

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4476626号
(P4476626)

(45) 発行日 平成22年6月9日 (2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日 (2010.3.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/40 (2006.01)

C O 7 D 207/40 C S P

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025

請求項の数 20 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-545619 (P2003-545619)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月7日 (2002.11.7)
 (65) 公表番号 特表2005-514361 (P2005-514361A)
 (43) 公表日 平成17年5月19日 (2005.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/012428
 (87) 国際公開番号 W02003/043982
 (87) 国際公開日 平成15年5月30日 (2003.5.30)
 審査請求日 平成17年11月2日 (2005.11.2)
 (31) 優先権主張番号 101 56 894.0
 (32) 優先日 平成13年11月20日 (2001.11.20)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 507113188
 バイエル・シェーリング・ファルマ・アク
 チェンゲゼルシャフト
 Bayer Schering Phar
 ma Aktiengesellscha
 f t
 ドイツ連邦共和国デー 1 3 3 5 3 ベルリ
 ン、ミューラーシュトラッセ 1 7 8 番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

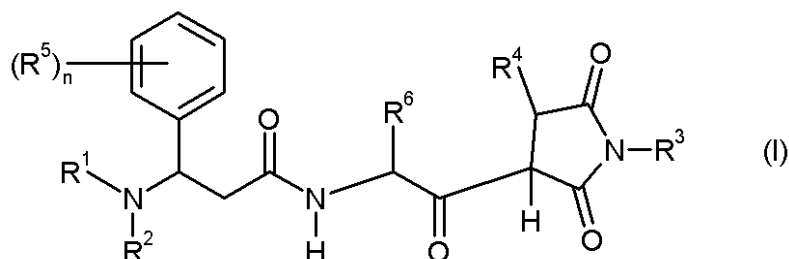
(54) 【発明の名称】 抗細菌性を有するアンドロイミドおよびモイルアミド B の誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

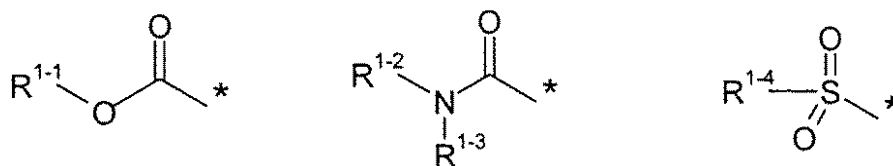
一般式 (I)

【化 1】



[式中、
 R^1 は、基

【化 2】



,

または

であり、

ここで、

R^{1-1} は、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、

ここで、

R^{1-1} は、必要に応じて、1～3個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

R^{1-2} および R^{1-3} は、同一または異なっていて、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

ここで、

R^{1-2} は、必要に応じて、1～3個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、個々に独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、アルコキシ、フェノキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニルアミノ、およびアルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される) により置換されていてもよく、ここでアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、モノアルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群から互いに独立して選択される1～2個の置換基により置換されていてもよく、

または、

R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、必要に応じて縮合ベンゼン環を有する複素環を形成し、

R^{1-4} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、

ここで、

R^{1-4} は、必要に応じて、1～3個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、アリール、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

R^2 は、水素またはメチルであり、

R^3 は、水素または C_1-C_3 -アルキルであり、

R^4 は、水素または C_1-C_3 -アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^5 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか、

または、

2 個の置換基 R^5 は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、

ここで、このシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、0、1、または 2 個の置換基 R^{5-1} (置換基 R^{5-1} は、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、およびアルコキシからなる群から互いに独立して選択される) により置換

10

されているとしてもよく、

n は、0、1、2、または 3 であり、

ここで、 n が 2 または 3 であるとき、置換基 R^5 は同一または異っていてよく、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、
ここで、 R^6 は、0、1、または 2 個の置換基 R^{6-1} (置換基 R^{6-1} は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルキル、およびアルコキシからなる群から互いに独立して選択される) により置換されているとしてもよい。] の化合物、またはその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 2】

20

一般式 (I) において、

R^{1-1} が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、

ここで、

R^{1-1} は、必要に応じて、1～3 個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、アリール、およびアルコキシからなる群から選択される) により置換されているとしてもよく、

R^{1-2} および R^{1-3} が、同一または異なっていて、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

ここで、 R^{1-2} は、1～2 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、個々に独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、アルコキシ、フェノキシ、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、およびアミノスルホニルからなる群から選択される) により置換されているとしてもよく、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、およびアミノからなる群から互いに独立して選択される 1～2 個の置換基により置換されているとしてもよく、

30

または、 R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、必要に応じて、縮合ベンゼン環を有する複素環を形成し、

R^{1-4} が、アルキル、アルケニル、またはアリールであり、

40

ここで、 R^{1-4} は、必要に応じて、1～3 個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、ハロゲン、アルキル、およびアリールからなる群からそれぞれの置換で独立して選択される) により置換されているとしてもよく、

R^2 が、水素であり、

R^3 が、水素またはメチルであり、

R^4 が、メチルであり、

R^5 が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、フェニル、および 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

50

または、

2 個の置換基 R^5 が、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

ここで、 n が 2 であるとき、置換基 R^5 は同一または異っていてよく、

R^6 が、アルキルまたはシクロアルキルであり、

ここで、 R^6 は、0、1、または 2 個の置換基 R^{6-1} (R^{6-1} は、ハロゲン、トリフルオロメチル、およびアルコキシからなる群から互いに独立して選択される) により置換されていてもよい、化合物、またはその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

一般式 (I) において、

R^{1-1} が、 C_1-C_4 -アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、またはナフチルであり、

ここで、 R^{1-1} は、必要に応じて、1~2 個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、フッ素、塩素、メチル、エチル、フェニル、メトキシ、およびエトキシからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

R^{1-2} が、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

ここで、 R^{1-2} は、必要に応じて、1 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アミノ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、メトキシ、およびフェノキシからなる群から選択される) により置換されていてもよく、ここで、アリールおよびヘテロアリールが、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチル、およびアミノからなる群から選択される 1 個の置換基により置換されていてもよく、

20

R^{1-3} が、水素またはメチルであるか、

または、 R^{1-2} および R^{1-3} が、それらが結合する窒素原子と共に、必要に応じて、縮合ベンゼン環を有する複素環を形成し、

R^{1-4} が、アルキル、アルケニル、またはフェニルであり、

ここで、 R^{1-4} は、必要に応じて、1 個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、フッ素、塩素、およびフェニルからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

30

R^2 が、水素であり、

R^3 が、水素であり、

R^4 が、メチルであり、

R^5 が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アルコキシ、メトキシカルボニル、 C_1-C_4 -アルキル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択され、

n が、0、1、または 2 であり、

ここで、 n が 2 であるとき、置換基 R^5 は、同一または異っていてよく、

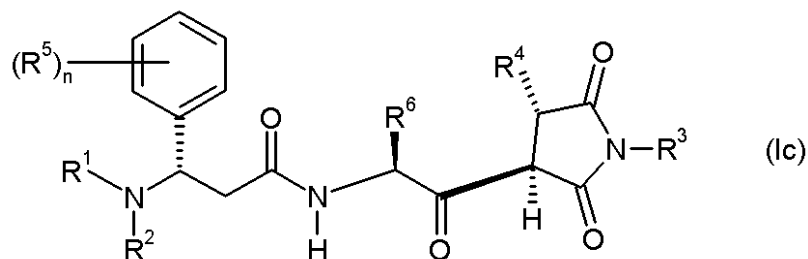
R^6 が、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、またはシクロペンチルである、化合物、またはその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

一般式 (I c)

【化 3】

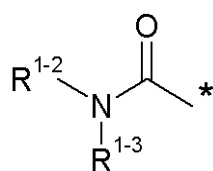


〔式中、 $R^1 \sim R^6$ 、および n は、請求項 1 において定義された通りである。〕を有する請求項 1、2、または 3 に記載の化合物。 10

【請求項 5】

 R^1 が、基

【化 4】



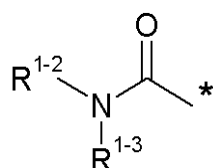
〔式中、 R^{1-2} は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、またはアリールであり 20

ここで、 R^{1-2} は、必要に応じて、1～2 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群から選択される) により置換されていてもよい。〕である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

 R^1 が、基

【化 5】



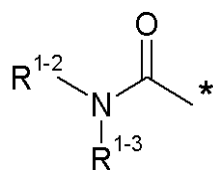
〔式中、 R^{1-2} は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、またはアリールであり 30

ここで、 R^{1-2} は、必要に応じて、1～2 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびアルコキシからなる群から選択される) により置換されていてもよい。〕である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

 R^1 が、基

【化 6】



〔式中、 R^{1-3} は、水素またはメチルである。〕である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

 R^2 が水素である請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。 50

【請求項 9】

R³ が水素である請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁴ がメチルである請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁵ が水素である請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

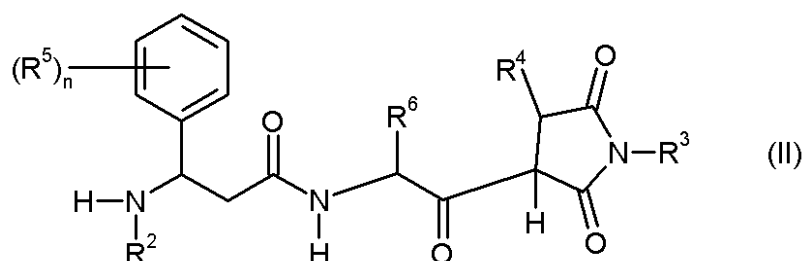
R⁶ が、イソプロピルである請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、
一般式 (I I)

10

【化 7】

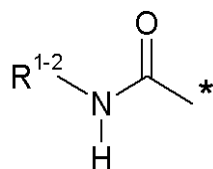


20

[式中、R² ~ R⁶、および n は、請求項 1 において定義された通りである。]で表されるか、必要に応じてその塩であってもよい化合物を：

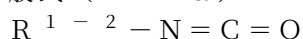
R¹ が、基

【化 8】



であり、R¹⁻² は、請求項 1 で定義された通りである場合に、
一般式 (I I I a)

30

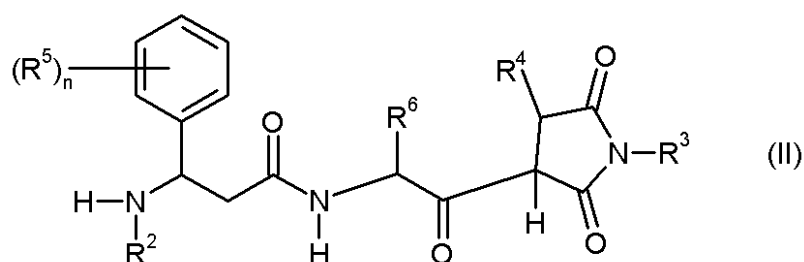


[式中、R¹⁻² は、請求項 1 において定義された通りである。]で表される化合物と反応させる、方法。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、
一般式 (I I)

【化 9】

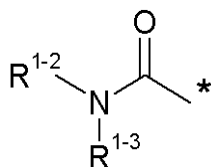


40

[式中、R² ~ R⁶、および n は、請求項 1 において定義された通りである。]で表されるか、必要に応じてその塩であってもよい化合物を：

R¹ が、基

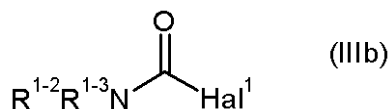
【化 1 0】



であり、 R^{1-2} および R^{1-3} は、請求項 1 で定義された通りであるが、 R^{1-3} は水素ではないか、または R^{1-2} および R^{1-3} が複素環を形成する場合に、
一般式 (I I I b)

【化 1 1】

10



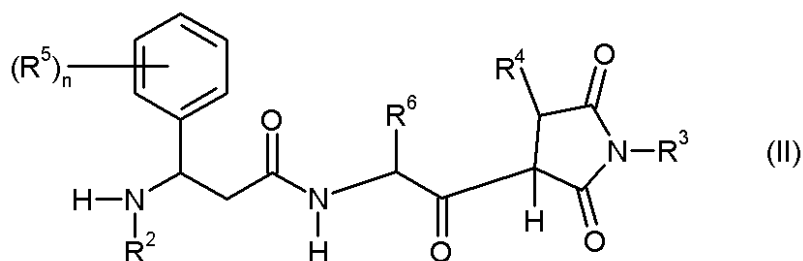
[式中、 R^{1-2} および R^{1-3} は、請求項 1 において定義された通りであるが、 R^{1-3} は水素ではないか、または R^{1-2} および R^{1-3} は複素環を形成し、そして Hal^1 は、ハロゲンまたは他の離脱基を表す。]で表される化合物と反応させる、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、
一般式 (I I)

20

【化 1 2】

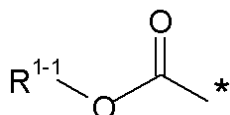


[式中、 $R^2 \sim R^6$ 、および n は、請求項 1 において定義された通りである。]で表されるか、必要に応じてその塩であってもよい化合物を：

30

 R^1 が、基

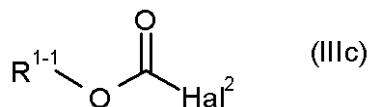
【化 1 3】



であり、 R^{1-1} は、請求項 1 で定義された通りである場合に、
一般式 (I I I c)

【化 1 4】

40

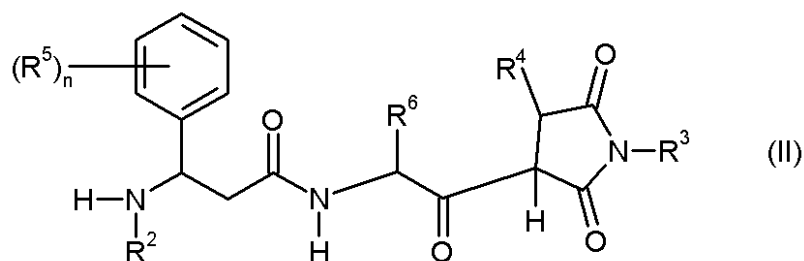


[式中、 R^{1-1} は、請求項 1 で定義された通りであり、そして Hal^2 はハロゲンまたは他の離脱基を表す。]で表される化合物と反応させる、方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物の製造方法であって、
一般式 (I I)

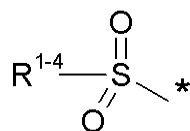
【化 1 5】



[式中、 $R^2 \sim R^6$ 、および n は、請求項 1 において定義された通りである。]で表されるか、必要に応じてその塩であってもよい化合物を：

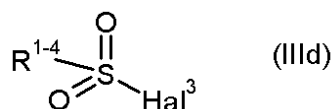
R^1 が、基

【化 1 6】



であって、 R^{1-4} は、請求項 1 で定義された通りである場合に、
一般式 (III d)

【化 1 7】



[式中、 R^{1-4} は、上で定義された通りであり、そして Hal^3 はハロゲンまたは他の離脱基を表す。]で表される化合物と反応させる、方法。

【請求項 1 7】

疾病と闘うための請求項 1、2、または 3 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

細菌性疾病と闘うための請求項 1、2、または 3 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、および添加剤を含む医薬製品。

【請求項 2 0】

疾病を処置するための医薬製品を製造するための請求項 1、2、または 3 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

尿素

本発明は、化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、およびヒトまたは動物の病気、特に細菌感染性疾患の治療および／または予防での使用に関する。

【0002】

天然物質モイルアミド (moiramide) B (R^a = 水素、 R^b = メチル) およびアンドルイミド (andrimid) (R^a = 水素、 R^b = ポリペニル) は、細菌活性を有すると記載されるが、モイルアミド C (R^a = ヒドロキシル、 R^b = プロペニル) は不活性である (A. Fredenhagen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 4409-4411; J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, J. Org. Chem., 1994, 59, 2058-2063; M. P. Singh, M. J. Mroczenski Wildey, D. A. Steinberg, R. J. Andersen, W. M. Maiese, M. Greenstein, J. Antibiot., 1997, 50(3), 270-273)。アンドルイミドの単離および抗細菌活性は E P - A - 2 5 0

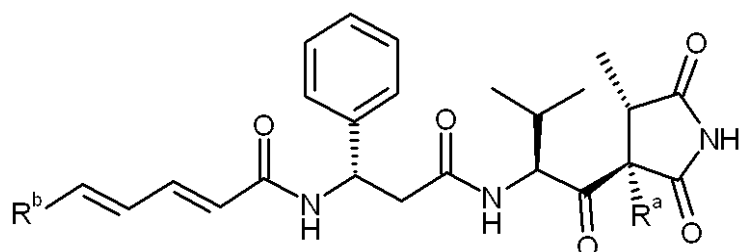
115にも記載されている。JP01301657は、農業用抗生物質としてのアンドロイミドおよびあるアミド型誘導体の使用について記載している。

【0003】

アンドロイミドの合成は、A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, Tetrahedron Letters, 1991, 32, 4393 4396に記載され、モイルアミドBおよびアンドロイミドの合成は、S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 2635 2643に記載されている。

【0004】

【化1】



10

【0005】

天然物質の特性、例えば、それらの活性は、抗細菌性医薬品に課せられた要求を満たさない。色々な化学構造の抗細菌性製品が市販されているが、耐性獲得の可能性は定常的にある。それゆえ、改善された有効な治療のために新製品が望まれる。

20

【0006】

それゆえ、ヒトおよび動物の細菌性疾病を処置するため、同等または改善された抗細菌作用を有する新規なこれまでと異なる化合物を提供することが本発明の目的である。

【0007】

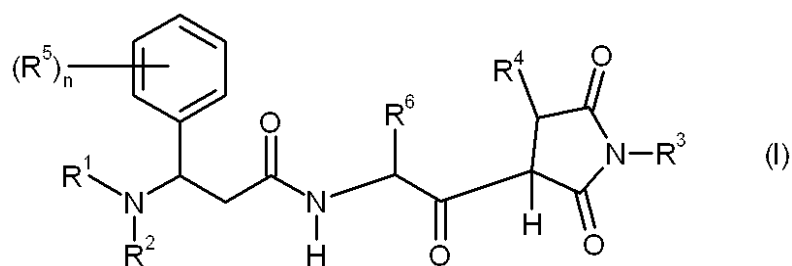
驚くべきことに、βフェニルアラニンアミド基がウレア基、スルホンアミド基、またはカルバメート基により置換されている種類の化合物の誘導体が抗細菌活性を有することがわかった。

【0008】

従って、本発明は、一般式 (I)

30

【化2】

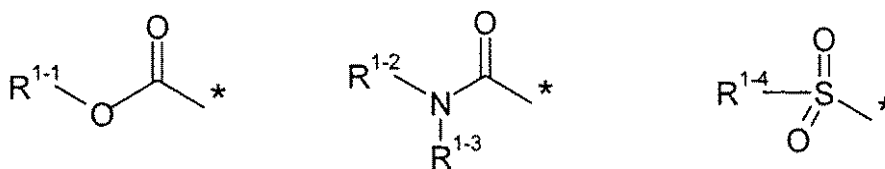


(I)

[式中、
R¹ は、基

40

【化 3】



,

または

であり、
ここで、

R^{1-1} は、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであり、
ここで、 R^{1-1} は、必要に応じて、1 から 3 個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される) により置換

されており、
 R^{1-2} および R^{1-3} は、同一または異なっており、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、
ここで、 R^{1-2} は、必要に応じて、1 から 3 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、個々に独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、アルコキシ、フェノキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニルアミノおよびアルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される) により置換
されており、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群から互いに独立して
選択される 1 ～ 2 個の置換基により置換されており、

または、

R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、必要に応じて縮合ベンゼン環を有する複素環を形成し、

R^{1-4} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはアリールであり、

ここで、 R^{1-4} は、必要に応じて、1 から 4 個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、アリール、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される) により置換されており、

R^2 は、水素またはメチルであり、

R^3 は、水素または $C_1 - C_3$ - アルキルであり、

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ - アルキルであり、

R^5 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジ

10

20

30

40

50

ルキルアミノカルボニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか、または、

2個の置換基 R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、

このシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、0、1、または2個の置換基 R^{5-1} (置換基 R^{5-1} は、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から互いに独立して選択される) により置換されていてもよく、

n は、0、1、2、または3であり、

ここで、 n が1または3であるとき、ラジカル R^5 は同一または異っていてもよく、

R^6 は、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、

R^6 が、0、1、または2個の置換基 R^{6-1} (置換基 R^{6-1} は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルキルおよびアルコキシからなる群から互いに独立して選択される) により置換されていてもよい。] の化合物、および医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、および水和物を提供する。

【0009】

本発明に記載の一般式 (I) の化合物は、互いの関係が像と鏡像の関係であるか (光学異性体)、または像と鏡像の関係でない (ジアステレオマー) となっている、様々な立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、光学異性体およびジアステレオマーの両方に関し、かつそれらの混合物にも関する。ジアステレオ異性体の様なラミセ型は、既知の方法で立体異性的に純粋な構成成分に分割され得る。

【0010】

さらに、ある種の化合物は互変異性体の形となり得る。これは、当業者に既知であり、そしてかかる化合物は本発明の範囲に同様に含まれる。

【0011】

本発明に記載の一般式 (I) の物質は、塩の形で存在し得る。本発明において、生理的に受け入れられる塩が好ましい。

【0012】

医薬的に適合し得る塩は、有機酸または無機酸との本発明化合物の塩であり得る。好ましくは、塩酸、臭化水素酸、リン酸または硫酸の様な無機酸を有する塩、例えば、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸の様な無機カルボン酸またはスルホン酸、またはメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはナフタレンジスルホン酸との塩である。

【0013】

医薬的に適合し得る塩は、金属塩またはアンモニウム塩の様な塩基と本発明の化合物との塩でもあり得る。好ましい例は、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩 (例えば、マグネシウム塩またはカルシウム塩)、およびアンモニア、またはエチルアミン、ジエチルアミンまたはトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、1-エフェンアミン、メチルピペリジン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、または2-フェニルエチルアミンの様な有機アミンから誘導されるアンモニウム塩である。

【0014】

本発明の化合物は、多剤耐性の微生物、特にバンコマイシン耐性菌を含む、ブドウ球菌、肺炎球菌および腸球菌をも含む、グラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に対する広範囲の活性スペクトルにより特徴付けられる。

【0015】

アルキルおよびアルコキシ、モノおよびジアルキルアミノ、およびアルキルスルホニルのアルキル部分は直鎖または分枝状アルキルを表し、そしてこれと異なる定義をしない限

10

20

30

40

50

り、 C_1-C_6 -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルを含む。

【0016】

アルケニルは、ビニル、アリル、プロプ-1-エン-1-イル、イソプロペニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-1, 2-ジエニル、およびブタ-1, 3-ジエニルの様な直鎖および分枝状 C_2-C_6 および C_2-C_4 -アルケニルを含む。

【0017】

アルキニルは、エチニル、 n -プロプ-2-イン-1-イル、および n -ブタ2-イン-1-イルの様な直鎖および分枝状 C_2-C_6 および C_2-C_4 -アルキニルを含む。

【0018】

シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルの様な単環式 C_3-C_8 -アルキルを含む。

【0019】

好ましくは、本発明のアルコキシは、具体的には1~6、1~4、または1~3個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルコキシラジカルを表す。好ましくは、1~3個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルコキシラジカルである。記載される好ましい例は、以下：メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 t -ブトキシ、 n -ペントキシ、および n -ヘキソキシを含む。

【0020】

本発明のアルコシカルボニルは、好ましくは、カルボニル基を介して結合する1~6、または1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルコキシラジカルを表す。好ましくは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルコシカルボニルラジカルである。記載される好ましい例は、以下：メトシカルボニル、エトシカルボニル、 n -プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、および t -ブトシカルボニルを含む。

【0021】

本発明のモノアルキルアミノは、好ましくは、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルキル置換基を有するアミノ基を表す。好ましくは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状モノアルキルアミノラジカルである。記載される好ましい例は、以下：メチルアミノ、エチルアミノ、 n -プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、 t -ブチルアミノ、 n -ペンチルアミノ、および n -ヘキシルアミノを含む。

【0022】

本発明のジアルキルアミノは、好ましくは、それぞれが1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を有する、2個の同一または異なる直鎖または分枝状アルキル置換基を有するアミノ基を表す。好ましくは、それぞれの場合で、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状ジアルキルアミノラジカルである。記載される好ましい例は、以下：N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N- n -プロピルアミノ、N-イソプロピル-N- n -プロピルアミノ、N- t -ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N- n -ペンチルアミノ、およびN- n -ヘキシル-N-メチルアミノを含む。

【0023】

本発明のモノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニルは、カルボニル基を介して結合し、かつ好ましくは、それぞれが1~4、または1~2個の炭素原子を有する、1個の直鎖または分枝状、または2個の同一または異なる直鎖または分枝状アルキル置換基を有するアミノ基を表す。記載される好ましい例は、以下：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、 t -ブチルアミノカルボニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル、N, N-ジエチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、およびN- t -ブチル-N-メチルアミノカルボニルを含む。

10

20

30

40

50

【0024】

本発明のアルキルカルボニルアミノ（アシルアミノ）は、好ましくは、1～6、1～4、または1～2個の炭素原子を含有し、かつカルボニル基を介して結合する直鎖または分枝状アルカノイル置換基を有するアミノ基を表す。好ましくは、1～2個の炭素原子を有するモノアシルアミノラジカルである。記載される好ましい例は、以下：ホルムアミド、アセトアミド、プロピオンアミド、n-ブチルアミド、およびピバロイルアミドを含む。

【0025】

本発明のアルコキシカルボニルアミノは、好ましくは、アルコキシラジカル中に1～6、または1～4個の炭素原子を有し、かつカルボニル基を介して結合する直鎖または分枝状アルコキシカルボニル置換基を有するアミノ基を表す。好ましくは、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルアミノラジカルである。記載される好ましい例は、以下：メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-プロポキシカルボニルアミノ、およびt-ブトキシカルボニルアミノを含む。

10

【0026】

アミノスルホニルは、 $-S(O)_2NH_2$ 基を表す。従って、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、およびヘテロアリールアミノスルホニルは、対応するラジカル（すなわち、アルキル、アリールなど）を有するアミノ基で置換される。

【0027】

アリールは、一般に、6～10個の炭素原子を有する芳香族ラジカルを表す。好ましくは、アリールラジカルはフェニルおよびナフチルである。

20

【0028】

ヘテロアリール（複素環式芳香族化合物）は、一連のS、O、および／またはNの最大3個のヘテロ原子を有する5～10員芳香族複素環、例えば、ピリジル、ピリミジル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、N-チアゾリル、オキサゾリル、またはイミダゾリルを表す。好ましくは、ピリジル、フリル、チエニル、およびチアゾリルである。

【0029】

ヘテロシクリル（複素環）は、必要に応じて窒素原子を介して結合され、かつ一連のS、OおよびNの最大3個のヘテロ原子を含有する、3～8員飽和または不飽和非芳香族複素環を表す。それは、2個の置換基から、それらが結合する窒素原子と一体となって置換基形成され、例えば、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、チオモルホリニル、またはピロリジニルを含み、かつアジリジン（例えば、1-アザシクロプロパン-1-イル）、アゼチジン（例えば、1-アザシクロブタン-1-イル）、およびアゼピン（例えば、1-アゼパン-1-イル）の様な3、7、および8員複素環も含み得る。不飽和の典型は、環に1～2個の二重結合を含有し得る。

30

【0030】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、特に示されてなければ、フッ素および塩素が好ましい。

【0031】

本発明の縮合ベンゼン環は、複素環またはシクロアルキルに2つの炭素原子を介して結合するフェニルを表す。

40

【0032】

上記のラジカルの一般的な定義、または好ましい範囲で示されるラジカルの該定義は、式(I)の最終生成物、およびこれに相当するそれぞれの製造で必要とされる出発物質および／または中間体に適用される。

【0033】

それぞれの組合せまたはラジカルの好ましい組合せで個々に示されたラジカルの定義は、示された特定のラジカルの組合せに関わりなく、他の組合せのラジカルの定義によっても任意に置き換えられてよい。

【0034】

50

さらなる実施態様において、本発明は、一般式 (I)

[式中、

R^{1-1} は、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであり、

ここで、 R^{1-1} は、必要に応じて、1 から 3 個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、アリールおよびアルコキシからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

R^{1-2} および R^{1-3} は、同一または異なっていて、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{1-2} が 1 ~ 2 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、個々に独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、アルコキシ、フェノキシ、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、およびアミノスルホニルからなる群から選択される) により置換されていてもよく、ここでアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、およびアミノからなる群から互いに独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基により置換されるていてもよく、

または、 R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、必要に応じて、縮合ベンゼン環を有する複素環を形成し、

R^{1-4} は、アルキル、アルケニル、またはアリールであり、

ここで、 R^{1-4} は、必要に応じて、1 ~ 3 個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、個々に独立して、ハロゲン、アルキル、およびアリールからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

R^2 は、水素であり、

R^3 は、水素またはメチルであり、

R^4 は、メチルであり、

R^5 は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、フェニル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

または、

2 個の置換基 R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

ここで、 n が 2 であるとき、ラジカル R^5 は同一または異なってよく、

R^6 は、アルキルまたはシクロアルキルであり、

ここで、 R^6 は、0、1、または 2 個の置換基 R^{6-1} (置換基 R^{6-1} は、ハロゲン、トリフルオロメチル、およびアルコキシからなる群から互いに独立して選択され得る) により置換されていてもよい。] の化合物、およびその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、および水和物にも関する。

【0035】

さらなる実施態様において、本発明は、一般式 (I)

[式中、

R^{1-1} は、 $C_1 - C_4$ -アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、またはナフチルであり、

ここで、 R^{1-1} は、必要に応じて、1 ~ 2 個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、フッ素、塩素、メチル、エチル、フェニル、メトキシ、およびエトキシからなる群から選択される) により置換されていてもよく、

R^{1-2} は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{1-2} は、必要に応じて、1 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アミノ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、メトキシ、およびフェノキシからなる群から選択される) により置換されているとしてもよく、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチル、およびアミノからなる群から選択される 1 個の置換基により置換されているとしてもよく、

R^{1-3} は、水素またはメチルであるか、

または、 R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、必要に応じて縮合ベンゼン環を有する複素環を形成し、

R^{1-4} は、アルキル、アルケニル、またはフェニルであり

ここで、 R^{1-4} は、必要に応じて、1 個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、フッ素、塩素、およびフェニルからなる群から選択される) により置換されているとしてもよく、

R^2 は、水素であり、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、メチルであり、

R^5 は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アルコキシ、メトキシカルボニル、 C_1-C_4 -アルキル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択され、

n は、0、1、または 2 であり、

ここで、 n が 2 であるとき、ラジカル R^5 は同一または異なってよく、

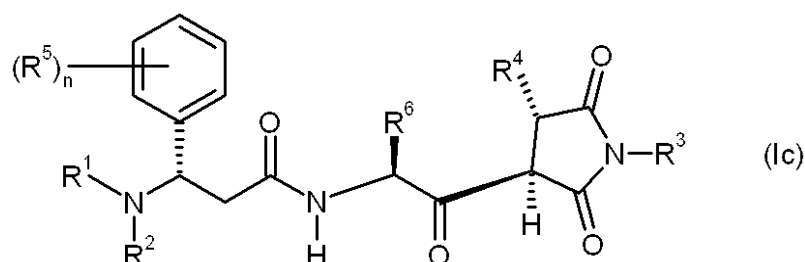
R^6 は、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、またはシクロペンチルである。]

の化合物、およびその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、および水和物に関する。

【0036】

本発明において、好ましくは、一般式 (Ic)

【化 4】



[式中、 $R^1 \sim R^6$ 、および n は、上で定義されたとおりである。] を有する一般式 (I) の化合物が挙げられる。

【0037】

本発明において、好ましくは、一般式 (I)

[式中、 R^{1-2} は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここで、 R^{1-2} は、必要に応じて 1~2、特に 1 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群から選択され、特に、アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびアルコキシからなる群から選択される) により置換されているとしてもよい。] の化合物が挙げられる。

【0038】

さらなる実施態様において、本発明は、一般式 (Ia)

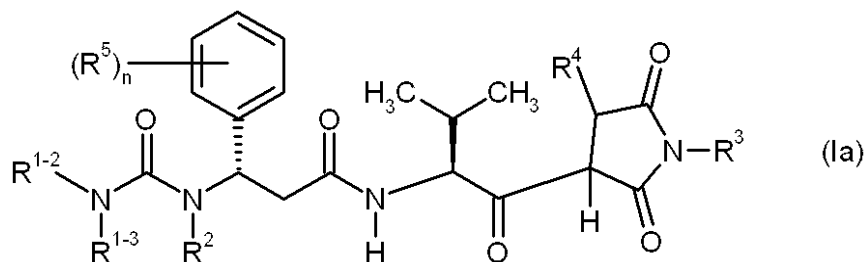
10

20

30

40

【化 5】



〔式中、 R^{1-2} および R^{1-3} は、同一または異なっていて、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

R^{1-2} が、必要に応じて、1～3個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、個々に独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニルアミノ、およびアルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される) により置換されてよく、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、モノアルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群から互いに独立して選択される1～2の置換基により置換されていてもよく、

または、 R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、複素環を形成し、

R^2 は、水素またはメチルであり、

R^3 は、水素または C_1-C_3 -アルキルであり、

R^4 は、水素または C_1-C_3 -アルキルであり、

R^5 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、およびジアルキルアミノカルボニルからなる群から選択され、

n は、0、1、2、または3であり、

ここで、 n が2または3であるとき、ラジカル R^5 は同一または異なってもよい。〕の化合物、およびその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、および水和物に関する。

【0039】

さらなる実施態様において、本発明は、一般式 (Ia)、

〔式中、

R^{1-2} および R^{1-3} は、同一または異なっていて、水素、アルキル、アルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{1-2} が、必要に応じて、1～2個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、個々に独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、およびアミノスルホニルからなる群から選択される) により置換されていてもよく、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、およびアミノからなる群から互いに独立して選択される1～2個の置換基により置換されていてもよく、

または、 R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、複素環を形成し、

R^2 は、水素であり、

R^3 は、水素またはメチルであり、

R^4 は、 C_1-C_3 -アルキルであり、

R^5 は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、およびアミノカルボニルからなる群から選択され、

n は、0、1、または2であり、

ここで、 n が2であるとき、ラジカル R^5 は同一または異なってもよい。] の化合物、およびその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、および水和物にも関する。 10

【0040】

さらなる実施態様において、本発明は、一般式 (I a)

[式中、

R^{1-2} は、アルキル、アルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{1-2} が、必要に応じて、1個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、およびメトキシからなる群から選択される) により置換されていてもよく、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチル、およびアミノからなる群から選択される1個の置換基により置換されていてもよく、 20

R^{1-3} は、水素またはメチルであるか、

または、 R^{1-2} および R^{1-3} は、それらが結合している窒素原子と共に、複素環を形成し、

R^2 は、水素であり、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、メチルであり、

R^5 は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、およびアルコキシからなる群から選択され、

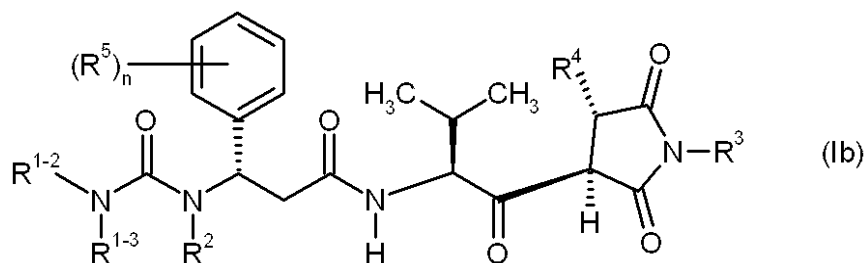
n は、0、1、または2であり、 30

ここで、 n が2であるとき、ラジカル R^5 は同一または異なってもよい。] の化合物、およびその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物、および水和物にも関する。

【0041】

本発明において、好ましくは、一般式 (I b)

【化6】



(Ib)

40

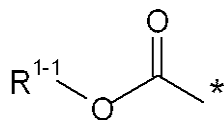
[式中、 $R^{1-2} \sim R^5$ 、および n は、上で定義された通りである。] を有する一般式 (I) の化合物が、挙げられる。

【0042】

本発明において、好ましくは、一般式 (I) [式中、

R^1 は、基

【化 7】



(式中、 R^{1-1} は、 $C_1 - C_4$ - アルキルである) である。] の化合物も挙げられる。

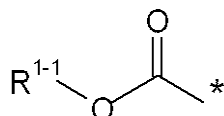
【0043】

本発明において、好ましくは、一般式 (I) [式中、

R^1 は、基

10

【化 8】



(式中、 R^{1-1} は、フェニルまたはナフチルであり、 R^{1-1} が、必要に応じて、1 ~ 2 個の置換基 R^{1-1-1} (R^{1-1-1} は、個々に独立して、フッ素、塩素、メチル、エチル、フェニル、メトキシ、およびエトキシからなる群から選択される) により置換されていてもよい) である。] の化合物も挙げられる。

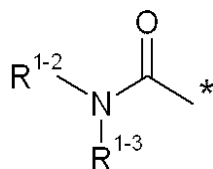
【0044】

20

本発明において、好ましくは、一般式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) [式中、

R^1 は、基

【化 9】



(式中、 R^{1-2} は、アルキル、アルケニル、またはアリールであり、 R^{1-2} は、必要に応じて、1 ~ 2、特に 1 個の置換基 R^{1-2-1} (R^{1-2-1} は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、およびアミノカルボニルからなる群、特にアリール、ヘテロアリール、およびアルコキシからなる群から選択される) により置換されていてもよい) である。] の化合物も挙げられる。

30

【0045】

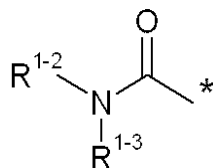
本発明において、好ましくは、一般式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c)

[式中、

R^1 は、基

【化 10】

40



(式中、 R^{1-3} は、水素またはメチルである) である。] の化合物も挙げられる。

【0046】

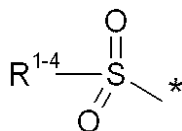
本発明において、好ましくは、一般式 (I)

[式中、

R^1 は、基

50

【化 1 1】



(R^{1-4} は、アルキルである) である。] の化合物も挙げられる。

【0047】

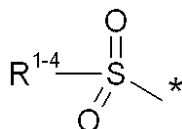
本発明において、好ましくは、一般式 (I)

[式中、

R^1 は、基

10

【化 1 2】



(R^{1-4} は、アルケニルまたはフェニルであり、 R^{1-4} が、必要に応じて、1 個の置換基 R^{1-4-1} (R^{1-4-1} は、フッ素、塩素、およびフェニールからなる群から選択される) により置換されていてもよい) である。] の化合物も挙げられる。

【0048】

本発明において、好ましくは、一般式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) [20
式中、 R^2 は水素である。] の化合物も挙げられる。

【0049】

本発明において、好ましくは、一般式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) [30
式中、 R^3 は水素である。] の化合物も挙げられる。

【0050】

本発明において、好ましくは、一般式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) [40
式中、 R^4 はメチルである。] の化合物も挙げられる。

【0051】

本発明において、好ましくは、一般式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) [50
式中、 R^5 は水素である。] の化合物も挙げられる。

【0052】

本発明において、好ましくは、一般式 (I) または (I c) [式中、 R^6 はアルキルまたはシクロアルキルである。] の化合物も挙げられる。

【0053】

本発明において、好ましくは、一般式 (I) または (I c) [式中、 R^6 はイソプロピルである。] の化合物も挙げられる。

【0054】

本発明において、好ましくは、以下の化合物も挙げられる：

(S) - 3 - (3 - ベンジルウレイド) - N - { (S) - 2 - メチル - 1 - [1 - ((3 R, 4 S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) メタノール] プロピル} - 3 - フェニルプロピオンアミド、 40

(S) - 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) ウレイド] - N - { (S) - 2 - メチル - 1 - [1 - ((3 R, 4 S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) メタノール] プロピル} - 3 - フェニルプロピオンアミド、

(S) - N - { (S) - 2 - メチル - 1 - [1 - ((3 R, 4 S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) メタノール] プロピル} - 3 - (3 - メチル - 3 - フェニルウレイド) - 3 - フェニルプロピオンアミド、

N - ((1 S) - 2 - メチル - 1 - { [(3 R, 4 S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル] カルボニル} プロピル) - 3 - { [(1 - ナフチルアミノ) カルボニル] アミノ} - 3 - フェニルプロピオンアミド、 50

3-[({ [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニール] アミノ } カルボニル) アミノ] -N-((1S) -2-メチル-1 { [(3R, 4S) -4-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル] カルボニル } プロピル) -3-フェニールプロピオンアミド、

tert-ブチル (1S) -3-({ 1-シクロペンチル-2- [(3R, 4S) -4-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル] -2オキソエチル } アミノ) -3-オキソ-1-フェニールプロピルカルバミン酸、

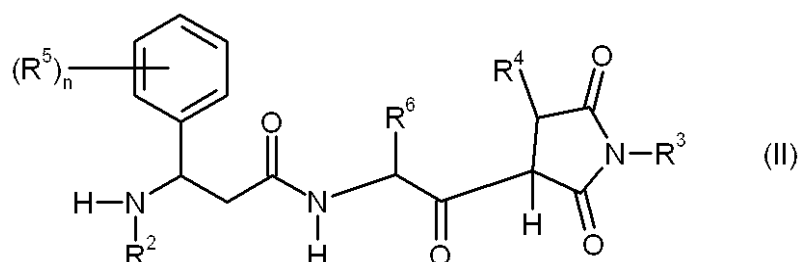
(R, 2S) -N-(3- { [(1, 1'-ビフェニール-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ } -3-フェニールプロパノール) - (3R, 4S) -3- [(R) -N-(3- { [(1, 1'-ビフェニール-4-イルオキシ) カルボニル] アミノ } -3-フェニールプロパノール) -L-バリン] -4-メチル-2, 5-ジオキソ-2-ピロリジニル- { (3S, 4R) -4- [(R) -N-(3- { [(1, 1'-ビフェニール-4-イルオキシ) -カルボニル] アミノ } -3-フェニールプロパノール) -L-バリン] -3-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル } -L-バリン { 2- [(S) -2-メチル-1- ((3R, 4S) -4-メチル-2, 5-ジオキソ-ピロリジン-3-カルボニル) -プロピルカルバモイル] -1-フェニール-エチル } カルバミン酸ビフェニール-4-イルエステル、

(3S) -N-((1S) -2-メチル-1- { [(3R, 4S) -4-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル] カルボニル } -プロピル) -3-フェニール-3- ({ [(E) -2-フェニルエテニル] スルホニル } アミノ) プロピオンアミド。

【0055】

本発明は、一般式 (I) の化合物の製造方法であって、
一般式 (I I)

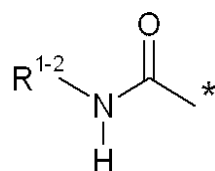
【化13】



[式中、 $R^2 \sim R^6$ 、および n は上で定義された通りである。]で表されるか、必要に応じてその塩であってもよい化合物を：

R^1 が、基

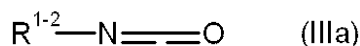
【化14】



であり、 R^{1-2} は、上で定義された通りである場合には、

[A] は、一般式 (I I I a)

【化15】

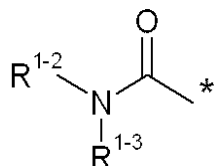


[式中、 R^{1-2} は、上で定義された通りである。]で表される化合物と反応させるか、

あるいは、

R^1 が、基

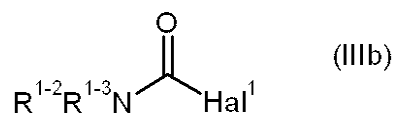
【化 1 6】



であり、 R^{1-3} は水素ではないか、または R^{1-2} および R^{1-3} が複素環を形成する場合には、

[B] は、一般式 (I I I b)

【化 1 7】

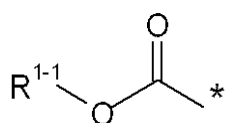


[式中、 R^{1-2} および R^{1-3} は、上で定義された通りであり、かつ Hal^1 は、ハロゲンまたは他の離脱基を表す。]で表される化合物と反応させ、

あるいは、

R^1 が、基

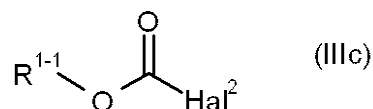
【化 1 8】



であって、 R^{1-1} は、上で定義された通りである場合には、

[C] は、一般式 (I I I c)

【化 1 9】

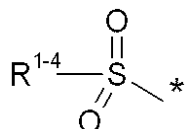


[式中、 R^{1-1} は、上で定義された通りであり、かつ Hal^2 は、ハロゲンまたは他の離脱基を表す。]で表される化合物と反応させ、

あるいは、

R^1 は、基

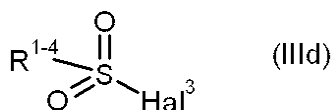
【化 2 0】



であって、 R^{1-4} は、上で定義された通りである場合には、

[D] は、一般式 (I I I d)

【化 2 1】



[式中、 R^{1-4} は、上で定義された通りであり、かつ Hal^3 は、ハロゲンまたは他の離脱基を表す。]で表される化合物と反応させる、
方法に、さらに関する。

【0 0 5 6】

工程〔A〕から〔D〕に記載の反応は、一般に、溶媒中、必要に応じて、塩基の存在下で生じる。

【0057】

塩基は、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはカリウム *tert*-ブトキシド、またはトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンのような第三級アミン塩基、または *PS-DIEA* のようなポリマー結合アミン塩基、または *DBU* のような他の塩基であり、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、または *PS-DIEA* である。

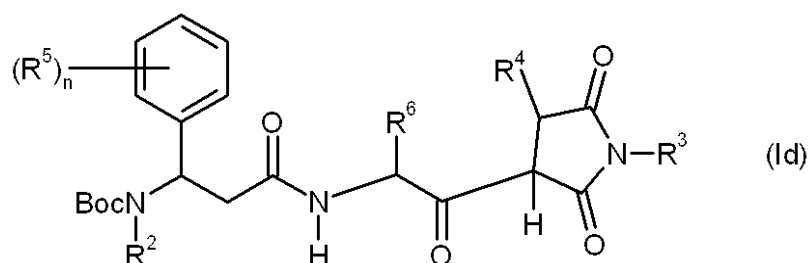
【0058】

ここで適当な溶媒は、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒である。それらは、ジクロロメタン、トリクロロメタンもしくはジクロロエタンの様なハロゲン化炭化水素、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、もしくは石油画分の様な炭化水素、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、またはアセトニトリル、またはジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはジオキサンの様なエーテルを含む。該溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましくは、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、またはジメチルホルムアミドである。

【0059】

一般式 (I I) の化合物は、文献により既知であるかまたは新規であり、そして一般式 (I d)

【化22】



〔式中、R² ~ R⁶、および *n* は、上で定義された通りである。〕の化合物に酸、特に塩酸またはリフルオロ酢酸を加えることにより製造され得る。

【0060】

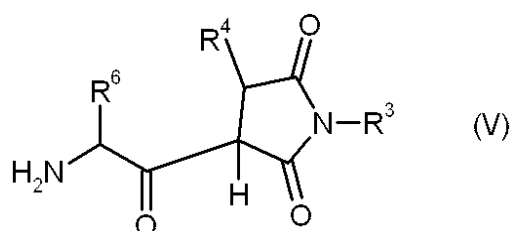
ここで適当な溶媒は、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒である。それらは、ジクロロメタンもしくはトリクロロメタンの様なハロゲン化炭化水素、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、もしくは石油画分の様な炭化水素、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル、またはジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはジオキサンの様な他のエーテルを含む。該溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましいのは、ジオキサン中の塩酸、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の使用である。

【0061】

一般式 (I d) の化合物は、一般式 (I) の化合物の特定の実施態様である。

一般式 (I d) の化合物は、文献により既知であるかまたは新規であり、そして一般式 (V)

【化23】



10

20

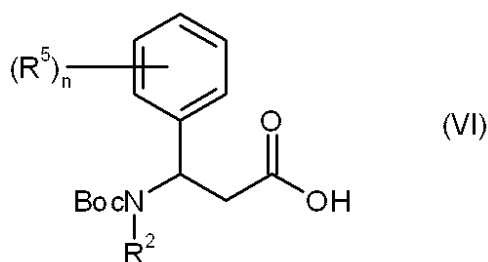
30

40

50

[式中、 R^3 、 R^4 、および R^6 は上で定義された通りである。]の化合物を、
一般式(VI)

【化24】



10

[式中、 R^2 、 R^5 、および n は上で定義された通りである。]の化合物と反応させることにより製造され得る。これらは必要に応じて活性型で使用され得る。

【0062】

当該化合物を活性型に転化するのに適当な物質は、例えば、

N 、 N' -ジエチル-、 N 、 N' -ジプロピル-、 N 、 N' -ジイソプロピル-、 N 、 N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N -(3-ジメチルアミノイソプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)(必要に応じて、ペンタフルオロフェノール(PFP)の存在下で)、 N -シクロヘキシルカルボジイミド- N' -プロピルオキシメチル-ポリスチレン(PSカルボジイミド)の様なカルボジイミド、またはカルボニルジイミダゾールの様なカルボニル化合物、または2-エチル-5-フェニール-1,2-オキサゾリウム3-硫酸塩または2-tert-ブチル-5-メチルイソキサゾリウム過塩素酸塩の様な1,2-オキサゾリウム化合物、または2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンの様なアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホン酸無水物、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)塩化ホスホリルまたはベンゾトリアゾールイルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、またはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)- N 、 N' 、 N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸(TPTU)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N 、 N 、 N' 、 N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(HATU)、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸(BOP)、またはそれらと塩基の混合物である。

20

30

【0063】

塩基の例は、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、または炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムの様なアルカリ金属炭酸塩、またはトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミン)の様な有機塩基を含む。

好ましいのは、HATUおよびジイソプロピルエチルアミンを使用することである。

40

【0064】

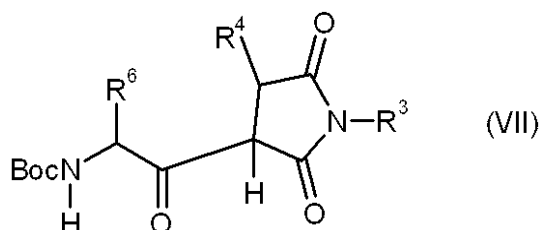
ここでの適当な溶媒は、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒である。それらは、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンの様なハロゲン化炭化水素、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、または石油画分の様な炭化水素、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル、またはジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテルを含む。該溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましいのは、ジクロロメタンとジメチルホルムアミドの混合物である。

【0065】

一般式(V)の化合物は、文献により既知であるかまたは新規であり、そして一般式(VII)

50

【化 2 5】



〔式中、 R^3 、 R^4 および R^6 は上で定義された通りである。〕の化合物に酸、特に塩酸またはトリフルオロ酢酸を加えることにより製造され得る。

10

【0066】

ここでの適当な溶媒は、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒である。それらは、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンの様なハロゲン化炭化水素、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、または石油画分の様な炭化水素、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル、またはジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンの様なエーテルを含む。該溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましいのは、ジオキサン中の塩酸、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を使用することである。

【0067】

一般式 (V I) の化合物は、既知であるか、または文献で知られているやり方によって製造され得る (Regarding the preparation of aromatic beta amino acids see: S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079 1083)。

20

【0068】

一般式 (V I I) の化合物は、既知であるか、または文献より既知の方法により製造され得る (例えば、S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635 2643.を参照)。

一般式 (I I I) の化合物は、既知であるか、または文献より既知の方法により製造され得る。

【0069】

一般式 (I I I b)、(I I I c) および (I I I d) の化合物は、既知であるか、または文献より既知の方法により製造され得る。

30

【0070】

一般式 (V I) および (V I I) における Boc 基は、他のアミノ酸保護基、例えば、フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) またはベンジルオキシカルボニルで置き換えてもよく、これは標準的方法によって除去され得る (Greene, T.W., Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley 1999)。

【0071】

上記の反応は、一般に、 -78°C から還流温度まで、好ましくは、 -78°C から $+20^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。

反応は、標準圧、加圧、または減圧 (例えば、0.5 から 5 bar) 下で行われ得る。一般的には、大気圧下で行われる。

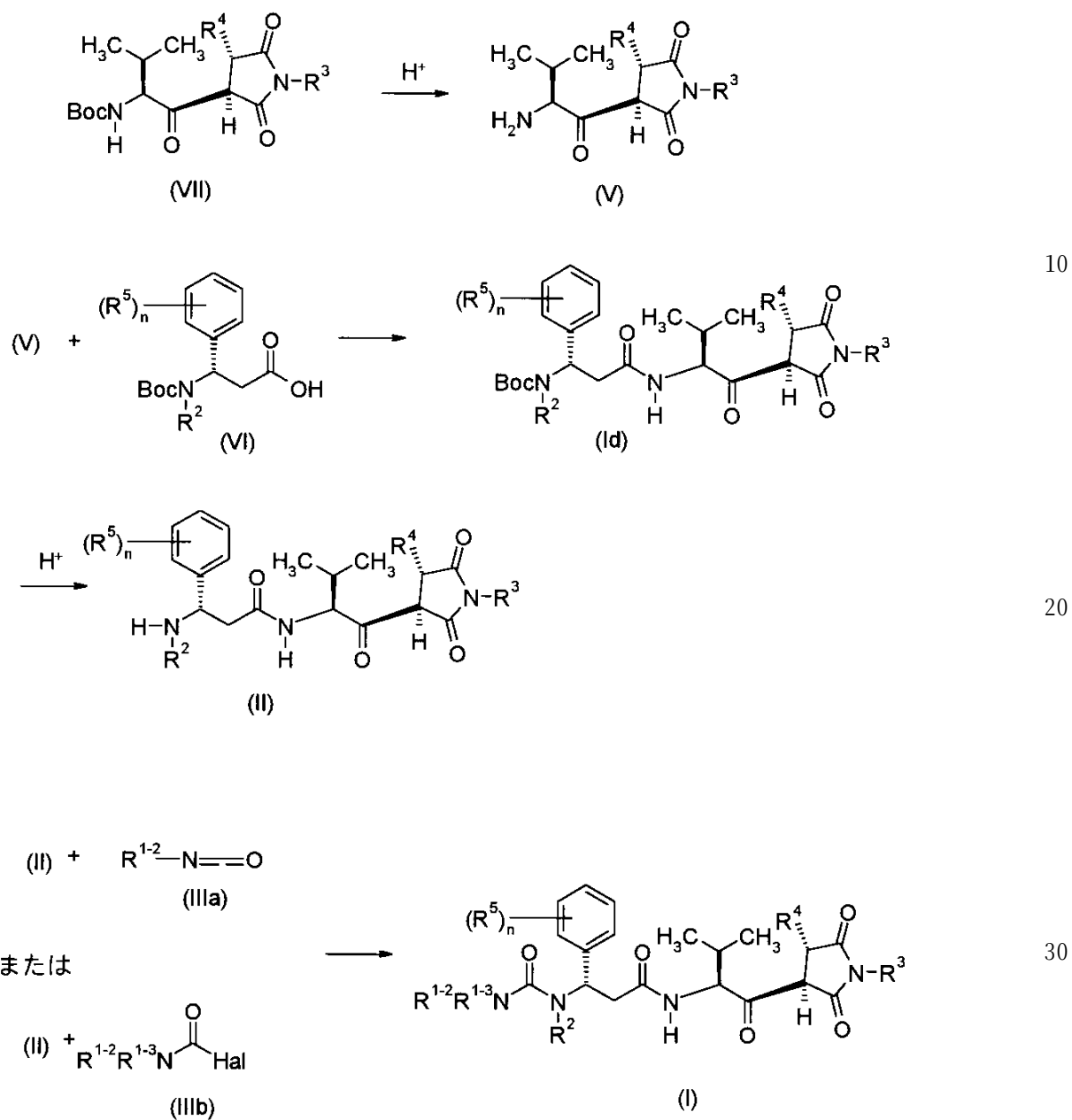
40

【0072】

以下のフローチャートは、工程を図示しようとするものである。

スキーム 1 :

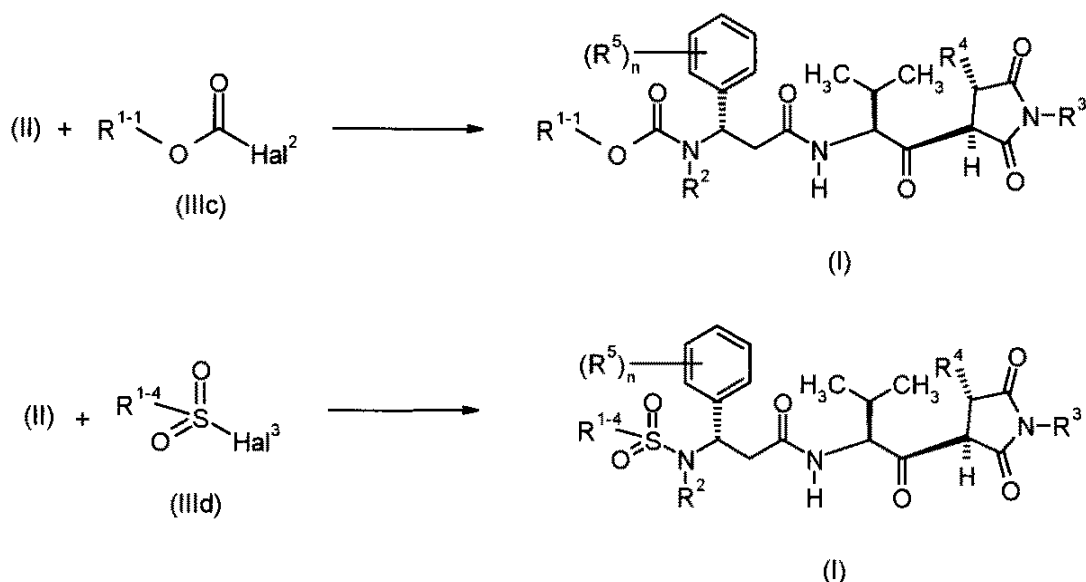
【化 2 6】



【 0 0 7 3 】

スキーム 2 :

【化 27】



10

【0074】

本発明は、疾病、特に細菌性疾患と闘うための一般式（I）の化合物、および一般式（I）の化合物および添加剤を含む医薬製品、および細菌性疾患を処置するための医薬製品の製造のための一般式（I）の化合物の使用にも関する。

20

【0075】

本発明の製剤は、細菌および細菌様微生物に対して特に活性がある。それゆえ、それらは、ヒトおよび動物の医療において、該病原体により引き起こされる局所および全身感染症の予防および化学療法に特に適当である。

【0076】

例えば、以下の病原体または以下の病原体の複合により生じる、局所および／または全身性疾病を処置することおよび／または予防することを可能とする。

グラム陽性球菌、例えば、ブドウ球菌（*Staph. aureus*、*Staph. epidermidis*）、腸球菌（*E. faecalis*、*E. faecius*）および連鎖球菌（*Strept. agalactiae*、*Strept. pneumoniae*）；グラム陰性球菌（*Neisseria gonorrhoeae*）および腸内細菌のようなグラム陰性桿菌、例えば、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Citrobacter*（*Citrob. freundii*、*Citrob. diversus*）、*Salmonella*および*Shigella*；およびクレブシエラ（*Klebs. pneumoniae*、*Klebs. oxytoca*）、エンテロバクター（*Ent. aerogenes*、*Ent. agglomerans*）、ハフニア、セラチア（*Serr. marcescens*）、プロビデンス、エルシニア、および*Acinetobacter*属。抗細菌スペクトルは、*Bacteroides fragilis*の様な偏性嫌気性菌、*Peptococcus*属、*Peptostreptococcus*属および*Clostridium*属の代表；およびマイコプラズマ（*M. pneumoniae*、*M. hominis*、*M. urealyticum*）およびマイコバクテリア、例えば、*Mycobacterium tuberculosis*もさらに含まれる。

30

40

【0077】

病原体の上記リストは、ただ単に例示として解釈されるべきであり、制限的なものではない。上記病原体により引き起こされ得る疾病または複合感染症、および本発明の製剤により予防、改善、または治療され得る疾病として説明され得る例は次のものを含む。

【0078】

敗血性感染症、骨および関節感染症、皮膚感染症、術後傷創感染症、膿瘍、フレグモネ、傷創感染症、感染した熱傷、熱傷創、口内感染症、歯科術後感染症、敗血症性関節炎、乳腺炎、扁桃炎、性器感染症、および眼感染症の様なヒトの感染性疾病。

【0079】

ヒトにおいては、他種の細菌性感染症も処置され得る。説明される例は、以下のものを

50

含む。

ブタ：大腸菌性下痢、エンテロトキセミア、敗血症、赤痢、サルモネラ症、子宮炎－乳腺炎－アガラクシア症候群、乳腺炎；

反芻類（ウシ、ヒツジ、ヤギ）：下痢、敗血症、気管支肺炎、サルモネラ症、パスツレラ症、マイコプラズマ症、性器感染症；

ウマ：気管支肺炎、関節病、産褥および産褥後感染症、サルモネラ症；

イヌおよびネコ：気管支肺炎、下痢、皮膚炎、耳炎、尿路感染症、前立腺炎；

トリ（ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ハト、観賞用のトリなど）：マイコプラズマ症、E. coli感染症、慢性の気道疾患、サルモネラ症、パスツレラ症、オウム病。

【0080】

養殖魚および観賞魚の繁殖および飼育と関連する細菌性疾病を処置することも可能であり、この場合、抗細菌性スペクトルは上記病原体を超えて拡大され、例えば、パスツレラ属、ブルセラ属、カンピロバクター属、リステリア属、エリジペロスリックス属（Erysipelothris）、コリネバクテリア属、ボレリア属（Borellia）、トレポネーマ属、ノカルジア属、リケッチア属、およびエルシニア属の様なさらなる病原体を含む。

【0081】

活性成分は、全身のおよび／または局所的に作用し得る。このため、それは、経口投与、非経腸投与、肺内投与（pulmonically）、経鼻投与、舌下投与、舌側投与、頬側投与、経直腸投与、経皮投与、結膜投与、経耳投与またはインプラントのような適切な方法で投与され得る。

該投与経路に応じて、活性成分は適当な投与形で投与され得る。

【0082】

経口投与に適当な投与形は、活性成分を即座におよび／または修飾された態様で送達する既知の形態、例えば、錠剤（非被覆錠剤または被覆錠剤、例えば、フィルムコーティング錠、または腸溶コーティング錠）、カプセル剤、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、粉剤、乳剤、懸濁剤、および液剤などである。

【0083】

非経腸投与は、吸収過程の回避（静脈内投与、動脈内投与、心内投与、脊髄内投与、または腰椎内投与）または吸収を含むこと（筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経皮投与、または腹腔内投与）でなされ得る。非経腸投与に適当な投与形は、溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤、および滅菌粉剤の形態での注射および点滴用製剤を含む。好ましいのは、非経腸投与、より具体的には、静脈内投与である。

【0084】

他の投与経路に適当な例は、吸入剤（粉末吸入器、噴霧器を含む）、点鼻剤／点鼻液剤、スプレー剤；舌側投与、舌下投与、または頬側投与されるべきカプセル剤または錠剤、座剤、経耳および経眼投与のための製剤、腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、シェイク用混合液）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、乳液、ペースト剤、散布剤、またはインプラントのための剤形である。

【0085】

活性成分は、通常の方法で上記の投与剤形に変えられ得る。これは、不活性で無毒な薬学的に適切な添加剤を使用して行われる。これらは、特に、担体（例えば、微結晶性セルロース）、溶媒（例えば、ポリエチレングリコール溶液）、乳化剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、分散剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成生体高分子および天然生体高分子（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、アスコルビン酸のような抗酸化剤）、着色剤（例えば、酸化鉄のような無機色素）、または香味剤および／または防臭剤を含む。

【0086】

一般的に、非経腸投与の場合では、有効な結果を達成するために24時間当たり約5～250mg/kg体重の投与量が好都合であることが示された。経口投与の場合、量は24時間当たり約5～100mg/kg体重である。

【0087】

必要に応じて、特に、体重、投与経路、活性成分に対する個々の応答、製剤の形、および投与の時間間隔に関連して、上記の特定用量から逸脱することも必要とされ得る。

【0088】

A. 生理活性の評価

最小阻止濃度 (MIC) の測定：

MICを液体希釈試験で測定する。被検菌を一晩培養し、Isosensitest培養液（製造元：Difco）1 ml 当たり 10^5 被検菌細胞数に希釈し、そして試験物質の希釈液（1：2 希釈状態）でインキュベートする。例外としては、S. pneumoniae G9Aは20%ウシ血清を添加したBHIブロス（Difco）で培養し、H. influenzae は0%ウシ血清、 $10 \mu\text{g}$ / ml ヘミン、および1% Isovitale（Becton Dickinson）を添加したBHIブロス（Difco）中で培養して試験する。

10

【0089】

培養物を 37°C で18～24時間培養する；S. pneumoniaeおよびH. influenzaeは、8～10% CO_2 の存在下で培養する。

【0090】

結果：

細菌の成長が目視できなくなる各物質の最小濃度を、MICとして定義する。一連の被検菌に対する本発明に記載の化合物のMIC ($\mu\text{mol/l}$) を、例として以下の表に挙げる。

20

【0091】

【表1】

実施例	Staphylococcus aureus 133	Haemophilus influenzae Spain 7
2	3.9	62.5
5	62.5	n. d, *
6	62.5	62.5
7	15.6	31.3
9	7.8	62.5
10	7.8	125
33	31.3	125
35	0.98	62.5
47	7.8	125

30

* n. d. : 測定せず

【0092】

S.aureus 133の全身感染症

S.aureus 133細胞を、BHブロス（Oxoid）中で一晩培養する。一晩培養し、新たなBHブロス中に1：100で希釈し、そして高速で3時間回転する。対数増殖期の細菌を、遠心し、緩衝生理食塩水で2回洗浄する。続いて、光度計（Dr. Lange LP 2W）を用いて、吸光度50単位の食塩水中の細胞懸濁液を作成する。希釈ステップ（1：15）に続いて、該懸濁液を10%ムチン懸濁液と1：1で混合する。20gマウスあたりこの感染溶液0.25mlを腹腔内投与する。これは、約 1×10^6 細胞/マウスに相当する。腹腔内治療または静脈内治療を、感染後30分で行う。メスCFW1マウスを感染試験に用いる。生存動物は6日で回復する。

40

【0093】

B. 実施例

省略形：

50

【表 2】

Boc	tert-ブトキシカルボニル	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
DI EA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチル・スルホキシド	
EDC	N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド×HCl	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MS 用)	10
Fmoc	フルオレニルメトキシカルボニル	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸	
h	時間	
HOBT	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール×H ₂ O	
HPLC	高圧、高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー連結質量分析	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴分光学	20
PS-DI EA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン-ポリスチレン (樹脂)	
R _f	保持指数 (TLC)	
RP-HPLC	逆相HPLC	
RT	室温	
R _t	保持時間 (TLC)	

【0094】

HPLCおよびLC-MS法 30

方法 1:

カラム: Kromasil C18、L-R 温度: 30 °C、流速 = 0.75 ml / 分、移動相: A = 0.01 M HClO₄、B = アセトニトリル、勾配: → 98% A (0.5 分) → 10% A (4.5 分) → 10% A (6.5 分)

【0095】

方法 2:

カラム: Kromasil C18 60*2、L-R 温度: 30 °C、流速 = 0.75 ml / 分、移動相: A = 0.01 M H₃PO₄、B = アセトニトリル、勾配: → 90% A (0.5 分) → 10% A (4.5 分) → 10% A (6.5 分)

【0096】

方法 3:

カラム: Kromasil C18 60*2、L-R 温度: 30 °C、流速 = 0.75 ml / 分、移動相: A = 0.005 M HClO₄、B = アセトニトリル、勾配: → 98% A (0.5 分) → 10% A (4.5 分) → 10% A (6.5 分)

【0097】

方法 4:

カラム: Symmetry C18、2.1 × 150 mm、カラムオーブン: 50 °C、流速 = 0.6 ml / 分、移動相: A = 0.6 g 30% HCl / l 水、B = アセトニトリル、勾配: 90% A (0.0 分) → 10% A (4.0 分) → 10% A (9 分)

【0098】

50

方法 5 :

装置 : Micromass Quattro LCZ ; カラム : Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm、温度 : 40 °C、流速 = 0.5 ml / 分、移動相 A = アセトニトリル + 0.1 % ギ酸、移動相 B = 水 + 0.1 % ギ酸、勾配 : 10 % A (0.0 分) → 90 % A (4 分) → 90 % A (6 分)

【0099】

方法 6 :

装置 : Micromass Platform LCZ ; カラム : Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm、温度 : 40 °C、流速 = 0.5 ml / 分、移動相 A = アセトニトリル + 0.1 % ギ酸、移動相 B = 水 + 0.1 % ギ酸、勾配 : 10 % A (0.0 分) → 90 % A (4 分) → 90 % A (6 分)

【0100】

方法 7 :

装置 : Micromass Quattro LCZ ; カラム : Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm、温度 : 40 °C、流速 = 0.5 ml / 分、移動相 A = アセトニトリル + 0.1 % ギ酸、移動相 B = 水 + 0.1 % ギ酸、勾配 : 5 % A (0.0 分) → 5 % A (1 分) → 90 % A (5 分) → 90 % A (6 分)

【0101】

方法 8 :

装置 : Finnigan MAT 900S ; カラム : Symmetry C18、150 mm × 2.1 mm、5.0 μm ; 移動相 B : 水 + 0.3 g 35 % HCl、移動相 A : アセトニトリル ; 勾配 : 2 % A (0.0 分) → 95 % A (2.5 分) → 95 % A (5 分) ; オープン : 70 °C、流速 : 1.2 ml / 分

【0102】

方法 9 :

カラム : Symmetry C18、3.9 mm × 150 mm、カラムオープン : 40 °C、流速 = 1.5 ml / 分、移動相 : A = 水 + 0.05 % H_3PO_4 、B = アセトニトリル、勾配 : 100 % B (0.0 分) → 10 % B (0.6 分) → 100 % B (3.8 分) → 100 % B (5.0 分)

【0103】

方法 10 :

装置 : Waters Alliance 2790 LC ; カラム : Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm ; 移動相 A : 水 + 0.1 % ギ酸、移動相 B : アセトニトリル + 0.1 % ギ酸 ; 勾配 : 5 % B (0.0 分) → 10 % B (5.0 分) → 10 % B (6.0 分) ; 温度 : 50 °C、流速 : 1.0 ml / 分、UV 検出 : 210 nm

【0104】

方法 11 :

装置タイプ MS : Micromass ZQ ; 装置タイプ HPLC : Waters Alliance 2790 ; カラム : Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % ギ酸、移動相 A : 水 + 0.05 % ギ酸 ; 勾配 : 10 % B (0.0 分) → 90 % B (3.5 分) → 90 % B (5.5 分) ; オープン : 50 °C、流速 : 0.8 ml / 分、UV 検出 : 210 nm

【0105】

方法 12 :

装置 : Waters Alliance 2790 LC ; カラム : Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % ギ酸、移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % ギ酸 ; 勾配 : 5 % B (0.0 分) → 10 % B (4.5 分) → 10 % B (5.5 分) ; 温度 : 50 °C、流速 : 1.0 ml / 分、UV 検出 : 210 nm

【0106】

方法 13 :

10

20

30

40

50

装置：Micromass Quattro LCZ、HP1100；カラム：Symmetry C18、5.0 mm×2.1 mm、3.5 μm；移動相A：水+0.05%ギ酸、移動相B：アセトニトリル+0.05%ギ酸；勾配：90%A（0.0分）→10%A（4.0分）→10%A（6.0分）；オープン：40℃、流速：0.5 ml/分、UV検出：208～400 nm

【0107】

方法14：

装置：Micromass Platform LCZ、HP1100；カラム：Symmetry C18、5.0 mm×2.1 mm、3.5 μm；移動相A：水+0.05%ギ酸、移動相B：アセトニトリル+0.05%ギ酸；勾配：90%A（0.0分）→10%A（4.0分）→10%A（6.0分）；オープン：40℃、流速：0.5 ml/分、UV検出：208～400 nm

10

【0108】

方法15：

装置：Waters Alliance 2790 LC；カラム：Symmetry C18、5.0 mm×2.1 mm、3.5 μm；移動相A：水+0.05%ギ酸、移動相B：アセトニトリル+0.05%ギ酸；勾配：10%B（0.0分）→90%B（4.0分）→90%B（6.0分）；温度：50℃、流速：0.5 ml/分（0.0分）→0.8 ml/分（4.0分）、UV検出：210 nm

【0109】

方法16：

装置タイプMS：Micromass ZQ；装置タイプHPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Symmetry C18、5.0 mm×2.1 mm、3.5 μm；移動相B：アセトニトリル+0.05%ギ酸、移動相A：水+0.05%ギ酸；勾配：5%B（0.0分）→90%B（4.5分）→90%B（5.5分）；オープン：50℃、流速：1.0 ml/分、UV検出：210 nm

20

【0110】

方法17：

装置タイプMS：Micromass ZQ；装置タイプHPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Uptisphere C18、5.0 mm×2.0 mm、3.0 μm；移動相B：アセトニトリル+0.05%ギ酸、移動相A：水+0.05%ギ酸；勾配：5%B（0.0分）→40%B（2.0分）→90%B（4.5分）→90%B（5.5分）；オープン：45℃、流速：0.75 ml/分（0.0分）→0.75 ml/分（4.5分）→1.25 ml/分（5.5分）、UV検出：210 nm

30

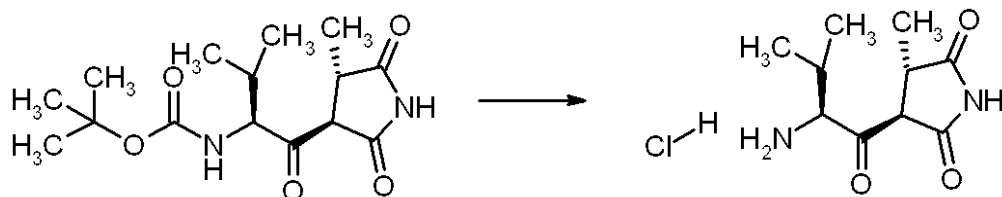
【0111】

出発化合物

実施例1A

(3R, 4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 4 - メチル - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩

【化28】



40

0℃で冷却した20 mlのジオキサン中4.40 g（14.09 mmol）の(3R, 4S) - 3 - [(2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 4 - メチル - 2, 5 - ピロリジンジオン（製法：S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635-2643参照）溶液を、35 mlの1, 4 - ジオキサン中4 Nの塩酸溶液に滴下し、混合する。添加完了後、混合物を室温まで温めて2時間攪拌し、真空下に濃縮する。残渣をジエチルエーテルで処理する。析出結晶

50

を濾過し、高真空下で乾燥する。収率：2.99 g の無色結晶（理論値の 86 %）。

MS (ESI+) : m/z (%) = 213 ($M+H^+$) (100)

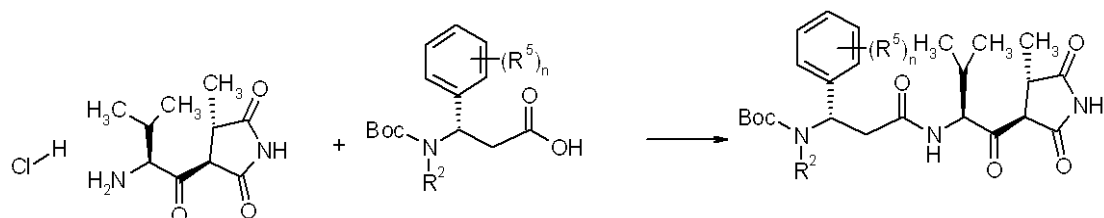
HPLC (方法 4) : R_t = 0.41 分

【0112】

一般操作 A

カルボン酸誘導体での (3R, 4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 4 - メチル - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩のアシル化

【化 29】



10

【0113】

無水形ジクロロメタンと N, N - ジメチルホルムアミド (約 0.2 ~ 0.35 mol / l) の混合液 (約 5 : 1) 中の (3R, 4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 4 - メチル - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩 (1.0 当量) 溶液を、約 1.2 ~ 1.4 当量の N - 置換 β アミノ酸誘導体と混合する。混合物を 0 °C まで冷却し、1.2 ~ 1.4 当量の HATU と混合する。2.3 ~ 2.6 当量のジイソプロピルエチルアミンを 30 分間で滴下する。添加完了後、反応混合物を室温で 3 ~ 5 時間攪拌し、真空下に濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー [移動相：シクロヘキサン / 酢酸エチルの混合物 (約 1 : 2) またはジクロロメタンとエタノールの混合物 (約 98 : 2)]、または RP - HPLC (移動相：水およびアセトニトリルの変化可能な勾配) によるか、または代わりに両方の組合せにより生成物を得る。

20

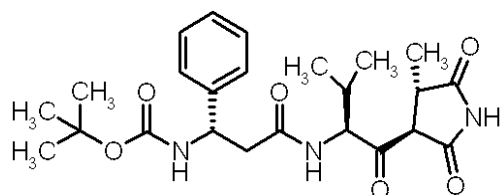
【0114】

実施例 2 A

tert - ブチル ((S) - 2 - { (S) - 2 - メチル - 1 - [1 - ((3R, 4S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル 9 - メタノール] プロピルカルバモイル } - 1 - フェニルエチル) カルバミン酸塩

30

【化 30】



【0115】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.24 (m, 5 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.88-4.82 (br. s, 1 H), 4.69 (br. s, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H)。

40

MS (ESI+) : m/z (%) = 460 ($M+H^+$) (100)

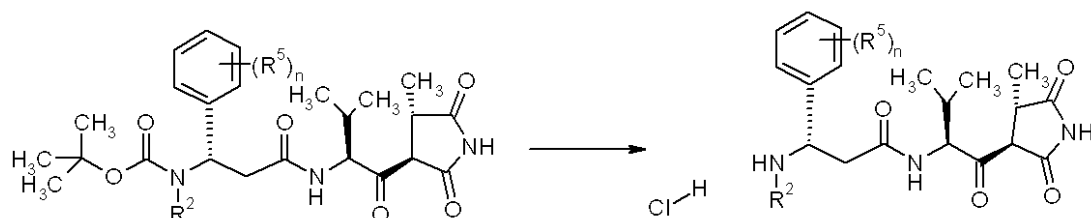
HPLC (方法 6) : R_t = 3.90 分

【0116】

一般操作 B

Boc 保護誘導体の脱保護 :

【化 3 1】



【0117】

0℃で冷却した1,4-ジオキサン中tert-ブトキシカルボニル(BOC)で保護したアミノ酸誘導体溶液(約0.5~1.0mol/l)を、3~5当量の1,4-ジオキサン中4Nの塩酸溶液と30分間で滴下混合する。添加完了後、混合物を室温まで温めて約2~3時間攪拌し、真空下に濃縮する。残渣をジクロロメタンとジエチルエーテルの混合物(約1:2)で処理する。析出結晶を吸引濾過し、高真空下で乾燥する。生成物を塩酸塩の形で得る。

10

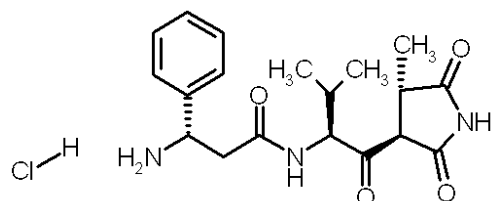
【0118】

実施例3A

(S)-3-アミノ-{(S)-2-メチル-1-[1-((3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)-メタノール]プロピル}-3-フェニルプロピオンアミド塩酸塩

20

【化 3 2】



【0119】

^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.49 (br. s, 1 H), 8.5 (br. s, about 3 H), 7.54-7.32 (m, 5 H), 4.69-4.55 (m, 2 H), 3.89 (d, 1 H), 3.06-2.80 (m, 3 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H)。

30

MS (ESI+): m/z (%) = 360 (M-Cl) $^+$ (100)

HPLC (方法4): R_t = 1.44分

【0120】

実施例1Aと同様に、対応するtert-ブトキシカルボニルアミノ誘導体からジオキサン中の塩酸での処理により、以下のアミンを塩酸塩の形で製造し、それらを次工程で直接反応させ得る。

【0121】

【表 3】

実施 例	構造	MW
4 A		238. 29
5 A		240. 30

10

【0122】

一般操作 E

N-tert-ブトキシカルボニル-保護したβアミノ酸の製造

βアミノ酸（1当量）〔文献（例えば、S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079-1083; L. Lazar, T. Martinek, G. Bernath, F. Fueleop, Synth. Comm., 1998, 28, 219-224）より既知の製法で合成〕を水に加え（濃度約0.3～1mol/l）、トリエチルアミン（1.5～3当量）を添加する。続いて、ジオキサン中2-（tert-ブトキシカルボニルオキシミノ）フェニールアセトニトリル（1.1当量）溶液（0.3～1mol/l）を添加する。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水で希釈して、ジエチルエーテルで洗浄する。水相を5%のクエン酸（約pH2）で酸性化して、酢酸エチルで3回抽出する。有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。所望なら、粗生成物を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶できる。

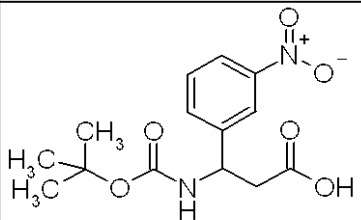
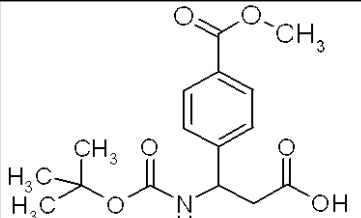
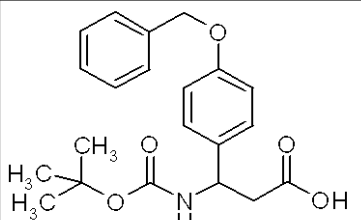
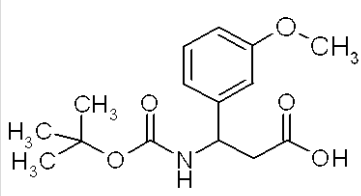
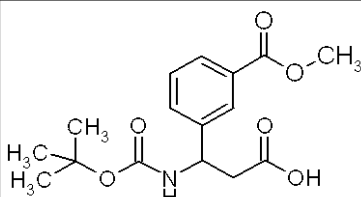
20

【0123】

一般操作 Eを用いて、以下の化合物を得る。

30

【表 4】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
6 A		310.3	MS (ES+), m/z (%) : 311 (M+H) +	HPLC (方法 8) : R _t = 3.87 分
7 A		323.34	MS (ES+), m/z (%) : 324 (M+H) +	HPLC (方法 8) : R _t = 2.39 分
8 A		371.44	MS (ES+), m/z (%) : 372 (M+H) +	HPLC (方法 9) : R _t = 4.47 分
9 A		295.34	MS (ES+), m/z (%) : 296 (M+H) +	
10 A		323.35		HPLC (方法 9) : R _t = 3.96 分

【0124】

一般操作 F

活性化N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ酸と(3S)-1-(ベンジルオキシ)-3-メチル-2,5-ピロリジンジオンの反応

N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ酸をテトラヒドロフラン(約0.3~1 mol/l)に加え、1.1当量のN,N-カルボニルジイミダゾールを添加する。混合物を室温で2時間攪拌する。続いて、1当量の(3S)-1-(ベンジルオキシ)-3-メチル-2,5-ピロリジンジオン(製法:S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635-2643参照)を添加して、全混合物を30分間かけて滴下し、-65℃まで冷却した1Mのテトラヒドロフラン中のリチウムヘキサメチルジシラジド(2当量)溶液に導入する。添加完了後、-65℃で15分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮する。粗生成物をRP-HPLC(移動相:水-アセトニトリル、勾配)で精製する。

【0125】

一般操作 F を用いて、以下の化合物を得る。

【表 5】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
11A		444.53	MS (ES ⁻)、 m/z (%) : 443 (M-H) ⁻ (100)	HPLC (方法 12) : R _t = 3.97 分
12A		446.54	MS (ES ⁻)、 m/z (%) : 445 (M-H) ⁻ (100)	HPLC (方法 17) : R _t = 4.40 分

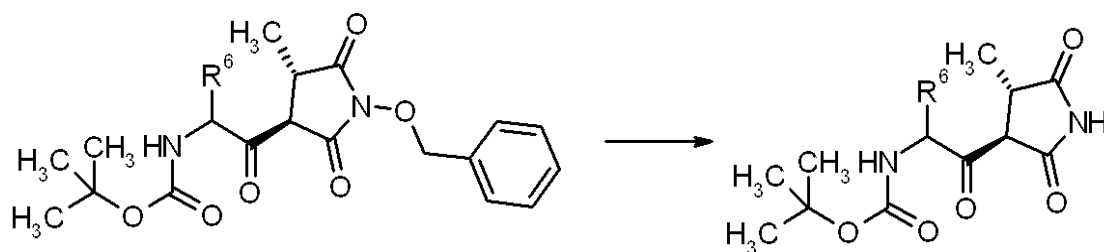
10

【0126】

一般操作 G

1-ベンジルオキシ-2, 5-ピロリジンジオンの還元脱保護反応

【化 33】



20

【0127】

脱保護反応は、S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635-2643と同様に行う。

30

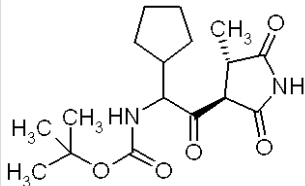
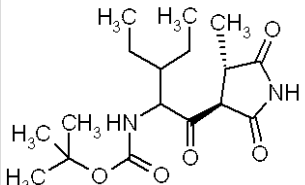
1-ベンジルオキシ-2, 5-ピロリジンジオン (1 当量) をメタノールに溶解し (約 0.02 mol/l)、触媒量のパラジウム-炭素 (10%) と混合して、水素雰囲気 (大気圧) 下で 1 時間攪拌する。続いて、反応混合物を濾過して濃縮する。残渣をアセトニトリルに溶解し (約 0.05 mol/l)、そして室温でアセトニトリル中 2-ブロモアセトフェノン (1 当量) 溶液 (約 0.03 mol/l) に滴下する。その後、1.5 当量のアセトニトリル中のトリエチルアミン (約 0.35 mol/l) を、2 時間かけて反応混合物に滴下する。反応混合物を一晩、室温で攪拌して濃縮し、そして粗生成物を RP-HPLC (移動相: アセトニトリル/水 + 0.3 ml の 3.7% 塩酸/l、勾配) で精製する。

【0128】

一般操作 G を用いて、以下の化合物を得た。

40

【表 6】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
13A		338.40	MS (ES ⁻)、 m/z (%) : 337 (M-H) ⁻ (100)	HPLC (方法13) : R _t = 4.16分
14A		340.42	MS (ES ⁻)、 m/z (%) : 339 (M-H) ⁻ (100)	HPLC (方法17) : R _t = 3.59分

10

【0129】

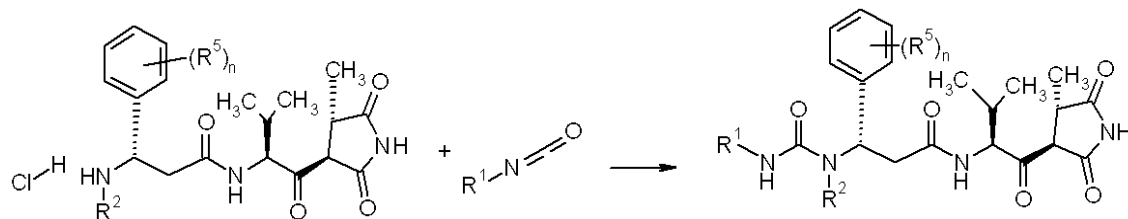
製造例

20

一般操作C

置換(3R, 4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 4 - メチル - 2, 5 - ピロリジンジオン誘導体(塩酸塩の形)とイソシアネートから出発する尿素誘導体の製造

【化34】



30

【0130】

無水ジクロロエタン中塩酸塩(1.0当量)の混合物(約0.1mol/l、必要に応じて、少量のN, N - ジメチルホルムアミドを添加)を、約1.5当量のポリマー結合アミン塩基(Argonaut TechnologiesのPS-DIEA、添加: 約3.8mmol/g樹脂)およびイソシアネート(約1~1.2当量)と室温で混合する。混合物を室温で一晩振とうし、そして濾過する。濾液をシリカゲルカートリッジに適用する。生成物をジクロロメタンとメタノールの混合物(典型的には95:5)で溶出する。必要なら、RP-HPLCでのさらなる精製が可能である。

40

【0131】

別法として、テトラヒドロフラン中のアミン塩酸塩とトリエチルアミン(1当量)(約0.1mol/l)を加え、室温で少量のテトラヒドロフランに溶解したイソシアネートと混合する。この場合、反応混合物を一晩攪拌し、続いてジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮する。粗生成物をRP-HPLC(移動相: 水/アセトニトリル、勾配)で精製できる。

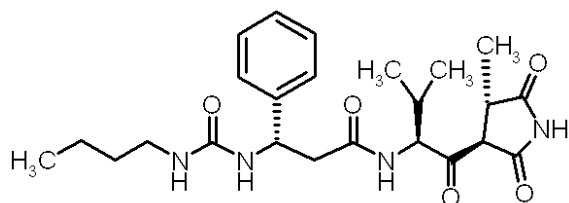
【0132】

実施例1

(S) - 3 - (3 - ブチルウレイド) - N - { (S) - 2 - メチル - 1 - [1 - ((3R, 4S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) - メタノール] プ

50

ロピル} - 3-フェニルプロピオンアミド
【化35】



【0133】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.35 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.30-7.16 (m, 6 H), 6.43 (d, 1 H), 6.05 (t, 1 H), 5.09-5.01 (m, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 2.98-2.90 (m, about 1 H), 2.78 (dd, 1 H), 2.56 (dd, 1 H), 2.28-2.23 (m, 1 H), 1.35-1.20 (m, 6 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (t, 3 H), 0.75 (d, 3 H), 0.70 (d, 3 H). 10

MS (ESI+): m/z (%) = 459 ($M+H^+$) (100)

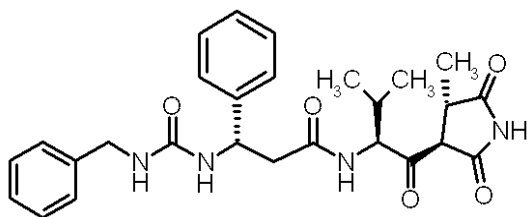
HPLC (方法4): R_t = 2.22分

【0134】

実施例2

(S)-3-(3-ベンジルウレイド)-N-{(S)-2-メチル-1-[1-((3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)-メタノール]プロピル}-3-フェニルプロピオンアミド 20

【化36】



【0135】

MS (ESI+): m/z (%) = 493 ($M+H^+$) (100)

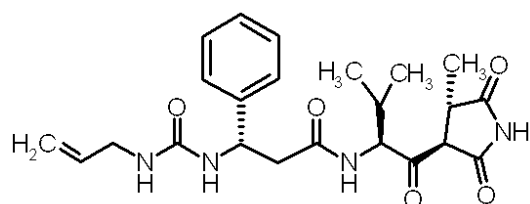
HPLC (方法4): R_t = 2.28分

【0136】

実施例3

(S)-3-(3-アリルウレイド)-N-{(S)-2-メチル-1-[1-((3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)-メタノール]プロピル}-3-フェニルプロピオンアミド

【化37】



【0137】

MS (ESI+): m/z (%) = 443 ($M+H^+$) (100)

HPLC (方法5): R_t = 3.23分

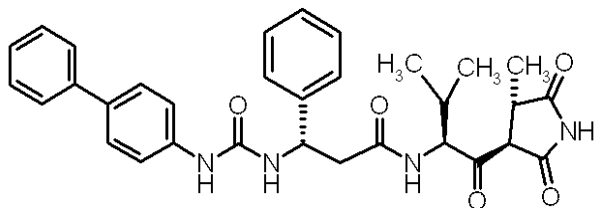
【0138】

実施例4

(S)-3-(3-ビフェニル-4-イルウレイド)-N-{(S)-2-メチル-1 50

－ [1－ ((3R, 4S)－4－メチル－2, 5－ジオキソピロリジン－3－イル) メタノール] プロピル}－3－フェニルプロピオンアミド

【化38】



【0139】

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 11.32 (br s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.65-7.15 (m, 14 H), 6.99 (d, 1 H), 5.21-5.10 (m, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.74 2.63 (m, 1 H), 2.31-2.18 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.72 (d, 3 H), 0.65 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺): m/z (%) = 555 ($\text{M} + \text{H}^+$) (100)

HPLC (方法6): R_t = 4.31分

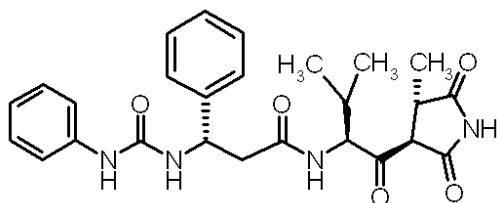
【0140】

実施例5

(S)－N－{(S)－2－メチル－1－[1－((3R, 4S)－4－メチル－2, 5－ジオキソピロリジン－3－イル)－メタノール]－プロピル}－3－フェニル－
3－(3－フェニルウレイド)プロピオンアミド

20

【化39】



【0141】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 11.32 (br s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.48-7.15 (m, 9 H), 6.99-6.82 (m, 2 H), 5.20-5.10 (m, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 3.95 (d, 1 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.72-2.62 (m, 1 H), 2.29-2.18 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.71 (d, 3 H), 0.68 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺): m/z (%) = 501 ($\text{M} + \text{Na}^+$) (100)

HPLC (方法5): R_t = 3.71分

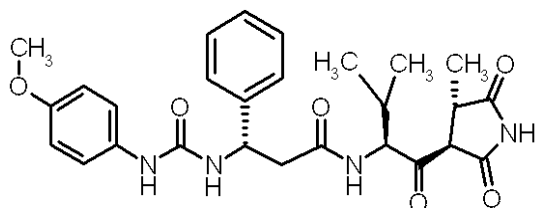
【0142】

実施例6

(S)－3－[3－(4－メエトキシフェニル)ウレイド]－N－{(S)－2－メチル－1－[1－((3R, 4S)－4－メチル－2, 5－ジオキソピロリジン－3－イル) メタノール] プロピル}－3－フェニルプロピオンアミド

40

【化40】



【0143】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 11.35 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.33-7.18 (m, 7 H), 6.88-6.75 (m, 3 H), 5.18-5.10 (m, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.94 (

50

d, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.95-2.82 (m, 2 H), 2.70-2.60 (m, 1 H), 2.35-2.20 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H), 0.70 (d, 3 H), 0.67 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺) : m/z (%) = 509 (M+H⁺) (55)、531 (M+Na⁺) (100)

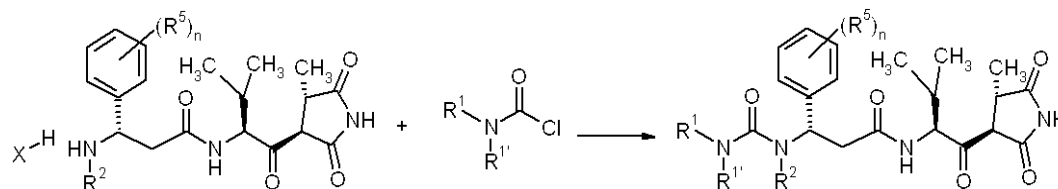
HPLC (方法5) : R_t = 3.59分

【0144】

一般操作D

塩酸塩の形の置換(3R, 4S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-メチルブタノイル]-4-メチル-2, 5-ピロリジンジオン誘導体およびクロロアミン酸誘導体から出発するN-アルキル-置換尿素誘導体の製造

【化41】



【0145】

無水ジクロロエタン中の塩酸塩(1.0当量)混合物(約0.1mol/l)を、約2.4当量のポリマー結合アミン塩基(Argonaut TechnologiesのPS-DIEA、添加:約3.8mmol/g樹脂)およびクロロアミン酸誘導体(約1.2当量)と室温で混合する。混合物を室温で一晩振とうし、続いて濾過する。濾液をシリカゲルカートリッジに適用する。生成物をジクロロメタンとメタノールの混合物(典型的には95:5)で溶出できる。必要なら、RP-HPLCでのさらなる精製が可能である。

【0146】

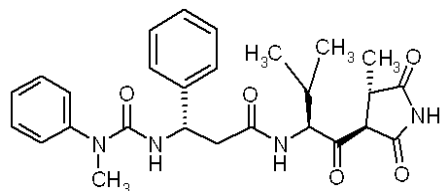
別法として、アミン塩酸塩およびトリエチルアミン(2当量)をテトラヒドロフランに加え(約0.1mol/l)、必要に応じて、室温で少量のテトラヒドロフランに溶解したクロロアミン酸誘導体と混合する。この場合、反応混合物を一晩攪拌し、続いて室温から40℃の間の温度で濃縮し、ジクロロメタンと混合して水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮する。粗生成物をRP-HPLC(移動相:水/アセトニトリル、勾配)で精製できる。

【0147】

実施例7

(S)-N-{(S)-2-メチル-1-[1-((3R, 4S)-4-メチル-2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル)メタノール]-プロピル}-3-(3-メチル-3-フェニルウレイド)-3-フェニルプロピオンアミド

【化42】



【0148】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.35 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.40-7.15 (m, 10 H), 6.59 (d, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.90 (dd, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.78-2.65 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.11 (d, 3 H), 0.85 (t, 3 H), 0.72 (d, 3 H), 0.65 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺) : m/z (%) = 493 (M+H⁺) (100)

HPLC (方法4) : R_t = 2.23分

10

20

30

40

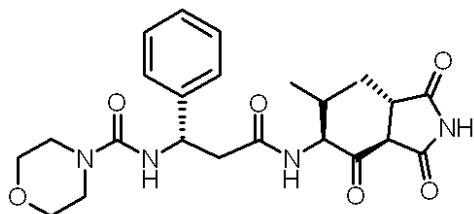
50

【0149】

実施例 8

N-((S) - 2 - { (S) - 2 - メチル - 1 - [1 - ((3R, 4S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) - メタノール] プロピルカルバモイル } - 1 - フェニルエチル) モルホリン - 4 - カルボキサミド

【化 4 3】



10

【0150】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.30 (br. s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.31-7.19 (m, 5 H), 6.90-6.90 (m, 1 H), 5.12-5.08 (m, 1 H), 4.71 (dd, 1 H), 4.01 (d, 1 H), 3.57-3.50 (m, 4 H), 3.30-3.25 (m, 4 H), 3.09-3.05 (m, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.35-2.30 (m, 1 H), 1.11 (d, 3 H), 0.82 (d, 3 H), 0.73 (d, 3 H)。

MS (ESI+) : m/z (%) = 493 ($M+H^+$) (100)

HPLC (方法 4) : R_t = 2.02 分

20

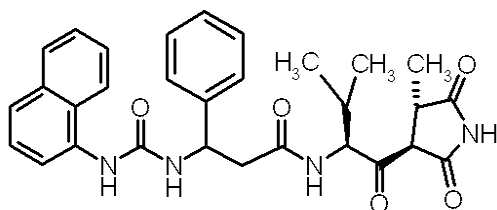
【0151】

以下の化合物の一般操作 C を用いての合成

実施例 9

N-((1S) - 2 - メチル - 1 - { [(3R, 4S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル] カルボニル } プロピル) - 3 - { [(1 - ナフチルアミノ) カルボニル] アミノ } - 3 - フェニルプロピオンアミド

【化 4 4】



30

【0152】

2 ジアステレオマー

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.31 (s, 1 H), 8.74 + 8.62 (2x s, 1 H), 8.20-8.05 (m, 2 H), 7.99-7.85 (m, 2 H), 7.57-7.48 (m, 3 H), 7.42-7.18 (m, 7 H), 5.28-5.17 (m, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 3.98 + 3.95 (2x d, 1 H), 2.96-2.86 (m, 2 H), 2.78-2.68 (m, 1 H), 2.32-2.20 (m, 1 H), 1.11 (2x d, 3 H), 0.78-0.65 (m, 6 H)。

MS (ESI+) : m/z (%) = 529 ($M+H^+$) (100)

40

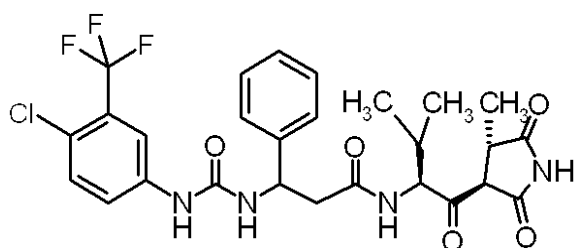
HPLC (方法 5) : R_t = 3.87 分

【0153】

実施例 10

3 - [({ [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニール] アミノ } カルボニル) アミノ] - N-((1S) - 2 - メチル - 1 - { [(3R, 4S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル] カルボニル } プロピル) - 3 - フェニルプロピオンアミド

【化 4 5】



【0154】

2 ジアステレオマー

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 11.32 (s, 1 H), 9.31 + 9.10 (2x s, 1 H), 8.20-8.12 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.52-7.49 (m, 1 H), 7.34-7.00 (m, 7 H), 5.19-5.08 (m, 1 H), 4.61-4.55 (m, 1 H), 3.96 + 3.94 (2x d, 1 H), 2.98-2.62 (m, 3 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 1.10 (2x d, 3 H), 0.76-0.62 (m, 6 H)。

MS (ESI⁺) : m/z (%) = 581 ($\text{M} + \text{H}^+$) (100)

【0155】

表 1 の化合物を一般操作 C を用いて合成する。

【表 7】

実施例	構造	分子量	MS	HPLC
1 1		512.65	MS (ESI ⁺)、 m/z (%) : 513 ($\text{M} + \text{H}^+$) (100)	HPLC (方法 8) : R_t = 2.60 分
1 2		560.57	MS (ESI ⁺)、 m/z (%) : 583 ($\text{M} + \text{Na}^+$) (100)	HPLC (方法 5) : R_t = 3.94 分
1 3		570.64	MS (ESI ⁺)、 m/z (%) : 593 ($\text{M} + \text{Na}^+$) (100)	HPLC (方法 5) : R_t = 4.21 分
1 4		547.44	MS (ESI ⁺)、 m/z (%) : 547 ($\text{M} + \text{H}^+$) (100)	HPLC (方法 8) : R_t = 2.71 分

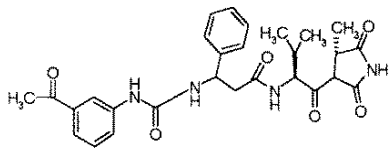
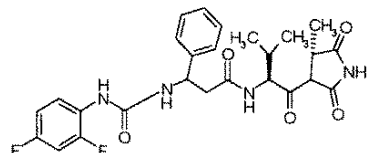
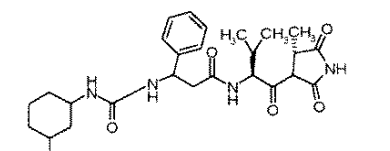
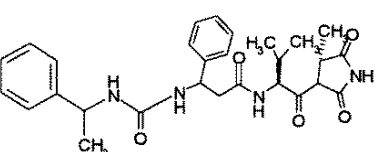
20

30

40

【0156】

【表 8】

15		520.58	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 521 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法8) : Rt = 2.46分
16		514.53	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 515 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法8) : Rt = 2.46分
17		498.62	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 499 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法5) : Rt = 3.89分
18		506.60	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 507 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法5) : Rt = 3.71分

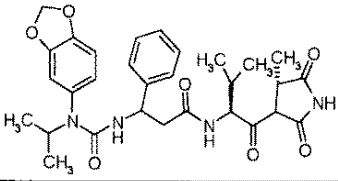
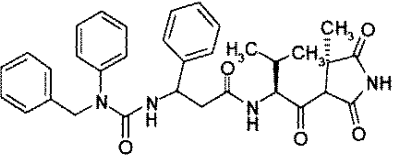
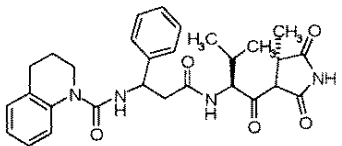
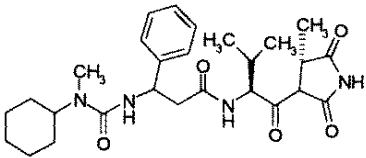
10

20

【 0 1 5 7 】

表 2 の化合物を一般操作 D を用いて合成する。

【表 9】

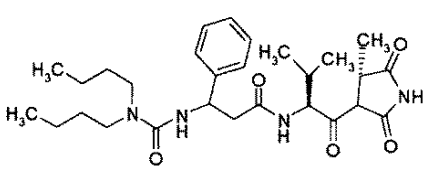
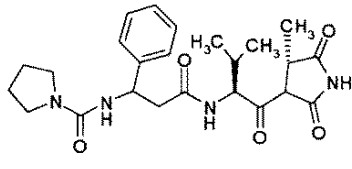
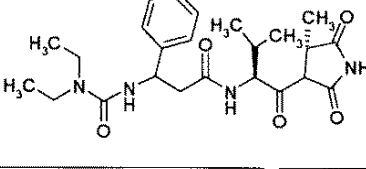
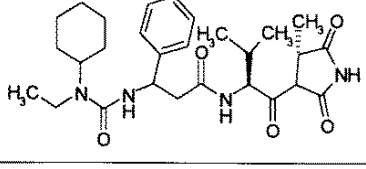
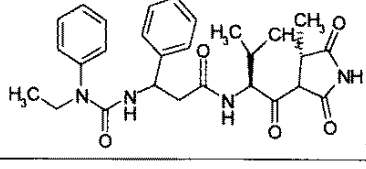
実施例	構造	分子量	MS	HPLC
19		564.64	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 565 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法5) : Rt = 3.96分
20		568.67	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 569 (M+H) ⁺ (50)	HPLC (方法5) : Rt = 4.23分
21		518.61	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 519 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法5) : Rt = 3.94分
22		498.62	MS (ES ⁺)、 m/z (%) : 499 (M+H) ⁺ (100)	HPLC (方法5) : Rt = 3.91分

【0158】

10

20

【表 10】

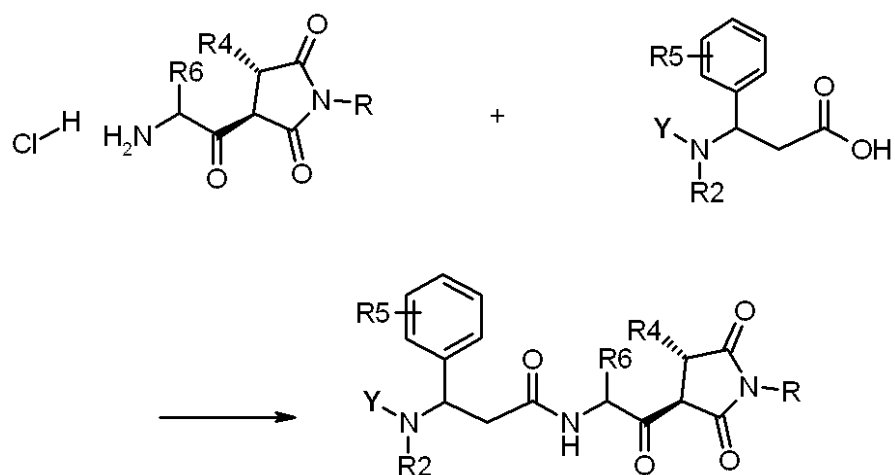
23		514.66	MS (ES+), m/z (%): 515 (M+H)+ (100)	HPLC (方法5): Rt = 4.35分
24		456.54	MS (ES+), m/z (%): 457 (M+H)+ (100)	HPLC (方法5): Rt = 3.46分
25		458.56	MS (ES+), m/z (%): 459 (M+H)+ (100)	HPLC (方法5): Rt = 3.64分
26		512.65	MS (ES+), m/z (%): 513 (M+H)+ (100)	HPLC (方法5): Rt = 4.11分 + 4.22分
27		506.60	MS (ES+), m/z (%): 507 (M+H)+ (100)	HPLC (方法5): Rt = 3.86分

【0159】

一般操作H

カルボン酸誘導体での3-[2-アミノアルカノイル]-2,5-ピロリジンジオン塩
酸塩誘導体のアシル化

【化46】



【0160】

無水ジクロロメタン中のカルボン酸誘導体(1.2~1.5当量)溶液または無水形ジ

10

20

30

40

50

クロロメタンとN, N-ジメチルホルムアミドの混合物 (5 : 1 ~ 1 : 1) (約 0.1 ~ 0.3 mol/l) を、まず当モル量の HATU、続いて 3- [2-アミノアルカノイル] - 2, 5-ピロリジンジオン塩酸塩誘導体 (1 当量、必要に応じて、N, N-ジメチルホルムアミド溶液またはジクロロメタン/N, N-ジメチルホルムアミド混合物として) で混合する。続いて、2.5 ~ 3.5 当量の無水ジクロロメタンと N, N-ジメチルホルムアミドの 1 : 1 混合物中のジイソプロピルエチルアミン溶液 (0.2 ~ 1 mol/l) を、1 時間かけて滴下する。添加完了後、反応混合物を 0℃ でさらに 30 分間、続いて室温で一晩攪拌し、真空下に濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチルの混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物)、または RP-HPLC (移動相: 水とアセトニトリルの変化する勾配)、また別法として、両方の組合せで、生成物を得ることもできる。

10

【0161】

別法として、以下の方法によっても反応を行い得る。

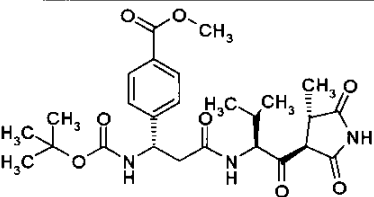
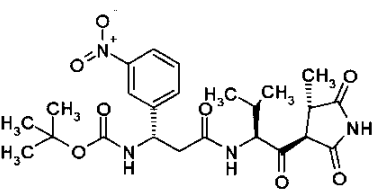
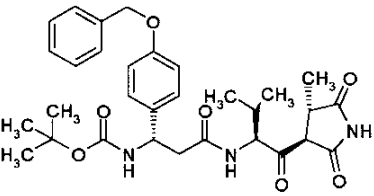
無水ジクロロメタン中 3- [2-アミノアルカノイル] - 2, 5-ピロリジンジオン塩酸塩誘導体 (1 当量) 溶液または無水ジクロロメタンと N, N-ジメチルホルムアミドの混合物 (5 : 1 ~ 1 : 1) (約 0.1 ~ 0.3 mol/l) を、カルボン酸誘導体 (1.1 ~ 1.5 当量)、トリエチルアミン (3 当量)、HOBt (3 当量)、そして最終的には 1.2 当量の EDC と混合する。反応混合物を室温で攪拌し (2 時間 ~ 一晩) 真空下に濃縮する。残渣を酢酸エチルまたはジクロロメタン中に取り、そして有機相を水、飽和炭酸水素溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチルの混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物)、または RP-HPLC (移動相: 水およびアセトニトリルの変化する勾配)、または別法として、両方の組合せにより、生成物を精製できる。

20

【0162】

一般操作 H を用いて、以下の化合物を得ることができる。

【表 11】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
28		517.58	MS (ES+), m/z (%): 518 (M+H) +	HPLC (方法 8): R _t = 2.60 分
29		504.54	MS (ES-), m/z (%): 503 (M-H) -	HPLC (方法 6): R _t = 3.99 分
30		565.67	MS (ES+), m/z (%): 566 (M+H) +	HPLC (方法 16): R _t = 3.45 分

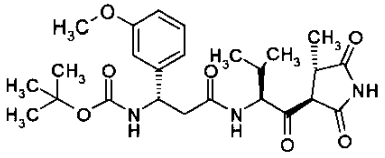
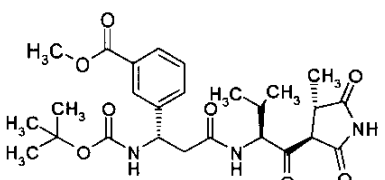
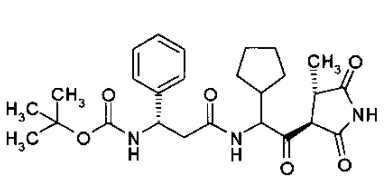
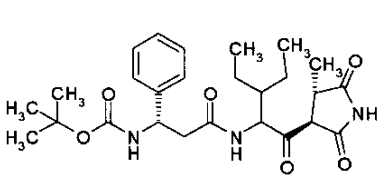
30

40

【0163】

50

【表 1 2】

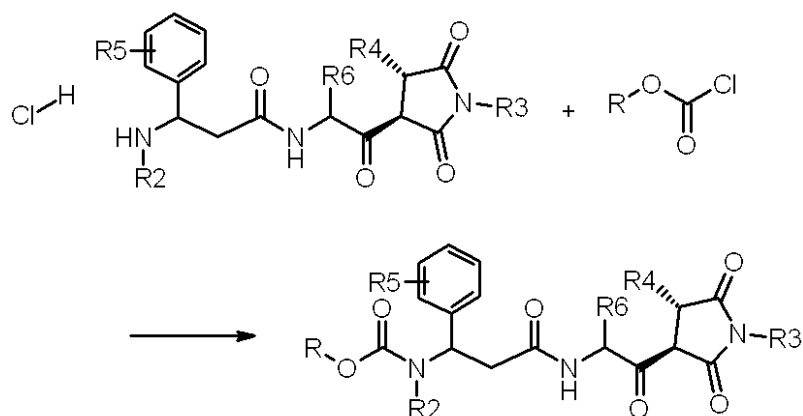
3 1		489.57	MS (ES+), m/z (%) : 490 (M+H) +	HPLC (方法 16) : R _t = 2.90 分
3 2		517.58	MS (ES+), m/z (%) : 518 (M+H) +	HPLC (方法 16) : R _t = 2.89 分
3 3		485.58	MS (ES-), m/z (%) : 484 (M-H) -	HPLC (方法 17) : R _t = 3.63 分
3 4		487.59	MS (ES+), m/z (%) : 488 (M+H) +	HPLC (方法 17) : R _t = 3.73 分

【0164】

一般操作 J

クロロギ酸エステルとのアシルアルキルアミノ置換 3-[2-アミノアルカノイル]-2, 5-ピロリジンジオン塩酸塩誘導体の反応

【化 4 7】



【0165】

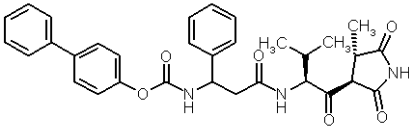
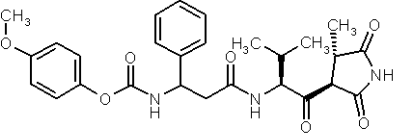
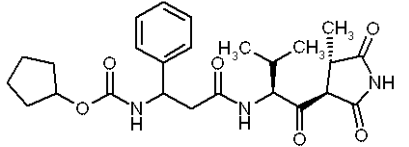
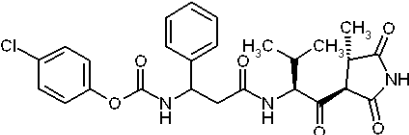
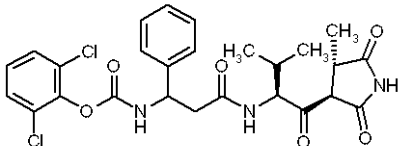
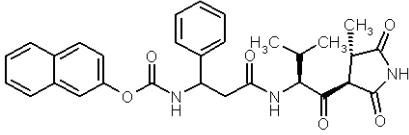
アミン塩酸塩をテトラヒドロフランに加え(約 0.1 mol/l)、トリエチルアミン(2 当量)およびクロロギ酸エステル(1.2 当量)と混合する。反応混合物を、室温で一晩攪拌する。その時(TLC モニタリング)までに、反応が完全に生じていないなら、40℃でさらに一晩攪拌する。その後、反応混合物を濃縮し、そして残渣をジクロロメタンおよび水中に取り、Extrelut カートリッジ(Merck, Germany)を通して濾過する。濾過液を濃縮し、そして RP-HPLC (移動相: アセトニトリルおよび水 + 0.3 ml の 3

7 % 塩酸 / 1 で変化する勾配) で残渣を精製する。

【0166】

一般操作 J を用いて、以下の化合物を得ることができる。

【表 13】

実施例	構造	MW	MS	HPLC	
35		555.63	MS (ES+), m/z (%) : 556 (M+H) +	HPLC (方法10) : R _t = 3.63分	10
36		509.56	MS (ES+), m/z (%) : 510 (M+H) +	HPLC (方法10) : R _t = 3.13分	
37		471.55	MS (ES-), m/z (%) : 470 (M-H) -	HPLC (方法10) : R _t = 3.20分	20
38		513.98	MS (ES+), m/z (%) : 536 (M+Na) +	HPLC (方法5) : R _t = 4.28分	30
39		548.42	MS (ES+), m/z (%) : 548 (M+H) +	HPLC (方法10) : R _t = 3.37分	
40		529.59	MS (ES+), m/z (%) : 530 (M+H) +	HPLC (方法10) : R _t = 3.45分	40

【0167】

【表 1 4】

4 1		509.5 6	MS (ES+)、 m/z (%) : 532 (M+Na) +	HPLC (方法5) : R _t = 3.97分	
4 2		479.5 3	MS (ES+)、 m/z (%) : 480 (M+H) +	HPLC (方法10) : R _t = 3.13分	10
4 3		493.5 6	MS (ES+)、 m/z (%) : 516 (M+Na) +	HPLC (方法5) : R _t = 4.11分	
4 4		529.5 9	MS (ES+)、 m/z (%) : 530 (M+H) +	HPLC (方法10) : R _t = 3.40分	20

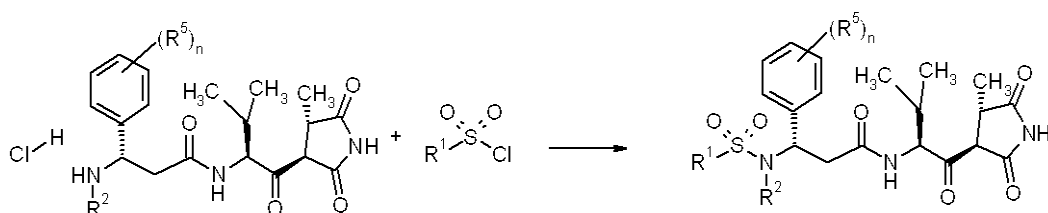
【0168】

一般操作 K

塩化スルホニルを有する塩酸塩の形の置換(3R, 4S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-メチルブタノイル]-4-メチル-2, 5-ピロリジンジオン誘導体から出発するスルホンアミド誘導体の製造

30

【化 4 8】



【0169】

無水ジクロロエタン中塩酸塩(1.0当量)(約0.1mol/l)を、約2.4当量のポリマー結合アミン塩基(Argonaut TechnologiesのPS-DIEA、添加:約3.8mmol/g樹脂)および塩化スルホニル(約1.2当量)と室温で混合する。混合物を一晩室温で振とうし、続いて濾過する。濾液をシリカゲルカートリッジに適用する。ジクロロメタンとメタノールの混合物(典型的には95:5)で生成物を溶出することができる。必要なら、RP-HPLCでのさらなる精製が可能である。

40

【0170】

別法として、塩酸塩をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し(約0.1mol/l)、溶液を2当量のトリエチルアミンおよび1当量の塩化スルホニルと混合する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、続いてRP-HPLC(移動相:水-アセトニトリル、勾配)で精製する。

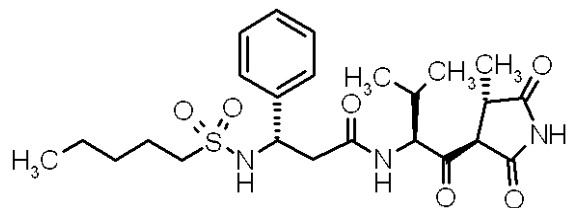
50

【0171】

実施例45

(3S)-N-((1S)-2-メチル-1- { [(3R, 4S)-4-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル] カルボニル } -プロピル) -3- [(ペンチルスルホニル) アミノ] -3-フェニルプロピオンアミド

【化49】



10

【0172】

一般操作Kにより合成する。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.31 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.40-7.21 (m, 5 H), 4.78-4.69 (m, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 2.90-2.62 (m, about 5 H), 2.32-2.26 (m, 1 H), 1.45-1.05 (m, about 6 H), 1.01 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.80-0.75 (m, 6 H)。

MS (ESI $^+$): m/z (%) = 494 ($M+H^+$) (100)

HPLC (方法4): R_t = 2.47分

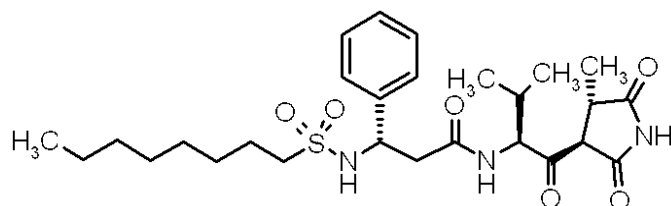
20

【0173】

実施例46

(3S)-N-((1S)-2-メチル-1- { [(3R, 4S)-4-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル] カルボニル } -プロピル) -3- [(オクチルスルホニル) アミノ] -3-フェニルプロピオンアミド

【化50】



30

【0174】

一般操作Kにより合成する。

MS (ESI $^+$): m/z (%) = 536 ($M+H^+$) (100)

HPLC (方法4): R_t = 2.80分

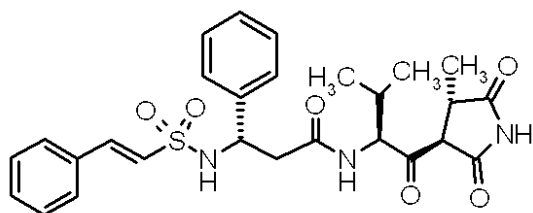
【0175】

実施例47

(3S)-N-((1S)-2-メチル-1- { [(3R, 4S)-4-メチル-2, 5-ジオキソ-3-ピロリジニル] カルボニル } -プロピル) -3-フェニール-3- ({ [(E)-2-フェニルエテニル] スルホニル } アミノ) プロピオンアミド

40

【化51】



【0176】

50

一般操作Kにより合成する。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.30 (br. s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.46-7.10 (m, 11 H), 6.70 (d, 1 H), 4.81-4.68 (m, 1 H), 4.51 (dd, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 2.88-2.62 (m, 3 H), 2.30-2.19 (m, 1 H), 1.02 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H), 0.74 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺): m/z (%) = 526 ($M+H^+$) (100)

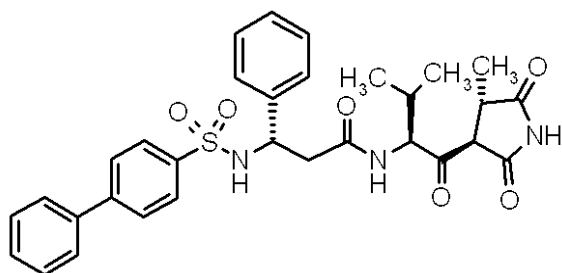
HPLC (方法5): Rt = 3.91分

【0177】

実施例48

(3S)-3-[(1,1'-biphenyl-4-ylsulfonyl)amino]-N-((1S)-2-methyl-1-[[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]propyl)-3-phenylpropanamide

【化52】



20

【0178】

一般操作Kにより合成する。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.30 (br. s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.68-7.60 (m, 6 H), 7.52-7.39 (m, 3 H), 7.13-7.01 (m, 5 H), 4.80-4.68 (m, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 3.75 (d, 1 H), 2.86-2.78 (m, 1 H), 2.65 (d, 2 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 0.99 (d, 3 H), 0.79 (d, 3 H), 0.73 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺): m/z (%) = 576 ($M+H^+$) (100)

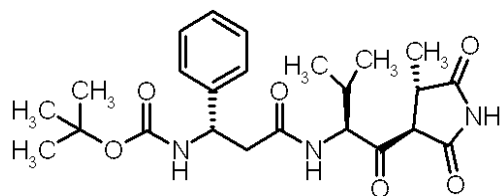
HPLC (方法5): Rt = 4.23分

【0179】

実施例49

tert-butyl((S)-2-((S)-2-methyl-1-[[1-((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)carbamoyl]propyl)carbamoyl]-1-phenylethyl)carbamate

【化53】



40

【0180】

一般操作Aにより合成する。

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.24 (m, 5 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.88-4.82 (br. s, 1 H), 4.69 (br. s, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H)。

MS (ESI⁺): m/z (%) = 460 ($M+H^+$) (100)

HPLC (方法6): Rt = 3.90分

【0181】

50

C. 医薬組成物の例

本発明の化合物を、以下の医薬製剤にかえることができる。

錠剤：組成：

実施例 1 の化合物 100 mg、ラクトース（1 水和物）50 mg、コーンスターチ（天然型）50 mg、ポリビニルピロリドン（PVP 25）（BASF, Ludwigshafen, Germany）10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

錠剤重量 212 mg。直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

【0182】製品：

活性成分の混合物、ラクトンおよびスターチを、水中の 5 % の PVP 溶液（m/m）で造粒する。顆粒を乾燥し、続いてステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。該混合物を、通常の打錠機（上記の錠剤製剤を参照）を用いて圧縮する。圧縮のガンドラインとして 15 kN の圧縮力を用いた。

【0183】経口投与のための懸濁剤：組成：

実施例 1 の化合物 1000 mg、エタノール（96 %）1000 mg、Rhodigel（FMC のキサンタンガム、Pennsylvania, USA）400 mg、および水 99 g。

経口懸濁剤 10 ml が、1 用量である本発明化合物 100 mg に相当した。

【0184】製品：

Rhodigel をエタノールに懸濁し、活性成分を該懸濁液に添加する。水を攪拌しながら添加する。混合物を、Rhodigel が膨張するまで約 6 時間攪拌する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01) A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5377 (2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/04 1 7 1

(74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
(74)代理人 100083356
弁理士 柴田 康夫
(72)発明者 ニーナ・ブルンナー
ドイツ連邦共和国デー 4 5 1 4 7 エッセン、シュタインハウゼンシュトラッセ 1 9 番
(72)発明者 クリストフ・フライベルク
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 5 ヴッパートール、ニューラー・シュトラッセ 8 5 番
(72)発明者 トーマス・ランペ
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 0 5 ヴッパートール、ブリラー・シュトラッセ 4 6 番
(72)発明者 ベン・ニュートン
ドイツ連邦共和国デー 5 1 3 7 5 レーフエルクーゼン、ゲツェリンアレー 5 7 番
(72)発明者 ミヒャエル・オッテネーダー
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 5 ヴッパートール、クラウディウスヴェーク 3 番
(72)発明者 ヨーゼフ・ベルナーシュトルファー
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 0 3 ヴッパートール、アルゼンシュトラッセ 1 9 番
(72)発明者 イェンス・ポールマン
ドイツ連邦共和国デー 4 2 2 8 5 ヴッパートール、クローネンシュトラッセ 1 4 番
(72)発明者 グイド・シッフアー
ドイツ連邦共和国デー 4 2 5 5 5 フェルベルト、バーケンブッシュシュトラッセ 5 0 アー番
(72)発明者 島田 満之
奈良県奈良市京終地方東側町 4 - 7 - 9 0 5

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特開平 0 1 - 3 0 1 6 5 7 (J P, A)
特開昭 6 3 - 1 4 1 5 9 3 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 207/00
C07D 401/00
C07D 405/00
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)