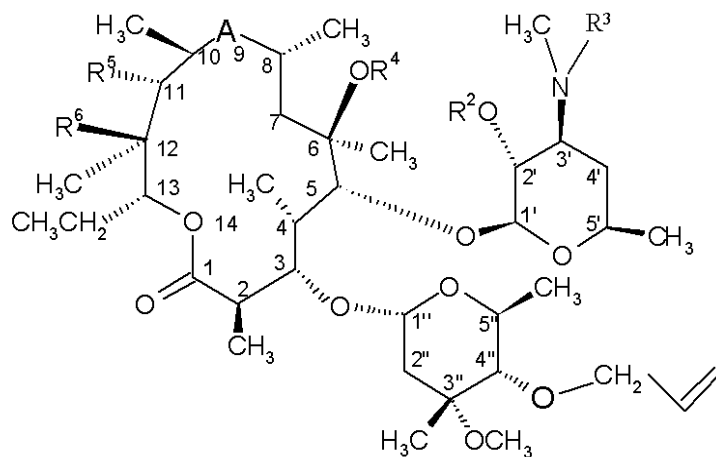
## 【 0 0 8 8 】

$n$ が1または2である式(VIII)で示される化合物は、適当に保護された式(IX)で示される化合物から、9-BBNまたは他の適当なボランによるヒドロホウ素化、次いで、過酸化水素による処理、次いで、酸化によって( $n=2$ )、または四酸化オスミウム/過ヨウ素酸塩開裂によって( $n=1$ )、製造することができる。

## 【 0 0 8 9 】

式(IX)で示される化合物は、例えばAが $-C(OH)-$ である場合には9位と11位との間での環状保護(J. Antibiot., 42, 293, 1989)によって、適当に保護された式(II)で示される4''-ヒドロキシ化合物のパラジウム触媒アリル化(Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 102, 501-505, 1983)により形成することができる。

## 【化9】



(IX)

10

20

30

40

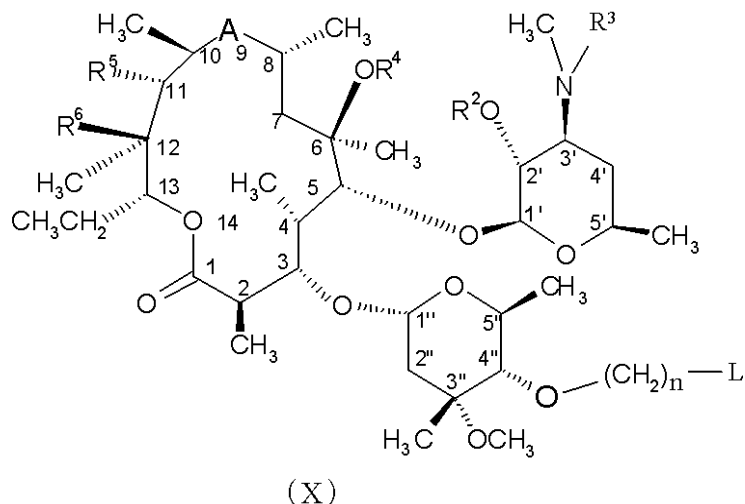
50



## 【 0 0 9 0 】

本発明のさらなる実施態様では、 $R^1$ が $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ である式(Ⅰ)で示される化合物は、式(X)：

## 【 化 1 0 】



10

で示される化合物と式 $NR^{8a}R^{9a}$ (Ⅴ)で示される化合物との反応(ここで、 $n$ が2~8の整数であり、 $L$ が適当な脱離基である)によって製造することができる。この反応は、好ましくは、ハロ炭化水素(例えば、ジクロロメタン)、エーテル(例えば、テトラヒドロフランまたはジメトキシエタン)、アセトニトリルまたは酢酸エチルなど、ジメチルスルホキシド、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドまたは1-メチル-ピロリドンのような溶媒中、塩基の存在下にて行われ、次いで、必要に応じて、保護基 $R^2$ の除去および $NR^{8a}R^{9a}$ 基の $NR^8R^9$ への変換が行われる。用いることができる塩基の例としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基、ならびに水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化テトラアルキルアンモニウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのような無機塩基が挙げられる。この反応に適している脱離基はハライド(例えば、クロリド、ブロミドまたはヨージド)である。

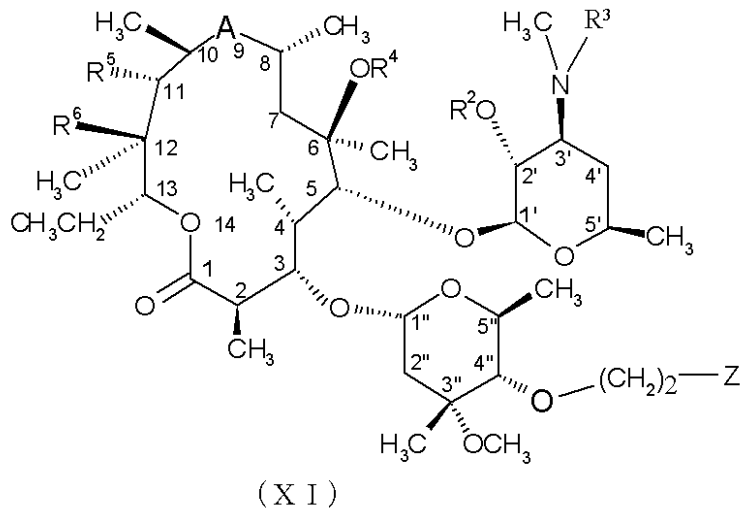
20

30

## 【 0 0 9 1 】

本発明のさらなる実施態様では、 $R^1$ が $-O-(CH_2)_nNR^8R^9$ であり、 $n$ が3であり、 $R^8$ および $R^9$ が同一であって上記で定義した意味を有する式(Ⅰ)で示される化合物は、 $Z$ が $CH_2NH_2$ である式(XⅠ)で示される4"-アミンの式 $HC(O)R^8$ (XⅡ)で示される化合物による還元アルキル化によって製造することができる。

## 【化 1 1】



10

## 【0092】

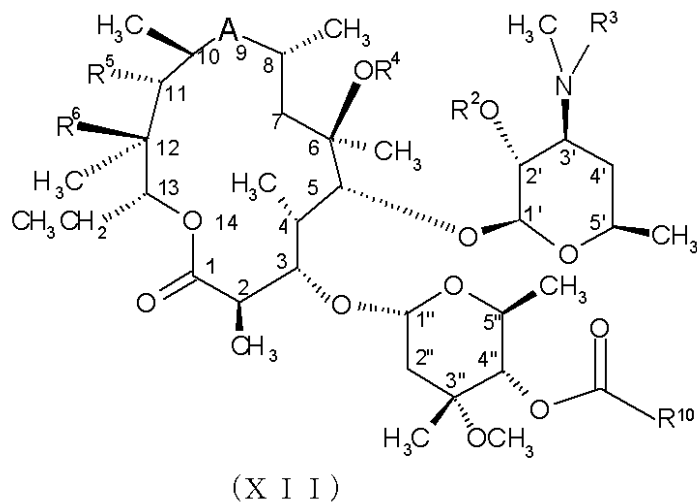
Z が  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  である式 (X I) で示される化合物は、 $\text{NaH}$  のような塩基の存在下、 $\text{DMSO}$ 、 $\text{THF}$ 、 $t\text{-BuOH}$  のような溶媒中での適当に保護された式 (I I) で示される化合物とアクリロニトリルとの反応によって Z がシアノ基である式 (X I) で示される化合物を得、次いで、シアノ基の接触還元を行うことによって製造することができる。

20

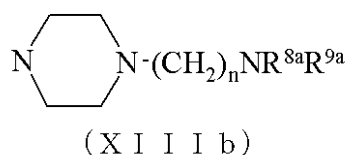
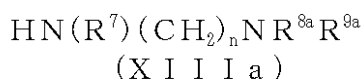
## 【0093】

式 (I) で示される化合物は、 $\text{R}^2$  がヒドロキシ保護基であってよく、 $\text{R}^{10}$  がイミダゾリルまたはハロゲンのような活性化基である式 (X I I) で示される適当な活性化化合物と式 (X I I I a) または (X I I I b) で示されるアミンの適当な保護誘導体との反応、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基  $\text{R}^2$  の除去および  $\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$  基の  $\text{NR}^8\text{R}^9$  への変換によって製造することができる。

## 【化 1 2】



10



20

## 【0094】

この反応は、好ましくは、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミドのような適当な非プロトン性溶媒中にて行われる。

## 【0095】

Aが-C(=NOR<sup>7</sup>)であり、R<sup>7</sup>が水素である式(I I)で示される化合物は公知化合物であるか、または、それらは慣用技術によって、例えば、米国特許第3,478,014号またはJournal of Antibiotics, 44, 313, 1991に従って製造することができる。R<sup>7</sup>が水素原子以外のものである化合物は、例えばEP 1 167 375に従って、オキシムのアルキル化によって製造することができる。全て、出典明示により本明細書の一部を構成する。

30

## 【0096】

Aが-CH(OH)-である式(I I)で示される化合物は公知化合物であるか、または、それらは慣用技術によって、例えば、C-9ケト基の、還元剤(例えば、水素化物(水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム)による処理によって、製造することができる(JACS 79, 6062, 1957, Journal of Antibiotics 43, 1334, 1990(出典明示により本明細書の一部を構成する))。

40

## 【0097】

Aが-NHC(O)-または-C(O)NH-であり、R<sup>4</sup>がC<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>2-6</sub>アルケニルである式(I I)で示される化合物は公知化合物であるか、または、それらは、WO 99/51616(出典明示により本明細書の一部を構成する)に記載されている方法に従って、ベックマン転位によって、対応する6-O-アルキルまたはアルケニルエリスロマイシンA-オキシムから製造することができる。

## 【0098】

Aが-NR<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-である式(I I)で示される化合物は公知化合物であるか、または、それらは当該技術分野における公知方法に類似する方法によって製造することができる。かくして、それらは、米国特許第4328334号、BE 892357、米国

50

特許第4464527号、Bioorg. Med. Chem. Lett., 3, 1287, 1993 (全て、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する)に記載されている方法に従って製造することができる。

【0099】

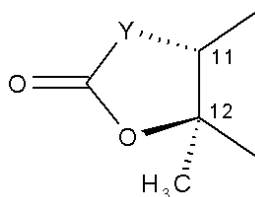
$R^3$ が $C_{2-4}$ アルキルまたは $C_{1-5}$ アルカノイルである式(II)で示される化合物は、3'-NMe<sub>2</sub>基のクロロギ酸ベンジルによるモノ-脱メチル化、次いで、米国特許第5,250,518号に記載されているように2'位および3'位のベンジルオキシカルボニル基の除去によって製造することができる。3'-NMe<sub>2</sub>基の脱メチル化の別法は、米国特許第3,725,385号およびWO 2004/013153に記載されているように、有機溶媒の存在下での酢酸ナトリウムおよびヨウ素による処理によって行うことができる。このようにして得られた第2級アミンの次なるアルキル化またはアシル化は、慣用的な合成技術に従って行われる。この段落で引用した全ての文献は、出典明示により本明細書の一部を構成する。

10

【0100】

$R^5$ および $R^6$ が、それらの間にある原子と一緒にあって、下記構造：

【化13】



20

(ここで、Yは、-CH<sub>2</sub>-、-CH(CN)-、-O-、-N(R<sup>7</sup>)-および-CH(SR<sup>7</sup>)-から選択される二価の基である)

を有する環状の基を形成する式(II)で示される化合物は、当該技術分野における周知の方法に類似する方法によって製造することができる。かくして、それらは、WO 2004/039822 (出典明示により本明細書の一部を構成する)およびそこで引用されている文献に記載されている方法に従って製造することができる。

【0101】

本発明のさらなる態様は、炎症部位に応じて様々な方法で、例えば、経皮投与、経口投与、口腔投与、直腸投与、非経口投与、または気道内での適用が意図される場合の吸入による投与によって投与することができる抗炎症剤および免疫調節剤として式Iで示される化合物を使用する方法に関する。

30

【0102】

本発明の化合物の対応する製剤は、TNF-、IL-1、IL-2、IL-5、IL-6およびIL-8を包含するがこれらに限定されるものではない炎症性サイトカインまたは他の炎症メディエーターの産生に関与する異常なまたは望ましくない(過剰な、未制御の、または調節不全の)炎症性免疫応答によって引き起こされるかまたはそれに関連するいくつかの障害(疾患および他の病理的炎症状態)の予防および治療的処置(予防、遅延、阻害または軽減)に使用することができる。これらの障害としては、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、多発性硬化症、網膜ブドウ膜炎、紅斑性狼瘡、強皮症のような自己免疫疾患；乾癬、挫創；リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、骨髓炎のような炎症成分を有する他の関節炎状態；敗血症性関節炎および多発性関節炎；髄膜炎、アルツハイマー病、AIDS認知症脳炎のような他の炎症性脳障害、網膜炎のような他の炎症性眼炎；湿疹、他の皮膚炎(例えば、アトピー性、接触性)、乾癬、UV照射(太陽光線および類似のUV源)によって誘発されるやけどのような炎症性皮膚障害；クローン病、潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患；COPD；嚢胞性線維症；気管支拡張症；喘息；アレルギー性鼻炎のような他のアレルギー障害；慢性副鼻腔炎；脳卒中後の脳損傷のような急性外傷に関連する症状、心筋虚血による心臓組織損傷、成人呼吸窮迫症候群において生じるような肺損傷；敗血症、敗血症性ショック、骨髓炎、毒素性ショック症候群のような炎症を伴う感染；腎炎(例えば、糸球体腎炎)のような特定の臓器または組織

40

50

に関連する他の炎症状態、虫垂炎、痛風、胆嚢炎、うっ血性心不全、ⅠⅠ型糖尿病、肺線維症、閉塞性細気管支炎；びまん性汎細気管支炎；アテローム性動脈硬化症および再狭窄のような血管疾患；および移植片拒絶反応を引き起こす同種免疫が挙げられる。当該化合物はまた、気道内での適用が意図される吸入により投与することができる。本発明のさらなる目的は、式Ⅰで示される活性化合物の最適なバイオアベイラビリティを達成するための化合物の様々な医薬剤形の調製に関する。

#### 【0103】

医薬組成物

また、本発明は、本発明の化合物の有効量、および担体または希釈剤のような医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

10

#### 【0104】

本発明の方法において用いる場合、式Ⅰで示される化合物は、原体物質として投与することができるが、活性成分を、例えば該作用物質が意図される投与経路および標準的な製薬プラクティスに関して選択される医薬上許容される担体と混合されている医薬製剤中に提供することが好ましい。

#### 【0105】

本発明の化合物の対応する製剤は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、アレルギー性鼻炎、鼻茸のような炎症性鼻疾患、クローン病、大腸炎、腸炎、潰瘍性大腸炎のような腸疾患、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、神経皮膚炎、掻痒症のような皮膚の炎症、結膜炎および関節リウマチを包含するいくつかの疾患および病理的炎症状態の予防（上記「治療」の定義に関連して記載され定義された臨床および亜臨床症状の1つまたはそれ以上の再発の遅延または阻害を含むがこれらに限定されるものではない）および治療的処置において使用することができる。

20

#### 【0106】

「担体」なる用語は、活性化合物と一緒に投与される希釈剤、賦形剤および／またはビヒクルをいう。本発明の医薬組成物は、2種類以上の担体の組み合わせを含有することができる。かかる医薬担体は、水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール水溶液、および油（落花生油、大豆油、鉱油およびゴマ油などのような、石油起源、動物起源、植物起源または合成起源のものが挙げられる）のような滅菌液体であり得る。水または生理食塩水、ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液は、好ましくは、特に注射液用の担体として用いられる。適当な医薬担体は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Editionに記載されている。医薬担体の選択は、意図される投与経路および標準的な製薬プラクティスに関して選択され得る。医薬組成物は、担体に加えて、適当な結合剤、滑沢剤、懸濁化剤、コーティング剤および／または可溶化剤を含むことができる。

30

#### 【0107】

「医薬上許容される賦形剤」は、一般的に安全で非毒性で、生物学的にもそれ以外でも望ましくないものではない医薬組成物を調製するのに有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用およびヒト医薬的使用に受け入れられる賦形剤を包含する。「医薬上許容される賦形剤」は、本明細書で用いる場合、1種類または2種類以上のこのような賦形剤を含む。

40

#### 【0108】

本発明に従って用いるための医薬組成物は、1種類またはそれ以上の医薬上許容される担体または賦形剤を用いて慣用の方法で処方され得る、経口用、非経口用、経皮用、吸入用、舌下用、局所用、植込み用もしくは鼻腔内用の、または経腸投与（または他の粘膜投与）される、懸濁剤、カプセル剤または錠剤の剤形であり得ることが理解されるであろう。

#### 【0109】

異なる送達系に依存して様々な組成物／製剤要求がある。全ての化合物を同一経路によって投与する必要があるとは限らないと理解されるべきである。同様に、組成物が2種類以上の活性成分を含む場合、これらの成分は、同一または異なる経路によって投与するこ

50

とができる。一例として、本発明の医薬組成物は、ミニポンプを用いて、または、例えば鼻腔用スプレー剤または吸入用エアゾール剤または体内摂取可能な溶液として粘膜経路によって、または、組成物が例えば静脈内経路、筋肉内経路または皮下経路による送達のために注射用剤形によって処方される場合には非経口的に送達されるように処方することができる。別法として、製剤は、複数の経路によって送達され得る。

#### 【0110】

本発明はまた、医薬上許容されるビヒクルと混合した式 I で示される化合物またはその塩の 1 つの治療上有効量を含む医薬製剤に関する。本発明の医薬製剤は、経口投与、粘膜投与および / または非経口投与に適している液剤、例えば、点滴剤、シロップ剤、液剤、使える状態であるかまたは凍結乾燥製剤の希釈によって調製される注射液剤であり得るが、好ましくは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、ペレット剤、ペッサリー剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤 (salves)、ゲル剤、軟膏剤 (ointments) としての固体または半固体 ; または液剤、坐剤、乳剤、または経皮経路または吸入による投与に適している他の剤形である

10

#### 【0111】

本発明の化合物は、即時放出、遅延放出、修飾放出、持続放出、パルス放出または制御放出用途のために投与され得る。

#### 【0112】

当該化合物はまた、経口投与または直腸投与することができる、臓器または組織に局在する炎症 (例えば、クローン病) を治療するための製剤に配合され得る。経口投与用製剤は、炎症部位での化合物のバイオアベイラビリティを可能にする賦形剤を配合することができる。これは、腸内および遅延放出製剤の異なる組み合わせによって達成することができる。式 I で示される化合物はまた、該化合物が、当該技術分野で周知であるような適当な製剤を用いることができる浣腸の剤形で適用される場合、クローン病および腸炎症性疾患の治療において使用することができる。

20

#### 【0113】

いくつかの実施態様では、経口組成物は、ゆっくりとした、遅延された、または位置決めされた放出 (例えば、腸内、特に、大腸内放出) 錠剤またはカプセル剤である。この放出プロフィールは、限定されないが、胃内の条件に耐性を示すが病変または炎症部位が同定された大腸または G I 管の他の部分内で内容物を放出するコーティングを用いることによって達成され得る。遅延放出は、単に崩壊するのがゆっくりであるコーティングによって達成され得る。1 種類またはそれ以上の適当なコーティングおよび他の賦形剤の選択によって、単一の製剤中にて 2 つの (遅延および位置決め放出) プロフィールを組み合わせることができる。このような製剤は、本発明のさらなる特徴を構成する。

30

#### 【0114】

経口投与用製剤は、腸内の炎症部位での化合物のバイオアベイラビリティを可能にするように設計され得る。これは、遅延放出製剤の異なる組み合わせによって達成することができる。式 I で示される化合物はまた、該化合物が適当な製剤を用いることができる浣腸の剤形で適用される場合、クローン病および腸炎疾患の治療に用いることができる。

#### 【0115】

40

遅延または位置決め放出および / または腸溶性経口製剤に適している組成物としては、耐水性であり、pH 感受性であり、腸液によって消化されるかまたは乳化されるか、または、湿らせた場合にゆっくりとしているが規則的な速度ではがれ落ちる物質でフィルムコーティングされた錠剤製剤が挙げられる。適当なコーティング物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸およびそのエステルの重合体、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ポリエチレングリコール、フタル酸ジブチル、トリアセチンおよびヒマシ油に限定されないがこれらのような可塑剤を使用することができる。顔料もまたフィルムを着色するために使用することができる。坐剤は、カカオ脂のような担体、Suppocire

50

CおよびSuppocire NA50(ドイツ国デー・ヴァイル・アム・ラインのGattefosse Deutschland GmbHによって供給された)のような坐剤基剤、および硬化パーム油およびパーム核油(C8-C18トリグリセリド)のエステル交換、グリセロールおよび特定の脂肪酸のエステル化によって得られる他のSuppocire型賦形剤、またはポリグリコシル化グリセリド、およびwhitesol(添加剤を含む硬化植物油誘導体)を使用することによって製造される。浣腸剤は、本発明の適当な活性化合物、および懸濁剤用の溶媒または賦形剤を使用することによって製剤化される。懸濁剤は、微粉末化された化合物、ならびに、カルボキシメチルセルロースおよびその塩、ポリアクリル酸およびその塩、カルボキシビニルポリマーおよびその塩、アルギン酸およびその塩、アルギン酸プロピレングリコール、キトサン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、N-ビニルアセトアミドポリマー、ポリメタクリル酸ビニル、ポリエチレングリコール、プルロニック、ゼラチン、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体、可溶性デンプン、プルランおよびメチルアクリレートおよび2-エチルヘキシルアクリレートレシチンの共重合体、レシチン誘導体、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン水和ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、および6.5~8のpH範囲のプルロニックおよび適当なバッファー系のような懸濁液安定剤、増粘剤および乳化剤を含有する適当なビヒクルを使用することによって調製される。保存剤、マスキング剤の使用は好適である。微粉末化粒子の平均直径は、1~20μmであり得るか、または、1μm未満であり得る。化合物はまた、それらの水溶性塩形態を使用することによって製剤に配合することができる。

#### 【0116】

別法として、材料を、錠剤のマトリックス、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、またはアクリル酸およびメタクリル酸エステルの重合体に取り込むことができる。これらの後者の物質はまた、圧縮コーティングによって錠剤に塗布することもできる。

#### 【0117】

医薬組成物は、活性物質の治療上有効量と、投与経路に依存して異なる形態を有することができる医薬上許容される担体とを混合することによって調製することができる。医薬組成物は、慣用の医薬賦形剤および製剤化方法を使用することによって調製することができる。経口投与のための剤形は、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、マンニトールを包含する通常の固体ビヒクル、ならびにエタノール、グリセロールおよび水を包含するがこれらに限定されない通常の液体経口賦形剤を加えることができるカプセル剤、散剤または錠剤であり得る。全ての賦形剤を崩壊剤、溶媒、造粒剤、モイスチャライザーおよび結合剤と混合することができる。固体担体(例えば、デンプン、糖、カオリン、結合剤、崩壊剤)を経口組成物の調製に使用する場合、製剤は、限定されないが散剤、顆粒または被覆した粒子を含有するカプセル剤、錠剤、ハードゼラチンカプセル剤、または顆粒剤の剤形であり得、固体担体の量は、変化することできる(1mg~1g)。錠剤およびカプセル剤は、好ましい経口組成物剤形である。

#### 【0118】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、液剤、懸濁剤または乳剤を含む、意図される投与方法に適しているいずれもの剤形であり得る。液体担体は、典型的には、液剤、懸濁剤および乳剤を調製するのに使用される。本発明のプラクティスに用いるために意図される液体担体としては、例えば、水、生理食塩水、医薬上許容される有機溶媒、および医薬上許容される油脂など、ならびにそれらの2種類またはそれ以上の混合物が挙げられる。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、栄養剤、緩衝剤、保存剤、懸濁化剤、増粘剤、粘性調節剤および安定剤などのような他の適当な医薬上許容される添加剤を含有すること

ができる。適当な有機溶媒としては、例えば、エタノールのような一価アルコール、およびグリコールのような多価アルコールが挙げられる。適当な油としては、例えば、大豆油、ヤシ油、オリーブ油、紅花油および綿実油などが挙げられる。非経口投与については、担体また、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどのような油性エステルであってもよい。本発明の組成物はまた、微粒子剤、マイクロカプセル剤およびリボソームカプセル剤などの剤形、ならびにそれらの２種類またはそれ以上の組み合わせであってもよい。

#### 【 0 1 1 9 】

本発明において有用な経口組成物のための医薬上許容される崩壊剤の例としては、デンプン、アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、微結晶性セルロース、アルギネート、樹脂、界面活性剤、発泡組成物、ケイ酸アルミニウム水溶液および架橋ポリビニルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

#### 【 0 1 2 0 】

本発明において有用な経口組成物のための医薬上許容される結合剤の例としては、アカシア；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースのようなセルロース誘導体；ゼラチン、グルコース、デキストロース、キシリトール、ポリメタクリレート、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、トラガカント、キサンタン樹脂、アルギネート、ケイ酸マグネシウム - アルミニウム、ポリエチレングリコールまたはベントナイトが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

20

#### 【 0 1 2 1 】

経口組成物のための医薬上許容される充填剤の例としては、ラクトース、アンヒドロラクトース、ラクトース・一水和物、シュクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、セルロース（特に、微結晶性セルロース）、ジヒドロ - またはアンヒドロリン酸カルシウム、炭酸カルシウムおよび硫酸カルシウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【 0 1 2 2 】

本発明の組成物において有用な医薬上許容される滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、酸化エチレンの重合体、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

#### 【 0 1 2 3 】

経口組成物に適している医薬上許容されるオドラントの例としては、合成アロマ、およびオイル、花、果物（例えば、バナナ、リンゴ、酸果桜桃、桃）の抽出エキスおよびそれらの組合せのような天然芳香油、および類似のアロマが挙げられるが、これらに限定されるものではない。それらの使用は多くの因子に依存しており、最も重要なのは、該医薬組成物を摂取するであろう個体群の官能受容性である。

#### 【 0 1 2 4 】

経口組成物に適している医薬上許容される色素の例としては、二酸化チタン、 $\beta$ -カロテンおよびグレープフルーツ果皮抽出エキスのような合成色素および天然色素が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

#### 【 0 1 2 5 】

経口組成物に適している医薬上許容される甘味料の例としては、アスパルターム、サッカリン、サッカリンナトリウム、サイクラミン酸ナトリウム、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、ラクトースおよびシュクロースが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【 0 1 2 6 】

適当な医薬上許容される緩衝剤の例としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重炭酸

50



ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0127】

適当な医薬上許容される界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベートが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0128】

適当な医薬上許容される保存剤の例としては、溶媒、例えば、エタノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、第4級アンモニウム塩、およびパラベン（例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンなど）のような種々の抗細菌剤および抗真菌剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0129】

適当な医薬上許容される安定剤および抗酸化剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、チオ尿素、トコフェロールおよびブチルヒドロキシアニソールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0130】

本発明の化合物はまた、例えば、坐剤（例えば、ヒト用または獣医学用の慣用の坐剤基剤を含有する）として、またはペッサリー剤（例えば、慣用のペッサリー基剤を含有する）として、処方され得る。

【0131】

経皮または粘膜外部投与については、式Iで示される化合物は、軟膏剤またはクリーム剤、ゲル剤またはローション剤の剤形で調製することができる。軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤は、適当な乳化剤またはゲル化剤の添加を伴って水または油性基剤を使用して処方することができる。式Iで示される化合物が加圧されたエアゾールの形態で送達される得る本発明の化合物の製剤は呼吸器吸入にとって特に重要である。ほとんどの粒子を5 μmまたはそれ以下の微粒子サイズにするために、式Iで示される化合物を、例えばラクトース、グルコース、高脂肪酸、ジオクチルスルホコハク酸のナトリウム塩、または最も好ましくはカルボキシメチルセルロース中にて、均質化した後に微粉化するのが好ましい。吸入製剤については、該エアゾールは、該活性物質を投薬するためにガスまたは液体噴霧剤と混合することができる。吸入器またはアトマイザーまたはネブライザーを使用することができる。かかる装置は知られている。例えば、Newman et al., Thorax, 1985, 40: 61-676、Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985, 22: 87-92を参照。バード・ネブライザーを使用することもできる。米国特許第6,402,733号；第6,273,086号；および第6,228,346号もまた参照のこと。

20

30

【0132】

皮膚への局所投与については、本発明の作用物質は、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ロウ、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水のうちの1つまたはそれ以上との混合物に懸濁または溶解した活性化合物を含有する適当な軟膏剤として処方することができる。かかる組成物はまた、高分子物質、油、液体担体、界面活性剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、抗酸化剤、モイスチャライザー、皮膚軟化剤、着色料およびオドランツのような他の医薬上許容される賦形剤を含有することもできる。

40

【0133】

かかる局所用組成物に適している医薬上許容される高分子物質の例としては、アクリル酸ポリマー；セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース；天然ポリマー、例えば、アルギナート、トラガカント、ペクチン、キサンタンおよびキトサンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0134】

50

適応があれば、本発明の化合物は、鼻腔内投与または吸入により投与することができ、好都合には、ドライパウダー吸入器、または適当な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 A T " ") または 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7 E A)、二酸化炭素または他の適当なガスを使用する加圧容器、ポンプ、スプレーまたはネブライザーからのエアゾールスプレー提供の形態で送達される。加圧エアゾールの場合、投与単位は、定量を送達するための弁を設けることによって決定することができる。加圧容器、ポンプ、スプレーまたはネブライザーは、例えば、溶媒としてエタノールおよび噴霧剤の混合物を使用して、活性化化合物の溶液または懸濁液を含有することができ、さらに滑沢剤、例えばトリ

10

#### 【0135】

吸入器またはガス注入器で使用するためのカプセル剤およびカートリッジ剤（例えば、ゼラチン製）は、当該化合物およびラクトースまたはデンプンのような適当な粉末基剤の粉末混合物を含有するように処方することができる。

#### 【0136】

吸入による局所投与については、本発明の化合物は、ネブライザーによってヒトまたは獣医学で使用するために送達され得る。

#### 【0137】

本発明の医薬組成物は、0.01 ~ 99 % w / v の活性物質を含有することができる。

20

#### 【0138】

本発明の化合物の治療上有効量は、当該技術分野で知られている方法によって決定することができる。本発明の化合物は、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシンのような他の化合物よりも効率的に所望の部位に送達されるので、本発明の化合物は、アジスロマイシンやクラリスロマイシンと比べて少量（モル基準で）を送達することができるが、同一の治療効果が得られる。かくして、下記表は、単に指針としての機能を果たすだけである。当該化合物、その医薬上許容される誘導体の広範囲に及ぶ好ましい有効量が下記表に示される。

#### 【0139】

#### 【表1】

30

	式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の量 (1日につき体重1kgあたりの $\mu\text{mol}$ )
広い範囲	約0.004~約4000
より狭い範囲	約0.04~約400
さらに狭い範囲	約4~約400
最も狭い範囲	約12~約120

#### 【0140】

本発明の効力は、炎症または抗炎症効果を評価する方法によって評価することができる。この目的のために、マイクロバブルの注入を伴うコントラストウルトラサウンドの使用、炎症性サイトカイン（例えば、TNF - 、IL - 1、IFN - ）の測定、活性免疫系細胞（活性T細胞、炎症組織または移植組織を特異的に認識する細胞傷害性T細胞）の測定、および観察（浮腫の軽減、紅斑の軽減、掻痒または灼熱感の軽減、体温の低下、罹患臓器の機能の改善）、ならびに以下の方法のいずれかが挙げられるがこれらに限定されない多くの公知の方法がある。

40

#### 【0141】

投与は、1日1回、1日2回、またはそれよりも高頻度であってよく、疾患または障害の維持期の間に、例えば毎日または1日2回の代わりに2または3日に1回に減らすことができる。投与量および投与の頻度は、当業者に知られている急性期の臨床的徴候の少な

50

くとも1つまたはそれ以上、好ましくは2つ以上が軽減されたかまたはなくなった寛解期の維持を裏付ける臨床的徴候に依存するであろう。

#### 【0142】

##### 生物学的アッセイ

本発明の化合物の治療効果を次のようなインビトロおよびインビボの実験で測定した。

#### 【0143】

生物学的実施例でアッセイされたサイトカインは、上昇した量で表される場合には炎症のマーカーであり、また細胞増殖、顆粒球脱顆粒および肺好中球増多の場合には、これら免疫細胞の挙動もまたそれらの活性化の、したがって炎症のマーカーである。したがって、炎症誘発性サイトカインの発現または分泌の減少および細胞増殖、脱顆粒または好中球蓄積の減少は、化合物の抗炎症活性の尺度である。肺好中球増多は、特に、COPDのモデルとしての役割を果たす。

10

#### 【0144】

本明細書で規定した生物学的アッセイを使用して分析した化合物は、それが、少なくとも1つの刺激剤（例えば、PMAまたはPHA）での刺激後に、少なくとも1つの阻害機能（すなわち、TNF- またはIL-6の阻害）において正の対照（すなわち、アジスロマイシン）よりも優れていれば「活性がある」と見なされる。より好ましくは、活性化化合物は少なくとも1つの阻害機能において50%を超える阻害を示す。

#### 【0145】

##### 試料調製

20

インビトロ実験で使用される試験物質をジメチルスルホキシド（DMSO）（クロアチアのKemika）に50mMおよび10mMの濃度で溶解し、さらに、1%熱不活化ウシ胎仔血清（FBS）、1%L-グルタミン、50U/mlペニシリン、50μg/mlストレプトマイシンおよび2.5μg/mlファンギゾン（アムホテリシンB）を追加したダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）1mLで最終濃度50μMおよび10μMに希釈した。FBSを米国のSigmaから購入した以外は、培地およびすべての培地追加物をオーストラリアのGibcoから購入した。

#### 【0146】

##### 末梢血白血球の単離

末梢血白血球（PBL）は、健康なボランティアの静脈血から、2%デキストランT-500（米国のAmersham Biosciences）での沈殿およびそれに続く多白血球血漿の遠心分離により得た。

30

#### 【0147】

インビトロでの刺激されたヒト末梢血白血球による炎症誘発性サイトカイン産生の阻害

上記のようにして単離した末梢血白血球（PBL）を、48ウェルプレート中で、10%熱不活化ウシ胎仔血清（FCS、米国のBiowhittaker）、100U/mlペニシリン（オーストラリアのGibco）、100μg/mlストレプトマイシン（オーストラリアのGibco）および2mM L-グルタミン（オーストラリアのGibco）を追加したRPMI 1640培地（クロアチアのInstitute of Immunology）からなる培養培地中に1ウェル当たり $3 \sim 5 \times 10^6$ 細胞の濃度で播種し、5%CO<sub>2</sub>および湿度90%の雰囲気下、37℃で試験化合物と一緒に2時間ブレインキュベートした。次いで、刺激剤（米国のSigma）を最終濃度2μg/mlのリボ多糖（LPS）、1μg/mlホルボール12-ミリステート13-アセテート（PMA）または120μg/mlのザイモサンに加えた。試料を上記条件下で一夜インキュベートした。インキュベーション終了時に、上清をエッペンドルフ管に移し、1500×gで10分間遠心分離した。細胞上清中のヒトTNF-α、IL-1、IL-6およびIL-8の濃度を、捕獲および検出用抗体（ミネソタ州ミネアポリスのR&D Systems）を製造会社の推奨に従って使用してサンドイッチELISAにより測定した。

40

#### 【0148】

下記式を用いて阻害率（%）を算出した：

50

阻害率(%) = (1 - 試料中のサイトカインの濃度 / 正の対照中のサイトカインの濃度) × 100

【0149】

正の対照とは、試験化合物と一緒にプレインキュベートされなかった、LPS、PMAまたはザイモサンによって刺激された試料をいう。

【0150】

【表2-1】

表1. 化合物で処理された、刺激されたPBLによる炎症誘発性サイトカイン産生の阻害率

実施例	濃度 (uM)	TNF- $\alpha$			IL-1 $\alpha$			IL-6			IL-8		
		PMA	LPS	ザイモ サン	PMA	LPS	ザイモ サン	PMA	LPS	ザイモ サン	PMA	LPS	ザイモ サン
アジスロマイシン	10	0	36	6	0	28	20	0	15	20	0	0	0
	50	0	20	64	0	48	75	0	40	75	0	0	0
クラリスロマイシン	10	0	0	0	26	0	36	0	11	28	33	23	0
	50	0	0	0	33	0	59	0	0	0	0	0	0
1	10	0	54	88	0	67	73	0	10	29	0	0	29
	50	94	100	100	84	93	83	96	94	100	100	97	100
3	10	91	72	76	73	87	88	60	56	44	30	48	32
	50	83	81	96	68	86	91	66	78	74	22	71	16
8	10	46	51	87	71	66	86	24	16	57	40	38	31
	50	87	85	92	86	83	94	100	63	80	89	79	88
9	10	93	73	14	69	72	82	30	22	0	0	18	0
	50	85	96	72	72	82	0	95	100	100	94	96	91
10	10	41	49	14	30	44	48	12	14	19	0	27	28
	50	62	86	72	0	41	49	18	71	39	42	52	36
12	10	49	23	77	45	43	88	32	16	67	0	7	2
	50	97	92	97	90	95	100	67	81	91	3	72	9
15	10	82	61	93	80	80	96	50	39	76	0	38	42
	50	96	99	100	96	98	99	95	93	96	95	94	91
17	10	46	13	30	55	25	58	37	9	33	21	4	20
	50	67	21	46	75	44	90	55	14	60	13	6	13
18	10	38	9	21	34	16	51	33	10	34	7	6	25
	50	57	12	30	68	45	90	61	23	63	0	0	22
21	10	8	0	5	31	14	58	17	1	22	6	0	0
	50	75	10	39	69	54	86	63	22	50	23	4	13
22	10	0	0	0	14	5	57	16	3	28	0	0	10
	50	55	23	35	56	46	76	60	28	51	15	5	30
23	10	5	0	0	12	2	67	20	0	35	0	0	22
	50	54	19	37	69	39	75	59	14	45	15	10	43
25	10	41	0	19	58	22	82	51	4	51	0	0	17
	50	91	71	88	86	61	93	87	62	86	34	45	63
33	10	23	16	16	33	28	55	9	8	13	0	0	0
	50	74	50	53	75	42	85	49	30	40	10	11	40

【0151】

【表 2 - 2】

		T N F - $\alpha$			I L - 1 $\alpha$			I L - 6			I L - 8		
3 4	10	86	55	65	86	69	77	66	28	66	33	21	32
	50	100	96	100	100	82	99	95	91	99	76	87	81
3 7	10	28	15	17	14	60	49	41	20	21	17	14	27
	50	45	76	96	25	69	98	57	78	100	10	0	0
4 0	10	55	67	60	0	0	1	0	7	0	31	24	6
	50	77	82	76	0	28	55	0	0	0	12	0	0
4 1	10	30	39	27	52	79	80	59	25	36	10	29	19
	50	70	95	99	100	84	100	79	92	100	42	87	63
4 8	10	31	49	82	38	64	85	30	57	73	25	36	49
	50	90	87	97	78	79	92	84	97	97	83	85	90
4 9	10	37	69	70	35	84	76	76	70	76	0	44	15
	50	86	91	93	84	86	25	86	99	97	95	86	54
5 0	10	0	10	36	0	19	81	0	0	52	0	0	0
	50	100	100	98	44	23	69	23	54	96	100	61	70
5 1 C	10	18	5	38	0	2	62	27	4	42	12	0	26
	50	4	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
5 3	10	82	28	64	92	83	92	66	20	68	30	9	19
	50	100	100	100	99	95	100	95	99	100	63	100	92
5 4	10	25	3	11	62	60	56	0	0	9	0	0	0
	50	96	55	92	97	69	98	71	58	87	40	82	53
5 8	10	58	39	61	66	72	86	42	29	56	29	21	21
	50	97	95	100	52	90	99	89	93	100	82	86	95
5 9	10	98	70	91	82	94	99	75	61	80	72	42	54
	50	98	99	100	45	82	91	90	98	100	74	81	96
6 0	10	88	55	87	88	86	94	59	46	68	67	42	39
	50	99	99	100	65	91	97	92	97	100	83	83	97
6 3	10	21	0	0	52	59	45	24	8	0	0	0	0
	50	73	69	87	81	89	100	62	60	90	3	36	44
9 0	10	40	78	53	61	62	82	46	67	60	0	4	24
	50	95	100	94	57	91	100	90	88	100	53	38	88
9 5	10	34	12	47	25	0	38	17	1	18	0	0	5
	50	50	30	63	75	0	42	56	8	58	21	16	33
9 6	10	14	3	21	32	0	36	27	0	17	0	0	6
	50	48	13	61	81	0	88	64	3	76	12	17	40
9 7	10	31	0	43	57	0	49	32	0	9	4	0	10
	50	57	62	69	79	0	34	51	14	56	29	23	34

## 【 0 1 5 2 】

末梢血単核細胞の単離

健康なドナーからヘパリン化末梢血を得、 $400 \times g$ で30分間のHistopaque 1077（米国のSigma）密度遠心分離により末梢血単核細胞（PBMC）を単離した。回収したPBMCを血漿中にて $400 \times g$ で10分間遠心分離し、RPMI 1640（クロアチアのInstitute of Immunology）に再懸濁し、遠心分離により洗浄した。

## 【 0 1 5 3 】

インビトロで刺激されたヒト末梢血単核細胞によるT細胞特異的サイトカイン、IL - 2およびIL - 5の産生の阻害

上記のようにして単離した末梢血単核細胞（PBMC）を、48ウェルプレート中で、

10

20

30

40

50

上記の R P M I 培養培地中に 1 ウェル当たり  $1 \times 10^6$  細胞の濃度で播種した。細胞を  $10 \mu\text{g} / \text{mL}$  のフィトヘマグルチニン ( P H A ) ( 米国のSigma ) で刺激し、湿度 90 % 中、37 °C および 5 % C O <sub>2</sub> にて試験化合物 ( 10 および 50  $\mu\text{M}$  ) と一緒に 3 日間インキュベートした。サイトカイン濃度を、捕獲および検出用抗体 ( 米国のR&D ) を製造会社の推奨に従って使用してサンドイッチ E L I S A により測定した。

【 0 1 5 4 】

下記式を用いて阻害率 ( % ) を算出した：

阻害率 ( % ) = ( 1 - 試料中のサイトカインの濃度 / 正の対照中のサイトカインの濃度 ) × 100

【 0 1 5 5 】

正の対照とは、試験化合物で処理されなかった、L P S、P M A またはザイモサンによって刺激された試料をいう。

【 0 1 5 6 】

【表 3】

表 2. 試験化合物で処理された、刺激された P B M C による I L - 2 および I L - 5 産生の阻害率

		I L - 2	I L - 5
クラリスロマイシン	10 $\mu\text{M}$	0	13
	50 $\mu\text{M}$	3	47
実施例 8	10 $\mu\text{M}$	100	34
	50 $\mu\text{M}$	100	85
実施例 49	10 $\mu\text{M}$	51	59
	50 $\mu\text{M}$	100	81

【 0 1 5 7 】

インビトロでのヒト T 細胞増殖に対する効果

2 つの異なる濃度 ( 50  $\mu\text{M}$  および 10  $\mu\text{M}$  ) の種々の化合物の、ヒト末梢血単核細胞 ( P B M C ) の細胞増殖に対する影響を評価した。

【 0 1 5 8 】

健康なドナーからヘパリン化末梢血を得、400 × g で 30 分間の H i s t o p a q u e 1077 ( 米国のSigma ) 密度遠心分離により P B M C を単離した。刺激剤 [ P H A ( 2.5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ) ( 米国のSigma )、または P M A ( 10 n g / m L ) ( 米国のSigma ) およびイオノマイシン ( 500 n g / m L ) ( 米国のCalbiochem ) の両方 ] の存在下 ( 正の対照 ) または不在下 ( 負の対照 ) で、試験化合物の存在下にて、5 % C O <sub>2</sub> および湿度 90 % の雰囲気下にて 37 °C で、上記 R P M I 培地中にて、 $5 \times 10^4$  細胞 / ウェルを 3 日間培養した。培養の最後の 18 時間の間、1 ウェル当たり 1  $\mu\text{Ci}$  の <sup>3</sup>H - チミジン ( 米国のAmersham ) で細胞を脈動させ、多重セルハーベスター ( 米国のPackard ) を使用して 96 ウェルフィルター ( 米国のPackard Bioscience ) にて収集した。活性化された細胞における <sup>3</sup>H - チミジンの取り込みを、T o p C o u n t N X T ( 米国のPackard ) を用いて測定した。

【 0 1 5 9 】

下記式を用いて阻害率 ( % ) を算出した：

阻害率 ( % ) = ( 1 - 1 分当たりのカウント ( c p m ) で表される試料中の ( <sup>3</sup>H ) チミジン取り込み / c p m で表される正の対照中の ( <sup>3</sup>H ) チミジン取り込み ) × 100

【 0 1 6 0 】

正の対照とは、試験化合物で処理されなかった、L P S、P M A またはザイモサンによって刺激された試料をいう。

【 0 1 6 1 】

## 【表 4】

表 3. 試験化合物で処理された、刺激されたP BMC細胞系の増殖の阻害率

実施例	P H A		P M A + イオノマイシン	
	5 0 $\mu$ M	1 0 $\mu$ M	5 0 $\mu$ M	1 0 $\mu$ M
アジスロマイシン	2 9	5	3 1	9
クラリスロマイシン	7	0	1 4	9
1	9 9	9 5	9 6	9 0
2	4 1	3 5	3 1	1
3	7 5	2	8 1	1 7
8	1 0 0	9 6	9 9	3 7
9	1 0 0	9 1	1 0 0	1 7
1 0	9 8	7 1	1 0 0	3
1 2	9 9	3 3	9 6	2 9
1 4	9 9	2 3	9 1	2 4
1 5	9 9	6 8	9 8	5 3
1 7	7 0	0	4 9	3
2 1	8 0	0	7 4	0
3 1	9 9	2 3	9 1	2 4
3 4	9 9	6 6	8 7	0
4 8	1 0 0	9 3	1 0 0	8 1
4 9	9 9	4 4	1 0 0	2 4

10

20

## 【 0 1 6 2 】

## 顆粒球の単離

密度勾配遠心分離を用いてヘパリン化全血から顆粒球を得た。3 %デキストラン T - 5 0 0 (スウェーデン国ウプサラのAmersham Pharmacia Biotech AB) で赤血球を沈殿させた。白血球を F i c o l l (スウェーデン国ウプサラのAmersham Pharmacia Biotech AB) にて 2 0 にて 6 0 0 g で 3 5 分間遠心分離した。簡単な低浸透圧溶解により残存する赤血球から顆粒球のペレットを取り出した。

30

## 【 0 1 6 3 】

## 顆粒球の脱顆粒の阻害

上記のようにして単離した  $1 \times 10^6$  顆粒球を R P M I - 1 6 4 0 培地 (クロアチアの I n s t i t u t e o f I m m u n o l o g y) 中に再懸濁させ、サイトカラシン B (  $5 \mu\text{g} / \text{mL}$  ) および 1 0 または  $50 \mu\text{M}$  の試験化合物と一緒に 3 7 で 2 時間インキュベートした。次いで、  $0.1 \mu\text{M}$  f M L P (米国のSigma) または  $0.5 \mu\text{M}$  A 2 3 1 8 7 (米国のCalbiochem) の添加により脱顆粒を誘発した。N - (メトキシスクシニル) - L - アラニル - L - アラニル - L - プロリル - L - バリン 4 - ニトロアニリド (米国ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical Company) のようなヒト好中球エラスターゼに対して特異的な発色基質を用いて遊離好中球エラスターゼの活性を測定した。4 0 5 n m の吸光度で分光光度計を使用して一次顆粒のマーカーとしてのエラスターゼ活性を上清中にて評価した。

40

## 【 0 1 6 4 】

結果は、刺激されていない細胞中、および f M L P または A 2 3 1 8 7 で処理された刺激された細胞中での脱顆粒の阻害率で表す。

## 【 0 1 6 5 】

## 【表 5】

表 4. fMLP または A23187 で刺激された顆粒球の脱顆粒の阻害率

		fMLP 0.1 $\mu$ M	A23187 0.5 $\mu$ M
アジスロマイシン	50 $\mu$ M	36	15
エリスロマイシン	50 $\mu$ M	23	0
実施例 8	10 $\mu$ M	52	10
	50 $\mu$ M	72	24
実施例 49	10 $\mu$ M	47	10
	50 $\mu$ M	72	51

10

## 【0166】

## 顆粒球中の蓄積

10  $\mu$ M の試験マクロライドを含有する RPMI 1640 (クロアチアの Institute of Immunology) 3 mL に、上記のようにして単離した  $7.5 \times 10^6$  顆粒球を懸濁させた。試料を 37 で 180 分間インキュベートした。インキュベーション後、該試料を、ジヒドロキシ末端シリコンオイルであるポリ(ジメチルシロキサン - co - ジフェニルシロキサン) (米国ミルウォーキーの Aldrich Chemical Company) の層を介して遠心分離した。該ペレットを脱イオン水 (MilliQ、米国ベッドフォードの Millipore Corporation) 中 0.5% Triton X-100 (米国セントルイスの Sigma) に再懸濁させた。該懸濁液を超音波処理し、アセトニトリルで蛋白質を沈殿させ、液体クロマトグラフィー - マススペクトル (LC-MS) により上清中のマクロライドの濃度を測定した。

20

## 【0167】

シリコンオイルを介する遠心分離後に回収した平均細胞数から試験化合物の細胞内濃度を算出した。文献によると、好中球約 100 万個が 0.24  $\mu$ L の体積を有すると考えられる (Vazifeh et al., Antimicrob Agents Chemo. 1997; 41: 2099-2107)。マクロライド蓄積の程度を推定するために、細胞内対細胞外濃度比 (I/E) を算出した (ここで、E (大量のインキュベーション培地に起因する) を定数とした (10  $\mu$ M))。結果は、下記方程式に従ってアジスロマイシンと比較して表す：

30

アジスロマイシン取り込みに対する % = (物質の I/E / アジスロマイシンの I/E)  $\times$  100

アジスロマイシンについて得られた I/E 値は  $164 \pm 10$  であった。

## 【0168】

## 【表 6】

表 5. アジスロマイシン取り込みに対して表される顆粒球中の試験化合物の蓄積

実施例	取り込み (アジスロマイシン%)
アジスロマイシン	100
3	15
8	42
9	412
48	125
49	>600
51C	122

40

## 【0169】

Hep G2 および A549 細胞系の細胞傷害性アッセイ

50



試験化合物の抗炎症活性がインビトロで観察されたサイトカイン産生の阻害および増殖の阻害によるものであるかまたは細胞の細胞傷害性の結果ではなかったのかを決定するために、生細胞におけるコハク酸デヒドロゲナーゼ活性の測定を行った。50  $\mu$ Mおよび12.5  $\mu$ Mの濃度の試験化合物の存在下、37℃で、上記したRPM培地中にて細胞を24時間培養した。次いで、検出試薬であるMTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド] (米国のPromega) を添加し、培養物を0.5～2時間インキュベートした。490 nmで分光光度計を使用して、生成したMTT-Formazanの量を測定した (Mosmann, J. Immunol. Methods, 1983, 65: 55-63)。

【0170】

10

下記式を使用して細胞増殖の阻害率を算出した：

細胞増殖の阻害率 (%) = 処理した細胞のOD<sub>490</sub> / 未処理の細胞のOD<sub>490</sub> × 100

【0171】

【表 7 - 1】

表 6. 物質による処理後の細胞増殖の阻害率

実施例	濃度 ( $\mu$ M)	H e p G 2	A 5 4 9
アジスロマイシン	1 2 . 5	0	0
	5 0	0	0
クラリスロマイシン	1 2 . 5	0	0
	5 0	0	0
1	1 2 . 5	0	0
	5 0	1 5	3
2	1 2 . 5	0	0
	5 0	1	3
3	1 2 . 5	0	0
	5 0	0	0
8	1 2 . 5	3	0
	5 0	5	3
9	1 2 . 5	4	0
	5 0	1 5	0
1 0	1 2 . 5	0	1 2
	5 0	5	6
1 2	1 2 . 5	0	8
	5 0	0	4
1 4	1 2 . 5	0	4
	5 0	0	0
1 5	1 2 . 5	3	0
	5 0	0	5
1 7	1 2 . 5	5	5
	5 0	2	2
1 8	1 2 . 5	5	0
	5 0	3	0
2 1	1 2 . 5	8	5
	5 0	4	4
2 2	1 2 . 5	3	5
	5 0	1	0
2 3	1 2 . 5	6	0
	5 0	5	0
2 5	1 2 . 5	1 0	8
	5 0	8	4
3 1	1 2 . 5	0	0
	5 0	0	0
3 3	1 2 . 5	5	0
	5 0	4	0
3 4	1 2 . 5	7	0
	5 0	1	1
3 7	1 2 . 5	3	1
	5 0	1 9	0
4 0	1 2 . 5	2	0
	5 0	2	0

【表 7 - 2】

実施例	濃度 (μM)	H e p G 2	A 5 4 9
4 1	1 2 . 5	7	1
	5 0	3	0
4 8	1 2 . 5	0	0
	5 0	9	0
4 9	1 2 . 5	5	0
	5 0	2 6	6
5 0	1 2 . 5	0	1 0
	5 0	8	1 0
5 1 / C	1 2 . 5	1 5	0
	5 0	7	0
5 3	1 2 . 5	0	9
	5 0	2	1 2
5 4	1 2 . 5	1	0
	5 0	2	0
7 3	1 2 . 5	0	0
	5 0	0	0
7 7	1 2 . 5	5	3
	5 0	3	2
7 8	1 2 . 5	0	5
	5 0	0	1 1
7 9	1 2 . 5	0	0
	5 0	0	0
8 0	1 2 . 5	1	0
	5 0	1	0
8 1	1 2 . 5	0	1
	5 0	0	0
8 2	1 2 . 5	1	4
	5 0	0	0
8 3	1 2 . 5	0	1 6
	5 0	0	1 8

## 【 0 1 7 3 】

B a l b / c Jマウスにおけるリポ多糖誘発性T N F - 産生

体重 2 5 ~ 3 3 g の雄性 B a l b / c Jマウス (フランスの Iffa Credo) をランダムにグループ分けした (試験グループ: n = 7、正の対照グループ: n = 7、負の対照グループ: n = 4)。試験化合物およびビヒクル [ 0 . 1 2 5 % カルボキシメチルセルロース (米国のSigma) ] をマウスに腹腔内投与した。試験化合物は、体重 1 k g につき 1 0 m L の容量で、体重 1 k g につき 1 0 m g の投与量で投与した。3 0 分後、マウス 1 匹につき 2 5 μ g / 0 . 2 m L の濃度および容量のリポ多糖 ( L P S ) (米国のSigma) の生理食塩水中滅菌溶液を各動物に腹腔内投与したが、負の対照においてはこれらを投与しなかった。投与の 9 0 分後、全ての動物を、総頸動脈を穿刺することにより屠殺した。捕獲および検出抗体 (米国のR&D) を製造会社の推奨に従って使用してサンドイッチ E L I S A により T N F - の血漿濃度を測定した。結果を、正の対照 (刺激されたが未処理の動物) と比べた T N F - 産生の阻害率として下記表に表す。

## 【 0 1 7 4 】

【表 8】

表 7. 試験化合物で処理された L P S 刺激 B a l b / c J マウスにおける T N F -  $\alpha$  産生の阻害率

実施例	阻害率%
アジスロマイシン	5 4
クラリスロマイシン	6 3
1	6 4
2	5 9
8	9 3
1 2	6 9
1 4	9 6
1 5	1 0 0
1 7	8 4
2 1	6 1
3 1	9 2
3 4	7 8
4 8	5 2
4 9	4 3
5 4	5 8
6 2	5 9
7 3	9 0
7 7	9 2
7 8	8 9
7 9	8 4
8 0	8 6
8 1	9 1
8 2	7 2
8 3	7 7

10

20

30

## 【 0 1 7 5 】

C D 1 マウスにおけるホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセテート誘発性耳浮腫

体重 3 0 ~ 4 0 g の雄性 C D 1 マウス ( フランスの I f f a C r e d o ) をランダムにグループ分けした ( 負の対照としての役割を果たす未処理の耳の試験グループ : n = 6 ; 自体が負の対照グループとしての役割も果たす正の対照グループ : n = 6 ) 。ホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセテート ( P M A ) ( 米国の S i g m a ) の投与の 3 0 分前に左耳の内面に試験化合物およびビヒクル ( T r a n s - p h a s e D e l i v e r y S y s t e m 、ベンジルアルコール 1 0 % 、アセトン 4 0 % およびイソプロパノール 5 0 % を含有する ) ( 全て、クロアチアの K e m i k a から入手 ) を局所投与した。試験化合物を 1 0 0 、 2 5 0 または 5 0 0  $\mu$  g / 1 5  $\mu$  L / 耳の投与量で投与した。3 0 分後、各動物の左耳にアセトン中 0 . 0 1 % P M A 溶液を 1 2  $\mu$  L / 耳の容量で局所投与した。処理および攻撃 ( 刺激 ) の間、動物を吸入麻酔により麻酔した。攻撃の 6 時間後、腹腔内チオペンタール注射 ( クロアチアの P L I V A ) によって動物を安楽死させた。耳介浮腫の評価のために、左右の耳介から 8 m m ディスクを切り出し、計量した。処理した反対側の耳からの 8 m m ディスクの重さから未処理の耳の 8 m m ディスクの重さを差し引いて浮腫の程度を算出した。表 8 に示した処理動物における浮腫の阻害率は、対照マウス ( 0 % ) と比べたパーセントで表す。

40

## 【 0 1 7 6 】

50

## 【表 9】

表 8. 試験化合物で処置した C D 1 マウスにおける PMA 誘発性耳浮腫の阻害率

化合物	投与量	浮腫 (阻害率%)
アジスロマイシン	1 0 0 $\mu$ g	0
	2 5 0 $\mu$ g	8 3
	5 0 0 $\mu$ g	9 0
実施例 8	1 0 0 $\mu$ g	5 4
	2 5 0 $\mu$ g	7 4
	5 0 0 $\mu$ g	9 4

10

## 【 0 1 7 7 】

雄性 B A L B / c J マウスにおける細菌性リポ多糖によって誘発される肺好中球増多

平均体重約 3 0 g の雄性 B A L B / c J マウス ( フランスの Iffa Credo ) をランダムにグループ分けした ( 試験グループにおける n = 7 、 正の対照における n = 8 、 負の対照における n = 7 ) 。 マウスに試験化合物 5 または 2 . 5 m g の 1 回投与量を腹腔内 ( i . p . ) 投与した。投与の 2 時間後、6 0  $\mu$  L の容量の P B S に溶解した細菌性リポ多糖 ( L P S ) 2  $\mu$  g を、負の対照グループ以外の全て試験グループに鼻腔内投与した。負の対照グループには同容量 ( 6 0  $\mu$  L ) のビヒクル P B S を投与した。L P S の投与の約 2 4 時間後に動物を屠殺し、気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) を得、これを使用して B A L F 中の I L - 6 および T N F -  $\alpha$  の濃度、細胞の絶対数、ならびに好中球の割合を測定した。結果を、正の対照 ( L P S 刺激されたが未処理の動物 ) と比べた処理動物の B A L F 中の細胞総数、好中球の相対数ならびに T N F -  $\alpha$  および I L - 6 濃度の減少率で表す。

20

## 【 0 1 7 8 】

## 【表 1 0】

表 9. 処理動物の B A L F における細胞総数、好中球の相対数ならびに T N F -  $\alpha$  および I L - 6 濃度の減少率

実施例	投与量 (m g)	細胞総数の 減少率 (%)	好中球の 減少率 (%)	T N F - $\alpha$	I L - 6
アジスロマイシン	5	7 7	3 7	6 6	7 2
クラリスロマイシン	5	7 7	3 6	7 8	6 0
8	5	8 4	5 2	6 9	6 7
1 2	5	8 8	4 6	8 7	4 5
4 8	5	7 9	6 6	8 5	9
5 4	5	9 0	7 0	1 0 0	1 0 0
6 2	2, 5	4 7	1 3	6 2	2 2

30

40

## 【 0 1 7 9 】

結果を、正の対照 ( L P S 刺激されたが未処理の動物 ) と比べた処理動物の B A L F における細胞総数、好中球の相対数ならびに T N F -  $\alpha$  および I L - 6 濃度の減少率で表す。

## 【 0 1 8 0 】

B A L F における炎症細胞の蓄積に加えて、P B S または L P S 曝露の 2 4 時間後の L P S により誘発される肺炎の程度および解剖学的部位を評価した。動物を屠殺した後、気管支周囲 ( P B ) および血管周囲 ( P V ) の肺組織領域および肺胞腔における顆粒球および単核細胞の蓄積をモニターした。

## 【 0 1 8 1 】

50

L P S による攻撃は、P B S で攻撃したグループ（負の対照）と比べて肺組織中の顆粒球および単核細胞の両方の有意な蓄積を誘発した。試験化合物は、肺組織（P B および P V ）における顆粒球および単核細胞の両方の蓄積を有意に減少させた。

#### 【 0 1 8 2 】

雄性 B A L B / c J マウスにおける細菌性リボ多糖により誘発される敗血症性ショック 8 週齢の体重約 2 5 g の雄性 B A L B / c J マウス（フランス国リヨンの Iffa Credo ）をランダムにグループ分けした（試験グループ：n = 1 0、対照グループ：n = 1 5）。細菌性リボ多糖（L P S ）4 μ g を生理食塩水に溶解し、それを腹腔内投与して動物を予め刺激した。1 8 ~ 2 4 時間後、L P S 9 0 μ g を 0 . 2 m L の容量で静脈注射することにより動物に攻撃した。L P S の各注射の 3 0 分前に動物を試験化合物またはビヒクル（対照）で腹腔内または経口処理した。2 4 時間にわたって生存をモニターした。

#### 【 0 1 8 3 】

##### 【表 1 1】

表 1 0 . L P S 誘発性敗血症性ショック後の B A L B / c J マウスの生存に対する化合物の効果

化合物	投与量	生存率(%)
アジスロマイシン	1 m g / k g 経口	3 0
	1 0 m g / k g 経口	6 0
	1 0 0 m g / k g 経口	7 0
実施例 8	1 0 m g / k g 腹腔内	5 0
	1 0 0 m g / k g 経口	1 0 0

#### 【 0 1 8 4 】

全ての試験において、本発明の化合物は、抗炎症剤として非常に活性であることが判明し、該抗炎症活性は、比較のマクロライド化合物のものに匹敵するかまたはそれ以上であることが判明した。

#### 【 0 1 8 5 】

したがって、抗炎症活性を有する式（I）で示される化合物は、炎症性の症状、特に好中球の細胞機能性の異常に伴うこれらの症状、例えば、関節リウマチ、血管炎、糸球体腎炎、虚血再灌流による損傷、アテローム性動脈硬化症、敗血症性ショック、A R D S、C O P D および喘息の、急性および慢性の両方の治療ならびに予防に有用であり得ることは明らかである。

#### 【 0 1 8 6 】

治療上有効量は、患者の年齢および全身の生理学的状態、投与経路、ならびに使用した医薬製剤に依存するであろう。治療量は、一般的に、約 1 0 ~ 2 0 0 0 m g / 日、好ましくは、約 3 0 ~ 1 5 0 0 m g / 日であろう。

#### 【 0 1 8 7 】

上記した症状の治療および/または予防に用いるための本発明の化合物は、好ましくは、経口投与、直腸投与、舌下投与、非経口投与、局所投与、経皮投与および吸入投与に適している医薬剤形で使用される。

#### 【 0 1 8 8 】

本発明はまた、医薬上許容されるビヒクルと混合した式（I）で示される化合物またはその塩の 1 つの治療上有効量を含有する医薬製剤に関する。本発明の医薬製剤は、経口投与および/または非経口投与に適している液体、例えば、滴剤、シロップ剤、液剤、使える状態の注射液剤または凍結乾燥製品の希釈によって調製される注射液剤であり得るが、好ましくは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、ペレット剤、ベッサリー剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤（salves）、ゲル剤、軟膏剤（ointments）のような固体または半固体であるか；または経皮経路または吸入による投与に適している液剤、懸濁剤、乳剤または多

の剤形である。

【0189】

製剤の種類に依存して、式(I)で示される化合物の1つまたはそれ以上の治療上有効量に加えて、それらは、医薬用の固体または液体の賦形剤または希釈剤を含有するであろうし、増粘剤、凝集剤、滑沢剤、崩壊剤、矯味矯臭剤および着色剤のような医薬製剤の調製に通常用いられる他の添加剤を含有することもできる。

【0190】

本発明の医薬製剤は、常法に従って調製され得る。

【0191】

以下の実施例において、ペンダント - O または - N の構造的表現は、原子価に基づいて必要に応じて、- OH、- NH または - NH<sub>2</sub> と等価である。

10

【0192】

本明細書では以下の略語が使用される：1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エンについては DBU、ジクロロメタンについては DCM、4 - ジメチルアミノピリジンについては DMA P、N,N - ジメチルホルムアミドについては DMF、ジメチルスルホキシドについては DMSO、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩については EDC × HCl、酢酸エチルについては EtOAc、カリウム tert - ブトキシドについては KO - t - Bu、メタノールについては MeOH、エタノールについては EtOH、tert - ブタノールについては t - BuOH、トリエチルアミンについては TEA、テトラヒドロフランについては THF、メチルイソブチルケトンについては MIBK、ジシクロヘキシルカルボジイミドについては DCC、4 - ジメチルアミノピリジンについては DMA P、N,N - ジイソプロピルエチルアミンについては DIPEA、1,1' - カルボニルジイミダゾールについては CDI、ジクロロエタンについては DCE。

20

【0193】

本発明の化合物および製造方法は、単に例示としてであって発明の範囲を限定しようとするものではない以下の実施例に関連してより良く理解されるであろう。記載された実施態様に対する様々な変化または変更は当業者に明らかであろうし、本発明の化学構造、置換基、誘導体、製剤および/または方法に関するものが挙げられるがこれらに限定されるものではないこのような変化および変更は、本発明の精神および特許請求の範囲の範囲から逸脱することなしに行うことができる。

30

【実施例】

【0194】

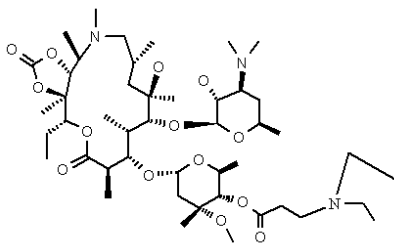
2' - O - アセチル - 保護化合物は、W. R. Baker et al. in J. Org. Chem. 1988, 53, 2340によって記載されている方法により製造され得る。9 - O - (2 - クロロベンジル) - 保護オキシム化合物は、Y. Watanabe et al. in J. Antibiot. 1993, 46, 1163によって記載されている方法により製造され得る。9 - O - (1 - イソプロポキシシクロヘキシル) - 保護オキシム化合物は、Z. Ma et al. in J. Med. Chem. 2001, 44, 4137によって記載されている方法により製造され得る。11,12 - カーボネート化合物は、国際特許出願公開WO 02/50091に記載されている方法またはS. Djokic et al. in J. Chem. Res. (S) 1988, 152によって記載されている方法により製造され得る。11 - O - メチルアジスロマイシンは、Kobrehel et al. in J. Antibiotics 1992, 45, 527によって記載されている方法により製造され得る。この段落で引用した文献は全て、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する。

40

【0195】

実施例1： 11,12 - カーボネート - 11,12 - ジデオキシ - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピオニル) - アジスロマイシン

## 【化 1 4】



国際特許出願公開WO 03/042228の中間体 5 0 に記載されているようにして得た 1 1 , 1 2 - カーボネート - 1 1 , 1 2 - ジデオキシ - 4 '' - O - プロペノイル - アジスロマイシン ( 0 . 5 g 、 0 . 6 m m o l ) 、 およびジエチルアミン ( 0 . 7 2 m L 、 7 m m o l ) を乾燥メタノール ( 6 0 m L ) に溶解し、混合物を 4 0 ℃ で一夜攪拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させ、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( D C M / M e O H / N H <sub>4</sub> O H = 9 0 : 9 : 0 . 5 ) により精製して、標記化合物を得た。

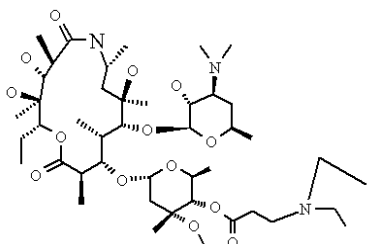
M S ( E S + ) m / z : [ M H ] <sup>+</sup> = 9 0 2 . 4 6

<sup>13</sup>C - N M R ( 1 2 5 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 7 7 . 1 、 1 7 2 . 1 、 1 5 3 . 3 、 1 0 2 . 8 、 9 5 . 3 、 8 5 . 9 、 8 5 . 1 、 7 9 . 0 、 7 8 . 0 、 7 6 . 3 、 7 3 . 3 、 7 3 . 0 、 7 0 . 7 、 6 8 . 2 、 6 7 . 7 、 6 5 . 5 、 6 2 . 9 、 6 1 . 2 、 4 9 . 5 、 4 8 . 2 、 4 6 . 7 、 4 5 . 3 、 4 3 . 0 、 4 1 . 9 、 4 0 . 4 、 3 5 . 3 、 3 4 . 4 、 2 9 . 3 、 2 6 . 8 、 2 6 . 2 、 2 2 . 1 、 2 2 . 0 、 2 1 . 6 、 2 1 . 2 、 1 7 . 8 、 1 4 . 9 、 1 4 . 2 、 1 0 . 5 、 1 0 . 4 、 5 . 5 。

## 【 0 1 9 6 】

実施例 2 : 4 '' - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 1 5】



国際特許出願公開WO 02/32917 ( 出典明示により本明細書の一部を構成する ) の実施例 5 9 に記載されているようにして得た 4 '' - O - プロペノイル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A ( 0 . 3 4 g 、 0 . 4 2 m m o l ) 、 およびジエチルアミン ( 0 . 5 6 m L 、 5 . 4 m m o l ) を乾燥メタノール ( 5 0 m L ) に溶解し、該混合物を 4 0 ℃ で一夜攪拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させ、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( D C M / M e O H / N H <sub>4</sub> O H = 9 0 : 9 : 1 . 5 ) により精製して標記化合物を得た。

M S ( E S + ) m / z : [ M H ] <sup>+</sup> = 8 7 6 . 4 8

<sup>13</sup>C - N M R ( 1 2 5 M H z , D M S O ) : 1 7 7 . 2 、 1 7 4 . 6 、 1 7 1 . 8 、 1 0 2 . 2 、 9 3 . 9 、 8 2 . 1 、 7 7 . 9 、 7 6 . 5 、 7 5 . 7 、 7 4 . 6 、 7 3 . 2 、 7 2 . 5 、 7 0 . 7 、 7 0 . 4 、 6 5 . 8 、 6 4 . 7 、 6 2 . 1 、 4 8 . 7 、 4 8 . 2 、 4 5 . 9 、 4 4 . 8 、 4 2 . 2 、 4 0 . 7 、 4 0 . 2 、 3 4 . 2 、 3 2 . 7 、 3 0 . 3 、 2 7 . 2 、 2 3 . 5 、 2 1 . 5 、 2 1 . 4 、 2 0 . 5 、 1 7 . 6 、 1 7 . 2 、 1 4 . 4 、 1 1 . 5 、 1 1 . 3 、 9 . 2 、 8 . 8 。

## 【 0 1 9 7 】

実施例 3 : 4 '' - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - 6 - O - メチル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A

10

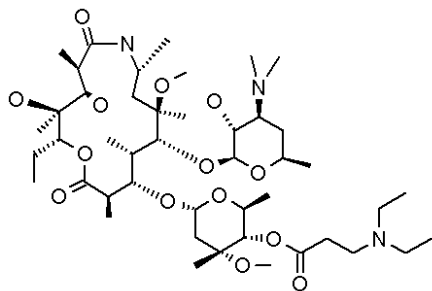
20

30

40



## 【化 16】



国際特許出願公開WO 02/32917の実施例9に記載されているようにして得た4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - 8a - アザ - 8a - ホモエリスロマイシンA (0.15 g、0.19 mmol) のイソプロパノール (2 mL) 中溶液にジエチルアミン (80  $\mu$  l、0.95 mmol) を添加し、反応混合物を管中にて70 で一夜撹拌した。イソプロパノールを蒸発させ、残留物をSPカラム (DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 : 9 : 0.5) により精製して標記化合物 (34 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 890 (95%)。

## 【0198】

実施例4 : 2' - O - アセチル - 3' - N - メチル - 3' - N - (2 - シアノエチル) - 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシンA

中間体1 : 3' - N - デメチル - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシンA

9a - ラクタム (WO 99/51616、出典明示により本明細書の一部を構成する) (1 g、1.31 mmol) のメタノール (25 mL) 中溶液に酢酸ナトリウム (0.54 g、6.56 mmol) およびヨウ素 (0.37 g、1.44 mmol) を添加した。反応混合物を撹拌し続け、該反応混合物を還流させながら500 Wで8時間照射した。真空下にてメタノールを蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、10%チオ硫酸ナトリウム (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた水性相を0.1 N NaOH溶液で処理してアルカリ性pHにし、酢酸エチル (4 x 20 mL) で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機相を濾去し、真空下にて蒸発させて、中間体1 (0.64 g、収率66%) を得た。

MS (ESI) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 748 (90, 47%)

## 【0199】

中間体2 : 3' - N - メチル - 3' - N - (2 - シアノエチル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシンA

中間体1 (0.64 g、0.854 mmol) のアクリロニトリル (20 mL) 中溶液を一夜還流させた。真空下にて過剰のアクリロニトリルを蒸発させて、中間体2の粗生成物を得た。SPカラム (シリカ、溶離液 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : NH<sub>3</sub> = 90 : 9 : 0.5) により精製して中間体2 (0.43 g、収率64%) を得た。

MS (ESI) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 802 (88%)

## 【0200】

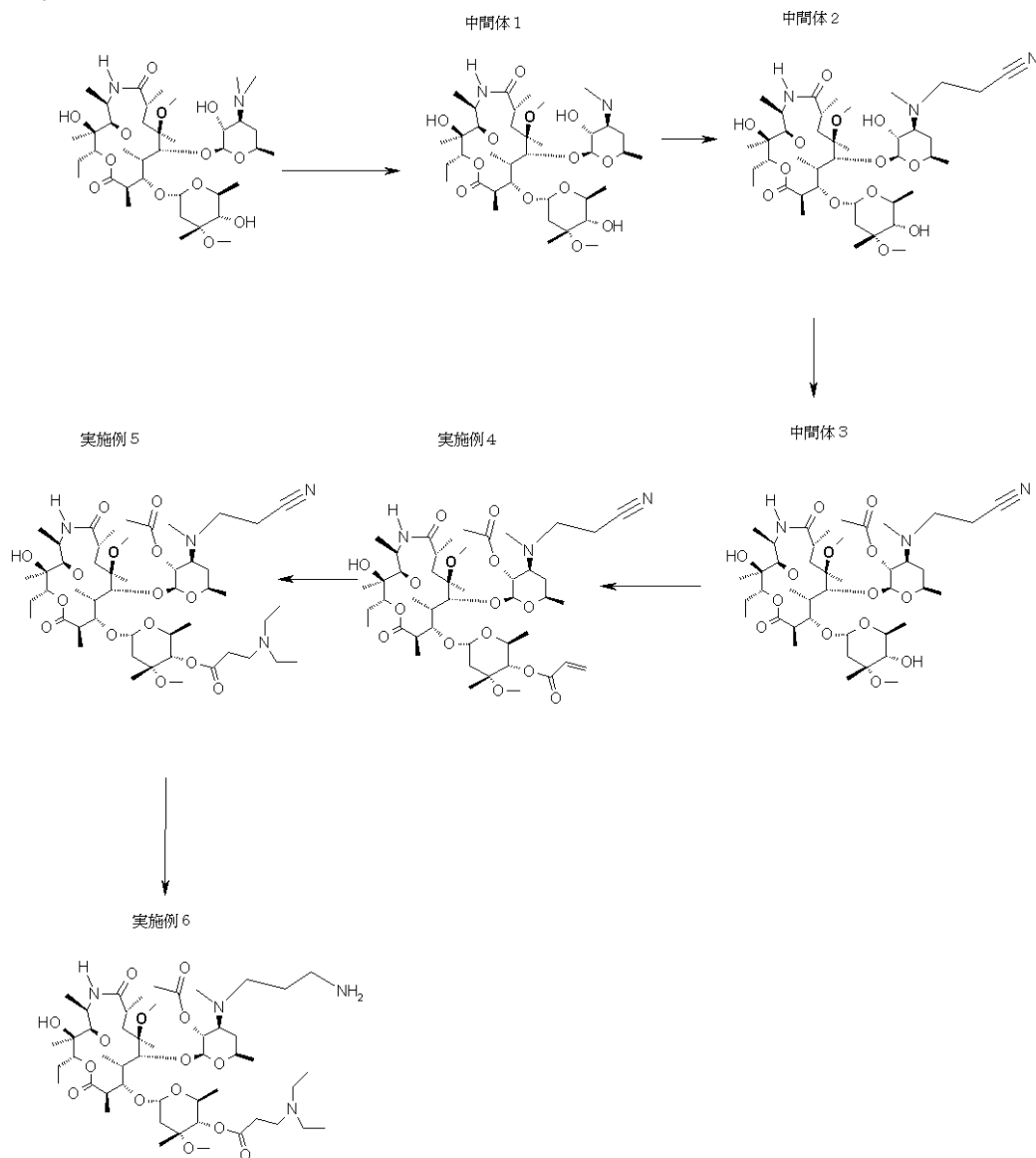
中間体3 : 2' - O - アセチル - 3' - N - メチル - 3' - N - (2 - シアノエチル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシンA

中間体2 (0.49 g、0.6 mmol) およびDIEA (149  $\mu$  l、0.86 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中溶液に無水酢酸 (41  $\mu$  l、0.43 mmol) を添加し、反応混合物を一夜撹拌した。真空下にてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、NaHCO<sub>3</sub>で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機相を濾去し、真空下にて蒸発させて、中間体3 (0.36 g、収率60%) を得た。

MS (ESI) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 844 (75%)

## 【0201】

## 【化 17】



10

20

30

## 【 0 2 0 2 】

中間体 3 ( 0.362 g、0.43 mmol ) の乾燥トルエン ( 5 ml ) 中溶液に TEA ( 238  $\mu$ l、1.72 mmol ) および 3 - クロロプロピオニルクロリド ( 82  $\mu$ l、0.86 mmol ) を添加した。反応混合物を水 ( 15 ~ 20 ) で冷却し、4 時間撹拌した。真空下にてトルエンを蒸発させ、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  および  $\text{NaHCO}_3$  で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機相を濾去し、真空下にて蒸発させて、標記化合物 ( 0.36 g、95% 収率 ) を得た。

MS ( ES ) m/z :  $[\text{MH}]^+ = 898$  ( 63% )

## 【 0 2 0 3 】

実施例 5 : 2' - O - アセチル - 3' - N - メチル - 3' - N - ( 2 - シアノエチル ) - 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

実施例 4 の化合物 ( 0.32 g、0.357 mmol ) のイソプロパノール ( 5 ml ) 中溶液にジエチルアミン ( 186  $\mu$ l、1.78 mmol ) を添加し、反応混合物をスクリーカップ中にて 70 で一夜撹拌した。イソプロパノールを蒸発させて粗標記化合物 ( 0.09 g、0.093 mmol ) を得た。

## 【 0 2 0 4 】

実施例 6 : 2' - O - アセチル - 3' - N - メチル - 3' - N - ( 3 - アミノプロピル ) - 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a

40

50

- ホモエリスロマイシン A

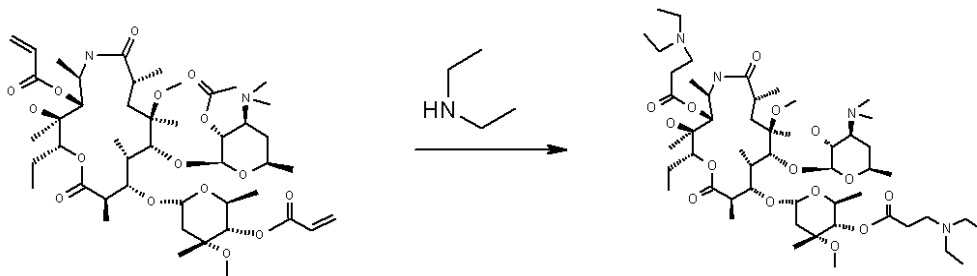
実施例 5 からの化合物 (0.09 g、0.093 mmol) を氷酢酸 (25 mL) に溶解し、 $\text{PtO}_2$  を添加した。Parr 装置を使用して、該溶液を水素雰囲気下にて一夜撹拌した。Celite のパッドで濾過し、真空下にて蒸発させ、SP カラム (シリカ 5 g、溶離液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH:  $\text{NH}_3$  = 90:9:0.5) により精製して、標記生成物 (16.5 mg) を得た。

MS (ES) m/z:  $[\text{MH}]^+ = 975$  (88%)

【0205】

実施例 7: 4'', 11 - ジ - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

【化 18】



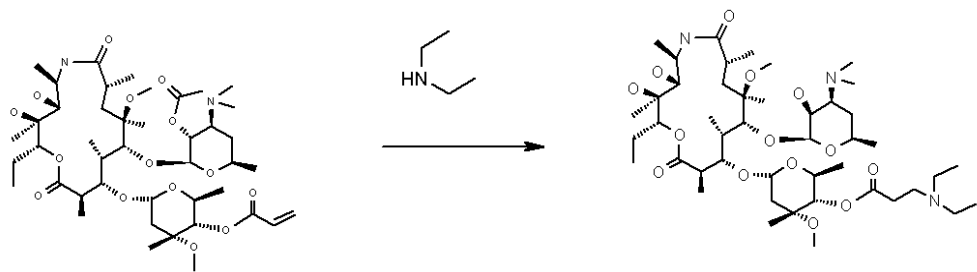
化合物 2' - O - アセチル - 4'', 11 - ジ - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A (過剰の 3 - クロロプロピオニルクロリドを用いて WO 03/042228 に従って製造した) (0.91 g、1 mmol) の乾燥メタノール (100 mL) 中溶液にジエチルアミン (2.08 mL、20 mmol) を添加した。反応混合物を 40 ° で一夜撹拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM - MeOH -  $\text{NH}_4\text{OH}$  = 90:9:1.5) により精製して、白色固体として標記化合物 (0.59 g、収率 58%) を得た。

MS (ES) m/z:  $[\text{MH}]^+ = 1018$

【0206】

実施例 8: 4'' - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

【化 19】



化合物 2' - O - アセチル - 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A (WO 03/042228 に従って製造した、出典明示により本明細書の一部を構成する) (0.86 g、1 mmol) の乾燥メタノール (100 mL) 中溶液にジエチルアミン (1.04 mL、10 mmol) を添加した。反応混合物を 40 ° で一夜撹拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  = 90:9:0.5) により精製して、白色固体として標記化合物 (0.5 g、収率 57%) を得た。

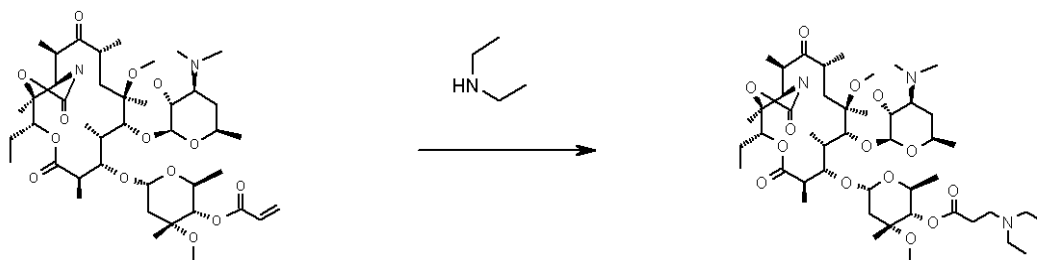
MS (ES) m/z:  $[\text{MH}]^+ = 891$

この実施例の全ての化合物は各々、デソサミニル糖の C - 2 位にて S 絶対立体化学配置で結合した、したがって、デソサミニル糖の C - 1 位および C - 3 位で結合している置換基の立体化学配置と比べて anti 立体化学配置にある、置換基を有する。

## 【 0 2 0 7 】

実施例 9： 11,12 - カルバメート - 11,12 - ジデオキシ - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

## 【 化 2 0 】



10

11,12 - カルバメート - 11,12 - ジデオキシ - 4'' - O - プロピノイル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A (WO 03/042228) (0.83 g、1 mmol) の乾燥メタノール (100 mL) 中溶液にジエチルアミン (1.04 mL、10 mmol) を添加した。反応混合物を 40℃ で一夜撹拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサン / TEA = 2000 / 200 / 8) によって精製して、白色固体として標記化合物 (0.58 g、収率 64%) を得た。

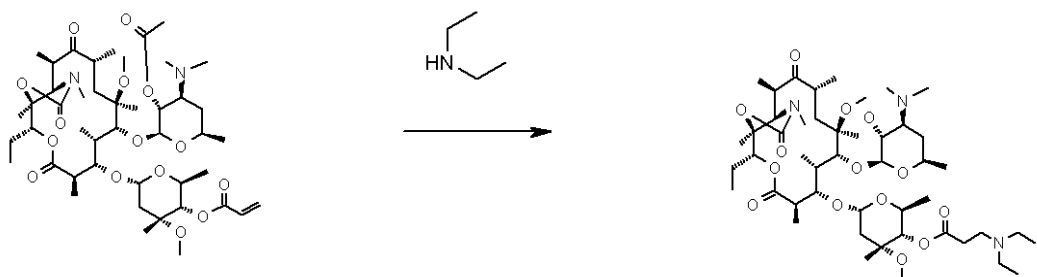
MS (ES) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 901

20

## 【 0 2 0 8 】

実施例 10： 11,12 - (N - メチル - カルバメート) - 11,12 - ジデオキシ - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

## 【 化 2 1 】



30

11,12 - (N - メチル - カルバメート) - 11,12 - ジデオキシ - 4'' - O - プロピノイル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A (WO 03/042228) (0.88 g、1 mmol) の乾燥メタノール (100 mL) 中溶液にジエチルアミン (1.04 mL、10 mmol) を添加した。反応混合物を 40℃ で一夜撹拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 / 9 / 0.5) により精製して、白色固体として標記化合物 (0.68 g、収率 75%) を得た。

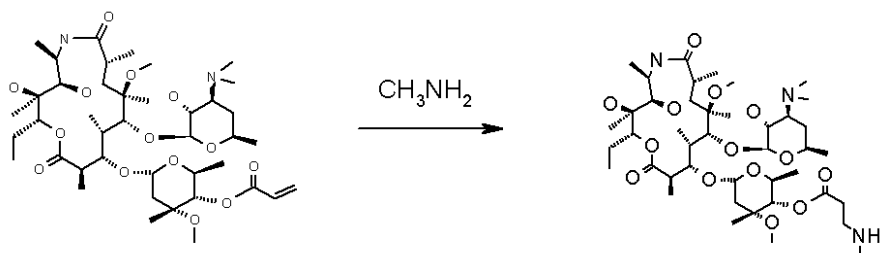
MS (ES) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 915

40

## 【 0 2 0 9 】

実施例 11： 4'' - O - (3 - メチルアミノ - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 2 2】



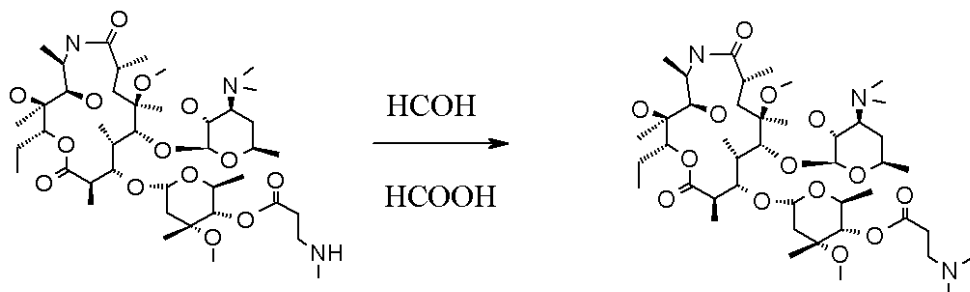
メチルアミン（無水エチルアルコール中 33 wt % 溶液）（6 mL、50 mmol）に 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A（WO 03/042228 に従って製造した）（0.82 g、1 mmol）を溶解した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。減圧下にてエタノールを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 / 9 / 1.5）により精製して、淡黄色固体として標記化合物（0.48 g、収率 57 %）を得た。

MS (ES) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 849

## 【0210】

実施例 12 : 4'' - O - (3 - ジメチルアミノ - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 2 3】



実施例 11 からの化合物（0.85 g、1 mmol）のクロロホルム（40 mL）中溶液にホルムアルデヒド（水中 37 wt % 溶液）（0.23 mL、3 mmol）およびギ酸（0.055 mL、1.5 mmol）を添加した。反応混合物を 70 °C で 3 時間撹拌した。減圧下にてクロロホルムを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 / 9 / 1.5）によって精製して、白色固体として標記化合物（0.62 g、収率 72 %）を得た。

MS (ES) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 863

## 【0211】

実施例 13 ~ 44

ミカエル付加のための一般的な方法

国際特許出願公開 WO 02/32917（出典明示により本明細書の一部を構成する）に記載したようにして得た 4'' - O - プロペノイル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A のアセトニトリル（1 mL）中溶液に 5 当量のアミン成分を添加した。該混合物を 70 °C で 48 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、その後、スカベンジャー樹脂（第二アミンに対して結合するイソシアナートポリマーまたは第三アミンに対して結合する 4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドポリマー、3 当量）および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3 mL）を添加した。1 日後、樹脂を濾去し、MeOH（1 mL）、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1 mL）、および再度 MeOH（1 mL）で洗浄した。溶媒を蒸発させて所望の生成物を得た。

## 【0212】

一般的な方法に続く表にアミンおよび式（I）で示される生成物の構造を示す。

## 【0213】

10

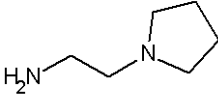
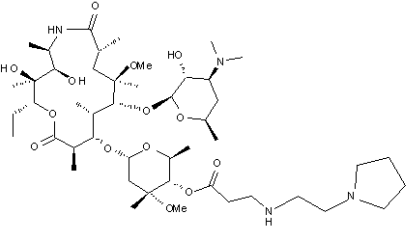
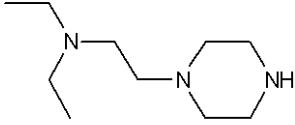
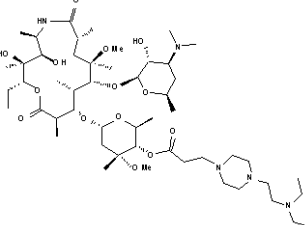
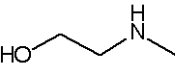
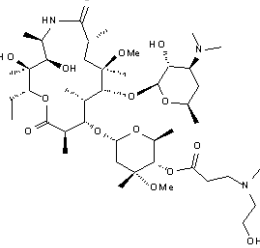
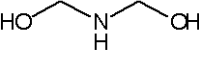
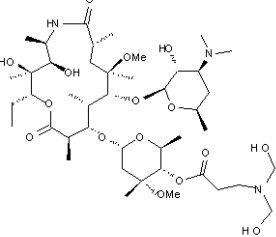
20

30

40

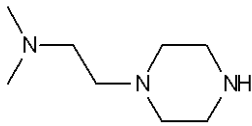
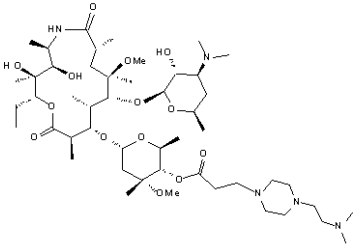
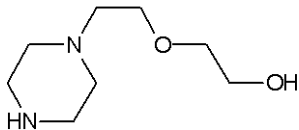
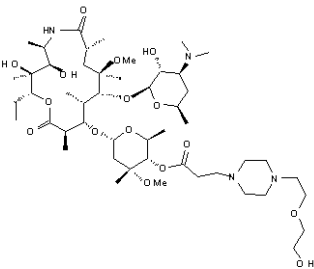
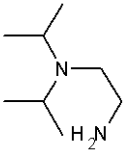
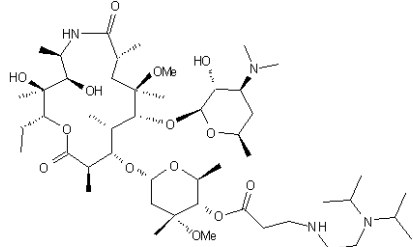
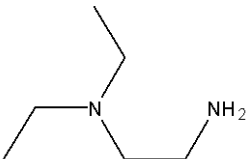
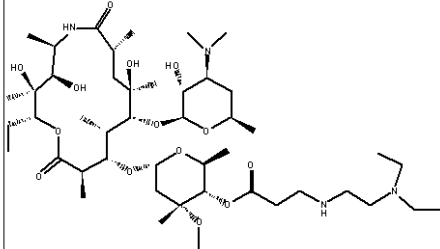
50

【表 1 2 - 1】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )
 1-(2-アミノエチル)ピロリジン	実施例 1 3 	932.6 (466.3)
 1-(ジエチルアミノエチル)-ピペラジン	実施例 1 4 	1003.6 (501.8)
 2-(メチルアミノ)エタノール	実施例 1 5 	893.6 (446.8)
 ジエタノールアミン	実施例 1 6 	40

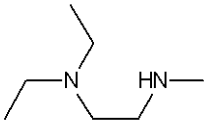
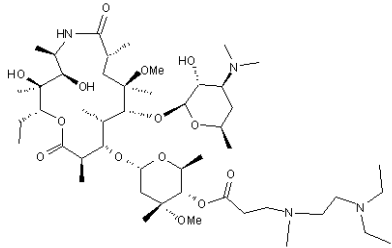
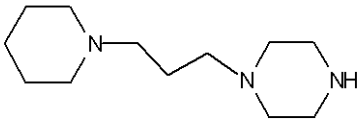
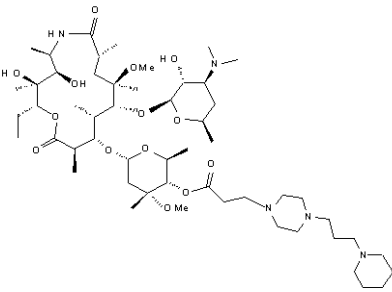
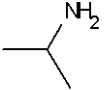
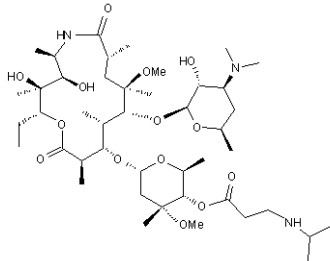
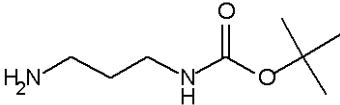
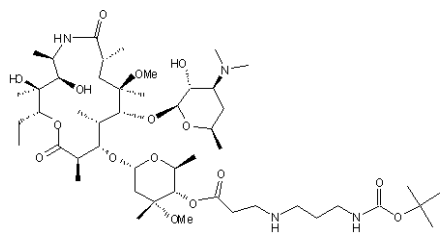
【 0 2 1 4 】

【表 1 2 - 2】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )	
 <p>1-(2-(ジメチルアミノエチル)ーピペ ラジン</p>	<p>実施例 1 7</p> 	<p>975.6 (487.8)</p>	<p>10</p>
 <p>1-[2-(2ーヒドロキシエトキシ)エ チル]ピペラジン</p>	<p>実施例 1 8</p> 	<p>992.6 (496.3)</p>	<p>20</p>
 <p>2-(ジイソプロピルアミノ)エチルアミ ン</p>	<p>実施例 1 9</p> 	<p>962.6 (481.3)</p>	<p>30</p>
 <p>3-ジエチルアミノー1ープロピルアミ ン</p>	<p>実施例 2 0</p> 		<p>40</p>

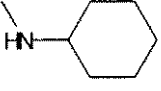
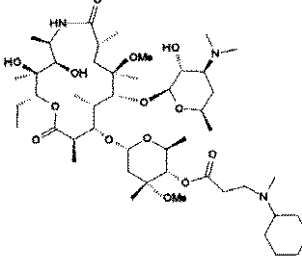
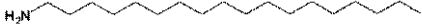
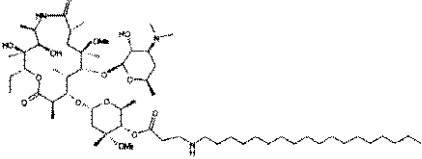
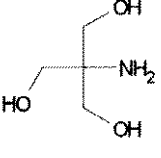
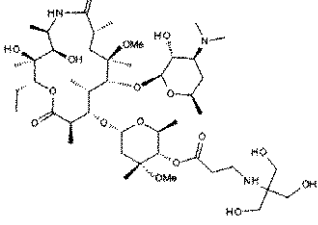

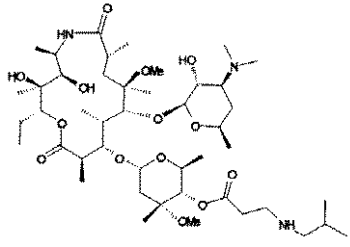
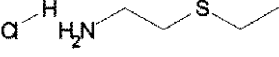
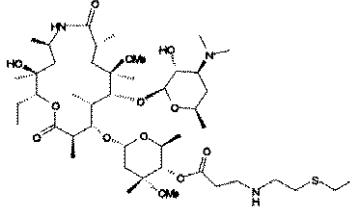
【 0 2 1 5 】

【表 1 2 - 3】

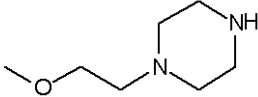
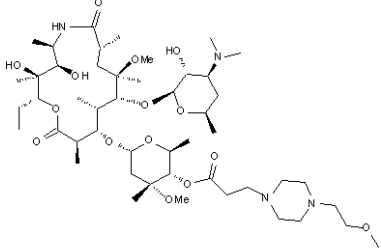
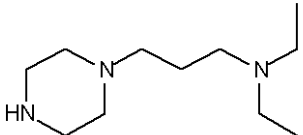
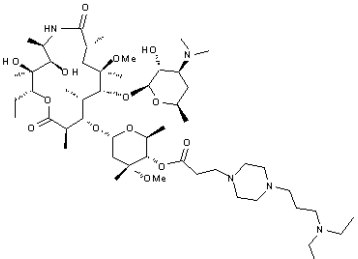
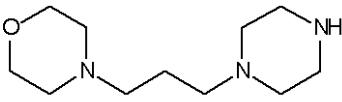
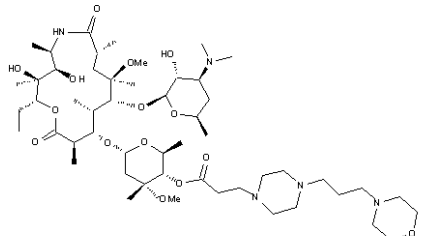
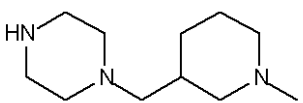
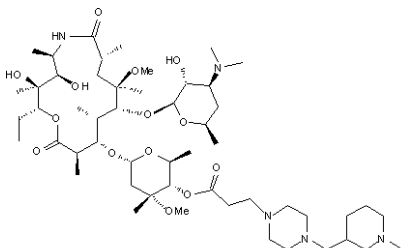
アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )	
 <p>N, N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン</p>	<p>実施例 2 1</p> 	<p>948.6 (474.3)</p>	<p>10</p>
 <p>1-(3-ピペリジノプロピル)-ピペラジン</p>	<p>実施例 2 2</p> 	<p>1029.6 (514.8)</p>	<p>20</p>
 <p>イソプロピルアミン</p>	<p>実施例 2 3</p> 	<p>877.6 (438.8)</p>	<p>30</p>
 <p>N-boc-1,3-ジアミノプロパン</p>	<p>実施例 2 4</p> 	<p>992.8 (496.4)</p>	<p>40</p>



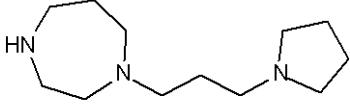
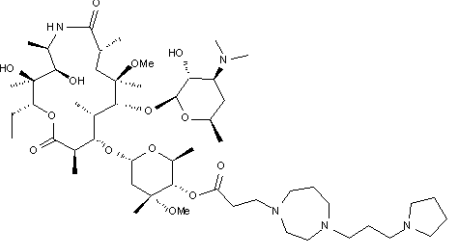
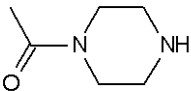
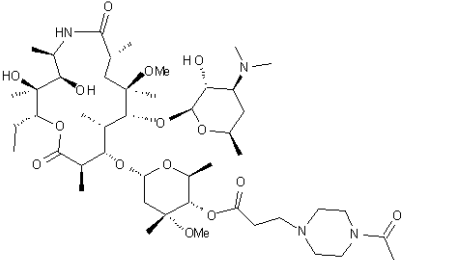
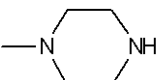
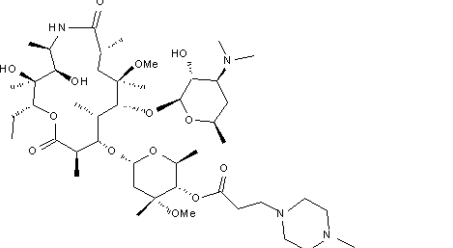
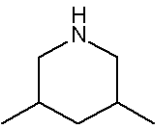
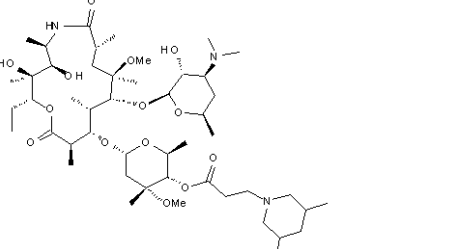
【表 1 2 - 4】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )
 N-メチルシクロヘキシルアミン	実施例 2 5 	931.6 (465.9)
 オクタデシルアミン	実施例 2 6 	1087.8 (543.9)
 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	実施例 2 7 	
 イソブチルアミン	実施例 2 8 	891.6 (445.8)
 2-(エチルチオ)エチルアミン・塩酸塩	実施例 2 9 	

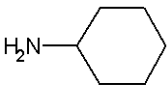
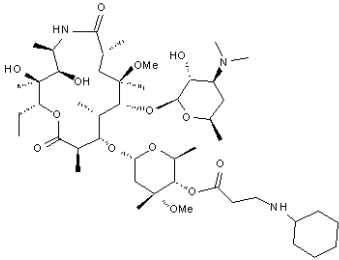
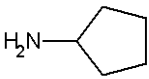
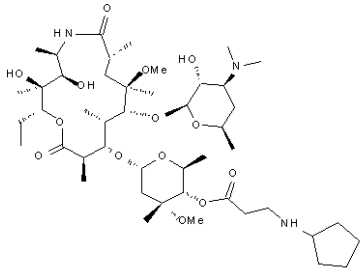
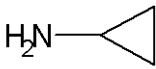
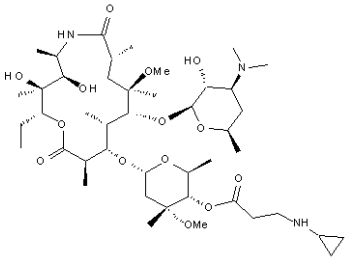
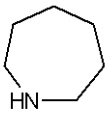
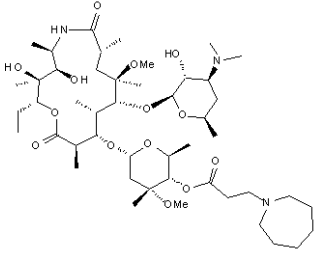
【表 1 2 - 5】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )	
 <p>1-(2-メトキシエチル)－ピペラジン</p>	<p>実施例 3 0</p> 	962.6	10
 <p>1-(3-ジエチルアミノ－プロピル)ピペラジン</p>	<p>実施例 3 1</p> 	1017.8	20
 <p>1-(3-モルホリノプロピル)－ピペラジン</p>	<p>実施例 3 2</p> 	1031.8	30
 <p>1-(N-メチル－3-ピペリジルメチル)－ピペラジン</p>	<p>実施例 3 3</p> 	1015.6	40

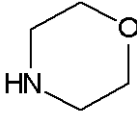
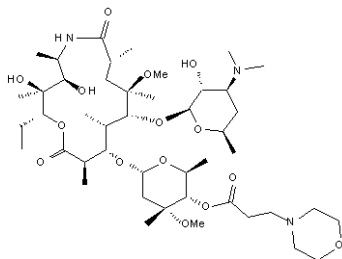
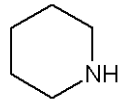
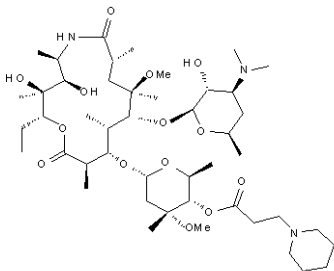

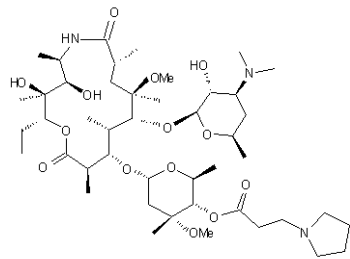
【表 1 2 - 6】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )	
 <p>1-(3-ピロリジノプロピル)ホモピペラジン</p>	<p>実施例 3 4</p> 	1029.8	10
 <p>1-アセチルピペラジン</p>	<p>実施例 3 5</p> 	946.6	20
 <p>1-メチルピペラジン</p>	<p>実施例 3 6</p> 	918.6	30
 <p>3,5-ジメチルピペリジン</p>	<p>実施例 3 7</p> 	931.8	40

【表 1 2 - 7】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )	
 シクロヘキシルアミン	実施例 3 8 	918.6	10
 シクロペンチルアミン	実施例 3 9 	903.6	20
 シクロプロピルアミン	実施例 4 0 	875.6	30
 ヘキサメチレンイミン	実施例 4 1 	917.8	40

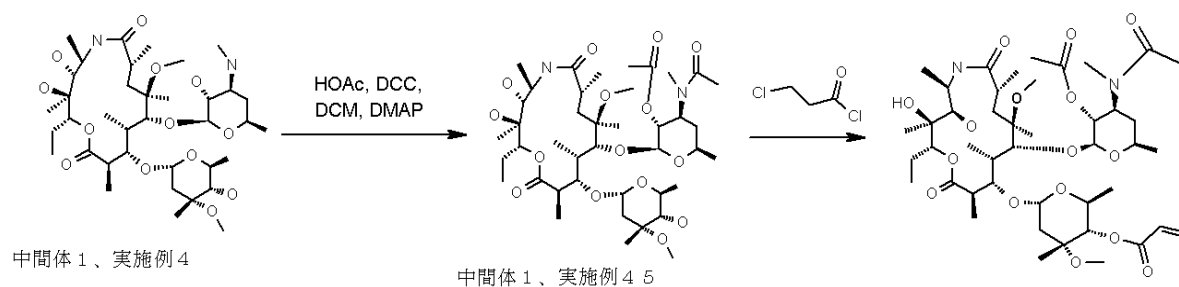
【表 1 2 - 8】

アミン	生成物	MS (ES+) m/z [MH] <sup>+</sup> (m/z [MH <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> )	
 モルホリン	実施例 4 2 	905.6	10
 ピペリジン	実施例 4 3 	903.8	20
 ピロリジン	実施例 4 4 	889.6	30

## 【 0 2 2 1】

実施例 4 5 : 3' - N - メチル - 3' - N - 2' - O - ジアセチル - 4'' - O - プロペ  
ノイル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 2 4】



## 【 0 2 2 2】

中間体 1 : 3' - N - メチル - 3' - N - 2' - O - ジアセチル - 6 - O - メチル - 9  
a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

ジクロロメタン中、DCCおよびDMA Pの存在下にて実施例4の中間体1および酢酸から出発して、中間体1を得た。

【0223】

3'-N-メチル-3'-N-2'-O-ジアセチル-4''-O-プロペノイル-6-O-メチル-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA

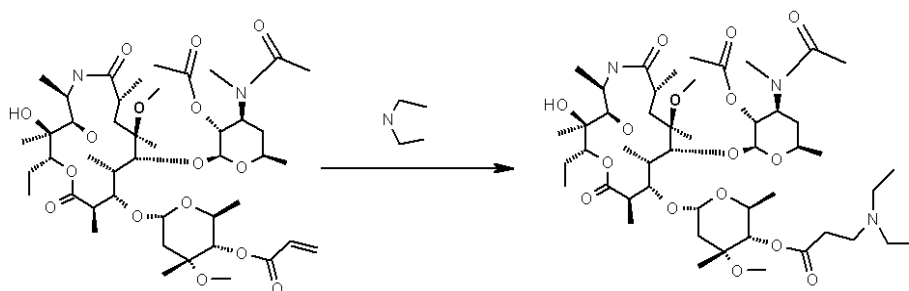
WO 03/042228に記載されている方法に従って、TEAおよび3-クロロプロピオニルクロリドの存在下での中間体1の乾燥トルエン中溶液にて粗標記化合物を得た。

【0224】

実施例46: 3'-N-メチル-3'-N-2'-O-ジアセチル-4''-O-(3-ジエチルアミノ-プロピオニル)-6-O-メチル-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA

10

【化25】



20

実施例1の方法に従って、実施例45から出発し、カラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_3$ =90:9:0.5)による精製の後に、標記化合物を得た。

MS(ES+) m/z:  $[\text{MH}]^+ = 960.36$

【0225】

実施例47: 3'-N-メチル-3'-N-(3-アミノプロピル)-4''-O-(3-ジエチルアミノ-プロピオニル)-6-O-メチル-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA

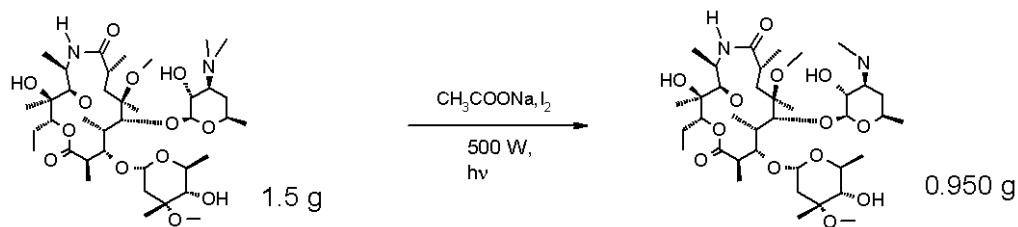
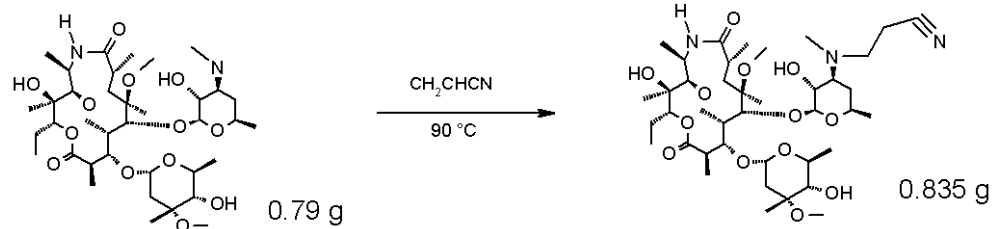
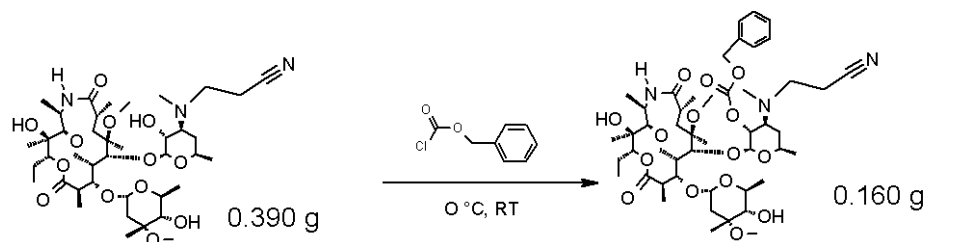
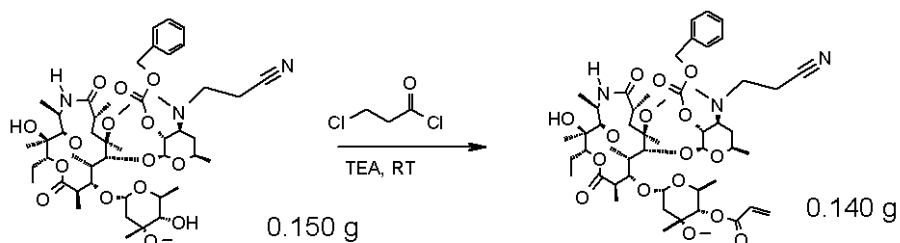
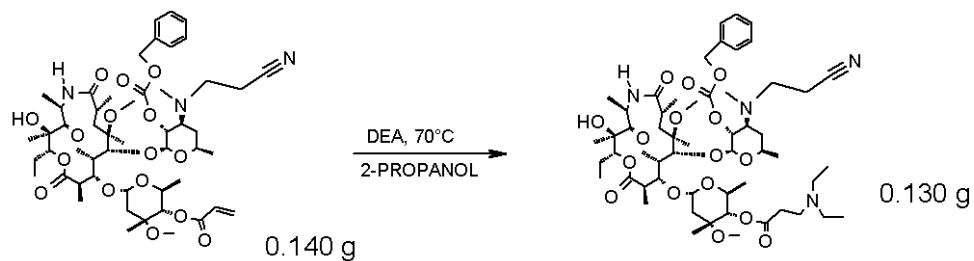
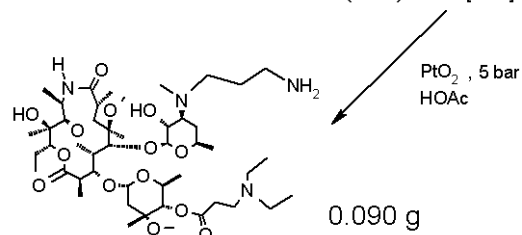
方法A

標記化合物を下記スキームに示されるような合成経路に従って製造する(ここで、各中間体の量はLC/MS分析によって得られた分子量と一緒に明記する)。

30

【0226】

## 【化 2 6】

MS (ES+)  $m/z$  : [MH]<sup>+</sup> = 749.40MS (ES+)  $m/z$  : [MH]<sup>+</sup> = 802.84MS (ES+)  $m/z$  : [MH]<sup>+</sup> = 936.46MS (ES+)  $m/z$  : [MH]<sup>+</sup> = 990.61MS (ES+)  $m/z$  : [MH]<sup>+</sup> = 1063.69MS (ES+)  $m/z$  : [MH]<sup>+</sup> = 933.74

## 【 0 2 2 7】

方法 B

10

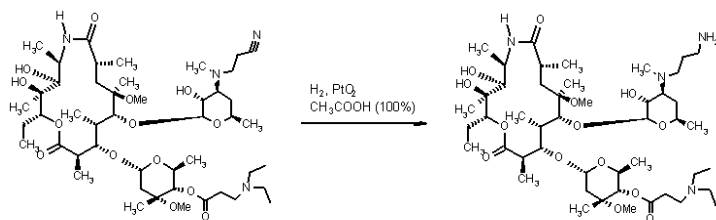
20

30

40

50

## 【化 27】



## 実施例 6 1

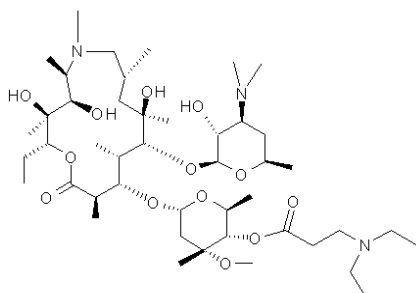
実施例 6 1 の化合物 ( 0 . 1 8 g 、 0 . 1 9 m m o l ) を氷酢酸 ( 1 0 m l ) に溶解し、  
触媒  $PtO_2$  ( 8 0 m g ) を添加した。反応混合物を 5 バールおよび 2 5 ℃ で 1 2 時間水  
素添加した。濾過により触媒を分取し、濾液を水 ( 4 0 m l ) に注いだ。1 0 %  $NaOH$   
を用いて pH を 8 に調整し、混合物を  $EtOAc$  ( 3 × 3 0 m l ) で抽出した。合わせた  
有機層を  $NaHCO_3$  の飽和水溶液 ( 3 × 2 0 m l ) 、ブライン ( 3 × 2 0 m l ) 、水 ( 3 × 2 0 m l )  
で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、 $Flashmaster II$  - 固相抽出法 (  $SPE$  5 g ) を用いて粗生成物を精製して、標記生成  
物 3 0 m g を得た。

$MS\ m/z : (ES) : MH^+ = 933.7$

## 【 0 2 2 8 】

実施例 4 8 : 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - アジスロマイシン

## 【化 28】



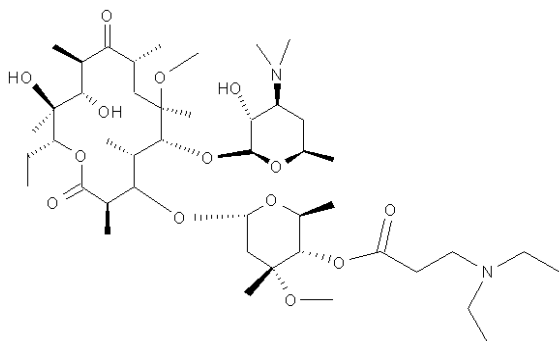
国際特許出願公開 WO 03/042228 に記載されているようにして得た 4'' - O - プロピニ  
ル - 6 - O - メチルエリスロマイシン ( 0 . 8 5 g 、 1 . 0 5 m m o l ) 、およびジエチル  
アミン ( 0 . 6 m l 、 6 m m o l ) を  $CH_3CN$  ( 2 0 m l ) および  $H_2O$  ( 2 m l ) に溶  
解した。該混合物を 6 5 ℃ で一夜撹拌した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラ  
ムクロマトグラフィー (  $DCM / MeOH / NH_4OH = 90 : 9 : 0.5$  ) によって精製  
して、標記化合物を得た。

$MS (ES+) m/z : [MH]^+ = 877.1$

## 【 0 2 2 9 】

実施例 4 9 : 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - 6 - O - メチルエリ  
スロマイシン A

## 【化 29】



10

20

30

40

50



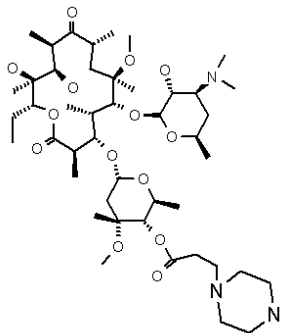
国際特許出願公開WO 03/042228に記載されているようにして得た4"-O-プロペノイル-6-O-メチルエリスロマイシン(1.0g、1.2mmol)、およびジエチルアミン(0.6mL、6mmol)をCH<sub>3</sub>CN(20mL)およびH<sub>2</sub>O(2mL)に溶解した。該混合物を60℃で一夜撹拌した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH=90:9:0.5)によって精製して、標記化合物を得た。

MS(ES+) m/z: [MH]<sup>+</sup> = 876.0

【0230】

実施例50: 4"-O-(3-ピペラジン-1-イル-プロピオニル)-6-O-メチルエリスロマイシンA

【化30】



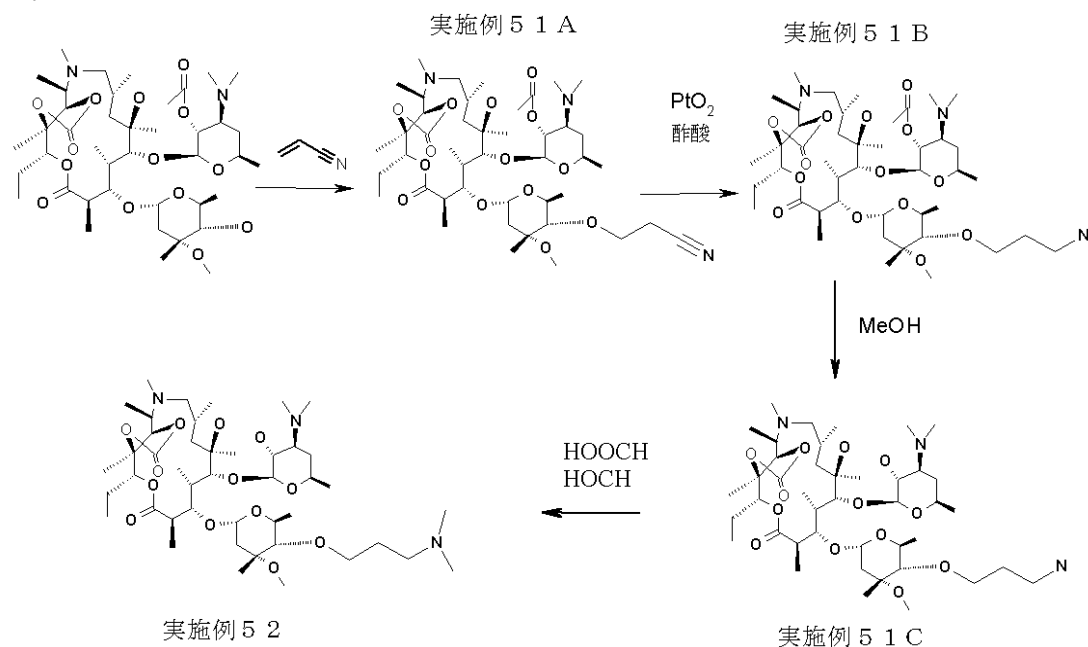
国際特許出願公開WO 03/042228に記載されているようにして得た4"-O-プロペノイル-6-O-メチルエリスロマイシン(1.0g)のアセトニトリル(10mL)中溶液にピペラジン(0.431g、5mmol)、水(1.14mL)およびトリエチルアミン(0.455mL)を添加し、懸濁液を80℃に2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcおよび水(2×50mL)で抽出した。有機層をブラインおよびNaHCO<sub>3</sub>(2×50mL)で洗浄した。有機層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させ、真空中にて蒸発させて、標記生成物(1.0g)を得た。

MS(ES+) m/z: [MH]<sup>+</sup> = 889.9

【0231】

実施例51A~C

【化31】



【0232】

10

20

30

40

50

実施例 5 1 A : 1 1, 1 2 - カーボネート - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4 " - O - ( 2 - シアノエチル) - アジスロマイシン

$N_2$  雰囲気下にて、国際特許出願公開 WO 03/042228 に記載されているようにして得た 2' - O - アセチル - 1 1, 1 2 - カーボネート - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - アジスロマイシン ( 1 0 g、1 2 m m o l ) をアクリロニトリル ( 1 0 0 m l ) に溶解した。t - B u O H ( 3, 7 5 m l、5, 8 m m o l ) を添加し、氷浴 ( 0 ) 中にて反応混合物を冷却した。Na H ( 0. 3 g、1 2 m m o l ) を数回に分けて 1 0 分間の間添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。減圧下にてアクリロニトリルを蒸発させた。残留物に E t O A c ( 2 5 0 m l ) を添加し、水 ( 1 5 0 m l ) で抽出した。水層を E t O A c ( 1 0 0 m l ) で洗浄した。合わせた有機層を水 ( 2 0 0 m l ) で洗浄し、 $K_2CO_3$  で乾燥させ、減圧下にて蒸発させて、中間体 1 ( 1 0. 5 g ) を得、これを精製せずに次工程で使用した。

10

MS ; m / z ( E S ) : 8 7 0 . 1 [ M H ]<sup>+</sup>

【 0 2 3 3 】

実施例 5 1 B : 1 1, 1 2 - カーボネート - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4 " - O - ( 3 - アミノプロピル) - アジスロマイシン

高压反応容器に実施例 5 1 A からの中間体 1 ( 5 g、5. 7 m m o l ) の酢酸 ( 1 5 0 m l ) 中溶液を入れた。Pt O<sub>2</sub> ( 1. 6 g ) を添加し、反応混合物を 5 バールで一晩撹拌した。セライトで触媒を濾過し、真空下にて溶媒を蒸発させて、粗生成物 1 2 g を得、これを精製せずに次工程で使用した。

MS ; m / z ( E S ) : 8 7 4 [ M H ]<sup>+</sup>

20

【 0 2 3 4 】

実施例 5 1 C : 1 1, 1 2 - カーボネート - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 4 " - O - ( 3 - アミノプロピル) - アジスロマイシン

実施例 5 1 B を Me O H ( 2 5 0 m l ) に溶解し、5 5 で 2 4 時間撹拌した (  $NH_3$  /  $H_2O$  = 1 / 1 を用いて反応混合物の pH を 8 に調整した )。減圧下にて溶媒を蒸発させ、残留物に D C M ( 5 0 m l ) および水 ( 5 0 m l ) を添加し、0. 2 5 M H C l を用いて pH を 6 に調整した。層を分取し、有機層を蒸発させて、粗生成物 3 g を得、これをカラムクロマトグラフィー ( フラクション、D C M : Me O H :  $NH_3$  = 9 0 : 1 5 : 1. 5 ) によって精製して標記化合物 2. 5 g を得た。

MS ; m / z ( E S ) : 8 3 2. 1 [ M H ]<sup>+</sup>

30

【 0 2 3 5 】

実施例 5 2 : 1 1, 1 2 - カーボネート - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 4 " - O - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル) - アジスロマイシン

実施例 5 1 C の化合物 ( 0. 1 0 g、0. 1 2 m m o l ) のアセトン ( 1 0 m l ) 中溶液にホルムアルデヒド ( 水中 3 7 w t % 溶液 ) ( 0. 0 5 m l、6 m m o l ) およびギ酸 ( 0. 0 5 5 m l、1. 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を 4 0 で 4 時間撹拌した。減圧下にてアセトンを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、溶離液 :  $CH_2Cl_2$  / Me O H /  $NH_4OH$  = 9 0 / 9 / 1. 5 ) によって精製して、白色固体として標記化合物を得た。

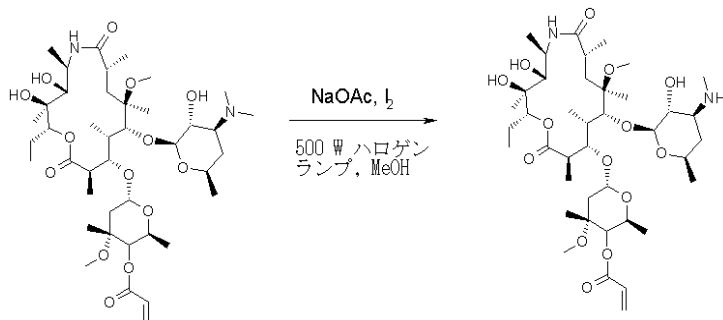
MS ; m / z ( E S ) : 8 6 0. 5 4 [ M H ]<sup>+</sup>。

40

【 0 2 3 6 】

実施例 5 3 : 3' - N - デメチル - 4 " - O - アクリロイル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 3 2】



10

国際出願公開W0 03/042228の中間体 4 3に記載されているようにして得た 4'' - O - アクリロイル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A (0.5 g、. 61 mmol)、および酢酸ナトリウム・三水和物 (0.23 g、2.8 mmol) のメタノール (12.5 ml) 中撹拌溶液に、固体ヨウ素 (0.155 g、0.61 mmol) を添加した。反応混合物を 500 W のハロゲンランプで 2 時間照射し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。固体残留物を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、濾過し、濾液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) および飽和  $\text{NaCl}$  (25 ml) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物 0.4 g を得た。

MS (ES+) m/z :  $[\text{MH}]^+ = 803.4$

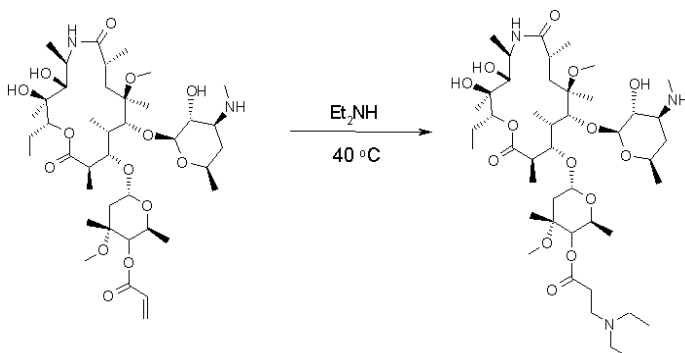
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 179.6、177.5、131.6、128.1、101.5、95.5、79.4、78.8、78.5、78.4、76.0、74.9、74.3、72.9、72.8、67.5、63.3、59.9、51.5、49.5、45.4、44.5、41.2、40.1、37.7、35.8、35.1、33.2、21.6、21.1、20.8、20.6、19.6、18.2、16.2、15.2、14.0、11.2、9.8。

20

## 【0237】

実施例 5 4 : 3' - N - デメチル - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピオニル) - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 3 3】



30

実施例 5 3 の化合物 (0.2 g、0.25 mmol) のジエチルアミン (5 ml) 中溶液を 40 °C で一夜加熱し、室温に冷却し、蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル / ジエチルアミン = 1 : 1 : 0.2) によって精製して、標記化合物 0.21 g を得た。

40

MS (ES+) m/z :  $[\text{MH}]^+ = 876.5$

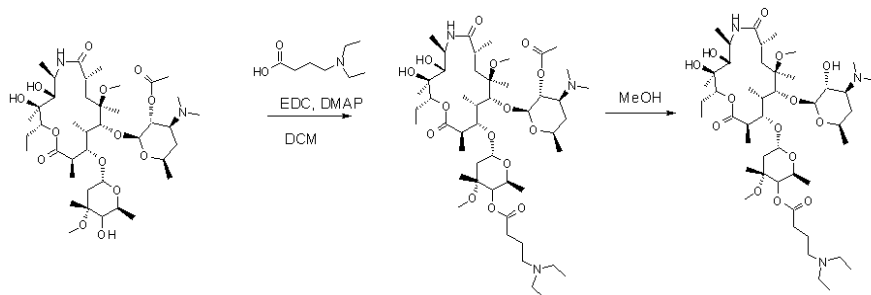
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 179.2、177.1、101.0、95.1、78.9、78.1、78.0、77.9、75.6、74.5、73.9、72.5、72.4、67.0、62.7、59.5、51.1、49.0、48.1、46.3、45.0、44.1、40.8、39.7、36.9、35.4、34.6、32.7、32.3、21.2、20.7、20.3、20.2、19.2、17.8、15.8、14.7、13.5、11.3、10.7、9.3。

50

## 【 0 2 3 8 】

実施例 5 5 : 4'' - O - ( 4 - ジエチルアミノブタノイル ) - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【 化 3 4 】



10

国際特許出願公開WO 03/042228の中間体 4 1 に記載されているようにして得た 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン ( 0.8 g、1 mmol )、ジエチルアミノ酪酸 ( 0.83 g、5.22 mmol )、EDC × HCl ( 2 g、10 mmol )、DMAP ( 1.2 g、10 mmol ) のジクロロメタン ( 10 ml ) 中溶液を室温で一夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノール ( 25 ml ) に溶解し、室温で 48 時間撹拌した。メタノールを蒸発させ、Flashmaster II - 固相抽出法 ( SPE 10 g、溶離液として DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 : 5 : 0.5 ) を用いて粗生成物を精製して、標記生成物 0.24 g を得た。

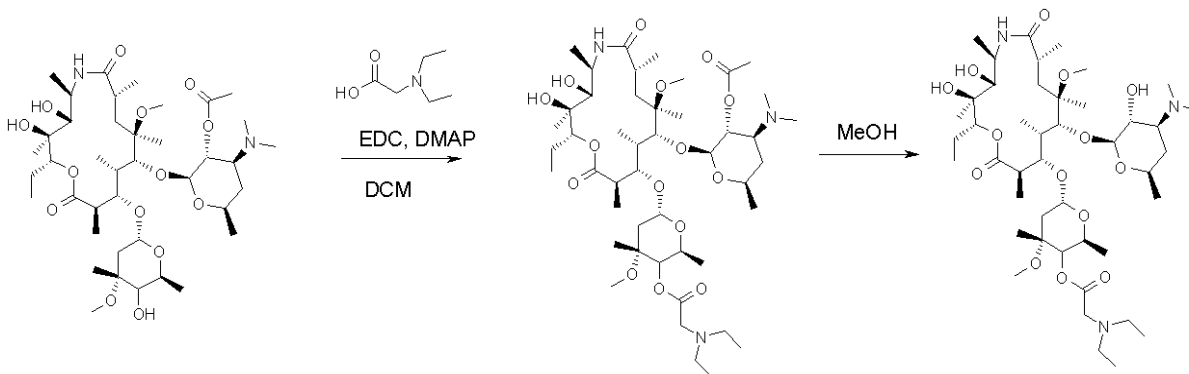
20

MS m/z : ( ES ) : MH<sup>+</sup> = 904.9

## 【 0 2 3 9 】

実施例 5 6 : 4'' - O - ( 2 - ジエチルアミノエタノイル ) - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【 化 3 5 】



30

2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン ( 0.5 g、0.62 mmol )、ジエチルアミノ酢酸 ( 0.49 g、3.72 mmol )、EDC × HCl ( 0.74 g、3.72 mmol )、DMAP ( 0.45 g、3.72 mmol ) のジクロロメタン ( 10 ml ) 中溶液を室温で一夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノール ( 25 ml ) に溶解し、室温で 48 時間撹拌した。メタノールを蒸発させ、Flashmaster II - 固相抽出法 ( SPE 10 g、溶離液として DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 : 5 : 0.5 ) を用いて粗生成物を精製して、標記生成物 0.27 g を得た。

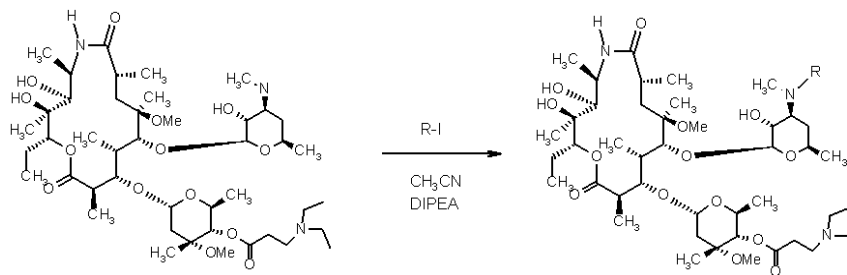
40

MS m/z : ( ES ) : MH<sup>+</sup> = 876.4

## 【 0 2 4 0 】

実施例 5 7 : 3' - N - メチル - 3' - N - i - プロピル - 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノプロピオニル ) - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 3 6】



## 実施例 5 4

## 【 0 2 4 1】

## 【表 1 3】

生成物	R	MS (E S, m/z)	純度%	収率%
実施例 5 7		918.7 [M+H] <sup>+</sup> , 計算値918.2	98.8	40.1
実施例 5 8		904.7 [M+H] <sup>+</sup> , 計算値904.2	95.1	42.9
実施例 5 9		932.7 [M+H] <sup>+</sup> , 計算値932.2	99.3	40.9
実施例 6 0		918.8 [M+H] <sup>+</sup> , 計算値918.2	98.6	32.9

## 【 0 2 4 2】

実施例 5 4 からの化合物 (0.05 g、0.057 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (4.0 ml) 中溶液に DIPEA (101 μl、0.570) およびヨウ化 i - プロピル (0.2 g、1.14 mmol) を添加した。反応混合物を 65 で 24 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、Flashmaster II - 固相抽出法 (SPE 5 g) を用いて粗生成物を精製して、標記生成物 21.0 mg (40.1%) を得た。

## 【 0 2 4 3】

## 実施例 5 8 ~ 6 0

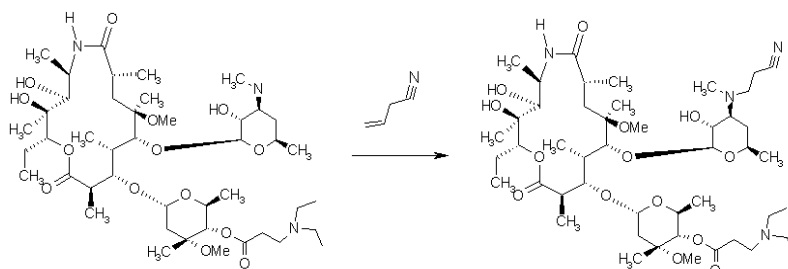
## 3' - N - アルキル化のための一般的な方法

実施例 5 4 からの化合物 (0.10 g、0.114 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (4.0 ml) 中溶液に DIPEA (25.4 μl、0.142) およびヨウ化アルキル (0.28 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、Flashmaster II - 固相抽出法 (SPE 5 g) を用いて粗生成物を精製した。

## 【 0 2 4 4】

実施例 6 1 : 3' - N - メチル - 3' - N - (2 - シアノエチル) - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピオニル) - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 3 7】



実施例 5 4

10

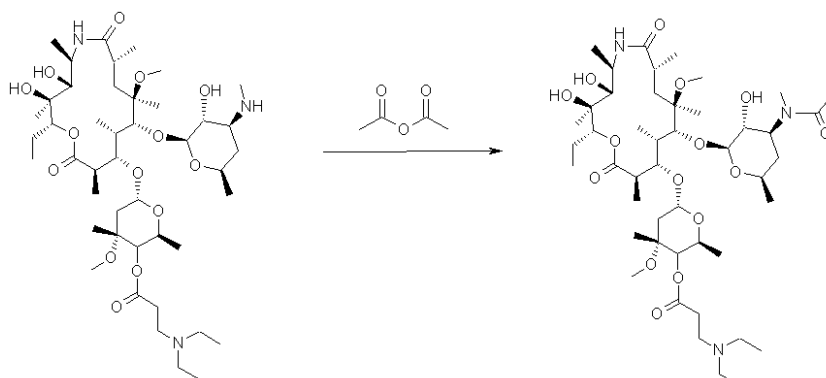
実施例 5 4 からの化合物 (0.20 g、0.068 mmol) をアクリロニトリル (5 ml) に溶解した。反応混合物を 60 °C で 24 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、Flashmaster II - 固相抽出法 (SPE 5 g) を用いて粗生成物を精製して標記生成物 180 mg を得た。

MS  $m/z$  : (ES) :  $MH^+ = 929.2$

## 【0245】

実施例 6 2 : 3' - N - メチル - 3' - N - アセチル - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピオニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 3 8】



実施例 5 4

20

実施例 5 4 からの化合物 (0.43 g、0.49 mmol)、無水酢酸 (48  $\mu$ l、0.51 mmol) およびトリエチルアミン (70  $\mu$ l、0.25 mmol) の DCM (8 ml) 中溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を DCM (150 ml) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。Flash-Si SPE (flashmaster、70 ml) および溶離液として酢酸エチル / ヘキサン / ジエチルアミン = 5 : 5 : 1 を用いて生成物を精製して、標記生成物 0.32 g を得た。

MS (ES+)  $m/z$  :  $[MH]^+ = 918.7$

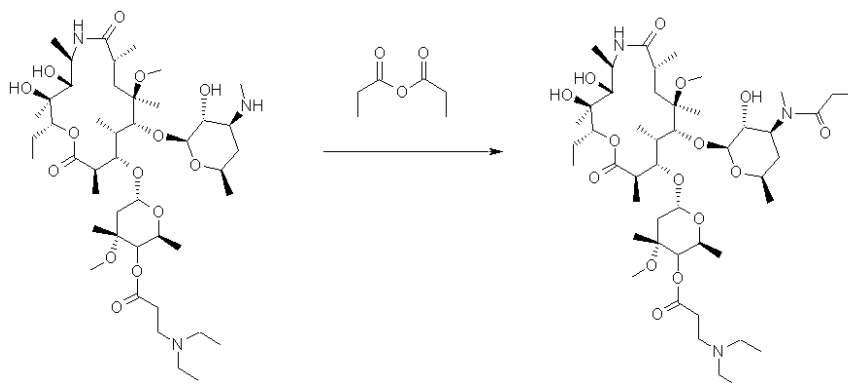
## 【0246】

実施例 6 3 : 3' - N - メチル - 3' - N - プロピオニル - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピオニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

30

40

## 【化 39】



実施例 54

実施例 54 からの化合物 (0.1 g、0.11 mmol)、無水プロピオン酸 (15  $\mu$ l、0.11 mmol) およびトリエチルアミン (16  $\mu$ l、0.11 mmol) の DCM (3 ml) 中溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を DCM (150 ml) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。Flash-Si SPE (flashmaster、70 ml) および溶離液として酢酸エチル/ヘキサン/ジエチルアミン = 5 : 5 : 1 を用いて生成物を精製して、標記生成物 0.07 g を得た。

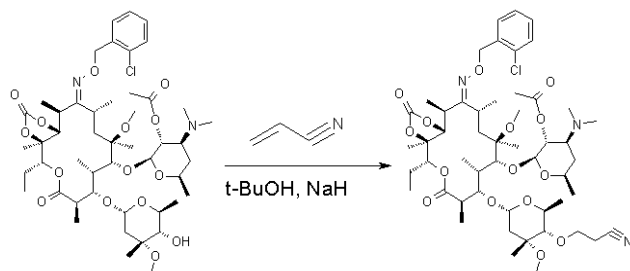
MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 932.7

## 【0247】

実施例 64 : 11,12 - カルボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - オキシム

中間体 1 : 11,12 - カルボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (2 - シアノエトキシ) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - [O - (2 - クロロベンジル)] オキシム

## 【化 40】



11,12 - カルボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - [O - (2 - クロロベンジル)] オキシム (1.0 g、1.05 mmol)、t-BuOH (0.303 ml、3.15 mmol) および NaH (46.2 mg、1.15 mmol) のアクリロニトリル (22 ml) 中溶液を 0℃ で 6 時間撹拌し、次いで、室温に加熱した。アクリロニトリルを蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、濾過した。濾液を水 (3 × 20 ml) およびブライン (3 × 20 ml) で洗浄し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、標記生成物 1.49 g を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 1008.4

## 【0248】

中間体 2 : 11,12 - カルボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - [O - (2 - クロロベンジル)] オキシム

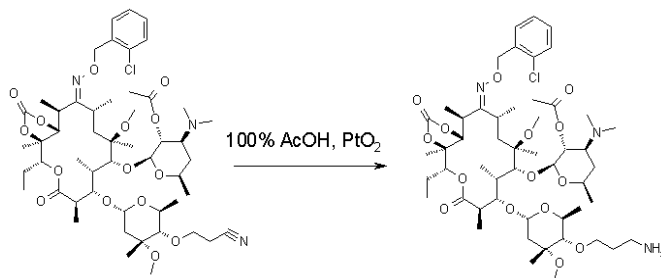
10

20

30

40

## 【化 4 1】



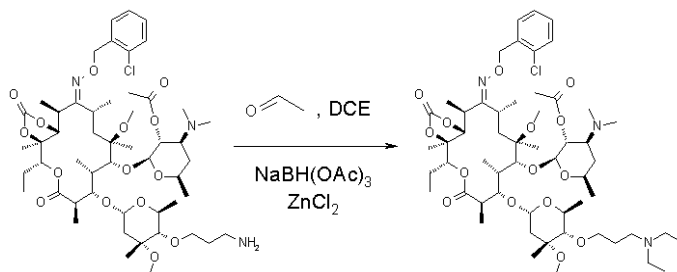
中間体 1 ( 1.49 g、1.48 mmol ) および  $\text{PtO}_2$  ( 250 mg ) の氷酢酸 ( 50 ml ) 中懸濁液を 5 パールで一夜水素添加した。反応混合物を濾過し、酢酸を蒸発させ、残留物を DCM ( 30 ml ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 30 ml ) に溶解し、pH を 9.4 に調整した。層を分取し、水層を DCM (  $2 \times 30$  ml ) で抽出し、合わせた有機層を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥させた。DCM を蒸発させて、標記生成物 0.98 g を得た。

MS ( ES + )  $m/z$  :  $[\text{MH}]^+ = 1012.5$

## 【 0 2 4 9 】

中間体 3 : 11,12 - カーボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - [ O - ( 2 - クロロベンジル ) ] オキシム

## 【化 4 2】



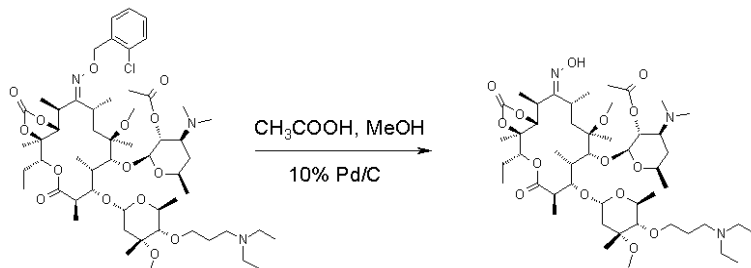
中間体 2 ( 0.4 g、0.4 mmol )、アセトアルデヒド ( 66.7  $\mu\text{l}$ 、1.19 mmol )、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  ( 0.25 g、1.19 mmol ) および  $\text{ZnCl}_2$  ( 54 mg、0.4 mmol ) のジクロロエタン ( 20 ml ) 中溶液を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロエタンを蒸発させ、残留物を DCM ( 20 ml ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 ml ) に溶解し、pH を 9.3 に調整し、層を分取し、水層を DCM (  $2 \times 15$  ml ) で抽出し、合わせた有機層を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥させた。DCM を蒸発させて、標記生成物 0.37 g を得た。

MS ( ES + )  $m/z$  :  $[\text{MH}]^+ = 1068.4$

## 【 0 2 5 0 】

11,12 - カーボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - オキシム

## 【化 4 3】



中間体 3 ( 0.37 g、0.35 mmol )、氷酢酸 ( 100  $\mu\text{l}$ 、1.75 mmol ) および 10% Pd / C ( 150 mg ) の MeOH ( 40 ml ) 中懸濁液を 5 パールで一夜

10

20

30

40

50



水素添加した。反応混合物を濾過し、pHを5.5に調整し、未使用の10% Pd/C (185 mg) を添加し、反応混合物を70バールで3日間水素添加した。触媒を濾去し、溶媒を蒸発させ、残留物をDCM (30 ml) およびH<sub>2</sub>O (30 ml) に溶解し、pHを9.4に調整し、層を分取し、水層をDCM (2 × 30 ml) で抽出し、合わせた有機層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させた。DCMを蒸発させて、標記生成物0.18 gを得た。

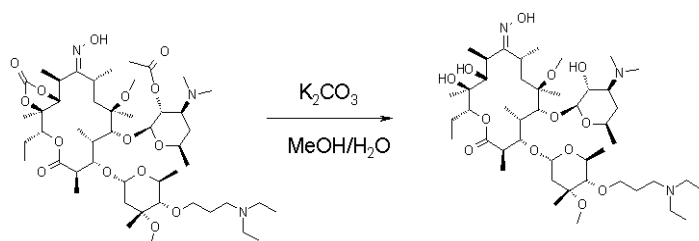
MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 944.9

【0251】

実施例65 : 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシンA - 9 - オキシム

【化44】

10



実施例64の化合物 (0.18 g、0.19 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45 g、3.25 mmol) のMeOH (15 ml) およびH<sub>2</sub>O (5 ml) 中溶液を50℃で一晩撹拌した。メタノールを蒸発させ、酢酸エチル (20 ml) およびH<sub>2</sub>O (10 ml) を添加した。層を分取し、有機層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、粗標記生成物0.167 gを得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 : 9 : 0.5) を用いて精製して、標記生成物90 mgを得た。

20

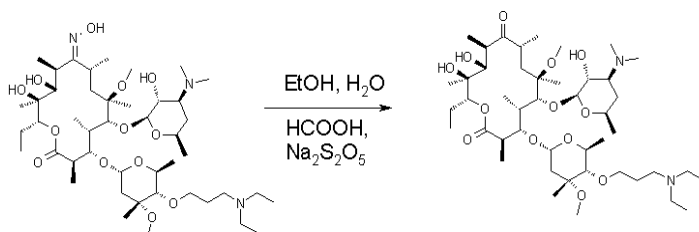
MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 877.0

【0252】

実施例66 : 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシンA

【化45】

30



室温にて、実施例65の化合物 (50 mg、0.06 mmol) およびHCOOH (6.3 μl、0.168 mmol) のEtOH (0.7 ml) およびH<sub>2</sub>O (0.7 ml) 中溶液にNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (46 mg、0.12 mmol) を添加した。反応混合物を80℃に加温し、さらなるNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (46 mg、0.12 mmol) を添加し、80℃でさらに4時間撹拌した。エタノールを蒸発させ、残留物をDCM (25 ml) および水 (25 ml) で希釈し、pHを9.3に調整し、層を分取し、水層をDCM (2 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させた。DCMを蒸発させて、標記生成物0.18 gを得た。

40

MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 861.5

【0253】

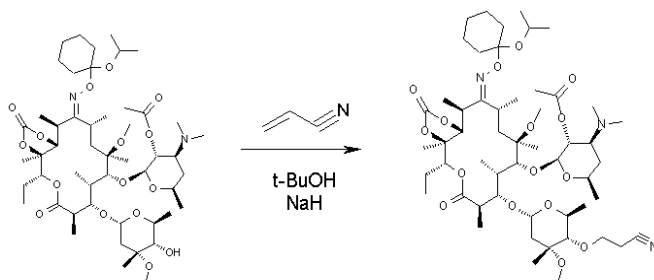
実施例67 : 11,12 - カーボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシンA - 9 - [O - (1 - イソプロポキシシクロヘキシル)]オキシム

中間体 : 11,12 - カーボネート - 11,12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (2 - シアノエチル) - 6 - O - メチルエリスロマイシンA - 9 - [O - (1 - イ

50

ソプロボキシシクロヘキシル) ] オキシム

【化 4 6】



実施例 67, 中間体

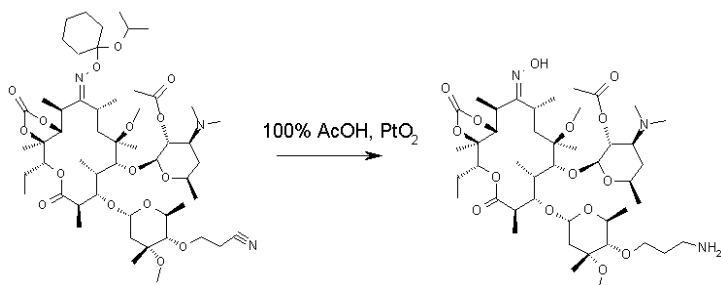
11, 12 - カーボネート - 11, 12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - [O - (1 - イソプロボキシシクロヘキシル) ] オキシム (1.7 g、1.75 mmol)、t - BuOH (0.505 ml、5.25 mmol) および NaH (77 mg、1.925 mmol) のアクリロニトリル (36.6 ml) 中溶液を 0 で 6 時間攪拌し、室温まで加温し、さらに一夜攪拌した。アクリロニトリルを蒸発させた後、残留物を酢酸エチルに溶解し、濾過した。得られた濾液を水 (3 × 20 ml) およびブライン (3 × 20 ml) で洗浄し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、標記生成物 2.07 g を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 1024.9

【0254】

11, 12 - カーボネート - 11, 12 - ジデオキシ - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - オキシム

【化 4 7】



実施例 67, 中間体

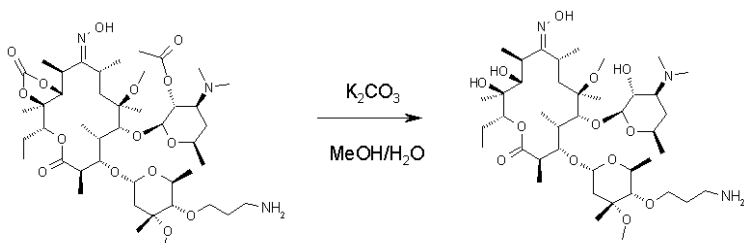
実施例 67 の中間体 (2.07 g、2.02 mmol) および PtO<sub>2</sub> (360 mg) の氷酢酸 (65 ml) 中懸濁液を 5 パールで一夜水素添加した。反応混合物を濾過し、H<sub>2</sub>O Ac を蒸発させ、残留物を DCM (30 ml) および H<sub>2</sub>O (30 ml) に溶解し、pH を 9.4 に調整し、層を分取し、水層を DCM (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、標記生成物 1.35 g を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]<sup>+</sup> = 888.9

【0255】

実施例 68 : 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A - 9 - オキシム

【化 4 8】



10

20

30

40

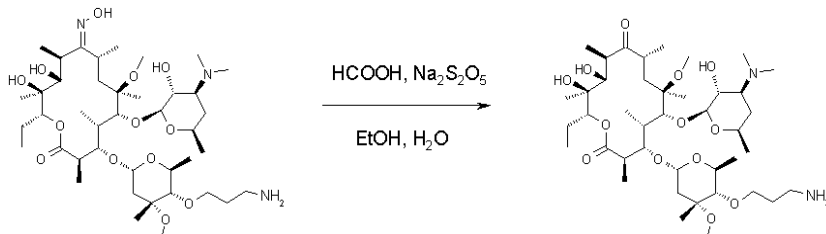
50

実施例 67 の化合物 (1.34 g、1.51 mmol) および  $K_2CO_3$  (3.54 g、25.7 mmol) の MeOH (100 ml) および  $H_2O$  (30 ml) 中溶液を 50 で 2 時間攪拌し、次いで、室温で一夜攪拌した。その後、MeOH を蒸発させ、DCM (100 ml) および  $H_2O$  (30 ml) を添加した。層を分取し、有機層を  $K_2CO_3$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、粗標記生成物 0.96 g を得、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM / MeOH /  $NH_4OH$  = 90 : 9 : 1.5) を用いて精製して、標記生成物 0.46 g を得た。

MS (ES+) m/z :  $[MH]^+ = 820.8$

【0256】

実施例 69 : 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A  
【化 49】

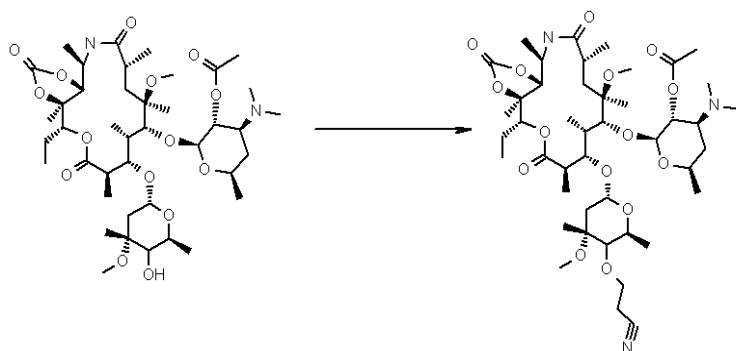


室温にて、実施例 68 の化合物 (0.39 g、0.48 mmol) および HCOOH (50.7  $\mu$ l、1.34 mmol) の EtOH (5 ml) および  $H_2O$  (6 ml) 中溶液に  $Na_2S_2O_5$  (0.365 g、0.96 mmol) を添加した。反応混合物を 80 まで加温し、次いで、さらなる  $Na_2S_2O_5$  (0.365 g、0.96 mmol) を添加した。80 で 4 時間攪拌した後、エタノールを蒸発させ、残留物を DCM (50 ml) および水 (25 ml) で希釈し、pH を 9.3 に調整し、層を分取し、水層を DCM (2 x 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を  $K_2CO_3$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、粗生成物 0.36 g を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM / MeOH /  $NH_4OH$  = 90 : 9 : 1.5) を用いて精製して、標記生成物 0.22 g を得た。

MS (ES+) m/z :  $[MH]^+ = 805.4$

【0257】

実施例 70 : 11, 12 - カーボネート - 2' - O - アセチル - 4'' - O - (2 - シアノエチル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A  
【化 50】



11, 12 - カーボネート - 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A (WO 02/50091 に従って製造した、出典明示により本明細書の一部を構成する) (1.68 g、2.0 mmol) および tert - ブタノール (1 ml) のアクリロニトリル (40 ml) 中溶液を 0 に冷却した。次いで、水素化ナトリウム (0.15 g、3.75 mmol、油中 60%) を添加し、反応物を 7 時間攪拌した。減圧下にてアクリロニトリルを蒸発させ、酢酸エチル (200 ml) を添加し、濾過した。濾液を  $NaHCO_3$  の飽和水溶液 (100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロ

10

20

30

40

50

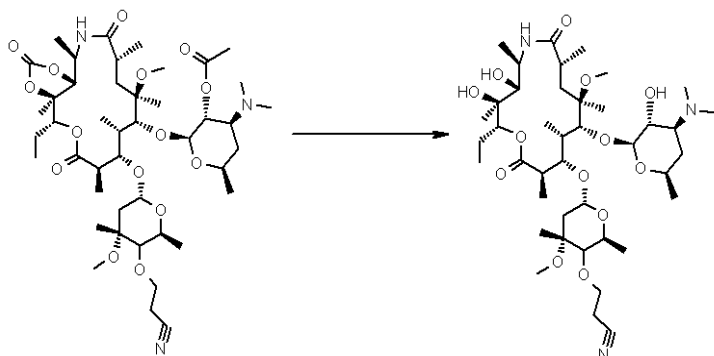
マトグラフィー（溶離液：DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 : 5 : 0.5）を用いて精製して、標記生成物 1.33 g を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 884.9

【0258】

実施例 71 : 4'' - O - (2 - シアノエチル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

【化 51】



10

実施例 70 の化合物（1.33 g、1.5 mmol）および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.45 g、3.2 mmol）の MeOH（65 ml）および H<sub>2</sub>O（22 ml）中溶液を 50℃ で 7 時間撹拌した。次いで、メタノールを蒸発させ、EtOAc（200 ml）を添加し、層を分取した。有機層を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液（100 ml）およびブライン（100 ml）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、標記生成物 1.11 g を得た。

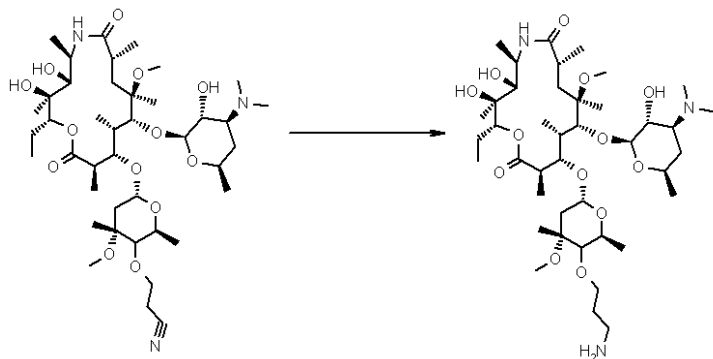
20

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 816.9

【0259】

実施例 72 : 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

【化 52】



30

実施例 71 の化合物（1.11 g、1.32 mmol）および PtO<sub>2</sub>（0.25 g、0.11 mmol）の氷酢酸（60 ml）中溶液を 4.5 パールで一夜水素添加した。濾過により触媒を除去し、濾液を DCM（2 × 20 ml）で洗浄した。濾液を真空濃縮して、粗生成物を得、これを DCM（100 ml）に溶解し、これに水（50 ml）を添加し、pH を 9.5 に調整し、層を分取した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc / ヘキサン / ジエチルアミン = 5 : 5 : 1）を用いて精製して、標記生成物 0.6 g を得た。

40

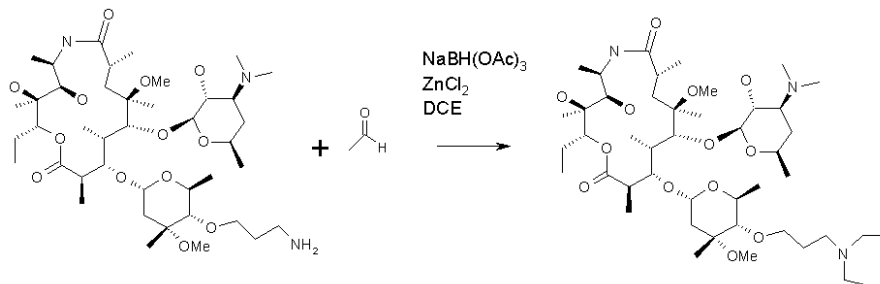
MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 820.8

【0260】

実施例 73 : 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

50

## 【化 5 3】



実施例 72 の化合物 (100.0 mg、0.12 mmol) の DCE (5 ml) 中溶液を室温で 5 分間撹拌した。次いで、モレキュラーシーブ (4)、アセトアルデヒド (20.5  $\mu$ l、0.36 mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (77.3 mg、0.36 mmol) および ZnCl<sub>2</sub> (16.6 mg、0.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を DCM (10 ml) に溶解し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (3  $\times$  5 ml)、ブライン (3  $\times$  5 ml) および水 (3  $\times$  5 ml) で抽出した。合わせた水性層を DCM (2  $\times$  20 ml) で抽出した。合わせた DCM 層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、分取 HPLC (XTerra Prep RP18 kolona 5  $\mu$ m 19  $\times$  100 mm) を用いて精製して、標記生成物 26 mg を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 876.6

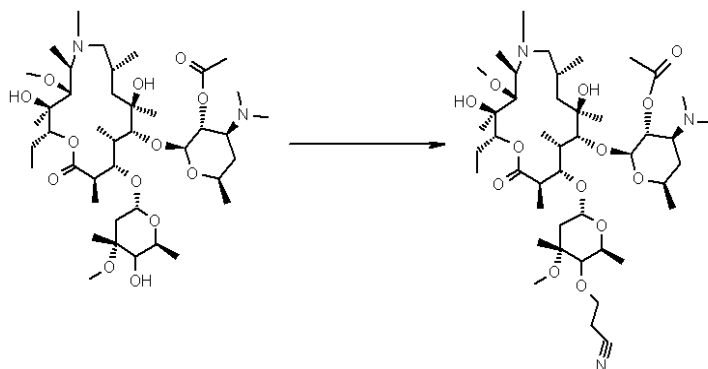
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ / ppm ]

179.9、177.4、102.3、95.5、87.8、79.6、78.5、78.3、76.2、74.2、73.6、73.0、72.9、71.2、67.7、64.9、64.9、51.4、49.7、49.5、46.8、45.4、44.7、41.3、40.1、40.3、35.6、35.5、29.2、27.7、21.8、21.6、20.7、20.5、19.4、18.8、16.2、15.2、14.0、11.2、9.2、11.4。

## 【0261】

実施例 74 : 2'-O-アセチル-4"-O-(2-シアノエチル)-11-O-メチル-アジスロマイシン

## 【化 5 4】



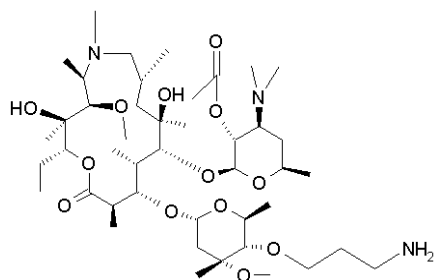
窒素下、0℃で、化合物 2'-O-アセチル-11-O-メチル-アジスロマイシン (1.0 g、1.2 mmol) のアクリロニトリル (25 ml) 中溶液に t-BuOH (0.3 ml、3.6 mmol) および NaH (52.8 mg、1.3 mmol) を数回に分けて添加し、次いで、0℃で 1 時間撹拌した。アクリロニトリルを蒸発させ、残留物を DCM (25 ml) に溶解し、水 (3  $\times$  20 ml) で抽出した。層間に析出したポリマーを濾過し、有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させ、真空下にて蒸発させて、標記生成物 1.1 g を得た。

MS (ES) m/z : [MH]<sup>+</sup> 858.5

## 【0262】

実施例 75 : 2'-O-アセチル-4"-O-(3-アミノプロピル)-11-O-メチル-アジスロマイシン

## 【化 5 5】



実施例 74 (1.0 g、mmol) の氷酢酸 (30 ml) 中溶液に、 $\text{PtO}_2$  (0.2 g) を添加し、反応混合物を Parr 装置にて 5 バールで 18 時間水素添加した。セライトで触媒を濾過し、溶媒を真空蒸発させ、水 (50 ml) を添加し、pH を 8.5 に調整し、DCM (50 ml) で抽出した。真空中にて有機層を蒸発させて、標記生成物 0.9 g を得た。

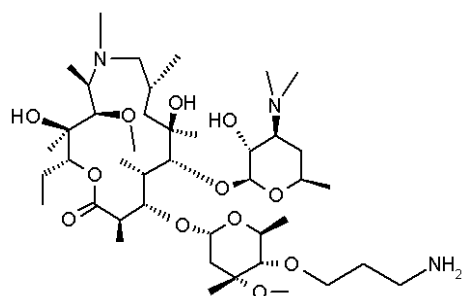
MS (ES)  $m/z$  :  $[\text{MH}]^+$  862.4

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 177.1、169.0、99.3、94.3、86.5、85.0、82.8、77.2、76.7、74.0、73.5、72.5、72.1、71.4、69.5、66.6、63.9、62.6、61.6、60.8、48.6、44.5、41.6、41.5、40.3、39.2、34.6、34.0、30.2、27.2、26.2、22.0、21.3、21.1、21.0、18.1、17.5、14.4、10.9、8.6、7.7。

## 【0263】

実施例 76 : 4'' - O - (3 - アミノプロピル) - 11 - O - メチル - アジスロマイシン

## 【化 5 6】



実施例 75 の化合物 (0.100 g、0.11 mmol) を MeOH (40 ml) に溶解し、該混合物を 50 で 18 時間撹拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させて、標記生成物 95 mg を得た。

MS (ES)  $m/z$  :  $[\text{MH}]^+$  820.3

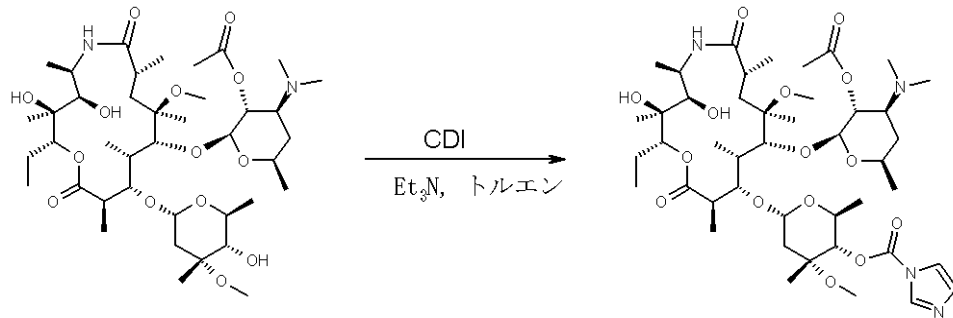
$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 177.3、101.8、94.2、86.7、84.9、82.5、77.1、76.6、74.1、73.4、72.6、71.9、70.6、69.7、66.7、64.6、63.9、61.7、60.8、48.7、44.7、42.1、42.0、40.3、39.1、34.7、34.8、30.1、27.3、26.2、22.1、21.6、21.1、21.0、18.2、17.6、14.4、10.9、9.0、7.7。

## 【0264】

実施例 77 ~ 83 :

中間体 : 2' - O - アセチル - 4'' - O - (イミダゾール - 1 - カルボニル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシン A

## 【化 5 7】



実施例 77～83 の中間体

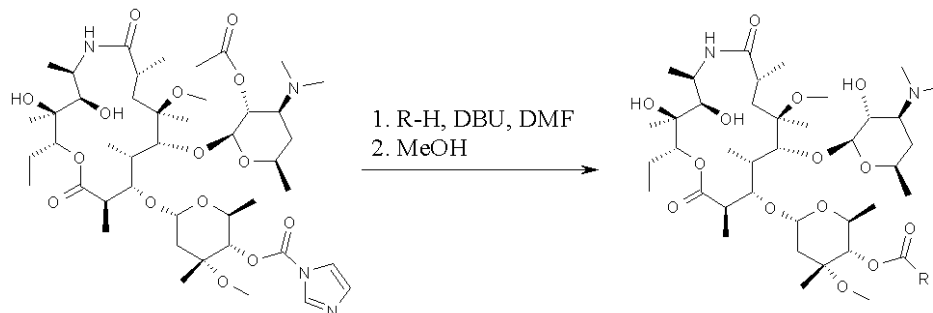
2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン ( 4 . 00 g、6.18 mmol ) の乾燥トルエン ( 50 ml ) 中溶液を 5 分間撹拌した。トリエチルアミン ( 5.15 ml、37.20 mmol ) および CDI ( 2.43 ml、13.67 mmol ) を添加し、該混合物を室温で 24 時間撹拌した。さらなる CDI ( 2.43 ml、13.67 mmol ) を添加し、撹拌をさらに 48 時間続けた。反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 1 × 50 ml、2 × 30 ml ) で抽出した。合わせた水性層をトルエン ( 2 × 20 ml ) で抽出した。合わせたトルエン層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下にて蒸発させて、標記生成物 9.21 g を得た。

MS m/z : ( ES ) : MH<sup>+</sup> = 899.0

## 【 0 2 6 5 】

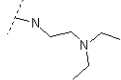
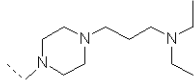
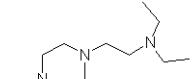
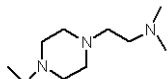
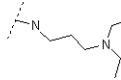
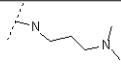
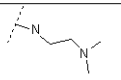
4'' - O - カルバモイル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A の一般的な製造方法

## 【化 5 8】



## 【 0 2 6 6 】

【表 1 4】

生成物	R	MS (ES. m/z)	mass/mg	純度%	収率%
実施例 7 7		906.2 [M+H] <sup>+</sup> 計算値905.2	22.2	99.5	43.8
実施例 7 8		989.6 [M+H] <sup>+</sup> 計算値988.3	18.4	98.5	33.3
実施例 7 9		975.2 [M+H] <sup>+</sup> 計算値974.3	21.8	99.0	40.0
実施例 8 0		947.2 [M+H] <sup>+</sup> 計算値946.2	18.4	96.5	34.7
実施例 8 1		920.4 [M+H] <sup>+</sup> 計算値919.2	17.1	98.7	33.2
実施例 8 2		892.2 [M+H] <sup>+</sup> 計算値891.1	13.2	89.6	26.4
実施例 8 3		878.2 [M+H] <sup>+</sup> 計算値877.1	23.9	100	50.7

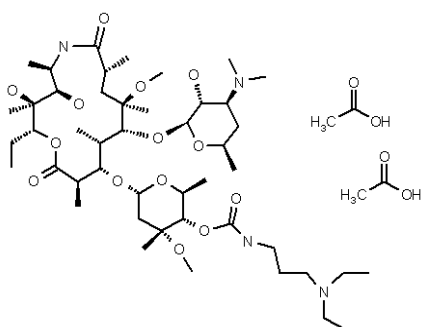
## 【 0 2 6 7 】

反応混合物を 4 0 で 4 8 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、油状生成物を MeOH ( 3 . 0 m l ) に溶解し、混合物を 4 0 で 4 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、分取 HPLC ( X Terra Prep RP 1 8 カラム 5 μ m 1 9 × 1 0 0 m m ) を用いて精製した。

## 【 0 2 6 8 】

実施例 8 4 : 実施例 8 1 の二酢酸塩

## 【化 5 9】



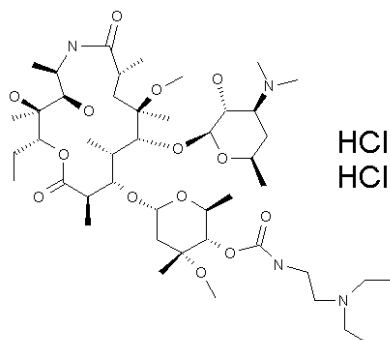
氷浴中にて攪拌しながら、実施例 8 1 ( 0 . 1 g 、 0 . 1 1 m m o l ) の i - P r O H ( 0 . 6 0 0 m l ) 中溶液に酢酸 ( 0 . 0 1 3 2 m l 、 0 . 2 3 1 m m o l ) を添加した。ジイソプロピルエーテル ( 3 m l ) および n - ヘキサン ( 1 0 m l ) を添加した後、減圧下にて溶媒を蒸発させて、二酢酸塩 0 , 1 0 0 g を得た。



## 【 0 2 6 9 】

実施例 8 5 : 実施例 7 7 の二塩酸塩

## 【 化 6 0 】



10

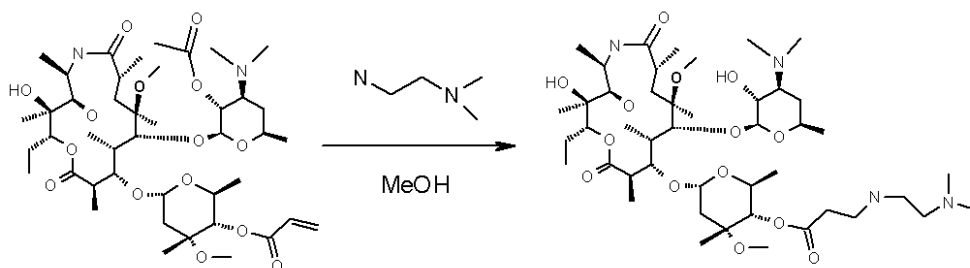
実施例 7 7 の化合物 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 1 m m o l ) を *i* - P r O H ( 0 . 6 0 m l ) に溶解し、次いで、H C l / *i* - P r O H ( 5 M 、 0 . 0 4 6 2 m l 、 0 . 2 3 1 m m o l ) を添加した。*n* - ヘキサン ( 1 0 m l ) で沈殿させることにより塩酸塩を単離した。濾過後、二塩酸塩 0 . 1 2 6 g を得た。

## 【 0 2 7 0 】

実施例 8 6 : 4 " - O - [ 3 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - プロピオニル ] - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

20

## 【 化 6 1 】



2' - O - アセチル - 4 " - O - プロピノイル - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A ( W O 03/042228 に従って製造した ) ( 0 . 8 5 9 g 、 1 m m o l ) および *N,N* - ジメチルエチルアミン ( 1 . 1 m l 、 1 0 m m o l ) の *MeOH* ( 2 0 m l ) 中溶液を 5 5 で 1 8 時間撹拌した。メタノールを蒸発させ、残留物を、溶離液として *DCM* / *MeOH* / *NH<sub>4</sub>OH* = 9 0 : 9 : 1 . 5 を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記生成物 4 7 0 m g を得た。

30

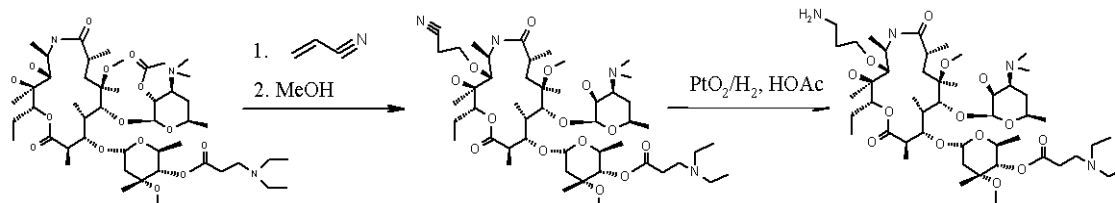
*MS* ( *ES* + ) *m/z* : [ *MH* ] <sup>+</sup> = 9 0 5 . 5

## 【 0 2 7 1 】

実施例 8 7 : 4 " - O - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピオニル ) - 1 1 - O - ( 2 - シアノ - エチル ) - 6 - O - メチル - 9 a - アザ - 9 a - ホモエリスロマイシン A

## 【 化 6 2 】

40



実施例 8 7

実施例 8 8

実施例 8 の 2' - O - アセチル保護化合物およびアクリロニトリルから出発して、実施例 4 の中間体 2 について記載した方法に従って、メタノール中での 2' - O - アセチル基の脱保護の後、標記化合物を得た。

50

この実施例の全ての化合物は各々、デソサミニル糖のC - 2 位にてS 絶対立体化学配置で結合した、したがって、デソサミニル糖のC - 1 位およびC - 3 位で結合した置換基の立体化学配置と比べてa n t i 立体化学配置にある、置換基を有する。

【0272】

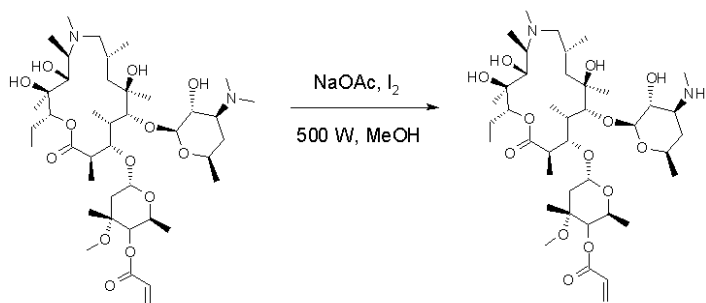
実施例88： 4'' - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピオニル) - 11 - O - (3 - アミノプロピル) - 6 - O - メチル - 9a - アザ - 9a - ホモエリスロマイシンA

実施例87の化合物から出発して、実施例6の方法を用いて標記化合物を得た。

【0273】

実施例89： 3' - N - デメチル - 4'' - O - プロペノイル - アジスロマイシン

【化63】



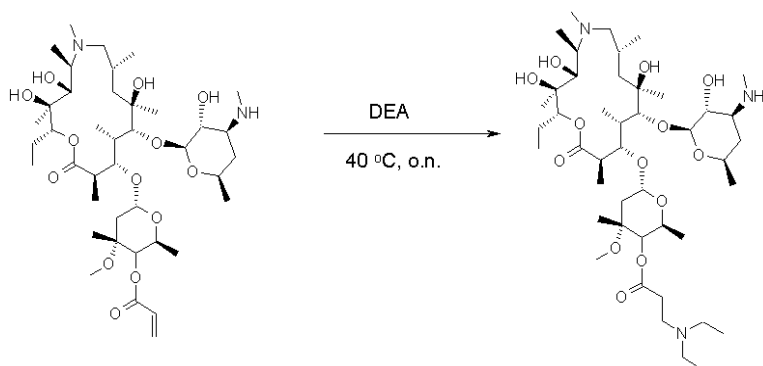
国際特許出願公開WO 03/042228に記載されているようにして得た4'' - O - プロペノイル - アジスロマイシン (0.5 g、0.62 mmol)、およびNaOAc (0.23 g、2.8 mmol) のMeOH (12.5 ml) 中撹拌溶液に固体ヨウ素 (0.16 g、0.62 mmol) を添加した。500 Wのハロゲンランプを使用して反応混合物を2時間照射し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。固体残留物をEtOAc (100 ml) に溶解し、濾過し、濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) および飽和NaCl (25 ml) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、標記生成物 (0.4 g) を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 789.5。

【0274】

実施例90： 3' - N - デメチル - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピオニル) - アジスロマイシン

【化64】



実施例89の化合物 (0.4 g、0.51 mmol) のジエチルアミン (10 ml) 中溶液を40 °Cで一晩加熱し、次いで、室温に冷却し、蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン / EtAc / ジエチルアミン = 10 : 1 : 1を使用してシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー処理して、標記生成物 (0.19 g) を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 862.8。

【0275】

実施例91： 3' - N - デメチル - 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - エリスロマイシンA - 11, 12 - 環状カルバメート

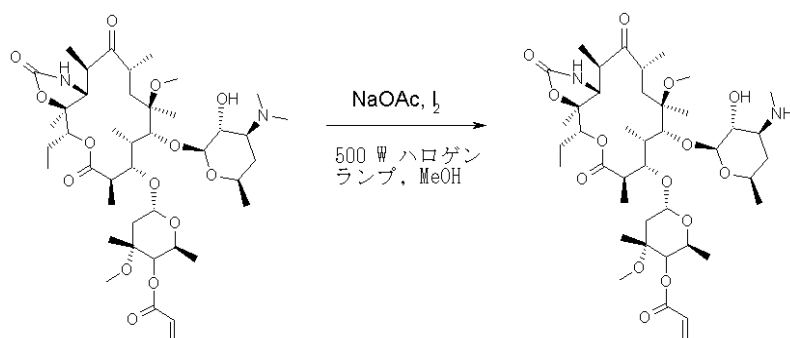
10

20

30

40

## 【化 6 5】



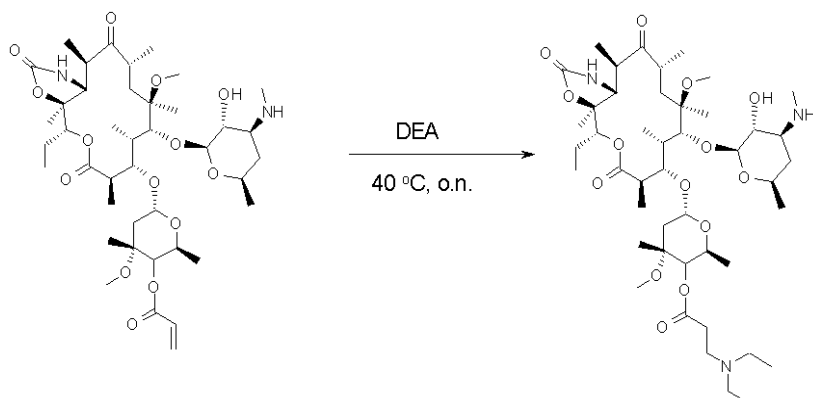
国際特許出願公開WO 03/042228に記載されているようにして得た 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A - 11,12 - 環状カルバメート (0.25 g、0.30 mmol)、および固体ヨウ素 (0.08 g、0.31 mmol) から出発して、実施例 89 について記載した方法に従って標記化合物 (0.21 g) を得た。

MS  $m/z$  : (ES) :  $MH^+$  = 813.6。

## 【0276】

実施例 92 : 3' - N - デメチル - 4'' - O - (3 - ジエチルアミノプロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A - 11,12 - 環状カルバメート

## 【化 6 6】



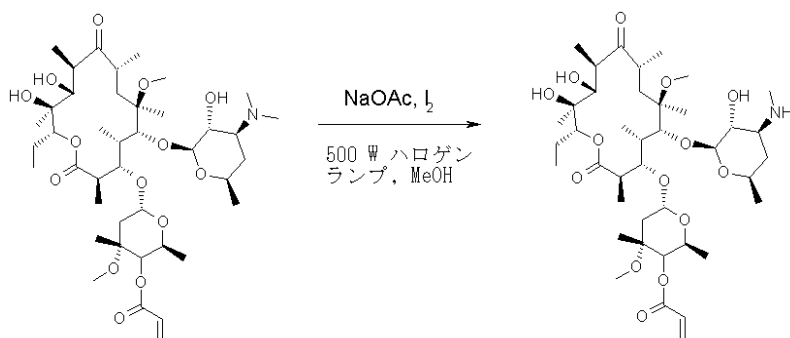
実施例 91 (0.21 g、0.26 mmol) およびジエチルアミン (5 ml) から出発して、実施例 90 について記載した方法に従って標記化合物 (0.095 g) を得た。

MS  $m/z$  : (ES) :  $MH^+$  = 886.8。

## 【0277】

実施例 93 : 3' - N - デメチル - 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

## 【化 6 7】

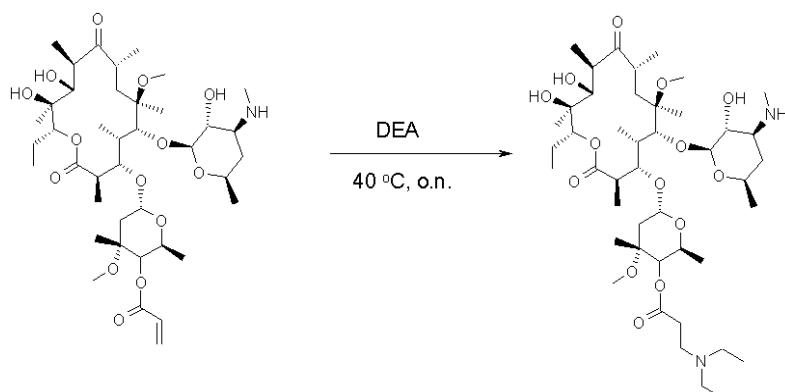


国際特許出願公開WO 03/042228に記載されているようにして得た 4'' - O - プロペノイル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A (0.24 g、0.30 mmol)、および固体ヨウ素 (0.08 g、0.31 mmol) から出発して、実施例 89 について記載した方法に従って標記化合物 (0.21 g) を得た。

MS  $m/z$  : (ES) :  $MH^+ = 788.6$ 。

【0278】

実施例 94 : 3'-N-デメチル-4''-O-(3-ジエチルアミノプロピオニル)-  
6-O-メチル-エリスロマイシン A  
【化 68】



10

実施例 93 (0.21 g、0.27 mmol) およびジエチルアミン (5 ml) から出発して、実施例 90 について記載した方法に従って標記化合物 (0.15 g) を得た。

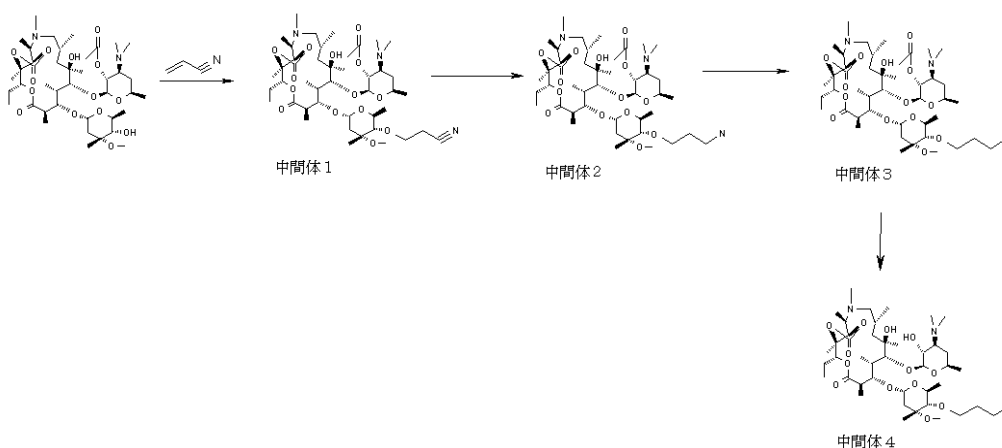
MS  $m/z$  : (ES) :  $MH^+ = 861.7$ 。

【0279】

実施例 95

4''-O-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート

【化 69】



30

中間体 1

2'-O-アセチル-4''-O-(2-シアノエチル)-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート

0 にて、2'-O-アセチル-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート (10 g、12.2 mmol) のアクリロニトリル (250 ml) 中脱気溶液に t-BuOH (3.465 ml、36 mmol) および NaH (528 mg、13.2 mmol) を数回に分けて添加した。反応混合物を 12 時間攪拌し、室温にした。アクリロニトリルを蒸発させ、残留物を DCM (50 ml) に溶解し、水 (3 x 50 ml) で抽出した。有機層を  $K_2CO_3$  で乾燥させ、真空蒸発させて、標記生成物 (9.33 g) を得た。

MS  $m/z$  : (ES) :  $MH^+ = 870.6$ 。

【0280】

中間体 2 : 2'-O-アセチル-4''-O-(3-アミノプロピル)-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート

氷酢酸 (120 ml) 中、5 パールにて 18 時間  $PtO_2$  (1.0 g) で中間体 1 (3 g

50

、3.45 mmol)を還元して、標記生成物(1.46 g)を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 875.0。

【0281】

中間体3 : 2'-O-アセチル-4"-O-(3-ヒドロキシプロピル)-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート

0にて、中間体2(5.0 g、5.72 mmol)の10%HOAc水溶液(100 ml)中溶液にNaNO<sub>2</sub>(2.605 g、37.75 mmol)を数回に分けて添加した。3時間後、さらなるNaNO<sub>2</sub>(1.3 g、18.84 mmol)を添加した。反応混合物を4で一夜放置した。反応混合物にDCMを添加し、20%NaOHの添加によりpHを10.7に調整した。層を分取し、有機層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させ、真空下にて蒸発させて、標記生成物(4.70 g)を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 875.9

<sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)、ppm: 177.16、170.36、153.39、100.11、94.87、87.24、86.51、84.83、84.17、77.54、76.54、74.69、73.78、73.44、68.02、67.41、64.46、63.42、63.02、61.62、49.42、45.07、42.91、42.45、41.91、34.99、34.65、32.44、30.61、27.06、26.28、22.26、22.19、22.09、21.38、18.38、14.97、13.86、10.54、10.01、5.30。

【0282】

中間体4 : 4"-O-(3-ヒドロキシプロピル)-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート

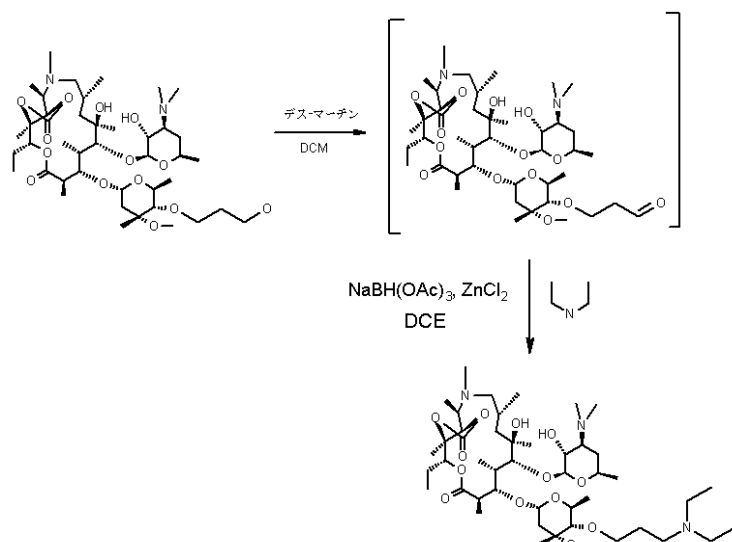
中間体3(4.0 g、4.6 mmol)をMeOH(250 ml)に溶解し、40で一夜撹拌した。減圧下にてメタノールを蒸発させて、標記化合物(2.3 g)を得た。

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 833.8。

【0283】

4"-O-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-アジスロマイシン-11,12-環状カーボネート

【化70】



実施例95の中間体4(0.2 g、0.24 mmol)のDCM(2 ml)中溶液に、デス-マーチン試薬(0.112 g、0.264 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した；白色沈殿物としてのアルデヒドを濾過し、DCM(15 ml)に溶解した。反応混合物にEt<sub>2</sub>NH(75 μl、0.72 mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.153 g、0.72 mmol)、ZnCl<sub>2</sub>(0.033 g、0.24 mmol)およびシーブ(4)を添加し、室温で2時間撹拌し、次いで、濾過した。濾液を蒸発させて、黄色の油

状生成物 (0.374 g) を得、これをカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH = 90 : 9 : 0.5) により精製して、標記生成物 (0.117 g) を得た。

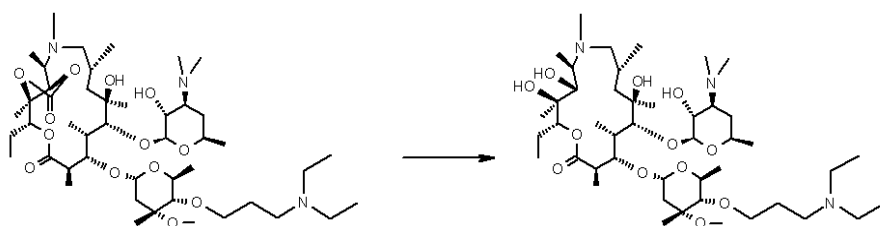
MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 888.3

【0284】

実施例 96

4'' - O - (3 - ジエチルアミノ - プロピル) - アジスロマイシン

【化71】



10

実施例 95 (80 mg、0.09 mmol) の MeOH (10 ml) 中溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 mg、1.53 mmol) を水 (3 ml) 中にて添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、MeOH を蒸発させ、残留物を DCM (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。該生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH = 90 : 9 : 0.5) により精製して、標記生成物 (40 mg) を得た。

20

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 862.4

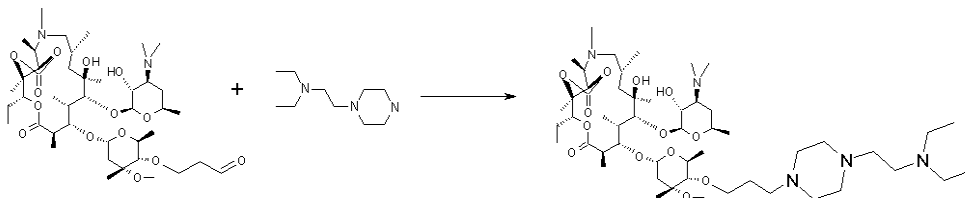
<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 178.94、102.34、94.85、88.05、83.23、77.88、77.46、74.27、73.81、73.74、73.68、72.41、71.02、70.10、67.88、65.44、64.70、62.45、49.56、49.49、46.70、45.23、42.32、42.08、40.37、36.29、35.44、29.70、29.09、27.50、26.80、21.97、21.79、21.75、21.30、18.54、16.22、14.72、11.27、10.57、9.16、7.38。

【0285】

実施例 97

4'' - O - {3 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} アジスロマイシン - 11,12 - 環状カーボネート

【化72】



30

実施例 95 の中間体 4 (0.2 g、0.24 mmol) から出発し、デス - マーチン試薬 (0.112 g、0.264 mmol) および 1 - (2 - ジエチルアミノエチル) ピペラジン (133 μl、0.72 mmol) を合わせ、実施例 95 の方法に従って粗標記生成物 (0.374 g) を得た。該生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH = 90 : 9 : 1.5) により精製して、標記生成物 (37 mg) を得た。

40

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 1000.5

<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 176.96、153.41、103.39、95.86、87.75、85.50、85.44、78.37、76.09、73.87、73.48、72.77、70.77、68.48、67.39、64.96、64.73、60.93、55.82、55.14、54.99、53.61、53.53、53.04、49.76、49.69、47.35、45.74、43.00、41.83、40.33、35.

50

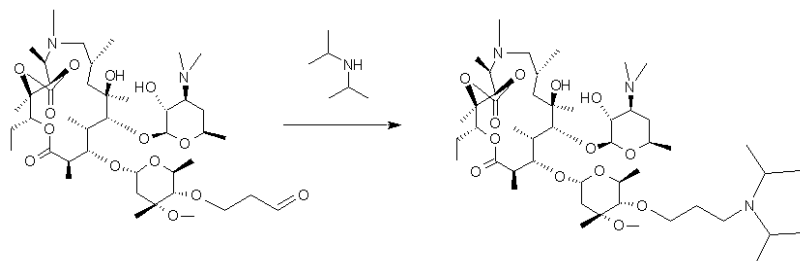
82、34.27、28.89、27.65、26.78、26.18、22.06、21.93、21.59、18.35、15.15、14.53、14.11、11.10、10.80、10.37、5.90。

【0286】

実施例98

4'' - O - (3 - ジイソプロピルアミノ - プロピル) - アジスロマイシン - 11, 12 - 環状カーボネート

【化73】



10

実施例95の中間体4 (0.2 g、0.24 mmol)、デス - マーチン試薬 (0.112 g、0.264 mmol) およびジイソプロピルアミン (102  $\mu$ l、0.72 mmol) から出発して、実施例95の方法に従って粗標記生成物 (0.374 g) を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH = 90 : 9 : 0.5) により精製して、標記生成物 (28 mg) を得た。

20

MS m/z : (ES) : MH<sup>+</sup> = 916.7。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/10	
		A 6 1 P 43/00	1 0 5
(74)代理人	100101454		
	弁理士 山田 卓二		
(74)代理人	100106518		
	弁理士 松谷 道子		
(74)代理人	100156100		
	弁理士 西野 満		
(74)代理人	100156155		
	弁理士 水原 正弘		
(72)発明者	オグニエン・クリック		
	クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、メドヴェドグラドスカ 7 0 番		
(72)発明者	マルティナ・ボスナル		
	クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、オラホヴァク 4 6 番		
(72)発明者	ニコラ・マルヤノヴィック		
	クロアチア 1 0 0 9 0 ザグレブ、ディヴコヴィチェワ 1 7 番		
(72)発明者	ドゥブラフコ・イエリック		
	クロアチア 1 0 4 3 0 サモボル、ミルノヴェッカ 1 1 番		
(72)発明者	スレイマン・アリホジック		
	クロアチア 1 0 0 9 0 ザグレブ、ブラジルスカ 1 0 番		
(72)発明者	ワーニャ・ヴェラ		
	クロアチア 1 0 0 9 0 ザグレブ、ガイニチェ 1 5 番		
(72)発明者	ゾリカ・マルシク - イストウク		
	クロアチア 1 0 4 3 0 サモボル、エフ・クルシニカ 1 1 番		
(72)発明者	ヴェスナ・エラコヴィック		
	クロアチア 5 1 0 0 0 リエカ、リパ 4 0 アー番		
(72)発明者	ベリスラフ・ボスニアク		
	クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、ミホヴリアンスカ 1 9 番		
(72)発明者	ボスカ・フルヴァチック		
	クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、メドヴェスカク 7 2 番		
(72)発明者	マリヤ・トマスコヴィック		
	クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、アレヤ・アー・アウグスティンチカ 1 4 番		
(72)発明者	ヴェスナ・ムニック		
	クロアチア 1 0 4 1 0 ヴェリカ・ゴリカ、クヴィエトノ・ナセリエ 1 7 番		
(72)発明者	ヴァネサ・イヴェティック		



- クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、クサヴェラ・サンドラ・ダルスコグ 4 4 番  
(72)発明者 アントウン・フティネック  
クロアチア 1 0 0 4 0 ザグレブ、クブレスカ 6 番  
(72)発明者 ゴラン・クラゴル  
クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、コムボロワ 1 3 番  
(72)発明者 マリヤ・レリアク  
クロアチア 4 9 2 2 5 ドゥルマネック、ラヴニンスコ 3 5 番

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 0 8 9 5 9 9 9 ( E P , A 1 )  
特開昭 5 9 - 2 3 1 0 5 1 ( J P , A )  
特表 2 0 0 5 - 5 3 5 6 5 4 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07H 17/00-17/08  
CA/REGISTRY(STN)