(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5019665号
(P5019665)

(45)発行日　平成24年9月5日(2012.9.5)　(24)登録日　平成24年6月22日(2012.6.22)

(51)Int.Cl.		F I		
C07H 17/08	(2006.01)	C07H	17/08	CSPB
A61K 31/7056	(2006.01)	A61K	31/7056	
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	
A61K 31/706	(2006.01)	A61K	31/706	

請求項の数 9　(全 19 頁)

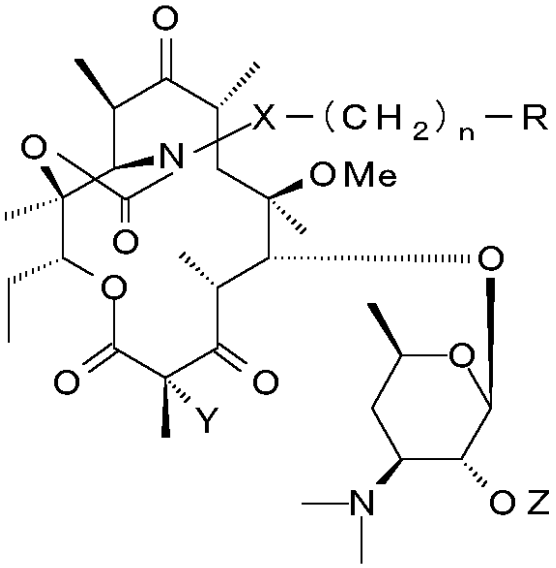
(21)出願番号　特願2000-21454(P2000-21454)
(22)出願日　平成12年1月31日(2000.1.31)
(65)公開番号　特開2000-229993(P2000-229993A)
(43)公開日　平成12年8月22日(2000.8.22)
審査請求日　平成18年12月14日(2006.12.14)
(31)優先権主張番号　9901292
(32)優先日　平成11年2月4日(1999.2.4)
(33)優先権主張国　フランス(FR)

(73)特許権者　301014948
アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノニム
フランス国９２１６０アントニー．アヴェニュー・レモン－アロン２０
(74)代理人　100067817
弁理士　倉内　基弘
(74)代理人　100085774
弁理士　風間　弘志
(74)復代理人　110000523
アクシス国際特許業務法人
(72)発明者　アレクシー・ドニ
フランス国パリ、リュ・ゴードフルワ・カヴェニャック、３７

最終頁に続く

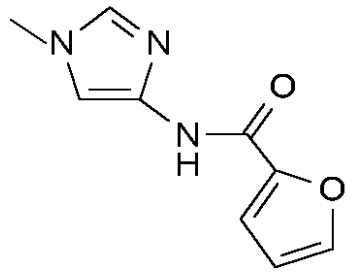
(54)【発明の名称】新規のエリスロマイシン誘導体、それらの製造方法及びそれらの薬剤としての使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式（Ｉ）の化合物又はその酸付加塩：
【化１】



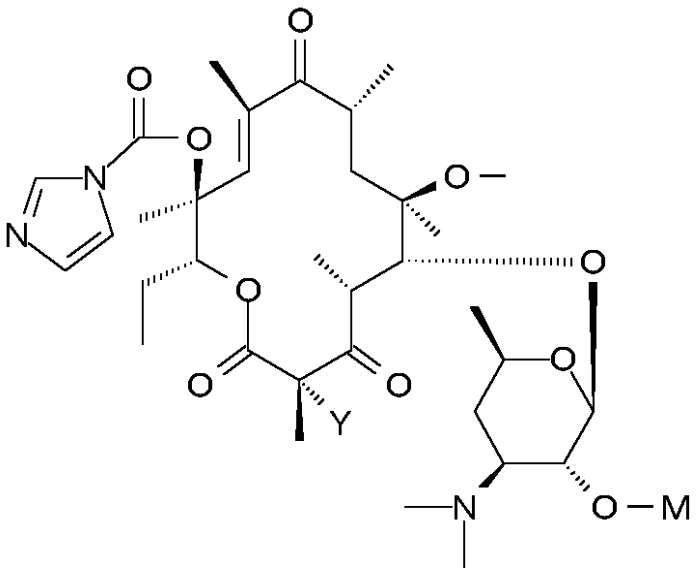
（Ｉ）

（ここで、ＸはＣＨ$_2$又はＮＨ基を表わし、
ｎは１～８の範囲の整数を表わし、
Ｙは水素又はハロゲン原子を表わし、
Ｒは次式：
【化２】



の基を表わし、
Ｚは水素原子又はアセチル基を表わす）。
【請求項２】
ＸがＣＨ$_2$基を表わす、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
Ｙが水素原子を表わす、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項４】
Ｙが弗素原子を表わす、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項５】
ｎが数４を表わす、請求項１～４のいずれかに記載の化合物。
【請求項６】
１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル－［［４－［４－［（２－フラニルカルボニル）アミノ］－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］イミノ］］エリスロマイシンである、請求項１記載の化合物。
【請求項７】
請求項１～６のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物又はそれらの製薬上許容できる塩から成る薬剤。
【請求項８】
請求項７記載の少なくとも１種の薬剤を活性成分として含有する製薬組成物。
【請求項９】
請求項１～６のいずれかに記載の化合物の製造方法であって、
次式（II）：

【化３】

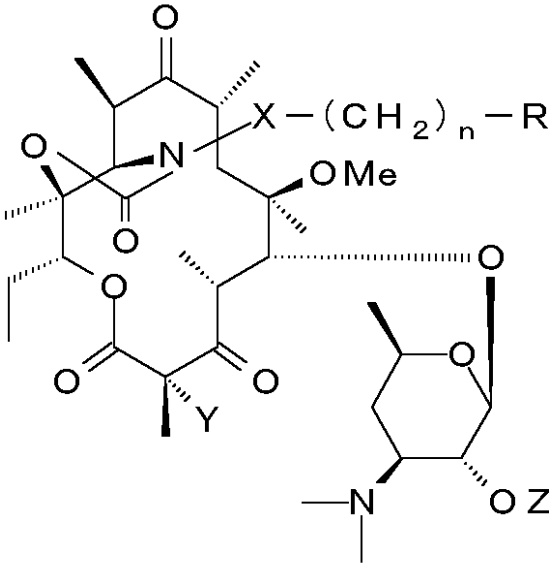


(II)

（ここで、Ｙは請求項１記載の意味と同じ意味を維持し、
Ｍはアセチル基を表わす）
の化合物に次式（III）：
【化４】

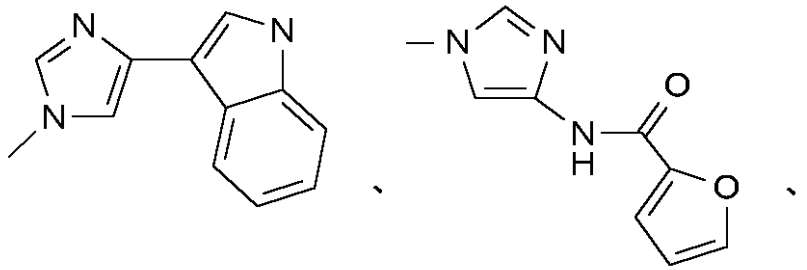
$$R(CH_2)_nXNH_2 \qquad (III)$$

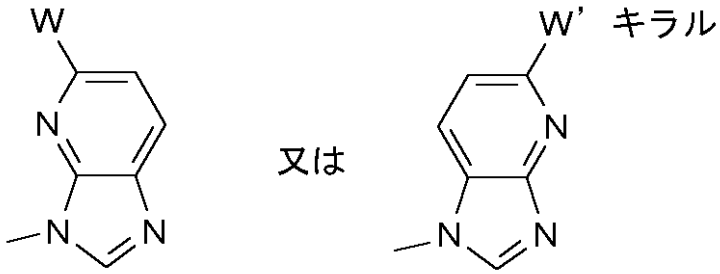
（ここで、Ｒ、ｎ及びＸは請求項１記載の意味と同じ意味を維持する）
の化合物を作用させて対応する式（Ｉ）においてＺがアセチル基を表わす化合物を得て、次いで、この化合物に、
・式（Ｉ）においてＺが水素原子を表わす化合物を得ることが望まれる場合には２’位のヒドロキシル官能基を遊離させる試薬を作用させ、且つ（又は）
・塩を形成させることが望まれる場合には酸を作用させる
ことを特徴とする、前記製造方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、新規のエリスロマイシン誘導体、それらの製造方法及びそれらの薬剤としての使用に関する。
【０００２】
【発明が解決しようとする課題】
本発明は、抗生物質として有用な新規のエリスロマイシン誘導体を提供することを目的とする。
【０００３】
【課題を解決するための手段】
本発明の主題は、次式（Ｉ）の化合物及びそれらの酸付加塩にある：
【化５】



（Ｉ）

（ここで、ＸはＣＨ$_2$又はＮＨ基を表わし、
ｎは１～８の範囲の整数を表わし、
Ｙは水素又はハロゲン原子を表わし、
Ｒは次式：
【化６】

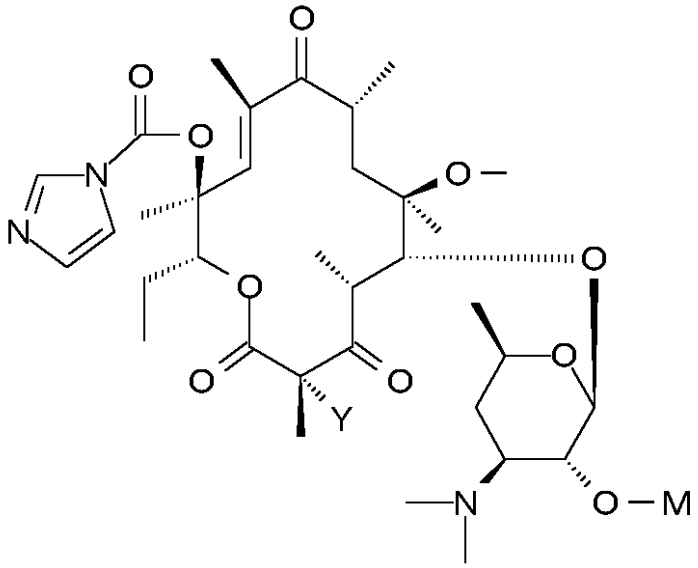




の基を表わし、
Ｗ及びＷ’は水素原子、ハロゲン原子又は８個までの炭素原子を有し且つ随意に１個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を表わし、
Ｚは水素原子又は酸の残基を表わす）。
【０００４】
【発明の実施の形態】
酸付加塩の例としては、酢酸、プロピオン酸、トリフルオル酢酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、及び特にステアリン酸、エチルコハク酸又はラウリルスルホン酸と共に形成された塩を挙げることができる。
Ｙがハロゲン原子を表わす場合、これは例えば弗素、塩素又は臭素原子である。
【０００５】
本発明のより特定的な主題は、式（Ｉ）においてＸがＣＨ$_2$基を表わす化合物、式（Ｉ）

においてＹが水素原子を表わす化合物、式（Ｉ）においてＹが弗素原子を表わす化合物及び式（Ｉ）においてｎが数４を表わす化合物にある。
本発明のより一層特定的な主題は、下記の実験の部に製造例を与えた化合物、特に例１、３及び５の化合物にある。
【０００６】
一般式（Ｉ）の化合物は、グラム陽性菌、例えばブドウ球菌、連鎖球菌及び肺炎球菌に対して非常に良好な抗生活性を有する。
【０００７】
従って、本発明の化合物は、病原微生物感受性（germ-sensitive）の感染症の処置、特にブドウ球菌感染症｛例えばブドウ球菌性敗血症、顔や皮膚の悪性ブドウ球菌感染症、膿皮症、感染創、化膿創、腫脹、炭疽、フレグモーネ（蜂巣炎）、丹毒、ニキビ（挫創）、急性一次アンギナ若しくはインフルエンザ後の急性アンギナ、気管支肺炎及び肺化膿｝、連鎖球菌感染症（例えば急性アンギナ、耳炎、静脈洞炎及び猩紅熱）、並びに肺炎球菌症（例えば肺炎及び気管支炎）、ブルセラ症、ジフテリア及び淋菌感染症の処置における薬剤として用いることができる。
【０００８】
本発明の化合物はまた、ヘモフィリス・インフルエンザ（Haemohilus influenzae）、リケッチア（Rickettsiae）、マイコプラスマ・ニューモニア（Mycoplasma pneumoniae）、クラミジア（Chlamydia）、レジオネラ（Legionella）、ウレアプラスマ（Ureaplasma）、トキソプラスマ（Toxoplasma）のような病原微生物又はマイコバクテリウム（Mycobacterium）属の病原微生物によって引き起こされる感染症に対しても活性である。
【０００９】
従って、本発明の主題は、薬剤、特に抗生物質薬剤としての前記の式（Ｉ）の化合物及びそれらの製薬上許容できる無機又は有機酸付加塩にもある。
【００１０】
本発明のより一層特定的な主題は、薬剤、特に抗生物質薬剤としての、例１、３及び５の化合物並びにそれらの製薬上許容できる塩にある。
【００１１】
本発明の主題はまた、前記の少なくとも１種の薬剤を活性成分として含有する製薬組成物にもある。
【００１２】
これらの組成物は、経口、直腸経路若しくは非経口で、又は皮膚若しくは粘膜への局部的適用による局所経路で投与することができるが、経口投与が好ましい。
【００１３】
これら組成物は固体又は液体であることができ、ヒトの医薬に通常用いられる製薬上の形、例えば通常の錠剤、糖衣錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒、座薬、注射用製剤、軟膏、クリーム又はジェルの形で存在させることができる。これらは、通常の方法に従って調製される。活性成分は、これら製薬組成物に通常用いられる賦形剤、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、水性若しくは非水性ビヒクル、動物性若しくは植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤剤、分散剤若しくは乳化剤、又は保存剤と共に組み込むことができる。
【００１４】
これらの組成物はまた、好適な媒体（例えば非加熱滅菌水）中に即時的に溶解させるための粉末の形で存在させることもできる。
【００１５】
投与薬量は、処置される病気、対象とする患者、投与経路及び用いられる物質に応じて変えることができ、例えば例１の化合物について成人に対して経口投与する場合には１日当たり５０ｍｇ～３００ｍｇの範囲であることができる。
【００１６】
本発明の主題はまた、前記式（Ｉ）の化合物又はその酸付加塩の製造方法にもあり、この

方法は、次式（II）：
【化７】

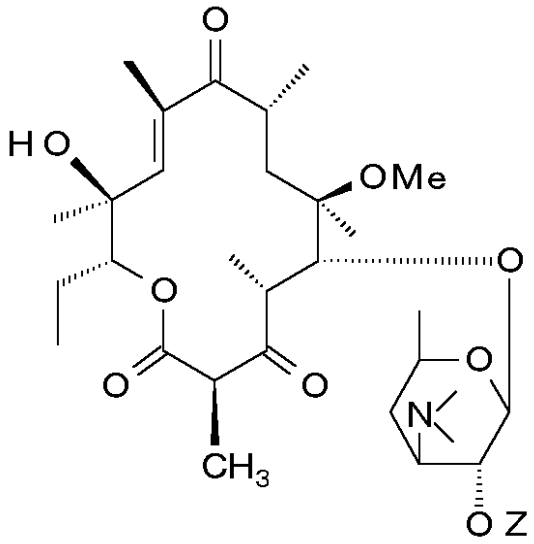


（II）

（ここで、Ｙはその前記の意味を維持し、
Ｍは酸の残基を表わす）
の化合物に次式（III）：
【化８】

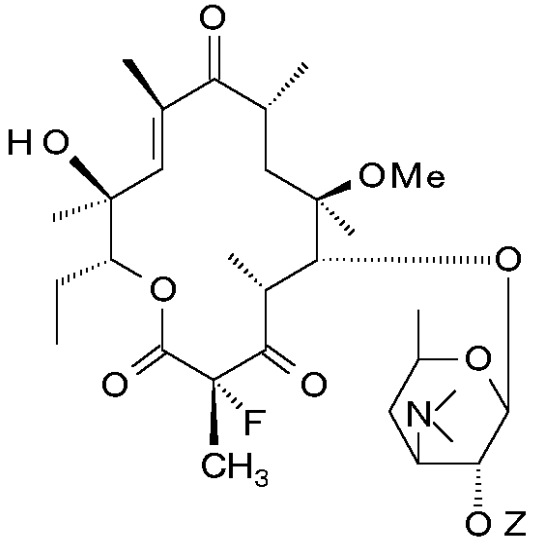
$$R(CH_2)_nXNH_2 \qquad (III)$$

（ここで、Ｒ、ｎ及びＸはそれらの前記の意味を維持する）
の化合物を作用させて対応する式（Ｉ）においてＺが酸の残基を表わす化合物を得て、次いで、
・式（Ｉ）においてＺが水素原子を表わす化合物を得ることが望まれる場合には２’位のヒドロキシル官能基を遊離させる試薬を作用させ、且つ（又は）
・塩を形成させることが望まれる場合には酸を作用させる
ことを特徴とする。
【００１７】
出発物質として用いられる式（II）においてＹが水素原子を表わす化合物は、ヨーロッパ特許第０９４９２６８号明細書に記載されて特許請求されている。式（II）においてＹが弗素原子を表わす化合物の製造の詳細な例は、後記する。この方法は、次のように図式化することができる。即ち、次式（Ａ）：
【化９】



（A）

（ここで、ＯＺは遊離の又は保護されたＯＨ基を表わす）
の化合物に弗素化剤を作用させて対応する次式（Ｂ）：
【化１０】



（B）

の化合物を得て、これにカルボニルジイミダゾールを作用させて対応する式（II）においてＹが弗素原子を表わす化合物を得る。
【００１８】
出発物質として用いられる式（III）の化合物は新規であり、それら自体本発明の主題である。それらの製造は後記の実験の部に与える。
【００１９】
本発明の主題はまた、新規の化学物質としての前記の式（III）の化合物、特に式（III）においてｎが数３を表わし且つＸがCH_2基を表わす化合物にもある。
【００２０】
【実施例】
以下、実施例によって本発明を例示する。
【００２１】
例１（参考例）：１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル－［［４－［４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］イミノ］］エリスロマイシン
　下記の調製例１において得られるアミン３．７８ｇとアセトニトリル２５ミリリットル

と水２．５ミリリットルと１２－（オキシカルボニルイミダゾール）－１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－アセトキシ誘導体４．２ｇとの混合物を７０℃において４８時間撹拌する。蒸発乾固させた後に、メタノール３０ミリリットルを添加し、還流下で３時間撹拌する。蒸発乾固させた後に、得られた生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は酢酸エチルとエタノールとトリエチルアミンとの比９０：５：５の混合物）にかける。得られた生成物２．２ｇをシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はクロロホルムとメタノールと水酸化アンモニウムとの比９６：４：０．５の混合物）によって精製する。得られた生成物１．７３ｇを酢酸エチル中に取り出し、１％水酸化アンモニウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、次いで酢酸エチル中でペースト状にし、分離し、乾燥させる。目的物質１．４４０ｇが得られた。

【００２２】

ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、４００ＭＨｚ）

Ｈ２：３．８６ｐｐｍ
Ｈ４：３．０８ｐｐｍ
Ｈ５：４．２５ｐｐｍ
Ｈ７：１．６０、１．８１ｐｐｍ
Ｈ８：２．６０ｐｐｍ
Ｈ１０：３．１３ｐｐｍ
Ｈ１１：３．５８ｐｐｍ
Ｈ１３：４．９５ｐｐｍ
Ｈ１４：１．５６、１．９６ｐｐｍ
Ｈ１５：０．８３ｐｐｍ
２Ｍｅ：１．３８ｐｐｍ
４Ｍｅ：１．３１ｐｐｍ
６Ｍｅ：１．３４又は１．４７ｐｐｍ
８Ｍｅ：１．１５ｐｐｍ
１０Ｍｅ：１．００ｐｐｍ
１２Ｍｅ：１．３４又は１．４７ｐｐｍ
６ＯＭｅ：２．６５ｐｐｍ
１’：４．２９ｐｐｍ
２’：３．１９ｐｐｍ
３’：２．４５ｐｐｍ
４’：１．６６及び１．２３ｐｐｍ
５’：３．５３ｐｐｍ
NMe_2：２．２６ｐｐｍ
NCH_2：３．６５、３．７６ｐｐｍ
CH_2：１．６８、１．９１ｐｐｍ
CH_2N：３．９９ｐｐｍ
イミダゾール：７．２３、７．５３ｐｐｍ
インドール：８．６０、７．６７、７．３９、７．１８、７．９０ｐｐｍ
質量分析スペクトル
MH^+：８５０$^+$
デスオサミン：１５８$^+$
$M-H^-$：８４８$^-$

【００２３】

例２（参考例）：１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－２－フルオル－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル－［［４－［４－（１Ｈ－イ

ンドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］イミノ］］エリスロマイシン

下記の調製例２に示したようにして得られる式（II）の２－弗素化化合物から出発して例１におけるように操作することによって、目的物質が得られた。

【００２４】

ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、４００ＭＨｚ）

Ｈ４：３．５３ｐｐｍ
Ｈ５：４．０７ｐｐｍ
Ｈ７：１．５２、１．８５ｐｐｍ
Ｈ８：２．６２ｐｐｍ
Ｈ１０：３．１９ｐｐｍ
Ｈ１１：３．４４ｐｐｍ
Ｈ１３：４．８９ｐｐｍ
Ｈ１４：１．６３、１．９８ｐｐｍ
１５Ｍｅ：０．８７ｐｐｍ
２Ｍｅ：１．７９ｐｐｍ
４Ｍｅ：１．３２ｐｐｍ
６Ｍｅ：１．３４又は１．５０ｐｐｍ
８Ｍｅ：１．１６ｐｐｍ
１０Ｍｅ：１．０１ｐｐｍ
１２Ｍｅ：１．３４又は１．５０ｐｐｍ
６ＯＭｅ：２．５７ｐｐｍ
１’：４．３１ｐｐｍ
２’：３．２０ｐｐｍ
３’：２．４８ｐｐｍ
４’：１．６８及び１．２４ｐｐｍ
５’：３．５３ｐｐｍ
NMe_2：２．２８ｐｐｍ
CH_2：１．６６、１．８６ｐｐｍ
CH_2N：３．７４、３．６９ｐｐｍ

質量分析スペクトル

MH^+：８６８$^+$

【００２５】

例３：１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル－［［４－［４－［（２－フラニルカルボニル）アミノ］－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］イミノ］］エリスロマイシン

前記のように操作することによって、目的物質が得られた。

R_f＝０．２５（CH_2Cl_2－CH_3OH－NH_4OH、比９５：５：０．４）

【００２６】

ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中）

Ｈ２：３．８５ｐｐｍ
Ｈ４：３．０７ｐｐｍ
Ｈ５：４．２４ｐｐｍ
Ｈ７：１．５８及び１．８４ｐｐｍ
Ｈ８：２．６２ｐｐｍ
Ｈ１０：３．１２ｐｐｍ
Ｈ１１：３．５６ｐｐｍ
Ｈ１３：４．９１ｐｐｍ
Ｈ１４：１．６０－１．９７ｐｐｍ

Ｈ１５：０．８５ｐｐｍ
２Ｍｅ：１．２５ｐｐｍ
４Ｍｅ：１．３０ｐｐｍ
６Ｍｅ：１．３６又は１．４７ｐｐｍ
８Ｍｅ：１．１７ｐｐｍ
１０Ｍｅ：１．００ｐｐｍ
１２Ｍｅ：１．３６又は１．４７ｐｐｍ
６ＯＭｅ：２．６３ｐｐｍ
１’：４．２８ｐｐｍ
２’：３．２０ｐｐｍ
３’：２．４８ｐｐｍ
４’：１．６７及び１．２３ｐｐｍ
５’：３．５６ｐｐｍ
５Ｍｅ：１．２５ｐｐｍ
$N(Me)_2$：２．２８ｐｐｍ
NCH_2：３．９６ｐｐｍ
CH_2：１．８４ｐｐｍ
CH_2：１．６２ｐｐｍ
CH_2N：３．６３及び３．３２ｐｐｍ
Ｈ２、Ｈ５：７．３９及び７．２８ｐｐｍ
Ｈ３：７．１８ｐｐｍ
Ｈ４：６．５３ｐｐｍ
Ｈ５：７．５０ｐｐｍ
ＮＨＣ＝Ｏ：８．３０ｐｐｍ

【００２７】

例４：１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－２－フルオル－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル－［［４－［４－［（２－フラニルカルボニル）アミノ］－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］イミノ］］エリスロマイシン

前記のように操作することによって、目的物質が得られた。

【００２８】

ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、４００ＭＨｚ）
Ｈ４：３．５４ｐｐｍ
Ｈ５：４．０７ｐｐｍ
Ｈ７：１．５１及び１．８７ｐｐｍ
Ｈ８：２．６２ｐｐｍ
Ｈ１０：３．１０ｐｐｍ
Ｈ１１：３．４２ｐｐｍ
Ｈ１３：４．８６ｐｐｍ
Ｈ１４：１．６５－１．９８ｐｐｍ
Ｈ１５：０．８９ｐｐｍ
２Ｍｅ：１．７８（ｄ）ｐｐｍ
４Ｍｅ：１．３１ｐｐｍ
６Ｍｅ：１．３６又は１．５０ｐｐｍ
８Ｍｅ：１．１９ｐｐｍ
１０Ｍｅ：１．０１ｐｐｍ
１２Ｍｅ：１．３６又は１．５０ｐｐｍ
６ＯＭｅ：２．５５ｐｐｍ
１’：４．３１ｐｐｍ

２’：３．２０ｐｐｍ
３’：２．４８ｐｐｍ
４’：１．６９及び１．２４ｐｐｍ
５’：３．５４ｐｐｍ
５’Ｍｅ：１．２４ｐｐｍ
$N(Me)_2$：２．２９ｐｐｍ
NCH_2：３．５８－３．７１ｐｐｍ
CH_2：１．６２ｐｐｍ
CH_2：１．８３ｐｐｍ
CH_2N：３．９４ｐｐｍ
イミダゾール：７．２７－７．３９ｐｐｍ
ＮＨ：８．６５ｐｐｍ
フランＨ３：７．１８ｐｐｍ
Ｈ４：６．５２ｐｐｍ
Ｈ５：７．４９ｐｐｍ
【００２９】
例５（参考例）：１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル［［４－（５－クロル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）ブチル］イミノ］］エリスロマイシン
調製例３の生成物７９９ｇ、ＴＨＦ５ミリリットル、イソプロパノール５ミリリットル、１２－（オキシカルボニルイミダゾール）－１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－アセトキシ誘導体７０６ｍｇ及びＤＢＵ３０マイクロリットルを周囲温度において４８時間撹拌する。この反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた生成物をメタノール７ミリリットル中に注ぎ、周囲温度において２４時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮する。得られた生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は塩化メチレンとメタノールと水酸化アンモニウムとの比９５：５：０．３の混合物）によって精製する。単離された生成物２４０ｍｇを酢酸エチル中に溶解させ、水酸化アンモニウムで洗浄し、乾燥させ、濾過し、乾固させる。得られた生成物をエチルエーテルから結晶化させ、洗浄し、減圧下で７０℃において乾燥させる。目的物質１１７ｍｇが単離された。融点２００～２０２℃。
【００３０】
質量分析スペクトル
MH^+：８２０$^+$
ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、ｐｐｍ）
３．８６：Ｈ２
３．０６：Ｈ４
４．２４：Ｈ５
２．６０：Ｈ８
３．１４：Ｈ１０
３．５４：Ｈ１１
４．８８：Ｈ１３
１．３８：２Ｍｅ
１．３０：４Ｍｅ
１．１６：８Ｍｅ
１００：１０－Ｍｅ
２．５９：６ＯＭｅ
４．２７：Ｈ１’

３．１７：Ｈ２’
２．４５：Ｈ３’
３．５４：Ｈ５’
１．２５：５’Ｍｅ
$N(Me)_2$：２．２６
NCH_2：３．６４－３．８０
CH_2N：４．２４
Ｈ２：８．１４
Ｈ６、Ｈ７：７．２８－７．７８
【００３１】
例６（参考例）：１１，１２－ジデオキシ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソ－１２，１１－［オキシカルボニル［［４－（５－クロル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ブチル］イミノ］］エリスロマイシン
前記のように操作することによって、目的物質が得られた。
【００３２】
質量分析スペクトル
MH^+：８２０$^+$
ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、４００ＭＨｚ）
Ｈ２：３．８４（ｑ）
Ｈ４：３．０６（ｍ）
Ｈ５：４．２４（ｄ）
Ｈ８：２．６０（マスク）
Ｈ１０：３．１３（ｑ）
Ｈ１１：３．５５（ｓ）
Ｈ１３：４．９１（ｄｄ）
Ｈ１５：０．８５（ｔ）
２Ｍｅ：１．３７（ｄ）
４Ｍｅ：１．３０（ｄ）
８Ｍｅ：１．１６（ｄ）
１０Ｍｅ：１．００（ｄ）
１２Ｍｅ：１．３６又は１．４６（ｓ）
６ＯＭｅ：２．６０（ｓ）
Ｈ１’：４．２９（ｄ）
Ｈ２’：３．１８（ｄｄ）
Ｈ３’：２．４５（ｍ）
Ｈ４’：１．２４－１．６８（ｍ）
Ｈ５’：３．５５（ｍ）
５’Ｍｅ：１．２６（ｄ）
N(Ｍｅ)：２．２６（ｓ）
Ｏ－ＣＯ－Ｎ－CH_2：３．６７－３．７５（ｍ）
CH_2：１．６８（ｍ）
CH_2：１．９６（ｍ）
NCH_2：４．３３（ｍ）
Ｈ２’’：８．０９（ｓ）
Ｈ４’’：７．９８（ｄ）
Ｈ５’’：７．２２（ｄ）
【００３３】
調製例１：４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－ブタンアミン

工程Ａ：３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール
２－ブロム－１－（１Ｈ－インドール－３－イル）エタノン１２．８７ｇ及びホルムアミド２７．４ミリリットルを１８０℃において１時間撹拌し、次いで水中に取り出し、酢酸エチルで洗浄し、５％水酸化アンモニウム溶液によってｐＨを１０より大きい値に調節し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、蒸発乾固させる。得られた生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は塩化メチレンとメタノールと水酸化アンモニウムとの比９６：４：０．５の混合物）にかけて、目的物質２．５３ｇが得られた。

【００３４】

工程Ｂ：２－［４－［４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン
工程Ａの生成物７．９ｇ、ＤＭＦ５０ミリリットル及び炭酸カリウム１１．９３ｇを１１０℃において１５分間撹拌し、オーブン中で無水燐酸下で乾燥させる。ＤＭＦ３０ミリリットル中にＮ－（４－ブロムブチル）フタルイミド１５．８３ｇを含有させた溶液を周囲温度において滴下する。１１０℃において１時間撹拌する。この反応混合物を酸性燐酸ナトリウム中に注ぎ、次いで減圧下で蒸発させる。得られた粗製生成物１９．１１ｇをシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は塩化メチレンとメタノールと水酸化アンモニウムとの比９７：３：０．５の混合物）によって精製する。目的物質４．５８ｇが得られた。

【００３５】

工程Ｃ：４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－ブタンアミン
前の工程の生成物４．５８ｇとエタノール２００ミリリットルとヒドラジン水和物１．４５ミリリットルとの混合物を還流下で２４時間撹拌し、次いで３０ミリリットルに濃縮し、濾過し、エタノールですすぎ、蒸発乾固させる。目的物質３．７８ｇが得られた。

【００３６】

調製例２：１２－（オキシカルボニルイミダゾール）－１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－アセトキシ－２α－フルオル誘導体
工程Ａ：１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシン
２’－アセトキシ－１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシン（ヨーロッパ特許第５９６８０２号明細書）８．２２ｇと無水メタノール３５０ミリリットルとの混合物を４４時間撹拌し、次いで蒸発させ、塩化メチレン中に取り出し、乾燥させて、目的物質８．７９４ｇが得られた。

【００３７】

工程Ｂ：１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－トリメチルシリルオキシ誘導体
前の工程の生成物３．０８ｇ、イミダゾール３４０ｍｇ、無水ＴＨＦ３２ミリリットル及びヘキサメチルジシラザン１．０６ミリリットルを含有させた混合物を周囲温度において４日間撹拌する。この反応混合物を蒸発乾固させ、塩化メチレン６０ミリリットルと０．５Ｍ酸性燐酸ナトリウム水溶液６０ミリリットルとの混合物中に取り出す。この混合物を１５分間撹拌下に保ち、デカンテーションし、塩化メチレンで抽出し、乾燥させ、蒸発乾固させる。目的物質３．３４５ｇが得られた。

【００３８】

工程Ｃ：１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－トリメチルシリルオキシ－２α－フルオル誘

導体
１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシン２’－トリメチルシリルオキシ誘導体６６８ｍｇ及び無水ＴＨＦ６．７ミリリットルを含有させた溶液に、アルゴン雰囲気下で－１２℃において、ＴＨＦ中０．９７Ｍカリウムｔ－ブチラート溶液１．２４ミリリットルを添加する。この反応混合物を５分間撹拌し、Ｎ－フルオルジベンゼンスルホンイミド３７８ｍｇを添加する。この反応混合物を－１２℃において１０分間撹拌し、放置して１時間３０分かけて周囲温度に戻す。単離及び精製操作を実施して、目的物質６９５ｍｇが得られた。

【００３９】

工程Ｄ：１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２α－フルオル誘導体
前の工程の生成物５．４７６ｇとＴＨＦ５０ミリリットルとＴＨＦ中１Ｍ弗化テトラブチルアンモニウム１１．２ミリリットルとの混合物を３時間３０分撹拌する。溶媒を蒸発させ、酢酸エチル３７ミリリットル、水３７ミリリットル及び２０％水酸化アンモニウム７．５ミリリットルを添加する。１０分間撹拌し、デカンテーションし、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮乾固させる。得られた生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はアンモニアを添加したCH_2Cl_2とＭｅＯＨとの比９９：１、次いで比９８：２、比９７：３、比９６：４、比９５：５の混合物）にかける。目的物質２．４５２ｇが得られた。

【００４０】

工程Ｅ：１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－アセトキシ－２α－フルオル誘導体
工程Ｄの生成物１．０２ｇ、塩化メチレン１０ミリリットル及び無水酢酸２４１マイクロリットルを３時間撹拌下に保ち、次いで蒸発させ、水１０ミリリットル及び酢酸エチル１０ミリリットルを添加する。この反応混合物を周囲温度において１時間撹拌し、デカンテーションし、乾燥させ、蒸発させる。目的物質１．０１ｇが得られた。

【００４１】

工程Ｆ：１２－（オキシカルボニルイミダゾール）－１１－デオキシ－１０，１１－ジデヒドロ－３－デ［（２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－α－Ｌ－リボヘキソピラノシル）オキシ］－６－Ｏ－メチル－３－オキソエリスロマイシンの２’－アセトキシ－２α－フルオル誘導体
前の工程の生成物１．０１ｇ及び無水ＴＨＦ１０ミリリットルを含有させた溶液に、０℃において、カルボニルジイミダゾール０．３８８ｇ及びＤＢＵ２４マイクロリットルを添加する。この反応混合物を０℃において１９時間撹拌する。ＴＨＦを蒸発させ、水１０ミリリットル及び酢酸エチル１０ミリリットルを添加する。この反応混合物を１０分間撹拌し、抽出し、乾燥させ、蒸発させる。得られた粗製の目的物質０．９０２ｇをクロマトグラフィー（溶離剤は酢酸エチルとトリエチルアミンとの比９６：４の混合物）にかける。目的物質０．５７３ｇが得られた。

【００４２】

調製例３：Ｎ－［１－（４－アミノブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－２－フランカルボキサミド
工程Ａ：２－［４－（４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン
４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール１５ｇとＤＭＦ２５０ミリリットルと炭酸カリウム２６．９５ｇと２－（４－ブロムブチル）－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン３７．４１ｇとの混合物を２時間還流する。この反応混合物を放置して周囲温度に戻し、水中に注ぐ。濾過し、すすぎ、乾燥させた後に、目的物質３３．３１ｇが得られた。

【００４３】
工程Ｂ：４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール－１－ブタンアミン
工程Ａの生成物３３．３１ｇとエタノール５５５ミリリットルとヒドラジン１１．３３ミリリットルとの混合物を２０時間還流する。濾過した後に、反応混合物を放置して周囲温度に戻し、乾固させる。生成物３３．０４ｇが得られた。
【００４４】
工程Ｃ：１，１－ジメチルエチル［４－（４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル］カルバメート
前の工程の生成物３３．０４ｇ、ＴＨＦ６６５．８ミリリットル、水２２２．３２ミリリットル、トリエチルアミン１９．２ミリリットル及びｔ－ブチリックアンヒドライド２７．７６ｇを周囲温度において１時間３０分撹拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水中に取り出し、次いで分離し、洗浄し、減圧下で６０℃において乾燥させる。目的物質２０．３ｇが得られた。
【００４５】
工程Ｄ：１，１－ジメチルエチル［４－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル］カルバメート
前の工程の生成物１９．２５ｇ、エタノール５．７７ミリリットル及びラネーニッケル１９ｇの混合物を用いて水素化を実施する。濾過し、窒素雰囲気下においてエタノールですすいだ後に、目的物質２１．３８ｇが得られた。
【００４６】
工程Ｅ：１，１－ジメチルエチル［４－［４－（２－フラニルカルボニル）アミノ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］ブチル］カルバメート
前の工程の生成物２１．３８ｇとＴＨＦ９６２ミリリットルとトリエチルアミン１４．１９ミリリットルとの混合物を窒素雰囲気下において５分間撹拌する。この反応混合物０℃にし、２－フラニルカルボニルクロリド７．５２ミリリットルを導入する。この反応混合物を放置して周囲温度に戻し、２時間撹拌し、塩化メチレンとメタノールとの比９６：４の混合物を用いて溶離させ、次いで水中に注ぐ。撹拌し、酢酸エチル５００ミリリットルを添加し、次いで撹拌し、デカンテーションし、酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、乾固させる。目的物質２５．１８ｇが得られた。
【００４７】
工程Ｆ：Ｎ－［１－（４－アミノブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－２－フランカルボキサミド
前の工程の生成物２５．１８ｇ及び塩化メチレン１２６ミリリットルの溶液を０℃にする。ＴＦＡ１０３ミリリットルを滴下する。この反応混合物を放置して周囲温度に戻し、１時間３０分撹拌する。塩化メチレンを蒸発させ、次いでエーテル中に取り出し、エーテルの存在下で１時間撹拌し、濾過し、乾燥させる。得られた生成物を樹脂を用いて精製する。目的物質９．４ｇが得られた。
【００４８】
調製例４：５－クロル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－ブタンアミン及び５－クロル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－ブタンアミン
工程Ａ：６－クロル－２，３－ピリジンジアミン
酢酸７８ミリリットル及び６－クロル－３－ニトロ－２－ピリジンジアミン３．４１５ｇを含有させた溶液に鉄粉末４．４８４ｇを添加する。この反応混合物を６０℃～７０℃に２時間４５分加熱し、次いで放置して周囲温度に戻す。水２００ミリリットル中に注いだ後に、水酸化アンモニウム２００ミリリットルをｐＨが９になるまで添加し、次いで酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた粗製生成物３．１４ｇをシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は酢酸エチルとトリエチルアミンとの比９５：５の混合物）にかける。目的物質２．４３ｇが得られた。
【００４９】
工程Ｂ：５－クロル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

前の工程の生成物５．１６ｇ及びギ酸５０ミリリットルを含有させた溶液を１６時間還流する。得られた生成物をエチルエーテル中でペースト状にし、分離する。得られた生成物を２Ｎ苛性ソーダ水溶液６０ミリリットル中に入れる。水性相を酢酸エチルとテトラヒドロフランとの比８０：２０の混合物で抽出し、塩水で洗浄する。有機相を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固させる。こうして目的物質２ｇが単離された。融点２２６～２２８℃。母液から目的物質０．７９ｇが得られた。融点２２５～２２７℃。

【００５０】

工程Ｃ：２－［４－［５－クロル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル］ブチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン

ＤＭＦ２．５ミリリットル及び油中５０％水素化ナトリウム１７３ｍｇを含有させた懸濁液中に、前の工程の生成物４６１ｍｇ及びシリポライト（siliporite）上のＤＭＦ５ミリリットルを注ぐ。この反応混合物を６０℃に１０分間加熱する。Ｎ－（４－ブロムブチルフタルイミド）８６４ｍｇ及びＤＭＦ５ミリリットルを注ぐ。周囲温度において２時間３０分撹拌し、次いで氷と水と酢酸エチルとの混合物中に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、次いで水で洗浄する。水性相を一緒にし、乾燥させ、濾過し、濃縮する。単離された生成物１．５８ｇをシリカを用いたクロマトグラフィーにかけて、異性体Ａ化合物５８３ｍｇが得られた。融点１３７～１３９℃。

【００５１】

ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚ）

１．７７（ｍ）２Ｈ中央の$2CH_2$

１．９８（ｍ）２Ｈ中央の$2CH_2$

３．７６（ｔ）２Ｈ　CH_2-CH_2-Pht

４．３４（ｔ）２Ｈ　＝　$C-N-CH_2-CH_2$

７．２３（ｄ、Ｊ＝８）H_6

８．００（ｄ、Ｊ＝８）Ｈ７

８．０６（ｓ）Ｈ２

７．７２（ｍ）２Ｈ　フタルイミド

７．８４（ｍ）２Ｈ　フタルイミド

質量分析スペクトル

355^+：MH^+

418^+：MNa^+　＋　CH_3CN

731^+：$2M^+$　＋　Ｎａ

【００５２】

第二の異性体Ｂも単離された。融点１８１～１８２℃。

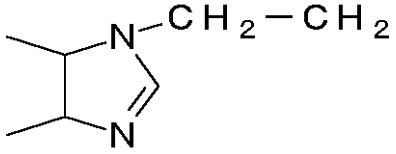
ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中）

１．７５（ｍ）、１．９３（ｍ）中央の$2CH_2$

３．７５（ｔ）CH_2CH_2Pht

【化１１】

４．２８（ｔ）



７．２５（ｄ、Ｊ＝８．５）Ｈ６

７．７４（ｄ、Ｊ＝８．５）Ｈ７

７．７４（ｍ）、７．８５（ｍ）４Ｈ　フタルイミド

８．１３（ｓ）Ｈ２

ＮＭＲスペクトル（ＤＭＳＯ）

１．５５（ｍ）１．８３（ｍ）中央の$2CH_2$

３．６０（ｔ）CH_2CH_2－Ｐｈｔ
４．３２（ｔ）Ｃ－Ｎ－CH_2－CH_2
７．３３（ｄ、Ｊ＝８．５）Ｈ６
８．２０（ｄ、Ｊ＝８．５）Ｈ７
８．５５（ｄ）Ｈ２
７．８４（ｍ）４Ｈ　フタルイミド
【００５３】
工程Ｄ：５－クロル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－ブタンアミン
エタノール１０ミリリットル、前の工程の生成物（異性体Ａ）０．８１５ｇ及びヒドラジン水和物２２５マイクロリットルを含有させた懸濁液を還流する。この反応混合物を１８時間加熱還流し、放置して周囲温度に戻し、次いで濾過し、エタノールですすぎ、乾固させる。目的物質７９９ｍｇが得られた。
【００５４】
工程Ｅ：５－クロル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－ブタンアミン
工程Ｃの生成物（異性体Ｂ）３５５ｍｇから出発して工程Ｄにおけるように操作することによって、目的物質１４６ｍｇが得られた。
ＮＭＲスペクトル（$CDCl_3$中、３００ＭＨｚ）
１．５２及び１．９９　中央のCH_2
２．２０　ＮＨ２
２．７７（ｔ）CH_2NH_2
４．３０（ｔ）CH_2NC
７．２５（ｄ）Ｈ６
８．００（ｄ）Ｈ７
８．０６（ｓ）Ｈ２
質量分析スペクトル
２２５$^+$：MH^+
２６６$^+$：MH^+ ＋ CH_3CN
１５４$^+$：$[MH^+(CH_2)_4-NH_2]^+$
【００５５】
製薬組成物の例
次の成分を含有する錠剤を調製した。
・例１の生成物　　１５０ｍｇ
・賦形剤　　全体を１ｇにするのに充分な量
（賦形剤の詳細：澱粉、タルク、ステアリン酸マグネシウム）
【００５６】
本発明の化合物の薬理学的研究
液状媒体中の希釈方法
一連の試験管を用意し、それらの中に、同じ量の無菌の栄養培地を分配する。研究すべき化合物を段階的に量を変えて各試験管中に分配し、次いで各試験管に細菌の株を接種する。加熱室中で３７℃において２４時間インキュベートした後に、生長阻害を透視法によって評価する。この方法によって、最小阻害濃度（ＭＩＣ）（μｇ／cm^3）を決定することができる。次の結果が得られた（２４時間経過後の読み取り）。
【００５７】
【表１】

			実施例の化合物		
番号			例１	例３	例５
01	S. aureus	011UC4	0.040	0.150	0.02
02	S. aureus	011UC4+50%血清	0.040	0.150	0.600
03	S. aureus	011B18c			
04	S. aureus	011GR12c			
05	S. aureus	011GO25i	0.080	0.150	0.040
06	S. epidermidis	012GO11i	0.080	0.40	0.150
07	S. aureus	011CB20c			
08	S. epidermidis	012GO40c			
09	S. pyogenes	02A1UC1	0.02	0.150	0.080
10	S. agalactiae	02B1HT1	0.02	0.02	0.02
11	S. faecalis	02D2UC1	0.040	0.040	0.02
12	S. faecium	02D3HT1	0.02	0.040	0.02
13	Streptococcus gr. G	02GOGR5	0.040	0.040	0.02
14	S. mitis	02MitCB1	0.02	0.040	0.02
15	S. pyogenes	02A1SJ1c	5.000	10.000	10.000
16	S. agalactiae	02B1SJ1c	0.080	0.040	0.080
17	S. faecalis	02D2DU15c	10.000	2.500	10.000
18	Streptococcus gr. G	02GOgr4c	20.000	10.000	20.000
19	S. sanguis	02SgGr10i	0.150	0.040	0.080
20	S. mitis	02MitGR16i	0.02	0.02	0.040
21	S. pneumoniae	032UC1	0.02	0.080	0.02
22	S. pneumoniae	030GR20	0.02	0.02	0.02
23	S. pneumoniae	030SJ5i	0.040	0.02	0.080
24	S. pneumoniae	030CR18c	0.600	0.300	2.500
25	S. pneumoniae	030PW23C	0.080	0.040	0.02
26	S. pneumoniae	030RO1i	0.080	0.080	0.040
27	S. pneumoniae	030SJ1C	0.080	0.080	0.0300

フロントページの続き

(72)発明者　クロード・フロマンタン
フランス国パリ、リュ・ド・フランドレ、１６
(72)発明者　ベルトラン・エクマン
フランス国カシャン、リュ・ギシャール、１３

審査官　新留　素子

(56)参考文献　特開平０９－１７６１８２（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－０５３４８９（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－２２００８２（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－２７８１７７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07H
A61K
A61P
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)