

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-506063

(P2009-506063A)

(43) 公表日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07H 17/00 (2006.01)	C07H 17/00 CSP	4C057
C07H 17/08 (2006.01)	C07H 17/08 B	4C081
A61K 31/7052 (2006.01)	C07H 17/08 L	4C086
A61P 1/06 (2006.01)	C07H 17/08 F	
A61P 1/10 (2006.01)	A61K 31/7052	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 189 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-528163 (P2008-528163)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月24日 (2006. 8. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年4月21日 (2008. 4. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/033157
 (87) 国際公開番号 W02007/025089
 (87) 国際公開日 平成19年3月1日 (2007. 3. 1)
 (31) 優先権主張番号 60/711, 440
 (32) 優先日 平成17年8月24日 (2005. 8. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/797, 926
 (32) 優先日 平成18年5月5日 (2006. 5. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

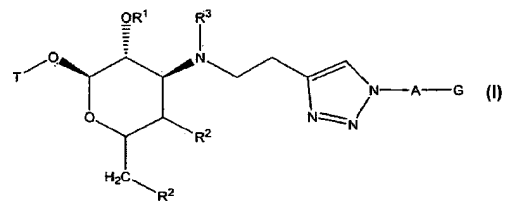
(71) 出願人 502427253
 リブーエックス ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド
 Rib-X Pharmaceuticals, Inc.
 アメリカ合衆国 コネチカット 06511, ニューヘイブン, ジョージストリート 300, スイート 301
 New Haven, Connecticut, U. S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアゾール化合物ならびにこれを作製する方法および使用する方法

(57) 【要約】

本発明は、治療薬剤として有用なトリアゾール大環状化合物を提供する。さらに具体的には、これらの化合物は、抗感染剤、抗増殖剤、抗炎症剤および運動促進剤として有用である。これらの化合物は、以下の式 (I) であらわされ、式中、R¹、R²などは請求項1に定義されるとおりである。本発明は、抗感染剤および/または抗増殖剤として、例えば、抗生物質薬剤、抗菌剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤および化学療法剤として有用な化合物を提供する。本発明はさらに、抗炎症剤および/または運動促進(胃腸調整)剤として有用な化合物も提供する。本発明はさらに、これらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグも提供する。

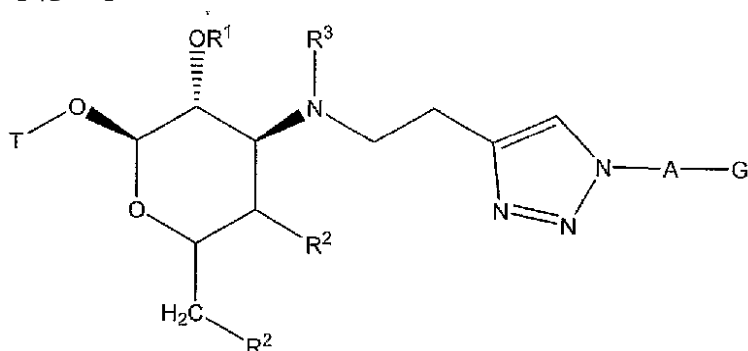


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 1】



10

〔式中、

Tは大環状の環炭素原子を介して結合する14員環または15員環のマクロライドであり；

R¹およびR³は独立して、(a) H、(b) C₁-6アルキル基、(c) C₂-6アルケニル基、(d) C₂-6アルキニル基、(e) -C(O)R⁵、(f) -C(O)OR⁵、(g) -C(O)-NR⁴R⁴、(h) -C(S)R⁵、(i) -C(S)OR⁵、(j) -C(O)SR⁵または(k) -C(S)-NR⁴R⁴から選択され；

20

R²は水素または-OR^{1,2}であり；

Aは、(a) C₁-6アルキル基、(b) C₂-6アルケニル基、(c) C₂-6アルキニル基、(d) C₃-12の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(e)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3-12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され；ここで

(i) 該Aが上の(a)~(c)のいずれかである場合、0-2個の炭素原子が場合によりO、S(O)_pおよびNR⁵から選択される部分と交換され、

(ii) 該基(a)~(e)はそれぞれ、場合により、1個以上のR⁵基で置換され

30

Gは、(a) -B'および(b) -B'-Z-B''から選択され、ここで

(i) B'およびB''はそれぞれ独立して、(aa)アリール基、(bb)ヘテロアリール基、(cc)ビアリール基、(dd)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を場合により含有する縮合した二環または三環の飽和、不飽和または芳香族の環系、(ee)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3-10員環の飽和または不飽和の複素環、(ff)3-10員環の飽和または不飽和の炭素環から選択され、ここで、(aa)~(ff)はそれぞれ場合により、1個以上のR^{1,1}基またはR^{1,1a}基で置換され；

(ii) Zは、(aa)単結合、(bb)C₁-6アルキル基、(cc)C₂-6アルケニル基、(dd)C₂-6アルキニル基、(ee) -C(O)-、(ff) -C(O)O-、(gg) -C(O)NR⁴-、(hh) -C(=NR⁴)-、(ii) -C(=NR⁴)O-、(jj) -C(=NR⁴)NR⁴-、(kk) -S(O)_p-、(ll) -OC(O)-、(mm) -C(S)-、(nn) -C(S)NR⁴-、(oo) -C(NR⁴)S-、(pp) -C(O)S-、(qq) -O-、(rr) -NR⁴-、(ss) -NR⁴C(O)-、(tt) -OC(NR⁴)-、(uu) -NC(NR⁴)-、(vv) -C(S)O-、(ww) -SC(O)-、(xx) -OC(S)-または(yy) -S(O)_p-から選択され；

40

R⁴はそれぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C₁-6アルキル基、(c) C₂-6アルケニル基、(d) C₂-6アルキニル基、(e) C₆-10の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテ

50

口原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) - C(O) - C₁₋₆アルキル、(h) - C(O) - C₂₋₆アルケニル、(i) - C(O) - C₂₋₆アルキニル、(j) - C(O) - C₆₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) - C(O) - 3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) - C(O)O - C₁₋₆アルキル、(m) - C(O)O - C₂₋₆アルケニル、(n) - C(O)O - C₂₋₆アルキニル、(o) - C(O)O - C₆₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) - C(O)O - 3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、および(q) - C(O)NR⁶R⁶から選択され、

10

ここで、(b)～(p)のいずれかは、場合により、1個以上のR⁵基で置換されるか、または、NR⁶R⁶は、R⁶基が結合した窒素原子を含む3～7員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、該環は、場合により、R⁶基が結合した窒素原子以外の位置でO、S(O)_p、NおよびNR⁸から選択される1つ以上の部分で置換され；

R⁵は、(a)R⁷、(b)C₁₋₈アルキル基、(c)C₂₋₈アルケニル基、(d)C₂₋₈アルキニル基、(e)C₃₋₁₂の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択されるか、または(g)同じ炭素原子上に2個のR⁵基が存在している場合には、この2個のR⁵基がこれらの基が結合する炭素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～7員環の炭素環または複素環を形成することができ、または(h)同じ窒素原子上に2個のR⁵基が存在している場合には、この2個のR⁵基がこれらの基が結合する窒素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を含有する3～7員環の複素環を形成することができるか、または(i)異なる炭素原子上に2個のR⁵基が存在している場合には、この2個のR⁵基がこれらの基が結合する炭素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～7員環の炭素環または複素環を形成することができるか、または(j)炭素原子上および窒素原子上に2個のR⁵基が存在している場合には、この2個のR⁵基がこれらの基が結合する炭素原子および窒素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を場合により含有する3～7員環の複素環を形成することができ、(k)異なる窒素原子上に2個のR⁵基が存在している場合には、この2個のR⁵基がこれらの基が結合する窒素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を場合により含有する3～7員環の複素環を形成することができ；

20

30

ここで、(b)～(k)のいずれかは、場合により、1個以上のR⁷基で置換され；

R⁶はそれぞれの存在において、独立して、(a)H、(b)C₁₋₆アルキル基、(c)C₂₋₆アルケニル基、(d)C₂₋₆アルキニル基、(e)C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、該(b)～(f)のいずれかは、場合により、(aa)カルボニル基、(bb)ホルミル基、(cc)F、(dd)Cl、(ee)Br、(ff)I、(gg)CN、(hh)NO₂、(ii) - OR⁸、(jj) - S(O)_pR⁸、(kk) - C(O)R⁸、(ll) - C(O)OR⁸、(mm) - OC(O)R⁸、(nn) - C(O)NR⁸R⁸、(oo) - OC(O)NR⁸R⁸、(pp) - C(=NR⁸)R⁸、(qq) - C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(rr) - C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(ss) - C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(tt) - NR⁸R⁸、(uu) - NR⁸OR⁸、(vv) - NR⁸C(O)R⁸、(ww) - NR⁸C(O)OR⁸、(xx) - NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(yy) - NR⁸S(O)_rR⁸、(zz) - C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(ab) - C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(ac) = NR⁸、(ad) - C(S)NR⁸R⁸、(ae) - NR⁸C(S)R⁸、(af) - OC(S)NR⁸R⁸、(a

40

50

g) - NR⁸C(S)OR⁸、(ah) - NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(ai) - SC(O)R⁸、(aj) C₁₋₈アルキル基、(ak) C₂₋₈アルケニル基、(al) C₂₋₈アルキニル基、(am) C₁₋₈アルコキシ基、(an) C₁₋₈アルキルチオ基、(ao) C₁₋₈アシル基、(ap) - CF₃、(aq) - SCF₃、(ar) C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(as)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換されるか、

または、NR⁶R⁶は、R⁶基が結合した窒素原子を含む3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、該環は、場合により、R⁶基が結合した窒素原子以外の位置でO、S(O)_p、NおよびNR⁸から選択される1つ以上の部分で置換され；

または、CR⁶R⁶はカルボニル基を形成し；

R⁷はそれぞれの存在において、(a)H、(b)=O、(c)F、(d)Cl、(e)Br、(f)I、(g)-CF₃、(h)-CN、(i)-N₃、(j)-NO₂、(k)-NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(l)-OR⁹、(m)-S(O)_pC(R⁶R⁶)_tR⁹、(n)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(o)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(p)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(q)-C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹、(r)-NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(s)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(t)-C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(u)-C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(v)-C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(w)-C(=NOR⁹)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(x)-NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹、(y)-OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(z)-NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(aa)-NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁹、(bb)-S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(cc)-NR⁶S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(dd)-NR⁶R⁶、(ee)-NR⁶(CR⁶R⁶)、(ff)-OH、(gg)-NR⁶R⁶、(hh)-OCH₃、(ii)-S(O)_pR⁶、(jj)-NC(O)R⁶、(kk) C₁₋₆アルキル基、(ll) C₂₋₆アルケニル基、(mm) C₂₋₆アルキニル基、(nn) C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(oo)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(kk)~(oo)のいずれかは、場合により、1個以上のR⁹基で置換されるか、

または、2個のR⁷基は-O(CH₂)_uO-を形成することができ；

R⁸は、(a)R⁵、(b)H、(c)C₁₋₆アルキル基、(d)C₂₋₆アルケニル基、(e)C₂₋₆アルキニル基、(f)C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(g)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(h)-C(O)-C₁₋₆アルキル、(i)-C(O)-C₁₋₆アルケニル、(j)-C(O)-C₁₋₆アルキニル、(k)-C(O)-C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(l)-C(O)-3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

ここで、(c)~(k)のいずれかは、場合により、(aa)H、(bb)F、(cc)Cl、(dd)Br、(ee)I、(ff)CN、(gg)NO₂、(hh)OH、(ii)NH₂、(j)NH(C₁₋₆アルキル基)、(kk)N(C₁₋₆アルキル基)₂、(ll)C₁₋₆アルコキシ基、(mm)アリール基、(nn)置換アリール基、(oo)ヘテロアリール基、(pp)置換ヘテロアリール基および(qq)アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、SCF₃およびOHから選択される1つ以上の部分で場合により置換されたC₁₋₆アルキル基から選択される1つ以上の部分で置換され；

R⁹はそれぞれの存在において、独立して、(a)R¹⁰、(b)C₁₋₆アルキル基、(c)C₂₋₆アルケニル基、(d)C₂₋₆アルキニル基、(e)C₃₋₁₀の飽和

10

20

30

40

50

、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により 1 個以上の R^{10} 基で置換され；
 R^{10} はそれぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) = O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) - CF₃、(h) - CN、(i) - NO₂、(j) - NR⁶R⁶、(k) - OR⁶、(l) - S(O)_pR⁶、(m) - C(O)R⁶、(n) - C(O)OR⁶、(o) - OC(O)R⁶、(p) NR⁶C(O)R⁶、(q) - C(O)NR⁶R⁶、(r) - C(=NR⁶)R⁶、(s) - NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(t) - NR⁶S(O)_pR⁶、(u) - S(O)_pNR⁶R⁶、(v) - NR⁶S(O)_pNR⁶R⁶、(w) C₁₋₆ アルキル基、(x) C₂₋₆ アルケニル基、(y) C₂₋₆ アルキニル基、(z) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (a a) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(w) ~ (a a) のいずれかは、場合により、R⁶、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR⁶、-NH₂、-NH(C₁₋₆ アルキル基)、-N(C₁₋₆ アルキル基)₂、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基および C₁₋₆ アシル基から選択される 1 つ以上の部分で置換され；

R^{11} および R^{11a} はそれぞれの存在において、独立して、(a) カルボニル基、(b) ホルミル基、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) CN、(h) NO₂、(i) OR⁸、(j) - S(O)_pR⁸、(k) - C(O)R⁸、(l) - C(O)OR⁸、(m) - OC(O)R⁸、(n) - C(O)NR⁸R⁸、(o) - OC(O)NR⁸R⁸、(p) - C(=NR⁸)R⁸、(q) - C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(r) - C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(s) - C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(t) - NR⁸R⁸、(u) - NR⁸OR⁸、(v) - NR⁸C(O)R⁸、(w) - NR⁸C(O)OR⁸、(x) - NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(y) - NR⁸S(O)_pR⁸、(z) - C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(a a) - C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(b b) = NR⁸、(c c) - C(S)NR⁸R⁸、(d d) - NR⁸C(S)R⁸、(e e) - OC(S)NR⁸R⁸、(f f) - NR⁸C(S)OR⁸、(g g) - NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(h h) - SC(O)R⁸、(i i) - N₃、(j j) - Si(CH₃)₃、(k k) - O-Si(CH₃)₃、(l l) - Si(C₂H₅)₂CH₃、(m m) - O-Si(C₂H₅)₂CH₃、(n n) C₁₋₈ アルキル基、(o o) C₂₋₈ アルケニル基、(p p) C₂₋₈ アルキニル基、(q q) C₁₋₈ アルコキシ基、(r r) C₁₋₈ アルキルチオ基、(s s) C₁₋₈ アシル基、(t t) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (u u) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(n n) ~ (p p) は場合により 1 つ以上の R^5 基で置換され；

R^{12} は、(a) H、(b) C₁₋₆ アルキル基、(c) C₂₋₆ アルケニル基、(d) C₂₋₆ アルキニル基、(e) - C(O)R⁵、(f) - C(O)OR⁵、(g) - C(O) - NR⁴R⁴、(h) - C(S)R⁵、(i) - C(S)OR⁵、(j) - C(O)SR⁵、(k) - C(S) - NR⁴R⁴、(l) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、または (m) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(n) - (C₁₋₆ アルキル) - C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、または (o) - (C₁₋₆ アルキル)₃₋₁₀ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(a) ~ (d) および (l) ~ (o) は場合により 1 個以上の R^5 基で置換され；

p はそれぞれの存在において 0、1 または 2 であり；

r はそれぞれの存在において 0、1 または 2 であり；

t はそれぞれの存在において 0、1 または 2 であり；

10

20

30

40

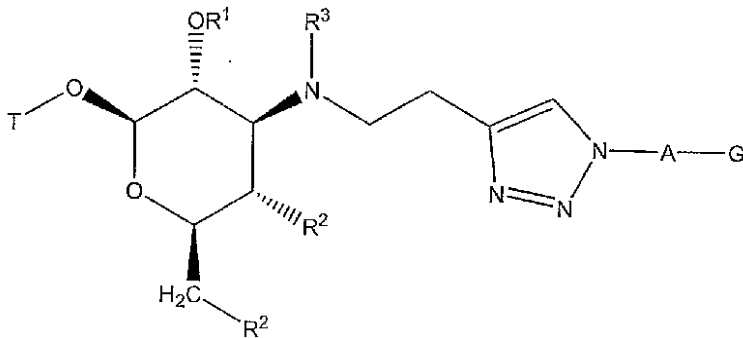
50

u はそれぞれの存在において 1、2、3 または 4 である]。

【請求項 2】

以下の構造を有する請求項 1 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 2】



10

(式中、A、G、T、R¹、R² および R³ は請求項 1 に記載されるとおりである)。

【請求項 3】

- A - が C₁ - 6 アルキル基であり、

(i) 該 C₁ - 6 アルキル基のいずれかの 0 ~ 2 個の炭素原子が、場合により O、S (O)_p および NR⁵ から選択される部分と交換され、

(ii) 該 C₁ - 6 アルキル基が、場合により 1 個以上の R⁵ 基で置換される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

20

【請求項 4】

- A - G が、

(a) - CH₂ - G、

(b) - (CH₂)₂ - G、

(c) - (CH₂)₃ - G、

(d) - (CH₂)₄ - G、

(e) - CH₂O(CH₂)₂ - G

(f) - (CH₂)₂OCH₂ - G、

(g) - (CH₂)₃O - G、

(h) - CH₂R⁵(CH₂)₂ - G、

(i) - (CH₂)₂NR⁵CH₂ - G、

(j) - (CH₂)₃ - NR⁵ - G、

(m) - SO - (CH₂)₃ - G、

(n) - SO₂ - (CH₂)₃ - G、

(o) - CH₂S(O)_p(CH₂)₂ - G、

(o) - (CH₂)₂S(O)_pCH₂ - G、

(p) - (CH₂)₃S(O)_p - G、

(q) - CO(CH₂)₃ - G、

(r) - CH₂CO(CH₂)₂ - G、

(s) - (CH₂)₂COCH₂ - G、

(t) - (CH₂)₃CO - G、

(u) - CH₂CH(OR⁹)(CH₂)₂ - G、

(v) - (CH₂)₂CH(OR⁹)CH₂ - G、

(w) - (CH₂)₃CH(OR⁹) - G、

(x) - CHOR⁵(CH₂)₃ - G、

(y) - CH₂CHOR⁹(CH₂)₂ - G、

(z) - (CH₂)₂CHOR⁹CH₂ - G、

(a a) - (CH₂)₃CHOR⁹ - G、

30

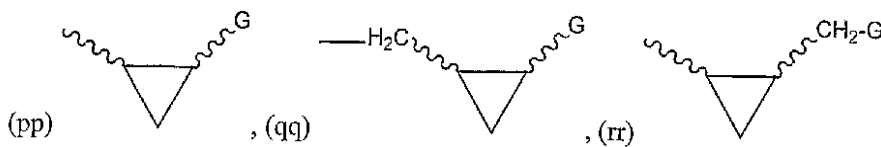
40

50

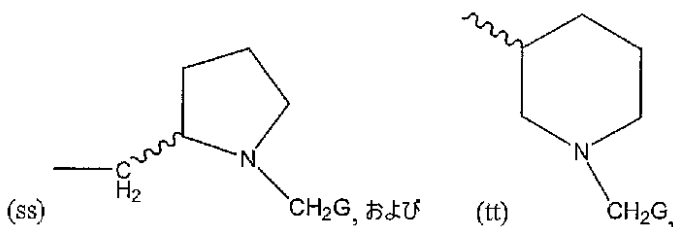
- (bb) - $\text{CONR}^5(\text{CH}_2)_2 - \text{G}$ 、
 (cc) - $\text{CH}_2\text{CONR}^5\text{CH}_2 - \text{G}$ 、
 (dd) - $(\text{CH}_2)_2\text{CONR}^5 - \text{G}$ 、
 (ee) - $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{COCH}_2 - \text{G}$ 、
 (ff) - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{CO} - \text{G}$ 、
 (gg) - $\text{S}(\text{O})\text{NR}^5(\text{CH}_2)_2 - \text{G}$ 、
 (hh) - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5(\text{CH}_2)_2 - \text{G}$ 、
 (ii) - $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^5\text{CH}_2 - \text{G}$ 、
 (jj) - $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^5 - \text{G}$ 、
 (kk) - $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_2 - \text{G}$ 、
 (ll) - $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_2 - \text{G}$ 、
 (mm) - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p - \text{G}$ 、
 (nn) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O} - \text{G}$ 、
 (oo) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^9)\text{CH}_2\text{O} - \text{G}$ 、

10

【化3】



【化4】



20

から選択され、

p は、0、1 または 2 であり、 R^5 および R^9 は独立して、場合によりフッ素で置換された C_{1-6} アルキルであり、該 (a) ~ (tt) のいずれかの場合には、炭素原子上の 1 個以上の水素が場合によりフッ素と交換される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

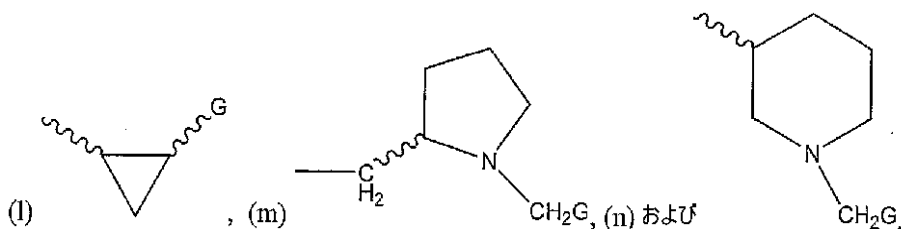
30

【請求項5】

- A - G が、
 (a) - $(\text{CH}_2)_4 - \text{G}$ 、
 (b) - $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2 - \text{G}$ 、
 (c) - $(\text{CH}_2)_3\text{O} - \text{G}$ 、
 (d) - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{CH}_2 - \text{G}$ 、
 (e) - $(\text{CH}_2)_3 - \text{NR}^5 - \text{G}$ 、
 (f) - $(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{O})_p - \text{G}$ 、
 (g) - $(\text{CH}_2)_3\text{CO} - \text{G}$ 、
 (h) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^5)\text{CH}_2\text{O} - \text{G}$ 、
 (i) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O} - \text{G}$ 、
 (j) - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{CO} - \text{G}$ 、
 (k) - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p - \text{G}$

40

【化5】



から選択され、

p は、0、1 または 2 であり、 R^5 、および該 (a) ~ (n) のいずれかの場合には、炭素原子上の 1 個以上の水素が場合によりフッ素と交換される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

10

【請求項 6】

- A - G が (a) - $(CH_2)_4$ - G および (b) - $(CH_2)_3O$ - G から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 7】

R^1 が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

20

【請求項 8】

R^2 が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 9】

R^3 が C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 10】

R^3 がメチルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

30

【請求項 11】

G が B' である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 12】

B' は、(a) アリール基、(b) ヘテロアリール基、(c) ビアリール基および (d) 1 つ以上のカルボニル基と窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子とを場合により含有する縮合した二環または三環の飽和、不飽和または芳香族の環系から選択され、(a) ~ (d) はそれぞれ、場合により 1 個以上の R^{11} 基で場合により置換される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

40

【請求項 13】

G が $-B' - Z - B''$ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 14】

B' および B'' が独立して、(a) アリール基、(b) ヘテロアリール基、(c) ビアリール基および (d) 1 つ以上のカルボニル基と、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子とを場合により含有する縮合した二環または三環の不飽和または芳香族の環系から選択され、(a) ~ (d) はそれぞれ、1 個以上の R^{11} 基で場合により置換され、Z は、(aa) 単結合、(bb) - O -、(cc) - NR^4 -、(dd) - C(O) -、(ee) - C(S) -、(ff) - $S(O)_p$ - および (gg) C_{1-6} アルキル基から選択される、請求項 13 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩

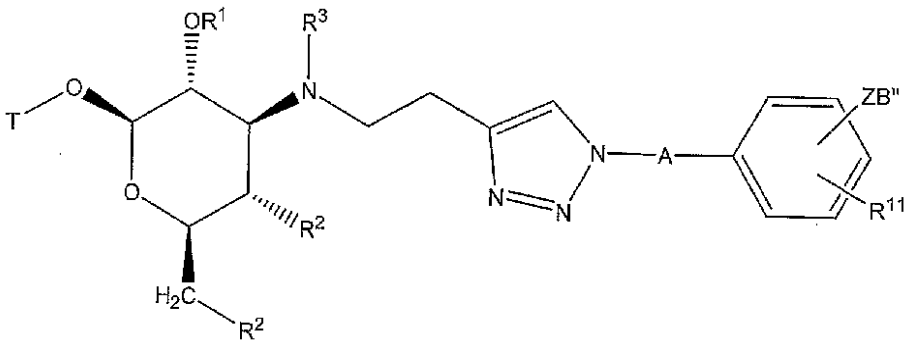
50

、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 15】

以下の構造を有する請求項 2 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 6】



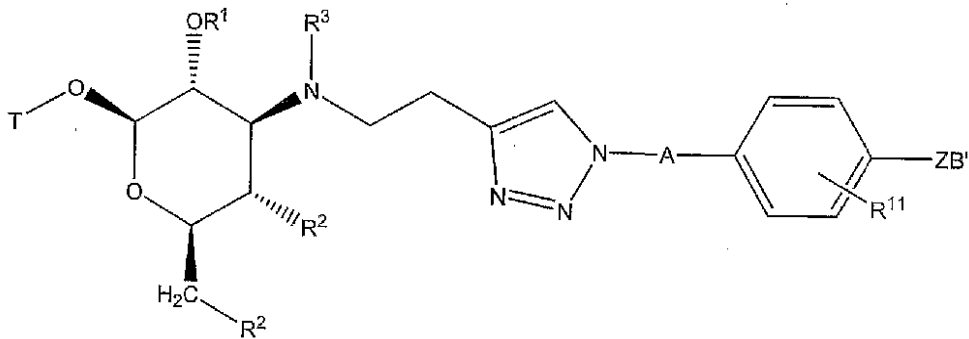
10

(式中、A、B''、T、Z、R¹、R²、R³およびR¹¹は請求項 1 に記載されたとおりである)。

【請求項 16】

以下の構造を有する請求項 2 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 7】



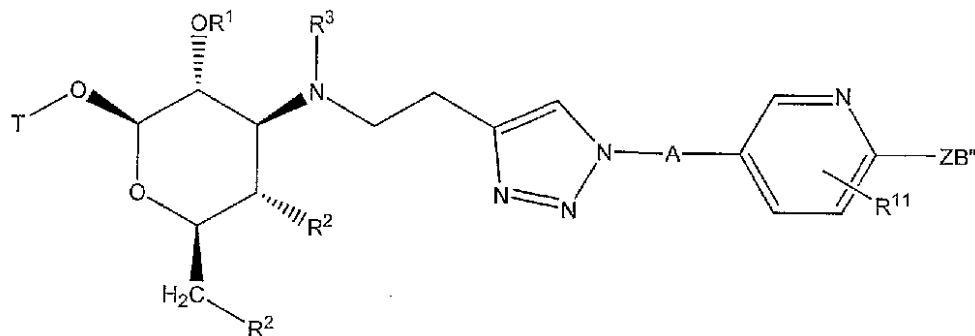
30

(式中、A、B''、T、Z、R¹、R²、R³およびR¹¹は請求項 1 に記載されたとおりである)。

【請求項 17】

以下の構造を有する請求項 2 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 8】



40

(式中、A、B''、T、Z、R¹、R²、R³およびR¹¹は請求項 1 に記載されたとおりである)。

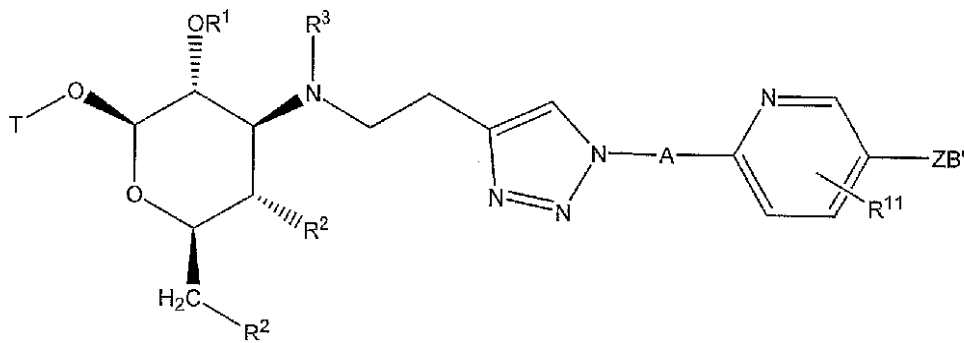
【請求項 18】

以下の構造を有する請求項 2 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エ

50

ステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 9】



10

【式中、A、B''、T、Z、R¹、R²、R³およびR¹¹は請求項1に記載されるとおりである】。

【請求項19】

- A - が C₁ - 6 アルキル基であり、

(i) 該 C₁ - 6 アルキル基のいずれかの 0 - 2 個の炭素原子が、場合により O、S (O)_p および NR⁴ から選択される部分と交換され、

(ii) 該 C₁ - 6 アルキル基が、場合により 1 個以上の R⁵ 基で置換される、請求項 15 - 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

20

【請求項20】

- AG が、(a) - (CH₂)₂ - G、(b) - (CH₂)₃ - G、(c) - (CH₂)₄ - G、(d) - (CH₂)₃O - G、(e) - (CH₂)₃ - H - G、(f) - CH(CH₂F)CH₂NHC(O) - G、(g) - CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂ - G、(h) - (CH₂)₂NHS(O)₂ - G、(i) - (CH₂)₂NHCH₂ - G、(j) - (CH₂)₃S - G、(k) - (CH₂)₃S(O)₂ - G、(l) - (CH₂)₂N(CH₃)CH₂ - G、(m) - (CH₂)₂NHCH₂ - G、(n) - CH₂CH(OH)CH₂O - G、(o) - CH₂CHFCH₂O - G、(p) - CH₂CH(CH₃)CH₂O - G、(q) - O - (CH₂)₃ - G、(r) - CH₂ - O - (CH₂)₂ - G、(s) - (CH₂)₂ - O - CH₂ - G、(t) - NH - (CH₂)₃ - G、(u) - CH₂ - NH - (CH₂)₂ - G および (v) - (CH₂)₂ - NH - CH₂ - G から選択される、請求項 19 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

30

【請求項21】

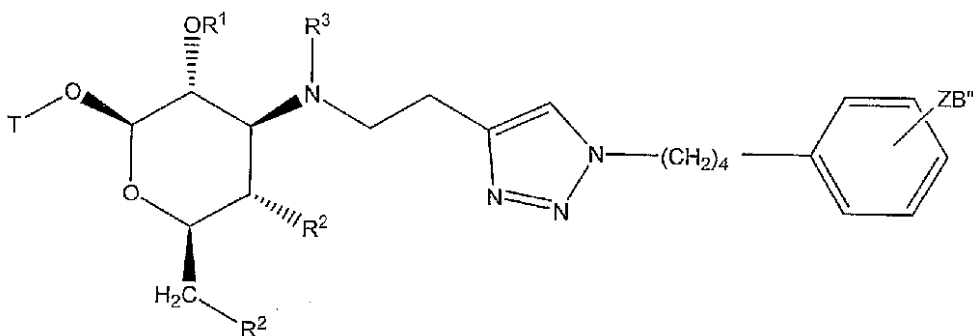
- AG が、(a) - (CH₂)₄ - G、(b) - (CH₂)₃O - G、(c) - (CH₂)₃ - H - G、(d) - CH(CH₂F)CH₂NHC(O) - G、(e) - CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂ - G、(f) - (CH₂)₂NHS(O)₂ - G、(g) - (CH₂)₂NHCH₂ - G、(h) - (CH₂)₃S - G、(i) - (CH₂)₃S(O)₂ - G、(j) - (CH₂)₂N(CH₃)CH₂ - G、(k) - (CH₂)₂NHCH₂ - G、(l) - CH₂CH(OH)CH₂O - G、(m) - CH₂CHFCH₂O - G、(n) - CH₂CH(CH₃)CH₂O - G および (o) - (CH₂)₂ - O - CH₂ - G から選択される、請求項 20 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

40

【請求項22】

以下の構造を有する請求項2に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ：

【化 1 0】



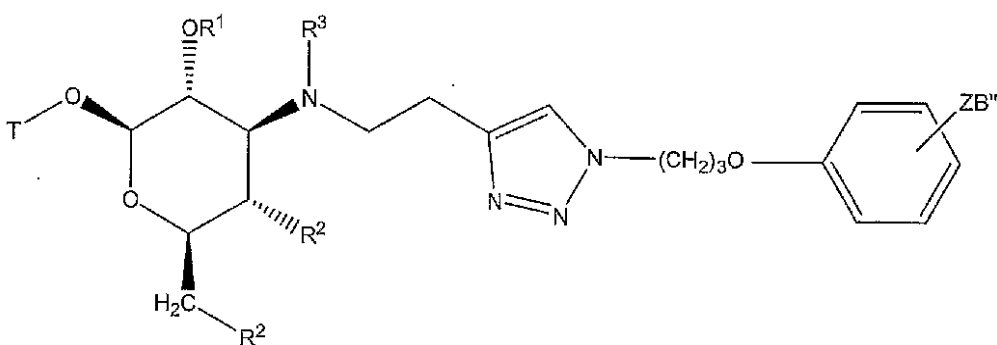
(式中、B''、T、Z、R¹、R²およびR³は請求項1に記載されるとおりである)

10

【請求項 2 3】

以下の構造を有する請求項2に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグ：

【化 1 1】



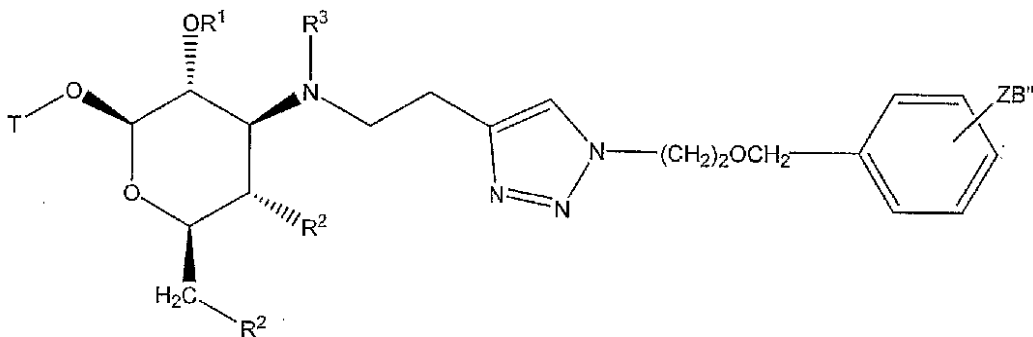
(式中、B''、T、Z、R¹、R²およびR³は請求項1に記載されるとおりである)

20

【請求項 2 4】

以下の構造を有する請求項2に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグ：

【化 1 2】



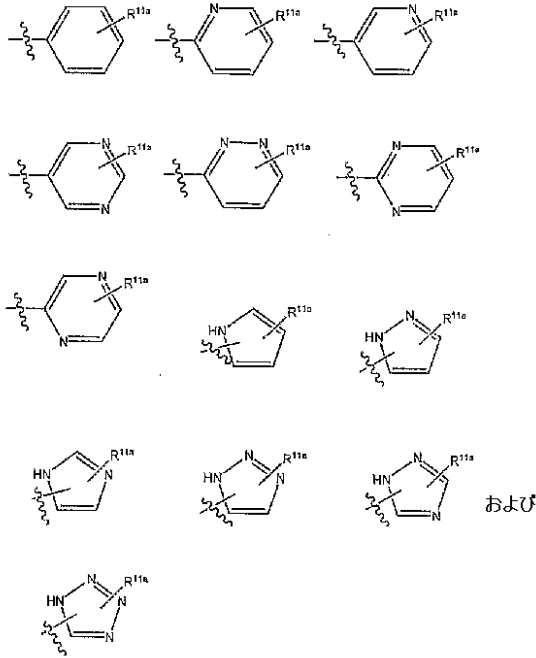
(式中、B''、T、Z、R¹、R²およびR³は請求項1に記載されるとおりである)

40

【請求項 2 5】

- Z B'' が以下：

【化 1 3】



10

〔式中、 R^{11a} は請求項 1 に記載されるとおりである〕

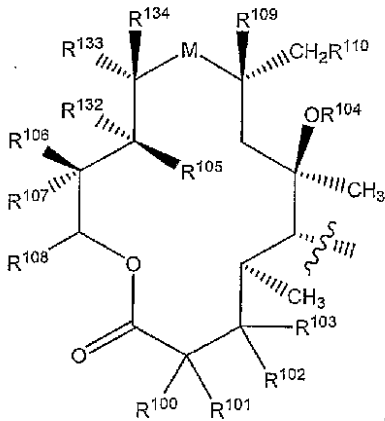
20

から選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 26】

T が

【化 1 4】



30

〔式中、

M は、(a) - C(O) -、(b) - CH(OR¹¹⁴) -、(c) - NR¹¹⁴ - CH₂ -、(d) - CH₂ - NR¹¹⁴ -、(e) - CH(NR¹¹⁴R¹¹⁴) -、(f) - C(=NNR¹¹⁴R¹¹⁴) -、(g) - NR¹¹⁴ - C(O) -、(h) - C(O)NR¹¹⁴ -、(i) - C(=NR¹¹⁴) -、(j) - CR¹¹⁵R¹¹⁵ - および (k) - C(=NOR¹²⁷) - から選択され；

40

R^{100} は、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) - SR¹¹⁴ および (f) C₁₋₆ アルキルから選択され、

ここで、(f) は、1 個以上の R¹¹⁵ 基で場合により置換され；

R^{101} は、(a) H、(b) Cl、(c) F、(d) Br、(e) I、(f) - NR¹¹⁴R¹¹⁴、(g) - NR¹¹⁴C(O)R¹¹⁴、(h) - OR¹¹⁴、(i) - OC(O)R¹¹⁴、(j) - OC(O)OR¹¹⁴、(k) - OC(O)NR¹¹⁴R

50

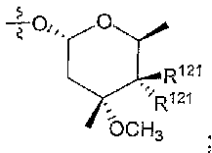
1^{14} 、(l) - O - C₁₋₆ アルキル、(m) - OC(O) - C₁₋₆ アルキル、(n) - OC(O)O - C₁₋₆ アルキル、(o) - OC(O)NR¹⁴ C₁₋₆ アルキル、(p) C₁₋₆ アルキル、(q) C₁₋₆ アルケニルおよび (r) C₁₋₆ アルキニルから選択され、

ここで、(l) ~ (r) のいずれかは 1 個以上の R¹⁵ 基で場合により置換され；

R⁰² は、H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) - SR¹⁴、(f) C₁₋₆ アルキルであり、ここで、(f) は 1 個以上の R¹⁵ 基で場合により置換され；
R⁰³ は、(a) H、(b) - OR¹⁴、(c) - O - C₁₋₆ アルキル - R¹⁵、(d) - OC(O)R¹⁴、(e) - OC(O) - C₁₋₆ アルキル - R¹⁵、(f) - OC(O)OR¹⁴、(g) - OC(O)O - C₁₋₆ アルキル - R¹⁵、(h) - OC(O)NR¹⁴ R¹⁴、(i) - OC(O)NR¹⁴ - C₁₋₆ アルキル - R¹⁵ および (j)

10

【化 15】



から選択されるか；

または、R⁰² および R⁰³ はこれらが結合する炭素とともに、(a) カルボニル基または (b) 1 個以上の R¹⁴ 基で場合により置換可能な 3 ~ 7 員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

20

または、R⁰¹ および R⁰³ はこれらの 2 つの基が結合するそれぞれの炭素の間の単結合であり、これにより、R⁰⁰ および R⁰² が結合する炭素との間に二重結合を形成し；

または、R⁰¹ および R⁰³ はこれらが結合する炭素とともに、1 個以上の R¹⁴ 基で場合により置換可能な 3 員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

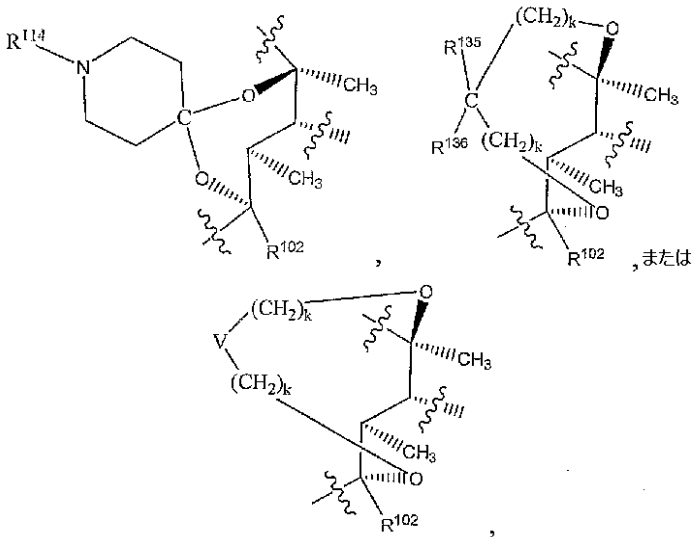
R⁰⁴ は、(a) H、(b) R¹⁴、(c) - C(O)R¹⁴、(d) - C(O)OR¹⁴、(e) - C(O)NR¹⁴ R¹⁴、(f) - C₁₋₆ アルキル - K - R¹⁴、(g) - C₂₋₆ アルケニル - K - R¹⁴ および (h) - C₂₋₆ アルキニル - K - R¹⁴ から選択され；

30

K は、(a) - C(O) -、(b) - C(O)O -、(c) - C(O)NR¹⁴ -、(d) - C(=NR¹⁴) -、(e) - C(=NR¹⁴)O -、(f) - C(=NR¹⁴)NR¹⁴ -、(g) - OC(O) -、(h) - OC(O)O -、(i) - OC(O)NR¹⁴ -、(j) - NR¹⁴ C(O) -、(k) - NR¹⁴ C(O)O -、(l) - NR¹⁴ C(O)NR¹⁴ -、(m) - NR¹⁴ C(=NR¹⁴)NR¹⁴ - および (o) - S(O)_p - から選択され；

または、R⁰³ および R⁰⁴ は、これらが結合する原子とともに、

【化16】



10

を形成し；

ここで、 R^{135} および R^{136} は、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{2-6} アルケニル、(d) C_{2-6} アルキニル、(e) C_{3-14} の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 1つ以上の酸素、窒素または硫黄原子を含有する3~14員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) F、(h) Br、(i) I、(j) OH、(k) $-N_3$ から選択され、(b)~(e)は1個以上の R^{117} で場合により置換され；または、 R^{135} と R^{136} とで $=O$ 、 $=S$ および $=NR^{114}$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $=N-NR^{114}$ を形成し；

20

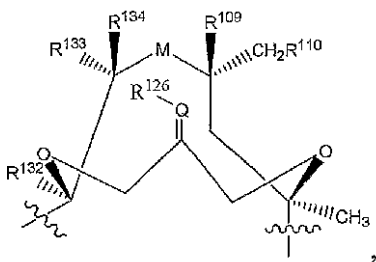
ここで、Vは、(a) $- (C_{1-4}$ アルキル) $-$ 、(b) $- (C_4$ アルケニル) $-$ 、(c) O、(d) S および (e) NR^{114} から選択され、(a) および (b) は、1個以上の R^{117} で場合によりさらに置換され；

R^{105} は、(a) R^{114} 、(b) $-OR^{114}$ 、(c) $-NR^{114}R^{114}$ 、(d) $-O-C_{1-6}$ アルキル $-R^{115}$ 、(e) $-C(O)-R^{114}$ 、(f) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル $-R^{115}$ 、(g) $-OC(O)-R^{114}$ 、(h) $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル $-R^{115}$ 、(i) $-OC(O)O-R^{114}$ 、(j) $-OC(O)O-C_{1-6}$ アルキル $-R^{115}$ 、(k) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$ 、(l) $-OC(O)NR^{114}-C_{1-6}$ アルキル $-R^{115}$ 、(m) $-C(O)-C_{2-6}$ アルケニル $-R^{115}$ および (n) $-C(O)-C_{2-6}$ アルキニル $-R^{115}$ から選択され；

30

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【化17】



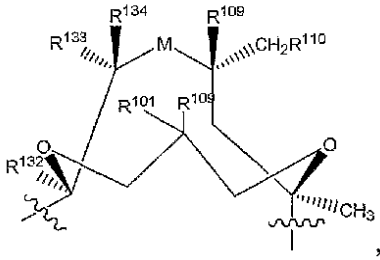
40

(式中、QはCまたはNであり、 R^{126} は、 $-OR^{114}$ 、 $-NR^{114}$ または R^{114} である)

を形成し；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【化18】



を形成し；

式中、

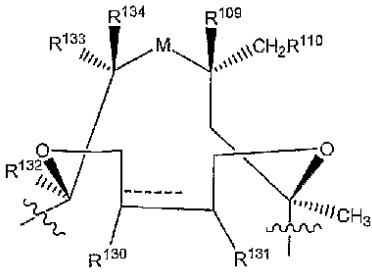
(i) R^{101} は上に定義されるとおりであり；

(ii) または、 R^{101} および R^{109} はこれらが結合した炭素とともにカルボニル基を形成し；

(iii) または、 R^{101} と R^{109} とで基 $-O(CR^{116}R^{116})_uO-$ を形成することができ；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【化19】



を形成し；

上の構造で、点線は任意の二重結合を示し、

(v) R^{130} は $-OH$ または R^{114} であり、

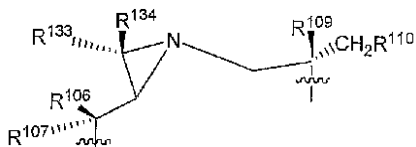
(vi) R^{131} は $-OH$ または R^{114} であり、

(vii) または、 R^{130} および R^{131} は、これらが結合する炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換可能な3~7員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

(viii) または、 R^{130} とこれが結合する炭素とが、または R^{131} とこれが結合する炭素とが、それぞれ独立して $-C(=O)-$ であり；

または、 R^{105} 、 R^{132} および M は、これらが結合する原子とともに

【化20】



を形成し、

R^{106} は、(a) $-OR^{114}$ 、(b) $-C_{1-6}$ アルコキシ $-R^{115}$ 、(c) $-C(O)R^{114}$ 、(d) $-OC(O)R^{114}$ 、(e) $-OC(O)OR^{114}$ 、(f) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$ および (g) $-NR^{114}R^{114}$ から選択され、

または、 R^{105} および R^{106} は、これらが結合する原子とともに、(a) $-OC(R^{115})_2O-$ 、(b) $-OC(O)O-$ 、(c) $-OC(O)NR^{114}-$ 、(d) $-NR^{114}C(O)O-$ 、(e) $-OC(O)NOR^{114}-$ 、(f) $-NOR^{114}-C(O)O-$ 、(g) $-OC(O)NNR^{114}R^{114}-$ 、(h) $-NNR^{114}R^{114}-C(O)O-$ 、(i) $-OC(O)C(R^{115})_2-$ 、(j) $-C(R^{115})_2-$

10

20

30

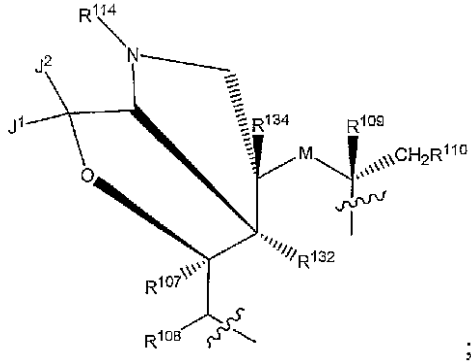
40

50

)₂C(O)O-、(k)-OC(S)O-、(l)-OC((S)NR¹¹⁴)-、(m)
)-NR¹¹⁴C(S)O-、(n)-OC(S)NOR¹¹⁴-、(o)-NOR¹¹⁴
⁴-C(S)O-、(p)-OC(S)NNR¹¹⁴R¹¹⁴-、(q)-NNR¹¹⁴
 R¹¹⁴-C(S)O-、(r)-OC(S)C(R¹¹⁵)₂-および(s)-C(R¹¹⁵)₂C(S)O-から選択される化学部分を介して互いに結合して5員環を形成し
 ;

または、R¹⁰⁵、R¹⁰⁶およびR¹³³は、これらが結合する原子とともに、

【化21】

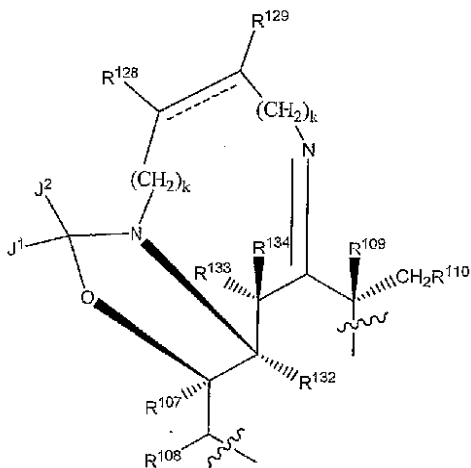


10

を形成し；

または、M、R¹⁰⁵およびR¹⁰⁶は、これらが結合する原子とともに、

【化22】

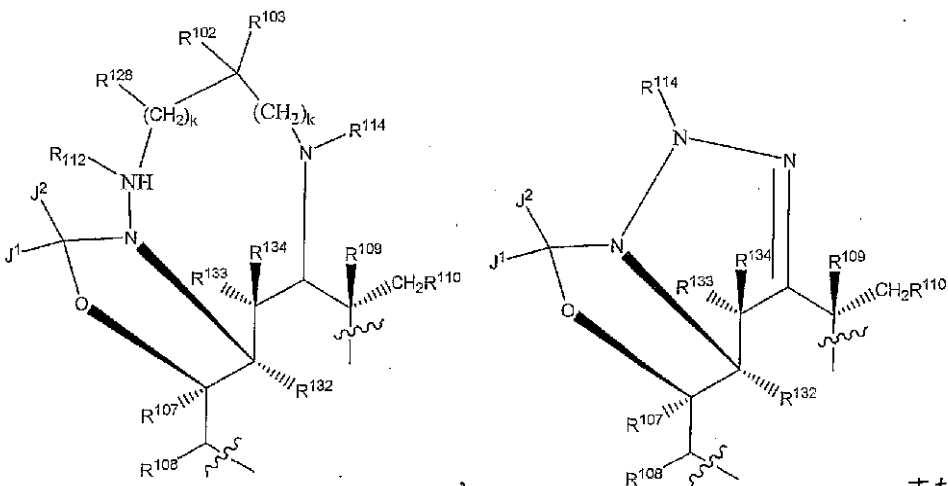


20

30

(上の構造で、点線は任意の二重結合を示す)

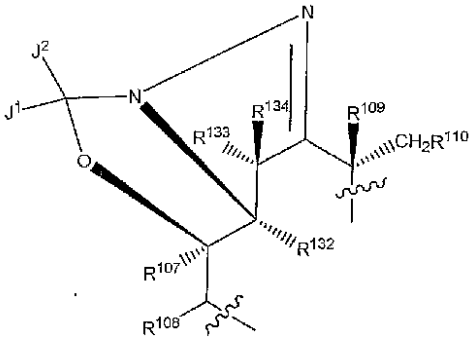
【化23】



40

、または

【化 2 4】



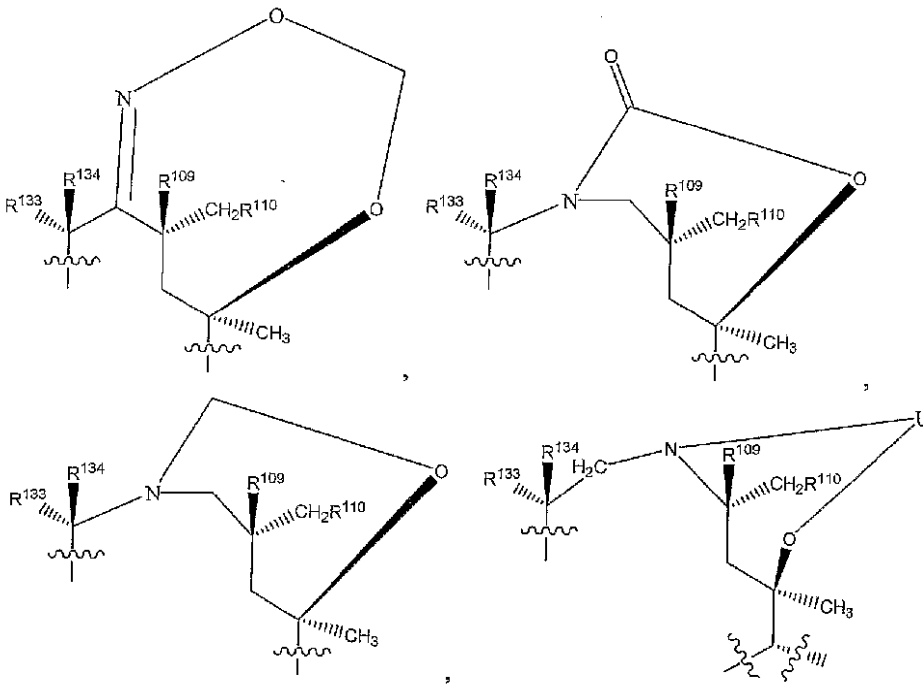
10

を形成し、

式中、 J^1 および J^2 は、水素、Cl、F、Br、I、OH、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-O(C_{1-6}$ アルキル) から選択されるか、または J^1 と J^2 とで $=O$ 、 $=S$ および $=NR^{114}$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $=N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

または、M および R^{104} は、これらが結合する原子とともに、

【化 2 5】

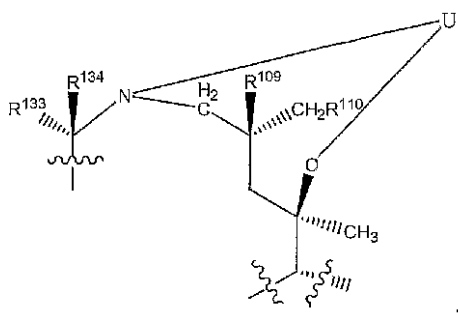


20

30

または

【化 2 6】



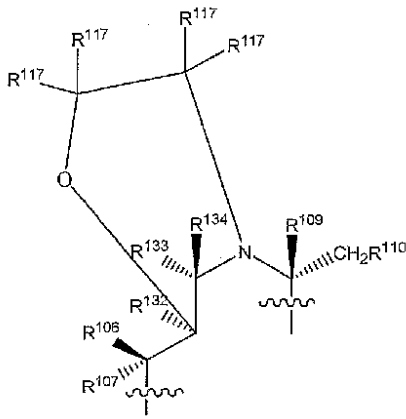
40

を形成し、

式中、U は、(a) $-(C_4\text{-アルキル})-$ および (b) $-(C_4\text{-アルケニル})-$ から選択され、(a) および (b) は、1 個以上の R^{117} で場合によりさらに置換され；

50

または、MおよびR¹⁰⁵は、これらが結合する原子とともに、
【化27】



10

を形成し；

R¹⁰⁷は、(a) H、(b) -C₁₋₄アルキル、(c) -C₂₋₄アルケニル(C₁₋₁₂アルキルまたは1個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(d) -C₂₋₄アルキニル(C₁₋₁₂アルキルまたは1個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(e) アリールまたはヘテロアリール(C₁₋₁₂アルキルまたは1個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(f) -C(O)H、(g) -COOH、(h) -CN、(i) -COOR¹¹⁴、(j) -C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴、(k) -C(O)R¹¹⁴および(l) -C(O)SR¹¹⁴から選択され、(b)は、(aa) -OR¹¹⁴、(bb) ハロゲン、(cc) -SR¹¹⁴、(dd) C₁₋₁₂アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシまたはアミノでさらに置換可能)、(ee) -OR¹¹⁴、(ff) -SR¹¹⁴、(gg) -NR¹¹⁴R¹¹⁴、(hh) -CN、(ii) -NO₂、(jj) -NC(O)R¹¹⁴、(kk) -COOR¹¹⁴、(ll) -N₃、(mm) =N-O-R¹¹⁴、(nn) =NR¹¹⁴、(oo) =N-NR¹¹⁴R¹¹⁴、(pp) =N-NH-C(O)R¹¹⁴および(qq) =N-NH-C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴から選択される1個以上の置換基でさらに置換され；

20

30

または、R¹⁰⁶およびR¹⁰⁷は、これらが結合する原子とともに、エポキシド、カルボニル、オレフィン、または置換オレフィン、またはC₃₋₇炭素環、カルボネートまたはカルバメートを形成し、前記カルバメートの窒素は、C₁₋₆アルキルでさらに置換可能であり；

R¹⁰⁸は、(a) C₁₋₆アルキル、(b) C₂₋₆アルケニルおよび(c) C₂₋₆アルキニルから選択され、

(a) ~ (c) のいずれかは1個以上のR¹¹⁴基で場合により置換され、

R¹¹¹はHおよび-C(O)R¹¹⁴から選択され；

R¹¹²は、H、OHおよびOR¹¹⁴から選択され；

R¹¹³は、(a) H、(b) R¹¹⁴、(c) -C₁₋₆アルキル-K-R¹¹⁴、(d) -C₂₋₆アルケニル-K-R¹¹⁴および(e) -C₂₋₆アルキニル-K-R¹¹⁴から選択され、

40

(c) ~ (e) のいずれかは1個以上のR¹¹⁵基で場合により置換され；

R¹¹⁴は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C₁₋₆アルキル、(c) C₂₋₆アルケニル、(d) C₂₋₆アルキニル、(e) C₆₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) -C(O)-C₁₋₆アルキル、(h) -C(O)-C₂₋₆アルケニル、(i) -C(O)-C₂₋₆アルキニル、(j) -C(O)C₆₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) -C(O)-3~12員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) -C(O)O-C₁₋₆ア

50

ルキル、(m) - C(O)O - C₂₋₆ アルケニル、(n) - C(O)O - C₂₋₆ アルキニル、(o) - C(O)O - C₆₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) - C(O)O - 3~12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(q) - C(O)NR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(r) - NR^{1 1 6}CO - C₂₋₆ アルキル、(s) - NR^{1 1 6}CO - C₆₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および(t) - NR^{1 1 6}C(O) - 3~12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(b) ~ (t) のいずれかは1個以上のR^{1 1 5}基で場合により置換され、(b) ~ (d) のいずれかの末端ではない1個以上の炭素部分が、場合により酸素、S(O)_p または - NR^{1 1 6} と交換され、

10

または、NR^{1 1 4}R^{1 1 4} は、R^{1 1 4}基が結合した窒素原子を含み、場合によりO、S(O)_p、NおよびNR^{1 1 8}から選択される1つ以上の部分を含む3~7員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

R^{1 1 5}は、(a) R^{1 1 7}、(b) C₁₋₈ アルキル、(c) C₂₋₈ アルケニル、(d) C₂₋₈ アルキニル、(e) C₃₋₁₂ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

(b) ~ (f) のいずれかは1個以上のR^{1 1 7}基で場合により置換され；

R^{1 1 6}は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₂₋₆ アルケニル、(d) C₂₋₆ アルキニル、(e) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

20

(b) ~ (d) のいずれかの末端ではない1個以上の炭素部分が、場合により酸素、S(O)_p または - NR^{1 1 4} と交換され、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により、(aa) カルボニル、(bb) ホルミル、(cc) F、(dd) Cl、(ee) Br、(ff) I、(gg) CN、(hh) N₃、(ii) NO₂、(jj) OR^{1 1 8}、(kk) - S(O)_pR^{1 1 8}、(ll) - C(O)R^{1 1 8}、(mm) - C(O)OR^{1 1 8}、(nn) - OC(O)R^{1 1 8}、(oo) - C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(pp) - OC(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(qq) - C(=NR^{1 1 8})R^{1 1 8}、(rr) - C(R^{1 1 8})(R^{1 1 8})OR^{1 1 8}、(ss) - C(R^{1 1 8})₂OC(O)R^{1 1 8}、(tt) - C(R^{1 1 8})(OR^{1 1 8})(CH₂)_rNR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(uu) - NR^{1 1 8}R^{1 1 8}；(vv) - NR^{1 1 8}OR^{1 1 8}、(ww) - NR^{1 1 8}C(O)R^{1 1 8}、(xx) - NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(yy) - NR^{1 1 8}C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(zz) - NR^{1 1 8}S(O)_rR^{1 1 8}、(ab) - C(OR^{1 1 8})(OR^{1 1 8})R^{1 1 8}、(ac) - C(R^{1 1 8})₂NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(ad) = NR^{1 1 8}、(ae) - C(S)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(af) - NR^{1 1 8}C(S)R^{1 1 8}、(ag) - OC(S)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(ah) - NR^{1 1 8}C(S)OR^{1 1 8}、(ai) - NR^{1 1 8}C(S)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(aj) - SC(O)R^{1 1 8}、(ak) C₁₋₈ アルキル、(al) C₂₋₈ アルケニル、(am) C₂₋₈ アルキニル、(an) C₁₋₈ アルコキシ、(ao) C₁₋₈ アルキルチオ、(ap) C₁₋₈ アシル、(aq) 飽和、不飽和または芳香族のC₃₋₁₀炭素環および(ar) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換され、

30

40

または、NR^{1 1 6}R^{1 1 6} は、R^{1 1 6}基が結合する窒素原子を含み、O、S(O)_p、NおよびNR^{1 1 8}から選択される1つ以上の部分を場合により含む3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

または、CR^{1 1 6}R^{1 1 6} はカルボニル基を形成し；

R^{1 1 7}は、それぞれの存在において、(a) H、(b) = O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rCF₃、(h) (CR^{1 1 6}

50

R^{116})_r CN、(i) ($CR^{116}R^{116}$)_r NO₂、(j) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(k) ($CR^{116}R^{116}$)_r OR¹¹⁹、(l) ($CR^{116}R^{116}$)_r S (O)_p ($CR^{116}R^{116}$)_r R¹¹⁹、(m) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (O) ($CR^{116}R^{116}$)_r R¹¹⁹、(n) ($CR^{116}R^{116}$)_r OC (O) ($CR^{116}R^{116}$)_r R¹¹⁹、(o) ($CR^{116}R^{116}$)_r SC (O) ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(p) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (O) O ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(q) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ C (O) ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(r) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (O) NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(s) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (= NR¹¹⁶) ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(t) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (= NNR^{116}R^{116}}) ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(u) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (= NNR^{116}C (O) R^{116}}) ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(v) ($CR^{116}R^{116}$)_r C (= NOR^{119}}) ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(w) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR^{116}C (O) O ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(x) ($CR^{116}R^{116}$)_r OC (O) NR^{116} ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(y) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR^{116}C (O) NR^{116} ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(z) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR^{116}S (O)_p ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(aa) ($CR^{116}R^{116}$)_r S (O)_p NR^{116} ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(bb) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR^{116}S (O)_p NR^{116} ($CR^{116}R^{116}$)_t R¹¹⁹、(cc) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR^{116}R^{116}}、(dd) C₁₋₆ アルキル、(ee) C₂₋₆ アルケニル、(ff) C₂₋₆ アルキニル、(gg) ($CR^{116}R^{116}$)_r - C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (hh) ($CR^{116}R^{116}$)_r - 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、}}}}}}}}

(dd) ~ (hh) のいずれかは1個以上の R¹¹⁹ 基で場合により置換され；
 または、2個の R¹¹⁷ 基で - O (CH₂)_u O - を形成してもよく；

R¹¹⁸ は、(a) H、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₂₋₆ アルケニル、(d) C₂₋₆ アルキニル、(e) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) - C (O) - C₁₋₆ アルキル、(h) - C (O) - C₁₋₆ アルケニル、(i) - C (O) - C₁₋₆ アルキニル、(j) - C (O) - C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (k) - C (O) - 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(b) ~ (j) のいずれかは、(aa) H、(bb) F、(cc) Cl、(dd) Br、(ee) I、(ff) CN、(gg) NO₂、(hh) OH、(ii) NH₂、(jj) NH (C₁₋₆ アルキル)、(kk) N (C₁₋₆ アルキル)₂、(ll) C₁₋₆ アルコキシ、(mm) アリール、(nn) 置換アリール、(oo) ヘテロアリール、(pp) 置換ヘテロアリールおよび (qq) アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、CN、NO₂ および OH から選択される1つ以上の部分で場合により置換された C₁₋₆ アルキルから選択される1つ以上の部分で場合により置換され；

R¹¹⁹ は、それぞれの存在において、独立して、(a) R¹²⁰、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₂₋₆ アルケニル、(d) C₂₋₆ アルキニル、(e) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により、1個以上の R¹¹⁹ 基で置換され；

10

20

30

40

50

R^{1 2 0}は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) = O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rCF₃、(h) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rCN、(i) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNO₂、(j) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(k) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rOR^{1 1 4}、(l) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rS(O)_pR^{1 1 6}、(m) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rC(O)R^{1 1 6}、(n) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rC(O)OR^{1 1 6}、(o) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_r-OC(O)R^{1 1 6}、(p) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNR^{1 1 6}C(O)R^{1 1 6}、(q) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rC(O)NR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(r) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rC(=NR^{1 1 6})R^{1 1 6}、(s) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNR^{1 1 6}C(O)NR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(t) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNR^{1 1 6}S(O)_pR^{1 1 6}、(u) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rS(O)_pNR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(v) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNR^{1 1 6}S(O)_pNR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(w) C₁₋₆アルキル、(x) C₂₋₆アルケニル、(y) C₂₋₆アルキニル、(z) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_r-C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(aa) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_r-3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

ここで、(w)~(aa)のいずれかは、場合により、R^{1 1 6}、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR^{1 1 6}、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオおよびC₁₋₆アシルから選択される1つ以上の部分で置換され；

R^{1 2 1}は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) -OR^{1 1 8}、(c) -O-C₁₋₆アルキル-OCR^{1 1 8}、(d) -O-C₁₋₆アルキル-OC(O)OR^{1 1 8}、(e) -O-C₁₋₆アルキル-OC(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(f) -O-C₁₋₆アルキル-C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(g) -O-C₁₋₆アルキル-NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(h) -O-C₁₋₆アルキル-NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(i) -O-C₁₋₆アルキル-NR^{1 1 8}C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(j) -O-C₁₋₆アルキル-NR^{1 1 8}C(=N(H))NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(k) -O-C₁₋₆アルキル-S(O)_pR^{1 1 8}、(l) -O-C₂₋₆アルケニル-OC(O)R^{1 1 8}、(m) -O-C₂₋₆アルケニル-OC(O)OR^{1 1 8}、(n) -O-C₂₋₆アルケニル-OC(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(o) -O-C₂₋₆アルケニル-C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(p) -O-C₂₋₆アルケニル-NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(q) -O-C₂₋₆アルケニル-NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(r) -O-C₂₋₆アルケニル-NR^{1 1 8}C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(s) -O-C₂₋₆アルケニル-NR^{1 1 8}C(=N(H))NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(t) -O-C₂₋₆アルケニル-S(O)_pR^{1 1 8}、(u) -O-C₂₋₆アルキニル-OC(O)R^{1 1 8}、(v) -O-C₂₋₆アルキニル-OC(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(x) -O-C₂₋₆アルキニル-C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(y) -O-C₂₋₆アルキニル-NR^{1 1 8}C(O)R^{1 1 8}、(z) -O-C₂₋₆アルキニル-NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(aa) -O-C₂₋₆アルキニル-NR^{1 1 8}C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(bb) -O-C₂₋₆アルキニル-NR^{1 1 8}C(=N(H))NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(cc) -O-C₂₋₆アルキニル-S(O)_pR^{1 1 8}および(dd) -NR^{1 1 8}R^{1 1 8}から選択され；

または、2個のR^{1 2 1}基で=O、=NOR^{1 1 8}または=NNR^{1 1 8}R^{1 1 8}を形成し；

R^{1 2 2}はR^{1 1 5}であり；

R^{1 2 3}は、(a) R^{1 1 6}、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO₂および(h) -OR^{1 1 4}から選択され；

または、R^{1 2 2}とR^{1 2 3}とで-O(CH₂)_uO-を形成し；

R^{1 2 4}は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) -OR^{1 1 4}、(h) -NO₂、(i) -N

R^{114} 、 R^{114} 、(j) C_{1-6} アルキル、(k) C_{1-6} アシルおよび (l) C_{1-6} アルコキシから選択され；

R^{125} は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{2-6} アルケニル、(c) C_{2-6} アルキニル、(d) C_{1-6} アシル、(e) C_{1-6} アルコキシ、(f) C_{1-6} アルキルチオ、(g) 飽和、不飽和または芳香族の C_{5-10} 炭素環、(h) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(i) -O- C_{1-6} アルキル-飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~10員環の複素環、(j) -NR¹¹⁴- C_{1-6} アルキル-飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~10員環の複素環、(k) 飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を
10
場合により含有する10員環二環系、(l) 飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を場合により含有する13員環三環系、(m) -OR¹¹⁴、(n) -NR¹¹⁴R¹¹⁴、(o) -S(O)_pR¹¹⁴および (p) -R¹²⁴ から選択され、

(a) ~ (l) のいずれかは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

または、 R^{125} および1個の R^{124} は、これらが結合する原子とともに、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の炭素環を形成し；
または、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上の原子を含有し、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の複素環を形成し；
20

R^{126} は、それぞれの存在において、独立して、(a) 水素、(b) 電子吸引基、(c) アリール、(d) 置換アリール、(e) ヘテロアリール、(f) 置換ヘテロアリールおよび (g) 1個以上の R^{115} 基で場合により置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

または、任意の R^{126} および任意の R^{123} は、これらが結合した原子とともに、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の炭素環を形成し；または、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上の原子を含有し、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の複素環を形成し；

R^{109} はHまたはFであり；

R^{127} は、 R^{114} 、単糖類または二糖類（アミノ糖および八口糖を含む）、-(CH₂)_n-(O-CH₂CH₂-)_m-O(CH₂)_pCH₃または-(CH₂)_n-(O-CH₂CH₂-)_m-OHであり；
30

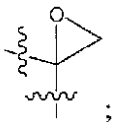
R^{128} は R^{114} であり；

R^{129} は R^{114} であり；

R^{110} は R^{114} であり；

または、 R^{109} および R^{110} はこれが結合した炭素とともに、

【化28】



を形成し；

または、 R^{128} および R^{129} は、これらが結合した炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換され得る3~6員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

R^{132} 、 R^{133} および R^{134} はそれぞれ独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) -OR¹¹⁴、(f) -SR¹¹⁴、(g) -NR¹¹⁴R¹¹⁴ および (h) C_{1-6} アルキルから選択され、(h) は1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

または、 R^{132} と R^{133} とで炭素-炭素二重結合を形成し；
40
50

または、 R^{133} と R^{134} とで $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

または、 R^{105} および R^{134} は、これらが結合する炭素とともに3員環を形成し、この環は、場合により酸素原子または窒素原子を含有し、この環は、1個以上の R^{114} 基で場合により置換され；

または、Mが炭素部分である場合、 R^{134} とMとで炭素-炭素二重結合を形成し；

kは、それぞれの存在において、0、1または2であり；

mは、それぞれの存在において、0、1、2、3、4または5であり；

nは、それぞれの存在において、1、2または3であり；

pは、それぞれの存在において0、1または2であり；

rは、それぞれの存在において0、1または2であり；

tは、それぞれの存在において0、1または2であり；

uは、それぞれの存在において1、2、3または4である]

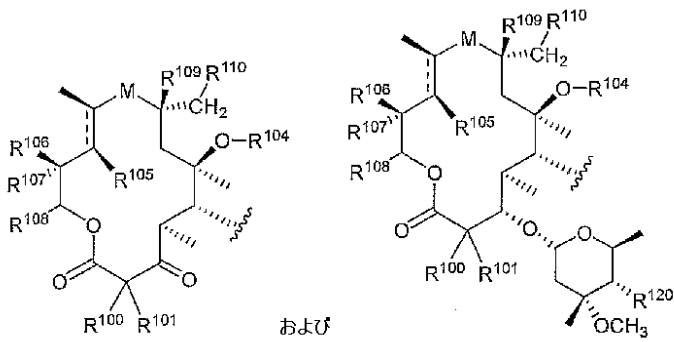
である、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグ。

10

【請求項27】

Tが

【化29】



20

(式中、M、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} および R^{120} は請求項25に記載されるとおりである)

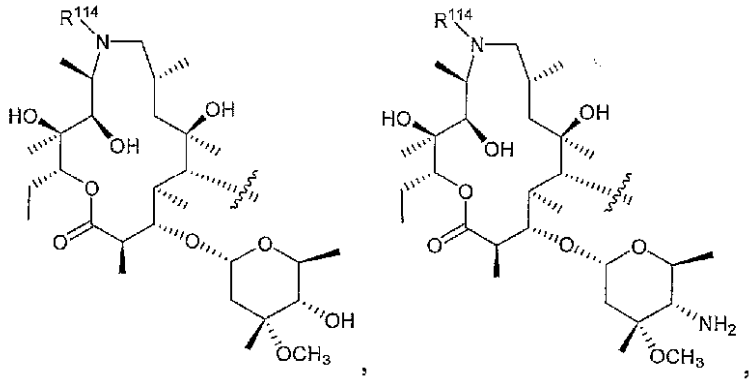
30

から選択されるマクロライドである、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグ。

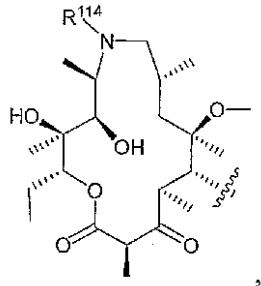
【請求項28】

Tが

【化 3 0】

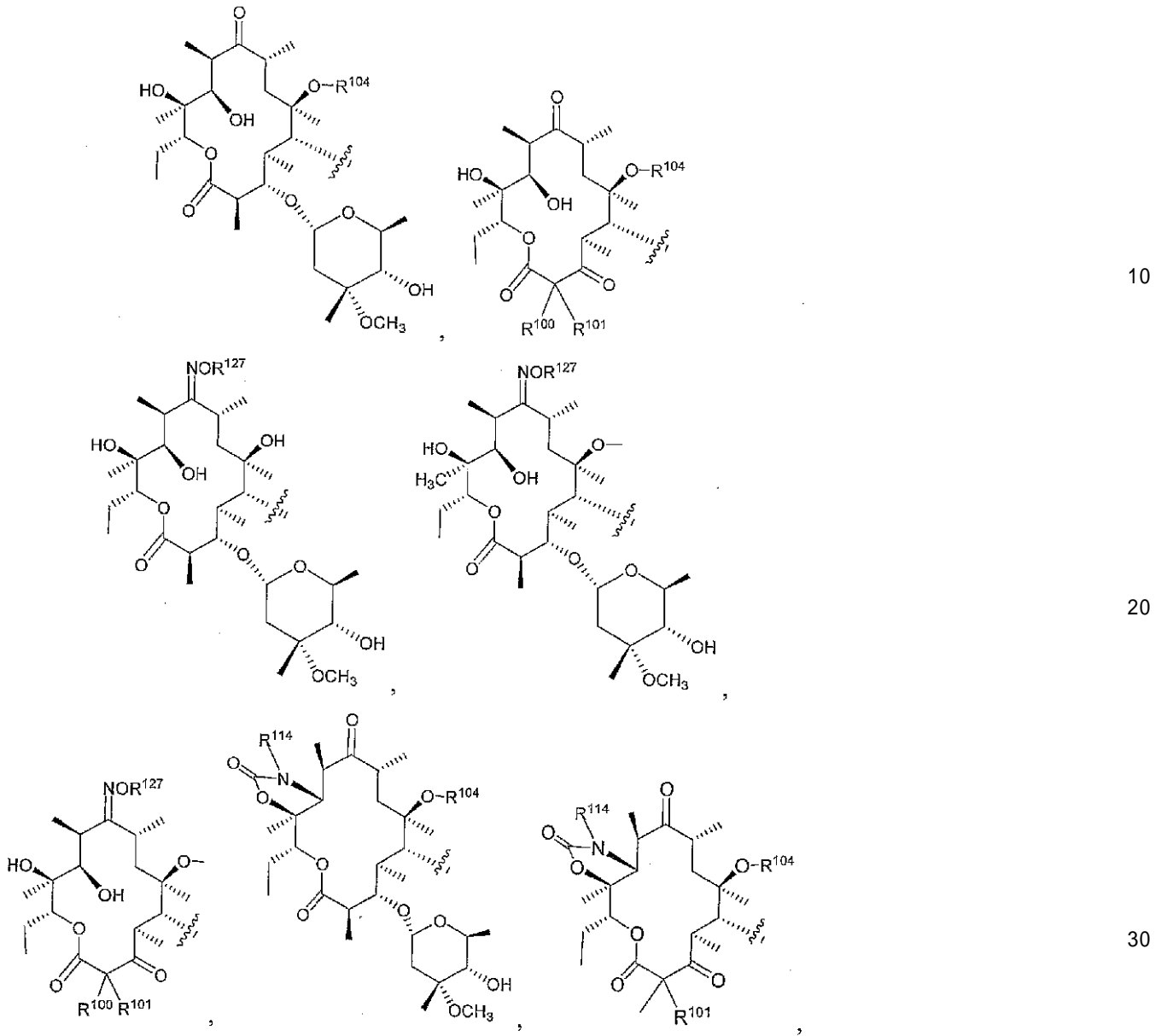


10

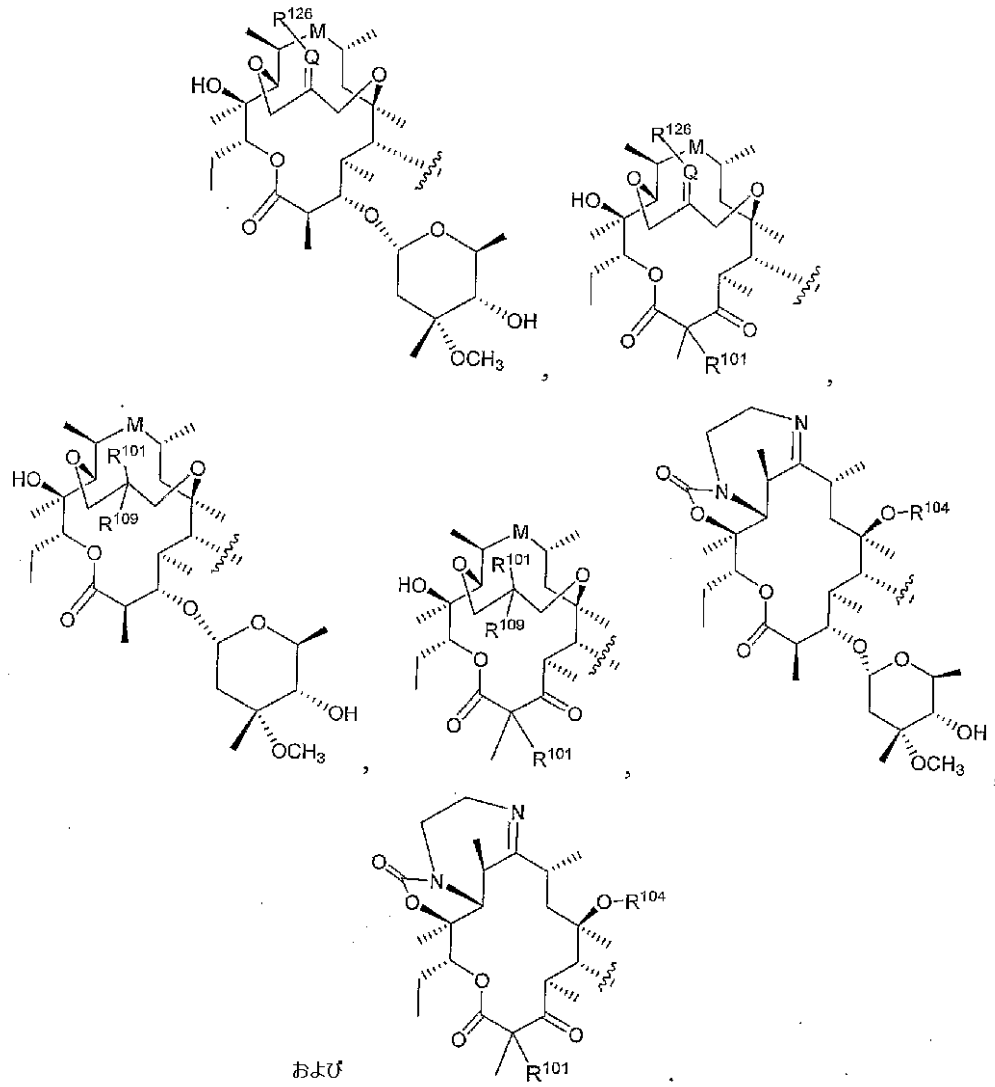


20

【化 3 1】



【化 3 2】



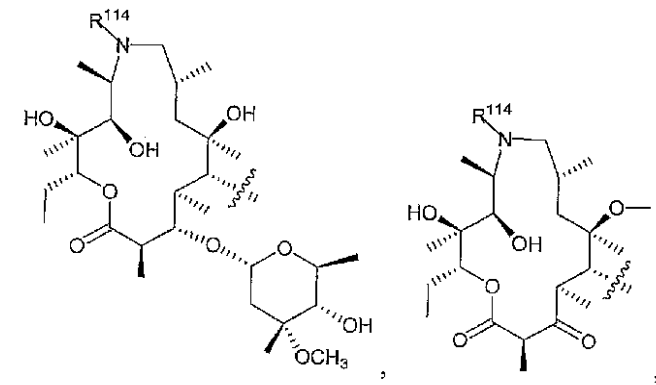
(式中、M、R¹⁰⁰、R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰⁴、R¹⁰⁹、R¹¹⁴、R¹²⁶ および R¹²⁷ は請求項 25 に記載されるとおりである)

から選択されるマクロライドである、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

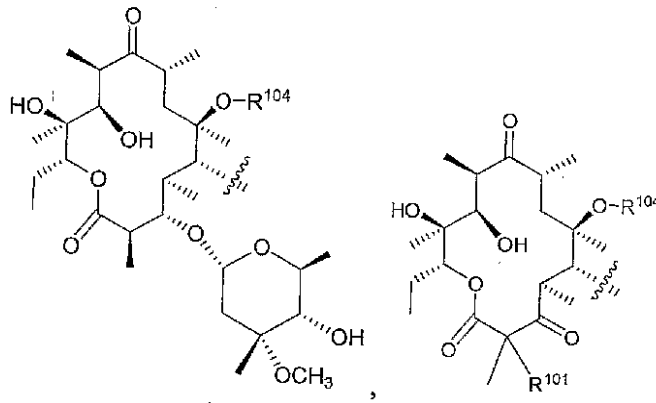
【請求項 29】

T が

【化 3 3】

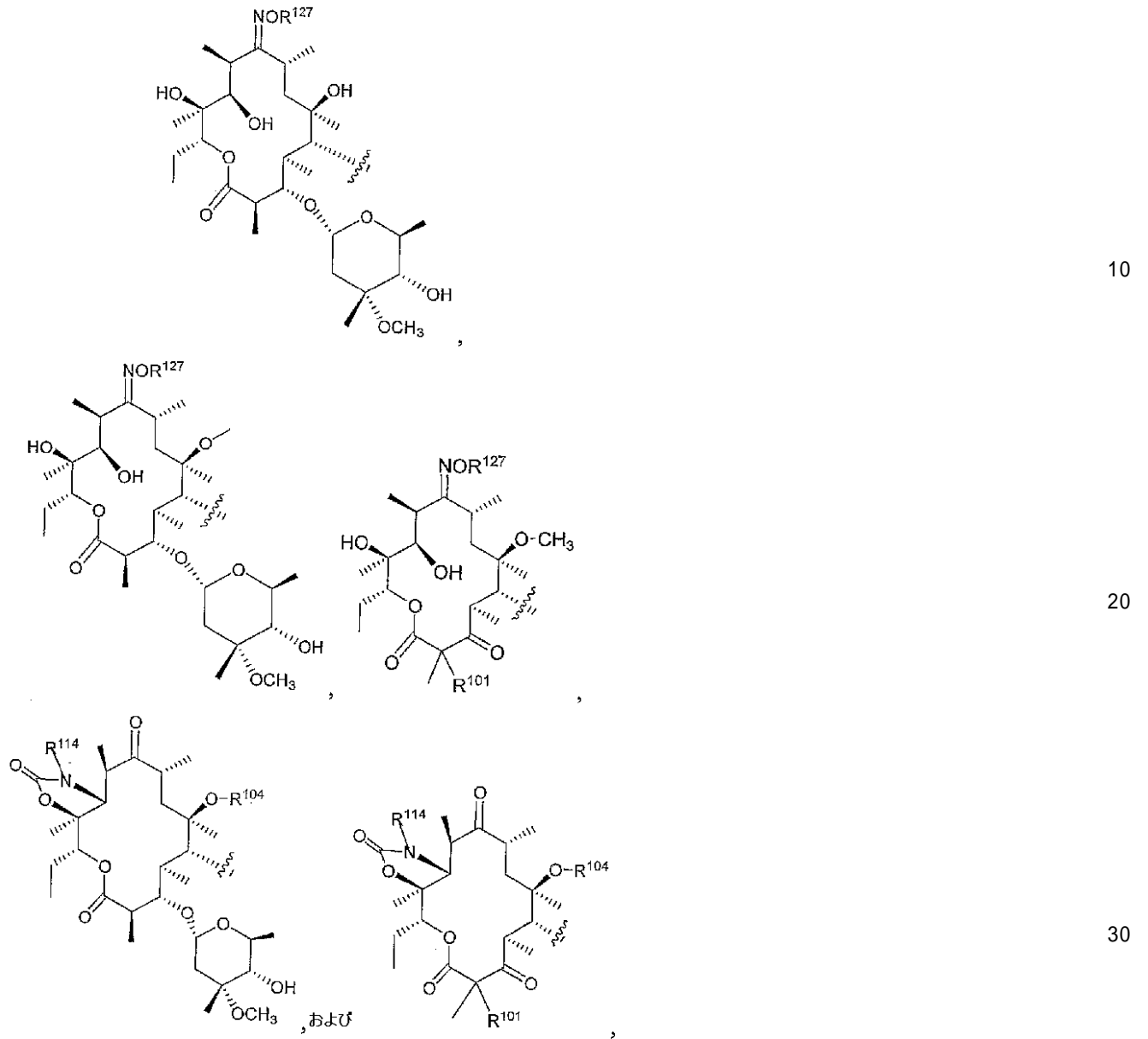


10



20

【化 3 4】



(式中、M、R¹、R²、R¹⁰⁴、R¹¹⁴、R¹⁰⁹およびR¹²⁷は請求項25に記載されるとおりである)

から選択されるマクロライドである、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項30】

TがT1～T33

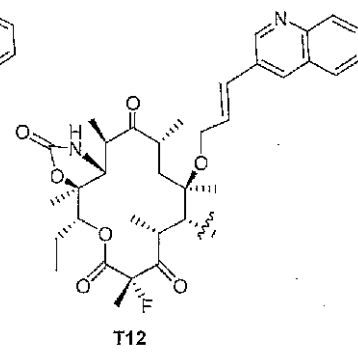
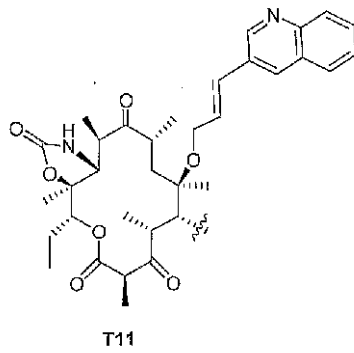
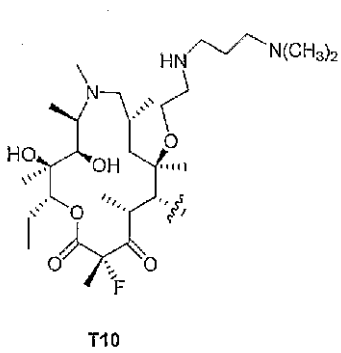
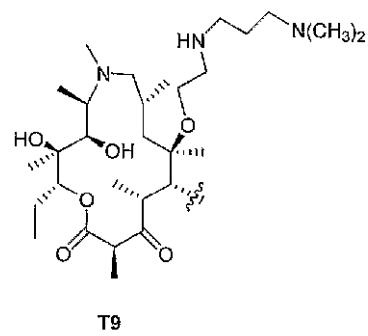
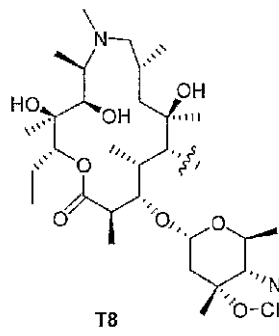
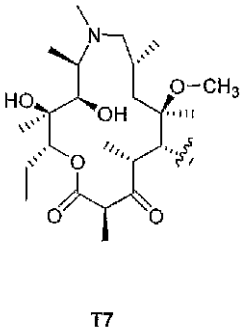
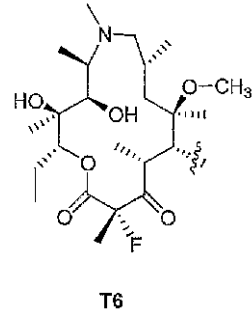
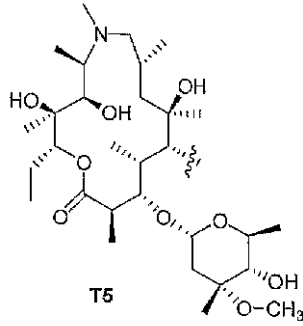
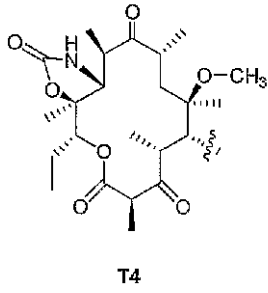
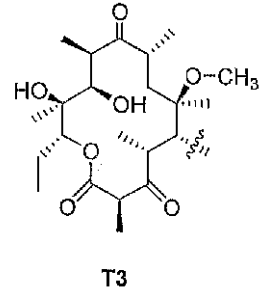
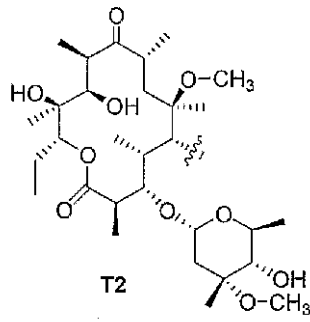
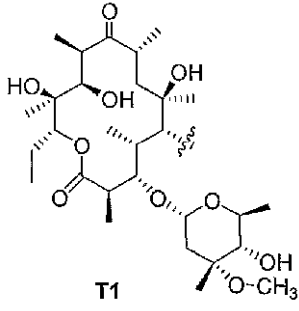
10

20

30

40

【化 3 5】

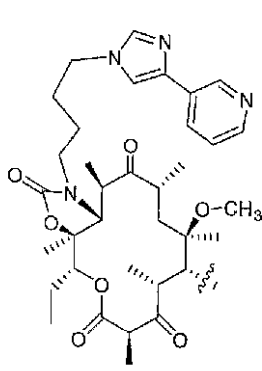


10

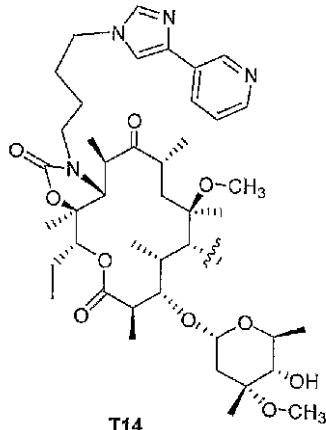
20

30

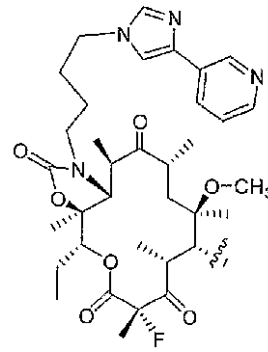
【化 3 6】



T13

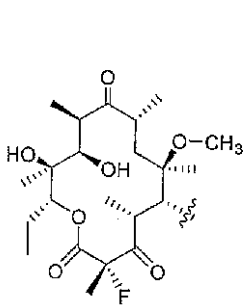


T14

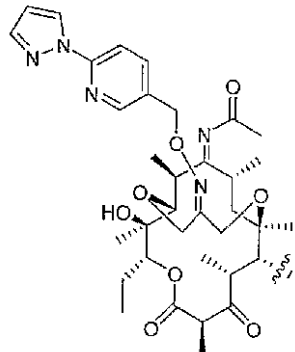


T15

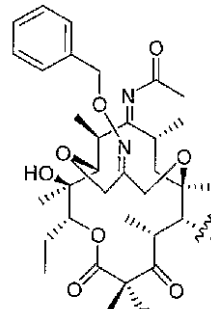
10



T16

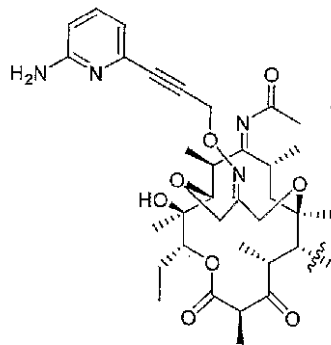


T17

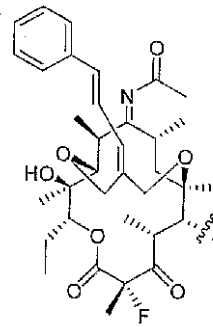


T18

20



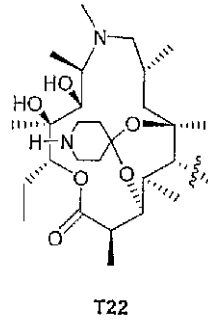
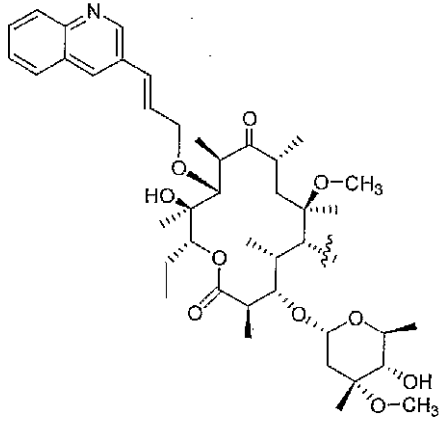
T19



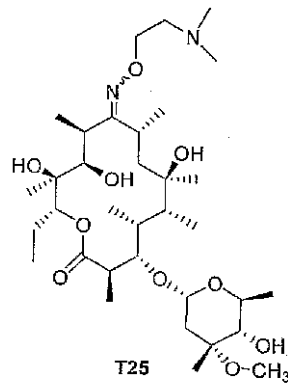
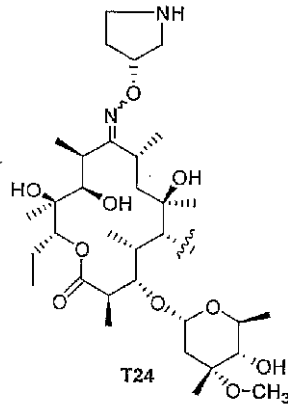
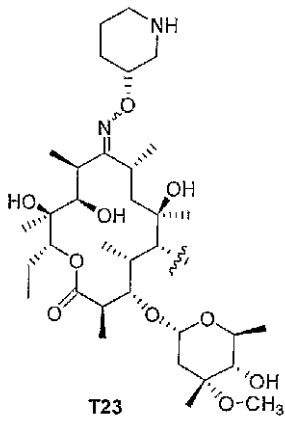
T20

30

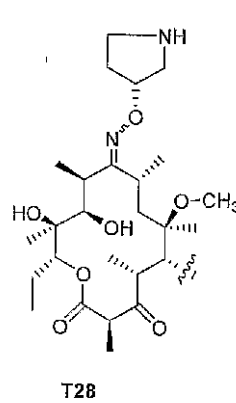
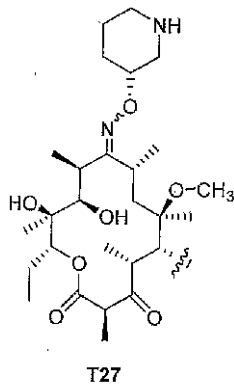
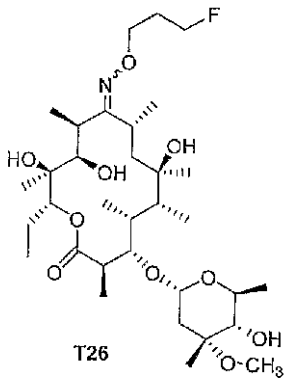
【化 3 7】



10

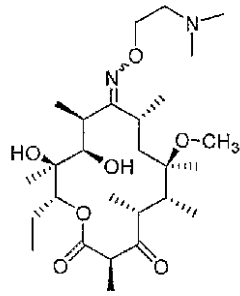


20

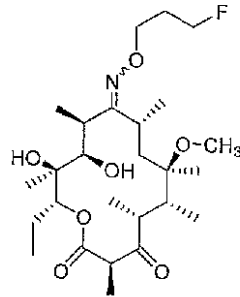


30

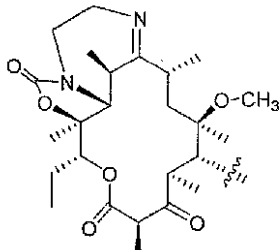
【化 3 8】



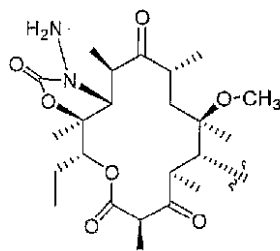
T29



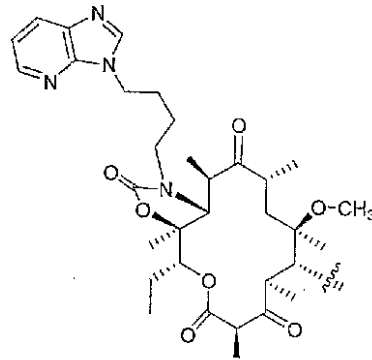
T30



T31



T32



T33

10

20

から選択されるマクロライドである、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 3 1】

表 1 に列挙された構造のいずれか 1 つに対応する構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグ。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグと、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、薬学的組成物。

30

【請求項 3 3】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の疾患状態を処置または予防する方法。

【請求項 3 4】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の微生物感染症を処置する方法。

40

【請求項 3 5】

前記微生物感染症が、合併症を伴わない皮膚または軟部組織感染症 (u S S T I) である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記微生物感染症が、市中獲得型の (community acquired) 感染すなわち市中感染型の (community associated) 感染である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記微生物感染症が、合併症を伴わない皮膚または軟部組織感染症 (u S S T I) である、請求項 3 6 に記載の方法。

50

【請求項 3 8】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の真菌感染症を処置する方法。

【請求項 3 9】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の寄生虫症を処置する方法。

【請求項 4 0】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の増殖性疾患を処置する方法。

10

【請求項 4 1】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物のウイルス感染症を処置する方法。

【請求項 4 2】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の炎症性疾患を処置する方法。

20

【請求項 4 3】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の消化管の自動運動性の障害を処置する方法。

【請求項 4 4】

有効量の請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを必要とする哺乳動物に投与して、ナンセンス変異またはミスセンス変異の発現を抑制する工程を含む、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態を処置または予防する方法。

30

【請求項 4 5】

前記化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグが経口投与、非経口投与または局所投与される、請求項 3 3 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを合成する方法。

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを含有する医療デバイス。

40

【請求項 4 8】

前記デバイスがステントである、請求項 4 7 に記載の医療デバイス。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

(発明の分野)

本発明は、一般的には抗感染剤、抗増殖剤、抗炎症剤および運動促進剤の分野に関する。さらに特定のには、本発明は、このような薬剤として有用なトリアゾール大環状化合物群に関するものである。

【背景技術】

50

【0002】

(背景)

1920年代のペニシリンの発見および1940年代のストレプトマイシンの発見以来、抗生物質として使用する多くの新規化合物が開発されるか、または特定の設計されている。かつては、このような治療剤を用いることによって感染性疾患を完全に制御できるか、または撲滅できると考えられていた。しかし、現時点で有効な治療薬剤に耐性をもつ細胞株または微生物が進化を続けているため、このような信念はいまや揺らいできている。実際に、臨床用途で開発された実質的に全ての抗生物質は、最終的に耐性菌が発生するという問題に直面してしまっている。例えば、グラム陽性菌の耐性株（例えば、メチシリン耐性のブドウ球菌、ペニシリン耐性の連鎖球菌およびバンコマイシン耐性の腸球菌）

10

が見つかっている。これらの耐性菌は、このような耐性菌に感染した患者に重篤な結果をもたらす、時には致命的な結果をもたらすことがある。マクロライド抗生物質に耐性のある菌が見つかっている。また、グラム陰性菌の耐性株（例えば、*H. influenzae* および *M. catarrhalis*）が確認されている。例えば、非特許文献1；および非特許文献2参照。

【0003】

耐性の問題は、抗感染剤の分野に限定されない。癌治療に用いる抗増殖剤も耐性の問題に直面している。従って、耐性菌および癌細胞の耐性株に対して有効な新規な抗感染剤および抗増殖剤の存在が必要とされている。

20

【0004】

抗生物質への耐性が高まるという問題があるにもかかわらず、2000年に米国でオキサゾリジノン環を含有する抗生物質であるリネゾリドが承認されて以来（商標名 *Zyvox*（登録商標）で販売）、それほど多くの臨床用途の新規抗生物質は開発されていない。非特許文献3参照。リネゾリドは、グラム陽性菌に有効な抗菌剤用途として承認された。しかし、リネゾリド耐性菌がすでに報告されている。非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6。

【0005】

別の種類の抗生物質はマクロライドであり、この物質が14～16員環の環であるという特徴からこう名付けられている。マクロライドは、マクロライドの主環に結合した1個以上の6員環の糖から誘導された環を有していることが多い。最初に開発されたマクロライド抗生物質はエリスロマイシンであり、1952年にフィリピンの土壌サンプルから単離された。エリスロマイシンは最も広く処方された抗生物質の1つであったが、欠点は、バイオアベイラビリティが比較的低いことと、胃腸に副作用があることと、活性スペクトルが狭いことである。別のマクロライドはアジスロマイシンという化合物であり、これはマクロライド環にメチル置換された窒素が組み込まれたエリスロマイシンのアゾリド誘導体である。アジスロマイシンは、商標名 *Zithromax*（登録商標）で販売されている。これより後発のマクロライドはテリスロマイシンであり、これは商標名 *Ketek*（登録商標）で販売されている。テリスロマイシンは合成マクロライドであり、マクロライド環のヒドロキシル基がケトン基に酸化されている。非特許文献7および非特許文献8参照。

30

40

【0006】

新規治療薬剤の探索で、研究者らは抗生物質分子の種々の部分を組み合わせるかまたは結合して多官能化合物またはハイブリッド化合物を作製しようと試みた。他の研究者らは、大きなマクロライド環または関連する糖環にさらなる置換基を付加することによってマクロライド誘導体を製造しようと試みた。しかし、このマクロライド誘導体を製造するアプローチは、限定的な成功しかしていない。

【非特許文献1】F. D. Lowry, 「Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*」 *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 9, pp. 1265 - 1273 (2003)

50

【非特許文献2】Gold, H. S および Moellering, R. C., Jr., 「Antimicrobial - Drug Resistance」N. Engl. J. Med., vol. 335, pp. 1445 - 53 (1996)

【非特許文献3】R. C. Moellering, Jr., 「Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial」Annals of Internal Medicine, vol. 138, no. 2, pp. 135 - 142 (2003)

【非特許文献4】Tsiodrasら, Lancet, vol. 358, p. 207 (2001)

【非特許文献5】Gonzalesら, Lancet, vol. 357, p. 1179 (2001)

【非特許文献6】Zurenkoら, Proceedings Of The 39th Annual Interscience Conference On Antibacterial Agents And Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, USA (1999年9月26~29日)

【非特許文献7】Yong - Ji Wu, Highlights of Semi - synthetic Developments from Erythromycin A, Current Pharm. Design, vol. 6, pp. 181 - 223 (2000)

【非特許文献8】Yong - Ji Wu および Wei - uo Su, Recent Developments on Ketolides and Macrolides, Curr. Med. Chem., vol. 8, no. 14, pp. 1727 - 1758 (2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上述の事実にかかわらず、新規抗感染剤および抗増殖剤の必要性はいまだ存在する。さらに、多くの抗感染剤および抗増殖剤は、抗炎症剤および運動促進剤としても有用であるため、抗炎症剤および運動促進剤として有用な新規化合物の必要性もいまだ存在している。本発明は、これらの必要性を満たす化合物を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の概要)

本発明は、抗感染剤および/または抗増殖剤として、例えば、抗生物質薬剤、抗菌剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤および化学療法剤として有用な化合物を提供する。本発明はさらに、抗炎症剤および/または運動促進(胃腸調整)剤として有用な化合物も提供する。本発明はさらに、これらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシドまたはプロドラッグも提供する。

【0009】

本発明は、以下の構造を有する化合物またはこの立体異性体、薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシドまたはプロドラッグを提供する。

【0010】

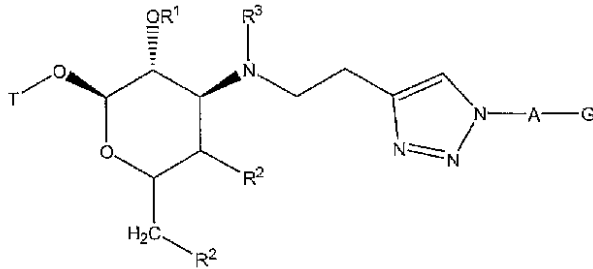
10

20

30

40

【化 3 9】



式中、変数 A、G、T、R¹、R² および R³ は以下の詳細な記載に定義される化学部分のそれぞれの基から選択することができる。さらに、本発明は、上述の化合物を合成する方法を提供する。合成した後、抗癌剤、抗菌剤、抗微生物剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤または抗ウイルス剤として使用するために、または増殖性疾患、炎症性疾患または消化管の自動運動性の障害を処置するために、またはナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される疾患状態または状態を抑制するために、哺乳動物（特にヒト）に投与用に治療的に有効量の 1 つ以上の上記化合物を薬学的に受容可能なキャリアとともに処方することができる。従って、上記化合物または処方物は、例えば、経口、非経口または局所経路で投与することができ、有効量の上記化合物を哺乳動物に与えることができる。

10

【0011】

20

本発明の上記および他の局面および実施形態を、以下の詳細な説明および特許請求の範囲を参照してさらに完全に理解することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

（発明の詳細な説明）

本発明は、抗増殖剤および/または抗感染剤として使用可能な化合物群を提供する。上記化合物は、限定されないが、例えば、抗癌剤、抗微生物剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤および/または抗ウイルス剤として使用することができる。さらに、本発明は、限定されないが、抗炎症剤（例えば、慢性炎症性気道疾患の処置に使用）および/または運動促進剤（例えば胃食道逆流性疾患、胃不全麻痺（糖尿病性および術後）、過敏性腸症候群および便秘のような消化管の運動性の障害を処置するのに使用）として使用可能な化合物群を提供する。さらに、上記化合物は、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態を処置又は予防するのに使用することができる。

30

【0013】

本明細書に記載の化合物は、不斉中心を有することがある。非対称に置換された原子を有する本発明の化合物を光学活性形態またはラセミ形態に単離することができる。光学活性形態を調製する方法は当業者に周知であり、例えば、ラセミ形態を分割する方法または光学活性な出発物質から合成する方法がある。本明細書に記載の化合物中にオレフィン、C=N 結合などの多くの幾何異性体も存在することがあり、このようなあらゆる安定な異性体は、本発明で想定されている。本発明の化合物のシスおよびトランスの幾何異性体が記載されており、異性体の混合物または別個の異性体形態として単離することができる。特定の立体化学または異性体形態が特に示されていない限り、ある構造のあらゆるキラル異性体、ジアステレオマー異性体、ラセミ体および幾何異性体を含むことが意図される。本発明の化合物を調製するのに使用するあらゆるプロセスおよびプロセス中に製造される中間体は、本発明の一部であると考えられる。図示または記載された化合物のあらゆる互変異性体も本発明の一部であると考えられる。

40

【0014】

（1. 定義）

用語「置換された」は、本明細書で使用する場合、指定の原子上にある任意の 1 つ以上

50

の任意の水素が指定の基から選択される基と交換されたことを意味するが、但し、この数はこの指定の原子の通常の価数を超えず、置換によって安定な化合物を生じるものに限る。置換基がケト（すなわち = O）である場合、この原子上にある 2 個の水素が交換される。環二重結合は、本明細書で使用される場合、2 個の隣接する原子間に形成する二重結合である（例えば、C = C、C = N または N = N）。

【0015】

本発明は、この化合物中の原子のあらゆる同位体を含むことを意図している。同位体としては、原子数が同じであるが質量数が異なる原子が挙げられる。限定されない一般例を挙げると、水素の同位体としては、三重水素および二重水素が挙げられる。炭素の同位体としては、C - 13 および C - 14 が挙げられる。

10

【0016】

ある化合物の構成要素または式に任意の変数（例えば R^3 ）が 2 個以上存在する場合、それぞれの場合の変数の定義は他の場合の変数の定義と独立している。従って、例えば、ある基が 1 個以上の R^3 部分で置換されていると示されている場合、この基は、場合により、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個またはそれ以上の R^3 部分で置換することが可能であり、それぞれの存在において、 R^3 は、独立して R^3 の定義から選択される。また、置換基および / または変数の組み合わせが可能であるが、この組み合わせによって安定な化合物を生じる場合に限る。

【0017】

化学結合を点線で示した化学構造は、その結合が任意に存在することを示す。例えば、実線の単結合の近くに書かれた点線は、その結合が単結合であっても二重結合であってもよいことを示す。

20

【0018】

置換基に対する結合が環の 2 個の原子を接続する結合に交わるように示されている場合、この置換基は、その環にある任意の原子に結合することができる。所与の式を有する化合物の残りの部分と置換基とがどの原子で接続しているかが示されずに置換基が列挙されている場合、この置換基は、この置換基中の任意の原子を介して結合することができる。置換基および / または変数の組み合わせは可能であるが、この組み合わせによって安定な化合物を生じる場合に限る。

【0019】

本発明の化合物中に窒素が存在する場合、この窒素を酸化剤（例えば MCPBA および / または過酸化水素）で処理することによって N - オキシドに変換することができ、本発明の他の化合物を得ることができる。従って、図示され、特許請求の範囲に記載される窒素は全て、示されている窒素とその N - オキシド（N - O）誘導体とを両方とも含むと考える。

30

【0020】

本明細書で使用される場合、用語「アノマー炭素」は、グリコシドのアセタール炭素を意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合、用語「グリコシド」は環状アセタールである。

40

【0022】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。C₁ - 6 アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ のアルキル基を含むことを意図している。C₁ - 8 アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ のアルキル基を含むことを意図している。アルキルの例としては、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 - オクチルが挙げられる。

【0023】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、直鎖または分枝構造の炭化水素鎖を含

50

み、鎖中の任意の安定な点に可能な1個以上の不飽和炭素-炭素結合を有することを意図しており、例えば、エチニルおよびプロペニルがある。C₂ - C₆ アルケニルは、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ のアルケニル基を含むことを意図している。C₂ - C₈ アルケニルは、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ のアルケニル基を含むことを意図している。

【0024】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、直鎖または分枝構造の炭化水素鎖を含み、鎖中の任意の安定な点に可能な1個以上の不飽和炭素-炭素三重結合を有することを意図しており、例えば、エチニルおよびプロピニルがある。C₂ - C₆ アルキニルは、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ のアルキニル基を含むことを意図している。C₂ - C₈ アルキニルは、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ のアルキニル基を含むことを意図している。

10

【0025】

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を含む（すなわち、2つの結合点を有する）ことを意図しており、本発明での一例は、Dがこれらの化学基から選択されるものである。このようなジラジカルであるアルキル部分の非限定例は、-CH₂CH₂-（すなわち、分子の残りの部分に対して各末端炭素原子を介して共有結合しているC₂アルキル基）である。

【0026】

本明細書で使用される場合、種々の炭素含有部分を記載するのに使用する用語としては、例えば、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「フェニル」およびこの任意の変形が挙げられ、これらは一価、二価または三価の種を含むことが意図される。例えば、「C₁ - C₆ アルキル - R³」は、R³基で置換された一価C₁ - C₆アルキル基をあらわし、「C₁ - C₆ アルキル - R³」は、二価のC₁ - C₆アルキル基（すなわち、酸素原子とR³基とで置換された「アルキレン」基）をあらわす。

20

【0027】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、飽和の環基を含むことを意図しており、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がある。C₃ - C₈ シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ のシクロアルキル基を含むことを意図している。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。「対イオン」は、小さな負に帯電した種をあらわすために使用され、例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、水酸化イオン、酢酸イオンおよび硫酸イオンがある。

【0029】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1個以上のハロゲンで置換された分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している（例えば -C_vF_w、式中 v = 1 ~ 3 であり、w = 1 ~ (2v + 1) である）。ハロアルキルの例としては、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挙げられる。

40

【0030】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した指定数の炭素原子を有する上に定義されるようなアルキル基を差す。C₁ - C₆ アルコキシは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ のアルコキシ基を含むことを意図している。C₁ - C₈ アルコキシは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ のアルコキシ基を含むことを意図している。アルコキシの例としては、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-オクトキシが挙げられる。

【0031】

50

本明細書で使用される場合、「アルキルチオ」は、硫黄架橋を介して結合した指定数の炭素原子を有する上に定義されるようなアルキル基を差す。C₁ - C₆ アルキルチオは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ のアルキルチオ基を含むことを意図している。C₁ - C₈ アルキルチオは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ のアルキルチオ基を含むことを意図している。

【0032】

本明細書で使用される場合、「炭素環」または「炭素環」は、他に特定されない限り、任意の安定な3、4、5、6、7、8、9、10、11または12員環の単環、二環または三環の環を意味することが意図され、これらのいずれかは、飽和、不飽和（部分的および完全に不飽和を含む）または芳香族であることができ、特定数の環原子を有する環は、二環または三環にはなり得ないことがわかる（例えば3員環は単環にしかなり得ない）。このような炭素環の例としては、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、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、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挙げられる。上に示されるように、架橋した環も炭素環の定義に含まれる（例えば[2.2.2]ビシクロオクタン）。1個以上の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子と結合すると架橋した環が生じる。好ましい架橋は1個または2個の炭素原子である。1個の架橋によって常に単環が三環へと変換されることを注記しておく。1個の環が架橋される場合、この環について引用された置換基はこの架橋に存在してもよい。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

20

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「複素環」は、他に言及されない限り、安定な3、4、5、6、7、8、9、10、11または12員環の単環、二環または三環の環を意味することが意図され（特定数の環原子を有する環は、二環または三環にはなり得ないことがわかっており（例えば3員環は単環にしかなり得ない））、この環は、飽和、不飽和（部分的および完全に不飽和を含む）または芳香族であり、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子（例えば、1個または1~2個または1~3個または1~4個または1~5個または1~6個のヘテロ原子）とからなり、上に定義される複素環のいずれかが第2の環（例えばベンゼン環）に縮合した二環基または三環基を含む。ヘテロ原子のうち窒素および硫黄は、場合により酸化することができる（すなわち、N_o および S(O)_p (p = 1 または 2))。窒素原子がこの環に含まれる場合、窒素原子が環の二重結合に結合しているか否かに依存して、N または NH のいずれかである（すなわち、窒素原子の価数3を維持するのに必要なだけ水素が存在する）。窒素原子は置換されていてもよいし、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 定義される別の置換基である))。複素環は、安定な構造を生ずるように任意のヘテロ原子または炭素原子でペンダント基に接続していてもよい。本明細書に記載の複素環は、得られる化合物が安定な場合には炭素原子上または窒素原子上で置換することができる。複素環中の窒素は、場合により四級化することができる。複素環中のS原子およびO原子の合計数が1を超えないことが好ましい。架橋した環も複素環の定義に含まれる。1個以上の原子（すなわち、C、O、N または S）が2個の隣接しない炭素原子または窒素原子と結合する場合に架橋した環が生じる。好ましい架橋としては、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-窒素基が挙げられる。1個の架橋によって常に単環が三環へと変換されることを注記しておく。1個の環が架橋される場合、この環について引用された置換基はこの架橋に存在してもよい。スピロ環および縮合環も含まれる。

30

40

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「芳香族複素環」または「ヘテロアリール」は、安定

50

な5、6、7、8、9、10、11または12員環の単環または二環の環を意味することが意図され(特定数の環原子を有する環は、二環の芳香族にはなり得ないことがわかっており(例えば5員環は単環の芳香族環にしかなり得ない))、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子(例えば、1個または1~2個または1~3個または1~4個または1~5個または1~6個のヘテロ原子)とからなる。二環のヘテロ芳香族環の場合には、2個の環のうち1個は芳香族である必要があり(例えば、2,3-ジヒドロインドール)、両方とも芳香族であってもよい(例えば、キノリン)。第2の環は複素環について上に定義されるように縮合または架橋していてもよい。窒素原子は、置換していても置換していなくてもよい(すなわち、NまたはNR(RはHまたは定義される別の置換基である))。ヘテロ原子のうち窒素および硫黄は、場合により酸化することができる(すなわち、N OおよびS(O)_p(p=1または2))。芳香族複素環中のS原子およびO原子の合計数が1を超えないことが好ましい。

10

20

30

40

50

【0035】

複素環の例としては、限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、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、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、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、シンノリル、デカヒドロキノリニル、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、イミダゾリニル、イミダゾリル、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、3-インドリル、イサチノイル(isatinoyl)、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、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、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、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、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピローリル、ピローリル、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、チアジニル、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挙げられる。

【0036】

本明細書で使用される場合、句「薬学的に受容可能な」は、妥当な医学的判断の範囲内出ヒトに投与するのに適しており、例えば、過剰な毒性、刺激性を有さず、アレルギー反応または他の問題または合併症を引き起こさず、適度な対危険便益比を有するヒトおよび動物の組織と接触させて使用する化合物、物質、組成物および/または投薬形態を指す。

【0037】

本明細書で使用される場合、「薬学的に受容可能な塩」は、開示された化合物の誘導体であり、親化合物を酸塩または塩基塩に改変したものを指す。薬学的に受容可能な塩の例としては、限定されないが、塩基性残基(例えばアミン)の鉱酸または有機酸の塩、酸性残基(例えばカルボン酸)のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。薬学的に受容可

能な塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から合成する親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような従来の非毒性塩としては、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、エドト酸、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 (glucoheptonic)、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコールリャーサン酸 (glycollyarsanilic)、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸 (hydrabamic)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、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、ナプシリン酸 (napsylic)、硝酸、酒石酸、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、サブアセチン酸 (subacetic)、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う有働されたものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0038】

本発明の薬学的に受容可能な塩は、従来の化学法によって塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態と化学量論量の適切な塩基または酸とを水中または有機溶媒中または水と有機溶媒との混合物中で反応させることによって調製することができ、一般的に、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, p. 1445 (1990) に記載されている。

【0039】

プロドラッグは医薬品の多くの所望な性質 (例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造品質など) を高めることが知られているため、本発明の化合物はプロドラッグ形態で送達することができる。従って、本発明は、現時点で特許請求の範囲に記載されている化合物のプロドラッグ、このプロドラッグを送達する方法およびこのプロドラッグを含有する組成物を含むことが意図される。「プロドラッグ」は、このプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されると *in vivo* で本発明の活性親薬物を放出する、共有結合した任意のキャリアを含むことが意図される。本発明のプロドラッグは、通常の手続きまたは *in vivo* で親化合物に開裂する様式で上記化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグとしては、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が任意の基に結合し、本発明のプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されると遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基をそれぞれ生成する本発明の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、限定されないが、本発明の化合物中のアルコール官能基およびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられる。

【0040】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度で単離でき、有効な治療薬剤に処方化できるほど強い化合物を示す意味である。

【0041】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」は、哺乳動物 (特にヒト) の疾患状態の処置を意味し、例えば以下のものが挙げられる: (a) 哺乳動物で生じる疾患状態を予防すること (特にこの哺乳動物は上記疾患状態にかかりやすいが、まだ上記疾患状態であるとは診断されていない場合); (b) 上記疾患状態を阻害すること。すなわち、進行をくいとめること; および/または (c) 上記疾患状態を緩和すること。すなわち、上記疾患状態を退行させること。

【0042】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」は、ヒト患者および非ヒト患者を指す。

【0043】

本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効量」は、生体活性（例えば、抗微生物活性、抗真菌活性、抗ウイルス活性、抗寄生虫活性および/または抗増殖活性）を引き出すのに十分な量で受容者中に存在する本発明の化合物または化合物の組み合わせを指す。化合物の組み合わせは、好ましくは相乗作用のある組み合わせである。相乗効果は、例えば、ChouおよびTalalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984)に記載されるように、組み合わせると個々の薬剤を単独で投与する場合よりも化合物の効果が大きくなる場合に生じる。一般的に、相乗効果は、各化合物の最適濃度以下の濃度で最も明らかに示される。個々の成分と比較して、組み合わせると細胞毒性の低下、抗増殖効果および/または抗感染効果の向上、またはいくつかの他の有益な効果の観点で相乗効果が見られることがある。

10

【0044】

本明細書で使用されるあらゆるパーセントおよび比は、他に言及されない限り、重量パーセントおよび重量比である。

【0045】

本記載の中に、組成物が特定の成分を有するか、包含するか、または含むと記載されているか、またはプロセスが特定の工程を有するか、包含するか、または含むと記載されている場合、発明の組成物は引用された成分から本質的になるか、または引用された成分からなり、本発明のプロセスは引用された工程から本質的になるか、または引用された工程からなることが想定される。さらに、工程の順序または特定の動作を行う順序は、本発明の操作可能性が維持されている限り、あまり重要ではない。さらに、2つ以上の工程または動作を同時に行うことができる。

20

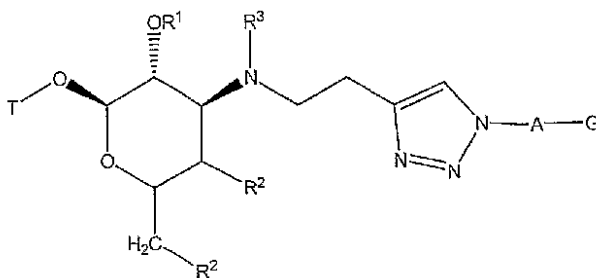
【0046】

(2. 本発明の化合物)

本発明は、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0047】

【化40】



30

〔式中、

Tは大環状の環炭素原子を介して結合する14員環または15員環のマクロライドであり；

40

R¹およびR³は独立して、(a) H、(b) C₁₋₆アルキル基、(c) C₂₋₆アルケニル基、(d) C₂₋₆アルキニル基、(e) -C(O)R⁵、(f) -C(O)OR⁵、(g) -C(O)-NR⁴R⁴、(h) -C(S)R⁵、(i) -C(S)OR⁵、(j) -C(O)SR⁵または(k) -C(S)-NR⁴R⁴から選択され；

R²は水素または-OR^{1,2}であり；

Aは、(a) C₁₋₆アルキル基、(b) C₂₋₆アルケニル基、(c) C₂₋₆アルキニル基、(d) C₃₋₁₂の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(e)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され；ここで上述のAが上の(a)~(c)のいずれかである場合、0~2個の炭素原子が場合によりO、S(O)_pおよびNR⁵から選択される部

50

分と交換され、上述の A の基 (a) ~ (e) はそれぞれ、場合により、1 個以上の R⁵ 基で置換され；

G は、(a) - B' および (b) - B' - Z - B'' から選択され、ここで、B' および B'' はそれぞれ独立して、(a a) アリール基、(b b) ヘテロアリール基、(c c) ビアリール基、(d d) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を場合により含有する縮合した二環または三環の飽和、不飽和または芳香族の環系、(e e) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和または不飽和の複素環、(f f) 3 ~ 10 員環の飽和または不飽和の炭素環から選択され、ここで、(a a) ~ (f f) はそれぞれ場合により、1 個以上の R¹ 基または R¹ 基^a で置換され；Z は、(a a) 単結合、(b b) C₁ - 6 アルキル基、(c c) C₂ - 6 アルケニル基、(d d) C₂ - 6 アルキニル基、(e e) - C(O) - 、(f f) - C(O) O - 、(g g) - C(O) NR⁴ - 、(h h) - C(= NR⁴) - 、(i i) - C(= NR⁴) O - 、(j j) - C(= NR⁴) NR⁴ - 、(k k) - S(O)_p - 、(l l) - OC(O) - 、(m m) - C(S) - 、(n n) - C(S) NR⁴ - 、(o o) - C(NR⁴) S - 、(p p) - C(O) S - 、(q q) - O - 、(r r) - NR⁴ - 、(s s) - NR⁴ C(O) - 、(t t) - OC(NR⁴) - 、(u u) - NC(NR⁴) - 、(v v) - C(S) O - 、(w w) - SC(O) - 、(x x) - OC(S) - または (y y) - S(O)_p - から選択され；

R⁴ はそれぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C₁ - 6 アルキル基、(c) C₂ - 6 アルケニル基、(d) C₂ - 6 アルキニル基、(e) C₆ - 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) - C(O) - C₁ - 6 アルキル、(h) - C(O) - C₂ - 6 アルケニル、(i) - C(O) - C₂ - 6 アルキニル、(j) - C(O) - C₆ - 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) - C(O) - 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) - C(O) O - C₁ - 6 アルキル、(m) - C(O) O - C₂ - 6 アルケニル、(n) - C(O) O - C₂ - 6 アルキニル、(o) - C(O) O - C₆ - 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) - C(O) O - 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、および (q) - C(O) NR⁶ R⁶ から選択され、ここで、上に定義されるような R⁴ の (b) ~ (p) のいずれかは、場合により、1 個以上の R⁵ 基で置換されるか、または、NR⁴ R⁴ は、R⁴ 基が結合した窒素原子を含む 3 ~ 7 員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、上記環は、場合により、R⁴ 基が結合した窒素原子以外の位置で O、S(O)_p、N および NR⁸ から選択される 1 つ以上の部分で置換され；

R⁵ は、(a) R⁷、(b) C₁ - 8 アルキル基、(c) C₂ - 8 アルケニル基、(d) C₂ - 8 アルキニル基、(e) C₃ - 12 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択されるか、または同じ炭素原子上の 2 個の R⁵ 基がこれらの基が結合する炭素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 6 員環のスピロ炭素環またはスピロ複素環を形成することができ、上に定義されるような R⁵ の (b) ~ (f) のいずれかは、場合により、1 個以上の R⁷ 基で置換され；

R⁶ はそれぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C₁ - 6 アルキル基、(c) C₂ - 6 アルケニル基、(d) C₂ - 6 アルキニル基、(e) C₃ - 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、上に定義されるような R⁶ の (b) ~ (f) のいずれかは、場合により、(a a) カルボニル基、(b b) ホルミル基、(c c) F、(d d) Cl、(e e) Br、(f f) I、(g g) CN、(h h) NO₂、(i i) - OR⁸、(j j) - S(O)_p R

10

20

30

40

50

⁸、(kk) - C(O)R⁸、(ll) - C(O)OR⁸、(mm) - OC(O)R⁸、
 (nn) - C(O)NR⁸R⁸、(oo) - OC(O)NR⁸R⁸、(pp) - C(=N
 R⁸)R⁸、(qq) - C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(rr) - C(R⁸)₂OC(O)
 R⁸、(ss) - C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(tt) - NR⁸R⁸
 、(uu) - NR⁸OR⁸、(vv) - NR⁸C(O)R⁸、(ww) - NR⁸C(O)
 OR⁸、(xx) - NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(yy) - NR⁸S(O)_rR⁸、(z
 z) - C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(ab) - C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(ac) = N
 R⁸、(ad) - C(S)NR⁸R⁸、(ae) - NR⁸C(S)R⁸、(af) - OC
 (S)NR⁸R⁸、(ag) - NR⁸C(S)OR⁸、(ah) - NR⁸C(S)NR⁸
 R⁸、(ai) - SC(O)R⁸、(aj) C₁₋₈アルキル基、(ak) C₂₋₈アル
 ケニル基、(al) C₂₋₈アルキニル基、(am) C₁₋₈アルコキシ基、(an) C
₁₋₈アルキルチオ基、(ao) C₁₋₈アシル基、(ap) - CF₃、(aq) - SC
 F₃、(ar) C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(as)窒素、
 酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不
 飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換されるか、または、NR
⁶R⁶は、R⁶基が結合した窒素原子を含む3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の
 環を形成し、上記環は、場合により、R⁶基が結合した窒素原子以外の位置でO、S(O)
_p、NおよびNR⁸から選択される1つ以上の部分で置換され；または、CR⁶R⁶は
 カルボニル基を形成し；

10

R⁷はそれぞれの存在において、(a)H、(b)=O、(c)F、(d)Cl、(e
)Br、(f)I、(g)-CF₃、(h)-CN、(i)-N₃、(j)-NO₂、(k)
)-NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(l)-OR⁹、(m)-S(O)_pC(R⁶R⁶)
)_tR⁹、(n)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(o)-OC(O)(CR⁶R⁶)
)_tR⁹、(p)-SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(q)-C(O)O(CR⁶R⁶)
)_tR⁹、(r)-NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(s)-C(O)NR⁶(CR
⁶R⁶)_tR⁹、(t)-C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(u)-C(=NNR
⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(v)-C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)
)_tR⁹、(w)-C(=NOR⁹)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(x)-NR⁶C(O)O(C
 R⁶R⁶)_tR⁹、(y)-OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(z)-NR⁶
 C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(aa)-NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR
⁹、(bb)-S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(cc)-NR⁶S(O)_pN
 R⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(dd)-NR⁶R⁶、(ee)-NR⁶(CR⁶R⁶)、
 (ff)-OH、(gg)-NR⁶R⁶、(hh)-OCH₃、(ii)-S(O)_pR
⁶、(jj)-NC(O)R⁶、(kk) C₁₋₆アルキル基、(ll) C₂₋₆アルケ
 ニル基、(mm) C₂₋₆アルキニル基、(nn) C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香
 族の炭素環、および(oo)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子
 を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、上
 に定義されるようなR⁷基の(kk)~(oo)のいずれかは、場合により、1個以上の
 R⁹基で置換されるか；または、2個のR⁷基は-O(CH₂)_uO-を形成することが
 でき；

20

30

40

R⁸は、(a)R⁵、(b)H、(c)C₁₋₆アルキル基、(d)C₂₋₆アルケ
 ニル基、(e)C₂₋₆アルキニル基、(f)C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭
 素環、(g)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~
 10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(h)-C(O)-C₁₋₆アルキル、
 (i)-C(O)-C₁₋₆アルケニル、(j)-C(O)-C₁₋₆アルキニル、(k
)-C(O)-C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(l)-C(O)
)-3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される
 1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、ここで、上に定義されるようなR
⁸基の(c)~(k)のいずれかは、場合により、(aa)H、(bb)F、(cc)C
 l、(dd)Br、(ee)I、(ff)CN、(gg)NO₂、(hh)OH、(ii

50

) NH₂、(j) NH(C₁ ~ 6 アルキル基)、(kk) N(C₁ ~ 6 アルキル基)₂、(ll) C₁ ~ 6 アルコキシ基、(mm) アリール基、(nn) 置換アリール基、(oo) ヘテロアリール基、(pp) 置換ヘテロアリール基および(qq) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、SCF₃ および OH から選択される 1 つ以上の部分で場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル基から選択される 1 つ以上の部分で場合により置換され；

R⁹ はそれぞれの存在において、独立して、(a) R¹⁰、(b) C₁ ~ 6 アルキル基、(c) C₂ ~ 6 アルケニル基、(d) C₂ ~ 6 アルキニル基、(e) C₃ ~ 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、上に定義されるような R⁹ 基の (b) ~ (f) のいずれかは、場合により 1 個以上の R¹⁰ 基で置換され；

R¹⁰ はそれぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) = O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) - CF₃、(h) - CN、(i) - NO₂、(j) - NR⁶R⁶、(k) - OR⁶、(l) - S(O)_pR⁶、(m) - C(O)R⁶、(n) - C(O)OR⁶、(o) - OC(O)R⁶、(p) NR⁶C(O)R⁶、(q) - C(O)NR⁶R⁶、(r) - C(=NR⁶)R⁶、(s) - NR⁶C(O)NR⁶R⁶、(t) - NR⁶S(O)_pR⁶、(u) - S(O)_pNR⁶R⁶、(v) - NR⁶S(O)_pNR⁶R⁶、(w) C₁ ~ 6 アルキル基、(x) C₂ ~ 6 アルケニル基、(y) C₂ ~ 6 アルキニル基、(z) C₃ ~ 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(aa) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、上に定義されるような R¹⁰ 基の (w) ~ (aa) のいずれかは、場合により、R⁶、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR⁶、-NH₂、-NH(C₁ ~ 6 アルキル基)、-N(C₁ ~ 6 アルキル基)₂、C₁ ~ 6 アルコキシ基、C₁ ~ 6 アルキルチオ基および C₁ ~ 6 アシル基から選択される 1 つ以上の部分で置換され；

R¹¹ および R^{11a} はそれぞれの存在において、独立して、(a) カルボニル基、(b) ホルミル基、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) CN、(h) NO₂、(i) OR⁸、(j) - S(O)_pR⁸、(k) - C(O)R⁸、(l) - C(O)OR⁸、(m) - OC(O)R⁸、(n) - C(O)NR⁸R⁸、(o) - OC(O)NR⁸R⁸、(p) - C(=NR⁸)R⁸、(q) - C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(r) - C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(s) - C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(t) - NR⁸R⁸、(u) - NR⁸OR⁸、(v) - NR⁸C(O)R⁸、(w) - NR⁸C(O)OR⁸、(x) - NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(y) - NR⁸S(O)_pR⁸、(z) - C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(aa) - C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(bb) = NR⁸、(cc) - C(S)NR⁸R⁸、(dd) - NR⁸C(S)R⁸、(ee) - OC(S)NR⁸R⁸、(ff) - NR⁸C(S)OR⁸、(gg) - NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(hh) - SC(O)R⁸、(ii) C₁ ~ 8 アルキル基、(jj) C₂ ~ 8 アルケニル基、(kk) C₂ ~ 8 アルキニル基、(ll) C₁ ~ 8 アルコキシ基、(mm) C₁ ~ 8 アルキルチオ基、(nn) C₁ ~ 8 アシル基、(oo) C₃ ~ 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(pp) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii) ~ (kk) は場合により 1 つ以上の R⁵ 基で置換され；

R¹² は、(a) H、(b) C₁ ~ 6 アルキル基、(c) C₂ ~ 6 アルケニル基、(d) C₂ ~ 6 アルキニル基、(e) - C(O)R⁵、(f) - C(O)OR⁵、(g) - C(O) - NR⁴R⁴、(h) - C(S)R⁵、(i) - C(S)OR⁵、(j) - C(O)SR⁵、(k) - C(S) - NR⁴R⁴、(l) C₃ ~ 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、または (m) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(n) - (C₁ ~ 6 アルキル) - C₃ ~ 10 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、または (o) - (C₁ ~ 6 アル

10

20

30

40

50

キル) 3 ~ 10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、ここで、上に定義されるような $R^{1,2}$ の(a) ~ (d)および(1) ~ (o)は場合により1個以上の R^5 基で置換され;

- pはそれぞれの存在において0、1または2であり;
- rはそれぞれの存在において0、1または2であり;
- tはそれぞれの存在において0、1または2であり;
- uはそれぞれの存在において1、2、3または4である。

【0048】

本発明では、マクロライド「T」は、種々の14員環および15員環の環系を含むものであると定義され、これらは1つ以上のヘテロ原子を含むことができる。さらに、本明細書で定義されるように、マクロライド「T」は、大環状の環炭素原子を介して接続し、これはマクロライド部分の14員環または15員環の炭素原子での接続または結合を意味する。マクロライドは、環の置換基を含むさらなる置換基を含むことができる。例えば、 $R^{1,0,3}$ (以下に定義されるとおりである)と称される置換基は、特定の実施形態では、糖部分(例えば、クラジノース糖)であることができる。または特定の実施形態では、置換基(例えば $R^{1,0,4}$ と $R^{1,0,5}$ と)(以下に定義されるとおりである)でマクロライド環を有する架橋二環系を形成するか、または特定の実施形態では、置換基 $R^{1,0,5}$ と $R^{1,0,6}$ (以下に定義されるとおりである)とでマクロライド環を有する縮合二環系を形成するか、または置換基または成分M、 $R^{1,0,5}$ および $R^{1,0,6}$ はともにマクロライド環を有する縮合三環系を形成するなど。本発明では、「T」は、6員環に接続しているもの、例えば、特定の実施形態ではデソサミン糖環も示すことも理解される。

10

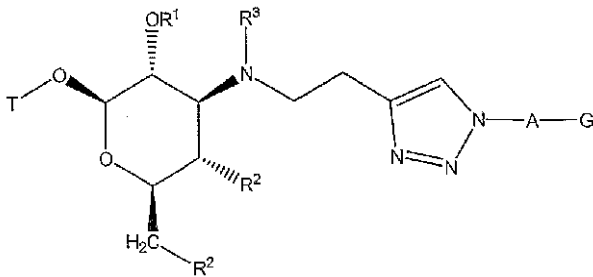
20

【0049】

さらに、本発明は、以下の構造を有する請求項1に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグも提供する。

【0050】

【化41】



30

〔式中、A、G、T、 R^1 、 R^2 および R^3 は上に定義されるとおりである〕。

【0051】

上述の化合物では、Aは、例えば C_{1-6} アルキル基であり、 C_{1-6} アルキル基の0~2個の炭素原子が、場合によりO、 $S(O)_p$ および NR^4 から選択される部分と交換され、 C_{1-6} アルキル基が、場合により1個以上の R^5 基で置換される。Aが例えば C_{1-6} アルキル基である化合物では、A-Gは、(a) - $(CH_2)_2 - G$ 、(b) - $(CH_2)_3 - G$ 、(c) - $(CH_2)_4 - G$ 、(d) - $(CH_2)_3O - G$ 、(e) - $(CH_2)_3 - NH - G$ 、(f) - $CH(CH_2F)CH_2NHC(O) - G$ 、(g) - $CH(CH_2F)CH_2NHS(O)_2 - G$ 、(h) - $(CH_2)_2NHS(O)_2 - G$ 、(i) - $(CH_2)_2NHCH_2 - G$ 、(j) - $(CH_2)_3S - G$ 、(k) - $(CH_2)_3S(O)_2 - G$ 、(l) - $(CH_2)_2N(CH_3)CH_2 - G$ 、(m) - $(CH_2)_2NHCH_2 - G$ 、(n) - $CH_2CH(OH)CH_2O - G$ 、(o) - $CH_2CHFCH_2O - G$ および(p) - $CH_2CH(CH_3)CH_2O - G$ からなる群から選択される。Aが例えば C_{1-6} アルキル基である化合物では、A-Gは、さらに、(a) - $(CH_2)_4 - G$ 、(b) - $(CH_2)_3O - G$ 、(c) - $(CH_2)_3 - NH - G$ 、(d)

40

50

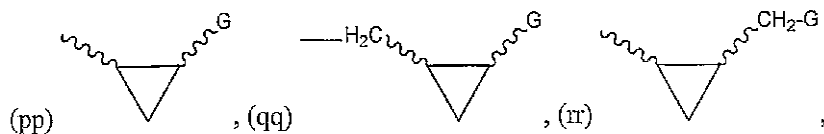
- CH(CH₂F)CH₂NHC(O)-G、(e)-CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂-G、(f)-(CH₂)₂NHS(O)₂-G、(g)-(CH₂)₂NHCH₂-G、(h)-(CH₂)₃S-G、(i)-(CH₂)₃S(O)₂-G、(j)-(CH₂)₂N(CH₃)CH₂-G、(k)-(CH₂)₂NHCH₂-G、(l)-CH₂CH(OH)CH₂O-G、(m)-CH₂CHFCH₂O-Gおよび(n)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-Gからなる群から選択される。

【0052】

上述の化合物では、-A-Gは、さらに、(a)-CH₂-G、(b)-(CH₂)₂-G、(c)-(CH₂)₃-G、(d)-(CH₂)₄-G、(e)-CH₂O(CH₂)₂-G、(f)-(CH₂)₂OCH₂-G、(g)-(CH₂)₃O-G、(h)-CH₂R⁵(CH₂)₂-G、(i)-(CH₂)₂NR⁵CH₂-G、(j)-(CH₂)₃-NR⁵-G、(m)-SO-(CH₂)₃-G、(n)-SO₂-(CH₂)₃-G、(o)-CH₂S(O)_p(CH₂)₂-G、(o)-(CH₂)₂S(O)_pCH₂-G、(p)-(CH₂)₃S(O)_p-G、(q)-CO(CH₂)₃-G、(r)-CH₂CO(CH₂)₂-G、(s)-(CH₂)₂COCH₂-G、(t)-(CH₂)₃CO-G、(u)-CH₂CH(OR⁹)(CH₂)₂-G、(v)-(CH₂)₂CH(OR⁹)CH₂-G、(w)-(CH₂)₃CH(OR⁹)-G、(x)-CHOR⁵(CH₂)₃-G、(y)-CH₂CHOR⁹(CH₂)₂-G、(z)-(CH₂)₂CHOR⁹CH₂-G、(aa)-(CH₂)₃CHOR⁹-G、(bb)-CONR⁵(CH₂)₂-G、(cc)-CH₂CONR⁵CH₂-G、(dd)-(CH₂)₂CONR⁵-G、(ee)-CH₂NR⁵COCH₂-G、(ff)-(CH₂)₂NR⁵CO-G、(gg)-S(O)NR⁵(CH₂)₂-G、(hh)-S(O)₂NR⁵(CH₂)₂-G、(ii)-CH₂S(O)_pNR⁵CH₂-G、(jj)-(CH₂)₂S(O)_pNR⁵-G、(kk)-NR⁵S(O)_p(CH₂)₂-G、(ll)-CH₂NR⁵S(O)_pCH₂-G、(mm)-(CH₂)₂NR⁵S(O)_p-G、(nn)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-G、(oo)-CH₂CH(OR⁹)CH₂O-G、

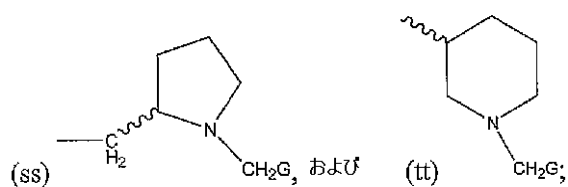
【0053】

【化42】



【0054】

【化43】

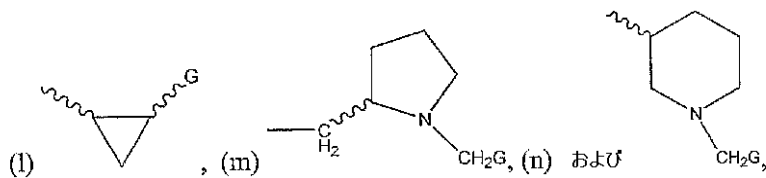


からなる群から選択され、pは、0、1または2であり、R⁵およびR⁹は独立して、場合によりフッ素で置換されたC₁-₆アルキルであり、(a)~(tt)のいずれかの場合には、炭素原子上の1個以上の水素が場合によりフッ素と交換される。

【0055】

上述の化合物では、-A-Gは、さらに、(a)-(CH₂)₄-G、(b)-(CH₂)₂OCH₂-G、(c)-(CH₂)₃O-G、(d)-(CH₂)₂NR⁵CH₂-G、(e)-(CH₂)₃-NR⁵-G、(f)-(CH₂)₃S(O)_p-G、(g)-(CH₂)₃CO-G、(h)-CH₂CH(OR⁵)CH₂O-G、(i)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-G、(j)-(CH₂)₂NR⁵CO-G、(k)-(CH

$2) \text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p - \text{G}$ 、
 【0056】
 【化44】



からなる群から選択され、 p は、0、1または2であり、 R^5 、および(a)~(n)のいずれかの場合には、炭素原子上の1個以上の水素が場合によりフッ素と交換される。

10

【0057】

上述の化合物では、 $-\text{A}-\text{G}$ は、さらに、(a) $-(\text{CH}_2)_4-\text{G}$ および(b) $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{G}$ からなる群から選択される。

【0058】

上述の化合物では、 R^1 は例えばHである。上述の化合物では、 R^2 は例えばHである。上述の化合物では、 R^3 は例えば C_{1-6} アルキルである。上述の化合物では、 R^3 は例えばメチルである。上述の化合物では、 G は例えば B' である。上述の化合物では、 B' は、例えば、(a)アリール基、(b)ヘテロアリール基、(c)ビアリール基および(d)1つ以上のカルボニル基と窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子とを場合により含有する縮合した二環または三環の飽和、不飽和または芳香族の環系から選択され、上に定義されるような B' の(a)~(d)はそれぞれ、場合により1個以上の R^1 基で場合により置換される。

20

【0059】

上述の化合物では、 G は、例えば $-\text{B}'-\text{Z}-\text{B}''$ である。 G が $-\text{B}'-\text{Z}-\text{B}''$ であるこれらの化合物では、 B' および B'' は、例えば、独立して、(a)アリール基、(b)ヘテロアリール基、(c)ビアリール基および(d)1つ以上のカルボニル基と、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子とを場合により含有する縮合した二環または三環の不飽和または芳香族の環系から選択され、上に定義されるような B' および B'' の(a)~(d)はそれぞれ、1個以上の R^1 基で場合により置換され、 Z は、(aa)単結合、(bb) $-\text{O}-$ 、(cc) $-\text{NR}^4-$ 、(dd) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(ee) $-\text{C}(\text{S})-$ 、(ff) $-\text{S}(\text{O})_p-$ および(gg) C_{1-6} アルキル基から選択される。

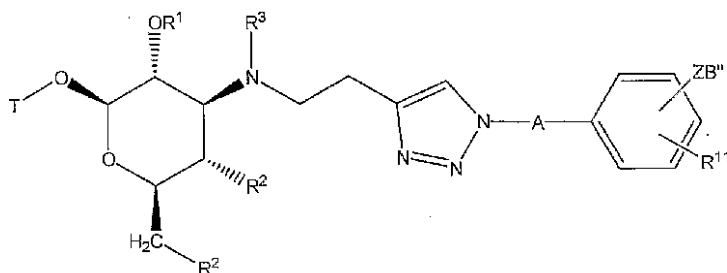
30

【0060】

本発明は、さらに、 T が大環状の環炭素原子を介して結合する14員環または15員環である、以下の構造

【0061】

【化45】



40

を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、 N -オキシド、またはプロドラッグも提供する。

【0062】

R^1 および R^3 は独立して、(a)H、(b) C_{1-6} アルキル基、(c) C_{2-6} アルケニル基、(d) C_{2-6} アルキニル基、(e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、(f) $-\text{C}(\text{O})\text{O}$

50

R^5 、(g) - C(O) - $NR^4 R^4$ 、(h) - C(S) R^5 、(i) - C(S) OR^5 、(j) - C(O) SR^5 または (k) - C(S) - $NR^4 R^4$ から選択され；

R^2 は水素または - OR^{12} であり、 R^{12} は上に定義されるとおりであり；

A は、(a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{2-6} アルケニル基、(c) C_{2-6} アルキニル基から選択され；ここで、上述の A が上の (a) ~ (c) のいずれかである場合、0 ~ 2 個の炭素原子が場合により O、 $S(O)_p$ および NR^4 から選択される部分と交換され、上述の A の基 (a) ~ (c) はそれぞれ、場合により、上に定義されるような 1 個以上の R^5 基で置換され；

Bⁿ は、(aa) アリール基、(bb) ヘテロアリール基、(cc) ビアリール基、(dd) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を場合により含有する縮合した二環または三環の飽和、不飽和または芳香族の環系、(ee) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和または不飽和の複素環、(ff) 3 ~ 10 員環の飽和または不飽和の炭素環から選択され、ここで、(aa) ~ (ff) はそれぞれ場合により、1 個以上の R^{11} 基または R^{11a} 基で置換され；

Z は、(aa) 単結合、(bb) C_{1-6} アルキル基、(cc) C_{2-6} アルケニル基、(dd) C_{2-6} アルキニル基、(ee) - C(O) -、(ff) - C(O) O -、(gg) - C(O) NR^4 -、(hh) - C(= NR^4) -、(ii) - C(= NR^4) O -、(jj) - C(= NR^4) NR^4 -、(kk) - $S(O)_p$ -、(ll) - OC(O) -、(mm) - C(S) -、(nn) - C(S) NR^4 -、(oo) - C(NR^4) S -、(pp) - C(O) S -、(qq) - O -、(rr) - NR^4 -、(ss) - NR^4 C(O) -、(tt) - OC(NR^4) -、(uu) - NC(NR^4) -、(vv) - C(S) O -、(ww) - SC(O) -、(xx) - OC(S) - または (yy) - $S(O)_p$ - から選択され；

R^{11} および R^{11a} はそれぞれの存在において、独立して、(a) カルボニル基、(b) ホルミル基、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) CN、(h) NO_2 、(i) OR^8 (上に定義されるような)、(j) - $S(O)_p R^8$ 、(k) - C(O) R^8 、(l) - C(O) OR^8 、(m) - OC(O) R^8 、(n) - C(O) $NR^8 R^8$ 、(o) - OC(O) $NR^8 R^8$ 、(p) - C(= NR^8) R^8 、(q) - C(R^8) (R^8) OR^8 、(r) - C(R^8)₂ OC(O) R^8 、(s) - C(R^8) (OR^8) (CH_2)_r $NR^8 R^8$ 、(t) - $NR^8 R^8$ 、(u) - $NR^8 OR^8$ 、(v) - $NR^8 C(O) R^8$ 、(w) - $NR^8 C(O) OR^8$ 、(x) - $NR^8 C(O) NR^8 R^8$ 、(y) - $NR^8 S(O)_p R^8$ 、(z) - C(OR^8) (OR^8) R^8 、(aa) - C(R^8)₂ $NR^8 R^8$ 、(bb) = NR^8 、(cc) - C(S) $NR^8 R^8$ 、(dd) - $NR^8 C(S) R^8$ 、(ee) - OC(S) $NR^8 R^8$ 、(ff) - $NR^8 C(S) OR^8$ 、(gg) - $NR^8 C(S) NR^8 R^8$ 、(hh) - SC(O) R^8 、(ii) C_{1-8} アルキル基、(jj) C_{2-8} アルケニル基、(kk) C_{2-8} アルキニル基、(ll) C_{1-8} アルコキシ基、(mm) C_{1-8} アルキルチオ基、(nn) C_{1-8} アシル基、(oo) C_{3-10} の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (pp) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii) ~ (kk) は場合により上に定義されるような 1 つ以上の R^5 基で置換される。

【0063】

この構造を有する化合物では、A は、例えば C_{1-6} アルキル基であり、 C_{1-6} アルキル基の 0 ~ 2 個の炭素原子が、場合により O、 $S(O)_p$ および NR^4 から選択される部分と交換され、 C_{1-6} アルキル基が、場合により上に定義されるような 1 個以上の R^5 基で置換される。

【0064】

上述の化合物では、- A は、例えば、(a) - CH_2 -、(b) - (CH_2)₂ -、(c) - (CH_2)₃ -、(d) - (CH_2)₄ -、(e) - $CH_2 O (CH_2)_2$ -、(f) - (CH_2)₂ OCH_2 -、(g) - (CH_2)₃ O -、(h) - $CH_2 NR^5 (C$

10

20

30

40

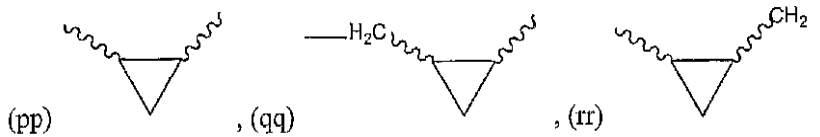
50

$H_2)_2 -$ 、(i) - $(CH_2)_2 NR^5 CH_2 -$ 、(j) - $(CH_2)_3 - NR^5 -$ 、
 (m) - $SO - (CH_2)_3 -$ 、(n) - $SO_2 - (CH_2)_3 -$ 、(o) - $CH_2 S(O)_p (CH_2)_2 -$ 、
 (o) - $(CH_2)_2 S(O)_p CH_2 -$ 、(p) - $(CH_2)_3 S(O)_p -$ 、(q) - $CO(CH_2)_3 -$ 、(r) - $CH_2 CO(CH_2)_2 -$ 、
 (s) - $(CH_2)_2 COCH_2 -$ 、(t) - $(CH_2)_3 CO -$ 、(u) - $CH_2 CH(OR^9) (CH_2)_2 -$ 、
 (v) - $(CH_2)_2 CH(OR^9) CH_2 -$ 、(w) - $(CH_2)_3 CH(OR^9) -$ 、(x) - $CHOR^5 (CH_2)_3 -$ 、(y) - $CH_2 CHOR^9 (CH_2)_2 -$ 、
 (z) - $(CH_2)_2 CHOR^9 CH_2 -$ 、(aa) - $(CH_2)_3 CHOR^9 -$ 、(bb) - $CONR^5 (CH_2)_2 -$ 、(cc) - $CH_2 CONR^5 CH_2 -$ 、
 (dd) - $(CH_2)_2 CONR^5 -$ 、(ee) - $CH_2 NR^5 COCH_2 -$ 、
 (ff) - $(CH_2)_2 NR^5 CO -$ 、(gg) - $S(O)NR^5 (CH_2)_2 -$ 、(hh) - $S(O)_2 NR^5 (CH_2)_2 -$ 、
 (ii) - $CH_2 S(O)_p NR^5 CH_2 -$ 、(jj) - $(CH_2)_2 S(O)_p NR^5 -$ 、(kk) - $NR^5 S(O)_p (CH_2)_2 -$ 、
 (ll) - $CH_2 NR^5 S(O)_p CH_2 -$ 、(mm) - $(CH_2)_2 NR^5 S(O)_p -$ 、(nn) - $CH_2 CH(CH_3) CH_2 O -$ 、
 (oo) - $CH_2 CH(OR^9) CH_2 O -$ 、

10

【0065】

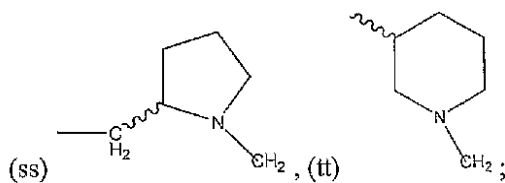
【化46】



20

【0066】

【化47】



30

; (uu) - $(CH_2)_3 - NH -$ 、(vv) - $CH(CH_2 F) CH_2 NHC(O) -$ 、
 (ww) - $CH(CH_2 F) CH_2 NHS(O)_2 -$ 、(xx) - $(CH_2)_2 NHS(O)_2 -$ 、
 (yy) - $(CH_2)_2 NHCH_2 -$ 、(zz) - $(CH_2)_3 S -$ 、(aaa) - $(CH_2)_3 S(O)_2 -$ 、
 (bbb) - $(CH_2)_2 N(CH_3) CH_2 -$ 、(ccc) - $(CH_2)_2 NHCH_2 -$ 、
 (ddd) - $CH_2 CH(OH) CH_2 O -$ 、(eee) - $CH_2 CHFCH_2 O -$ および (fff) - $CH_2 CH(CH_3) CH_2 O -$
 であり、pは、0、1または2であり、 R^5 および R^9 は独立して、場合によりフッ素
 で置換された C_{1-6} アルキルであり、(a) ~ (fff) のいずれかの場合には、炭素
 原子上の1個以上の水素が場合によりフッ素と交換される。

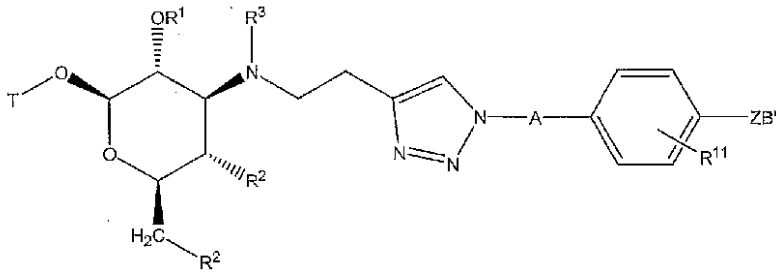
【0067】

本発明はさらに、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エ
 ステル、N - オキシド、またはプロドラッグを提供する。

40

【0068】

【化48】



〔式中、A、B''、T、Z、R¹、R²、R³およびR¹¹は上述のとおりである〕。

10

【0069】

この構造を有する化合物では、Aは、例えばC₁-6アルキル基であり、C₁-6アルキル基の0~2個の炭素原子が、場合によりO、S(O)_pおよびNR⁴から選択される部分と交換され、C₁-6アルキル基が、場合により上に定義されるような1個以上のR⁵基で置換される。

【0070】

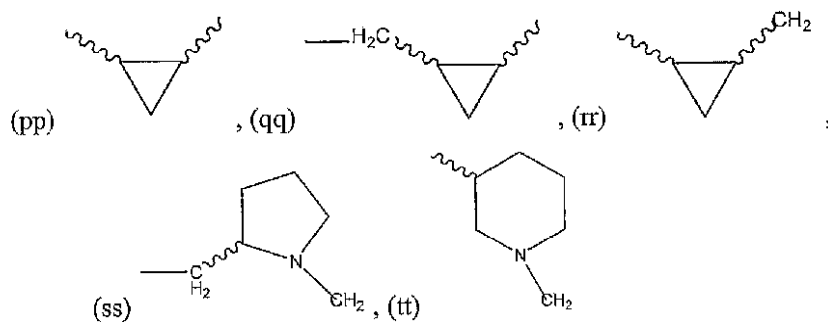
上述の化合物では、-Aは、例えば、(a) - CH₂ -、(b) - (CH₂)₂ -、(c) - (CH₂)₃ -、(d) - (CH₂)₄ -、(e) - CH₂O(CH₂)₂ -、(f) - (CH₂)₂OCH₂ -、(g) - (CH₂)₃O -、(h) - CH₂NR⁵(CH₂)₂ -、(i) - (CH₂)₂NR⁵CH₂ -、(j) - (CH₂)₃ - NR⁵ -、(m) - SO - (CH₂)₃ -、(n) - SO₂ - (CH₂)₃ -、(o) - CH₂S(O)_p(CH₂)₂ -、(p) - (CH₂)₂S(O)_pCH₂ -、(q) - CO(CH₂)₃ -、(r) - CH₂CO(CH₂)₂ -、(s) - (CH₂)₂COCH₂ -、(t) - (CH₂)₃CO -、(u) - CH₂CH(OR⁹)(CH₂)₂ -、(v) - (CH₂)₂CH(OR⁹)CH₂ -、(w) - (CH₂)₃CH(OR⁹) -、(x) - CHOR⁵(CH₂)₃ -、(y) - CH₂CHOR⁹(CH₂)₂ -、(z) - (CH₂)₂CHOR⁹CH₂ -、(aa) - (CH₂)₃CHOR⁹ -、(bb) - CONR⁵(CH₂)₂ -、(cc) - CH₂CONR⁵CH₂ -、(dd) - (CH₂)₂CONR⁵ -、(ee) - CH₂NR⁵COCH₂ -、(ff) - (CH₂)₂NR⁵CO -、(gg) - S(O)NR⁵(CH₂)₂ -、(hh) - S(O)₂NR⁵(CH₂)₂ -、(ii) - CH₂S(O)_pNR⁵CH₂ -、(jj) - (CH₂)₂S(O)_pNR⁵ -、(kk) - NR⁵S(O)_p(CH₂)₂ -、(ll) - CH₂NR⁵S(O)_pCH₂ -、(mm) - (CH₂)₂NR⁵S(O)_p -、(nn) - CH₂CH(CH₃)CH₂O -、(oo) - CH₂CH(OR⁹)CH₂O -、

20

30

【0071】

【化49】



40

; (uu) - (CH₂)₃ - NH -、(vv) - CH(CH₂F)CH₂NHC(O) -、(ww) - CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂ -、(xx) - (CH₂)₂NHS(O)₂ -、(yy) - (CH₂)₂NHCH₂ -、(zz) - (CH₂)₃S -、(aaa) - (CH₂)₃S(O)₂ -、(bbb) - (CH₂)₂N(CH₃)CH₂ -、

50

(c c c) - (C H ₂) ₂ N H C H ₂ - 、 (d d d) - C H ₂ C H (O H) C H ₂ O - 、
 (e e e) - C H ₂ C H F C H ₂ O - および (f f f) - C H ₂ C H (C H ₃) C H ₂ O
 - であり、p は、0、1 または 2 であり、R⁵ および R⁹ は独立して、場合によりフッ素
 で置換された C₁ - ₆ アルキルであり、(a) ~ (f f f) のいずれかの場合には、炭素
 原子上の 1 個以上の水素が場合によりフッ素と交換される。

【 0 0 7 2 】

例えば、この化合物では、- A は、例えば、(a) - (C H ₂) ₂ - 、(b) - (C H
₂) ₃ - 、(c) - (C H ₂) ₄ - 、(d) - C (C H ₂) ₃ O - 、(e) - (C H ₂)
₃ - N H - 、(f) - C H (C H ₂ F) C H ₂ N H C (O) - 、(g) - C H (C H ₂ F
) C H ₂ N H S (O) ₂ - 、(h) - (C H ₂) ₂ N H S (O) ₂ - 、(i) - (C H ₂
) ₂ N H C H ₂ - 、(j) - (C H ₂) ₃ S - 、(k) - (C H ₂) ₃ S (O) ₂ - 、(l) - (C H ₂) ₂ N (C H ₃) C H ₂ - 、(m) - (C H ₂) ₂ N H C H ₂ - 、(n)
 - C H ₂ C H (O H) C H ₂ O - 、(o) - C H ₂ C H F C H ₂ O - 、(p) - C H ₂ C
 H (C H ₃) C H ₂ O - 、(q) - O - (C H ₂) ₃ - 、(r) - C H ₂ - O - (C H ₂
) ₂ - 、(s) - (C H ₂) ₂ - O - C H ₂ - 、(t) - N H - (C H ₂) ₃ - 、(u)
 - C H ₂ - N H - (C H ₂) ₂ - および (v) - (C H ₂) ₂ - N H - C H ₂ - から選択
 される。例えば、- A は、(a) - (C H ₂) ₄ - 、(b) - (C H ₂) ₃ O - 、(c)
 - (C H ₂) ₃ - N H - 、(d) - C H (C H ₂ F) C H ₂ N H C (O) - 、(e) - C
 H (C H ₂ F) C H ₂ N H S (O) ₂ - 、(f) - (C H ₂) ₂ N H S (O) ₂ - 、(g)
) - (C H ₂) ₂ N H C H ₂ - 、(h) - (C H ₂) ₃ S - 、(i) - (C H ₂) ₃ S (O)
) ₂ - 、(j) - (C H ₂) ₂ N (C H ₃) C H ₂ - 、(k) - (C H ₂) ₂ N H C H
) ₂ - 、(l) - C H ₂ C H (O H) C H ₂ O - 、(m) - C H ₂ C H F C H ₂ O - 、(n)
) - C H ₂ C H (C H ₃) C H ₂ O - および (o) - (C H ₂) ₂ - O - C H ₂ - から選
 択される。

10

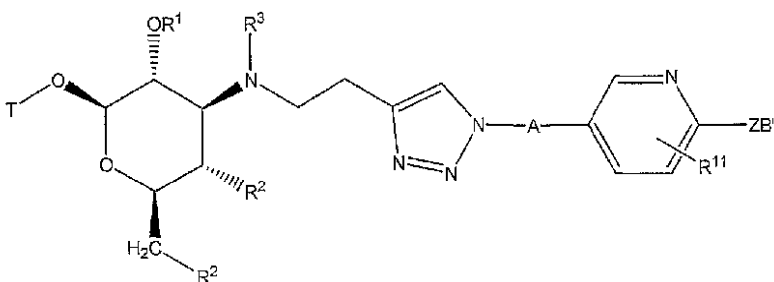
20

【 0 0 7 3 】

本発明はさらに、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エ
 ステル、N - オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【 0 0 7 4 】

【 化 5 0 】



30

〔 式中、A、B^{''}、T、Z、R¹、R²、R³ および R¹¹ は上述のとおりである 〕。

【 0 0 7 5 】

この構造を有する化合物では、A は、例えば C₁ - ₆ アルキル基であり、C₁ - ₆ アル
 キル基の 0 ~ 2 個の炭素原子が、場合により O、S (O)_p および N R⁴ から選択される
 部分と交換され、C₁ - ₆ アルキル基が、場合により上に定義されるような 1 個以上の R⁵
 基で置換される。

40

【 0 0 7 6 】

上述の化合物では、- A は、例えば、(a) - (C H ₂) ₂ - 、(b) - (C H ₂) ₃
 - 、(c) - (C H ₂) ₄ - 、(d) - (C H ₂) ₃ O - 、(e) - (C H ₂) ₃ - N H
 - 、(f) - C H (C H ₂ F) C H ₂ N H C (O) - 、(g) - C H (C H ₂ F) C H ₂
 N H S (O) ₂ - 、(h) - (C H ₂) ₂ N H S (O) ₂ - 、(i) - (C H ₂) ₂ N H
 C H ₂ - 、(j) - (C H ₂) ₃ S - 、(k) - (C H ₂) ₃ S (O) ₂ - 、(l) - (C
 H ₂) ₂ N (C H ₃) C H ₂ - 、(m) - (C H ₂) ₂ N H C H ₂ - 、(n) - C H ₂

50

CH(OH)CH₂O-、(o)-CH₂CHFCH₂O-、(p)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-、(q)-O-(CH₂)₃-、(r)-CH₂-O-(CH₂)₂-、(s)-(CH₂)₂-O-CH₂-、(t)-NH-(CH₂)₃-、(u)-CH₂-NH-(CH₂)₂-および(v)-(CH₂)₂-NH-CH₂-から選択される。例えば、-Aは、(a)-(CH₂)₄-、(b)-(CH₂)₃O-、(c)-(CH₂)₃-NH-、(d)-CH(CH₂F)CH₂NHC(O)-、(e)-CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂-、(f)-(CH₂)₂NHS(O)₂-、(g)-(CH₂)₂NHCH₂-、(h)-(CH₂)₃S-、(i)-(CH₂)₃S(O)₂-、(j)-(CH₂)₂N(CH₃)CH₂-、(k)-(CH₂)₂NHCH₂-、(l)-CH₂CH(OH)CH₂O-、(m)-CH₂CHFCH₂O-、(n)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-および(o)-(CH₂)₂-O-CH₂-から選択される。

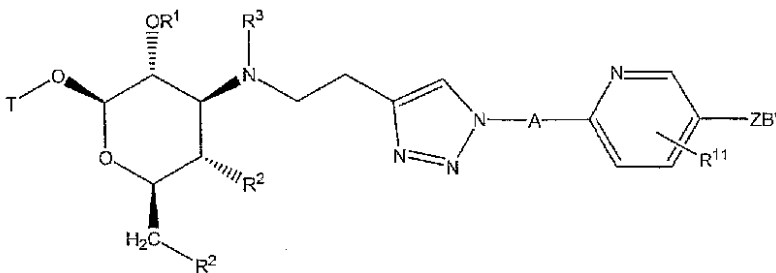
10

【0077】

本発明はさらに、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0078】

【化51】



20

〔式中、A、B'、T、Z、R¹、R²、R³およびR¹¹は上述のとおりである〕。

【0079】

この構造を有する化合物では、Aは、例えばC₁-6アルキル基であり、C₁-6アルキル基の0~2個の炭素原子が、場合によりO、S(O)_pおよびNR⁴から選択される部分と交換され、C₁-6アルキル基が、場合により上に定義されるような1個以上のR⁵基で置換される。

30

【0080】

上述の化合物では、-Aは、例えば、(a)-(CH₂)₂-、(b)-(CH₂)₃-、(c)-(CH₂)₄-、(d)-(CH₂)₃O-、(e)-(CH₂)₃-NH-、(f)-CH(CH₂F)CH₂NHC(O)-、(g)-CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂-、(h)-(CH₂)₂NHS(O)₂-、(i)-(CH₂)₂NHCH₂-、(j)-(CH₂)₃S-、(k)-(CH₂)₃S(O)₂-、(l)-(CH₂)₂N(CH₃)CH₂-、(m)-(CH₂)₂NHCH₂-、(n)-CH₂CH(OH)CH₂O-、(o)-CH₂CHFCH₂O-、(p)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-、(q)-O-(CH₂)₃-、(r)-CH₂-O-(CH₂)₂-、(s)-(CH₂)₂-O-CH₂-、(t)-NH-(CH₂)₃-、(u)-CH₂-NH-(CH₂)₂-および(v)-(CH₂)₂-NH-CH₂-から選択される。例えば、-Aは、(a)-(CH₂)₄-、(b)-(CH₂)₃O-、(c)-(CH₂)₃-NH-、(d)-CH(CH₂F)CH₂NHC(O)-、(e)-CH(CH₂F)CH₂NHS(O)₂-、(f)-(CH₂)₂NHS(O)₂-、(g)-(CH₂)₂NHCH₂-、(h)-(CH₂)₃S-、(i)-(CH₂)₃S(O)₂-、(j)-(CH₂)₂N(CH₃)CH₂-、(k)-(CH₂)₂NHCH₂-、(l)-CH₂CH(OH)CH₂O-、(m)-CH₂CHFCH₂O-、(n)-CH₂CH(CH₃)CH₂O-および(o)-(CH₂)₂-O-CH₂-から選択される。

40

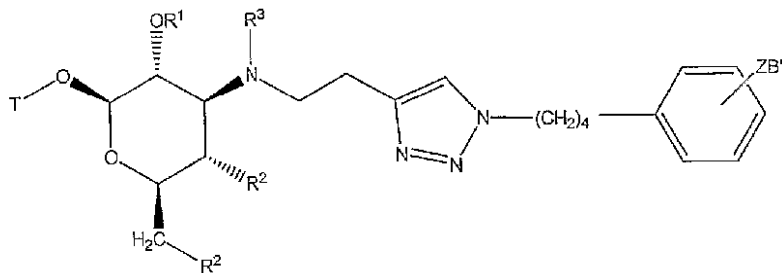
50

【0081】

本発明はさらに、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0082】

【化52】



10

〔式中、B''、T、Z、R¹、R²およびR³は請求項1に記載されるとおりである〕

【0083】

Tは大環状の環炭素原子を介して結合する14員環または15員環のマクロライドであり；

R¹およびR³は独立して、(a) H、(b) C₁-6アルキル基、(c) C₂-6アルケニル基、(d) C₂-6アルキニル基、(e) -C(O)R⁵、(f) -C(O)OR⁵、(g) -C(O)-NR⁴R⁴、(h) -C(S)R⁵、(i) -C(S)OR⁵、(j) -C(O)SR⁵または(k) -C(S)-NR⁴R⁴から選択され；

20

R²は水素または上に定義されるような-OR^{1,2}であり；

B''は、(aa)アリール基、(bb)ヘテロアリール基、(cc)ビアリール基、(dd)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を場合により含有する縮合した二環または三環の飽和、不飽和または芳香族の環系、(ee)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和または不飽和の複素環、(ff)3~10員環の飽和または不飽和の炭素環から選択され、ここで、(aa)~(ff)はそれぞれ場合により、1個以上のR^{1,1a}基またはR^{1,1a}基で置換され；Zは、(aa)単結合、(bb)C₁-6アルキル基、(cc)C₂-6アルケニル基、(dd)C₂-6アルキニル基、(ee) -C(O)-、(ff) -C(O)O-、(gg) -C(O)NR⁴-、(hh) -C(=NR⁴)-、(ii) -C(=NR⁴)O-、(jj) -C(=NR⁴)NR⁴-、(kk) -S(O)_p-、(ll) -OC(O)-、(mm) -C(S)-、(nn) -C(S)NR⁴-、(oo) -C(NR⁴)S-、(pp) -C(O)S-、(qq) -O-、(rr) -NR⁴-、(ss) -NR⁴C(O)-、(tt) -OC(NR⁴)-、(uu) -NC(NR⁴)-、(vv) -C(S)O-、(ww) -SC(O)-、(xx) -OC(S)-または(yy) -S(O)_p-から選択される。

30

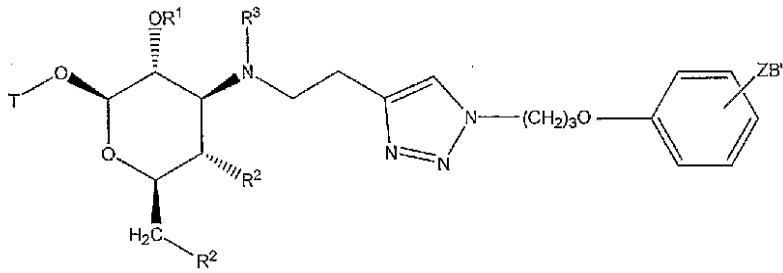
【0084】

さらに、本発明は、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグも提供する。

40

【0085】

【化53】



〔式中、B、T、R¹、R²およびR³は上述のとおりである〕。

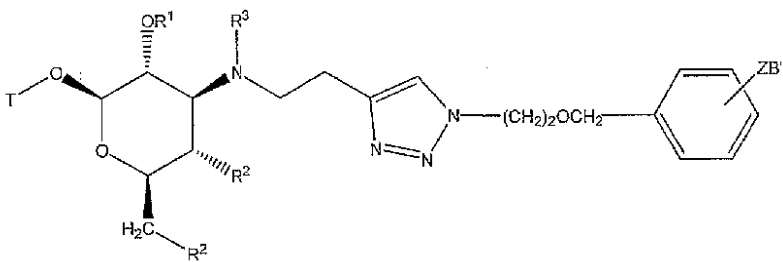
10

【0086】

さらに、本発明は、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグも提供する。

【0087】

【化54】



〔式中、B、T、R¹、R²およびR³は上述のとおりである〕。

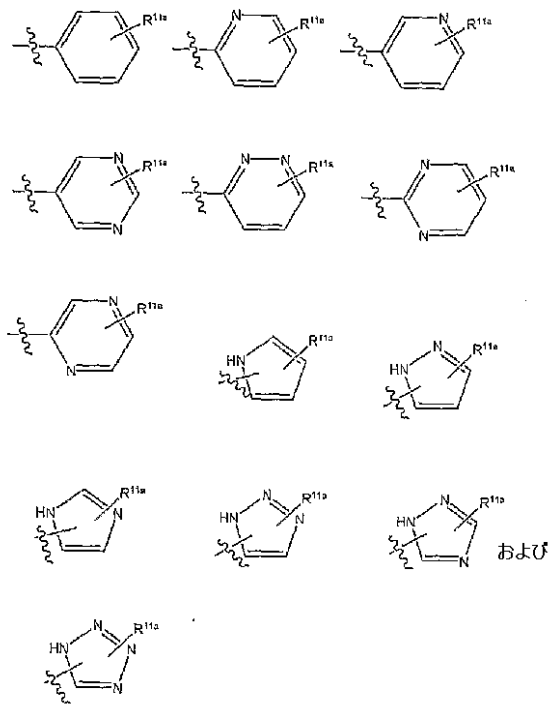
20

【0088】

上述の化合物の特定例では、-ZB''は、例えば、

【0089】

【化55】



30

40

から選択され、

式中、R^{11a}は、(a)カルボニル基、(b)ホルミル基、(c)F、(d)Cl、

50

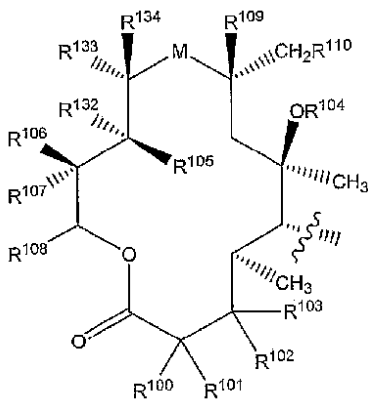
(e) Br、(f) I、(g) CN、(h) NO₂、(i) OR⁸、(j) - S(O)_p R⁸、(k) - C(O)R⁸、(l) - C(O)OR⁸、(m) - OC(O)R⁸、(n) - C(O)NR⁸R⁸、(o) - OC(O)NR⁸R⁸、(p) - C(=NR⁸)R⁸、(q) - C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(r) - C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(s) - C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(t) - NR⁸R⁸、(u) - NR⁸OR⁸、(v) - NR⁸C(O)R⁸、(w) - NR⁸C(O)OR⁸、(x) - NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(y) - NR⁸S(O)_pR⁸、(z) - C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(aa) - C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(bb) = NR⁸、(cc) - C(S)NR⁸R⁸、(dd) - NR⁸C(S)R⁸、(ee) - OC(S)NR⁸R⁸、(ff) - NR⁸C(S)OR⁸、(gg) - NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(hh) - SC(O)R⁸、(ii) C₁₋₈アルキル基、(jj) C₂₋₈アルケニル基、(kk) C₂₋₈アルキニル基、(ll) C₁₋₈アルコキシ基、(mm) C₁₋₈アルキルチオ基、(nn) C₁₋₈アシル基、(oo) C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(pp)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii)~(kk)は場合により1つ以上のR⁵基で置換される。

【0090】

上述の化合物では、Tは、例えば、

【0091】

【化56】



であり、

式中、

Mは、(a) - C(O) -、(b) - CH(-OR¹¹⁴) -、(c) - NR¹¹⁴ - CH₂ -、(d) - CH₂ - NR¹¹⁴ -、(e) - CH(NR¹¹⁴R¹¹⁴) -、(f) - C(=NNR¹¹⁴R¹¹⁴) -、(g) - NR¹¹⁴ - C(O) -、(h) - C(O)NR¹¹⁴ -、(i) - C(=NR¹¹⁴) -、(j) - CR¹¹⁵R¹¹⁵ - および (k) - C(=NOR¹²⁷) - から選択され；

R¹⁰⁰は、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) - SR¹¹⁴ および (f) C₁₋₆アルキルから選択され、

ここで、(f)は、1個以上のR¹¹⁵基で場合により置換され；

R¹⁰¹は、(a) H、(b) Cl、(c) F、(d) Br、(e) I、(f) - NR¹¹⁴R¹¹⁴、(g) - NR¹¹⁴C(O)R¹¹⁴、(h) - OR¹¹⁴、(i) - OC(O)R¹¹⁴、(j) - OC(O)OR¹¹⁴、(k) - OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴、(l) - O - C₁₋₆アルキル、(m) - OC(O) - C₁₋₆アルキル、(n) - OC(O)O - C₁₋₆アルキル、(o) - OC(O)NR¹¹⁴ - C₁₋₆アルキル、(p) C₁₋₆アルキル、(q) C₁₋₆アルケニルおよび(r) C₁₋₆アルキニルから選択され、

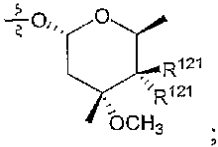
ここで、(l)~(r)のいずれかは1個以上のR¹¹⁵基で場合により置換され；

R¹⁰²は、H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) - SR¹¹⁴、(f) C

1 ~ 6 アルキルであり、ここで、(f) は 1 個以上の R^{1 1 5} 基で場合により置換され；
 R^{1 0 3} は、(a) H、(b) -OR^{1 1 4}、(c) -O-C₁₋₆ アルキル-R^{1 1 5}、
 (d) -OC(O)R^{1 1 4}、(e) -OC(O)-C₁₋₆ アルキル-R^{1 1 5}、
 (f) -OC(O)OR^{1 1 4}、(g) -OC(O)O-C₁₋₆ アルキル-R^{1 1 5}、
 (h) -OC(O)NR^{1 1 4}R^{1 1 4}、(i) -OC(O)NR^{1 1 4}-C₁₋₆ アルキル-R^{1 1 5} および (j)

【0092】

【化57】



10

から選択されるか；

または、R^{1 0 2} および R^{1 0 3} はこれらが結合する炭素とともに、(a) カルボニル基または (b) 1 個以上の R^{1 1 4} 基で場合により置換可能な 3 ~ 7 員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

または、R^{1 0 1} および R^{1 0 3} はこれらの 2 つの基が結合するそれぞれの炭素の間の単結合であり、これにより、R^{1 0 0} および R^{1 0 2} が結合する炭素との間に二重結合を形成し；

20

または、R^{1 0 1} および R^{1 0 3} はこれらが結合する炭素とともに、1 個以上の R^{1 1 4} 基で場合により置換可能な 3 員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

R^{1 0 4} は、(a) H、(b) R^{1 1 4}、(c) -C(O)R^{1 1 4}、(d) -C(O)OR^{1 1 4}、(e) -C(O)NR^{1 1 4}R^{1 1 4}、(f) -C₁₋₆ アルキル-K-R^{1 1 4}、(g) -C₂₋₆ アルケニル-K-R^{1 1 4} および (h) -C₂₋₆ アルキニル-K-R^{1 1 4} から選択され；

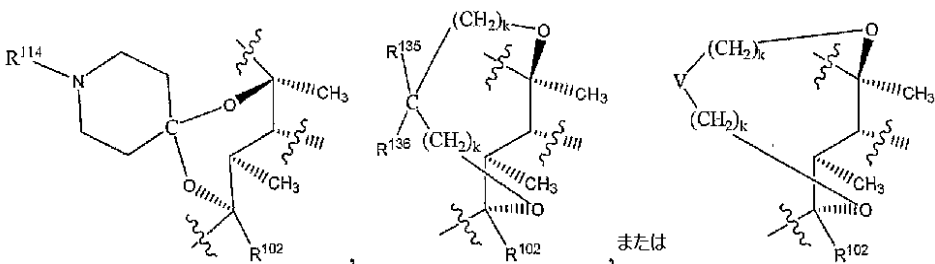
K は、(a) -C(O)-、(b) -C(O)O-、(c) -C(O)NR^{1 1 4}-、(d) -C(=NR^{1 1 4})-、(e) -C(=NR^{1 1 4})O-、(f) -C(=NR^{1 1 4})NR^{1 1 4}-、(g) -OC(O)-、(h) -OC(O)O-、(i) -OC(O)NR^{1 1 4}-、(j) -NR^{1 1 4}C(O)-、(k) -NR^{1 1 4}C(O)O-、(l) -NR^{1 1 4}C(O)NR^{1 1 4}-、(m) -NR^{1 1 4}C(=NR^{1 1 4})NR^{1 1 4}- および (o) -S(O)_p- から選択され；

30

または、R^{1 0 3} および R^{1 0 4} は、これらが結合する原子とともに、

【0093】

【化58】



40

を形成し；

ここで、R^{1 3 5} および R^{1 3 6} は、(a) 水素、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₂₋₆ アルケニル、(d) C₂₋₆ アルキニル、(e) C₃₋₁₄ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 1 つ以上の酸素、窒素または硫黄原子を含有する 3 ~ 14 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) F、(h) Br、(i) I、(j) OH、(k) -N₃ から選択され、(b) ~ (e) は 1 個以上の R^{1 1 7} で場合により置換され；

50

または、 R^{135} と R^{136} とで $=O$ 、 $=S$ および $=NR^{114}$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $=N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

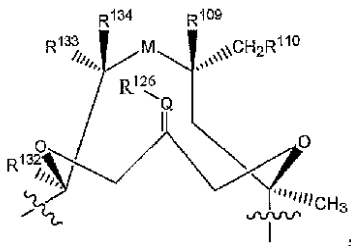
ここで、 V は、(a) - ($C_1 - C_4$ - アルキル) -、(b) - (C_4 - アルケニル) -、(c) O 、(d) S および(e) NR^{114} から選択され、(a)および(b)は、1個以上の R^{117} で場合によりさらに置換され；

R^{105} は、(a) R^{114} 、(b) - OR^{114} 、(c) - $NR^{114}R^{114}$ 、(d) - $O - C_{1-6}$ アルキル - R^{115} 、(e) - $C(O) - R^{114}$ 、(f) - $C(O) - C_{1-6}$ アルキル - R^{115} 、(g) - $OC(O) - R^{114}$ 、(h) - $OC(O) - C_{1-6}$ アルキル - R^{115} 、(i) - $OC(O)O - R^{114}$ 、(j) - $OC(O)O - C_{1-6}$ アルキル - R^{115} 、(k) - $OC(O)NR^{114}R^{114}$ 、(l) - O $C(O)NR^{114} - C_{1-6}$ アルキル - R^{115} 、(m) - $C(O) - C_{2-6}$ アルケニル - R^{115} および(n) - $C(O) - C_{2-6}$ アルキニル - R^{115} から選択され；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0094】

【化59】



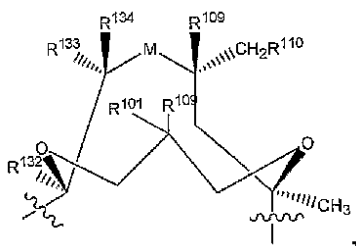
〔式中、 Q は CH または N であり、 R^{126} は、 $-OR^{114}$ 、 $-NR^{114}$ または R^{114} である〕

を形成し；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0095】

【化60】



を形成し；

式中、

(i) R^{101} は上に定義されるとおりであり；

(ii) または、 R^{101} および R^{109} はこれらが結合した炭素とともにカルボニル基を形成し；

(iii) または、 R^{101} と R^{109} とで基 - $O(CR^{116}R^{116})_uO$ - を形成することができ；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0096】

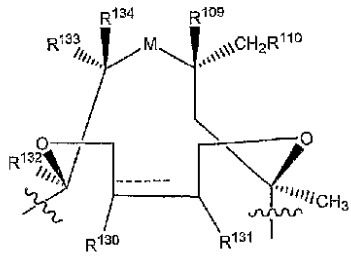
10

20

30

40

【化61】



を形成し；

10

上の構造で、点線は任意の二重結合を示し、

(i) R^{130} は -OH または R^{114} であり、

(ii) R^{131} は -OH または R^{114} であり、

(iii) または、 R^{130} および R^{131} は、これらが結合する炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換可能な3~7員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

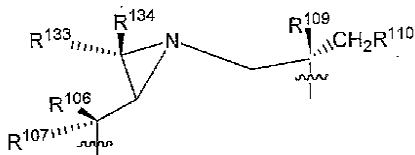
(iv) または、 R^{130} とこれが結合する炭素とで、または R^{131} とこれが結合する炭素とで、それぞれ独立して -C(=O)- であり；

または、 R^{105} 、 R^{132} および M は、これらが結合する原子とともに

20

【0097】

【化62】



を形成し、

R^{106} は、(a) -OR¹¹⁴、(b) -C₁₋₆アルコキシ-R¹¹⁵、(c) -C(O)R¹¹⁴、(d) -OC(O)R¹¹⁴、(e) -OC(O)OR¹¹⁴、(f) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴ および (g) -NR¹¹⁴R¹¹⁴ から選択され、

30

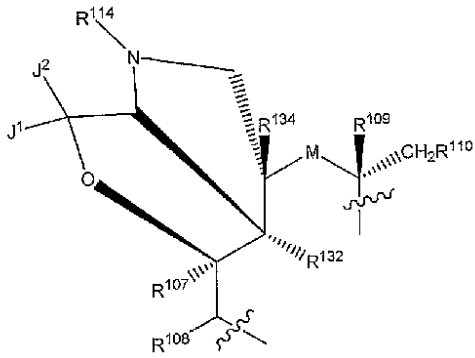
または、 R^{105} および R^{106} は、これらが結合する原子とともに、(a) -OC(R¹¹⁵)₂O-、(b) -OC(O)O-、(c) -OC(O)NR¹¹⁴-、(d) -NR¹¹⁴C(O)O-、(e) -OC(O)NOR¹¹⁴-、(f) -NOR¹¹⁴-C(O)O-、(g) -OC(O)NNR¹¹⁴R¹¹⁴-、(h) -NNR¹¹⁴R¹¹⁴-C(O)O-、(i) -OC(O)C(R¹¹⁵)₂-、(j) -C(R¹¹⁵)₂C(O)O-、(k) -OC(S)O-、(l) -OC((S)NR¹¹⁴)-、(m) -NR¹¹⁴C(S)O-、(n) -OC(S)NOR¹¹⁴-、(o) -NOR¹¹⁴-C(S)O-、(p) -OC(S)NNR¹¹⁴R¹¹⁴-、(q) -NNR¹¹⁴R¹¹⁴-C(S)O-、(r) -OC(S)C(R¹¹⁵)₂- および (s) -C(R¹¹⁵)₂C(S)O- から選択される化学部分を介して互いに結合して5員環を形成し

40

；
または、 R^{105} 、 R^{106} および R^{133} は、これらが結合する原子とともに、

【0098】

【化63】



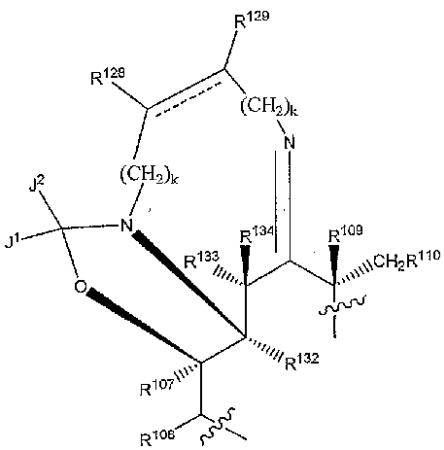
10

を形成し；

または、M、R¹⁰⁵およびR¹⁰⁶は、これらが結合する原子とともに、

【0099】

【化64】

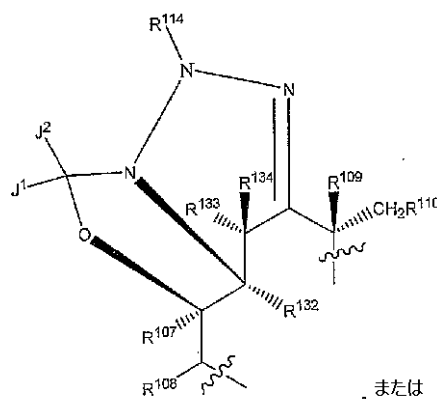
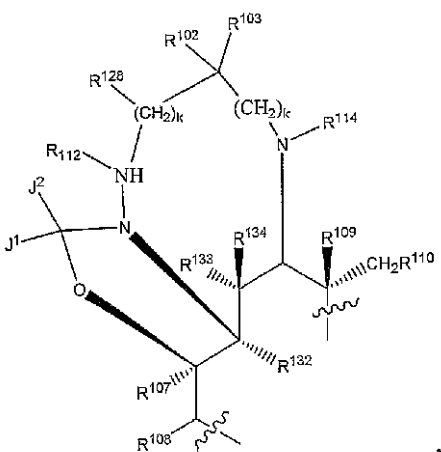


20

〔上の構造で、点線は任意の二重結合を示す〕

【0100】

【化65】

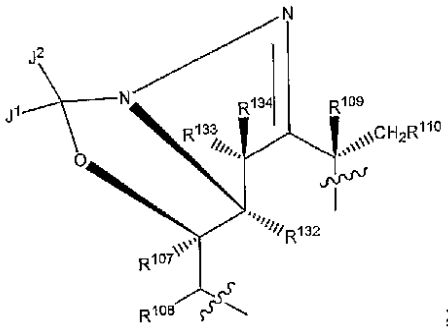


、または

40

【0101】

【化66】



10

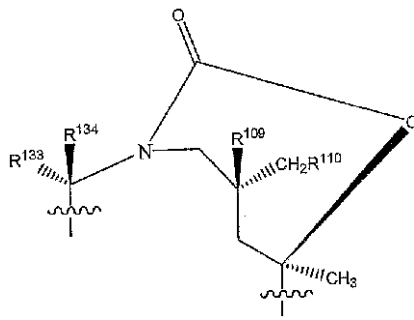
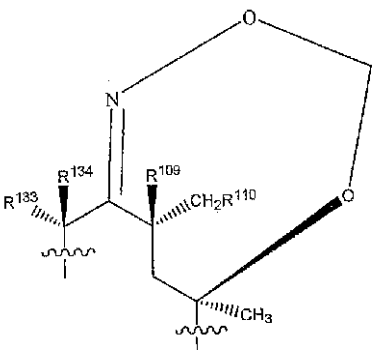
を形成し、

式中、 J^1 および J^2 は、水素、Cl、F、Br、I、OH、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-O(C_{1-6}$ アルキル) から選択されるか、または J^1 と J^2 とで $=O$ 、 $=S$ および $=NR^{114}$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $=N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し、

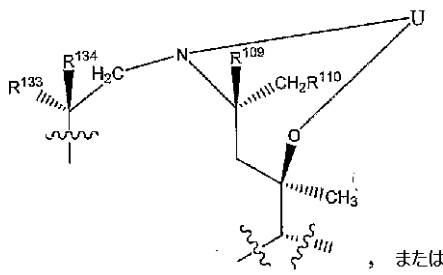
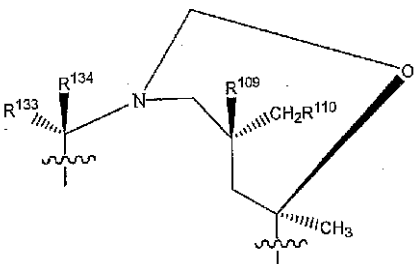
または、 M および R^{104} は、これらが結合する原子とともに、

【0102】

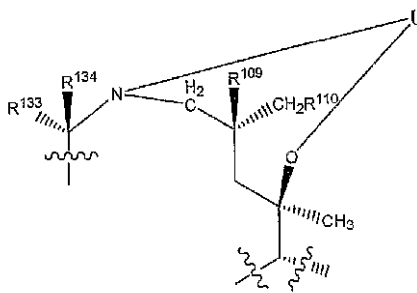
【化67】



20



30



40

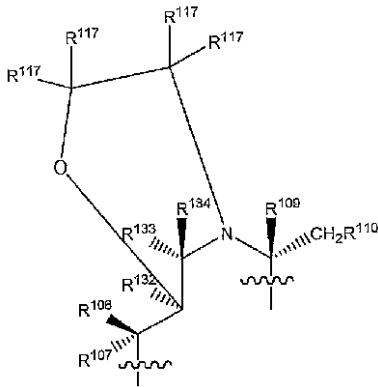
を形成し、

式中、 U は、(a) $-(C_4-アルキル)-$ および (b) $-(C_4-アルケニル)-$ から選択され、(a) および (b) は、1個以上の R^{117} で場合によりさらに置換され、

または、 M および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0103】

【化68】



10

を形成し；

R^{107} は、(a) H、(b) - C_{1-4} アルキル、(c) - C_{2-4} アルケニル (C_{1-12} アルキルまたは1個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(d) - C_{2-4} アルキニル (C_{1-12} アルキルまたは1個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(e) アリールまたはヘテロアリール (C_{1-12} アルキルまたは1個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(f) - $C(O)H$ 、(g) - $COOH$ 、(h) - CN 、(i) - $COOR^{114}$ 、(j) - $C(O)NR^{114}R^{114}$ 、(k) - $C(O)R^{114}$ および (l) - $C(O)SR^{114}$ から選択され、(b) は、(aa) - OR^{114} 、(bb) ハロゲン、(cc) - SR^{114} 、(dd) C_{1-12} アルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノでさらに置換可能)、(ee) - OR^{114} 、(ff) - SR^{114} 、(gg) - $NR^{114}R^{114}$ 、(hh) - CN 、(ii) - NO_2 、(jj) - $NC(O)R^{114}$ 、(kk) - $COOR^{114}$ 、(ll) - N_3 、(mm) = $N-O-R^{114}$ 、(nn) = NR^{114} 、(oo) = $N-NR^{114}R^{114}$ 、(pp) = $N-NH-C(O)R^{114}$ および (qq) = $N-NH-C(O)NR^{114}R^{114}$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換され；

20

または、 R^{106} および R^{107} は、これらが結合する原子とともに、エポキシド、カルボニル、オレフィン、または置換オレフィン、または $C_3 \sim C_7$ 炭素環 (carbocyclic)、カルボネートまたはカルバメートを形成し、前記カルバメートの窒素は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルでさらに置換可能であり；

30

R^{108} は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{2-6} アルケニルおよび (c) C_{2-6} アルキニルから選択され、

(a) ~ (c) のいずれかは1個以上の R^{114} 基で場合により置換され、

R^{111} は H および - $C(O)R^{114}$ から選択され；

R^{112} は、H、OH および OR^{114} から選択され；

R^{113} は、(a) H、(b) R^{114} 、(c) - C_{1-6} アルキル - K - R^{114} 、(d) - C_{2-6} アルケニル - K - R^{114} および (e) - C_{2-6} アルキニル - K - R^{114} から選択され、

(c) ~ (e) のいずれかは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

40

R^{114} は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{2-6} アルケニル、(d) C_{2-6} アルキニル、(e) C_{6-10} の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) - $C(O) - C_{1-6}$ アルキル、(h) - $C(O) - C_{2-6}$ アルケニル、(i) - $C(O) - C_{2-6}$ アルキニル、(j) - $C(O) - C_{6-10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) - $C(O) - 3 \sim 12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) - $C(O)O - C_{1-6}$ アルキル、(m) - $C(O)O - C_{2-6}$ アルケニル、(n) - $C(O)O - C_{2-6}$ アルキニル、(o) - $C(O)O - C_{6-10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p)

50

- C(O)O - 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(q) - C(O)NR^{1 1 6}R^{1 1 6}、(r) - NR^{1 1 6}CO - C_{2 - 6}アルキル、(s) - NR^{1 1 6}CO - C_{6 - 10}の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および(t) - NR^{1 1 6}C(O) - 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(b) ~ (t)のいずれかは1個以上のR^{1 1 5}基で場合により置換され、(b) ~ (d)のいずれかの末端ではない1個以上の炭素部分が、場合により酸素、S(O)_pまたは - NR^{1 1 6}と交換され、

または、NR^{1 1 4}R^{1 1 4}は、R^{1 1 4}基が結合した窒素原子を含み、場合によりO、S(O)_p、NおよびNR^{1 1 8}から選択される1つ以上の部分を含む3 ~ 7 員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

R^{1 1 5}は、(a) R^{1 1 7}、(b) C_{1 - 8}アルキル、(c) C_{2 - 8}アルケニル、(d) C_{2 - 8}アルキニル、(e) C_{3 - 12}の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

(b) ~ (f)のいずれかは1個以上のR^{1 1 7}基で場合により置換され；

R^{1 1 6}は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) C_{1 - 6}アルキル、(c) C_{2 - 6}アルケニル、(d) C_{2 - 6}アルキニル、(e) C_{3 - 10}の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

(b) ~ (d)のいずれかの末端ではない1個以上の炭素部分が、場合により酸素、S(O)_pまたは - NR^{1 1 4}と交換され、(b) ~ (f)のいずれかは、場合により、(aa) カルボニル、(bb) ホルミル、(cc) F、(dd) Cl、(ee) Br、(ff) I、(gg) CN、(hh) N₃、(ii) NO₂、(jj) OR^{1 1 8}、(kk) - S(O)_pR^{1 1 8}、(ll) - C(O)R^{1 1 8}、(mm) - C(O)OR^{1 1 8}、(nn) - OC(O)R^{1 1 8}、(oo) - C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(pp) - OC(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(qq) - C(=NR^{1 1 8})R^{1 1 8}、(rr) - C(R^{1 1 8})(R^{1 1 8})OR^{1 1 8}、(ss) - C(R^{1 1 8})₂OC(O)R^{1 1 8}、(tt) - C(R^{1 1 8})(OR^{1 1 8})(CH₂)_rNR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(uu) - NR^{1 1 8}R^{1 1 8}；(vv) - NR^{1 1 8}OR^{1 1 8}、(ww) - NR^{1 1 8}C(O)R^{1 1 8}、(xx) - NR^{1 1 8}C(O)OR^{1 1 8}、(yy) - NR^{1 1 8}C(O)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(zz) - NR^{1 1 8}S(O)_rR^{1 1 8}、(ab) - C(OR^{1 1 8})(OR^{1 1 8})R^{1 1 8}、(ac) - C(R^{1 1 8})₂NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(ad) = NR^{1 1 8}、(ae) - C(S)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(af) - NR^{1 1 8}C(S)R^{1 1 8}、(ag) - OC(S)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(ah) - NR^{1 1 8}C(S)OR^{1 1 8}、(ai) - NR^{1 1 8}C(S)NR^{1 1 8}R^{1 1 8}、(aj) - SC(O)R^{1 1 8}、(ak) C_{1 - 8}アルキル、(al) C_{2 - 8}アルケニル、(am) C_{2 - 8}アルキニル、(an) C_{1 - 8}アルコキシ、(ao) C_{1 - 8}アルキルチオ、(ap) C_{1 - 8}アシル、(aq) 飽和、不飽和または芳香族のC_{3 - 10}炭素環および(ar) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換され、

または、NR^{1 1 6}R^{1 1 6}は、R^{1 1 6}基が結合する窒素原子を含み、O、S(O)_p、NおよびNR^{1 1 8}から選択される1つ以上の部分を場合により含む3 ~ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

または、CR^{1 1 6}R^{1 1 6}はカルボニル基を形成し；

R^{1 1 7}は、それぞれの存在において、(a) H、(b) = O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rCF₃、(h) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rCN、(i) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNO₂、(j) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_rNR^{1 1 6}(CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_tR^{1 1 9}、(k) (CR^{1 1 6}R^{1 1 6})_r

10

20

30

40

50

R^{119} 、(l) ($CR^{116}R^{116}$)_r S(O)_p ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(m) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(O) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(n) ($CR^{116}R^{116}$)_r OC(O) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(o) ($CR^{116}R^{116}$)_r SC(O) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(p) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(O)O ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(q) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ C(O) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(r) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(O) NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(s) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(=NR¹¹⁶) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(t) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(=NNR¹¹⁶R¹¹⁶) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(u) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(=NNR¹¹⁶R¹¹⁶ C(O)R¹¹⁶) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(v) ($CR^{116}R^{116}$)_r C(=NOR¹¹⁹) ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(w) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ C(O)O ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(x) ($CR^{116}R^{116}$)_r OC(O) NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(y) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ C(O) NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(z) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ S(O)_p ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(aa) ($CR^{116}R^{116}$)_r S(O)_p NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(bb) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ S(O)_p NR¹¹⁶ ($CR^{116}R^{116}$)_r R^{119} 、(cc) ($CR^{116}R^{116}$)_r NR¹¹⁶ R¹¹⁶、(dd) C₁₋₆ アルキル、(ee) C₂₋₆ アルケニル、(ff) C₂₋₆ アルキニル、(gg) ($CR^{116}R^{116}$)_r - C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (hh) ($CR^{116}R^{116}$)_r - 3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

10

20

(dd) ~ (hh) のいずれかは1個以上の R^{119} 基で場合により置換され；

または、2個の R^{117} 基で - O(CH₂)_u O - を形成してもよく；

R^{118} は、(a) H、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₂₋₆ アルケニル、(d) C₂₋₆ アルキニル、(e) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) - C(O) - C₁₋₆ アルキル、(h) - C(O) - C₁₋₆ アルケニル、(i) - C(O) - C₁₋₆ アルキニル、(j) - C(O) - C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (k) - C(O) - 3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

30

(b) ~ (j) のいずれかは、(aa) H、(bb) F、(cc) Cl、(dd) Br、(ee) I、(ff) CN、(gg) NO₂、(hh) OH、(ii) NH₂、(jj) NH(C₁₋₆ アルキル)、(kk) N(C₁₋₆ アルキル)₂、(ll) C₁₋₆ アルコキシ、(mm) アリール、(nn) 置換アリール、(oo) ヘテロアリール、(pp) 置換ヘテロアリールおよび (qq) アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、CN、NO₂ および OH から選択される1つ以上の部分で場合により置換された C₁₋₆ アルキルから選択される1つ以上の部分で場合により置換され；

40

R^{119} は、それぞれの存在において、独立して、(a) R^{120} 、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₂₋₆ アルケニル、(d) C₂₋₆ アルキニル、(e) C₃₋₁₀ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により、1個以上の R^{119} 基で置換され；

R^{120} は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) = O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) ($CR^{116}R^{116}$)_r CF₃、(h) (

50

$CR^{116}R^{116}$)_rN、(i) ($CR^{116}R^{116}$)_rNO₂、(j) ($CR^{116}R^{116}$)_rNR¹¹⁶R¹¹⁶、(k) ($CR^{116}R^{116}$)_rOR¹¹⁴、(l) ($CR^{116}R^{116}$)_rS(O)_pR¹¹⁶、(m) ($CR^{116}R^{116}$)_rC(O)R¹¹⁶、(n) ($CR^{116}R^{116}$)_rC(O)OR¹¹⁶、(o) ($CR^{116}R^{116}$)_rOC(O)R¹¹⁶、(p) ($CR^{116}R^{116}$)_rNR¹¹⁶C(O)R¹¹⁶、(q) ($CR^{116}R^{116}$)_rC(O)NR¹¹⁶R¹¹⁶、(r) ($CR^{116}R^{116}$)_rC(=NR¹¹⁶)R¹¹⁶、(s) ($CR^{116}R^{116}$)_rNR¹¹⁶C(O)NR¹¹⁶R¹¹⁶、(t) ($CR^{116}R^{116}$)_rNR¹¹⁶S(O)_pR¹¹⁶、(u) ($CR^{116}R^{116}$)_rS(O)_pNR¹¹⁶R¹¹⁶、(v) ($CR^{116}R^{116}$)_rNR¹¹⁶S(O)_pNR¹¹⁶R¹¹⁶、(w) C₁₋₆アルキル、(x) C₂₋₆アルケニル、(y) C₂₋₆アルキニル、(z) ($CR^{116}R^{116}$)_r-C₃₋₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(aa) ($CR^{116}R^{116}$)_r-3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

ここで、(w)~(aa)のいずれかは、場合により、R¹¹⁶、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR¹¹⁶、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオおよびC₁₋₆アシルから選択される1つ以上の部分で置換され；

R¹²¹は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) -OR¹¹⁸、(c) -O-C₁₋₆アルキル-OCR¹¹⁸、(d) -O-C₁₋₆アルキル-OC(O)OR¹¹⁸、(e) -O-C₁₋₆アルキル-OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(f) -O-C₁₋₆アルキル-C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(g) -O-C₁₋₆アルキル-NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸、(h) -O-C₁₋₆アルキル-NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸、(i) -O-C₁₋₆アルキル-NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(j) -O-C₁₋₆アルキル-NR¹¹⁸C(=N(H))NR¹¹⁸R¹¹⁸、(k) -O-C₁₋₆アルキル-S(O)_pR¹¹⁸、(l) -O-C₂₋₆アルケニル-OC(O)R¹¹⁸、(m) -O-C₂₋₆アルケニル-OC(O)OR¹¹⁸、(n) -O-C₂₋₆アルケニル-OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(o) -O-C₂₋₆アルケニル-C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(p) -O-C₂₋₆アルケニル-NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸、(q) -O-C₂₋₆アルケニル-NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸、(r) -O-C₂₋₆アルケニル-NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(s) -O-C₂₋₆アルケニル-NR¹¹⁸C(=N(H))NR¹¹⁸R¹¹⁸、(t) -O-C₂₋₆アルケニル-S(O)_pR¹¹⁸、(u) -O-C₂₋₆アルキニル-OC(O)R¹¹⁸、(v) -O-C₂₋₆アルキニル-OC(O)OR¹¹⁸、(w) -O-C₂₋₆アルキニル-OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(x) -O-C₂₋₆アルキニル-C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(y) -O-C₂₋₆アルキニル-NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸、(z) -O-C₂₋₆アルキニル-NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸、(aa) -O-C₂₋₆アルキニル-NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸、(bb) -O-C₂₋₆アルキニル-NR¹¹⁸C(=N(H))NR¹¹⁸R¹¹⁸、(cc) -O-C₂₋₆アルキニル-S(O)_pR¹¹⁸および(dd) -NR¹¹⁸R¹¹⁸から選択され；

または、2個のR¹²¹基で=O、=NOR¹¹⁸または=NNR¹¹⁸R¹¹⁸を形成し；

R¹²²はR¹¹⁵であり；

R¹²³は、(a) R¹¹⁶、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO₂および(h) -OR¹¹⁴から選択され；

または、R¹²²とR¹²³とで-O(CH₂)_uO-を形成し；

R¹²⁴は、それぞれの存在において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) -OR¹¹⁴、(h) -NO₂、(i) -NR¹¹⁴R¹¹⁴、(j) C₁₋₆アルキル、(k) C₁₋₆アシルおよび(l) C₁₋₆アルコキシから選択され；

10

20

30

40

50

R^{125} は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{2-6} アルケニル、(c) C_{2-6} アルキニル、(d) C_{1-6} アシル、(e) C_{1-6} アルコキシ、(f) C_{1-6} アルキルチオ、(g) 飽和、不飽和または芳香族の C_{5-10} 炭素環、(h) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(i) $-O-C_{1-6}$ アルキル-飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(j) $-NR^{114}-C_{1-6}$ アルキル-飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(k) 飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を場合により含有する10員環二環系、(l) 飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を場合により含有する13員環三環系、(m) $-OR^{114}$ 、(n) $-NR^{114}R^{114}$ 、(o) $-S(O)_pR^{114}$ および (p) $-R^{124}$ から選択され、(a)~(l)のいずれかは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

または、 R^{125} および1個の R^{124} は、これらが結合する原子とともに、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の炭素環を形成し；または、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有し、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の複素環を形成し；

R^{126} は、それぞれの存在において、独立して、(a) 水素、(b) 電子吸引基、(c) アリール、(d) 置換アリール、(e) ヘテロアリール、(f) 置換ヘテロアリール および (g) 1個以上の R^{115} 基で場合により置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

または、任意の R^{126} および任意の R^{123} は、これらが結合した原子とともに、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の炭素環を形成し；または、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有し、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5~7員環の飽和または不飽和の複素環を形成し；

R^{109} は H または F であり；

R^{127} は、 R^{114} 、単糖類または二糖類（アミノ糖および八口糖を含む）、 $-(CH_2)_n-(O-CH_2CH_2-)_m-O(CH_2)_pCH_3$ または $-(CH_2)_n-(O-CH_2CH_2-)_m-OH$ であり；

R^{128} は R^{114} であり；

R^{129} は R^{114} であり；

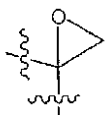
R^{110} は R^{114} である。

【0104】

または、 R^{109} および R^{110} はこれが結合した炭素とともに、

【0105】

【化69】



を形成し；

または、 R^{128} および R^{129} は、これらが結合した炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換された3~6員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環 (carbocyclic) または複素環を形成し；

R^{132} 、 R^{133} および R^{134} はそれぞれ独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) $-OR^{114}$ 、(f) $-SR^{114}$ 、(g) $-NR^{114}R^{114}$ および (h) C_{1-6} アルキルから選択され、(h) の C_{1-6} アルキルは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

10

20

30

40

50

または、 R^{132} と R^{133} とで炭素 - 炭素二重結合を形成し；

または、 R^{133} と R^{134} とで $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

または、 R^{105} および R^{134} は、これらが結合する炭素とともに、3員環を形成し、この環は、場合により酸素原子または窒素原子を含有し、この環は、1個以上の R^{114} 基で場合により置換され；

または、Mが炭素部分である場合、 R^{134} とMとで炭素 - 炭素二重結合を形成し；

kは、それぞれの存在において、0、1または2であり；

mは、それぞれの存在において、0、1、2、3、4または5であり；

nは、それぞれの存在において、1、2または3である。

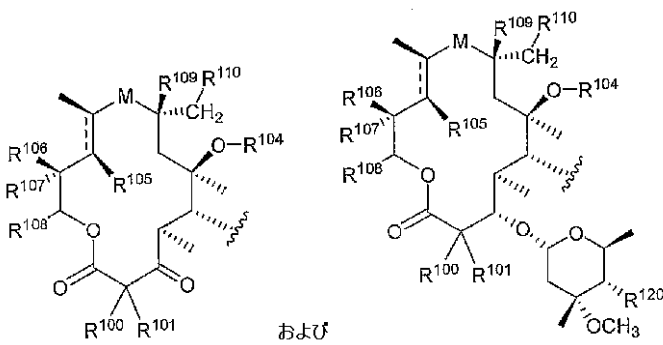
10

【0106】

上述の化合物では、Tは、例えば、

【0107】

【化70】



20

〔式中、 M 、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} および R^{120} は上述のとおりである〕

から選択されるマクロライドまたはこれらのN - オキシド、薬学的に受容可能な塩、エステル、N - オキシド、またはプロドラッグである。

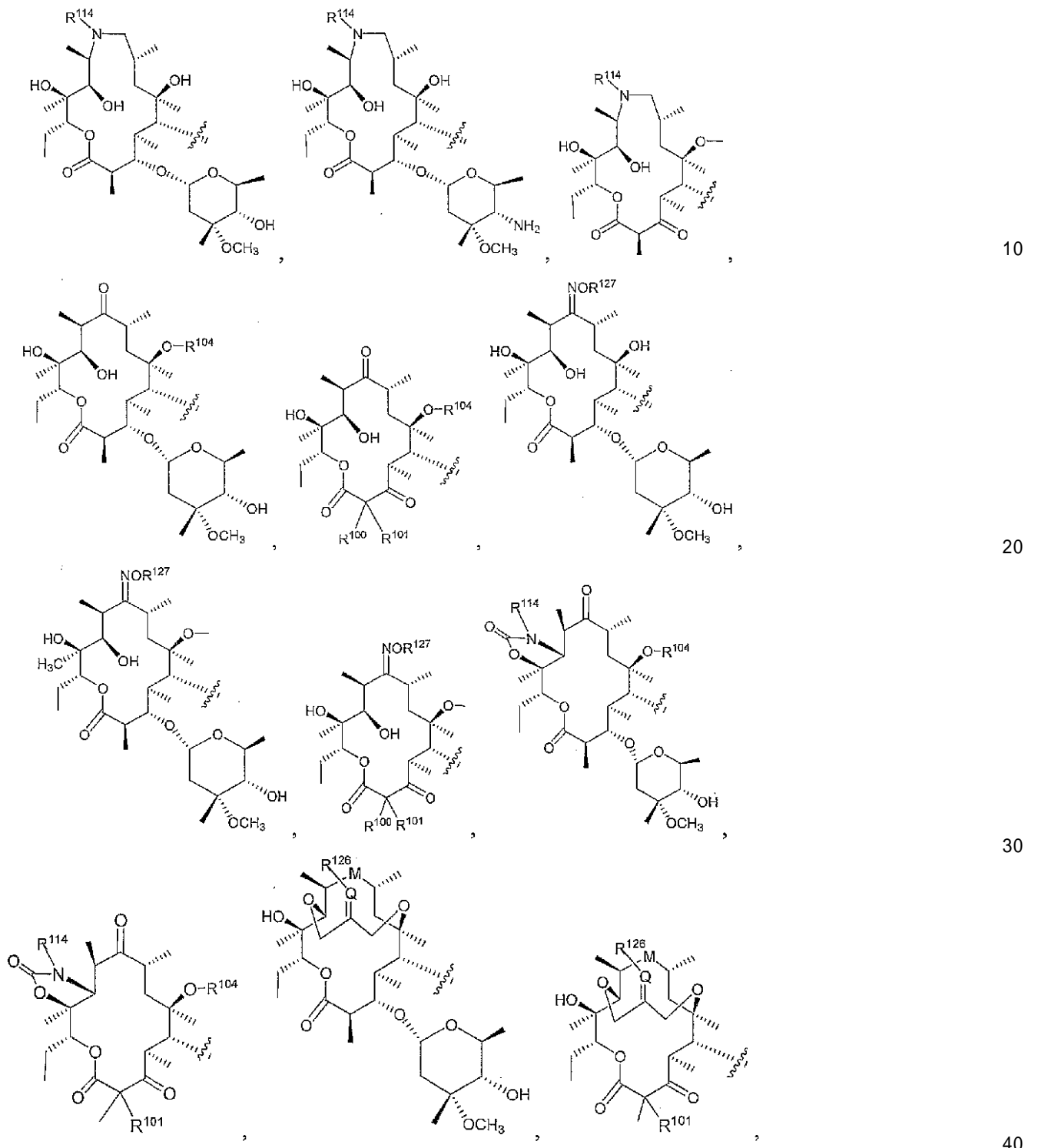
【0108】

上述の化合物では、Tは、例えば、

【0109】

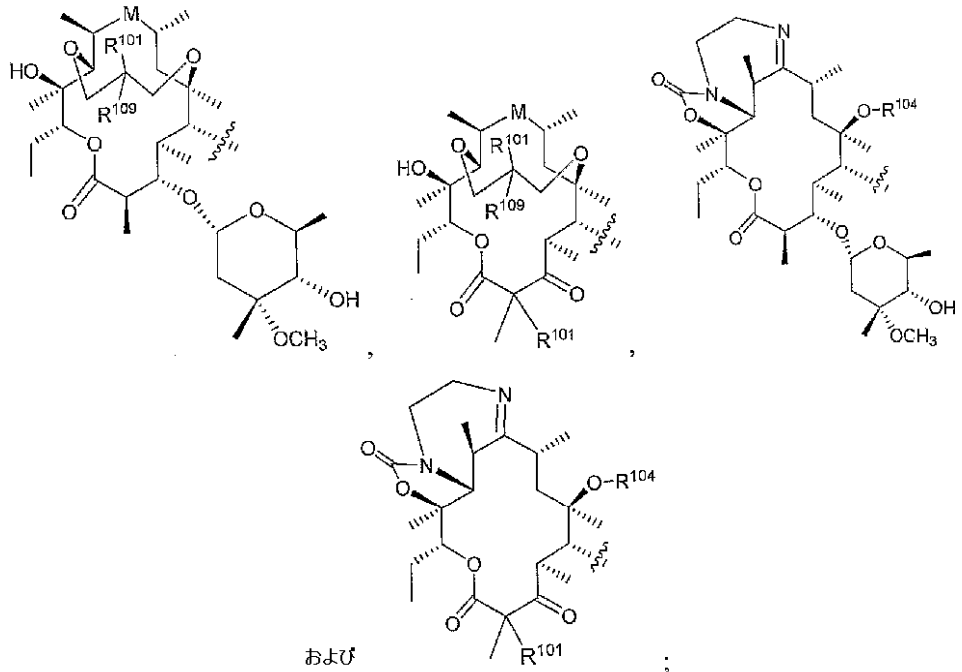
30

【化71】



【0110】

【化72】



10

20

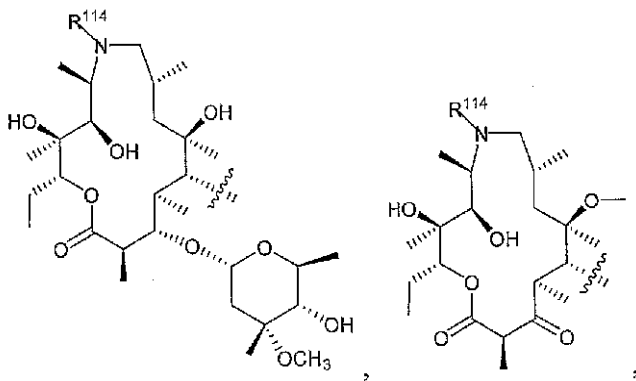
〔式中、M、R¹⁰⁰、R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰⁴、R¹⁰⁹、R¹¹⁴、R¹²⁶およびR¹²⁷は上述のとおりである〕
 から選択されるマクロライドまたはこれらのN-オキシド、薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグである。

【0111】

上述の化合物では、Tは、例えば、

【0112】

【化73】

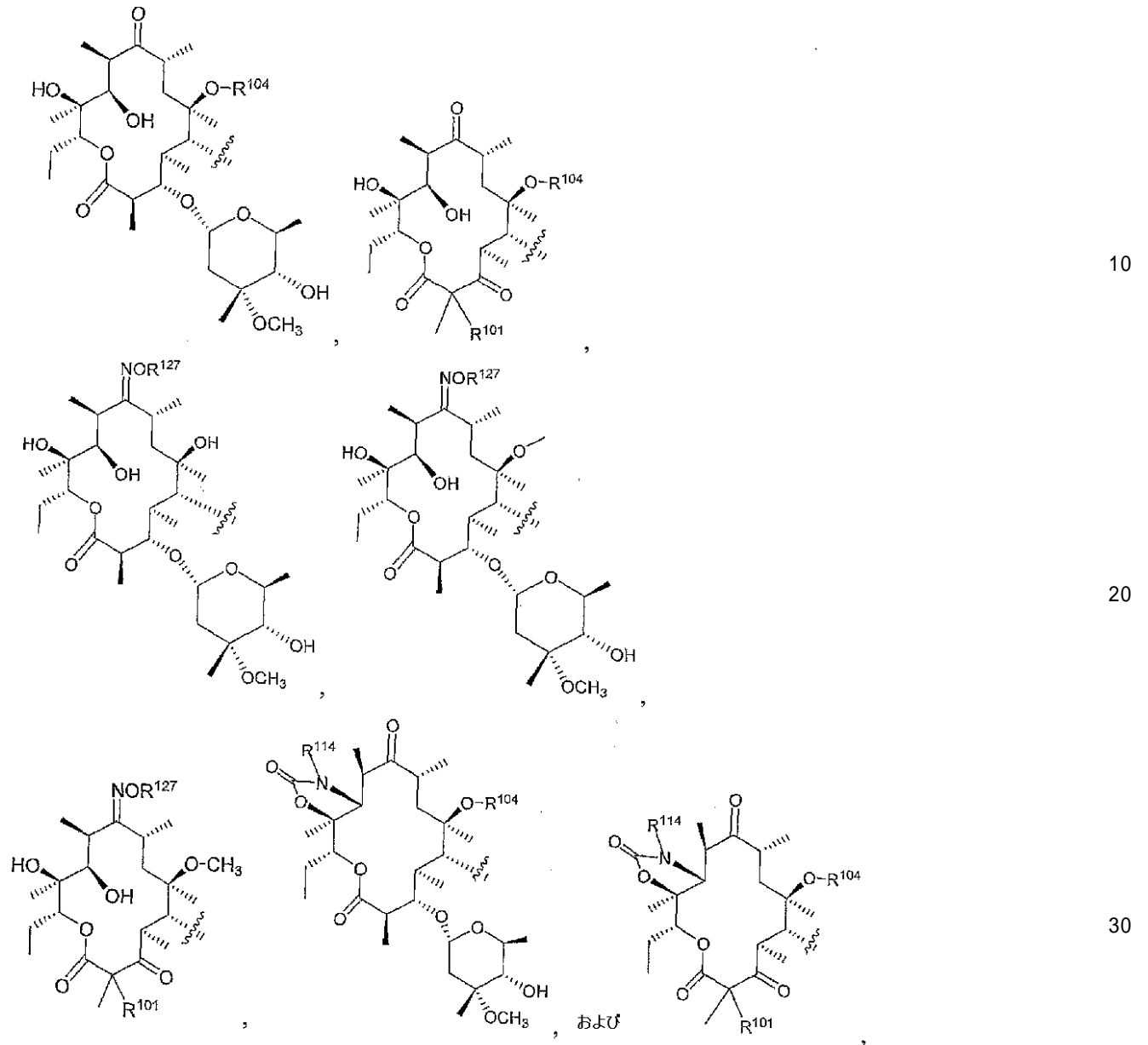


30

【0113】

40

【化74】



10

20

30

〔式中、M、R¹、R²、R¹⁰⁴、R¹¹⁴、R¹⁰⁹およびR¹²⁷は上述のとおりである〕

から選択されるマクロライドまたはこれらのN-オキシド、薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグである。

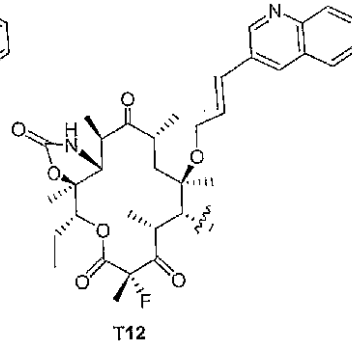
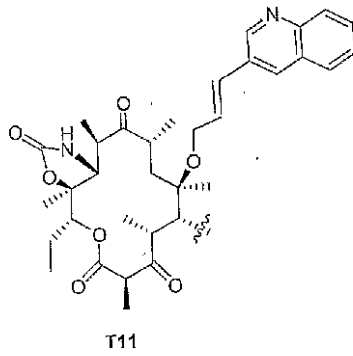
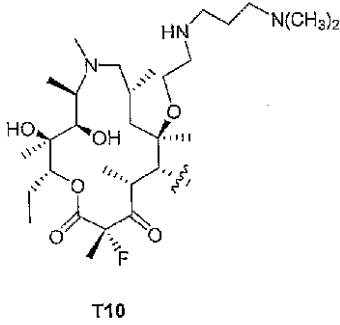
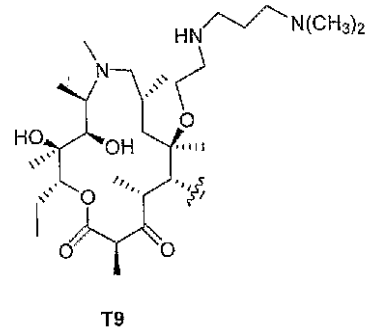
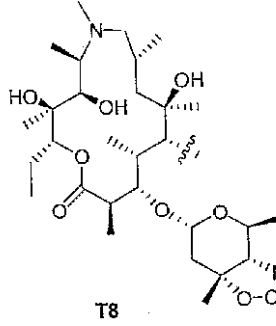
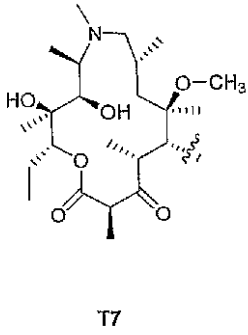
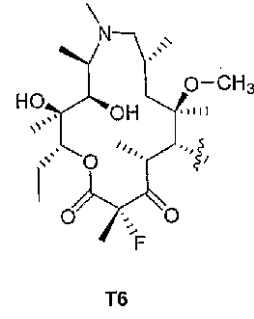
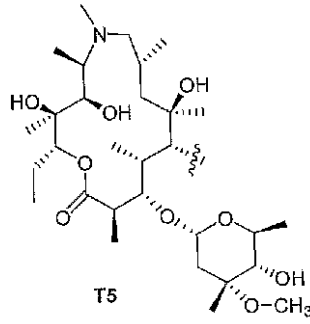
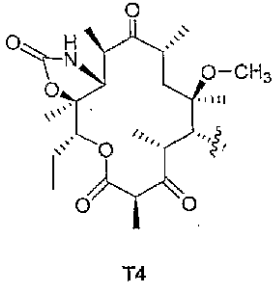
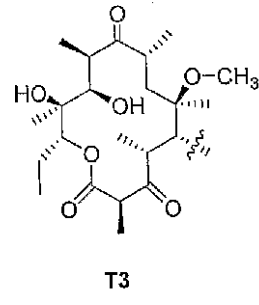
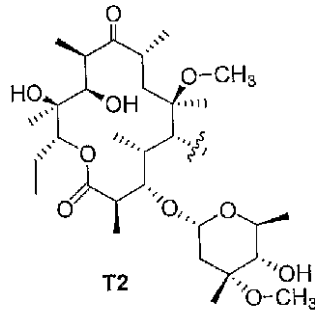
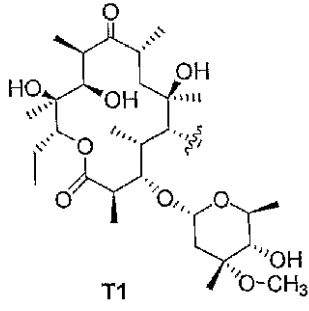
【0114】

上述の化合物では、Tは、例えば、T₁～T₃₃

40

【0115】

【化 7 5】



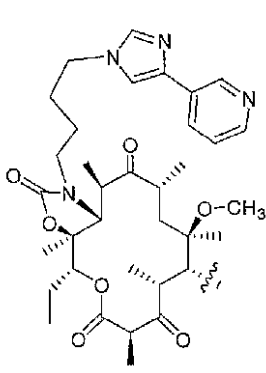
【 0 1 1 6 】

10

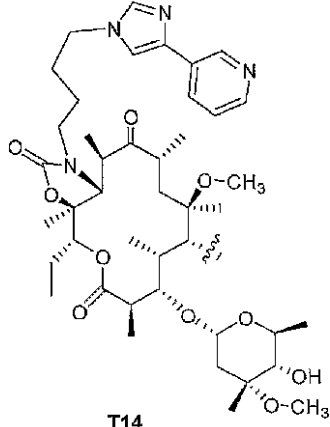
20

30

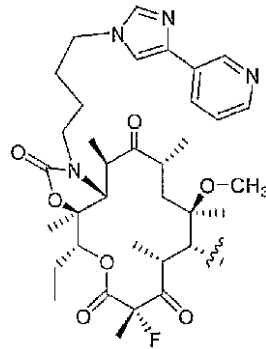
【化 7 6】



T13

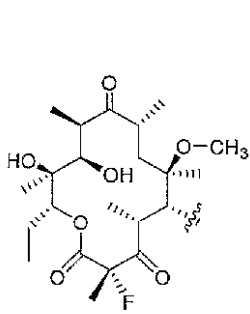


T14

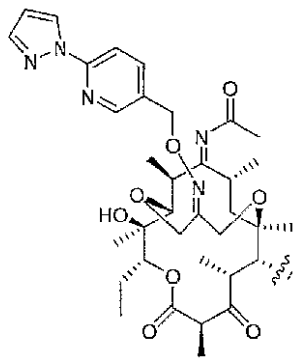


T15

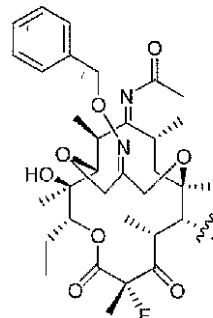
10



T16

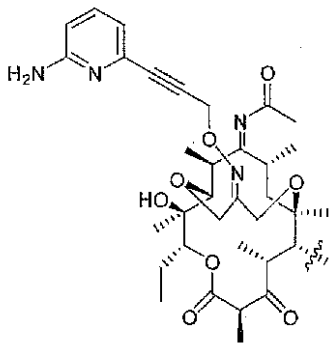


T17

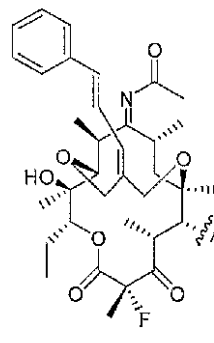


T18

20



T19

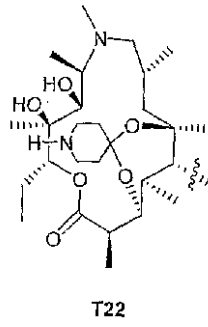
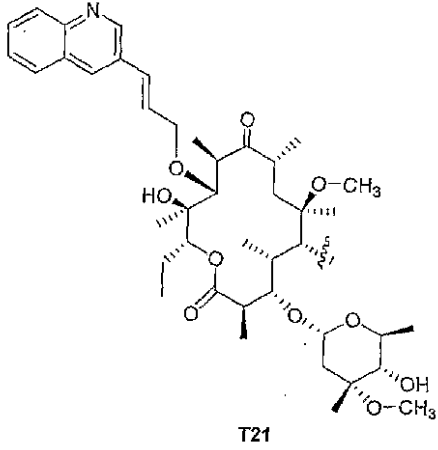


T20

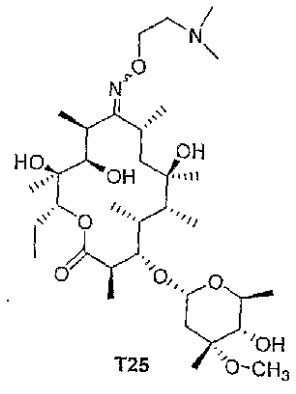
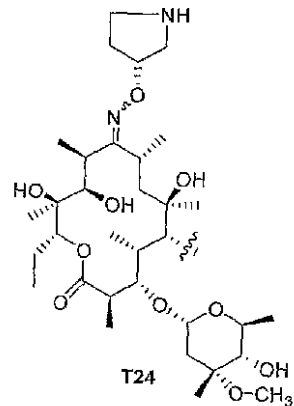
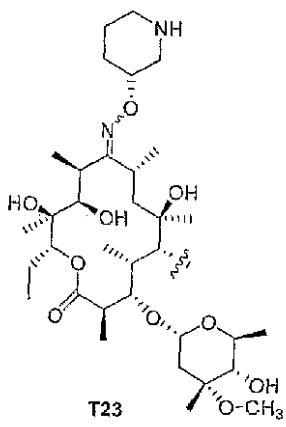
30

【 0 1 1 7 】

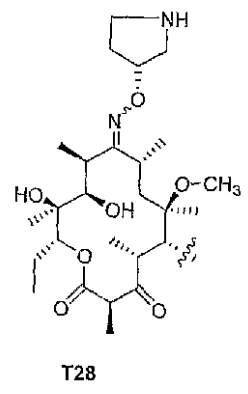
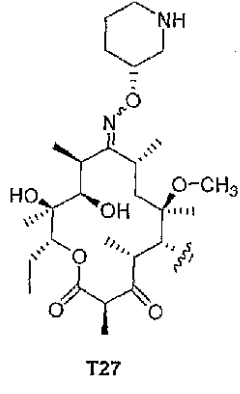
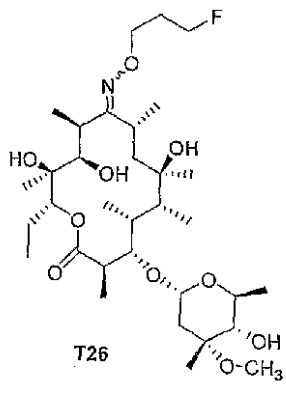
【化 7 7】



10



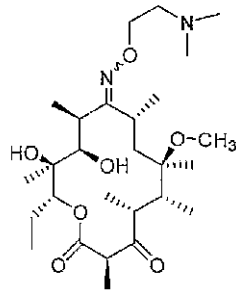
20



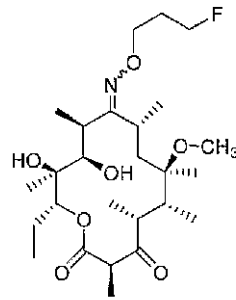
30

【 0 1 1 8 】

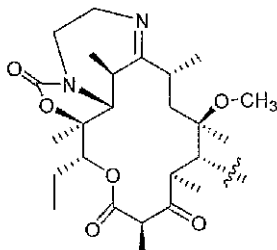
【化 7 8】



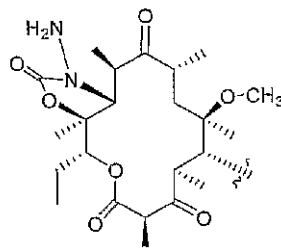
T29



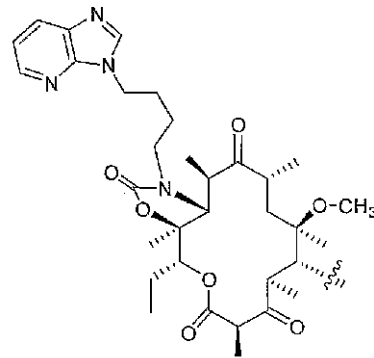
T30



T31



T32



T33

10

20

30

40

50

から選択されるマクロライドである。

【0119】

上に示されるように、本発明の化合物のマクロライド成分は広範囲の構造を包含することができる。このようなマクロライド成分の例および合成法は以下の文献に記載されており、これらの内容全体は本明細書に参考として組み込まれる：PCT出願番号WO2005/118610 (Rib - X Pharmaceuticals, Inc.、2005年12月15日公開)；PCT出願番号WO2005/085266 (Rib - X Pharmaceuticals, Inc.、2005年9月15日公開)；PCT出願番号WO2005/049632 (Rib - X Pharmaceuticals, Inc.、2005年6月2日公開)；PCT出願番号WO2005/042554 (Rib - X Pharmaceuticals, Inc.、2005年5月12日公開)；PCT出願番号WO2004/078770 (Rib - X Pharmaceuticals, Inc.、2004年9月16日公開)；PCT出願番号WO2004/029066 (Rib - X Pharmaceuticals, Inc.、2004年4月8日公開)；米国特許第6,992,069号 (Gur, 2006年1月31日登録)；米国特許第6,953,782号 (Phan, 2005年10月11日登録)；米国特許第6,939,861号 (Ashley, 2005年9月6日登録)；米国特許第6,927,057号 (Khosla, 2005年8月9日登録)；米国特許第6,794,366 (Chu, 2004年9月21日登録)；米国特許第6,762,168号 (Chu, 2004年7月13日登録)；米国特許第6,756,359号 (Chu, 2004年6月29日登録)；米国特許第6,750,205号 (Ashley, 2004年6月15日登録)；米国特許第6,740,642号 (Angeln, 2004年5月25日登録)；米国特許第6,727,352号 (Cheng, 2004年4月27日登録)；米国特許出願第US2006/0154881号 (Or, 2006年7月13日公開)；米国特許出願第US2006/0142215号 (Tang, 2006年6月29日公開)；米国特許出願第US2006/0142214号 (Or, 2006年6月29日公開)；米国特許出願第US2006/0122128号 (Or, 2006年6月8日公開)；米国特許出願第US2006/0069048号 (Or, 2006年3月

30日公開)；米国特許出願第US2005/0272672号(Li5, 2005年12月8日公開)；米国特許出願第US2005/0009764号(Burger5, 2005年1月13日公開)；PCT出願番号WO2006/067589(Pfizer Products Inc., 2006年6月29日公開)；PCT出願番号WO2004/096823(Chiron Corporation, 2004年11月11日公開)；PCT出願番号WO2004/096822(Chiron Corporation, 2004年11月11日公開)；PCT出願番号WO2004/080391(Optimer Pharmaceuticals, Inc., 2004年9月23日公開)；PCT出願番号WO2004/078771(Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 2004年9月16日公開)；PCT出願番号WO03/061671(Kosan Biosciences, Inc., 2003年7月31日公開)；および欧州特許EP1256587B1(Kitasato Institute (2006年3月29日に付与)。

10

【0120】

本発明はさらに、表1に列挙した構造のいずれか1つに対応する構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0121】

本発明はさらに、1つ以上の上述の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物を提供する。

20

【0122】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の疾患状態を処置または予防する方法を提供する。

【0123】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の微生物感染症を処置する方法を提供する。

【0124】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の真菌感染症を処置する方法を提供する。

【0125】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の寄生虫症を処置する方法を提供する。

30

【0126】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の増殖性疾患を処置する方法を提供する。

【0127】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物のウイルス感染症を処置する方法を提供する。

【0128】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の炎症性疾患を処置する方法を提供する。

40

【0129】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の消化管の自動運動性の障害を処置する方法を提供する。

【0130】

本発明はさらに、有効量の1つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与してナンセンス変異またはミスセンス変異の発現を抑制することによる、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態を処置または予防する方法を提供する。

【0131】

50

上述の方法では、上述の1つ以上の化合物は、経口投与、非経口投与または局所投与される。

【0132】

本発明はさらに、上述の化合物を合成する方法を提供する。

【0133】

本発明はさらに、上述の1つ以上の化合物を含有する医療デバイスを提供する。例えば、デバイスはステントである。

【0134】

(3. 本発明の化合物の合成)

本発明は、本発明の化合物を製造する方法を提供する。以下のスキームは、本発明の化合物を合成するのに利用可能な例示的な化学を示す。

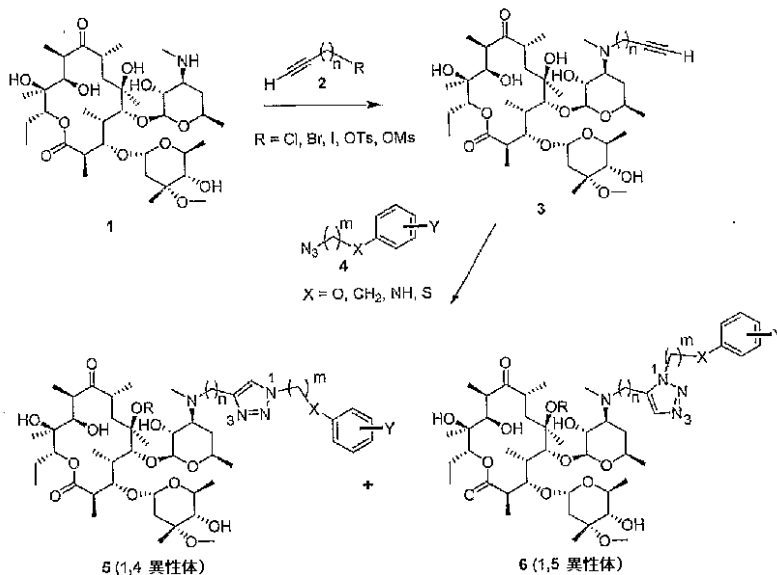
【0135】

スキーム1は、トリアゾール化合物(5および6)の合成を示す。エリスロマイシンは、当該技術分野で記載されているようにN-脱メチル化し(米国特許第3,725,385; Flynnら(1954) J. AM. CHEM. SOC. 76:3121; Kuraharaら(1997) BIOORG. MED. CHEM. LETT. 7:1203; Stenmarkら(2000) J. ORG. CHEM. 65:3875)、二級アミン1を得ることができる。二級アミン1を求電子試薬2でアルキル化し、適切なアルキル鎖長(一般的には、窒素原子とアルキル基の間に炭素原子1~約4個)を有するアルキン3を得る。アジド4をアルキン3で環化付加し、2個の位置異性体を有するトリアゾール生成物が得られる。この反応は熱によって触媒されるか、または反応を促進するために多くの触媒を添加することができる(例えば、限定されないが、ヨウ化銅(I): Tornøe, CWら(2002) J. ORG. CHEM. 67:3057参照)。主要な異性体(立体的な理由による)は「アンチ」異性体である1,4-二置換トリアゾール5である。少量成分は「シン」異性体である1,5-二置換トリアゾール6である。

【0136】

【化79】

スキーム1



他のマクロライド化合物(例えば、限定されないが、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシン)は、N-脱メチル化することができ、スキーム1に例示される化学の出発物質として使えることが理解されるべきである。このような代替マクロライド前駆体から誘導される標的化合物は、本発明の範囲内にあると考える。

【0137】

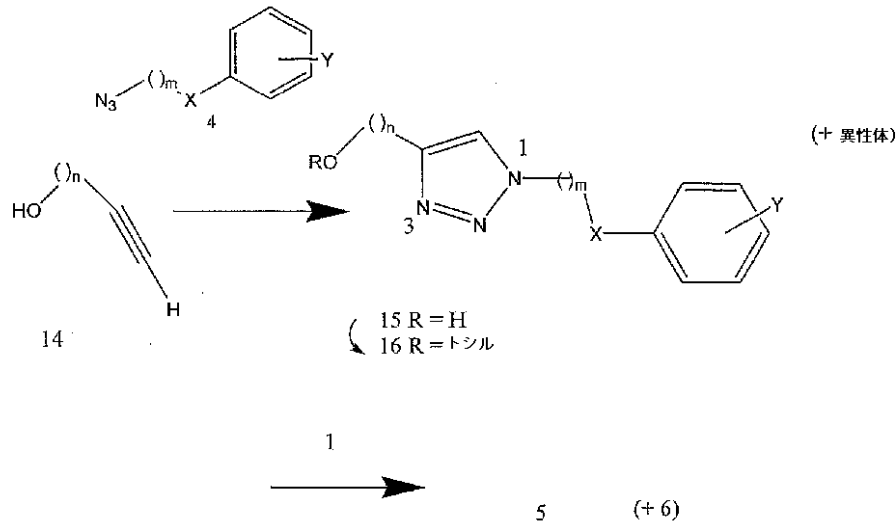
化合物5および6と類似の化合物に対する代替的なアプローチをスキーム2に示す。アセチレン性アルコール14をアジド4で処理し、中間体アルコール15を得ることができ

る（少量の位置異性体のトリアゾールとともに）。中間体アルコール 15 をトシル化し、マクロライドアミン 1 のアルキル化剤として役立つトシレート 16 を得て、標的 5（およびその異性体 6）を得る。（中間体アルコール 15 から他のスルホネート誘導体またはハロゲン化物を合成することができ、これらの化合物はマクロライドアミン（例えば 1）をアルキル化し、本発明の化合物を得るための求電子試薬として有用であることが理解される）。

【 0 1 3 8 】

【 化 8 0 】

スキーム 2



本発明の化合物を合成するための他の出発物質を容易に合成することができる。例えば、エリスロマイシンから 1 を合成するのと同じ手順で、デス - メチルマクロライドアミン 22 および 23 をそれぞれアジスロマイシンおよびクラリスロマイシンから調製することができる。本発明のケトリド誘導体（マクロライドから合成された C - 3 ケト化合物）は、スキーム 5 に示されるような化学によって調製することができる。クラリスロマイシンから誘導されたアミン 23 をトシレート 24 でアルキル化してアルキン 25 を得る。クラジノース糖を C - 3 位で加水分解して C - 3 ヒドロキシ中間体 26 を得て、これをアミノ糖基のヒドロキシルで選択的にアセチル化して 27 を得る。27 を酸化して C - 3 ケト誘導体 28 を得て、これを脱アシル化してアルキン 29 を得る。アルキン 29 を上述のスキーム 1 および 3 の化学で反応させると、C - 3 ケトクラリスロマイシンから誘導された構造を有する本発明のトリアゾール化合物およびイソオキサゾール化合物にすることができる。23 を求電子試薬 7 でアルキル化し、生成物のニトリルをスキーム 5 および 2 に示される化学で反応させると、C - 3 ケトクラリスロマイシンから誘導された構造を有するテトラゾールが得られることが理解される。さらに、C - 3 ケトアジスロマイシンおよびエリスロマイシンの中間体は、スキーム 3 の化学を用いて 1 および 22 から調製され、本発明の化合物の出発物質として役立つ。

【 0 1 3 9 】

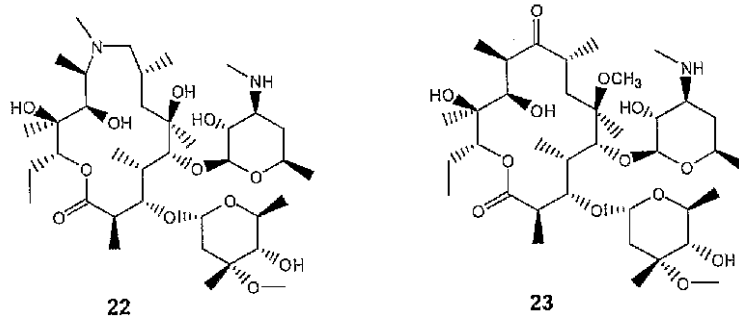
10

20

30

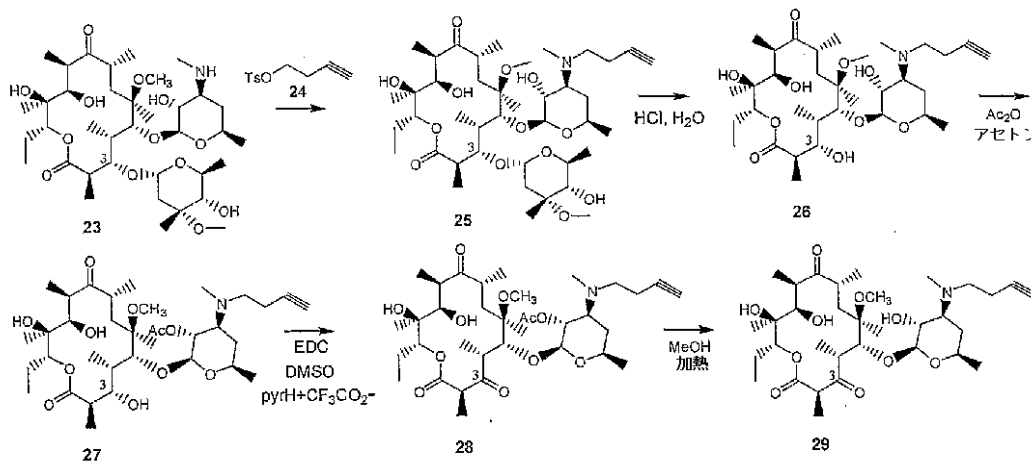
40

【化 8 1】



10

スキーム 3



20

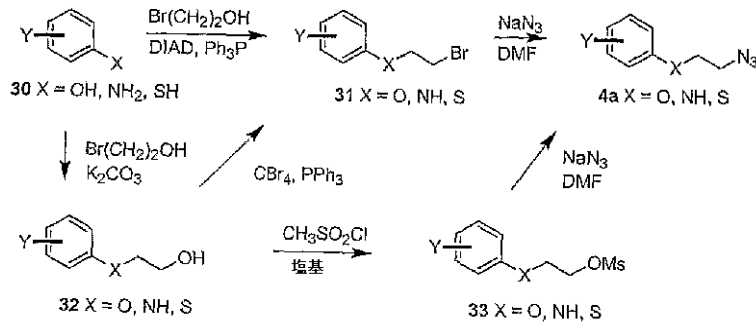
本発明の化合物を製造するのに使用される中間体アジド 4 を、スキーム 4 および 5 に例示される方法を用いて合成することができる。30 のフェノール、アニリンおよびチオフェノールを Mitsunobu エーテル化プロセスで、 α -ハロアルコール（例えば、限定されないが、2-プロモエタノール）と反応させ、ハロゲン化物 31 を得る。ハロゲンをアジ化ナトリウムと交換してアジド 4 a を得る。または、中間体 30 を、 α -ハロアルコールで直接アルキル化してアルコール 32 を得て、このアルコール 32 をハロゲン化物 31 に変換するか、またはスルホネート誘導体（例えば 33）に変換し、アジド交換によってアジド 4 a を得ることができる。アリールプロパノール 34 およびピリジルプロパノール 35 をスルホネート（例えば 36 および 37）を介してアジド 4 b および 4 c に変換することができる。代替の置換パターン（オルトまたはパラ）を有するピリジル誘導体、およびアリール部分とアジド部分との間に別の長さの鎖を有するものも当該技術分野で既知の化学を用いて製造可能であることが理解される。このような異性体およびホモログは、本発明の範囲内であることが意図される。

30

【0140】

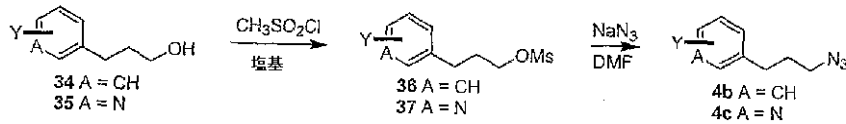
【化 8 2】

スキーム 4



10

スキーム 5



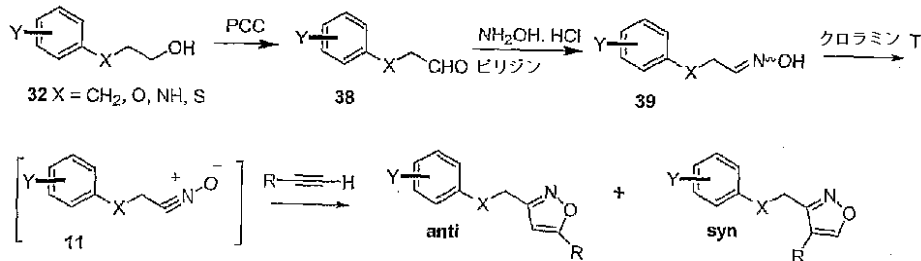
本発明の化合物を製造するのに使用されるニトリルオキシド 11 をスキーム 6 に例示される方法を用いて合成することができる。アリール部分とアルコール基との間に種々の長さの鎖を有する置換アリールアルカノール 32 (またはピリジルアルカノール) を酸化してアルデヒド 38 にすることができる。このアルデヒドをオキシム 39 に変換し、その後、クロラミン T (または有機アミン塩基 (例えば、N - プロモコハク酸イミド、N - クロコハク酸イミド、t - ブチル次亜塩素酸塩、四酢酸鉛など) と組み合わせて使用される他の試薬) を用いて中間体のニトリルオキシド 11 に変換することができる。ニトリルオキシドを合成する反応は、不安定な中間体 11 を直接トラップするために適切なアルキン存在下で行なうことができ、アンチおよびシンのイソオキサゾール生成物の混合物が得られる。

20

【0141】

【化 8 3】

スキーム 6



30

(4 . 本発明の化合物の特性決定)

上述の方法によって命名され、選択されおよび / または最適化された化合物を製造したら、当業者に既知の種々のアッセイを用いて特性決定し、その化合物が生体活性を有しているか否かを決定することができる。例えば、従来のアッセイ (限定されないが、以下に挙げられるものを含む) によって分子を特性決定し、その分子が予想されたとおりの活性、結合活性および / または結合特異性を有するか否かを決定することができる。

40

【0142】

さらに、高スループットスクリーニングを用いてこのようなアッセイを用いた分析をスピードアップすることができる。その結果、上述の分子の活性を例えば、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迅速にスクリーニングすることができる。さらに、この化合物がリボソームまたはリボソームサブユニットと相互作用するかどうかをアッセイすることができ、および / または当該技術分野で既知の技術を用いたタン

50

パク質合成の調整剤（例えばインヒビター）として有効であるかどうかをアッセイすることができる。高スループットスクリーニングを行なう一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) 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。高スループットアッセイには、限定されないが以下に記載されるような1つ以上の異なるアッセイ技術を用いることができる。

【0143】

(1) 表面結合試験。新規分子の結合活性についてのスクリーニングに種々の結合アッセイを用いることができる。1つのアプローチとしては、リボソーム、リボソームサブユニットまたはこれらのフラグメントに対する目的の分子の結合性能を評価するのに使用可能な表面プラズモン共鳴 (SPR) が挙げられる。

10

【0144】

SPR法は、量子力学的に表面プラズモンを生成して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。あるデバイス (BIACore Biosensor RTM、Pharmacia Biosensor (Piscataway, NJ.) 製) によって金膜 (使い捨てバイオセンサ「チップ」として提供される) とユーザによって調整可能なバッファコンパートメントとの間の界面に多色光の集束ビームがあてられる。厚み100nmの「ヒドロゲル」はカルボキシル化デキストランから構成されており、このデキストランは金膜に結合した目的の検体を共有結合で固定するためのマトリックスを与える。集束光が金膜の遊離電子雲と相互作用すると、プラズモン共鳴が大きくなる。得られた反射光は、最適な共鳴が得られる波長でスペクトルが打ち消される。この反射した多色光を各波長成分に分割する (プリズムを用いて) し、打ち消された周波数を決定することによって、BIACoreによって、生成した表面プラズモン共鳴の挙動を正確に示す光学表面が得られる。上述のように設計すると、プラズモン共鳴 (およびこれにより得られた打ち消されたスペクトル) は、エバネセント場 (ほぼヒドロゲルの厚みに対応する) での質量に感受性である。相互作用する一対のうち1つの成分がヒドロゲルに固定されている場合、この成分と相互作用する成分はバッファコンパートメントを介して提供され、エバネセント場での質量の合計と、打ち消されたスペクトルによって測定されるようなプラズモン共鳴の対応する効果とに基づいて、これらの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。このシステムによって、いずれかの成分を標識する必要なく、分子間相互作用を迅速かつ高感度でリアルタイムに測定することができる。

20

30

【0145】

(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-リガンドの相互作用を手軽に利用できる測定技術である。この技術では、目的の分子の1つが蛍光体と接合している。この分子は、一般的に、システム (この場合には目的の化合物) の小さい方の分子である。このサンプル混合物はリガンド-プローブ接合体と、リボソーム、リボソームサブユニットまたはそのフラグメントとを両方含有し、この混合物が垂直偏光で励起される。プローブ傾向体によって光が吸収され、短時間経過後に再び発光する。放射光の偏光度を測定する。放射光の偏光はいくつかの因子に依存するが、最も重要なのは溶液粘度と蛍光体の見かけ分子量である。適切に制御すると、放射光の偏光度の変化は、蛍光体の見かけ分子量の変化にのみ依存し、次いで、溶液中にプローブ-リガンド接合体が遊離状態で存在するか、またはレセプターに結合しているかに依存する。FPによる結合アッセイは、多くの重要な利点を有しており、その利点には、真に均一な平衡条件下で IC_{50} および K_d を測定できること、分析速度および快適な自動化、および濁った懸濁物および着色溶液でスクリーニングできることが挙げられる。

40

【0146】

(3) タンパク質合成。上述の生化学アッセイによる特性決定に加え、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整剤 (例えば、タンパク質合成のインヒビターとして) として特性決定することもできることが想定されている。

50

【0147】

さらに、さらに特定のたんぱく質合成阻害アッセイは、有機体全体、組織、臓器、細胞小器官、細胞、細胞抽出物または細胞内抽出物、または精製したリボソーム調製物に化合物を投与し、例えば、タンパク質合成を阻害する阻害定数 (IC₅₀) を決定して薬理学的特性および阻害特性を観察することによって行なうことができる。タンパク質合成活性を観察するために³Hロイシンまたは³⁵Sメチオニン分子の組み込みまたは同様の実験を行なうことができる。目的の分子存在下で細胞内でのタンパク質合成の量または速度が変化することは、その分子がタンパク質分子の調整剤であることを示す。タンパク質合成の速度または量の低下は、その分子がタンパク質合成の阻害剤であることを示す。

【0148】

さらに、細胞内濃度で抗増殖性または抗感染性についてその化合物をアッセイすることができる。例えば、標的有機体が微生物である場合、目的の化合物を含有する媒体中または含有しない媒体中で目的の微生物を成長させることによって、目的の化合物の活性をアッセイすることができる。成長阻害によって、その分子がタンパク質合成阻害剤として作用可能であることを示すことができる。さらに特定のには、病原菌に対する目的の化合物の活性は、その化合物が明確に決定されているヒト病原株の成長を阻害する能力によって示すことができる。この目的のために、種々の標的病原種と、ある特性決定された耐性機構とを含むように細菌株のパネルを組立てることができる。このような有機体のパネルを使用すると、効力およびスペクトルに関するだけでなく、耐性機構を取り除くという観点から構造と活性との関係を決定することができる。The National Committee 20
(NCCLS)によってClinical Laboratory Standards (NCCLS M7-A5-Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Fifth Edition. NCCLS Document M100-S12/M7 (ISBN 1-56238-394-9))で公開された従来の方法に従って、マイクロタイターレイでアッセイを行なうことができる。

【0149】

(5. 処方物および投与)

本発明の化合物は、種々のヒトまたは他の動物(哺乳動物および非哺乳動物を含む)の障害(例えば、微生物感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、寄生虫症および癌を含む)を予防または処置するのに有用である。一旦同定されれば、本発明の活性分子を使用前に任意の適切なキャリアに組み込むことができると想定される。活性分子の投薬量、投与態様および適切なキャリアの使用は、目的の受容体および標的有機体に依存する。動物用およびヒト用の医療用途で、本発明の化合物の処方物は、典型的には、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて上記化合物を含む。

【0150】

キャリアは、処方物の成分と適合性であり、受容体に悪影響を与えないという観点で「受容可能で」あるべきである。薬学的に受容可能なキャリアは、この観点で、医薬品投与と適合性の任意およびあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図されている。薬学的に活性な基質に対するこのような媒体および薬剤の使用は当該技術で既知である。任意の従来媒体または薬剤が活性化合物と適合しない場合を除き、組成物中でのこれらの媒体または溶媒の使用が想定される。追加の活性化合物(本発明によって同定または設計された化合物および/または当該技術分野で既知の化合物)を組成物に組み込むこともできる。上記処方物は、投薬単位形態で簡便に存在することができ、製薬学/微生物学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。一般的に、上記化合物と液体キャリアまたは正確に分割した固体キャリアまたは両キャリアとを組み合わせ、必要な場合にはこ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処方物もある。

【0151】

本発明の薬学的組成物は、目的の投与形態に適合するように処方すべきである。投与経路の例としては、経口投与または非経口投与、例えば、静脈投与、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挙げられる。非経口、皮内または皮下に適用するのに使用される溶液または懸濁物は、以下の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩水溶液、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；抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；バッファ、例えば、酢酸バッファ、クエン酸バッファまたはリン酸バッファおよび等張化調整剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。酸または塩基（例えば塩酸または水酸化ナトリウム）でpHを調整することができる。

10

【0152】

例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., 編), Mack Pub., (1990)に記載される薬学分野で周知の任意の方法によって経口投与または非経口投与に有用な溶液を調製することができる。非経口投与用の処方物は、口腔投与のためにグリココレートを、直腸投与のためにメトキシサリチレートを、または膣投与のためにクエン酸を含んでもよい。非経口調製物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投薬バイアル中に封入することができる。直腸投与のための座剤は、薬物と非刺激性賦形剤（例えば、ココアバター、他のグリセリド、または室温で固体であり、体温で液体の他の組成物）とを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、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール）、植物油および水素化ナフタレンを含むことができる。直接投与のための処方物は、グリセロールおよび高粘度の他の組成物を含むことができる。これらの薬物のための他の潜在的に有用な非経口キャリアとしては、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入システムおよびリポソームが挙げられる。吸入投与のための処方物は、賦形剤（例えばラクトース）を含有することができるか、または例えば、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有する水溶液、または点鼻剤の形態で投与するための油状溶液、または鼻腔内に適用されるゲルであることができる。直腸送達のために停留かん腸を使用することもできる。

20

30

【0153】

経口投与に適した本発明の処方物は、別個の単位、例えば、所定量の薬物を含有するカプセル、ゼラチンカプセル、小袋、錠剤、トローチまたはドロップ、粉末組成物または顆粒組成物、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁物、または水中油エマルジョンまたは油中水エマルジョンの形態であることができる。上記薬物は、ポーラス、舐剤またはペーストの形態で投与することもできる。任意により1つ以上の付随成分を用いて薬物を圧縮成形または注型することによって錠剤を製造することができる。圧縮成形された錠剤は、適切な機械で、場合によりバインダー、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤と混合して、流動しない形態（例えば粉末または顆粒）に薬物を圧縮することによって調製することができる。注型された錠剤は、適切な機械で、粉末状の薬物の混合物を不活性な液体希釈剤で適切に湿らせた型に注型することによって製造することができる。

40

【0154】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤または食用キャリアを含む。治療経口投与のために、活性化化合物を賦形剤と組み込むことができる。うがい薬として使用するための流体キャリアを用いて調製する経口組成物は流体キャリア中に化合物を含み、経口で適用され、口の中でグチュグチュと動かされ、吐出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性の結合剤および/またはアジュバント物質を組成物の一部分として含むことができる。錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分または同様の性質を有する化合物のうち任意のものを含有することができる：バインダー、例えば、微結晶性セルロース、トラガントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプンまたはラクトース；崩壊剤、例

50

えば、アルギン酸、Primogelまたはコーンスターチ；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotes；流動促進剤、例えば、コロイド状に酸化ケイ素；甘味剤、例えば、ショ糖またはサッカリン；または香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバー。

【0155】

注射用途に適した薬学的組成物は、滅菌注射可能な溶液または分散物をその場で調製するための滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散物および滅菌粉末を含む。静脈投与に適したキャリアとしては、生理食塩水、滅菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) またはリン酸緩衝化食塩水 (PBS) が挙げられる。上記薬学的組成物は製造条件下および貯蔵条件下で安定であるべきであり、微生物（例えばバクテリアおよび真菌類）の汚染作用から保護されるべきである。上記キャリアは、溶媒または分散媒体であることができ、これらは、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）およびこれらの適切な混合物を含有する。例えば、コーティング（例えば、レシチン）を用いることによって、分散物の場合には必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を用いることによって、適切な流動性を維持することができる。多くの場合には、等張性薬剤（例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール (mannitol)、ソルビトールおよび/または塩化ナトリウム）を組成物に含むことが好ましい。注射可能な組成物の吸収を遅らせることは、吸収を遅らせる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を組成物に含むことによってもたすことができる。

10

20

【0156】

滅菌注射用溶液は、所望な量の活性化化合物を上記に列挙した1つ以上の組み合わせを有する適切な溶媒に組み込み、必要な場合には滅菌ろ過することによって調製することができる。一般的に、分散物は、塩基性分散媒体と上記に列挙した必要な他の成分とを含有する滅菌ビヒクルに活性化化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合には、調製方法は、上記活性成分とあらかじめ滅菌ろ過した溶液中の任意のさらなる所望な成分とを滅圧乾燥および凍結乾燥することを含む。

【0157】

関節内投与に適した処方物は、薬物の滅菌水性調製物の微晶形態（例えば水性微晶懸濁物形態）であることができる。関節内投与および眼内投与のために薬物を含むリポソーム処方物または生分解性ポリマー系を用いることもできる。

30

【0158】

局所投与（眼の処理を含む）に適した処方物は、液体または半液体の調製物、例えば、塗布薬、ローション、ゲル、アPLICANT (applicant)、水中油エマルジョンまたは油中水エマルジョン、例えば、クリーム、軟膏またはペースト；または溶液または懸濁物、例えば点眼薬を含む。皮膚表面に局所投与するための処方物は、薬物を皮膚に受容可能なキャリア（例えば、ローション、クリーム、軟膏または石鹸）を用いて分散させることによって調製することができる。皮膚に膜または層を形成して局所的に塗布し、除去されないようにするキャリアが特に有用である。内部組織表面に局所投与するために、上記薬剤は、液体組織接着剤または組織表面への吸着性を高めることが知られている他の基質に分散することができる。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/トロンピン溶液を使用することが有利である場合がある。または、組織をコーティングする溶液（例えば、ペクチン含有処方物）を使用することができる。

40

【0159】

吸入処理のためには、スプレー缶、ネブライザまたはアトマイザを用いて粉末を分注して注入（自己噴射またはスプレー処方物）することができる。このような処方物は、粉末吸入デバイスまたは自己噴射性の粉末分散処方物から肺投与するための微細粉末形態であることができる。自己噴射性溶液およびスプレー処方物の場合には、所望な噴射特性を有する（すなわち、所望な粒径を有するスプレーを製造可能な）パルプを選択するか、または懸濁粉末として活性成分を制御された粒径で組み込むことによって上述の効果が達成さ

50

れる。吸入投与の場合、上記化合物は、加圧容器または適切な噴射剤（例えば、二酸化炭素のようなガス）またはネブライザを含有するディスペンサからエアロゾルスプレーの形態で送達することもできる。

【0160】

全身投与は、経粘膜投与または経皮投与によることもできる。経粘膜投与または経皮投与の場合、上記処方物で浸透する障壁に適した浸透剤を使用することができる。このような浸透剤は一般的に当該技術分野で既知であり、例えば、経粘膜投与の場合には、洗浄剤および胆汁塩が挙げられる。経粘膜投与は、経鼻スプレーまたは座剤を用いて達成することができる。経皮投与の場合、活性化合物は、典型的には、当該技術分野で一般的に既知の軟膏（o i n t m e n t s）、軟膏（s a l v e）、ゲルまたはクリームになるように処方される。

10

【0161】

上記活性化合物は、この化合物が体内から迅速に排泄されるのを防ぐキャリア（例えば放出制御処方物）を用いて調製することができ、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系が挙げられる。生分解可能な生体適合性ポリマーを使用することができ、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリヒドリド、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が挙げられる。このような処方物を調製する方法は当業者には明らかである。リポソーム懸濁物を薬学的に受容可能な化合物として使用することもできる。これらのものは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるような当業者に既知の方法によって調製することができる。

20

【0162】

経口または非経口の組成物は、投与を簡単にし、均一に投薬できるように単位投薬形態に処方化することができる。単位投薬形態とは、処置対象の被検体に単一投薬するのに適した物理的に分かれた単位を指し、各単位は、所望の治療効果を与える所定量の活性化合物を必要な薬学的キャリアと組み合わせて含有する。本発明の単位投薬形態の特定は、活性化合物の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、およびこのような活性化合物を個々の治療のために混合する技術分野での制限によって示され、これらの要因に直接依存する。さらに、ポアラスを断続的に投与することによって投与することができ、または外部容器（例えば静脈用バッグ）から静脈内投与、筋肉内投与または腹腔内投与することによって連続的に投与することができる。

30

【0163】

組織表面への吸着が望ましい場合、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布するか、噴霧するか、または他の方法で適用することができる。または、非経口投与または経口投与によってヒトまたは他の哺乳動物に投与できるように薬物を治療的に有効な量で（例えば、標的組織で所望な効果を与えるのに十分な時間、適切な濃度の薬物を与える量で）処方することができる。

【0164】

活性化合物が移植手技の一部として使用される場合、ドナーの組織または臓器を切除する前に、移植対象の生体組織または臓器にこの活性化合物を与えることができる。上記化合物をドナー宿主に与えることができる。この方法以外に、またはこの方法に加えて、ドナーから切除したら、臓器または生体組織を上記活性化合物を含有する保存溶液に入れておくことができる。これら全ての場合において、上記活性化合物を、本明細書に記載の方法および処方物および/または当該技術分野で既知の方法および組成物のいずれかを用いて組織に注射することによって所望の組織に直接投与することができ、または経口投与または非経口投与によって全身投与することができる。上記薬物が組織または臓器を保護する溶液の一部を含む場合、任意の市販の保存溶液を使用することが有益である場合もある。例えば、当該技術分野で有用な溶液としては、Collins溶液、Wisconsin溶液、Belzer溶液、Eurocollins溶液および乳酸化Ringer溶液が挙げられる。

40

50

【0165】

本発明の化合物は、組織と接触して配置された医療デバイスにこの化合物を適用することによって組織のある部分に直接投与することができる。医療デバイスの例はステントであり、本発明の1つ以上の化合物を含有するか、またはこの化合物でコーティングされている。

【0166】

例えば、血管損傷部位で活性化化合物をステントに適用することができる。ステントは、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。例えば、Fattori, R. および Piva, T., 「Drug Eluting Stents in Vascular Intervention」, Lancet, 2003, 361, 247-249; Morice, M. C., 「A New Era in the Treatment of Coronary Disease?」 European Heart Journal, 2003, 24, 209-211; および Toutouzas, K. ら, 「Sirolimus - Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings」, Z. Kardiol., 2002, 91(3), 49-57を参照。ステントは、ステンレス鋼または別の生体適合性の金属から製造することができ、または生体適合性ポリマーから製造することができる。上記活性化化合物は、ステント表面に結合しているか、ステント上にコーティングされたポリマー材料に封入され、放出されるか、またはステントにコーティングされるかまたは広げられたキャリアに囲まれており、これら介して周囲に放出される。ステントは、このステントに隣接する組織に1種または複数の活性化化合物を投与するために使用することができる。

10

20

【0167】

本明細書に記載の方法で同定されるかまたは示される活性化化合物は、個々に投与して障害を処置（予防的または治療的に）することができる。このような処置と組み合わせ、薬理ゲノミクス（すなわち、個々の遺伝子型と外来化合物または薬物に対する個々の応答との間の関係の研究）を考慮することができる。治療薬の代謝の違いによって、薬理的に活性な薬剤の投薬量と血中濃度との関係が変わることによって重大な毒性または治療の失敗をもたらすことがある。従って、医師または臨床医は、関連する薬理ゲノミクス研究で得た知見もあわせて考慮して、薬物を投与するか否か、および投薬量および/またはこの薬物を用いた投薬計画を変えるか否かを決定することができる。

30

40

【0168】

哺乳動物の微生物感染を処置するか、またはこの微生物感染と闘うための治療用途では、上記化合物または薬学的組成物は、動物に対して抗微生物効果を用いた処置ができるような量または血中濃度または組織濃度を得て、その濃度を維持する投薬量で経口投与、非経口投与および/または局所投与される。一般的に、上記活性成分の有効な投薬量は、約0.1~約100mg/kg体重/日、さらに好ましくは約1.0~約50mg/kg体重/日である。投与される量は、疾患の種類および程度または処置されるべき適応症、特定の患者の全体的な健康状態、送達される化合物の関連する生体での効力、この薬物の処方、処方物中の賦形剤の存在および種類、および投与形態にも依存する。また、最初の投薬量は所望な血中濃度または組織濃度をすぐに達成するために上限値よりも多量であってもよく、または最初の投薬量を最適値よりも少なくし、1日の投薬量を特定の状況に依存して一連の処置中に徐々に上げていってもよいことが理解されるべきである。所望な場合、1日の投薬量は、複数回（例えば1日に2~4回）に分けて投薬することもできる。

【0169】

ヒトおよび他の動物の種々の疾患状態または状態には、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介されるものがあることがわかっている。これらの変異は、例えば、タンパク質合成、折りたたみ、タンパク質輸送および/またはタンパク質の機能が悪影響を受けることによって、疾患状態または状態を生じるかまたは媒介する。このような疾患または状態がかなりの割合でナンセンス変異またはミスセンス変異から生じ

50

ると考えられている疾患状態または状態の例としては、血友病（因子はV I I I 遺伝子）、神経線維腫症（N F 1 遺伝子およびN F 2 遺伝子）、網膜色素変性症（ヒトU S H 2 A 遺伝子）、水疱性の皮膚疾患、例えば、表皮水疱症（epidermolysis bullosa pruriginosa）（C O L 7 A 1 遺伝子）、嚢胞性線維症（嚢胞性線維症膜透過制御遺伝子）、乳癌および卵巣癌（B R C A 1 遺伝子およびB R C A 2 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）、直腸癌（ミスマッチ修正遺伝子、主にM L H 1 およびM S H 2 にある）、およびリソソーム蓄積障害、例えば、Neimann - Pick 病（酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子）が挙げられる。Sanders CR, Myers JK. Disease-related missassembly of membrane proteins. Annu Rev Bio 10
phys Biomol Struct. 2004; 33: 25 - 51; 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. NLM ID: 9502404 を参照。本発明の化合物を使用して、ある疾患状態に 20
関与するナンセンス変異またはミスセンス変異を抑制するのに有効な量の本発明の化合物を必要な哺乳動物に投与して、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態に処置または予防することができる。

【実施例】

【0170】

（6. 実施例）

核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、Bruker Avance 300またはAvance 500スペクトロメータで得たか、いくつかの場合には、GE - Nicolet 300スペクトロメータで得た。共通の反応溶媒は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）グレードまたは米国化学協会（ACS）グレードのいずれかであり、他に注記されない限り、製造業者から無水のものを得た。「クロマトグラフィー」または「シリカゲルで精製」は、他に注記されない限り、シリカゲル（EM Merck, Silica 30
Gel 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。

【0171】

以下の合成例の実験の詳細で使用されるいくつかの省略形を以下に定義する。hr = 時間；min = 分；mol = モル；mmol = ミリモル；M = モル濃度；μM = マイクロモル濃度；g = グラム；μg = マイクログラム；rt = 室温；L = リットル；mL = ミリリットル；Et₂O = ジエチルエーテル；THF = テトラヒドロフラン；DMSO = ジメチルスルホキシド；EtOAc = 酢酸エチル；Et₃N = トリエチルアミン；i - Pr₂N Et = ジイソプロピルエチルアミン；CH₂Cl₂ = 塩化メチレン；CHCl₃ = クロロホルム；CDCl₃ = 重水素化クロロホルム；CCl₄ = 四塩化炭素；MeOH = メタノール；CD₃OD = 重水素化メタノール；EtOH = エタノール；DMF = ジメチルホルムアミド；BOC = t - ブトキシカルボニル；CBZ = ベンジルオキシカルボニル；TBS = t - ブチルジメチルシリル；TBSCl = t - ブチルジメチルシリルクロリド；TFA = トリフルオロ酢酸；DBU = ジアザビシクロウンデセン；TBDPSCl = t - ブチルジフェニルクロロシラン；Hunig 塩基 = N, N - ジイソプロピルエチルアミン；DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン；CuI = 塩化銅（I）；MsCl = メタンスルホニルクロリド；NaN₃ = ナトリウムアジド；Na₂SO₄ = 硫酸ナトリウム；NaHCO₃ = 炭酸水素ナトリウム；NaOH = 水酸化ナトリウム；MgSO₄ = 硫酸マグネシウム；K₂CO₃ = 炭酸カリウム；KOH = 水酸化カリウム；NH₄OH = 水酸化アンモニウム；NH₄Cl = 塩化アンモニウム；SiO₂ = シリカ；Pd - C = 炭素担持型パラジ 40
50

ウム；Pd(dppf)Cl₂ = 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)。

【0172】

本発明にしたがって合成される例示的な化合物を表1に列挙する。太線または点線の結合は、キラル中心での特定の立体化学を示しており、波線はその置換基がいずれの配置であってもよいか、または両配置の混合物であることを示す。スペースの関係上、いくつかの化合物の化学構造は簡略化されており、メチル置換基およびエチル置換基は、単に炭素骨格のみで表記され、トリアゾール環の不飽和結合が常に記載されているわけではないことは理解されたい。

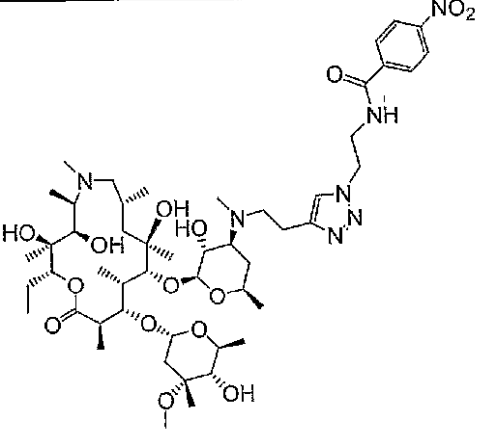
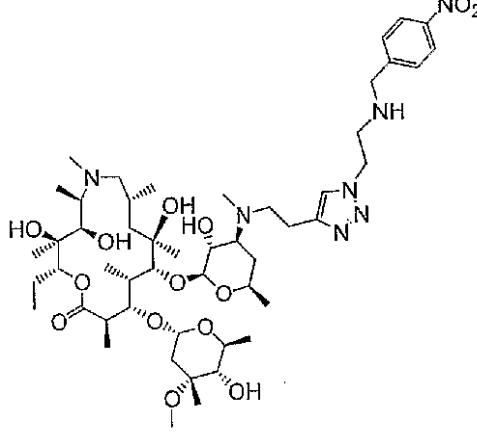
【0173】

本発明の化合物は、薬学的に受容可能な塩、エステルおよびプロドラッグとして調製され、処方され、送達されてもよい。簡便のために、これらの化合物は、特定の塩、エステルまたはプロドラッグの形態を示すことなく一般的に示されている。

【0174】

【化 8 4】

表1

化合物	構造
101	 <p>Chemical structure of compound 101: A complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a methyl group. This core is linked via a propyl chain to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further connected to a secondary amine group, which is linked to a para-nitrophenyl ring via a methylene group. The nitro group (NO₂) is attached to the para position of the phenyl ring.</p>
102	 <p>Chemical structure of compound 102: A complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a methyl group. This core is linked via a propyl chain to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further connected to a secondary amine group, which is linked to a para-nitrophenyl ring via a methylene group. The nitro group (NO₂) is attached to the para position of the phenyl ring.</p>

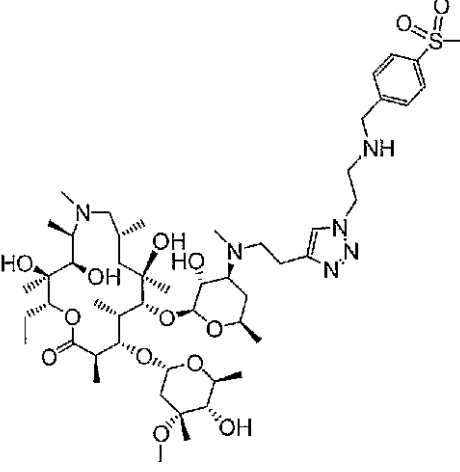
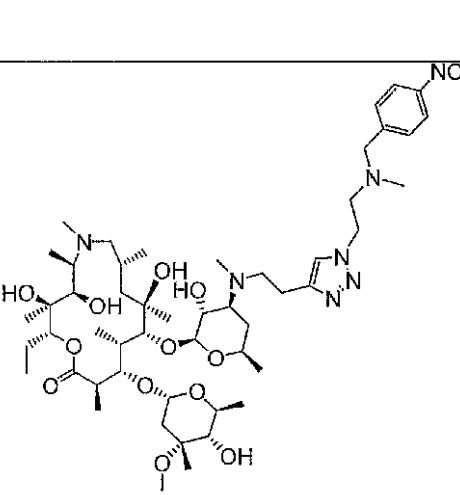
10

20

30

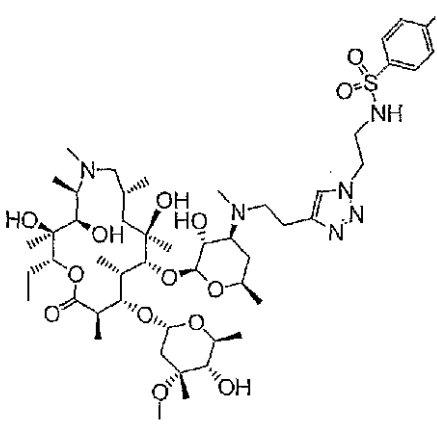
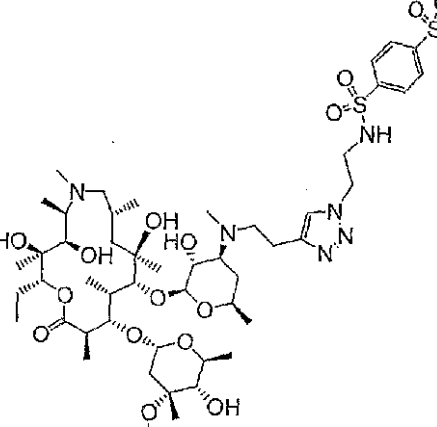
【 0 1 7 5 】

【化 8 5】

103	 <p>Chemical structure 103: A complex molecule with a central core and a side chain ending in a p-toluenesulfonamide group.</p>	10
104	 <p>Chemical structure 104: A complex molecule with a central core and a side chain ending in a p-nitro-N,N-dimethylamino group.</p>	20
		30

【 0 1 7 6 】

【化 8 6】

105	
106	
107	

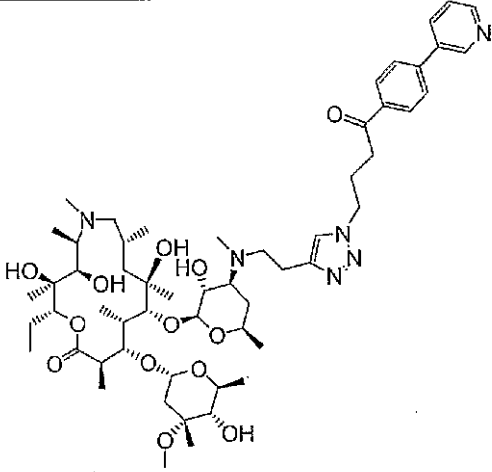
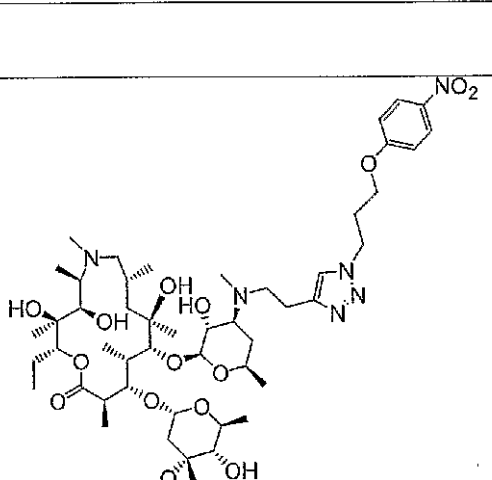
10

20

30

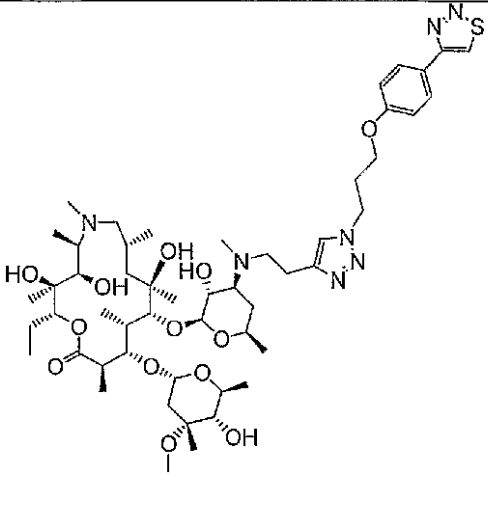
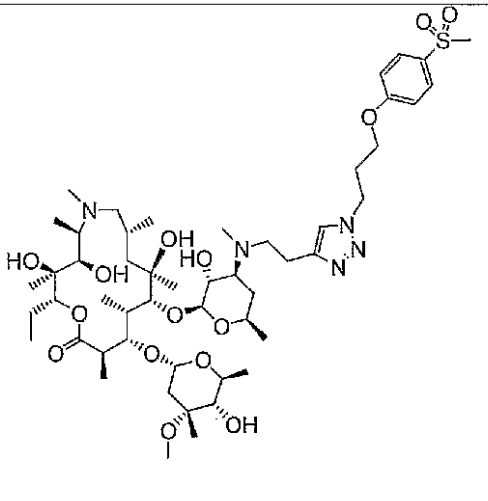
【 0 1 7 7 】

【化 8 7】

	 <p>The structure shows a complex molecule with a central core consisting of a piperidine ring and a pyranose ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a hydroxyl group. The pyranose ring is substituted with a methyl group and a hydroxyl group. A side chain is attached to the piperidine ring, consisting of a methylene group, a nitrogen atom, and a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted with a propyl chain, which is terminated by a carbonyl group and a 4-pyridyl ring.</p>	10
108	 <p>The structure is similar to the one above, but the terminal ring is a 4-nitrophenyl ring instead of a pyridine ring. The nitro group is represented as NO₂.</p>	20
		30

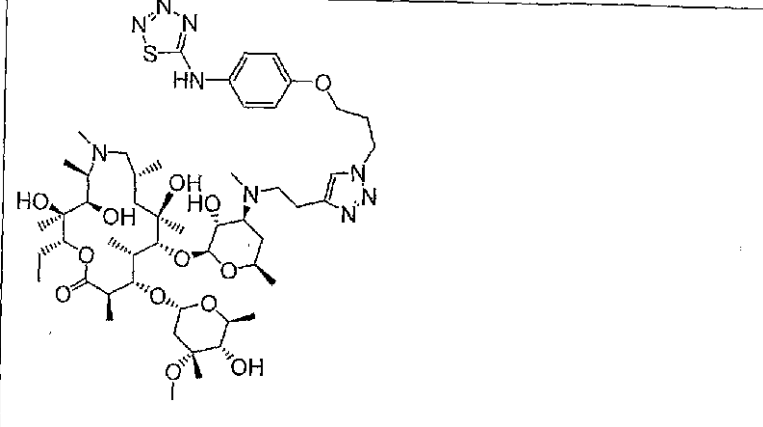
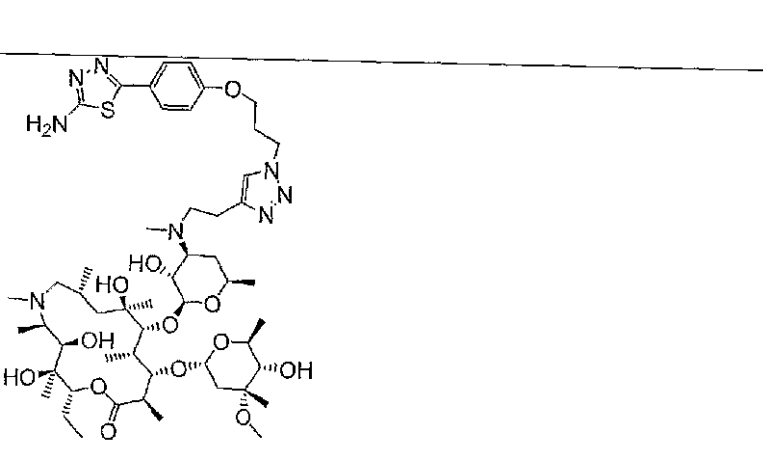
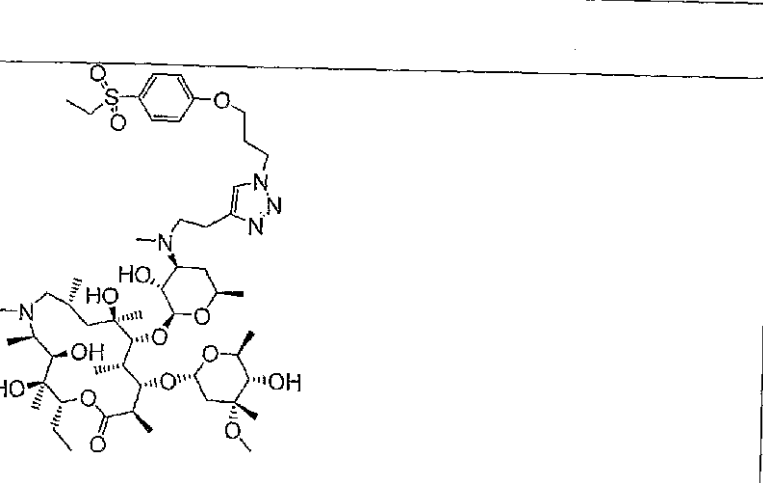
【 0 1 7 8 】

【化 8 8】

109		10
110		20
		30

【 0 1 7 9 】

【化 8 9】

111	
112	
113	

10

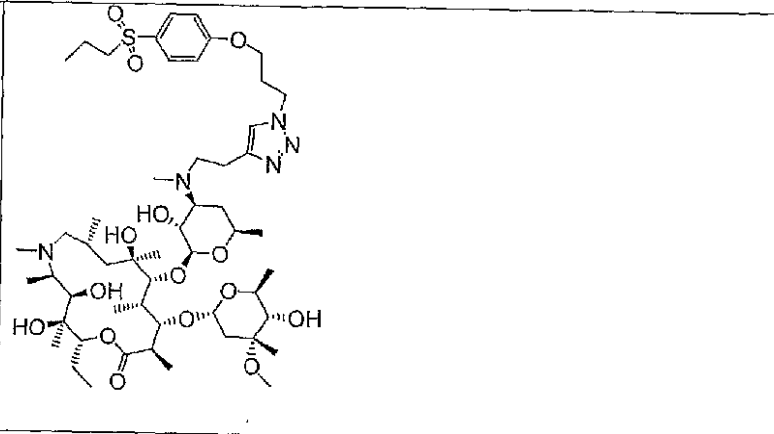
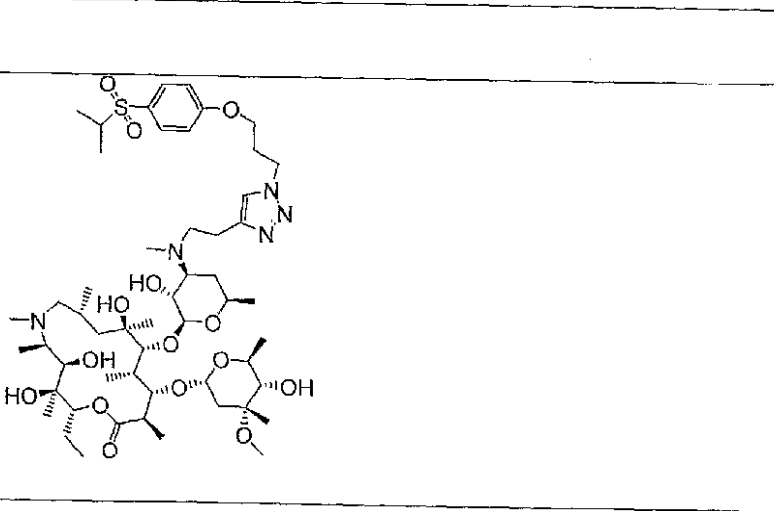
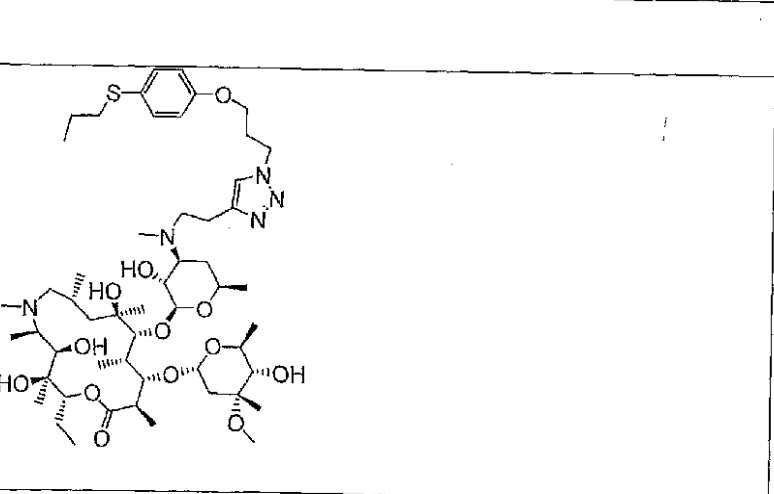
20

30

40

【 0 1 8 0 】

【化 9 0】

114	
115	
116	

10

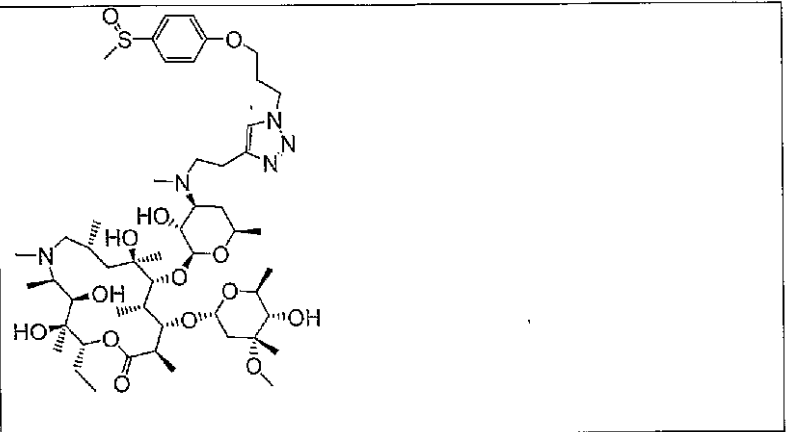
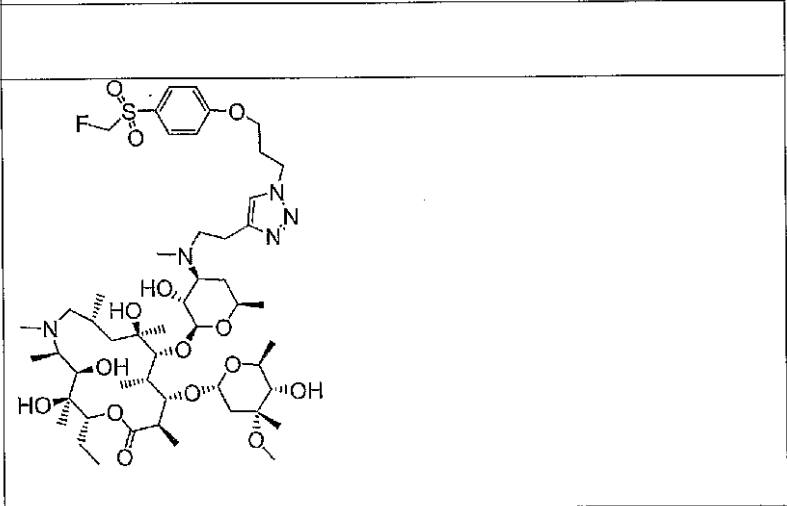
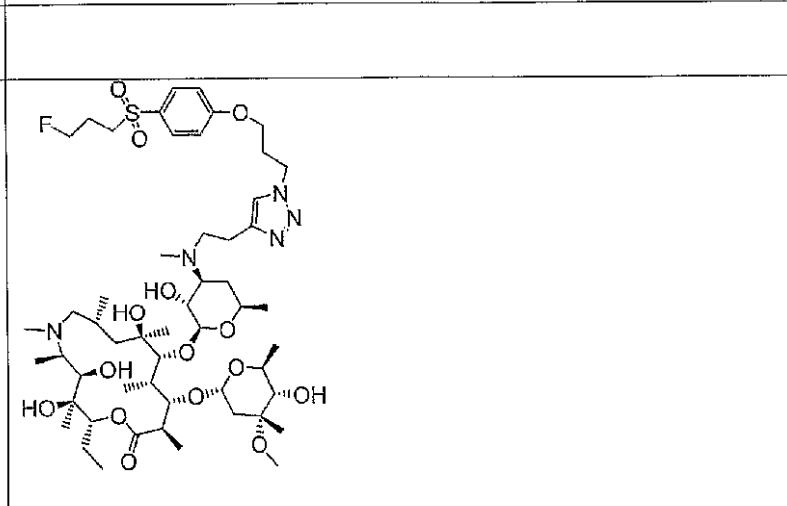
20

30

40

【 0 1 8 1 】

【化 9 1】

117	
118	
119	

10

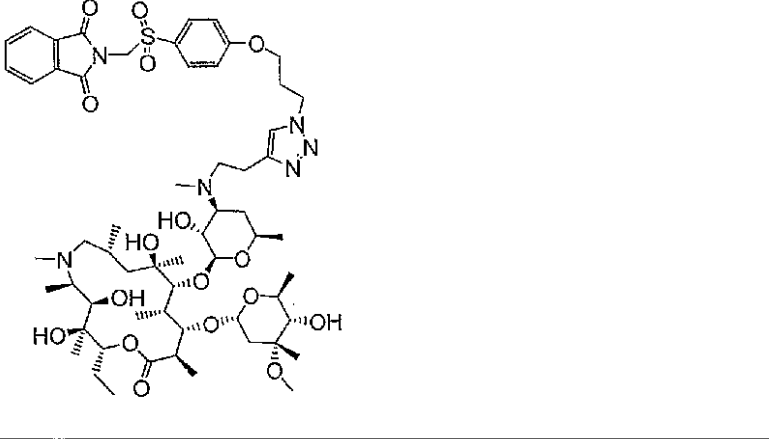
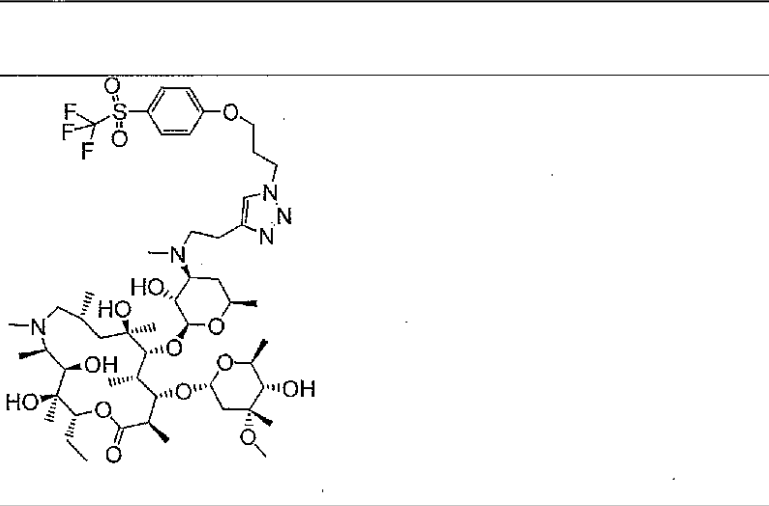
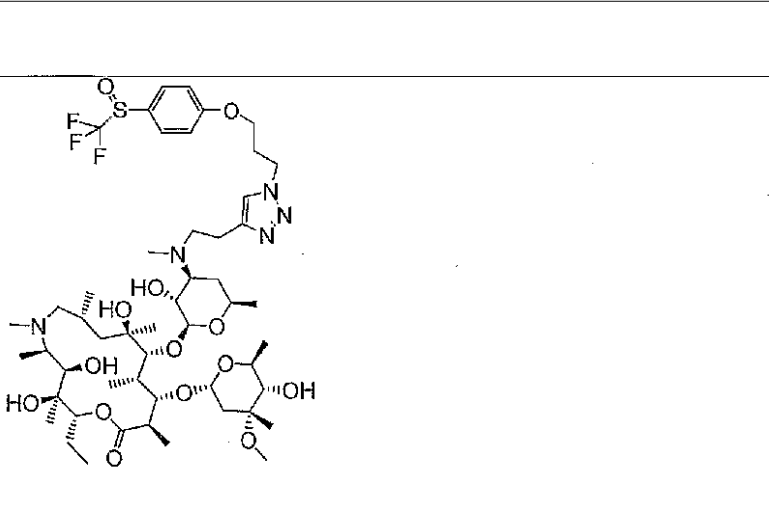
20

30

40

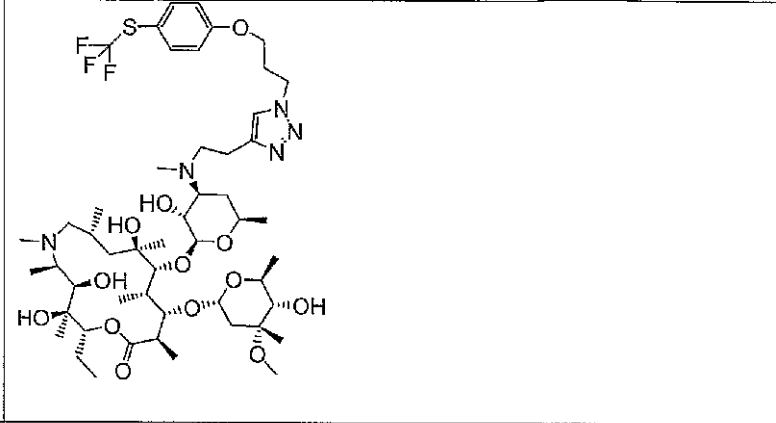
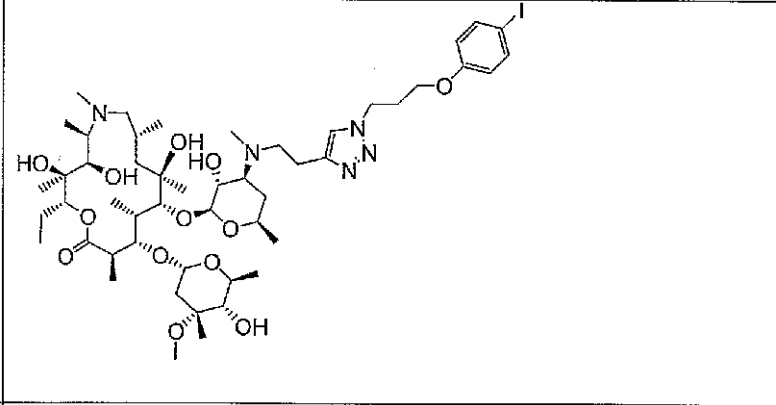
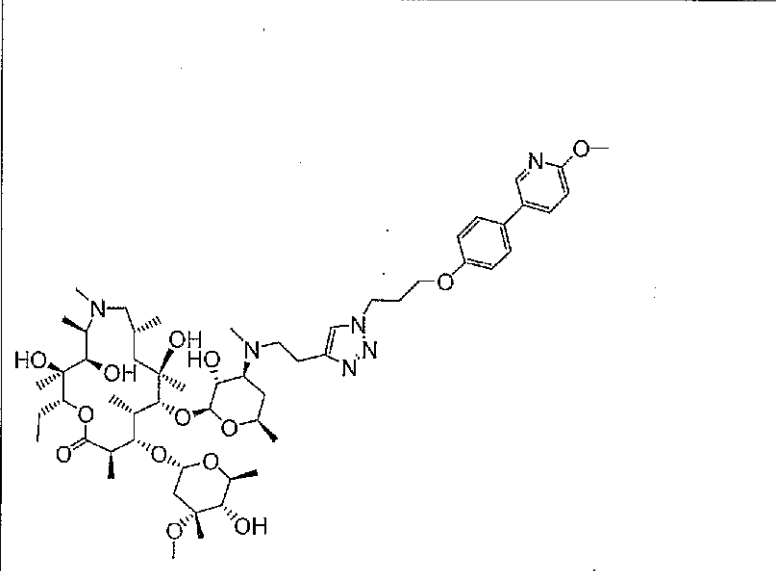
【 0 1 8 2 】

【化 9 2】

120		10
121		20
122		30
		40

【 0 1 8 3 】

【化 9 3】

123	
124	
125	

10

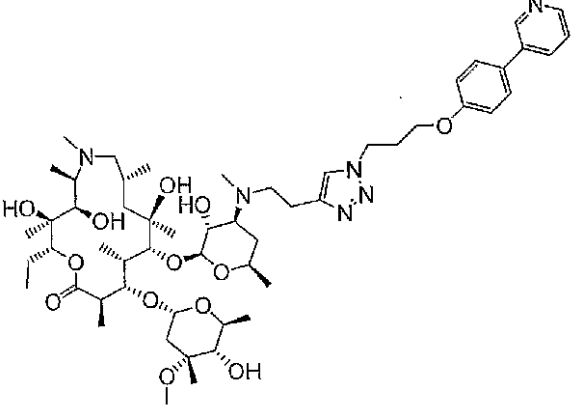
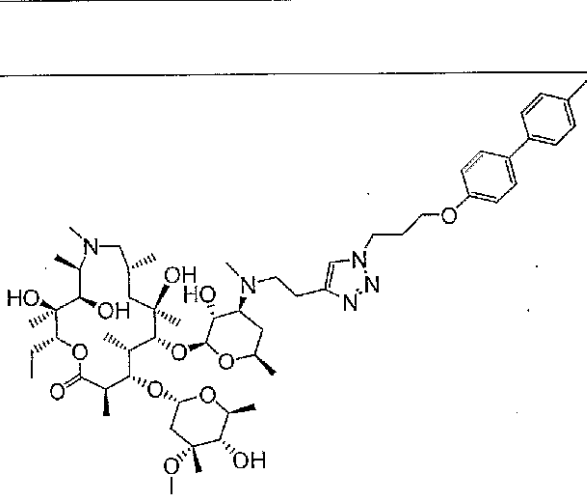
20

30

40

【 0 1 8 4】

【化 9 4】

126	 <p>Chemical structure 126: A complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a pyridine ring.</p>
127	 <p>Chemical structure 127: A complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a benzaldehyde group.</p>
128	

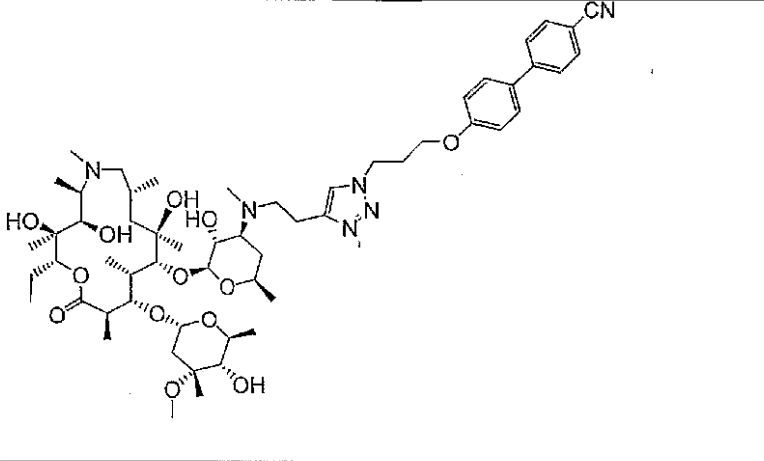
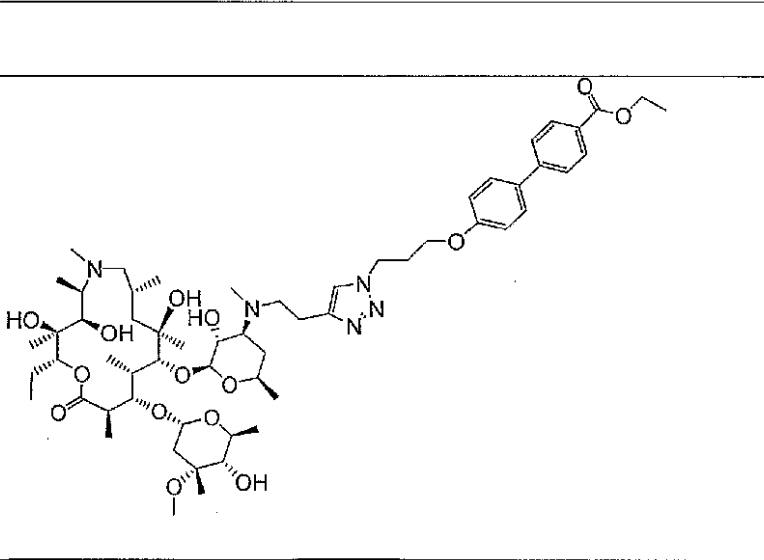
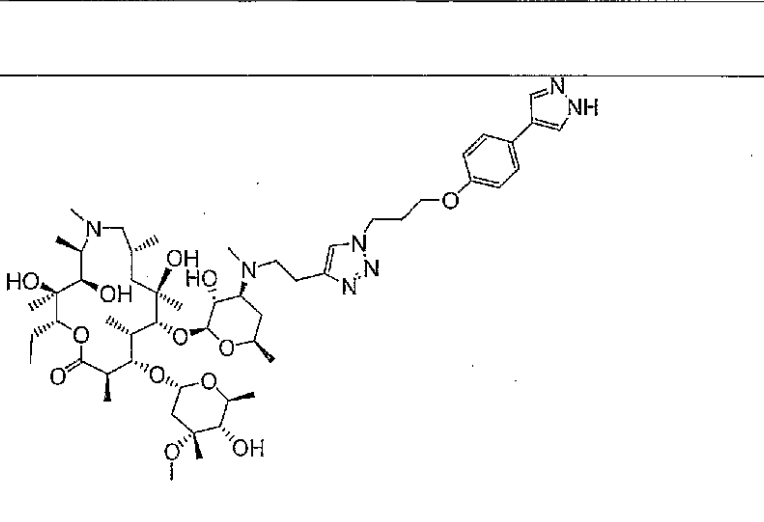
10

20

30

【 0 1 8 5 】

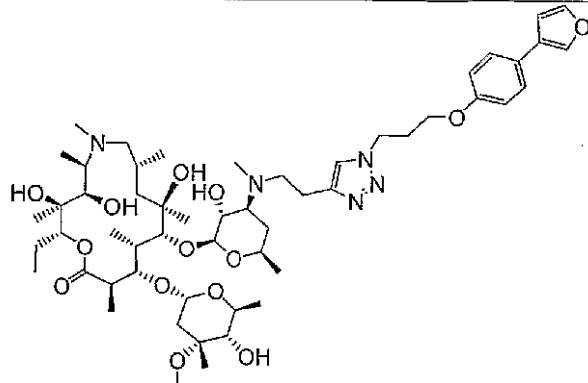
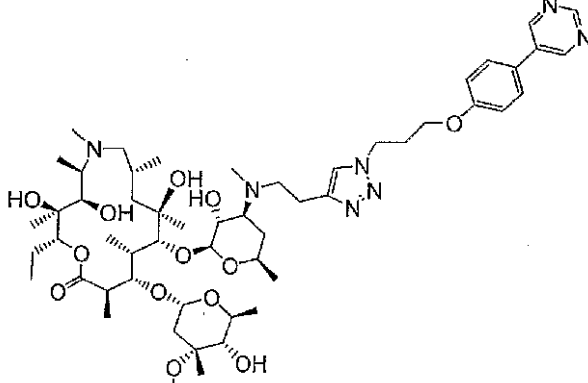
【化 9 5】

	 <p>The structure shows a complex molecule with a central core consisting of a bicyclic system with multiple hydroxyl groups and a nitrogen atom. This core is linked via a chain of atoms to a benzimidazole ring system. The benzimidazole is further connected to a long chain containing an ether linkage, two benzene rings, and a terminal cyanide (CN) group.</p>	10
129	 <p>The structure is similar to the one above, but the terminal group is an ethyl ester instead of a cyanide group. The rest of the molecule, including the bicyclic core and the benzimidazole-linked chain, remains the same.</p>	20
130	 <p>The structure is similar to the one above, but the terminal group is an imidazole ring instead of a cyanide or ester group. The rest of the molecule, including the bicyclic core and the benzimidazole-linked chain, remains the same.</p>	30

【 0 1 8 6 】

40

【化 9 6】

131	
132	

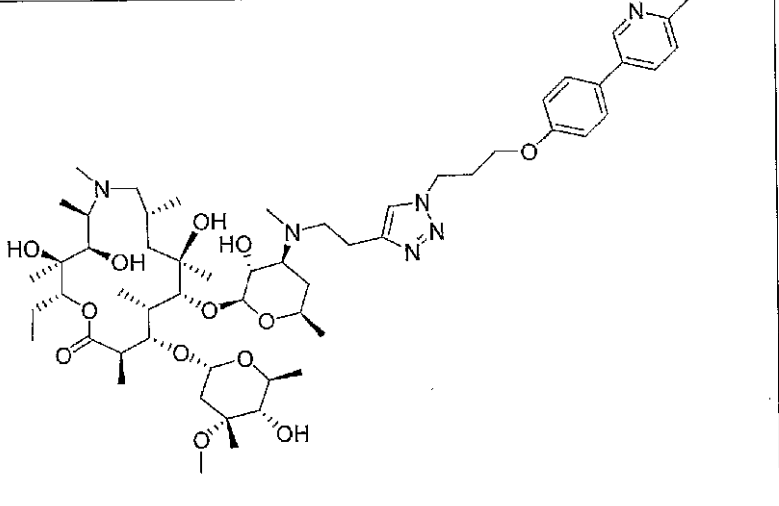
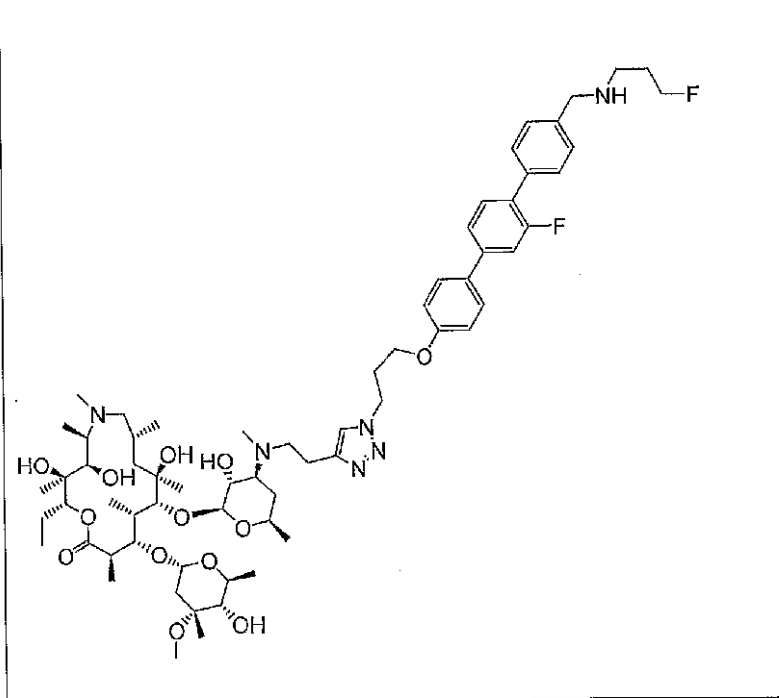
10

20

30

【 0 1 8 7 】

【化 9 7】

133	
134	

10

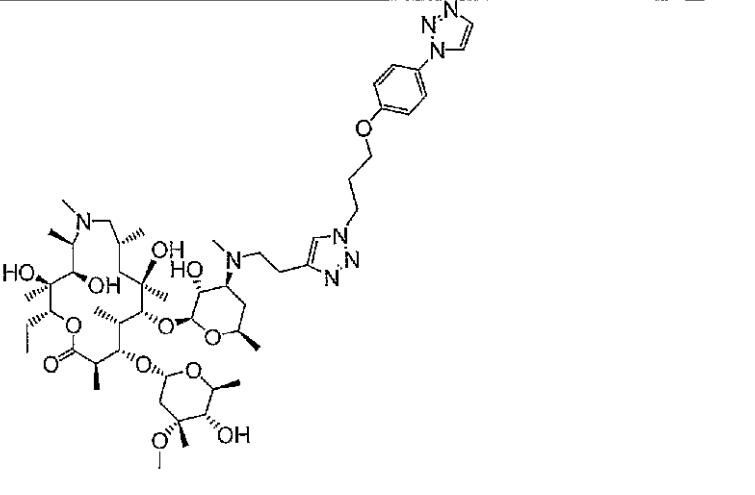
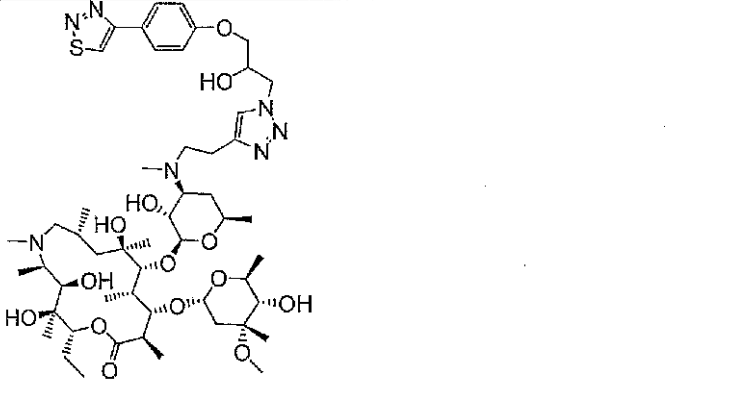
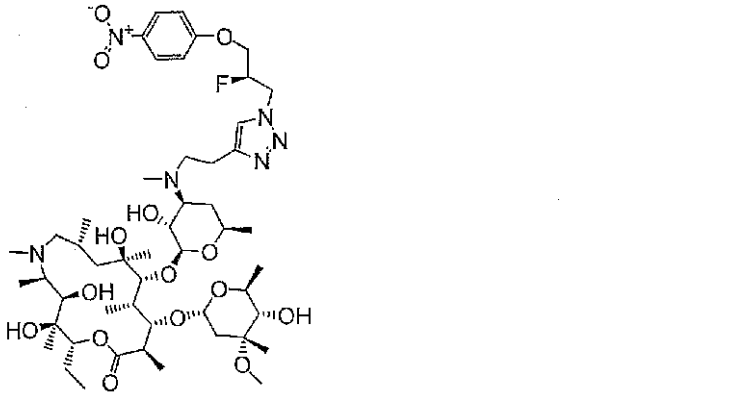
20

30

【 0 1 8 8 】

40

【化 9 8】

135	 <p>Chemical structure 135: A complex molecule with a central core and a long side chain ending in a benzotriazole group.</p>
136	 <p>Chemical structure 136: A complex molecule with a central core and a side chain ending in a thiazole group.</p>
137	 <p>Chemical structure 137: A complex molecule with a central core and a side chain ending in a fluorinated benzotriazole group.</p>

10

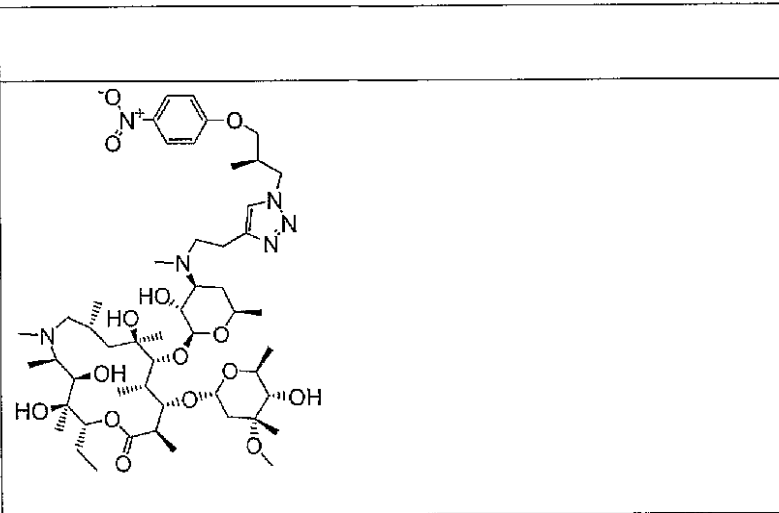
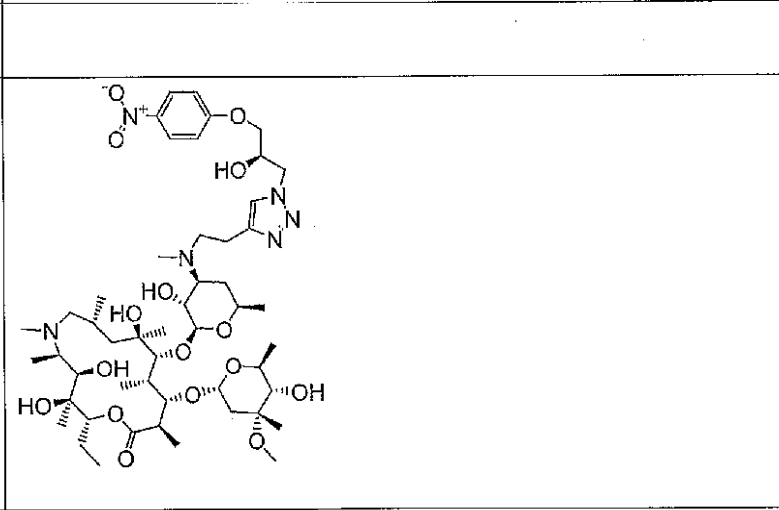
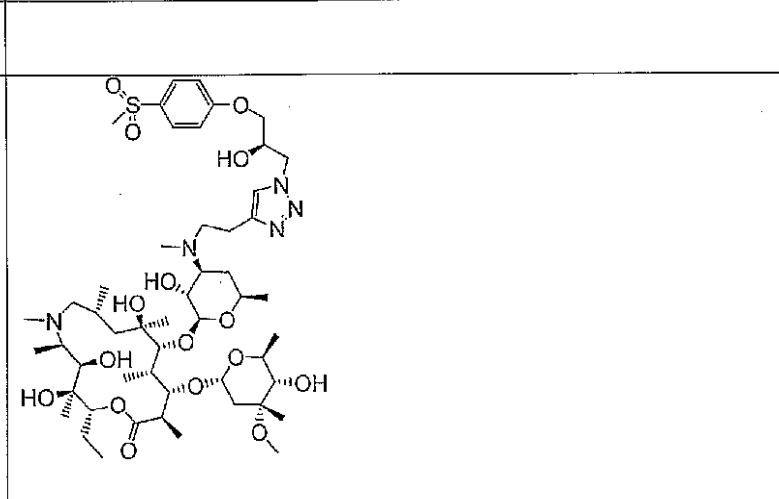
20

30

40

【 0 1 8 9 】

【化 9 9】

138	
139	
140	

10

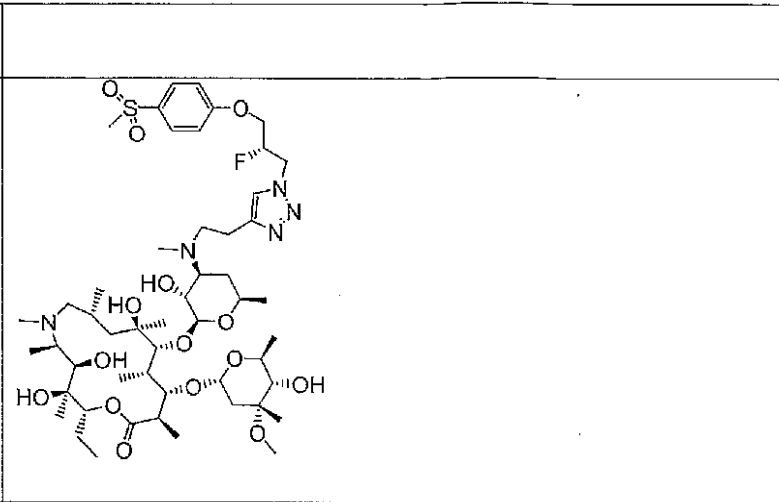
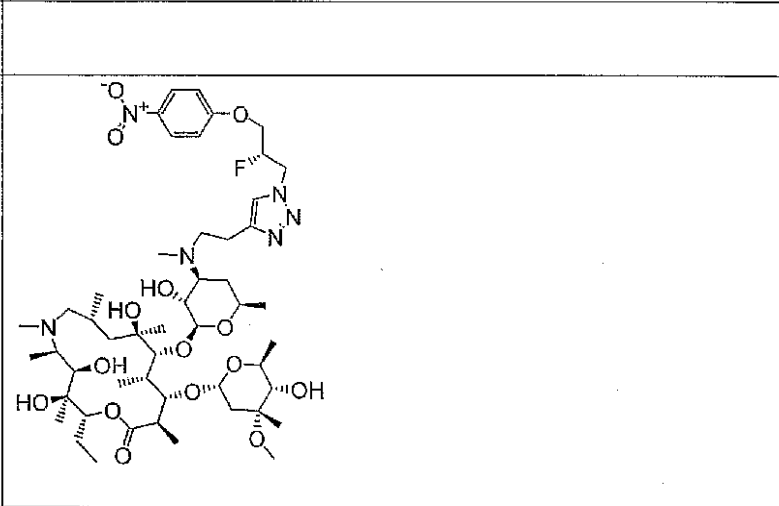
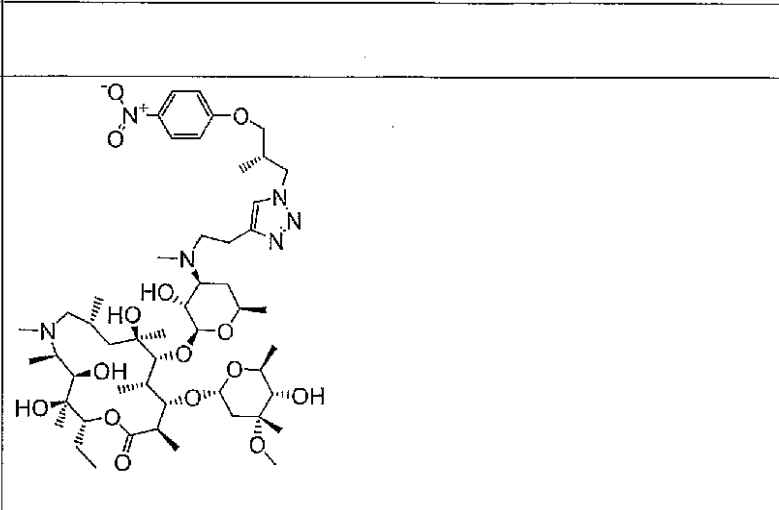
20

30

40

【 0 1 9 0 】

【化 1 0 0】

141	
142	
143	

10

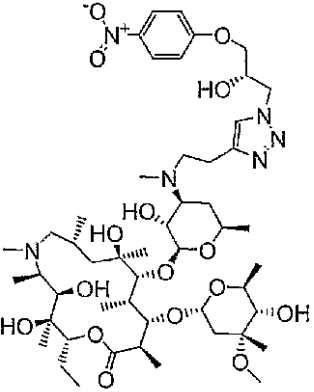
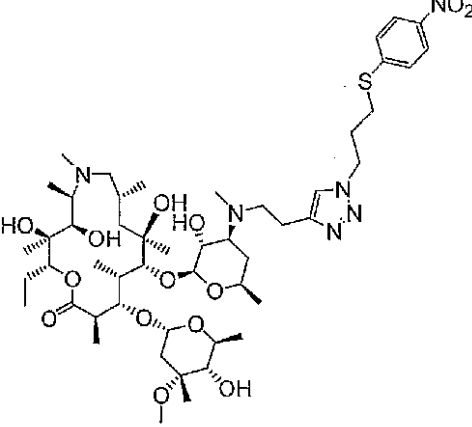
20

30

40

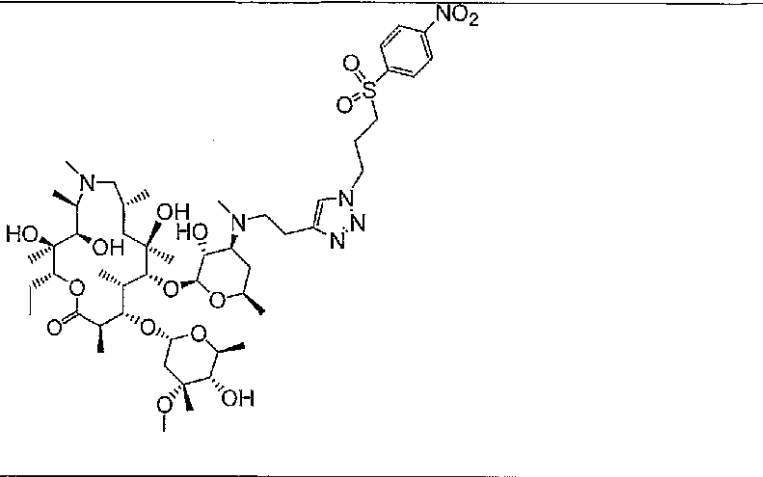
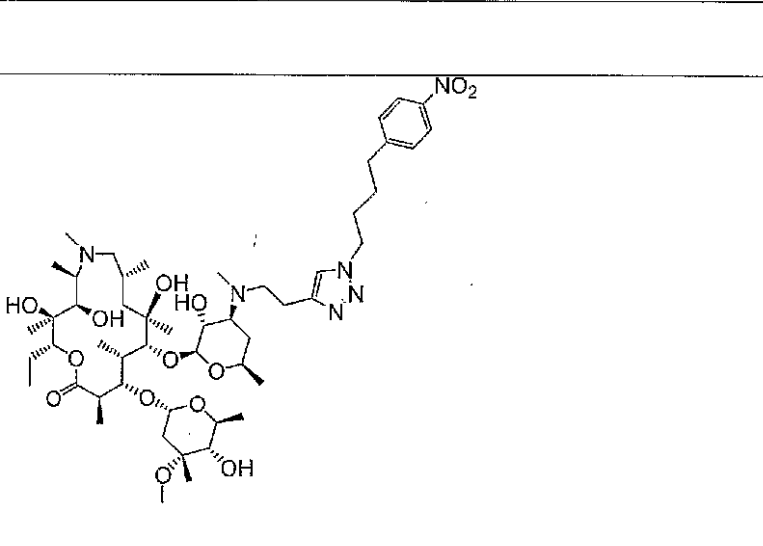
【 0 1 9 1 】

【化 1 0 1】

144		10
145		20
		30

【 0 1 9 2 】

【化 1 0 2】

146	
147	

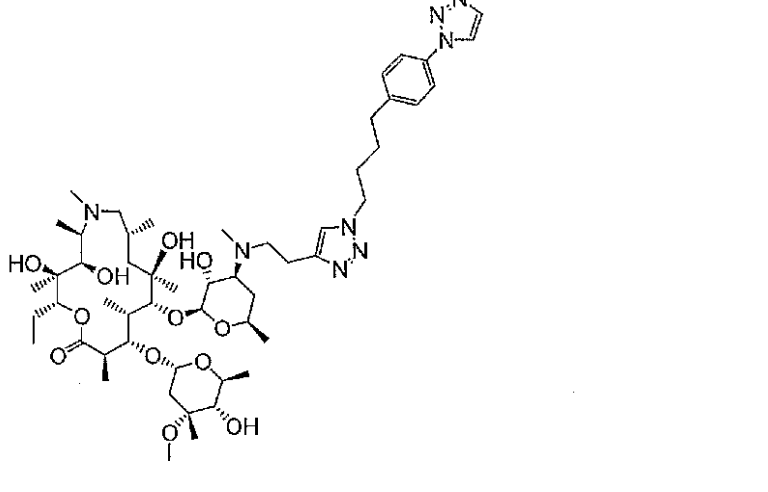
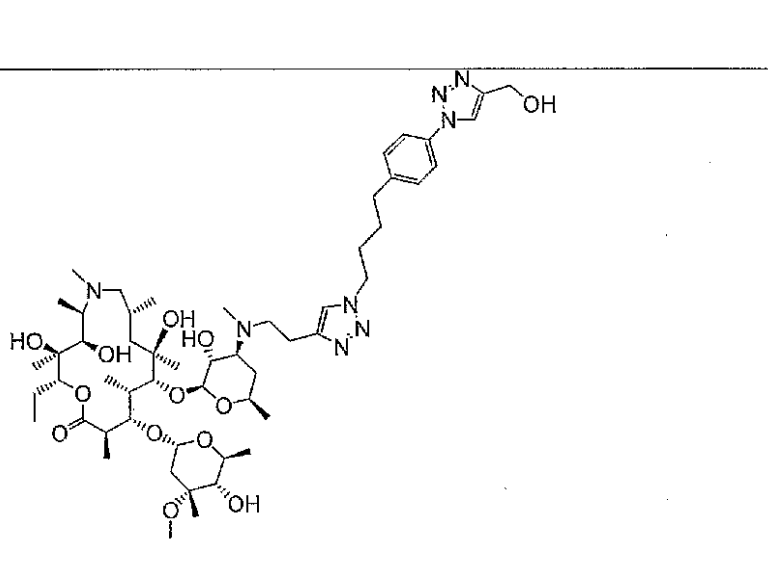
10

20

30

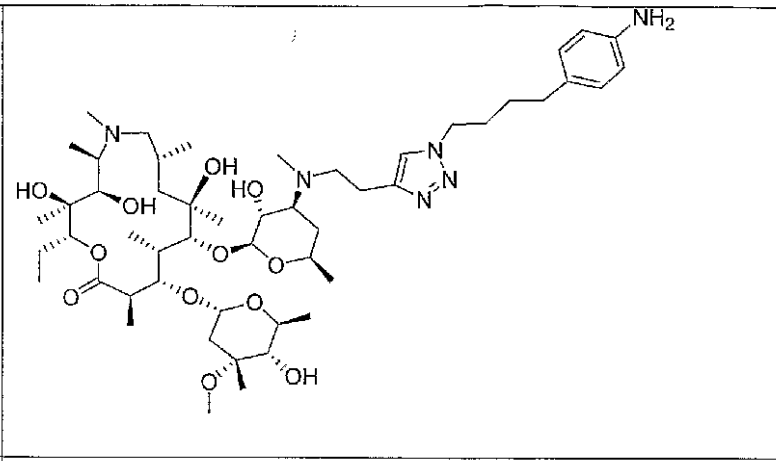
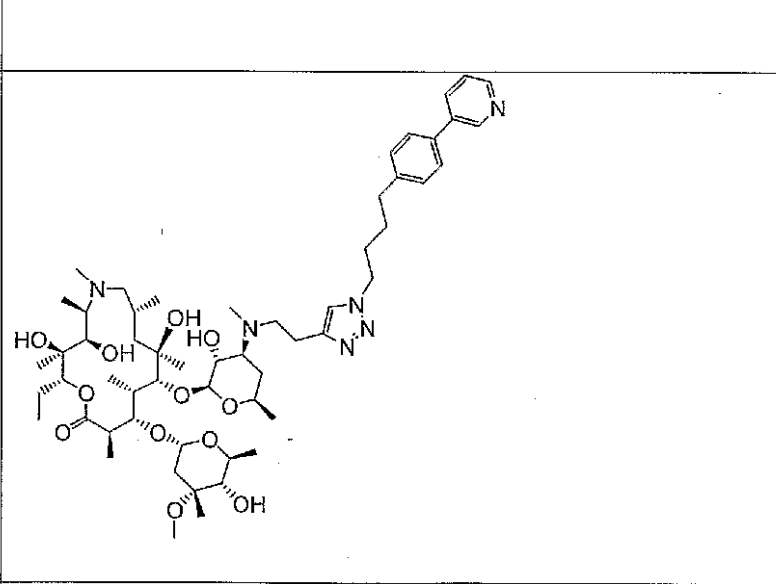
【 0 1 9 3 】

【化 1 0 3】

148		10
149		20
		30

【 0 1 9 4】

【化 1 0 4】

150	 <p>Chemical structure 150: A complex polycyclic molecule with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a 1,2,4-triazole ring, a pentyl chain, and a para-aminophenyl group.</p>
151	 <p>Chemical structure 151: A complex polycyclic molecule with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a 1,2,4-triazole ring, a pentyl chain, and a 4-(pyridin-2-yl)phenyl group.</p>

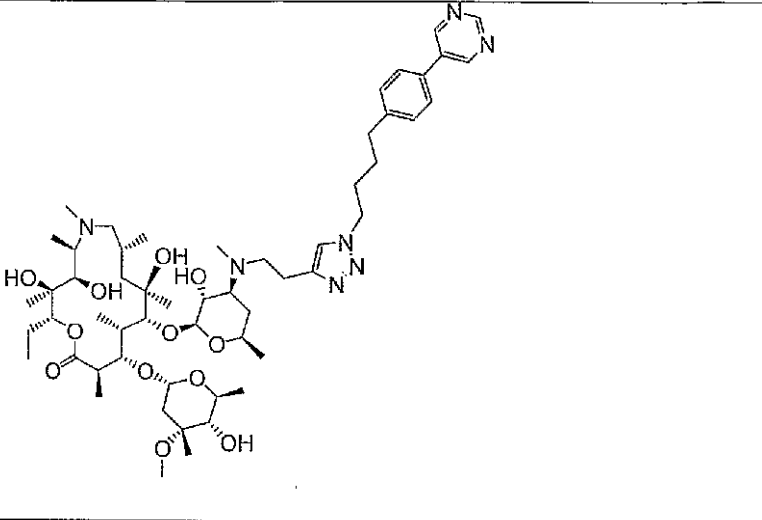
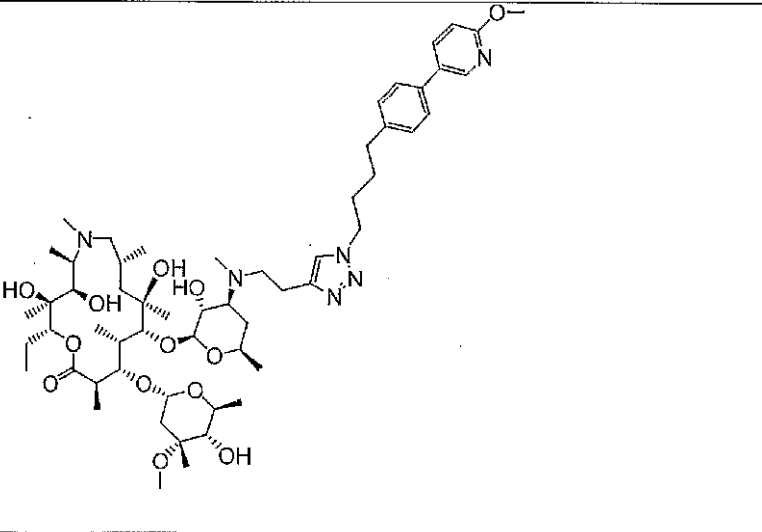
10

20

30

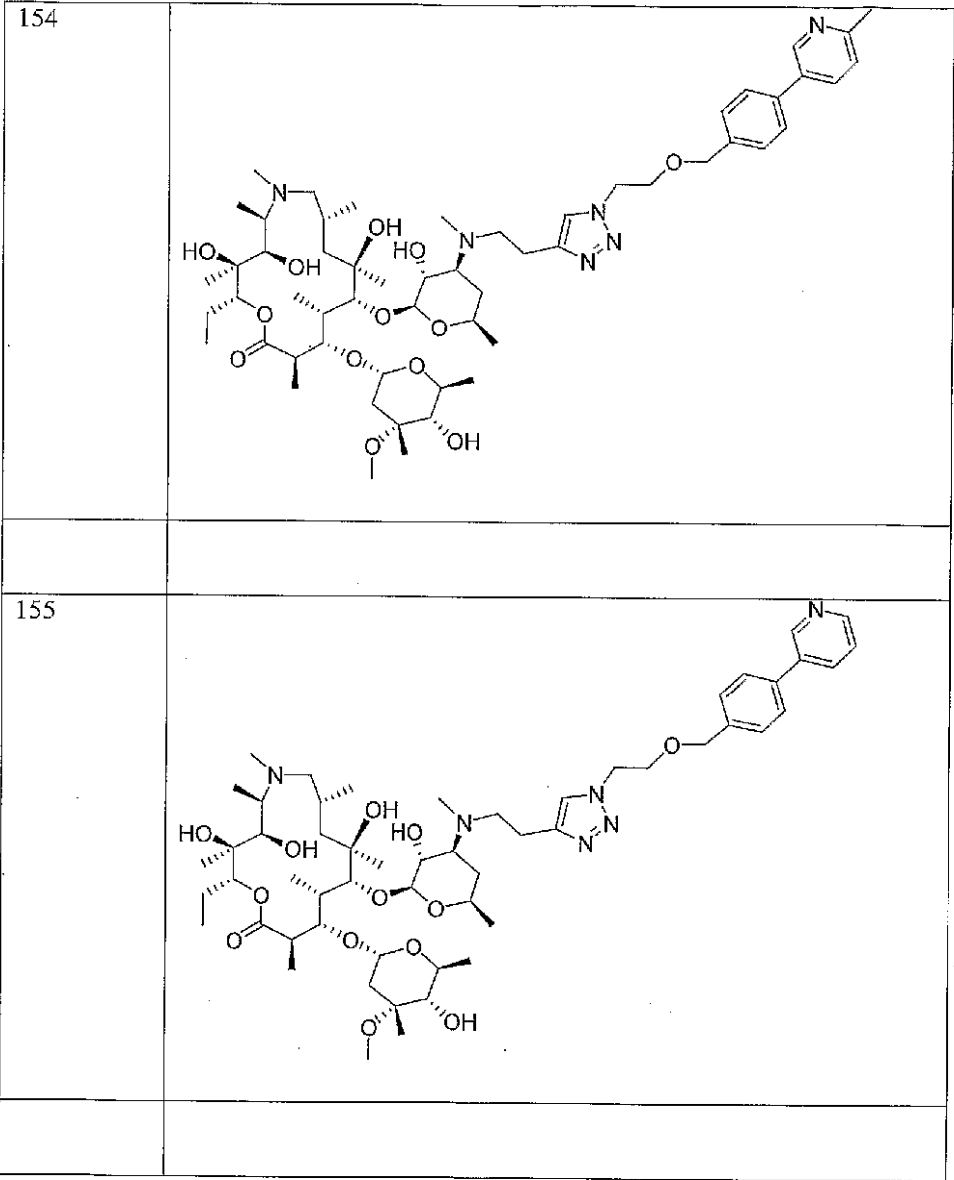
【 0 1 9 5 】

【化 1 0 5】

152		10
153		20
		30

【 0 1 9 6 】

【化 1 0 6】



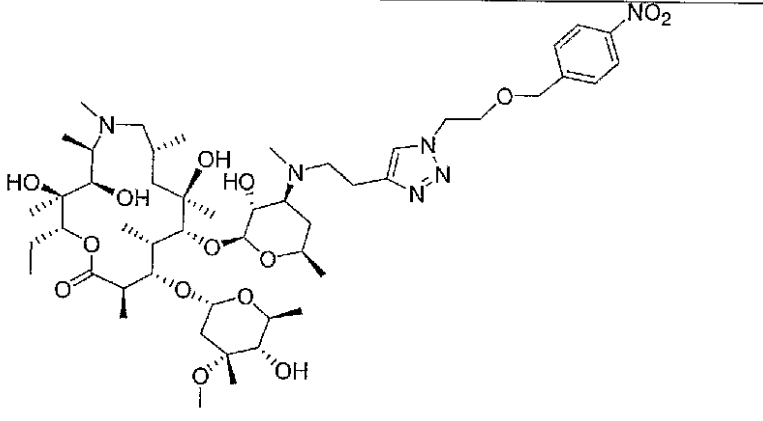
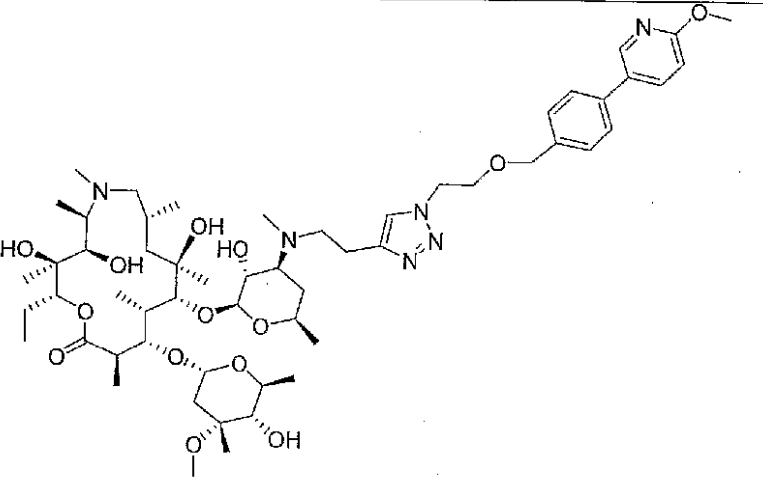
10

20

30

【 0 1 9 7 】

【化 1 0 7】

156	 <p>Chemical structure 156: A complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a 1,2,4-triazole ring, a propyl chain, and a 4-nitrobenzyloxy group.</p>
157	 <p>Chemical structure 157: A complex molecule similar to 156, but with a 4-methoxyphenyl group instead of a 4-nitrobenzyloxy group.</p>

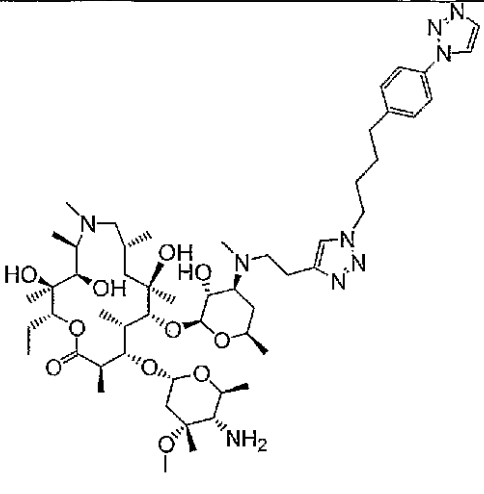
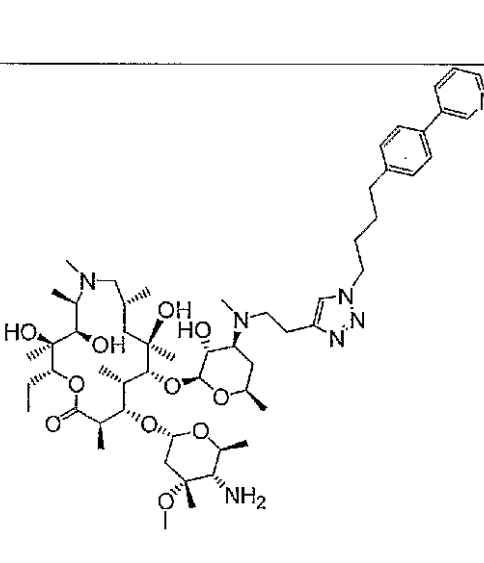
10

20

30

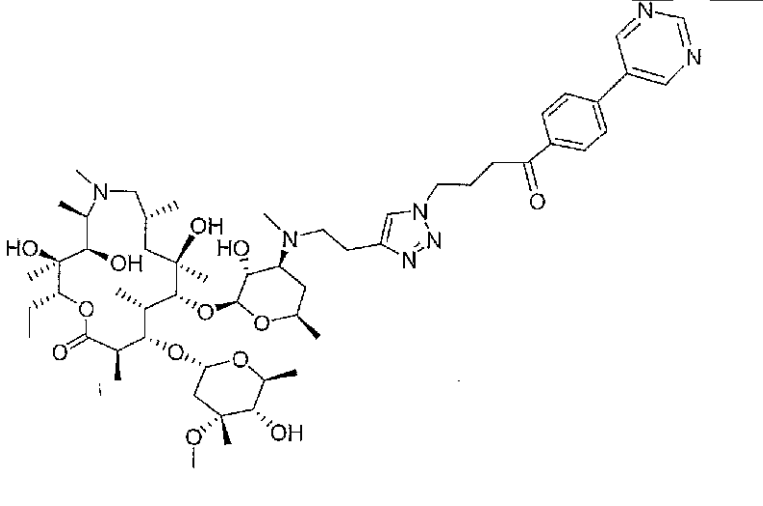
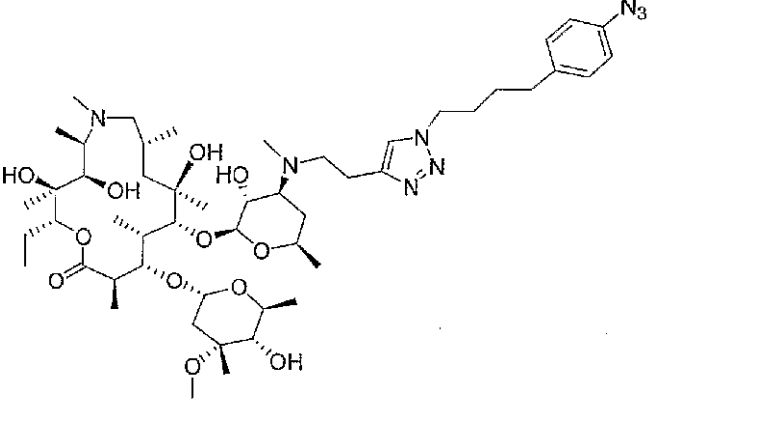
【 0 1 9 8 】

【化 1 0 8】

158		10
159		20
		30

【 0 1 9 9 】

【化 1 0 9】

160	
161	

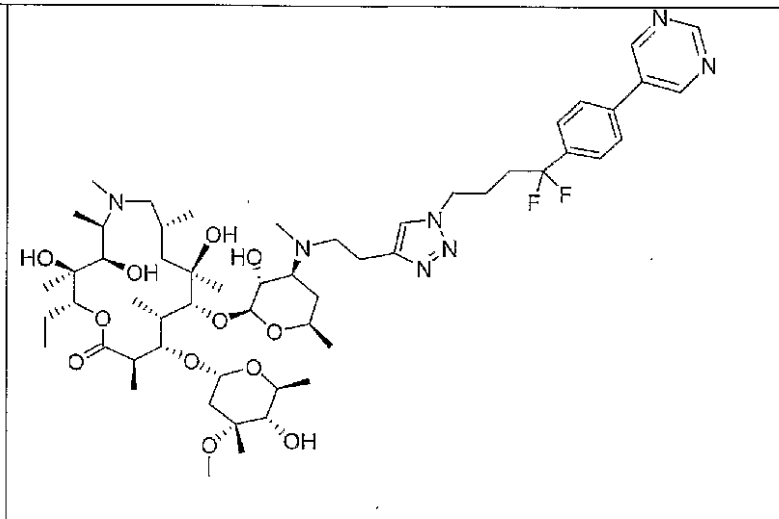
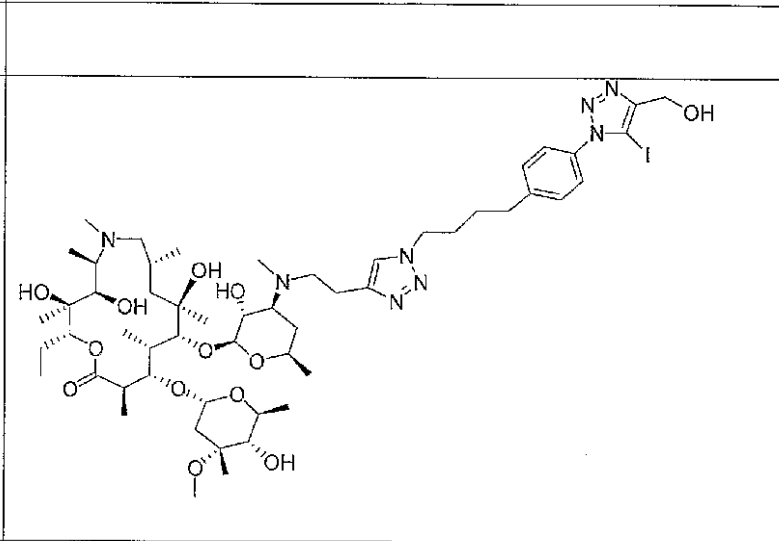
10

20

30

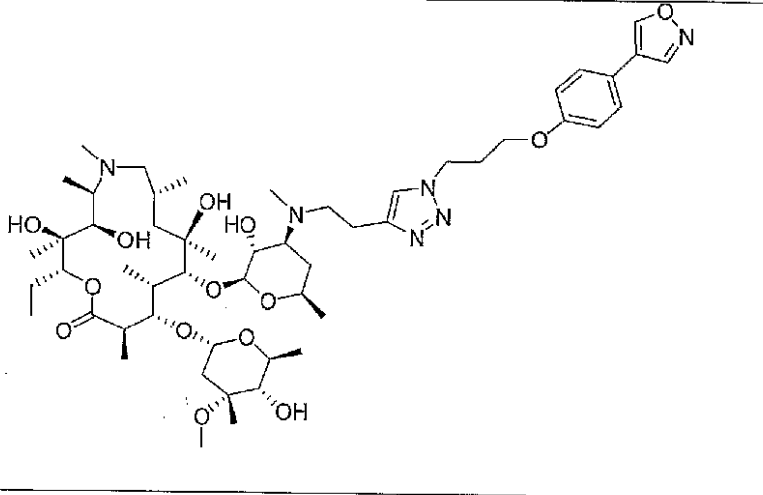
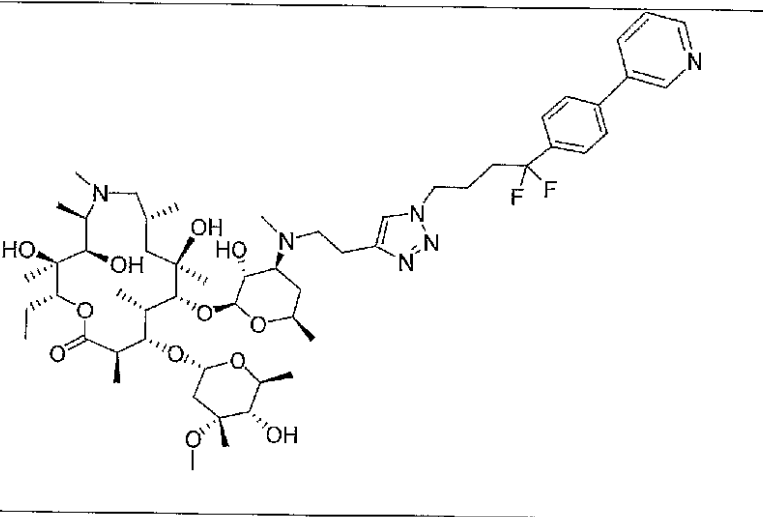
【 0 2 0 0 】

【化 1 1 0】

162		10
163		20
		30

【 0 2 0 1 】

【化 1 1 1】

164	
165	

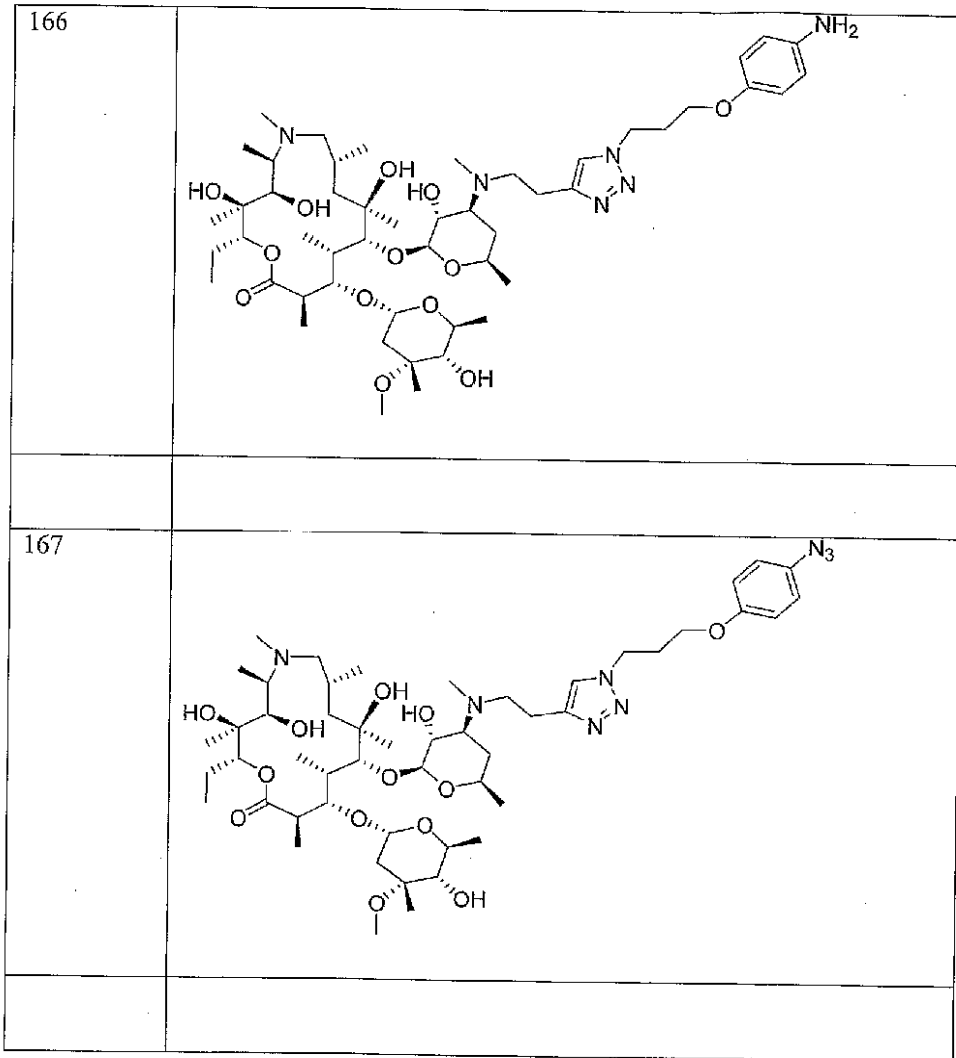
10

20

30

【 0 2 0 2 】

【化 1 1 2】



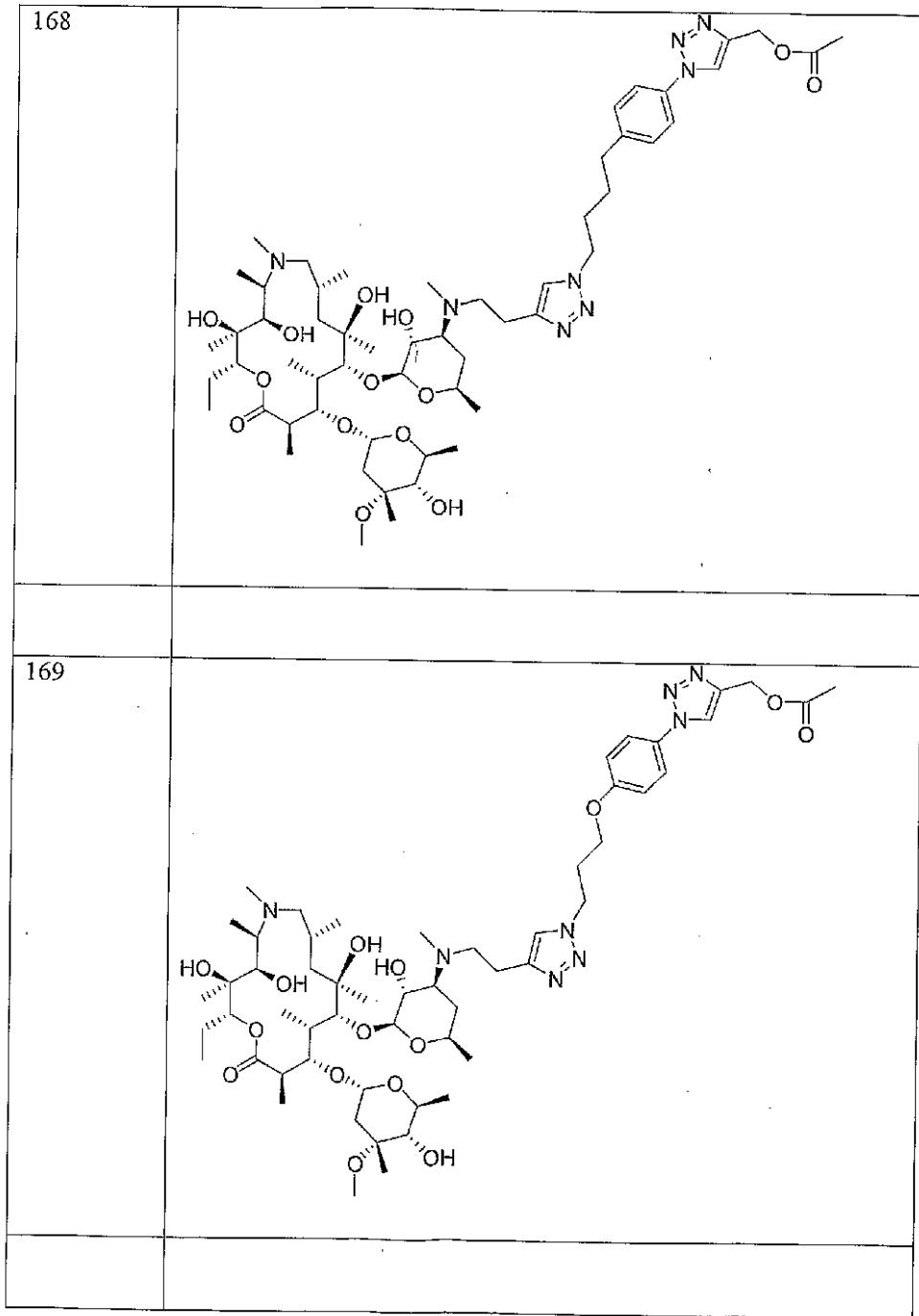
10

20

30

【 0 2 0 3 】

【化 1 1 3】



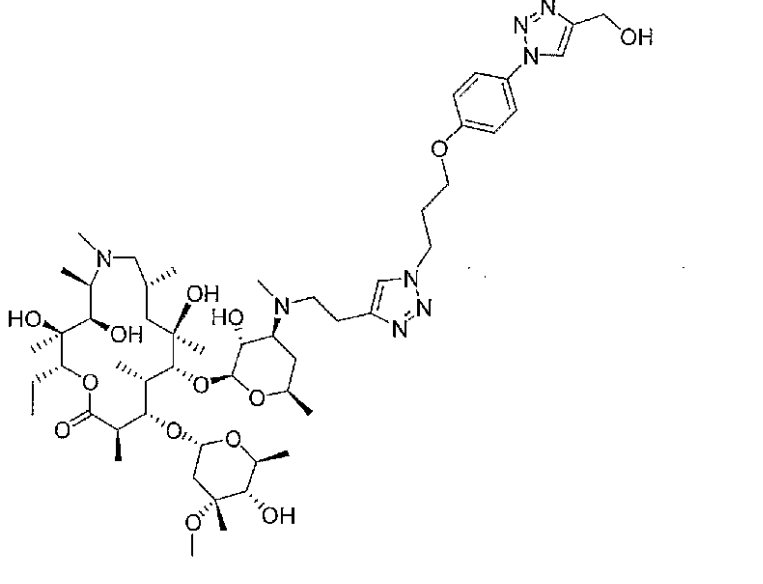
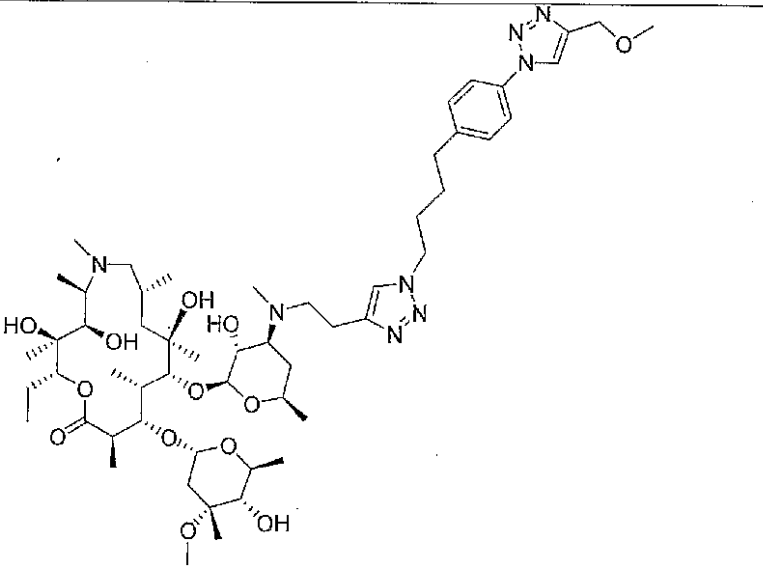
10

20

30

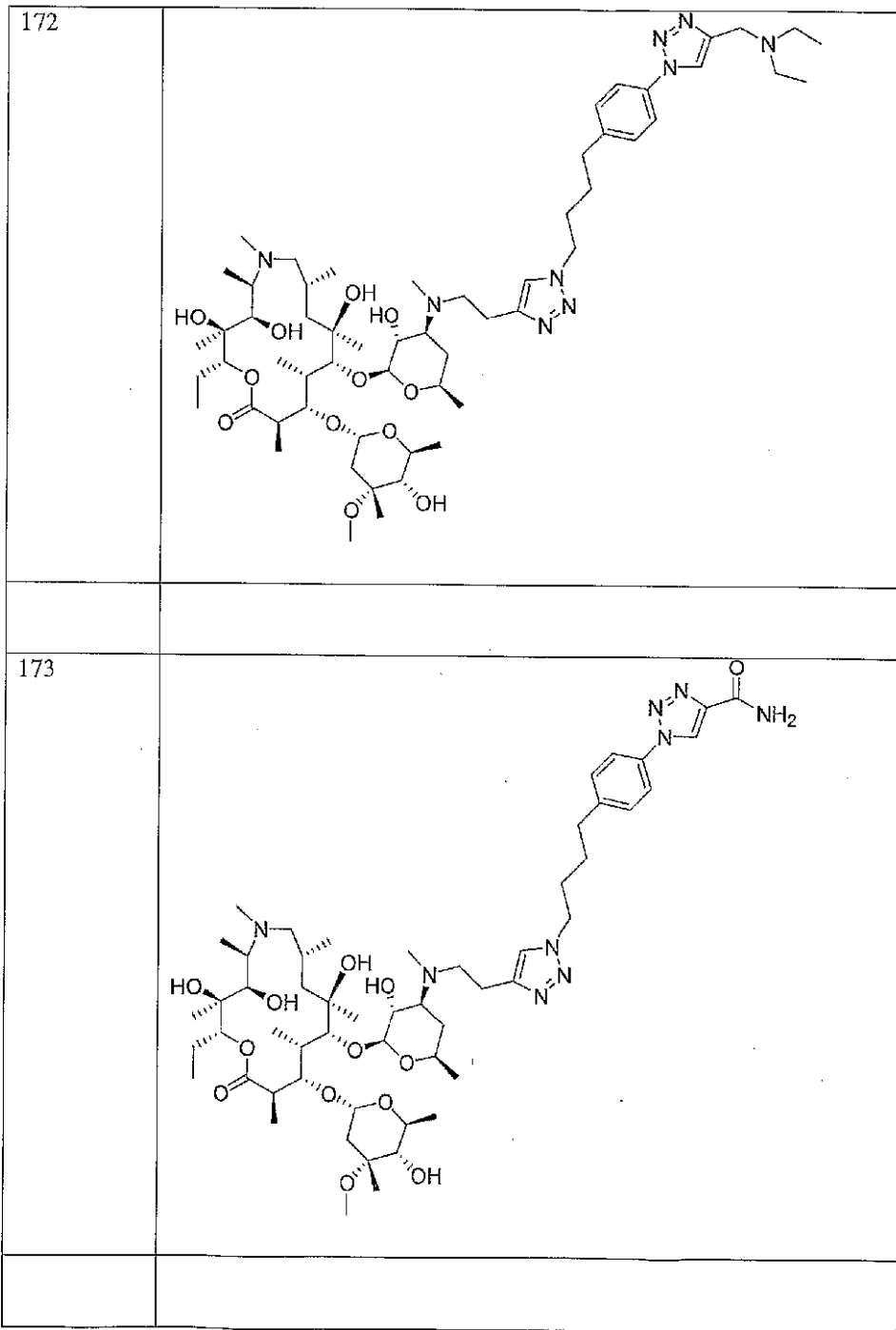
【 0 2 0 4 】

【化 1 1 4】

170		10
171		20 30

【 0 2 0 5 】

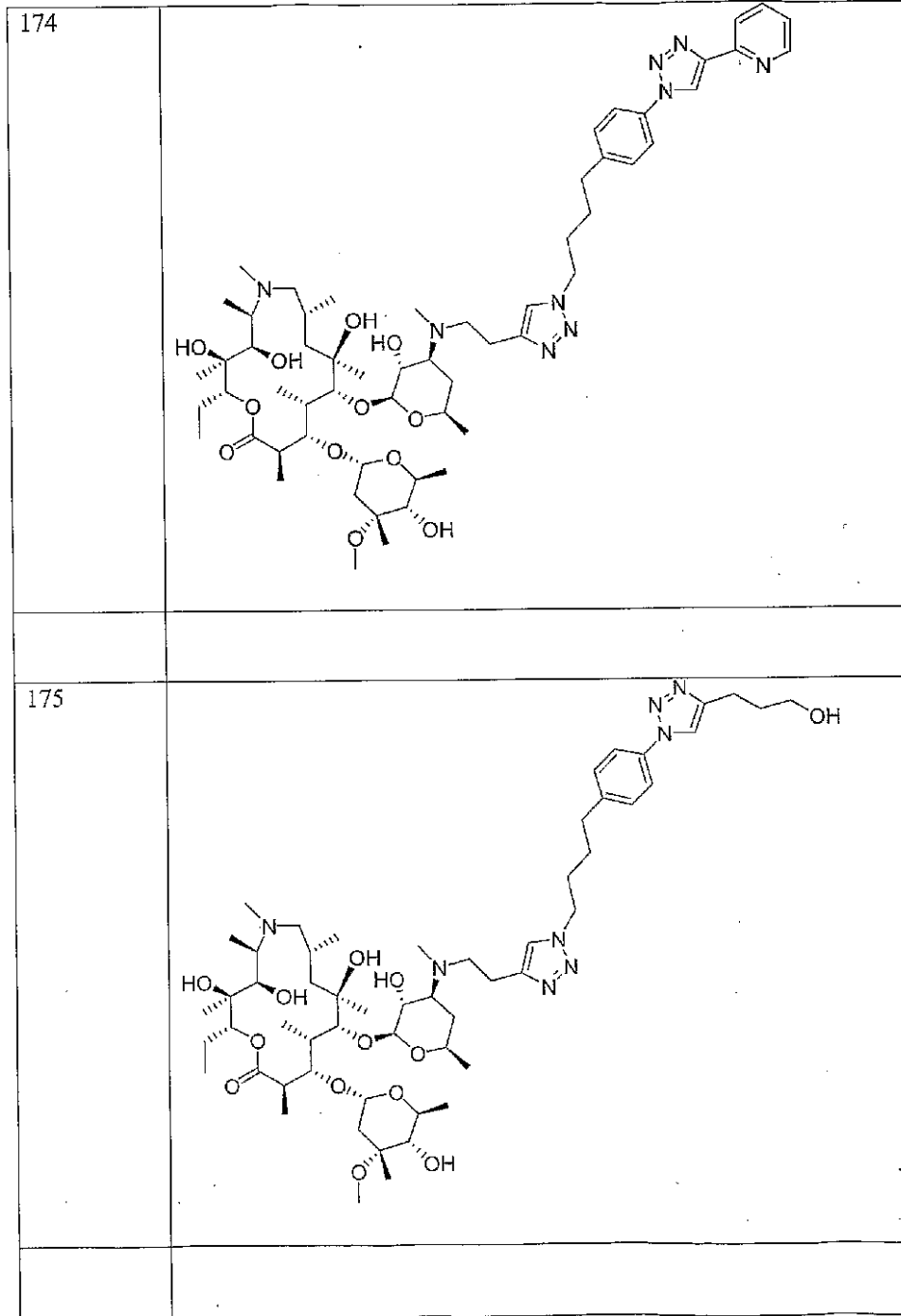
【化 1 1 5】



【 0 2 0 6 】

40

【化 1 1 6】



10

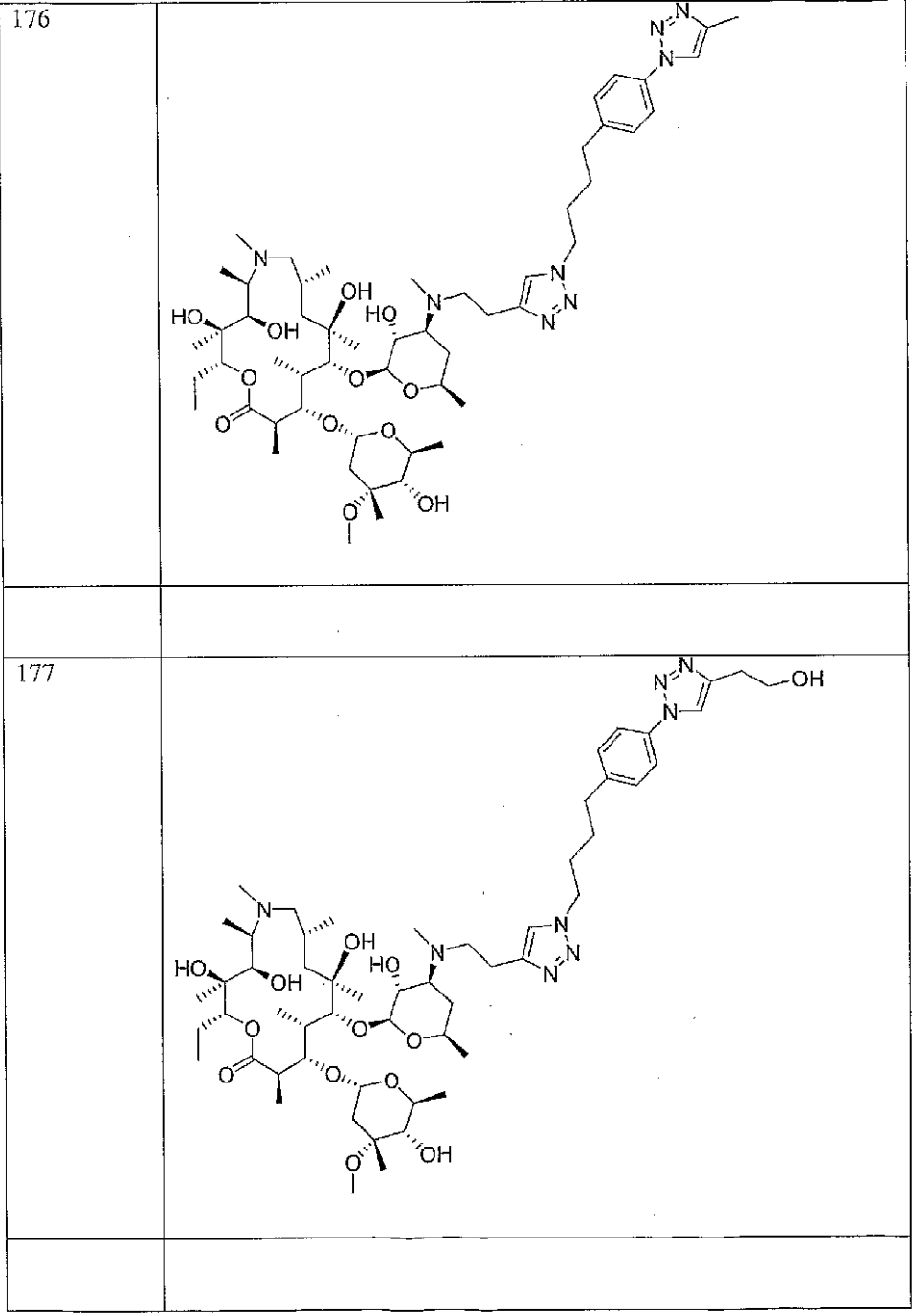
20

30

【 0 2 0 7 】

40

【化 1 1 7】



10

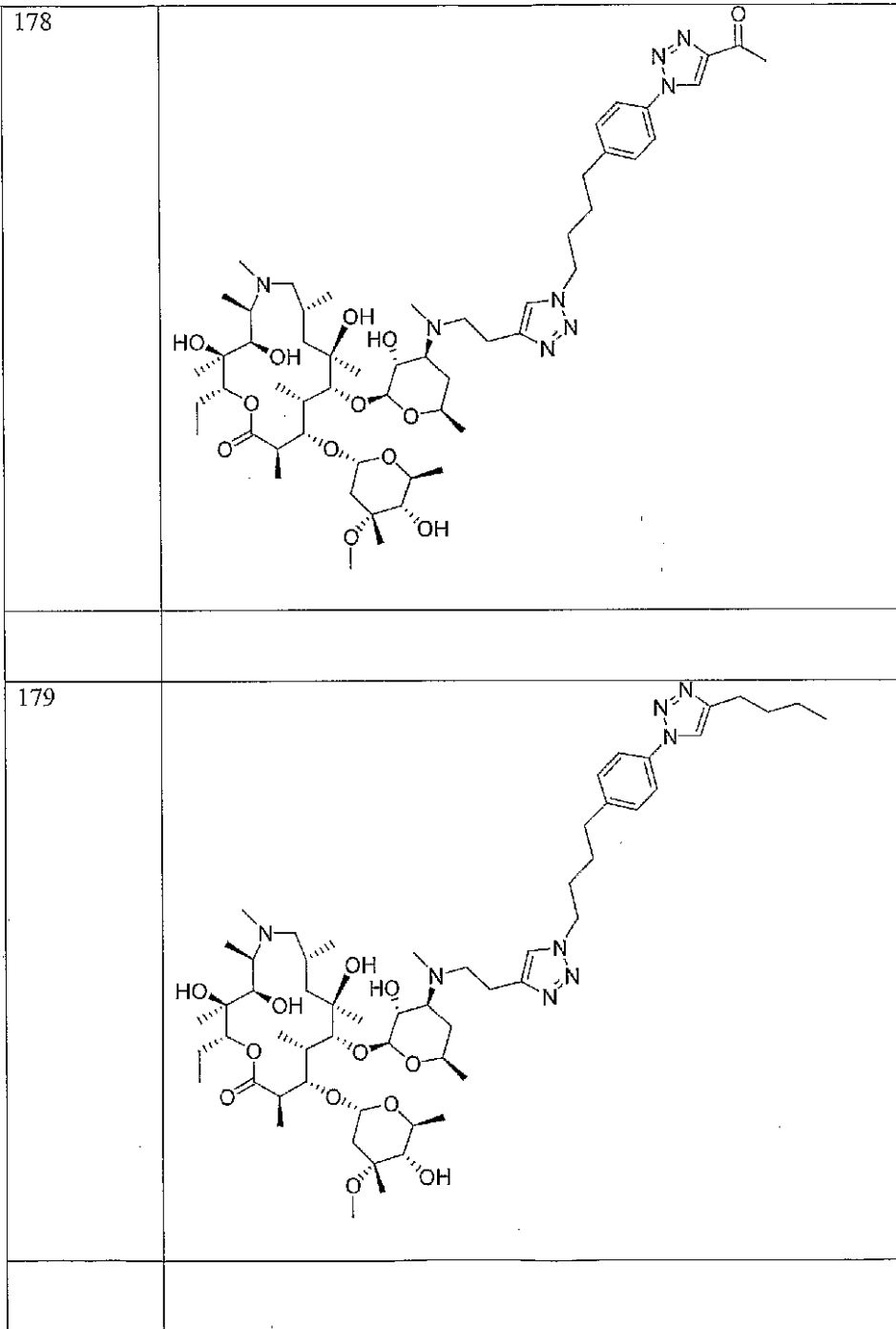
20

30

【 0 2 0 8 】

40

【化 1 1 8】



10

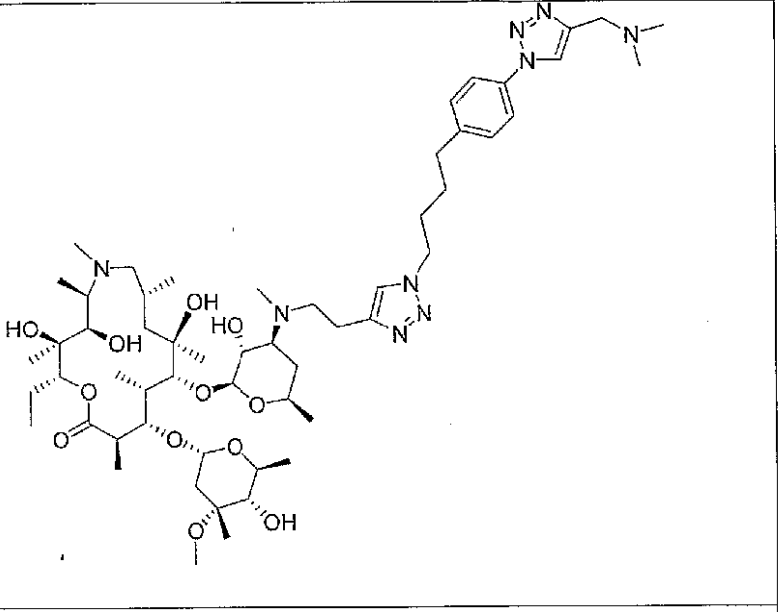
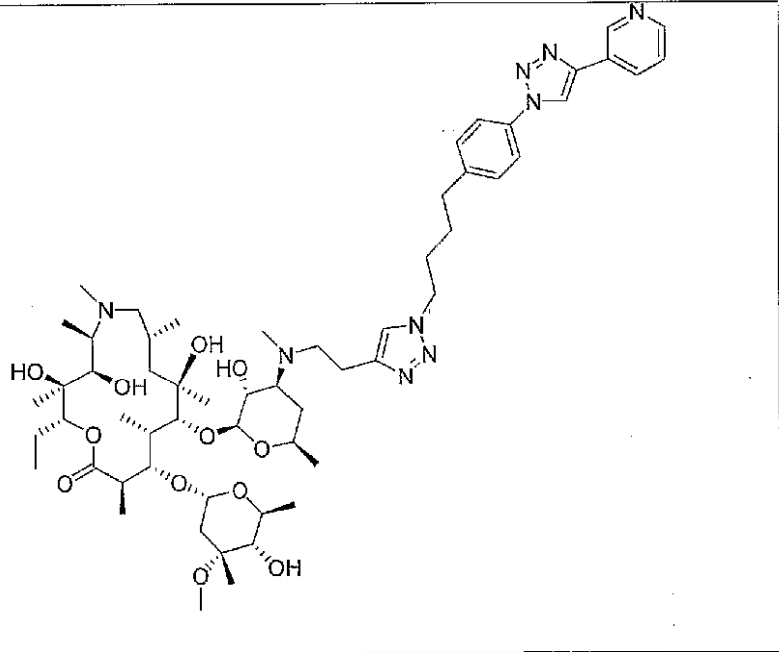
20

30

【 0 2 0 9 】

40

【化 1 1 9】

180	
181	

10

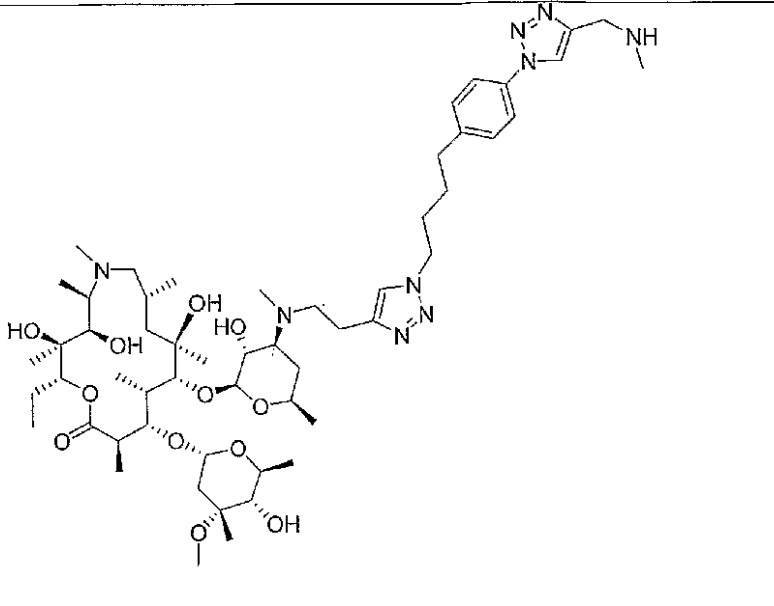
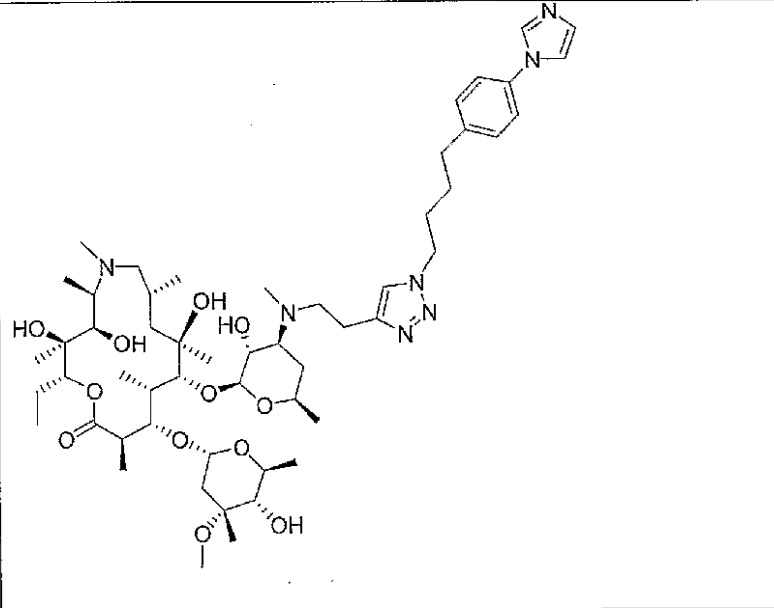
20

30

【 0 2 1 0 】

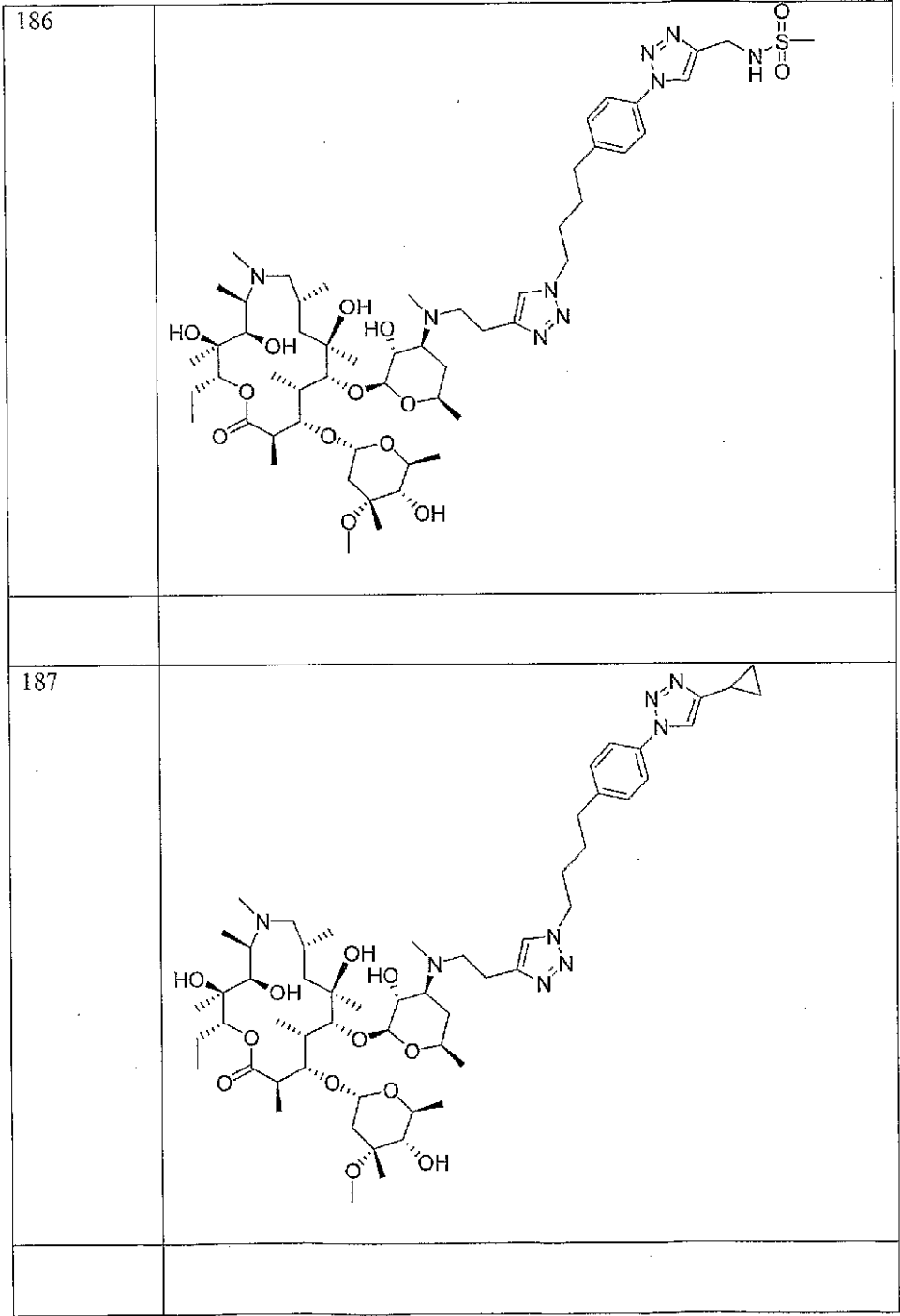
40

【化 1 2 0】

182		10
183		20
		30

【 0 2 1 1 】

【化 1 2 2】



10

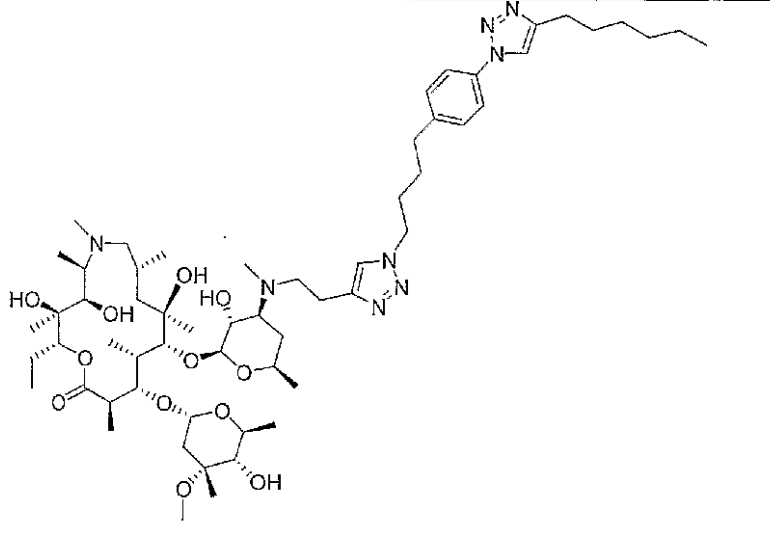
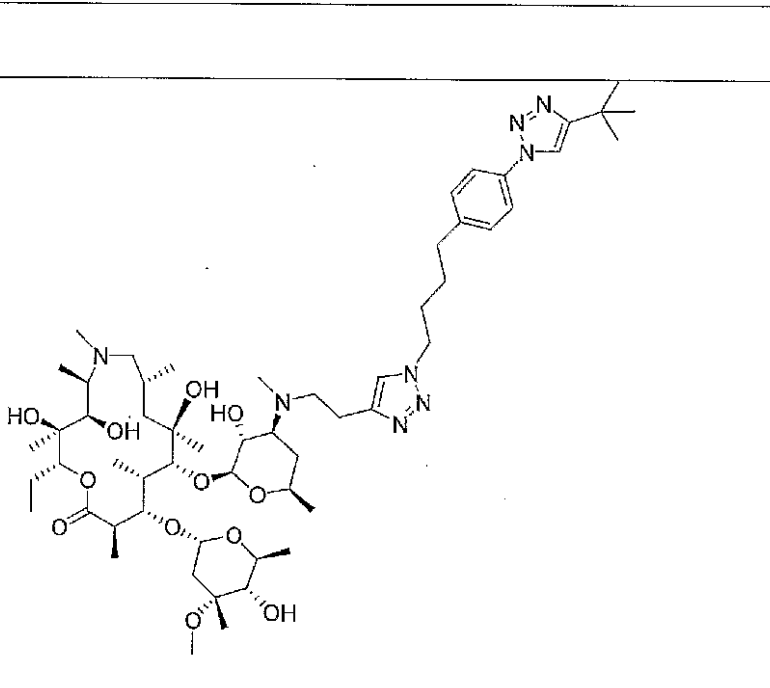
20

30

【 0 2 1 3 】

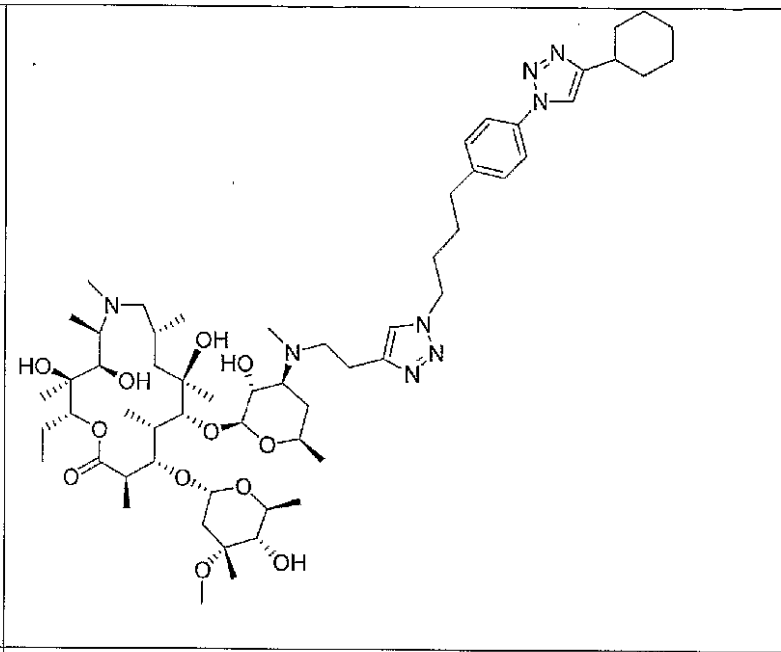
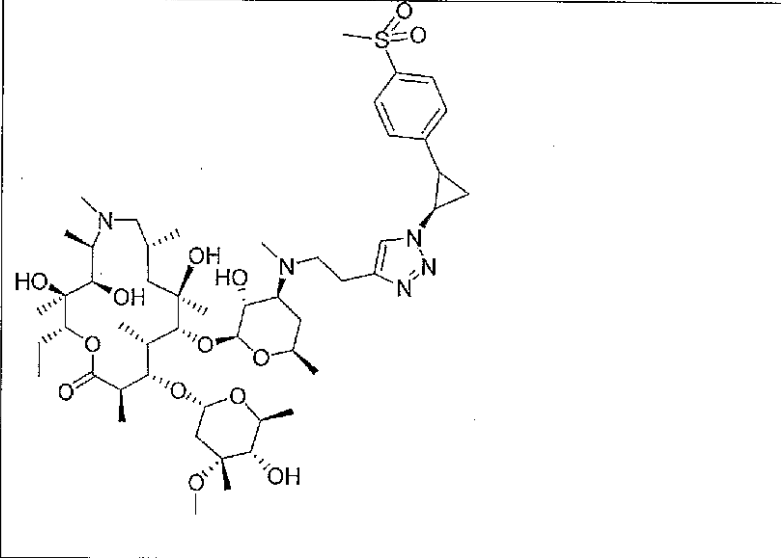
40

【化 1 2 3】

188		10
189		20
		30

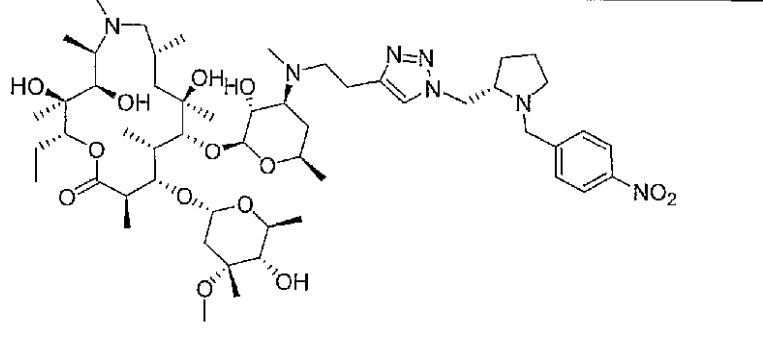
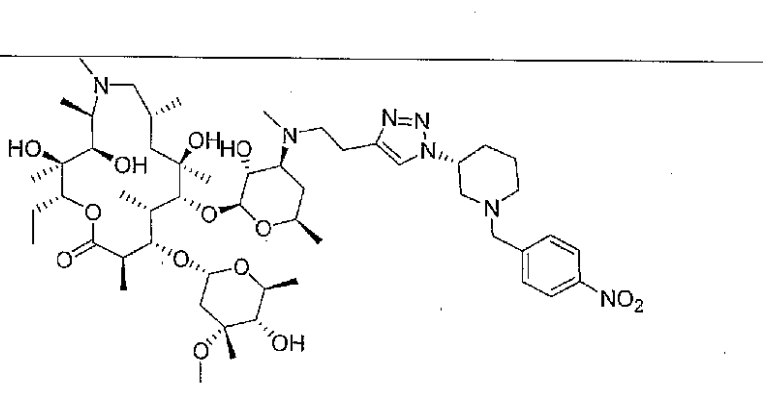
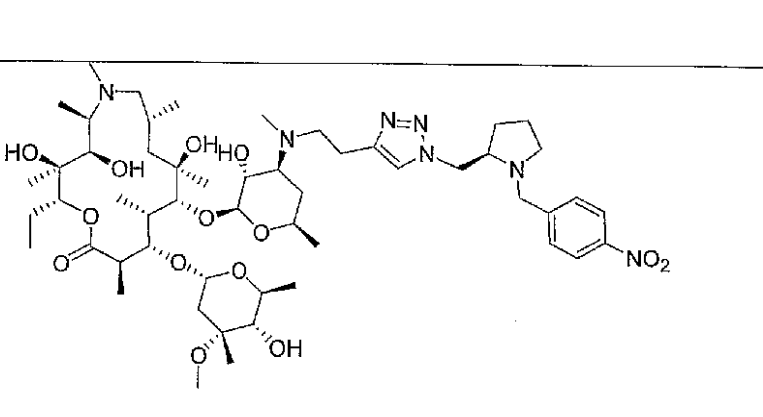
【 0 2 1 4 】

【化 1 2 4】

190		10
		20
191		30

【 0 2 1 5 】

【化 1 2 5】

192	
193	
194	

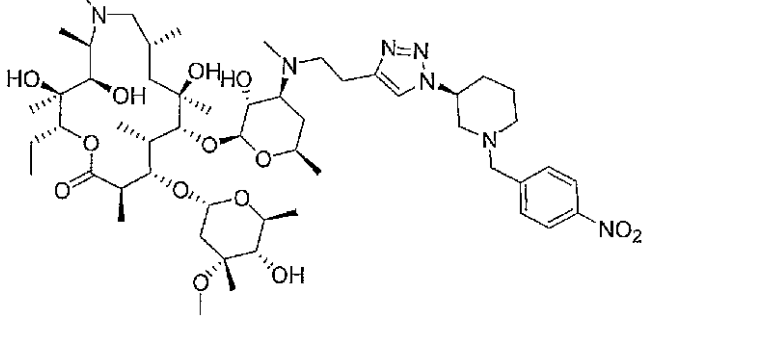
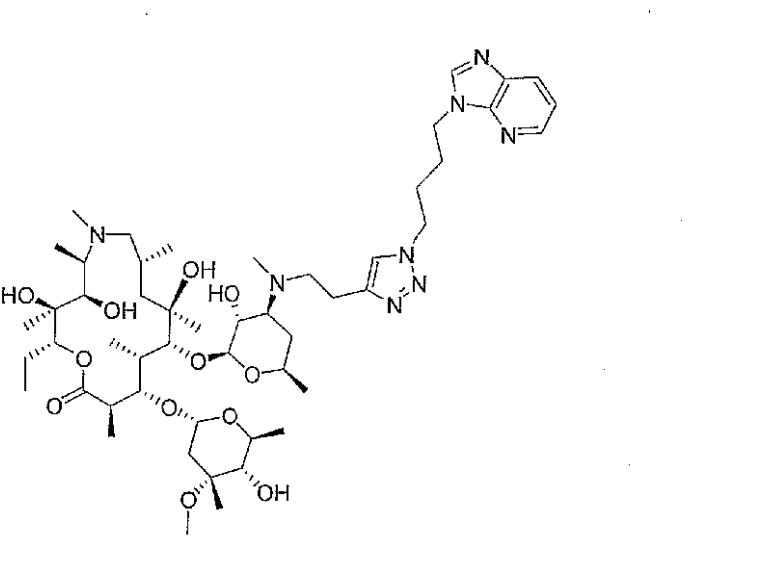
10

20

30

【 0 2 1 6 】

【化 1 2 6】

195	
196	

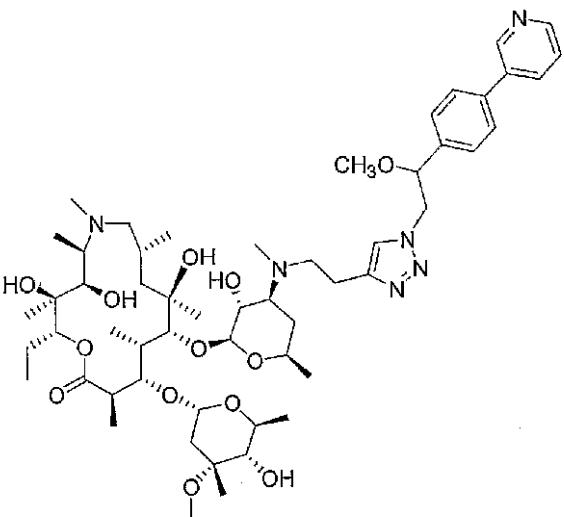
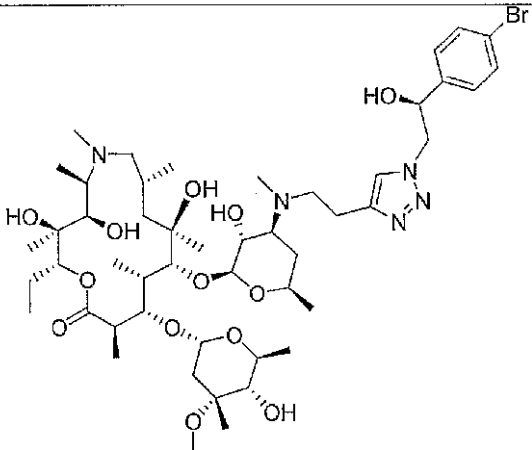
10

20

30

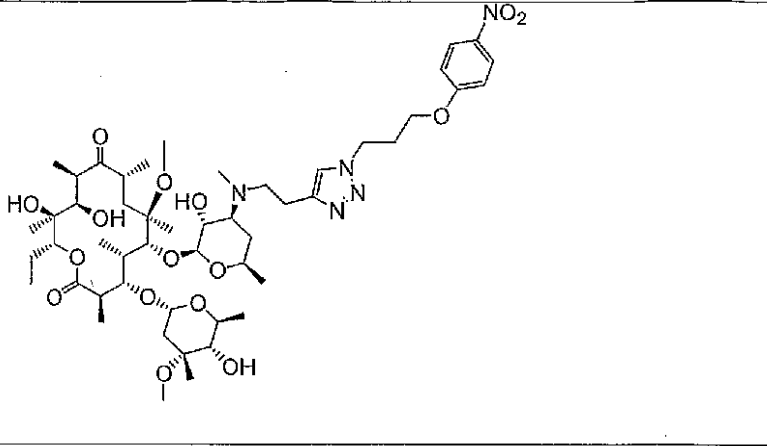
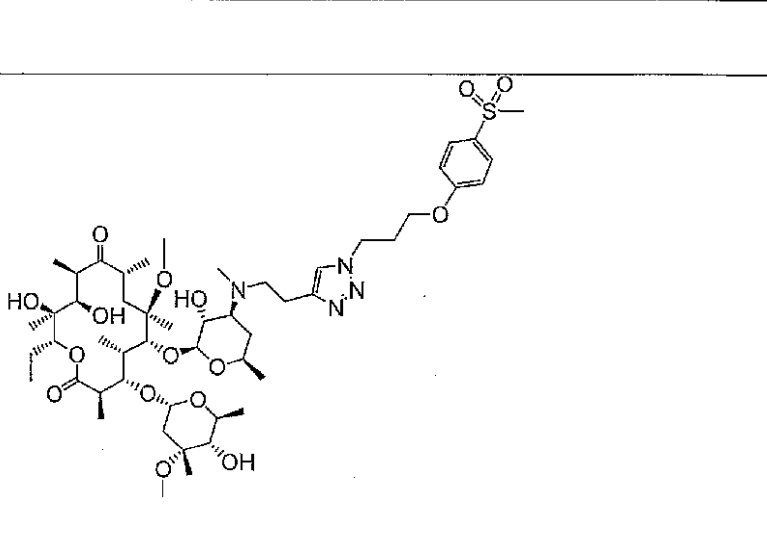
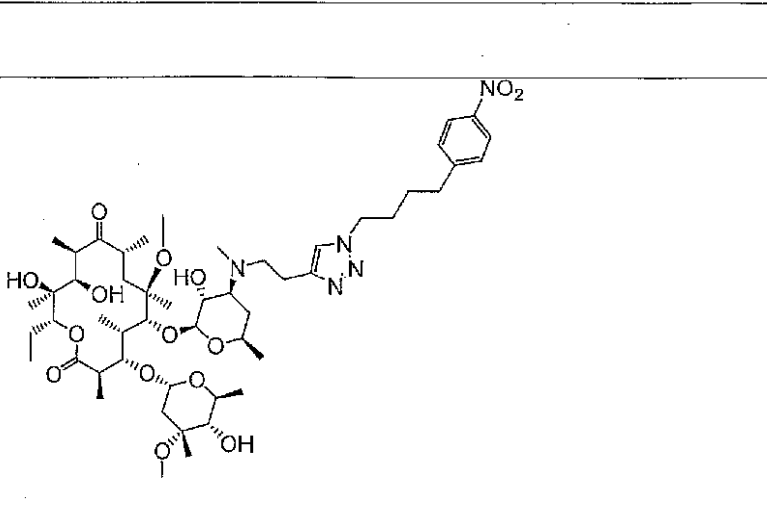
【 0 2 1 7 】

【化 1 2 7】

197		10
198		30

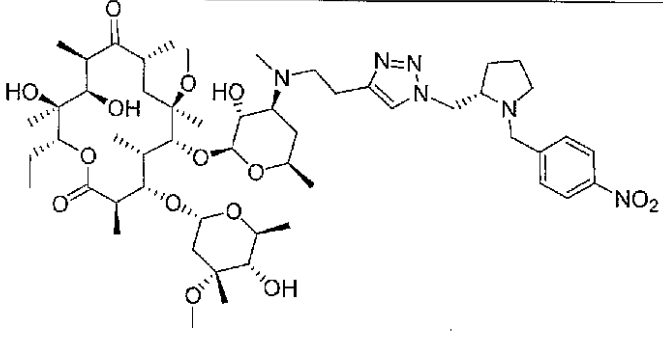
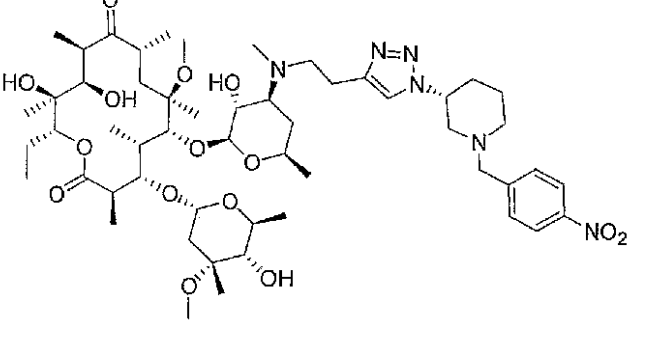
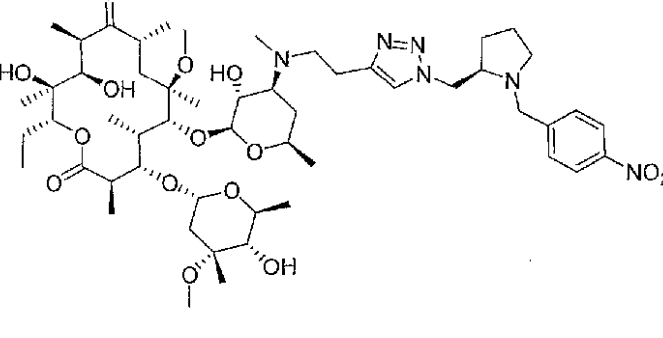
【 0 2 1 8 】

【化 1 2 8】

201		10
202		20
203		30 40

【 0 2 1 9 】

【化 1 2 9】

204	
205	
206	

10

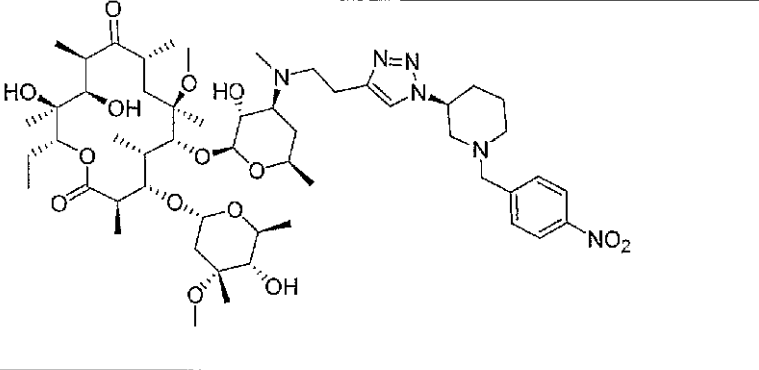
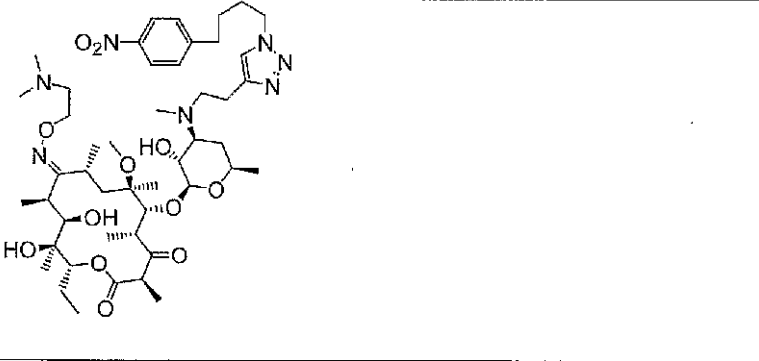
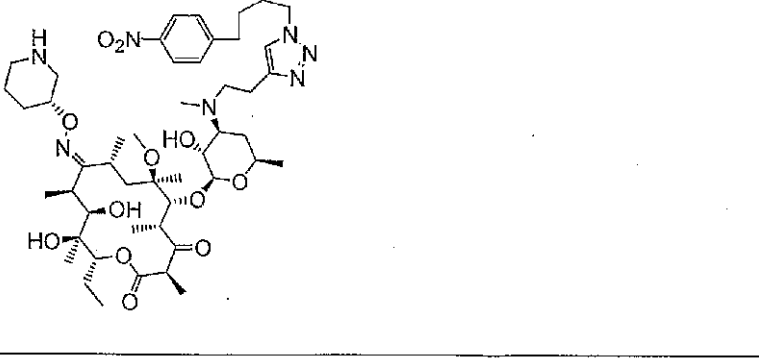
20

30

【 0 2 2 0】

40

【化 1 3 0】

207	
210	
211	

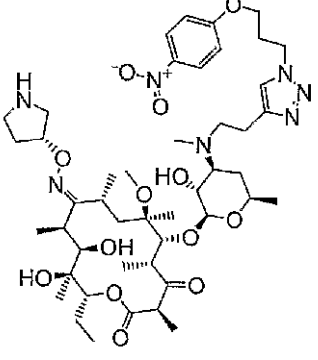
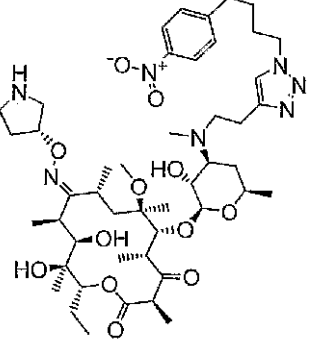
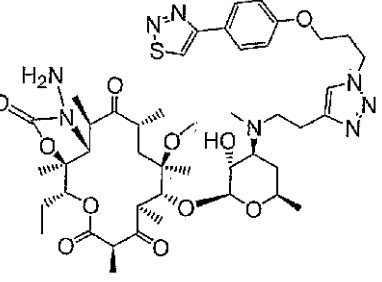
10

20

30

【 0 2 2 1】

【化 1 3 1】

212	
213	
221	

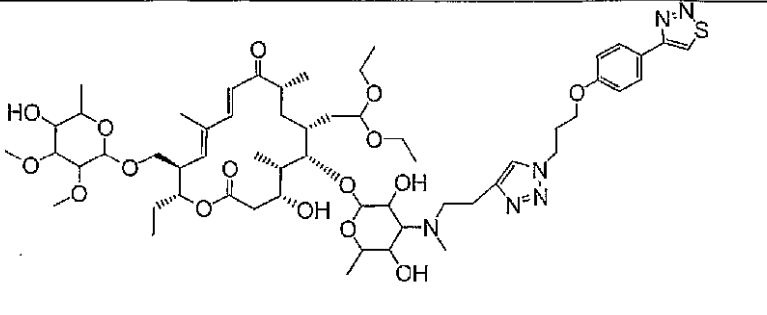
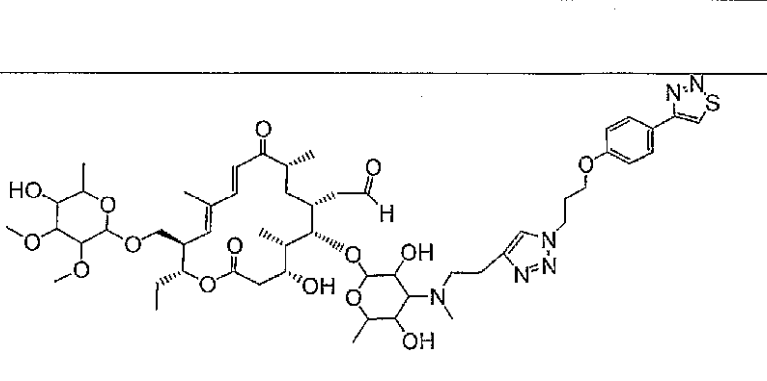
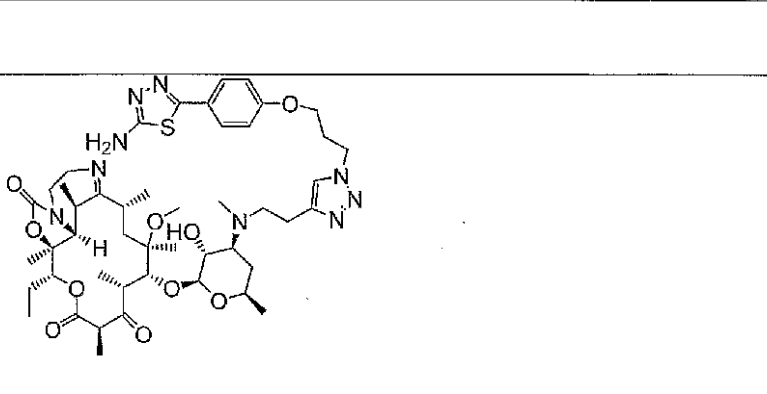
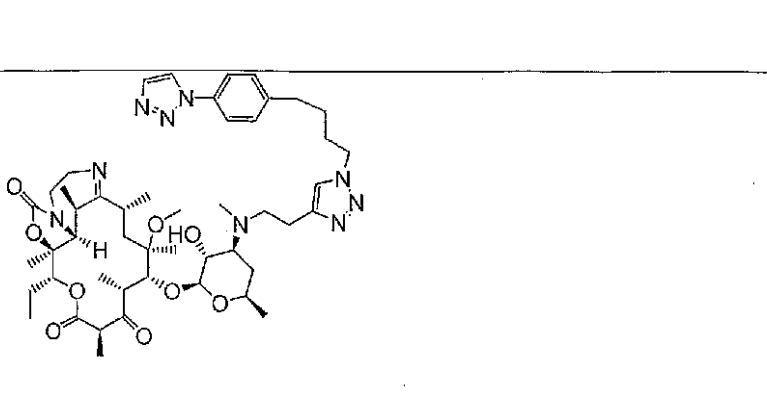
10

20

30

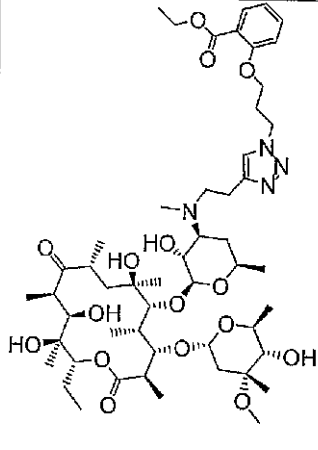
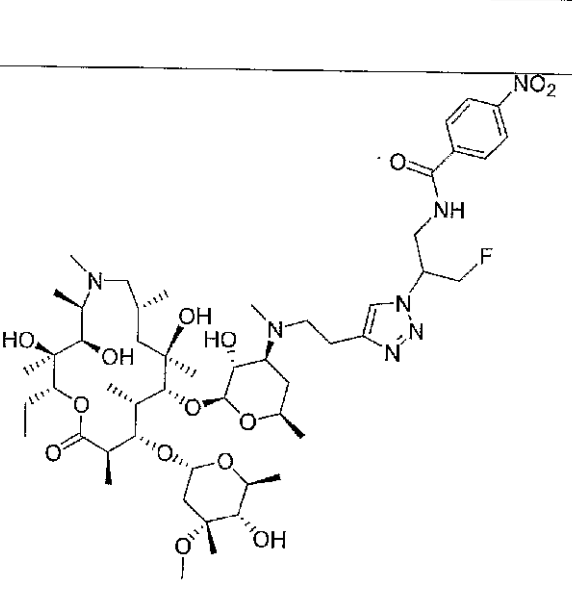
【 0 2 2 2 】

【化 1 3 2】

222		10
223		20
224		30
225		40

【 0 2 2 3 】

【化 1 3 3】

226	
230	

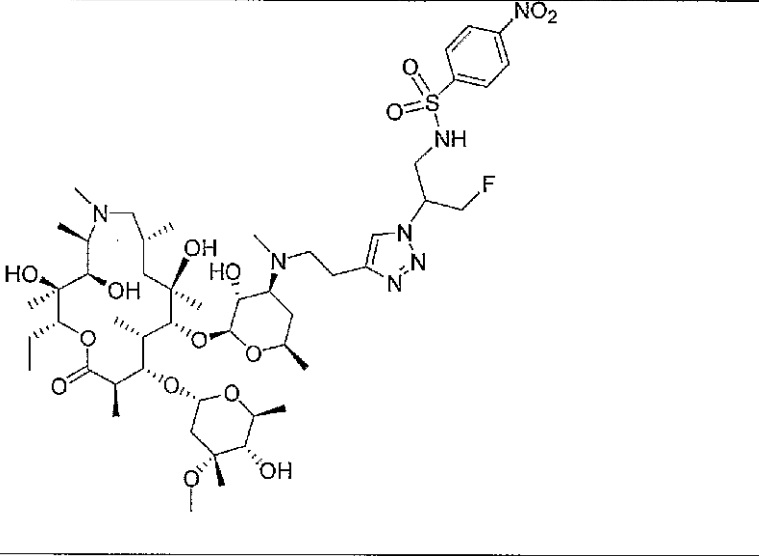
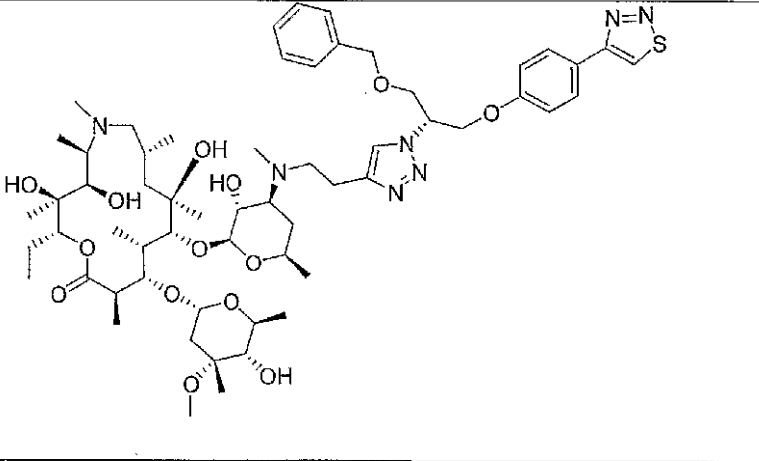
10

20

30

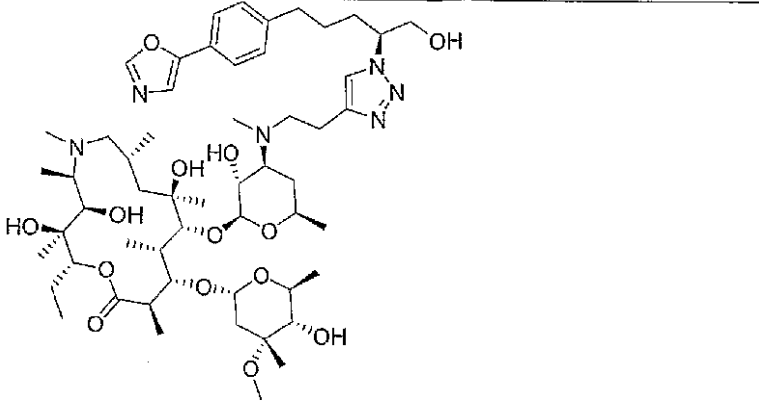
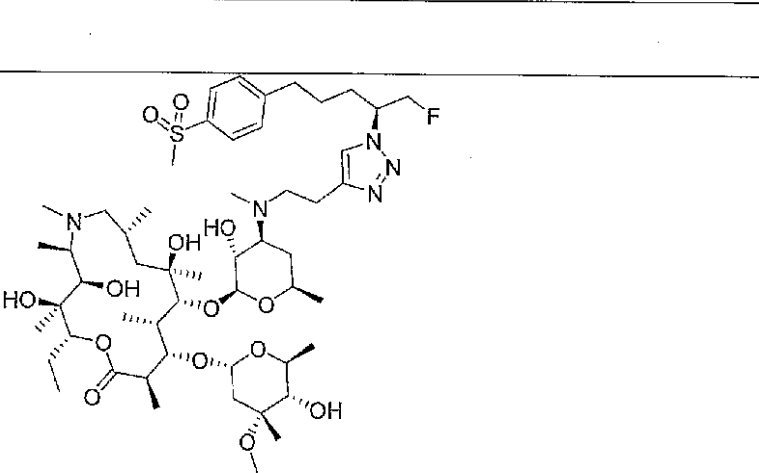
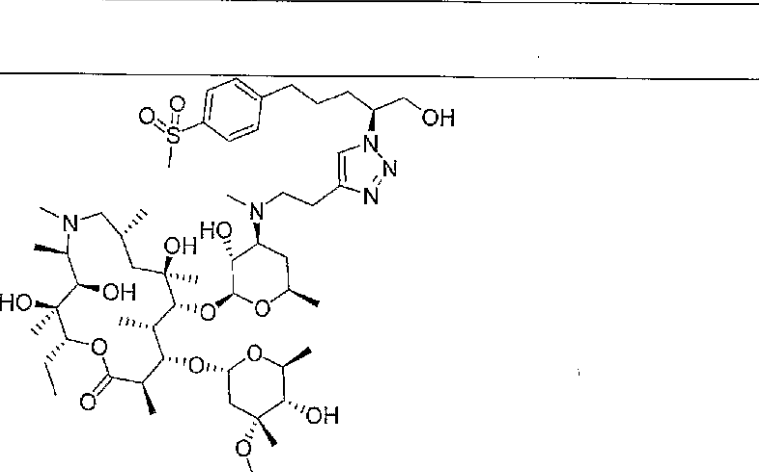
【 0 2 2 4 】

【化 1 3 4】

231		10
232		20
		30

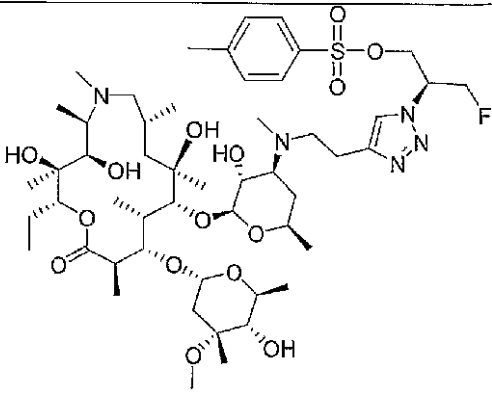
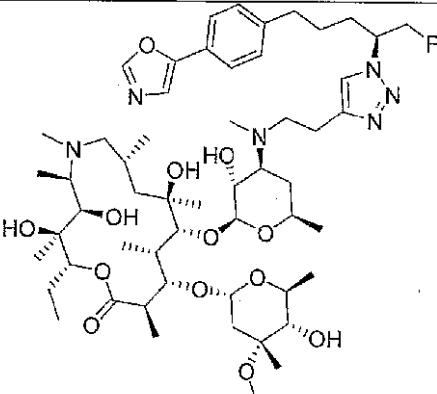
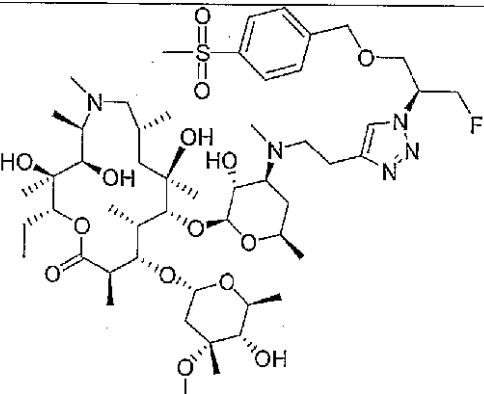
【 0 2 2 5 】

【化 1 3 5】

233		10
234		20
235		30 40

【 0 2 2 6 】

【化 1 3 6】

236	
237	
238	

10

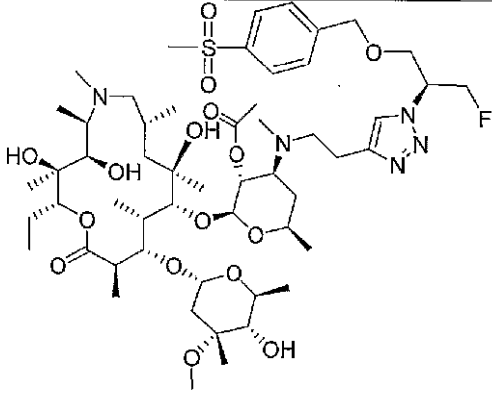
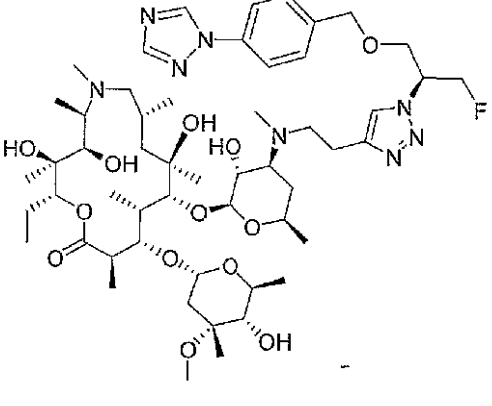
20

30

40

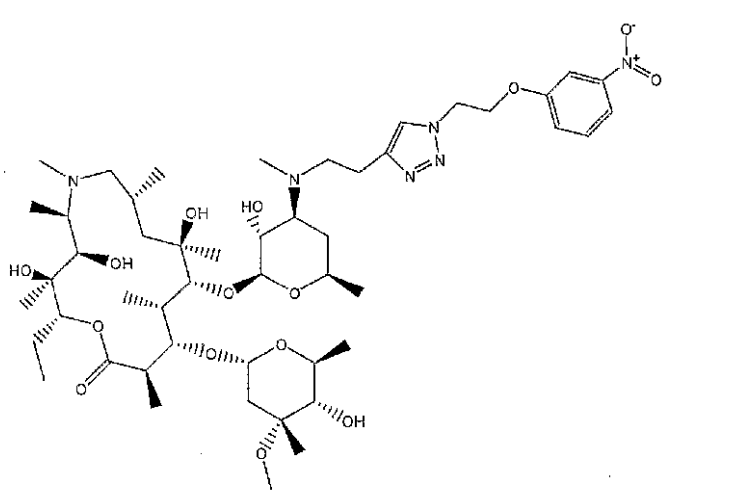
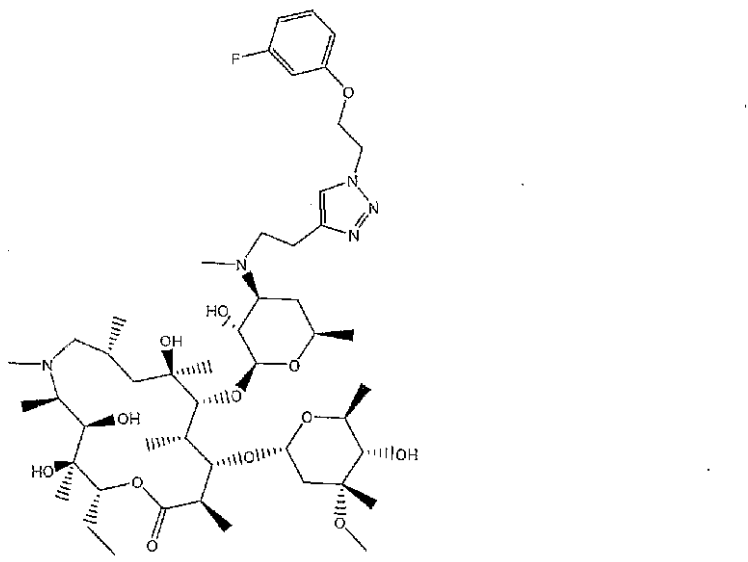
【 0 2 2 7 】

【化 1 3 7】

239		10
240		20
		30

【 0 2 2 8 】

【化 1 3 8】

241	
242	

10

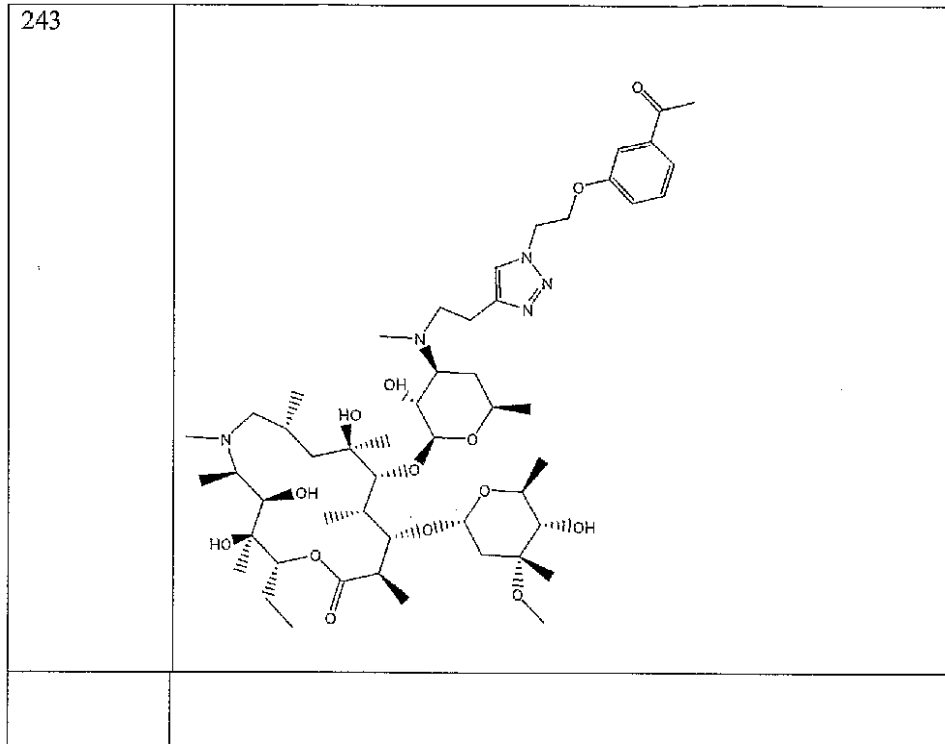
20

30

40

【 0 2 2 9 】

【化 1 3 9】



10

20

以下の表 2 ~ 5 には、以下の情報が含まれており、以下のようにまとめられている。

【 0 2 3 0】

第 1 列（「化合物」と示されている）には、上述の表 1 の化合物に対応する化合物番号が列挙されている。

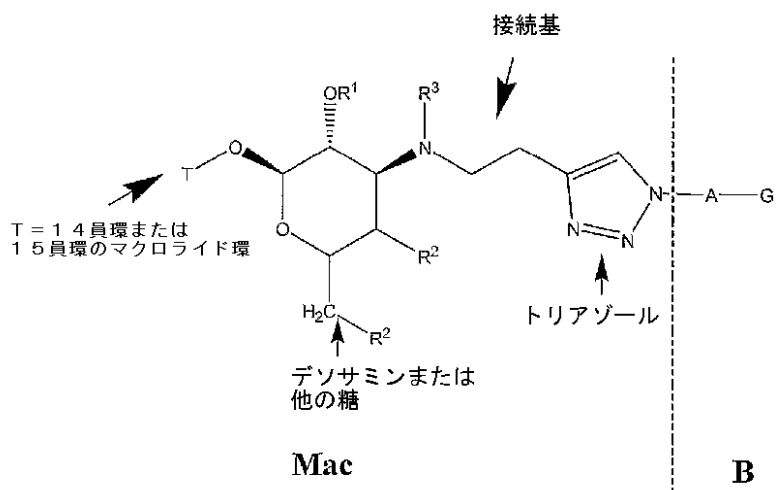
【 0 2 3 1】

第 2 列（「B」と示されている）には、各化合物でトリアゾール環に結合し、接続基を介してデソサミン糖または他の糖（ここで、デソサミン糖または他の糖は、14員環または15員環のマクロライド環であるTに結合している）に結合する「-A-G」と示されたフラグメントの構造が与えられている。「B」は、化合物の一部が以下の一般的な構造に示される点線の右側に示されるものに対応する。本明細書に記載の合成手順から、「B」部分は通常はアジドとして官能基化されており、その結果、適切なアルキンで環化付加した後のアジドが最終化合物のトリアゾール環に組み込まれていることが認識されるべきである。分子の残りの部分はMacと示されている。

30

【 0 2 3 2】

【化140】



10

第3列(「Mac」と示されている)には、「B」フラグメントに接続し、化合物の一部が上述の一般的な構造に示される点線の左側に示されるものに対応するマクロライドフラグメント(「T」14~15員環のマクロライド環、デソサミンまたは他の糖、接続基およびトリアゾールを含む)の各化合物の構造が与えられている。「Mac」フラグメントは省略語で示され、これらのフラグメントは以下のスキーム7に示されている。

20

【0233】

第4列(「収率」と示されている)には、対応するアジドおよびアルキニルで置換されたマクロライド化合物の環化付加から調製される化合物について入手可能な収率が与えられている。

【0234】

第5列(「LCMS」と示されている)には、各化合物について入手可能な場合、液体クロマトグラフィー質量分析データが与えられている。

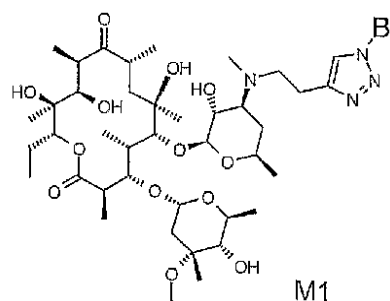
【0235】

スキーム7:表2~5のマクロライドフラグメントの「Mac」。ここで、「B」は以下の表2~5に定義されるとおりである。

30

【0236】

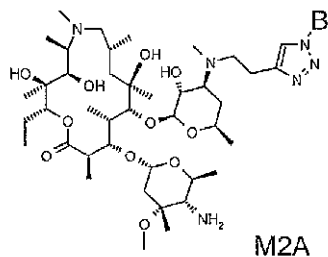
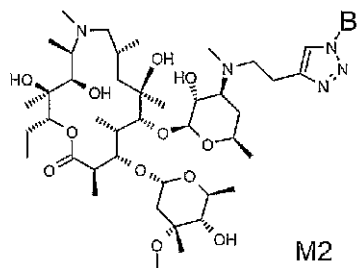
【化141】



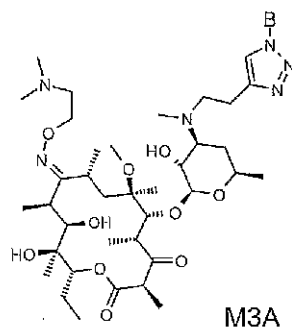
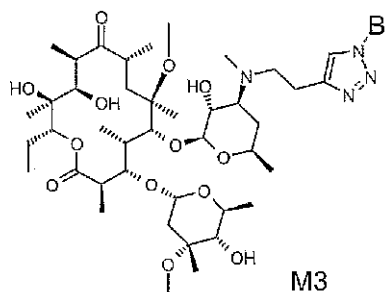
40

【0237】

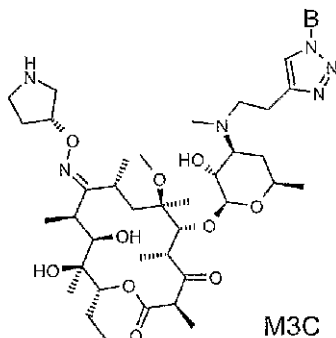
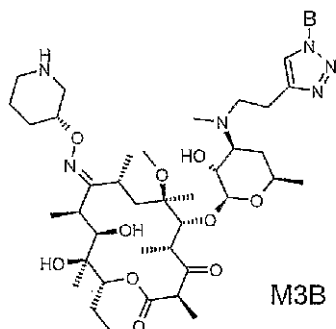
【化 1 4 2】



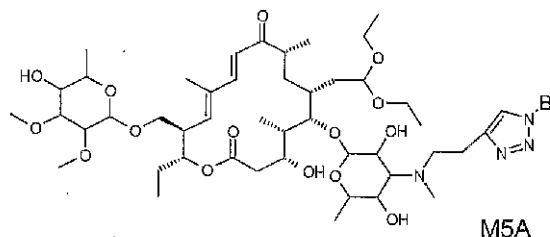
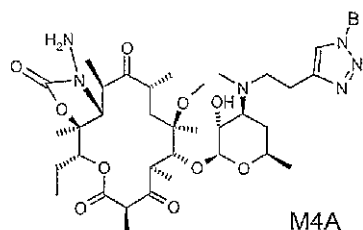
10



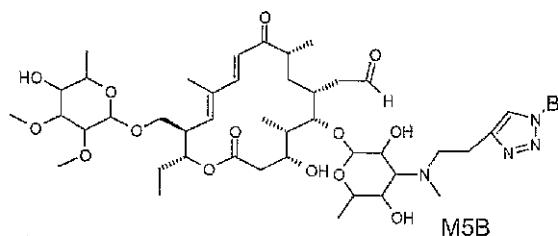
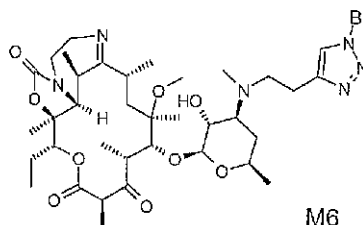
20



30



40



(実施例 1 - 化合物 101 ~ 198 の合成)

スキーム 100 ~ 101 および以下の表 2 は、化合物 101 ~ 198 の合成に関する。化合物 101 ~ 148、151 ~ 160、162、164、165、183、184 および 191 ~ 198 は、アルキニル中間体 3 を介して製造した。

【0238】

アジスロマイシン 1 を選択的に脱メチル化し、3'-N-デスメチルアジスロマイシン 2 を合成することによってアルキニル中間体 3 を製造した。この化合物 2 をアルキニルトシレート 11 で選択的にアルキル化してそれぞれアルキン 3 を得る。スキーム 101 に示

50

されるように、ヨウ化銅 (I) 存在下でアルキン 3 を対応するアジド 1 4 と反応させ、トリアゾール 1 0 1 ~ 1 4 9、1 5 1 ~ 1 6 0、1 6 2、1 6 4、1 6 5、1 8 3、1 8 4 および 1 9 1 ~ 1 9 8 を選択的に得る。

【0239】

化合物 1 6 3、1 6 8、1 7 1 ~ 1 8 2 および 1 8 5 ~ 1 9 0 をアジド化合物 1 6 1 から製造した。アジド化合物 1 6 1 をアミノ化合物 1 5 0 から製造し、この化合物をニトロ化合物 1 4 7 から製造した。

【0240】

化合物 1 6 9 および 1 7 0 をアジド化合物 1 6 7 から製造した。アジド化合物 1 6 7 をアミノ化合物 1 6 6 から製造し、この化合物をニトロ化合物 1 0 8 から製造した。

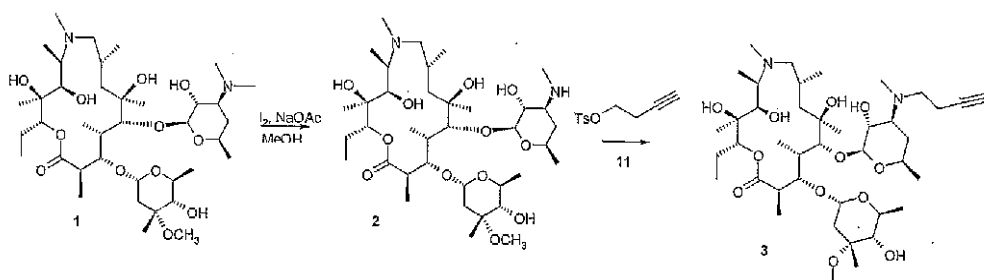
10

【0241】

スキーム 1 0 0 : アルキン 3 の合成

【0242】

【化 1 4 3】



20

(3 ' - N - デスメチルアジスロマイシン (2) の合成)

アジスロマイシン 1 (0 . 8 0 g、1 . 0 2 m m o l) および酢酸ナトリウム (N a O A c) (0 . 7 1 2 g、8 . 0 6 m m o l) を 8 0 % M e O H 水溶液 (2 5 m L) に溶解した。溶液を 5 0 まで加熱した後、ヨウ素 (I ₂) (0 . 2 7 2 g、1 . 0 7 m m o l) を 3 回のバッチに分けて 3 分以内に添加した。1 N 水酸化ナトリウム (N a O H) (1 m L) を 1 0 分間隔および 4 5 分間隔で添加して pH 8 ~ 9 で反応を維持した。4 5 分以内に溶液は無色になったが、2 時間攪拌を続けた。2 時間後に、T L C (C H ₂ C l ₂ / M e O H / H ₄ O H 1 0 : 1 : 0 . 0 5) によって 1 個の主生成物が示された (R f = 0 . 6 6)。反応物を室温まで冷却し、H ₄ O H (1 . 5 m L) を含有する H ₂ O (7 5 m L) に注ぎ、C H C l ₃ (3 x 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を H ₄ O H (1 . 5 m L) を含有する H ₂ O (3 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、溶媒を蒸発させて白色残渣を得た。残渣を C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H 1 8 : 1 : 0 . 0 5 ~ 1 0 : 1 : 0 . 0 5 で溶出するシリカゲルカラムで精製し、アミン 2 (0 . 4 1 g、5 5 %) を得た。

30

【0243】

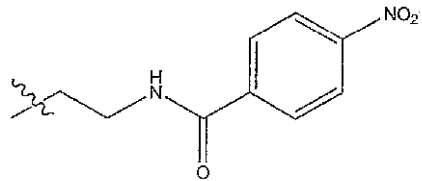
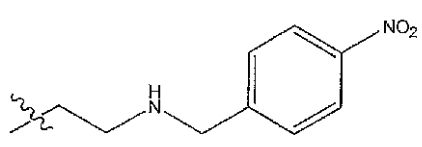
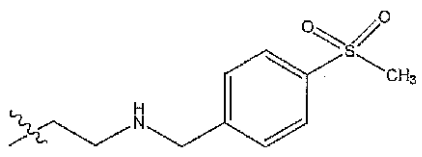
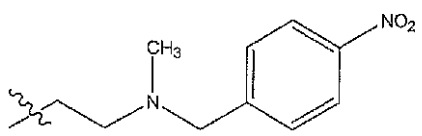
(アルキン 3 の合成)

3 ' - N - デスメチルアジスロマイシン 2 およびトシレート 1 1 の混合物を H u n i g 塩基中で攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、a H C O ₃ (a q) および食塩水で洗浄した。有機層を K ₂ C O ₃ で乾燥し、溶媒を蒸発させて生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムで精製し、3 を白色固体として得た。

40

【0244】

【化 1 4 4】

表2				
化合物	B	Ma c	収率 d	LCMS
101		M2	83%	512.0 (M + 2H) ²⁺
102		M2	24%	505.0 (M + 2H) ²⁺
103		M2	45%	521.5 (M + 2H) ²⁺
104		M2	87%	511.9 (M + 2H) ²⁺
105		M2	80%	530.1 (M + 2H) ²⁺

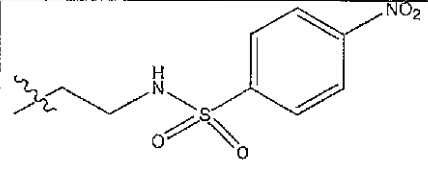
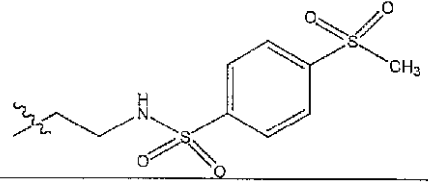
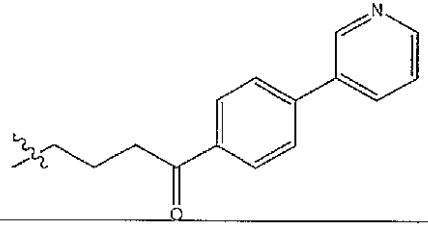
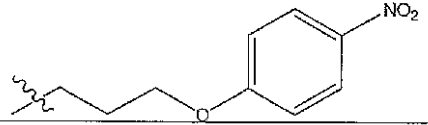
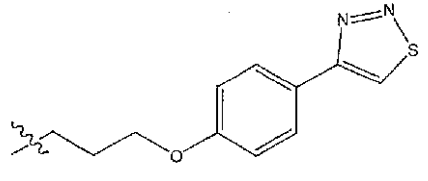
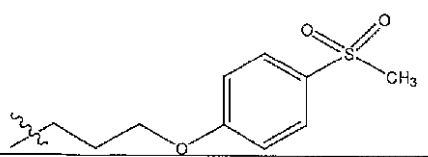
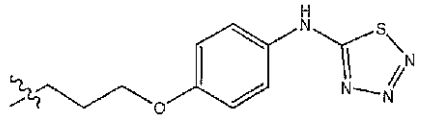
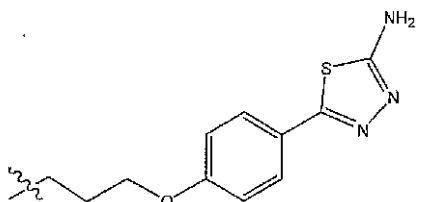
10

20

【 0 2 4 5】

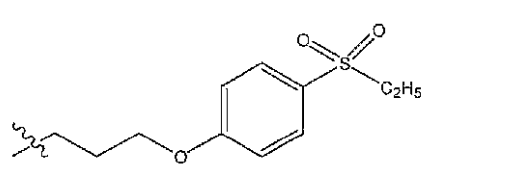
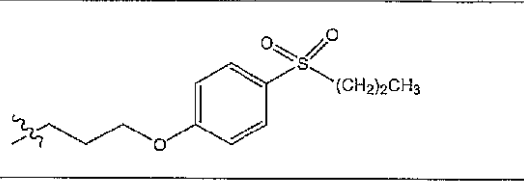
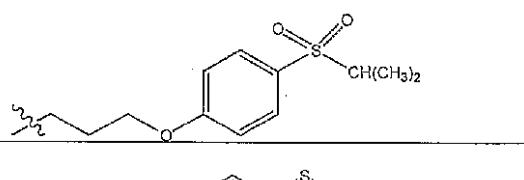
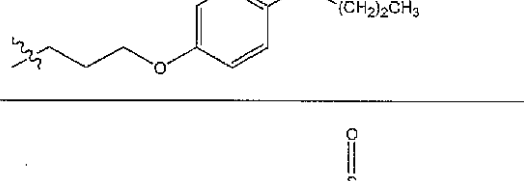
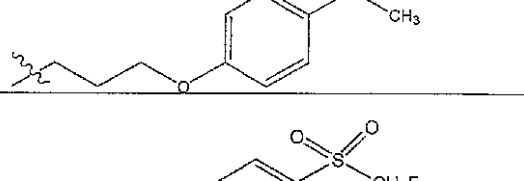
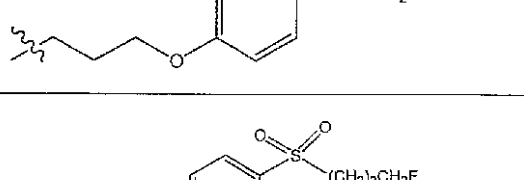
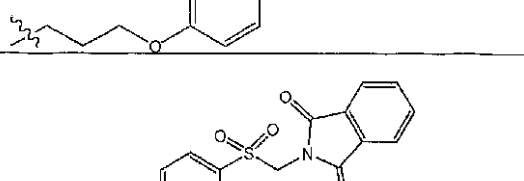
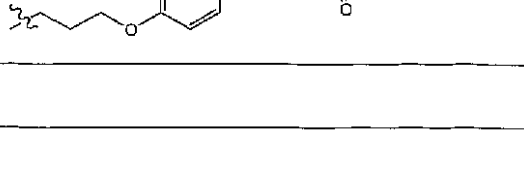
30

【化 1 4 5】

					
106		M2	66%	546.6 (M + 2H) ²⁺	10
107		M2	76%	527.7 (M + 2H) ²⁺	
108		M2	74%	505.6 (M + 2H) ²⁺	20
109		M2	62%	525.1 (M + 2H) ²⁺	
110		M2	95%	522.1 (M + 2H) ²⁺	30
111		M2	27%	533.1 (M + 2H) ²⁺	
112		M2	46%	532.4 (M + 2H) ²⁺	40

【 0 2 4 6 】

【化 1 4 6】

113		M2	72%	529.1 (M+2H) ²⁺
114		M2	78%	536.1 (M+2H) ²⁺
115		M2	71%	536.1 (M+2H) ²⁺
116		M2	84%	520.1 (M+2H) ²⁺
117		M2	77%	514.1 (M+2H) ²⁺
118		M2	96%	531.1 (M+2H) ²⁺
119		M2	87%	545.1 (M+2H) ²⁺
120		M2	86%	594.6 (M+2H) ²⁺
121		M2	86%	549.1 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

【 0 2 4 7 】

【化 1 4 7】

122		M2	88%	541.1 (M+2H) ²⁺
123		M2	81%	533.1 (M+2H) ²⁺
124		M2	36%	546.1 (M+2H) ²⁺
125		M2	74%	536.6 (M+2H) ²⁺
126		M2	77%	1042.7 (M+H) ⁺
127		M2	60%	536.1 (M+2H) ²⁺
128		M2	50%	533.7 (M+2H) ²⁺
129		M2	64%	557.2 (M+2H) ²⁺

10

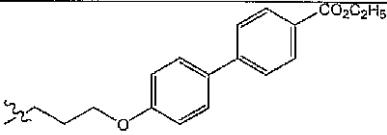
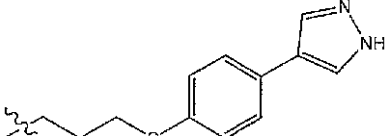
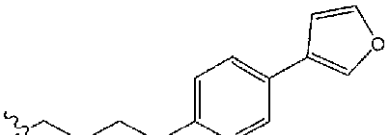
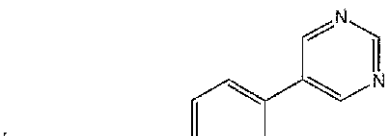
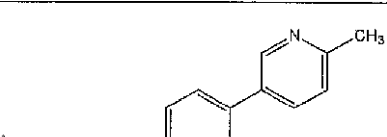
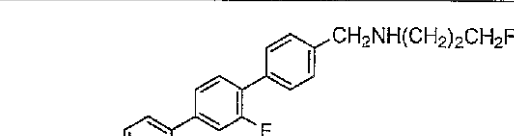
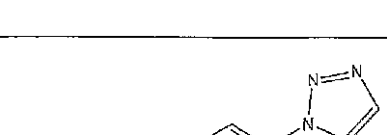
20

30

40

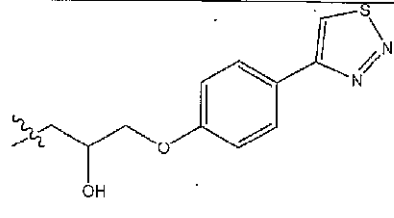
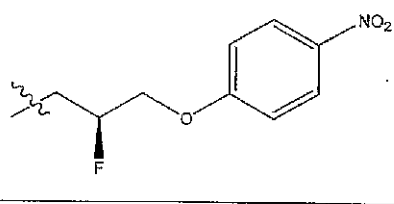
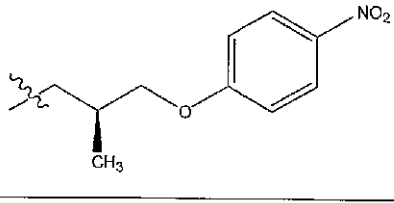
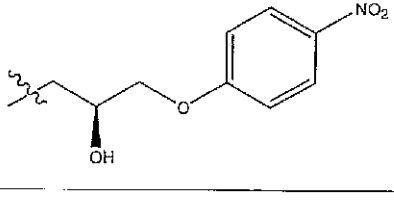
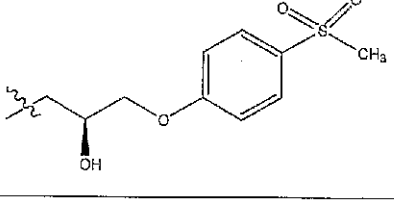
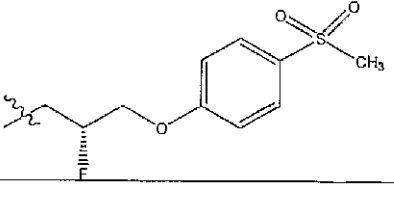
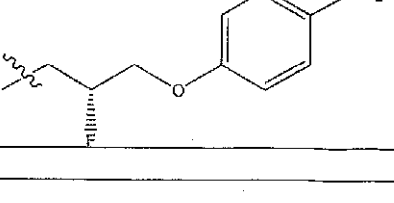
【 0 2 4 8 】

【化 1 4 8】

					
130		M2	25%	516.2 (M+2H) ²⁺	10
131		M2	37%	515.9 (M+2H) ²⁺	
132		M2	60%	522.1 (M+2H) ²⁺	20
133		M2	80%	528.2 (M+2H) ²⁺	
134		M2	--	--	30
135		M2	82%	486.1 (M+2H) ²⁺	
136		M2	88%	533.1 (M+2H) ²⁺ 1064.8	40

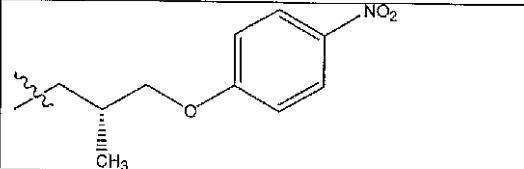
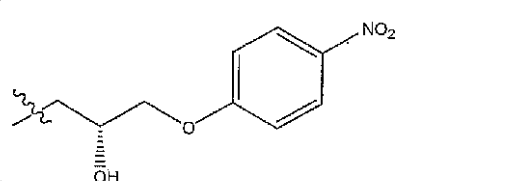
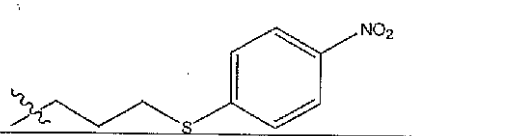
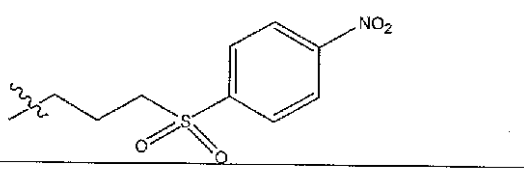
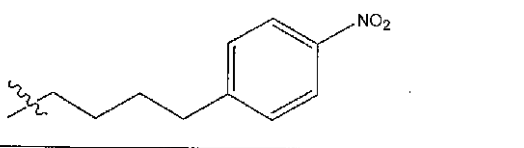
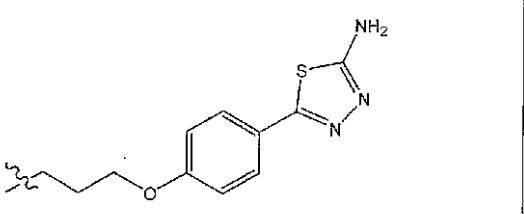
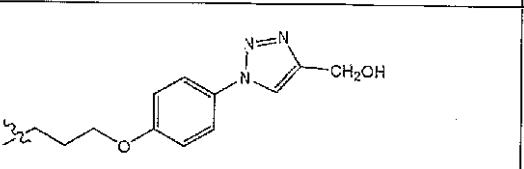
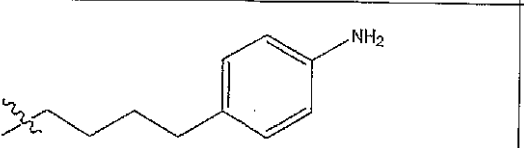
【 0 2 4 9 】

【化 1 4 9】

				$(M + H)^+$	
137		M2	61%	514.6 $(M + 2H)^{2+}$ 1064.8 $(M + H)^+$	10
138		M2	85%	512.6 $(M + 2H)^{2+}$ 1024 $(M + H)^+$	20
139		M2	79%	513.6 $(M + 2H)^{2+}$	20
140		M2	75%	530 $(M + 2H)^{2+}$	30
141		M2	78%	531 $(M + 2H)^{2+}$ 1060.7 $(M + H)^+$	30
142		M2	56%	514.6 $(M + 2H)^{2+}$ 1064.8 $(M + H)^+$	40
143		M2	88%	512.6	

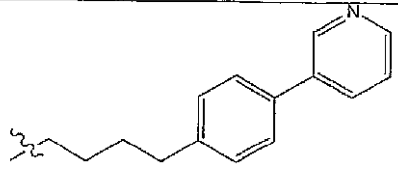
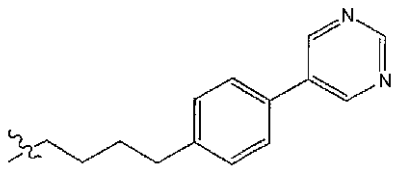
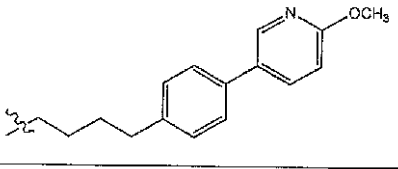
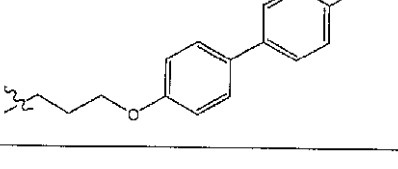
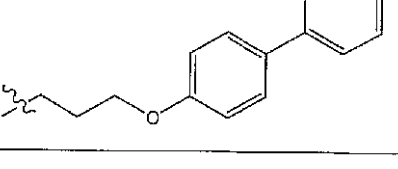
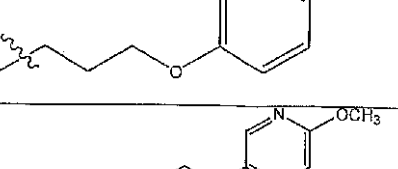
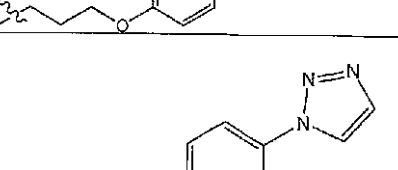

【 0 2 5 0 】

【化 1 5 0】

				$(M+2H)^{2+}$ 1024 $(M+H)^+$	
144		M2	94%	513.6 $(M+2H)^{2+}$	10
145		M2	92%	533.1 $(M+2H)^{2+}$	
146		M2	90%	529.5 $(M+2H)^{2+}$	20
147		M2	81%	504.5 $(M+2H)^{2+}$	
148		M2	64%	515.6 $(M+2H)^{2+}$ 1030.0 $(M+H)^+$	30
149		M2	77%	530.6 $(M+2H)^{2+}$	
150		M2	--	489.4 $(M+2H)^{2+}$	
151		M2	94%	520.5 $(M+2H)^{2+}$	40

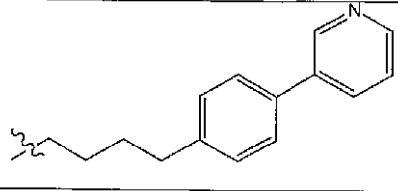
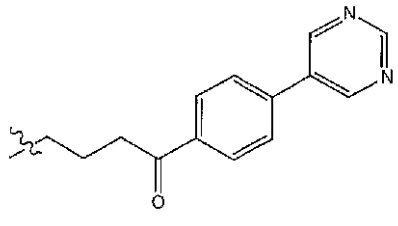
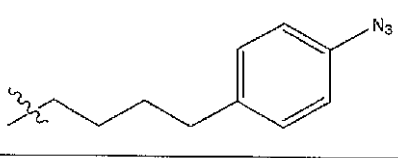
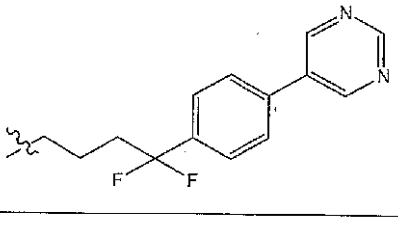
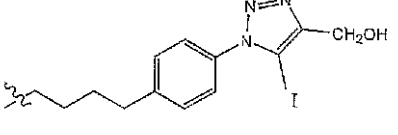
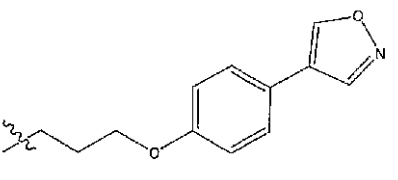
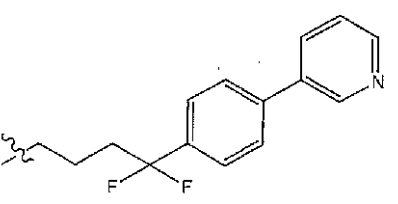
【 0 2 5 1 】

【化 1 5 1】

					
152		M2	65%	521.0 (M+2H) ²⁺	10
153		M2	98%	535.6 (M+2H) ²⁺	
154		M2	70%	528.8 (M+2H) ²⁺	20
155		M2	66%	521.6 (M+2H) ²⁺	
156		M2	40%	505.6 (M+2H) ²⁺	30
157		M2	82%	536.8 (M+2H) ²⁺	
158		M2 A	20%	515.0 (M+2H) ²⁺	40
159		M2	60%	520.3	

【 0 2 5 2 】

【化 1 5 2】

		A		$(M+2H)^{2+}$	
160		M2	61%	528.1 $(M+2H)^{2+}$	10
161		M2	--	502.7 $(M+2H)^{2+}$	
162		M2	40%	539.0 $(M+2H)^{2+}$	20
163		M2	--	593.8 $(M+2H)^{2+}$	
164		M2	60%	516.6 $(M+2H)^{2+}$	30
165		M2	77%	538.6 $(M+2H)^{2+}$	40
166		M2	--	--	

【 0 2 5 3 】

【化 1 5 3】

167		M2	--	503.6 (M+2H) ²⁺
168		M2	--	551.6 (M+2H) ²⁺
169		M2	--	552.8 (M+2H) ²⁺
170		M2	--	531.6 (M+2H) ²⁺
171		M2	--	537.7 (M+2H) ²⁺
172		M2	--	558.2 (M+2H) ²⁺
173		M2	--	537.1 (M+2H) ²⁺
174		M2	--	554.2 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

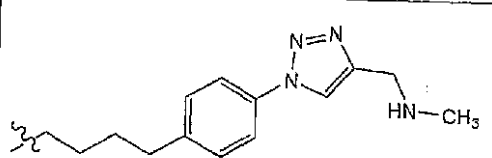
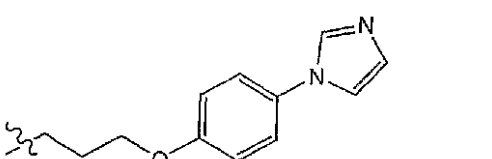
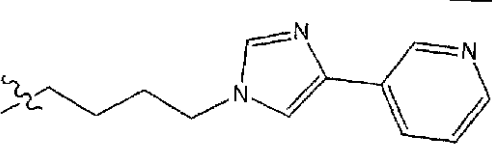
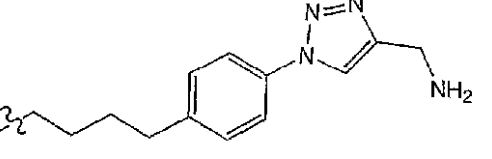
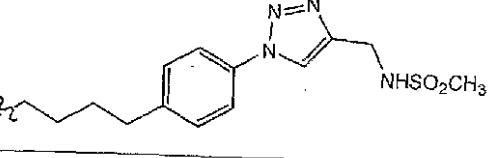
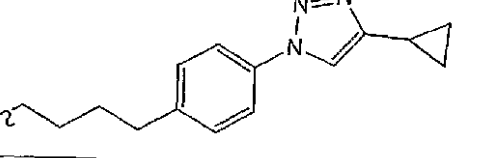
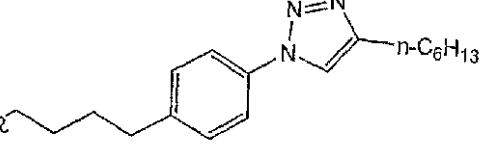
【 0 2 5 4】

【化 1 5 4】

175		M2	--	544.6 (M+2H) ²⁺	10
176		M2	--	522.8 (M+2H) ²⁺	
177		M2	--	537.8 (M+2H) ²⁺	20
178		M2	--	536.7 (M+2H) ²⁺	
179		M2	--	542.8 (M+2H) ²⁺	30
180		M2	--	544.1 (M+2H) ²⁺	
181		M2	--	554.4 (M+2H) ²⁺	40

【 0 2 5 5 】

【化 1 5 5】

182		M2	--	537.2 (M+2H) ²⁺
183		M2	85%	515.1 (M+2H) ²⁺
184		M2	47%	515.4 (M+2H) ²⁺
185		M2	--	530.0 (M+2H) ²⁺
186		M2	--	569.3 (M+2H) ²⁺
187		M2	--	535.8 (M+2H) ²⁺
188		M2	--	557.8 (M+2H) ²⁺
189		M2	--	543.8 (M+2H) ²⁺

10

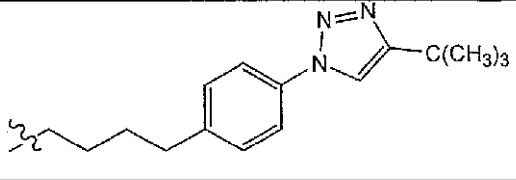
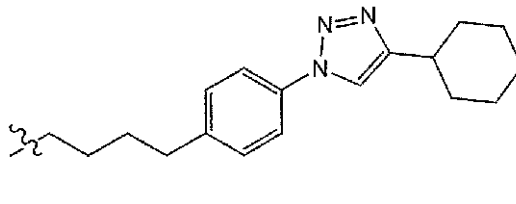
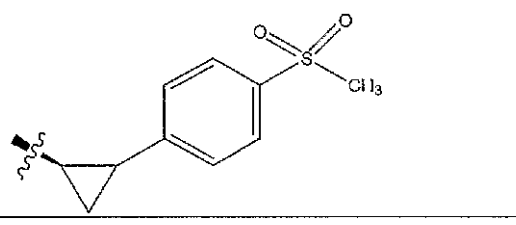
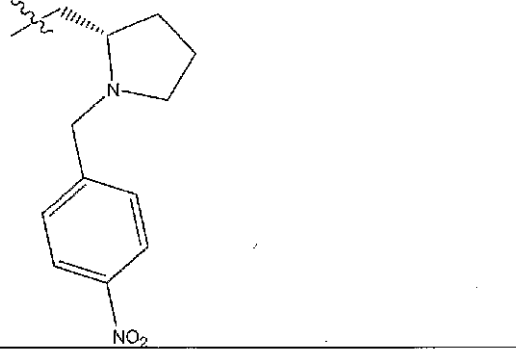
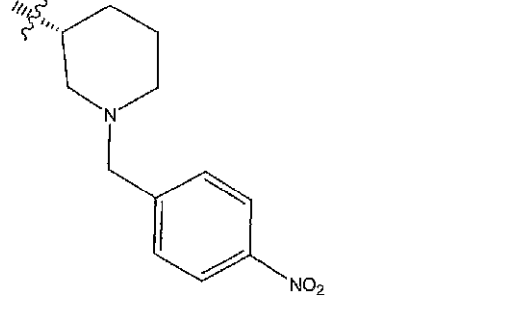
20

30

40

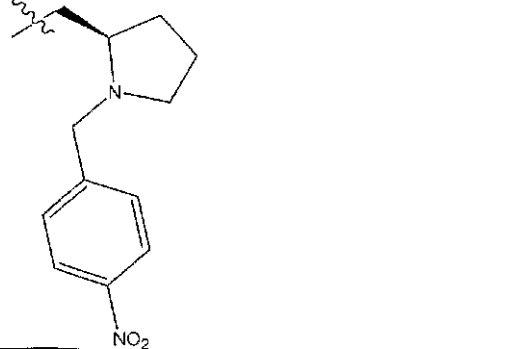
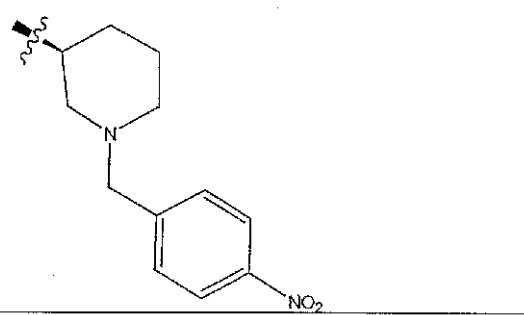
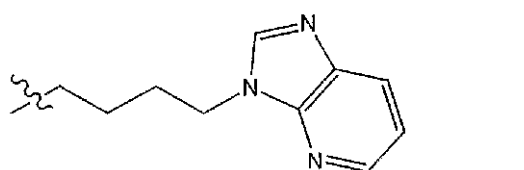
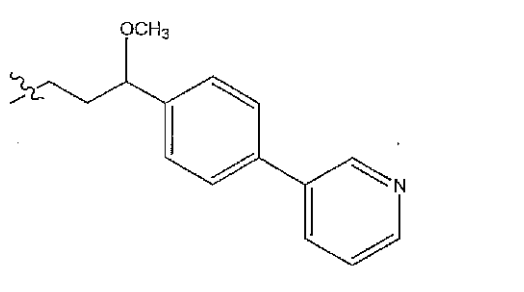
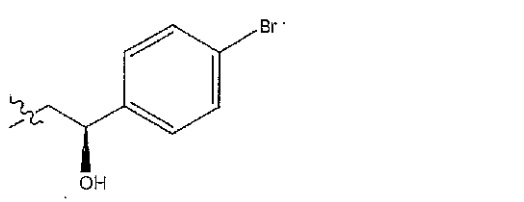
【 0 2 5 6 】

【化 1 5 6】

					
190		M2	--	556.8 (M+2H) ²⁺	10
191		M2	90%	1024.9 (M+H) ⁺ 513.0 (M+2H) ²⁺	20
192		M2	50%	525.1 (M+2H) ²⁺	30
193		M2	34%	525.1 (M+2H) ²⁺	40
194		M2	33%	525.1 (M+2H) ²⁺	

【 0 2 5 7 】

【化 1 5 7】

				
195		M2	56%	525.1 (M+2H) ²⁺
196		M2	93%	1004.1 (M+H) ⁺ 502.5 (M+2H) ²⁺
197		M2	81%	521.6 (M+2H) ²⁺
198		M2	75%	516.0 (M+2H) ²⁺

10

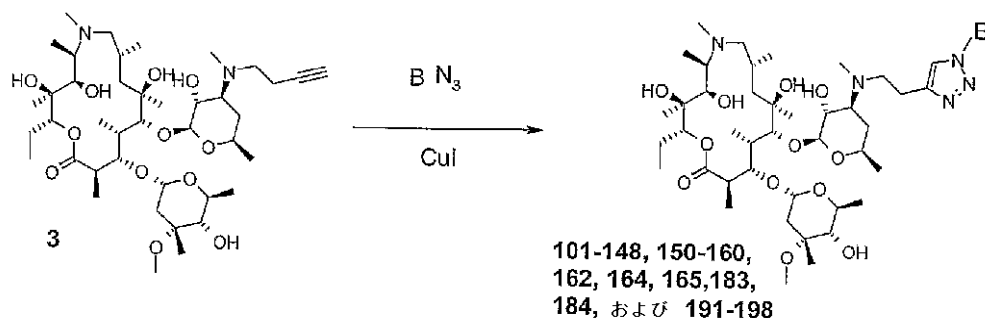
20

30

スキーム 101 : 化合物 101 ~ 148、150 ~ 160、162、164、165、183、184 および 191 ~ 198 の合成
【 0 2 5 8 】

40

【化 1 5 8】



10

式中、Bは表2に定義されるとおりである。化合物101～148、151～160、162、164、165、183、184および191～198を以下に記載の方法にきわめてよく似た条件下で対応するアジド14(B-N₃)を用いてアルキン3から製造した。それぞれの反応が完結するまでに必要な時間はさまざまであり、以下に挙げるいくつかの因子に依存している：特定の基質；Cu(I)塩の使用量；Hunig塩基の有無；および反応物の濃度。TLCおよび/またはLCMSによって出発物質の消失について反応をモニタリングし、典型的には約2時間～約72時間かかった。分析によって出発物質のアルキン基質が実質的に消費されたことが示されたら、反応を停止させた。ワークアップおよび精製のプロトコルは、典型的には、以前に使用されたものである。記載されたワークアップ手順をわずかに変更したものを使用してもよい(このような変更としては、異なる水性洗浄溶液を使用、抽出に異なる有機溶媒を使用、有機抽出物を乾燥するのに他の無水塩を使用、および化合物のクロマトグラフィー精製に異なる溶媒混合物を使用、が挙げられる)。あらゆる場合で、反応混合物をワークアップ、生成物を抽出、有機抽出物を乾燥するのに使用する方法、および標題化合物を単離し、精製する方法は、典型的には、有機合成分野の当業者にはよく知られた手順である。これらのプロセスで重要であることがわかっている反応生成物の単離および精製に使用されるプロトコルは特別なものでも珍しいものでもない。化合物101～148、151～160、162、164、165、183、184および191～198を合成するための単離された化学物質の収率はさまざまであり、表2の右から2番目の列に示している。

20

30

【0259】

アジド化合物161と対応するアルキンとの環化付加によって化合物149、171～182および185～190を調製した。アジド化合物161をアミン150から調製し、この化合物をニトロ化合物147から調製した。化合物169および170をアジド化合物167の環化付加から調製した。アジド化合物167をアミノ化合物166から調製し、この化合物をニトロ化合物108から調製した。

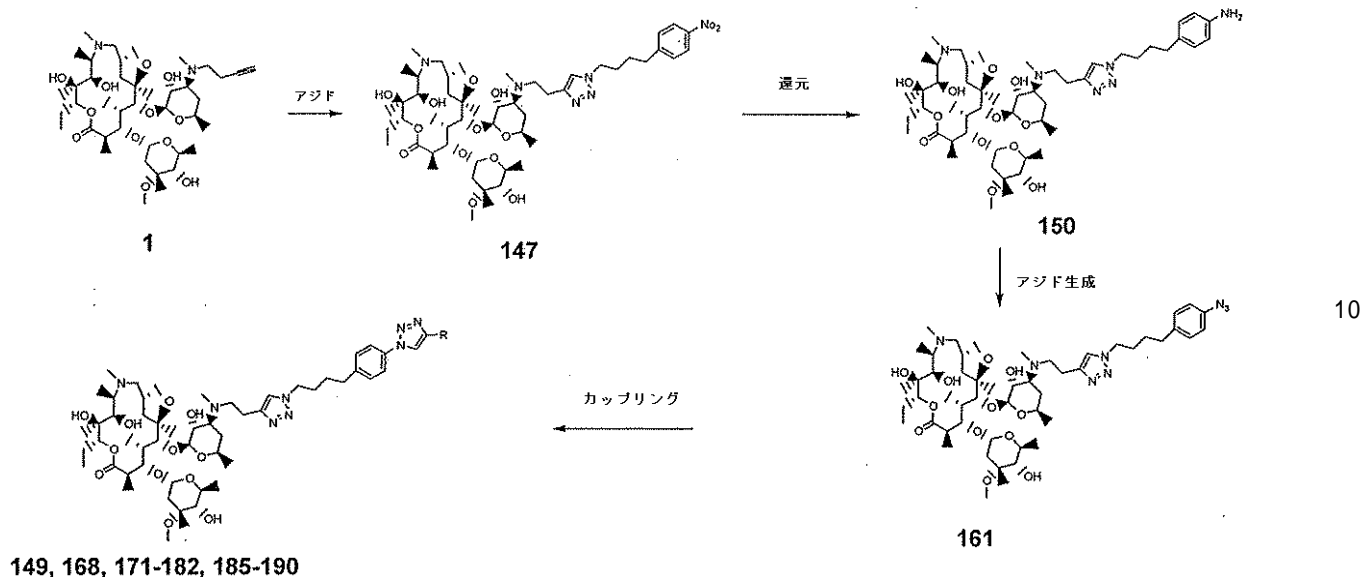
【0260】

以下のスキームは、化合物(例えば、149、168、171～182および185～190)の一般的な合成を示す。

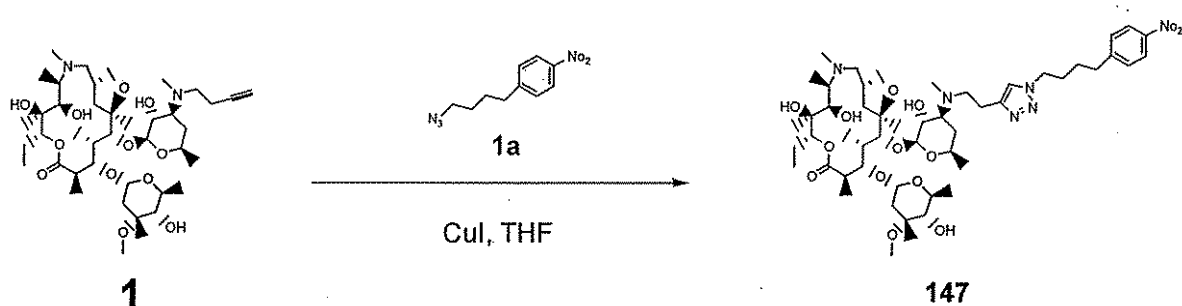
【0261】

40

【化159】



化合物147の合成



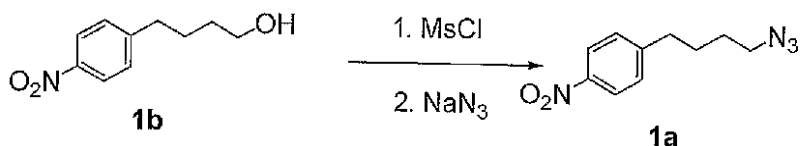
化合物1 1.550 g (1.97 mmol)、アジド1a 0.650 g (2.95 mmol) およびCuI 0.375 g (1.97 mmol) のTHF 40 ml 溶液 (溶液中に数滴のHunig塩基) をアルゴン下で6時間攪拌した。この反応混合物に10%アンモニア水溶液50 ml を添加し、この溶液を10分間攪拌し、CH₂Cl₂ (40 × 3) で抽出し、合わせたCH₂Cl₂ 層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物147 1.520 g を得た。

【0262】

(アジド1aの合成)

【0263】

【化160】



化合物1b 3.000 g (15.37 mmol)、Hunig塩基5.36 ml (30.73 mmol) のDMF 30 ml 溶液に0 でMsCl 1.79 ml (23.05 mmol) を添加した。この反応混合物を25 で2時間加熱した。この混合物にNaN₃ 1.998 g (30.73 mmol) を添加し、70 で16時間加熱した。反応混合物をH₂O (50 ml) で希釈し、エーテルで抽出し、合わせたエーテル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して所望の生成物1a 2.670 g を得た。

【0264】

10

20

30

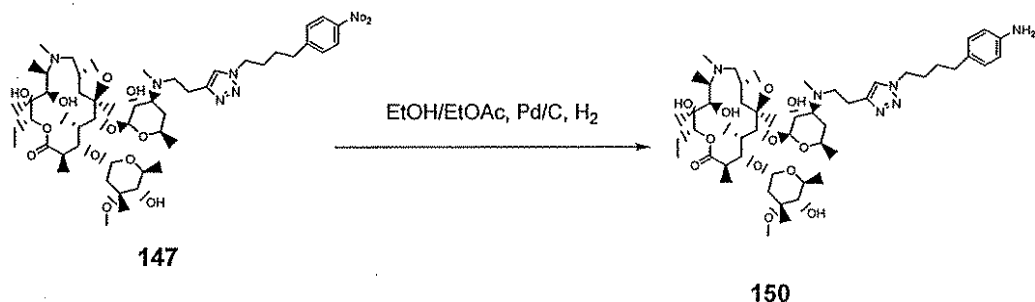
40

50

(化合物150の合成)

【0265】

【化161】



10

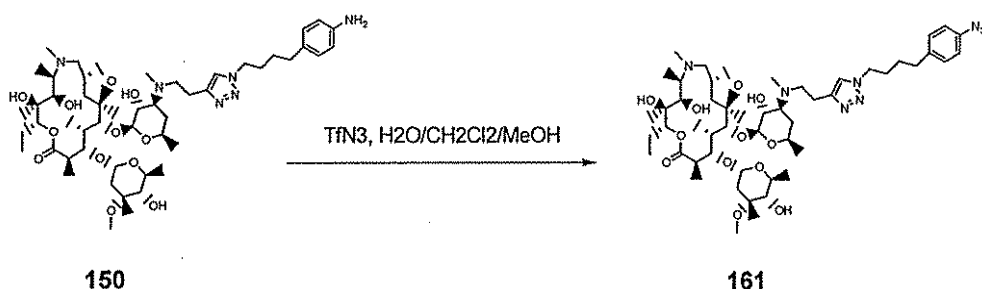
化合物147 0.570 g (0.57 mmol)、Pd/C (10%) 0.057 g のEtOH/EtOAc (1:1) 10 ml 溶液をH₂ 雰囲気下(風船)で24時間攪拌した。この反応混合物をセライトろ過し、CH₂Cl₂で洗浄し、ろ液を濃縮し、乾燥して、定量的な収率で所望の生成物を得た。MS: (M+2)/2 489.4。

【0266】

(化合物161の合成)

【0267】

【化162】



20

NaN₃ 0.101 g (1.55 mmol) のH₂O 2 ml およびCH₂Cl₂ 2 ml の溶液に、0 でTf₂O 0.13 ml (0.78 mmol) を添加した。この反応混合物を0 で2時間攪拌し、CH₂Cl₂ (3 ml × 2) で抽出した。合わせたCH₂Cl₂ 層を、化合物150 0.190 g (0.19 mmol)、Et₃N 0.11 ml のMeOH 2 ml、H₂O 2 ml 溶液に0 で添加した。この新しい反応混合物を25 まで加温し、20時間攪拌した。この反応物を飽和NaHCO₃ 水溶液(30 ml)で希釈し、CH₂Cl₂ (30 ml × 3) で抽出した。合わせたCH₂Cl₂ 層を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮し、精製して生成物161 0.130 g を得た。MS: (M+2)/2 502.7。

30

【0268】

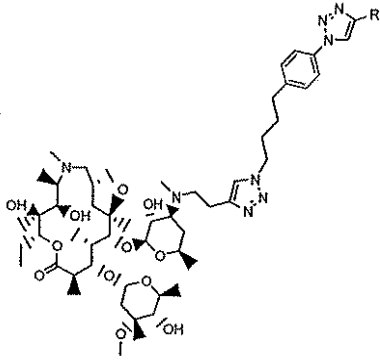
(以下の化合物の合成)

化合物149、168、171~182 および185 を、アジド161 と以下の表2A に示す対応するアルキンとから製造した。

40

【0269】

【化 1 6 3】



149, 168, 171-182, および 185-190

【 0 2 7 0 】

【化 1 6 4】

表 2A	
化合物	アルキン
149	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$
168	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$
171	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
172	

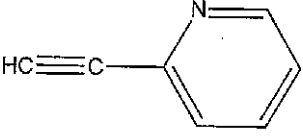
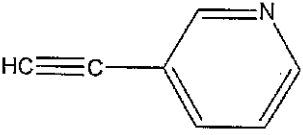
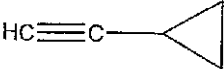
【 0 2 7 1 】

10

20

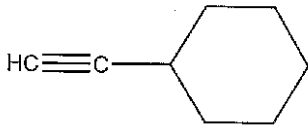
30

【化 1 6 5】

	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	
173	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CONH}_2$	
174		10
175	$\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	
176	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	
177	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
178	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COCH}_3$	20
179	$\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
180	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
181		30
182	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	
185	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2$	
186	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
187		40

【 0 2 7 2 】

【化 1 6 6】

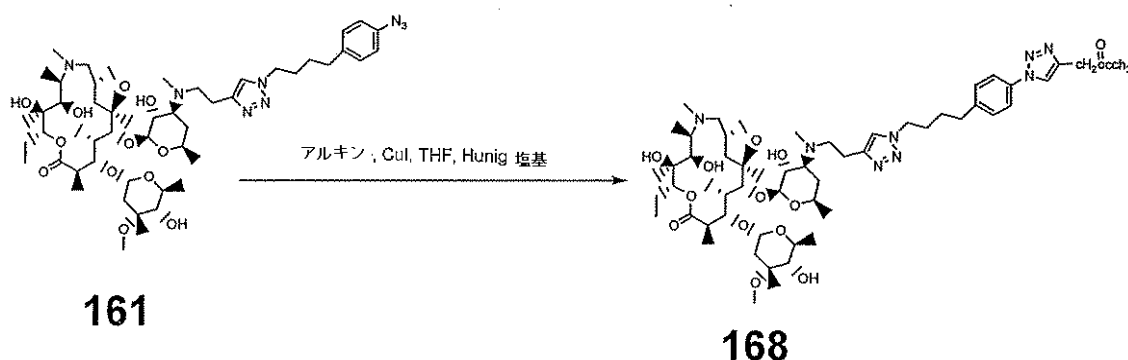
188	$\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
189	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
190	

10

上述の化合物を以下に示す反応スキームで製造した。化合物 1 6 8 の合成は、この反応を一般的に行う方法を示すために与えられている。

【 0 2 7 3】

【化 1 6 7】



20

化合物 1 1.700 g (1.69 mmol)、酢酸プロパルギル 0.333 g (3.39 mmol) および CuI 0.323 g (1.69 mmol) の THF 6.0 ml 溶液 (溶液中に数滴の Hunig 塩基) をアルゴン下で 6 時間攪拌した。この反応混合物に 10% アンモニア水溶液 50 ml を添加し、この溶液を 10 分間攪拌し、 CH_2Cl_2 (50 ml \times 3) で抽出し、合わせた CH_2Cl_2 層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して生成物 (168) 1.900 g を得た。

30

【 0 2 7 4】

(化合物 1 7 1 の合成)

化合物 1 6 1 0.100 g から : 1 7 1 0.060 g。

【 0 2 7 5】

(化合物 1 7 2 の合成)

化合物 1 6 1 0.100 g から : 1 7 2 0.081 g。

40

【 0 2 7 6】

(化合物 1 7 3 の合成)

化合物 1 6 1 0.100 g から : 1 7 3 0.066 g。

【 0 2 7 7】

(化合物 1 7 4 の合成)

化合物 1 6 1 0.100 g から : 1 7 4 0.072 g。

【 0 2 7 8】

(化合物 1 7 5 の合成)

化合物 1 6 1 0.100 g から : 1 7 5 0.072 g。

【 0 2 7 9】

50

(化合物176の合成)

化合物161 0.100 g から : 176 0.088 g。

【0280】

(化合物177の合成)

化合物161 0.100 g から : 177 0.073 g。

【0281】

(化合物178の合成)

化合物161 0.100 g から : 178 0.065 g。

【0282】

(化合物179の合成)

化合物161 0.100 g から : 179 0.072 g。

【0283】

(化合物180の合成)

化合物161 0.100 g から : 180 0.072 g。

【0284】

(化合物181の合成)

化合物161 0.100 g から : 181 0.038 g。

【0285】

(化合物182の合成)

化合物161 0.100 g から : 182 0.038 g。

【0286】

(化合物185の合成)

化合物161 0.100 g から : 185 0.042 g。

【0287】

(化合物186の合成)

化合物161 0.100 g から : 186 0.082 g。

【0288】

(化合物187の合成)

化合物161 0.100 g から : 187 0.085 g。

【0289】

(化合物188の合成)

化合物161 0.100 g から : 188 0.082 g。

【0290】

(化合物189の合成)

化合物161 0.100 g から : 189 0.040 g。

【0291】

(化合物190の合成)

化合物161 0.100 g から : 190 0.040 g。

【0292】

(化合物166、167、169および170の合成)

【0293】

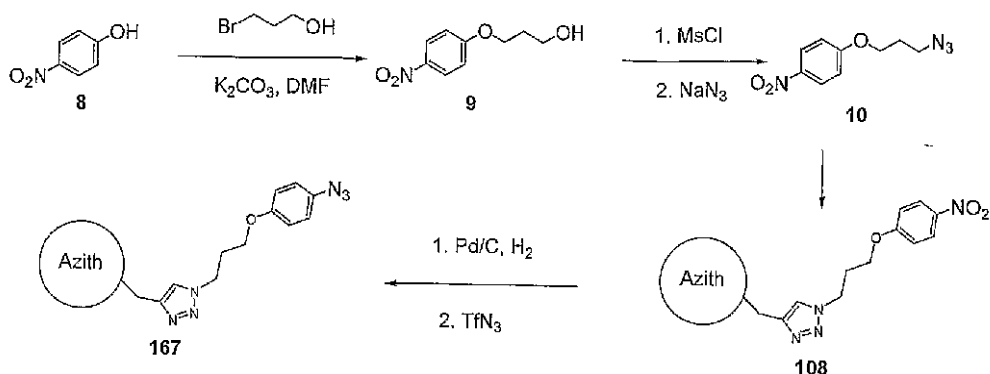
10

20

30

40

【化168】

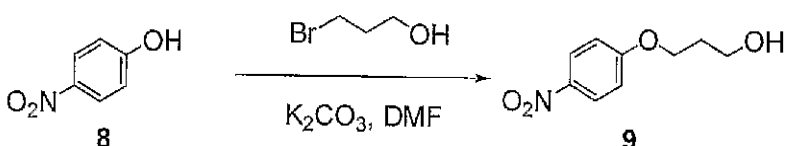


10

(化合物9の合成)

【0294】

【化169】



化合物 8 0.500 g (3.59 mmol)、臭素 0.600 g (4.31 mmol) および K_2CO_3 1.490 g (10.78 mmol) の DMF 10 ml 溶液を 70 で 16 時間加熱した。この反応混合物を H_2O (30 ml) で希釈し、エーテル (50 ml \times 3) で抽出し、合わせたエーテル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物 0.720 g を得た。さらに精製せず、次の反応に直接使用した。

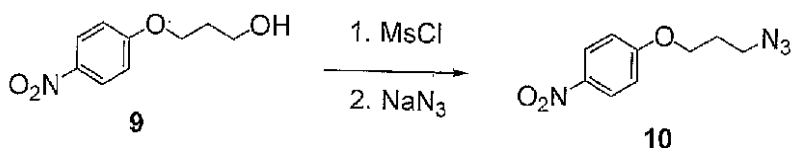
20

【0295】

(化合物10の合成)

【0296】

【化170】



30

化合物 9 0.720 g (3.65 mmol)、Hunig 塩基 1.27 ml (7.31 mmol) の DMF 10 ml 溶液に 0 で MsCl 0.43 ml (5.48 mmol) を添加した。この反応混合物を 25 で 2 時間加熱した。この混合物に NaN_3 0.475 g (7.31 mmol) を添加した。次いで、70 で 16 時間加熱した。この反応混合物を H_2O (30 ml) で希釈し、エーテルで抽出し、合わせたエーテル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して所望生成物 0.680 g を得た。この生成物はかなり純粋であった。さらなる精製は必要ではなかった。

40

【0297】

(化合物108の合成)

【0298】

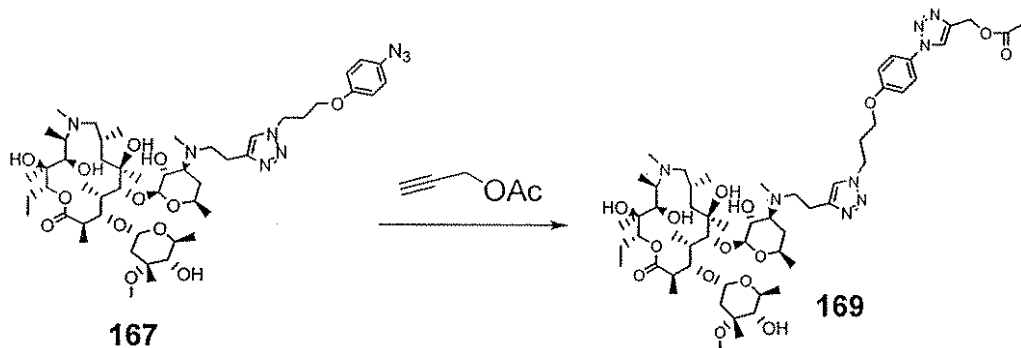
OH 2 ml および H₂O 2 ml 溶液に 0 で添加した。この新しい反応混合物を 25 まで加温し、20 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 ml) で希釈し、CH₂Cl₂ (30 ml × 3) で抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 層を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮し、精製して 167 0.060 g を得た。

【0303】

(化合物 169 の合成)

【0304】

【化 174】



10

化合物 167 0.055 g (0.055 mmol)、酢酸プロパルギル 0.011 g (0.11 mmol) および CuI 0.010 g (0.055 mmol) の THF 1 ml 溶液 (溶液中に数滴の Hunig 塩基) をアルゴン下で 4 時間攪拌した。この反応混合物に 10% アンモニア水溶液 20 ml を添加し、この溶液を 10 分間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 × 3) で抽出し、合わせた CH₂Cl₂ 層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、分取 TLC で精製して 169 0.038 g を得た。MS: (M+2)/2 552.8。

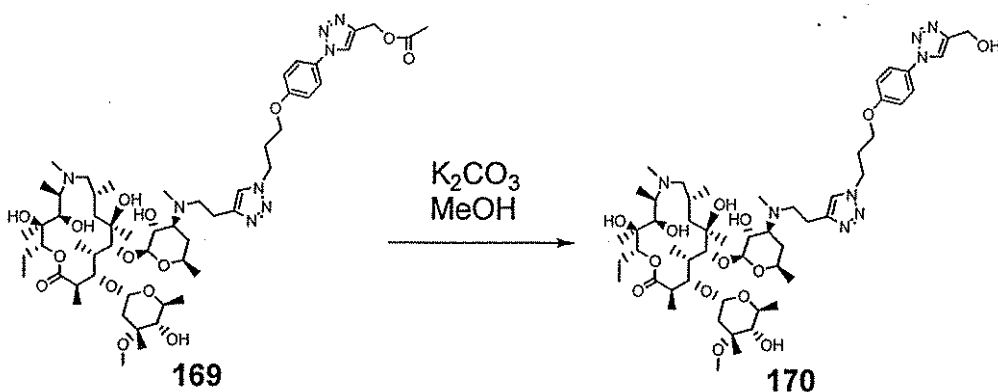
20

【0305】

(化合物 170 の合成)

【0306】

【化 175】



30

化合物 169 0.020 g (0.018 mmol) および K₂CO₃ 0.006 g (0.036 mmol) の MeOH 2 ml 溶液を 25 で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ 2 ml に溶解した。懸濁物をピペットカラムでろ過し、ろ液を濃縮して 170 0.016 g を得た。MS: (M+2)/2 531.6。

40

【0307】

(実施例 2 - 化合物 201 ~ 207 および 226 の合成)

以下のスキーム 103 および 104 には化合物 201 ~ 207 および 226 の合成を示す。表 3 を参照。クラリスロマイシンを脱メチル化して 3'-N-デスメチル-クラリスロマイシン 21 を得た。アミン 21 をトシレート 11 で選択的に N-アルキル化してアルキン 27 を得た。スキーム 104 に示されるように、ヨウ化銅 (I) 存在下でアルキン 2

50

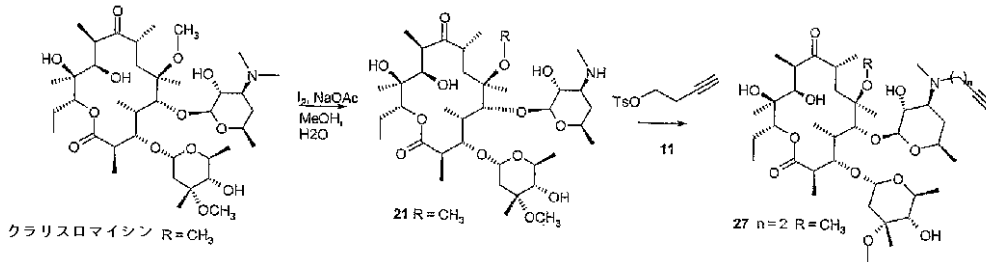
7を対応するアジド14と反応させ、トリアゾール201~207および226を選択的に得た。

【0308】

スキーム103：アルキン27の合成

【0309】

【化176】



10

(3'-N-デスメチル-クラリスロマイシン21の合成)

クラリスロマイシン(1.00g, 1.3mmol)および aOAc · 3H₂O (0.885g, 6.5mmol)の混合物にMeOH-H₂O(20mL, 4:1)を添加し、この混合物を55~60 に加熱した。ヨウ素(0.330g, 1.3mmol)を何度かにわけて添加し、この反応物を55~60 で3時間攪拌した。この反応混合物を水酸化アンモニウム1mlを含有するCHCl₃ 50mlに注いだ。CHCl₃(4×50mL)で抽出し、水酸化アンモニウム5mLを含有する水(70mL)で洗浄し、乾燥し(無水Na₂SO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃:MeOH:NH₄OH 100:10:0.1)で精製し、21を得た。収量: 0.9g(92%)。

20

【0310】

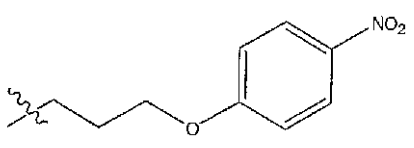
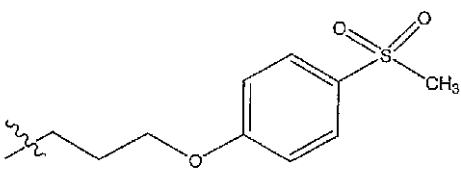
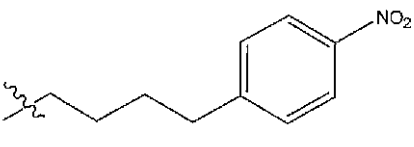
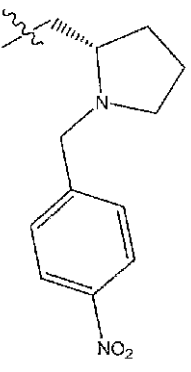
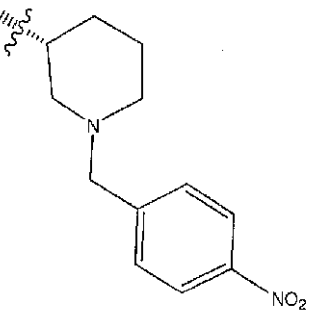

(アルキン27の合成)

無水THFおよびHunig塩基中の3'-N-デスメチル-クラリスロマイシン21およびトシレート11の混合物を攪拌した。この反応物をCH₂Cl₂に注ぎ、2%NH₄OH水溶液および飽和食塩水で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムで精製して27を得た。

30

【0311】

【化 1 7 7】

表3				
化合物	B	Mac	収率	LCMS
201		M3	89%	1008.9 (M+H) ⁺
202		M3	95%	1041.8 (M+H) ⁺ 1063.7 (M+Na) ⁺
203		M3	89%	1006.9 (M+H) ⁺ 1028.9 (M+Na) ⁺
204		M3	53%	1047.9 (M+H) ⁺
205		M3	39%	1047.9 (M+H) ⁺
206		M3	28%	1047.9 (M+H) ⁺

10

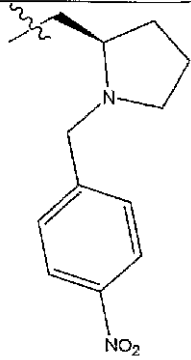
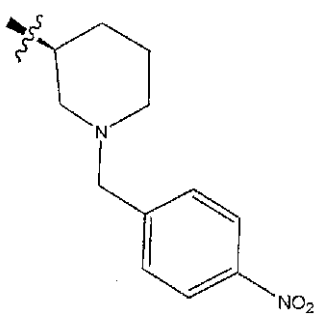
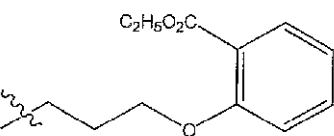
20

30

40

【 0 3 1 2 】

【化 1 7 8】

				
207		M3	43%	1047.9 (M+H) ⁺
226		M1	50%	--

10

20

(実施例 3 : 化合物 210 ~ 213 の合成)

マクロライドオキシム 210 ~ 213 (表 4 を参照) を、上に示した手順と類似の様式で対応するアジド 14 を用いた銅 (I) によって促進される環化付加によってアルキン 400 a および 400 c から合成した。大環状の環の 9 位に置換されたオキシム官能基を有するアルキン前駆体を以下に示すようにアルキン 27 から調製した。

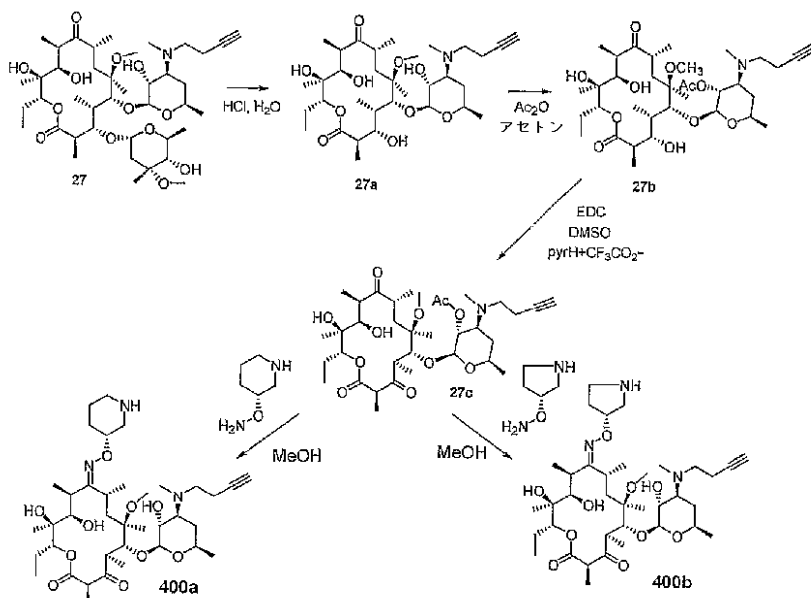
30

【0313】

スキーム 107

【0314】

【化179-1】



(アルコール27aの合成)

アルキン27 (0.700 g) に0.9 N HCl 10 mLを添加し、この混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を塩化ナトリウムで飽和させ、NH₄OH水溶液を用いてpH 8に調整した。この溶液を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄を用いて)、減圧下で濃縮した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル60%)で精製し、デスクラジノース誘導体27 0.200 g (収率35%)を得た。27のデータ:

【0315】

【化179-2】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, partial): δ 0.82 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H).

(アセテート27bの合成)

27a (0.200 g, 0.32 mmol) のアセトン(2 mL) 溶液に無水酢酸(0.050 mL, 0.5 mmol) を添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を水でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションを飽和炭酸水素ナトリウム(3×50 mL)で洗浄し、乾燥し(無水Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル50%)で精製し、アセテート27b 0.100 g (収率50%)を得た。27bのデータ:

【0316】

【化179-3】

¹HNMR(300 MHz, CDCl₃, partial):

δ 0.84 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.00 (q, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.15 (dd, 1H).

(ケトリド27cの合成)

アセテート27b (0.090 g, 0.134 mmol)、EDC・HCl (0.172 g, 0.90 mmol) およびDMSO (0.171 mL, 2.41 mmol) のCH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液に、ピリジニウムトリフルオロアセテート(0.174 g, 0.90 mmol) のCH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に15 で滴下した。この反応混合物

を室温までゆっくりと加温し、3時間攪拌した。この反応物を水(2 mL)でクエンチし、30分間攪拌した。この混合物を CHCl_3 (50 mL)に注ぎ、有機層を水(2 × 50 mL)で洗浄し、乾燥し(無水 Na_2SO_4 で)、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン中酢酸エチル30%)で精製し、ケトリド27c 0.070 g(78%)を得た。27cのデータ: MS (ESI) m/e 668 (M+H)⁺;

【0317】

【化179-4】

¹HNMR (300 MHz,

10

CDCl_3 , partial): δ 0.86 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.90 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H).

(オキシム400aの合成)

27c (2.0 g, 2.9 mmol)のMeOH(10 mL)溶液に(R)-N-ピペリジン-3-イル-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩(1.26 g, 4.4 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で14時間攪拌した。この混合物を(50 mL)に注ぎ、水(50 mL)に注ぎ、 NH_4OH を添加してpHを11に調整し、有機層を分離し、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(無水 Na_2SO_4 で)、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 12:1 CH_2Cl_2 および2 Mメタノール性アンモニア)で精製し、オキシム400a 2 g(78%)をE/Z異性体1:1混合物として得た。400aのデータ: MS (ESI) m/e 724.7 (M+H)⁺。

20

【0318】

(オキシム400bの合成)

オキシム400bを、オキシム400aの合成について上述の条件を用いてアルキン27cおよび(R)-N-ピロリジン-3-イル-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩から合成した。400bのデータ: MS (ESI) m/e 710.6 (M+H)⁺。

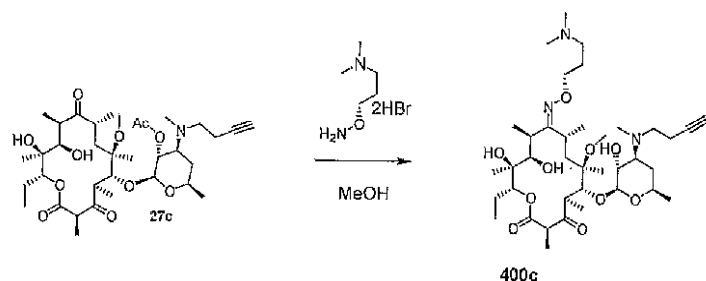
30

【0319】

スキーム108

【0320】

【化180】



40

(オキシム400cの合成)

オキシム400cを、オキシム400aの合成について上述の条件を用いてアルキン27cおよびN-[2-ジメチルアミノエチル]-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩から合成した。400bcのデータ: MS (ESI) m/e 726.5 (M+H)⁺。

【0321】

(オキシムトリアゾール439の合成)

このトリアゾールを上述の銅によって促進される標準的な環化付加条件を用いてアルキン400aと対応するアジドとから合成した。

【0322】

50

(オキシムトリアゾール 444 および 445 の合成)

このトリアゾールを上述の銅によって促進される標準的な環化付加条件を用いてアルキン 400b と対応するアジドとから合成した。

【0323】

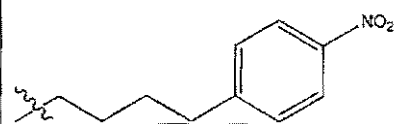
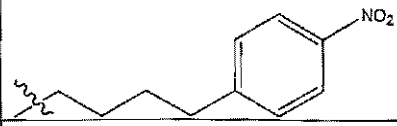
(オキシムトリアゾール 437 の合成)

このトリアゾールを上述の銅によって促進される標準的な環化付加条件を用いてアルキン 400c と対応するアジドとから合成した。

【0324】

【化181】

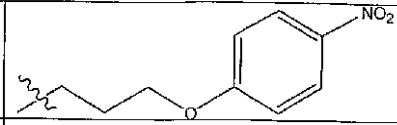
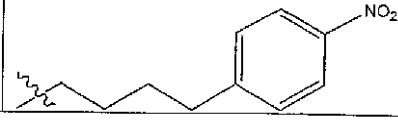
10

表4				
化合物	B	Mac	収率	LCMS
210		M3A	76%	467 (M+2H) ²⁺ 933 (M+H) ⁺
211		M3B	62%	473 (M+2H) ²⁺ 945 (M+H) ⁺
212		M3C	27%	467 (M+2H) ²⁺

20

【0325】

【化182】

				
213		M3C	37%	466 (M+2H) ²⁺ 930.8 (M+H) ⁺

30

(実施例 4 : 化合物 221 ~ 225 の合成)

化合物 221 ~ 225 (表 5 を参照) を多くのマクロライドアルキンから誘導した。多くの代表例を以下に示す。

【0326】

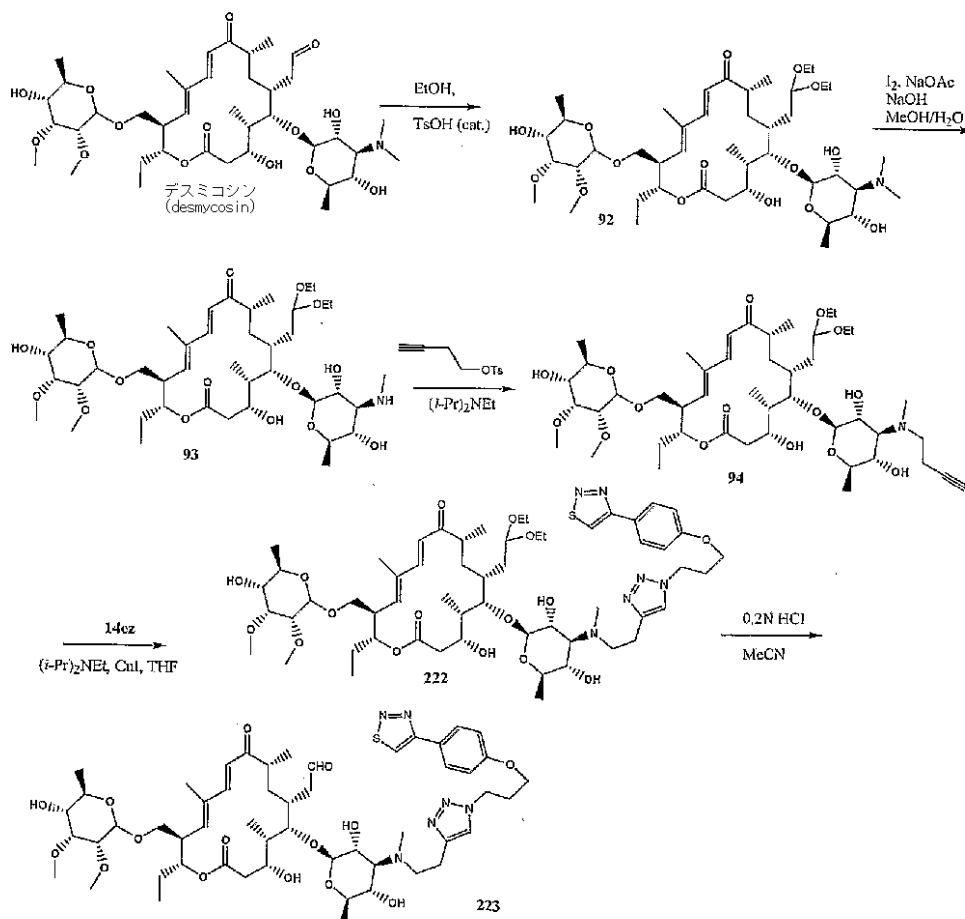
(化合物 222 および 223 の合成)

スキーム 163

40

【0327】

【化 1 8 3】



10

20

(化合物 9 2 の合成)

デスミコシン 1.00 g (1.30 mmol) のエチルアルコール 10 ml 溶液に p-トルエンスルホン酸 0.260 g (1.36 mmol) を周囲温度で添加した。この反応混合物を 3 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 30 ml で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して 92 1.220 g を得て、これをさらに精製することなく使用した。

30

【0328】

(化合物 9 3 の合成)

MeOH/H₂O (80% MeOH) 10 ml 中の 92 0.250 g (0.29 mmol) および NaOAc 0.486 g (5.92 mmol) の混合物に、55 °C で固体ヨウ素 0.075 g (0.29 mmol) を添加した。ヨウ素を添加した 10 分後、30 分後および 60 分後に 1N NaOH を添加することによってこの反応混合物の pH 値を 9 に維持した。最後に NaOH を添加した後、この反応混合物を 55 °C で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 25 ml で希釈し、EtOAc (50 ml × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を 5% Na₂S₂O₄ 15 ml および食塩水で続けて洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して 93 0.221 g を得た。

40

【0329】

(アルキン 9 4 の合成)

93 0.200 g (0.24 mmol)、トシレート 11 0.270 g (1.20 mmol)、ジ-イソプロピルエチルアミン 0.311 g (2.41 mmol) およびジメチルアミノピリジン 10 mg の THF 5 ml 中の混合物を 55 °C で 48 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO₃ 20 ml で希釈し、EtOAc (30 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮し、シリカゲルのフラッシュカラムで精製した後、所望生成物 94 0.065

50

g および回収した出発物質 93 0.063 g を得た。

【0330】

(化合物 222 の合成)

アルキン 94 0.300 g (0.03 mmol)、アジド 14 ez 0.018 g (0.06 mmol) および CuI 0.006 g (0.03 mmol) の THF 3.0 ml 溶液を脱気し、アルゴン下に置いた。この混合物に Hunig 塩基 4 滴を添加した。この反応物を 25 で 6 時間攪拌した。これに 10% NH₄OH 20 ml を添加し、10 分間攪拌し、CH₂Cl₂ (30 ml × 3) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、分取 TLC で精製して最終生成物 0.020 g を得た。

【0331】

(化合物 223 の合成)

0.2 N HCl 1.0 ml およびアセトニトリル 1.0 ml 中の化合物 222 0.015 g (0.013 mmol) の溶液を 25 で 4 時間攪拌した。これに、飽和 NaHCO₃ 水溶液 15 ml を添加し、水層を CH₂Cl₂ (40 ml × 3) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して純粋な 223 0.003 g を得た。

【0332】

【化 1 8 4】

表5				
化合物	B	Mac	収率	LCMS
221		M4A	91%	927 ⁺ (M+H) ⁺
222		M5A	52%	1145.8 (M+H) ⁺
223		M5B	10%	1071.8 (M+H) ⁺
224		M6	70%	477.0 (M+2H) ²⁺
225		M6	72%	460.0 (M+2H) ²⁺

【 0 3 3 3】

【化 1 8 5】

--	--	--	--	--

(実施例 5 : アジド 1 4 の合成)

表 6 に示されるアジド 1 4 は、本発明の多くの化合物を合成するのに使用したアジドのサンプルである。これらのアジドを、適切な市販の出発物質から文献で既知の方法によって容易に合成した。

【 0 3 3 4】

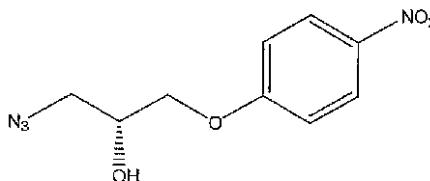
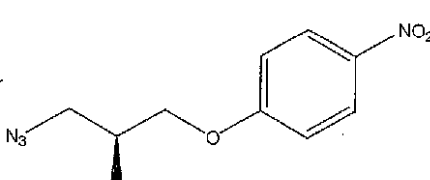
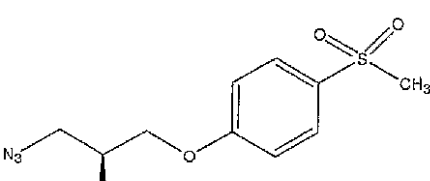
10

20

30

40

【化 1 8 6】

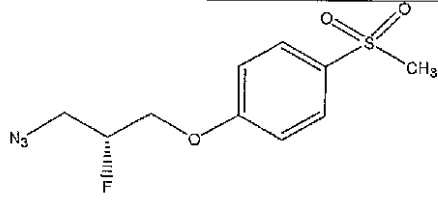
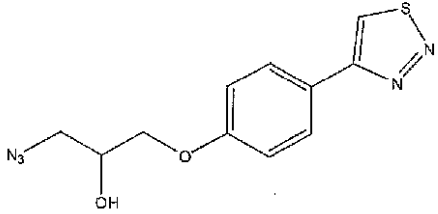
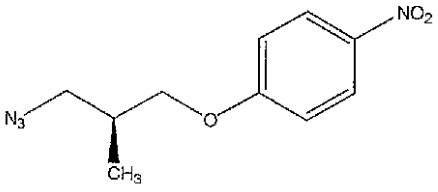
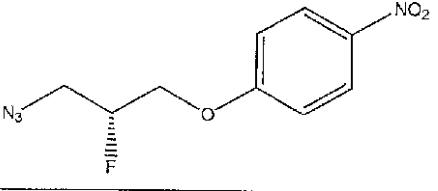
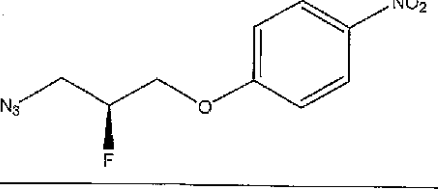
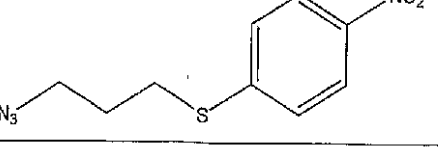
表 6	
アジド化合物	構造
14gd	
14ge	
14gf	
14gg	

10

20

【 0 3 3 5 】

【化 1 8 7】

	 <chem>CN=[N+]=[N-]CC[C@H](C)COc1ccc(S(=O)(=O)C)cc1</chem>
14gh	 <chem>CN=[N+]=[N-]CC[C@@H](O)COc1ccc2c(s1)nnn2</chem>
14fc	 <chem>CN=[N+]=[N-]CC[C@H](C)COc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
14gk	 <chem>CN=[N+]=[N-]CC[C@@H](C)COc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
14gl	 <chem>CN=[N+]=[N-]CC[C@@H](F)COc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
14fz	 <chem>CN=[N+]=[N-]CCSCc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
14ga	

10

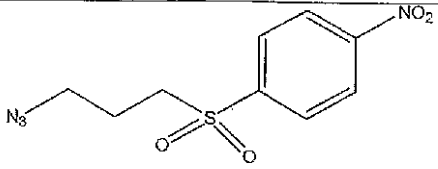
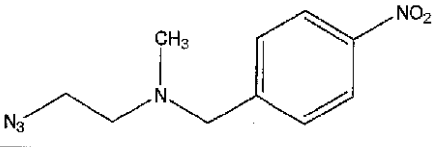
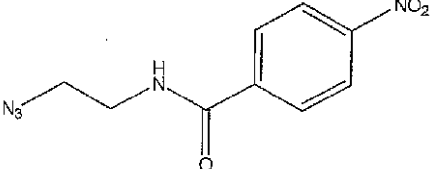
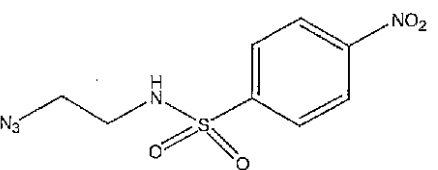
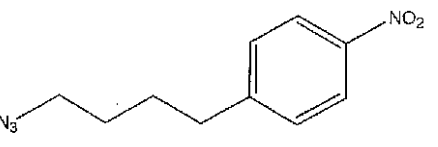
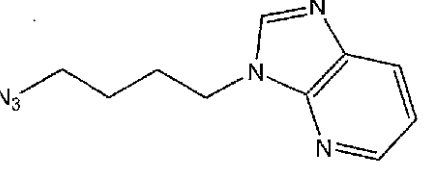
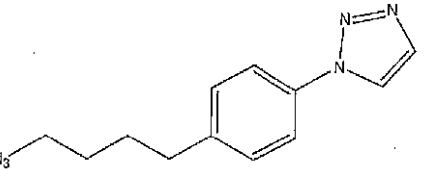
20

30

40

【 0 3 3 6 】

【化 1 8 8】

	 <chem>CCCN=[N+]=[N-]c1ccc(cc1)S(=O)(=O)</chem>	
14gb	 <chem>CCCN=[N+]=[N-]CN(C)Cc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	10
14fd	 <chem>CCCN=[N+]=[N-]NC(=O)c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	
14fl	 <chem>CCCN=[N+]=[N-]NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	20
14bs	 <chem>CCCCCC[N+]=[N-]=[N-]c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	
14ec	 <chem>CCCCCC[N+]=[N-]=[N-]N1C=CN=C1c2ccc(cc2)[N+](=O)[O-]</chem>	30
14ew	 <chem>CCCCCC[N+]=[N-]=[N-]N1C=NN=C1c2ccc(cc2)[N+](=O)[O-]</chem>	40
14ey		

【 0 3 3 7 】

【化 1 8 9】

14fm		10
14fn		
14dv		20
14ep		
14et		30
14fq		40
14ft		

【 0 3 3 8 】

【化 1 9 0】

14cz	
14fp	

10

表 6 のアジド化合物のほとんどを、市販の出発物質によって決定される特定の経路を用いた既知の手順によって合成することができる。可能な場合、これらのアジドは、対応する置換アルキルブロミドをアジドイオンと直接交換することによって製造される。必要なアルキルブロミドを容易に入手できない場合、これらの化合物を置換アルコールから誘導する。これを達成するために、アルコールを最初にスルホニルエステル誘導体にして活性化し、次いでアジドイオンで置換する。必要なブロミドもアルコールも市販されていない場合、対応するカルボン酸をホウ化水素を用いて対応するアルコールに還元することによってアジドを合成する。次いで、得られたアルコールを上述のように処理しアジドを得る。最後に、表 6 のいくつかのアジドは、対応する置換アルキルアミンとトリフルオロメタンスルホン酸アジドとを反応させて合成する。いくつかの場合では、上述の方法論によって合成される他のアジドを改変することによってアジドを合成する。ヨードアジド 14zz の例示的な合成を以下のスキーム 175 に示す。ボロン酸誘導体を用いてこのアジドをさらに官能基化して種々のアジド化合物にすることができる。

20

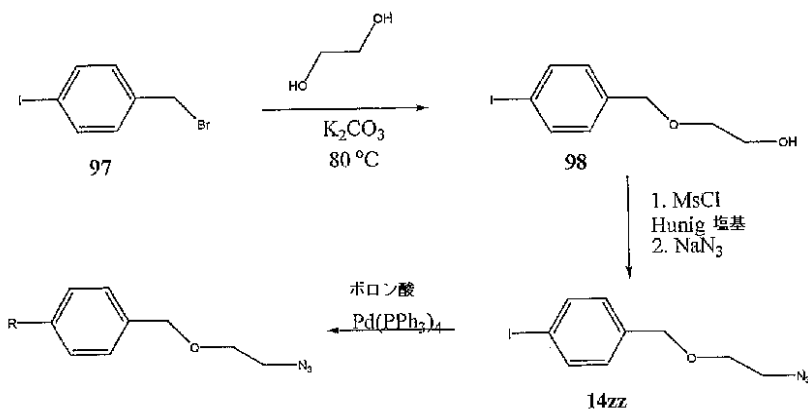
30

【 0 3 3 9 】

スキーム 1 7 5

【 0 3 4 0 】

【化 1 9 1】



40

(化合物 9 8 の合成)

臭化ベンジル 97 1.000 g (3.37 mmol) および K_2CO_3 0.930 g (6.74 mmol) のエチレングリコール 20 ml 溶液を 80 で 3 時間加熱した。

50

この反応混合物を水(30 ml)で希釈し、酢酸エチル(50 ml × 3)で抽出し、合わせた酢酸エチル層を食塩水(40 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、精製して所望の生成物0.650 gを得た。

【0341】

(化合物14zzの合成)

化合物98 0.650 g (2.34 mmol)、Hunig塩基0.81 ml (4.68 mmol)のDMF 10 ml溶液に0 でMsCl 0.27 ml (3.51 mmol)を添加した。その後、この反応混合物を周囲温度まで加温し、2時間攪拌した。この反応混合物にNaN₃ 0.304 g (4.68 mmol)を添加した。この新しい混合物を70 で24時間加熱した。この反応混合物を水(50 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(40 ml × 3)で抽出し、合わせたエチル層を水(15 ml × 3)、食塩水(30 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮して所望の生成物0.510 gを得た。このヨード化合物を用いて種々のボロン酸とカップリングし、所望のアジド化合物を得ることができる。

10

【0342】

(実施例6：化合物230～243の合成)

化合物230～243を上述のような一般的な手順を用いて製造した。

【0343】

(参考文献の援用)

本明細書に記載の特許文献および科学文献それぞれの開示内容はすべてあらゆる目的のために参考として組み込まれる。

20

【0344】

(等価物)

本発明は、本発明の精神または本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態を包含することができる。従って、上述の実施形態は、本発明を本明細書に記載される発明に限定するものではなく、あらゆる観点で代表例を示すものである。本発明の範囲は、上述の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、特許請求の範囲と等価な意味および範囲に入るあらゆる変更は本明細書に含まれるものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2006/033157		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2004/029066 A2 (RIB X PHARMACEUTICALS INC [US]) 8 April 2004 (2004-04-08) the whole document	1-48		
P, X	WO 2005/085266 A2 (RIB X PHARMACEUTICALS INC [US]; FARMER JAY J [US]; BHATTACHARJEE ASHOK) 15 September 2005 (2005-09-15) the whole document	1-48		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
24 January 2007		05/02/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bardili, Burkhardt		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/033157

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004029066	A2 08-04-2004	AU 2003278995 A1 CA 2500158 A1 EP 1543017 A2 JP 2006503848 T	19-04-2004 08-04-2004 22-06-2005 02-02-2006
WO 2005085266	A2 15-09-2005	EP 1723159 A2	22-11-2006

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 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/06	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 17/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 バッタチャルジー, アシヨーク

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 5 1 6, ウエスト ハイブン, エルム ストリート 1 4 7, ナンバー 7

(72) 発明者 カンヨ, ゴルタン エフ.

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 7 3, ノース ハイブン, リッジ ロード 1 2 7 0

F ターム (参考) 4C057 BB02 CC01 CC03 DD01 KK11 KK12 KK13 KK19 KK25

4C081 AC16 BA01 BA14 BB06 CE01 CE02 CE03 EA06

4C086 AA01 AA02 AA03 EA12 EA13 EA14 MA01 MA04 MA52 MA55

MA67 NA14 ZA33 ZA53 ZA66 ZA68 ZA69 ZA73 ZA89 ZA94

ZB11 ZB21 ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZB37 ZC41

【要約の続き】

