

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-24653

(P2018-24653A)

(43) 公開日 平成30年2月15日(2018.2.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 148	4C050
A61P 31/00 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C086
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/00	
A61P 17/00 (2006.01)	A61P 31/04	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 17/00	

審査請求 有 請求項の数 18 O L 外国語出願 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-148530 (P2017-148530)	(71) 出願人	502427253
(22) 出願日	平成29年7月31日 (2017.7.31)		メリンタ セラピューティクス, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2012-534412 (P2012-534412) の分割		アメリカ合衆国 コネチカット 06511, ニューヘイブン, ジョージストリート 300, スイート 301 New Haven, Connecticut, U. S. A.
原出願日	平成22年10月15日 (2010.10.15)	(74) 代理人	110001173
(31) 優先権主張番号	61/252,478		特許業務法人川口国際特許事務所
(32) 優先日	平成21年10月16日 (2009.10.16)	(72) 発明者	エリン・エム・ダフィー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 コネチカット 06417, ディープリバー, リバーロード 349
(31) 優先権主張番号	61/314,287		
(32) 優先日	平成22年3月16日 (2010.3.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/358,201		
(32) 優先日	平成22年6月24日 (2010.6.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗微生物性化合物および抗微生物性化合物の製造方法および使用方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 耐性のある病原性細菌性生物に対する活性を有する新規抗微生物剤の提供。

【解決手段】 下記式で表されるピリミドピリミジン誘導体(VII)又はピリドピリミジン誘導体(VIII)。



10

[G-H-Jは代りにG-(H-J)₂、R_x-R_y-R_z-(CH₂)_n-J又はR_x-(CH₂)_m-R_z-J; A, D及びGは単結合、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレン、但し単結合以外の1~4個の炭素原子はO、S(O)_p、C(=O)NR⁶等で置き換えられても良い; B, E及びHは、単結合、N、O及びSから選択される1個以上のヘテロ原子を有する3~14員の飽和/不飽和/芳香族複素環、3~14員の飽和/不飽和/芳香族炭素環、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等; C, F及びJはH、ハロゲン、TF₃、CN、N₃、NO₂、NR⁶、OR⁸、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等]

【選択図】 なし

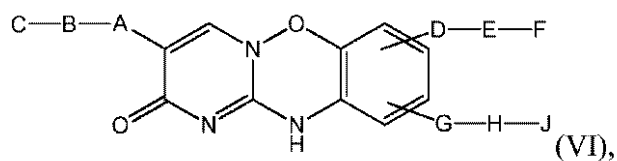
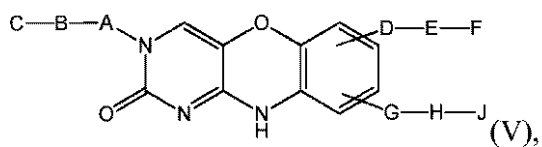
20

【特許請求の範囲】

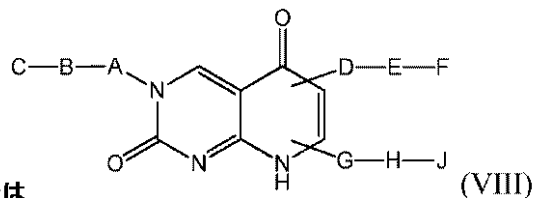
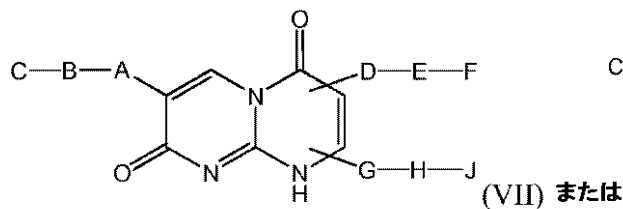
【請求項 1】

式：

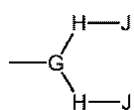
【化 1】



10

(式中、 $-G-H-J$ はその代わりに、

【化 2】



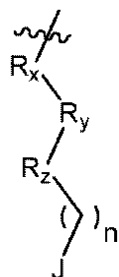
20

(式中、各HおよびJは独立に選択される)

から選択されるか、

または $-G-H-J$ は、

【化 3】



30

(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_y および R_z は F 、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の1つ以上でそれぞれ独立に置換された C または CH であるか；あるいは R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または $C(R^a R^b)$ から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

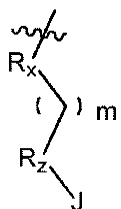
n は0、1または2である)

から選択され；

$-G-H-J$ はその代わりに、

40

【化 4】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_z は 1 つ以上の CH_3 で置換された C または CH であるか、あるいは R_z は $CR^a R^b$ であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、
 m は 1、2 または 3 であり；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択される)

から選択され；

$C-B-A-$ 、 $-D-E-F$ および $-G-H-J$ は化学的部分であり、

A 、 D および G は、

(a) 単結合、(b) $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-$ 、(c) $-(C_2 \sim 8 \text{ アルケニル})-$ 、

(d) $-(C_2 \sim 8 \text{ アルキニル})-$

(ここで、

i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかの 0 ~ 4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは、1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) $-O-$ 、(f) $-NR^6-$ 、(g) $-S(O)_p-$ 、(h) $-C(O)-$ 、(i) $-C(O)O-$ 、(j) $-OC(O)-$ 、(k) $-OC(O)O-$ 、(l) $-C(O)NR^6-$ 、(m) $-NR^6CO-$ 、(n) $-NR^6C(O)NR^6-$ 、(o) $-C(=NR^6)-$ 、(p) $-C(=NR^6)O-$ 、(q) $-OC(=NR^6)-$ 、(r) $-C(=NR^6)NR^6-$ 、(s) $-NR^6C(=NR^6)-$ 、(t) $-C(=S)-$ 、(u) $-C(=S)NR^6-$ 、(v) $-NR^6C(=S)-$ 、(w) $-C(O)S-$ 、(x) $-SC(O)-$ 、(y) $-OC(=S)-$ 、(z) $-C(=S)O-$ 、(aa) $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ 、(bb) $-CR^6R^6C(O)-$ 、(cc) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_t-$ 、(dd) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、(ee) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環および

(ff) $-(CR^6R^6)_t-$ からなる群から独立に選択され、

(dd) または (ee) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており；

B 、 E および H は、

(a) 単結合、

(b) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、

(c) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環

(ここで、(b) または (c) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-$ 、(e) $-(C_2 \sim 8 \text{ アルケニル})-$ 、(f) $-(C_2$

10

20

30

40

50

～₈アルキニル)－

(ここで、

i) すぐ上の (d) ～ (f) のいずれかの 0 ～ 4 個の炭素原子は $-O-$ 、 $-S(O)_p$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (d) ～ (f) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (d) ～ (f) のいずれかは $-(C_{1\sim 8}\text{アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されている)；

10

および (g) $-(CR^6R^6)_t-$ からなる群から独立に選択され、

C、F および J は、(a) 水素、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) $-CF_3$ 、(h) $-CN$ 、(i) $-N_3$ 、(j) $-NO_2$ 、(k) $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(l) $-OR^8$ 、(m) $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ 、(n) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(o) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(p) $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(q) $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ 、(r) $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(s) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(t) $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(u) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(v) $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(w) $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(x) $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ 、(y) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(z) $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(aa) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ 、(bb) $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(cc) $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(dd) $-NR^6R^8$ 、(ee) $-NR^6(CR^6R^6)R^8$ 、(ff) $-OH$ 、(gg) $-NR^8R^8$ 、(hh) $-OCH_3$ 、(ii) $-S(O)_pR^8$ 、(jj) $-NC(O)R^8$ 、(kk) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ 、(ll) $C_{1\sim 8}$ アルキル基、(mm) $C_{2\sim 8}$ アルケニル基、(nn) $C_{2\sim 8}$ アルキニル基、(oo) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ～ 14 員飽和複素環、3 ～ 14 員不飽和複素環または 3 ～ 14 員芳香族複素環、(pp) 3 ～ 14 員飽和炭素環、3 ～ 14 員不飽和炭素環または 3 ～ 14 員芳香族炭素環、(qq) $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ 、(rr) $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ 、(ss) $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ 、(tt) $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$ 、(uu) $-ハロアルキル$ 、(vv) $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$ 、(ww) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ 、(xx) $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ 、(yy) $-NR^6C(O)CR^8R^8R^8$ 、(zz) $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ および (aaa) $-S(O)_pNR^8R^8$ からなる群から独立に選択され、

20

30

(ll) ～ (pp) は 1 つ以上の R^7 基で必要に応じて置換されており；

R^5 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^6$ 、(k) $-OR^8$ 、(l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}\text{アルキル})-(\text{窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ～ 14 員飽和複素環、3 ～ 14 員不飽和複素環または 3 ～ 14 員芳香族複素環})$ 、(q) $-(C_{1\sim 8}\text{アルキル})-(3 ～ 14 員飽和炭素環、3 ～ 14 員不飽和炭素環または 3 ～ 14 員芳香族炭素環)$ 、(r) $-ハロアルキル$ 、(s) $-SR^6$ 、(t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ～ 14 員飽和複素環、3 ～ 14 員不飽和複素環または 3 ～ 14 員芳香族複素環および (u) $-3 ～ 14 員飽和炭素環、-3 ～ 14 員不飽和炭素環または-3 ～ 14 員芳香族炭素環から$

40

50

選択されるか；

あるいは2つの R^5 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(m)～(r)および(t)～(u)は1つ以上の R^8 で必要に応じて置換されており；
 R^6 は(a)水素、(b) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(c) $-$ ハロアルキル、(d)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3\sim 14$ 員飽和複素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和複素環または $-3\sim 14$ 員芳香族複素環および
 (e) $-3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3\sim 14$ 員芳香族炭素環から選択されるか、あるいは2つの R^6 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(b)～(e)は1つ以上の R^8 で必要に応じて置換されており；

R^7 は、(a)水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
 (g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^6$ 、(k) $-OR^6$ 、
 (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}アルキル)-$ (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3\sim 14$ 員飽和複素環、 $3\sim 14$ 員不飽和複素環または $3\sim 14$ 員芳香族複素環)、(q) $-(C_{1\sim 8}アルキル)-$ ($3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $3\sim 14$ 員芳香族炭素環)、(r) $-$ ハロアルキル、(s) $-NR^6R^8$ 、(t) $-OR^8$ 、(u) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^8$ 、(v) $-CR^6R^8R^8$ 、(w) $-SR^6$ 、(x) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3\sim 14$ 員飽和複素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和複素環または $-3\sim 14$ 員芳香族複素環、(y) $-3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3\sim 14$ 員芳香族炭素環、(z) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ 、(aa) $-S(O)_pR^8$ 、(bb) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、(cc) $-NR^6C(O)R^6$ および(dd) $-C(=NR^6)NR^6R^6$ から選択され；

(m)～(q)および(x)～(y)は1つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；
 R^8 は、(a)水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
 (g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^9$ 、(k) $-OR^9$ 、
 (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}アルキル)-$ (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3\sim 14$ 員飽和複素環、 $3\sim 14$ 員不飽和複素環または $3\sim 14$ 員芳香族複素環)、(q) $-(C_{1\sim 8}アルキル)-$ ($3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $3\sim 14$ 員芳香族炭素環)、(r) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3\sim 14$ 員飽和複素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和複素環または $-3\sim 14$ 員芳香族複素環、(s) $-3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3\sim 14$ 員芳香族炭素環、(t) $-$ ハロアルキル、(u) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(v) $-SR^6$ 、(w) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(x) $-NR^6C(O)NR^6R^9$ 、(y) $-NR^6C(O)R^9$ 、(z) $-NR^6(CNR^9)(NR^6R^6)$ 、(aa) $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(bb) $-C(=NR^9)NR^6R^6$ 、(cc) $-S(O)_pR^9$ 、(dd) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^9$ 、(ee) $-(CR^6R^6)_tOR^9$ および(ff) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^9$ から選択され；

(m)～(s)は1つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；

R^9 は、(a)水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
 (g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^{10}$ 、(k) $-OR^6$ 、
 (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(p) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3\sim 14$ 員飽和複素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和複素環または $-3\sim 14$ 員芳香族複素環、(r) $-3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和炭素環または -3

10

20

30

40

50

～14員芳香族炭素環、(s)－ハロアルキル、(t)－(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(u)－O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰、(v)－C(O)R⁶、(w)－SR⁶、(x)－C(O)OR¹⁰、(y)－S(O)_pR⁶、(z)－(C_{1～8}アルキル)－(窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(aa)－(C_{1～8}アルキル)－(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(bb)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(cc)－C(=NR⁶)NR⁶R⁶、(dd)－ONR⁶R⁶、(ee)－NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(ff)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(gg)－NR⁶C(O)R⁶および(hh)－(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰から選択され；

(n)～(r)および(z)～(aa)は1つ以上のR¹⁰で必要に応じて置換されており；

R¹⁰は、(a)水素、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)－CF₃、(g)－CN、(h)－N₃、(i)－NO₂、(j)－NR⁶R⁶、(k)－OR⁶、(l)－NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m)－C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶、(n)－C_{1～8}アルキル、(o)－C_{1～8}アルケニル、(p)－C_{1～8}アルキニル、(q)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、－3～14員飽和複素環、－3～14員不飽和複素環または－3～14員芳香族複素環、(r)－3～14員飽和炭素環、－3～14員不飽和炭素環または－3～14員芳香族炭素環、(s)－ハロアルキル、(t)－(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(u)－O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶、(v)－C(O)R⁶、(w)－SR⁶、(x)－C(O)OR⁶、(y)－S(O)_pR⁶、(z)－(C_{1～8}アルキル)－(窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(aa)－(C_{1～8}アルキル)－(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(bb)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(cc)－C(=NR⁶)NR⁶R⁶、(dd)－ONR⁶R⁶、(ee)－NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(ff)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(gg)－NR⁶C(O)R⁶および(hh)－(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶から選択され；

必要に応じて、基－D－E－Fかまたは基－G－H－Jのいずれかは存在しないが、－D－E－Fと－G－H－Jの両方が同時に存在しないことはなく；

pは0、1または2であり、

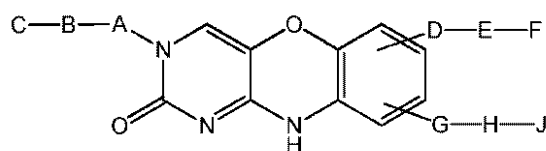
tは0、1、2または3である）

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

式：

【化5】



を有する、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項3】

式：

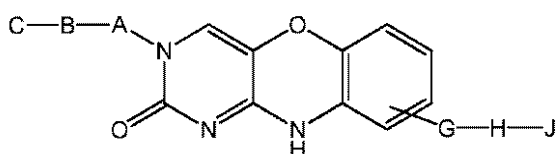
10

20

30

40

【化 6】



(式中、 $-D-E-F$ は水素である)

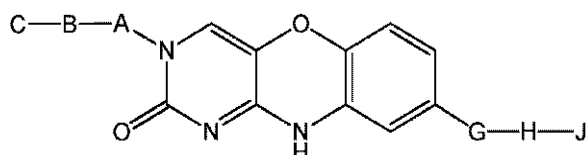
を有する、請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

10

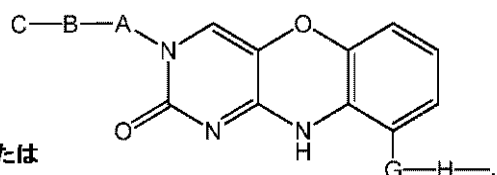
【請求項 4】

式：

【化 7】



または



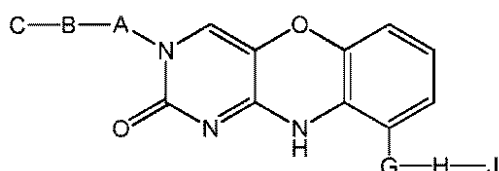
を有する、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 5】

式：

【化 8】



を有する、請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 6】

A が、

(a) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14 員飽和複素環、3～14 員不飽和複素環または 3～14 員芳香族複素環、

(b) 3～14 員飽和炭素環、3～14 員不飽和炭素環または 3～14 員芳香族炭素環、および

(c) 単結合

から選択され、(a) または (b) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており；B が、(a) $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-$ 、(b) $-(C_{2\sim 8} \text{ アルケニル})-$ 、(c) $-(C_{2\sim 8} \text{ アルキニル})-$ および (d) 単結合から選択され、

i) すぐ上の (a) ～ (c) のいずれかの 0～4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (a) ～ (c) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (a) ～ (c) のいずれかは $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されており、

40

50

Cが(a) NH_2 、(b) $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ および(c) 水素から選択される、請求項4に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項7】

Aが、アゼパニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ピリジニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ジヒドロピリジル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびピペリデニルから選択され；

すぐ上のAのいずれかが1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されているか；

あるいはAが単結合であり；

Bが(a) $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-$ から選択され、

i) すぐ上の(a)の0～4個の炭素原子は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$ および $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の(a)は1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(a)は $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-\text{R}^5$ 基で必要に応じて置換されているか；

あるいはBが単結合であり；

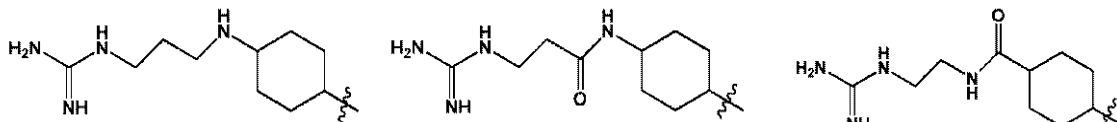
Cが(a) NH_2 、(b) $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ および(c) 水素から選択される、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項8】

C-B-Aが、

水素、

【化9】

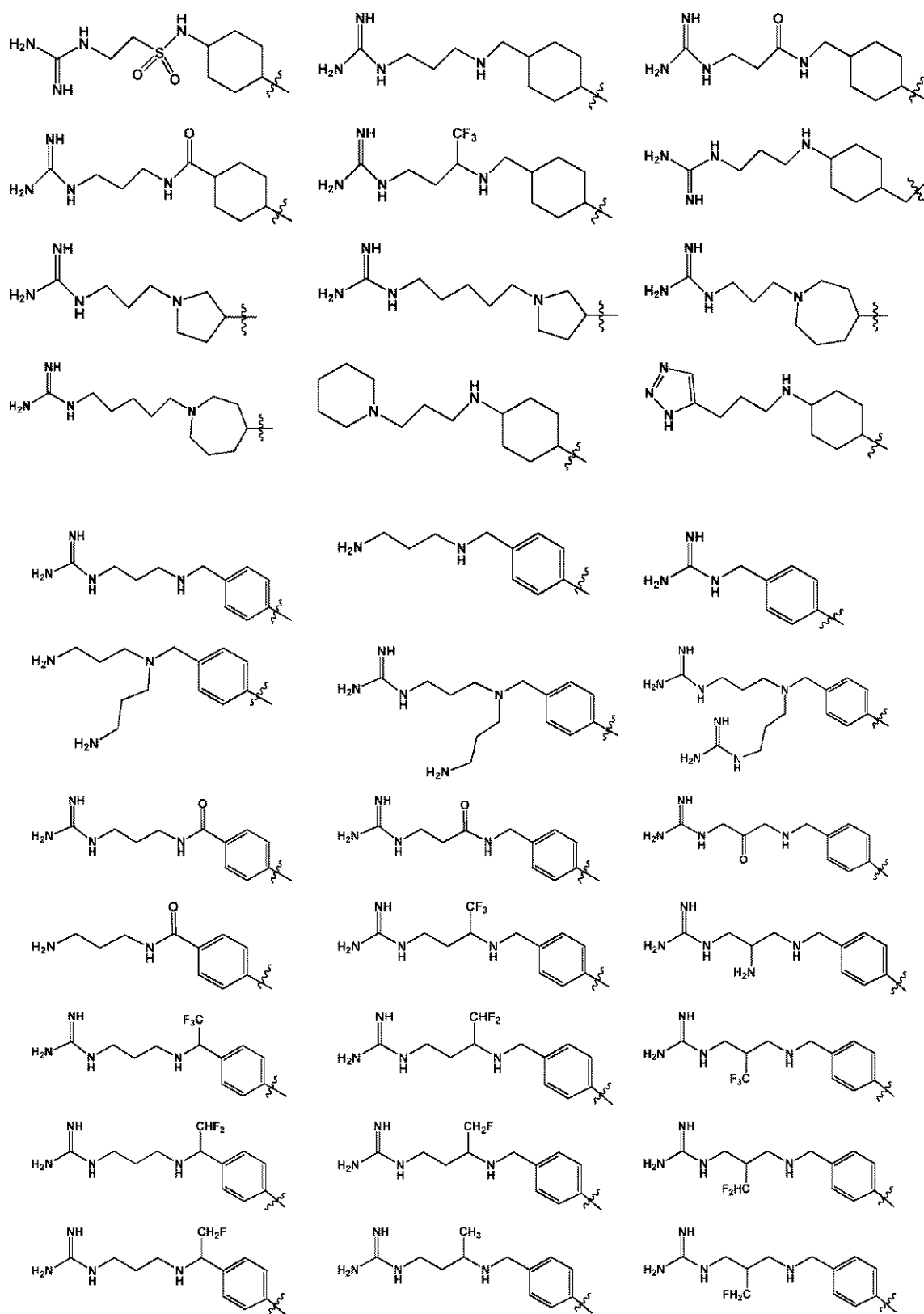


10

20

30

【化 10】



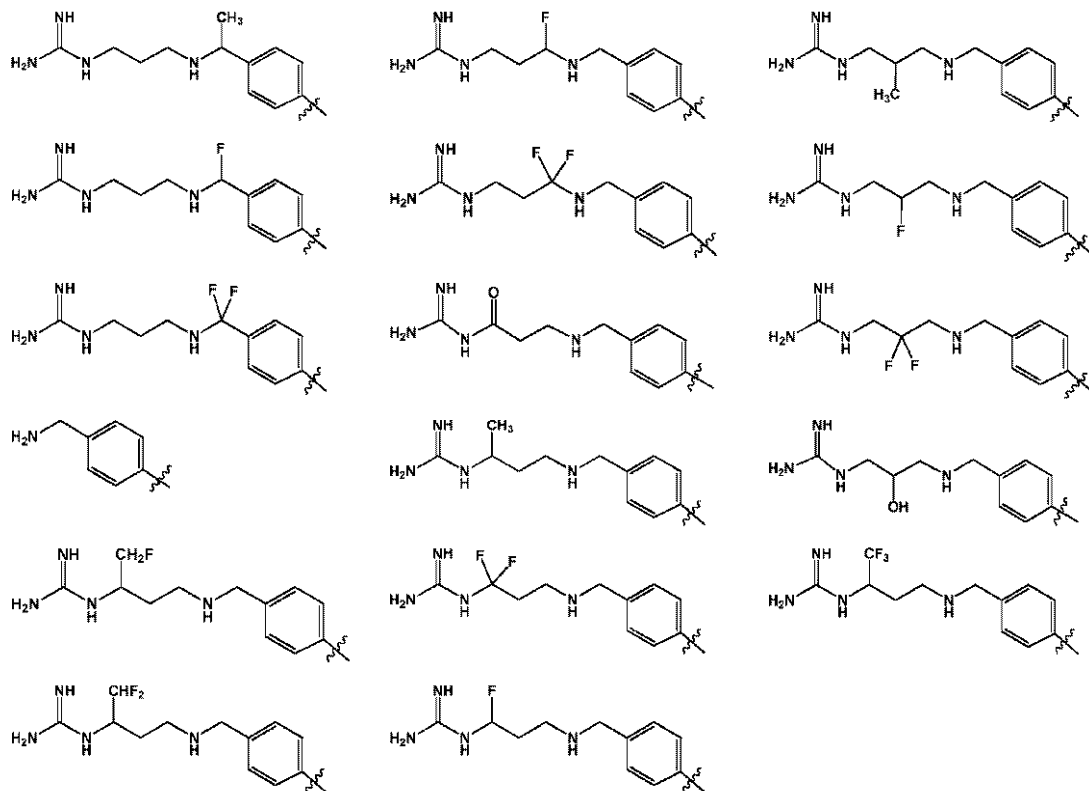
10

20

30

40

【化 1 1】



10

20

からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

G が、

(a) 単結合、(b) $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル})-$ 、(c) $-(C_{2 \sim 8} \text{ アルケニル})-$ 、
(d) $-(C_{2 \sim 8} \text{ アルキニル})-$ 、

(ここで、i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかの 0 ~ 4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で置き換えられており、

ii) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、および

(f) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環から選択され、

(e) または (f) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されている、請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

R^5 が、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NH_2$ 、(k) $-OR^6$ 、
(l) $-NHC(=NH)NH_2$ 、(m) $-C_{1 \sim 8} \text{ アルキル}$ 、(n) $-C_{1 \sim 8} \text{ アルケニル}$ 、
(o) $-C_{1 \sim 8} \text{ アルキニル}$ 、(p) $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル})-$ (窒素、酸素および

30

40

50

硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14 員飽和複素環、3～14 員不飽和複素環または 3～14 員芳香族複素環)、(q) — (C₁～₈ アルキル) — (3～14 員飽和炭素環、3～14 員不飽和炭素環または 3～14 員芳香族炭素環)、(r) — ハロアルキル、(s) — SR⁶、(t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、— 3～14 員飽和複素環、— 3～14 員不飽和複素環または — 3～14 員芳香族複素環および (u) — 3～14 員飽和炭素環、— 3～14 員不飽和炭素環または — 3～14 員芳香族炭素環から選択されるか；あるいは 2 つの R⁵ 基が、一緒になって炭素環を形成している、請求項 6 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 11】

10

R⁶ が、(a) 水素、(b) — C₁～₈ アルキル、(c) — ハロアルキル、(d) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、— 3～14 員飽和複素環、— 3～14 員不飽和複素環または — 3～14 員芳香族複素環および (e) — 3～14 員飽和炭素環、— 3～14 員不飽和炭素環または — 3～14 員芳香族炭素環から選択されるか、あるいは 2 つの R⁶ 基が一緒になって炭素環を形成している、請求項 6 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 12】

G が、

20

(a) 単結合、(b) — (C₁～₈ アルキル) —、(c) — (C₂～₈ アルケニル) —、(d) — (C₂～₈ アルキニル) —、

(ここで、i) すぐ上の (b)～(d) のいずれかの 0～4 個の炭素原子は、—O—、—S(O)_p—、—NR⁶—、—(C=O)—、—C(=NR⁶)—、—S(O)_pNR⁶—、—NR⁶S(O)_p—および —NR⁶S(O)_pNR⁶— からなる群から選択される部分で置き換えられており、

ii) すぐ上の (b)～(d) のいずれかは 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されており、

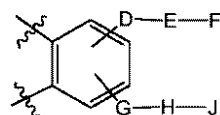
iii) すぐ上の (b)～(d) のいずれかは —(C₁～₈ アルキル)—R⁵ 基で必要に応じて置換されており、p は 0、1 または 2 である)；

から選択される、請求項 9 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 13】

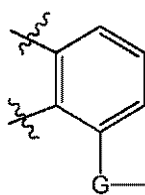
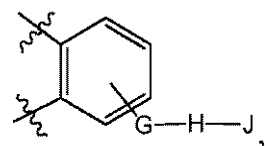
【化 12】



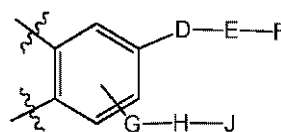
が

【化 13】

40



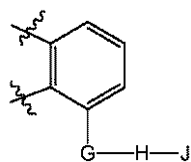
または



から選択される、請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

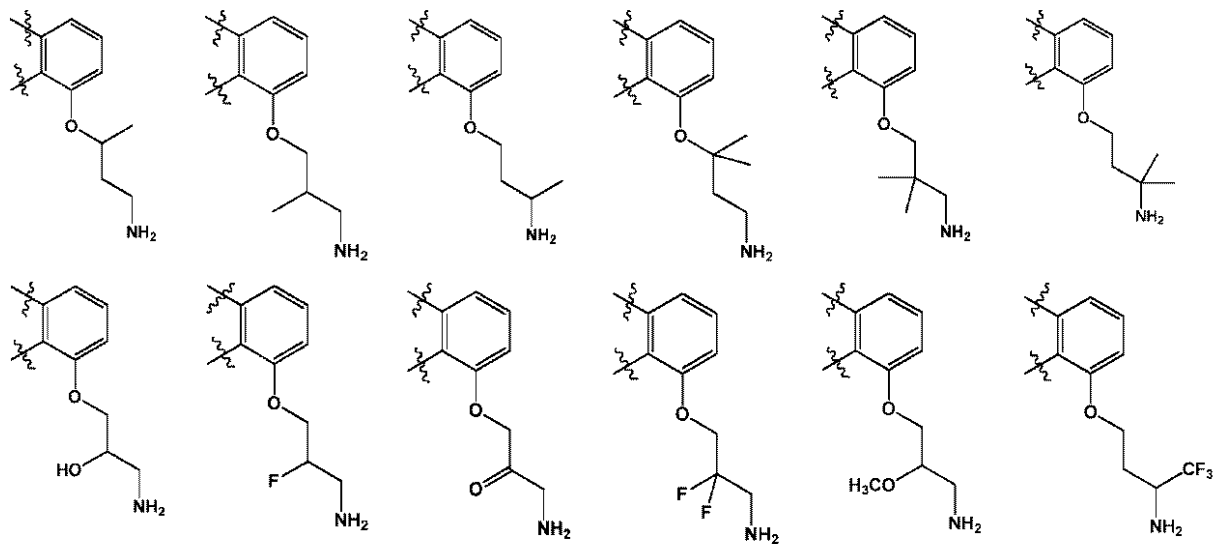
【請求項 14】

【化 1 4】



が

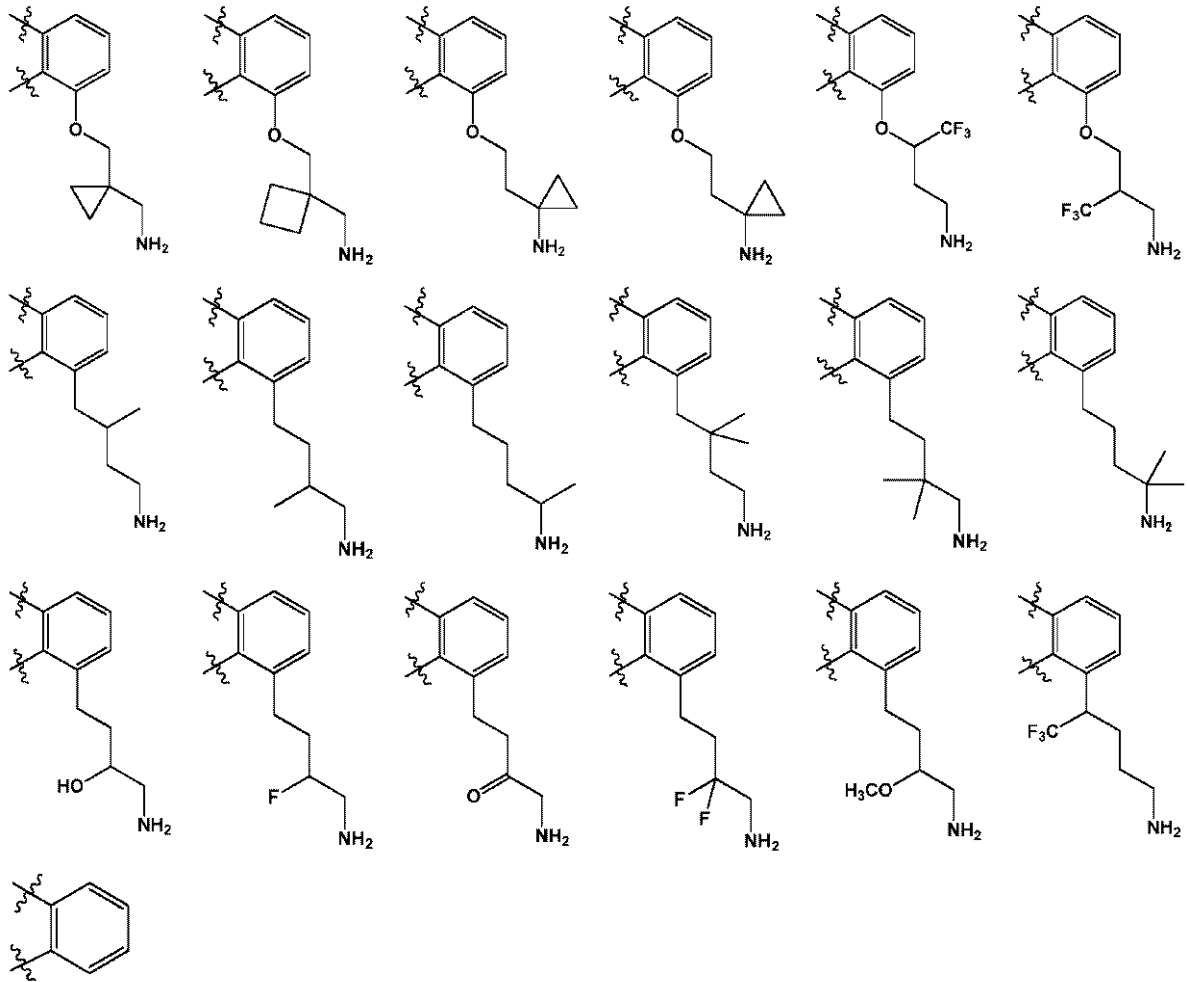
【化 1 5】



10

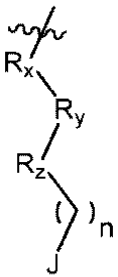
20

【化 1 6】



から選択されるか、
または $-G-H-J$ が、

【化 1 7】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_y および R_z はそれぞれ F 、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の 1 つ以上で独立に置換された C または CH であるか；あるいは、 R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または $CR^a R^b$ から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

n は 0、1 または 2 である)

から選択されるか、

あるいは、 $-G-H-J$ が、

10

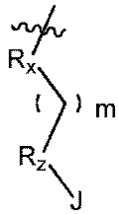
20

30

40

50

【化 18】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 N ($C_1 \sim 8$ アルキル)、 S または O から選択され； R_z は 1 つ以上の CH_3 で置換された C または CH であるか、あるいは R_z は $CR^a R^b$ であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、 m は 1、2 または 3 であり；

J は NH_2 、 NH ($C_1 \sim 8$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 8$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択される)

から選択される、請求項 13 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 15】

リボソームと結合する、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

前記リボソームが細菌リボソームである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

表 1 の化合物のいずれかによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 19】

ヒトまたは動物の病状を処置する、予防するまたはそのリスクを低減する方法であって、それを必要とするヒトまたは動物に有効量の請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 20】

ヒトまたは動物に有効量の請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、該ヒトまたは動物の微生物感染症を処置する方法。

【請求項 21】

ヒトまたは動物の微生物感染症を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 22】

ヒトまたは動物に有効量の請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、該ヒトまたは動物の微生物感染症を処置する、予防するまたはそのリスクを低減する方法であって、該微生物感染症が、皮膚感染症、グラム陽性感染症、グラム陰性感染症、院内肺炎、市中肺炎、ウイルス感染後肺炎、院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎、 $CRTI$ (慢性気道感染症) などの気道感染症、急性骨盤感染症、複雑性皮膚および皮膚組織感染症、非複雑性皮膚および軟部組織感染症 ($uSSTI$) および複雑性皮膚および軟部組織感染症を含む皮膚軟部組織感染症 ($SSTI$)、腹部感染症、複雑性腹内感染症、尿路感染症、菌血症、敗血症、心内膜炎、房室シャント感染症、バスキュラーアクセス感染症、

髄膜炎、外科的予防、腹膜感染症、骨感染症、関節感染症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、リネゾリド耐性生物体感染症、炭疽菌感染症、野兔病菌感染症、ペスト菌感染症および結核からなる群から選択される方法。

【請求項 23】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを耳に、眼に、鼻に、経口で、非経口で、静脈内に、または局所に投与する、請求項 19～22 のいずれか一項に記載の方法または使用。

【請求項 24】

請求項 1～17 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを合成する方法。

10

【請求項 25】

請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを含有する医療用デバイス。

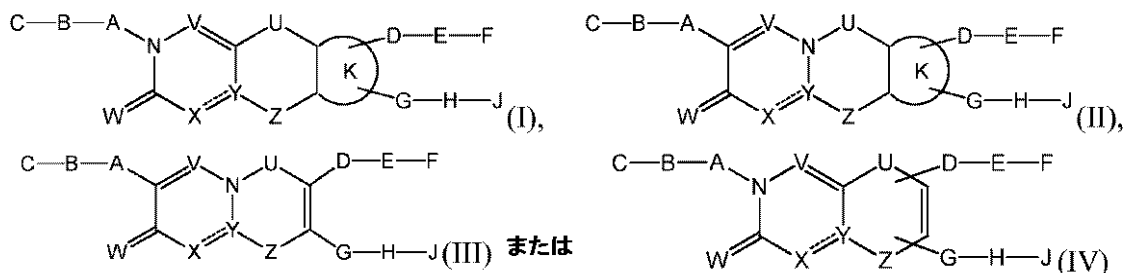
【請求項 26】

前記デバイスがステントである、請求項 25 に記載の医療用デバイス。

【請求項 27】

式：

【化 19】



20

(式中、Uは CR^3R^3 、O、 NR^4 、 $S(O)_n$ 、C=Oまたは $C=NO R^3$ からなる群から選択されるか、あるいは2つの R^3 は一緒になってカルボニルを形成しており、Vは $-CR^4$ または $-N-$ から独立に選択され；

【化 20】

30

Ⓚ

は縮合5～7員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合5～7員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合5～7員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表し；

WはO、 NR^1 、 $NO R^1$ またはSであるか、あるいはW=は両方が同じ炭素原子と結合しているH O-とH-の組合せ、または両方が同じ炭素原子と結合している($C_1 \sim 8$ アルキル)O-とH-の組合せから選択され；

【化 21】

40

X---Y

は単結合または二重結合を表し、ここで、

【化 22】

X---Y

が単結合である場合、XはO、 NR^2 および $S(O)_n$ から選択され、Yは $C-R^3$ であり、

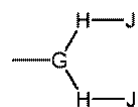
【化 23】

X---Y

50

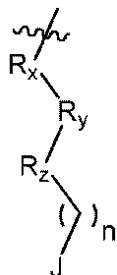
が二重結合である場合、XはNであり、Yは炭素原子であり、
 ZはO、NR⁴またはS(O)_nからなる群から選択され、
 R¹はHおよびC₁～8アルキルから選択され、
 R²はHおよびC₁～8アルキルから選択され、
 R³はHおよびC₁～8アルキルから選択され、
 R⁴はHおよびC₁～8アルキルから選択され、
 R^{4a}はHおよびC₁～8アルキルから選択され、
 nは0、1または2であり、
 -G-H-Jはその代わりに、

【化24】



(式中、各HおよびJは独立に選択される)
 から選択されるか、
 または-G-H-Jは、

【化25】



(式中、R_xはCH₂、NH、N(C₁～8アルキル)、SまたはOから選択され；R_yおよびR_zはF、CH₃、CF₃、OHおよびOCH₃の1つ以上でそれぞれ独立に置換されたCまたはCHであるか；あるいはR_x、R_yおよびR_zはそれぞれCH₂またはCR^aR^bから独立に選択され、R^aおよびR^bは一緒になってC₁～5炭素環を形成しており；

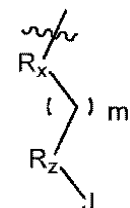
JはNH₂、NH(C₁～8アルキル)、N(C₁～8アルキル)₂、NHC(=O)CH₃、NHC(=O)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NHC(=NH)Hから選択され；

nは0、1または2である)

から選択され；

あるいは、-G-H-Jは、

【化26】



(式中、R_xはCH₂、NH、N(C₁～8アルキル)、SまたはOから選択され；R_zは1つ以上のCH₃で置換されたCまたはCHであるか、あるいはR_zはCR^aR^bであり、R^aおよびR^bは一緒になってC₁～5炭素環を形成しており、
 mは1、2または3であり；

JはNH₂、NH(C₁～8アルキル)、N(C₁～8アルキル)₂、NHC(=O)CH₃、NHC(=O)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NHC(=NH)Hから選択さ

れる)

から選択され;

C-B-A-, -D-E-Fおよび-G-H-Jは化学的部分であり、

A、DおよびGは、

(a) 単結合、(b) -(C₁ ~ 8 アルキル) -, (c) -(C₂ ~ 8 アルケニル) -,

(d) -(C₂ ~ 8 アルキニル) -

(ここで、

i) すぐ上の(b) ~ (d)のいずれかの0 ~ 4個の炭素原子は、-O-, -S(O)_p -, -NR⁶ -, -(C=O) -, -S(O)_p NR⁶ -, -NR⁶ S(O)_p -および-NR⁶ S(O)_p NR⁶ -からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えら

10

れており、
i i) すぐ上の(b) ~ (d)のいずれかは、1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されて

おり、
i i i) すぐ上の(b) ~ (d)のいずれかは-(C₁ ~ 8 アルキル) - R⁵基で必要

に応じて置換されている);
(e) -O-, (f) -NR⁶ -, (g) -S(O)_p -, (h) -C(O) -, (i) -C(O)O -, (j) -OC(O) -, (k) -OC(O)O -, (l) -C(O)NR⁶ -, (m) -NR⁶CO -, (n) -NR⁶C(O)NR⁶ -, (o) -C(=NR⁶) -, (p) -C(=NR⁶)O -, (q) -OC(=NR⁶) -, (r) -C(=NR⁶)NR⁶ -, (s) -NR⁶C(=NR⁶) -, (t) -C(=S) -, (u) -C(=S)NR⁶ -, (v) -NR⁶C(=S) -, (w) -C(O)S -, (x) -SC(O) -, (y) -OC(=S) -, (z) -C(=S)O -, (a a) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶ -, (b b) -CR⁶R⁶C(O) -, (c c) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_t -, (d d) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14員飽和複素環、3 ~ 14員不飽和複素環または3 ~ 14員芳香族複素環、(e e) 3 ~ 14員飽和炭素環、3 ~ 14員不飽和炭素環または3 ~ 14員芳香族炭素環および

20

(f f) -(CR⁶R⁶)_t -からなる群から独立に選択され、

(d d) または(e e) は1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されており;

B、EおよびHは、

30

(a) 単結合、

(b) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14員飽和複素環、3 ~ 14員不飽和複素環または3 ~ 14員芳香族複素環、

(c) 3 ~ 14員飽和炭素環、3 ~ 14員不飽和炭素環または3 ~ 14員芳香族炭素環

(ここで、(b) または(c) は1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されている);

(d) -(C₁ ~ 8 アルキル) -, (e) -(C₂ ~ 8 アルケニル) -, (f) -(C₂ ~ 8 アルキニル) -

(ここで、

i) すぐ上の(d) ~ (f)のいずれかの0 ~ 4個の炭素原子は-O-, -S(O)_p -, -NR⁶ -, -(C=O) -, -C(=NR⁶) -, -S(O)_p NR⁶ -, -NR⁶ S(O)_p -および-NR⁶ S(O)_p NR⁶ -からなる群から選択される部分で必要

40

に応じて置き換えられており、
i i) すぐ上の(d) ~ (f)のいずれかは1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されて

おり、
i i i) すぐ上の(d) ~ (f)のいずれかは-(C₁ ~ 8 アルキル) - R⁵基で必要

に応じて置換されている);
および(g) -(CR⁶R⁶)_t -からなる群から独立に選択され、

C、FおよびJは、(a) 水素、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) -CF₃、(h) -CN、(i) -N₃ (j) -NO₂、(k) -NR⁶(CR⁶R⁶)

50

$t R^8$ 、(l) $-OR^8$ 、(m) $-S(O)_p(CR^6R^6)_t R^8$ 、(n) $-C(O)$
 $(CR^6R^6)_t R^8$ 、(o) $-OC(O)(CR^6R^6)_t R^8$ 、(p) $-SC(O)$
 $(CR^6R^6)_t R^8$ 、(q) $-C(O)O(CR^6R^6)_t R^8$ 、(r) $-NR^6C(O)$
 $(CR^6R^6)_t R^8$ 、(s) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_t R^8$ 、(t) $-C$
 $(=NR^6)(CR^6R^6)_t R^8$ 、(u) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(v) -C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_t R^8$ 、(w) $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(x) -NR^6C(O)O(CR^6R^6)_t R^8$ 、(y) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(z) -NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_t R^8$ 、(aa) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(bb) -S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_t R^8$ 、(cc) $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(dd) -NR^6R^8$ 、(ee) $-NR^6(CR^6R^6)R^8$ 、(ff) $-OH$ 、(gg) $-NR^8R^8$ 、
 $(hh) -OCH_3$ 、(ii) $-S(O)_pR^8$ 、(jj) $-NC(O)R^8$ 、
 $(kk) -NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ 、(ll) $C_{1\sim 8}$ アルキル基、(mm) $C_{2\sim 8}$ アルケニル基、
 $(nn) C_{2\sim 8}$ アルキニル基、(oo) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽
 和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、(pp) 3～14員飽
 和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環、(qq) $-(CR^6R^6)_t NR^6$
 $(CR^6R^6)_t R^8$ 、(rr) $-N[(CR^6R^6)_t R^8][C=O(CR^6R^6)_t R^8]$ 、
 $(ss) -(CR^6R^6)_t N[(CR^6R^6)_t R^8][(CR^6R^6)_t R^8]$ 、
 $(tt) -(CR^6R^6)_t NR^6(C=O)(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(uu) -ハロアルキル$ 、(vv) $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_t R^8]R^8$ 、
 $(ww) -(CR^6R^6)_t C(O)NR^8R^8$ 、(xx) $-(CR^6R^6)_t C(O)O(CR^6R^6)_t R^8$ 、
 $(yy) -NR^6C(O)CR^8R^8R^8$ 、(zz) $-N[(CR^6R^6)_t R^8]C(O)R^8$ および (aaa) $-S(O)_pNR^8R^8$
 からなる群から独立に選択され、

(ll)～(pp)は1つ以上の R^7 基で必要に応じて置換されており；

R^5 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
 (g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^6$ 、(k) $-OR^8$ 、
 (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、
 (o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～
 14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(q) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14
 員芳香族炭素環)、(r) $-ハロアルキル$ 、(s) $-SR^6$ 、(t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-$ 3～14員飽
 和複素環、 $-$ 3～14員不飽和複素環または $-$ 3～14員芳香族複素環および(u) $-$ 3～14員飽和炭素環、 $-$ 3～14員不飽和炭素環または $-$ 3～14員芳香族炭素環から
 選択されるか；

あるいは2つの R^5 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(m)～(r)および(t)～(u)は1つ以上の R^8 で必要に応じて置換されており；
 R^6 は(a) 水素、(b) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(c) $-ハロアルキル$ 、(d) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-$ 3
 ～14員飽和複素環、 $-$ 3～14員不飽和複素環または $-$ 3～14員芳香族複素環および
 (e) $-$ 3～14員飽和炭素環、 $-$ 3～14員不飽和炭素環または $-$ 3～14員芳香族炭素環から選択されるか、あるいは2つの R^6 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(b)～(e)は1つ以上の R^8 で必要に応じて置換されており；

R^7 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
 (g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^6$ 、(k) $-OR^6$ 、
 (l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、
 (o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 窒素、酸

素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(q)－(C₁～₈アルキル)－(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(r)－ハロアルキル、(s)－NR⁶R⁸、(t)－OR⁸、(u)－(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁸、(v)－CR⁶R⁸R⁸、(w)－SR⁶、(x)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、－3～14員飽和複素環、－3～14員不飽和複素環または－3～14員芳香族複素環、(y)－3～14員飽和炭素環、－3～14員不飽和炭素環または－3～14員芳香族炭素環、(z)－(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸、(aa)－S(O)_pR⁸、(bb)－NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(cc)－NR⁶C(O)R⁶および(dd)－C(=NR⁶)NR⁶R⁶から選択され；

(m)～(q)および(x)～(y)は1つ以上のR⁹で必要に応じて置換されており；R⁸は、(a)水素、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)－CF₃、(g)－CN、(h)－N₃、(i)－NO₂、(j)－NR⁶R⁹、(k)－OR⁹、(l)－NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m)－C₁～₈アルキル、(n)－C₁～₈アルケニル、(o)－C₁～₈アルキニル、(p)－(C₁～₈アルキル)－(窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(q)－(C₁～₈アルキル)－(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(r)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、－3～14員飽和複素環、－3～14員不飽和複素環または－3～14員芳香族複素環、(s)－3～14員飽和炭素環、－3～14員不飽和炭素環または－3～14員芳香族炭素環、(t)－ハロアルキル、(u)－C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(v)－SR⁶、(w)－OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(x)－NR⁶C(O)NR⁶R⁹、(y)－NR⁶C(O)R⁹、(z)－NR⁶(CNR⁹)(NR⁶R⁶)、(aa)－ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(bb)－C(=NR⁹)NR⁶R⁶、(cc)－S(O)_pR⁹、(dd)－(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶R⁹、(ee)－(CR⁶R⁶)_tOR⁹および(ff)－(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹から選択され；

(m)～(s)は1つ以上のR⁹で必要に応じて置換されており；R⁹は、(a)水素、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)－CF₃、(g)－CN、(h)－N₃、(i)－NO₂、(j)－NR⁶R¹⁰、(k)－OR⁶、(l)－NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m)－C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶、(n)－C₁～₈アルキル、(o)－C₁～₈アルケニル、(p)－C₁～₈アルキニル、(q)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、－3～14員飽和複素環、－3～14員不飽和複素環または－3～14員芳香族複素環、(r)－3～14員飽和炭素環、－3～14員不飽和炭素環または－3～14員芳香族炭素環、(s)－ハロアルキル、(t)－(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(u)－O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰、(v)－C(O)R⁶、(w)－SR⁶、(x)－C(O)OR¹⁰、(y)－S(O)_pR⁶、(z)－(C₁～₈アルキル)－(窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(aa)－(C₁～₈アルキル)－(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(bb)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(cc)－C(=NR⁶)NR⁶R⁶、(dd)－ONR⁶R⁶、(ee)－NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(ff)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(gg)－NR⁶C(O)R⁶および(hh)－(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰から選択され；

(n)～(r)および(z)～(aa)は1つ以上のR¹⁰で必要に応じて置換されており；

R¹⁰は、(a)水素、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)－CF₃

10

20

30

40

50

、(g) - CN、(h) - N₃、(i) - NO₂、(j) - NR⁶R⁶、(k) - OR⁶、
 (l) - NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) - C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶、
 (n) - C₁ ~ 8 アルキル、(o) - C₁ ~ 8 アルケニル、(p) - C₁ ~ 8 アルキ
 ニル、(q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ
 原子を含有する、-3 ~ 14 員飽和複素環、-3 ~ 14 員不飽和複素環または-3 ~ 14
 員芳香族複素環、(r) - 3 ~ 14 員飽和炭素環、-3 ~ 14 員不飽和炭素環または-3
 ~ 14 員芳香族炭素環、(s) - ハロアルキル、(t) - (CR⁶R⁶)_tOR⁶、(u)
) - O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶、(v) - C(O)R⁶、(w) - SR⁶、(x) -
 C(O)OR⁶、(y) - S(O)_pR⁶、(z) - (C₁ ~ 8 アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~
 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または3 ~ 14 員芳香族複素環)、(aa)
 - (C₁ ~ 8 アルキル) - (3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または3 ~
 14 員芳香族炭素環)、(bb) - O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(cc) - C(=NR⁶
)NR⁶R⁶、(dd) - ONR⁶R⁶、(ee) - NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(ff)
) - O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(gg) - NR⁶C(O)R⁶および(hh) - (CR⁶
 R⁶)_tNR⁶R⁶から選択され；

必要に応じて、基-D-E-Fかまたは基-G-H-Jのいずれかは存在しないが、-D
 -E-Fと-G-H-Jの両方が同時に存在しないことはなく；

pは0、1または2であり、

tは0、1、2または3である)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロド
 ラッグ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2009年10月16日に出願された米国仮特許出願第61/252,478
 号；2010年3月16日に出願された米国仮特許出願第61/314,287号；およ
 び；2010年6月24日に出願された米国仮特許出願第61/358,201号への優
 先権を主張する。上述の出願の内容は、それらの全体が本明細書中に援用される。

【0002】

本発明は一般に、抗微生物性化合物の分野およびそれらを製造し使用方法に関する
 。これらの化合物は、ヒトおよび動物における微生物感染症を処置、予防し、そのリスク
 を低減するのに有用である。

【背景技術】

【0003】

1920年代のペニシリンおよび1940年代のストレプトマイシンの発見以来、抗生
 物質製剤として使用するために多くの新規化合物が発見されるかまたは具体的に設計され
 てきた。いったんは、そうした治療薬の使用で感染性疾患は完全に制御するまたは根絶す
 ることができると考えられた。しかし、現在有効な治療薬に対し耐性のある細胞または微
 生物の株が進化し続けているため、そうした見方は挑戦を受けている。臨床用途に開発さ
 れたほとんどすべての抗生物質製剤は結局耐性菌の出現という問題に遭遇することになる
 。例えば、メチシリン耐性ブドウ球菌(staphylococci)、ペニシリン耐性
 連鎖球菌(streptococci)およびバンコマイシン耐性腸球菌(entero
 cocci)などのグラム陽性菌の耐性株が発生している。耐性菌は、感染患者に対して
 重大な、さらには致命的な結果を引き起こす可能性がある。例えば、非特許文献1；およ
 び非特許文献2を参照されたい。

【0004】

新規な抗菌剤の発見および開発はここ数十年間多くの製薬会社における主な焦点であっ
 た。それにも関わらず、最近では、この研究分野および薬剤開発分野から製薬会社が撤退

している。この撤退の結果として、この市場に入ってくる新規な抗生物質が非常に少なくなっている。この新規な抗生物質の不足は、病院と社会環境の両方において特に現在の治療法に対する菌耐性が増大しているときに非常に憂慮すべきことである。

【0005】

新規な抗生物質製剤を求めて、研究者は、抗生物質分子の種々の部分を組み合わせるまたは結合させて多機能型またはハイブリッド型の化合物を生み出そうとしてきた。他の研究者は公知の部類の抗生物質の誘導体を作製しようとしてきた。例えばK e t e k（登録商標）の商品名で市販されているテリスロマイシンはエリスロマイシンの誘導体である。しかしこれらのアプローチでは限られた成功しか得られなかった。

【0006】

新規な抗微生物性化合物を開発するアプローチは調節因子、例えば細菌リボソーム機能の阻害剤を設計することである。細菌リボソーム機能を調節または阻害することによって、そうした抗微生物性化合物は、RNA翻訳およびタンパク質合成などの重要なプロセスに干渉し、それによって抗微生物効果を提供することができる。実際、エリスロマイシン、クリンダマイシンおよびリネゾリドなどのいくつかの抗生物質化合物は、上記リボソームと結合することが知られている。

【0007】

本発明は、新規な抗微生物剤を発見し開発するために構造をベースとした薬物設計アプローチを活用する。このアプローチは、特定の化学構造、リボソーム結合特性および抗微生物活性を有する新規な部類の抗微生物性化合物を設計するために、上記リボソームの高分解能X線結晶から始める。この構造をベースとした薬物発見アプローチは以下の出版物：非特許文献3に記載されている。

【0008】

この構造をベースとした薬物設計アプローチをもとにして、本発明は、ヒトおよび動物の細菌感染症を処置するのに有用な新規な化学的部類の抗微生物性化合物について説明する。理論に拘泥するわけではないが、これらの化合物は、細菌リボソームと結合することによって該リボソーム機能を阻害すると考えられる。これらのリボソーム結合部位を活用することによって、本発明の抗微生物性化合物は、特に細菌の耐性株に対して、現在の抗生物質化合物より良好な活性を提供することができる。

【0009】

本発明は、新規な抗微生物剤を発見および開発するための、構造をベースとした薬物設計アプローチを活用する。このアプローチは、特定の化学構造、リボソーム結合特性および所望の抗微生物活性を有する新規な部類の抗微生物性化合物を設計するために上記リボソームの高分解能X線結晶から始める。この構造をベースとした薬物発見アプローチは以下の出版物：非特許文献4に記載されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Lowry, F. D. 「Antimicrobial Resistance: The Example of Staphylococcus aureus」、J. Clin. Invest.、111巻、9号、1265～1273頁（2003年）

【非特許文献2】Gold, H. S. and Moellering, R. C., Jr., 「Antimicrobial-Drug Resistance」、N. Engl. J. Med.、335巻、1445～53頁（1996年）

【非特許文献3】Franceschi, F. およびDuffy, E. M., 「Structure-based drug design meets the ribosome」、Biochemical Pharmacology、71巻、1016～1025頁（2006年）

【非特許文献4】Franceschi, F. およびDuffy, E. M., 「St

10

20

30

40

50

structure-based drug design meets the ribosome」、Biochemical Pharmacology、71巻、1016～1025頁（2006年）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、本発明は、新規な抗微生物剤、特に耐性のある病原性細菌性生物に対する活性を有する抗微生物剤の提供を求める重要な進行中のニーズを満たすものである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

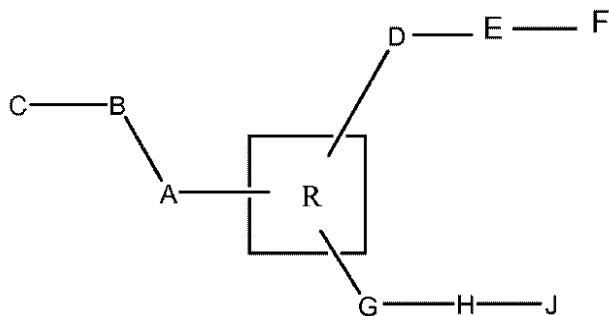
本発明は一般に、抗微生物性化合物の分野およびそれらを製造し使用方法に関する。これらの化合物は、ヒトおよび動物における微生物感染症を処置、予防し、そのリスクを低減するのに有用である。本発明は、薬学的に許容されるこれらの化合物の塩、エステル、N-オキシドおよびプロドラッグも提供する。

【0013】

本発明は構造

【0014】

【化1】



（式中、

【0015】

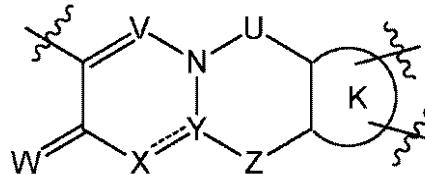
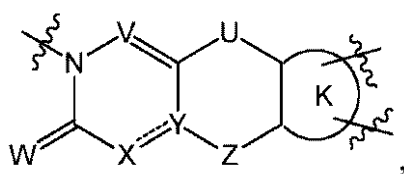
【化2】

R

は、

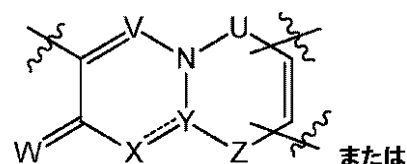
【0016】

【化3】

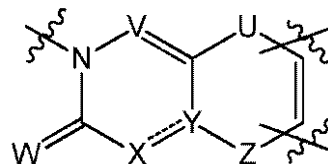


【0017】

【化4】



または



から選択される化学的部分であり、

Uは $\text{C R}^3 \text{ R}^3$ 、O、 N R^4 、 S (O)_n 、 C=O または C=N O R^3 からなる群から選択されるか、あるいは2つの R^3 は一緒になってカルボニルを形成しており、
Vは $-\text{C R}^{4a}-$ または $-\text{N}-$ から独立に選択され；

【0018】

【化5】

K

は縮合5～7員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合5～7員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合5～7員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表し；

WはO、 N R^1 、 N O R^1 またはSであるか、あるいはW=は $\text{H O}-$ と $\text{H}-$ の両方が同じ炭素原子と結合している $\text{H O}-$ と $\text{H}-$ の組合せ、または $(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})\text{O}-$ と $\text{H}-$ の両方が同じ炭素原子と結合している $(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})\text{O}-$ と $\text{H}-$ の組合せから選択され；

【0019】

【化6】

X---Y

は単結合または二重結合を表し、ここで、

【0020】

【化7】

X---Y

が単結合である場合、XはO、 N R^2 および S (O)_n から選択され、Yは $\text{C}-\text{R}^3$ であり、

【0021】

【化8】

X---Y

が二重結合である場合、XはNであり、Yは炭素原子であり、

ZはO、 N R^4 または S (O)_n からなる群から選択され、

R^1 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^2 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^3 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^4 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

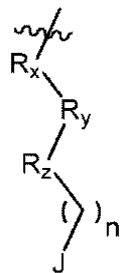
R^{4a} はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

nは0、1または2であり、

$-\text{G}-\text{H}-\text{J}$ はその代わりに、

【0022】

【化9】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})$ 、SまたはOから選択され； R_y および R_z はF、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の1つ以上でそれぞれ独立に置換

されたCまたはCHであるか；あるいは R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または CR^aR^b から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

Jは NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

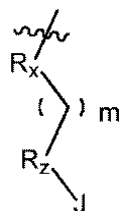
nは0、1または2である）

から選択され；

あるいは、 $-G-H-J$ は、

【0023】

【化10】



（式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_z は1つ以上の CH_3 で置換されたCまたはCHであるか、あるいは R_z は CR^aR^b であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、

mは1、2または3であり；

Jは NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択される）

から選択され；

$C-B-A-$ 、 $-D-E-F$ および $-G-H-J$ は化学的部分であり、

A、DおよびGは、

(a) 単結合、(b) $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-$ 、(c) $-(C_2 \sim 8 \text{ アルケニル})-$ 、

(d) $-(C_2 \sim 8 \text{ アルキニル})-$

(ここで、

i) すぐ上の(b)～(d)のいずれかの0～4個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは、1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されている）；

(e) $-O-$ 、(f) $-NR^6-$ 、(g) $-S(O)_p-$ 、(h) $-C(O)-$ 、(i) $-C(O)O-$ 、(j) $-OC(O)-$ 、k) $-OC(O)O-$ 、(l) $-C(O)NR^6-$ 、(m) $-NR^6CO-$ 、(n) $-NR^6C(O)NR^6-$ 、(o) $-C(=NR^6)-$ 、(p) $-C(=NR^6)O-$ 、(q) $-OC(=NR^6)-$ 、(r) $-C(=NR^6)NR^6-$ 、(s) $-NR^6C(=NR^6)-$ 、(t) $-C(=S)-$ 、(u) $-C(=S)NR^6-$ 、(v) $-NR^6C(=S)-$ 、(w) $-C(O)S-$ 、(x) $-SC(O)-$ 、(y) $-OC(=S)-$ 、(z) $-C(=S)O-$ 、(aa) $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ 、(bb) $-CR^6R^6C(O)-$ 、(cc) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_t-$ 、(dd) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、(ee) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環および

10

20

30

40

50

(ff) - (CR⁶R⁶)_t - からなる群から独立に選択され、
 (dd) または (ee) は 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されており；
 B、E および H は、

(a) 単結合、

(b) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14 員飽和複素環、3～14 員不飽和複素環または 3～14 員芳香族複素環、

(c) 3～14 員飽和炭素環、3～14 員不飽和炭素環または 3～14 員芳香族炭素環
 (ここで、(b) または (c) は 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されている)；

(d) - (C₁～₈ アルキル) -、(e) - (C₂～₈ アルケニル) -、(f) - (C₂～₈ アルキニル) -

(ここで、

i) すぐ上の (d) ～ (f) のいずれかの 0～4 個の炭素原子は -O-、-S(O)_p -、-NR⁶ -、-(C=O) -、-C(=NR⁶) -、-S(O)_p NR⁶ -、-NR⁶ S(O)_p - および -NR⁶ S(O)_p NR⁶ - からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (d) ～ (f) のいずれかは 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (d) ～ (f) のいずれかは - (C₁～₈ アルキル) - R⁵ 基で必要に応じて置換されている)；

および (g) - (CR⁶R⁶)_t - からなる群から独立に選択され、

C、F および J は、(a) 水素、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) -CF₃、(h) -CN、(i) -N₃ (j) -NO₂、(k) -NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(l) -OR⁸、(m) -S(O)_p (CR⁶R⁶)_t R⁸、(n) -C(O) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(o) -OC(O) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(p) -SC(O) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(q) -C(O)O (CR⁶R⁶)_t R⁸、(r) -NR⁶ C(O) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(s) -C(O)NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(t) -C(=NR⁶) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(u) -C(=NNR⁶R⁶) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(v) -C(=NNR⁶C(O)R⁶) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(w) -C(=NOR⁸) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(x) -NR⁶ C(O)O (CR⁶R⁶)_t R⁸、(y) -OC(O)NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(z) -NR⁶ C(O)NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(aa) -NR⁶ S(O)_p (CR⁶R⁶)_t R⁸、(bb) -S(O)_p NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(cc) -NR⁶ S(O)_p NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(dd) -NR⁶ R⁸、(ee) -NR⁶ (CR⁶R⁶) R⁸、(ff) -OH、(gg) -NR⁸ R⁸、(hh) -OCH₃、(ii) -S(O)_p R⁸、(jj) -NC(O) R⁸、(kk) -NR⁶ C(NR⁶)NR⁶ R⁸、(ll) C₁～₈ アルキル基、(mm) C₂～₈ アルケニル基、(nn) C₂～₈ アルキニル基、(oo) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14 員飽和複素環、3～14 員不飽和複素環または 3～14 員芳香族複素環、(pp) 3～14 員飽和炭素環、3～14 員不飽和炭素環または 3～14 員芳香族炭素環、(qq) - (CR⁶R⁶)_t NR⁶ (CR⁶R⁶)_t R⁸、(rr) -N[(CR⁶R⁶)_t R⁸][C=O (CR⁶R⁶)_t R⁸]、(ss) - (CR⁶R⁶)_t N[(CR⁶R⁶)_t R⁸][(CR⁶R⁶)_t R⁸]、(tt) - (CR⁶R⁶)_t NR⁶ (C=O) (CR⁶R⁶)_t R⁸、(uu) -ハロアルキル、(vv) -C(O) (CR⁶) [(CR⁶R⁶)_t R⁸] R⁸、(ww) - (CR⁶R⁶)_t C(O)NR⁸ R⁸、(xx) - (CR⁶R⁶)_t C(O)O (CR⁶R⁶)_t R⁸、(yy) -NR⁶ C(O)CR⁸ R⁸ R⁸、(zz) -N[(CR⁶R⁶)_t R⁸]C(O)R⁸ および (aaa) -S(O)_p NR⁸ R⁸ からなる群から独立に選択され、

(ll) ～ (pp) は 1 つ以上の R⁷ 基で必要に応じて置換されており；

R⁵ は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) -CF₃、

10

20

30

40

50

(g) -CN、(h) -N₃、(i) -NO₂、(j) -NR⁶R⁶、(k) -OR⁸、
 (l) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) -C₁~₈アルキル、(n) -C₁~₈
 アルケニル、(o) -C₁~₈アルキニル、(p) - (C₁~₈アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3~
 14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環)、(q) -
 (C₁~₈アルキル) - (3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または3~14
 員芳香族炭素環)、(r) -ハロアルキル、(s) -SR⁶、(t) 窒素、酸素および
 硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、-3~14員
 飽和複素環、-3~14員不飽和複素環または-3~14員芳香族複素環および(u) -
 3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭素環または-3~14員芳香族炭素環から
 選択されるか；

あるいは2つのR⁵基は一緒になって炭素環を形成しており；

(m) ~ (r) および (t) ~ (u) は1つ以上のR⁸で必要に応じて置換されており；
 R⁶は(a) 水素、(b) -C₁~₈アルキル、(c) -ハロアルキル、(d) 窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、-3
 ~14員飽和複素環、-3~14員不飽和複素環または-3~14員芳香族複素環および
 (e) -3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭素環または-3~14員芳香族炭
 素環から選択されるか、あるいは2つのR⁶基は一緒になって炭素環を形成しており；

(b) ~ (e) は1つ以上のR⁸で必要に応じて置換されており；

R⁷は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) -CF₃、
 (g) -CN、(h) -N₃、(i) -NO₂、(j) -NR⁶R⁶、(k) -OR⁶、
 (l) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) -C₁~₈アルキル、(n) -C₁~₈
 アルケニル、(o) -C₁~₈アルキニル、(p) - (C₁~₈アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3~
 14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環)、(q) -
 (C₁~₈アルキル) - (3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または3~14
 員芳香族炭素環)、(r) -ハロアルキル、(s) -NR⁶R⁸、(t) -OR⁸、(u)
 - (CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁸、(v) -CR⁶R⁸R⁸、(w) -SR⁶、(x)
 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有す
 る、-3~14員飽和複素環、-3~14員不飽和複素環または-3~14員芳香族複素
 環、(y) -3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭素環または-3~14員芳香
 族炭素環、(z) - (CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸、(aa) -S(O)_pR⁸、
 (bb) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(cc) -NR⁶C(O)R⁶および(dd) -
 C(=NR⁶)NR⁶R⁶から選択され；

(m) ~ (q) および (x) ~ (y) は1つ以上のR⁹で必要に応じて置換されており；
 R⁸は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) -CF₃、
 (g) -CN、(h) -N₃、(i) -NO₂、(j) -NR⁶R⁹、(k) -OR⁹、
 (l) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) -C₁~₈アルキル、(n) -C₁~₈
 アルケニル、(o) -C₁~₈アルキニル、(p) - (C₁~₈アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3~
 14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環)、(q) -
 (C₁~₈アルキル) - (3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または3~14
 員芳香族炭素環)、(r) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは
 複数のヘテロ原子を含有する、-3~14員飽和複素環、-3~14員不飽和複素環ま
 たは-3~14員芳香族複素環、(s) -3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭
 素環または-3~14員芳香族炭素環、(t) -ハロアルキル、(u) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、
 (v) -SR⁶、(w) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(x) -
 NR⁶C(O)NR⁶R⁹、(y) -NR⁶C(O)R⁹、(z) -NR⁶(CNR⁹)
 (NR⁶R⁶)、(aa) -ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(bb) -C(=NR⁹)
 NR⁶R⁶、(cc) -S(O)_pR⁹、(dd) - (CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶

10

20

30

40

50

R^9 、 $(ee) - (CR^6R^6)_t OR^9$ および $(ff) - (CR^6R^6)_t NR^6R^9$ から選択され；

$(m) \sim (s)$ は 1 つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；

R^9 は、 (a) 水素、 (b) F、 (c) Cl、 (d) Br、 (e) I、 $(f) - CF_3$ 、 $(g) - CN$ 、 $(h) - N_3$ 、 $(i) - NO_2$ 、 $(j) - NR^6R^{10}$ 、 $(k) - OR^6$ 、 $(l) - NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、 $(m) - C(O)(CR^6R^6)_t NR^6R^6$ 、 $(n) - C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $(o) - C_{1 \sim 8}$ アルケニル、 $(p) - C_{1 \sim 8}$ アルキニル、 (q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族複素環、 $(r) - 3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族炭素環、 $(s) -$ ハロアルキル、 $(t) - (CR^6R^6)_t OR^6$ 、 $(u) - O(CR^6R^6)_t NR^6R^{10}$ 、 $(v) - C(O)R^6$ 、 $(w) - SR^6$ 、 $(x) - C(O)OR^{10}$ 、 $(y) - S(O)_p R^6$ 、 $(z) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $3 \sim 14$ 員芳香族複素環)、 $(aa) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - ($3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $3 \sim 14$ 員芳香族炭素環)、 $(bb) - O(CR^6R^6)_t OR^6$ 、 $(cc) - C(=NR^6)NR^6R^6$ 、 $(dd) - ONR^6R^6$ 、 $(ee) - NR^6C(O)NR^6R^6$ 、 $(ff) - O(CR^6R^6)_t OR^6$ 、 $(gg) - NR^6C(O)R^6$ および $(hh) - (CR^6R^6)_t NR^6R^{10}$ から選択され；

$(n) \sim (r)$ および $(z) \sim (aa)$ は 1 つ以上の R^{10} で必要に応じて置換されており；

R^{10} は、 (a) 水素、 (b) F、 (c) Cl、 (d) Br、 (e) I、 $(f) - CF_3$ 、 $(g) - CN$ 、 $(h) - N_3$ 、 $(i) - NO_2$ 、 $(j) - NR^6R^6$ 、 $(k) - OR^6$ 、 $(l) - NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、 $(m) - C(O)(CR^6R^6)_t NR^6R^6$ 、 $(n) - C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $(o) - C_{1 \sim 8}$ アルケニル、 $(p) - C_{1 \sim 8}$ アルキニル、 (q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族複素環、 $(r) - 3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族炭素環、 $(s) -$ ハロアルキル、 $(t) - (CR^6R^6)_t OR^6$ 、 $(u) - O(CR^6R^6)_t NR^6R^6$ 、 $(v) - C(O)R^6$ 、 $(w) - SR^6$ 、 $(x) - C(O)OR^6$ 、 $(y) - S(O)_p R^6$ 、 $(z) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $3 \sim 14$ 員芳香族複素環)、 $(aa) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - ($3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $3 \sim 14$ 員芳香族炭素環)、 $(bb) - O(CR^6R^6)_t OR^6$ 、 $(cc) - C(=NR^6)NR^6R^6$ 、 $(dd) - ONR^6R^6$ 、 $(ee) - NR^6C(O)NR^6R^6$ 、 $(ff) - O(CR^6R^6)_t OR^6$ 、 $(gg) - NR^6C(O)R^6$ および $(hh) - (CR^6R^6)_t NR^6R^6$ から選択され；

必要に応じて、基 $-D-E-F$ かまたは基 $-G-H-J$ のいずれかが存在しない（例えば、基 $D-E-F$ または基 $-G-H-J$ が水素を表す）が、 $-D-E-F$ と $-G-H-J$ の両方が同時に存在しないことはなく；

p は 0、1 または 2 であり、

t は 0、1、2 または 3 である）

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを提供する。

【0024】

さらに、本発明は上記化合物を合成する方法を提供する。合成に続いて、抗微生物剤、特に抗菌剤として使用するのにヒトまたは動物へ投与するために、治療有効量の上記化合物の 1 つ以上を薬学的に許容される担体で処方することができる。特定の実施形態では、

本発明の化合物は、微生物感染症を処置する、予防するまたはそのリスクを低減するか、あるいは微生物感染症を処置する、予防するまたはそのリスクを低減するための医薬を製造するのに有用である。したがって、その化合物または処方物を、例えば経口で、非経口で、耳、眼、鼻もしくは局所経路で投与して有効量の化合物をヒトまたは動物に提供することができる。

【0025】

以下の詳細な説明および特許請求の範囲を参照することにより、本発明の上記および他の態様および実施形態を十分に理解することができよう。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明は、抗微生物剤として、より具体的には抗菌剤として使用できる化合物のファミリーを提供する。

【0027】

本発明は、薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを含む。

【0028】

本明細書に記載する化合物は不斉中心をもつことができる。非対称的に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学的に活性な形態かまたはラセミ型で単離することができる。光学的に活性な出発原料からのラセミ型の分割によるもしくは合成によるなどの、光学活性体の調製の方法は当該技術分野において周知である。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も本明細書に記載する化合物において存在することができ、そうした安定なすべての異性体を本発明で想定する。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体を記載するが、それらは異性体の混合物としてまたは別個の異性型 (isomeric form) として単離することができる。特定の立体化学 (stereochemistry) または異性型が具体的に示されていない限り、キラル型、ジアステレオマー型、ラセミ型および幾何異性型の構造は全て意図される。本発明の化合物およびそこで作製される中間物を調製するのに用いられるすべてのプロセスは本発明の一部であるものとする。表示するかまたは記載する化合物のすべての互変異性体も本発明の一部であるものとする。さらに、本発明は本明細書に記載する化合物の代謝産物も含む。

【0029】

本発明は、本発明の化合物中に出現する原子のすべての同位体を含むものとする。同位体は、原子番号は同じであるが質量数が異なる原子を含む。これらに限定されないが一般的な例として、水素の同位体には三重水素および重水素が含まれる。炭素の同位体にはC-13およびC-14が含まれる。

【0030】

化合物についての任意の構成要素または式において任意の変数 (例えば、R⁶) が2回以上出現する場合、各出現ごとのその定義は、ほかのすべての出現におけるその定義から独立である。したがって、例えばある基が1つ以上のR⁶部分で置換されていることが示されている場合、出現ごとのR⁶は、R⁶の定義から独立に選択される。また、置換基および/または変数 (variable) の組合せも許容されるが、それはそうした組合せが指定された原子の正常原子価内で安定な化合物をもたらす場合だけである。

【0031】

化学結合について点線で表示される化学構造については、その結合が必要に応じて存在することを示す。例えば、実線の単結合に隣接して引かれた点線は、その結合が単結合であるかまたは二重結合であることを示す。

【0032】

置換基との結合が、環中の2つの原子を連結する結合と交差するように示されている場合、そうした置換基はその環上の任意の原子と結合することができる。置換基が、それを介してそうした置換基が所与の式の化合物の残りと結合する原子が示されることなく挙げられている場合、そうした置換基は、その置換基中の任意の原子を介して結合していてよ

10

20

30

40

50

い。置換基および／または変数の組合せも許容されるが、それはそうした組合せが安定化合物をもたらす場合だけである。

【0033】

本発明の化合物中に窒素原子がある場合、これらは必要に応じて、酸化剤（例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素）で処理しN-オキシドに転換させることができる。したがって、表示され主張される窒素原子は、必要に応じて、示されている窒素とそのN-オキシド（N→O）誘導体の両方を包含するものとする。

【0034】

改善された抗増殖剤および抗感染症剤を開発するための1つのアプローチは、リボソーム機能の調節因子（例えば、阻害剤）を提供することである。

10

【0035】

リボソームは、原核生物と真核生物の両方の中に存在するリボヌクレオタンパク質である。リボソームは、タンパク質合成に参与する細胞器官である。遺伝子発現の間、リボソームは、メッセンジャーRNAにコードされた遺伝情報をタンパク質に翻訳する（Garrettら（2000年）「The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions」、American Society for Microbiology, Washington, D. C.）。

【0036】

リボソームは2つの非等価のリボヌクレオタンパク質サブユニットを含む。大きい方のサブユニット（「大リボソームサブユニット」としても公知である）は、小さい方のサブユニット（「小リボソームサブユニット」としても公知である）のサイズのおよそ2倍である。小リボソームサブユニットはメッセンジャーRNA（mRNA）と結合し、翻訳の忠実性がそれに依存するmRNAとトランスファーRNA（tRNA）アンチコドンの間の相互作用を媒介する。上記大リボソームサブユニットはペプチド結合形成、すなわちタンパク質合成のペプチジルトランスフェラーゼ反応の触媒作用をし、それには、アミノアシル部位、ペプチジル部位および出口部位（exit site）として知られる少なくとも3つの異なるtRNA結合部位が含まれる。上記アミノアシル部位すなわちA部位は、そのアミノ酸を成長ペプチド鎖に与えることになる、入ってくるアミノアシル-tRNAを収容する。また、上記A部位のAスペースも重要である。上記ペプチジル部位すなわちP部位は、ペプチジル-tRNA複合体、すなわちtRNAと成長ペプチド鎖の一部であるそのアミノ酸との複合体を収容する。上記出口部位すなわちE部位は、そのアミノ酸を成長ポリペプチド鎖に供与した後、脱アシル化tRNAを収容する。

20

30

【0037】

1. 定義

「異性体」とは、同じ分子式をもつが、その原子の結合の性質もしくは配列または空間におけるその原子の配置が異なる化合物を意味する。空間におけるその原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と称される。互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と称され、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」、ときには光学異性体と称される。同一でない4つの置換基と結合している炭素原子は「キラル中心」と称される。

40

【0038】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。それは反対のキラリティ（opposite chirality）からなる2つの鏡像異性体を有し、個々の鏡像異性体としてかまたは鏡像異性体の混合物として存在することができる。反対のキラリティからなる個々の鏡像異性体を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と称される。2つ以上のキラル中心を有する化合物は $2^n - 1$ 個の鏡像異性の対を有する。ここでnはキラル中心の数である。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個別ジアステレオマーとしてまたはジアステレオマーの混合物として存在することができ、「ジアステレオマー混合物」と称される。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、その

50

キラル中心の絶対配置（RまたはS）によって特徴付けられる。絶対配置は、そのキラル中心と結合している置換基の空間における配置を指す。考慮するキラル中心と結合している置換基は、カーン、インゴルドおよびプレログ（Cahn、IngoldおよびPrelog）の順位則（sequence rule）にしたがってランク付けされる（Cahnら、Angew. Chem. Inter. Edit. 1966年、5巻、385；正誤表 511；Cahnら、Angew. Chem. 1966年、78巻、413；Cahn and Ingold、J. Chem. Soc. 1951年（London）、612；Cahnら、Experientia 1956年、12巻、81；Cahn、J., Chem. Educ. 1964年、41巻、116）。

【0039】

10

「幾何異性体」は、その存在を二重結合周りの回転障害に負っているジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、カーン-インゴルド-プレログ則にしたがってその基が分子中の二重結合の同じ側かまたは反対側に位置することを示す、接頭辞シスおよびトランスまたはZおよびEによるその名称で区別される。

【0040】

20

さらに、本出願で論じる構造および他の化合物は、そのすべてのアトロプ異性体を含む。「アトロプ異性体」は、2つの異性体の原子が空間中で異なって配置されている立体異性体の1つのタイプである。アトロプ異性体はその存在を、大きな基の中心結合周りの回転の障害によって引き起こされる束縛回転に負っている。そうしたアトロプ異性体は通常混合物として存在するが、最近のクロマトグラフィー技術の進歩の結果、選択されたケースで2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能になっている。

【0041】

「互変異性体」は、その構造が原子の配置において著しく異なるが、それが容易で迅速な平衡で存在する化合物を指す。本発明の化合物を、異なる互変異性体として描くことができることを理解すべきである。化合物が互変異性型をもつ場合、すべての互変異性型は本発明の範囲内にあるものとし、それらの化合物の命名には任意の互変異性型が排除されないことも理解すべきである。

【0042】

30

本発明のいくつかの化合物は互変異性型で存在することができ、これらも本発明の範囲に包含されるものとする。

【0043】

本発明の化合物、塩およびプロドラッグは、エノール型とイミン型、およびケト型とエナミン型を含むいくつかの互変異性型ならびに幾何異性体およびその混合物で存在することができる。そうしたすべての互変異性型は本発明の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中で互変異性のセットの混合物として存在する。固体形態では、通常1つの互変異性体が支配的である。1つの互変異性体が記載されている場合でも、本発明は、本発明の化合物のすべての互変異性体を含む。

【0044】

40

互変異性体は、平衡で存在し1つの異性型から別の異性型に容易に転換される2つ以上の構造異性体の1つである。この反応によって、隣接する共役二重結合のスイッチに伴って起こる水素原子の形式的な移動（formal migration）がもたらされる。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体の化学平衡に到達することができる。上記互変異性体の正確な比は温度、溶媒およびpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化によって相互交換可能である互変異性体の概念は互変異性と呼ばれる。

【0045】

可能である互変異性の種々のタイプのうち、2つのタイプが一般に観察される。ケト-エノール型互変異性においては、電子と水素原子の同時シフトが起こる。環鎖互変異性はグルコースによって示される。これは、糖鎖分子のアルデヒド基（-CHO）が同じ分子中のヒドロキシ基（-OH）の1つと反応してその分子に環状（環の形をした）形態をもたらす結果として起こる。

50

【0046】

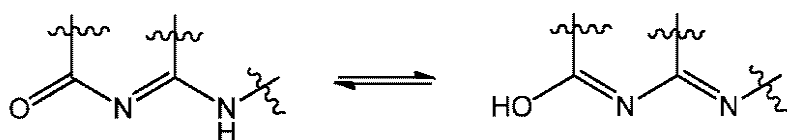
互変異性化は、塩基については、1. 脱プロトン化、2. 非局在化アニオンの生成（例えば、エノラート）、3. 上記アニオンの異なる位置でのプロトン化によって、酸については、1. プロトン化、2. 非局在化カチオンの生成、3. 上記カチオンに隣接した異なる位置での脱プロトン化によって触媒作用を受ける。

【0047】

一般的な互変異性の対は、複素環式環（例えば、核酸塩基のグアニン、チミンおよびシトシン）におけるケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミンおよびエナミン-エナミンである。以下の例は例示の目的で含めるものであり、本発明はこの例に限定されない：

【0048】

【化11】



10

「結晶多形体」、「多形体」または「結晶形」という用語は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が異なる結晶パッキング配置で結晶化することができ、そのすべてが同じ元素組成（elemental composition）を有する結晶構造を意味する。異なる結晶形は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性および溶解性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度および他の因子によって、1つの結晶形が支配的となるようにすることができる。上記化合物の結晶多形体は、様々な条件下で結晶化することによって調製することができる。

20

【0049】

本明細書で用いる「置換（された）」という用語は、指定された原子、通常炭素、酸素または窒素原子上の任意の1つ以上の水素が、表示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味する。ただしその指定された原子の正常な原子価を超えてはならず、その置換は安定化合物をもたらすものとする。置換基がケト（すなわち=O）である場合、その原子上の2つの水素が置き換えられる。本明細書で用いる環二重結合は、2つの隣接する環原子間で形成される二重結合（例えば、C=C、C=N、N=N等）である。

30

【0050】

本明細書で用いる「アノマー炭素」という用語は、グリコシドのアセタール炭素を意味する。

【0051】

本明細書で用いる「グリコシド」という用語は環状アセタールである。

【0052】

本明細書で用いる「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する分枝状と直鎖状両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。例えば、C₁~₆アルキルはC₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルキル基を含むものとする。アルキルのいくつかの例には、これらに限定されないがメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルおよびn-オクチルが含まれる。

40

【0053】

本明細書で用いる「アルケニル」は、直鎖状かまたは分枝状の立体配置とその鎖に沿った任意の安定点（stable point）で出現し得る1つ以上の不飽和炭素-炭素結合からなる炭化水素鎖、例えばエテニルおよびプロペニルを含むものとする。例えば、C₂~₆アルケニルは、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルケニル基を含むものとする。

50

る。

【0054】

本明細書で用いる「アルキニル」は、直鎖状かまたは分枝状の立体配置とその鎖に沿った任意の安定点で出現し得る1つ以上の三重炭素－炭素結合からなる炭化水素鎖、例えばエチニルおよびプロピニルを含むものとする。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキニルは C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基を含むものとする。

【0055】

さらに、「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」は、ジラジカルである部分、すなわち2つの結合点を有する部分を含むものとし、本発明におけるその例は、Dがこれらの化学基から選択される場合である。ジラジカルであるそうしたアルキル部分の非限定例は、 $-CH_2CH_2-$ 、すなわち各末端炭素原子を介してその分子の残りと共有結合している C_2 アルキル基である。アルキルジラジカルは「アルキレニル」ラジカルとしても公知である。アルケニルジラジカルは「アルケニレニル」ラジカルとしても公知である。アルキニルジラジカルは「アルキニレニル」ラジカルとしても公知である。

10

【0056】

本明細書で用いる「シクロアルキル」は飽和環基、例えばシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを含むものとする。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルは C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 シクロアルキル基を含むものとする。

【0057】

本明細書で用いる「対イオン」は、反対電荷のイオンと一緒に存在する正または負に荷電した種を意味する。対イオンの非限定例は、有機化合物の1つまたは複数の電荷と釣り合うように存在する1つまたは複数のイオンである。対イオンの非限定例には、クロリド、プロミド、ヒドロキシド、アセテート、サルフェートおよびアンモニウムが含まれる。

20

【0058】

本明細書で用いる「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード置換基を指す。

【0059】

本明細書で用いる「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲンで置換された指定数の炭素原子を有する分枝状と直鎖状の両方の飽和脂肪族炭化水素基（例えば、 $-C_vF_w$ （ $v=1 \sim 3$ であり、 $w=1 \sim (2v+1)$ である））を含むものとする。ハロアルキルの例には、これらに限定されないが、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチルおよびペンタクロロエチルが含まれる。

30

【0060】

本明細書で用いる「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合している表示された数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を指す。 $C_1 \sim 6$ アルコキシは C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルコキシ基を含むものとする。 $C_1 \sim 6$ アルコキシは C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 アルコキシ基を含むものとする。アルコキシの例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ペントキシ、 s -ペントキシ、 n -ヘプトキシおよび n -オクトキシが含まれる。

40

【0061】

本明細書で用いる「アルキルチオ」は、硫黄架橋を介して結合している表示された数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を指す。 $C_1 \sim 6$ アルキルチオは C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキルチオ基を含むものとする。 $C_1 \sim 6$ アルキルチオは C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 アルキルチオ基を含むものとする。

【0062】

本明細書で用いる「炭素環 (carbocycle)」または「炭素環式環 (carbocyclic ring)」は、別段の指定のない限り、安定な任意の3、4、5、6

50

、7、8、9、10、11もしくは12員の単環式、二環式または三環式環を意味するものとし、そのいずれも、飽和、不飽和（部分不飽和および完全不飽和を含む）または芳香族であってよい。そうした炭素環の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3. 3. 0] ビシクロオクタン、[4. 3. 0] ビシクロノナン、[4. 4. 0] ビシクロデカン、[2. 2. 2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルが含まれる。上記したように架橋環（bridged ring）は、炭素環の定義にも含まれる（例えば、[2. 2. 2] ビシクロオクタン）。架橋環は、1つ以上の炭素原子が2個の非隣接炭素原子と結合したとき発生する。好ましい架橋（bridge）は1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環を三環式環に転換させることに留意されたい。ある環が架橋されている場合、その環について挙げられている置換基はその架橋上に存在してもよい。縮合環（例えば、ナフチルおよびテトラヒドロナフチル）およびスピロ環も含まれる。

10

【0063】

本明細書で用いる「複素環」という用語は、別段の言及のない限り、飽和、不飽和（部分不飽和および完全不飽和を含む）または芳香族であり、炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1個以上の環ヘテロ原子、例えば1または1～2または1～3または1～4または1～5または1～6個のヘテロ原子からなり、そして上記定義の複素環式環のいずれかが第2の環（例えば、ベンゼン環）と縮合または結合している任意の二環または三環基を含む安定な3、4、5、6、7、8、9、10、11もしくは12員の単環式、二環式または三環式環を意味する。上記窒素および硫黄ヘテロ原子は必要に応じて酸化されていてよい（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ （ $p = 1$ または 2 である）。窒素原子が上記環の中に含まれる場合、上記環の中の二重結合と結合しているか否かに応じてそれはNかまたはNHである（すなわち、必要に応じて、水素が存在して上記窒素原子の三原子価を維持する）。上記窒素原子は置換されていて置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR（RはHまたは定義されているような他の置換基である）。上記複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基と結合していてよい。得られる化合物が安定であれば、本明細書に記載する複素環式環は、炭素原子上または窒素原子上で置換されていてよい。複素環中の窒素は必要に応じて四級化されていてよい。架橋環は複素環の定義にも含まれる。架橋環は、1個以上の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が隣接していない2個の炭素原子または窒素原子と結合したとき発生する。好ましい架橋は、これらに限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子および炭素-窒素基を含む。ある環が架橋されている場合、その環について挙げられている置換基はその架橋上にも存在してよい。スピロ環および縮合環も含まれる。

20

30

【0064】

本明細書で用いる「芳香族複素環」または「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1個以上のヘテロ原子、例えば1または1～2または1～3または1～4または1～5または1～6個のヘテロ原子からなる安定な5、6、7、8、9、10、11もしくは12員の単環式または二環式芳香環を意味するものとする。二環式複素環式芳香環の場合、2つの環のうち1つだけしか芳香族である必要はないが（例えば、2, 3-ジヒドロインドール）、両方が芳香族であってもよい（例えば、キノリン）。その第2の環は、複素環について上記で定義したように縮合していても架橋していてもよい。上記窒素原子は置換されていて置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR（RはHまたは定義されているような他の置換基である）。上記窒素および硫黄ヘテロ原子は必要に応じて酸化されていてよい（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ （ $p = 1$ または 2 である）。特定の化合物では、上記芳香族複素環中のS原子とO原子の総数はせいぜい1個である。

40

50

【0065】

複素環の例には、これらに限定されないが、アクリジニル、アザビシクロオクタノニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾジオキソリ、ベンゾオキサジアゾリ、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、シクロヘプチル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジニルイミン、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、メチルベンズトリアゾリル、メチルフラニル、メチルイミダゾリル、メチルチアゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、オキサゾリル、オキシンドリル、フェナンスリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ペペラジニル、ペペラジノニル、ペペリジニル、ペペリドニル、4-ペペリドニル、ペペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロルジオニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、チオモルホリニルジオキシジニル、トリアジニル、トリアゾロピリミジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが含まれる。

10

20

30

【0066】

本明細書で用いる「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適しており、そして、妥当な便益／リスク比に相応した化合物、材料、組成物および／または剤形であることを指す。

【0067】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基の塩で改変されている本開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、これらに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれる。上記薬学的に許容される塩には、例えば非毒性の無機酸または有機酸から生成した親化合物の慣用的な非毒性の塩または第四アンモニウム塩が含まれる。例えば、そうした慣用的な非毒性塩には、これらに限定されないが、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸塩(hydroiodide)、ヒドロキシマレイン酸、ヒド

40

50

ロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナブシル酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸およびトルエンスルホン酸から選択される無機酸および有機酸から誘導されるものが含まれる。

【0068】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用的な化学的方法で、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そうした塩は、遊離の酸または塩基形態のこれらの化合物を、水もしくは有機溶媒中またはこの2つの混合物中で化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができ、そうした溶媒は一般にエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストはRemington's Pharmaceutical Sciences、18th ed.、Mack Publishing Company、Easton、PA、USA、1445頁（1990年）に記載されている。

10

【0069】

プロドラッグが薬剤の多くの望ましい特性（quality）（例えば、溶解性、生物学的利用能、製造等）を増進させることは公知であるので、本発明の化合物をプロドラッグ形態で送達することができる。したがって、本発明は、本発明で特許請求する化合物のプロドラッグ、そのものの送達方法およびそのものを含む組成物を包含するものとする。「プロドラッグ」は、そうしたプロドラッグを哺乳動物被験体に投与したとき、インビボで本発明の活性親薬物を放出する任意の共有結合したキャリアを含むものとする。本発明のプロドラッグは、慣行的な操作かまたはインビボでその改変部が開裂して親化合物となるような方法で、化合物中に存在する官能基を改変することによって調製する。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が任意の基と結合している本発明の化合物を含み、本発明のプロドラッグを哺乳動物被験体に投与したとき、それが開裂して遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基をそれぞれ形成する。プロドラッグの例には、これらに限定されないが、本発明の化合物中のアルコールおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体が含まれる。

20

30

【0070】

本明細書で用いる「安定化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度への単離および有効な治療薬への処方を持ち切るのに十分強固な化合物を表すことを意味する。

【0071】

本明細書で用いる「患者」という用語は、外科的または侵襲的医療処置を施されるヒトまたは動物（動物の場合、より一般的には哺乳動物）被験体を意味する。そうした患者または被験体は、外科的処置または侵襲的医療処置に起因した感染症のリスクを低減するまたはそれを防止する方法を必要とすると考えられる。そうした患者または被験体は周術期予防を必要とするとも考えられ得る。

40

【0072】

本明細書で用いる「処置する（treating）」という用語は、感染症を治癒または改善するための治療的介入を提供することを意味する。

【0073】

本明細書で用いる「予防する（preventing）」という用語は、例えばその患者または被験体が感染症にかかりやすいかまたは感染症にかかるリスクがある場合、感染症が起こるのを完全にまたはほとんど完全に阻止することを意味する。予防するということは、感染症を阻害する、すなわちその発症を阻むことも含み得る。

【0074】

本明細書で用いる「（の）リスクを低減する（reducing the risk

50

of)」という用語は、例えば患者または被験体が感染症にかかりやすいかまたは感染症にかかるリスクがある場合、感染症が起こる可能性または確率を低下させることを意味する。

【0075】

本明細書で用いる「不飽和（の）」は、少なくとも1つの不飽和度（例えば、少なくとも1つの多重結合）を有する化合物を指し、それは部分的な不飽和化合物および完全不飽和化合物を含む。

【0076】

本明細書で用いる「有効量」という用語は、単独かまたは組み合わせて投与したとき抗微生物剤として有効な本発明の化合物の量または化合物の組合せの量を指す。例えば有効量は生物学的活性、例えば抗感染活性、例えば抗微生物活性、抗細菌活性、抗真菌活性、抗ウイルス活性または抗寄生虫活性などを誘発するのに十分な、レシピエント患者または被験体に与えられる組成物、処方物または医療用デバイスに存在する化合物の量を指す。

【0077】

「予防有効量」という用語は、外科的処置または侵襲的医療処置に起因する感染症を予防するまたはそのリスクを低減するために投与される本発明の1つまたは複数の化合物の有効量を意味する。

【0078】

「水素結合受容体－水素結合受容体－水素結合供与体」および「水素結合受容体－水素結合受容体－水素結合受容体」という表現は、水素結合の受容体と供与体の相対的配向を表すことを意味しており、追加の原子または原子の群（group）がそうした基（group）の間に含まれることを意図しているので、そうした基と一緒に直接結合していると限定することを意味するものではないことをさらに理解されたい。

【0079】

本明細書において文脈での明らかな別の表示がない限り、単数形は複数形も含む。別段の定義のない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。不一致がある場合、本明細書が優先される。本明細書で用いる「哺乳動物」はヒトおよび非ヒト患者を指す。

【0080】

本明細書で用いる「治療有効量」という用語は、生物学的活性、例えば抗微生物活性、抗真菌活性、抗ウイルス活性、抗寄生虫活性、抗下痢活性および／または抗増殖活性を誘発するのに十分な量でレシピエント中またはレシピエント上に存在する本発明の化合物または化合物の組合せを指す。化合物の組合せは、相乗効果的な組合せであること好ましい。例えばChou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22巻、27～55頁（1984年）に記載されているような相乗効果は、組み合わせて投与したときの化合物の効果が、単剤として単独に投与したときの化合物の相加効果より大きいときに生じる。一般に、相乗効果は上記化合物の最適以下の濃度で最もはっきりと実証される。相乗効果は、個々の成分と比較して、より低い細胞毒性、高い抗増殖および／または抗感染効果またはその組合せの他のいくつかの有益な効果に関するものであってよい。

【0081】

本明細書で用いる「RNAマイクロヘリックス結合部位」という用語は、式IIIのRNAマイクロヘリックスで占有される大リボソームサブユニットのリボファンクショナル位置（ribofunctional locus）を指す。RNAマイクロヘリックス結合部位は、少なくともE部位の一部を規定するかまたはE部位と重なる。

【0082】

本明細書で用いる「A部位」という用語は、ペプチド結合形成反応への参画の直前に、アミノアシル-tRNA分子によって占有されるリボファンクショナル位置を指す。

【0083】

10

20

30

40

50

本明細書で用いる「E部位」という用語は、上記ペプチド結合形成反応への参画に続いて、脱アシル化tRNA分子によって占有されるリボファンクショナル位置を指す。

【0084】

本明細書で用いる「P部位」という用語は、上記ペプチド結合形成反応への参画の時点でペプチジル-tRNAによって占有されるリボファンクショナル位置を指す。

【0085】

本明細書で用いる「Aスペース」という用語は、そこでアミノアシル化されたtRNAのアミノ酸部分が結合するペプチジルトランスフェラーゼセンター中のA部位の一部、または、あるいはそこでリネゾリドのオキサゾリジノン環が結合するA部位の一部を指す。

10

【0086】

リボソームまたはリボソームサブユニットの関連で、本明細書で用いられる「(の)一部」または「(の)三次元構造の一部」という用語は、リボソームまたはリボソームサブユニットの少なくとも3個、より好ましくは少なくとも3~10個、最も好ましくは少なくとも10個のアミノ酸残基および/またはヌクレオチド残基によって形成される、電荷分布および親水特性/疎水特性を含むリボソームまたはリボソームサブユニットの三次元構造の一部を意味する。そうした部分を形成する残基は、例えば、(i)例えばリボソームRNAまたはリボソームタンパク質の一次配列に基づく隣接残基、(ii)上記リボソームまたはリボソームサブユニットの三次元構造の隣接部分を形成する残基あるいは(c)その組合せであってよい。RNAマイクロヘリックスの関連で、本明細書で用いられる「(の)一部」または「(の)三次元構造の一部」という用語は、式IIIの1つ以上のコア残基の少なくとも3個、より好ましくは少なくとも3~10個の原子によって形成される電荷分布および親水特性/疎水特性を含むRNAマイクロヘリックスの三次元構造の一部を意味することを理解されたい。そうした部分を形成する原子は、例えば(i)上記RNAマイクロヘリックスのコア中に埋められている溶媒がアクセスできない原子(ii)上記RNAマイクロヘリックスの溶媒がアクセスできる原子または(iii)その組合せであってよい。

20

【0087】

本明細書で使用するすべての百分率および比は、別段の表示のない限り、重量によるものである。

30

【0088】

組成物が特定の成分を有する、含む(including)もしくは含む(comprising)と記載されているか、またはプロセスが特定のプロセスステップを有する、含む(including)もしくは含む(comprising)と記載されている説明を通して、本発明の組成物も、挙げられている成分から本質的になるまたはそれからなり、本発明のプロセスも、挙げられているプロセッシングステップから本質的になるまたはそれからなることが意図される。さらに、本発明が引き続き実施可能である限り、ステップの順番または特定の作業を実施するための順番は重要でないことを理解すべきである。さらに、2つ以上のステップまたは作業を同時に実施することができる。

【0089】

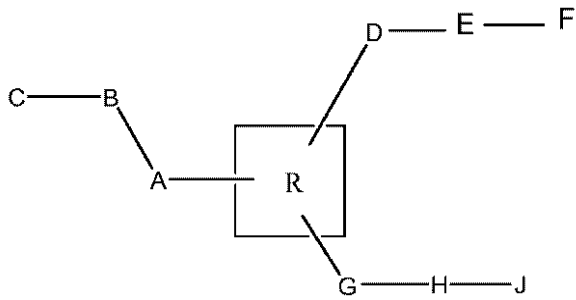
40

2. 本発明の化合物

一態様において、本発明は、構造

【0090】

【化 1 2】



(式中、

【0091】

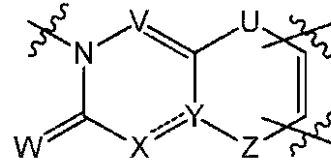
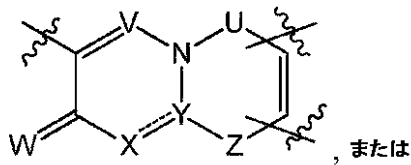
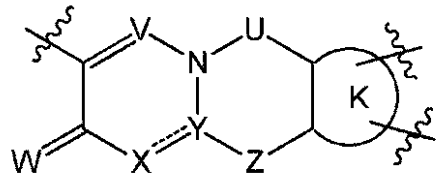
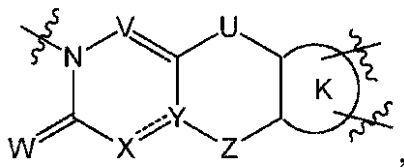
【化 1 3】



は、

【0092】

【化 1 4】



, または

から選択される化学的部分であり、

Uは CR^3R^3 、O、 NR^4 、 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 $\text{C}=\text{O}$ または $\text{C}=\text{NOR}^3$ からなる群から選択されるか、あるいは2つの R^3 は一緒になってカルボニルを形成しており、

Vは $-\text{CR}^4-$ または $-\text{N}-$ から独立に選択され；

【0093】

【化 1 5】

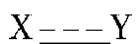


は縮合5～7員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合5～7員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合5～7員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表し；

WはO、 NR^1 、 NOR^1 またはSであるか、あるいはW=は $\text{HO}-$ と $\text{H}-$ の両方が同じ炭素原子と結合している $\text{HO}-$ と $\text{H}-$ の組合せ、または $(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})\text{O}-$ と $\text{H}-$ の両方が同じ炭素原子と結合している $(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})\text{O}-$ と $\text{H}-$ の組合せから選択され；

【0094】

【化 1 6】



は単結合または二重結合を表し、ここで、

【0095】

10

20

30

40

【化 17】

 $X\text{---}Y$

が単結合である場合、XはO、 NR^2 および $\text{S}(\text{O})_n$ から選択され、Yは $\text{C}-\text{R}^3$ であり、

【0096】

【化 18】

 $X\text{---}Y$

が二重結合である場合、XはNであり、Yは炭素原子であり、

10

ZはO、 NR^4 または $\text{S}(\text{O})_n$ からなる群から選択され、

R^1 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^2 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^3 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^4 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^{4a} はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

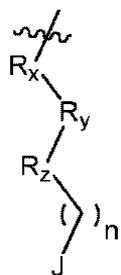
nは0、1または2であり、

—G—H—Jはその代わりに、

【0097】

【化 19】

20



(式中、 R_x は CH_2 、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル)、SまたはOから選択され； R_y および R_z はF、 CH_3 、 CF_3 、OHおよび OCH_3 の1つ以上でそれぞれ独立に置換されたCまたはCHであるか；あるいは R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または CR^aR^b から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $\text{C}_{1\sim 5}$ 炭素環を形成しており；

30

Jは NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{H}$ から選択され；

nは0、1または2である)

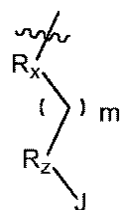
から選択され；

—G—H—Jはその代わりに、

【0098】

【化 20】

40



(式中、 R_x は CH_2 、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル)、SまたはOから選択され； R_z は1つ以上の CH_3 で置換されたCまたはCHであるか、あるいは R_z は CR^aR^b であり、 R^a および R^b は一緒になって $\text{C}_{1\sim 5}$ 炭素環を形成しており、

50

mは1、2または3であり；

Jは NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}$
 H_3 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{H}$ から選択され
 る)

から選択され；

C-B-A-、-D-E-Fおよび-G-H-Jは化学的部分であり、

A、DおよびGは、

(a) 単結合、(b) $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-$ 、(c) $-(\text{C}_{2\sim 8}\text{アルケニル})-$ 、

(d) $-(\text{C}_{2\sim 8}\text{アルキニル})-$

(ここで、

i) すぐ上の(b)～(d)のいずれかの0～4個の炭素原子は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p-$ およ
 び $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えら
 れており、

ii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは、1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換さ
 れており、

iii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-\text{R}^5$ 基で必要
 に応じて置換されている)；

(e) $-\text{O}-$ 、(f) $-\text{NR}^6-$ 、(g) $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、(h) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(i)
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、(j) $-\text{OC}(\text{O})-$ 、(k) $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、(l) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、(m)
 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、(n) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、(o) $-\text{C}(=\text{NR}^6)-$ 、(p) $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{O}-$ 、(q)
 $-\text{OC}(=\text{NR}^6)-$ 、(r) $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^6-$ 、(s) $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{NR}^6)-$ 、(t) $-\text{C}(=\text{S})-$ 、(u)
 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^6-$ 、(v) $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{S})-$ 、(w) $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、(x) $-\text{SC}(\text{O})-$ 、(y)
 $-\text{OC}(=\text{S})-$ 、(z) $-\text{C}(=\text{S})\text{O}-$ 、(aa) $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6-$ 、(bb) $-\text{CR}^6\text{R}^6\text{C}(\text{O})-$ 、(cc)
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t-$ 、(dd) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数の
 ヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14
 員芳香族複素環、(ee) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14
 員芳香族炭素環および

(ff) $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t-$ からなる群から独立に選択され、

(dd)または(ee)は1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており；

B、EおよびHは、

(a) 単結合、

(b) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を
 含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素
 環、

(c) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環

(ここで、(b)または(c)は1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-$ 、(e) $-(\text{C}_{2\sim 8}\text{アルケニル})-$ 、(f) $-(\text{C}_{2\sim 8}\text{アルキニル})-$

(ここで、

i) すぐ上の(d)～(f)のいずれかの0～4個の炭素原子は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p-$ およ
 び $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6-$ からなる群から選択される部分で必要
 に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の(d)～(f)のいずれかは1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換され
 ており、

iii) すぐ上の(d)～(f)のいずれかは $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-\text{R}^5$ 基で必要
 に応じて置換されている)；

10

20

30

40

50

および (g) - (CR⁶R⁶)_t - からなる群から独立に選択され、
 C、F および J は、(a) 水素、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g)
 - CF₃、(h) - CN、(i) - N₃、(j) - NO₂、(k) - NR⁶(CR⁶R⁶)
_tR⁸、(l) - OR⁸、(m) - S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁸、(n) - C(O)
 (CR⁶R⁶)_tR⁸、(o) - OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(p) - SC(O)
 (CR⁶R⁶)_tR⁸、(q) - C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸、(r) - NR⁶C(O)
 (CR⁶R⁶)_tR⁸、(s) - C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸、(t) - C
 (=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(u) - C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸、
 (v) - C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(w) - C(=NO
 R⁸)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(x) - NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸、(y) 10
 - OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸、(z) - NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)
_tR⁸、(aa) - NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁸、(bb) - S(O)_pNR⁶
 (CR⁶R⁶)_tR⁸、(cc) - NR⁶S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸、
 (dd) - NR⁶R⁸、(ee) - NR⁶(CR⁶R⁶)R⁸、(ff) - OH、(gg)
 - NR⁸R⁸、(hh) - OCH₃、(ii) - S(O)_pR⁸、(jj) - NC(O)
 R⁸、(kk) - NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁸、(ll) C₁ ~ 8 アルキル基、(m)
 C₂ ~ 8 アルケニル基、(nn) C₂ ~ 8 アルキニル基、(oo) 窒素、酸素および
 硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽
 和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、(pp) 3 ~ 14 員
 飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環、(qq) - (CR
⁶R⁶)_tNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸、(rr) - N[(CR⁶R⁶)_tR⁸][C =
 O(CR⁶R⁶)_tR⁸]、(ss) - (CR⁶R⁶)_tN[(CR⁶R⁶)_tR⁸][
 (CR⁶R⁶)_tR⁸]、(tt) - (CR⁶R⁶)_tNR⁶(C=O)(CR⁶R⁶)
_tR⁸、(uu) - ハロアルキル、(vv) - C(O)(CR⁶)[(CR⁶R⁶)_tR⁸]
 R⁸、(ww) - (CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸、(xx) - (CR⁶R⁶)
_tC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸、(yy) - NR⁶C(O)CR⁸R⁸R⁸、(zz)
 - N[(CR⁶R⁶)_tR⁸]C(O)R⁸ および (aaa) - S(O)_pNR⁸R⁸
 からなる群から独立に選択され、
 (ll) ~ (pp) は 1 つ以上の R⁷ 基で必要に応じて置換されており；
 R⁵ は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) - CF₃、 30
 (g) - CN、(h) - N₃、(i) - NO₂、(j) - NR⁶R⁶、(k) - OR⁸、
 (l) - NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) - C₁ ~ 8 アルキル、(n) - C₁ ~ 8
 アルケニル、(o) - C₁ ~ 8 アルキニル、(p) - (C₁ ~ 8 アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~
 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環)、(q) -
 (C₁ ~ 8 アルキル) - (3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14
 員芳香族炭素環)、(r) - ハロアルキル、(s) - SR⁶、(t) 窒素、酸素および
 硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、- 3 ~ 14 員
 飽和複素環、- 3 ~ 14 員不飽和複素環または - 3 ~ 14 員芳香族複素環および (u) -
 3 ~ 14 員飽和炭素環、- 3 ~ 14 員不飽和炭素環または - 3 ~ 14 員芳香族炭素環から 40
 選択されるか；
 あるいは 2 つの R⁵ 基は一緒になって炭素環を形成しており；
 (m) ~ (r) および (t) ~ (u) は 1 つ以上の R⁸ で必要に応じて置換されており；
 R⁶ は (a) 水素、(b) - C₁ ~ 8 アルキル、(c) - ハロアルキル、(d) 窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、- 3
 ~ 14 員飽和複素環、- 3 ~ 14 員不飽和複素環または - 3 ~ 14 員芳香族複素環および
 (e) - 3 ~ 14 員飽和炭素環、- 3 ~ 14 員不飽和炭素環または - 3 ~ 14 員芳香族炭
 素環から選択されるか、あるいは 2 つの R⁶ 基は一緒になって炭素環を形成しており；
 (b) ~ (e) は 1 つ以上の R⁸ で必要に応じて置換されており；
 R⁷ は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) - CF₃、 50

(g) -CN、(h) -N₃、(i) -NO₂、(j) -NR⁶R⁶、(k) -OR⁶、
 (l) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) -C_{1~8}アルキル、(n) -C_{1~8}
 アルケニル、(o) -C_{1~8}アルキニル、(p) - (C_{1~8}アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3~
 14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環)、(q) -
 (C_{1~8}アルキル) - (3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または3~14
 員芳香族炭素環)、(r) -ハロアルキル、(s) -NR⁶R⁸、(t) -OR⁸、(u)
 - (CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁸、(v) -CR⁶R⁸R⁸、(w) -SR⁶、(x)
 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有す
 る、-3~14員飽和複素環、-3~14員不飽和複素環または-3~14員芳香族複素
 環、(y) -3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭素環または-3~14員芳香
 族炭素環、(z) - (CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸、(aa) -S(O)_pR⁸、
 (bb) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(cc) -NR⁶C(O)R⁶および(dd) -
 C(=NR⁶)NR⁶R⁶から選択され;

(m) ~ (q) および (x) ~ (y) は1つ以上のR⁹で必要に応じて置換されており;
 R⁸は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) -CF₃、
 (g) -CN、(h) -N₃、(i) -NO₂、(j) -NR⁶R⁹、(k) -OR⁹、
 (l) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) -C_{1~8}アルキル、(n) -C_{1~8}
 アルケニル、(o) -C_{1~8}アルキニル、(p) - (C_{1~8}アルキル) - (窒素、酸
 素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3~
 14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環)、(q) -
 (C_{1~8}アルキル) - (3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または3~14
 員芳香族炭素環)、(r) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは
 複数のヘテロ原子を含有する、-3~14員飽和複素環、-3~14員不飽和複素環ま
 たは-3~14員芳香族複素環、(s) -3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭
 素環または-3~14員芳香族炭素環、(t) -ハロアルキル、(u) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(v) -SR⁶、(w) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(x) -
 NR⁶C(O)NR⁶R⁹、(y) -NR⁶C(O)R⁹、(z) -NR⁶(CNR⁹)
 (NR⁶R⁶)、(aa) -ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(bb) -C(=NR⁹)
 NR⁶R⁶、(cc) -S(O)_pR⁹、(dd) - (CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶
 R⁹、(ee) - (CR⁶R⁶)_tOR⁹および(ff) - (CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹
 から選択され;

(m) ~ (s) は1つ以上のR⁹で必要に応じて置換されており;
 R⁹は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) -CF₃、
 (g) -CN、(h) -N₃、(i) -NO₂、(j) -NR⁶R¹⁰、(k) -OR⁶
 、(l) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶、(m) -C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶
 、(n) -C_{1~8}アルキル、(o) -C_{1~8}アルケニル、(p) -C_{1~8}アルキ
 ニル、(q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ
 原子を含有する、-3~14員飽和複素環、-3~14員不飽和複素環または-3~14
 員芳香族複素環、(r) -3~14員飽和炭素環、-3~14員不飽和炭素環または-3
 ~14員芳香族炭素環、(s) -ハロアルキル、(t) - (CR⁶R⁶)_tOR⁶、(u)
 -O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰、(v) -C(O)R⁶、(w) -SR⁶、(x)
 -C(O)OR¹⁰、(y) -S(O)_pR⁶、(z) - (C_{1~8}アルキル) - (窒素
 、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、
 3~14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環)、(a
 a) - (C_{1~8}アルキル) - (3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または
 3~14員芳香族炭素環)、(bb) -O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(cc) -C(=N
 R⁶)NR⁶R⁶、(dd) -ONR⁶R⁶、(ee) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(f
 f) -O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(gg) -NR⁶C(O)R⁶および(hh) - (C
 R⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰から選択され;

10

20

30

40

50

(n) ~ (r) および (z) ~ (aa) は 1 つ以上の R^{10} で必要に応じて置換されており；

R^{10} は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^6$ 、(k) $-OR^6$ 、(l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(p) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3\sim 14$ 員飽和複素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和複素環または $-3\sim 14$ 員芳香族複素環、(r) $-3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3\sim 14$ 員芳香族炭素環、(s) $-ハロアルキル$ 、(t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(u) $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 、(v) $-C(O)R^6$ 、(w) $-SR^6$ 、(x) $-C(O)OR^6$ 、(y) $-S(O)_pR^6$ 、(z) $-(C_{1\sim 8}アルキル)-(窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3\sim 14$ 員飽和複素環、 $3\sim 14$ 員不飽和複素環または $3\sim 14$ 員芳香族複素環)、(aa) $-(C_{1\sim 8}アルキル)-(3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $3\sim 14$ 員芳香族炭素環)、(bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$ 、(dd) $-ONR^6R^6$ 、(ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、(ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(gg) $-NR^6C(O)R^6$ および (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ から選択され；$

必要に応じて、基 $-D-E-F$ かまたは基 $-G-H-J$ のいずれかが存在しないが、 $-D-E-F$ と $-G-H-J$ の両方が同時に存在しないことはなく；

p は 0、1 または 2 であり、

t は 0、1、2 または 3 である)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0099】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0100】

【化21】

R

が、水素結合供与体部分または追加の水素結合受容体部分をさらに含む化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0102】

【化22】

R

が、少なくとも 2 つの水素結合受容体部分および少なくとも 1 つの水素結合供与体部分を含む化学的部分である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は水素結合受容体部分および水素結合供与体部分が、水素結合受容体-水素結合受容体-水素結合供与体

の配向である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。本明細書で用いる「の配向 (in the orientation of)」という用語は、他の介在原子または原子の群が水素結合供与体または受容体部分の間に存在する可能性があるので、水素結合供与体または受容体部分が必ずしも一緒に直接結合していることを意味するものではない。

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、その水素結合受容体部分が互いに5 Å以内にありその水素結合供与体部分が水素結合受容体部分の5 Å以内にある化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明は、その水素結合受容体部分が互いに3 Å以内にありその水素結合供与体部分が水素結合受容体部分の3 Å以内にある化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、水素結合受容体部分が環構造内に含まれ、前記環構造が単環構造または縮合多環構造である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0108】

【化23】

R

が、少なくとも3つの水素結合受容体部分を含む化学的部分である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

20

【0109】

いくつかの実施形態では、本発明は水素結合受容体が、

水素結合受容体—水素結合受容体—水素結合受容体

の配向である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。本明細書で用いる「の配向 (in the orientation of)」という用語は、他の介在原子または原子の群が水素結合供与体または受容体部分の間に存在する可能性があるので、水素結合受容体部分が必ずしも一緒に直接結合していることを意味するものではない。

【0110】

いくつかの実施形態では、本発明は、各水素結合受容体部分が少なくとも1つの他の水素結合受容体部分の約5 Å以内にある化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

30

【0111】

いくつかの実施形態では、本発明は、各水素結合受容体部分が少なくとも1つの他の水素結合受容体部分の約3 Å以内にある化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明は、水素結合受容体部分の少なくとも2つが環構造内に含まれ、前記環構造が単環構造または縮合多環構造である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、本発明は、前記水素結合受容体部分が、カルボニル基、チオカルボニル基、イミン基、アルキル置換イミン基、スルホキシド基、スルホン基、オキシム基、アルキル置換オキシム基、ヒドラゾン基、モノアルキルまたはジアルキル置換ヒドラゾン基、酸素エーテル(—O—)基、チオエーテル基(—S—)としても公知のスルフィド、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、モノアルキルまたはジアルキル置換アミノ基およびニトロ基からなる群から独立に選択される化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0114】

いくつかの実施形態では、本発明は、前記水素結合供与体部分がヒドロキシ基、チオー

50

ル基アミノ基およびモノ置換アミノ基からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0115】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0116】

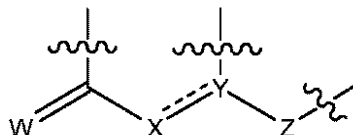
【化24】



が構造部分

【0117】

【化25】



(式中、WはO、NR¹、NOR¹またはSであるか、あるいはW=は両方が同じ炭素原子と結合しているHO-とH-の組合せ、または両方が同じ炭素原子と結合している(C₁~₈アルキル)O-とH-の組合せから選択され；

【0118】

【化26】

X---Y

は単結合または二重結合を表し、ここで、

【0119】

【化27】

X---Y

が単結合である場合、XはO、NR²およびS(O)_nから選択され、YはC-R³であり、

【0120】

【化28】

X---Y

が二重結合である場合、XはNであり、Yは炭素原子であり、

ZはO、NR⁴またはS(O)_nからなる群から選択され、

R¹はHおよびC₁~₈アルキルから選択され、

R²はHおよびC₁~₈アルキルから選択され、

R³はHおよびC₁~₈アルキルから選択され、

R⁴はHおよびC₁~₈アルキルから選択され、

nは0、1または2である)

を含む化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明は、WがO、NR¹、NOR¹またはSであり；R¹がHおよびC₁~₆アルキルから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0122】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0123】

10

20

30

40

50

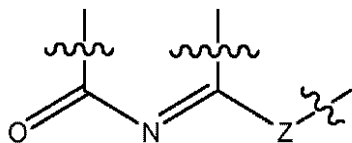
【化 2 9】

R

が構造部分

【0 1 2 4】

【化 3 0】



10

(式中、ZはO、NR⁴またはS(O)_nからなる群から選択され；R⁴はHおよびC₁～₆アルキルから選択され、

nは0、1および2である)

を含む化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0 1 2 5】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0 1 2 6】

【化 3 1】

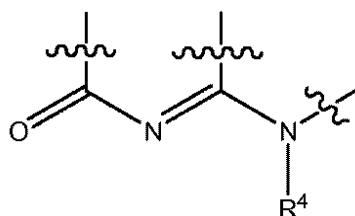
R

20

が構造部分

【0 1 2 7】

【化 3 2】



30

(式中、R⁴はHおよびC₁～₆アルキルから選択される)

を含む化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0 1 2 8】

いくつかの実施形態では、本発明は、R⁴がHである化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0 1 2 9】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0 1 3 0】

【化 3 3】

40

R

がシトシンもしくはイソシトシン部分またはその誘導体を含む化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0 1 3 1】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0 1 3 2】

【化 3 4】

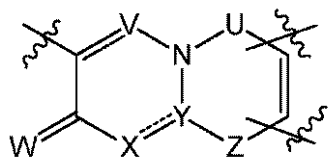
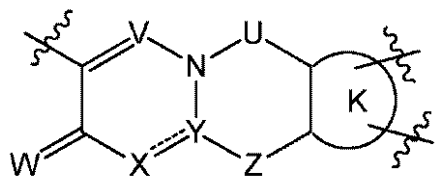
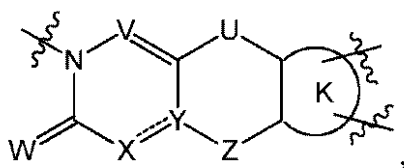
R

50

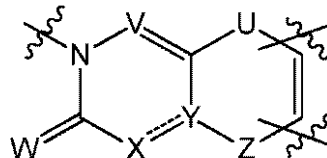
が構造部分

【0133】

【化35】



または



10

(式中、Uは CR^3R^3 、O、 NR^4 、 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 $\text{C}=\text{O}$ または $\text{C}=\text{NOR}^3$ からなる群から選択されるか、あるいは2つの R^3 は一緒になってカルボニルを形成しており、Vは $-\text{CR}^{4a}-$ または $-\text{N}-$ から独立に選択され；

【0134】

【化36】

Ⓚ

20

は縮合5～7員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合5～7員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合5～7員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表し；

WはO、 NR^1 、 NOR^1 またはSであるか、あるいはW=は両方が同じ炭素原子と結合している $\text{HO}-$ と $\text{H}-$ の組合せ、または両方が同じ炭素原子と結合している($\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル) $\text{O}-$ と $\text{H}-$ の組合せから選択され；

【0135】

【化37】

X---Y

30

は単結合または二重結合を表し、ここで、

【0136】

【化38】

X---Y

が単結合である場合、XはO、 NR^2 および $\text{S}(\text{O})_n$ から選択され、Yは $\text{C}-\text{R}^3$ であり、

【0137】

【化39】

X---Y

40

が二重結合である場合、XはNであり、Yは炭素原子であり、

ZはO、 NR^4 または $\text{S}(\text{O})_n$ からなる群から選択され、

R^1 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^2 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^3 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^4 はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^{4a} はHおよび $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

nは0、1または2である)

50

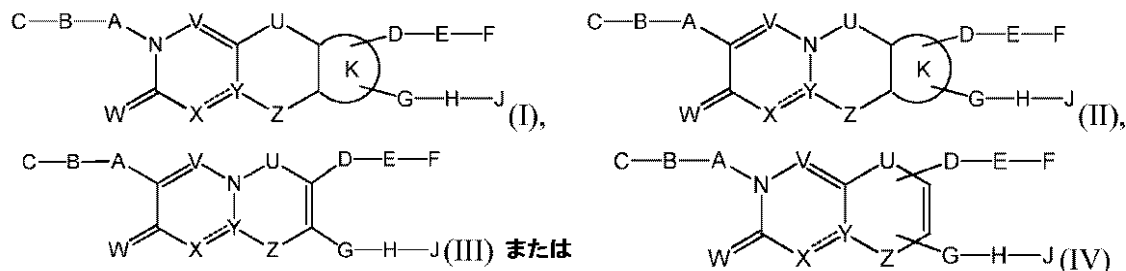
を含む化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0138】

いくつかの実施形態では、本発明は、式：

【0139】

【化40】



10

(式中、Uは CR^3R^3 、O、 NR^4 、 $S(O)_n$ 、 $C=O$ または $C=NO R^3$ からなる群から選択されるか、あるいは2つの R^3 は一緒になってカルボニルを形成しており、Vは $-CR^{4a}-$ または $-N-$ から独立に選択され；

【0140】

【化41】



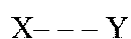
20

は縮合5～7員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合5～7員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合5～7員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表し；

WはO、 NR^1 、 $NO R^1$ またはSであるか、あるいはW=は両方が同じ炭素原子と結合している $HO-$ と $H-$ の組合せ、または両方が同じ炭素原子と結合している($C_{1\sim 8}$ アルキル) $O-$ と $H-$ の組合せから選択され；

【0141】

【化42】

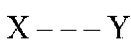


30

は単結合または二重結合を表し、ここで、

【0142】

【化43】



が単結合である場合、XはO、 NR^2 および $S(O)_n$ から選択され、Yは $C-R^3$ であり、

【0143】

【化44】



40

が二重結合である場合、XはNであり、Yは炭素原子であり、

ZはO、 NR^4 または $S(O)_n$ からなる群から選択され、

R^1 はHおよび $C_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^2 はHおよび $C_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^3 はHおよび $C_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^4 はHおよび $C_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^{4a} はHおよび $C_{1\sim 8}$ アルキルから選択され、

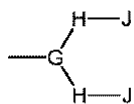
nは0、1または2であり、

50

—G—H—Jはその代わりに、

【0144】

【化45】



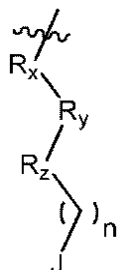
(式中、各HおよびJは独立に選択される)

から選択され、

—G—H—Jはその代わりに、

【0145】

【化46】



10

20

(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_y および R_z は F 、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の1つ以上でそれぞれ独立に置換された C または CH であるか；あるいは R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または CR^aR^b から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

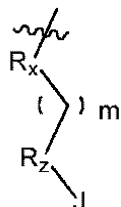
n は0、1または2である)

から選択され；

—G—H—Jはその代わりに、

【0146】

【化47】



30

40

(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_z は1つ以上の CH_3 で置換された C または CH であるか、あるいは R_z は CR^aR^b であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、

m は1、2または3であり；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択される)

から選択され；

$C-B-A-$ 、 $-D-E-F$ および $-G-H-J$ は化学的部分であり、

A 、 D および G は、

(a) 単結合、(b) $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-$ 、(c) $-(C_2 \sim 8 \text{ アルケニル})-$ 、

50

(d) - (C₂ ~ 8 アルキニル) -

(ここで、

i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかの 0 ~ 4 個の炭素原子は、-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_pNR⁶-、-NR⁶S(O)_p- および -NR⁶S(O)_pNR⁶- からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは、1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは - (C₁ ~ 8 アルキル) - R⁵ 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) -O-、(f) -NR⁶-、(g) -S(O)_p-、(h) -C(O)-、(i) -C(O)O-、(j) -OC(O)-、(k) -OC(O)O-、(l) -C(O)NR⁶-、(m) -NR⁶CO-、(n) -NR⁶C(O)NR⁶-、(o) -C(=NR⁶)-、(p) -C(=NR⁶)O-、(q) -OC(=NR⁶)-、(r) -C(=NR⁶)NR⁶-、(s) -NR⁶C(=NR⁶)-、(t) -C(=S)-、(u) -C(=S)NR⁶-、(v) -NR⁶C(=S)-、(w) -C(O)S-、(x) -SC(O)-、(y) -OC(=S)-、(z) -C(=S)O-、(aa) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶-、(bb) -CR⁶R⁶C(O)-、(cc) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_t-、(dd) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、(ee) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環および

(ff) - (CR⁶R⁶)_t - からなる群から独立に選択され、

(dd) または (ee) は 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されており ;

B、E および H は、

(a) 単結合、

(b) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、

(c) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環

(ここで、(b) または (c) は 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されている) ;

(d) - (C₁ ~ 8 アルキル) -、(e) - (C₂ ~ 8 アルケニル) -、(f) - (C₂ ~ 8 アルキニル) -

(ここで、

i) すぐ上の (d) ~ (f) のいずれかの 0 ~ 4 個の炭素原子は -O-、-S(O)_p-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、-S(O)_pNR⁶-、-NR⁶S(O)_p- および -NR⁶S(O)_pNR⁶- からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (d) ~ (f) のいずれかは 1 つ以上の R⁵ 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (d) ~ (f) のいずれかは - (C₁ ~ 8 アルキル) - R⁵ 基で必要に応じて置換されている) ;

および (g) - (CR⁶R⁶)_t - からなる群から独立に選択され、

C、F および J は、(a) 水素、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) -CF₃、(h) -CN、(i) -N₃、(j) -NO₂、(k) -NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸、(l) -OR⁸、(m) -S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁸、(n) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(o) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(p) -SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(q) -C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸、(r) -NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(s) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸、(t) -C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸、(u) -C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸

10

20

30

40

50

⁸、(v) - C (=NNR⁶ C (O) R⁶) (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(w) - C (=NO R⁸) (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(x) - NR⁶ C (O) O (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(y) - OC (O) NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(z) - NR⁶ C (O) NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(aa) - NR⁶ S (O)_p (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(bb) - S (O)_p NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(cc) - NR⁶ S (O)_p NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(dd) - NR⁶ R⁸、(ee) - NR⁶ (CR⁶ R⁶) R⁸、(ff) - OH、(gg) - NR⁸ R⁸、(hh) - OCH₃、(ii) - S (O)_p R⁸、(jj) - NC (O) R⁸、(kk) - NR⁶ C (NR⁶) NR⁶ R⁸、(ll) C₁ ~₈ アルキル基、(mm) C₂ ~₈ アルケニル基、(nn) C₂ ~₈ アルキニル基、(oo) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、(pp) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環、(qq) - (CR⁶ R⁶)_t NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(rr) - N [(CR⁶ R⁶)_t R⁸] [C = O (CR⁶ R⁶)_t R⁸]、(ss) - (CR⁶ R⁶)_t N [(CR⁶ R⁶)_t R⁸] [(CR⁶ R⁶)_t R⁸]、(tt) - (CR⁶ R⁶)_t NR⁶ (C = O) (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(uu) - ハロアルキル、(vv) - C (O) (CR⁶) [(CR⁶ R⁶)_t R⁸] R⁸、(ww) - (CR⁶ R⁶)_t C (O) NR⁸ R⁸、(xx) - (CR⁶ R⁶)_t C (O) O (CR⁶ R⁶)_t R⁸、(yy) - NR⁶ C (O) CR⁸ R⁸ R⁸、(zz) - N [(CR⁶ R⁶)_t R⁸] C (O) R⁸ および (aaa) - S (O)_p NR⁸ R⁸ からなる群から独立に選択され、

(ll) ~ (pp) は 1 つ以上の R⁷ 基で必要に応じて置換されており；

R⁵ は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) - CF₃、(g) - CN、(h) - N₃、(i) - NO₂、(j) - NR⁶ R⁶、(k) - OR⁸、(l) - NR⁶ (CNR⁶) NR⁶ R⁶、(m) - C₁ ~₈ アルキル、(n) - C₁ ~₈ アルケニル、(o) - C₁ ~₈ アルキニル、(p) - (C₁ ~₈ アルキル) - (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環)、(q) - (C₁ ~₈ アルキル) - (3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環)、(r) - ハロアルキル、(s) - SR⁶、(t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、- 3 ~ 14 員飽和複素環、- 3 ~ 14 員不飽和複素環または - 3 ~ 14 員芳香族複素環および (u) - 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環から選択されるか；

(m) ~ (r) および (t) ~ (u) は 1 つ以上の R⁸ で必要に応じて置換されており；
R⁶ は (a) 水素、(b) - C₁ ~₈ アルキル、(c) - ハロアルキル、(d) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、- 3 ~ 14 員飽和複素環、- 3 ~ 14 員不飽和複素環または - 3 ~ 14 員芳香族複素環および (e) - 3 ~ 14 員飽和炭素環、- 3 ~ 14 員不飽和炭素環または - 3 ~ 14 員芳香族炭素環から選択されるか、あるいは 2 つの R⁶ 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(b) ~ (e) は 1 つ以上の R⁸ で必要に応じて置換されており；

R⁷ は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) - CF₃、(g) - CN、(h) - N₃、(i) - NO₂、(j) - NR⁶ R⁶、(k) - OR⁶、(l) - NR⁶ (CNR⁶) NR⁶ R⁶、(m) - C₁ ~₈ アルキル、(n) - C₁ ~₈ アルケニル、(o) - C₁ ~₈ アルキニル、(p) - (C₁ ~₈ アルキル) - (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環)、(q) - (C₁ ~₈ アルキル) - (3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環)、(r) - ハロアルキル、(s) - NR⁶ R⁸、(t) - OR⁸、(u) - (CR⁶ R⁶)_t NR⁶ R⁸、(v) - CR⁶ R⁸ R⁸、(w) - SR⁶、(x) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有す

る、 $-3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族複素環、 $(y) - 3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族炭素環、 $(z) - (CR^6 R^6)_t C(O) NR^8 R^8$ 、 $(aa) - S(O)_p R^8$ 、 $(bb) - NR^6 C(O) NR^6 R^6$ 、 $(cc) - NR^6 C(O) R^6$ および $(dd) - C(=NR^6) NR^6 R^6$ から選択され；

$(m) \sim (q)$ および $(x) \sim (y)$ は1つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；
 R^8 は、 (a) 水素、 (b) F、 (c) Cl、 (d) Br、 (e) I、 $(f) - CF_3$ 、 $(g) - CN$ 、 $(h) - N_3$ 、 $(i) - NO_2$ 、 $(j) - NR^6 R^9$ 、 $(k) - OR^9$ 、 $(l) - NR^6 (CNR^6) NR^6 R^6$ 、 $(m) - C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $(n) - C_{1 \sim 8}$ アルケニル、 $(o) - C_{1 \sim 8}$ アルキニル、 $(p) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $3 \sim 14$ 員芳香族複素環)、 $(q) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - ($3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $3 \sim 14$ 員芳香族炭素環)、 (r) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族複素環、 $(s) - 3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族炭素環、 $(t) -$ ハロアルキル、 $(u) - C(O) (CR^6 R^6)_t R^9$ 、 $(v) - SR^6$ 、 $(w) - OC(O) (CR^6 R^6)_t R^9$ 、 $(x) - NR^6 C(O) NR^6 R^9$ 、 $(y) - NR^6 C(O) R^9$ 、 $(z) - NR^6 (CNR^9) (NR^6 R^6)$ 、 $(aa) - ONR^6 (CNR^6) NR^6 R^6$ 、 $(bb) - C(=NR^9) NR^6 R^6$ 、 $(cc) - S(O)_p R^9$ 、 $(dd) - (CR^6 R^6)_t C(O) NR^6 R^9$ 、 $(ee) - (CR^6 R^6)_t OR^9$ および $(ff) - (CR^6 R^6)_t NR^6 R^9$ から選択され；

$(m) \sim (s)$ は1つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；
 R^9 は、 (a) 水素、 (b) F、 (c) Cl、 (d) Br、 (e) I、 $(f) - CF_3$ 、 $(g) - CN$ 、 $(h) - N_3$ 、 $(i) - NO_2$ 、 $(j) - NR^6 R^{10}$ 、 $(k) - OR^6$ 、 $(l) - NR^6 (CNR^6) NR^6 R^6$ 、 $(m) - C(O) (CR^6 R^6)_t NR^6 R^6$ 、 $(n) - C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $(o) - C_{1 \sim 8}$ アルケニル、 $(p) - C_{1 \sim 8}$ アルキニル、 (q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族複素環、 $(r) - 3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族炭素環、 $(s) -$ ハロアルキル、 $(t) - (CR^6 R^6)_t OR^6$ 、 $(u) - O(CR^6 R^6)_t NR^6 R^{10}$ 、 $(v) - C(O) R^6$ 、 $(w) - SR^6$ 、 $(x) - C(O) OR^{10}$ 、 $(y) - S(O)_p R^6$ 、 $(z) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $3 \sim 14$ 員芳香族複素環)、 $(aa) - (C_{1 \sim 8}$ アルキル) - ($3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または $3 \sim 14$ 員芳香族炭素環)、 $(bb) - O(CR^6 R^6)_t OR^6$ 、 $(cc) - C(=NR^6) NR^6 R^6$ 、 $(dd) - ONR^6 R^6$ 、 $(ee) - NR^6 C(O) NR^6 R^6$ 、 $(ff) - O(CR^6 R^6)_t OR^6$ 、 $(gg) - NR^6 C(O) R^6$ および $(hh) - (CR^6 R^6)_t NR^6 R^{10}$ から選択され；

$(n) \sim (r)$ および $(z) \sim (aa)$ は1つ以上の R^{10} で必要に応じて置換されており；

R^{10} は、 (a) 水素、 (b) F、 (c) Cl、 (d) Br、 (e) I、 $(f) - CF_3$ 、 $(g) - CN$ 、 $(h) - N_3$ 、 $(i) - NO_2$ 、 $(j) - NR^6 R^6$ 、 $(k) - OR^6$ 、 $(l) - NR^6 (CNR^6) NR^6 R^6$ 、 $(m) - C(O) (CR^6 R^6)_t NR^6 R^6$ 、 $(n) - C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $(o) - C_{1 \sim 8}$ アルケニル、 $(p) - C_{1 \sim 8}$ アルキニル、 (q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14$ 員飽和複素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和複素環または $-3 \sim 14$ 員芳香族複素環、 $(r) - 3 \sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3 \sim 14$ 員不飽和炭素環または -3

10

20

30

40

50

～14員芳香族炭素環、(s)－ハロアルキル、(t)－(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(u)－O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶、(v)－C(O)R⁶、(w)－SR⁶、(x)－C(O)OR⁶、(y)－S(O)_pR⁶、(z)－(C₁～₈アルキル)－(窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(aa)－(C₁～₈アルキル)－(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(bb)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(cc)－C(=NR⁶)NR⁶R⁶、(dd)－ONR⁶R⁶、(ee)－NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(ff)－O(CR⁶R⁶)_tOR⁶、(gg)－NR⁶C(O)R⁶および(hh)－(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶から選択され；

必要に応じて、基－D－E－Fかまたは基－G－H－Jのいずれかは存在しないが、－D－E－Fと－G－H－Jの両方が同時に存在しないことはなく；

pは0、1または2であり、

tは0、1、2または3である）

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明は、Aが、

(a) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、

(b) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環、および

(c) 単結合

から選択され、(a)または(b)は1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されており；Bが、(a)－(C₁～₈アルキル)－、(b)－(C₂～₈アルケニル)－、(c)－(C₂～₈アルキニル)－、(d)単結合から選択され、

i) すぐ上の(a)～(c)のいずれかの0～4個の炭素原子は、－O－、－S(O)_p－、－NR⁶－、－(C=O)－、－C(=NR⁶)－、－S(O)_pNR⁶－および－NR⁶S(O)_pNR⁶－からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の(a)～(c)のいずれかは1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(a)～(c)のいずれかは－(C₁～₈アルキル)－R⁵基で必要に応じて置換されており、

Cが(a)NH₂、(b)－NHC(=NH)NH₂および(c)水素から選択される、式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明は、Aが、

(a) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する4～7員飽和、不飽和または芳香族複素環、

(b) 4～7員飽和、不飽和または芳香族炭素環、および

(c) 単結合

から選択され、(a)または(b)は1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されている、式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0149】

いくつかの実施形態では、本発明は、Aが、アゼパニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ピリジニル、シクロヘキセニル、シク

10

20

30

40

50

ロヘキサジエニル、ジヒドロピリジル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびピペリデニル (p i p e r i d e n y l) から選択され；

すぐ上の A のいずれかが 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されているか；

あるいは A が単結合であり；

B が (a) - (C₁ ~ 8 アルキル) - から選択され、

i) すぐ上の (a) の 0 ~ 4 個の炭素原子は、-O-、-S(O)_p -、-NR⁶ -、- (C=O) -、-S(O)_p NR⁶ - および -NR⁶ S(O)_p NR⁶ - からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

i i) すぐ上の (a) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

10

i i i) すぐ上の (a) は - (C₁ ~ 8 アルキル) - R^5 基で必要に応じて置換されているか；

あるいは B が単結合であり；

C が (a) NH₂、(b) -NHC(=NH)NH₂ および (c) 水素から選択される、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I または V I I I による化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0150】

いくつかの実施形態では、本発明は、G が、

(a) 単結合、(b) - (C₁ ~ 8 アルキル) -、(c) - (C₂ ~ 8 アルケニル) -、(d) - (C₂ ~ 8 アルキニル) -、

20

(ここで、i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかの 0 ~ 4 個の炭素原子は、-O-、-S(O)_p -、-NR⁶ -、- (C=O) -、-C(=NR⁶) -、-S(O)_p NR⁶ -、-NR⁶ S(O)_p - および -NR⁶ S(O)_p NR⁶ - からなる群から選択される部分で置き換えられており、

i i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

i i i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは - (C₁ ~ 8 アルキル) - R^5 基で必要に応じて置換されている)；

(e) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3 ~ 14 員飽和複素環、3 ~ 14 員不飽和複素環または 3 ~ 14 員芳香族複素環、および

30

(f) 3 ~ 14 員飽和炭素環、3 ~ 14 員不飽和炭素環または 3 ~ 14 員芳香族炭素環から選択され、

(e) または (f) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されている、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I または V I I I による化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0151】

いくつかの実施形態では、本発明は、G が、

(a) 単結合、(b) - (C₁ ~ 8 アルキル) -、(c) - (C₂ ~ 8 アルケニル) -、(d) - (C₂ ~ 8 アルキニル) -、

40

(ここで、i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかの 0 ~ 4 個の炭素原子は、-O-、-S(O)_p -、-NR⁶ -、- (C=O) -、-C(=NR⁶) -、-S(O)_p NR⁶ -、-NR⁶ S(O)_p - および -NR⁶ S(O)_p NR⁶ - からなる群から選択される部分で置き換えられており、

i i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

i i i) すぐ上の (b) ~ (d) のいずれかは - (C₁ ~ 8 アルキル) - R^5 基で必要に応じて置換されており、

p は 0、1 または 2 である)；

から選択される、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I または V I I I による化

50

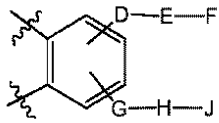
合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0152】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0153】

【化48】

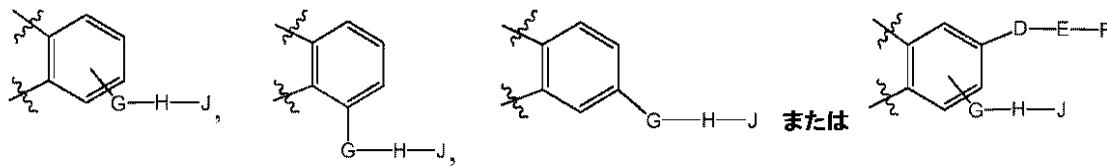


10

が

【0154】

【化49】



から選択される式 I、II、III、IV、V、VI、VII または VIII による化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

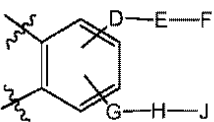
20

【0155】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0156】

【化50】

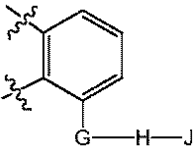


30

が

【0157】

【化51】



から選択される式 I、II、III、IV、V、VI、VII または VIII による化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

40

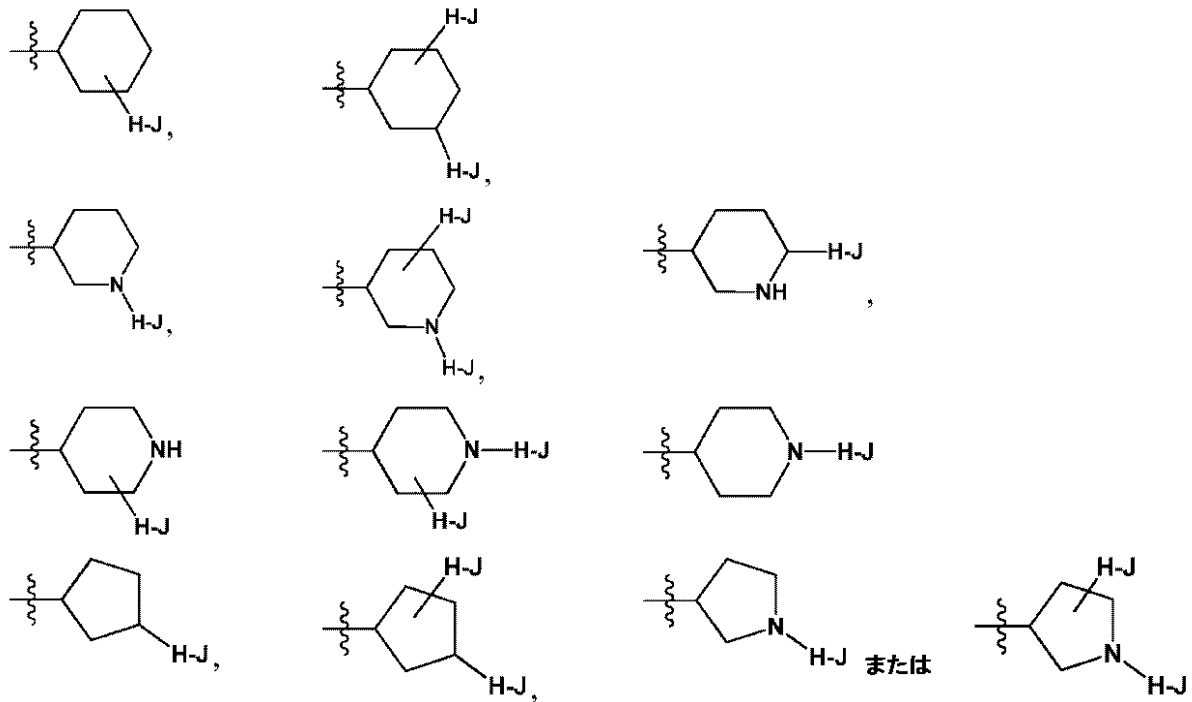
【0158】

いくつかの実施形態では、本発明は、

—G—H—J が、

【0159】

【化 5 2】



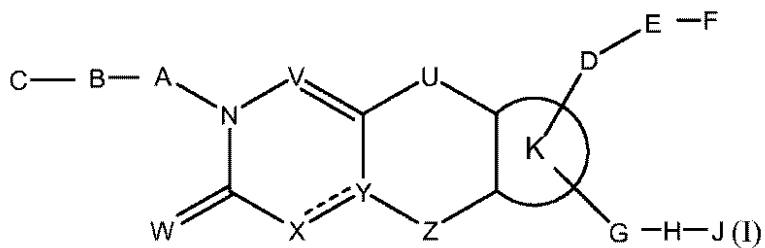
から選択される式 I、II、III、IV、V、VI、VII または VIII による化合物に関する。

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、本発明は次式：

【 0 1 6 1 】

【化 5 3】



(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、K、U、V、W、X、YおよびZはすぐ上の式(I)で定義した通りである)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【 0 1 6 3 】

【化 5 4】



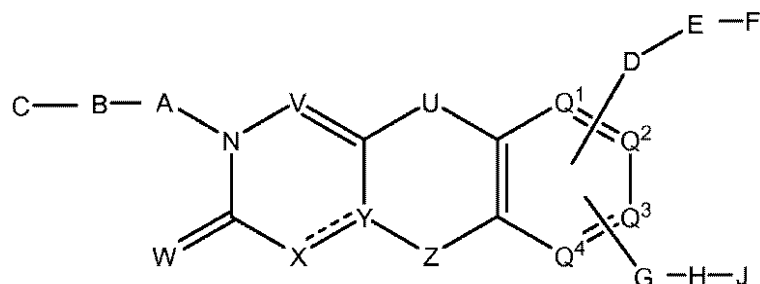
が縮合 6 員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合 6 員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合 6 員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表す化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0165】

【化55】



10

(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I)で定義する通りであり、

Q¹、Q²、Q³およびQ⁴は窒素原子、炭素原子またはCHから独立に選択され、存在する場合、-D-E-Fまたは-G-H-Jは炭素原子と結合している)

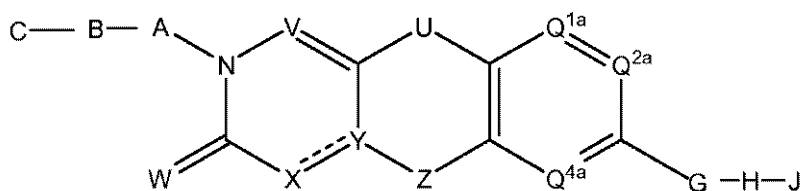
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0167】

【化56】



20

(式中、C-B-A-、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I)で定義する通りであり、

Q^{1a}、Q^{2a}およびQ^{4a}は窒素原子、炭素原子またはCHから独立に選択される)を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

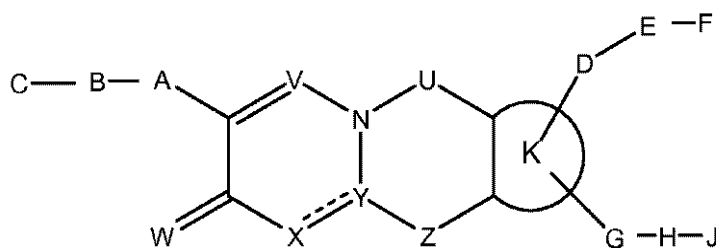
30

【0168】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0169】

【化57】



40

(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I)で定義する通りである)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

50

【0170】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0171】

【化58】

K

が縮合6員飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、縮合6員不飽和炭素環式環系もしくは複素環式環系、または縮合6員芳香族炭素環式環系もしくは複素環式環系を表す化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

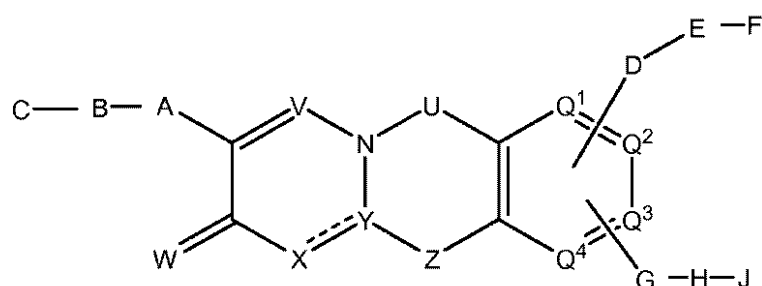
10

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0173】

【化59】



20

(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I I)で定義する通りであり、

Q¹、Q²、Q³およびQ⁴は窒素原子、炭素原子またはCHから独立に選択され、存在する場合、-D-E-Fまたは-G-H-Jは炭素原子と結合している)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

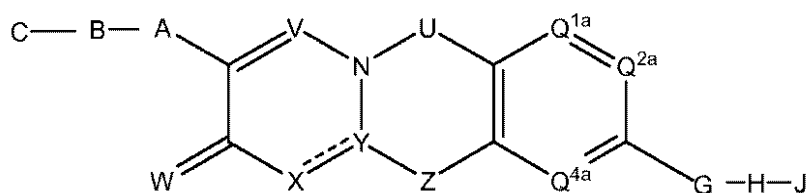
30

【0174】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0175】

【化60】



40

(式中、C-B-A-、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I I)で定義する通りであり、

Q¹、Q²およびQ⁴は窒素原子、炭素原子から独立に選択される)

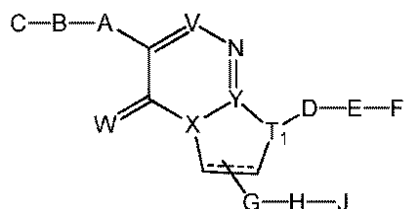
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0176】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0177】

【化 6 1】



(式中、C-B-A-、-G-H-J、V、W、XおよびYは式(I)で定義する通りであり、

T¹はCHまたはNHであり、ただし、T¹がNHである場合、-D-E-Fは存在しないものとする)

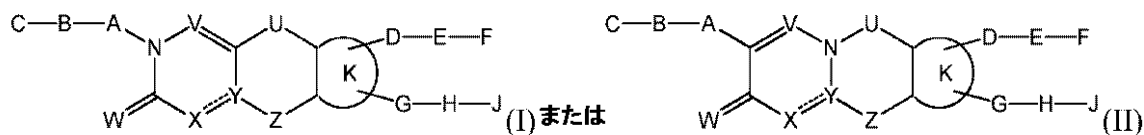
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0178】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0179】

【化 6 2】



(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I)または式(II)で定義する通りである)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0180】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【0181】

【化 6 3】

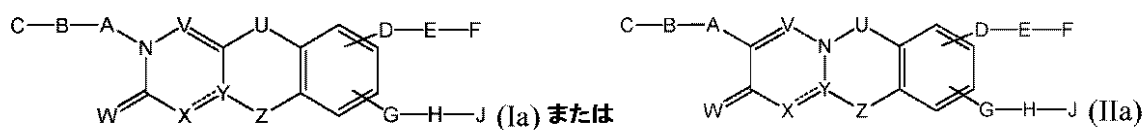
が縮合 6 員芳香族炭素環もしくは複素環系を表す式(I)もしくは(II)を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0182】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0183】

【化 6 4】



(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式(I)または式(II)で定義する通りである)

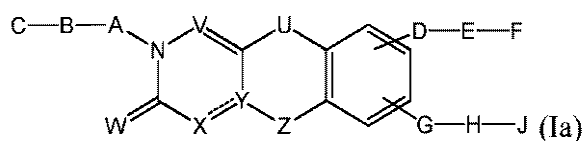
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0184】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0185】

【化65】



(式中、C-B-A-、-D-E-F、-G-H-J、U、V、W、X、YおよびZは式 (I) で定義する通りである) 10

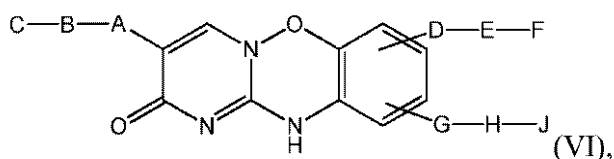
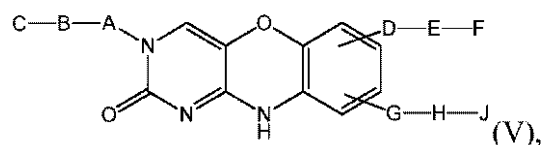
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0186】

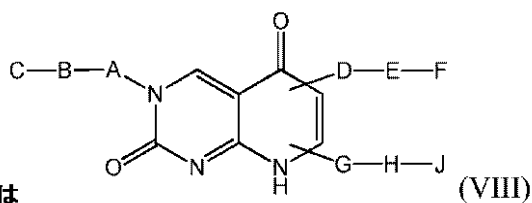
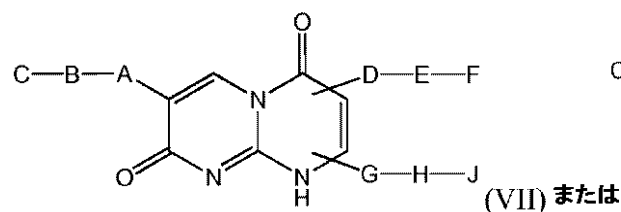
いくつかの実施形態では、本発明は式V、VI、VIIまたはVIII：

【0187】

【化66】



20



(VII) または

(VIII)

30

(式中、C-B-A-、-D-E-Fおよび-G-H-Jは式 (I) で定義する通りである)

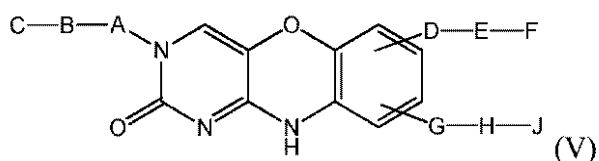
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0188】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0189】

【化67】



40

(式中、C-B-A-、-D-E-Fおよび-G-H-Jは式 (I) で定義する通りである)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

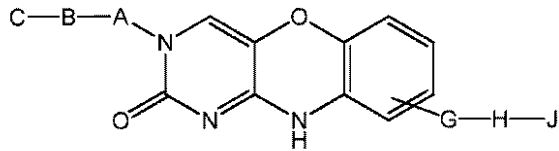
【0190】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0191】

50

【化 6 8】



(式中、DおよびEは単結合であり、Fは水素であり；C-B-A-および-G-H-Jは式(I)で定義する通りである)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

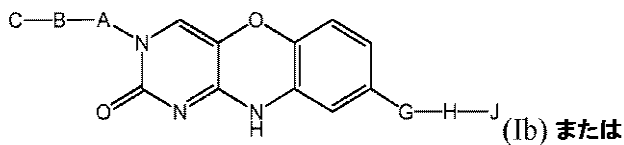
10

【0192】

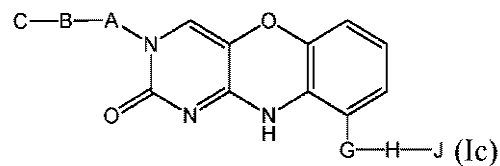
いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0193】

【化 6 9】



(Ib) または



(Ic)

20

(式中、C-B-A-および-G-H-Jは式(I)で定義する通りである)

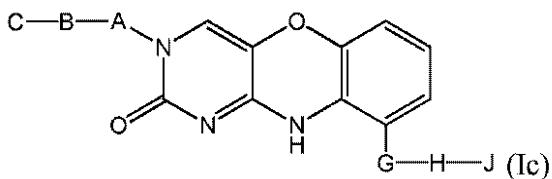
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0194】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0195】

【化 7 0】



(Ic)

30

(式中、C-B-A-および-G-H-Jは式(I)で定義する通りである)

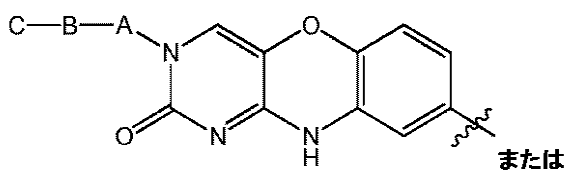
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0196】

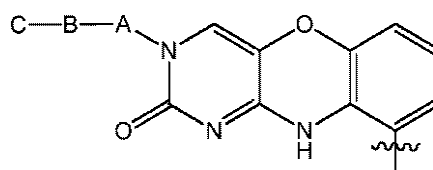
いくつかの実施形態では、本発明は、式：

【0197】

【化 7 1】



または



40

(式中、Aが、(a)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3~14員飽和複素環、3~14員不飽和複素環または3~14員芳香族複素環、

(b) 3~14員飽和炭素環、3~14員不飽和炭素環または3~14員芳香族炭素環、

50

および

(c) 単結合

から選択され、(a) または (b) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており；
B が、(a) $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル })-$ 、(b) $-(C_{2 \sim 8} \text{ アルケニル })-$ 、(c) $-(C_{2 \sim 8} \text{ アルキニル })-$ および (d) 単結合から選択され、

i) すぐ上の (a) $\sim$ (c) のいずれかの 0 $\sim$ 4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (a) $\sim$ (c) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (a) $\sim$ (c) のいずれかは $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル })-R^5$ 基で必要に応じて置換されており、

C が (a) NH_2 、(b) $-NHC(=NH)NH_2$ および (c) 水素から選択される) を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

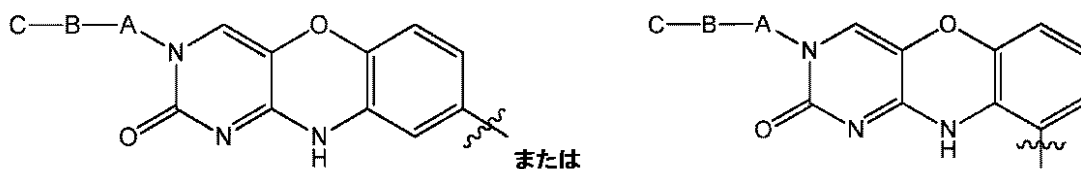
【0198】

いくつかの実施形態では、本発明は、式：

【0199】

【化72】

20



(式中、A が、アゼパニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ピリジニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ジヒドロピリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびピペリデニルから選択され；

すぐ上の A のいずれかが 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されているか；

あるいは A が単結合であり；

B が (a) $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル })-$ から選択され、

i) すぐ上の (a) の 0 $\sim$ 4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (a) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (a) は $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル })-R^5$ 基で必要に応じて置換されているか；

あるいは B が単結合であり；

C が (a) NH_2 、(b) $-NHC(=NH)NH_2$ および (c) 水素から選択される) を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

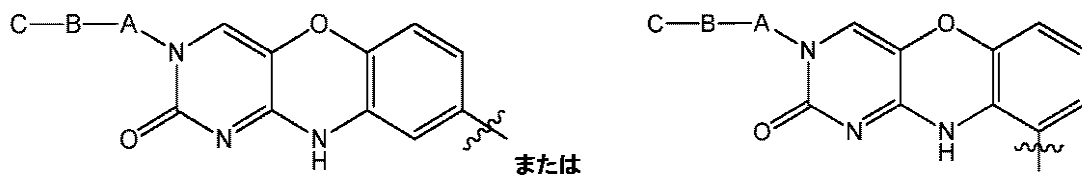
【0200】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0201】

40

【化 7 3】

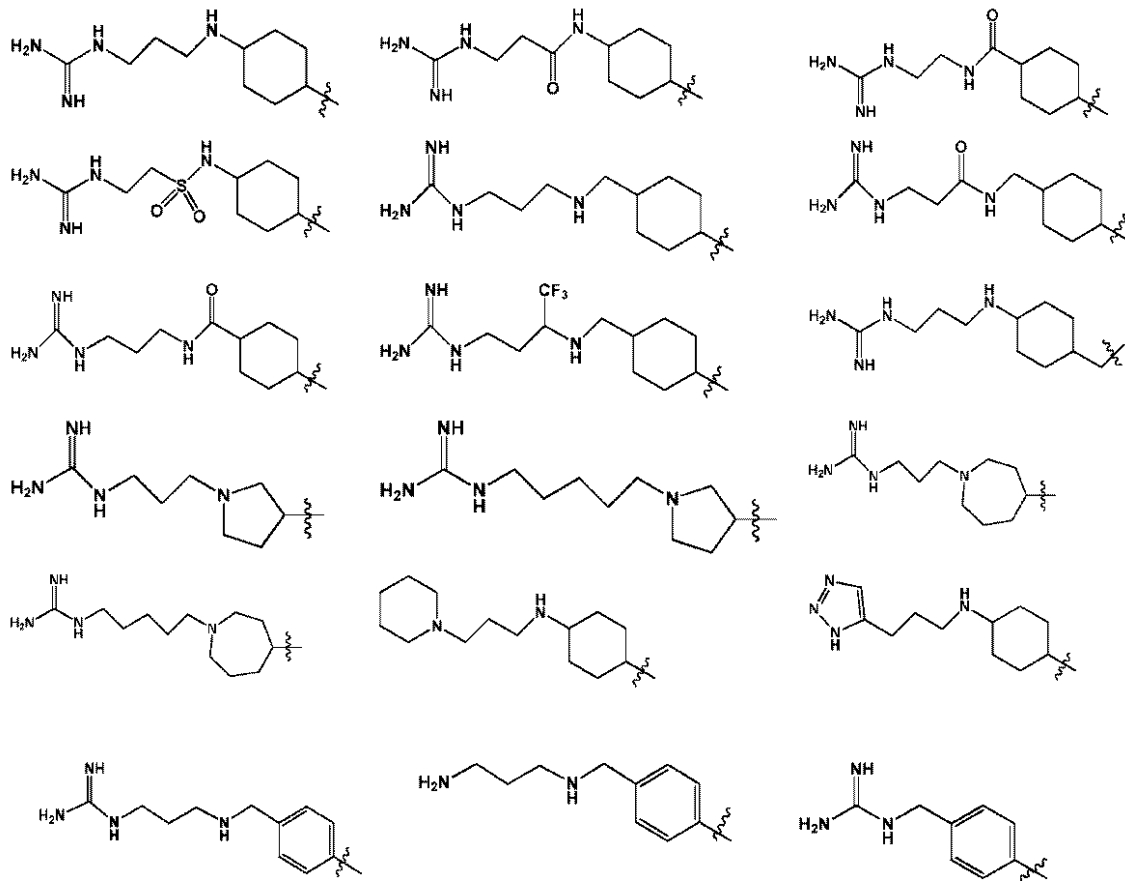


(式中、C-B-A が、
水素、

【0 2 0 2】

10

【化 7 4】

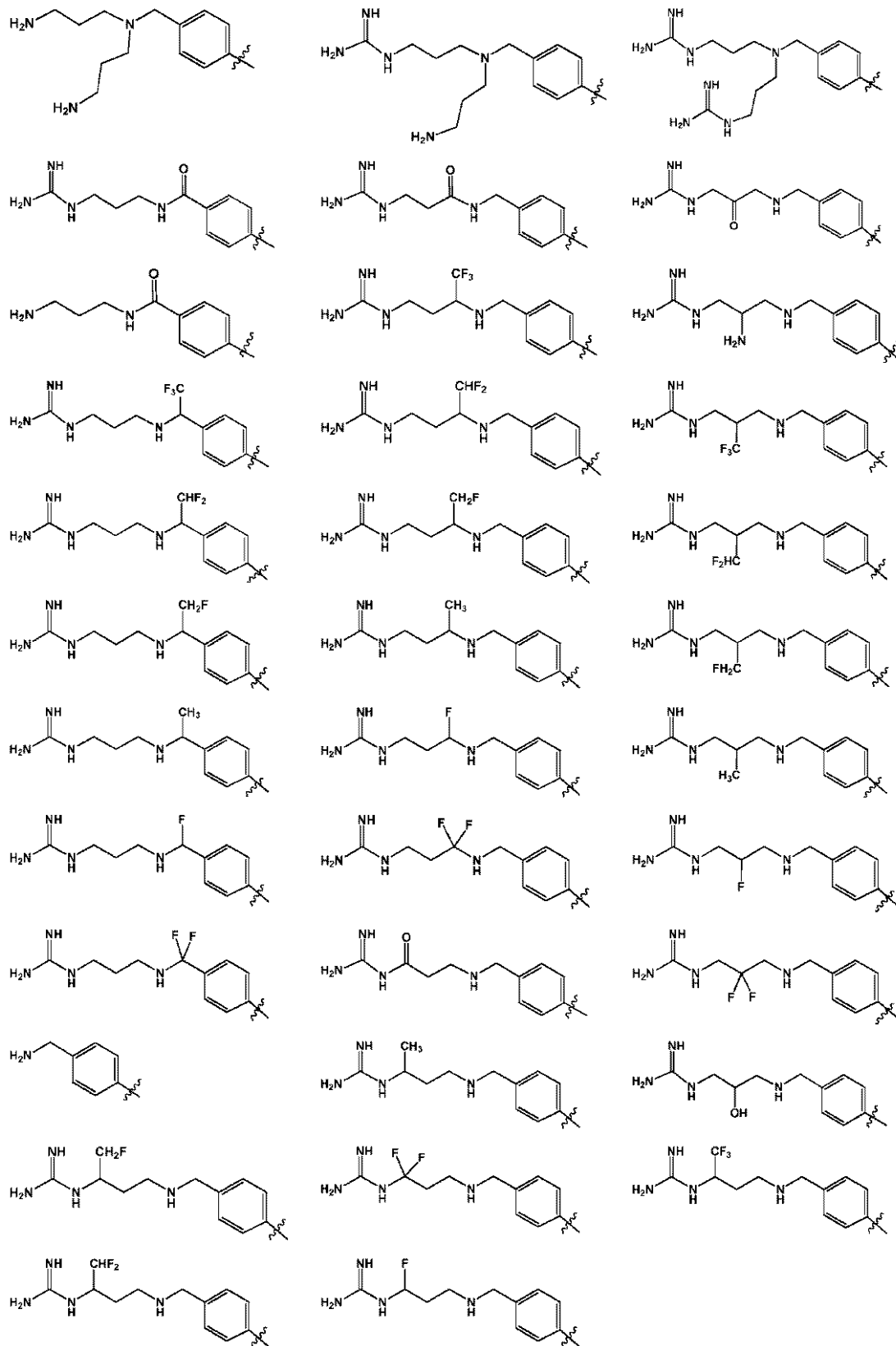


20

30

【0 2 0 3】

【化 7 5】



10

20

30

40

からなる群から選択される)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

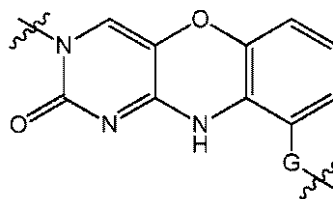
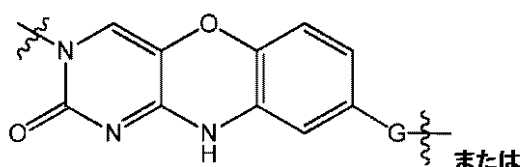
【0204】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

50

【0205】

【化76】



(式中、Gが、

(a) 単結合、(b) $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-$ 、(c) $-(C_{2 \sim 8} \text{アルケニル})-$ 、

10

(d) $-(C_{2 \sim 8} \text{アルキニル})-$ 、

(ここで、i) すぐ上の(b)～(d)のいずれかの0～4個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で置き換えられており、

ii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、および

20

(f) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環から選択され、

(e) または (f) は1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されている)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

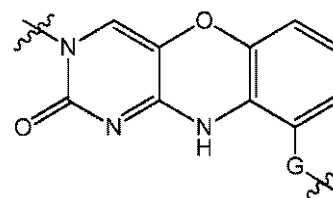
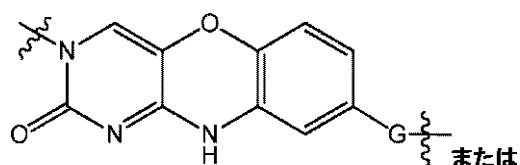
【0206】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0207】

30

【化77】



(式中、Gが、

(a) 単結合、(b) $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-$ 、(c) $-(C_{2 \sim 8} \text{アルケニル})-$ 、

40

(d) $-(C_{2 \sim 8} \text{アルキニル})-$ 、

(ここで、i) すぐ上の(b)～(d)のいずれかの0～4個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で置き換えられており、

ii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されており、

pは0、1または2である)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロド

50

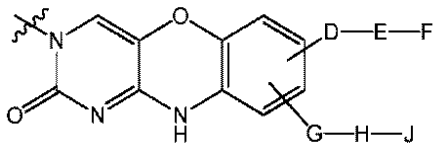
ラッグに関する。

【0208】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0209】

【化78】

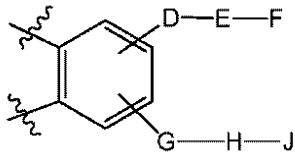


10

(式中、

【0210】

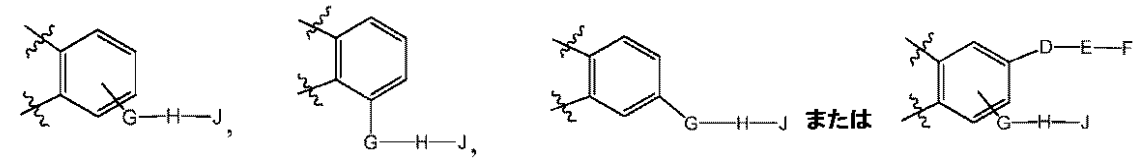
【化79】



は、

【0211】

【化80】



20

から選択される)

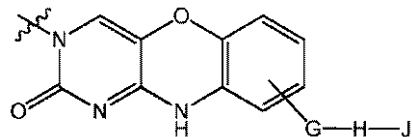
を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0212】

いくつかの実施形態では、本発明は式：

【0213】

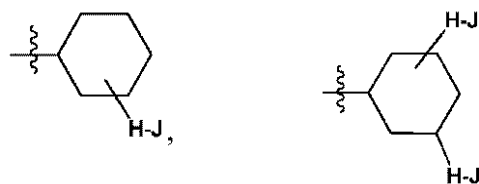
【化81】



(式中、 $-G-H-J$ は、

【0214】

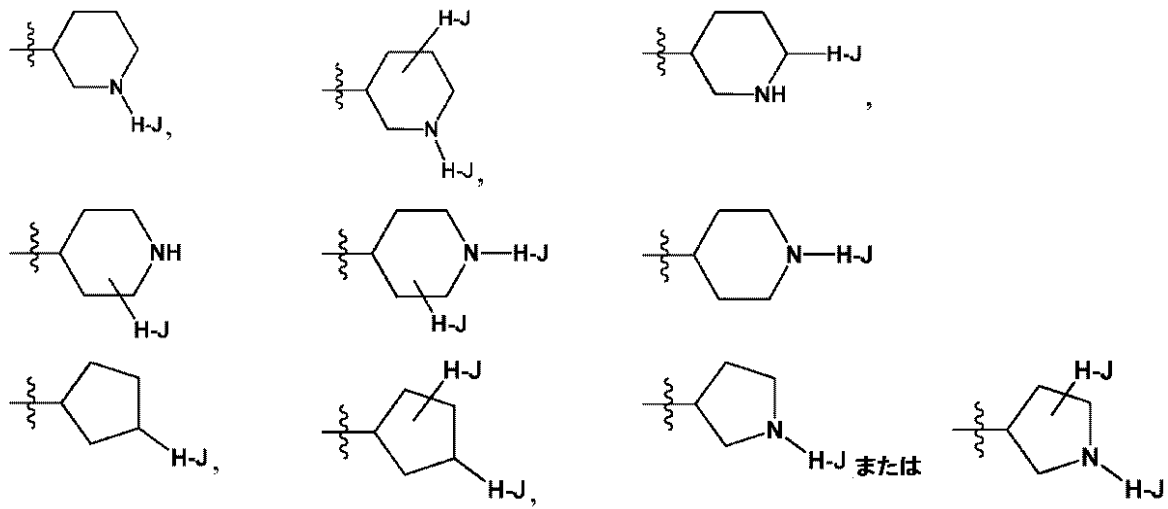
【化82】



40

【0215】

【化 8 3】



10

から選択される)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

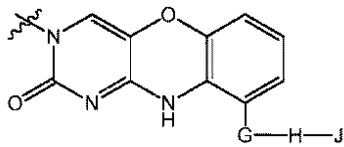
【0 2 1 6】

20

いくつかの実施形態では、本発明は、式：

【0 2 1 7】

【化 8 4】

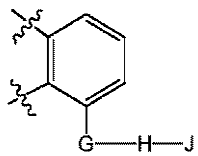


(式中、

【0 2 1 8】

30

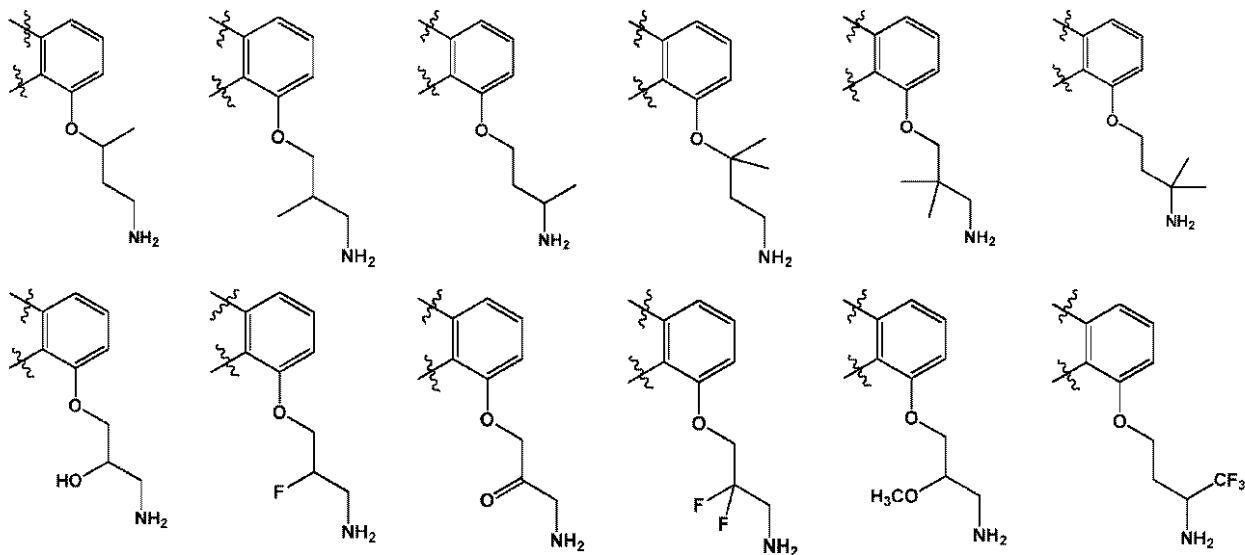
【化 8 5】



は、

【0 2 1 9】

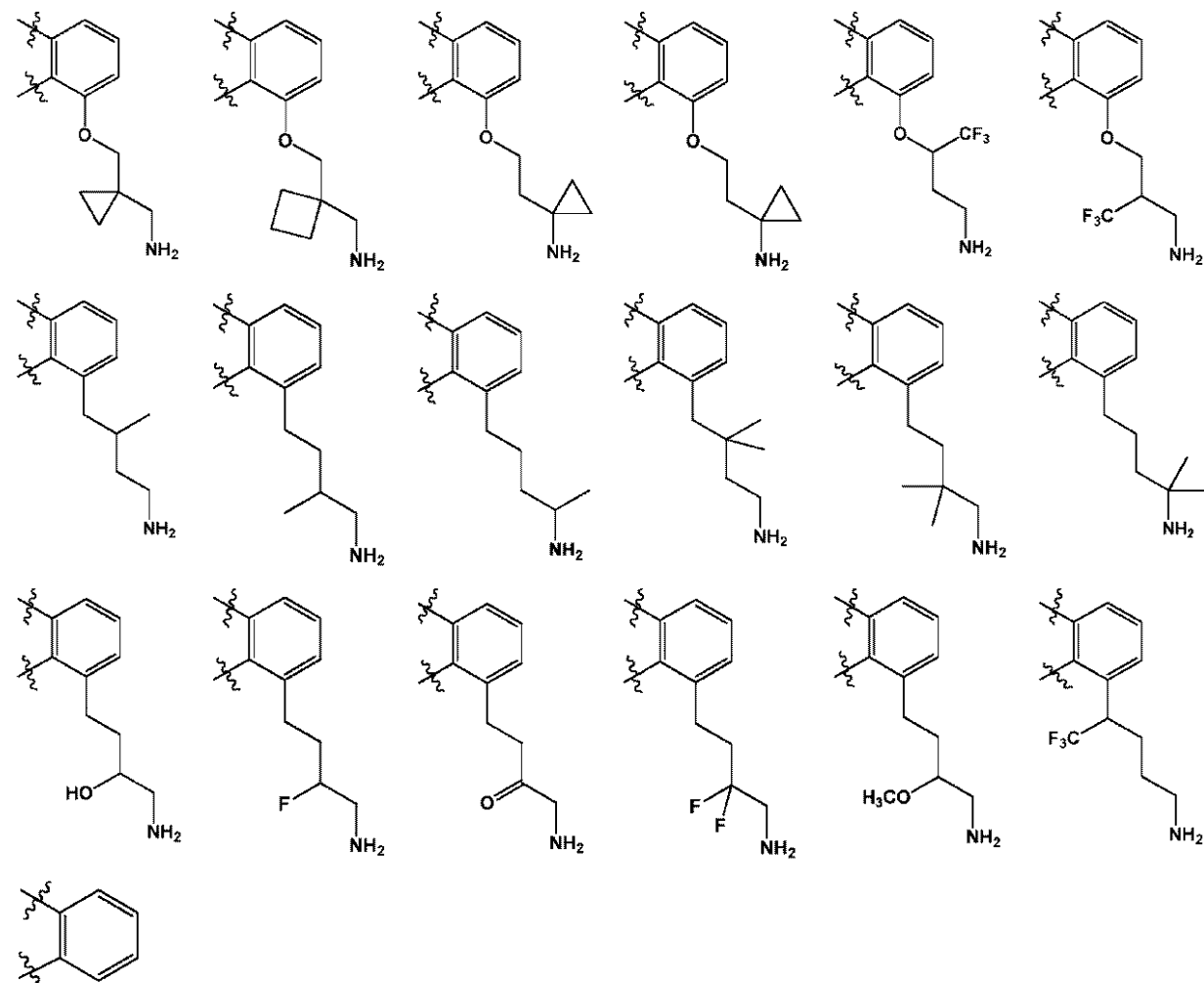
【化 8 6】



10

【 0 2 2 0】

【化 8 7】



20

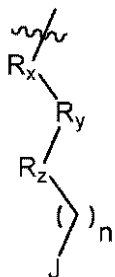
30

40

から選択されるか、
または－G－H－Jは、

【 0 2 2 1】

【化 8 8】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_y および R_z はそれぞれ F 、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の 1 つ以上で独立に置換された C または CH であるか；あるいは、 R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または $CR^a R^b$ から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

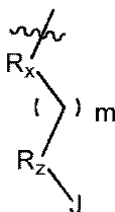
n は 0、1 または 2 である)

から選択され、

— $G-H-J$ はその代わりに、

【0 2 2 2】

【化 8 9】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_z は 1 つ以上の CH_3 で置換された C または CH であるか、あるいは R_z は $CR^a R^b$ であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、

m は 1、2 または 3 であり；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択される)

から選択される)

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0 2 2 3】

いくつかの実施形態では、本発明は R^5 を含む化合物であって、 R^5 が、(a) 水素、(b) F 、(c) Cl 、(d) Br 、(e) I 、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NH_2$ 、(k) $-OR^6$ 、(l) $-NHC(=NH)NH_2$ 、(m) $-C_1 \sim 8 \text{ アルキル}$ 、(n) $-C_1 \sim 8 \text{ アルケニル}$ 、(o) $-C_1 \sim 8 \text{ アルキニル}$ 、(p) $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-(\text{窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む 3} \sim 14 \text{ 員飽和複素環、3} \sim 14 \text{ 員不飽和複素環または 3} \sim 14 \text{ 員芳香族複素環})$ 、(q) $-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-(3 \sim 14 \text{ 員飽和炭素環、3} \sim 14 \text{ 員不飽和炭素環または 3} \sim 14 \text{ 員芳香族炭素環})$ 、(r) $-ハロアルキル$ 、(s) $-SR^6$ 、(t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む $-3 \sim 14 \text{ 員飽和複素環、-3} \sim 14 \text{ 員不飽和複素環または -3} \sim 14 \text{ 員芳香族複素環ならびに (u) -3} \sim 14 \text{ 員飽和炭素環、-3} \sim 14 \text{ 員不飽和炭素環または -3}$

～14員芳香族炭素環から選択されるか；あるいは2つの R^5 基が一緒になって炭素環を形成している化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0224】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^6 を含む化合物であって、 R^6 が(a)水素、(b) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(c)ハロアルキル、(d)窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含む3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環および(e)3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環から選択されるか、あるいは2つの R^6 基が一緒になって炭素環を形成している化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

10

【0225】

いくつかの実施形態では、本発明は、 $-D-E-F$ が水素を表す式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0226】

いくつかの実施形態では、本発明は、存在する場合、WがO、 NR^1 、 NOR^1 またはSである式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

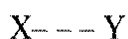
20

【0227】

いくつかの実施形態では、本発明は、存在する場合、

【0228】

【化90】



が二重結合であり、XがNであり、Yが炭素原子である式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0229】

いくつかの実施形態では、本発明は、存在する場合、 R^{4a} がHである式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

30

【0230】

いくつかの実施形態では、本発明は、存在する場合Zが NR^4 である式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0231】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^4 がHである式I、II、III、IV、V、VI、VII、もしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

40

【0232】

いくつかの実施形態では、本発明は、リボソームと結合する式I、II、III、IV、V、VI、VII、もしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0233】

いくつかの実施形態では、本発明は、細菌リボソームであるリボソームと結合する式I、II、III、IV、V、VI、VII、もしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0234】

いくつかの実施形態では、本発明は、表1の化合物のいずれかによる化合物または薬学

50

的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

【0235】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容されるキャリアを含む薬学的組成物に関する。

【0236】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物の病態 (disease state) を処置する、予防するまたはそのリスクを低減する方法であって、それを必要とするヒトまたは動物に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

10

【0237】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物の微生物感染症を処置する方法に関する。

【0238】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物の微生物感染症を処置するための医薬の製造における、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関する。

【0239】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

20

その微生物感染症は、皮膚感染症、グラム陽性感染症、グラム陰性感染症、院内肺炎、市中肺炎、ウイルス感染後肺炎 (post-viral pneumonia)、院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎、CRTIなどの気道感染症、急性骨盤感染症、複雑性皮膚および皮膚組織感染症 (complicated skin and skin structure infection)、非複雑性皮膚および軟部組織感染症 (uSSTI) および複雑性皮膚および軟部組織感染症を含む皮膚軟部組織感染症 (SSTI)、腹部感染症、複雑性腹内感染症、尿路感染症、菌血症、敗血症、心内膜炎、房室シャント感染症、バスキュラーアクセス感染症、髄膜炎、外科的予防、腹膜感染症、骨感染症、関節感染症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 感染症、バンコマイシン耐性腸球菌 (Enterococci) 感染症、リネゾリド耐性生物体感染症、炭疽菌感染症、野兔病菌感染症、ペスト菌感染症および結核からなる群から選択される。

30

【0240】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを耳に、眼に、鼻に、経口で、非経口で、局所に、または静脈内に投与する方法または使用に関する。

40

【0241】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VII または VIII による化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含むヒトまたは動物における複雑性腹内感染症を処置する、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは複雑性腹内感染症を処置する、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VII または VIII による化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その複雑性腹内感染症は、Escherichia coli、Clostridium

50

m clostridioforme、*Eubacterium lentum*、*Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Streptococcus anginosus*、*Streptococcus constellatus*、*Enterococcus faecalis*、*Proteus mirabilis*または*Clostridium perfringens*に起因する膿瘍などの多微生物感染症から選択される。

【0242】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における複雑性皮膚および皮膚組織感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、複雑性皮膚および皮膚組織感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その複雑性皮膚および皮膚組織感染症は、*Staphylococcus aureus*（メチシリン感受性および耐性分離株）、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus pyogenes*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、*Bacteroides fragilis*、*Peptostreptococcus* 種、*Porphyromonas asaccharolytica*または*Prevotella bivia*に起因する骨髓炎を伴わない糖尿病性足感染症から選択される。

【0243】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における市中肺炎を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、市中肺炎を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIの化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その市中肺炎は、菌血症の同時発生のケースを含む*Streptococcus pneumoniae*（ペニシリン感受性および耐性分離株）、*Haemophilus influenzae*（βラクタマーゼ陽性分離株を含む）、*Moraxella catarrhalis*または*Mycoplasma* 種のような非定型細菌に起因する。

【0244】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における複雑性尿路感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、複雑性尿路感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その複雑性尿路感染症は、*Escherichia coli*、同時発生の菌血症または*Klebsiella pneumoniae*に起因する腎盂腎炎から選択される。

【0245】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩

、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における急性骨盤感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、急性骨盤感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その急性骨盤感染症（分娩後子宮内膜筋層炎、感染流産および手術後の産婦人科感染症を含む）は *Streptococcus agalactiae*、*Escherichia coli*、*Bacteroides fragilis*、*Porphyromonas asaccharolytica*、*Peptostreptococcus* 種または *Prevotella bivia* に起因する。

10

【0246】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎は、*Streptococcus pneumoniae*（ペニシリン感受性および耐性分離株）、*Staphylococcus aureus*（メチシリン感受性および耐性分離株）、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter* 種、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Haemophilus influenzae*（βラクタマーゼ陽性分離株を含む）または *Legionella pneumophila* に起因する。

20

【0247】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における好気性および通性のグラム陽性微生物に関連の微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、好気性および通性のグラム陽性微生物に関連の微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

30

その好気性および通性のグラム陽性微生物は、*Staphylococcus aureus*（メチシリン感受性および耐性分離株）、*Streptococcus pneumoniae*（ペニシリン感受性および耐性分離株）、*Enterococcus* 種（バンコマイシン感受性および耐性分離株）、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus pyogenes* または *Staphylococcus epidermidis*（メチシリン感受性および耐性分離株）から選択される。

40

【0248】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における好気性および通性のグラム陰性微生物に関連の微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、好気性および通性のグラム陰性微生物に関連の微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的

50

に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その好気性および通性のグラム陰性微生物は、*Escherichia coli* (ESBLおよびKPC産生分離株を含む)、*Haemophilus influenzae* (βラクタマーゼ陽性分離株を含む)、*Klebsiella pneumoniae* (ESBLおよびKPC産生分離株を含む)、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Morganella morganii*、*Serratia marcescens*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter baumannii*、*Moraxella catarrhalis*、*Proteus mirabilis*、*Citrobacter koseri*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Klebsiella oxytoca* (ESBLおよびKPC産生分離株を含む)、*Proteus vulgaris*、*Providencia rettgeri*または*Providencia stuartii*から選択される。

【0249】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトまたは動物に有効量の式I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、ヒトまたは動物における嫌気性微生物に関連の微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減する方法、あるいは、嫌気性微生物に関連の微生物感染症を処置、予防するまたはそのリスクを軽減するための医薬の製造における式I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIによる化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグの使用に関し、

その嫌気性微生物は、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Clostridium clostridioforme*、*Eubacterium lentum*、*Peptostreptococcus*種、*Porphyromonas asaccharolytica*、*Prevotella bivia*、*Bacteroides vulgates*、*Clostridium perfringens*または*Fusobacterium*種である。

【0250】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを耳、眼に投与する、または経鼻、経口、非経口、局所もしくは静脈内で投与する方法または使用に関する。

【0251】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを合成する方法に関する。

【0252】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを含む医療用デバイスに関する。

【0253】

いくつかの実施形態では、本発明は、そのデバイスがステントである、本発明の化合物を含む医療用デバイスに関する。

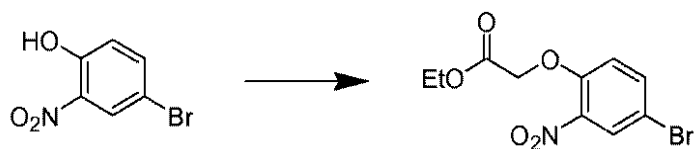
【0254】

3. 本発明の化合物の合成

本発明は、本発明の化合物を作製する方法を提供する。以下のスキーム1c～2cは、本発明の化合物を合成するための概括的な例示的経路を示すものである。より具体的な化学的詳細は本実施例において提供する。

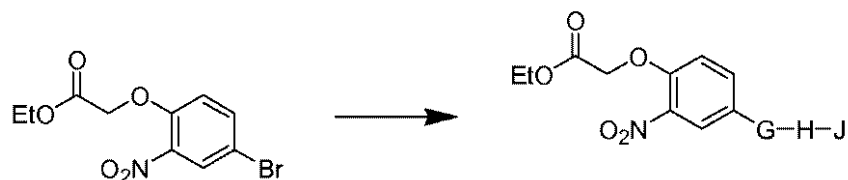
【0255】

スキーム 1 c - [6 , 6 , 6] シトシン
 【 0 2 5 6 】
 【 化 9 1 】

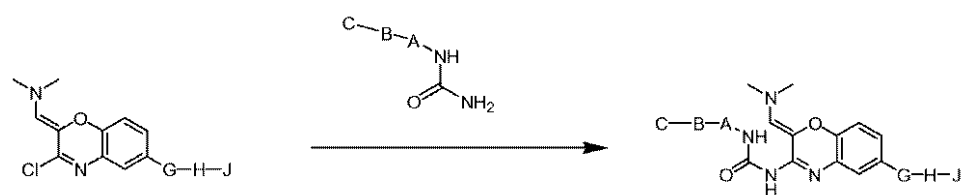
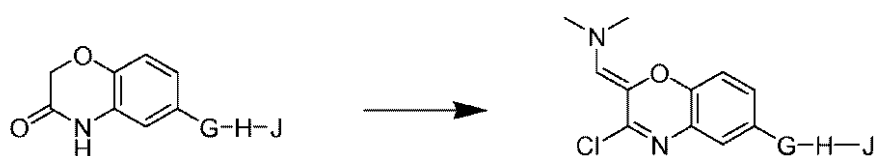


【 0 2 5 7 】
 【 化 9 2 】

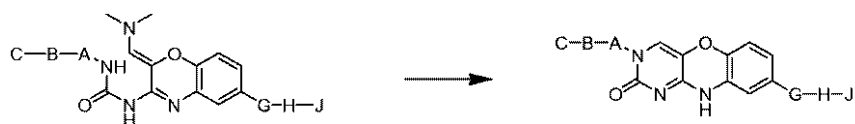
10



20



30



スキーム 2 c - [6 , 6 , 6] イソシトシン
 【 0 2 5 8 】
 【 化 9 3 】

40



上記方法で設計し、選択しそして／または最適化した化合物が得られたら、これを、当業者に公知の様々なアッセイを用いて特性評価して、その化合物が生物学的活性を有しているかどうかを決定することができる。例えば、上記分子を、これらに限定されないが、以下に記載するアッセイを含む慣用的なアッセイで特性評価して、それらが予測した活性、結合活性および／または結合特異性を有しているかどうかを決定することができる。

【0259】

さらに、ハイスループットスクリーニング法を用いて、そうしたアッセイを用いた分析を加速させることができる。結果として、本明細書に記載する分子を、例えば抗癌剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤または抗ウイルス剤としての活性について迅速にスクリーニングすることが可能になる。また、そうした化合物がリボソームまたはリボソームサブユニットといかに相互作用するか、そして／または当該技術分野で公知の手法を用いて、タンパク質合成の調節因子（例えば、阻害剤）として効果的であるかどうかをアッセイすることができる。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法は、例えば Devlin (1998年) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイでは、これらに限定されないが、以下に記載するものを含む1つ以上の異なるアッセイ技術を用いることができる。

【0260】

(1) 表面結合試験。新規な分子の結合活性について、それらをスクリーニングするのに様々な結合アッセイが有用である。1つのアプローチは、リボソーム、リボソームサブユニットまたはその断片に関して、目的とした分子の結合特性を評価するのに用いられ得る表面プラズモン共鳴 (SPR) を含む。

【0261】

SPR方法は、量子力学的表面プラズモンの発生によって2つ以上の高分子間の相互作用をリアルタイムで測定する。1つのデバイス (Pharmacia Biosensor, Piscataway, N. J. からの BIAcore Biosensor RTM) は、金膜 (使い捨てバイオセンサー「チップ」として提供される) と使用者が調節できるバッファー区画の間のインターフェースに多色光の集束ビームを提供する。目的の検体の共有結合的固定のためのマトリックスを提供するカルボキシル化デキストランからなる100nm厚の「ヒドロゲル」を上記金膜に結合させる。上記集束光が上記金膜の自由電子雲と相互作用するとプラズモン共鳴が増強される。得られる反射光では、上記共鳴を最適に発生させた (evolved) 波長がスペクトル的に減衰している (depleted)。その反射した多色光をその成分波長に分離し (プリズムによって)、減衰した振動数を決定することによって、BIAcoreは、発生した表面プラズモン共鳴の挙動を正確に知らせる光インターフェースを確立する。上記のように設計した場合、上記プラズモン共鳴 (したがって減衰スペクトル) は、エバネセント場にある質量に対して敏感である (これはおおよそヒドロゲルの厚さに対応する)。相互作用ペアの1つの成分がヒドロゲルに固定化された場合、その相互作用パートナーはバッファー区画によって提供され、エバネセント場における質量の蓄積および上記減衰スペクトルで測定されるプラズモン共鳴の対応するその効果をもとにして、2つの成分間の相互作用をリアルタイムで測定することができる。このシステムは、どちらの成分にも標識を付ける必要なく、分子の相互作用の迅速で高感度のリアルタイム測定を可能にする。

【0262】

(2) 蛍光偏光。蛍光偏光 (FP) は、2つの分子間の会合反応の IC_{50} および K_d を誘導するために、タンパク質-タンパク質、タンパク質-リガンドまたはRNA-リガンド間の相互作用に容易に適用できる測定技術である。この技術では、目的の分子の1つはフルオロフォアに結合体化される。この系ではこれは一般により小さい分子である (この場合、目的とする化合物)。リガンド-プローブコンジュゲートとリボソーム、リボソームサブユニットまたはその断片の両方を含むサンプル混合物を、垂直偏光光で励起させる。光はプローブフルオロフォアによって吸収され、短時間後に再放射される。その放射

光の偏光度を測定する。上記放射光の偏光はいくつかの因子に依存するが、最も重要なことには溶液の粘度および上記フルオロフォアの見掛けの分子量に依存する。適切に制御すると、上記放射光の偏光度の変化は上記フルオロフォアの見掛けの分子量の変化だけに依存し、これは次いでプローブーリガンドコンジュゲートが溶液中で遊離しているかまたはそれが受容体と結合しているどうかに依存する。FPにもとづく結合アッセイは、真に均一な平衡条件下での IC_{50} および K_d の測定、分析の速度および自動化への都合良さ (amenity) ならびに濁った懸濁物や着色溶液中でスクリーニングが可能なことを含むいくつかの重要な利点を有している。

【0263】

(3) タンパク質合成。上記した生化学的アッセイによる特性評価に加えて、目的の化合物を、リボソームまたはリボソームサブユニットの機能活性の調節因子 (例えば、タンパク質合成の阻害剤) として特性評価することもできることが意図される。

【0264】

さらに、より特異的なタンパク質合成阻害アッセイは、化合物を、生物体全体、組織、臓器、小器官、細胞、細胞もしくは細胞内の抽出物または精製リボソーム標品 (preparation) に与え、例えばタンパク質合成を阻害するためのその阻害定数 (IC_{50}) を決定してその薬理学的特性および阻害特性を観察することによって実施することができる。 3H ロイシンもしくは 35S メチオニンの取り込みまたは同様の実験を行って、タンパク質合成活性を調べることができる。目的の分子の存在下での細胞中のタンパク質合成の量または速度の変化は、その分子がタンパク質合成の調節因子であることを示す。タンパク質合成の速度または量の減少は、その分子がタンパク質合成の阻害剤であることを示す。

【0265】

(4) 抗微生物アッセイおよび他の評価。さらに、上記化合物を、抗増殖特性または抗感染特性について細胞レベルでアッセイすることができる。例えば、標的生物体が微生物である場合、目的の化合物の活性を、その化合物を含むかまたはそれを含まない媒体中で目的の微生物を成長させることによってアッセイすることができる。成長阻害は、その分子がタンパク質合成阻害剤として作用し得るということを示し得る。より具体的には、目的の化合物の細菌病原体に対する活性を、その化合物がヒト病原体である定義された菌株の成長を阻害する能力によって実証することができる。この目的で、細菌の菌株のパネルを、様々な標的病原性種を含む (いくつかは特性評価されている耐性機構を含む) ように構築することができる。そうした生物体のパネルを使用すると、効力およびスペクトルに関してだけでなく耐性機構を取り除くことも目指した構造-活性の関係の決定が可能になる。

【0266】

最小阻害濃度 (MIC) は、The Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI; 旧名 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)] に概要が示されているプロトコルにしたがって、一般に100マイクロリットルの最終体積で微量希釈法によって測定する。CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. Wayne, PA: NCCLS; 2000年を参照されたい。このアッセイは、CLSIによって公開されているような慣用的な方法にしたがって、マイクロタイタートレイで実施することもできる。CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seven Edition. CLSI Document M7-A7 [ISBN 1-56238-587-9] CLSI, 940 West Valley

R o a d、S u i t e 1 4 0 0、W a y n e P e n n s y l v a n i a 1 9 0 8
7-1 8 9 8 U S A、2 0 0 6 年)を参照されたい。

【0267】

上記化合物の抗微生物特性および他の薬物特性を、マウスもしくはラット腹膜炎感染モデル、皮膚および軟部組織モデル(しばしば大腿部モデルと称される)、またはマウス肺炎モデルなどの種々のインビボでの哺乳動物アッセイでさらに評価することができる。当業者に公知の敗血症感染モデルまたは臓器感染モデルがある。これらの効力モデルは評価プロセスの一部として用いることができ、ヒトにおける潜在的効力の指針として用いることができる。エンドポイントは細菌負荷の減少から致死性まで様々であり得る。後者のエンドポイントについては、結果をしばしば PD_{50} 値、すなわち動物の50%を死亡から護る薬物の用量として表す。

10

【0268】

化合物の薬物らしい特性をさらに評価するために、シトクロムP450酵素および第2相代謝酵素活性の阻害の測定を、組み換えヒト酵素系かまたはヒト肝臓ミクロソームのようなより複雑な系のいずれかを用いて行うこともできる。さらに、化合物をこれらの代謝酵素活性の基質としても評価することができる。これらの活性は、化合物が薬物-薬物相互作用を引き起こすか、または有用な抗微生物活性を保持するまたは持たない代謝産物を生成する化合物の潜在性を決定するのに有用である。

【0269】

上記化合物が経口で生物学的に利用可能である潜在力を見積もるために、溶解性およびCaco-2アッセイを実施することもできる。後者は、1ミクロンの膜を備えた24ウェルマイクロタイタープレートのウェル中でしばしば成長するCaco-2細胞単層を通しての薬物の取り込みおよび通過の測定を可能にするヒト上皮由来の細胞系である。遊離(free)薬物濃度は、上記単層の基底外側側面上で、上記腸単層を通過できる薬物の量を評価して測定することができる。単層の完全性とギャップジャンクションの堅固さを確実にするための適度の制御が必要である。この同じシステムを用いて、P-糖タンパク質媒介による流出(eflux)を見積もることができる。P-糖タンパク質は、細胞の頂端膜に局在化して、分極した単層を形成するポンプである。このポンプはCaco-2細胞膜を横断する能動的または受動的な取り込みをやめさせ、上記腸上皮層を通過する薬物をより少なくすることができる。これらの結果はしばしば溶解度の測定と一緒になされる。これらの因子がどちらも哺乳動物における経口生物学的利用能に寄与することは公知である。従来薬物動態的実験を用いた動物、最終的にはヒトにおける経口生物学的利用能の測定によって、絶対的な経口生物学的利用能が測定される。

20

30

【0270】

実験結果は、薬物らしい特性に寄与する物理的-化学的パラメーターの予測を助けるモデルを構築するのに用いることもできる。そうしたモデルが検証された場合、モデル予測精度の信頼性が増すのにしたがって、実験方法を減らすことができる。

【0271】

5. 処方物および投与

本発明の化合物は、例えば細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、下痢、寄生虫疾患および癌を含む、様々なヒトまたは哺乳動物および非哺乳動物を含む他の動物の障害を予防または治療するのに有用であり得る。一旦特定されたら、本発明の活性分子を、使用する前に適切な任意のキャリアに混和する(incorporated)ことができるということが意図される。活性分子の用量、投与方法および適切なキャリアの使用は、対象とするレシピエントおよび標的生物体に依存することになる。獣医用の医学的用途とヒトへの医学的用途の両方のための本発明による化合物の処方物は一般に、そうした化合物を薬学的に許容されるキャリアと一緒に含む。

40

【0272】

キャリア(複数可)は、その処方物の他の成分と適合しており、そして上記レシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。この関連で、薬学

50

的に許容されるキャリアには、薬学的投与に適合する任意のそして全ての溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれるものとする。薬学的に活性な物質のためのそうした媒体および薬剤の使用は当該技術分野で公知である。慣用的な任意の媒体または薬剤が活性化合物と適合しない場合を除いて、組成物におけるその使用は意図される。補助的な活性化合物（本発明によって特定されるまたは設計され、そして／または当該技術分野で公知である）も上記組成物に混和することができる。上記処方物は、投薬単位形態で好都合に存在することができ、製薬学／微生物学の技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、いくつかの処方物は、その化合物を液体キャリアもしくは微粉化した固体キャリアまたはその両方と一緒にし、次いで、必要なら、その生成物を所望の処方物に成形することによって調製される。

10

【0273】

本発明の薬学的組成物は、対象とするその投与経路に適合するように処方するべきである。投与経路の例には、経口投与、耳投与、眼投与、鼻投与または非経口投与、例えば静脈内投与、皮内投与、吸入投与、経皮（局所）投与、経粘膜投与および直腸投与が含まれる。非経口、皮内または皮下適用で使用される液剤または懸濁剤は以下の成分：注射用水、食塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの滅菌賦形剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの等張性を調節する薬剤を含むことができる。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調節することができる。

20

【0274】

経口投与または非経口投与に有用な液剤は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences、(Gennaro, A., ed.)、Mack Pub.、(1990年)に記載されているような薬学的技術分野で周知の方法のいずれかで調製することができる。非経口投与用の処方物は、頬側投与用にグリココレート、直腸投与用にメトキシサリシレート、または腔投与用にクエン酸を含むこともできる。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチックでできたアンプル、使い捨て型注射器または複数回投与用バイアルに入れることができる。直腸投与用の坐剤は、上記薬物をココアバター、他のグリセリド、または室温で固体であり体温で液体である他の組成物などの非刺激性添加剤と混合することによって調製することもできる。処方物は、例えばポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物由来の油および水素化ナフタレンを含むこともできる。直接投与用の処方物はグリセロールおよび他の高粘度組成物を含むことができる。これらの薬物のための潜在的に有用な他の非経口キャリアには、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入システムおよびリボソームが含まれる。吸入投与用の処方物は、添加剤として例えばラクトースを含むことができ、またそれは、例えばポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレートおよびデオキシコレートを含む水性液剤または点鼻剤の形態で投与するための油性液剤、あるいは鼻腔内に適用するためのゲルとしてであってよい。直腸送達用に停留型浣腸剤も使用することができる。

30

40

【0275】

経口投与に適した本発明の処方物はそれぞれ所定量の薬物を含むカプセル剤、ゼラチンカプセル剤、サシェ剤、錠剤、トローチ剤またはロゼンジ剤などの別個の単位；粉末または顆粒組成物；液剤または水性液体もしくは非水性液体中の懸濁剤；あるいは水中油型乳液または油中水型乳液の形態であってよい。上記薬物は、ボーラス剤、舐剤またはペースト剤の形態で投与することもできる。錠剤は、必要に応じて1つ以上の副成分（accessory ingredient）と一緒に薬物を圧縮または成形することによって作製することができる。圧縮錠剤は、適切な機械中で、必要に応じて結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、表面活性剤または分散剤と混合した粉末または顆粒などの自由流動形態の薬物

50

を圧縮して調製することができる。成形錠剤は、適切な機械中で、不活性液体賦形剤で湿潤させた粉末薬物と適切なキャリアの混合物を成形することによって作製することができる。

【0276】

経口組成物は一般に不活性賦形剤または食用キャリアを含む。経口治療投与のために、上記活性化合物を添加剤と混和することができる。うがい薬として使用するために流体キャリアを用いて調製された経口組成物は流体キャリア中に上記化合物を含み、それは経口で適用され、それをシューと音をたて (swish ed)、吐き出すかまたは飲み込む。薬学的に適合する結合剤および／または補助薬物質を上記組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分または類似した性質の化合物、すなわち：微結晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの添加剤；アルギン酸、Primogelもしくはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはステローツ (Sterotes) などの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、メチルサリシレートもしくはオレンジフレーバー (orange flavoring) などの香味剤のいずれかを含むことができる。

【0277】

注入使用に適した薬学的組成物には、滅菌水性液剤（水溶性の場合）または分散剤 (dispersion) および滅菌注射用液剤または分散剤の即時調製のための滅菌散剤が含まれる。静脈内投与に適したキャリアには、生理食塩水、滅菌水、Cremophor ELTM (BASF、Parshippany、NJ) またはリン酸緩衝食塩水 (PBS) が含まれる。これは製造および貯蔵条件下で安定でなければならず、かつ、細菌や真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されたものでなければならない。上記キャリアは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）ならびにその適切な混合物を含む溶媒または分散媒体であってよい。例えばレシチンなどのコーティングの使用により、分散剤の場合の所要粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、適当な流動性を保持することができる。多くの場合、上記組成物中に等張剤、例えば糖類、マンニトール (mannitol)、ソルビトールなどのポリアルコールまたは塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを上記組成物中に含めることによってもたらしすることができる。

【0278】

滅菌注射用液剤は、適切な溶媒中で、所要量の活性化合物を、必要に応じて、上記に挙げた成分の1つまたはその組合せと混和し、次いでろ過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散剤は、上記活性化合物を、ベース分散媒体および上記に挙げたものからの他の所要成分を含む滅菌媒体中に混和することによって調製される。滅菌注射用液剤調製用の滅菌散剤の場合、調製方法には、活性成分に予め滅菌ろ過したその溶液からの任意の追加の所望成分を加えた粉末が得られる真空乾燥および凍結乾燥法が含まれる。

【0279】

関節内投与に適した処方物は微結晶形態、例えば水性微結晶懸濁物の形態であり得る薬物の滅菌水性製剤の形態であってよい。リボソーム処方物または生分解性ポリマー系を、関節内投与と眼投与の両方のための薬物を提供するのに使用することもできる。

【0280】

眼の処置を含む局所投与に適した処方物には、リニメント剤、ローション剤、ゲル剤、塗布剤 (applicant) などの液体もしくは半液体製剤、クリーム剤、軟膏剤もしくはペースト剤などの水中油型もしくは油中水型乳剤；または滴下剤 (drop) などの液剤もしくは懸濁剤が含まれる。皮膚表面への局所投与用の処方物は、上記薬物をローション、クリーム、軟膏またはせっけんなどの皮膚科学的に許容されるキャリアで分散させ

ることによって調製することができる。施用を局所化しそれが取り除かれなくようにするために、皮膚の上にわたって膜または層を形成できるキャリアが特に有用である。内部組織表面への局所投与のために、上記薬剤を液体の組織接着剤、または組織表面への吸着を向上させることが公知である他の物質中に分散させることができる。例えばヒドロキシプロピルセルロースまたはフィブリノゲン／トロンビン溶液を有利に使用することができる。あるいは、ペクチン含有処方物などの組織コーティング液剤を使用することができる。

【0281】

吸入処置のためには、スプレー缶、噴霧吸入器または噴霧器で投与される粉末の吸入剤（自己推進型（self-propelling）または噴霧型処方物）を用いることができる。そうした処方物は粉末吸入デバイスからの肺投与用の微粉剤または自己推進型粉末投与処方物の形態であってよい。自己推進型液剤または噴霧処方物の場合、その効果は、所望の噴霧特性（すなわち、所望の粒径を有する噴霧をもたらすことができる）を有する弁を選択するか、または活性成分を制御された粒径の懸濁粉末として混和することによって達成することができる。吸入による投与のため、上記化合物を適切な噴射剤、例えば二酸化炭素などのガスを含む加圧した容器またはディスペンサーあるいは噴霧吸入器からのエアゾール噴霧の形態で送達することもできる。

【0282】

全身投与は経粘膜的または経皮的な手段によってもよい。経粘膜投与または経皮投与のために、浸透させるバリアに適した浸透剤を処方物において使用する。そうした浸透剤は一般に当該技術分野で公知であり、例えば経粘膜投与用には洗剤および胆汁塩が含まれる。経粘膜投与は、鼻噴霧剤（nasal spray）または坐剤を用いて実施することができる。経皮投与用には、上記活性化合物を通常、当該技術分野で一般に公知のようにして軟膏剤（ointment）、軟膏剤（salve）、ゲル剤またはクリーム剤に処方する。

【0283】

上記活性化合物は、埋没物（implant）およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出処方物などの身体からの急速な排除に対して上記化合物を保護するキャリアで調製することができる。エチレンビニルアセテート、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。そうした処方物の調製方法は当業者に明らかである。リポソーム懸濁剤も薬学的に許容されるキャリアとして使用することができる。これらは、例えば米国特許第4,522,811号に記載されているような当業者に公知の方法によって調製することができる。

【0284】

経口または非経口組成物は、投与を容易にし投薬量を均一にするための投薬単位形態で処方することができる。投薬単位形態は、処置を受ける被験体のための単一の投薬量として適している物理的に分離した単位を指し；各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性化合物を所要の薬学的キャリアと一緒に含む。本発明の投薬単位形態のための仕様は、上記活性化合物の独特の特徴および達成される具体的な治療効果、ならびに個体の処置のためのそうした活性化合物の調合技術に固有の限界によって規定され、それに直接依存する。さらに、投与は、ボラス剤の定期的注射によってもよく、または外部リザーバー（例えば、静脈内バッグ（intravenous bag））からの静脈内、筋肉内または腹腔内投与によってより連続的にすることもできる。

【0285】

組織表面に付着することが望ましい場合、上記組成物は、フィブリノゲン／トロンビン組成物または他の生体接着材料中に分散された薬物を含むことができる。次いで上記化合物を所望の組織表面に塗る（paint）、噴霧するあるいは塗布することができる。あるいは上記薬物を、例えば治療有効量、例えば所望の効果を誘導するのに十分な時間、標的組織に適切な濃度の上記薬物を提供する量で、ヒトまたは他の哺乳動物に耳投与、眼投与、鼻投与、非経口投与、もしくは経口投与するために処方することができる。

【0286】

上記活性化合物を移植手順の一部として用いようとする場合、ドナーから組織または臓器を取り出す前に、それを、移植しようとする生体組織または臓器に提供することができる。上記化合物を上記ドナー宿主に提供することができる。あるいは、さらに、上記ドナーから取り出されたらその臓器または生体組織を、上記活性化合物を含む保存溶液中に置くことができる。すべての場合、上記活性化合物を、組織への注射によるようにして所望組織に直接投与するか、または本明細書に記載するおおよび／または当該技術分野で公知の方法および処方物のいずれかを用いて、例えば耳投与、眼投与、鼻投与、経口投与、もしくは非経口投与することによって全身的に提供することができる。その薬物が組織または臓器保存溶液の一部を含む場合、市販の任意の保存溶液を有利に使用することができる。例えば、当該技術分野で公知の有用な溶液には、コリンズ（Collins）溶液、ウィスコンシン（Wisconsin）溶液、ベルツァー（Belzer）溶液、ユーロコリンズ（Eurocollins）溶液および乳酸リンガー溶液が含まれる。

10

【0287】

本発明の化合物は、組織と接触して配置された医療用デバイスに上記化合物を施すことによって、組織部位に直接投与することができる。医療用デバイスの一例は、1つ以上の本発明の化合物を含むかまたはそれをコーティングされたステントである。

【0288】

例えば、活性化合物を、血管損傷部位のステントに施すことができる。ステントは薬学技術分野で周知の方法のいずれかによって作製することができる。例えばFattori, R. and Piva, T., 「Drug Eluting Stents in Vascular Intervention」、Lancet、2003年、361巻、247～249頁；Morice, M. C., 「A New Era in the Treatment of Coronary Disease?」 European Heart Journal、2003年、24巻、209～211頁；およびToutouzas, K. ら、「Sirolimus-Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings」、Z. Kardiol., 2002年、91巻（3号）、49～57頁を参照されたい。ステントは、ステンレス鋼もしくは他の生体適合性金属から加工するか、または生体適合性ポリマーで作製することができる。上記活性化合物は上記ステント表面と結合していてよく、また上記ステント上にコーティングされたポリマー材料中に埋め込まれていてそれから放出されてよく、あるいは上記ステントをコーティングするまたはスパンする（span）キャリアに囲まれていてそれから放出されてもよい。上記ステントを、単一または複数の活性化合物を上記ステントと隣接する組織に投与するのに用いることができる。

20

30

【0289】

本明細書に記載する方法で特定されるかまたは設計されるような活性化合物を、障害を処置する（予防的または治療的に）ために個体に投与することができる。そうした処置と併せて、薬理ゲノム学（すなわち、個体の遺伝子型と、外来の（foreign）化合物または薬物への個体の応答との間の関係の研究）を考慮することができる。治療薬の代謝の差は、薬理学的に活性な薬物の用量と血中濃度の関係を変えることによって、強い毒性または治療不全をもたらす恐れがある。したがって、医師または臨床医は、関連する薬理ゲノム学研究で得られた知見を、薬物を投与するかどうかを決定し、ならびにその薬物の処置の投薬量および／または治療レジメンを調節するのに適用することを考慮することができる。

40

【0290】

哺乳動物の細菌感染症を処置するまたはそれと闘うための治療上の使用において、上記化合物またはその薬学的組成物を、抗微生物的に効果的な処置を施される動物において活性成分の濃度、すなわち量または血中レベルもしくは組織レベルを得てそれを維持するような投薬量で耳に、眼に、鼻に、経口で、非経口で、おおよび／または局所に投与する。一

50

般に、活性成分の有効投薬量は約0.1～約100、より好ましくは約1.0～約50mg/kg体重/日の範囲である。投与される量は、処置を受ける疾患または適応症の種類および程度、具体的な患者の全体的健康状態、送達される化合物の相対的な生物学的効力、上記薬物の処方物、その処方物中の添加剤の存在およびその種類ならびに投与経路などの変数に依存する可能性もある。また、所望の血中レベルまたは組織レベルを迅速に達成するために、投与する初期投薬量を、上位レベル（upper level）を超えて増加させるかあるいは、初期投薬量をその最適レベルより少なくすることができ、そして1日投薬量を具体的な状況に応じて処置の過程で漸進的に増加させることができることを理解されたい。望むなら、日用量を投与のために複数回用量、例えば日に2～4回に分割することもできる。

10

【0291】

ヒトおよび他の哺乳動物における様々な病態または状態は、ナンセンスまたはミスセンス変異によって引き起こされるかまたはそれによって媒介されることが分かっている。これらの変異は、例えばタンパク質合成、折り畳み、輸送および／または機能に悪影響を与えることによって上記病態または状態を引き起こすまたはそれを媒介する。その疾患または状態のうちの相当な割合がナンセンスまたはミスセンス変異に起因すると考えられる病態または状態の例には、血友病（第VIII因子遺伝子）、神経線維腫症（NF1およびNF2遺伝子）、網膜色素変性（ヒトUSH2A遺伝子）、そう痒性表皮水疱症（Epidermolysis bullosa pruriginosa）のような水疱性皮膚疾患（COL7A1遺伝子）、嚢胞性線維症（嚢胞性線維症膜貫通調節遺伝子）、乳癌および卵巣癌（BRCA1およびBRCA2遺伝子）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ジストロフィン遺伝子）、結腸癌（主にMLH1およびMSH2中のミスマッチ修復遺伝子）およびニーマンピーク病（酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子）などのリソソーム貯蔵障害が含まれる。Sanders CR、Myers JK. Disease-related misassembly of membrane proteins.

20

Annu Rev Biophys Biomol Struct. 2004年；33巻：25～51頁；National Center for Biotechnology Information (U.S.) Genes and disease Bethesda, MD :NCBI、NLM ID:101138560；およびRasko、Istvan；Downes、C S Genes in medicine :molecular biology and human genetic disorders 1st ed. London ;New York :Chapman & Hall、1995年。NLM ID:9502404を参照されたい。本発明の化合物は、上記病態に関与するナンセンスまたはミスセンス変異を抑えるように、それを必要とする哺乳動物に本発明の有効量を投与することによって、そうしたナンセンスまたはミスセンス変異によって引き起こされるかまたは媒介される哺乳動物の病態を処置または予防するのに使用することができる。

30

【実施例】

【0292】

6. 実施例

40

核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、Bruker Avance 300もしくはAvance 500分光計により得るか、場合によって、GE-Nicolet 300分光計で得た。一般的な反応溶媒は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）グレードまたはAmerican Chemical Society（ACS）グレード、および別段の言及のない限り、製造業者から得た無水物であった。「クロマトグラフィー」または「シリカゲルで精製（した）」ということは別段の言及のない限り、シリカゲル（EM Merck、シリカゲル60、230～400メッシュ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーを指す。

【0293】

本発明の化合物は、そのときの具体的な状況に適合させた公知の化学的変換を用いて調

50

製することができる。

【0294】

本実施例の合成の以下の実験的詳細で用いる略語のいくつかは以下の通り定義される：
 h または h r = 時間；m i n = 分（間）；m o l = モル；m m o l = ミリモル；M = モル濃度； μ M = マイクロモル濃度；g = グラム； μ g = マイクログラム；r t = 室温；L = リットル；m L = ミリリットル；E t₂ O = ジエチルエーテル；T H F = テトラヒドロフラン；D M S O = ジメチルスルホキシド；E t O A c = 酢酸エチル；E t₃ N = トリエチルアミン；i - P r₂ N E t または D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン；C H₂ C l₂ = 塩化メチレン；C H C l₃ = クロロホルム；C D C l₃ = 重水素化クロロホルム；C C l₄ = 四塩化炭素；M e O H = メタノール；C D₃ O D = 重水素化メタノール；E t O H = エタノール；D M F = ジメチルホルムアミド；B O C = t - ブトキシカルボニル；C B Z = ベンジルオキシカルボニル；T B S = t - ブチルジメチルシリル；T B S C l = t - ブチルジメチルシリルクロリド；T F A = トリフルオロ酢酸；D B U = ジアザビシクロウンデセン；T B D P S C l = t - ブチルジフェニルクロロシラン；ヒューニツヒ塩基 = N, N - ジイソプロピルエチルアミン；D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン；C u I = ヨウ化銅（I）；M s C l = メタンスルホニルクロリド；N a N₃ = アジ化ナトリウム；N a₂ S O₄ = 硫酸ナトリウム；N a H C O₃ = 重炭酸ナトリウム；N a O H = 水酸化ナトリウム；M g S O₄ = 硫酸マグネシウム；K₂ C O₃ = 炭酸カリウム；K O H = 水酸化カリウム；N H₄ O H = 水酸化アンモニウム；N H₄ C l = 塩化アンモニウム；S i O₂ = シリカ；P d - C = パラジウム炭素；P d (d p p f) C l₂ = ジクロロ [1 , 1 ' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] パラジウム（II）。

10

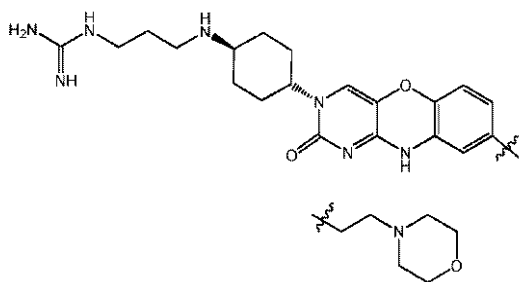
20

【0295】

本発明にしたがって合成された例示化合物を表1に挙げる。太線または破線の結合はキラル中心での特定の立体化学を表すことを示しており、波線の結合はその置換基がどちらの配向であってもよいか、または化合物がその混合物であることを表す。スペースを確保する関係で、いくつかの化合物の化学構造において、その2つの連結点が、それぞれ波線が交差した結合で示された2つの部分に分割されていることも理解されたい。例えば化合物956を参照されたい。化合物956は、以下：

【0296】

【化94】

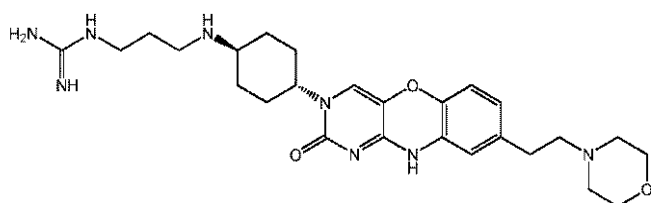


30

のように2つの部分で描かれているが、これは完全な化学構造：

【0297】

【化95】



40

に相当するものである。

【0298】

本発明の化合物は、塩、エステルおよびプロドラッグとして調製、処方および送達する

50

ことができる。便宜上、これらの化合物は通常特定の塩、エステルまたはプロドラッグ形態で表すことなく示される。

【0299】

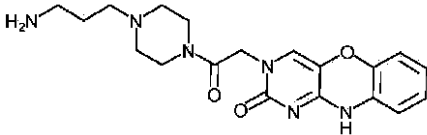
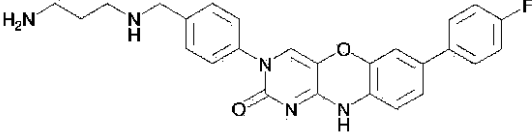
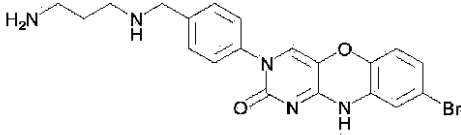
本発明の化合物を表1に示す。得られる場合、LCMS（液体クロマトグラフィーマスペクトル）データを示している。データが得られない場合これは「NA」で表示されている。そのLCMSデータは、別の表示がなされている場合を除いて、 m/z についての慣例的な書式を用いて $[M+H]^+$ で提供される。

【0300】

表1

【0301】

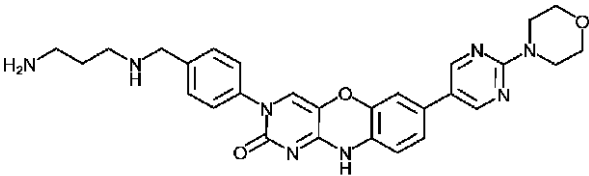
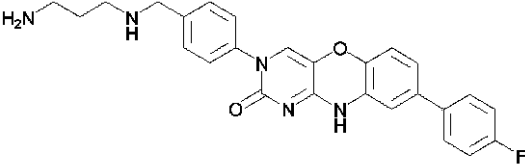
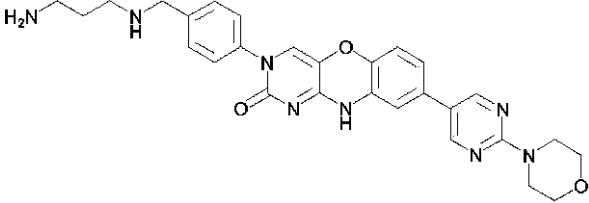
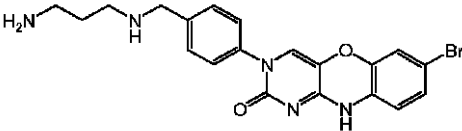
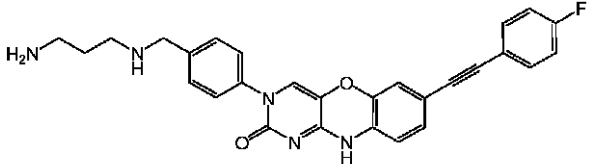
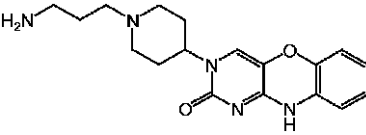
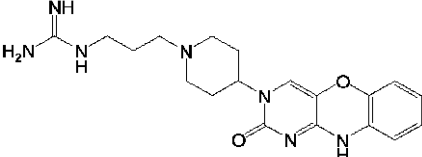
【表1】

化合物 番号	構造	LCMS
392		385.10
393		458.00
396		442.00

10

20

30

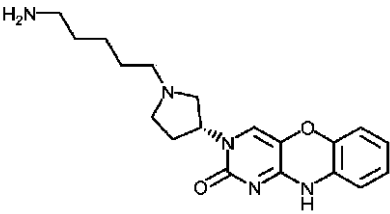
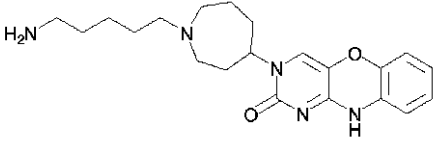
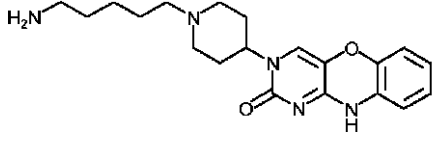
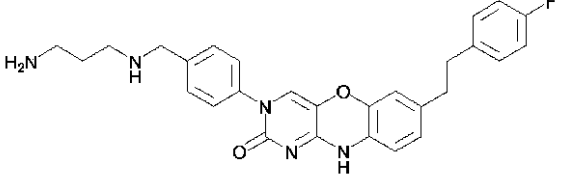
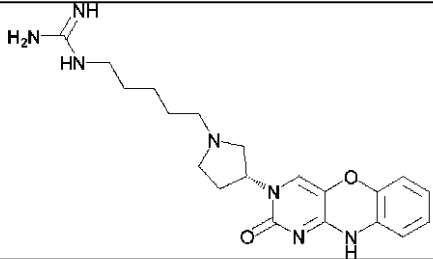
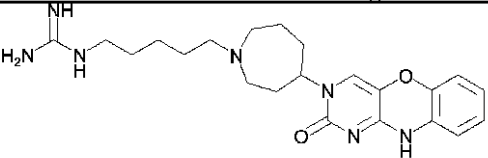
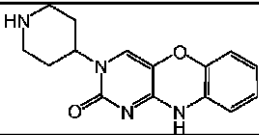
400		527.00
402		458.00
440		527.00
442		442.00
460		482.00
528		341.90
529		383.90

10

20

30

40

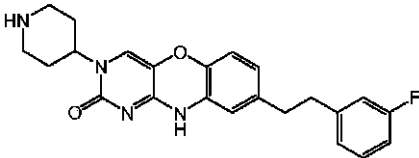
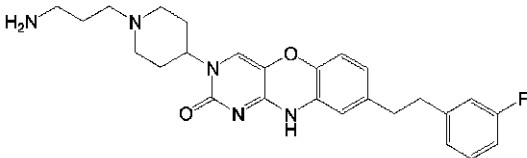
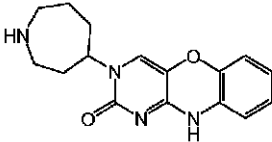
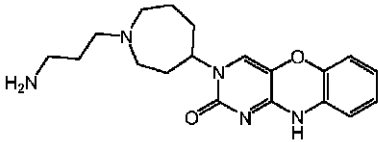
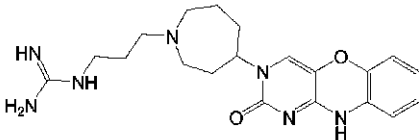
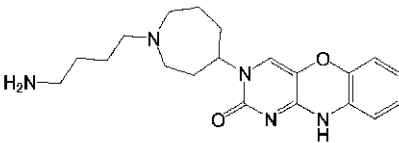
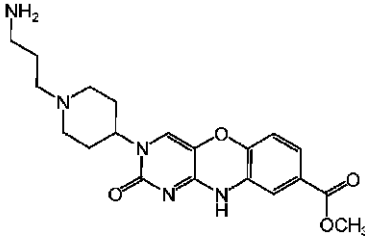
543		356.10
544		384.10
557		370.20
558		486.10
575		398.20
576		426.10
578		285.00

10

20

30

40

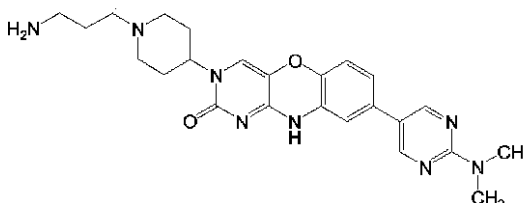
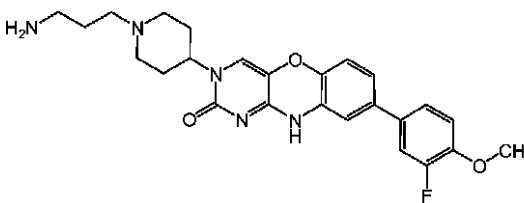
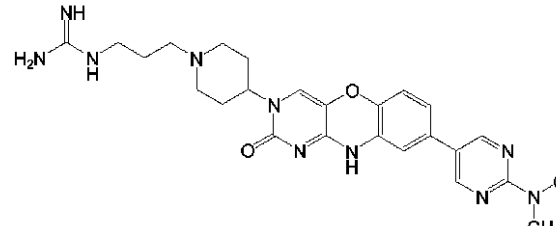
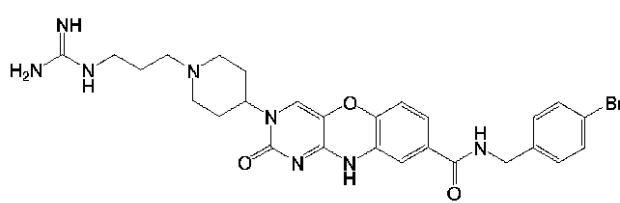
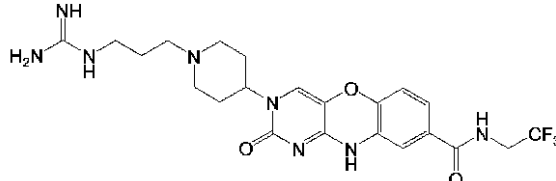
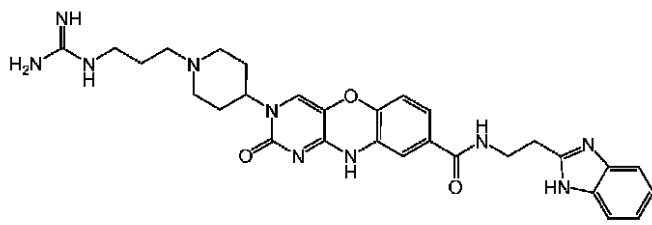
579		407.00
592		464.10
595		298.90
598		355.90
603		398.10
604		370.30
606		400.10

10

20

30

40

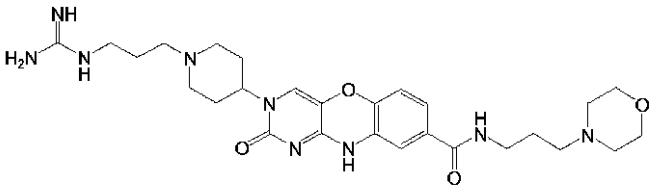
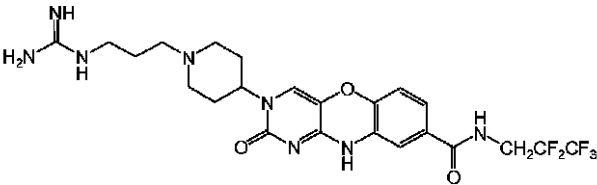
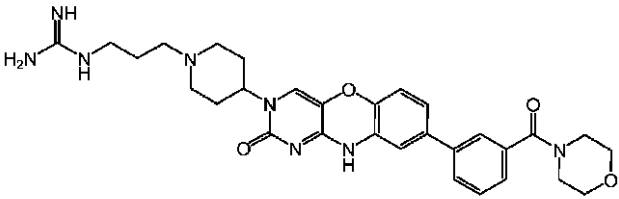
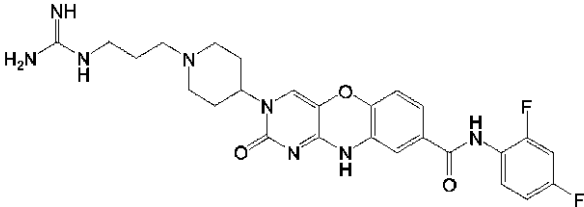
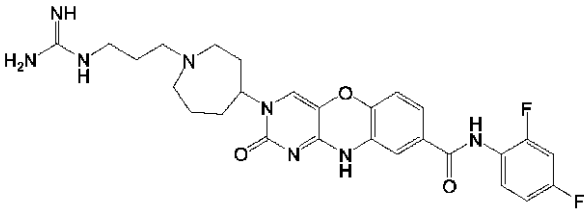
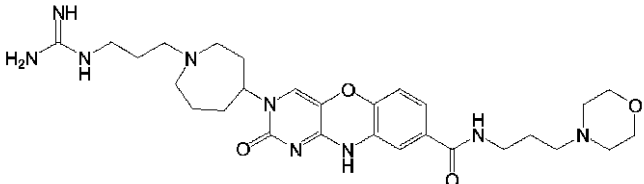
614		463.00
615		466.10
627		505.20
638		596.90
639		509.20
641		571.10

10

20

30

40

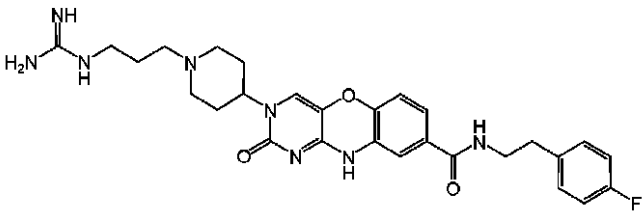
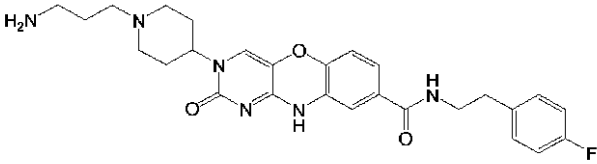
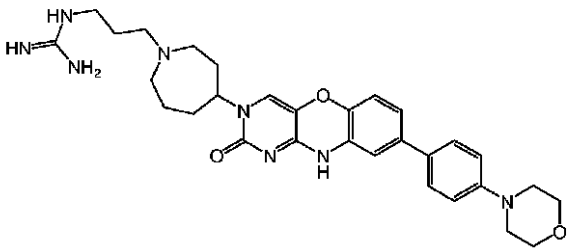
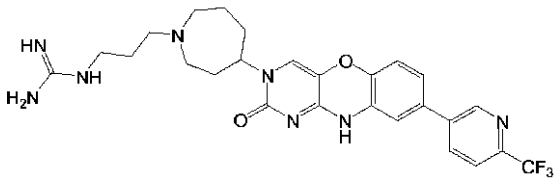
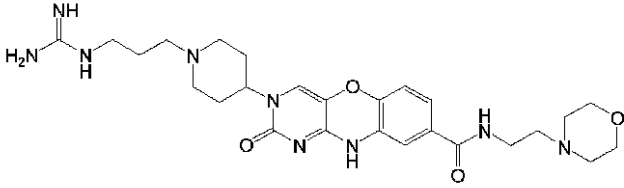
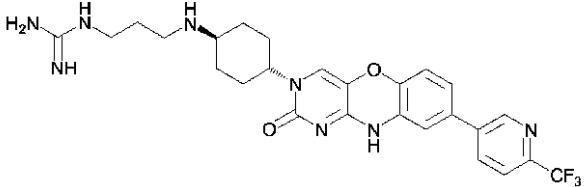
642		554.30
643		559.10
651		573.10
656		539.20
657		553.10
658		568.10

10

20

30

40

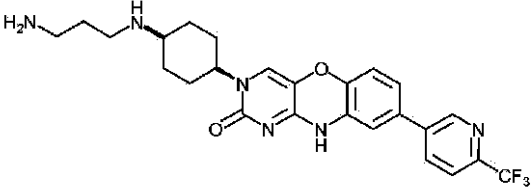
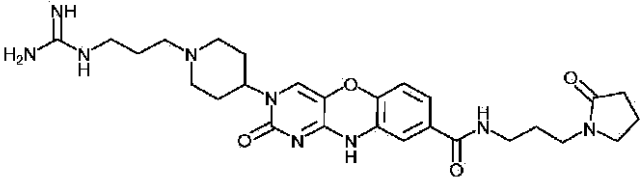
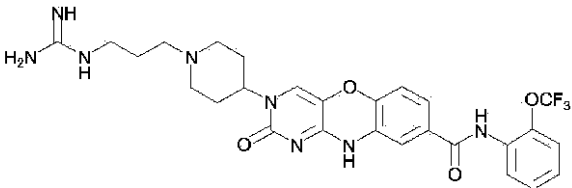
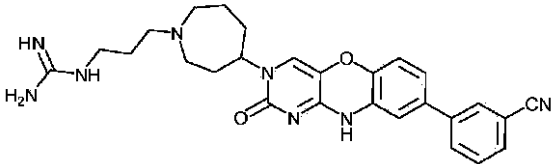
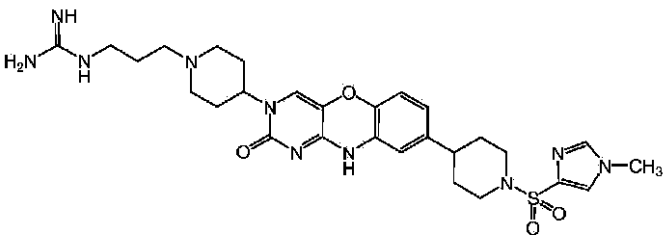
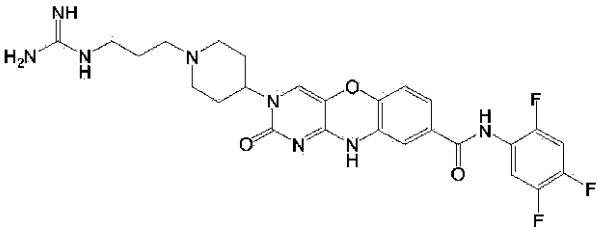
659		549.10
660		507.20
664		559.30
667		543.10
669		540.20
671		543.10

10

20

30

40

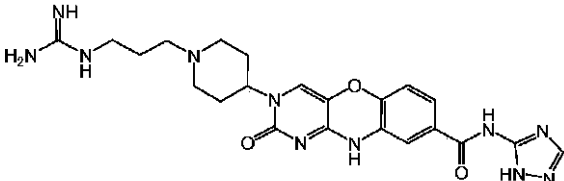
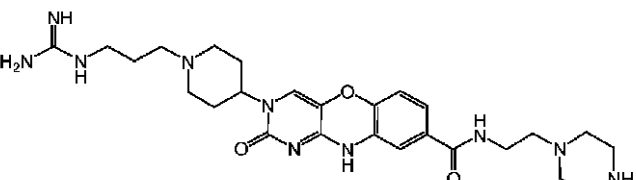
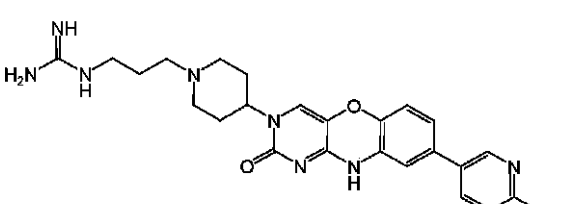
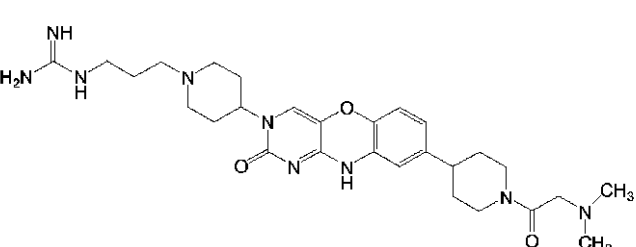
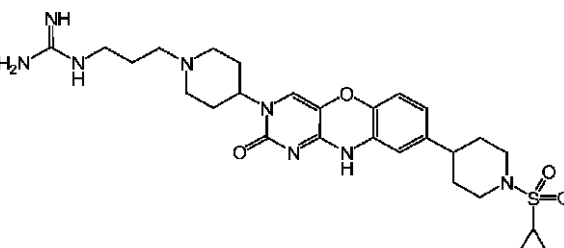
672		501.10
674		552.10
675		5871.10
676		499.10
681		611.20
685		557.10

10

20

30

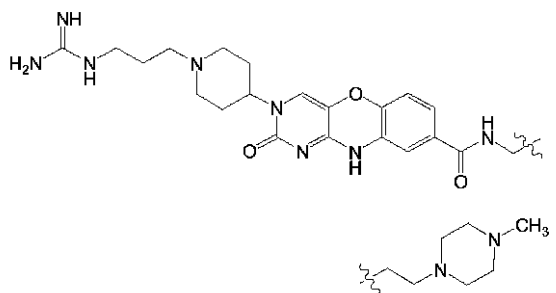
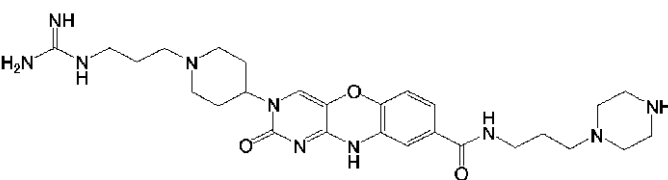
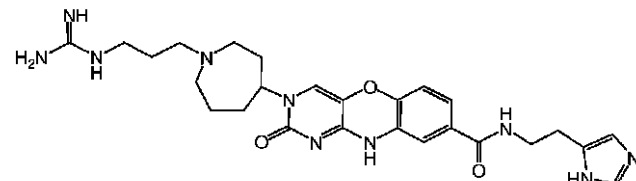
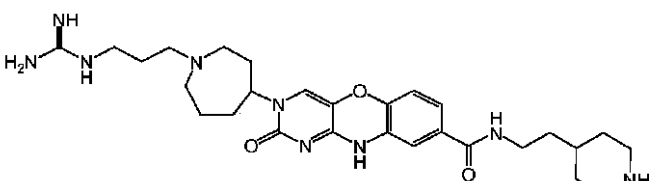
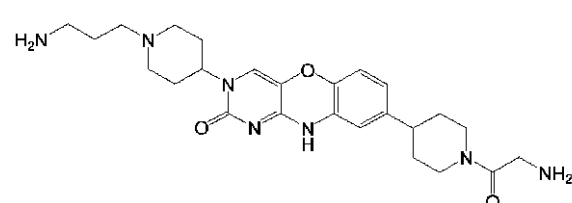
40

686		494.10
689		553.10
690		529.20
691		552.40
694		571.10

10

20

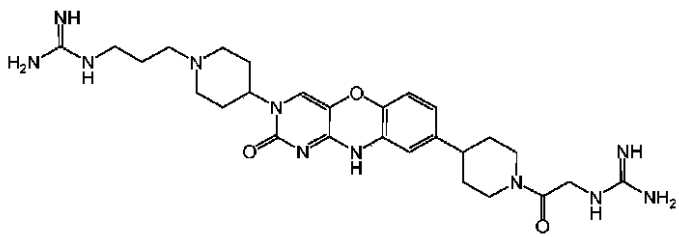
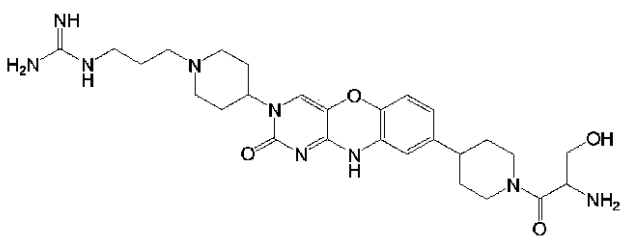
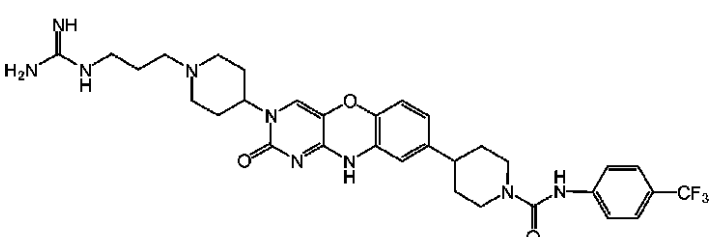
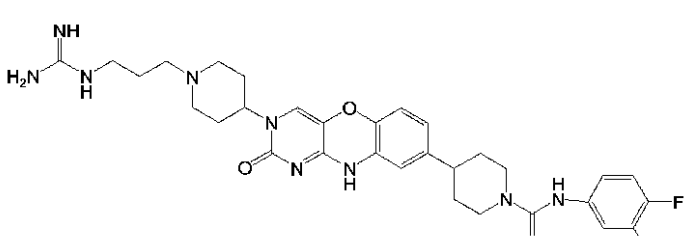
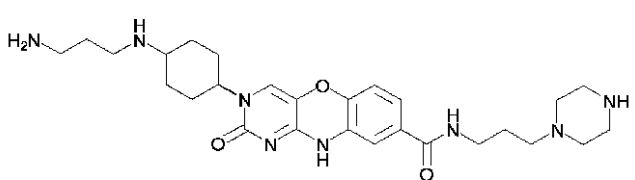
30

695		580.20
696		567.10
707		535.20
708		552.30
714		482.20

10

20

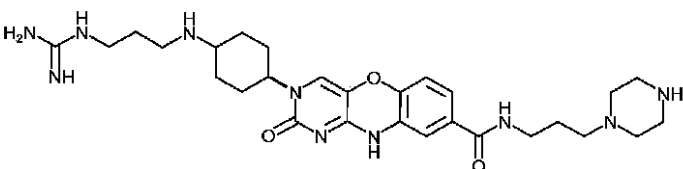
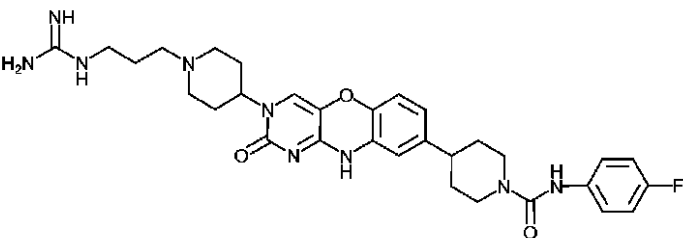
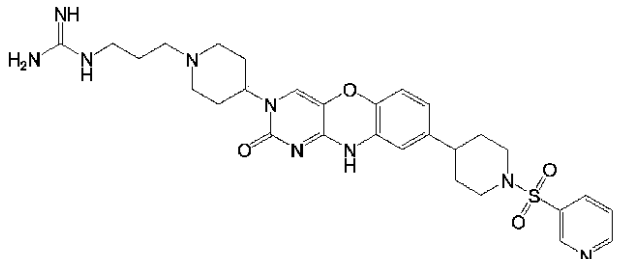
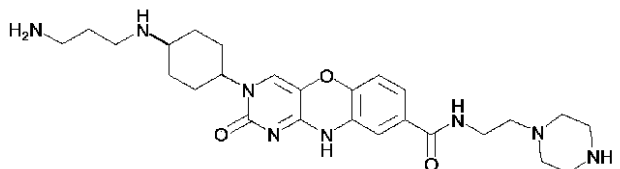
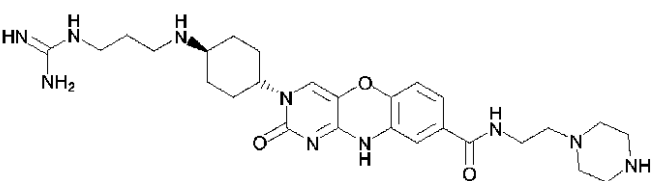
30

715	 <chem>NCCNC(=O)NCCCN1CCN(CC1)c2nc3c(nc(=O)n3O)c4ccc(cc4)C5CCN(CC5)C(=O)CCNC(=N)N</chem>	566.30
718	 <chem>NCCNC(=O)NCCCN1CCN(CC1)c2nc3c(nc(=O)n3O)c4ccc(cc4)C5CCN(CC5)C(=O)C(O)CN</chem>	554.30
729	 <chem>NCCNC(=O)NCCCN1CCN(CC1)c2nc3c(nc(=O)n3O)c4ccc(cc4)C5CCN(CC5)C(=O)Nc6ccc(cc6)C(F)(F)F</chem>	654.40
730	 <chem>NCCNC(=O)NCCCN1CCN(CC1)c2nc3c(nc(=O)n3O)c4ccc(cc4)C5CCN(CC5)C(=O)Nc6ccc(cc6)ClF</chem>	638.30
731	 <chem>NCCCN1CCN(CC1)c2nc3c(nc(=O)n3O)c4ccc(cc4)C5CCN(CC5)C(=O)NCCCN6CCN(CC6)N</chem>	525.10

10

20

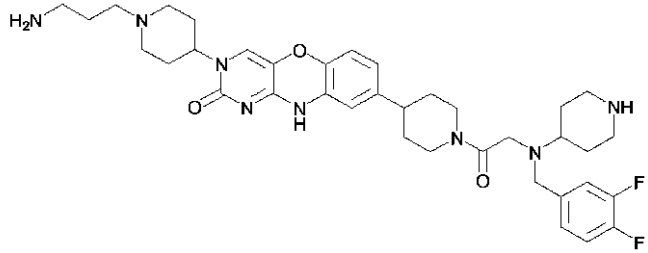
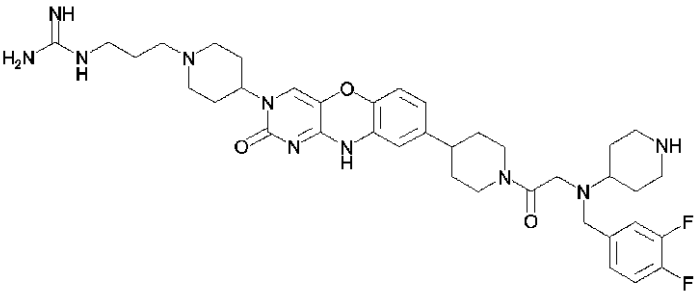
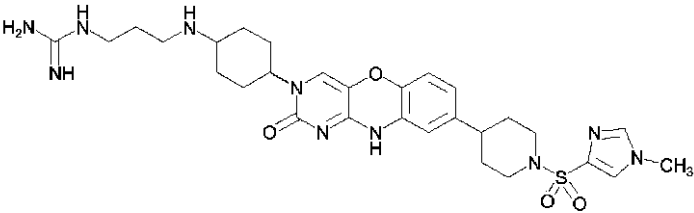
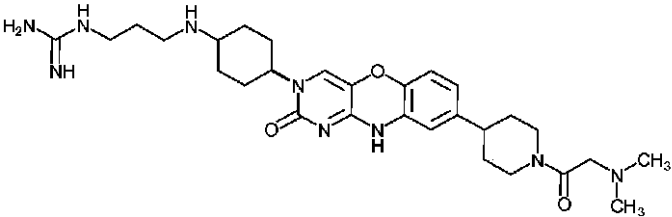
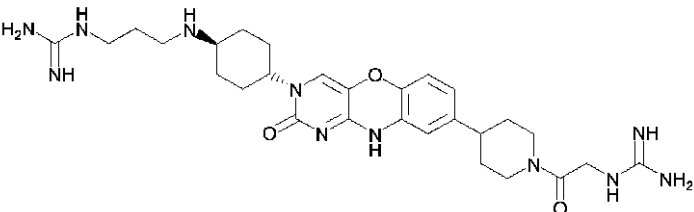
30

732		567.30
733		604.20
738		608.30
740		509.10
741		553.10

10

20

30

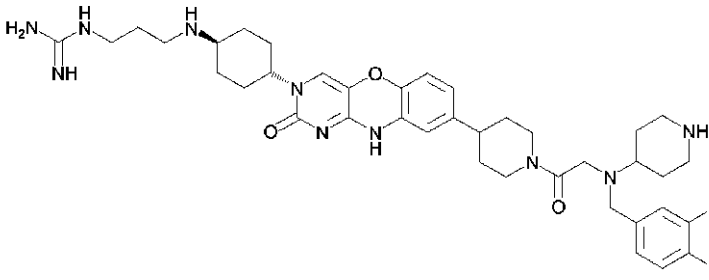
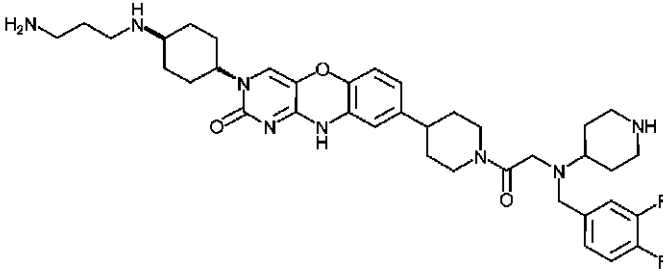
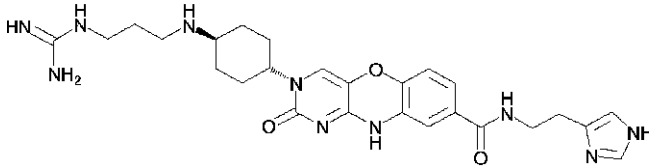
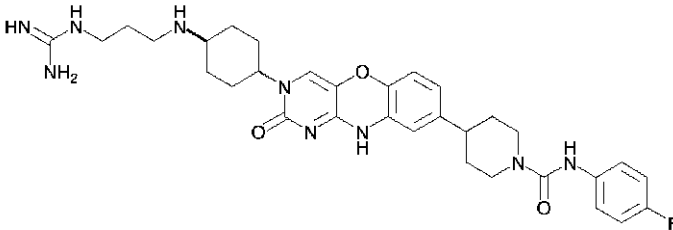
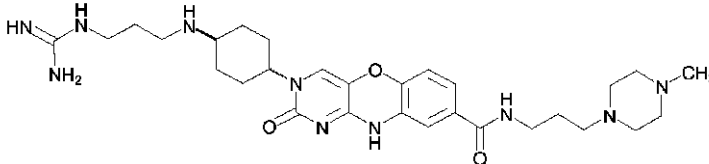
748		691.30
749		733.40
750		625.30
751		566.30
752		580.30

10

20

30

40

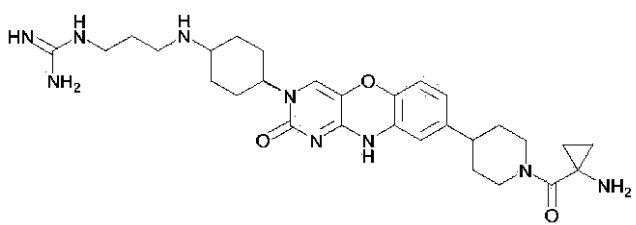
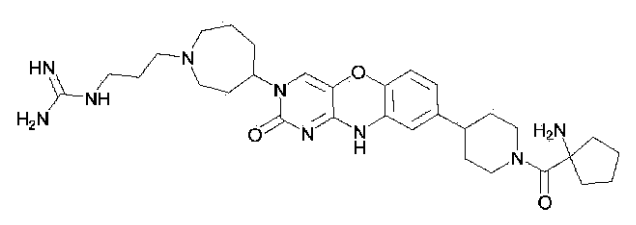
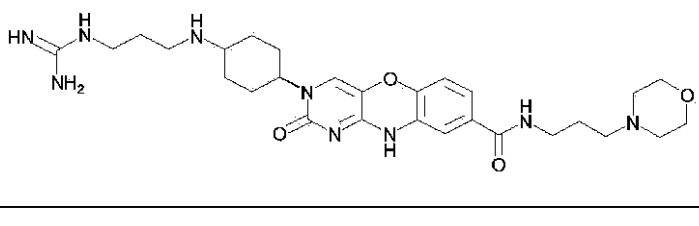
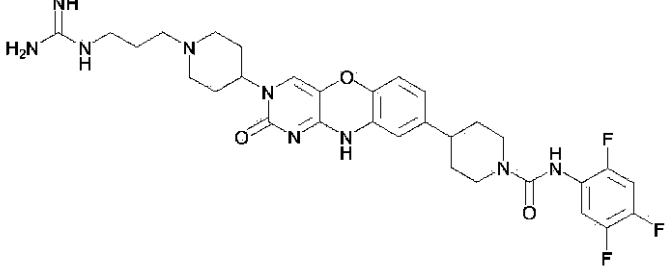
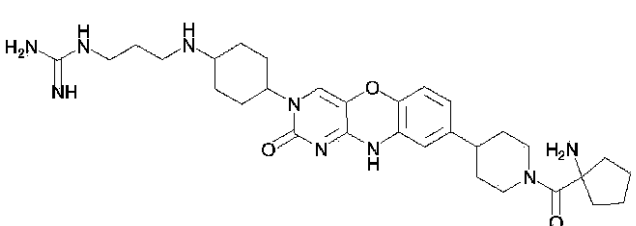
753		747.40
754		705.40
763		535.10
765		618.20
774		581.00

10

20

30

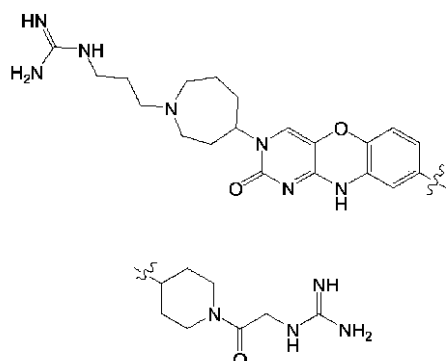
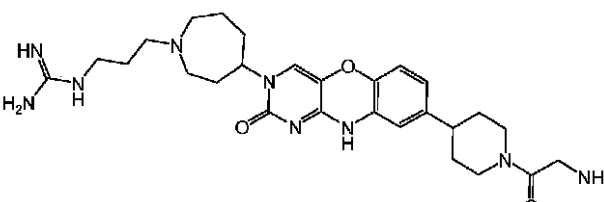
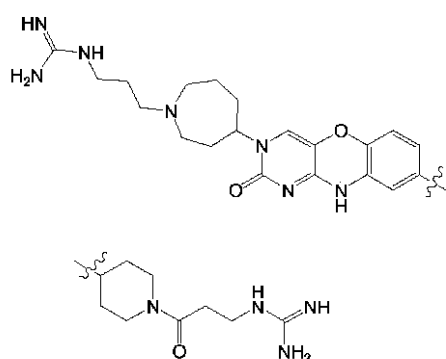
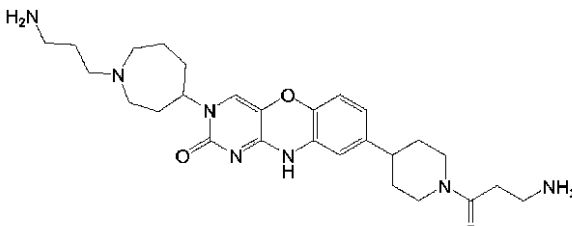
40

776		564.30
777		592.30
781		568.30
782		640.20
783		592.30

10

20

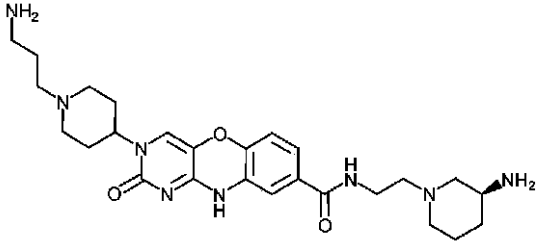
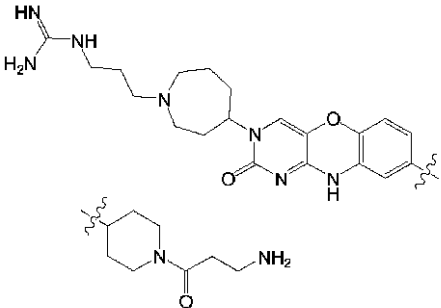
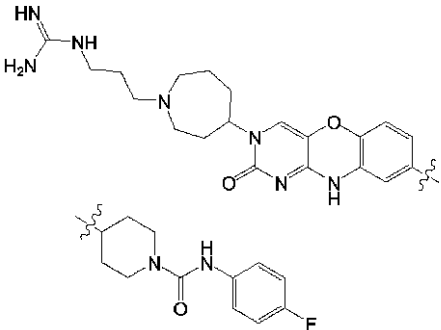
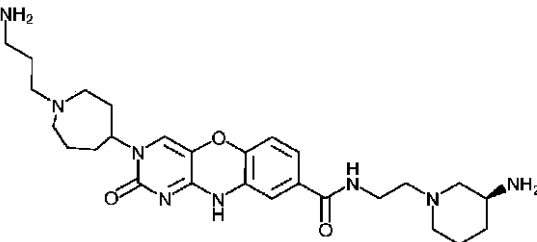
30

792	 <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem> <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem>	580.30
793	 <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem> <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem>	538.40
794	 <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem> <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem>	594.30
795	 <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem> <chem>N#N=C(N)NCCCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3O2)c4ccc(cc4)S*</chem>	510.30

10

20

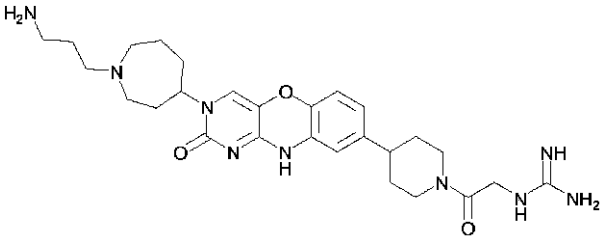
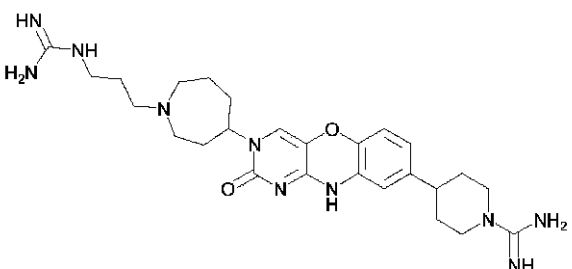
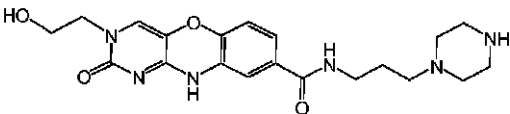
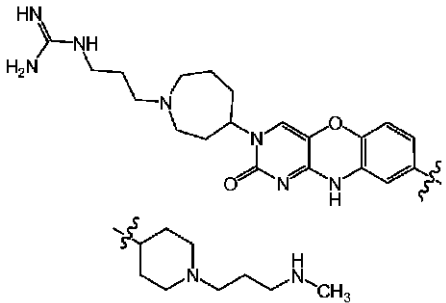
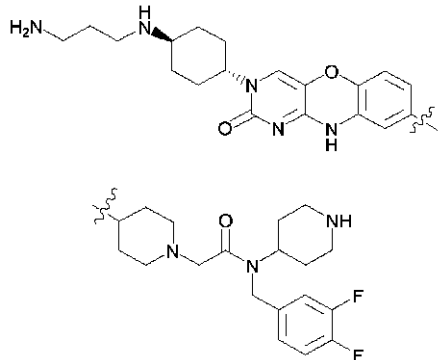
30

798		511.30
811		552.30
812		618.30
818		575.10

10

20

30

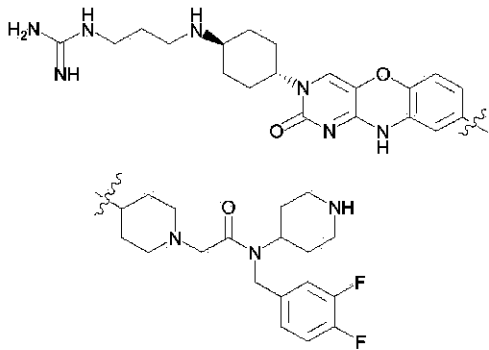
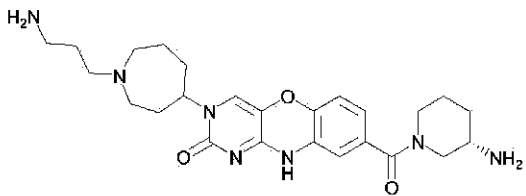
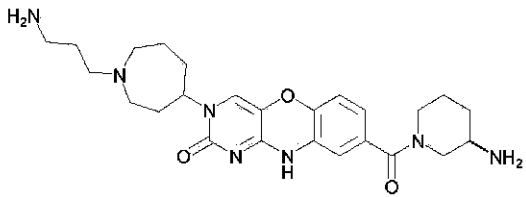
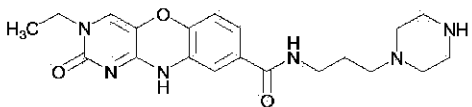
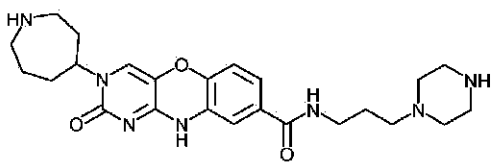
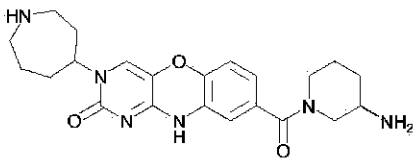
832		538.60
833		523.40
858		415.20
859		552.30
868		706.30

10

20

30

40

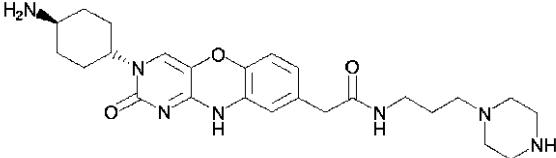
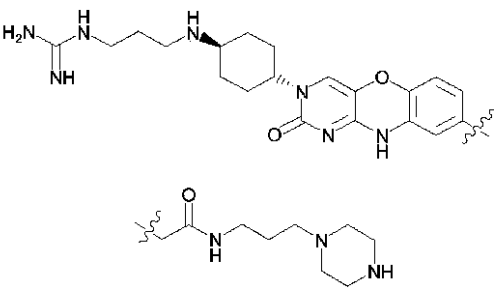
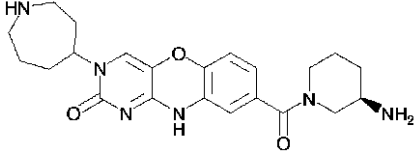
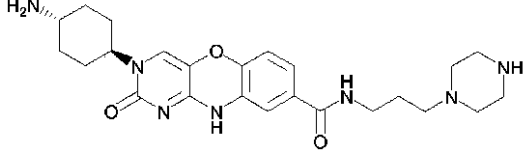
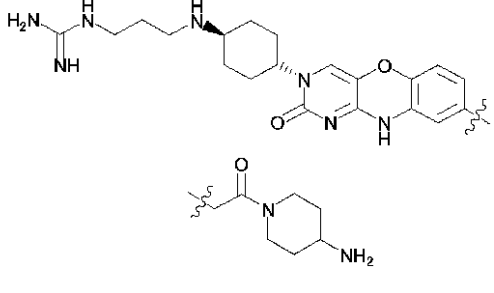
869		747.50
870		482.40
888		482.40
889		499.20
890		468.10
891		425.10

10

20

30

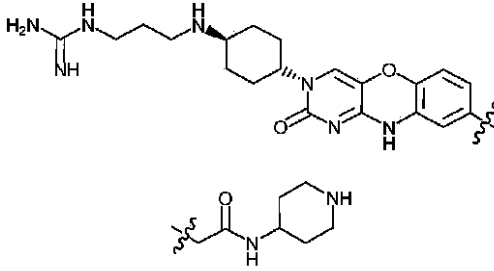
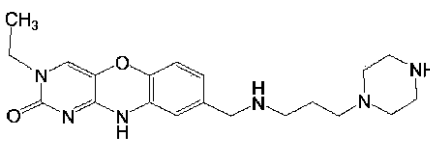
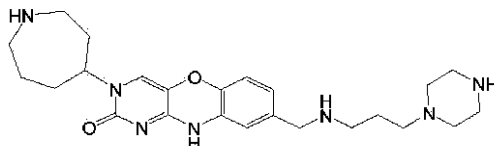
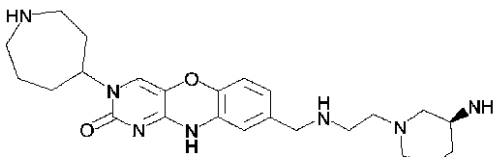
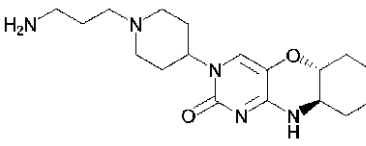
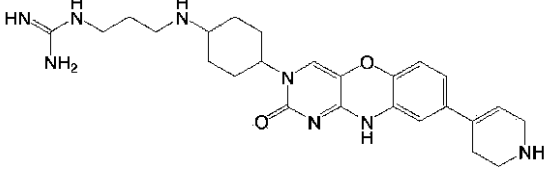
40

903		482.30
904		581.10
908		425.10
909		425.20
916		538.30

10

20

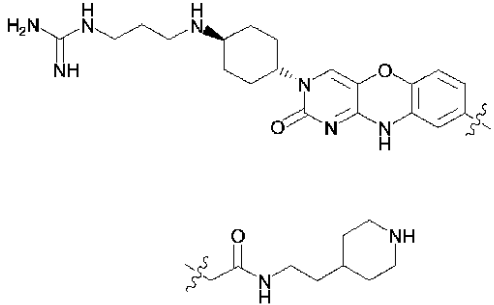
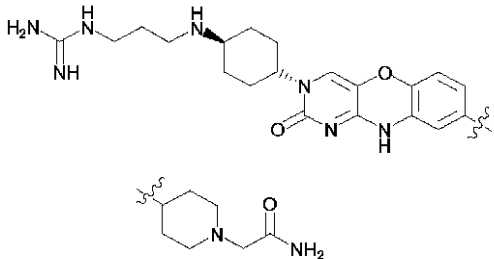
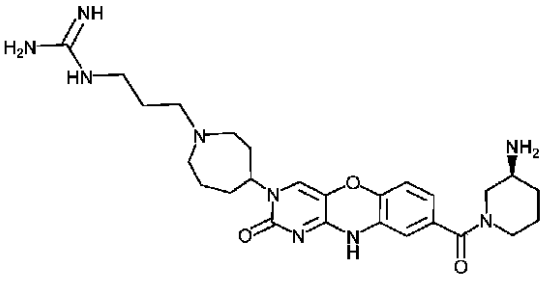
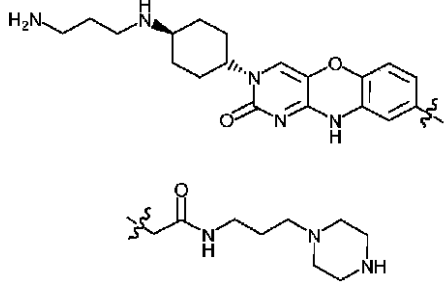
30

917		538.30
919		386.20
920		455.10
921		455.20
929		347.90
938		479.30

10

20

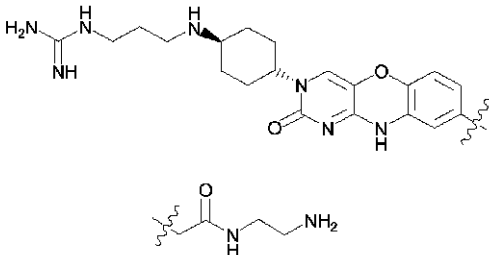
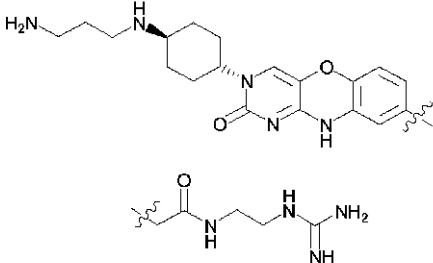
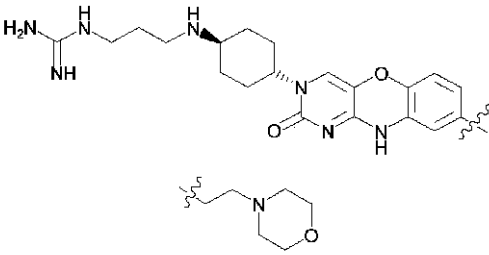
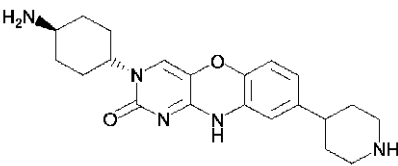
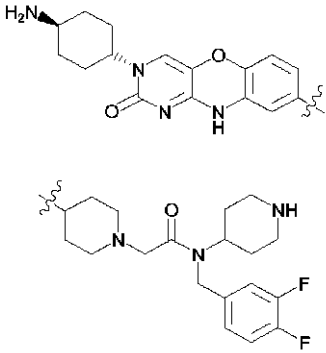
30

941		566.30
942		538.30
950		524.00
953		539.30

10

20

30

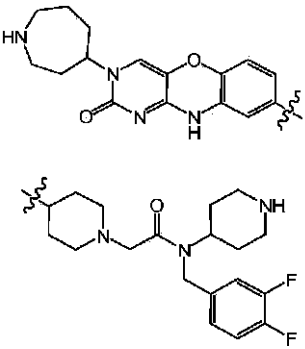
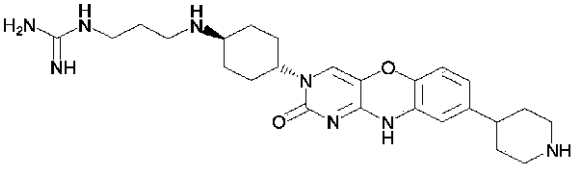
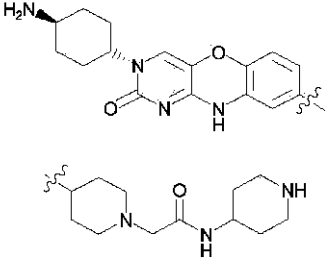
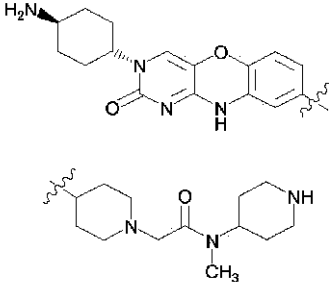
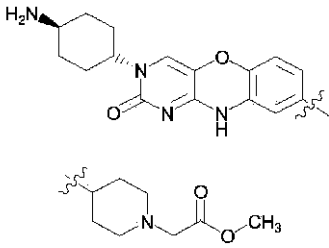
954		498.20
955		498.30
956		511.40
972		382.00
973		648.50

10

20

30

40

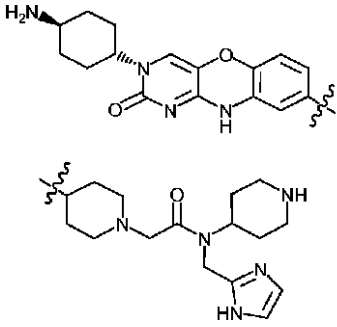
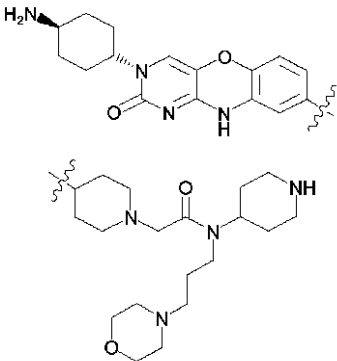
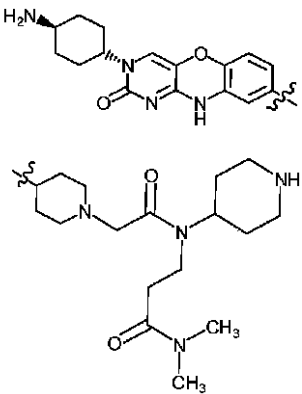
976		648.60
993		481.80
1006		522.80
1007		536.70
1008		454.80

10

20

30

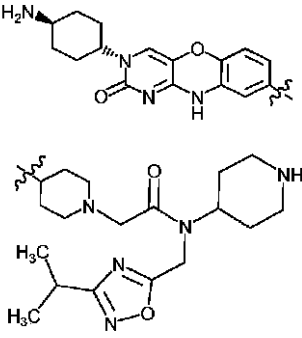
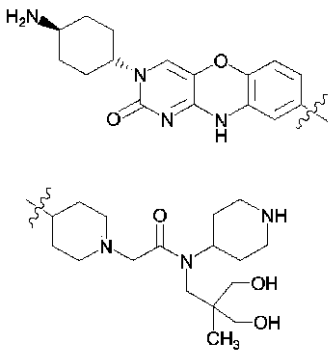
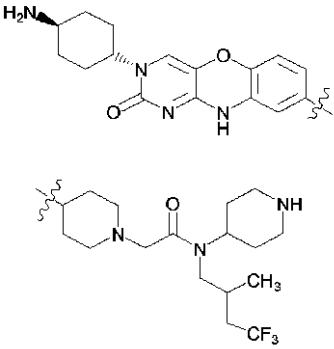
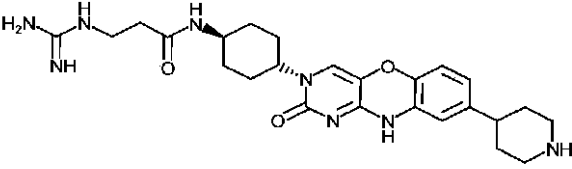
40

1014		602.60
1016		649.40
1025		621.40

10

20

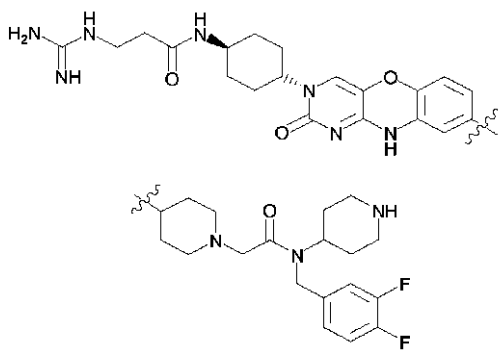
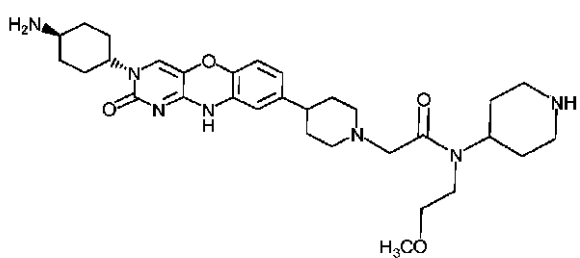
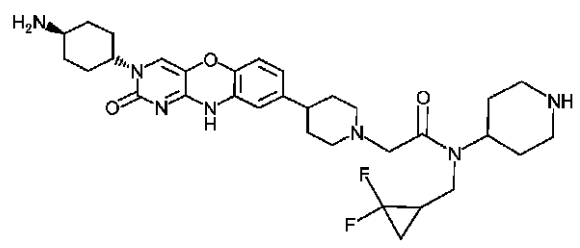
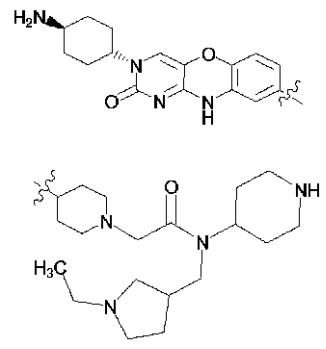
30

1026		646.60
1030		624.40
1031		646.30
1032		495.20

10

20

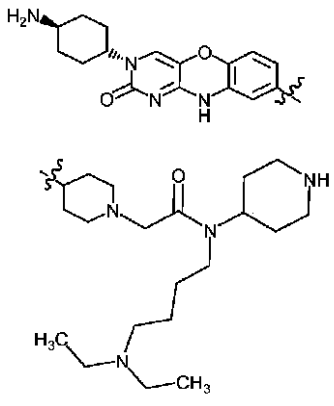
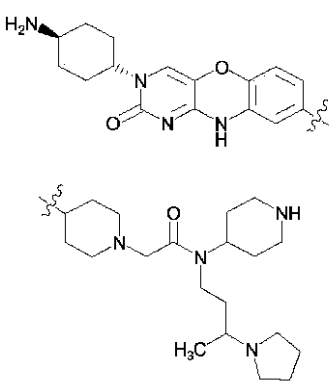
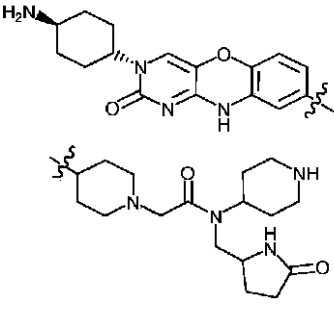
30

1033	 <chem>Nc1ccccc1C(=O)NCCNC(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2c3nc4c(nc(=O)n4O)c5ccccc53c6ccccc6N2C(=O)NCCN7CCCCC7Cc8cc(F)cc(F)cc8</chem>	761.30
1041	 <chem>COCNCCN(C(=O)CNCCN1CCCCC1)c2ccccc2N1CCCCC1Cc3ccc4c(nc(=O)n4O)c5ccccc53c6ccccc6N2C(=O)NCCN7CCCCC7Cc8cc(F)cc(F)cc8</chem>	580.40
1042	 <chem>F[C@H]1CC(F)C1CN(C(=O)CNCCN1CCCCC1)c2ccccc2N1CCCCC1Cc3ccc4c(nc(=O)n4O)c5ccccc53c6ccccc6N2C(=O)NCCN7CCCCC7Cc8cc(F)cc(F)cc8</chem>	612.40
1055	 <chem>CN1CCCC1C(=O)NCCN2CCCCC2Cc3ccc4c(nc(=O)n4O)c5ccccc53c6ccccc6N2C(=O)NCCN7CCCCC7Cc8cc(F)cc(F)cc8</chem>	633.40

10

20

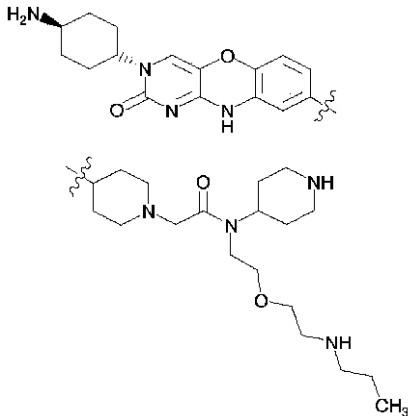
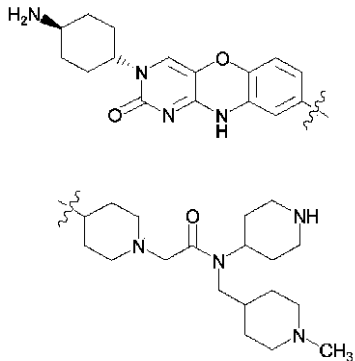
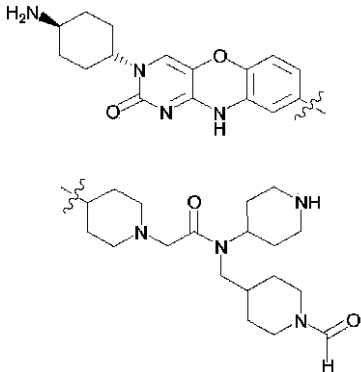
30

1056		649.40
1058		647.40
1070		619.20

10

20

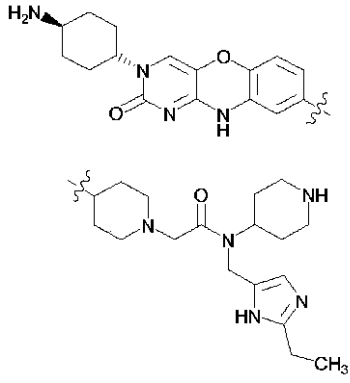
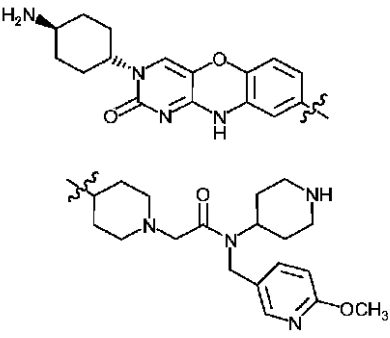
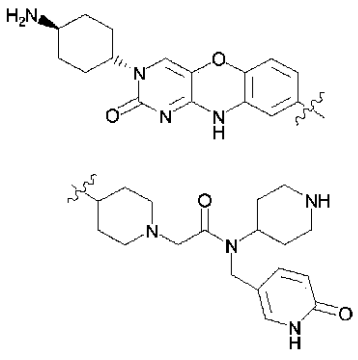
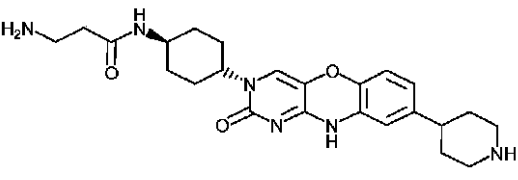
30

1071		651.30
1072		633.60
1073		647.40

10

20

30

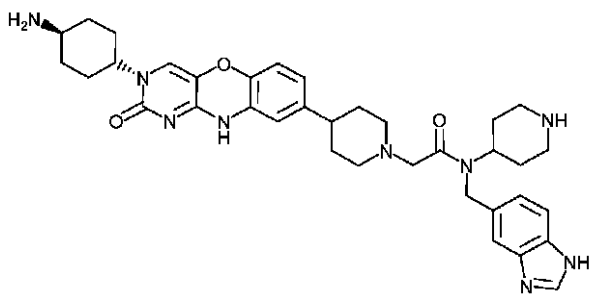
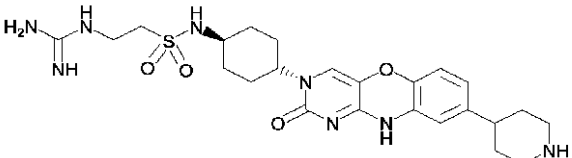
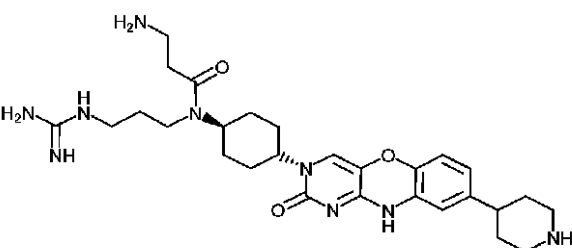
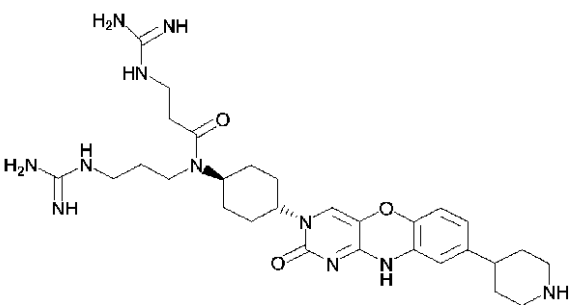
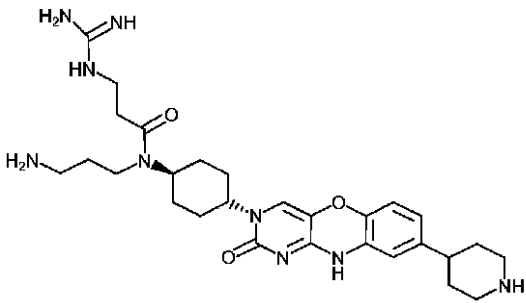
1082		630.40
1083		643.00
1084		629.40
1086		453.20

10

20

30

40

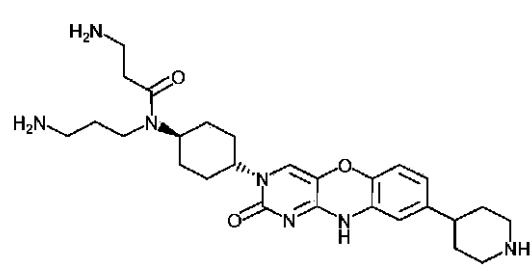
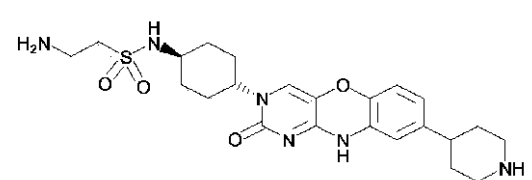
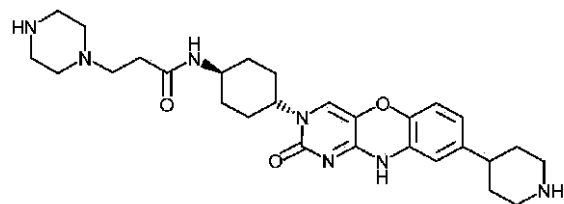
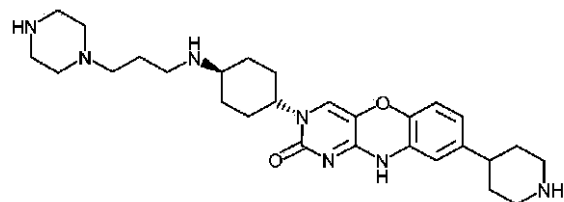
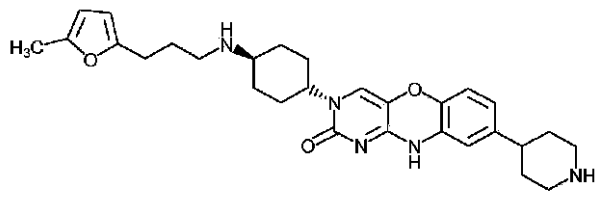
1096		652.30
1133		531.20
1134		552.30
1135		594.40
1145		552.30

10

20

30

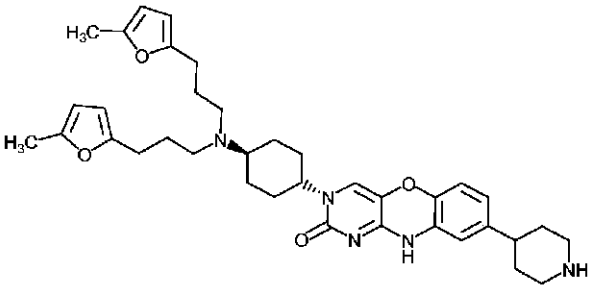
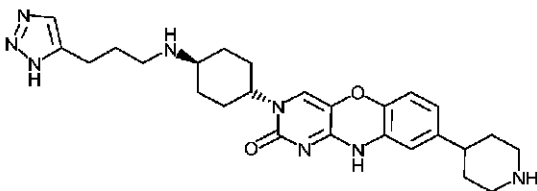
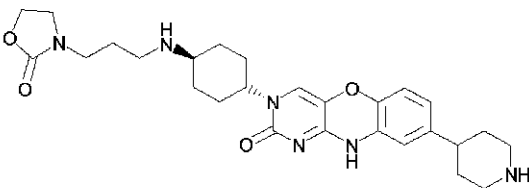
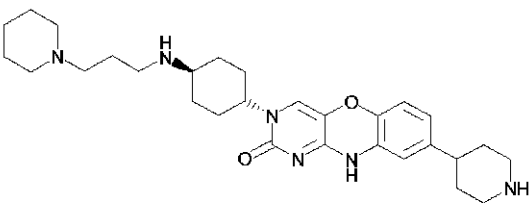
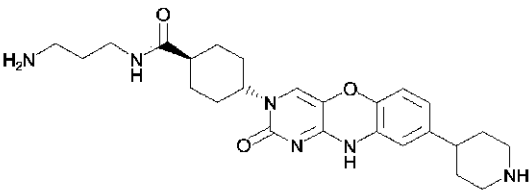
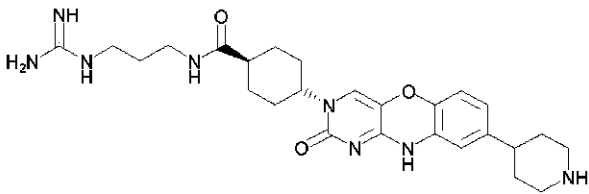
40

1146		510.30
1147		489.00
1192		522.10
1193		508.20
1197		504.10

10

20

30

1198		626.30
1212		491.10
1213		509.20
1234		507.50
1235		467.00
1236		509.20

10

20

30

40

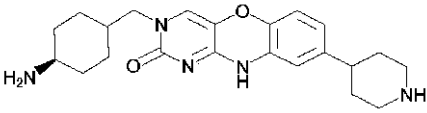
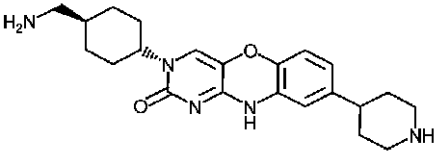
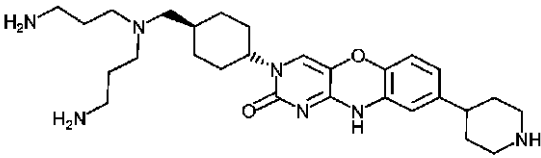
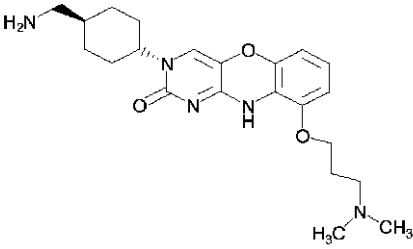
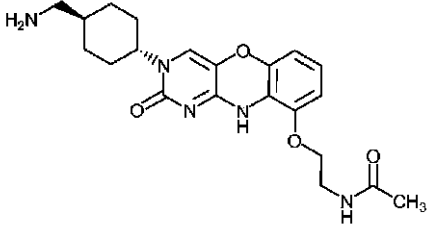
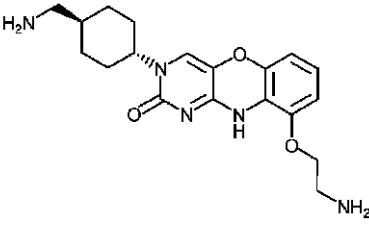
1237		495.20
1238		453.10
1244		496.50
1269		452.80
1270		495.20
1271		495.60

10

20

30

40

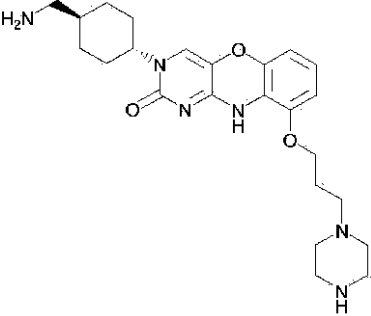
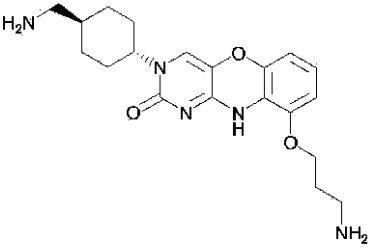
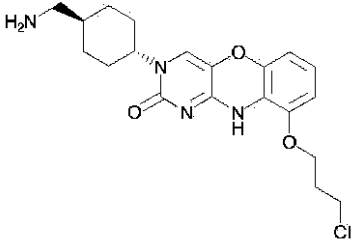
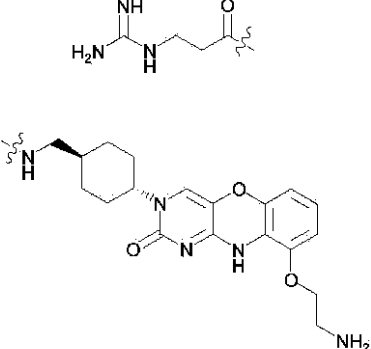
1368		396.3
1369		396.2
1370		510.1
1421		414.1
1426		413.9
1427		371.9

10

20

30

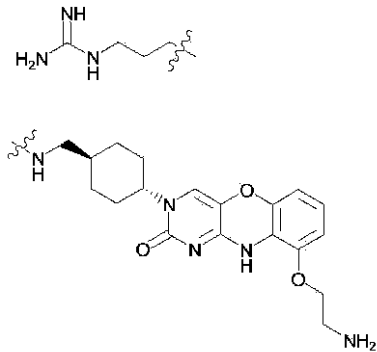
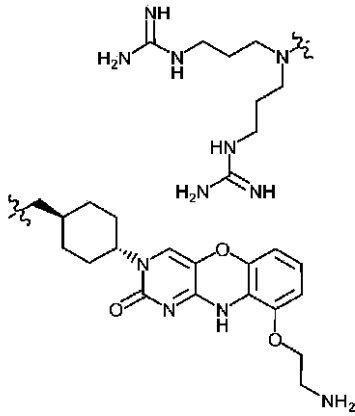
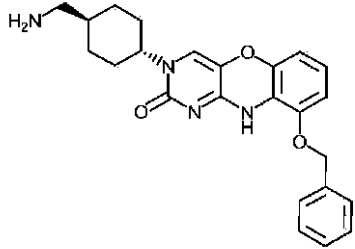
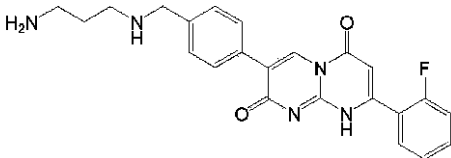
40

1441		455.6
1449		386.3
1450		405.4
1464		485.0

10

20

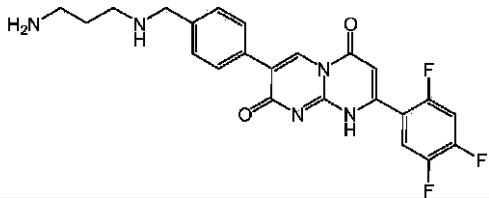
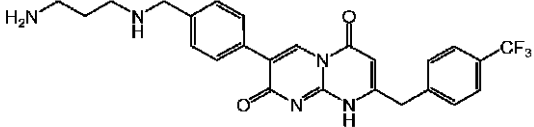
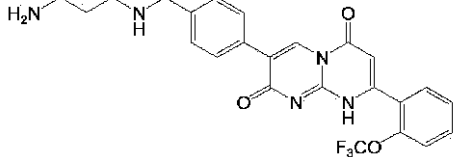
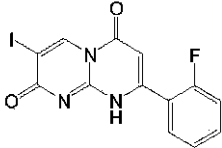
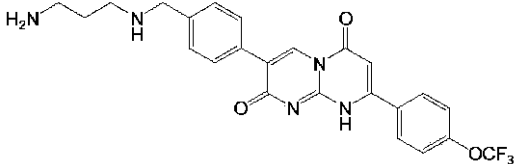
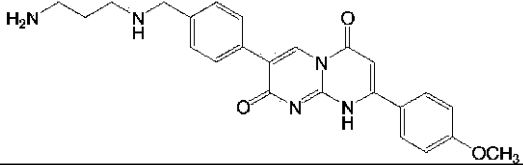
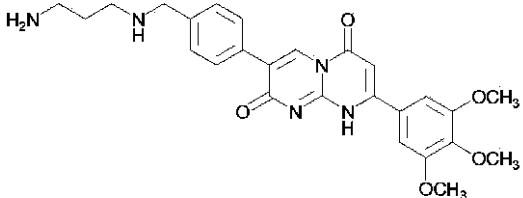
30

1465		471.9
1466		570.4
1467		419.0
360		420.10

10

20

30

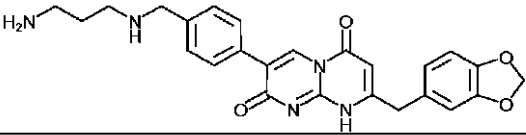
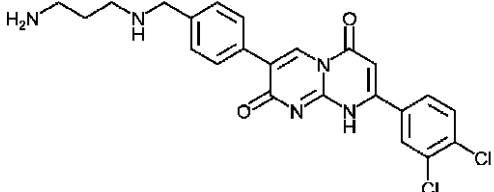
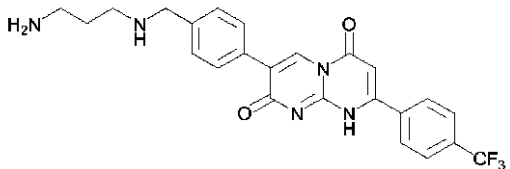
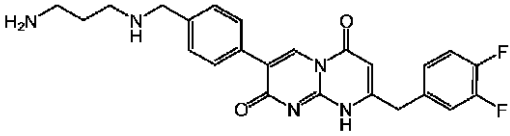
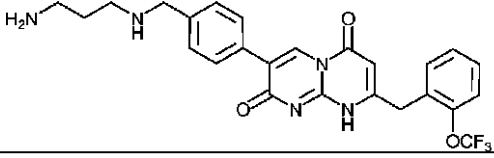
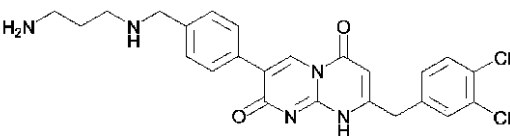
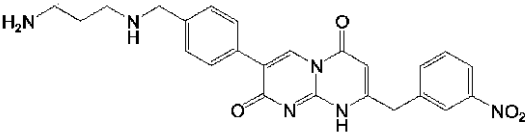
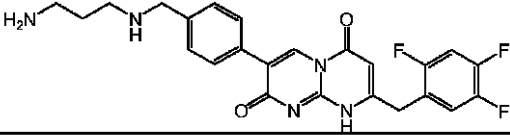
362		456.10
367		484.10
371		486.10
375		383.90
377		486.10
378		432.10
379		492.10

10

20

30

40

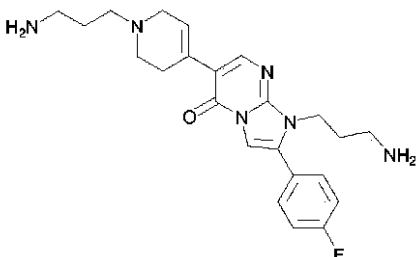
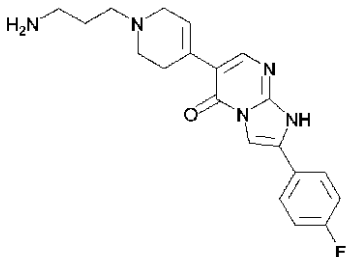
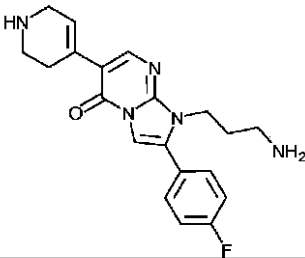
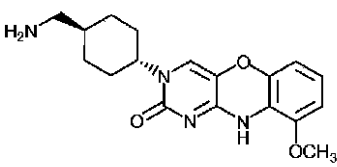
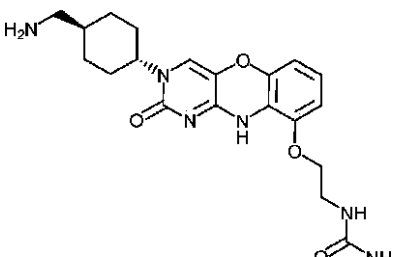
380		460.10
390		470.00
391		470.10
411		452.10
426		500.10
430		484.00
447		461.10
469		471.10

10

20

30

40

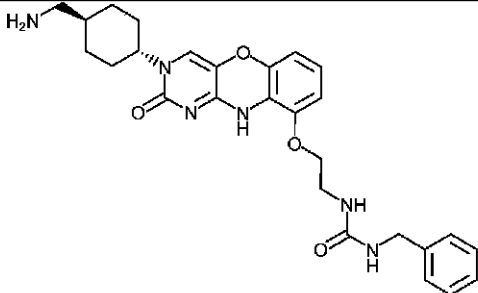
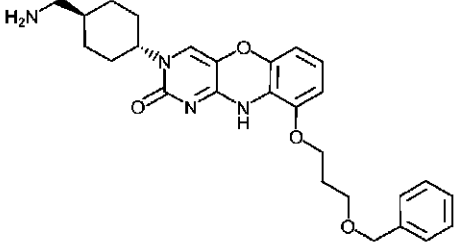
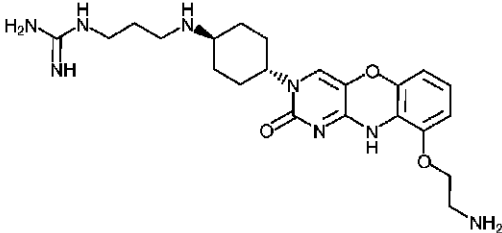
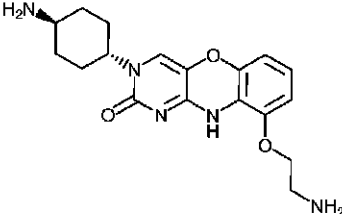
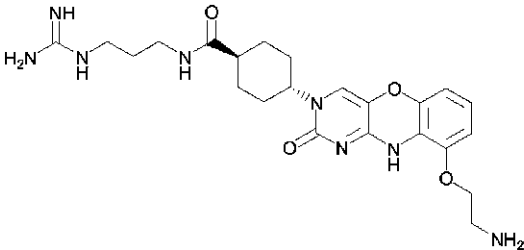
568		425.00
569		368.00
570		368.10
4000c		342.90
4001c		415.10
4002c		505.20

10

20

30

40

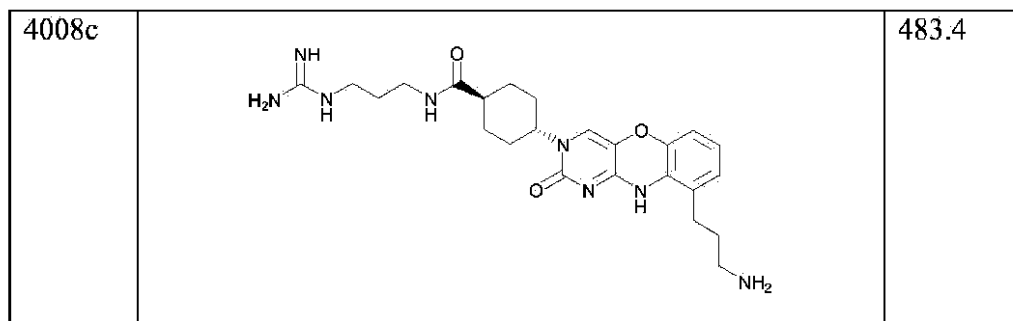
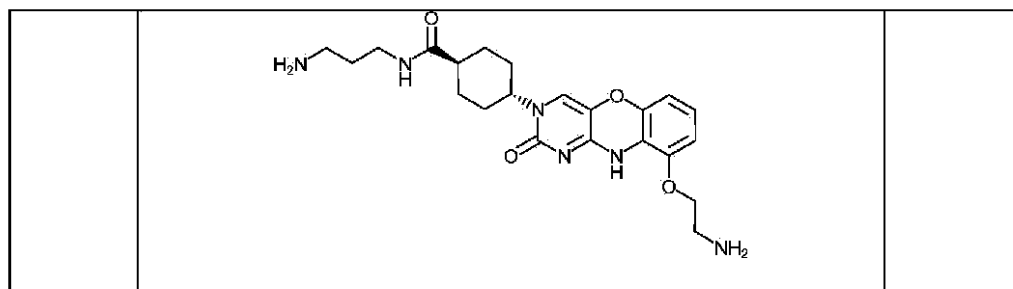
		
4003c		477.30
4004c		457.90
4005c		358.10
4006c		485.30
4007c		443.30

10

20

30

40



10

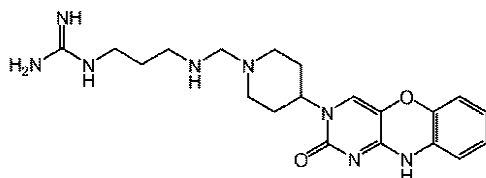
【0302】

さらなる実施形態では本発明の化合物は構造：

20

【0303】

【化96】



を有する化合物は包含しない。

【0304】

本発明の化合物は、当業者に周知の合成化学手法を用いて作製することができる。

30

【0305】

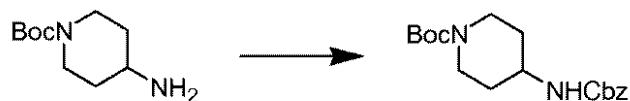
(実施例1)

592の合成

本発明の化合物は、本明細書で概要を示すスキームを含む当業者に周知の合成化学手法を用いて作製することができる。例示のため、化合物592の合成を以下で説明する。

【0306】

【化97】



40

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

THF (80 mL) 中の4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (11.98 g、58.4 mmol、1当量) の溶液に、23℃で重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 mL) を加え、次いでベンジルクロロホルマー (9.19 mL、64.2 mmol、1.1当量) を加えた。反応物を55分間攪拌し、次いで酢酸エチル (200 mL) と水 (100 mL) に分配させた。有機層を分離し、飽和ブライン溶液 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し濃縮して20.4 gの黄褐色固

50

体を得た。この物質を、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【0307】

【化98】



ピペリジン-4-イル-カルバミン酸ベンジルエステル

ジクロロメタン (100 mL) 中の 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (20.4 g、前のステップからの粗製物) の溶液に 23℃ でトリフルオロ酢酸 (40 mL) を加えた。45 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物を水 (100 mL) に溶解し、次いで固体炭酸カリウムを加えて pH 11 に塩基性化した。得られた溶液をジクロロメタン (2 × 150 mL) で抽出した。有機抽出液は著しく濁っていた。これらを乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し濃縮した。残留物をクロロホルム (70 mL) に溶解/懸濁し、観察された微粒子をガラスフリットで別した。溶液を濃縮して 15 g の茶色油状物を得た。この物質を、精製することなく次のステップで使用した。

【0308】

【化99】

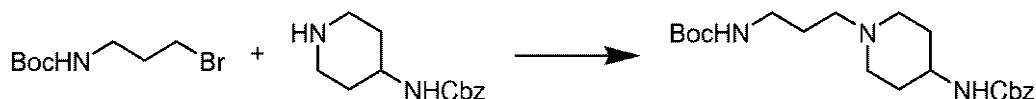


(3-ブロモプロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

ジクロロメタン (200 mL) 中の 3-ブロモプロピルアミン臭化水素酸塩 (12.8 g、58.4 mmol、1 当量) に 23℃ でトリエチルアミン (10.2 mmol、73.6 mmol、1.26 当量) を加え、次いでジ-tert-ブチルジカルボナート (12.8 g、58.4 mmol、1 当量) を加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を水 (200 mL) および飽和ブライン溶液 (200 mL) で逐次洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し濃縮して 13.9 g の所望生成物を透明油状物として得た。この物質を次のステップで直ちに使用した。

【0309】

【化100】



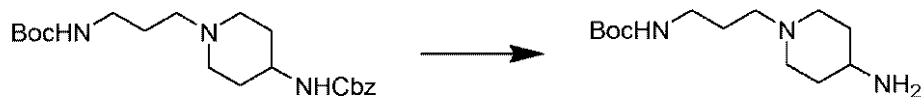
[1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の 23℃ でのピペリジン-4-イル-カルバミン酸ベンジルエステル (15 g、58.4 mmol、Boc-脱保護ステップからの粗生成物) の溶液に、炭酸カリウム (12.1 g、87.6 mmol、1.5 当量)、ヨウ化カリウム (4.85 g、29.2 mmol、0.5 当量) および (3-ブロモプロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (13.9 g、58.4 mmol、1 当量) を加えた。得られた混合物を 60℃ (油浴) に加温した。60℃ で 90 分間かけた後、反応混合物を 23℃ に冷却し、次いで酢酸エチルと水 (それぞれ 100 mL) に分配させた。有機層を分離し、飽和ブライン溶液 (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し濃縮した。生成物を Isco Combiflash 自動クロマトグラフィーシステムで精製した。残留物をジクロロメタン (25 mL) 中の溶液として 330 g シリカゲルカラムに充填し、次いでジクロロメタン中のメタノール中 2 M アンモニア (メタノール中の 0~12.5% 2 M アンモニア直線勾配、100 mL/分の流量で 12 倍カラム容積にわたって) で溶出させて 16.9 g (43.2 mmol、3 ステップで 74%) の表題

化合物を透明油状物として得た。

【0310】

【化101】

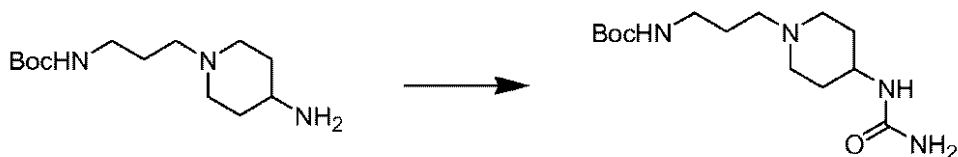


〔3-（4-アミノピペリジン-1-イル）-プロピル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル

エタノール（200 mL）中の〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-カルバミン酸ベンジルエステル（16.9 g、43.2 mmol、1当量）の溶液に23℃でパラジウム炭素（2.25 g、10重量%、湿潤、Degussa型）を加えた。反応容器を水素（バルーン）の雰囲気下に置き、14時間攪拌した。この時点でtlc分析は反応が完了していないことを示した。混合物をセライト（Celite）パッドを通してろ過し、エタノール（100 mL）で洗浄した。得られた溶液を新鮮なパラジウム触媒（2.25 g）で処理し、次いで50℃で水素（バルーン）雰囲気下に置いた。7時間後、tlc分析は、出発原料が完全に消費されていることを示す。反応混合物を23℃に冷却し、次いでセライトでろ過し、エタノール（200 mL）で洗浄した。ろ液を濃縮して11.1 g（43.2 mmol、100%）の所望化合物を得た。

【0311】

【化102】

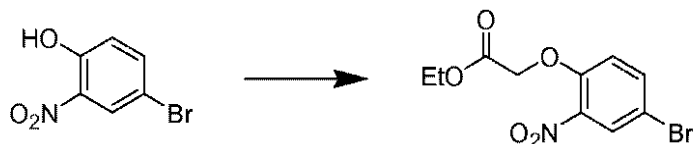


〔3-（4-ウレイドピペリジン-1-イル）-プロピル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン中の0℃（氷水浴）での〔3-（4-アミノピペリジン-1-イル）-プロピル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル（7.34 g、28.6 mmol、1当量）の溶液に、トリエチルアミン（5.97 mL、42.9 mmol、1.5当量）を加え、次いでフェニルクロロホルマート（3.97 mL、31.4 mmol、1.1当量）を加えた。反応混合物を0℃で2.5時間攪拌し、次いでジクロロメタン（200 mL）と重炭酸ナトリウム飽和水溶液（250 mL）に分配させた。有機層を分離させた。水層をジクロロメタン（50 mL）で再抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し濃縮して10.5 gのフェニルカルバマートを白色半固体として得た。粗製残留物をメタノール（60 mL）に溶解し、次いで水酸化アンモニウム水溶液（28%アンモニア、60 mL）で処理した。23℃で15時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物をエチルエーテル（300 mL）で処理して沈殿物を得た。23℃で2時間静置した後、沈殿物を、中程度の多孔率のガラスフリットでろ取した。集めた白色固体を真空下で乾燥して6.23 g（20.8 mmol、73%）の所望ウレアを得た。

【0312】

【化 1 0 3】



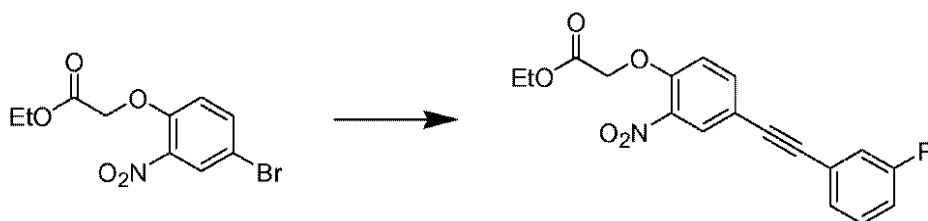
〔４－ブロモ－２－ニトロ－フェノキシ〕－酢酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ニトロ－フェノール（３．２８ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に２３℃で炭酸カリウム（４．１４ｇ、３０ｍｍｏｌ、２当量）を加え、次いでブromo酢酸エチル（１．８４ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。得られた混合物を６０℃（油浴）で９０分間加温し、次いで２３℃に冷却した。反応混合物を酢酸エチル：ヘプタン（１：１）と水（それぞれ１００ｍＬ）に分配させた。有機層を分離し、水、飽和ブライン溶液（それぞれ１００ｍＬ）で逐次洗浄し、次いで乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、ろ過し濃縮して４．５０ｇ（１１．５ｍｍｏｌ、７７％）の生成物を黄色油状物として得た。

10

【 0 3 1 3】

【化 1 0 4】



20

〔４－（３－フルオロ－フェニルエチニル）－２－ニトロ－フェノキシ〕－酢酸エチルエステル

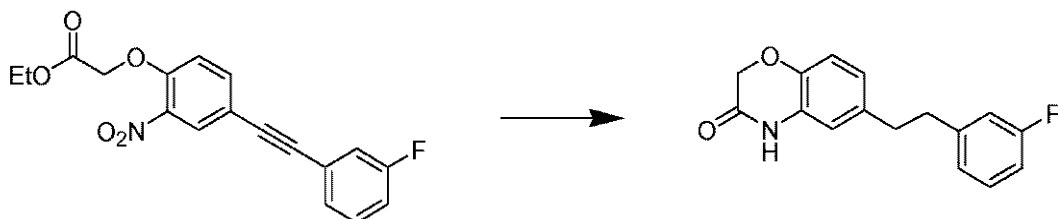
マイクロ波反応器に入れたジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の〔４－ブロモ－２－ニトロ－フェノキシ〕－酢酸エチルエステル（２．９５ｇ、９．７０ｍｍｏｌ、１当量）および１－エチニル－３－フルオロベンゼン（１．３４ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、トリエチルアミン（４．０５ｍＬ、２９．１ｍｍｏｌ、３当量）、ヨウ化銅（５５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、０．０３当量）およびtrans-ジクロロビス（トリ－オ－トリルホスフィン）パラジウム（II）（１５２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．０２当量）を加えた。反応物をアルゴン雰囲気下に置き、次いでマイクロ波反応器中、８０℃に３０分間加熱した。次いで反応混合物を酢酸エチル：ヘプタン（１：１）と１．０Ｎ塩酸水溶液（それぞれ１００ｍＬ）に分配させた。有機層を分離し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、１：１重炭酸ナトリウム飽和水溶液：塩化アンモニウム飽和水溶液、飽和ブライン溶液（それぞれ１００ｍＬ）で逐次洗浄し、次いで乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、ろ過し濃縮した。生成物をIsco Combiflash自動クロマトグラフィ－システムで精製した。残留物をジクロロメタン（５ｍＬ）中の溶液として１２０ｇシリカゲルカラムに充填し、次いでヘプタン中の酢酸エチル（０～４０％酢酸エチル直線勾配、８５ｍ

30

40

【 0 3 1 4】

【化105】



6-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

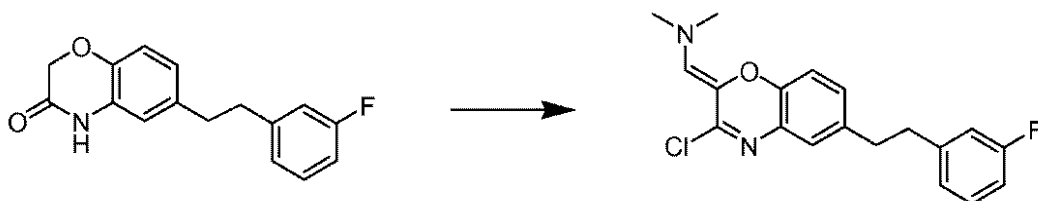
10

酢酸エチル（50 mL）中の[4-(3-フルオロフェニルエチニル)-2-ニトロフェノキシ]-酢酸エチルエステル（1.72 g、5.01 mmol、1当量）の溶液にパラジウム炭素（500 mg、10重量%、湿潤、Degussa型）を加えた。反応容器を水素（バルーン）雰囲気下に置き、23℃で15時間撹拌した。この時点でLCMS分析により、反応物が所望ベンゾオキサジン生成物（多量）と非環化アニリン（少量）の混合物を含有することが示された。混合物をセライトパッドを通してろ過し、酢酸エチル（100 mL）で洗浄した。溶液を濃縮し、次いで酢酸エチル（100 mL）に再溶解し、2時間還流させた。LCMS分析は、環化：非環化比に改善が認められないことを示す。パラトルエンスルホン酸水和物（111 mg）を加え、得られた溶液を1時間さらに還流させた。溶液を23℃に冷却し、次いで水、1.0 N塩酸水溶液、飽和ブライン水溶液（それぞれ100 mL）で逐次洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し濃縮した。生成物をIsco Combiflash自動クロマトグラフィーシステムで精製した。残留物をジクロロメタン（5 mL）中の溶液として80 gシリカゲルカラムに充填し、次いでジクロロメタン中のメタノール（0～5%メタノール直線勾配、60 mL/分の流量で18倍カラム容積にわたって）で溶出させて1.15 g（4.24 mmol、85%）の表題化合物を黄褐色固体として得た。

20

【0315】

【化106】



30

{3-クロロ-6-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-ベンゾ[1,4]オキサジン-2-イリデンメチル}-ジメチルアミン

クロロホルム（10 mL）中のジメチルホルムアミド（0.82 mL、10.6 mmol、2.5当量）の溶液に0℃でオキシ塩化リン（V）（0.78 mL、8.49 mmol、2当量）を加えた。0℃で10分間撹拌した後、反応容器を23℃で10分間加温し、次いで0℃に再冷却した。クロロホルム（7 mL）中の6-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンの溶液を加えた。0℃でさらに5分間撹拌した後、反応物を4時間還流加温（油浴）し、次いで23℃に冷却し、ジクロロメタンと水（それぞれ100 mL）に分配させた。水層を5 N水酸化ナトリウム水溶液でpH 12に調節し、次いで有機層を分離させた。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、脇に置いた。元の水層をジクロロメタン（100 mL）で再抽出した。2つの有機抽出液を合わせて、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し濃縮した。生成物をIsco Combiflash自動クロマトグラフィーシステムで精製した。残留物をジクロロメタン（5 mL）中の溶液として80 gシリカゲルカラムに充填し、次いでヘプタン中の酢酸エチル（0～40%酢酸エチル直線勾配、60 mL/分の流量で16倍カラム容

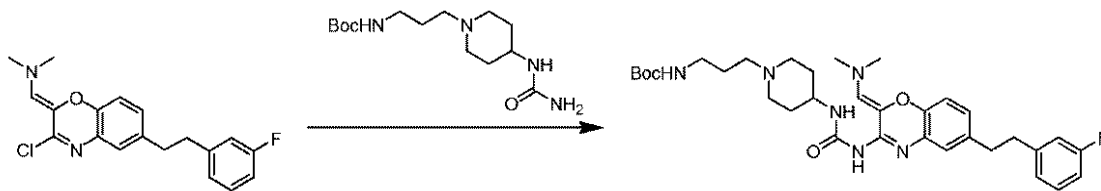
40

50

積にわたって)で溶出させて985mg(2.86mmol、67%)の表題化合物をオレンジ色/茶色油状物として得た。

【0316】

【化107】



10

{3-[4-(3-{2-ジメチルアミノメチレン-6-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル}-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

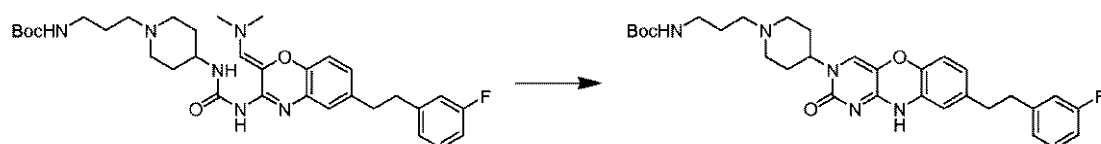
ジオキサン(15mL)中の{3-クロロ-6-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-ベンゾ[1,4]オキサジン-2-イリデンメチル}-ジメチルアミン(500mg、1.45mmol、1当量)および[3-(4-ウレイド-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(435mg、1.45mmol、1当量)の溶液に、酢酸パラジウム(II)(3.2mg、0.0145mmol、0.01当量)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントロス、17mg、0.029mmol、0.02当量)および炭酸セシウム(709mg、2.18mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物をアルゴンでスパーズさせ、次いで反応容器を密封し(ねじぶたをし)、100℃の油浴中に置いた。100℃で14時間かけた後、反応物を23℃に冷却し、次いで酢酸エチルと水(それぞれ100mL)に分配させた。有機層を分離し、飽和ブライン溶液(100mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し濃縮した。生成物をIsco Combiflash自動クロマトグラフィーシステムで精製した。残留物をジクロロメタン(5mL)中の溶液として80gシリカゲルカラムに充填し、次いでジクロロメタン中のメタノール2Mアンモニア(メタノール中の0~8%2Mアンモニア直線勾配、60mL/分の流量で18倍カラム容積にわたって)で溶出させて313mg(0.515mmol、36%)の表題化合物を黄色/茶色固体として得た。

20

30

【0317】

【化108】



[3-(4-{7-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-2-オキソ-2,9-ジヒドロ-10-オキサ-1,3,9-トリアザ-アントラセン-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

酢酸(15mL)中の{3-[4-(3-{2-ジメチルアミノメチレン-6-[2-(3-フルオロフェニル)-エチル]-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル}-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(310mg、0.510mmol、1当量)の溶液をマイクロ波反応器に入れた。反応物をアルゴン雰囲気下に置き、次いでマイクロ波反応器中、100℃に90分間加熱した。LCMS分析は所望生成物が得られたことを示したが、Bocの部分的な損失が生じた。酢酸溶液を濃縮し、次いで残留物をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、炭酸カリウム(600mg、4.34mmol、8.5当量)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(190mg、0.872mmol、1.7当量)で処理した。23℃で30分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水(それぞれ60mL)に分配させ

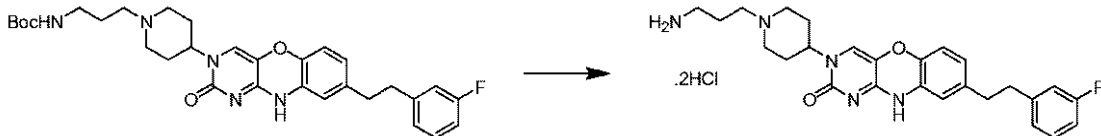
50

た。有機層を分離し、飽和ブライン溶液（50 mL）で洗浄し、次いで乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し濃縮した。残留物を1：1酢酸エチル：ヘプタン（10 mL、高温）に溶解／懸濁した。冷却した後、固体をろ取した。固体をシリカゲル（5 g）に吸着させ、次いでIscocombiFlash自動クロマトグラフィーシステムで精製した。生成物を、40 gシリカゲルカートリッジを用いて、ジクロロメタン中のメタノール中2 Mアンモニア（メタノール中の0～8 % 2 Mアンモニア直線勾配、40 mL／分の流量で24倍カラム容積にわたって）で溶出させて94 mg（0.167 mmol、33 %）の表題化合物を淡黄色固体として得た。

【0318】

【化109】

10



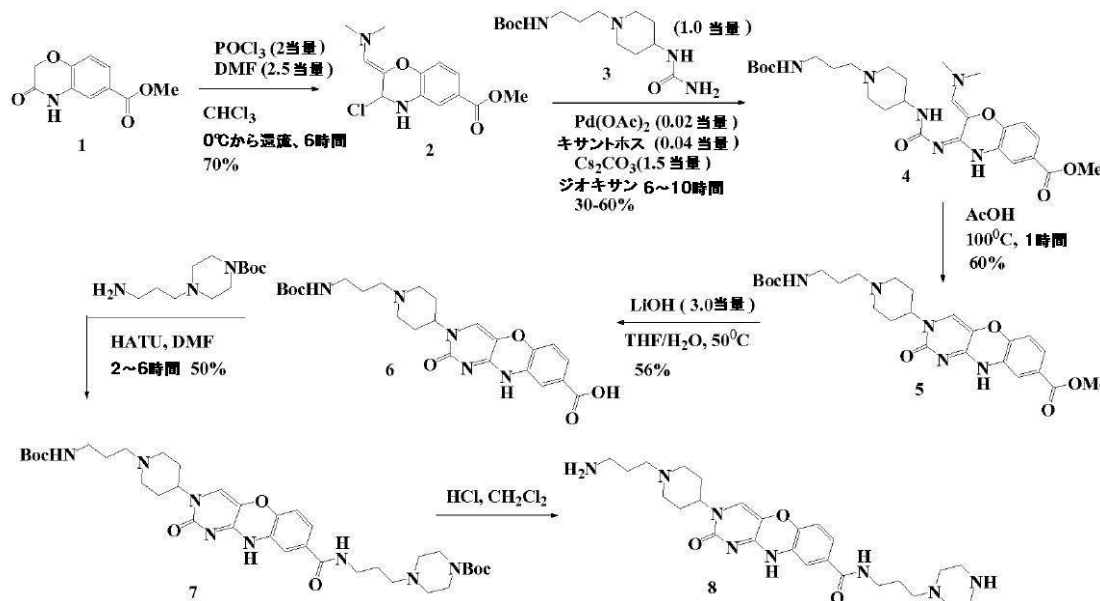
3-〔1-（3-アミノプロピル）-ピペリジン-4-イル〕-7-〔2-（3-フルオロフェニル）-エチル〕-3H, 9H-10-オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-2-オン

ジクロロメタン（10 mL）中の〔3-（4-〔7-〔2-（3-フルオロフェニル）-エチル〕-2-オキソ-2, 9-ジヒドロ-10-オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-3-イル〕-ピペリジン-1-イル）-プロピル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル（94 mg、0.167 mmol、1当量）の溶液に、23℃でトリフルオロ酢酸（4.0 mL）を加えた。反応物を30分間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を水（10 mL）に溶解し、次いで1.0 N塩酸水溶液（2.0 mL）で処理した。得られた溶液を濃縮し、次いで残留物を水（10 mL）に再溶解し、塩酸（2.0 mL）で処理し、濃縮した。残留物を水（10 mL）に溶解し、次いで得られた溶液を凍結させ、凍結乾燥して88 mg（0.165 mmol、99 %）の所望生成物（二塩酸塩）を黄色固体として得た。LCMS（EI）：464.1（M+H）⁺。

【0319】

【化110】

30



40

3-クロロ-2-ジメチルアミノメチレン-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 4〕オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル（2）

4.05 mLのDMF（52.5 mmol、2.5当量）をCHCl₃（100 mL）

50

に加え、得られた溶液を0℃に冷却し、次いでトリクロロホスファート（6.43g、42mmol、2.0当量）で処理した。反応液を室温に加温し、20分間攪拌し、次いで0℃に再度冷却し、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル（1）（4.36g、21mmol、1.0当量）を0℃で加え、得られた反応混合物を6時間還流加熱した。TLCおよびLCMSにより反応の完了が示されたら、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンと水に分配させ、水層を、5NのNaOHを加えてpH12に塩基性化し、ジクロロメタン（3×100mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、20～50% EtOAc／ヘプタン勾配溶出）で精製して所望の3-クロロ-2-ジメチルアミノメチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル（2）（4.13g、5.9g、理論、70%）を黄色固体として得た。

3-〔3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-ウレイド〕-2-ジメチルアミノメチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル（4）および3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-2-オキソ-2,3,9,9a-テトラヒドロ-1H-10-オキサ-1,3,9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸メチルエステル（5）。

【0320】

ジオキサン（20.0mL）中の3-クロロ-2-ジメチルアミノメチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル（2）（1.28g、4.6mmol、1.0当量）および〔3-（4-ウレイド-ピペリジン-1-イル）-プロピル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル（3）（1.37g、4.6mmol、1.0当量）の溶液をPd(OAc)₂（20.6mg、0.092mmol、0.02当量）、キサントホス（10.6mg、0.18mmol、0.04当量）およびCs₂CO₃（2.25g、6.9mmol、1.5当量）で処理し、得られた反応混合物を90℃に6時間加熱した。TLCおよびMSにより反応の完了が示されたら、反応混合物に酢酸（8mL）を直接加え、反応混合物から3-〔3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-ウレイド〕-2-ジメチルアミノメチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル（4）を単離することなく、100℃で1時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、0～5% MeOH／CH₂Cl₂勾配溶出）で直接精製して所望の3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-2-オキソ-2,3,9,9a-テトラヒドロ-1H-10-オキサ-1,3,9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸メチルエステル（5）（760mg、2295.4mg、理論、33%）を茶色油状物質として得た。4について：C₂₇H₄₀N₆O₆、LCMS(EI)m/e 545(M⁺+H)。5について：C₂₅H₃₃N₅O₆、LCMS(EI)m/e 500(M⁺+H)。

3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-2-オキソ-2,9-ジヒドロ-3H-10-オキサ-1,3,9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸（6）。

【0321】

1MのLiOH水溶液（4.5mL、3当量）および3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-2-オキソ-2,3,9,9a-テトラヒドロ-1H-10-オキサ-1,3,9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸メチルエステル（5,760mg、1.52mmol、1.0当量）をTHF（5mL）に加え、50℃に加温し、LCMSにより残留出発原料が示されなくなるまで攪拌した。反応液を室温に冷却し、EtOAcで抽出した。水層をpH2に酸性化し、所望生成物を沈澱させ、ろ過して3-〔1-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル）-ピペリジン-4-イル〕-2-オキソ-2,9-ジヒドロ-3H-10-

10

20

30

40

50

オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸 (412 mg、738 mg、理論、56%) を淡茶色固体として得た。6について: $C_{24}H_{31}N_5O_6$ 、LCMS (EI) m/e 486 ($M^+ + H$)。

4-[3-({3-[1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-2-オキソ-2, 9-ジヒドロ-3H-10-オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-7-カルボニル}-アミノ)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (7)。

【0322】

DMF (5 mL) 中の 3-[1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-2-オキソ-2, 9-ジヒドロ-3H-10-オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸 (6) (150 mg、0.31 mmol、1当量) および 4-(3-アミノ-プロピル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (150 mg、0.62 mmol、2.0当量) の溶液を HATU (235 mg、0.62 mmol、2.0当量) およびヒューニッヒ塩基で処理した。得られた溶液を室温で6時間攪拌した。TLCおよびLCMSにより反応の完了が示されたら、反応液を真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0~10% MeOH/ CH_2Cl_2 勾配溶出) で直接精製して所望の 4-[3-({3-[1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-2-オキソ-2, 9-ジヒドロ-3H-10-オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-7-カルボニル}-アミノ)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (106 mg、220 mg、理論、48%) を得た。これをジオキサン中の 4M HCl で処理して最終生成物 3-[1-(3-アミノ-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-2-オキソ-2, 9-ジヒドロ-3H-10-オキサ-1, 3, 9-トリアザ-アントラセン-7-カルボン酸 (3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-アミド (8) を得た。7について: $C_{36}H_{54}N_8O_7$ 、LCMS (EI) m/e 711 ($M^+ + H$)。8について: $C_{26}H_{38}N_8O_3$ 、LCMS (EI) m/e 511 ($M^+ + H$)。

【0323】

(実施例2)

抗微生物活性

本発明の化合物を抗微生物活性について試験した。これらのデータを表2に示す。化合物を *Escherichia coli* 株 ATCC 25922 に対して標準的な微量希釈アッセイを実施して最小阻害濃度 (MIC) を決定した。データで示すが、ここで「+」は化合物が $16 \mu g/ml$ 以下の MIC 値を有することを表しており、「-」は化合物が $16 \mu g/ml$ より大きい MIC 値を有することを表している。「N/A」はデータが得られなかったことを意味する。当業者は、化合物を他の細菌生物体に対して評価することができ、*Escherichia coli* に対する活性についてのデータの提示は例示的なものであり、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されよう。本発明の化合物は、集めることを所望する性能活性に応じて様々な他の微生物に対してアッセイすることができる。さらに、「+」、「-」および「N/A」という表示および $16 \mu g/ml$ というカットオフ値の選択も例示的なものであり、本発明の範囲を限定するものではない。例えば、「-」は、化合物が必ずしも活性または有用性に欠けていることを示すことを意味するものではなく、表示された微生物に対するその MIC 値が $16 \mu g/ml$ より大きいことを意味するものである。

【0324】

表2.

【0325】

【表 2】

化合物番号	E. coli ATCC25922 MIC
392	—
393	—
396	—
400	—
402	—
440	—
442	—
460	—
528	—
529	—
543	—
544	—
557	—
558	—
575	—
576	—
578	—
579	—
592	+
595	—
598	—
603	+
604	—
606	—
614	—
615	—
627	+
638	—
639	—
641	—
642	—
643	—

10

20

30

化合物番号	E. coli ATCC25922 MIC
651	—
656	—
657	—
658	—
659	—
660	—
664	—
667	—
669	—
671	—
672	—
674	—
675	—
676	—
681	—
685	—
686	—
689	+
690	—
691	—
694	—
695	+
696	+
707	+
708	+
714	—
715	+
718	—
729	+
730	—
731	+
732	+
733	—
738	—
740	+
741	+
748	—
749	+
750	—
751	+
752	+
753	+
754	+

10

20

30

40

化合物番号	E. coli ATCC25922 MIC
763	—
765	+
774	+
776	+
777	+
781	+
782	—
783	+
792	+
793	+
794	+
795	—
798	—
811	+
812	—
818	+
832	+
833	+
858	—
859	+
868	+
869	+
870	—
888	—
889	—
890	—
891	—
903	—
904	+
908	—
909	—
916	+
917	+
919	—
920	—
921	—
929	—
938	+
941	+
942	+
950	+
953	+
954	+

10

20

30

40

化合物番号	E. coli ATCC25922 MIC
955	+
956	+
972	—
973	—
976	—
993	+
1006	—
1007	—
1008	—
1014	—
1016	—
1025	—
1026	—
1030	—
1031	—
1032	+
1033	+
1041	—
1042	—
1055	—
1056	—
1058	—
1070	—
1071	—
1072	—
1073	—
1082	—
1083	—
1084	—
1086	+
1096	—
1133	+
1134	+
1135	+
1145	+
1146	+
1147	—
1192	—
1193	—
1197	—
1198	—
1212	—
1213	—

10

20

30

40

化合物番号	E. coli ATCC25922 MIC
1234	+
1235	+
1236	+
1237	+
1238	+
1244	+
1269	+
1270	+
1271	+
1368	—
1369	—
1370	+
1421	—
1426	—
1427	—
1441	—
1449	—
1450	—
1464	—
1465	+
1466	+
1467	—
360	—
362	—
367	—
371	—
375	—
377	—
378	—
379	—
380	—

10

20

30

40

化合物番号	E. coli ATCC25922 MIC
390	—
391	—
411	—
426	—
430	—
447	—
469	—
568	—
569	—
570	—

10

4000c	—
4001c	—
4002c	—
4003c	—
4004c	+
4005c	—
4006c	+
4007c	—
4008c	—

20

30

【 0 3 2 6 】

(参照による組み込み)

本明細書で参照する特許文献および科学論文のそれぞれの開示全体をすべての目的のため参照により組み込む。

【 0 3 2 7 】

(均等物)

その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく、本発明を他の特定の形態で実施することができる。したがって上記実施形態は、あらゆる点で、本明細書に記載する本発明を限定するものではなく、例示であると考えられるものとする。したがって、本発明の範囲は上記記載によってではなく添付の特許請求の範囲によって示され、本特許請求の範囲の均等性の意味および範囲に含まれるすべての変更は本発明の範囲に包含されるものとする。

40

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月29日(2017.8.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

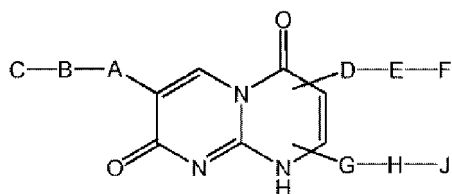
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

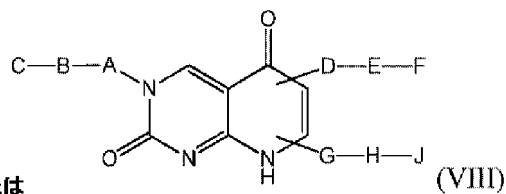
【請求項 1】

式：

【化 1】



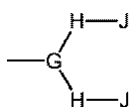
(VII) または



(VIII)

(式中、 $-G-H-J$ はその代わりに、

【化 2】

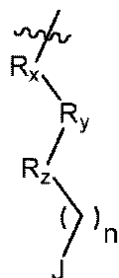


(式中、各HおよびJは独立に選択される)

から選択されるか、

または $-G-H-J$ は、

【化 3】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_y および R_z は F 、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の1つ以上でそれぞれ独立に置換された C または CH であるか；あるいは R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または $CR^a R^b$ から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

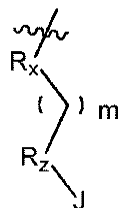
J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

n は0、1または2である)

から選択され；

 $-G-H-J$ はその代わりに、

【化 4】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_z は1つ以上の CH_3 で置換された C または CH であるか、あるいは R_z は $CR^a R^b$ であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、

m は1、2または3であり；

JはNH₂、NH(C₁～₈アルキル)、N(C₁～₈アルキル)₂、NHC(=O)CH₃、NHC(=O)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NHC(=NH)Hから選択される)

から選択され；

C-B-A-、-D-E-Fおよび-G-H-Jは化学的部分であり、

A、DおよびGは、

- (a) 単結合、(b) -(C₁～₈アルキル)-、(c) -(C₂～₈アルケニル)-、
(d) -(C₂～₈アルキニル)-
(ここで、

i) すぐ上の(b)～(d)のいずれかの0～4個の炭素原子は、-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_pNR⁶-、-NR⁶S(O)_p-および-NR⁶S(O)_pNR⁶-からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは、1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは-(C₁～₈アルキル)-R⁵基で必要に応じて置換されている)；

(e) -O-、(f) -NR⁶-、(g) -S(O)_p-、(h) -C(O)-、(i) -C(O)O-、(j) -OC(O)-、(k) -OC(O)O-、(l) -C(O)NR⁶-、(m) -NR⁶CO-、(n) -NR⁶C(O)NR⁶-、(o) -C(=NR⁶)-、(p) -C(=NR⁶)O-、(q) -OC(=NR⁶)-、(r) -C(=NR⁶)NR⁶-、(s) -NR⁶C(=NR⁶)-、(t) -C(=S)-、(u) -C(=S)NR⁶-、(v) -NR⁶C(=S)-、(w) -C(O)S-、(x) -SC(O)-、(y) -OC(=S)-、(z) -C(=S)O-、(aa) -NR⁶(CNR⁶)NR⁶-、(bb) -CR⁶R⁶C(O)-、(cc) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_t-、(dd) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、(ee) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環および

(ff) -(CR⁶R⁶)_t-からなる群から独立に選択され、

(dd) または (ee) は1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されており；

B、EおよびHは、

(a) 単結合、

(b) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、

(c) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環

(ここで、(b) または (c) は1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されている)；

(d) -(C₁～₈アルキル)-、(e) -(C₂～₈アルケニル)-、(f) -(C₂～₈アルキニル)-

(ここで、

i) すぐ上の(d)～(f)のいずれかの0～4個の炭素原子は-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、-S(O)_pNR⁶-、-NR⁶S(O)_p-および-NR⁶S(O)_pNR⁶-からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の(d)～(f)のいずれかは1つ以上のR⁵基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(d)～(f)のいずれかは-(C₁～₈アルキル)-R⁵基で必要に応じて置換されている)；

および(g) -(CR⁶R⁶)_t-からなる群から独立に選択され、

C、FおよびJは、(a) 水素、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) $-CF_3$ 、(h) $-CN$ 、(i) $-N_3$ 、(j) $-NO_2$ 、(k) $-NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(l) $-OR^8$ 、(m) $-S(O)_p (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(n) $-C(O) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(o) $-OC(O) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(p) $-SC(O) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(q) $-C(O)O (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(r) $-NR^6 C(O) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(s) $-C(O)NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(t) $-C(=NR^6) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(u) $-C(=NNR^6 R^6) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(v) $-C(=NNR^6 C(O)R^6) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(w) $-C(=NOR^8) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(x) $-NR^6 C(O)O (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(y) $-OC(O)NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(z) $-NR^6 C(O)NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(aa) $-NR^6 S(O)_p (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(bb) $-S(O)_p NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(cc) $-NR^6 S(O)_p NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(dd) $-NR^6 R^8$ 、(ee) $-NR^6 (CR^6 R^6) R^8$ 、(ff) $-OH$ 、(gg) $-NR^8 R^8$ 、(hh) $-OCH_3$ 、(ii) $-S(O)_p R^8$ 、(jj) $-NC(O) R^8$ 、(kk) $-NR^6 C(NR^6)NR^6 R^8$ 、(ll) $C_{1\sim 8}$ アルキル基、(mm) $C_{2\sim 8}$ アルケニル基、(nn) $C_{2\sim 8}$ アルキニル基、(oo) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、(pp) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環、(qq) $-(CR^6 R^6)_t NR^6 (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(rr) $-N[(CR^6 R^6)_t R^8][C=O(CR^6 R^6)_t R^8]$ 、(ss) $-(CR^6 R^6)_t N[(CR^6 R^6)_t R^8][C=O(CR^6 R^6)_t R^8]$ 、(tt) $-(CR^6 R^6)_t NR^6 (C=O) (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(uu) $-ハロアルキル$ 、(vv) $-C(O) (CR^6) [(CR^6 R^6)_t R^8] R^8$ 、(ww) $-(CR^6 R^6)_t C(O)NR^8 R^8$ 、(xx) $-(CR^6 R^6)_t C(O)O (CR^6 R^6)_t R^8$ 、(yy) $-NR^6 C(O)CR^8 R^8 R^8$ 、(zz) $-N[(CR^6 R^6)_t R^8]C(O)R^8$ および (aaa) $-S(O)_p NR^8 R^8$ からなる群から独立に選択され、

(ll)～(pp)は1つ以上の R^7 基で必要に応じて置換されており；

R^5 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6 R^6$ 、(k) $-OR^8$ 、(l) $-NR^6 (CNR^6)NR^6 R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-(\text{窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環})$ 、(q) $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-(3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)$ 、(r) $-ハロアルキル$ 、(s) $-SR^6$ 、(t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3～14$ 員飽和複素環、 $-3～14$ 員不飽和複素環または $-3～14$ 員芳香族複素環および(u) $-3～14$ 員飽和炭素環、 $-3～14$ 員不飽和炭素環または $-3～14$ 員芳香族炭素環から選択されるか；

あるいは2つの R^5 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(m)～(r)および(t)～(u)は1つ以上の R^8 で必要に応じて置換されており；
 R^6 は(a) 水素、(b) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(c) $-ハロアルキル$ 、(d) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3～14$ 員飽和複素環、 $-3～14$ 員不飽和複素環または $-3～14$ 員芳香族複素環および(e) $-3～14$ 員飽和炭素環、 $-3～14$ 員不飽和炭素環または $-3～14$ 員芳香族炭素環から選択されるか、あるいは2つの R^6 基は一緒になって炭素環を形成しており；

(b)～(e)は1つ以上の R^8 で必要に応じて置換されており；

R^7 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6 R^6$ 、(k) $-OR^6$ 、

(l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(q) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(r) $-$ ハロアルキル、(s) $-NR^6R^8$ 、(t) $-OR^8$ 、(u) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^8$ 、(v) $-CR^6R^8R^8$ 、(w) $-SR^6$ 、(x) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-$ 3～14員飽和複素環、 $-$ 3～14員不飽和複素環または $-$ 3～14員芳香族複素環、(y) $-$ 3～14員飽和炭素環、 $-$ 3～14員不飽和炭素環または $-$ 3～14員芳香族炭素環、(z) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ 、(aa) $-S(O)_pR^8$ 、(bb) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、(cc) $-NR^6C(O)R^6$ および (dd) $-C(=NR^6)NR^6R^6$ から選択され；

(m)～(q) および (x)～(y) は1つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；
 R^8 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^9$ 、(k) $-OR^9$ 、(l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(p) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(q) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(r) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-$ 3～14員飽和複素環、 $-$ 3～14員不飽和複素環または $-$ 3～14員芳香族複素環、(s) $-$ 3～14員飽和炭素環、 $-$ 3～14員不飽和炭素環または $-$ 3～14員芳香族炭素環、(t) $-$ ハロアルキル、(u) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(v) $-SR^6$ 、(w) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(x) $-NR^6C(O)NR^6R^9$ 、(y) $-NR^6C(O)R^9$ 、(z) $-NR^6(CNR^6)(NR^6R^6)$ 、(aa) $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(bb) $-C(=NR^9)NR^6R^6$ 、(cc) $-S(O)_pR^9$ 、(dd) $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^9$ 、(ee) $-(CR^6R^6)_tOR^9$ および (ff) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^9$ から選択され；

(m)～(s) は1つ以上の R^9 で必要に応じて置換されており；
 R^9 は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^{10}$ 、(k) $-OR^6$ 、(l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(p) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-$ 3～14員飽和複素環、 $-$ 3～14員不飽和複素環または $-$ 3～14員芳香族複素環、(r) $-$ 3～14員飽和炭素環、 $-$ 3～14員不飽和炭素環または $-$ 3～14員芳香族炭素環、(s) $-$ ハロアルキル、(t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(u) $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ 、(v) $-C(O)R^6$ 、(w) $-SR^6$ 、(x) $-C(O)OR^{10}$ 、(y) $-S(O)_pR^6$ 、(z) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、(aa) $-(C_{1\sim 8}$ アルキル) $-($ 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環)、(bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$ 、(dd) $-ONR^6R^6$ 、(ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、(ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(gg) $-NR^6C(O)R^6$ および (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ から選択され；

(n)～(r) および (z)～(aa) は1つ以上の R^{10} で必要に応じて置換されてお

り；

R^{10} は、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NR^6R^6$ 、(k) $-OR^6$ 、(l) $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ 、(m) $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 、(n) $-C_{1\sim 8}$ アルキル、(o) $-C_{1\sim 8}$ アルケニル、(p) $-C_{1\sim 8}$ アルキニル、(q) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3\sim 14$ 員飽和複素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和複素環または $-3\sim 14$ 員芳香族複素環、(r) $-3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $-3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $-3\sim 14$ 員芳香族炭素環、(s) $-ハロアルキル$ 、(t) $-(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(u) $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 、(v) $-C(O)R^6$ 、(w) $-SR^6$ 、(x) $-C(O)OR^6$ 、(y) $-S(O)_pR^6$ 、(z) $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-(\text{窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、} 3\sim 14 \text{ 員飽和複素環、} 3\sim 14 \text{ 員不飽和複素環または } 3\sim 14 \text{ 員芳香族複素環})$ 、(aa) $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-(3\sim 14 \text{ 員飽和炭素環、} 3\sim 14 \text{ 員不飽和炭素環または } 3\sim 14 \text{ 員芳香族炭素環})$ 、(bb) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(cc) $-C(=NR^6)NR^6R^6$ 、(dd) $-ONR^6R^6$ 、(ee) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、(ff) $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ 、(gg) $-NR^6C(O)R^6$ および (hh) $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ から選択され；

必要に応じて、基 $-D-E-F$ かまたは基 $-G-H-J$ のいずれかは存在しないが、 $-D-E-F$ と $-G-H-J$ の両方が同時に存在しないことはなく；

p は 0、1 または 2 であり、

t は 0、1、2 または 3 である）

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

A が、

(a) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $3\sim 14$ 員飽和複素環、 $3\sim 14$ 員不飽和複素環または $3\sim 14$ 員芳香族複素環、

(b) $3\sim 14$ 員飽和炭素環、 $3\sim 14$ 員不飽和炭素環または $3\sim 14$ 員芳香族炭素環、および

(c) 単結合

から選択され、(a) または (b) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており；

B が、(a) $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-$ 、(b) $-(C_{2\sim 8} \text{ アルケニル})-$ 、(c) $-(C_{2\sim 8} \text{ アルキニル})-$ および (d) 単結合から選択され、

i) すぐ上の (a) $\sim$ (c) のいずれかの 0 $\sim$ 4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (a) $\sim$ (c) のいずれかは 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (a) $\sim$ (c) のいずれかは $-(C_{1\sim 8} \text{ アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されており、

C が (a) NH_2 、(b) $-NHC(=NH)NH_2$ および (c) 水素から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 3】

A が、アゼパニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ピリジニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ジヒドロピリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、

ル、ピペリジニルおよびピペリデニルから選択され；

すぐ上の A のいずれかが 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されているか；

あるいは A が単結合であり；

B が (a) $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル})-$ から選択され、

i) すぐ上の (a) の 0 ～ 4 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で必要に応じて置き換えられており、

ii) すぐ上の (a) は 1 つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の (a) は $-(C_{1 \sim 8} \text{ アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されているか；

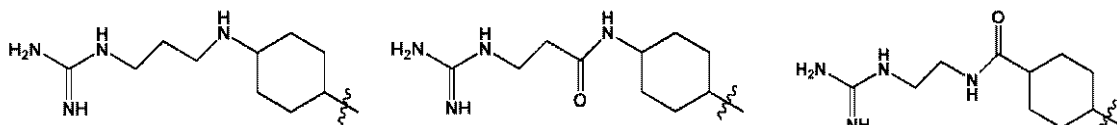
あるいは B が単結合であり；

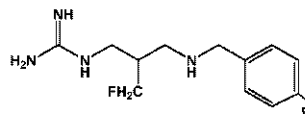
C が (a) NH_2 、(b) $-NHC(=NH)NH_2$ および (c) 水素から選択される、請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

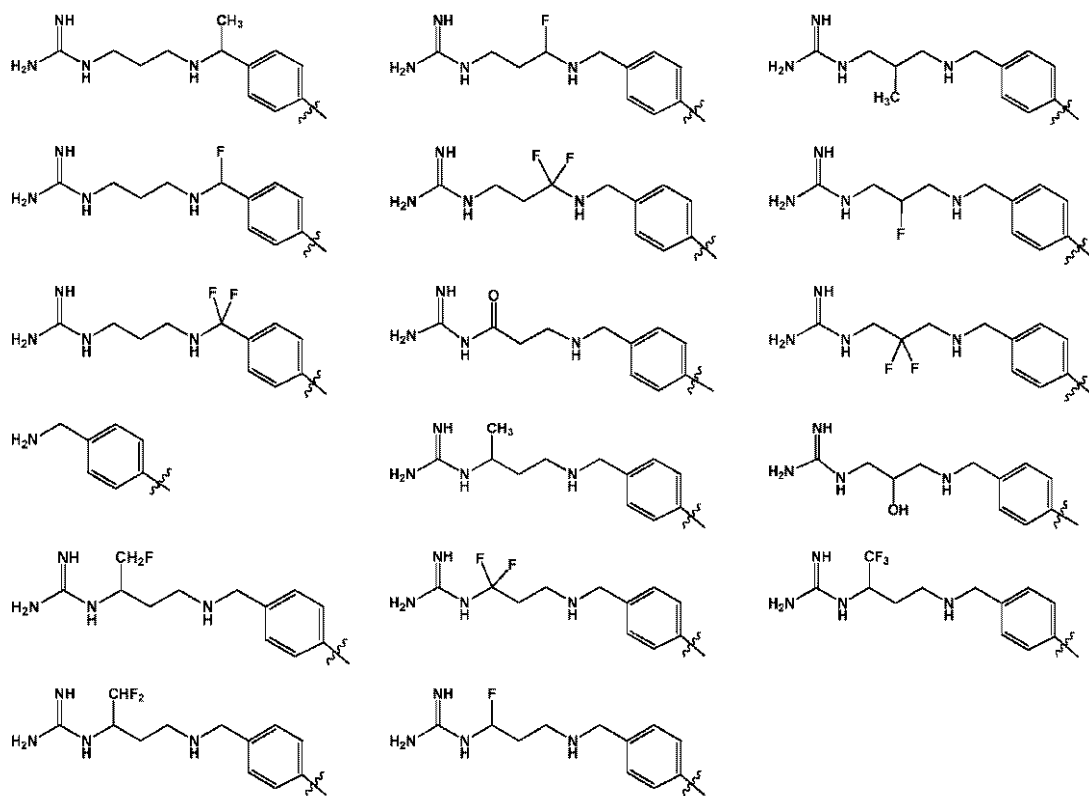
【請求項 4】

C-B-A が、
水素、

【化 5】







からなる群から選択される、請求項3に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項5】

Gが、

(a) 単結合、(b) $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-$ 、(c) $-(C_{2 \sim 8} \text{アルケニル})-$ 、
(d) $-(C_{2 \sim 8} \text{アルキニル})-$ 、

(ここで、i) すぐ上の(b)～(d)のいずれかの0～4個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-S(O)_pNR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_p-$ および $-NR^6S(O)_pNR^6-$ からなる群から選択される部分で置き換えられており、

ii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されており、

iii) すぐ上の(b)～(d)のいずれかは $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-R^5$ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環、および

(f) 3～14員飽和炭素環、3～14員不飽和炭素環または3～14員芳香族炭素環から選択され、

(e) または (f) は1つ以上の R^5 基で必要に応じて置換されている、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項6】

R^5 が、(a) 水素、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) $-CF_3$ 、
(g) $-CN$ 、(h) $-N_3$ 、(i) $-NO_2$ 、(j) $-NH_2$ 、(k) $-OR^6$ 、
(l) $-NHC(=NH)NH_2$ 、(m) $-C_{1 \sim 8} \text{アルキル}$ 、(n) $-C_{1 \sim 8} \text{アルケニル}$ 、
(o) $-C_{1 \sim 8} \text{アルキニル}$ 、(p) $-(C_{1 \sim 8} \text{アルキル})-$ (窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、3～14員飽

和複素環、3～14員不飽和複素環または3～14員芳香族複素環)、 $(q)-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル}) \sim (3 \sim 14 \text{ 員飽和炭素環、} 3 \sim 14 \text{ 員不飽和炭素環または} 3 \sim 14 \text{ 員芳香族炭素環})$ 、 $(r)-\text{ハロアルキル}$ 、 $(s)-SR^6$ 、 (t) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14 \text{ 員飽和複素環、} -3 \sim 14 \text{ 員不飽和複素環または} -3 \sim 14 \text{ 員芳香族複素環および} (u)-3 \sim 14 \text{ 員飽和炭素環、} -3 \sim 14 \text{ 員不飽和炭素環または} -3 \sim 14 \text{ 員芳香族炭素環から選択されるか}$ ；あるいは2つの R^5 基が、一緒になって炭素環を形成している、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項7】

R^6 が、 (a) 水素、 $(b)-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $(c)-\text{ハロアルキル}$ 、 (d) 窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を含有する、 $-3 \sim 14 \text{ 員飽和複素環、} -3 \sim 14 \text{ 員不飽和複素環または} -3 \sim 14 \text{ 員芳香族複素環および} (e)-3 \sim 14 \text{ 員飽和炭素環、} -3 \sim 14 \text{ 員不飽和炭素環または} -3 \sim 14 \text{ 員芳香族炭素環から選択されるか}$ 、あるいは2つの R^6 基が一緒になって炭素環を形成している、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項8】

Gが、

(a) 単結合、 $(b)-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-$ 、 $(c)-(C_2 \sim 8 \text{ アルケニル})-$ 、 $(d)-(C_2 \sim 8 \text{ アルキニル})-$ 、
 $(\text{ここで、} i) \text{ すぐ上の} (b) \sim (d) \text{ のいずれかの} 0 \sim 4 \text{ 個の炭素原子は、}-O-、-S(O)_p-、-NR^6-、-(C=O)-、-C(=NR^6)-、-S(O)_pNR^6-、-NR^6S(O)_p- \text{ および } -NR^6S(O)_pNR^6- \text{ からなる群から選択される部分で置き換えられており、}$

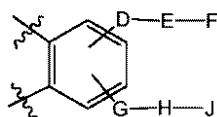
$ii) \text{ すぐ上の} (b) \sim (d) \text{ のいずれかは} 1 \text{ つ以上の} R^5 \text{ 基で必要に応じて置換されており、}$

$iii) \text{ すぐ上の} (b) \sim (d) \text{ のいずれかは} -(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})-R^5 \text{ 基で必要に応じて置換されており、} p \text{ は} 0、1 \text{ または} 2 \text{ である})$ ；

から選択される、請求項5に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

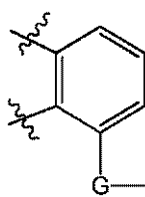
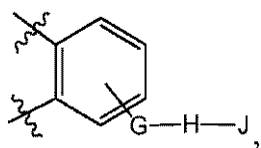
【請求項9】

【化6】

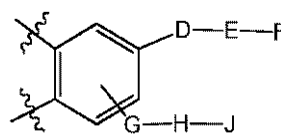


が

【化7】



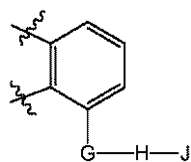
G—H—J または



から選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

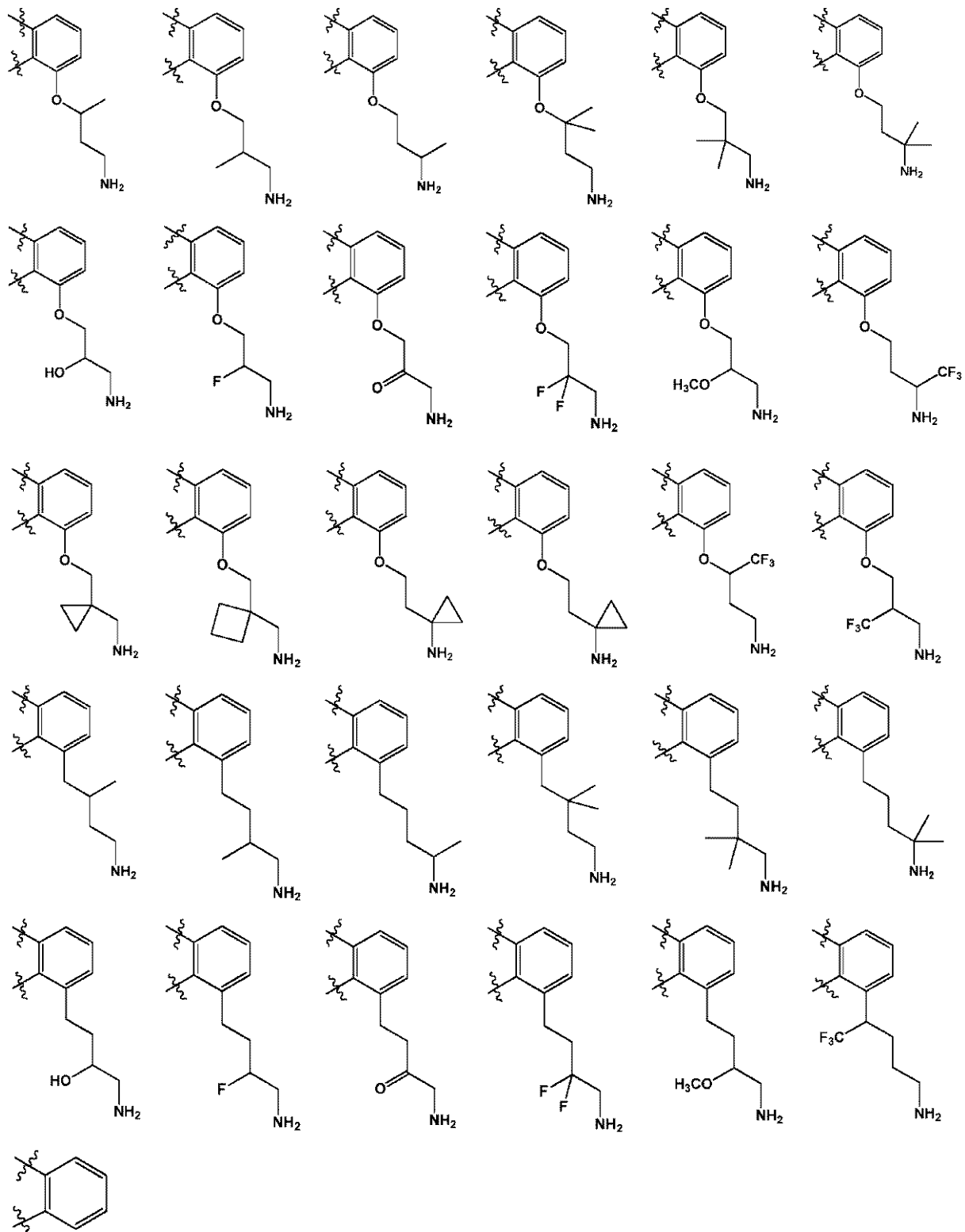
【請求項10】

【化 8】

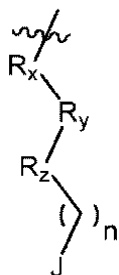


が

【化 9】



から選択されるか、
 または $-G-H-J$ が、
 【化 1 0】



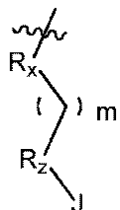
(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_y および R_z はそれぞれ F 、 CH_3 、 CF_3 、 OH および OCH_3 の 1 つ以上で独立に置換された C または CH であるか；あるいは、 R_x 、 R_y および R_z はそれぞれ CH_2 または $CR^a R^b$ から独立に選択され、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択され；

n は 0、1 または 2 である)

から選択されるか、
 あるいは、 $-G-H-J$ が、

【化 1 1】



(式中、 R_x は CH_2 、 NH 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 S または O から選択され； R_z は 1 つ以上の CH_3 で置換された C または CH であるか、あるいは R_z は $CR^a R^b$ であり、 R^a および R^b は一緒になって $C_1 \sim 5$ 炭素環を形成しており、

m は 1、2 または 3 であり；

J は NH_2 、 $NH(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)H$ から選択される)

から選択される、請求項 9 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 1】

リボソームと結合する、請求項 1 に記載の化合物。

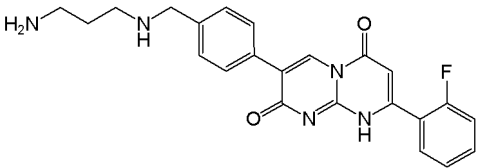
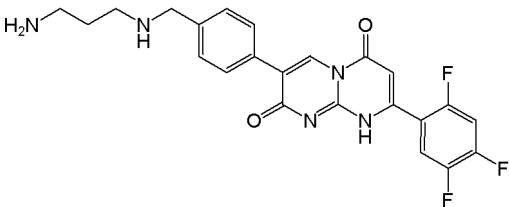
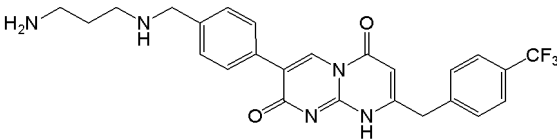
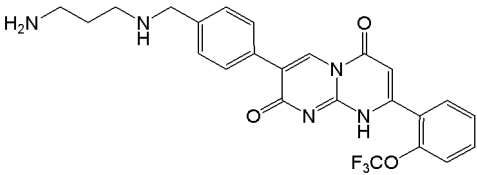
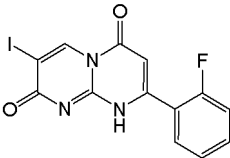
【請求項 1 2】

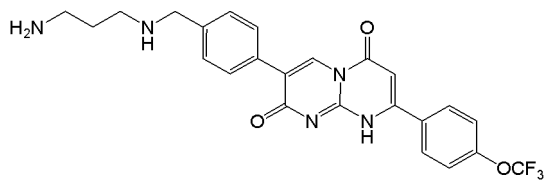
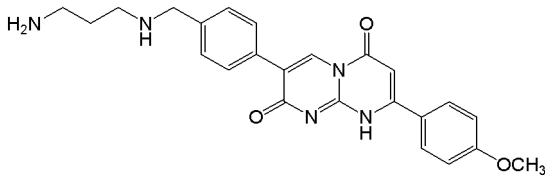
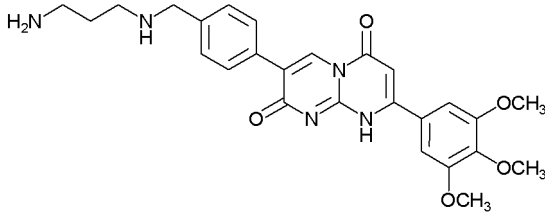
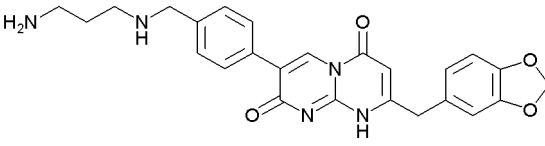
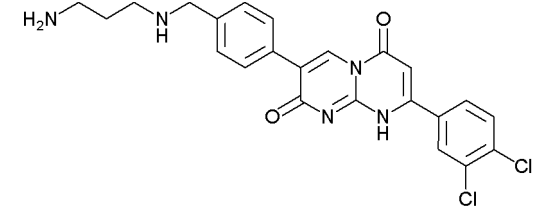
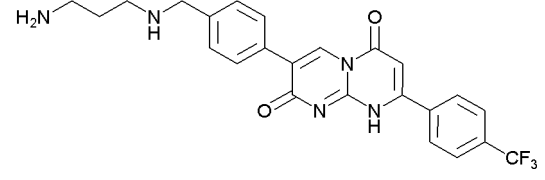
前記リボソームが細菌リボソームである、請求項 1 1 に記載の化合物。

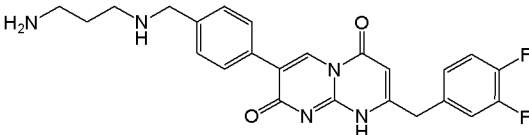
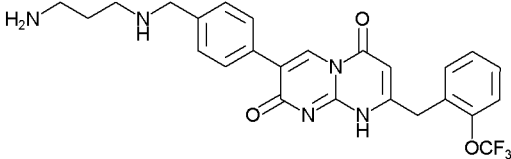
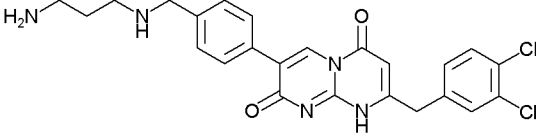
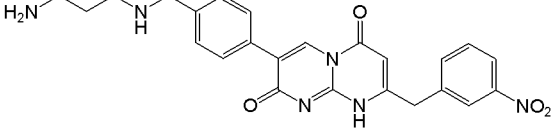
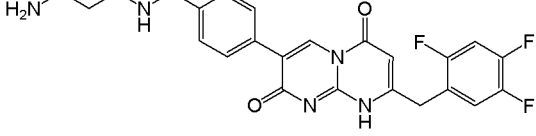
【請求項 1 3】

以下

【化 1 2】

化合物 番号	構 造
360	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc3c(nc(=O)[nH]3c2c4ccccc4F)C(=O)N</chem>
362	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc3c(nc(=O)[nH]3c2c4cc(F)c(F)c(F)c4)C(=O)N</chem>
367	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc3c(nc(=O)[nH]3c2Cc1ccc(cc1)C(F)(F)F)C(=O)N</chem>
371	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc3c(nc(=O)[nH]3c2c4ccc(OC(F)(F)F)cc4)C(=O)N</chem>
375	 <chem>O=C1NC2=C(C(=N1)C(=O)N2)c3ccccc3F</chem>

377	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c(nc(=O)n3C=Cc4ccc(OC(F)(F)F)cc4)n2</chem>
378	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c(nc(=O)n3C=Cc4ccc(OC)cc4)n2</chem>
379	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c(nc(=O)n3C=Cc4cc(OC)c(OC)c(OC)c4)n2</chem>
380	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c(nc(=O)n3C=Cc4ccc5c(c4)OCO5)n2</chem>
390	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c(nc(=O)n3C=Cc4cc(Cl)c(Cl)cc4)n2</chem>
391	 <chem>NCCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)c3c(nc(=O)n3C=Cc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n2</chem>

411	
426	
430	
447	
469	

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 1 5】

ヒトまたは動物の病状を処置する、予防するまたはそのリスクを低減する方法であって、それを必要とするヒトまたは動物に有効量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 1 6】

ヒトまたは動物に有効量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、該ヒトまたは動物の微生物感染症を処置する方法。

【請求項 1 7】

ヒトまたは動物に有効量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを投与することを含む、該ヒトまたは動物の微生物感染症を処置するまたはそのリスクを低減する方法であって、該微生物感染症が、皮膚感染症、グラム陽性感染症、グラム陰性感染症、院内肺炎、市中肺炎、ウイルス感染後肺炎、院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎、C R T I（慢性気道感染症）などの気道感

染症、急性骨盤感染症、複雑性皮膚および皮膚組織感染症、非複雑性皮膚および軟部組織感染症（u S S T I）および複雑性皮膚および軟部組織感染症を含む皮膚軟部組織感染症（S S T I）、腹部感染症、複雑性腹内感染症、尿路感染症、菌血症、敗血症、心内膜炎、房室シャント感染症、バスキュラーアクセス感染症、髄膜炎、外科的予防、腹膜感染症、骨感染症、関節感染症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、リネゾリド耐性生物体感染症、炭疽菌感染症、野兔病菌感染症、ペスト菌感染症および結核からなる群から選択される方法。

【請求項 18】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグを耳に、眼に、鼻に、経口で、非経口で、静脈内に、または局所に投与する、請求項 15 に記載の 方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	1 0 5
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
		A 6 1 K	31/519	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 アショーク・バッタチャージー
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 1 0, チェシャー, カーディナル レーン 4 6 1
- (72)発明者 ハードウィン・オダウド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ウォームウッド ストリート 2 1, ユニット 5 1 6
- (72)発明者 シリ・チェン
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 1 0, チェシャー, ソーガム リッジ 2 9 0
- (72)発明者 マルコ・デビーボ
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 5 1 1, ニュー ヘイブン, ホイットニー アベニュー 6 4 1, アpartment 3 ビー
- (72)発明者 ロンリャン・ロウ
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 1 0, チェシャー, シダー レーン 4 9 7
- (72)発明者 ブライアン・ティール・ウィンバリー
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 3 7, ギルフォード, ムース ヒル ロード 8 8 2
- Fターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE03 FF05 GG03 HH02
4C086 AA01 AA02 AA03 CB10 MA01 MA02 MA04 MA05 MA52 MA55
MA58 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA36 ZA59 ZA81 ZA82
ZA89 ZA90 ZA96 ZB31 ZB35 ZC41

【外国語明細書】
2018024653000001.pdf