

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-536371

(P2007-536371A)

(43) 公表日 平成19年12月13日(2007. 12. 13)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|---------------------|-------------|
| C07H 17/00 (2006.01) | C O 7 H 17/00 C S P | 4 C O 5 7 |
| C07H 17/08 (2006.01) | C O 7 H 17/08 L | 4 C O 8 6 |
| A61K 31/7048 (2006.01) | A 6 1 K 31/7048 | |
| A61K 31/7052 (2006.01) | A 6 1 K 31/7052 | |
| A61P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁)

(21) 出願番号 特願2007-512549 (P2007-512549)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月2日 (2005. 5. 2)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月9日 (2007. 1. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/001186
 (87) 国際公開番号 W02005/108412
 (87) 国際公開日 平成17年11月17日 (2005. 11. 17)
 (31) 優先権主張番号 60/569, 402
 (32) 優先日 平成16年5月6日 (2004. 5. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/581, 118
 (32) 優先日 平成16年6月18日 (2004. 6. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

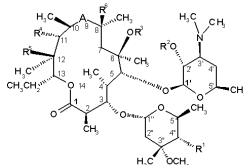
(71) 出願人 506261316
 グラクソスミスクライン・イストラジヴァ
 ッキ・センタル・ザグレブ・ドルズバ・ゼ
 ー・オメイェノ・オドゴヴォルノスティオ
 GLAXOSMITHKLINE IST
 RAZIVACKI CENTAR ZA
 GREB D. O. O.
 クロアチア10000ザグレブ、プリラズ
 ・バルナ・フィリポヴィカ29番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微生物感染症の治療に有用なエステル結合マクロライド

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) で示される、4'' で置換されている14員または15員マクロライドおよびその医薬上許容される誘導体、それらの製造方法、ならびにヒトまたは動物体における全身性または局所性微生物感染症の治療または予防におけるそれらの使用に関する。

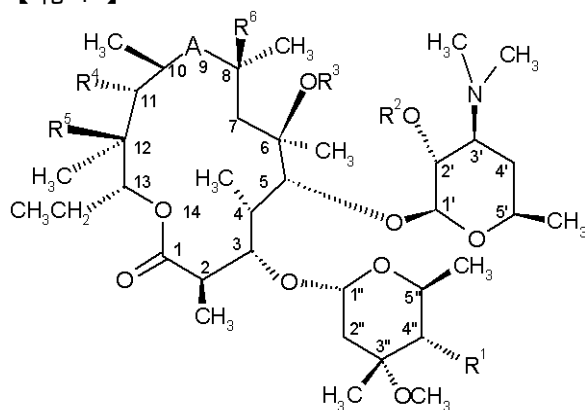


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、

A は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ および $-\text{C}(=\text{NR}^{10})-$ から選択される二価の基であり；

R^1 は、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{X}\text{R}^{11}$ であり；

R^2 は、水素またはヒドロキシル保護基であり；

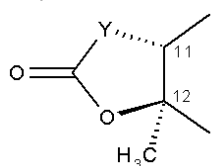
R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、または 9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルであり；

R^4 は、ヒドロキシ、9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ、または C_{1-6} アルコキシもしくは $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$ によって置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであり；

R^5 は、ヒドロキシであるか、または

R^4 および R^5 は介在する原子と一緒に下記構造：

【化 2】



30

(式中、Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ および $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$ から選択される二価の基である)

を有する環状の基を形成し；

R^6 は、水素またはフッ素であり；

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^8 および R^9 は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ であるか、または

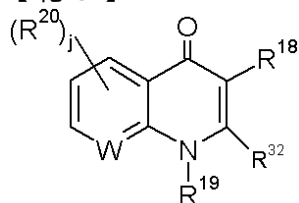
R^8 および R^9 は一緒になって $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f$ アリール、 $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f$ ヘテロサイクリル、 $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ または $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ を形成し (ここで、アルキル、アリールおよびヘテロサイクリル基は R^{16} から独立して選択される 3 個までの基によって置換されていてもよい) ；

R^{10} は、 $-\text{OR}^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_g$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_g$ ヘテロサイクリルまたは $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^7$ であり (ここで、各 R^{10} 基は、 R^{16} から独立して選択される 3 個までの基によって置換されていてもよい) ；

R^{11} は、下記構造：

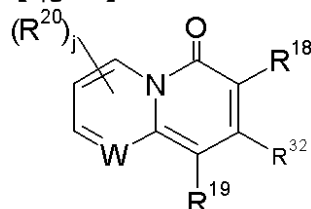
40

【化 3】



または

【化 4】



10

を有する複素環基であり；

R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{13} は、水素、または置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールおよび置換されていてもよい9～10員縮合二環式ヘテロアリールから選択される基によって置換されている C_{1-4} アルキルであり；

20

R^{14} および R^{15} は、各々独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{16} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-S(O)_kC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_m$ アリールまたは $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールであり（ここで、アルコキシ基は、 $-NR^{14}R^{15}$ 、ハロゲンおよび $-OR^{14}$ から独立して選択される3個までの基によって置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-OC(O)OR^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから独立して選択される5個までの基によって置換されて

30

いてもよい）；
 R^{17} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニルまたは5員もしくは6員複素環基であり（ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよび複素環基は、置換されていてもよい5員または6員複素環基、置換されていてもよい5員または6員ヘテロアリール、 $-OR^{27}$ 、 $-S(O)_nR^{27}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-CONR^{27}R^{28}$ 、ハロゲンおよびシアノから独立して選択される3個までの置換基によって置換されていてもよい）；

R^{18} は、水素、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 、 $-C(O)CH_2NO_2$ または $-C(O)CH_2SO_2R^7$ であり；

R^{19} は、水素；ヒドロキシ、シアノ、 NH_2 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ もしくは $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキル；ヒドロキシ、シアノ、 NH_2 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ もしくは $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ によって置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル； C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ または $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ ； $(C_{1-4}アルキル)OC(O)N(C_{1-4}アルキル)$ または置換されていてもよいフェニルもしくはベンジルであり；

40

R^{20} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ または $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ であり；

R^{21} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリールまたは $-(CH_2)_p$ ヘテロアリールであり；

R^{22} および R^{23} は、各々独立して、水素、 $-OR^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_q$ アリ

50

ールまたは $-(CH_2)_q$ ヘテロサイクリルであり；

R^{24} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_r$ アリールまたは $-(CH_2)_r$ ヘテロアリールであり；

R^{25} および R^{26} は、各々独立して、水素、 $-OR^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_s$ アリールまたは $-(CH_2)_s$ ヘテロサイクリルであり；

R^{27} および R^{28} は、各々独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルであり；

R^{29} は、水素、またはハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $-OC(O)OC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される 3 個までの基によって置換されていて、
 もよい C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_q$ ヘテロサイクリル、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ アリール、または $-(CH_2)_q C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^{30} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、置換されていてよいフェニルもしくはベンジル、アセチルまたはベンゾイルであり；

R^{31} は、水素または R^{20} であるか、または R^{31} および R^{19} が結合して、二価の基 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_t-$ 、 $-NR^7(CH_2)_a-$ 、 $-OCH_2NR^7-$ 、 $-SCH_2NR^7-$ 、 $-CH_2NR^7CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-(CH_2)_aNR^7-$ を形成し；

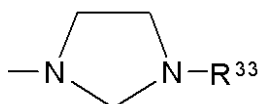
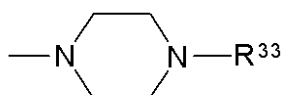
R^{32} は、水素であるか、または R^{32} および R^{19} が結合して、 $-S(CH_2)_b-$ 、 $-N(R^7)(CH_2)_b-$ および $-O(CH_2)_b-$ から選択される二価の基を形成し；

R^{33} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり；

X は、 $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$ 、 $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$ 、 $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$ または $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$ であるか、または

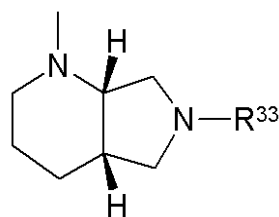
X は、

【化 5】



および

【化 6】



から選択される基であり；

U、B、D および E は、独立して、 $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ および $-N[C(O)R^{30}]-$ から選択される二価の基であり；

W は、 $-C(R^{31})-$ または窒素原子であり；

a は、1 または 2 であり

b は、1 ~ 3 の整数であり；

d は、1 ~ 5 の整数であり；

e は、2 ~ 4 の整数であり；

f、g、h、m、p、q、r および s は、各々独立して、0 ~ 4 の整数であり；

i は、1 ~ 6 の整数であり；

j、k、n および z は、各々独立して、0 ~ 2 の整数であり；

t は、2 または 3 であり；

v は、1 ~ 8 の整数である]

で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体。

【請求項 2】

A が - C (O) - または - N (R ⁷) - C H ₂ - である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

d が 2 である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

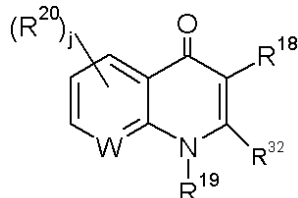
v が 2 である、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R ¹¹ が下記式：

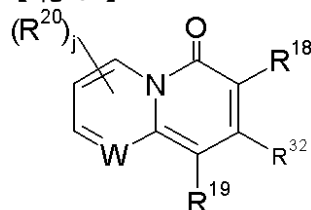
10

【化 7】



または

【化 8】



20

[式中、該ヘテロサイクリックは、6 位または 7 位で結合しており、j、R ¹⁸、R ¹⁹、R ²⁰ および R ³² は、請求項 1 における定義と同じである]

で示される複素環基である、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R ¹⁹ が C ₁₋₄ アルキルまたは C ₃₋₇ シクロアルキルである、請求項 5 記載の化合物。

30

【請求項 7】

R ³² が H である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R ¹⁸ が - C (O) O R ²⁹ である、請求項 5 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R ³ が水素であり、R ⁴ がヒドロキシであり、R ⁵ がヒドロキシである、請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

X が - U (C H ₂)_v B (C H ₂)_v D - または - U (C H ₂)_v B - R ³³ - である、請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 11】

U が - O - であり、B が - O - である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

実施例 1 ~ 77 のいずれか 1 つにて定義した請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 13】

以下のものから選択される化合物：

4 " - O - (3 - { 4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニル] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオニル) - アジスロマイシン、

50

- 4 " - O - (3 - { 4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロピル] - ピペラジン - 1 - イル} - プロピオニ
ル) - アジスロマイシン、
- 4 " - O - (3 - { 4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニル] - ピペラジン - 1 - イル} -
プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
- 4 " - O - (3 - { 4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニル] - ピペラジン - 1 - イル} -
プロピオニル) - 1 1 - O - メチル - アジスロマイシン、
- 4 " - O - (3 - { 4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロピル] - ピペラジン - 1 - イル} - プロピオニ
ル) - 1 1 - O - メチル - アジスロマイシン、 10
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プ
ロピオニル) - ロキシスロマイシン、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プ
ロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プ
ロピオニル) - アジスロマイシン、 20
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プ
ロピオニル) - 1 1 - O - メチル - アジスロマイシン、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) -
アジスロマイシン、
- 4 " - O - (2 - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニルア
ミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 1 1 , 1 2 - 環状炭酸エステル、 30
- 4 " - O - (2 - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - プロピオニルア
ミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 1 1 , 1 2 - 環状炭酸エステル、
- 4 " - O - (2 - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル -
8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ]
- プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 1 1 , 1 2 - 環状炭酸エステル
、
- 4 " - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピ
ル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ
} - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン - 1 1 , 1 2 - 環状炭酸エステ
ル、 40
- 4 " - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル
- 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ}
- プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン - 1 1 , 1 2 - 環状炭酸エステル
、
- 4 " - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル
- 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ}
- プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン、
- 4 " - O - { 2 - [3 - ({ 2 - [3 - (6 - エトキシカルボニル - 7 - オキソ - 2 , 3 -
ジヒドロ - 1 H , 7 H - ピリド[3 , 2 , 1 - i j]キノリン - 9 - イル) - プロパ - 2 - イニ 50

ルアミノ}-エチル}-プロピル-アミノ)-プロピオニルアミノ}-アセチル}-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{2-[3-(6-エトキシカルボニル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H,7H-ピリド[3,2,1-i,j]キノリン-9-イル)-プロピルアミノ]-エチル}-プロピル-アミノ)-プロピオニルアミノ}-アセチル}-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-9(E)-エトキシイミノ-エリスロマイシンA、

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-エチルアミノ)-プロピオニル]-6-O-メチル-エリスロマイシンA、 10

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-カルボキシ-6-フルオロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-エチルアミノ)-プロピオニル]-6-O-メチル-エリスロマイシンA、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-6-フルオロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-イルアミノ)-エトキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA、 20

4"-O-(3-{2-[2-(10-カルボキシ-9-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H,9H-1-オキサ-4a-アザ-フェナントレン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

11-O-メチル-4"-O-(3-{2-[3-(3-カルボキシ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロパ-2-イニルオキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

11-O-メチル-4"-O-(3-{2-[3-(3-カルボキシ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロパキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-6-フルオロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-アジスロマイシンA、 30

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA-11,12-環状カルバミン酸エステル、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-6-フルオロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-アジスロマイシン、 40

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-6-フルオロ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロ 50

ピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド [3, 2, 1 - i j] キノリン - 9 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド [3, 2, 1 - i j] キノリン - 9 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - プロピル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロボキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9 - エチルオキシイミノ - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 9 - (1 - イソプロボキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9 - (1 - イソプロボキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9 - (1 - イソプロボキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9 - オキシムエリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9 - オキシムエリスロマイシン A、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 9 - オキシムエリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキ

10

20

30

40

50

シ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

9 - エチルオキシイミノ - 4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - エリスロマイシン A、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - ロキシスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 11 - デスオキシ - 11 - (R) - メチルアミノ - エリスロマイシン A - 11, 12 - カルバミン酸エステル、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4" - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4" - O - [3 - (2 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4" - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

4" - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4

10

20

30

40

50

- オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A、
 4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、
 4 " - O - [3 - (2 - { [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エチル] - メチル - アミノ} - エトキシ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、
 4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)(メチル)アミノ]エチル}チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、
 4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)(メチル)アミノ]エチル}チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - アジスロマイシン、
 4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、
 4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - O - (9 E) - メトキシメチルオキシイミノエリスロマイシン A、
 4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A、
 4 " - O - { [1 - エチル - 6 - (3 - {[2 - アミノエチル]オキシ}プロピル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A、
 4 " - O - { [1 - エチル - 6 - (3 - {[2 - (メチルアミノ)エチル]オキシ}プロピル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A、および
 4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

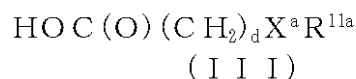
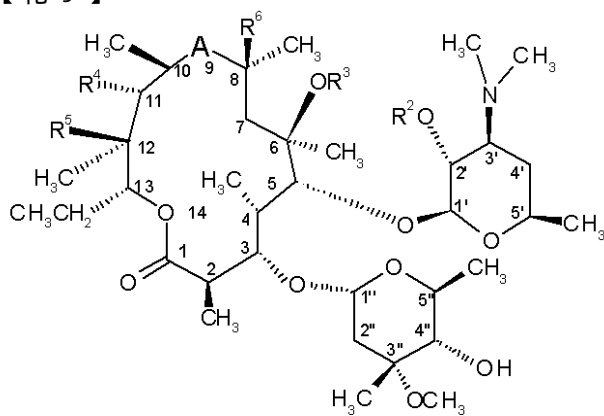
またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、

a) 式 (II) で示される化合物を酸の適当な活性誘導体 (III) と反応させて：

【化 9】

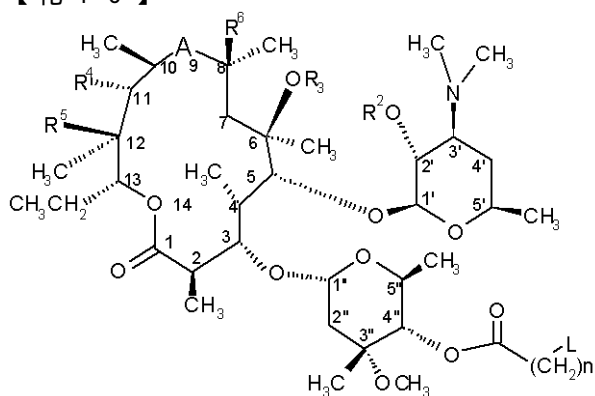


10

[式中、 X^a および R^{11a} は、請求項 1 における定義と同じ X および R^{11} であるか、または X および R^{11} に変換可能な基である]、 d が 1 ~ 5 の整数である式 (I) で示される化合物を生成すること；

b) 式 (V)：

【化 1 0】



(V)

20

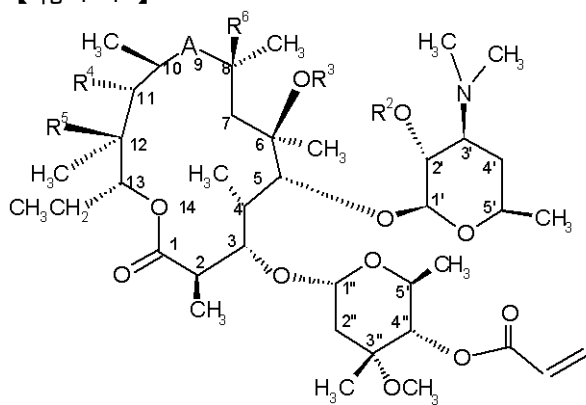
30

で示される化合物を式 X^aR^{11a} (I V) で示される化合物と反応させて [式中、 R^{11a} は、請求項 1 における定義と同じ R^{11} であるか、または R^{11} に変換可能な基であり、 X^a は、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ であるか、または $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ に変換可能な基であり (ここで、 U は、 $-\text{N}(\text{R}^{30})-$ である)、 L は、適当な脱離基である]、 U が $-\text{N}(\text{R}^{30})-$ である式 (I) で示される化合物を生成すること；または

c) 式 (V I I)：

40

【化 1 1】



(V I I)

10

で示される化合物を式 $X^a R^{11a}$ (I V) で示される化合物と反応させて [式中、 R^{11a} は、請求項 1 における定義と同じ R^{11} であるか、または R^{11} に変換可能な基であり、 X^a は、 $-U(CH_2)_v B-$ であるか、または $-U(CH_2)_v B-$ に変換可能な基であり、ここで、 U は、 $-N(R^{30})-$ である]、 d が 2 であり、 U が $-N(R^{30})-$ である式 (I) で示される化合物を生成すること、

20

および、その後、必要に応じて、得られた化合物に以下の操作：

i) 保護基 R^2 を除去すること、

ii) $X^a R^{11a}$ を $X R^{11}$ に変換すること、

iii) $B^a R^{11a}$ を $B R^{11}$ に変換すること、および

iv) 得られた式 (I) で示される化合物をその医薬上許容される誘導体に変換すること

のうち 1 つまたはそれ以上を課すこと、

を含む方法。

【請求項 1 5】

治療に用いるための請求項 1 ~ 1 3 いずれか 1 項記載の化合物。

30

【請求項 1 6】

ヒトまたは動物体における全身性または局所性微生物感染症の治療または予防用医薬の製造における請求項 1 ~ 1 3 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 1 7】

ヒトまたは動物体における全身性または局所性微生物感染症の治療または予防において用いるための請求項 1 ~ 1 3 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 1 8】

微生物感染症と戦うためのヒトまたは非ヒト動物体の治療方法であって、かかる治療を必要とする身体に請求項 1 ~ 1 3 いずれか 1 項記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

40

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 3 いずれか 1 項記載の化合物の少なくとも 1 つを医薬上許容される賦形剤、希釈剤および / または担体と一緒に含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、抗微生物活性（特に、抗細菌活性）を有する新規の半合成マクロライドに関する。より詳しくは、本発明は、4" 位で置換されている 1 4 員および 1 5 員のマクロライド、それらの製造方法、それらを含む組成物ならびにそれらの医薬用途に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

マクロライド抗細菌剤は、細菌感染症の治療または予防において有用であることが知られている。しかしながら、マクロライド耐性細菌株の出現により、新しいマクロライド化合物の開発が必要となってきた。例えば、特許文献 1 には、抗細菌活性を有する、マクロライド環の 4 " 位で修飾されている誘導体が記載されている。

【特許文献 1】EP 0 895 999

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 3 】

本発明によると、本発明者らは、この度、抗微生物活性を有する、新規の、4 " 位で置換されている 14 員および 15 員のマクロライドを見出した。 10

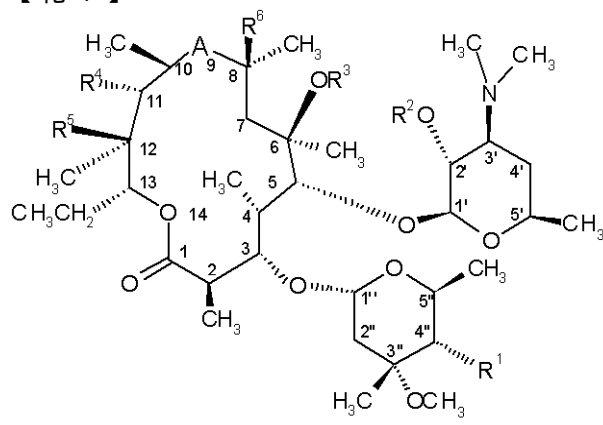
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 4 】

(発明の概要)

かくして、本発明は、一般式 (I) :

【化 1】



20

[式中、

A は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^7)-$ 、 $-CH(NR^8R^9)-$ および $-C(=NR^{10})-$ から選択される二価の基であり； 30

R^1 は、 $-OC(O)(CH_2)_dXR^{11}$ であり；

R^2 は、水素またはヒドロキシル保護基であり；

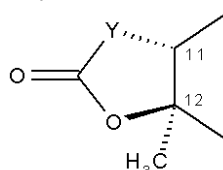
R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、または 9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルであり；

R^4 は、ヒドロキシ、9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ、または C_{1-6} アルコキシもしくは $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$ によって置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであり、

R^5 は、ヒドロキシであるか、または 40

R^4 および R^5 は介在する原子と一緒に下記構造：

【化 2】



(式中、Y は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ および $-CH(SR^{13})-$ から選択される二価の基である)

を有する環状の基を形成し；

50

R^6 は、水素またはフッ素であり；

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

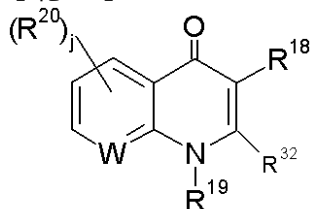
R^8 および R^9 は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ または $-C(O)R^{14}$ であるか、または

R^8 および R^9 は一緒になって $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ アリール、 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ ヘテロサイクリル、 $=CR^{14}R^{15}$ または $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$ を形成し（ここで、アルキル、アリールおよびヘテロサイクリル基は R^{16} から独立して選択される 3 個までの基によって置換されている）；

R^{10} は、 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_g$ アリール、 $-(CH_2)_g$ ヘテロサイクリルまたは $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$ であり（ここで、各 R^{10} 基は、 R^{16} から独立して選択される 3 個までの基によって置換されている）；

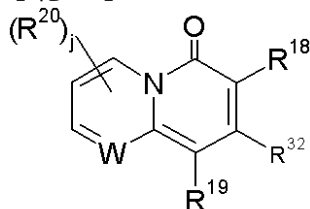
R^{11} は、下記構造：

【化 3】



または

【化 4】



を有する複素環基であり

R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{13} は、水素、または置換されているフェニル、置換されている 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールおよび置換されている 9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールから選択される基によって置換されている C_{1-4} アルキルであり；

R^{14} および R^{15} は、各々独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{16} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-S(O)_kC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_m$ アリールまたは $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールであり（ここで、アルコキシ基は、 $-NR^{14}R^{15}$ 、ハロゲンおよび $-OR^{14}$ から独立して選択される 3 個までの基によって置換されている）よく、アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-OC(O)OR^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 5 個までの基によって置換されている）；

R^{17} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニルまたは 5 員もしくは 6 員複素環基であり（ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよび複素環基は、置換されている 5 員または 6 員複素環基、置換されている 5 員または 6 員ヘテロアリール、 $-OR^{27}$ 、 $-S(O)_nR^{27}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-CONR^{27}R^{28}$ 、ハロゲンおよびシアノから独立して選択される 3 個までの置換基によって置換されている）；

R^{18} は、水素、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 、 $-C(O)CH_2NO_2$ または $-C($

10

20

30

40

50

O) $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^7$ であり；

R^{19} は、水素；ヒドロキシ、シアノ、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ もしくは $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキル；ヒドロキシ、シアノ、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ もしくは $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ によって置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル； C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ または $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ ； $(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ または置換されていてもよいフェニルもしくはベンジルであり；

R^{20} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ または $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ であり；

R^{21} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p$ アリールまたは $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール 10
であり；

R^{22} および R^{23} は、各々独立して、水素、 $-\text{OR}^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_q$ アリールまたは $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロサイクリルであり；

R^{24} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r$ アリールまたは $-(\text{CH}_2)_r$ ヘテロアリール
であり；

R^{25} および R^{26} は、各々独立して、水素、 $-\text{OR}^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_s$ アリールまたは $-(\text{CH}_2)_s$ ヘテロサイクリルであり；

R^{27} および R^{28} は、各々独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルであり；

R^{29} は、水素；またはハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキルおよび
20 $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルから独立して選択される3個までの基によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロサイクリル、 $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_q$ アリール、または $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^{30} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル
もしくはベンジル、アセチルまたはベンゾイルであり；

R^{31} は、水素または R^{20} であるか、または R^{31} および R^{19} が結合して、二価の基 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-$ ； $-\text{NR}^7(\text{CH}_2)_a-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SCH}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^7-$ を形成し；

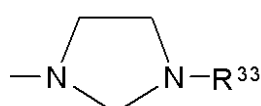
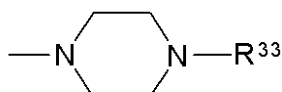
R^{32} は、水素であるか、または R^{32} および R^{19} が結合して、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7$ 30
) $(\text{CH}_2)_b-$ および $-\text{O}(\text{CH}_2)_b-$ から選択される二価の基を形成し；

R^{33} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり；

X は、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}(\text{CH}_2)_v\text{D}-$ 、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}(\text{CH}_2)_v\text{D}(\text{CH}_2)_v\text{E}-$ 、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-\text{R}^{33}-$ または $\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}(\text{CH}_2)_v\text{D}-\text{R}^{33}-$ であるか；または

X は、

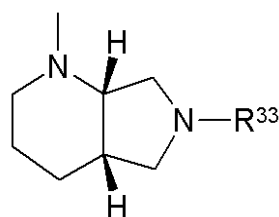
【化5】



40

および

【化6】



から選択され；

50

U、B、DおよびEは、独立して、 $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ および $-N[C(O)R^{30}] -$ から選択される二価の基であり；

Wは、 $-C(R^{31})-$ または窒素原子であり；

aは、1または2であり；

bは、1～3の整数であり；

dは、1～5の整数であり；

eは、2～4の整数であり；

f、g、h、m、p、q、rおよびsは、各々独立して、0～4の整数であり；

iは、1～6の整数であり；

j、k、nおよびzは、各々独立して、0～2の整数であり；

tは、2または3であり；

vは、場合ごとに独立して選択される1～8の整数である]

で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体を提供する。

10

【0005】

(発明の詳細な説明)

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される」なる用語は、製薬学的用途に適している化合物を意味する。医薬用に適している本発明の化合物の塩および溶媒和物は、対イオンまたは会合溶媒が医薬上許容されているものである。しかしながら、医薬上許容されない対イオンまたは会合溶媒を有する塩および溶媒和物は、例えば、本発明の他の化合物ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物の製造における中間体として使用するための、本発明の範囲内である。

20

【0006】

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される誘導体」なる用語は、レシipientへの投与後に本発明の化合物またはその活性代謝物または残基を（直接または間接的に）提供する能力を有する、本発明の化合物のいずれもの医薬上許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグ、例えば、エステルを意味する。かかる誘導体は、過度の実験を伴わずに当業者に認識される。それにもかかわらず、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practiceの教示を参照する（かかる誘導体を教示すると言う点で出典明示により本明細書の記載とする）。好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物、エステル、カルバミン酸エステルおよびリン酸エステルである。特に好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物およびエステルである。最も好ましい医薬上許容される誘導体は、塩およびエステルである。

30

【0007】

本発明の化合物は、医薬上許容される塩の形態であってよく、および/または医薬上許容される塩として投与されてもよい。適当な塩の検討のために、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照。

【0008】

典型的には、医薬上許容される塩は、必要に応じて、所望の酸または塩基を使用することにより容易に製造され得る。該塩は、溶液から沈殿して濾過により回収され得るか、または溶媒の蒸発により回収することができる。例えば、式(I)で示される化合物の水性懸濁液に塩酸のような酸の水溶液を添加し、得られた混合物を蒸発乾固（凍結乾燥）させて、固体として酸付加塩を得ることができる。別法として、式(I)で示される化合物を適当な溶媒（例えば、イソプロパノールのようなアルコール）に溶解し、該酸を同じ溶媒または別の適当な溶媒に添加することができる。次いで、得られた酸付加塩を直接、またはジイソプロピルエーテルまたはヘキサンのようなあまり極性ではない溶媒の添加によって沈殿させ、濾過により単離することができる。

40

【0009】

適当な付加塩は、非毒性塩を形成する無機酸または有機酸から形成され、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素

50

塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、ピルビン酸塩、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、サッカラート、安息香酸塩、アルキルまたはアリールスルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩または *p*-トルエンスルホン酸塩）およびイセチオン酸塩である。代表的な例としては、トリフルオロ酢酸塩およびギ酸塩、例えば、二または三トリフルオロ酢酸塩および一または二ギ酸塩、特に、三または二トリフルオロ酢酸塩および一ギ酸塩が挙げられる。

【0010】

医薬上許容される塩基塩としては、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムの塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウムの塩のようなアルカリ土類金属塩、ならびに、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよび *N*-メチル-*D*-グルカミンのような第一、第二および第三アミンの塩を包含する有機塩基との塩が挙げられる。

10

【0011】

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

【0012】

有機化学の分野における当業者は、多くの有機化合物が、それらと反応するかまたはそれらを沈殿もしくは結晶化させる溶媒との複合体を形成することができることを理解するであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内である。式(I)で示される化合物の塩は、溶媒和物（例えば、水和物）を形成することができ、本発明はまた全てのかかる溶媒和物を包含する。

20

【0013】

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

30

【0014】

プロドラッグは、かかるプロドラッグを患者に投与した場合にインビボで構造式(I)で示される化合物を放出する、いずれもの共有結合されたキャリアーである。プロドラッグは、一般に、慣用的な操作またはインビボのいずれかによって修飾が切断されて親化合物が得られるような方法で官能基を修飾することによって製造される。プロドラッグとしては、例えば、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が、患者に投与した場合に切断されてヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基を形成するいずれもの基と結合している本発明の化合物が挙げられる。かくして、プロドラッグの代表的な例としては、構造式(I)で示される化合物のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基の酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体が挙げられる（これらに限定されるものではない）。また、カルボン酸（-COOH）の場合、メチルエステルおよびエチルエステルのようなエステルを使用することができる。エステルは、それ自体活性であってもよく、および/または人体におけるインビボ条件下で加水分解可能であってもよい。適当な医薬上許容されるインビボ加水分解性エステル基としては、人体中で容易に分解されて親酸またはその塩を放出するものが挙げられる。

40

【0015】

本発明の化合物についての以下の言及は、式(I)で示される化合物およびそれらの医

50

薬上許容される誘導体の両方を包含する。

【0016】

立体異性体に関しては、構造式(I)で示される化合物は、2個以上の不斉炭素原子を有する。記載される一般式(I)において、黒塗りのくさび形の結合は、該結合が紙面上にあることを示す。破線の結合は、該結合が紙面の下にあることを示す。

【0017】

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

10

【0018】

本発明の化合物がアルケニル基を含む場合、シス(Z)およびトランス(E)異性もまた生じることがある。本発明は、本発明の化合物の個々の立体異性体、および必要に応じてその個々の互変異性体を、それらの混合物と一緒に包含する。

【0019】

ジアステレオ異性体またはシスおよびトランス異性体の分離は、慣用技術によって、例えば、分別結晶、クロマトグラフィーまたはHPLCによって、行うことができる。該作用物質の立体異性体混合物はまた、対応する光学的に純粋な中間体から、または適当なキラル支持体を使用する対応する混合物のHPLCのような分割によって、または必要に応じて対応する混合物と適当な光学活性酸または塩基との反応により形成されたジアステレオ異性体塩の分別結晶化によって、製造することもできる。

20

【0020】

構造式(I)で示される化合物は、結晶形態または非晶質形態であり得る。さらにまた、構造式(I)で示される化合物の結晶形態には多形体として存在するものもあり、それらは本発明に包含される。

【0021】

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

【0022】

基 OR^2 が保護ヒドロキシル基である場合、これは、好都合には、エーテルまたはアシルオキシ基である。特に適しているエーテル基の例としては、 R^2 がトリアルキルシリル(すなわち、トリメチルシリル)であるものが挙げられる。基 OR^2 がアシルオキシ基を表す場合、適当な基 R^2 の例としては、アセチルまたはベンゾイルが挙げられる。

30

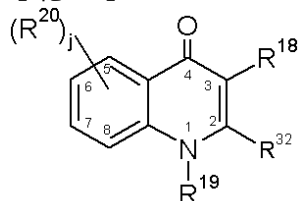
【0023】

R^6 は、水素またはフッ素である。しかしながら、Aが $-C(O)NH-$ または $-CH_2-N(R^7)-$ である場合、 R^6 が水素であることは理解されるであろう。

【0024】

R^{11} が下記構造：

【化7】



40

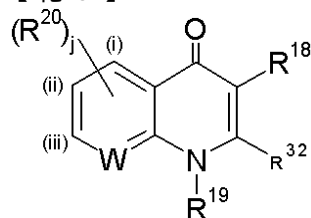
を有する複素環基である場合、該複素環は、6位または7位で上記にて定義したX基と結合している。 R^{20} 基は、存在する場合、環のいずれもの位置にて結合することができる。一の実施態様では、 R^{20} 基は、6位または7位で結合している。

【0025】

R^{11} が下記構造：

50

【化 8】

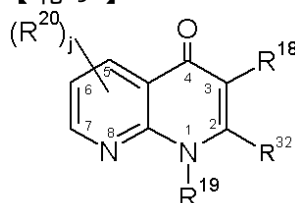


[式中、Wは - C (R ³¹) - であり、ここで、R ³¹ は R ²⁰ であるか、または R ³¹ および R ¹⁹ が結合して二価の基 - O (C H ₂) ₂ - 、 - (C H ₂) _t - ; - N R ⁷ (C H ₂) _a - 、 - O C H ₂ N R ⁷ - 、 - S C H ₂ N R ⁷ - 、 - C H ₂ N R ⁷ C H ₂ - 、 - C H ₂ O C H ₂ - 、 - C H ₂ S C H ₂ - 、 - (C H ₂) _a N R ⁷ - を形成する] を有する複素環基である場合、該複素環は、(i i) の位置または (i i i) の位置で上記にて定義した X 基と結合している。

【 0 0 2 6 】

R ¹¹ が下記構造 :

【化 9】

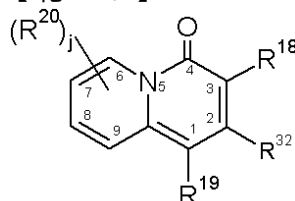


を有する複素環基である場合、該複素環は、6 位または 7 位で上記にて定義した X 基と結合している。

【 0 0 2 7 】

R ¹¹ が下記構造 :

【化 1 0】

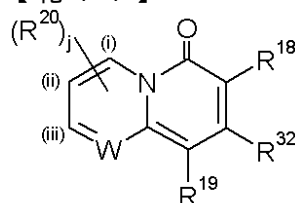


を有する複素環基である場合、該複素環は、7 位または 8 位で上記にて定義した X 基と結合している。

【 0 0 2 8 】

R ¹¹ が下記構造 :

【化 1 1】



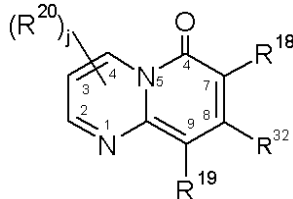
[式中、Wは - C (R ³¹) - であり、ここで、R ³¹ は R ²⁰ であるか、または R ³¹ および R ¹⁹ が結合して二価の基 - O (C H ₂) ₂ - 、 - (C H ₂) _t - ; - N R ⁷ (C H ₂) _a - 、 - O C H ₂ N R ⁷ - 、 - S C H ₂ N R ⁷ - 、 - C H ₂ N R ⁷ C H ₂ - 、 - C H ₂ O C H ₂ - 、 - C H ₂ S C H ₂ - 、 - (C H ₂) _a N R ⁷ - を形成する] を有する複素環基である場合、該複素環は、(i) 、 (i i) または (i i i) の位置で上記にて定義した X 基と結合している。一の実施態様では、該複素環は、(i) の位置で結合している。別の実施態様では、該複素環は、(i i) または (i i i) の位置で結合している。

【 0 0 2 9 】

R¹¹ が下記構造：

【 0 0 3 0 】

【 化 1 2 】



10

を有する複素環基である場合、該複素環は、2位または3位で上記にて定義したX基と結合している。一の実施態様では、該複素環は、2位または3位で結合している。別の実施態様では、該複素環は、4位で結合している。

【 0 0 3 1 】

一の基または一の基の一部として本明細書で使用する場合、「アルキル」なる用語は、特定の数の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝鎖状炭化水素鎖をいう。例えば、C₁₋₁₀アルキルは、少なくとも1個、最大10個の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝鎖状アルキルを意味する。本明細書で使用する場合、「アルキル」の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル、t-ブチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルおよびデシルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。C₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルまたはt-ブチル）が好ましい。

20

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用する場合、「C₃₋₇シクロアルキル」基なる用語は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルのような、炭素原子3～7個の非芳香族単環式炭化水素環をいう。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」なる用語は、特定の数の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝鎖状アルコキシ基をいう。例えば、C₁₋₆アルコキシは、少なくとも1個、最大6個の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝鎖状アルコキシを意味する。本明細書で使用する場合、「アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシおよびヘキシルオキシが挙げられるが、それらに限定されるものではない。C₁₋₄アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシまたは2-メチルプロパ-2-オキシ）が好ましい。

30

【 0 0 3 4 】

一の基または一の基の一部として本明細書で使用する場合、「アルケニル」なる用語は、特定の数の炭素原子を含有し、少なくとも1つの二重結合を含有する、直鎖状または分枝鎖状炭化水素鎖をいう。例えば、「C₂₋₆アルケニル」なる用語は、少なくとも2個、最大6個の炭素原子を含有し、少なくとも1つの二重結合を含有する、直鎖状または分枝鎖状アルケニルを意味する。本明細書で使用する場合、「アルケニル」の例としては、エテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、3-ヘキセニルおよび1,1-ジメチルブタ-2-エニルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。-O-C₂₋₆アルケニルの形態の基において、二重結合は、好ましくは、酸素に隣接しないことは理解されるであろう。

40

【 0 0 3 5 】

一の基または一の基の一部として本明細書で使用する場合、「アルキニル」なる用語は、特定の数の炭素原子を含有し、少なくとも1つの三重結合を含有する、直鎖状または分

50

枝鎖状炭化水素鎖をいう。例えば、「 C_{2-6} アルキニル」なる用語は、少なくとも2個、最大6個の炭素原子を含有し、少なくとも1つの三重結合を含有する、直鎖状または分枝鎖状アルキニルを意味する。本明細書で使用する場合、「アルキニル」の例としては、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、3-メチル-2-ブチニル、3-メチルブタ-2-イニル、3-ヘキシニルおよび1,1-ジメチルブタ-2-イニルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。 $O-C_{2-6}$ アルキニルの形態の基において、三重結合は、好ましくは、酸素に隣接しないことは理解されるであろう。

【0036】

本明細書で使用する場合、「アリール」なる用語は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルのような芳香族炭素環基をいう。

10

【0037】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」なる用語は、特記しない限り、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し、少なくとも1個の炭素原子を含有する、5～10員の芳香族複素環をいい、単環式および二環式環系のどちらも含む。ヘテロアリール環の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、1,3-ベンゾジオキサゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、フリルピリジン、オキサゾロピリジルおよびベンゾチオフェニルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0038】

一の基または一の基の一部として本明細書で使用する場合、「5員または6員ヘテロアリール」なる用語は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環式5員または6員芳香族複素環をいう。例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニルおよびトリアジニルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0039】

一の基または一の基の一部として本明細書で使用する場合、「9～10員縮合二環式ヘテロアリール」なる用語は、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、1,3-ベンゾジオキサゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、フリルピリジン、オキサゾロピリジルまたはベンゾチオフェニルをいう。

【0040】

本明細書で使用する場合、「ヘテロサイクリル」なる用語は、特記しない限り、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の3～10員の飽和または非芳香族不飽和炭化水素環をいう。好ましくは、ヘテロサイクリル環は、5個または6個の環原子を有する。ヘテロサイクリル基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニルおよびチオモルホリノが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

【0041】

一の基または一の基の一部として本明細書で使用する場合、「5員または6員複素環基」なる用語は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環式5員または6員飽和炭化水素環をいう。かかるヘテロサイクリル基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダ

50

ゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニルおよびチオモルホリノが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0042】

「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子をいう。

【0043】

本明細書で使用する場合、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいフェニルまたはベンジル」、「置換されていてもよい5員または6員ヘテロアリール」、「置換されていてもよい9～10員縮合二環式ヘテロアリール」または「置換されていてもよい5員または6員複素環基」なる用語は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノまたはジ C_{1-4} アルキルアミノ、フェニルおよび5員または6員ヘテロアリールから選択される1～3個の基によって置換されている基をいう。

10

【0044】

一の実施態様では、Aは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^7)-$ または $-CH(NR^8R^9)-$ である。別の実施態様では、Aは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-N(R^7)-$ 、 $-CH(NR^8R^9)-$ または $-C(=NR^{10})-$ である。さらなる実施態様では、Aは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-NR^7-$ または $-CH(NR^8R^9)-$ である。Aの代表的な例としては、 $-C(O)-$ および $-N(R^7)-CH_2-$ が挙げられる。一の好ましい実施態様では、Aは、 $-N(R^7)-CH_2-$ である。

20

【0045】

R^2 の代表的な例は水素である。

【0046】

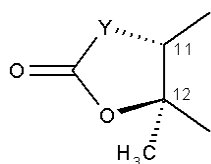
R^3 の代表的な例としては、水素および C_{1-4} アルキル（特に、水素およびメチル）が挙げられる。

【0047】

一の実施態様では、 R^4 は、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシであり、特に、ヒドロキシまたはメトキシである。好ましい実施態様では、 R^4 はヒドロキシである。別の実施態様では、 R^5 はヒドロキシである。別法として、 R^4 および R^5 は介在する原子と一緒にになって下記構造：

30

【化13】



[式中、Yは $-O-$ および $-N(R^{13})-$ から選択される二価の基である]を有する環状の基を形成する。

【0048】

R^6 の代表的な例は水素である。

40

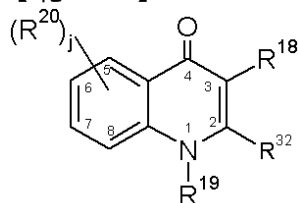
【0049】

R^7 の代表的な例は C_{1-6} アルキルであり、例えば、 C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。

【0050】

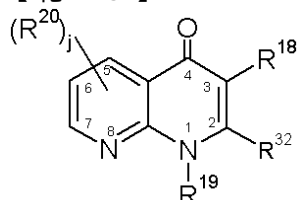
R^{11} の代表的な例としては、下記構造：

【化 1 4】



および

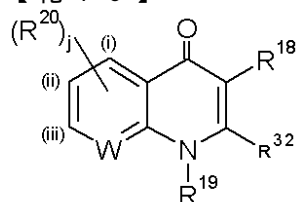
【化 1 5】



10

[式中、該複素環は、6 位または 7 位で上記にて定義した X 基と結合している] を有する複素環基および下記構造 :

【化 1 6】



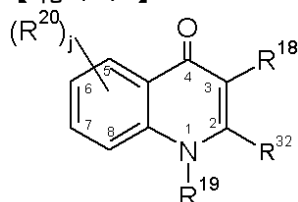
20

[式中、W は、 $-C(R^{31})-$ であり、 R^{31} および R^{19} が結合して二価の基 $-(CH_2)_t-$ を形成し、該複素環は、(i i) の位置または (i i i) の位置で上記にて定義した X 基と結合している] を有する複素環基が挙げられる。

【0051】

一の好ましい実施態様では、 R^{11} は、下記構造 :

【化 1 7】



30

を有する複素環基である。

【0052】

R^{13} の代表的な例は水素である。

【0053】

一の実施態様では、 R^{18} は、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 、 $-C(O)CH_2NO_2$ または $-C(O)CH_2SO_2R^7$ である。 R^{18} の代表的な例は $-C(O)OR^{29}$ である。一の好ましい実施態様では、 R^{18} は $-C(O)OR^{29}$ (ここで、 R^{29} は水素である) である。

40

【0054】

R^{19} の代表的な例としては、 C_{1-4} アルキル (特に、エチル)、および C_{3-7} シクロアルキル (特に、シクロプロピル) が挙げられる。

【0055】

一の実施態様では、 R^{20} は、ハロゲン (特に、塩素またはフッ素)、またはメトキシである。

【0056】

50

一の実施態様では、 R^{30} は、水素または C_{1-4} アルキルである。 R^{30} の代表的な例は、水素またはメチルである。

【0057】

R^{31} の代表的な例は水素であるか、または R^{31} および R^{19} が結合して二価の基 $-(CH_2)_t-$ を形成する。

【0058】

Xの代表的な例は、 $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$ 、 $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$ 、 $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$ または $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$ である。

【0059】

U、B、DおよびEの代表的な例としては、二価の基 $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $S(O)_z$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ および $-C(O)N(R^{30})-$ が挙げられる。 10

【0060】

R^{33} の代表的な例は、 C_{1-8} アルキルまたは C_{2-6} アルキニルである。一の好ましい実施態様では、 R^{33} はプロピルである。

【0061】

dの代表的な例は1～4であり、例えば、2～4である。dの特に好ましい例は2である。

【0062】

vの代表的な例は1～4であり、例えば、2または3である。特に好ましい例は、各vが独立して2である場合である。 20

【0063】

一の実施態様では、Xは、 $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$ または $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$ (ここで、Uは $-O-$ であり、Bは $-O-$ であり、Dは $-N-$ である)である。特に好ましいX基は、 $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N-$ および $-O(CH_2)_2O-(CH_2)_3-$ である。

【0064】

一の実施態様では、jは0～2である。jの代表的な例は0または1である。

【0065】

tの代表的な例は3である。

【0066】

zの代表的な例は0である。 30

【0067】

特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

4"-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロパ-2-イニル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロパ-2-イニル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA、 40

4"-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロパ-2-イニル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-11-O-メチル-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-11-O-メチル-アジスロマイシン、

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-ロキシスロマイシン、 50

- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 11 - O - メチル - アジスロマイシン、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、 10
- 4 " - O - (2 - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 11, 12 - 環状炭酸エステル、
- 4 " - O - (2 - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 11, 12 - 環状炭酸エステル、
- 4 " - O - (2 - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 11, 12 - 環状炭酸エステル 20
- 、
- 4 " - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン - 11, 12 - 環状炭酸エステル、
- 4 " - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン - 11, 12 - 環状炭酸エステル 30
- 、
- 4 " - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン、
- 【0068】
- 4 " - O - { 2 - [3 - ({ 2 - [3 - (6 - エトキシカルボニル - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド[3, 2, 1 - i j]キノリン - 9 - イル) - プロパ - 2 - イニルアミノ] - エチル} - プロピル - アミノ) - プロピオニルアミノ] - アセチル} - アジスロマイシン、
- 4 " - O - { 2 - [3 - ({ 2 - [3 - (6 - エトキシカルボニル - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド[3, 2, 1 - i j]キノリン - 9 - イル) - プロピルアミノ] - エチル} - プロピル - アミノ) - プロピオニルアミノ] - アセチル} - アジスロマイシン 40
- 、
- 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9 (E) - エトキシイミノ - エリスロマイシン A、
- 4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
- 4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ 50

} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ }
 - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル -
 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ
 } - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (10 - カルボキシ - 9 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H
 , 9 H - 1 - オキサ - 4 a - アザ - フェナントレン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エト
 キシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、
 11 - O - メチル - 4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オ
 キソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エチル
 アミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、
 11 - O - メチル - 4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 -
 オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパキシ] - エチルアミノ } - プロ
 ピオニル) - アジスロマイシン、および
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル -
 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } -
 プロピオニル) - アジスロマイシン A、
 またはそれらの医薬上許容される誘導体。

10

20

【0069】

さらに特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プ
 ロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A - 11, 12 - 環状カルバミン酸エス
 テル、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル -
 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } -
 プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - エチル - 4 - オキソ
 - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニ
 ル) - アジスロマイシン、

30

【0070】

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - エチル - 4 - オキ
 ソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオ
 ニル) - アジスロマイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒ
 ドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - アジスロ
 マイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - イソプロピル - 4 -
 オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロ
 ピオニル) - アジスロマイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H,
 7 H - ピリド[3, 2, 1 - i j]キノリン - 9 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プ
 ロピオニル) - アジスロマイシン、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H,
 7 H - ピリド[3, 2, 1 - i j]キノリン - 9 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プ
 ロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、
 4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プ

40

50

ロピオニル) - 6 - O - プロピル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) -
アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒ
ドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エチルアミノ} - プロピオニ
ル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒ
ドロ - キノリン - 6 - イル) - プロボキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - 6 - O -
メチル - エリスロマイシン A、

10

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) -
6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) -
9 - エチルオキシイミノ - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル
- 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ}
- エチルアミノ) - プロピオニル] - 9 - (1 - イソプロボキシ - シクロヘキシル)オキシイ
ミノ - エリスロマイシン A、

20

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プ
ロピオニル) - 9 - (1 - イソプロボキシ - シクロヘキシル)オキシイミノ - エリスロマイ
シン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) -
9 - (1 - イソプロボキシ - シクロヘキシル)オキシイミノ - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4
- オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プ
ロピオニル) - 9 - オキシムエリスロマイシン A、

30

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) -
9 - オキシムエリスロマイシン A、

【0071】

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル
- 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ}
- エチルアミノ) - プロピオニル] - 9 - オキシムエリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 7 - メトキシ -
4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} -
プロピオニル) - アジスロマイシン、

40

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルア
ミノ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキ
シ} - プロピオニル)アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒ
ドロ - キノリン - 6 - イル) - プロボキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイ
シン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒ
ドロ - キノリン - 6 - イル) - プロボキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチ
ルエリスロマイシン A、

9 - エチルオキシイミノ - 4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル

50

- 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - エリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - ロキシスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 11 - デスオキシ - 11 - (R) - メチルアミノ - エリスロマイシン A - 11, 12 - カルバミン酸エステル、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

【0072】

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A、

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4 " - O - [3 - (2 - { [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エチル] - メチル - アミノ} -

10

20

30

40

50

- エトキシ) - プロピオニル] - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン、

4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)(メチル)アミノ]エチル}チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)(メチル)アミノ]エチル}チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - アジスロマイシン、

4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - O - (9 E) - メトキシメチルオキシイミノエリスロマイシン A、

4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A、

4 " - O - { [1 - エチル - 6 - (3 - { [2 - アミノエチル]オキシ}プロピル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A、

4 " - O - { [1 - エチル - 6 - (3 - { [2 - (メチルアミノ)エチル]オキシ}プロピル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A、および

4 " - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A、

またはそれらの医薬上許容される誘導体。

【0073】

本発明の化合物はまた、広範囲の臨床的病原微生物に対して広範囲の抗微生物活性（特に、抗細菌活性）を示す。標準的なマイクロタイターブロス連続希釈試験を使用して、本発明の化合物は、広範囲の病原微生物に対して有用なレベルの活性を示すことが見出された。特に、本発明の化合物は、スタヒロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）、モラクセラ・カタラーリス（*Moraxella catarrhalis*）、ストレプトコッカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）、ヘモフィルス・インフルエンゼ（*Haemophilus influenzae*）、エンテロコッカス・フェカーリス（*Enterococcus faecalis*）、クラミジア・ニューモニエ（*Chlamydia pneumoniae*）、マイコプラズマ・ニューモニエ（*Mycoplasma pneumoniae*）およびレジオネラ・ニューモフィラ（*Legionella pneumophila*）の株に対して活性であり得る。本発明の化合物はまた、耐性株（例えば、エリスロマイシン耐性株）に対して活性であり得る。特に、本発明の化合物は、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ピオゲネスおよびスタヒロコッカス・アウレウスのエリスロマイシン耐性株に対して活性であり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

したがって、本発明の化合物は、ヒトおよび動物において、病原微生物（特に、細菌）によって引き起こされる様々な疾患を治療するために使用され得る。治療についての言及は、急性期治療または予防ならびに確立した症状の軽減を含むことが理解されるであろう。

【 0 0 7 5 】

かくして、本発明の別の態様に従って、本発明者らは、治療で用いる式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【 0 0 7 6 】

本発明の別の態様に従って、本発明者らは、ヒトまたは動物対象体において全身性または局所性微生物感染症の治療または予防で用いる式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【 0 0 7 7 】

本発明の別の態様に従って、本発明者らは、ヒトまたは動物体における全身性または局所性微生物感染症の治療または予防用医薬の製造における式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

【 0 0 7 8 】

本発明のさらに別の態様に従って、本発明者らは、微生物感染症と戦うためのヒトまたは非ヒト動物体の治療方法であって、かかる治療を必要とする身体に式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 9 】

治療で用いるために本発明の化合物を未加工の化学物質として投与することは可能であるが、例えば、該作用物質が意図される投与経路および標準的な製薬業務に関して選択される適当な医薬賦形剤、希釈剤または担体と混合されている場合の医薬製剤として活性成分を提供することが好ましい。

【 0 0 8 0 】

したがって、一の態様では、本発明は、医薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と合わせて、少なくとも1つの本発明の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む医薬組成物または製剤を提供する。該賦形剤、希釈剤および／または担体は、該製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で「許容され」なければならない。

【 0 0 8 1 】

別の態様では、本発明は、治療で用いるための、特に、抗微生物化合物によって寛解され易い症状に罹患しているヒトまたは動物対象体の治療で用いるための医薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と合わせて活性成分として少なくとも1つの本発明の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 2 】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物の治療上有効量および医薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体（それらの組み合わせを含む）を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 3 】

さらに、本発明により、少なくとも1つの本発明の化合物またはその医薬上許容される誘導体を医薬上許容される賦形剤、希釈剤および／または担体と一緒に混合することを含む医薬組成物の製造方法が提供される。

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物は、ヒトまたは獣医学で用いるためのいずれもの慣用的な方法で投与するために処方することができ、したがって、本発明は、その範囲内に、ヒトまたは獣医学で用いるのに適した本発明の化合物を含む医薬組成物を含む。かかる組成物は、1種類またはそれ以上の適当な賦形剤、希釈剤および／または担体の助けを借りて慣用的な方法で

10

20

30

40

50

使用するために提供され得る。治療用途に許容される賦形剤、希釈剤および担体は、製薬技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)に記載されている。医薬賦形剤、希釈剤および/または担体の選択は、意図される投与経路および標準的な製薬業務に関して選択され得る。当該医薬組成物は、該賦形剤、希釈剤および/または担体として、またはそれらに加えて、いずれもの適当な結合剤、滑沢剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤を含むことができる。

【0085】

保存剤、安定剤、染料およびフレーバー剤を医薬組成物中に含むことができる。保存剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。抗酸化剤および懸濁化剤を使用することもできる。 10

【0086】

いくつかの実施態様について、本発明の作用物質は、シクロデキストリンと合わせて使用することもできる。シクロデキストリンは薬物分子との包接および非包接複合体を形成することが知られている。薬物-シクロデキストリン複合体の形成は、薬物分子の溶解度、溶解速度、生物学的利用能および/または安定性を変更することができる。薬物-シクロデキストリン複合体は、一般に、ほとんどの剤形および投与経路に有用である。薬物との直接的な複合体形成の代替法として、シクロデキストリンを補助添加剤として(例えば、担体、希釈剤または可溶化剤として)使用することができる。 -、 - および - シクロデキストリンが最も一般的に使用され、適当な例はWO 91/11172、WO 94/02518およびWO 98/55148に記載されている。 20

【0087】

本発明の化合物は、錠剤または他の種類の製剤に適している粒径を得るための湿式粉碎のような公知の粉碎法を使用して粉碎することができる。本発明の化合物の微粉化した(ナノ粒子)製剤は、当該技術分野で公知の方法によって調製することができ、例えば、国際特許出願WO 02/00196 (SmithKline Beecham)を参照。

【0088】

投与(送達)経路としては、経口(例えば、錠剤、カプセル剤として、または口腔摂取用液剤として)、局所、粘膜(例えば、鼻用スプレー剤または吸入用エアゾール剤として)、経鼻、非経口(例えば、注射用剤形による)、胃腸、髄腔内、腹腔内、筋肉内、静脈内、子宮内、眼球内、皮内、頭蓋内、気管内、腔内、脳室内、脳内、皮下、眼(硝子体内または眼房内を含む)、経皮、直腸、口腔、硬膜外および舌下のうちの1つまたはそれ以上が挙げられるが、それらに限定されるものではない。 30

【0089】

送達系に応じて様々な組成物/製剤要求が起こり得る。一例として、本発明の医薬組成物は、ミニポンプを使用するかまたは粘膜経路によって(例えば鼻用スプレー剤または吸入用エアゾール剤または口腔摂取用液剤として)送達されるように処方され得るか、または非経口で送達されるように処方され得る(ここで、当該組成物は注射用剤形(例えば、静脈内経路、筋肉内経路または皮下経路による)による送達のために処方され得る)。別法として、該製剤は、両方の経路によって送達できるように設計することができる。 40

【0090】

当該作用物質が胃腸粘膜を介して粘膜により送達されるべきである場合、それは胃腸管の通過の間安定した状態を保つことができるべきである;例えば、それは、タンパク質分解に耐性を示し、酸性pHで安定であり、胆汁の界面活性剤効果に耐性を示すべきである。

【0091】

必要に応じて、当該医薬組成物は、吸入により、坐剤またはペッサリー剤の剤形で、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤または散布剤の剤形で局所的に、皮膚用パッチ剤の使用により、デンプンまたはラクトースのような賦形剤を含有する錠剤の剤形で経口的に、または単独または賦形剤と混合したカプセル剤またはオービュール剤(ovules)にて 50

、またはフレーバーまたは着色剤を含有するエリキシル剤、液剤または懸濁剤の剤形で投与することができるか、またはそれらは、非経口注射、例えば、静脈注射、筋肉注射または皮下注射することができる。非経口投与については、当該組成物は、溶液を血液と等張にするのに十分な塩または単糖類のような他の物質を含有することができる滅菌水溶液の形態で最もよく使用され得る。口腔または舌下投与については、当該組成物は、慣用的な方法で処方することができる錠剤またはロゼンジ剤の剤形で投与することができる。

【0092】

当該化合物の全てが同一経路によって投与される必要があるわけではないことは理解されるべきである。同様に、当該組成物が2種類以上の活性成分を含む場合、これらの成分は、異なる経路によって投与することができる。

10

【0093】

本発明の組成物は、特に非経口用、経口用、口腔用、直腸用、局所用、埋込用、眼用、鼻用または泌尿生殖器用に処方された剤形のものを包含する。いくつかの用途については、本発明の作用物質は、全身送達（例えば、経口送達、口腔送達、舌下送達）、より好ましくは、経口送達される。したがって、好ましくは、当該作用物質は、経口送達に適している剤形である。

【0094】

本発明の化合物が非経口投与される場合、かかる投与の例としては、当該作用物質の静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、鞘内投与、脳室内投与、尿道内投与、胸骨内投与、頭蓋内投与、筋肉内投与または皮下投与のうちの1つまたはそれ以上；および/または注

20

【0095】

非経口投与については、当該化合物は、他の物質（例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコース）を含有することができる滅菌水溶液の形態で最もよく使用される。該水溶液は、必要に応じて、適当に（好ましくは、3～9のpHに）緩衝化すべきである。無菌条件下での適当な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術によって容易に行われる。

【0096】

本発明の化合物は、注射により（例えば、静脈内ボラス注射または注入により、または筋肉内、皮下もしくは鞘内経路により）ヒトまたは獣医学で用いるために処方することができ、単位投与剤形で、アンプルまたは他の単回投与用容器中にて、または必要に応じて保存剤を添加した複数回投与用容器中にて提供することができる。注射用組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤の剤形であってよく、懸濁化剤、安定化剤、可溶化剤および/または分散剤のような処方剤を含有することができる。別法として、活性成分は、使用前に適当なビヒクル（例えば、滅菌したパイロジェンフリー水）で復元するための無菌の粉末形態であり得る。

30

【0097】

本発明の化合物は、即時放出、遅延放出、放出調節、持続放出、間欠放出または制御放出用の、フレーバーまたは着色剤を含有していてもよい、錠剤、カプセル剤、オービュール剤、エリキシル剤、液剤または懸濁剤の剤形で投与（例えば、経口投与または局所投与）することができる。

40

【0098】

本発明の化合物はまた、経口投与または口腔投与に適した剤形で、例えば、フレーバーおよび着色剤を含有していてもよい、液剤、ゲル剤、シロップ剤、マウスウォッシュ剤または懸濁剤の剤形で、または使用前に水または他の適当なビヒクルで復元するための乾燥粉末の剤形で、ヒトまたは獣医学用に提供することができる。錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、パステル剤、丸薬、ボラス剤、散剤、ペースト剤、顆粒剤、ブリット剤（bullet s）またはプレミックス製剤のような固体組成物を使用することもできる。経口用の固体および液体組成物は、当該技術分野で周知の方法に従って調製することができる。かかる組成物はまた、固体または液体形態であってもよい1種類またはそれ以上の医薬上許容さ

50

れる担体および賦形剤を含有することもできる。

【0099】

錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウムおよびグリシンのような賦形剤、デンプン（好ましくは、コーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン）、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびある種の複合ケイ酸塩のような崩壊剤、およびポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、シュークロース、ゼラチンおよびアカシアのような造粒結合剤を含有することができる。

【0100】

さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクのような滑沢剤を含むこともできる。

【0101】

同様のタイプの固体組成物はまた、ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。これに関する好ましい賦形剤としては、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖または高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁剤および/またはエリキシル剤については、作用物質を種々の甘味剤またはフレーバー剤、着色剤または染料、乳化剤および/または懸濁化剤、および水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリンのような希釈剤、ならびにそれらの組み合わせと合わせることができる。

【0102】

本発明の化合物は、獣医学において、医薬上許容される担体または賦形剤と合わせた活性成分の溶液、懸濁液または分散液のような水薬の形態で経口投与することもできる。

【0103】

本発明の化合物は、例えば、ヒトまたは獣医学用の坐剤（例えば、慣用の坐剤基剤を含有する）として、またはペッサリー剤（例えば、慣用のペッサリー基剤を含有する）として処方することもできる。

【0104】

本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、シャンプー剤、散剤（スプレー剤または散布剤を含む）、ペッサリー剤、タンポン剤、スプレー剤、ディップ剤、エアゾール剤、滴剤（例えば、点眼剤、点耳剤または点鼻剤）またはボア-オン剤（pour-ons）の剤形で、ヒトおよび獣医学用の局所投与用に処方することができる。

【0105】

皮膚への局所投与については、本発明の作用物質は、例えば、下記のもの1つまたはそれ以上との混合物に懸濁または溶解させた活性化合物を含有する適当な軟膏剤として処方することができる：鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化剤および水。

【0106】

別法として、例えば、下記のもの1つまたはそれ以上の混合物に懸濁または溶解させた適当なローション剤またはクリーム剤として処方することができる：鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水。

【0107】

当該化合物は、例えば皮膚用パッチ剤の使用によって、皮膚投与または経皮投与することもできる。

【0108】

眼用については、当該化合物は、塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤と組み合わせてもよい、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中の微粒懸濁液として、または、好ましくは、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中の溶液として処方することができる。別

10

20

30

40

50

法として、それらは、ワセリンのような軟膏中にて処方され得る。

【0109】

適応があれば、本発明の化合物は、鼻腔内投与または吸入による投与をすることができる、好都合には、乾燥粉末吸入器、または適当な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン（例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA 134A））または1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA））、二酸化炭素または他の適当なガス）の使用を伴う加圧容器、ポンプ、スプレーまたはネブライザーからのエアゾールスプレー供給の形態で送達される。加圧エアゾールの場合、投与単位は、定量を送達するためにバルブを提供することによって決定することができる。加圧容器、ポンプ、スプレーまたはネブライザーは、例えば溶媒としてエタノールおよび噴射剤の混合物を使用し、さらに滑沢剤（例えば、トリオレイン酸ソルビタン）を含有することができる、活性化化合物の溶液または懸濁液を含有することができる。

10

【0110】

吸入器またはインサフレーターにおいて用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチン製）は、化合物およびラクトースまたはデンプンのような適当な粉末基剤の混合粉末を含有するように処方することができる。

【0111】

吸入による局所投与については、本発明の化合物は、ネブライザーを介してヒトまたは獣医学用に送達することができる。

20

【0112】

本発明の化合物は、他の治療薬と組み合わせて使用することもできる。かくして、本発明は、さらなる態様では、本発明の化合物またはその医薬上許容される誘導体をさらなる治療薬と一緒に含む組み合わせを提供する。

【0113】

本発明の化合物またはその医薬上許容される誘導体を同じ病態に対して活性化別の治療薬と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は、化合物を単独で使用する場合と異なることができる。適当な用量は、当業者に容易に理解されるであろう。治療のために必要とされる本発明の化合物の量は、治療される症状の性質ならびに患者の年齢および状態によって変わるであろうし、最終的には主治医または獣医の判断であるということとは理解されるであろう。本発明の化合物は、例えば、必要に応じてコルチコステロイドまたは抗真菌剤のような他の活性成分と一緒に局所投与のために使用することができる。

30

【0114】

上記の組み合わせは、好都合には、医薬製剤の形態で使用するために提供することができる、かくして、医薬上許容される担体または賦形剤と一緒に上記で定義した組み合わせを含む医薬製剤は、本発明のさらなる態様を構成する。かかる組み合わせの個々の成分は、いずれもの好都合な経路によって、別々のまたは合わせた医薬製剤にて連続的にまたは同時に投与することができる。

【0115】

投与が連続的である場合、本発明の化合物または別の治療薬のどちらかを最初に投与することができる。投与が同時である場合、組み合わせは、同一の医薬組成物または異なる医薬組成物のいずれかにて投与することができる。

40

【0116】

同一の製剤中で合わせる場合、2つの化合物は、安定で、お互いにおよび該製剤の他の成分と適合しなければならないことは理解されるであろう。別々に処方された場合、それらは、好都合には当該技術分野でかかる化合物について知られているように、いずれもの好都合な製剤で提供され得る。

【0117】

当該組成物は、活性物質0.01~99%を含有することができる。局所投与については、例えば、当該組成物は、一般に、活性物質0.01~10%、より好ましくは、0.0

50

1 ~ 1 % を含有するであろう。

【0118】

典型的には、医師は、個々の対象体に最も適している実際の投与量を決定するであろう。特定の個体についての特定の投与量および投与回数は様々であってよく、使用される特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全般的健康、性、食事、投与の様式および時間、排泄率、薬物組み合わせ、特定の症状の重篤度、ならびに個々の受けている療法を含む種々の因子に依存するであろう。

【0119】

ヒトへの経口および非経口投与については、当該作用物質の1日用量は、1回投与であっても分割投与であってもよい。

10

【0120】

全身投与については、成人の治療に使用される場合の1日用量は、例えば、投与経路および患者の状態に依存して、体重1kgにつき2 ~ 100mg、好ましくは、体重1kgにつき5 ~ 60mgの範囲(1日1 ~ 4回で投与することができる)であろう。当該組成物が投与単位を含む場合、各単位は、好ましくは、活性成分200mg ~ 1gを含有するであろう。治療の期間は、任意の日数ではなくて応答率によって決定されるであろう。

【0121】

一般式(I)で示される化合物およびその塩は、以下に概略記載される一般的な方法によって製造され得、この方法は、本発明のさらなる態様を構成する。以下の記載において基 $R^1 \sim R^{33}$ 、A、B、D、E、X、Y、U、W、a、b、d、e、f、g、h、i、j、k、m、n、p、q、r、s、t、vおよびzは、特記しない限り、式(I)で示される化合物について定義した意味を有する。

20

【0122】

基 $X^a R^{11a}$ は、式(I)について定義したと同じ $X R^{11}$ であるかまたは $X R^{11}$ に変換可能な基である。基 $X^a R^{11a}$ の $X R^{11}$ 基への変換は、典型的には、下記反応の間に保護基が必要とされる場合に生じる。かかる基が保護され得る方法および得られた保護誘導体を切断する方法の網羅的な議論は、例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed., John Wiley & Son, Inc 1991およびP.J. Kocienski in *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag 1994(出典明示により本明細書の記載とする)により提供される。適当なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基(例えば、ホルミル、トリフルオロアセチルおよびアセチル)、芳香族ウレタン型保護基(例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換Cbz、および9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc))、脂肪族ウレタン保護基(例えば、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、イソプロピルオキシカルボニルおよびシクロヘキシルオキシカルボニル)およびアルキル型保護基(例えば、ベンジル、トリチルおよびクロロトリチル)が挙げられる。適当な酸素保護基の例としては、例えば、アルキルシリル基、例えば、トリメチルシリルまたはtert-ブチルジメチルシリル; アルキルエーテル、例えば、テトラヒドロピラニルまたはtert-ブチル; またはエステル、例えば、酢酸エステルが挙げられる。ヒドロキシ基は、例えば、適当な溶媒中での無水酢酸、無水安息香酸またはトリアルキルシリルクロリドの反応によって保護することができる。非プロトン性溶媒の例は、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびテトラヒドロフランなどである。

30

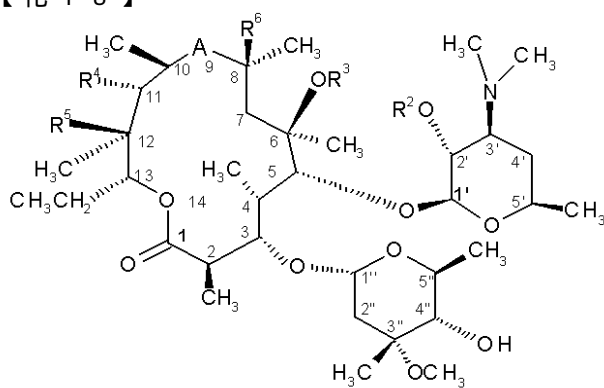
40

【0123】

dが1 ~ 5の整数である式(I)で示される化合物は、 R^2 がヒドロキシ保護基である式(II)で示される4"-ヒドロキシ化合物をカルボン酸の適当な活性および保護誘導体(III)と反応させ、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基 R^2 の除去および $X^a R^{11a}$ 基の $X R^{11}$ への変換によって製造することができる。

【0124】

【化 18】



(I I)

$$\text{HOC(O)(CH}_2\text{)}_d\text{X}^a\text{R}^{11a}$$

(I I I)

10

【0125】

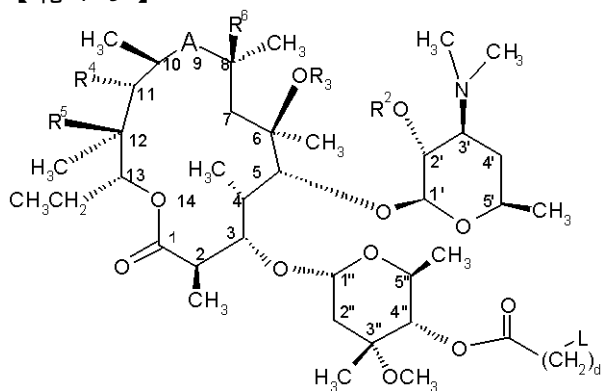
カルボキシル基の適当な活性誘導体としては、対応するハロゲン化アシル、混酸無水物または活性エステル（例えば、チオエステル）が挙げられる。該反応は、好ましくは、ジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミンのような第三級有機塩基の存在下または無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム）の存在下であってもよいハロ炭化水素（例えば、ジクロロメタン）またはN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な非プロトン性溶媒中にて0 ~ 120 の範囲内の温度で行われる。式（I I）および（I I I）で示される化合物は、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）のようなカルボジイミドの存在下で反応させることもできる。

20

【0126】

本発明のさらなる実施態様では、dが1 ~ 5の整数であり、Uが-N(R³⁰)-である式（I）で示される化合物は、式（V）：

【化 19】



(V)

30

[式中、dは1 ~ 5の整数であり、Lは適当な脱離基である] で示される化合物をX^aR^{11a}（I V）[ここで、Uは-N(R³⁰)-である] と反応させることによって製造することができる。反応は、好ましくは、ハロ炭化水素（例えば、ジクロロメタン）、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたはジメトキシエタン）、アセトニトリルまたは酢酸エチルなど、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチル-ピロリドンのような溶媒中にて、塩基の存在下にて行われ、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基R²の除去およびX^aR^{11a}基のX R¹¹への変換が行われる。使用することができる塩基の例としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基、ならびに水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化テトラアルキルアンモニウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような無機塩基などが挙げられる。この反応に適している脱離基としては、ハラ

40

50

イド（例えば、クロリド、ブロミドまたはヨージド）およびスルホニルオキシ基（例えば、トシルオキシまたはメタンスルホニルオキシ）が挙げられる。

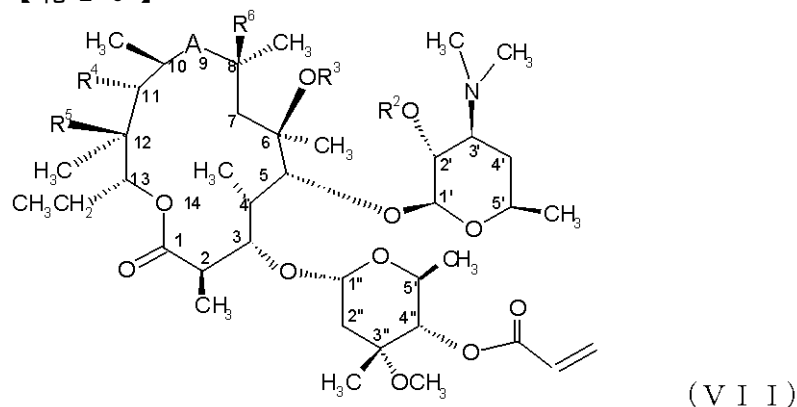
【 0 1 2 7 】

式（ V ）で示される化合物は、 R^2 がヒドロキシル保護基である式（ I I ）で示される化合物をカルボン酸の適当な活性誘導体 $\text{HOC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{L}$ （ V I ） [式中、L は上記定義と同じ適当な脱離基である] と反応させることによって製造することができる。カルボキシル基の適当な活性誘導体は、カルボン酸（ I I I ）について上記で定義したものである。該反応は、式（ I I ）で示される化合物とカルボン酸（ I I I ）との反応について上記した条件を使用して行われる。

【 0 1 2 8 】

本発明の好ましい実施態様では、 d が 2 であり、 U が $-\text{N}(\text{R}^{30})-$ である式（ I ）で示される化合物は、 R^2 がヒドロキシル保護基であってもよい式（ V I I ）：

【 化 2 0 】



で示される化合物と式 X^aR^{11a} （ I V ）で示される化合物とのマイケル反応によって製造することができる。該反応は、適当には、ジメチルスルホキシド、 N,N -ジメチルホルムアミド、1-メチル-ピロリドン、ハロ炭化水素（例えば、ジクロロメタン）、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたはジメトキシエタン）、アセトニトリルまたはアルコール（例えば、メタノールまたはイソプロパノール）などのような溶媒中にて、塩基の存在下で行われ、次いで、必要に応じて、ヒドロキシル保護基 R^2 の除去および X^aR^{11a} 基の XR^{11} への変換が行われる。

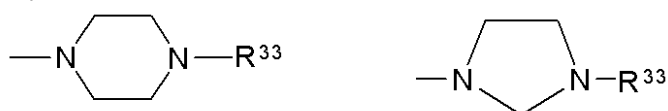
【 0 1 2 9 】

式 R^{11a}L （ V I I I ） [式中、L は塩素、フッ素または臭素のような適当な脱離基であり、 R^{31} および R^{19} が結合して二価の基 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-$ 、 $-\text{NR}^7(\text{CH}_2)_a-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SCH}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^7-$ を形成する] で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは、当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、米国出願公開番号 2002/0025959 A1 に記載されている方法に従って製造することができる。

【 0 1 3 0 】

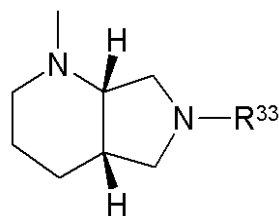
X が $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}(\text{CH}_2)_v\text{D}-$ 、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-\text{R}^{33}-$ であるか、または X が

【 化 2 1 】



および

【化 2 2】



から選択される基である式 (I I I) で示される化合物は、 $X^a R^{11a}$ (V) [式中、X は上記で定義した意味を有する] を $R^{34} O C (O) C H = C H_2$ (V I I) [式中、 R^{34} は、カルボキシル保護基である] と反応させ、次いで、 R^{34} を除去することによって製造することができる。適当な R^{34} カルボキシル保護基としては、t - ブチル、アリルまたはベンジルが挙げられる。

10

【 0 1 3 1】

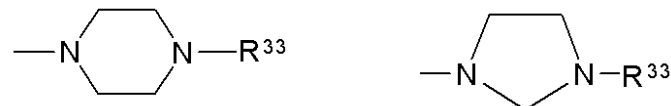
式 (I I I) で示される化合物はまた、 $X^a R^{11a}$ (V) をアクリロニトリルと反応させ、次いで、ニトリルを酸に加水分解することによって製造することもできる。

【 0 1 3 2】

X が $- U (C H_2)_v B (C H_2)_v D -$ である [ここで、D は $- N (R^{30}) -$ 、 $- O -$ または $- S -$ である] か、または X が $- U (C H_2)_v B (C H_2)_v D (C H_2)_v E -$ である [ここで、E は $- N (R^{30}) -$ 、 $- O -$ または $- S -$ である] か、または X が

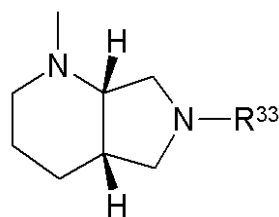
20

【化 2 3】



および

【化 2 4】



30

から選択される基である式 (I V) で示される化合物は、式 $R^{11a} L$ (V I I I) [式中、L は塩素、フッ素または臭素のような適当な脱離基である] で示される化合物を式 $- U (C H_2)_v B (C H_2)_v D -$ (I X) [式中、D は $- N (R^{30}) -$ 、 $- O -$ または $- S -$ である] で示される化合物または式 $- U (C H_2)_v B (C H_2)_v D (C H_2)_v E -$ (X) [式中、E は $- N (R^{30}) -$ 、 $- O -$ または $- S -$ である] で示される化合物またはピペラジンまたはイミダゾリジンまたは 1 H - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジンと反応させることによって製造することができる。

40

【 0 1 3 3】

式 $R^{11a} L$ (V I I I) [式中、L は塩素、フッ素または臭素のような適当な脱離基であり、 R^{32} および R^{19} が結合して、基 $- S (C H_2)_b -$ 、 $- N (R^7) (C H_2)_b -$ or $- O (C H_2)_b -$ から選択される二価の基を形成する] で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 63(1997)に記載されている方法に従って製造することができる。

【 0 1 3 4】

式 (I) で示される化合物は、式 (I) で示される他の化合物に変換することができる

50

。かくして、Bが $-S(O)_z-$ であり、 z が1または2である式(I)で示される化合物は、 z が0である式(I)で示される対応する化合物の酸化によって製造することができる。該酸化は、好ましくは、過酸(例えば、過安息香酸)を使用し、次いで、トリフェニルホスフィンのようなホスフィンで処理することによって行われる。該反応は、適当には、塩化メチレンのような有機溶媒中にて行われる。UまたはBが $-N(R^{30})-$ であり、 R^{30} が C_{1-4} アルキルである式(I)で示される化合物は、 R^{30} が水素である化合物から還元アルキル化により製造することができる。

【0135】

Aが $-C(O)NH-$ または $-NH C(O)-$ であり、 R^4 または R^5 がヒドロキシであり、 R^3 が水素であり、 R^6 が水素である式(II)で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、EP 507595およびEP 503932に記載されている方法に従って製造することができる。

10

【0136】

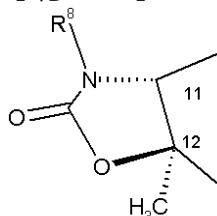
Aが $-C(O)NH-$ または $-NH C(O)-$ であり、 R^4 または R^5 がヒドロキシであり、 R^3 が C_{1-4} アルキル、または9~10員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルであり、 R^6 が水素である式(II)で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、WO 9951616およびWO 0063223に記載される方法に従って製造することができる。

20

【0137】

Aが $-C(O)NH-$ であり、 R^4 および R^5 が介在する原子と一緒に下記構造:

【化25】



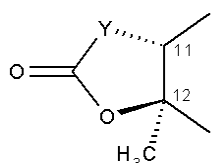
を有する環状の基を形成し、 R^3 が C_{1-4} アルキル、または9~10員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルであり、 R^6 が水素である式(II)で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、米国特許6262030に記載されている方法に従って製造することができる。

30

【0138】

Aが $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^7)-$ または $-CH(NR^8R^9)-$ であり、 R^4 または R^5 がヒドロキシであるかまたは R^4 および R^5 が介在する原子と一緒に下記構造:

【化26】



40

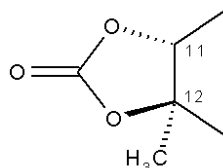
[式中、Yは $-O-$ および $-N(R^{13})-$ から選択される二価の基である]を有する環状の基を形成し、 R^3 が C_{1-4} アルキル、または9~10員縮合二環式ヘテロアリールによって置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルである式(II)で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、EP 307177、EP 248279、WO 0078773、WO 9742204に記載されている方法に従って製造することができる。

50

【 0 1 3 9 】

A が $-C(O)NH-$ 、 $-NH C(O)-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ または $-CH_2-N(CH_3)-$ であり、 R^4 または R^5 がヒドロキシであるかまたは R^4 および R^5 が介在する原子と一緒に下記構造：

【 化 2 7 】



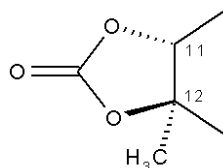
10

を有する環状の基を形成し、 R^6 が水素である式 (I I) で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、EP 508699およびJ.Chem. Res.Synop(1988 pages 152-153)、米国特許6262030に記載されている方法に従って製造することができる。

【 0 1 4 0 】

A が $-C(=NR^{10})-$ であり、 R^4 または R^5 がヒドロキシであるかまたは R^4 および R^5 が介在する原子と一緒に下記構造：

【 化 2 8 】



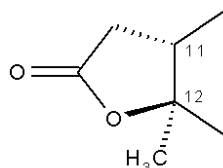
20

を有する環状の基を形成し、 R^6 が水素である式 (I I) で示される化合物は公知化合物であるか、またはそれらは当該技術分野で知られている方法と類似の方法によって製造することができる。かくして、それらは、EP 284203に記載されている方法に従って製造することができる。

【 0 1 4 1 】

A が $-C(O)-$ であり、 R^4 および R^5 が介在する原子と一緒に下記構造：

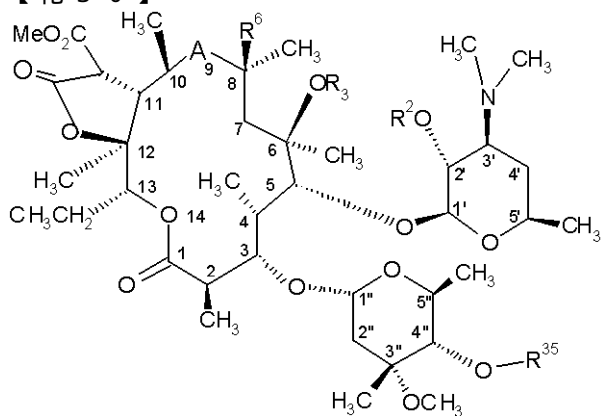
【 化 2 9 】



30

を有する環状の基を形成し、 R^6 が水素であり、 R^3 が C_{1-4} アルキルである式 (I I) で示される化合物は、 R^{35} がヒドロキシ保護基である式 (X I) で示される化合物を脱カルボキシル化し、次いで、必要に応じて、保護基 R^2 または R^{35} を除去することによって製造することができる。

【化 3 0】



(X I)

10

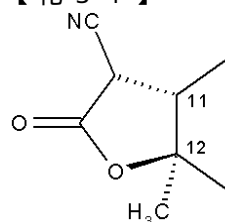
【 0 1 4 2】

該脱カルボキシル化は、塩化リチウムのようなリチウム塩の存在下で、好ましくは、ジメチルスルホキシドのような有機溶媒中にて、行うことができる。

【 0 1 4 3】

A が - C (O) - であり、R⁴およびR⁵が介在する原子と一緒に下記構造：

【化 3 1】



20

を有する環状の基を形成し、R³がC₁₋₄アルキルである式 (I I) で示される化合物は、WO 02/50091およびWO 02/50092に記載されている方法に従って製造することができる。

【 0 1 4 4】

本明細書にて以下の略語を使用する：1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エンについてはD B U、ジクロロメタンについてはD C M、4 - ジメチルアミノピリジンについてはD M A P、N,N - ジメチルホルムアミドについてはD M F、ジメチルスルホキシドについてはD M S O、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩についてはE D A C . H C l、酢酸エチルについてはE t O A c、カリウムtert - ブトキシドについてはK O - t - B u、メタノールについてはM e O H、トリエチルアミンについてはT E A、およびテトラヒドロフランについてはT H F、メチルイソ - ブチルケトンについてはM I B K。

30

【 0 1 4 5】

本明細書に含まれる全ての文献は出典明示によりその全体として本明細書の記載とする。

【 0 1 4 6】

本発明をより十分に理解することができるように、単なる例示として下記実施例を記載する。

【実施例】

【 0 1 4 7】

2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A は、W. R. Baker et al. in J. Org. Chem. 1988, 53, 2340に記載されている方法によって製造することができ、2' - O - アセチル - アジスロマイシンおよび2' - O - アセチル - アジスロマイシン - 11, 12 - 炭酸エステルは、S. Djokic et al. in J. Chem. Res.(S)1988, 152に記載されている方法によって製造することができ、11 - O - メチル - アジスロマイシンは、G.Kobrehel et al. in J. Antibiotics 1992, 45, 527-532に記載されている方法によって製造

50

することができる。9(E)-エトキシイミノ-エリスロマイシンAは、EP 1 167 375に記載されている方法によって製造することができる。6-O-エチルエリスロマイシンA、6-O-プロピルエリスロマイシンAおよび9-(1-イソプロポキシ-シクロヘキシル)オキシイミノ-エリスロマイシンAは、米国特許4,990,602およびBioorg.Med.Chem.Lett. 2000, 10, 815-819に記載されている方法によって製造することができる。6-O-メチル-8a-アザ-8a-ホモエリスロマイシンAは、米国特許6,110,965に記載されている方法によって製造することができる。8,9-アンヒドロ-9-デオキソ-エリスロマイシンA-6,9-環状エーテルは、Experientia 1971, 27, 362に記載されている方法によって製造することができる。2'-O-アセチル-O-(9E)-アセチルヒドロキシイミノエリスロマイシンAは、W02004/039822に記載されている方法によって製造することができる。4"-O-プロペノイル-アジスロマイシンは、W003/042228に記載されている方法によって製造することができる。7-[2-(2-カルボキシ-エトキシ)-エチルアミノ]-6-フルオロ-1-シクロプロピル-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸は、W02004/101585に記載されている方法に従って製造することができる。1-シクロプロピル-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル、7-クロロ-1-イソプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸および7-クロロ-1-tert-ブチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸は、J.Med.Chem., 1995, 38, 973に記載されている方法によって製造することができる。1-エチル-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステルは、Aust. J. Chem., 1973, 26, 907に記載されている方法によって製造することができる。1-エチル-6-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルは、GB1433774に記載されている方法によって製造することができる。

10

20

30

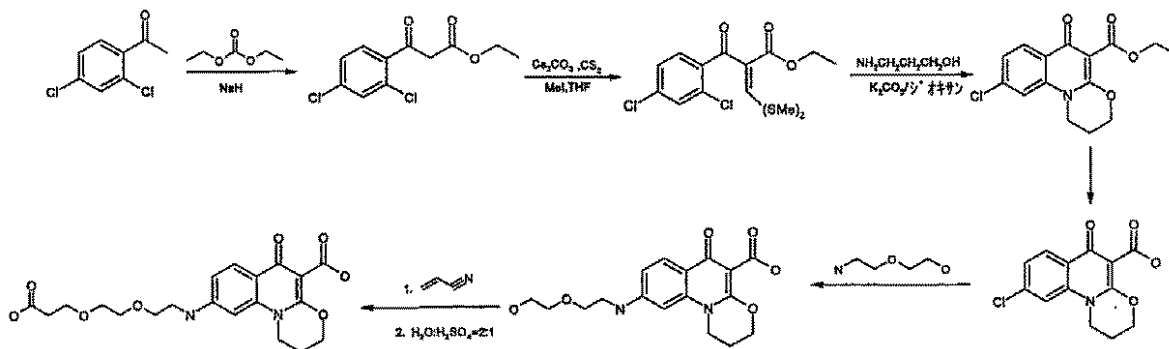
40

【0148】

中間体1:

7-{2-[2-(2-カルボキシ-エトキシ)-エトキシ]-エチルアミノ}-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-[1,3]-オキサジノ-[3,2a]-キノリン-5-カルボン酸

【化32】



【0149】

a) 3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

中間体1aの合成は、2,4-ジクロロアセトフェノン、炭酸ジエチル(2.5当量)およびNaH(2当量)から出発して、標準的な方法によって80℃で60分間行った。
MS(E⁺) m/z: [MH]⁺ = 262

【0150】

b) 2-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

中間体1a(15.7g)およびCs₂CO₃(2.5当量)のTHF(230mL)中混合物にCS₂(4.6当量)を-10℃で攪拌しながら添加した。5分後、CH₃I(2.5

50

当量)を一度に添加し、反応物を室温で一夜攪拌した。該反応物をエーテル(50 mL)で希釈し、濾過した。濾液を真空濃縮した。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 366

【0151】

c) 7-クロロ-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-[1,3]オキサジノ[3,2a]キノリン-5-カルボン酸エチルエステル

中間体1b(18.08 g)、3-アミノ-1-プロパノール(1.2当量)およびK₂CO₃(2.4当量)のジオキサン(500 mL)中混合物を室温で1時間攪拌し、一夜還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下にて濃縮乾固した。粗製生成物をMeOHから沈殿させて、標記化合物を得た(2.6 g)。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 308

【0152】

d) 7-クロロ-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-[1,3]オキサジノ[3,2a]キノリン-5-カルボン酸

中間体1c(1.4 g)のTHF(15 mL)中溶液にNaOH(4.6当量)の水(15 mL)中溶液を添加し、反応混合物を80℃で一夜攪拌した。THFを蒸発させ、HCl(0.6 M)を添加してpH値を約4にし、DCM 10 mLで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、DCMを減圧下で蒸発させ、標記化合物を得た(1.16 g)。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 280

【0153】

e) 7-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミノ]-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-[1,3]オキサジノ[3,2a]-キノリン-5-カルボン酸

中間体1d(1 g)をメチル-ピロリドン5 mLで希釈し、2-(2-アミノエトキシ)エタノール1.8 mL(5当量)を添加し、110℃で24時間攪拌した。反応混合物にEtOAcを添加し、pHを6に調整し、H₂O 15 mLで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、EtOAcを減圧下で蒸発させ、標記化合物(600 mg)を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 349

【0154】

f) 7-{2-[2-(2-カルボキシ-エトキシ)-エトキシ]-エチルアミノ}-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-[1,3]-オキサジノ-[3,2a]-キノリン-5-カルボン酸

中間体1e(600 mg)をC₃H₃N 7.4 mLで希釈し、DBU 0.515 mLを添加し、混合物を80℃で24時間攪拌した。C₃H₃Nを減圧下で蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解し、pHを3に調整し、H₂O 15 mLで3回抽出した。EtOAcを減圧下で蒸発させて、シアノ誘導体650 mgを得た。該シアノ誘導体をH₂O/H₂SO₄(2:1)40 mLに溶解し、75℃で24時間攪拌して、標記化合物を得た。

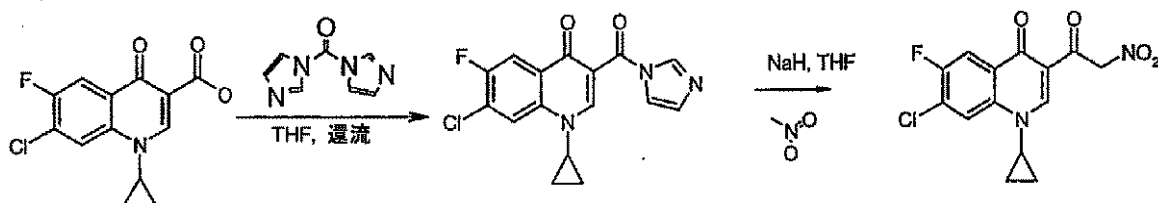
MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 421

【0155】

中間体2

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-(2-ニトロアセチル)

【化33】



10

20

30

40

50

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 g、3, 55 mmol) および 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (2, 88 g、17, 75 mmol) の CCl_3 15 ml 中混合物を一夜加熱還流させた。混合物を冷却し、溶媒を減圧除去した。残留物に少量のジエチルエーテルを添加し、得られた固体を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、イミダゾリド中間体を定量的な収率で得た。

NaH (0, 26 g、0, 0108 mol、60% 分散油状物) および ニトロメタン (0, 58 ml、0, 0108 mol) の無水 THF 20 ml 中混合物にイミダゾリド中間体 (0, 9 g、0, 289 mmol) の無水 THF 20 ml 中溶液を滴下し、18 時間加熱還流させた。該混合物を冷却し、 H_2O 20 ml をゆっくりと添加し、 HCl により中和し、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。生成物を沈殿させ、濾過して標記化合物 0, 4 g を得た。($\text{LC} - \text{MS}$ によると純度 90, 6% の化合物)。

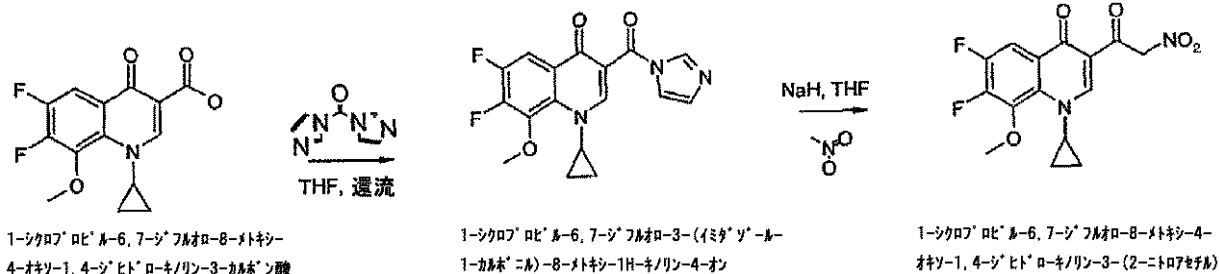
$\text{MS} (\text{ES}^+) m/z : [\text{MH}]^+ = 325.1$

【 0156 】

中間体 3

1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - (2 - ニトロアセチル)

【 化 34 】



1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 g、3, 38 mmol) および 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (2, 19 g、13, 54 mmol) の CCl_3 15 ml 中混合物を一夜加熱還流させた。該混合物を冷却し、溶媒を減圧除去した。残留物に少量のジエチルエーテルを添加し、得られた固体を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、イミダゾリド中間体を定量的な収率で得た。

NaH (0, 28 g、0, 0116 mmol、60% 分散油状物) および ニトロメタン (0, 62 ml、0, 01158 mol) の無水 THF 20 ml 中混合物にイミダゾリド中間体 (1 g、2, 89 mmol) の無水 THF 20 ml 中溶液を滴下し、18 時間加熱還流させた。該混合物を冷却し、 H_2O 20 ml をゆっくりと添加し、 HCl により中和し、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。生成物を沈殿させ、濾過して標記生成物 0, 56 g を得た。($\text{LC} - \text{MS}$ によると純度 93, 46% の化合物)。

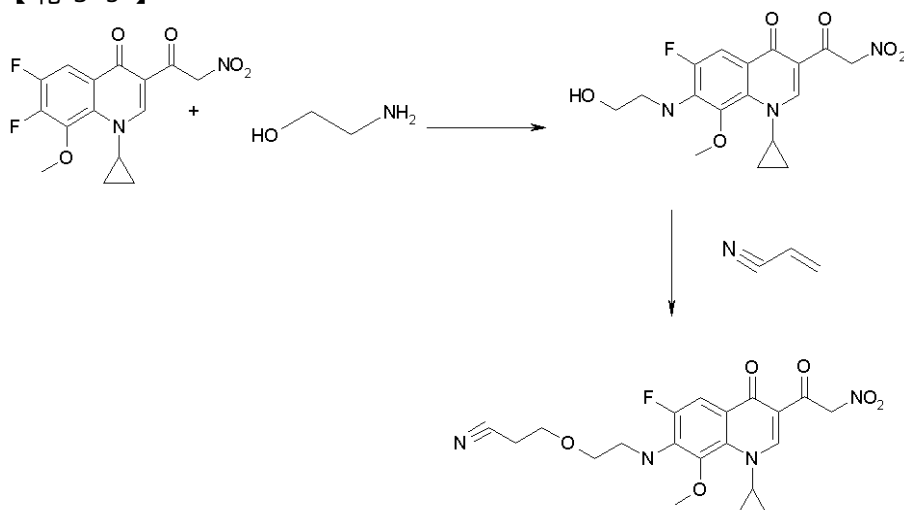
$\text{MS} (\text{ES}^+) m/z : [\text{MH}]^+ = 339.1$

【 0157 】

中間体 4

7 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - (2 - ニトロアセチル)

【化 3 5】



10

中間体 3 (2 5 0 m g) の D M S O (1 5 m l) 中溶液にエタノールアミン (0 , 4 2 5 m l) を添加し、反応混合物を 9 0 で 1 , 5 時間攪拌した。混合物の p H 値を 4 . 5 に調整し、生成物を沈殿させた。濾過後、1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - (2 - ニトロアセチル) 1 9 0 m g を得た。1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - (2 - ニトロアセチル) (1 8 0 m g) のアクリロニトリルおよび D B U 中溶液を N₂ 下にて 8 0 で 5 時間攪拌した。C H₃ C N を減圧下で蒸発させて、油状の標記生成物を得た。

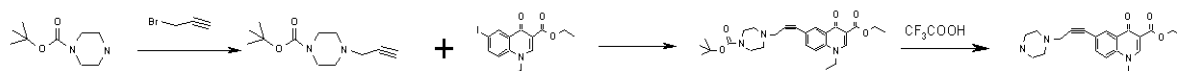
20

【 0 1 5 8 】

中間体 5

6 - [3 - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【化 3 6】



30

【 0 1 5 9 】

a) 4 - プロパ - 2 - イニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 , 0 g 、 5 , 3 7 m m o l) のアセトニトリル (1 0 m l) 中脱ガス溶液に N a₂ C O₃ (1 , 7 0 8 g 、 1 6 , 1 1 m m o l) を添加し、該混合物を 2 0 分間攪拌した。懸濁液を 5 0 に加熱し、3 - プロモ - プロピン (0 . 9 m l 、 8 , 0 5 5 m m o l) を添加した。溶媒を蒸発させ、残留物を E t - A c および水 (2 × 5 0 m l) で抽出した。有機層を N a C l および N a H C O₃ (2 × 5 0 m l) で洗浄した。有機層を K₂ C O₃ で乾燥させ、真空蒸発させて油状の標記中間体を得た (0 , 7 0 g) 。

40

M S (E S +) m / z : [M H]⁺ = 2 2 5 . 1

【 0 1 6 0 】

b) 6 - [3 - (4 - tert - ブトキシカルビニル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパ - 1 - イニル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 , 7 g 、 3 , 1 2 5 m m o l) 、ヨウ化銅 (I) (4 2 , 4 7 m g 、 0 , 2 2 3 m m o l) およびトリエチルアミン (1 0 , 8 0 9 m l 、 7 8 , 0 5 m m o l) を乾燥アセトニトリル (2 0 m l) に懸濁させる。懸濁液を 5 0 に加熱し、N₂ を通気した。

50

20分後、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(46,96mg、0,0669mmol)および中間体5a(0,7g、3,125mmol)を添加し、暗赤色の懸濁液を50℃で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcおよび水(2×50mL)で抽出した。有機層をNaClおよびNaHCO₃(2×50mL)で洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、真空蒸発させて油状赤色の標記生成物を得た(1,24g)。

MS(ES+) m/z: [MH]⁺ = 468.3

【0161】

c) 6-[3-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

10

中間体5b(1,2g、2,57mmol)のDCM(1,2mL)中溶液にCF₃COOH(1,2mL)を添加し、混合物を室温で48時間撹拌した。該反応混合物に水を添加し(pH=1,2)、層を分取した(pH=9,6)。有機層をK₂CO₃で乾燥させ、真空蒸発させて油状赤色の標記生成物を得た(1,7g)。

MS(ES+) m/z: [MH]⁺ = 368.3

【0162】

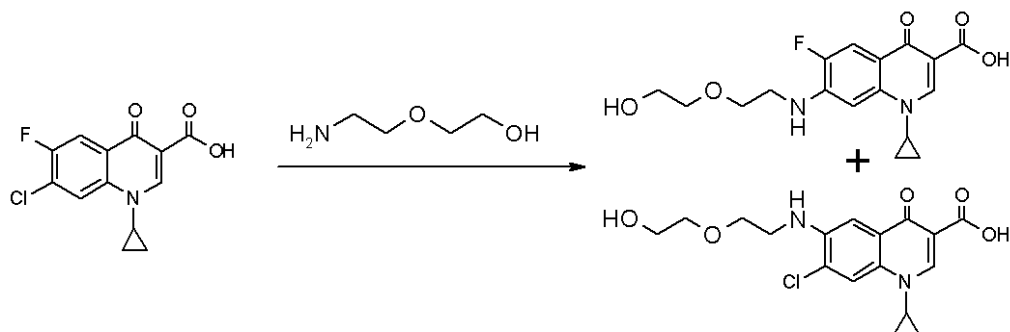
中間体6

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(A)および

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(B)

20

【化37】



30

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(10g、0,035mol)の1-メチル-2-ピロリドン(70mL)中混合物に2-(2-アミノ-エトキシ)-エタノール(18mL、0,18mol、5当量)を添加し、該反応混合物を110℃で24時間撹拌した。次いで、水(200mL)およびCH₂Cl₂(60mL)で希釈し、pHを10に調整した。水性層をCH₂Cl₂(5×50mL)で抽出し、次いで、pHを6,7に調整した。10分後、最初の生成物が沈殿した。濾過して粗製7-クロロ-1-シクロプロピル-6-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸2,7gを得た。(LC-MSによると純度100%の中間体6B)。一夜たち、2番目の生成物が沈殿した。濾過して黄色生成物7,7g(LC-MSによると中間体6Aおよび中間体6Bの比率1:1の混合物)を得た。

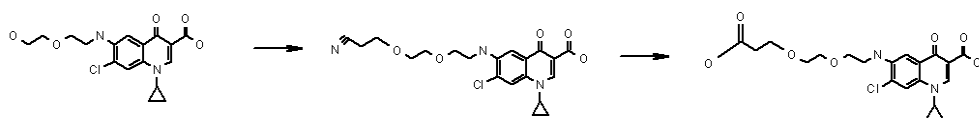
40

【0163】

中間体7

6-{2-[2-(2-カルボキシ-エトキシ)エトキシ]エチルアミノ}-1-シクロプロピル-7-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

【化 3 8】



中間体 6 B (2 g、5.45 mmol) をアクリロニトリル 25 mL で希釈し、DBU (2.0 mL) を添加し、80 で 24 時間撹拌した。アクリロニトリルを減圧下にて蒸発させ、残留物を DCM に溶解し、pH を pH 3 に調整し、H₂O 20 mL で 3 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、DCM を減圧下で蒸発させて、6 - { 2 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) エトキシ] エチルアミノ } - 1 - シクロプロピル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 1.9 g を得た。この生成物を H₂O / H₂SO₄ (1 : 1) 混合液 40 mL に溶解し、75 で 24 時間撹拌した。得られた沈澱物を濾過し、1 時間減圧乾燥させて、標記生成物 1.7 g を得た。

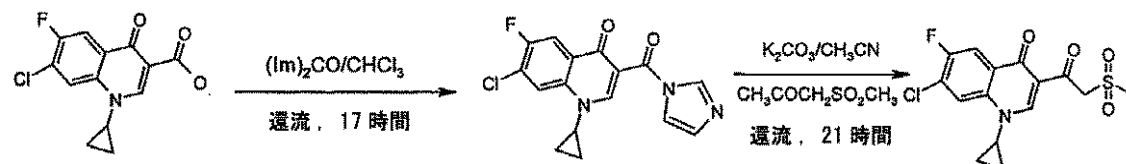
10

【 0 1 6 4 】

中間体 8

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - [(2 - メタンスルホニル) アセチル] - キノリン

【化 3 9】



20

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (2 g、0.0071 mol) および 1,1' - カルボニルジイミダゾール (5.76 g、0.035 mol) の CHCl₃ 15 mL 中混合物を 17 時間加熱還流させた。溶媒を減圧除去した。残留物にエーテルを添加し、次いで、室温で 30 分間撹拌した。固体を濾過し、乾燥させて、3 - イミダゾリド誘導体 1.64 g を得た。イミダゾリド誘導体 (1 g、0.003 mol) をアセトニトリル 40 mL に溶解し、次いで、メタンスルホニルアセトン (2 g、0.015 mol) および K₂CO₃ を添加し、混合物を 21 時間加熱還流させた。溶媒を減圧除去し、H₂O 120 mL を添加した。該溶液を 2 N HCl (pH 約 3) で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗製固体生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM - EtOH - NH₄OH = 90 : 9 : 1.5) により精製して、純粋な生成物 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - [(2 - メタンスルホニル) アセチル] - キノリンを得た。

30

MS (ES +) m / z : [MH]⁺ = 358.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.58、8.37、8.13、5.22、3.78、3.13、1.31 および 1.16

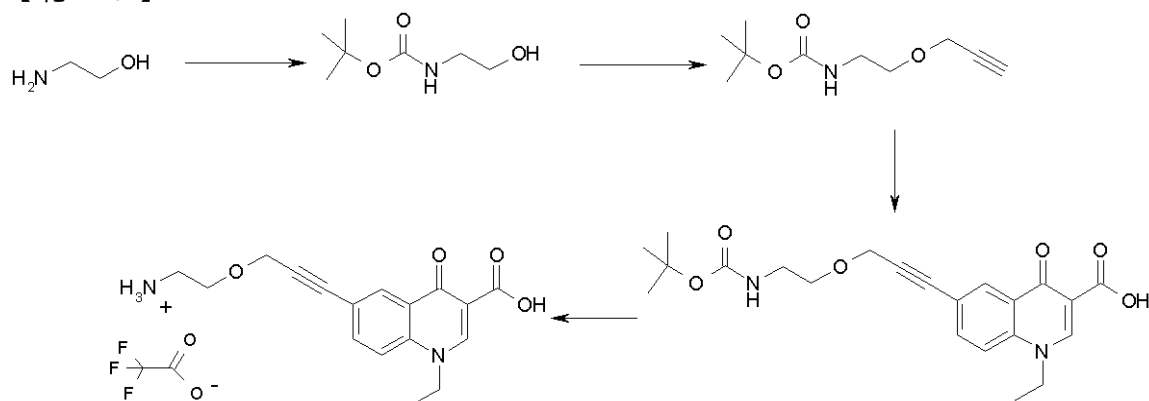
40

【 0 1 6 5 】

中間体 9

6 - [3 - (2 - アミノ - エトキシ) - プロパ - 1 - イニル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

【化 40】



10

【0166】

a) (2 - ヒドロキシ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

エタノールアミン (1.96 mL、32.7 mmol) のジオキサン (40 mL) および水 (20 mL) 中撹拌溶液に NaHCO_3 の飽和溶液 (20 mL) を添加した。該溶液を氷浴で冷却し、ジ炭酸ジ - t - ブチル (8.0 g) を滴下した。1 時間後、TLC は、出発物質を示さなかった。EtOAc (50 mL) および水 (20 mL) を添加し、有機層を分取し、蒸発させて、油状の標記化合物 4.20 g を得た。

【0167】

b) (2 - プロパ - 2 - イニルオキシ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

室温での中間体 9a (1.16 g) の THF (30 mL) 中撹拌溶液にヨウ化 t - ブチルアンモニウム (0.15 g)、ヨウ化ナトリウム (0.15 g) および臭化プロパルギル (トルエン中 80%、1.20 mL) を添加した。KOH (0.40 g) を 30 分間の間滴下し、懸濁液を室温で 24 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) を添加し、有機層を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 溶液で洗浄し、蒸発させて標記化合物 1.21 g を得た。

20

【0168】

c) 6 - [3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エトキシ) - プロパ - 1 - イニル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

CuI (55 mg) およびトリエチルアミン (14.06 mL) を 1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1.0 g) の MeCN (20 mL) 中溶液に添加した。該混合物を室温で 20 分間撹拌した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (61 mg) および中間体 9b (0.70 g) を添加し、混合物を 50 度で 4 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) を添加し、有機層を水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、蒸発させて標記化合物 1.0 g を得た。

30

MS (ES+) m/z : $[\text{MH}]^+ = 415.24$

【0169】

d) 6 - [3 - (2 - アミノ - エトキシ) - プロパ - 1 - イニル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

40

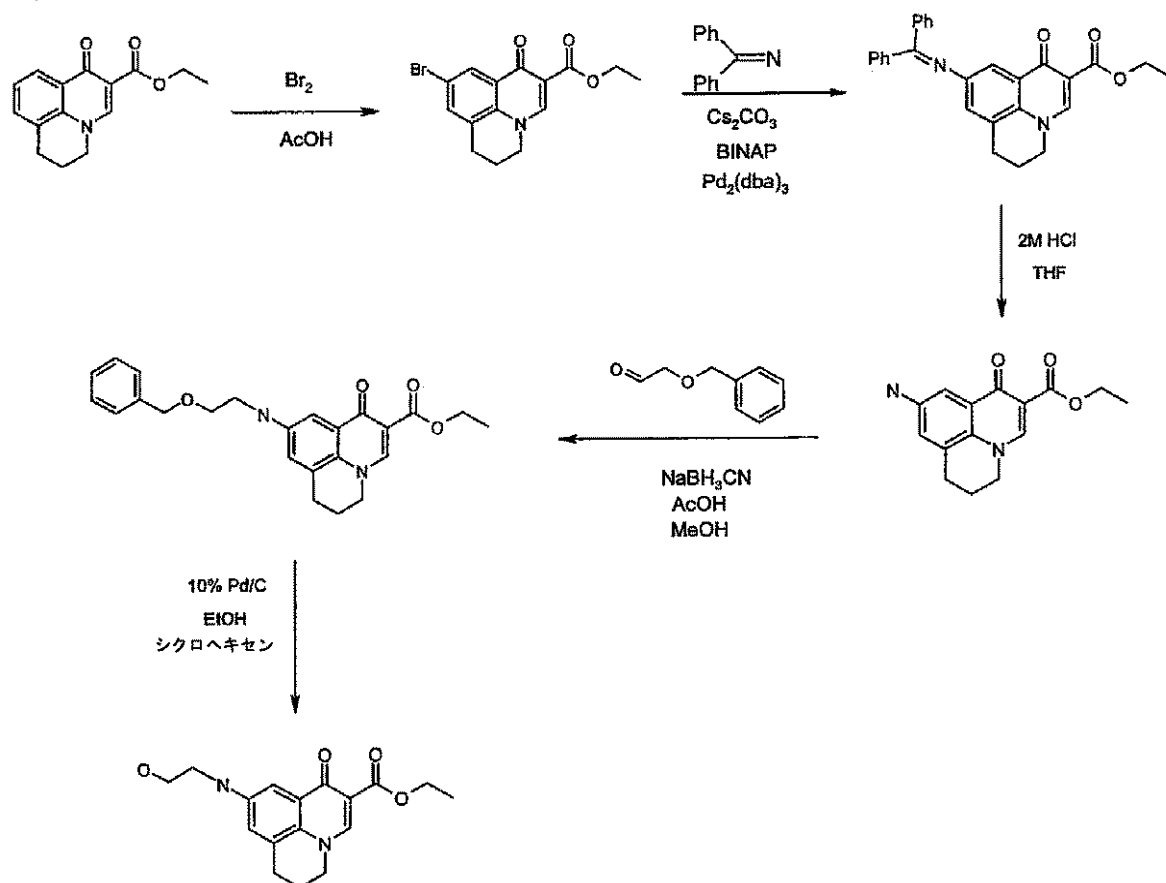
トリフルオロ酢酸 (0.386 mL) を室温での中間体 9c (0.42 g) の MeCN (5 mL) 中溶液に添加した。該溶液を室温で 48 時間撹拌し、蒸発させて標記化合物 0.80 g を得た。

【0170】

中間体 10

9 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - ij]キノリン - 2 - カルボン酸

【化 4 1】



【0171】

a) 9 - ブロモ - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (7.5 g、29 mmol) の氷酢酸 (120 mL) 中溶液に臭素 (1.6 mL、32 mmol) を添加した。該混合物を室温で一晩攪拌し、新たに臭素 (1.6 mL、32 mmol) を添加した。24 時間後、反応混合物を H₂O 100 mL で希釈し、pH を 2.9 に調整した。沈殿物を濾過し、乾燥させた。粗製生成物を CH₂Cl₂/ジイソプロピルエーテルから沈殿させ、真空乾燥器で乾燥させて、粗製標記生成物 13.07 g を得た。

MS (ES⁺) m/z : [MH]⁺ = 338.0

【0172】

b) 9 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム錯体 (50 mg、0.05 mmol)、rac - 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル (100 mg、0.16 mmol)、中間体 10a (3 g、8.9 mmol) およびベンゾフェノンイミン (1.2 mL) を THF (45 mL) で希釈した。雰囲気中の空気を N₂ と取り換え、Cs₂CO₃ (2.5 g) を添加した。該混合物を還流下にて攪拌した。さらにトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム錯体 (50 mg、0.05 mmol)、rac - 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル (100 mg、0.16 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.2 mL) および Cs₂CO₃ (2.5 g) を 2.5 時間ごとに 2 回添加した。該混合物を還流下にて一夜攪拌し、次いで、室温に冷却し、濾過した。HPLC/MS は、生成物 10b の存在を示した。

MS (ES⁺) m/z : [MH]⁺ = 437.3

【0173】

10

20

30

40

50

c) 9 - アミノ - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1-ij]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

沈澱物が現れるまで中間体 10b の混合物に 5% HCl を滴下した。沈澱物を濾過し、真空乾燥器で乾燥させて粗製標記生成物 2g を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 273.2

¹³C - NMR (125 MHz, DMSO) : 13.81、19.90、25.57、51.37、59.24、108.39、115.66、124.99、128.06、129.06、129.91、130.51、133.95、147.54、163.98、171.63。

【0174】

d) 9 - (2 - ベンジルオキシ - エチルアミノ) - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1-ij]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル 10

中間体 10c (200 mg、0.73 mmol) の MeOH (75 mL) 中溶液にベンジルオキシアセトアルデヒド (110 mg、0.73 mmol)、NaBH₃CN (137 mg、2.2 mmol) および AcOH (250 μl) を添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、真空蒸発させた。油状生成物を系 (CH₂Cl₂ - (MeOH - NH₄OH = 9 : 1.5) = 9 : 1.5) でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記生成物 159 mg を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 407.2

【0175】

e) 9 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1-ij]キノリン - 2 - カルボン酸 20

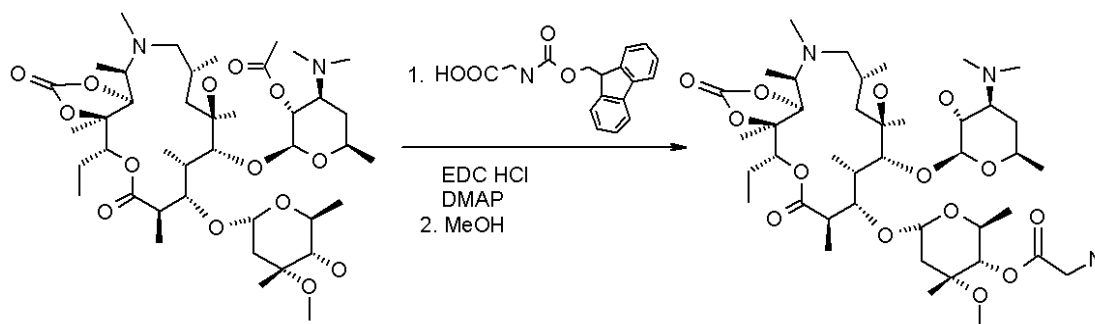
中間体 10d (159 mg、0.39 mmol) の EtOH (41.6 mL) 中溶液にシクロヘキセン (12.8 mL) および 10% Pd/C (243 mg) を添加した。該混合物を還流下にて一夜攪拌し、セライトで濾過し、真空蒸発させて標記生成物 80 mg を得た。

【0176】

中間体 11

4'' - グリシルアジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル

【化 42】



30

2' - O - アセチルアジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル (8.16 g、9.8 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 中溶液に DMAP (0.61 g、5 mmol)、N - (9 - フルオレニルメトキシ - カルボニル)グリシン (Fmoc Gly、4.46 g、15 mmol)、および 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (EDC HCl、3.83 g、20 mmol) を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製生成物をメタノール 200 mL に溶解した。該混合物を還流下にて 65 °C で一夜攪拌し、次いで、減圧濃縮した。系 (CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH = 90 : 9 : 0.5) でのカラムクロマトグラフィー処理および同系での再クロマトグラフィー処理の後、標記化合物 480 mg を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 833.5

¹³C - NMR (125 MHz, CDCl₃) : 5.55、10.45、10.84、14.19、14.83、17.82、21.34、21.58、22.03、22.15、22.6

50

9、26.27、26.89、29.15、29.69、34.40、34.93、35.26、39.27、40.39、41.99、42.92、43.23、43.92、45.25、49.50、49.60、61.26、62.86、65.39、67.68、68.18、68.30、68.93、70.76、73.02、73.35、74.30、76.29、76.82、77.07、77.33、77.90、78.07、79.54、85.12、85.96、95.27、102.90、106.59、147.48、153.36、154.93、158.06、171.09、174.23、177.18

【0177】

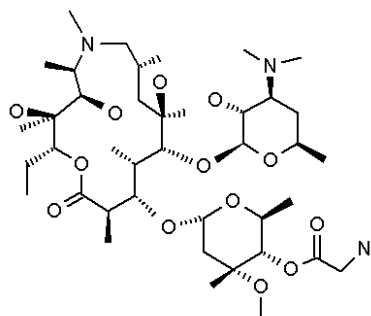
中間体12

4'' - グリシルアジスロマイシン

10

中間体11に記載した方法と同様の方法を使用して、2'-O-アセチルアジスロマイシンから中間体12を製造した。

【化43】



20

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 806.5

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : 7.45、9.12、11.27、14.12、14.69、15.50、16.24、17.89、21.29、21.39、21.79、21.99、22.66、26.55、26.78、27.54、28.98、29.70、31.59、35.04、35.29、36.35、38.42、40.38、42.00、42.28、43.76、44.42、45.15、45.32、49.48、62.45、62.88、65.61、67.87、70.15、70.98、72.94、73.60、73.83、74.31、76.79、77.05、77.30、77.45、77.87、79.52、80.15、83.16、94.73、102.34、174.12、178.81

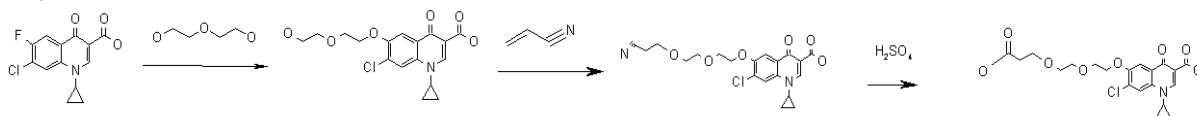
30

【0178】

中間体13

6 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノロン - 3 - カルボン酸

【化44】



40

ジエチレングリコール 50 mL および DMSO 50 mL の混合物を製造し、70 に加熱した。該混合物に KO-t-Bu 8 g を滴下した。次いで、フルオロ - クロロキノロン酸 5 g (17.8 mmol) を滴下した。温度を 105 に上昇させた。5 時間後、H₂O 25 mL を添加し、混合物を DCM 20 mL で 2 回抽出した。水層を pH 4 に調整した。得られた沈澱物を濾過し、減圧乾燥させて 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノロン - 3 - カルボン酸 500 mg を得た。

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノロン - 3 - カルボン酸 (500 mg) をアクリロニトリル 12,5 mL に溶解し、次いで、DBU 1 mL を添加し、混合物を 80 で 24

50

時間攪拌した。アクリロニトリルを減圧下で蒸発させ、残留物を2-プロパノール300 mLに溶解し、混合物のpHをpH3.5に調整した。12時間後に沈殿物を得、濾過し、水で洗浄した(pH3.5)。沈殿物をH₂O:H₂SO₄(1:1)20 mLに溶解し、室温で24時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、減圧乾燥させて、標記化合物300 mgを得た。

【0179】

中間体14

4"-プロペノイル-11-O-メチル-アジスロマイシン

a) 4"-プロペノイル-2'-O-Ac-11-O-メチル-アジスロマイシン

N₂雰囲気下にて2'-O-Ac-11-O-メチル-アジスロマイシンをトルエンに溶解し、TEA(3当量)および3-クロロプロピオニル-クロリド(1当量)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次いで、同量のTEAおよび3-クロロプロピオニル-クロリドを添加した。10分後、反応物を後処理し、Na₂HCO₃およびトルエンで抽出した。有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。

10

【0180】

b) 4"-プロペノイル-11-O-メチル-アジスロマイシン

中間体14aのMeOH中溶液を室温で48時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、標記化合物を得た。

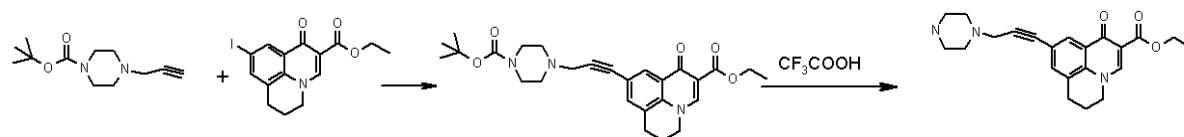
【0181】

中間体15

1-オキソ-9-(3-ピペラジン-1-イル)-プロパ-1-イニル)-6,7-ジヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボン酸エチルエステル

20

【化45】



【0182】

a) 4-プロパ-2-イニル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.5 g、2.69 mmol)のアセトニトリル(5 mL)中脱ガス溶液にNa₂CO₃(0.854 g、8.05 mmol)を添加し、該混合物を20分間攪拌した。懸濁液を50℃に加熱し、3-ブromo-プロピン(448.65 μl、4.03 mmol)を添加した。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcおよび水で抽出した。有機層をNaClおよびNaHCO₃(2×20 mL)で洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、真空蒸発させて、黄色油状物として標記生成物0.45 gを得た。

MS(ES+) m/z: [MH]⁺ = 247.2

【0183】

b) 9-[3-(4-tert-ブトキシカルビニル-ピペラジン-1-イル)-プロパ-1-イニル]-1-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボン酸エチルエステル

40

中間体17(0.2 g、0.524 mmol)、ヨウ化銅(I)(9.98 mg、0.0524 mmol)およびトリエチルアミン(2.54 mL、18.34 mmol)を乾燥アセトニトリル(10 mL)に懸濁した。懸濁液を50℃に加熱し、N₂を通気した。20分後、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(11.03 mg、0.0157 mmol)および中間体15a(0.164 g、0.733 mmol)を添加し、暗赤色の懸濁液を50℃で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcおよび水(2×20 mL)で抽出した。有機層をNaClおよびNaHCO₃(2×20 mL)で洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、真空蒸発させて、赤色油状物として標記生成物0.34 gを得

50

た。

【0184】

c) 1 - オキソ - 9 - (3 - ピペラジン - 1 - イル) - プロパ - 1 - イニル) - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

中間体15b (0.34 g、0.71 mmol) のDCM (3.4 mL) 中溶液にCF₃COOH (3.4 mL) を添加し、該混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物に水を添加し (pH 1.2)、層を分取した (pH 9.6)。有機層をK₂CO₃で乾燥させ、真空蒸発させて、赤色油状物として標記生成物0.22 gを得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 380.2

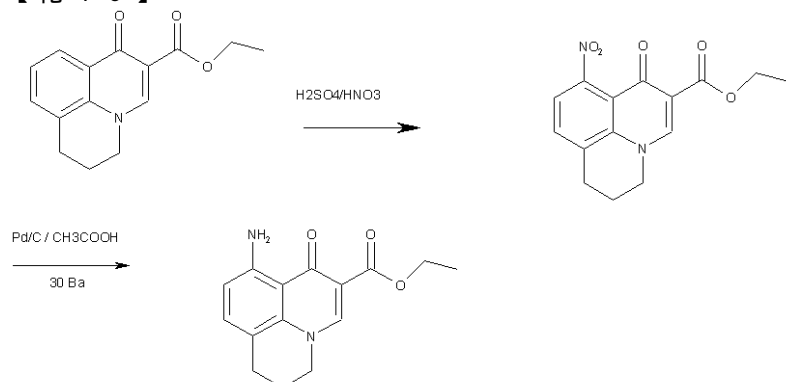
【0185】

10

中間体16

10 - アミノ - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化46】



20

【0186】

a) 10 - ニトロ - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.0 g) を丸底フラスコに入れ、これにH₂SO₄/HNO₃ (1:1) の混合物を添加し、0 で3時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、沈澱物を濾過して、標記生成物900 mg (LC/MS: 95%) を得た。

30

【0187】

b) 10 - アミノ - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

中間体16a (900 mg) を酢酸35 mLで希釈し、この混合物に10% Pd/C 800 mgを添加し、室温および30 barで15時間攪拌した。反応混合物を濾過して、結晶を取り出し、次いで、酢酸を減圧下で蒸発させて、標記生成物700 mgを得た。(LC/MS: 95%)。

【0188】

40

中間体17

9 - ヨード - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化47】



50

0 に冷却したトリフルオロメタンスルホン酸 (3 mL、33.31 mmol) に 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1-ij]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.53 g、5.95 mmol) を添加し、この溶液に N - ヨードスクシンイミド (1.6 g、7.14 mmol) を添加した。該混合物を攪拌しながら 0 から室温に加温した。反応混合物を氷中に注ぎ、沈澱物を濾過して、標記生成物 1 g を得た (LC/MS: 57%)。

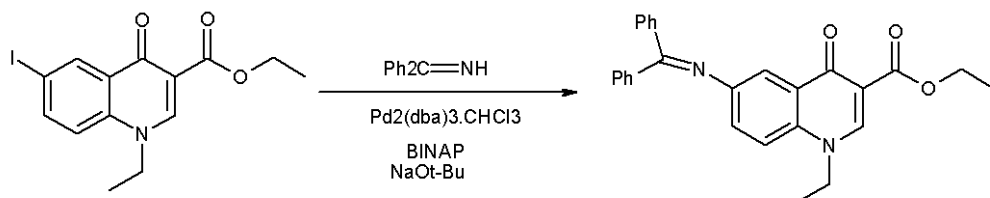
【0189】

中間体 18

6 - アミノ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

10

【化48】



【0190】

a) 6 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

20

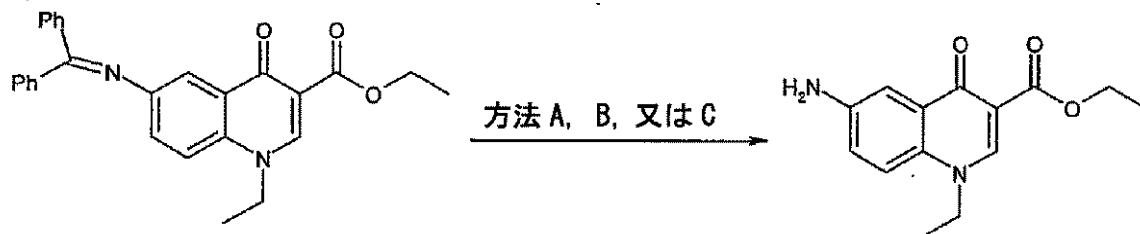
パイレックス管にナトリウム tert - ブトキシド (1.4 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.00125 mmol)、および BINAP (0.00375 mmol) を入れた。該パイレックス管に隔壁を装着し、空気雰囲気アルゴンと取り換えた後、トルエン (4 mL)、1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.0 mmol)、およびベンゾフェノンイミン (1.2 mmol) をシリンジによって添加した。反応を密閉し、GC 分析によって判断されるように出発物質が消費されてしまうまで攪拌しながら 80 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エーテル (40 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。次いで、粗製反応混合物を MeOH から再結晶して、所望の生成物を収率 90% で得た。

【0191】

30

b) 6 - アミノ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【化49】



40

【0192】

方法 A: ヒドロキシルアミンによるアミノ基転移

室温でのイミン付加化合物の MeOH (0.1 M) 中溶液に NaOAc (2.4 当量) およびヒドロキシルアミン・塩酸塩 (1.8 当量) を添加した。オキシム形成は、15 ~ 30 分間のうちに大抵完了した。次いで、該溶液を 0.1 M NaOH と CH₂Cl₂ との間で分配させた。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0193】

方法 B: 水素添加分解

イミン付加化合物の溶液、ギ酸アンモニウム (15 当量) および 5% Pd/C (10 m

50

0.1%)をMeOH(イミン中0.2M)中にて60℃に加熱した。2時間後、還元は大抵完了した。該溶液を室温に冷却し、CH₂Cl₂(MeOHの5倍容量)で希釈し、セライトのプラグに通した。有機溶液を0.1M NaOHで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。該生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0194】

方法C：酸加水分解

イミン付加化合物のTHF(0.3M)中溶液に2.0M HCl水溶液(THFの5容量%)を添加した。5~20分後、加水分解を完了し、反応混合物を0.5M HClとヘキサン/EtOAc(2:1)との間で分配させた。水性層を分取し、アルカリ性にした。生成物アニリンをCH₂Cl₂で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。

10

【0195】

中間体19

2'-O-アセチル-4"-O-プロペノイル-6-O-メチル-エリスロマイシンA 2'-O-アセチル-6-O-メチル-エリスロマイシンA(1.1g)のDCM(20mL)中溶液にピリジン(1.7mL)および塩化アクリロイル(1.1mL)を0℃で添加した。2時間後、さらにピリジン(1.7mL)および塩化アクリロイル(1.1mL)を添加した。反応混合物をNH₄Clの飽和溶液(10mL)でクエンチし、DCM(3×20mL)で抽出した。有機相をNaHCO₃の飽和溶液(10mL)、水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM-MeOH-NH₃(95:5:0.5))により精製して、標記化合物(470mg)を得た。

20

MS(ES+) m/z: [MH]⁺ = 844

【0196】

中間体20

4"-O-プロペノイル-6-O-メチルエリスロマイシンA

中間体19(1.82g)をMeOH(100mL)に溶解し、60℃で4時間攪拌し、次いで、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: MeOH-DCM-NH₄OH(5:90:0.5))により精製して、標記化合物(1.4g)を得た。

MS(ES+) m/z: [MH]⁺ = 802

30

¹H-NMR(500MHz): 6.44(d, 1H)、6.13(dd, 1H)、5.89(d, 1H)、5.07(d, 1H)、5.00(d, 1H)、4.75(d, 1H)、4.60(d, 1H)、4.38(m, 1H)、3.97(s, 1H)、3.80-3.73(m, 2H)、3.66(d, 1H)、3.46(s, 1H)、3.32(s, 3H)、3.21-3.18(m, 2H)、3.04(s, 3H)、3.00(m, 1H)、2.92(m, 1H)、2.56(m, 2H)、2.43(d, 1H)、2.31(s, 6H)。

¹³C-NMR(75MHz): 221.0; 175.7; 165.8; 131.5; 128.0; 102.1; 96.0; 80.5; 78.8; 78.3; 78.0; 76.6; 74.3; 72.7; 71.1; 69.1; 67.8; 65.3; 63.2; 50.7; 49.5; 45.3; 44.9; 40.3; 39.2; 38.8; 37.2; 35.2; 28.9; 21.7; 21.1; 19.7; 18.3; 18.0; 15.9; 12.3; 10.6; 9.1。

40

【0197】

中間体21

2'-O-アセチル-4"-O-プロペノイル-アジスロマイシン-11,12-炭酸エステル

2'-O-アセチル-アジスロマイシン-11,12-炭酸エステル(10.9g)のトルエン(300mL)中溶液をアルゴン雰囲気下にて室温で攪拌した。この溶液にTEA(12.66mL)および3-クロロ-プロピオニルクロリド(1.94mL)を2回に分けて10分間にわたって添加した。20分後、該溶液をNaHCO₃の飽和水溶液(300mL)で希釈し、トルエン(4×80mL)で抽出した。集めた有機相を乾燥させ、濾

50

過し、減圧濃縮して、標記化合物 (1 1 . 0 g) を得た。

MS (ES +) m / z : [MH] ⁺ = 8 7 2

【 0 1 9 8 】

中間体 2 2

4 " - O - プロペノイル - アジスロマイシン - 1 1 , 1 2 - 炭酸エステル

中間体 2 1 (1 1 . 0 g) の MeOH (2 0 0 m L) 中溶液を室温で 4 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、標記化合物を得た (9 . 8 1 g) 。

MS (ES +) m / z : [MH] ⁺ = 8 2 9 . 1

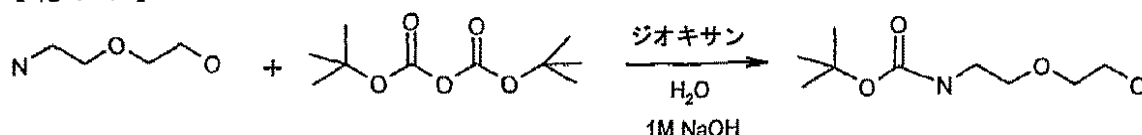
¹H - NMR (5 0 0 M H z) : 6 . 4 5 (d , 1 H) 、 6 . 1 7 (d d , 1 H) 、 5 . 8 7 (d , 1 H) 、 5 . 1 1 (d , 1 H) 、 4 . 8 8 (d d , 1 H) 、 4 . 7 7 (d , 1 H) 、 4 . 5 3 (d , 1 H) 、 4 . 4 7 - 4 . 4 0 (m , 3 H) 、 3 . 7 2 (m , 1 H) 、 3 . 6 0 (d , 1 H) 、 3 . 3 3 (s , 3 H) 、 3 . 2 5 (d d , 1 H) 、 2 . 8 7 - 2 . 8 5 (m , 2 H) 、 2 . 5 8 (m , 1 H) 、 2 . 4 4 - 2 . 3 8 (m , 2 H) 、 2 . 3 2 (s , 6 H) 、 2 . 2 1 (s , 3 H) 、 2 . 0 6 (m , 1 H) 、 2 . 0 0 (m , 1 H) 、 1 . 9 2 (m , 1 H) 、 1 . 8 4 (m , 1 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 5 6 (m , 4 H) 、 1 . 4 5 (s , 3 H) 、 1 . 4 0 (d d , 1 H) 、 1 . 2 9 (s , 3 H) 、 1 . 2 5 (m , 1 H) 、 1 . 2 2 (d , 3 H) 、 1 . 1 8 (d , 6 H) 、 1 . 1 2 (s , 3 H) 、 1 . 0 8 - 1 . 0 6 (2 d , 6 H) 、 0 . 9 3 (m , 6 H) 。

【 0 1 9 9 】

中間体 2 3

[2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 化 5 0 】



ジオキサン (4 0 m L) 、 H₂O (2 0 m L) および NaOH (2 0 m L ; 1 M) の溶液に 2 - (2 - アミノエトキシ) エタノールを添加した。反応混合物を 0 に冷却し、ジ炭酸ジ - t - Bu (4 , 8 g) を添加した。該混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、攪拌を室温で 2 時間続けた。続く 3 時間に、ジ炭酸ジ - t - Bu (2 × 0 , 2 2 g) を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、濃縮した (2 0 ~ 3 0 m L) 。該溶液に EtOAc (6 0 m L) を添加し、pH を 2 . 5 に調整した。水性層を EtOAc (3 × 2 0 m L) で抽出した。有機層を H₂O (3 × 3 0 m L) で洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、真空蒸発させて、油状物として標記生成物 3 , 7 g を得た。

【 0 2 0 0 】

中間体 2 4 :

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

DMSO (5 m L) およびエチレングリコール (6 m L) の混合物に KO^tBu (1 . 6 g 、 1 4 . 2 3 m m o l) を 1 0 分間にわたって滴下し、次いで、9 0 に加熱した。該混合物に 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 . 0 g) を 2 0 分間にわたって滴下し、温度を 1 0 5 に上昇させ、混合物を 6 時間攪拌した。該反応溶液に水 (3 0 m L) を添加し、溶液の pH を pH = 5 に調整した。得られた溶液を冷蔵庫中に一夜放置した。得られた沈澱物を濾過し、冷水で洗浄し、乾燥させて、中間体 2 4 A および中間体 2 4 B の 2 : 1 混合物 (1 . 0 g) を得た。

該粗製生成物の一部 (7 0 0 m g) を加熱還流により EtOH (1 5 m L) に溶解した。得られた溶液を 3 0 に冷却し、最初の沈澱物が生じた。沈澱物を濾過し、冷 EtOH

で洗浄し、減圧乾燥させた。白色固体として中間体 24 A (204 mg) を得た ;

^1H - NMR (500 MHz , DMSO - d6) : 15.06 (s , 1 H)、8.71 (s , 1 H)、8.40 (s , 1 H)、7.86 (s , 1 H)、4.97 (t , 1 H)、4.25 (t , 2 H)、3.87 (m , 1 H)、3.82 (q , 2 H)、1.32 (m , 2 H)、1.20 (m , 2 H) ; ^{13}C - NMR (75 MHz , DMSO - d6) : 176.61、165.67、152.47、147.54、135.34、129.48、124.95、120.02、106.90、106.66、71.22、59.15、35.99、7.46 ;

【 0201 】

中間体 25

7 - クロロ - 6 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 10

中間体 24 A (2 g) のアクリロニトリル (40 mL) 中懸濁液に DBU (2.3 mL) を添加した。反応混合物を 80 で 24 時間撹拌した。アクリロニトリルを減圧下で蒸発させた。残留物にイソプロパノール (30 mL) を添加し、2 M HCl の添加により溶液の pH を pH = 5 に調整し、その間に生成物が沈殿した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、白色固体として中間体 25 (1.7 g) を得た。

MS (ES +) m / z : [MH]⁺ = 377.0

^1H - NMR (500 MHz , DMSO - d6) : 8.68 (s , 1 H)、8.38 (s , 1 H)、7.84 (s , 1 H)、4.38 (t , 2 H)、3.91 (t , 2 H)、3.86 (m , 1 H)、3.75 (t , 2 H)、2.79 (t , 2 H)、1.32 (m , 2 H)、1.20 (m , 2 H) ; ^{13}C - NMR (75 MHz , DMSO - d6) : 176.63、165.65、152.18、147.61、135.50、129.44、124.97、120.04、119.11、106.96、106.80、69.02、68.30、65.49、35.99、18.06、7.46 ; 20

【 0202 】

中間体 26

6 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 25 (1.10 g) の濃 H_2SO_4 (10 mL) および H_2O (20 mL) の混合液中溶液を 75 で 24 時間撹拌した。反応混合物の pH を 40 % NaOH で 10.2 に調整し、その間に生成物が沈殿した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、白色固体として中間体 26 (0.8 g) を得た。 30

MS (ES +) m / z : [MH]⁺ = 396.0

^1H - NMR (300 MHz , DMSO - d6) : 15.0 (s , 1 H)、11.8 (s , 1 H)、8.69 (s , 1 H)、8.38 (s , 1 H)、7.85 (s , 1 H)、4.35 (m , 2 H)、3.91 - 3.82 (m , 3 H)、3.74 (dt , 2 H)、2.49 (m , 2 H)、1.31 (m , 2 H)、1.19 (m , 2 H) ;

【 0203 】

中間体 27

7 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) エトキシ] エチルアミノ } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および 40

6 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) エトキシ] エチルアミノ } - 1 - シクロプロピル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

中間体 6 A および中間体 6 B の混合物から出発し、中間体 7 に記載した方法と同様の方法を使用して、中間体 27 を中間体 27 A および中間体 27 B の比率 1 : 1 の混合物として製造した。

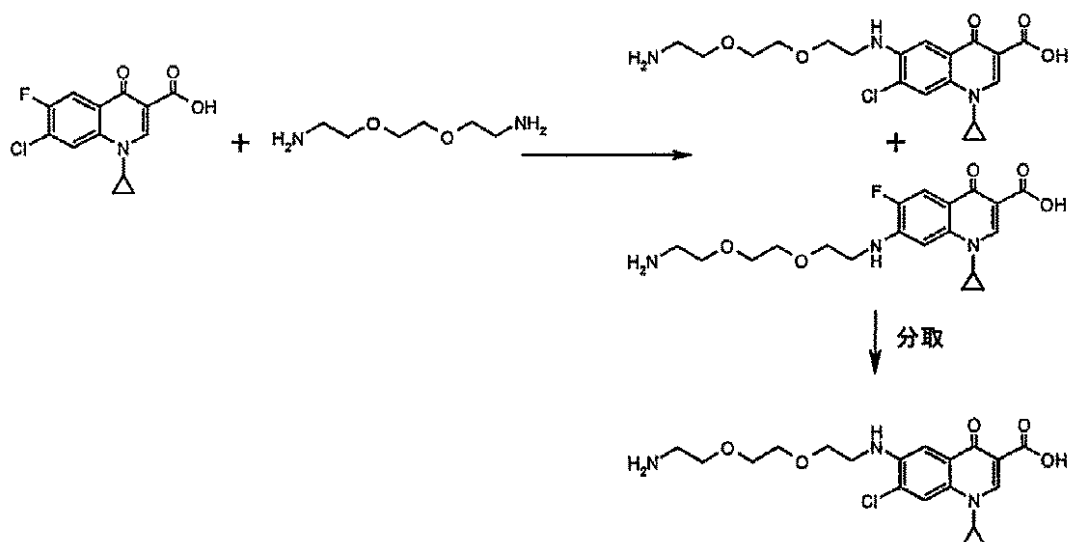
【 0204 】

中間体 28

6 - { 2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 1 - シクロプロ 50

ロピル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

7 - { 2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B) 【化51】



10

20

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (5 g、0.018 mol)、2,2' - (エチレンジオキシ)ビス - (エチルアミン) (26 mL、0.18 mol、10 当量) の 1 - メチル - 2 - ピロリドン中混合物を 110 で 24 時間加熱した。反応混合物を水 (70 mL) で希釈し、pH を 11 に調整し、CH₂Cl₂ (9 × 40 mL) で抽出した。次いで、水層を H₂SO₄ で pH 6.8 に酸性化し、CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出し、蒸発させた。2 - プロパノールを添加し (200 mL)、82 で 30 分間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、2 - プロパノールを真空蒸発させて、LC - MS によるとクロロ誘導体 (A) 50% およびフルオロ誘導体 30% の油状生成物 8 g を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂ - 2 - プロパノール = 1 : 1) により精製して、純粋なクロロ誘導体 (A) を得た。

30

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 409.9 (A)

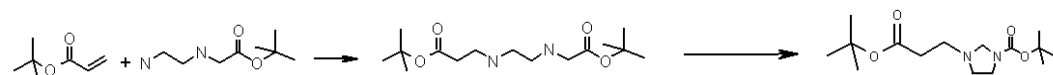
MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 393.4 (B)

【0205】

中間体 29

3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルエチル) - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化52】



40

【0206】

a) 3 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルメチル - アミノ) - エチルアミノ] - プロピオン酸 tert - ブチルエステル

(2 - アミノ - エチルアミノ)酢酸 tert - ブチルエステル (1,0 mL、6.32 mmol) の i - PrOH (50 mL) 中溶液にアクリル酸 tert - ブチルエステル (309.1 μL、2.11 mmol) を添加した。懸濁液を 60 で 48 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM - MeOH - NH₃ = 90 : 3 : 0.5) により精製して、無色の油状物として標記生成物 (0.45 mg) を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 289.2

50

【0207】

b) 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルエチル) - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 29a (0.45 mg、1.56 mmol) のクロロホルム (20 mL) 中溶液に HCOOH (0.218 mL、5.78 mmol) および HCHO (0.24 mL、8.69 mmol) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を添加し (pH 1.3)、層を分取した (pH 2.5)。有機層を K_2CO_3 で乾燥させ、真空蒸発させて、油状の無色生成物 0.34 g を得た。

MS (ES+) m/z : $[\text{MH}]^+ = 301.2$

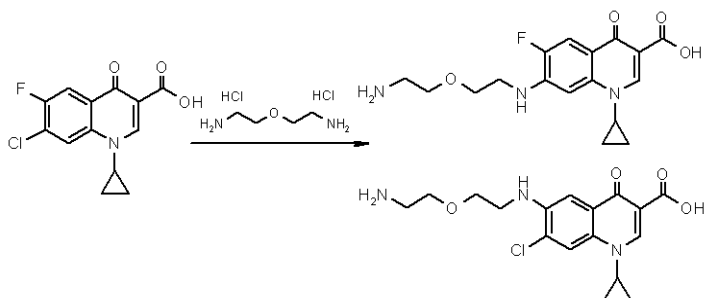
【0208】

中間体 30

6 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エチルアミノ] - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

7 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

【化53】



7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (0.55 g、1.95 mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリドン (40 mL) 中溶液にビス - (2 - アミノエチル) - エーテル・二塩酸塩 (2.1 g、11.9 mmol、6 当量) および DBU (3.49 mL、23.4 mmol、12 当量) を添加し、反応混合物を 110 で 18 時間撹拌した。次いで、反応混合物を水 (70 mL) で希釈し、pH を 11 に調整し、 CH_2Cl_2 (9 × 40 mL) で抽出した。次いで、水層を H_2SO_4 で pH 6.8 に酸性化し、 CH_2Cl_2 50 mL で抽出し、次いで、真空蒸発させた。粗製生成物を 2 - プロパノール (60 mL) で希釈し、82 で 20 分間撹拌し、濾過した。沈澱物は純粋な塩であった (Na_2SO_4)。2 - プロパノールを真空蒸発させ、生成物をカラムクロマトグラフィー (フラクション、溶離液: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_3 - $\text{CH}_3\text{CN} = 4:4:2:1$) により精製して、クロロ誘導体およびフルオロ誘導体の比率 3:1 の混合物として標記化合物 0.5 g を得た。

MS (ES+) m/z : $[\text{MH}]^+ = 365.8$ (A) (75%)

MS (ES+) m/z : $[\text{MH}]^+ = 349.4$ (B) (25%)

【0209】

中間体 31

7 - クロロ - 1 - エチル - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

1 - エチル - 6 - フルオロ - 7 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

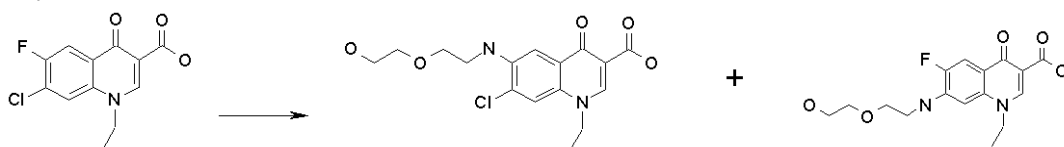
10

20

30

40

【化 5 4】



中間体 6 の方法を使用して 7 - クロロ - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (2 . 5 g 、 9 . 2 7 m m o l) から出発して、中間体 A および B の混合物 (1 . 0 g) を得た。

HPLC / MSによると、生成物は、中間体 A および中間体 B を比率 1 : 1 で含有している。 10

HPLC / MS (ES) m/z : $[MH]^+ = 355.81$ (中間体A)

$$[\text{MH}]^+ = 339.38 \text{ (中間体 B)}。$$

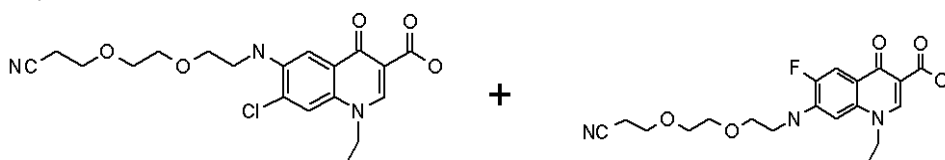
【 0 2 1 0 】

中間体 3 2

7 - クロロ - 6 - 2 - (2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ) エチルアミノ) - 1 -
エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン 酸 (A) および

6 - フルオロ - 7 - 2 - (2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ) エチルアミノ) - 1
- エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

【化 5 5】



中間体 3 1 A および 3 1 B の混合物 (6 0 0 m g 、 1 , 1 3 m m o l) を 1 0 % N a O H 溶液 (5 m L) に溶解し、0 に冷却し、次いで、アクリロニトリル (3 7 0 μ L 、 5 . 6 5 m m o l) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水 (5 0 m L) を添加し、M I B K (3 \times 5 0 m L) で抽出した。H₂O 層をチャコールで濾過し、p H を p H 4 に調整した。得られた沈澱物を濾過し、乾燥させて、生成物 6 0 0 m g を得た。

HPLC / MS によると、生成物は、中間体 (A) : (B) を比率 1 : 1 で含有している。

HPLC / MS (ES) m / z : $[MH]^+ = 408.78$ (中間体 A)

$$[\text{MH}]^+ = 391.39 \text{ (中間体 B)}。$$

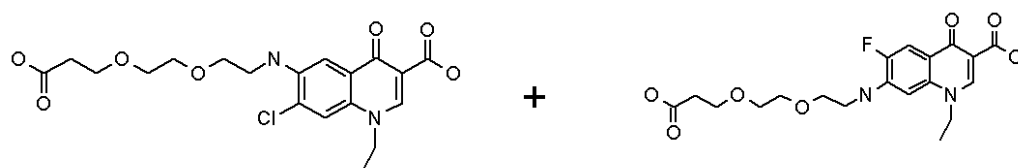
【 0 2 1 1 】

中間体 3 3

7 - クロロ - 6 - 2 - (2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ) エチルアミノ) -
1 - エチル - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

6 - フルオロ - 7 - 2 - (2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ) エチルアミノ)
- 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

【化 5 6】



中間体 3 2 A および 3 2 B の混合物 (6 0 0 m g 、 1 . 4 7 m m o l) を $H_2SO_4 / H_2O = 1 / 1.5$ (1 5 m L) に溶解し、7 0 °C で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を冷水上に注ぎ、沈澱物を濾過し、乾燥させて、生成物 4 0 0 m g を得た。

H P L C / M S によると、生成物は、中間体 (A) : (B) を比率 1 : 1 で含有してい 50

る。

HPLC / MS (ES) m/z : [MH]⁺ = 427.85 (中間体 A)

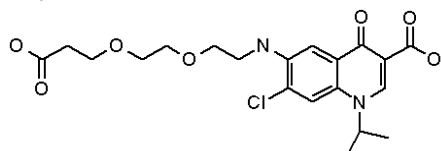
[MH]⁺ = 411.36 (中間体 B)

【0212】

中間体 34

7 - クロロ - 6 - 2 - (2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ)エチルアミノ) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化57】



10

【0213】

a) 7 - クロロ - 6 - { 2 - (2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ)エチルアミノ } - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

7 - クロロ - 1 - イソプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (3 g、10.57 mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリドン (30 mL) 中混合物に 2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エタノール (5.3 mL、52.85 mmol、5 当量) を添加し、反応混合物を 110 で 24 時間攪拌した。次いで、水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) で抽出した。分取後、水層を pH 4 に酸性化し、4 で一夜放置した。得られた沈澱物を濾過し、1 時間減圧乾燥させて標記生成物 974 mg を得た。

20

HPLC / MS (ES) m/z : [MH]⁺ = 370.1

【0214】

b) 7 - クロロ - 6 - { 2 - (2 - (2 - シアノエトキシ) - エトキシ)エチルアミノ } - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 34a (1.82 g、4.94 mmol) の MIBK (50 mL) 中溶液に NaOH の 40% 水溶液 (1.03 mL、14.8 mmol) を添加し、次いで、アクリロニトリル (6.5 mL、98.7 mmol) を滴下し、0 ~ 10 で 2 時間攪拌した。次いで、DBU (2 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を冷 MIBK (20 mL) および H₂O (20 mL) で希釈し、H₂O (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた水層をチャコールで濾過し、pH を pH 5 に調整した。沈澱物を濾過し、減圧乾燥させて、標記生成物 1.2 g を得た。

30

HPLC / MS (ES) m/z : [MH]⁺ = 422, 78。

【0215】

c) 7 - クロロ - 6 - 2 - (2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ)エチルアミノ) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 34b (1,2 mg、2.85 mmol) を H₂SO₄ : H₂O = 1 : 1.5 (50 mL) に溶解し、70 で 48 時間攪拌した。次いで、反応混合物を冷水上に注いだ。得られた沈澱物を濾過し、減圧乾燥させて、標記化合物 1 g を得た。

40

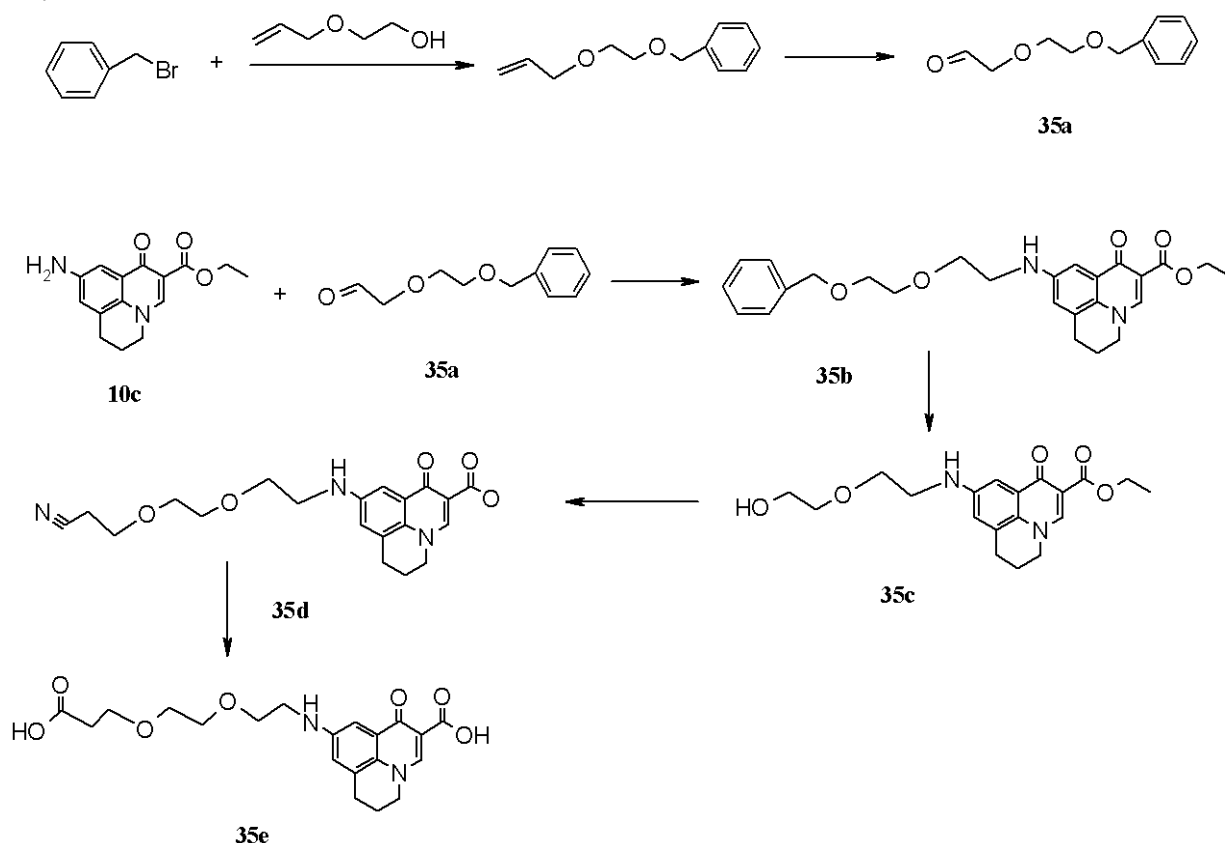
HPLC / MS (ES) m/z : [MH]⁺ = 441, 85。

【0216】

中間体 35

9 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド [3,2,1 - i j] キノリン - 2 - カルボン酸

【化 5 8】



10

20

【 0 2 1 7】

a) (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - アセトアルデヒド

THF (40 ml) を N_2 雰囲気下にて 30 分間 0 に冷却し、この溶液に 2 - アリルオキシエタノール (3.14 ml、29.4 mmol) および NaH (1.1 g、27.5 mmol) を添加した。反応混合物を 35 に加熱し、45 分後、この混合物を 0 に冷却し、臭化ベンジル (5.24 ml、44.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、EtOAc / H_2O で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下にて蒸発させた。

30

粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 6 : 1) により精製して、(2 - アリルオキシ - エトキシメチル) - ベンゼンを得た。

(2 - アリルオキシ - エトキシメチル) - ベンゼン (2 g、10.4 mmol) の THF : H_2O = 1 : 1 (50 ml) 中溶液を 0 に冷却し、 OsO_4 (0.127 g; THF 中 2.5% 溶液) および $NaIO_4$ (12.83 g を H_2O 50 ml に懸濁させた) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、濾過し、次いで、EtOAc / H_2O で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下にて蒸発させて標記中間体 2.08 g を得た。

40

【 0 2 1 8】

b) 9 - [2 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - ij] キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

中間体 10c (400 mg、1.47 mmol) の MeOH (150 ml) 中溶液に、中間体 35a (285 mg、1.47 mmol)、 $NaBH_3CN$ (273 mg、2.2 mmol) および AcOH (300 μ l) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、濾過し、真空蒸発させた。油状生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH = 90 : 15 : : 1.5) により精製して、標記生成物 850 mg を得た。

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 451.19$ 。

50

【0219】

c) 9 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル
中間体35b (850mg、1.89mmol)のMeOH (30mL)中溶液に10% Pd/C (425mg)および酢酸 (100μl)を添加した。該混合物を5バールの圧力で室温にて48時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空蒸発させて、粗製生成物685mgを得た。spe - クロマトグラフィーにより精製した後、標記生成物306mg (アッセイ97.7%)を得た。

¹H - NMR (500MHz, DMSO - d₆) : 1.27 (t, 3H)、2.05 (k, 2H)、2.9 (t, 2H)、3.26 (q, 2H)、3.46 (m, 2H)、3.51 (m, 2H)、3.58 (t, 2H)、4.2 (m, 4H)、4.6 (t, 1H)、5.9 (t, 1H)、6.9 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)。

¹³C - NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 14.30、20.96、26.16、42.65、51.7、59.17、60.15、68.60、72.17、102.39、106.95、118.47、127.58、128.94、129.73、145.05、145.89、165.02、172.41。

【0220】

d) 9 - {2 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ} - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド [3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸
中間体35cから出発し、中間体34bに記載した方法と類似の方法を使用して、中間体35d (274mg) (アッセイ91%)を得た。

¹H - NMR (500MHz, DMSO - d₆) : 2.11 (k, 2H)、2.73 (t, 2H)、2.9 (t, 2H)、3.3 (m, 2H)、3.58 (m, 8H)、4.39 (t, 2H)、6.34 (t, 1H)、7.1 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、15.95 (s, 1H)。

¹³C - NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 17.99、20.72、26.17、42.43、52.64、65.21、68.66、69.53、65.56、100.19、105.43、119.20、120.44、126.94、128.48、129.96、143.83、146.82、166.86、176.47。

【0221】

e) 9 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H,5H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 2 - カルボン酸

中間体35dから出発し、中間体34cに記載した方法と類似の方法を使用して、中間体35e (342mg)を得た。

¹H - NMR (500MHz, DMSO - d₆) : 2.09 (m, 2H)、2.42 (t, 2H)、2.97 (t, 2H)、3.29 (q, 2H)、3.52 (m, 4H)、3.58 (m, 4H)、4.40 (t, 2H)、6.35 (t, 1H)、7.13 (s, 1H)、7.21 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、12.20 (s, 1H)、15.90 (s, 1H)。

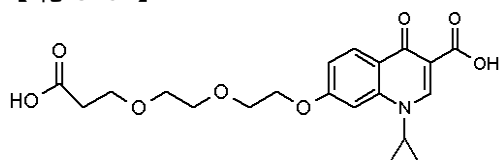
¹³C - NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 20.70、26.16、34.61、42.41、52.62、66.14、68.56、69.52、69.54、100.12、105.40、120.43、126.90、128.44、129.94、143.79、146.79、166.88、172.55、176.44。

【0222】

中間体36

7 - {2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化 5 9】



【0 2 2 3】

a) 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.50 g) を室温で THF (15 ml) に懸濁させた。水 (15 ml) 中の NaOH (411 mg、2 当量) 溶液を添加し、混合物を 80 で 24 時間撹拌した。THF を蒸発させ、HCl を使用して該溶液を pH 5 に酸性化した。得られた沈澱物を濾過し、減圧乾燥させて、標記中間体 36 a (1.18 g) を得た。

【0 2 2 4】

b) 7 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 36 a から出発し、中間体 13 について記載した方法と類似の方法を使用して、標記化合物 180 mg を得た。

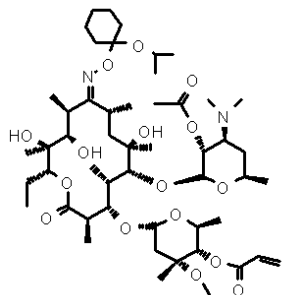
HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 416.19

【0 2 2 5】

中間体 37

2' - O - アセチル - 4'' - O - プロペノイル - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A

【化 6 0】



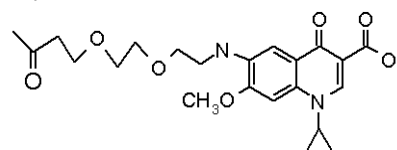
2' - O - アセチル - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A (0.50 g) から出発し、中間体 19 に記載した方法と類似の方法を使用して、中間体 37 (0.48 g) を得た。

【0 2 2 6】

中間体 38

6 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化 6 1】



【0 2 2 7】

a) 7 - メトキシ - 1 - シクロプロピル - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

30

40

50

ナトリウム (2.5 g、0.1086 mole) をメタノール (60 mL) に滴下し、次いで、室温で中間体 6 B (7.00 g、0.019 mole) を添加した。反応混合物を密閉管中にて 130 で 100 時間加熱した。混合物を真空中にて蒸発乾固させ、固体残留物を水 (50 mL) に溶解し、酢酸で pH 約 5.5 に酸性化した。氷浴で冷却した後、黄色結晶を沈殿した。該沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、標記化合物 5.9 g を得た。

HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 362。

【0228】

b) 7 - メトキシ - 6 - [2 - (2 - シアノプロポキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

10

中間体 38 a から出発し、中間体 32 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 38 b (3.18 g) を得た。

HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 415。

【0229】

c) 7 - メトキシ - 6 - {2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ} - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 38 b から出発し、中間体 33 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 38 c (2.34 g) を得た。

HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 434.5。

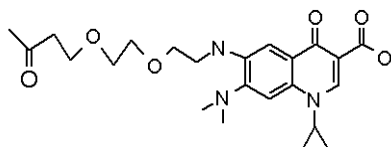
20

【0230】

中間体 39

6 - {2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ} - 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化62】



30

【0231】

a) 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルアミノ - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 6 B (2.58 g) の n - ブタノール (40 mL) 中溶液にジメチルアミンの 40 % 水溶液 (7 mL) を添加し、密閉管中にて 140 で 75 時間加熱した。冷却した後、反応混合物を減圧下にて蒸発乾固させ、エタノール (20 mL) を添加した。冷蔵庫中に一夜保持した後、沈殿が生じた。沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄して、標記生成物 (2.05 g) を得た。

HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 375。

40

【0232】

b) 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルアミノ - 6 - [2 - (2 - シアノプロポキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 39 a から出発し、中間体 32 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 39 b (1.75 g) を得た。

HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 429。

【0233】

c) 6 - {2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ} - 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

50

中間体 39 b から出発し、中間体 33 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 39 c (1.33 g) を得た。

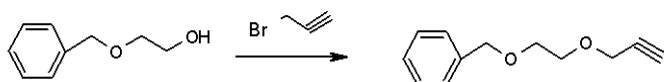
HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 444.7。

【0234】

中間体 40

(2 - プロパ - 2 - イニルオキシ - エトキシメチル) - ベンゼン 2

【化 63】



10

THF (120 mL) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ に冷却し、この溶液に 2 - ベンジルオキシエタノール (25 mL、0.154 mol) および NaH (60% 鉱油、7.4 g、0.184 mol) を添加した。反応混合物を 35℃ で 45 分間加熱し、次いで、0℃ に冷却し、次いで、3 - プロモ - プロピン (27.44 mL、0.308 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc / H₂O 間で分配させた。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させて、標記生成物 24.8 g を得た。

HPLC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 190.48。

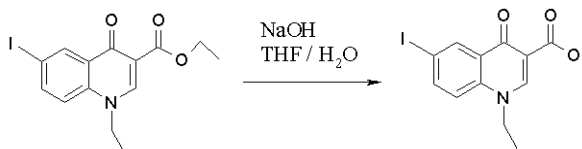
【0235】

中間体 41

1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

20

【化 64】



中間体 36 a の方法を使用して 1,4 - ジヒドロ - 1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (7.5 g、0.02 mol) から出発して、標記化合物を得た (7.3 g)。

LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 344.2

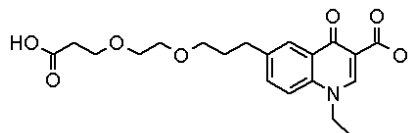
30

【0236】

中間体 42

6 - {3 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル} - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化 65】



【0237】

40

a) 6 - [3 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - プロパ - 1 - イニル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 41 (10.6 g、0.03 mol) の MeCN : H₂O = 1 : 1 (250 mL) 中溶液に、CuI (0.571 g、0.003 mol) を添加し、50℃ で 20 分間攪拌した。次いで、該反応混合物に Pd(OPh₃)₂Cl₂ (1.05 g、0.0014 mol) および中間体 40 (10.26 g、0.0015 mol) の MeCN : H₂O = 1 : 1 (40 mL) 中溶液を添加し、50℃ で一晩攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、残留物に水 (500 mL) を添加し、pH を 12 に調整し、水層をジイソプロピル - エーテル (3 × 150 mL) で抽出した。水層にチャコールを添加し、次いで、15 分間攪拌し、セライトで濾過した。pH を 6 に調整した後、生成物が沈殿した。沈澱物を濾過して、標記生成物 10

50

, 1 g を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 406.3

¹H - NMR (300 MHz , CDCl₃) : 8,78 (s , 1 H) ; 8,57 (d , 1 H) ; 7,83 (dd , 1 H) ; 7,57 (d , 1 H) ; 7,38 - 7,27 (m , 5 H) ; 4,60 (s , 2 H) ; 4,48 (s , 2 H) ; 4,39 (q , 2 H) ; 3,82 - 3.80 (m , 2 H) ; 3,72 - 3,69 (m , 2 H) ; 1,59 (t , 3 H)

¹³C - NMR (75 MHz , CDCl₃) : 177,79 ; 166,76 ; 148,14 ; 138,51 ; 138 ; 136,67 ; 130,67 ; 128,39 ; 126,49 ; 121,046 ; 116,53 ; 109,36 ; 87,87 ; 84,27 ; 73,36 ; 69,49 ; 69,49 ; 59,12 ; 49,8 ; 14,66

10

【 0238 】

b) 1 - エチル - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - プロピル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

MeOH (120 mL) 中の中間体 42a (10 g 、 0.025 mol) を 10% Pd / C (3 g) の 5 パールで 48 時間の添加により水素添加して、標記生成物 (6,45 g) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 320.29

¹H - NMR (300 MHz , DMSO) : 9,02 (s , 1 H) ; 8,19 (s , 1 H) ; 7,98 (d , 1 H) ; 7,84 (d , 1 H) ; 4,62 (q , 2 H) ; 3,51 (t , 2 H) ; 3,43 - 3,39 (m , 4 H) ; 2,86 (t , 2 H) ; 1,95 - 1,85 (m , 2 H) ; 1,43 (t , 3 H)

20

¹³C - NMR (75 MHz , DMSO) : 177,62 ; 166,34 ; 148,69 ; 140,52 ; 137,54 ; 135,14 ; 125,65 ; 124,73 ; 118,24 ; 108 ; 72,18 ; 69,38 ; 60,37 ; 49,10 ; 31,21 ; 30,85 ; 14,76

【 0239 】

c) 6 - { 3 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 42b (6.4 g 、 0.02 mol) から出発し、中間体 32 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 42c (7.2 g) を得た。

30

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 373.2

¹H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 8,57 (s , 1 H) ; 8,09 (d , 1 H) ; 7,68 (d , 1 H) ; 7,59 (dd , 1 H) ; 4,34 (q , 2 H) ; 3,62 (t , 2 H) ; 3,57 - 3,59 (m , 2 H) ; 3,49 - 3,51 (m , 2 H) ; 3,42 (t , 2 H) ; 2,76 (t , 2 H) 、 2,75 (t , 2 H) 、 1,34 (t , 3 H)

¹³C - NMR (75 MHz , DMSO - d₆) : 175,38 ; 167,18 ; 146,69 ; 137,15 ; 136,97 ; 132,59 ; 128,09 ; 125,08 ; 119,24 ; 116,53 ; 110 ; 69,55 ; 69,32 ; 69,29 ; 65,19 ; 47,32 ; 31,01 ; 30,75 ; 14,42

40

【 0240 】

d) 6 - { 3 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 42c (7.2 g 、 0.019 mol) から出発し、中間体 33 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 42d (4.2 g) を製造した。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 392.2

¹H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 9,02 (s , 1 H) ; 8,18 (d , 1 H) ; 7,98 (s , 1 H) ; 7,85 (dd , 1 H) ; 4,60 (q , 2 H) ; 3,47 - 3,53 (ov , 4 H) ; 3,62 (m , 2 H) ; 3,41 (t , 2 H) ; 2,85 (t , 2 H) ; 2,45 (t , 2 H) 、 1,87 (m , 2 H) 、 1,43 (t , 3 H) 。

50

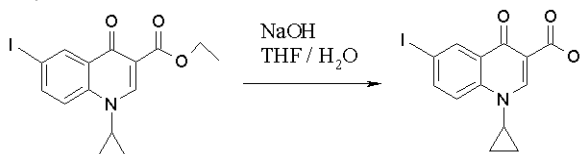
^{13}C - NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : 177,41; 172,51; 166,09; 148,43; 140,26; 137,32; 134,94; 125,40; 124,51; 117,99; 107,42; 69,54; 69,34; 69,15; 66,15; 48,87; 34,66; 30,96; 30,52; 14,52.

【0241】

中間体 43

1-シクロプロピル-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

【化66】



10

1-シクロプロピル-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (2.6 g、6.8 mmol) から出発し、中間体 41 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 43 (2.3 g) を得た。

LC/MS (ES+) m/z [MH] $^+$ = 355.93.

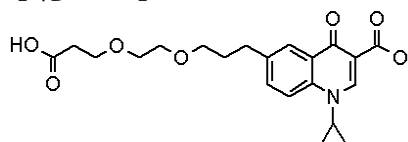
【0242】

中間体 44

20

6-{3-[2-(2-カルボキシ-エトキシ)-エトキシ]-プロピル}-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

【化67】



【0243】

a) 6-[3-(2-ベンジルオキシ-エトキシ)-プロパ-1-イニル]-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸 30

中間体 43 (2.3 g、6.5 mmol) および中間体 40 (2.47 g、13 mmol) を使用し、中間体 42 a に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 44 a (2.1 g) を得た。

LC/MS (ES+) m/z [MH] $^+$ = 418.2

【0244】

b) 1-シクロプロピル-6-[3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-プロピル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

中間体 44 a (2.1 g、5 mmol) から出発し、中間体 42 b に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 44 b (1.5 g) を得た。

40

LC/MS (ES+) m/z [MH] $^+$ = 332.08

【0245】

c) 6-{3-[2-(2-シアノ-エトキシ)-エトキシ]-プロピル}-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

中間体 44 b (1.34 g、4 mmol) から出発し、中間体 32 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 44 c (1.83 g) を得た。

LC/MS (ES+) m/z [MH] $^+$ = 385.03

【0246】

d) 6-{3-[2-(2-カルボキシ-エトキシ)-エトキシ]-プロピル}-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

50

中間体 4 4 c (1 . 3 3 g 、 3 . 5 m m o l) から出発し、中間体 3 3 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 4 4 d (0 . 6 4 g) を得た。

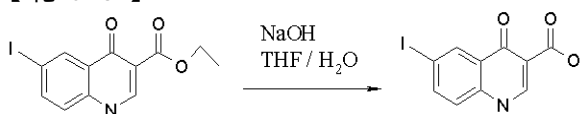
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 4 0 4 . 1 1

【 0 2 4 7 】

中間体 4 5

6 - ヨード - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【 化 6 8 】



10

6 - ヨード - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 1 7 m g 、 0 . 8 5 m m o l) から出発し、中間体 4 1 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 4 5 (2 2 4 m g) を得た。

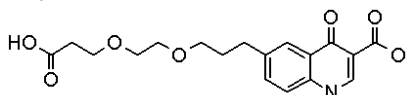
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 3 1 5 . 9 7 .

【 0 2 4 8 】

中間体 4 6

6 - { 3 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【 化 6 9 】



20

【 0 2 4 9 】

a) 6 - [3 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - プロパ - 1 - イニル] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 4 5 (6 g 、 0 . 0 2 m o l) および中間体 4 0 (7 . 6 g 、 0 . 0 4 m o l) を使用し、中間体 4 2 a に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 4 6 a (2 . 2 g) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 3 7 8 . 1 2 .

30

【 0 2 5 0 】

b) 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - プロピル] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 4 6 a (2 g 、 5 m m o l) から出発し、中間体 4 2 b に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 4 6 b (1 g) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 2 9 2 . 0 1 .

【 0 2 5 1 】

c) 6 - { 3 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 4 6 b (0 . 9 3 3 g 、 3 . 2 m m o l) から出発し、中間体 3 2 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 4 6 c (9 7 0 m g) を得た。

40

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 3 4 5 . 0 9 .

【 0 2 5 2 】

d) 6 - { 3 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 4 6 c (9 7 0 m g 、 2 . 8 m m o l) から出発し、中間体 3 3 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 4 6 d (0 . 9 5 g) を得た。

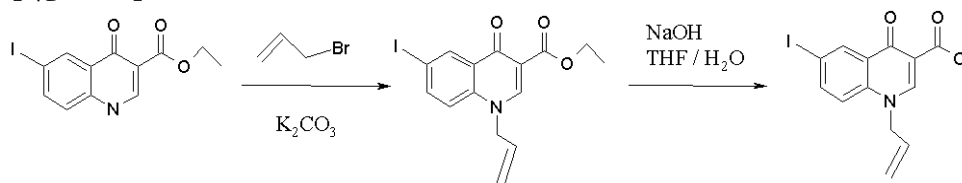
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 3 6 4 . 0 9 .

【 0 2 5 3 】

中間体 4 7

50

1 - アリル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸
【化 7 0】



【 0 2 5 4 】

a) 1 - アリル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 10

6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (4 g、0.0117 mol) および K_2CO_3 (3.22 g、0.023 mol) の DMF (40 mL) 中溶液に臭化アリル (1.48 mL、0.0176 mol) を添加し、65 で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、中間体 47 a を沈殿させて、標記生成物 3.3 g を得た。

LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 383.98

¹H - NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.71 (s, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.04 (dd, 1H); 7.53 (d, 1H); 6.00 - 6.07 (m, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.24 (dd, 1H); 5.03 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 1.29 (t, 3H) 20

¹³C - NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : 171.60; 164.42; 149.94; 140.71; 138.68; 134.87; 132.65; 129.93; 120.30; 118.06; 110.82; 90.36; 60.02; 54.69; 14.44。

【 0 2 5 5 】

b) 1 - アリル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 47 a (3.3 g、8.6 mmol) から出発し、中間体 36 a に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 47 b (2.7 g) を得た。

LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 355.92。

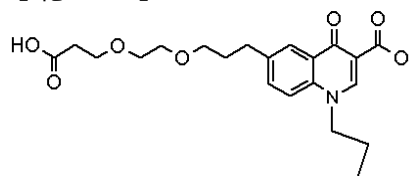
30

【 0 2 5 6 】

中間体 48

6 - { 3 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化 7 1】



40

【 0 2 5 7 】

a) 1 - アリル - 6 - [3 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - プロパ - 1 - イニル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 47 b (2.7 g、7.6 mmol) および中間体 40 (2.9 g、15.2 mmol) を使用し、中間体 42 a に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 48 a (2.7 g) を得た。

LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 418.12。

【 0 2 5 8 】

b) 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - プロピル] - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

50

中間体 48 a (1.1 g、2.6 mmol) から出発し、中間体 42 b に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 48 b (740 mg) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 334.10。

【 0259 】

c) 6 - { 3 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 48 b (740 mg、2.2 mmol) から出発し、中間体 32 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 48 c (900 mg) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 387.16。

【 0260 】

d) 6 - { 3 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - プロピル } - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 48 c (900 mg、2.3 mmol) から出発し、中間体 33 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 48 d (950 mg) を得た。

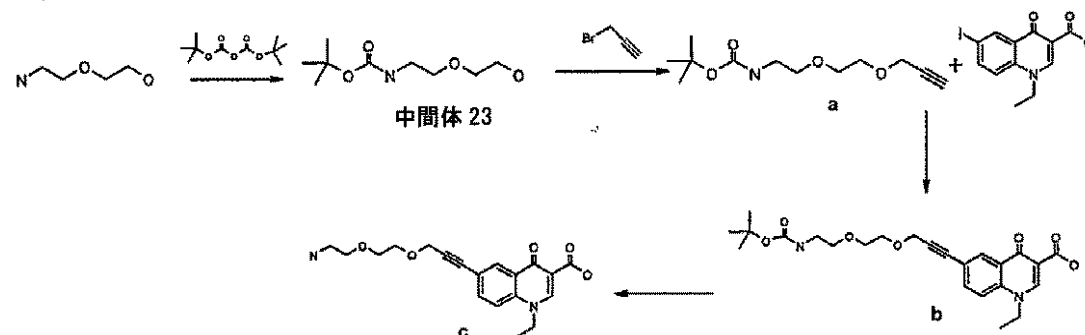
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 406.16。

【 0261 】

中間体 49

6 - { 3 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - プロパ - 1 - イニル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【 化 72 】



【 0262 】

a) [2 - (2 - プロパ - 2 - イニルオキシ - エトキシ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

中間体 23 (2.87 g、14 mmol) から出発し、中間体 9 b に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 49 a (3 g) を得た。

【 0263 】

b) 6 - { 3 - [2 - (2 - Tert - ブトキシカルボニルアミノ - エトキシ) - エトキシ] - プロパ - 1 - イニル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (2 g、5.8 mmol) および中間体 49 a (1.7 g、6.9 mmol) から出発し、中間体 9 c に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 49 b (3.9 g) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 458.5。

【 0264 】

c) 6 - { 3 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - プロパ - 1 - イニル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 49 b (3.9 g、8.5 mmol) から出発し、中間体 9 d に記載された方法と類似の方法を使用して、粗製中間体 49 c を得た。カラムクロマトグラフィー (溶離液 : DCM : MeOH : NH₃ = 90 : 15 : 1.5) により精製した後、標記生成物を得た (0.9 g)。

10

20

30

40

50

LC/MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 359。

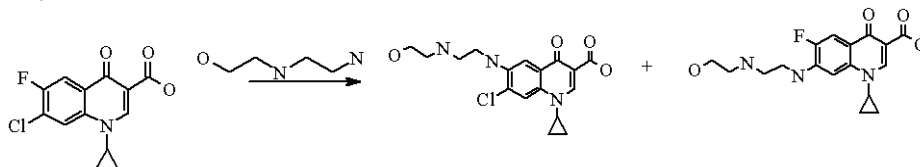
【0265】

中間体50

1-シクロプロピル-7-クロロ-6-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(A)および

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(B)

【化73】



10

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(8.65g、30.8mmol)および2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール(5当量)から出発し、中間体6Aおよび6Bに記載された方法と類似の方法を使用して、クロロ誘導体およびフルオロ誘導体の混合物(8.5g)を得た。

【0266】

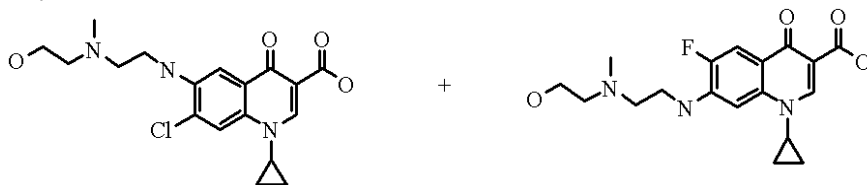
中間体51

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エチルアミノ}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(A)および

20

6-フルオロ-1-シクロプロピル-7-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エチルアミノ}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(B)

【化74】



30

CHCl₃(40mL)中の中間体50AおよびBの混合物(2.23g)にホルムアルデヒド(2当量、355μL)およびギ酸(3.7当量、892μL)を添加し、スクリュウキャップ式バイアル中にて60℃で4時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物に水(30mL)および酢酸エチル(30mL)を添加し、pHを9に調整し、水層を酢酸エチルで洗浄した。次いで、水層のpHを1N HClでpH6~7に調整して、黄色沈澱物として中間体51A(389mg)を得た。LC-MS[ES+]m/z: 380。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.6; 8.3; 7.4; 6.3; 5.2; 3.8; 3.7; 3.6; 3.3; 3.1; 2.7; 1.3; 1.2。

40

¹³C-NMR(75MHz, DMSO-d₆): 176.7; 166.3; 146.1; 142.6; 132.7; 126.9; 125.6; 119.4; 106.5; 103.2; 57.8; 53.9; 40.8; 36.0。

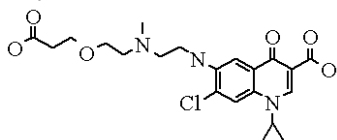
母液から黄色固体として中間体51Bを単離した(1.657g)。

【0267】

中間体52

6-(2-{[2-(2-カルボキシ-エトキシ)-エチル]-メチル-アミノ}-エチルアミノ)-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

【化 7 5】



【0 2 6 8】

a) 7 - クロロ - 6 - (2 - {[2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エチル] - メチル - アミノ} - エチルアミノ) - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

10

中間体 5 1 a (2.68 g、7 mmol) から出発し、中間体 3 2 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 5 2 a (1.76 mg) を得た。

LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 433。

【0 2 6 9】

b) 6 - (2 - {[2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エチル] - メチル - アミノ} - エチルアミノ) - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 5 2 a (1.7 g、4 mmol) から出発し、中間体 3 3 に記載された方法と類似の方法を使用して、標記化合物 (730 mg) を得た。

20

LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 452。

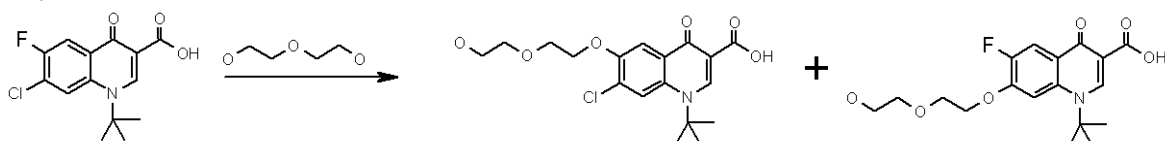
¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 8, 6 ; 8, 3 ; 7, 5 ; 6, 2 ; 3, 8 ; 3, 7 ; 3, 6 ; 2, 9 ; 2, 8 ; 1, 3 ; 1, 2。

【0 2 7 0】

中間体 5 3

1 - tert - ブチル - 7 - クロロ - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化 7 6】



30

ジエチレングリコール (19 ml、0.2 mol、20 当量) および DMSO (15 ml) の溶液に KO - t - Bu (4.5 g、0.4 mol、4 当量) をゆっくりと添加した。反応混合物を 90 °C まで加温し、1 - tert - ブチル - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (3 g、0.01 mol) をゆっくりと添加した。次いで、該混合物を 105 °C で 6 時間攪拌し、次いで、室温で一夜放置した。次いで、水 (70 ml) を添加し、pH を 3.5 に調整し、冷蔵庫に入れ、生成物が沈殿した。沈澱物を濾過して、標記生成物 1.1 g を得た。

40

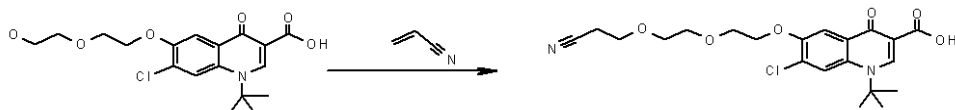
LC / MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 383, 8。

【0 2 7 1】

中間体 5 4

6 - {2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【化 7 7】



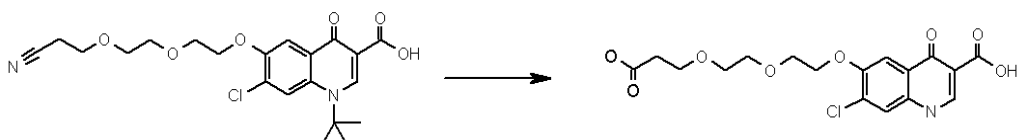
a) 1 - tert - ブチル - 7 - クロロ - 6 - { 2 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 5 3 (1 g、2.6 mmol) から出発し、中間体 3 2 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 5 4 a (780 mg) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 436.9。

【 0 2 7 2 】

【化 7 8】



b) 6 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

中間体 5 4 a (700 mg、1.5 mmol) から出発し、中間体 3 3 に記載された方法と類似の方法を使用して、標記化合物 (430 mg) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 399.8。

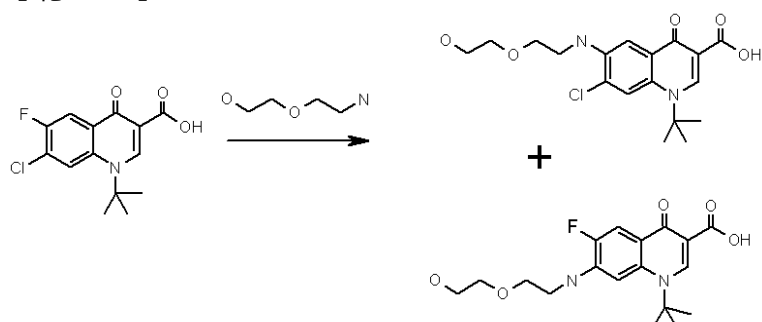
【 0 2 7 3 】

中間体 5 5

1 - tert - ブチル - 7 - クロロ - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

1 - tert - ブチル - 6 - フルオロ - 7 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

【化 7 9】



1 - tert - ブチル - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (3 g、10 mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリドン (20 ml) 中混合物に 2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エタノール (5 ml、50 mmol、5 当量) を添加し、反応混合物を 110 で 24 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 ml) および CH₂Cl₂ (50 ml) で希釈し、pH を 1.3 に調整した。水性層を CH₂Cl₂ (2 × 30 ml) で抽出し、pH を 3.5 に調整した。冷蔵庫中にて 5 分後、沈殿が生じた。沈殿物を濾過して、標記化合物 1.83 g (LC - MS によると、中間体 5 5 A および中間体 5 5 B の比率 2 : 1 の混合物) を得た。濾液を 5 で 1 時間放置して、さらに比率 1 : 1 の中間体 5 5 A および中間体 5 5 B (0.75 g) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 382.8 (中間体 5 5 A)

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 366.4 (中間体 55B)

【0274】

中間体 56

6 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (C) および

7 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (D)

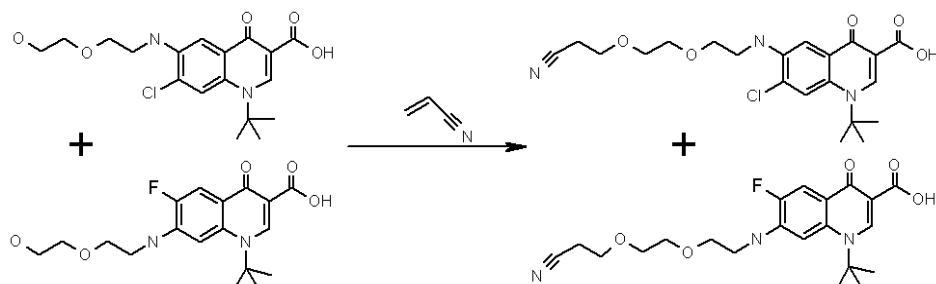
【0275】

a) 1 - tert - ブチル - 7 - クロロ - 6 - { 2 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (A) および

10

1 - tert - ブチル - 7 - { 2 - [2 - (2 - シアノ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (B)

【化80】



20

中間体 55A および中間体 55B の混合物 (1.5 g、3.9 mmol) から出発し、中間体 32 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 56A および中間体 56B の比率 2 : 1 の混合物 (1.3 g) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 435.9 (中間体 56A)

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 419.5 (中間体 56B)

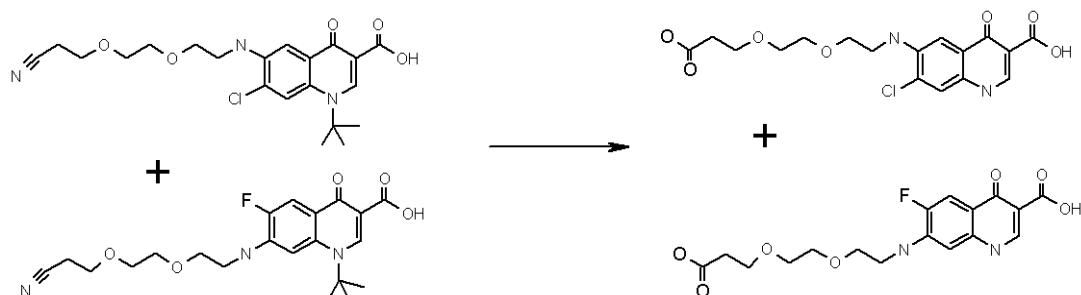
【0276】

b) 6 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (C) および

30

7 - { 2 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルアミノ } - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (D)

【化81】



40

中間体 56A および中間体 56B の混合物 (1.3 g、2.98 mmol) から出発し、中間体 33 に記載された方法と類似の方法を使用して、中間体 56C および中間体 56D の比率 3 : 1 の混合物 (850 mg) を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 398.8 (中間体 56C)

LC / MS (ES +) m / z [MH]⁺ = 382.3 (中間体 56D)

【0277】

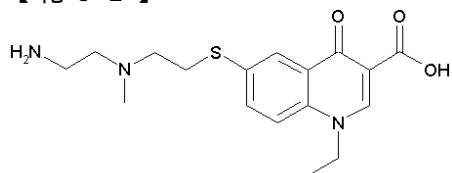
中間体 57

6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル) (メチル) アミノ] エチル } チオ) - 1 - エチル - 4 - オ

50

キソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・ニトリフルオロ酢酸塩

【化 8 2】



【0 2 7 8】

a) 6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

炭酸カリウム (10.4 g、74.7 mmol) および 6 - ブロモキノロン - 3 - カルボン酸 (10.0 g、37.3 mmol) のジメチルホルムアミド (100 mL) 中混合物をアルゴン下にて 40 に 10 分間加熱し、次いで、ヨードエタン (12 mL、150 mmol) を添加した。14 時間後、混合物を冷却し、DMF を蒸発させた。残留物を水 (40 mL) で処理し、5 に冷却し、真空濾過した。得られたクリーム色の固体を真空乾燥させて、標記化合物 (11.2 g) を得た。

^1H - NMR (D6 - DMSO) : 1.41 (3H, t, $J = 7.12\text{ Hz}$) ; 1.54 (3H, $J = 7.24\text{ Hz}$) ; 4.24 (2H, q, $J = 7.24\text{ Hz}$) ; 4.40 (2H, q, $J = 7.12\text{ Hz}$) ; 7.34 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$) ; 7.76 (1H, d x d, $J = 2.4 \& 9\text{ Hz}$) ; 8.65 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$)、8.49 (1H, s)。

【0 2 7 9】

b) 6 - {[2 - ({[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]チオ} - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

(2 - オキソエチル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (5.0 g、30 mmol)、炭酸カリウム (4.0 g、30 mmol) および中間体 57a (5.0 g、1.5 mmol) の DMSO (50 mL) 中混合物を 90 で加熱した。16 時間後、反応物を冷却し、水 (200 mL) 中に注ぎ、有機物質をジクロロメタン (2 x 50 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、蒸発させて、茶色の固体を得た。漸増濃度のメタノール / 水酸化アンモニウムを含有するジクロロメタンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー処理して、白色固体として標記化合物を得た。

ESMS m/z [MH] $^+$ = 421.2。

【0 2 8 0】

c) 6 - [(2 - アミノエチル)チオ] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル・トリフルオロ酢酸塩

中間体 57b (1.04 g、2.47 mmol) のトリフルオロ酢酸 (25 mL) 中溶液を室温で撹拌した。15 分後、過剰のトリフルオロ酢酸を蒸発させて、淡い茶色の固体として標記化合物を得た (1.32 g)。

ESMS m/z [MH] $^+$ = 321.2。

【0 2 8 1】

d) 6 - [(2 - {[2 - ({[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]アミノ}エチル)チオ] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

中間体 57c (1.00、2.47 mmol)、(2 - オキソエチル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.47 g、2.96 mmol) および酢酸ナトリウム (0.51 g、6.8 mmol) のメタノール中 1% 酢酸 (20 mL) 中混合物を室温で 10 分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.31 g、4.94 mmol) を添加した。20 時間後、アルデヒドのさらなるバッチ (0.18 g、1.13 mmol) を添加した。3 日後、反応物を蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン中 0 ~ 10% の [メタノール / 20 M アンモニア (9 : 1)] で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー処理して、ビス - アル

10

20

30

40

50

キル化生成物が混入している所望の化合物を得た (0.80 g)。0.5%ギ酸水溶液 / 0.5%ギ酸アセトニトリルで溶離するC18シリカでの逆相クロマトグラフィー処理して、標記化合物 (0.42 g) を得た。

ESMS m/z $[MH]^+ = 464.1$ 。

【0282】

e) 6 - ({ 2 - [[2 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) エチル] (メチル) アミノ] エチル } チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

中間体 57d (0.356 g、0.617 mmol) および炭酸カリウム (0.13 g、0.93 mmol) の乾燥 DMF (8 mL) 中混合物にヨードメタン (0.043 mL、0.69 mmol) を添加した。室温で 48 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン中 0 ~ 10 % の [メタノール / 20 M アンモニア (9 : 1)] で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー処理して、標記化合物 (0.147 g) を得た。

ESMS m/z $[MH]^+ = 478.2$ 。

【0283】

f) 6 - ({ 2 - [[2 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) エチル] (メチル) アミノ] エチル } チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

ジオキサン (5 mL) 中の中間体 57e (0.132 g、0.27 mmol)、水 (1 mL) および 2 M 水酸化ナトリウム (1.3 mL) を室温で攪拌した。20 時間後、固体二酸化炭素を添加し (pH 9)、溶媒を蒸発させて、白色固体として標記化合物 (0.104 g) を得た。

ESMS m/z $[MH]^+ = 450.2$ 。

【0284】

g) 6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル) (メチル) アミノ] エチル } チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

中間体 57f (0.104 g、0.23 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 中溶液を室温で攪拌した。15 分後、過剰のトリフルオロ酢酸を蒸発させ、得られた粗製生成物を、1%トリフルオロ酢酸水溶液 / アセトニトリルで溶離するC18シリカでの逆相クロマトグラフィー処理して、無色ガム状物として標記化合物 (0.134 g) を得た。

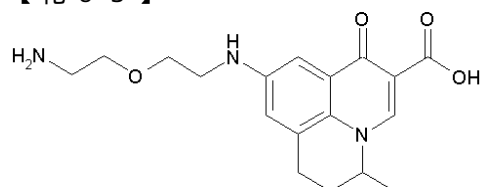
ESMS m/z $[MH]^+ = 350$ 。

【0285】

中間体 58

9 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル) オキシ] エチル } アミノ) - 5 - メチル - 1 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ピリド [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 2 - カルボン酸

【化 83】



9 - フルオロ - 5 - (RS) - メチル - 1 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ピリド [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 2 - カルボン酸 (0.13 g、0.5 mmol) および { 2 - [(2 - アミノエチル) オキシ] エチル } アミン (0.25 mL、2.4 mmol) の N - メチルピロリジノン (0.25 mL) 中混合物にマイクロ波照射し、その結果、内部温度が 200 になった。0.5 時間後、混合物を冷却し、ギ酸 / 水 / アセトニトリルで溶離する質量用 autoprép により精製して黄色油状物として標記化合物 (0.146 g) を得た。

ESMS m/z $[MH]^+ = 346.4$ 。

10

20

30

40

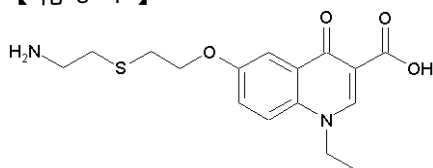
50

【 0 2 8 6 】

中間体 5 9

6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)チオ]エチル } オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

【 化 8 4 】



10

【 0 2 8 7 】

a) 1 - エチル - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)オキシ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

1 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチル (0 . 2 6 1 g 、 1 . 0 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 3 4 5 g 、 2 . 5 m m o l) およびヨードエタノール (0 . 0 7 8 m L 、 1 . 0 m m o l) の D M F (3 m L) 中混合物を 8 0 で加熱した後、さらに炭酸カリウム (0 . 3 4 5 g) およびヨードエタノール (0 . 0 7 8 m L) を添加した。加熱を 1 6 時間続けた。該混合物を冷却し、濃縮し、残留物を、酢酸エチル中 0 ~ 2 0 % メタノールで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー処理して、標記化合物 (0 . 1 4 4 g) を得た。

20

E S M S m / z [M H] ⁺ = 2 6 2 . 2 。

【 0 2 8 8 】

b) 1 - エチル - 6 - ({ 2 - [(メチルスルホニル)オキシ]エチル } オキシ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

中間体 5 9 a (0 . 1 1 7 g 、 0 . 3 8 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) およびトリエチルアミン (0 . 2 1 2 m L) の混合液中懸濁液をメタンスルホニルクロリド (0 . 0 6 5 m L 、 0 . 8 4 5 m m o l) で処理した。1 時間後、混合物を濃縮して、粗製メタンスルホン酸エステルを得、これをそれ以上精製せずに使用した。

E S M S m / z [M H] ⁺ = 3 8 4 . 3 。

【 0 2 8 9 】

c) 6 - [(2 - { [2 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]チオ } エチル)オキシ] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

中間体 5 9 b (0 . 1 4 7 g 、 0 . 3 8 m m o l) を D M F (5 m L) に懸濁し、ヨウ化ナトリウム (0 . 0 5 8 g 、 0 . 3 8 4 m m o l) 、 (2 - メルカプトエチル)カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (0 . 0 4 7 m L 、 0 . 5 7 6 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 0 2 6 5 g 、 1 . 4 2 m m o l) で処理した。室温で 4 . 5 時間後、さらに (2 - メルカプトエチル)カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (0 . 0 9 7 m L 、 1 . 1 8 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 0 8 g 、 0 . 5 7 m m o l) および D M S O (5 m L) を添加した。一夜攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過した。濾液を蒸発させ、凍結乾燥させて、D M S O を除去した。残留物をギ酸 / 水 / アセトニトリルで溶離する質量用 a u t o p r e p により精製して、標記化合物 (0 . 1 1 3 g) を得た。

40

E S M S m / z [M H] ⁺ = 4 6 5 . 3 。

【 0 2 9 0 】

d) 6 - [(2 - { [2 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]チオ } エチル)オキシ] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

中間体 5 9 c (0 . 1 1 3 g 、 0 . 2 4 m m o l) の T H F (3 m L) 中溶液に 2 M 水酸化ナトリウム (0 . 1 3 4 m L 、 0 . 2 6 m m o l) を添加した。5 0 で 1 8 時間攪拌した後、混合物を冷却し、固体二酸化炭素で処理した。蒸発させて、標記化合物 (0 . 1 3

50

0 g) を得た。

E S M S $m/z [M + H]^+ = 437.3$ 。

【0291】

e) 6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)チオ]エチル } オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

中間体 59 d (0.130 g、0.24 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。0.5 時間撹拌した後、混合物を濃縮して、標記化合物 (0.11 g) を得た。

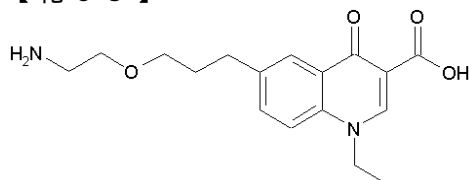
E S M S $m/z [M + H]^+ = 337.3$ 。

【0292】

中間体 60

6 - { 3 - [(2 - アミノエチル)オキシ]プロピル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

【化85】



【0293】

a) 6 - (3 - { [2 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]オキシ } - 1 - プロピン - 1 - イル) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

1 - エチル - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル (4.95 g、15.6 mmol) およびヨウ化銅 (0.03 g) の乾燥アセトニトリル (120 mL) およびトリエチルアミン (76 mL) 中溶液をアルゴンで 20 分間バージすることによって脱酸素化した。得られた混合物をビス - トリ - フェニルホスフィノパラジウムジクロリド (0.13 g) および [2 - (プロピルオキシ)エチル]カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (4.05 g、20.3 mmol) で処理した。3 時間後、混合物を濃縮し、残留物を、ジクロロメタン中 0 ~ 4 % の [メタノール / 20 M アンモニア (9 : 1)] で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー処理して、標記化合物 (6.71 g) を得た。

E S M S $m/z [M + H]^+ = 443.2$ 。

【0294】

b) 6 - (3 - { [2 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]オキシ } プロピル) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

エタノール (250 mL) に懸濁した中間体 60 a (6.76 g、15.1 mmol) および 10 % パラジウム - 炭 (0.7 g) の混合物を大気圧および室温で水素添加した。4 時間後、反応物を濾過し、溶媒を蒸発させて、黄色泡沫体として標記化合物を得た (5.95 g)。

E S M S $m/z [M + H]^+ = 447.2$ 。

【0295】

c) 6 - (3 - { [2 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]オキシ } プロピル) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

中間体 60 b (1.07 g、2.40 mmol) のジオキサン (35 mL) およびエタノール (10 mL) 中溶液を 1 M 水酸化ナトリウム (27 mL) で処理した。4 時間後、固体二酸化炭素を添加し、混合物を濃縮して、白色固体として標記化合物を得た (1.0 g)。

10

20

30

40

50

E S M S m/z $[M+H]^+ = 419.2$ 。

【0296】

d) 6 - { 3 - [(2 - アミノエチル)オキシ]プロピル } - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸トリフルオロ酢酸

中間体 60c およびトリフルオロ酢酸の混合物を室温で撹拌した。0.5 時間後、溶媒を蒸発させ、残留物を、1 %トリフルオロ酢酸 / 水 / アセトニトリルで溶離する C18 シリカでの逆相クロマトグラフィーで処理した。得られた油状物をメタノールに溶解し、ジエチルエーテルで沈殿させて、白色固体として標記化合物を得た (0.43 g)。

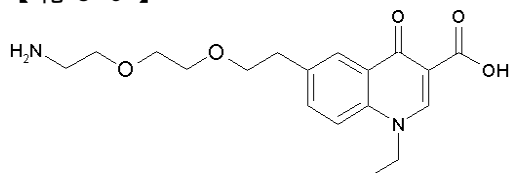
E S M S m/z $[M+H]^+ = 319.2$ 。

【0297】

中間体 61 :

6 - [2 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル } オキシ)エチル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・塩酸塩

【化 86】



【0298】

a) 1 - エチル - 6 - [2 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシエチル)オキシ]エチル } オキシ)エチル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

1, 4 - ジヒドロ - 6 - ヨード - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (8.55 g、23.0 mmol)、トリエチルアミン (4.82 mL、34.6 mmol) および 2 - { [2 - (エテニルオキシ)エチル]オキシ } エタノール (6.29 mL、46.1 mmol) のトルエン (25 mL) 中撹拌混合物に 10 %パラジウム - 炭 (0.245 g) を添加し、混合物を 100 に加熱した。3 時間後、溶媒を真空除去して残留物を得、これを酢酸エチルに溶解し、セライトで濾過した。濾液をリン酸二水素ナトリウムの水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、茶色の油状物として 1 - エチル - 6 - [2 - ({ 2 - [(2 - ヒドロキシエチル)オキシ]エチル } オキシ)エテニル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステルを含有する混合物を得 (12.13 g) (E S M S m/z 376.3 $[M+H]^+$)、これをそれ以上精製せずに使用した。この物質の酢酸エチル (50 mL) およびジクロロメタン (100 mL) 中溶液を大気圧下にて 10 %パラジウム - 炭 (2 g) にて水素添加し、この反応の経過の間にさらに 10 %パラジウム - 炭 (5 g) を添加した。72 時間後、触媒を濾過により除去し、濾液を真空濃縮して残留物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 0 ~ 7 %メタノール性アンモニア [2 M]) により精製して混合物 (4.21 g) を得、それをジクロロメタン (140 mL) に溶解し、10 %パラジウム - 炭 (2 g) で大気圧下にて 14 時間水素添加した。次いで、さらに 10 %パラジウム - 炭 (2.6 g) を添加し、混合物を 45 p.s.i で 29 時間水素添加した。次いで、該混合物を濾過し、真空濃縮して残留物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 0 ~ 6 %メタノール性アンモニア [2 M]) により精製して混合物を得、それを酢酸エチルに溶解し、リン酸二水素ナトリウムの水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、黄色 / 茶色の油状物として標記化合物を得た (2.15 g)。

E S M S m/z $[M+H]^+ = 378.2$ 。

【0299】

b) 6 - (10, 10 - ジオキシド - 3, 6, 9 - トリオキサ - 10 - チアウンデカ - 1 - イル) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

0 での中間体 6 1 a (1 . 5 8 g 、 4 . 1 7 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 中溶液をトリエチルアミン (0 . 9 9 m L 、 7 . 1 0 m m o l) で処理し、次いで、メタンスルホニルクロリド (0 . 4 2 m L 、 5 . 4 3 m m o l) で処理し、該混合物を 2 時間撹拌した。次いで、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (2 0 m L) を添加し、有機溶媒を真空除去した。炭酸ナトリウムの水溶液の添加により該水性混合物を p H 1 1 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、真空濃縮して、薄黄色のガム状物として標記化合物を得た (2 . 0 4 g) 。

$\text{ESMS } m/z [M+H]^+ = 456.3$ 。

【 0 3 0 0 】

c) 6 - [2 - ({ 2 - [(2 - アジドエチル) オキシ] エチル } オキシ) エチル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル 10

中間体 6 1 b (1 . 9 0 g 、 4 . 1 7 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 中溶液をアジ化 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (1 . 9 5 g 、 1 2 . 3 m m o l) で処理し、室温で 2 1 時間撹拌し、次いで、還流下にて 2 7 時間撹拌した。さらにアジ化 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (0 . 3 0 g 、 1 . 9 0 m m o l) を添加し、混合物を還流下にてさらに 8 時間加熱した。該混合物を真空濃縮して残留物を得、それを酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、真空濃縮して残留物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 0 ~ 6 % メタノール性アンモニア [2 M]) により精製して、無色ガム状物として標記化合物を得た (1 . 4 9 g) 。

$\text{ESMS } m/z [M+H]^+ = 403.3$ 。

【 0 3 0 1 】

d) 6 - [2 - ({ 2 - [(2 - アジドエチル) オキシ] エチル } オキシ) エチル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

中間体 6 1 c (1 . 4 7 g 、 3 . 6 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサソ (2 0 m L) 中溶液を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 6 4 m L) で処理した。2 0 時間後、混合物を真空濃縮して残留物を得、それを水に溶解し、過剰の固体二酸化炭素で処理した。得られた沈澱物を濾過により取り出し、真空乾燥させて、クリーム色の固体として標記化合物を得た (1 . 0 9 g) 。

$\text{ESMS } m/z [M+H]^+ = 375.2$ 。

【 0 3 0 2 】

e) 6 - [2 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル) オキシ] エチル } オキシ) エチル] - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・塩酸塩

中間体 6 1 d (1 . 0 7 g 、 2 . 8 7 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 0 m L) 中溶液をトリフェニルホスフィン (1 . 5 0 g 、 5 . 7 3 m m o l) で処理し、2 0 分間撹拌した。水 (2 m L) を添加し、撹拌を 2 1 時間続けた。次いで、溶媒を真空除去して残留物を得、それを塩酸 (2 N) に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。該水溶液を真空濃縮して残留物を得、それを水に溶解し、該溶液を凍結乾燥させて、クリーム色の固体として標記化合物を得た (0 . 6 3 g) 。

$\text{ESMS } m/z [M+H]^+ = 349.3$ 。

【 0 3 0 3 】

中間体 6 2

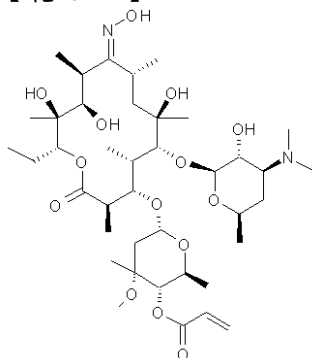
O - (9 E) - ヒドロキシイミノ - 4 ' ' - O - プロベノイルエリスロマイシン A

20

30

40

【化 8 7】



10

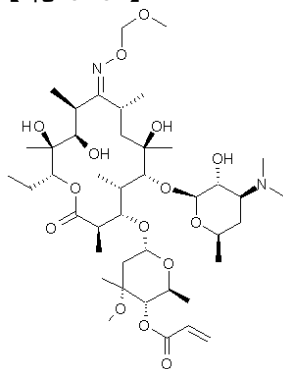
2'-O-アセチル-O-(9E)-アセチルヒドロキシイミノエリスロマイシン A から出発し、中間体 14 について記載した方法に従って標記化合物 (1.0 g) を製造した。
ESMS $m/z [M+H]^+ = 803.5$ 。

【0304】

中間体 63

O-(9E)-メトキシメチルオキシイミノ-4''-O-プロペノイルエリスロマイシン A

【化 8 8】



20

2'-O-アセチル-(9E)-メトキシメチルオキシイミノ-エリスロマイシン A から出発し、中間体 14 について記載した方法に従って標記化合物 (1.43 g) を製造した。

30

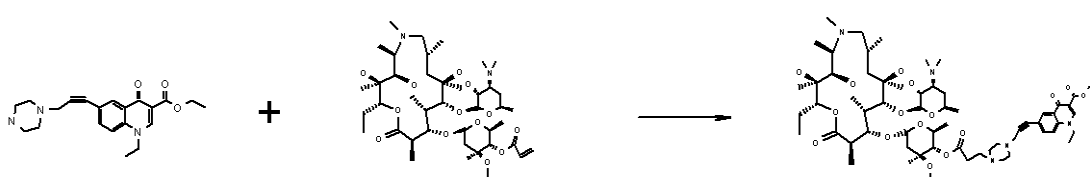
ESMS $m/z [M+H]^+ = 877.7$ 。

【0305】

実施例 1

4''-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-プロパ-2-イニル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-アジスロマイシン

【化 8 9】



40

4''-アクリロイル-アジスロマイシン (0.4916 g、0.613 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中溶液に中間体 5 (0.9 mg、2.45 mmol)、トリエチルアミン (0.273 mL) および水 (0.685 mL) を添加し、懸濁液を 90 で 24 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を DCM および水 (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を NaCl および NaHCO₃ (2 × 50 mL) で洗浄し、K₂CO₃ で乾燥させ、真

50

空蒸発させた。生成物を EtOAc / n - ヘキサン から沈殿させ、生成物を得た (0.35 g)。生成物 (0.17 g) をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH₃ = 90 : 3 : 0.5) により精製して、標記生成物を得た (0.05 g)。

MS (ES +) m / z : [MH]⁺ = 1170.6

¹H - NMR (500 MHz , CDCl₃) : 8.57 (1H , Q)、8.53 (1H , Q)、7.68 (1H , Q)、7.41 (1H , Q)、5.21 (1H , H - 1")、4.70 (2H , H - 13 + H - 4")、4.56 (1H , H - 1')、4.38 (3H , Q + H - 5")、4.25 (3H , Q + H - 3)、3.82 (1H , H - 5')、3.68 (1H , H - 11)、3.61 (1H , H - 5)、3.53 (2H , CH₂)、3.31 (3H , H - 3" OMe)、3.25 (1H , H - 2")、2.71 (12H , H - 2 , H - 10 , CH₂ , 4 × CH₂ - P)、2.54 (4H , H - 9a , H - 3' , CH₂)、2.38 (1H , H - 2" a)、2.31 (6H , 3' NMe₂)、2.02 (3H , H - 4 , H - 8 , H - 9b)、1.91 (1H , H - 14a)、1.75 (1H , H - 7a)、1.68 (1H , H - 4'a)、1.62 (1H , H - 2" b)、1.55 (3H , Q)、1.48 (1H , H - 14b)、1.41 (3H , Q)、1.30 (3H , 6Me)、1.28 (1H , H - 2'b)、1.25 (1H , H - 7b)、1.19 (6H , 5' Me + 2Me)、1.18 (3H , 5" Me)、1.14 (3H , 3" Me)、1.10 (3H , 12Me)、1.09 (3H , 10Me)、1.04 (3H , 4Me)、0.89 (6H , 8Me + 14Me)

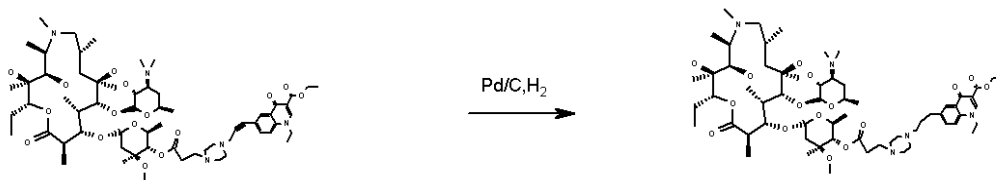
¹³C - NMR (75 MHz , CDCl₃) : 178.99、173.57、172.02、165.67、148.56、138.05、135.40、131.57、129.16、120.12、115.69、111.57、102.35、85.98、84.13、83.21、78.81、77.67、77.48、74.24、73.65、73.55、73.06、70.92、70.11、67.84、65.70、63.02、62.57、61.00、53.46、52.80、52.11、49.43、48.93、47.71、45.23、42.29、42.20、40.39、36.23、34.96、32.50、29.70、29.01、27.60、26.80、21.98、21.89、21.35、21.31、17.83、16.22、14.54、14.50、14.45、11.29、9.03、7.34。

【 0306 】

実施例 2

4" - O - (3 - { 4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロピル] - ピペラジン - 1 - イル } - プロピオニル) - アジスロマイシン

【 化 90 】



10% Pd / C (100 mg) の添加によりメタノール (20 mL) 中にて実施例 1 (0.25 mg) を 5 パールにて 20 時間水素添加して標記生成物を得た。

MS (ES +) m / z : [MH]⁺ = 1174.8

¹³C - NMR (75 MHz , DMSO) : 177.61、173.24、172.11、165.24、164.40、163.56、158.99、154.18、148.98、139.37、137.31、133.76、129.03、125.90、116.94、110.30、102.61、94.91、83.91、78.45、77.97、76.89、75.46、74.11、73.18、72.99、71.03、69.18、67.28、65.40、62.73、62.00、53.13、49.33、48.72、45.13、72.28、42.20、40.86、40.82、36.29、34.84、32.99、32.73、30.69、28.47、27.98、25.93、22.61、22.32、21.48、

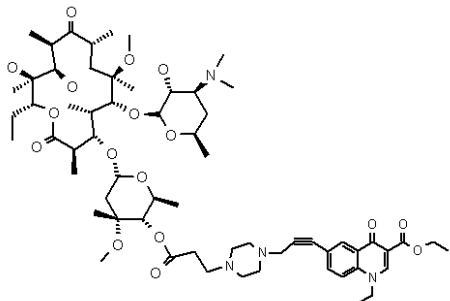
21.24、18.29、18.22、15.16、14.95、14.85、11.48、9.50、7.30。

【0307】

実施例 3

4'' - O - (3 - {4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニル] - ピペラジン - 1 - イル} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

【化 9 1】



10

実施例 1 の方法を使用して、中間体 5 および中間体 20 から標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1169.9

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.58 (1H, Q)、8.48 ((1H, Q)、7.68 (1H, Q)、7.39 (1H, Q)、5.07 (1H, H - 13)、4.98 (1H, H - 1'')、4.68 (1H, H - 4'')、4.60 (1H, H - 1')、4.39 (2H, CH₂ - Q)、4.34 (1H, H - 5'')、4.25 (2H, CH₂ - Q)、3.77 (1H, H - 3)、3.76 (2H, H - 5' + H - 11)、3.65 (1H, H - 5)、3.53 (2H, CH₂)、3.30 (3H, 3'' OMe)、3.22 (1H, H - 2')、3.03 (3H, 6 OMe)、2.98 (1H, H - 10)、2.91 (1H, H - 2)、2.74 (10H, CH₂ + 4 × CH₂ - P)、2.57 (4H, CH₂ + H - 8 + H - 3')、2.40 (1H, H - 2'' a)、2.35 (6H, 3' NMe₂)、1.94 (1H, H - 4)、1.89 (1H, H - 14 a)、1.83 (1H, H - 7 a)、1.70 (1H, H - 4' a)、1.65 (1H, H - 2'' b)、1.61 (1H, H - 7 b)、1.55 (3H, CH₃ - Q)、1.47 (1H, H - 14 b)、1.41 (3H, CH₃ - Q)、1.37 (3H, 6 Me)、1.24 (1H, H - 4' b)、1.20 (3H, 5' Me)、1.19 (3H, 2 Me)、1.15 (3H, 5'' Me)、1.13 (3H, 3'' Me)、1.12 (6H, 8 Me + 10 Me)、0.84 (3H, 15 Me)

20

30

40

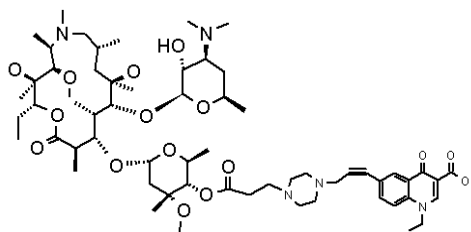
¹³C - NMR (75 MHz, CDCl₃) : 175.11、172.97、171.32、165.00、147.97、137.45、134.76、130.99、128.55、119.49、115.07、110.97、101.38、95.41、85.34、83.53、79.901、78.08、77.67、77.38、76.02、73.70、72.21、70.47、68.51、67.13、64.78、62.42、60.39、39.74、38.61、38.16、36.62、34.61、31.93、29.10、21.25、20.54、20.45、19.11、17.78、17.45、15.38、13.93、13.84、13.53、11.77、10.00、8.58。

【0308】

実施例 4

4'' - O - (3 - {4 - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニル] - ピペラジン - 1 - イル} - プロピオニル) - 11 - O - メチル - アジスロマイシン

【化 9 2】



実施例 1 の方法を使用して、中間体 5 および中間体 14 から標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1156.5

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.77 (1H, Q)、8.59 (1H, Q)、7.85 (1H, Q)、7.59 (1H, Q)、5.15 (1H, H-1''), 4.71 (1H, H-4''), 4.67 (1H, H-13), 4.60 (1H, H-1'), 4.40 (1H, H-5''), 4.39 (2H, CH₂-Q), 4.37 (1H, H-3), 3.82 (1H, H-5'), 3.63 (1H, H-5), 3.58 (3H, 11OM), 3.55、(2H, CH₂), 3.40 (1H, H-11), 3.32 (3H, 3''OMe), 3.29 (1H, H-2'), 2.74 (1H, H-2), 2.68 (10H, CH₂+4×CH₂-P), 2.55 (3H, H-9a+CH₂), 2.38 (1H, H-2''a), 2.07 (1H, H-9b), 2.02 (2H, H-4+H-8), 1.92 (1H, H-14a), 1.68 (1H, H-7a), 1.56 (3H, CH₂-Q+H-2''a), 1.43 (1H, H-14b), 1.31 (1H, H-7b), 1.25 (3H, 6Me), 1.21 (6H, 2Me+5'Me), 1.15 (3H, 5''Me), 1.14 (3H, 3''Me), 1.11 (3H, 12Me), 1.03 (6H, 4Me+10Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.87 (3H, 15Me)。

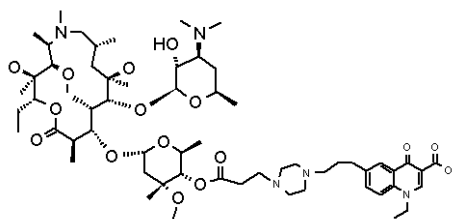
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : 177.91、177.88、172.06、166.80、147.98、138.35、136.78、130.64、126.59、121.57、116.45、109.39、101.99、94.79、87.41、85.01、83.77、83.47、78.96、78.01、77.87、74.42、73.26、73.08、71.09、70.96、67.57、65.52、62.81、62.70、62.13、53.42、52.81、52.05、49.80、49.45、47.64、45.44、42.78、42.55、35.94、35.11、32.48、29.70、27.67、26.75、22.23、21.77、21.70、21.35、17.75、17.09、14.70、14.65、11.30、9.45、7.25。

【0309】

実施例 5

4''-O-(3-{4-[3-(3-エトキシカルボニル-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオニル)-11-O-メチル-アジスロマイシン

【化 9 3】



実施例 2 の方法を使用して、実施例 4 から標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1161.5

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.77 (1H, Q)、8.37 (1H, Q)、7.68 (1H, Q)、7.56 (1H, Q)、5.16 (1H, H-1''), 4.69

(2H, H-13 + H-4''), 4.58 (1H, H-1'), 4.39 (4H, H-3 + H-5'' + CH₂-Q), 3.79 (1H, H-5'), 3.61 (1H, H-5), 3.58 (3H, 11OMe), 3.40 (1H, H-11), 3.32 (4H, 3''OMe - H-2'), 2.83 (2H, CH₂), 2.74 (3H, H-2 + CH₂), 2.68 (10H, 4 × CH₂ - P + H-10 + H-3'), 2.52 (3H, CH₂ + H-9a), 2.41 (1H, H-2''a), 2.36 (8H, 3'NMe₂ + CH₂), 2.24 (3H, 9NMe), 2.07 (2H, H-8 + H-9b), 2.00 (1H, H-4), 1.89 (3H, H-14a + CH₂), 1.73 (2H, H-7a + H-4'a), 1.60 (4H, CH₃ - Q + H-2''b), 1.47 (1H, H-14b), 1.28 (2H, H-7b + H-4'b), 1.26 (3H, 6Me), 1.20 (6H, 2Me + 5'Me), 1.14 (3H, 5''Me), 1.13 (3H, 3''Me), 1.11 (3H, 12Me), 1.04 (6H, 4Me + 10Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.90 (3H, 15Me)。
¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) : 178.39, 177.95, 172.04, 167.29, 147.44, 140.81, 137.49, 134.85, 126.66, 126.35, 116.31, 108.83, 102.23, 94.82, 85.06, 83.67, 78.97, 78.10, 77.88, 74.43, 73.22, 73.17, 71.08, 70.11, 67.51, 65.51, 62.83, 62.70, 62.15, 57.45, 53.48, 53.02, 52.81, 49.70, 49.45, 45.47, 42.77, 42.62, 40.45, 35.93, 35.14, 33.01, 32.54, 29.70, 28.18, 27.67, 26.75, 22.23, 21.78, 21.75, 21.36, 17.75, 17.12, 14.74, 14.67, 11.29, 9.37, 7.22。

10

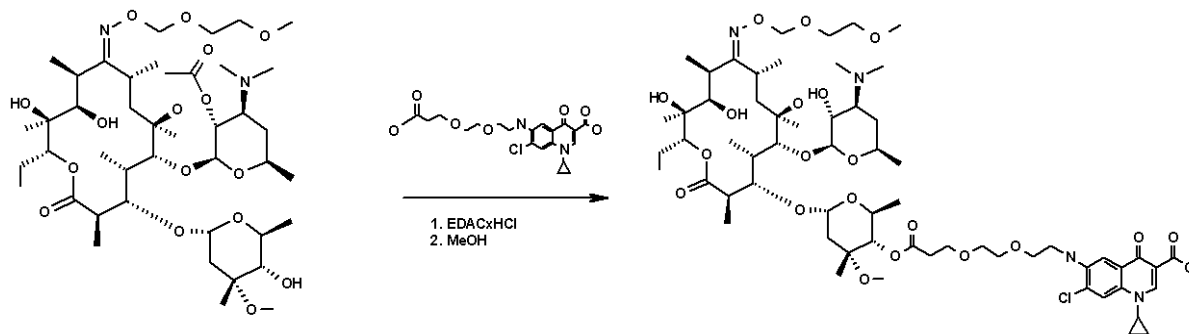
20

【0310】

実施例 6

4''-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-ロキシスロマイシン

【化94】



30

中間体7 (2.51g、5.7mmol)をDMF/4 10mLに溶解し、N₂雰囲気下にて0 に冷却した。この溶液にEDAC·HCl (1.1g、5.7mmol)を添加し、5分間攪拌した。次いで、2'-O-アセチル-ロキシスロマイシン (2.5g、2.84mmol)をDCM/4 10mLで希釈し、DMAPI (1.1g、8.55mmol)を添加し24時間攪拌した。反応混合物にEtOAc 30mLを添加し、それをH₂O 20mLで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、蒸発させて、2'-O-アセチル保護生成物500mgを得、それをMeOH 100mLに溶解し、40 で24時間攪拌した。MeOHを減圧下で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM-MeO : NH₃ = 90 : 5 : 0.5)により精製して標記生成物250mgを得た。MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1258.84。

40

【0311】

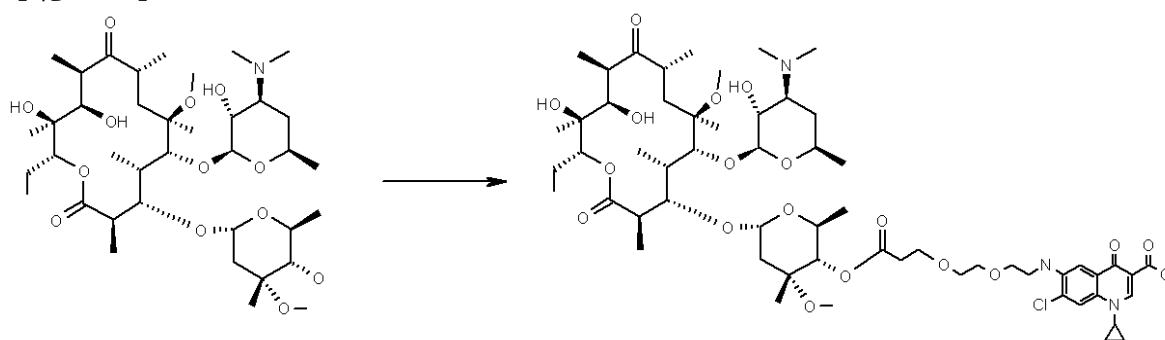
実施例 7

4''-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エトキシ}-プロ

50

ロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

【化 9 5】



10

実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 および 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A から標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1169.79。

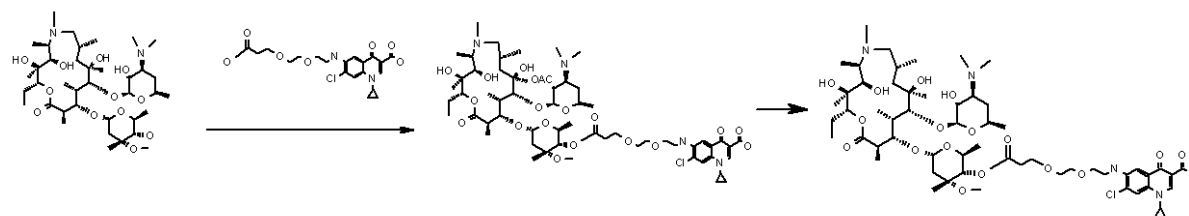
【0312】

実施例 8

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

20

【化 9 6】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 (1.7 g、3.87 mmol)、2' - O - アセチル - アジスロマイシン (6.1 g、7.72 mmol)、EDACxHCl (1.47 g、7.72 mmol) および DMAP (943 mg、7.72 mmol) から標記化合物 (500 mg) を得た。

30

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1169.37。

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.73 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、5.18 (d, 1H)、5.04 (t, 1H)、4.70 (d, 2H)、4.69 (d, 2H)、4.55 (d, 1H)、4.42 (m, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.25 (s, 1H)、3.80 (m, 2H)、3.79 (m, 2H)、3.78 (m, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.68 (m, 2H)、3.60 (m, 2H)、3.57 (q, 3H)、3.52 (q, 2H)、3.37 (m, 3H)、3.31 (m, 2H)、2.74 (m, 3H)、2.70 (m, 2H)、2.68 (m, 2H)、2.63 (m, 3H)、2.55 (m, 2H)、2.45 (m, 2H)、2.35 (m, 2H)、2.31 (q, 2H)、2.08 (m, 1H)、2.07 (m, 2H)、2.05 (m, 2H)、1.91 (q, 1H)、1.78 (d, 2H)、1.76 (d, 2H)、1.74 (d, 1H)、1.62 (d, 1H)、1.39 (q, 2H)、1.28 (q, 2H)、1.26 (m, 2H)、1.20 (m, 3H)、1.21 (m, 2H)、1.12 (d, 3H)、1.11 (m, 3H)、1.10 (d, 4H)、1.08 (d, 2H)、1.04 (d, 2H)、0.91 (m, 3H)。

40

¹³C - NMR (75 MHz, CDCl₃) : 178.29、176.95、170.72、166.70、145.33、142.39、132.08、127.03、125.71、117.48、107.06、104.03、101.62、94.05、82.62、78.3

50

5、77.09、76.87、76.45、76.02、73.67、73.05、73.01、72.36、70.36、69.88、69.81、69.47、68.29、67.16、66.10、65.00、62.38、61.95、48.84、44.57、42.72、41.61、41.51、39.83、35.69、34.76、34.54、34.36、30.99、28.85、26.93、26.18、22.06、21.38、21.19、20.71、20.58、17.19、15.60、13.96、13.52、10.69、8.52、7.52、6.84、

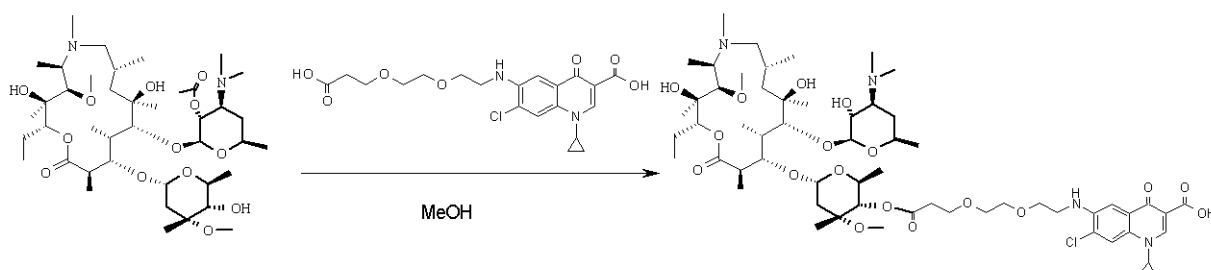
【0313】

実施例 9

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 11 - O - メチル - アジスロマイシン

10

【化97】



20

実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 および 2' - O - アセチル - 11 - O - メチル - アジスロマイシンから標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：CH₂Cl₂ - MeOH - NH₃：90：15：1.5）により精製し、EtOAc：n - ヘキサンから 2 回沈殿させて、純度 95.8% の標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z：[MH]⁺ = 1184.1。

【0314】

実施例 10

実施例 9 の酢酸塩

実施例 9 (0.3 g、0.25 mmol) の EtOAc (2.5 mL) 中溶液に酢酸 (0.032 mL、0.56 mmol) を氷浴中にて攪拌しながら添加した。ジイソプロピルエーテル (15 mL) および n - ヘキサン (30 mL) を添加して、沈殿した酢酸塩（純度 92.5%）0.289 g を得た。

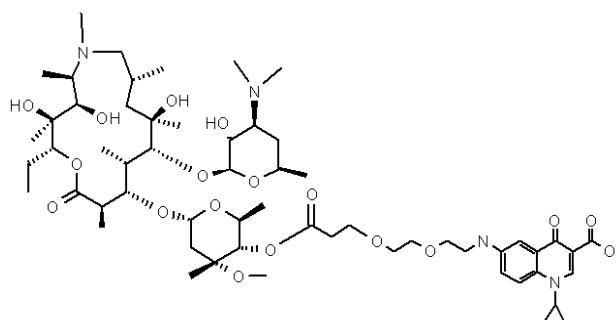
30

【0315】

実施例 11

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化98】



40

実施例 8 (300 mg、0.26 mmol) をエタノール 20 mL に溶解し、10% Pd/C 100 mg を添加し、該混合物を H₂ 圧 (5 バール) 下にて 15 時間攪拌した。カ

50

ラムクロマトグラフィー (DCM - MeOH - NH₃ = 90 : 5 : 0.5) により標記化合物 200 mg を得た。

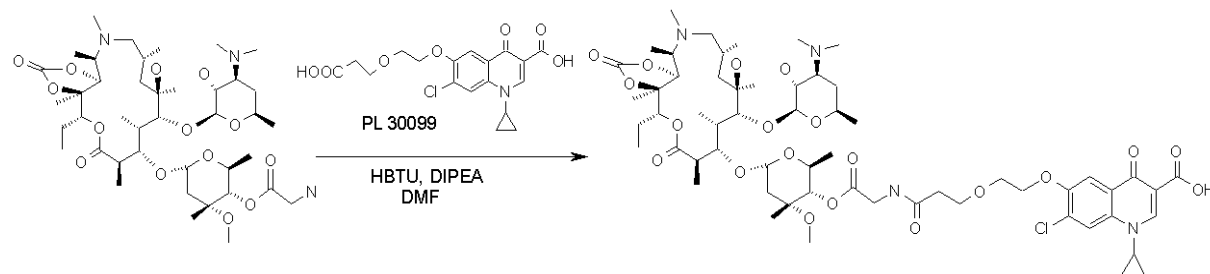
MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1136.38。

【0316】

実施例 12

4'' - O - (2 - {3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル

【化99】



10

中間体 26 (100 mg、0.25 mmol) および HBTU (91.04 mg、0.24 mmol) の DMF (720 μL) 中溶液に DIPEA (61.6 μL、0.35 mmol) を添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、中間体 11 (147.12 mg、0.18 mmol) を 2 ~ 3 分の間数回に分けて添加した。攪拌を室温で 3 日間続けた。次いで、H₂O 10 mL を添加し、EtOAc 40 mL で 3 回抽出した。有機層を NaHCO₃ (3 × 20 mL) および NaCl (3 × 20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。粗製生成物を系 (CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH = 90 : 9 : 0.5) での SPE クロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (純度 96.3%) 24.17 mg を得た。

20

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1210.6

¹³C - NMR (125 MHz, CD₃OD) : 5.7、8.6、10.15、14.56、20.37、22.32、23.31、23.82、23.86、27.46、27.71、30.59、30.87、31.86、32.87、33.19、35.09、35.99、36.76、37.58、40.54、42.15、43.04、43.72、46.53、48.64、48.81、48.98、49.15、49.32、49.49、49.66、62.54、64.21、64.94、66.52、68.47、68.64、68.67、70.35、70.67、71.79、74.56、75.35、77.85、79.26、81.07、84.90、86.65、88.10、96.39、102.29、103.62、109.16、120.41、128.38、131.44、136.96、154.98、171.30、174.54、177.93、179.42。

30

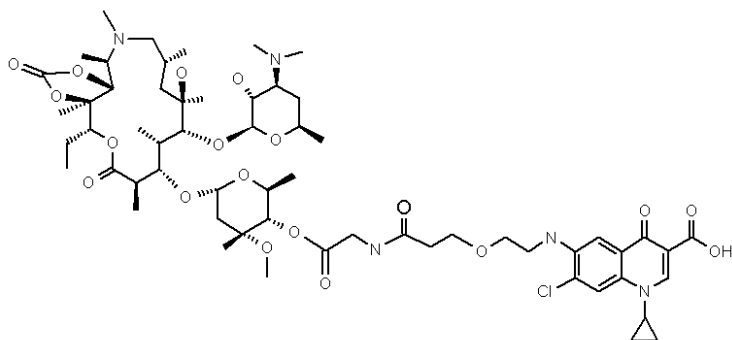
【0317】

実施例 13

4'' - O - (2 - {3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル

40

【化 1 0 0】



10

実施例 12 の方法を使用して、中間体 11 および 6 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸から標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1209.1

¹³C - NMR (75 MHz, CD₃OD) : 3.59、6.43、7.91、8.05、9.01、11.93、12.45、13.34、16.44、19.67、20.21、20.34、21.20、21.75、25.33、25.56、28.48、28.76、29.76、31.08、32.95、33.83、34.92、35.52、38.43、40.05、40.96、41.63、42.39、44.44、46.18、46.46、46.74、47.03、47.31、47.60、47.88、48.20、52.82、60.47、62.08、64.37、66.11、66.41、66.57、68.23、69.69、72.45、73.22、75.47、77.11、78.92、82.76、84.48、85.93、94.26、101.06、101.53、103.12、117.94、152.84、169.13、172.53、177.25。

20

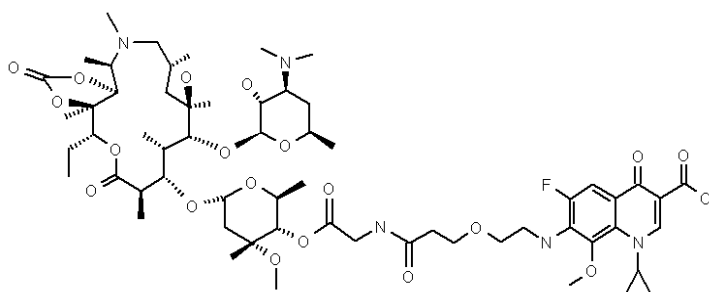
【0318】

実施例 14

4'' - O - (2 - {3 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - プロピオニルアミノ} - アセチル) - アジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル

30

【化 1 0 1】



40

実施例 12 の方法を使用して、中間体 11 および 7 - [2 - (2 - カルボキシ - エトキシ) - エチルアミノ] - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸から標記化合物を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1223.6

【0319】

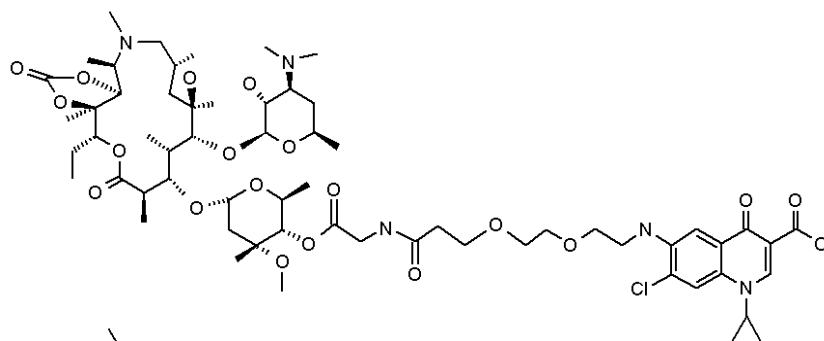
実施例 15

4'' - O - [2 - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル (A) および

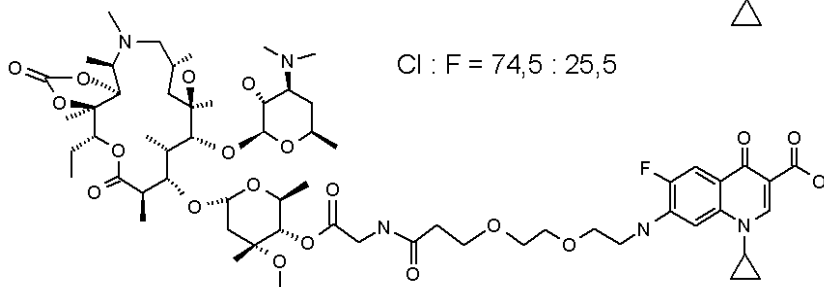
50

4'' - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン - 11,12 - 環状炭酸エステル (B)

【化 102】



10



Cl : F = 74,5 : 25,5

20

中間体 27 (800 mg) および HBTU (650 mg) の DMF (5.2 mL) 中溶液に DIPEA (450 μ L) を添加した。中間体 11 (1.5 g) を DMF (3 mL) で希釈し、反応混合物に添加した。攪拌を室温で 2 日間にわたって続けた。次いで、 H_2O 50 mL を添加し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機層を $NaHCO_3$ (3×100 mL) および $NaCl$ (3×100 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空蒸発させた。生成物 (0.73 g) を系 ($CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH = 100 : 6 : 0.1$) での SPE クロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 102 mg を比率 25.5 : 74.5 のフルオロ誘導体およびクロロ誘導体の混合物として単離した (純度 93.5 %)。

30

MS (ES +) m/z [MH_2]²⁺ = 618.9 ((A) について)

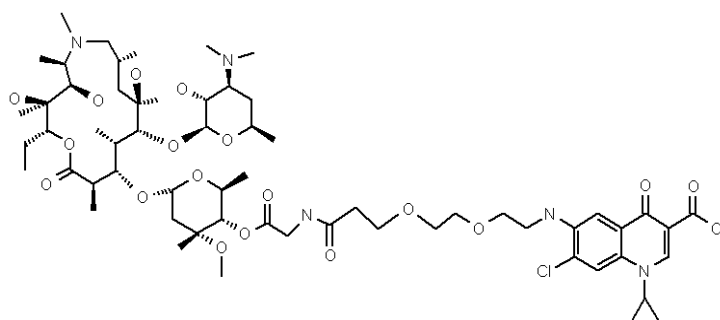
MS (ES +) m/z [MH_2]²⁺ = 626.9 ((B) について)

【 0320 】

実施例 16

4'' - O - [2 - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニルアミノ) - アセチル] - アジスロマイシン

【化 103】



40

実施例 15 の方法を使用して、中間体 7 および中間体 12 から標記化合物を得た。

MS (ES +) m/z : [MH]⁺ = 1226.4。

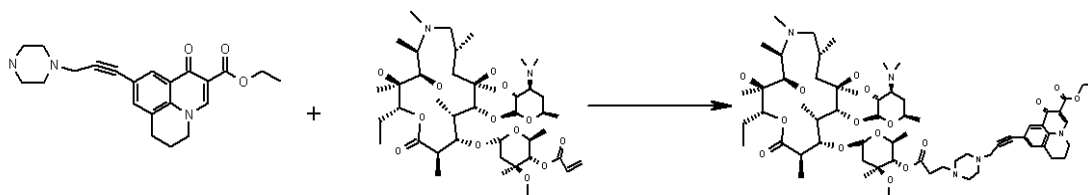
50

【0321】

実施例 17

4'' - O - { 2 - [3 - ({ 2 - [3 - (6 - エトキシカルボニル - 7 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H,7H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 9 - イル) - プロパ - 2 - イルアミノ] - エチル } - プロピル - アミノ) - プロピオニルアミノ] - アセチル } - アジスロマイシン

【化104】



10

4'' - O - アクリルロイル - アジスロマイシン (116.29 mg、0.613 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中溶液に中間体 15 (0.22 g、0.58 mmol)、トリエチルアミン (0.065 mL) および水 (0.162 mL) を添加し、懸濁液を 85 に 24 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を DCM および水 (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を NaCl および NaHCO₃ (2 × 20 mL) で洗浄し、K₂CO₃ で乾燥させ、真空蒸発させた。生成物を EtOAc / n - ヘキサンから沈殿させて、粗製生成物 (0.35 g) を得た。生成物 (0.17 g) をカラムクロマトグラフィー (DCM - MeOH - NH₃ = 90 : 3 : 0.5) により精製して標記生成物 (0.036 g) を得た。

20

MS (ES⁺) m / z : [MH]⁺ = 1182.5

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.37 (1H, Q)、8.30 (1H, Q)、7.45 (1H, Q)、5.16 (1H, H - 1'')、4.70 (1H, H - 4'')、4.57 (1H, H - 1')、4.41 (1H, H - 5'')、4.38 (2H, CH₂ - Q)、4.26 (1H, H - 3)、4.17 (2H, CH₂ - Q)、3.80 (1H, H - 5')、3.69 (1H, H - 11)、3.63 (1H, H - 5)、3.52 (2H, CH₂)、3.31 (3H, 3'' OMe)、3.25 (1H, H - 2')、3.02 (2H, CH₂ - Q)、2.76 (1H, H - 2)、2.72 (11H, CH₂ + 4 × CH₂ - P + H - 10)、2.54 (4H, CH₂ + H - 3' + H - 9a)、2.37 (1H, H - 2'' a)、2.24 (2H, CH₂ - Q)、2.04 (2H, H - 8 + H - 9b)、1.89 (1H, H - 14a)、1.75 (1H, H - 7a)、1.67 (1H, H - 4'a)、1.61 (1H, H - 2'' b)、1.49 (1H, H - 14b)、1.40 (3H, CH₃ - Q)、1.30 (3H, 6Me)、1.26 (2H, H - 7b + H - 4'b)、1.21 (3H, 5' Me)、1.20 (3H, 2Me)、1.16 (3H, 5'' Me)、1.13 (3H, 3'' Me)、1.10 (3H, 12Me)、1.09 (3H, 10Me)、1.05 (3H, 4Me)、0.91 (3H, 8Me)、0.88 (3H, 15Me)。

30

¹³C - NMR (75 MHz, CDCl₃) : 178.89、173.73、172.01、165.68、147.81、135.98、134.50、129.04、128.77、126.91、119.64、110.80、102.33、94.67、85.51、84.40、83.25、78.83、77.73、77.47、74.27、73.81、73.61、73.05、70.94、70.11、67.83、65.67、62.98、62.50、60.89、53.46、52.80、52.73、52.07、49.42、47.70、45.15、42.24、42.23、40.39、36.30、35.01、32.51、28.98、27.56、26.79、26.45、22.00、21.88、21.32、21.27、21.19、17.86、16.20、14.44、14.12、11.28、9.10、7.43

40

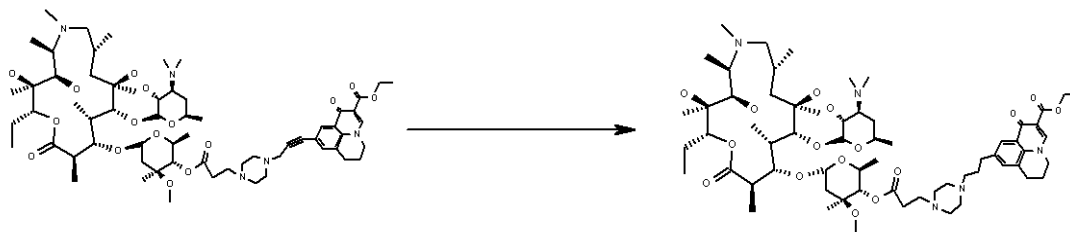
【0322】

実施例 18

4'' - O - { 2 - [3 - ({ 2 - [3 - (6 - エトキシカルボニル - 7 - オキソ - 2,3 -

50

ジヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド[3, 2, 1 - i j]キノリン - 9 - イル) - プロピルアミノ] - エチル} - プロピル - アミノ) - プロピオニルアミノ] - アセチル} - アジスロマイシン
【化 1 0 5】



10

実施例 17 (0.04 g) をメタノール (10 mL) 中にて 10% Pd/C (20 mg) の添加により 5 バールで 20 時間水素添加して、標記生成物 (0.03 g) を得た。

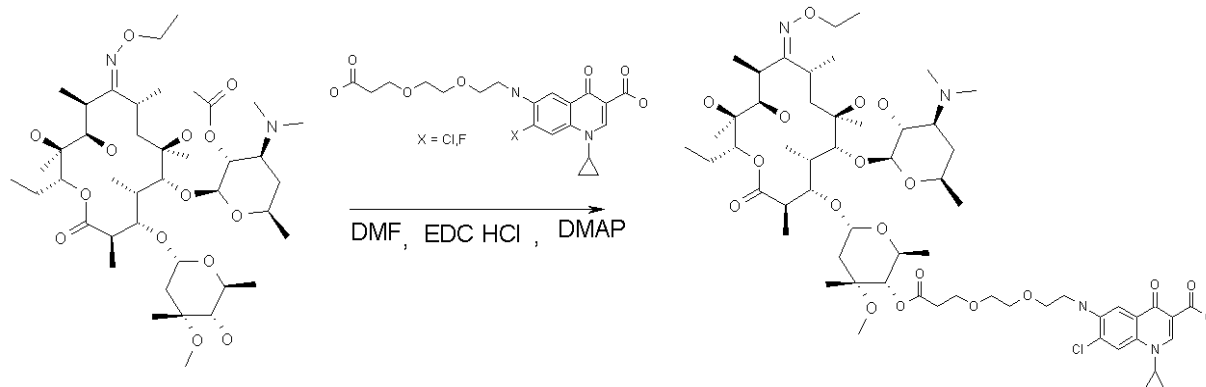
MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1187.6

【0323】

実施例 19

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 9(E) - エトキシイミノ - エリスロマイシン A

【化 1 0 6】



20

乾燥 DMF 4 mL に中間体 27 (1.5 g; 1 当量) を溶解し、氷浴上にて冷却した。該溶液に EDC・HCl (1.09 g; 1.5 当量) を添加し、反応混合物を N₂ 流下にて 0 で 30 分間攪拌した。次いで、2' - O - アセチル - (9E) - エトキシイミノエリスロマイシン A (2.48 g; 0.8 当量) の DMF 4 mL 中溶液を添加し、1 時間後、DMAP (2 × 463 mg; 2 当量) を添加した。得られた混合物を週末にかけて攪拌し、その間に反応混合物を周囲温度に加温した。水および DCM で抽出することにより層を分取した。水層を DCM で 2 回抽出した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、有機溶媒を蒸発させた。泡沫状残留物 (260 mg) を MeOH (20 mL) に溶解し、該溶液を 60 で加熱しながら一夜攪拌した。メタノールを真空下にて蒸発させ、泡沫状の残留物を、溶離液として DCM - MeOH - NH₄OH = 90 : 5 : 0.5 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収したクロロ誘導体を有するフラクションを EtOAc / ヘキサンから沈殿させた。

30

40

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1197

【0324】

実施例 20

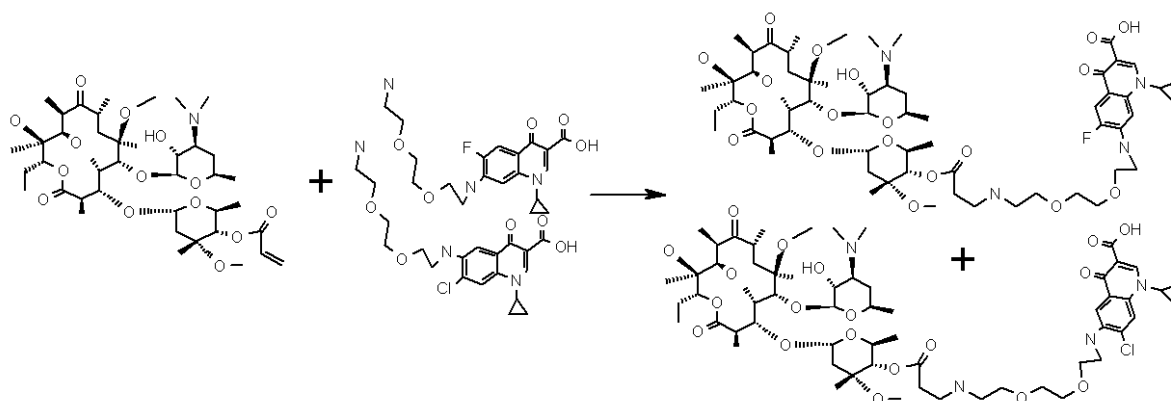
4'' - O - [3 - (2 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A および

4'' - O - [3 - (2 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ

50

}-エチルアミノ)-プロピオニル]-6-O-メチル-エリスロマイシンA

【化107】



10

中間体19(0.26mg)の CH_3CN (10mL)、 H_2O (2mL)および Et_3N (0.3mL)中溶液に中間体28(0.25mg、(A)および(B)の混合物)を添加し、得られた混合物を70℃で17時間加熱した。反応溶液に EtOAc (50mL)および水(50mL)を添加し、pHを10に調整し、層を分取した。水性相を EtOAc (50mL)で洗浄した。合わせた有機層を減圧濃縮し、残留物を、 $\text{DCM}-\text{MeOH}-\text{NH}_4\text{OH}=90:9:1.5$ を使用してシリカゲルにて精製して、 $^1\text{H NMR}$ によって決定した7-クロロおよび6-フルオロの2種類の誘導体の比率2:1の混合物として標記化合物を得た(315mg)。

20

$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z: [\text{MH}]^+ = 1195$ (6-フルオロ誘導体)

$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z: [\text{MH}]^+ = 1211$ (7-クロロ誘導体)

【0325】

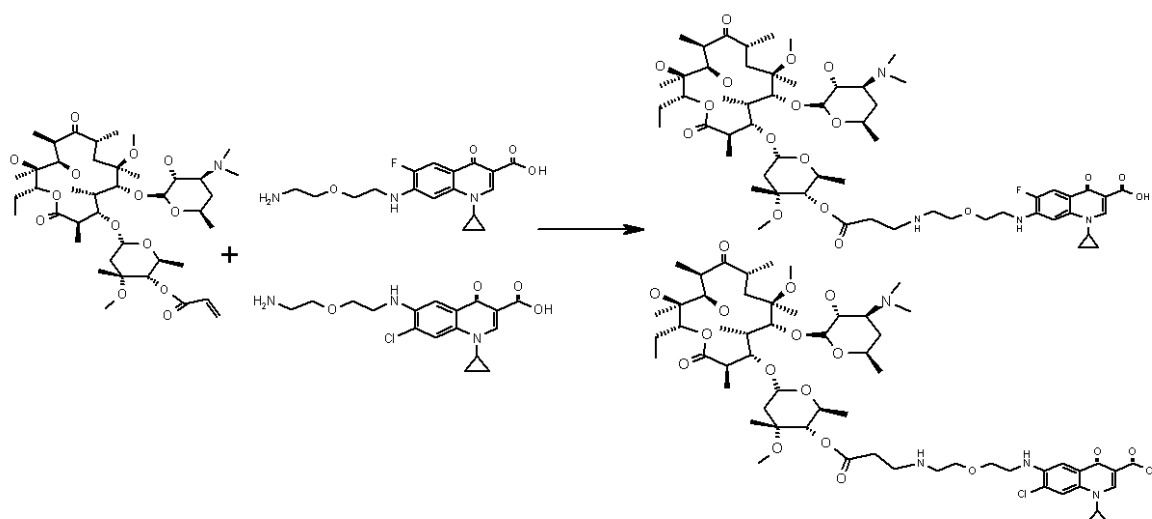
実施例21

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-7-クロロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-6-イルアミノ)-エトキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンAおよび

4"-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-6-フルオロ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-イルアミノ)-エトキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA

30

【化108】



40

中間体20(50mg、0.06mmol)および中間体30(50mg、0.14mmol、2当量)の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=10/1$ (11mL)中溶液に Et_3N (0.25mL、0.18mmol、3当量)を添加し、反応混合物を70℃で48時間撹拌した。溶

50

媒を蒸発させ、EtOAc 30 mLを添加し、NaHCO₃水溶液(30 mL)で抽出した。有機層を蒸発させ、生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂ - MeOH - NH₃ = 90 : 15 : 1.5)により精製して、クロロ誘導体およびフルオロ誘導体の混合物として標記化合物 18 mgを得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1151.4 (6 - フルオロ誘導体)

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1167.8 (7 - クロロ誘導体)

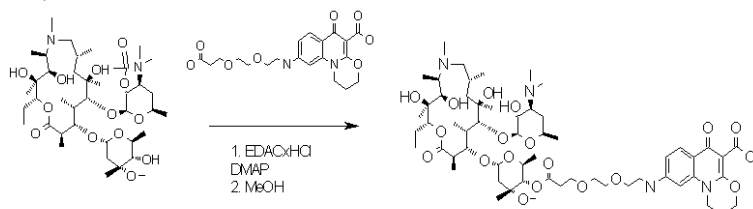
【0326】

実施例 22

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (10 - カルボキシ - 9 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H, 9H - 1 - オキサ - 4a - アザ - フェナントレン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

10

【化109】



中間体 1 f (470 mg、1.12 mmol)をDMF/4 (6 mL)に溶解し、N₂雰囲気下にて0℃に冷却した。この溶液にEDAC・HCl (2当量)を添加し、5分間攪拌した。次いで、DCM/4 (2.5 mL)中の2' - O - アセチル - アジスロマイシン (1.3 g、1.68 mmol)、およびDMAP (3当量)を添加し、3日間攪拌した。水およびEtOAcを添加し、層を分取した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をK₂CO₃で乾燥させ、蒸発させて、出発化合物との混合物中にて粗製2' - O - アセチル - 保護生成物を得た。得られた生成物をMeOH (60 mL)に溶解し、該溶液を55℃にて24時間攪拌した。メタノールを真空下にて蒸発させ、残留物をEtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 310 mgを得た。

20

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1152

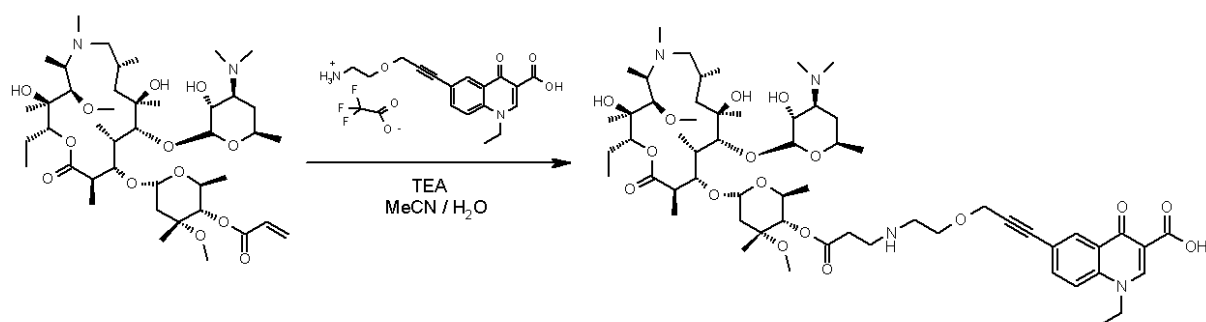
【0327】

実施例 23

11 - O - メチル - 4'' - O - (3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

30

【化110】



40

中間体 9 (0.3 g)のMeCN (3 mL)およびH₂O (1 mL)中溶液にトリエチルアミン (0.525 mL)を添加した。該溶液を室温で20分間攪拌した。中間体 14 b (0.145 g)のMeCN (7 mL)中溶液を添加し、混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、DCM (10 mL)およびH₂O (10 mL)を添加し、2 M NaOHによりpHを9.2に調整し、有機層を分取し、蒸発させた。該生成物を系(DCM - MeOH - NH₃ = 90 : 13 : 1.8)でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc / n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 18 mgを得た。

50

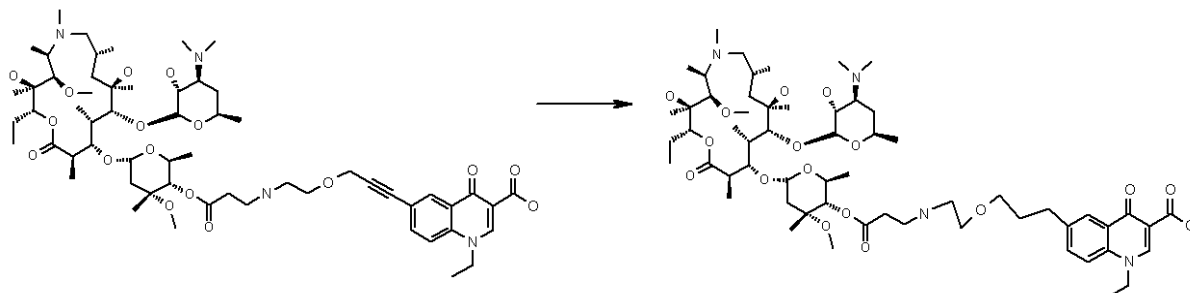
MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1131.57

【0328】

実施例 24

11 - O - メチル - 4'' - O - (3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エチルアミノ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化111】



10

室温にて実施例 23 (15 mg) を MeOH (20 mL) に溶解し、10% Pd/C (15 mg) の存在下にて 4 バール圧下で 5 時間水素添加した。該混合物を濾過し、蒸発させ、該生成物を EtOAc/n-ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 2 mg を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1135.6

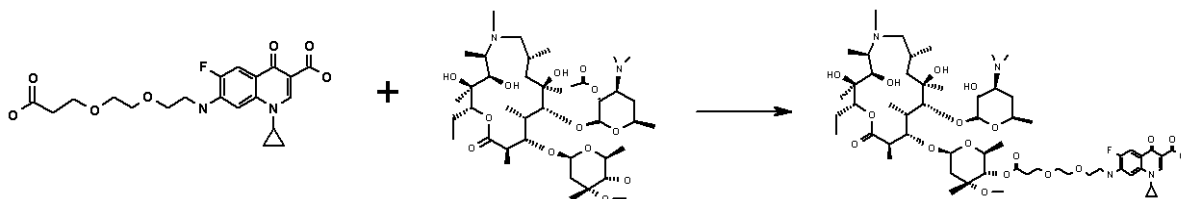
20

【0329】

実施例 25

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化112】



30

実施例 6 の方法を使用して、中間体 27A (600 mg、1.19 mmol) および 2' - O - アセチル - アジスロマイシン (1.4 g、1.8 mmol) から標記化合物 200 mg を得た。

MS (ES+) m/z : [MH]⁺ = 1153.4

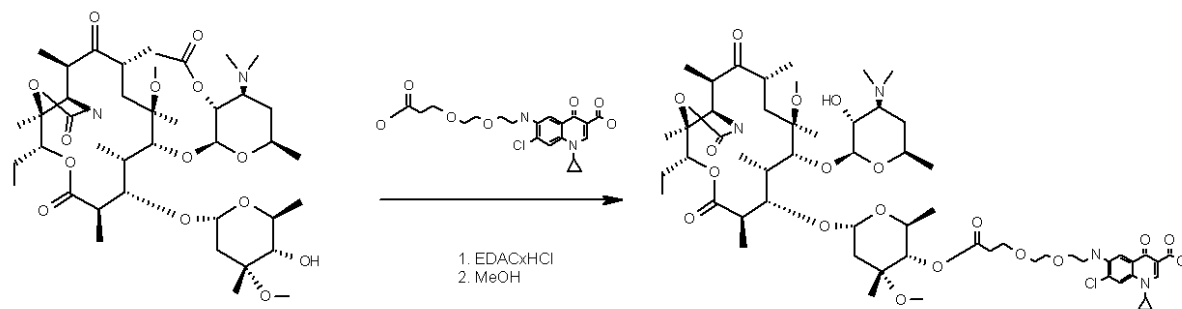
【0330】

実施例 26

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A - 11,12 - 環状カルバミン酸エステル

40

【化 1 1 3】



10

実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 (0.3 g、0.68 mmol) および 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A - 11, 12 - 環状カルバミン酸エステル (1.1 g、1.36 mmol) から粗製生成物を得た。カラムクロマトグラフィー処理して (溶離液 : DCM : MeOH : NH₃ = 90 : 5 : 0.5)、標記化合物 200 mg を得た。

MS (ES⁺) m/z : [MH]⁺ = 1194.85

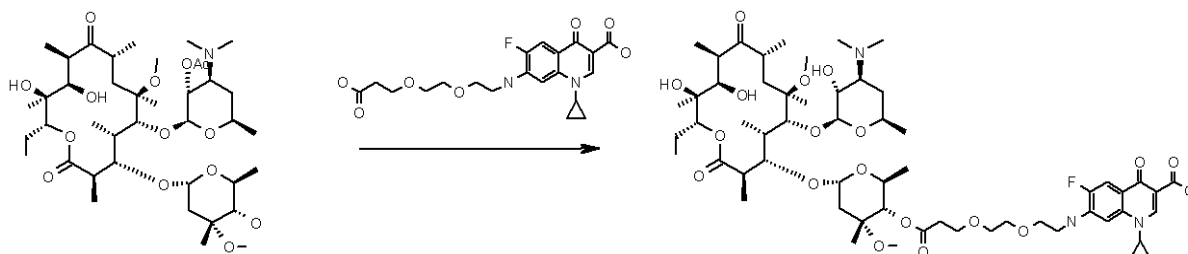
【 0 3 3 1】

実施例 2 7

4'' - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

20

【化 1 1 4】



30

実施例 6 の方法を使用して、中間体 27A (500 mg、1.19 mmol) および 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A (1.87 g、2.37 mmol) から粗製生成物を得た。溶離液 : DCM - MeOH - NH₃ = 90 : 5 : 0.5 でのカラムクロマトグラフィー処理により、標記化合物 300 mg を得た。

MS (ES⁺) m/z : [MH]⁺ = 1153.35

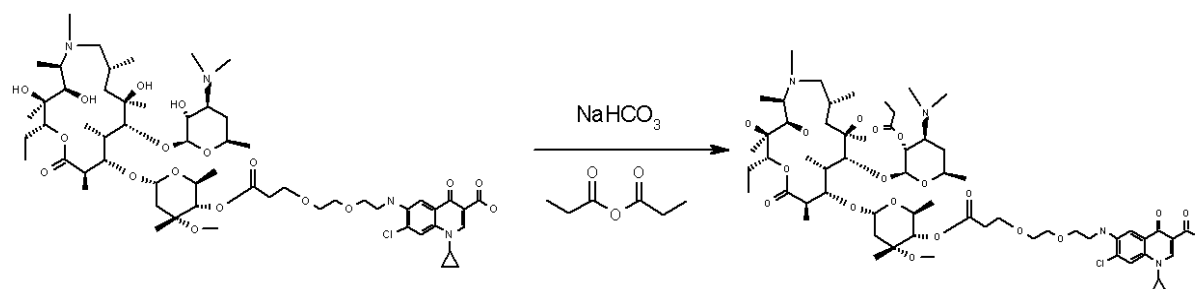
【 0 3 3 2】

実施例 2 8

2' - O - プロピオニル - 4'' - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - アジスロマイシン

40

【化 1 1 5】



実施例 8 (200 mg、0.17 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、その溶液に

50

NaHCO_3 (67 mg、0.79 mmol) および無水プロピオン酸 (0.27 ml、0.207 mmol) を添加し、室温で一夜撹拌した。該反応混合物に H_2O (15 mL) を添加し、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を分取し、ブラインで洗浄し、溶媒を減圧下にて蒸発させて、標記化合物 150 mg を得た。

MS (ES+) m/z : $[\text{MH}]^+ = 1126.87$

【0333】

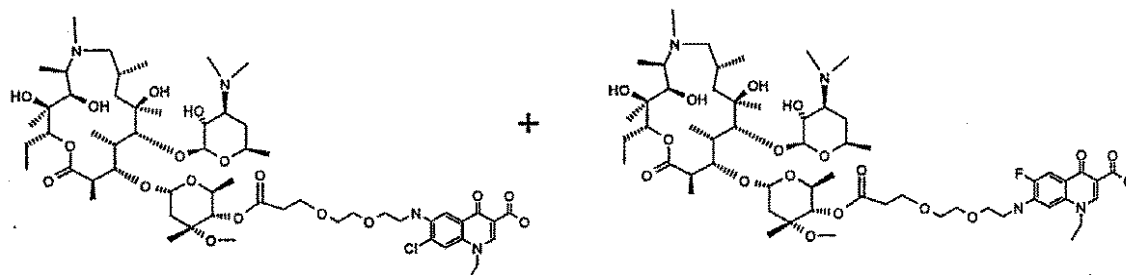
実施例 29

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン (A) および

10

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン (B)

【化116】



実施例 29A

実施例 29B

20

実施例 6 の方法を使用して、中間体 33A および 33B の混合物 (400 mg、0.9 mmol) および 2' - O - アセチル - アジスロマイシン (1.4 g、1.8 mmol) からクロロ化合物 (A) およびフルオロ化合物 (B) の混合物 (700 mg) を得た。

HPLC / MS によると、生成物は (A) : (B) = 1 : 1 を含有する。

HPLC / MS (ES) m/z : $[\text{MH}]^+ = 1158.84$ (実施例 29A)

$[\text{MH}]^+ = 1142.42$ (実施例 29B)

カラムクロマトグラフィー処理 (溶離液 : DCM - MeOH - $\text{NH}_3 = 90 : 5 : 0.5$) により、標記化合物 (A) 300 mg および標記化合物 (B) 250 mg を得た。

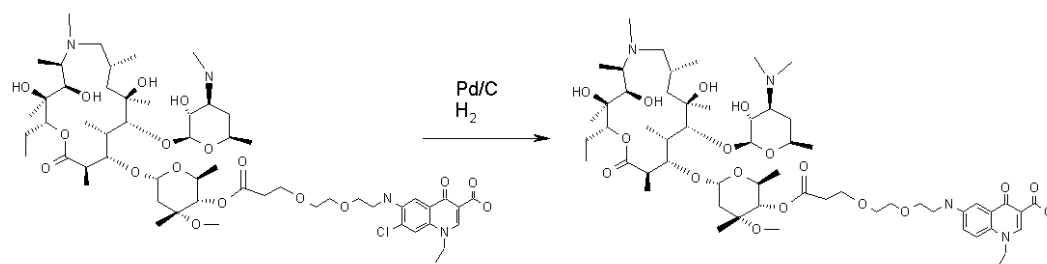
30

【0334】

実施例 30

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化117】



40

実施例 11 の方法を使用して、実施例 29A (100 mg、0.086 mmol) から標記化合物 90 mg を得た。

HPLC / MS (ES) m/z : $[\text{MH}]^+ = 1124.5$

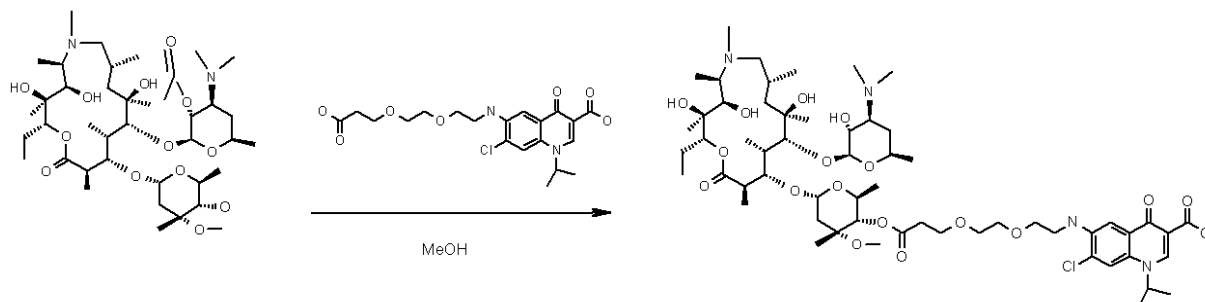
【0335】

実施例 31

50

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 1 8】



10

実施例 6 の方法を使用して、中間体 3 4 (600 mg、1.36 mmol) および 2' - O - アセチル - アジスロマイシン (1.79 g、2.26 mmol) から標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンからの沈殿により精製して、標記化合物 700 mg を得た。

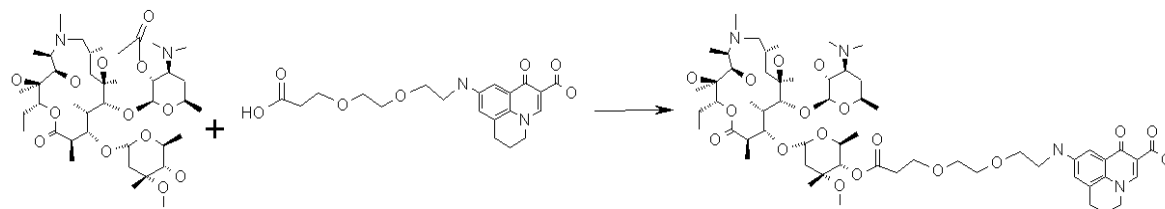
HPLC / MS (ES) m/z : [MH]⁺ = 1172, 9

【0336】

実施例 32

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H, 7H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 9 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 1 9】



30

実施例 6 の方法を使用して、中間体 3 5 (150 mg、0.37 mmol) および 2' - O - アセチル - アジスロマイシン (295 mg、0.39 mmol) から標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンからの沈殿により精製して、標記化合物 104.5 mg を得た。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 0.80 (t, 3H)、0.84 (d, 3H)、0.94 (q, 6H)、1.01 (m, 6H)、1.08 (d, 7H)、1.14 (s, 3H)、1.25 (m, 2H)、1.37 (m, 1H)、1.51 (d, 1H)、1.58 (d, 1H)、1.64 (q, 1H)、1.77 (q, 1H)、1.87 (m, 1H)、1.90 (m, 1H)、2.10 (m, 3H)、2.19 (s, 3H)、2.21 (s, 6H)、2.30 (d, 1H)、2.35 (d, 1H)、2.39 (m, 1H)、2.50 (m, 2H)、2.67 (m, 2H)、2.97 (t, 2H)、3.4 (t, 1H)、3.22 (s, 3H)、3.27 (q, 2H)、3.43 (s, 1H)、3.46 (d, 1H)、3.52 (m, 4H)、3.58 (m, 2H)、3.66 (m, 3H)、4.18 (t, 1H)、4.33 (k, 1H)、4.39 (t, 2H)、4.43 (d, 1H)、4.55 (d, 1H)、4.74 (q, 1H)、4.91 (d, 1H)、6.31 (t, 1H)、7.09 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)。

40

¹³C - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 6.67、8.86、10.88、14.55、17.64、20.47、20.74、20.89、21.43、21.54、22.1、26.00、26.20、27.36、30.09、34.22、34.91、35.67、39.95、41.60、41.68、42.44、44.53、48.80、51.21、

50

5 2.64、61.34、62.15、64.78、66.09、66.76、68.66、69.58、70.47、72.40、73.52、74.90、76.30、77.37、78.02、82.66、94.29、100.22、102.02、105.46、120.43、126.97、128.47、129.91、143.82、146.81、166.87、170.92、176.49、177.3。

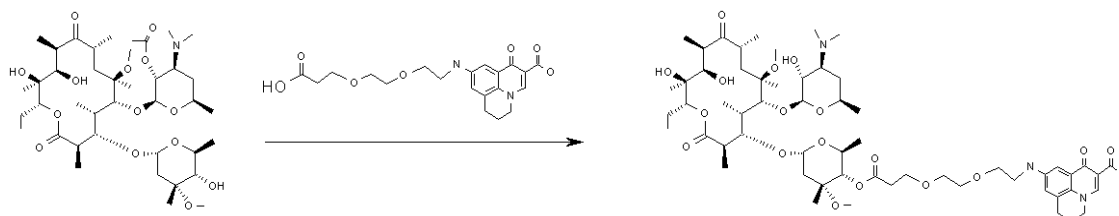
【0337】

実施例 33

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H, 7H - ピリド[3,2,1 - i j]キノリン - 9 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

10

【化120】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 35 (200 mg) および 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A (391 mg) から標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンからの沈殿により精製して、標記化合物 150 mg を得た。

20

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 0.75 (t, 3H)、1.04 (m, 12H)、1.06 (m, 3H)、1.09 (m, 4H)、1.13 (d, 3H)、1.26 (s, 3H)、1.43 (m, 3H)、1.46 (m, 1H)、1.58 (m, 1H)、1.67 (d, 1H)、1.74 (d, 2H)、1.85 (m, 2H)、1.87 (m, 1H)、2.11 (m, 2H)、2.20 (s, 6H)、2.35 (m, 1H)、2.39 (m, 1H)、2.50 (m, 2H)、2.60 (m, 1H)、2.82 (m, 1H)、2.92 (s, 3H)、2.97 (m, 3H)、3.04 (t, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.27 (q, 2H)、3.52 (m, 4H)、3.53 (m, 1H)、3.56 (m, 2H)、3.59 (m, 1H)、3.62 (m, 1H)、3.66 (m, 2H)、4.28 (k, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.56 (d, 1H)、4.85 (d, 1H)、5.05 (d, 1H)、6.28 (m, 1H)、7.8 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)。

30

¹³C - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.90、10.40、11.85、15.89、16.93、17.62、18.05、19.77、20.26、20.63、20.77、21.52、26.21、30.14、34.25、34.90、37.93、40.26、42.47、43.62、44.25、48.86、50.10、52.56、62.40、64.51、66.07、66.82、68.66、68.85、69.58、70.60、72.07、74.10、75.91、77.03、77.75、77.83、79.20、95.44、100.29、101.88、120.34、127.11、128.48、129.81、143.90、146.71、166.91、170.87、175.02、176.40、218.63。

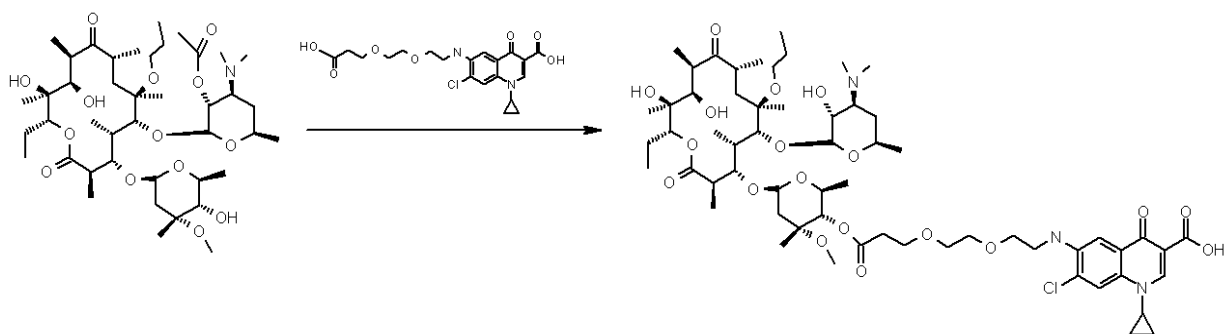
40

【0338】

実施例 34

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - プロピル - エリスロマイシン A

【化 1 2 1】



10

実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 (1 0 0 m g) および 2' - O - アセチル - 6 - O - プロピルエリスロマイシン A (3 7 8 m g 、 2 当量) から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : CH_2Cl_2 - MeOH - NH_3 = 9 0 : 1 3 : 1 . 3) により精製して、標記化合物 (1 m g) を得た。
 $\text{MS (ES +) } m/z [\text{MH}_2]^{2+} = 5 9 9 . 1 0$ 。

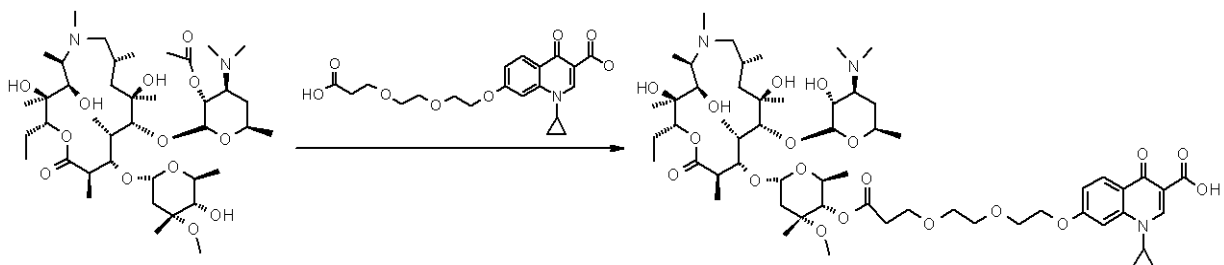
【 0 3 3 9 】

実施例 3 5

4'' - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - アジスロマイシン

20

【化 1 2 2】



30

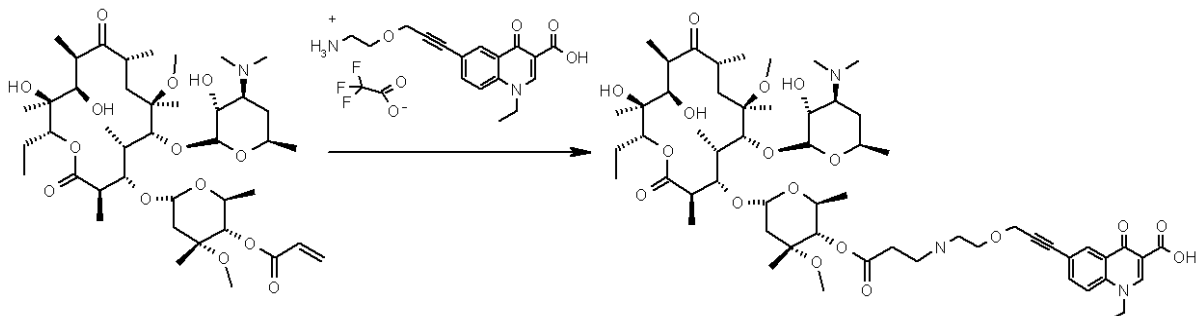
実施例 6 の方法を使用して、中間体 3 6 (1 8 0 m g) および 2' - O - アセチル - アジスロマイシン (7 0 2 m g 、 2 当量) から標記化合物を得た。生成物を $\text{EtOAc} : \text{n} - \text{ヘキサン}$ から沈殿させて、標記化合物 (1 0 0 m g) を得た。
 $\text{MS (ES +) } m/z [\text{MH}_2]^{2+} = 5 6 9 . 0 0$

【 0 3 4 0 】

実施例 3 6

4'' - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エチルアミノ } - プロピオニル) - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A

【化 1 2 3】



40

実施例 2 3 の方法を使用して、中間体 9 (3 0 0 m g) および中間体 2 0 (1 5 0 m g

50

、0.5当量)から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_3 = 90:13:1.3$)により精製し、 $\text{EtOAc} : n\text{-ヘキサン}$ から沈殿させて、純度95%の標記化合物(63mg)を得た。

MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 1117.2。

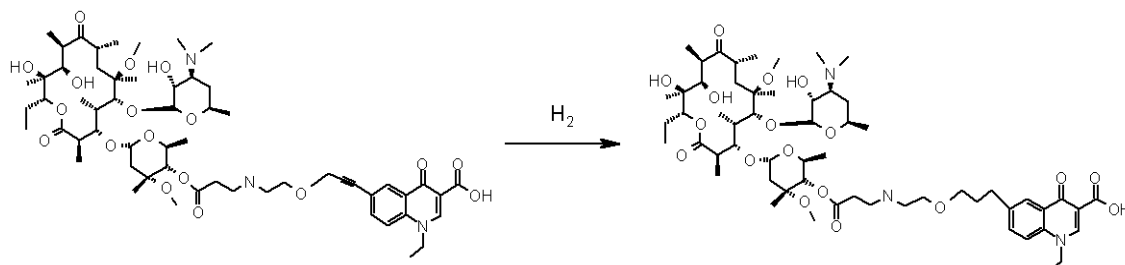
【0341】

実施例37

4''-O-(3-{2-[3-(3-カルボキシ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-プロポキシ]-エチルアミノ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA

【化124】

10



実施例24の方法を使用して、実施例36(50mg)から標記化合物を得た。生成物を $\text{EtOAc} : n\text{-ヘキサン}$ から沈殿させて、純度80%の標記化合物(24mg)を得た。

MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 1121.2。

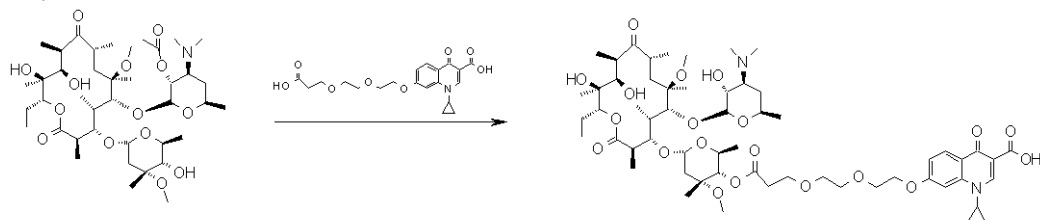
【0342】

実施例38

4''-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-6-O-メチル-エリスロマイシンA

【化125】

30



実施例6の方法を使用して、中間体36(100mg、0.25mmol)および2'-O-アセチル-6-O-メチル-エリスロマイシンA(400mg、2当量)から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_3 = 90:13:1.7$)により精製し、 $\text{EtOAc} : n\text{-ヘキサン}$ から沈殿させて、純度70%の標記化合物(5mg)を得た。

MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 1135.56。

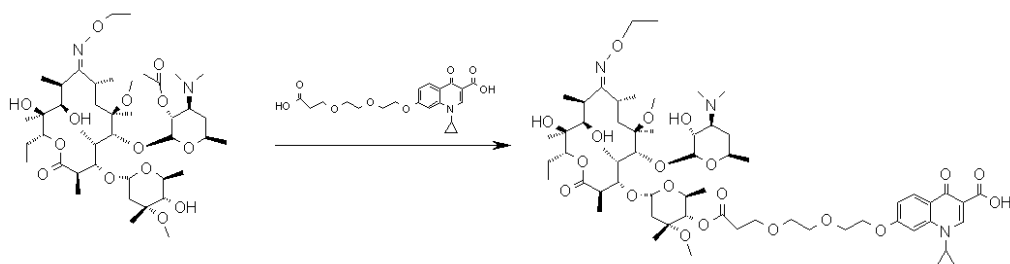
【0343】

実施例39

4''-O-(3-{2-[2-(3-カルボキシ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-9-エチルオキシイミノ-6-O-メチル-エリスロマイシンA

40

【化 1 2 6】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 3 6 (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) および 2 ' - O - アセチル - 9 - エチルオキシミノ - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A (4 0 0 m g 、 2 当量) から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : CH_2Cl_2 - MeOH - NH_3 = 9 0 : 1 3 : 1 . 7) により精製し、 EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、純度 9 4 % の標記化合物 (1 0 m g) を得た。
 $\text{MS} (\text{ES}^+) m/z [\text{MH}_2]^{2+} = 590.12$ 。

10

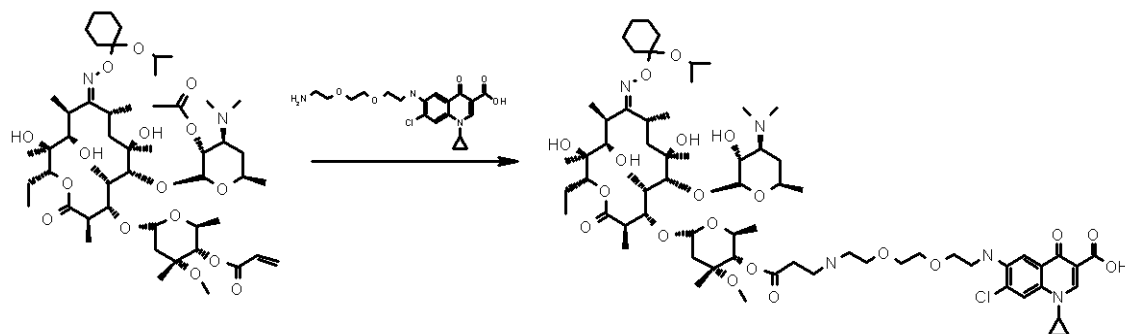
【 0 3 4 4】

実施例 4 0

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルアミノ) - プロピオニル] - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A

20

【化 1 2 7】



30

中間体 2 8 A (5 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) のアセトニトリル (1 . 5 m L) および水 (0 . 5 m L) 中溶液にトリエチルアミン (5 0 μ l 、 2 . 5 当量) を添加し、混合物を室温で 2 0 分間撹拌した。次いで、中間体 3 7 (7 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) のアセトニトリル (3 m L) 中溶液を添加し、反応混合物を 7 0 ° で 2 0 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物に CH_2Cl_2 (5 m L) を添加し、濾過し、濾液を再度蒸発させた。油状残留物 (1 0 5 m g) を MeOH (6 m L) に溶解し、該溶液を 5 0 ° で 2 0 時間撹拌した。 MeOH を蒸発させ、該生成物を、最初に CH_2Cl_2 / n - ヘキサン (7 6 m g) から、次に CH_2Cl_2 / ジ - i - プロピルエーテル / n - ヘキサンから沈殿させて、純度 7 5 % の標記化合物 (6 9 m g) を得た。

40

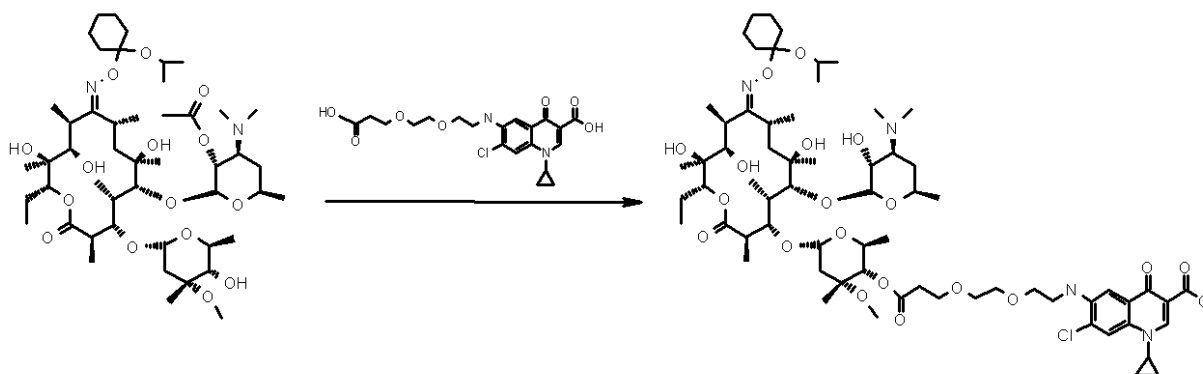
$\text{MS} (\text{ES}^+) m/z [\text{MH}_2]^{2+} = 677.30$

【 0 3 4 5】

実施例 4 1

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A

【化 1 2 8】



10

実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 (4 7 1 m g 、 0 . 7 6 m m o l) および 2' - O - アセチル - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A (3 5 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : CH_2Cl_2 - MeOH - NH_3 = 9 0 : 1 3 : 1 . 7) により精製し、EtOAc : ジ - i - プロピルエーテル : n - ヘキサンから沈殿させて、純度 9 0 % の標記化合物 (5 8 m g) を得た。

MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 1 3 1 0 . 5 4 。

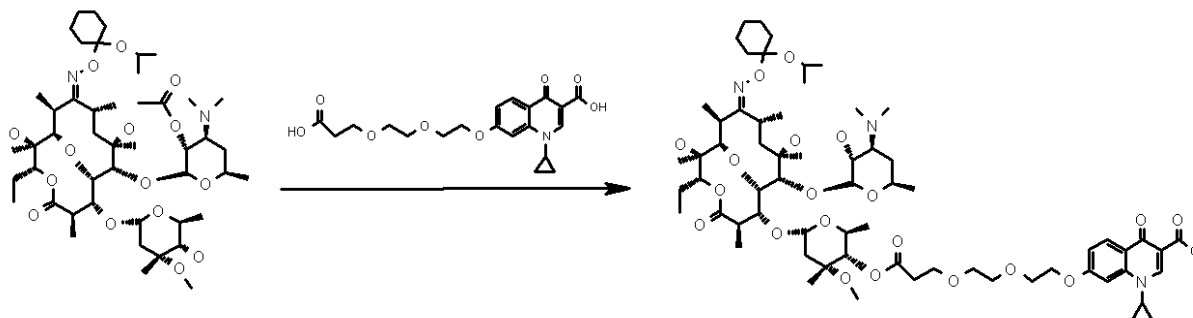
【 0 3 4 6 】

20

実施例 4 2

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A

【化 1 2 9】



30

実施例 6 の方法を使用して、中間体 3 6 (1 3 1 m g 、 0 . 3 2 m m o l) および 2' - O - アセチル - 9 - (1 - イソプロポキシ - シクロヘキシル) オキシイミノ - エリスロマイシン A (1 5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) から標記化合物を得た。生成物を CH_2Cl_2 : ジ - i - プロピルエーテル : n - ヘキサンから沈殿させて、純度 7 0 % の標記化合物 (8 8 m g) を得た。

MS (ES +) m / z [MH ₂] ²⁺ = 1 2 7 6 . 6 4 。

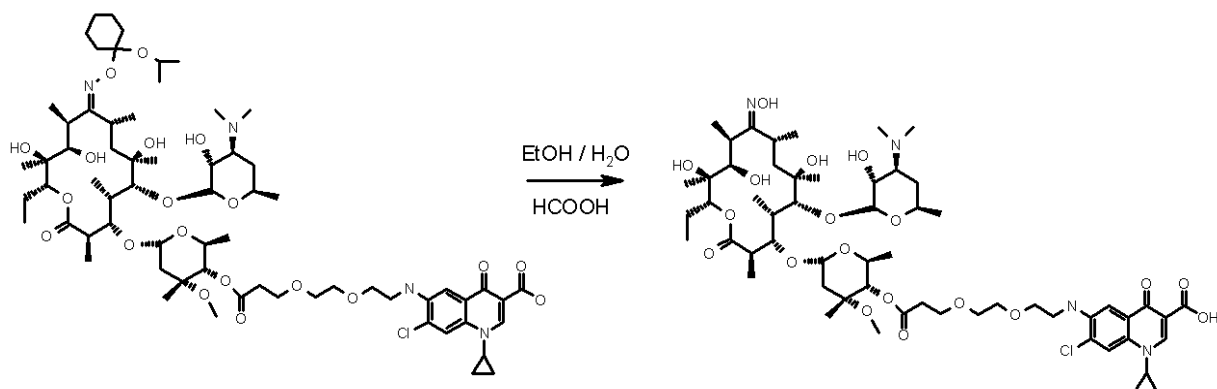
40

【 0 3 4 7 】

実施例 4 3

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 9 - オキシムエリスロマイシン A

【化 1 3 0】



10

実施例 4 1 (2 2 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l) の E t O H (1 m L) 中溶液に水 (2 m L) および H C O O H (1 0 μ L) を添加し、該溶液を室温で 2 0 時間攪拌した。E t O H を蒸発させた後、C H ₂ C l ₂ (2 m L) を添加し、p H を 9 . 5 に調整した。次いで、有機層を分取し、蒸発させて、油状残留物を得た。純粋な生成物を C H ₂ C l ₂ : ジ - i - プロピルエーテルから沈殿させて、標記化合物 5 m g (L C - M S による面積 9 1 %) を得た。

M S (E S +) m / z [M H] ⁺ = 1 1 7 0 . 2 。

【 0 3 4 8 】

20

実施例 4 4

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 9 - オキシムエリスロマイシン A ・ 二酢酸塩

室温での実施例 4 3 (1 6 6 m g) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 中溶液に酢酸 (1 6 μ l 、 2 当量) を添加し、該生成物をジ - i - プロピルエーテル (1 0 m L) の添加により沈殿させて、標記生成物 1 4 8 m g を得た。

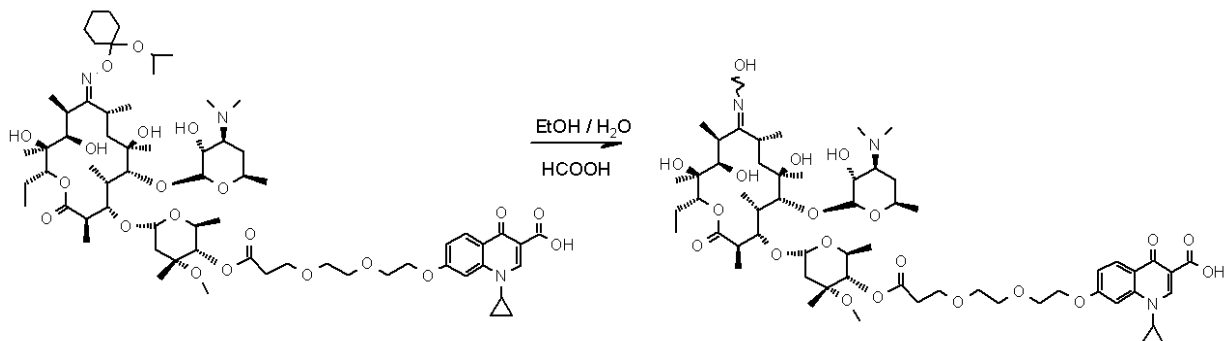
【 0 3 4 9 】

実施例 4 5

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) エリスロマイシン A - 9 (E) - および 9 (Z) - オキシム

30

【化 1 3 1】



40

実施例 4 3 の方法を使用し、実施例 4 2 (4 6 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) から、C H ₂ C l ₂ : ジ - i - プロピルエーテルからの沈殿の後に、E 異性体および Z 異性体の混合物として標記化合物 (5 m g) を得た。H P L C / M S によると、生成物は、E 異性体および Z 異性体を含む。

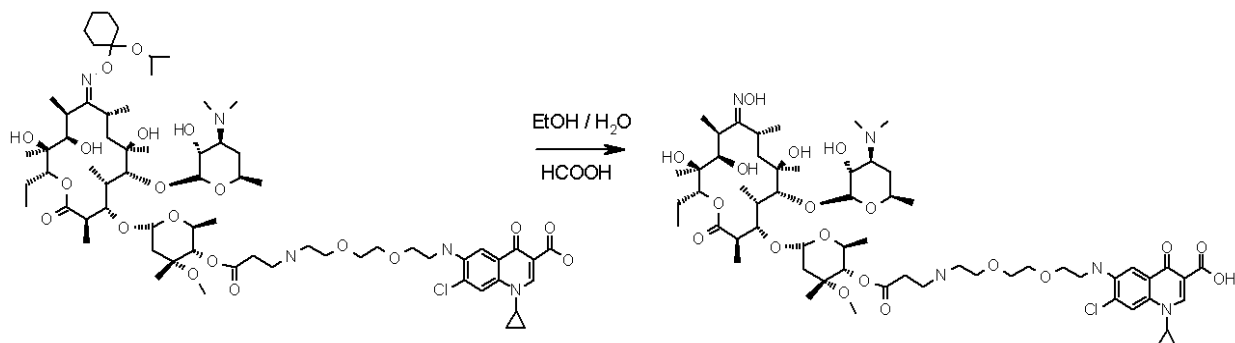
H P L C / M S (E S) m / z : [M H] ⁺ = 1 1 3 7 . 3 。

【 0 3 5 0 】

実施例 4 6

50

4'' - O - [3 - (2 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルアミノ) - プロピオニル] - 9 - オキシムエリスロマイシン A
【化 1 3 2】



10

実施例 43 の方法を使用し、実施例 40 (60 mg、0.043 mmol) から、 CH_2Cl_2 : ジ - i - プロピルエーテルからの沈殿の後に、純度 70 % の生成物として標記化合物 (17 mg) を得た。

MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 1213.3。

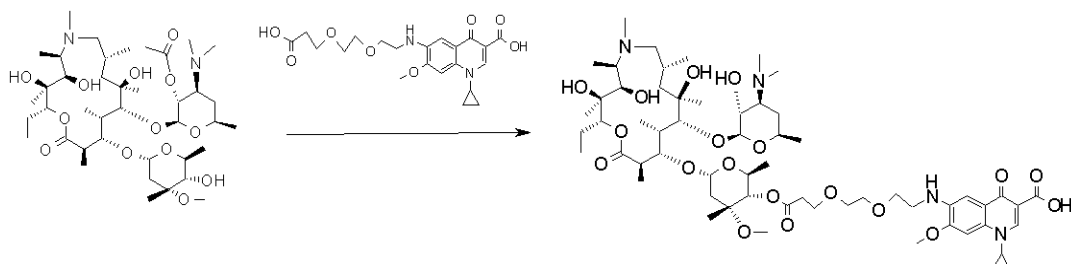
【0351】

実施例 47

20

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 3 3】



30

実施例 6 の方法を使用して、中間体 38 (1.1 g) および 2' - O - アセチル - アジスロマイシン (2.0 g、3 mmol) から標記化合物を得た。生成物を EtAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 (230 mg) を得た。

MS (ES+) m/z [MH₂]²⁺ = 583.4。

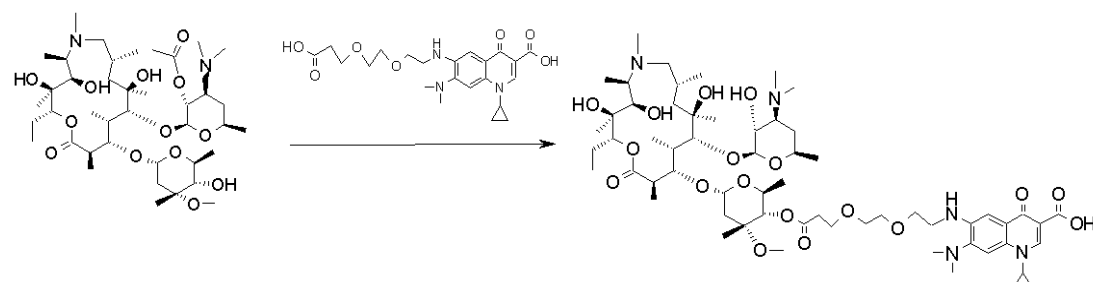
【0352】

実施例 48

40

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 7 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) アジスロマイシン

【化 1 3 4】



50

実施例 6 の方法を使用して、中間体 39 および 2'-O-アセチル-アジスロマイシン (2.5 g、3 mmol) から標記化合物を得た。生成物を EtAc : n-ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 (231 mg) を得た。

MS (ES+) m/z [MH₂]²⁺ = 589.4。

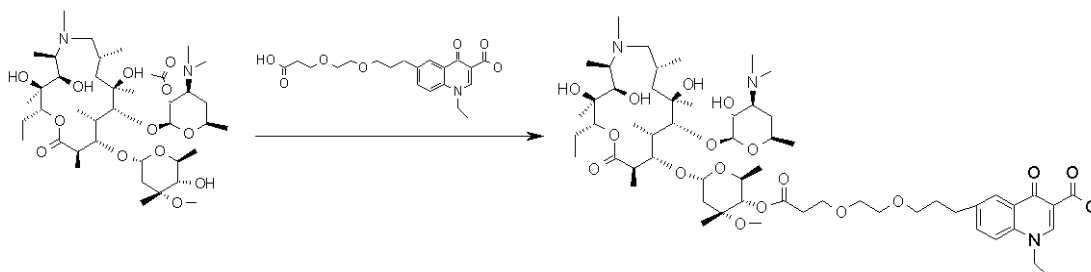
【0353】

実施例 49

4"-O-(3-{2-[3-(3-カルボキシ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-イル)-プロポキシ]-エトキシ}-プロピオニル)-アジスロマイシン

【化135】

10



実施例 6 の方法を使用して、中間体 42 (3.75 g、0.0096 mol)、2'-O-アセチル-アジスロマイシン (9.11 g、0.012 mol)、EDACxHCl (3.67 g、0.019 mol) および DMAP (2.35 g、0.019 mol) から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂ - MeOH - NH₃ = 90 : 9 : 1.5) により精製し、EtOAc : n-ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 (7 g) を得た。

20

LC/MS (ES+) m/z [MH]⁺ = 1122.6

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) : 9.03 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 4.91 (d, 1H); 4.73 (dd, 1H); 4.59 (t, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.17 (dd, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.64 (m, 2H); 3.50 (ov, 2H); 3.47 (ov, 1H); 3.45 (ov, 1H); 3.43 (ov, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 2.81 (t, 2H); 2.67 (ov, 1H); 2.67 (ov, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.35 (dd, 1H); 2.31 (d, 1H); 2.21 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.11 (t, 1H); 1.88 (ov, 1H); 1.85 (ov, 2H); 1.85 (ov, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.66 (dd, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.51 (d, 1H); 1.42 (t, 3H); 1.37 (m, 1H); 1.27 (dd, 1H); 1.12 (s, 3H); 1.1 (s, 3H); 1.09 (ov, 1H); 1.08 (d, 3H); 1.07 (dd, 3H); 1.03 (d, 3H); 1.01 (s, 3H); 0.96 (d, 3H); 0.94 (d, 3H); 0.84 (d, 3H); 0.79 (t, 3H)

30

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) : 177.44; 177.03; 170.92; 166.09; 148.46; 140.23; 137.35; 134.89; 125.45; 124.55; 118.03; 107.47; 102.02; 94.30; 82.66; 78.01; 77.34; 76.29; 74.87; 73.52; 72.40; 72.04; 70.45; 69.37; 69.66; 69.23; 68.61; 66.75; 66.09; 64.78; 62.16; 61.39; 48.79; 44.53; 41.59; 40.23; 35.66; 34.94; 34.24; 31.10; 30.99; 30.56; 27.31; 25.98; 22.00; 21.56; 20.88; 20.49; 17.64; 14.54; 10.88; 8.86; 6.67; 4.89。

40

【0354】

50

实施例 50

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - アジスロマイシン・二酢酸塩

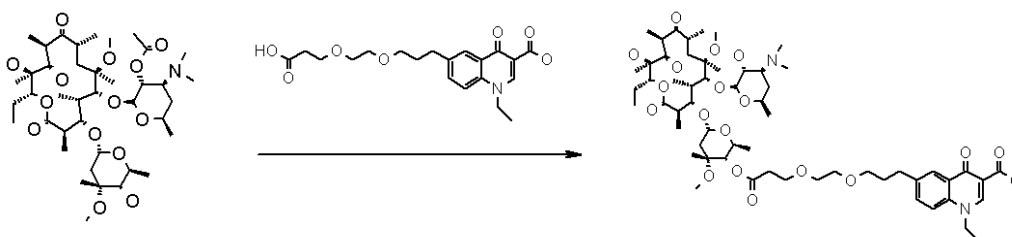
実施例 49 (150 mg、0.134 mmol) の EtOAc (10 mL) 中溶液に酢酸 (0.017 mL、0.29 mmol) を室温にて攪拌しながら添加した。n - ヘキサン (100 mL) の添加後に沈殿物が生じ、それを濾過して、標記生成物 (135 mg) を得た。

【 0 3 5 5 】

实施例 5 1

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A

【化 1 3 6】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 42 および 2'-O-アセチル-6-O-メチルエリスロマイシン A から標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n-ヘキサンから沈殿させて、標記化合物 (112 mg) を得た。

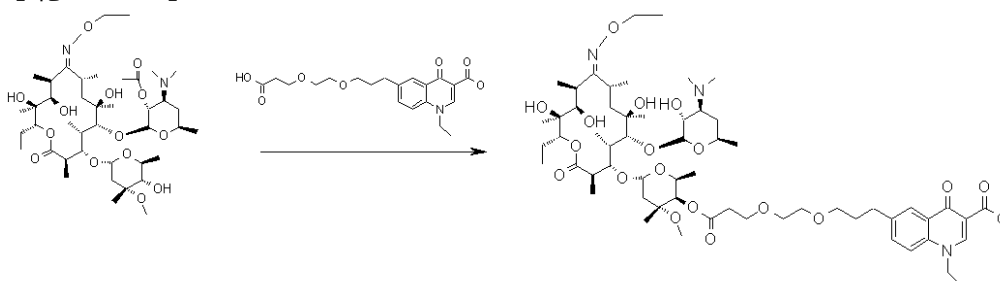
$$LC/MS(ES^+)m/z[MH]^+ = 1122.1。$$

【 0 3 5 6 】

实施例 5 2

9 - エチルオキシイミノ - 4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - エリスロマイシン A

【化 1 3 7】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 42 および 2'-O-アセチル-9-エチルオキシイミノエリスロマイシン A から標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n-ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (106 mg)。

$$LC/MS(ES^+)m/z[MH]^+=1151.1。$$

【 0 3 5 7 】

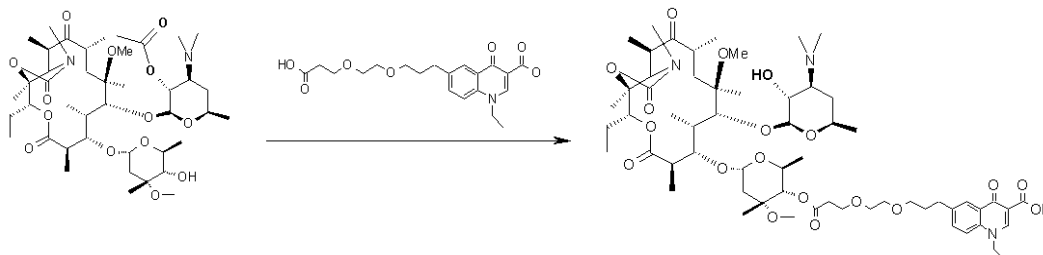
实施例 53

4 " - O - (3 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 8 a - アザ - 8 a - ホモエリスロマイシン A

実施例 5 6

4'' - O - (3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 11 - デスオキシ - 11 - (R) - メチルアミノ - エリスロマイシン A - 11,12 - カルバミン酸エステル

【化 1 4 1】



10

実施例 6 の方法を使用して、中間体 4 2 および 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - 11 - デスオキシ - 11 - (R) - メチルアミノ - エリスロマイシン A - 11,12 - カルバミン酸エステルを J. Org. Chem., 1988, 53(10), 2340-5 の方法に従って反応させて、標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (181 mg)。

LC / MS (ES+) m / z [MH]⁺ = 1161.3。

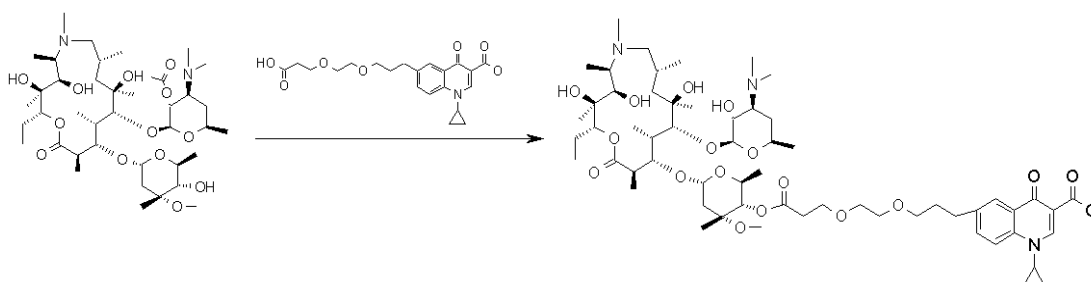
20

【0 3 6 1】

実施例 5 7

4'' - O - (3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 4 2】



30

実施例 6 の方法を使用して、中間体 4 4 (0.612 g、1.5 mmol)、2' - O - アセチル - アジスロマイシン (1.4 g、1.8 mmol)、EDAC x HCl (0.574 g、3 mmol) および DMAP (0.367 g、3 mmol) から標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂ - MeOH - NH₃ = 90 : 9 : 1.5) により精製し、EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (640 mg)。

40

LC / MS (ES+) m / z [MH]⁺ = 1134.35。

¹H - NMR (300 MHz, DMSO) : 8.73 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.87 (dd, 1H); 4.91 (d, 1H); 4.74 (dd, 1H); 4.56 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.34 (m, 1H); 4.17 (dd, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.66 (m, 2H); 3.47 (d, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.38 (t, 2H); 3.33 - 3.37 (ov, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.04 (t, 1H); 2.83 (t, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.58 (t, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.38 (d, 1H); 2.33 (d, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.19 (s, 3H); 2.11 (t, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.83 - 1.86 (ov, 3H); 1.78 (m, 1H)

50

) ; 1,67 (dd, 1H) ; 1,59 (m, 1H) ; 1,51 (s, 1H) ; 1,36 (m, 1H) ; 1,32 (m, 2H) ; 1,25 (m, 1H) ; 1,18 (m, 2H) ; 1,13 (s, 3H) ; 1,09 (d, 3H) ; 1,08 (d, 3H) ; 1,07 - 1,09 (ov, 1H) ; 1,03 (d, 3H) ; 1,01 (s, 6H) ; 0,95 (d, 3H) ; 0,94 (d, 3H) ; 0,85 (dd, 3H) ; 0,79 (t, 3H)。

^{13}C - NMR (75 MHz, DMSO) : 177,72 ; 177,04 ; 170,93 ; 165,92 ; 147,97 ; 140,43 ; 139,36 ; 134,81 ; 124,92 ; 124,29 ; 118,42 ; 107,14 ; 102,04 ; 94,32 ; 82,69 ; 78,03 ; 77,39 ; 76,32 ; 74,91 ; 73,54 ; 72,43 ; 70,45 ; 69,67 ; 69,39 ; 69,24 ; 68,64 ; 66,77 ; 66,10 ; 64,81 ; 62,18 ; 61,39 ; 48,82 ; 44,55 ; 41,69 ; 41,61 ; 40,27 ; 35,79 ; 35,68 ; 34,96 ; 34,26 ; 31,05 ; 30,65 ; 30,15 ; 27,35 ; 26,01 ; 22,02 ; 21,58 ; 20,51 ; 20,19 ; 17,67 ; 17,64 ; 14,59 ; 10,89 ; 8,89 ; 7,48 ; 6,68。

10

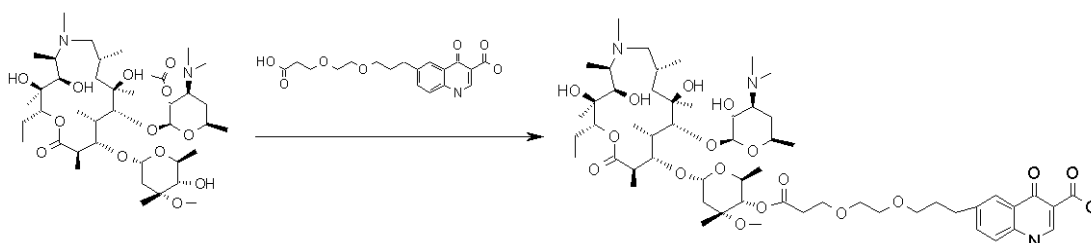
【0362】

実施例 5 8

4'' - O - (3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシ - 4 - オキソ - 1 - プロピル - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 4 3】

20



実施例 6 の方法を使用して、中間体 4 6 および 2' - O - アセチル - アジスロマイシンから標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (170 mg)。

30

LC / MS (ES+) m / z [MH]⁺ = 1094.70。

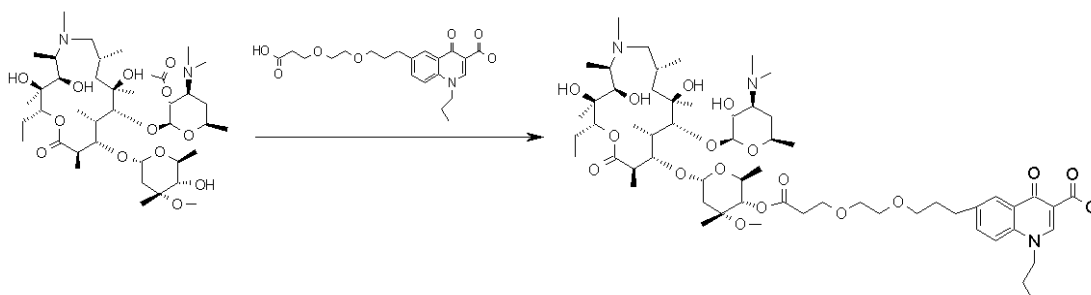
【0363】

実施例 5 9

4'' - O - (3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロポキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 4 4】

40



実施例 6 の方法を使用して、中間体 4 8 および 2' - O - アセチル - アジスロマイシンから標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (400 mg)。

LC / MS (ES+) m / z [MH]⁺ = 1136.42。

^1H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9,02 (s, 1H) ; 8,18 (d

50

, 1 H) ; 7, 9 8 (d , 1 H) ; 7, 8 2 (d d , 1 H) ; 4, 9 5 (d , 1 H) ; 4, 7 5 (d d , 1 H) ; 4, 5 6 (t , 2 H) ; 4, 5 3 (d , 1 H) ; 4, 4 3 (d , 1 H) ; 4, 3 4 (m , 1 H) ; 4, 1 7 (d , 1 H) ; 3, 6 9 (m , 1 H) ; 3, 6 6 (t , 2 h) ; 3, 5 3 - 3, 4 5 (o v , 4 H) ; 3, 4 7 (o v , 1 H) ; 3, 4 5 (o v , 1 H) ; 3, 3 8 (o v , 2 H) ; 3, 2 2 (s , 3 H) ; 3, 0 5 (d d , 1 H) ; 2, 8 1 (t , 2 H) ; 2, 6 7 (m , 2 H) ; 2, 5 8 (t , 2 H) ; 2, 4 1 (m , 1 H) ; 2, 3 4 (d b r , 1 H) ; 2, 2 8 (d , 1 H) ; 2, 2 2 (s , 3 H) ; 2, 1 9 (s , 3 H) ; 2, 1 2 (t b r , 1 H) ; 1, 8 8 (o v , 1 H) ; 1, 8 6 - 1, 8 0 (o v , 2 H) ; 1, 8 3 (o v , 1 H) ; 1, 7 7 (m , 1 H) ; 1, 6 7 (d d , 1 H) ; 1, 6 1 (m , 1 H) ; 1, 5 2 (d , 1 H) ; 1, 3 8 (m , 1 H) ; 1, 2 7 (d d b r , 1 H) ; 1, 1 2 (s , 3 H) ; 1, 0 9 (d , 6 H) ; 1, 0 5 (o v , 1 H) ; 1, 0 2 (d , 3 H) ; 1, 0 1 (s , 6 H) ; 0, 8 5 (d , 3 H) ; 0, 9 5 (d , 6 H) ; 0, 9 2 (t , 3 H) ; 0, 8 0 (t , 3 H) ;

10

^{13}C - NMR (7 5 M H z , D M S O - d 6) : 1 7 7 , 6 4 ; 1 7 7 , 2 4 ; 1 7 1 , 1 3 ; 1 6 6 , 3 4 ; 1 4 9 , 0 2 ; 1 4 0 , 4 6 ; 1 3 7 , 7 6 ; 1 3 5 , 0 6 ; 1 2 5 , 6 3 ; 1 2 4 , 7 3 ; 1 1 8 , 3 8 ; 1 0 7 , 4 2 ; 1 0 2 , 2 1 ; 9 4 , 5 1 ; 8 2 , 8 6 ; 7 8 , 2 1 ; 7 7 , 5 7 ; 7 6 , 4 9 ; 7 5 , 0 6 ; 7 3 , 7 3 ; 7 2 , 6 2 ; 7 0 , 6 2 ; 7 0 , 6 2 ; 6 9 , 8 7 ; 6 9 , 5 8 ; 6 9 , 4 5 ; 6 8 , 8 0 ; 6 6 , 3 0 ; 6 5 , 0 0 ; 3 2 , 3 7 ; 6 1 , 6 5 ; 5 5 , 0 3 ; 4 9 , 0 1 ; 4 4 , 7 4 ; 4 1 , 8 ; 4 1 , 5 ; 4 0 , 4 2 ; 3 5 , 8 8 ; 3 5 , 1 5 ; 3 4 , 4 4 ; 3 1 , 2 1 ; 3 0 , 7 8 ; 3 0 , 3 2 ; 2 7 , 5 1 ; 2 6 , 1 8 ; 2 2 , 2 0 ; 2 1 , 7 6 ; 2 1 , 4 ; 2 1 , 0 9 ; 2 0 , 7 ; 1 7 , 8 6 ; 1 7 , 7 8 ; 1 4 , 7 8 ; 1 1 , 0 9 ; 1 0 , 6 5 ; 9 , 0 7 ; 6 , 8 9 .

20

【 0 3 6 4 】

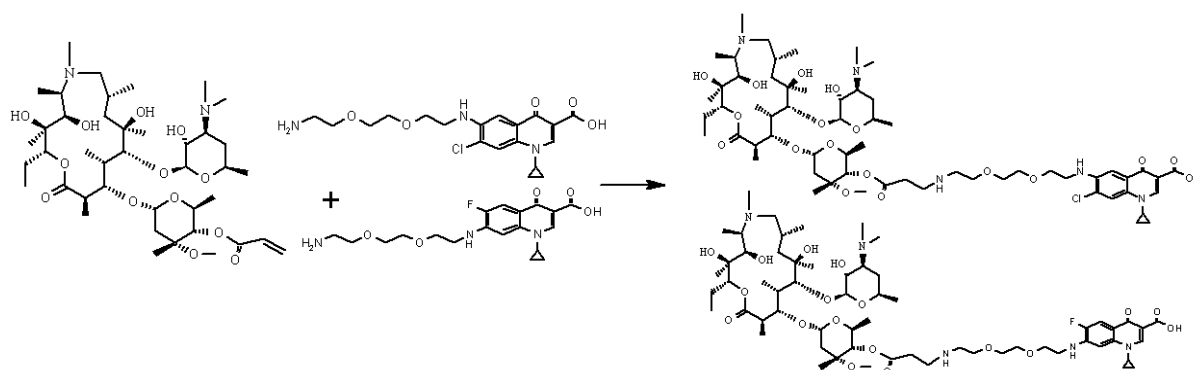
実施例 6 0

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン (A)

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン (B)

30

【 化 1 4 5 】



40

実施例 1 の方法を使用して、中間体 1 4 ならびに中間体 2 8 A および中間体 2 8 B の混合物から、比率 3 : 1 のクロロ誘導体およびフルオロ誘導体の混合物として標記化合物 (8 5 m g) を得た。

L C / M S (E S +) m / z [M H] ⁺ = 1 2 1 2 . 9 (実施例 6 0 A)

L C / M S (E S +) m / z [M H] ⁺ = 1 1 9 6 . 4 (実施例 6 0 B)

【 0 3 6 5 】

実施例 6 1

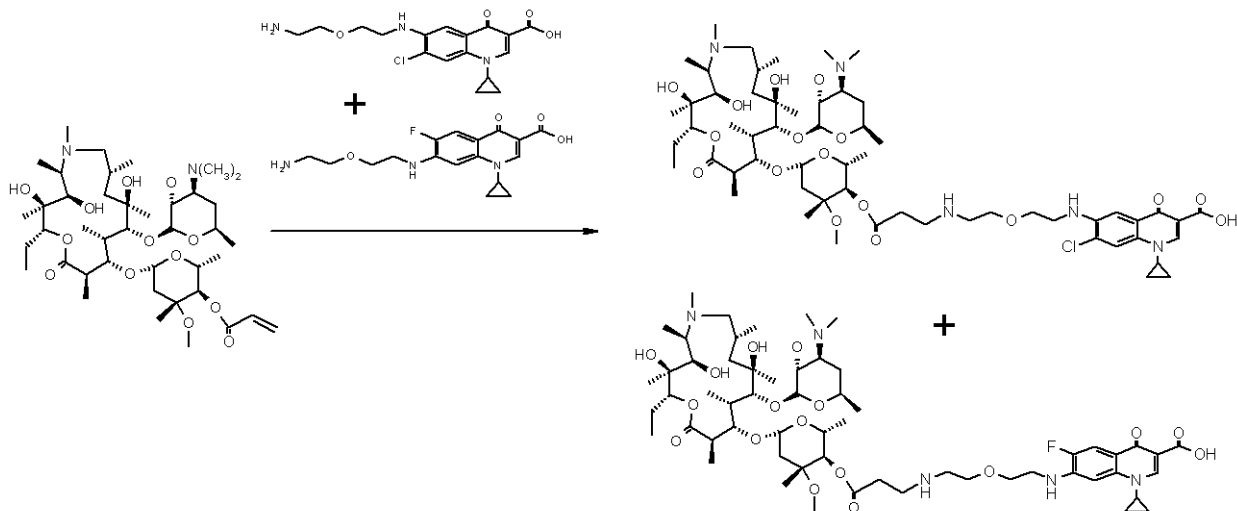
4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ })

50

- プロピオニル) - アジスロマイシン (A)

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - エトキシ] - エチルアミノ } - プロピオニル) - アジスロマイシン (B)

【化 1 4 6】



10

実施例 1 の方法を使用して、中間体 1 4 ならびに中間体 3 0 A および中間体 3 0 B の混合物から、比率 3 : 2 のクロロ誘導体およびフルオロ誘導体の混合物として標記化合物 (8 1 m g) を得た。

20

L C / M S (E S +) m / z [M H] ⁺ = 1 1 6 8 . 4 (実施例 6 1 A)

L C / M S (E S +) m / z [M H] ⁺ = 1 1 5 2 . 5 (実施例 6 1 B)

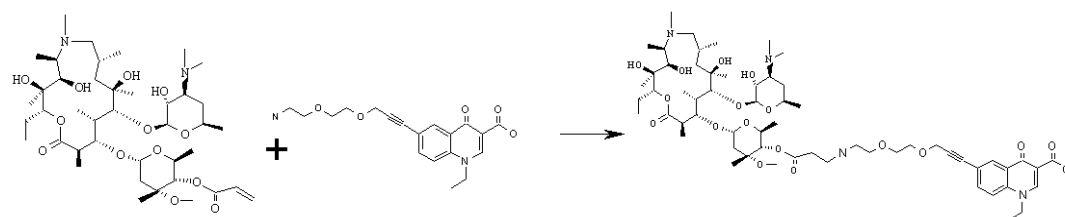
【 0 3 6 6 】

実施例 6 2

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [3 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - プロパ - 2 - イニルオキシ] - エトキシ } - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン

【化 1 4 7】

30



実施例 1 の方法を使用して、中間体 1 4 および中間体 4 9 から標記化合物 (3 m g) を得た。

40

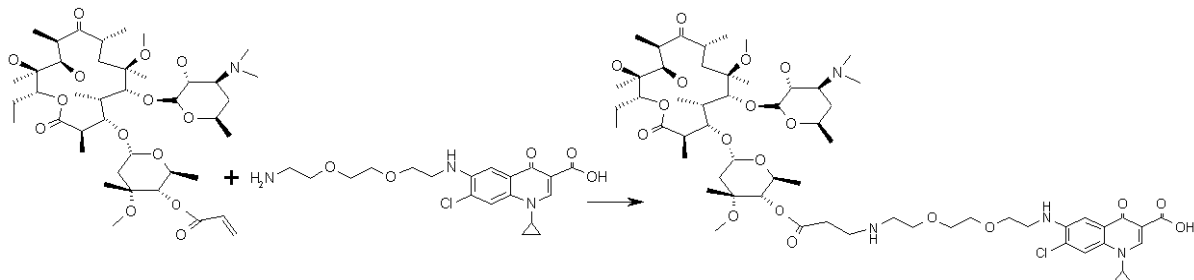
L C / M S (E S +) m / z [M H] ⁺ = 1 1 6 1 . 4 。

【 0 3 6 7 】

実施例 6 3

4 " - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルアミノ) - プロピオニル] - 6 - O - メチルエリスロマイシン A

【化 1 4 8】



実施例 1 の方法を使用して、中間体 20 および中間体 28 A から標記化合物 (49 mg) を得た。

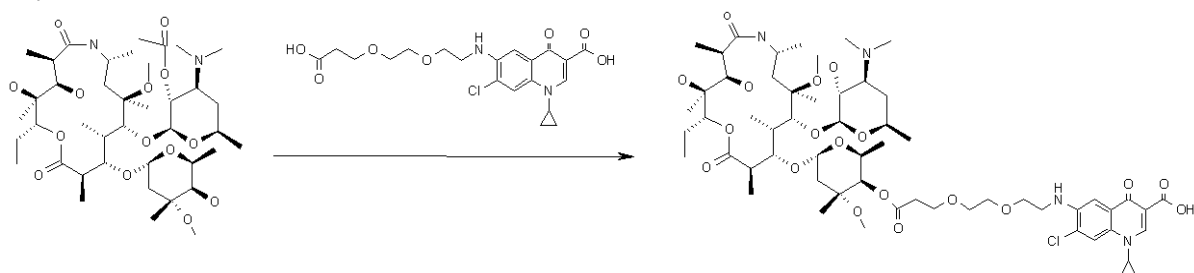
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 1211.9。

【 0 3 6 8 】

実施例 6 4

4'' - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - 6 - O - メチル - 8a - アザ - 8a - ホモエリスロマイシン A

【化 1 4 9】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 7 および 2' - O - アセチル - 6 - O - メチル - 8a - アザ - 8a - ホモエリスロマイシン A から標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (85 mg)。

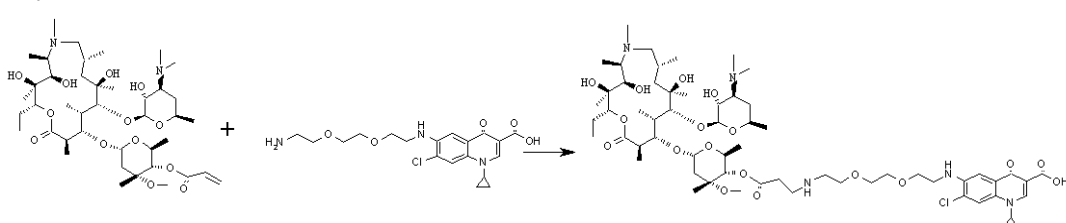
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 1183.8。

【 0 3 6 9 】

実施例 6 5

4'' - O - [3 - (2 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルアミノ) - プロピオニル] - アジスロマイシン

【化 1 5 0】



実施例 1 の方法を使用して、中間体 14 および中間体 28 A から標記化合物 (152 mg) を得た。

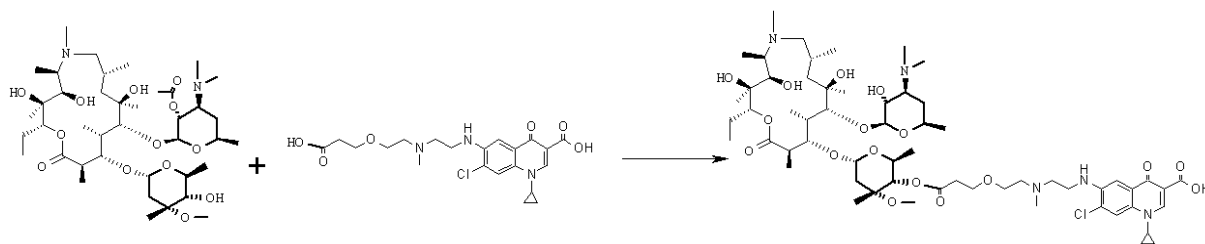
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 1212.9。

【 0 3 7 0 】

実施例 6 6

4'' - O - [3 - (2 - { [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エチル] - メチル - アミノ } -

- エトキシ) - プロピオニル] - アジスロマイシン
【化 1 5 1】



実施例 6 の方法を使用して、中間体 5 2 および 2' - O - アセチル - アジスロマイシンから標記化合物を得た。生成物を EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記化合物を得た (5 0 m g)。

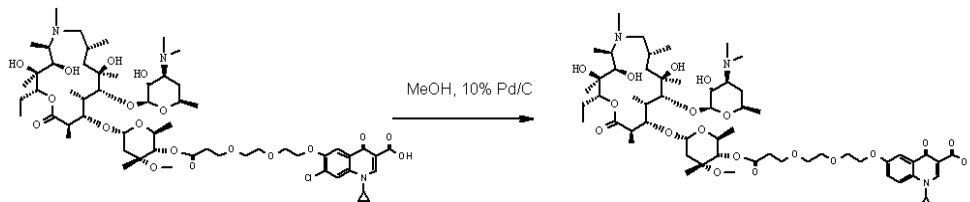
LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 1 1 8 2 . 9 。

【 0 3 7 1 】

実施例 6 7

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 5 2】



実施例 5 5 (8 0 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) をメタノール 3 0 m L に溶解し、1 0 % Pd / C 4 0 m g を添加し、混合物を H ₂ 圧 (5 バール) 下にて 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空蒸発させた。粗製生成物を酢酸イソプロピル (8 m L) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (2 × 5 m L) で抽出した。有機層を真空蒸発させ、粗製生成物を EtOAc : n - ヘキサンから沈殿させて、標記生成物 6 8 m g を得た。

LC / MS (ES +) m / z [MH] ⁺ = 1 1 3 6 . 6 。

¹³C - NMR (7 5 M H z , C D C l ₃) : 1 7 8 . 9 、 1 7 8 . 0 、 1 7 1 . 4 、 1 6 7 . 2 、 1 5 7 . 3 、 1 4 6 . 7 、 1 3 5 . 8 、 1 2 7 . 4 、 1 2 5 . 0 、 1 1 8 . 9 、 1 0 8 . 1 、 1 0 6 . 7 、 1 0 2 . 3 、 9 4 . 7 、 8 3 . 2 、 7 9 . 0 、 7 7 . 8 、 7 7 . 5 、 7 4 . 3 、 7 3 . 8 、 7 3 . 6 、 7 2 . 9 、 7 1 . 0 、 7 0 . 8 、 7 0 . 6 、 7 0 . 1 、 6 9 . 5 、 6 8 . 2 、 6 7 . 9 、 6 6 . 7 、 6 5 . 6 、 6 3 . 0 、 6 2 . 5 、 4 9 . 4 、 4 5 . 2 、 4 2 . 2 、 4 2 . 1 、 4 0 . 4 、 3 6 . 3 、 3 5 . 5 、 3 5 . 2 、 3 5 . 0 、 2 9 . 0 、 2 7 . 5 、 2 6 . 8 、 2 2 . 0 、 2 1 . 9 、 2 1 . 3 、 2 1 . 2 、 1 7 . 8 、 1 6 . 2 、 1 4 . 6 、 1 1 . 3 、 9 . 1 、 8 . 3 、 7 . 5 、

【 0 3 7 2 】

実施例 6 8

4 " - O - (3 - { 2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - エトキシ } - プロピオニル) - アジスロマイシン

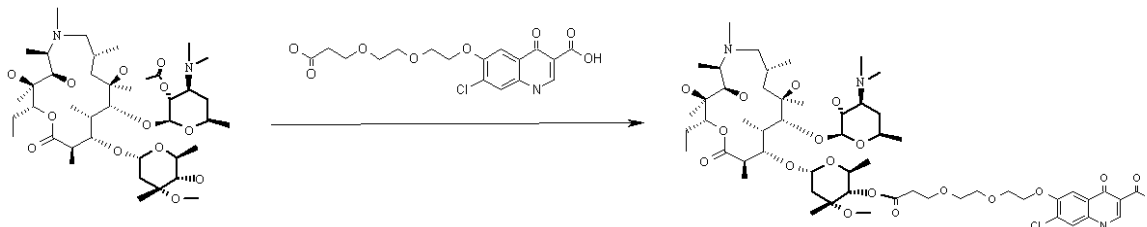
10

20

30

40

【化 1 5 3】



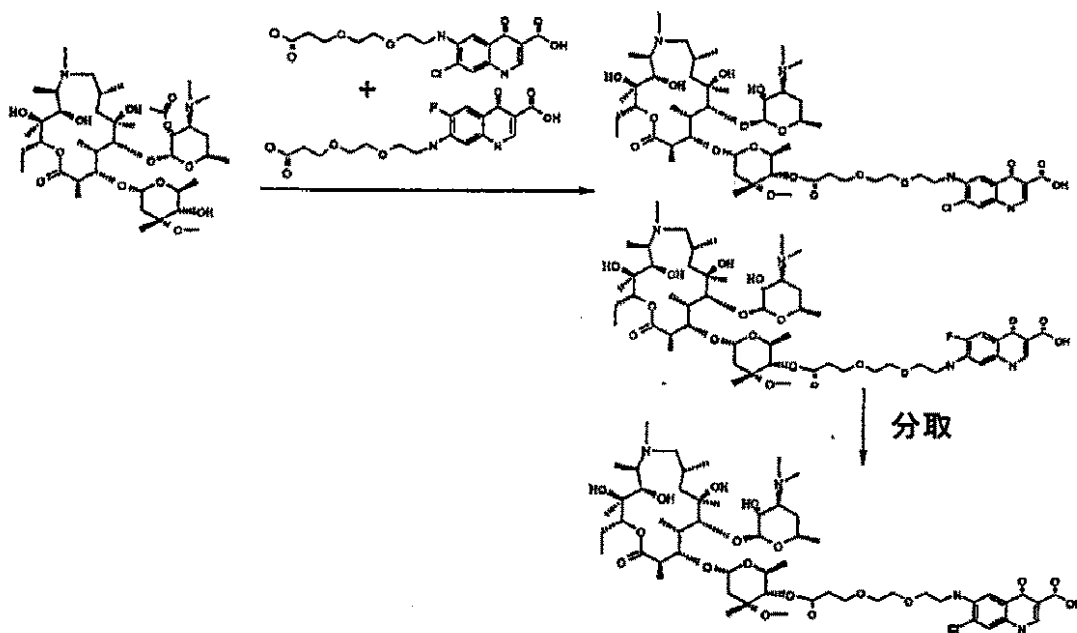
実施例 6 の方法を使用して、中間体 5 4 および 2' - O - アセチル - アジスロマイシンから標記化合物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：CH₂Cl₂：MeOH：NH₃ = 90：9：1.5）により精製して、標記化合物（92 mg）を得た。LC/MS（ES+）m/z [MH]⁺ = 1130.8。

【0373】

実施例 6 9

4'' - O - (3 - {2 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルアミノ) - エトキシ] - エトキシ} - プロピオニル) - アジスロマイシン

【化 1 5 4】



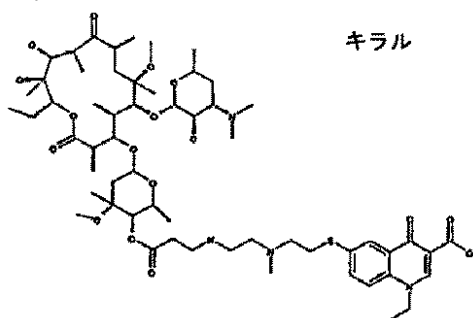
実施例 6 の方法を使用して、2' - O - アセチル - アジスロマイシンならびに中間体 5 6 C および中間体 5 6 D の混合物からクロロ化合物およびフルオロ化合物の混合物（670 mg）を得た。カラムクロマトグラフィー（溶離液：CH₂Cl₂：MeOH：NH₃ = 90：9：1.5）により精製して、標記化合物 150 mg を得た。LC/MS（ES+）m/z [MH]⁺ = 1129.8。

【0374】

実施例 7 0

4'' - O - { [6 - ({2 - [(2 - アミノエチル)(メチル)アミノ]エチル}チオ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A

【化 1 5 5】



10

実施例 1 の方法を使用して、中間体 2 0 および中間体 5 7 から標記化合物を収率 4 3 % で得た。

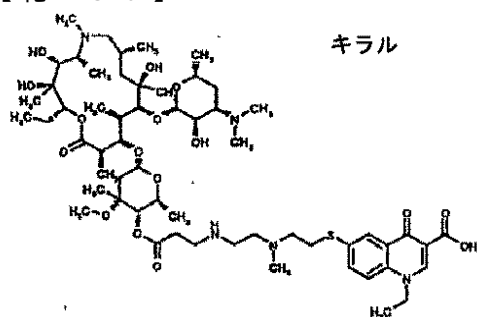
E S M S m/z $[MH]^+ = 1151.7$ 。

【0 3 7 5】

実施例 7 1

4'' - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)(メチル)アミノ]エチル } チオ) - 1 - エチル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸] プロピオニル } - アジスロマイシン

【化 1 5 6】



20

実施例 1 の方法を使用して、4'' - O - プロベノイル - アジスロマイシンおよび中間体 5 7 から標記化合物を収率 2 0 % で得た。

30

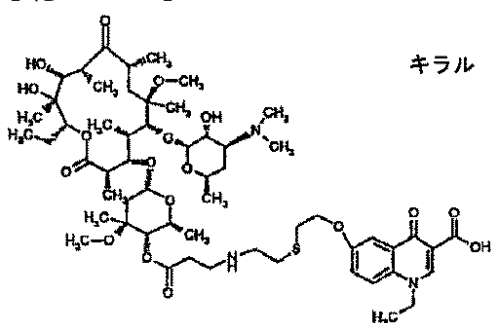
E S M S m/z $[MH]^+ = 1152.8$ 。

【0 3 7 6】

実施例 7 2

4'' - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル } オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸] プロピオニル } - 6 - O - メチルエリスロマイシン A

【化 1 5 7】



40

実施例 1 の方法を使用して、中間体 2 0 および中間体 5 9 から標記化合物を収率 6 2 % で得た。

E S M S m/z $[MH]^+ = 1138.9$ 。

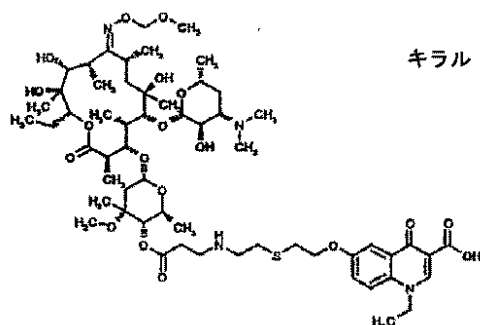
【0 3 7 7】

50

実施例 7 3

4'' - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル) オキシ] エチル } オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸] プロピオニル } - O - (9 E) - メトキシメチルオキシイミノエリスロマイシン A

【化 1 5 8】



10

実施例 1 の方法を使用して、中間体 6 3 および中間体 5 9 から標記化合物を収率 4 4 % で得た。

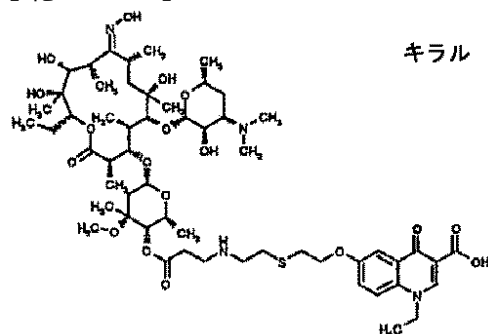
E S M S m/z $[MH]^+ = 1184.2$ 。

【0 3 7 8】

実施例 7 4

4'' - O - { [6 - ({ 2 - [(2 - アミノエチル) オキシ] エチル } オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸] プロピオニル } - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A

【化 1 5 9】



30

実施例 1 の方法を使用して、中間体 6 2 および中間体 5 9 から標記化合物を収率 4 8 % で得た。

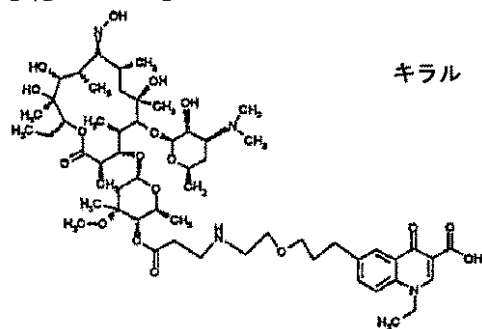
E S M S m/z $[MH]^+ = 1140.2$ 。

【0 3 7 9】

実施例 7 5

4'' - O - { [1 - エチル - 6 - (3 - { [2 - アミノエチル] オキシ } プロピル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸] プロピオニル } - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A

【化 1 6 0】



50

実施例 1 の方法を使用して、中間体 6 0 および中間体 6 2 から標記化合物を収率 5 2 % で得た。

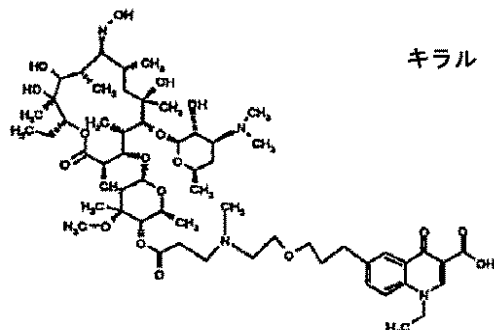
E S M S m/z $[MH]^+ = 1122.0$ 。

【0380】

実施例 7 6

4'' - O - { [1 - エチル - 6 - (3 - { [2 - (メチルアミノ)エチル]オキシ}プロピル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - O - (9 E) - ヒドロキシイミノエリスロマイシン A

【化 1 6 1】



10

実施例 7 5 (0.032 g、0.049 mmol) をクロロホルム (0.7 mL)、3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (7 μ L) およびギ酸 (7 μ L) の混合液に溶解した溶液を 6 0 で攪拌した。4 時間後、混合物を冷却し、蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % [メタノール / 2 0 M アンモニア (9 : 1)] で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで処理して標記化合物を収率 5 8 % で得た。

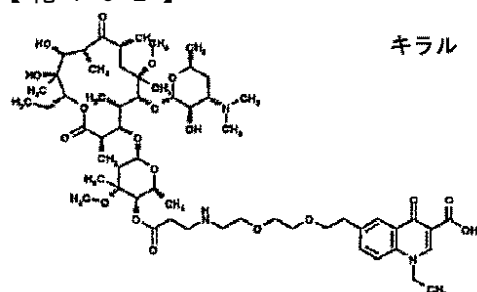
E S M S m/z $[MH]^+ = 1137.0$ 。

【0381】

実施例 7 7

4'' - O - { [6 - ({2 - [(2 - アミノエチル)オキシ]エチル}オキシ) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸]プロピオニル} - 6 - O - メチルエリスロマイシン A

【化 1 6 2】



30

実施例 1 の方法を使用して、中間体 6 1 および中間体 2 0 から標記化合物を得た。

E S M S m/z $[MH]^+ = 1115.2$ 。

【0382】

生物学的データ

以下に挙げる種々の生物に対する試験化合物の MIC (μ g/mL) を測定した：
 スタヒロコッカス・アウレウス・スミス (S. aureus Smith) A T C C 0 3 2 9、ストレプトコッカス・ニューモニエ (S. pneumoniae) 0 5 4 1、ストレプトコッカス・ピオゲネス (S. pyogenes) 0 5 4 2、エンテロコッカス・フェカリス (E. faecalis) A T C C 0 0 0 4、ヘモフィルス・インフルエンゼ (H. influenzae) A T C C 0 5 2 9、モラクセラ・カタラーリス (M. catarrhalis) A T C C 0 3 2 4。

【0383】

40

50

実施例 3 ~ 8、11、14、19、20、23、24、26、27、30 ~ 33、35 ~ 38、48、49、51、55 ~ 57、59、62、64 および 65 は、スタヒロコッカス・アウレウス・スミス ATCC 0329、ストレプトコッカス・ニューモニエ 0541、ストレプトコッカス・ピオゲネス 0542 および エンテロコッカス・フェカーリス ATCC 0004 に対して $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を有する。

【0384】

実施例 3、4、8、11、14、15、19、23、24、26、27、30 ~ 33、35 ~ 38、48、49、51、55 ~ 57、59、62、64 および 65 は、ヘモフィルス・インフルエンゼ ATCC 0529 および モラクセラ・カタラーリス ATCC 0324 に対して $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を有する。

10

【0385】

実施例 6、8、11、19、20、30 ~ 33、37、49、51、52、55 ~ 57、59、64 および 65 は、ストレプトコッカス・ニューモニエ および ストレプトコッカス・ピオゲネスのエリスロマイシン耐性株に対して $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を有する。

【0386】

本明細書および特許請求の範囲が一部を形成する出願は、いずれもの後願について優先権の基礎として使用することができる。かかる後願の特許請求の範囲は、本明細書に記載したいずれかの特徴または特徴の組み合わせを対象とすることができる。それらは、物、組成物、方法または使用のクレームの形態を取ることができ、特許請求の範囲を挙げることができるが、これは例示であって限定を伴うものではない。

20

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | IB2005/001186 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H17/08 A61K31/7048 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 03/042228 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA D.D; ALIHODZIC, SULEJMAN; ANDREOTTI, DANIEL) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document | 1-19 |
| P, X | WO 2004/101585 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| P, X | WO 2004/101587 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">21 September 2005</div> | | Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">28/09/2005</div> |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer <div style="text-align: center;">Klein, D</div> |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001186

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P,X | WO 2004/101589 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FORREST, ANDREW, KEITH; JAR) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/039822 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FRYDRYCH, CATHERINE, SIMONE) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document | 1-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001186

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03042228 | A | 22-05-2003 | BR 0214132 A CA 2466975 A1 CN 1612888 A EP 1453846 A1 HU 0402225 A2 JP 2005515978 T US 2005080025 A1 | 14-09-2004 22-05-2003 04-05-2005 08-09-2004 28-02-2005 02-06-2005 14-04-2005 |
| WO 2004101585 | A | 25-11-2004 | NONE | |
| WO 2004101587 | A | 25-11-2004 | NONE | |
| WO 2004101589 | A | 25-11-2004 | NONE | |
| WO 2004039822 | A | 13-05-2004 | AU 2003293635 A1 EP 1558625 A2 | 25-05-2004 03-08-2005 |

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

１．パイレックス

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 スレジマン・アリホドジク

クロアチア 1 0 0 9 0 ザグレブ、ブラジルスカ 1 0 番

(72)発明者 ストジェパン・ムタク

クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、ヤグネドジェ 1 番

(72)発明者 ドラゼン・パブロヴィッチ

クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、シジェット・１ 8 シー番

(72)発明者 イヴァーナ・パレジ

クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、ベルナルダ・ベルナルディヤ 8 番

(72)発明者 フラド・スティマック

クロアチア 1 0 4 1 0 ヴェリカ・ゴリカ、スラフカ・コララ 3 3 番

(72)発明者 サムラ・カピク

クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、スクルセヴァ 3 5 番

(72)発明者 アドリアナ・ヴィンター

クロアチア 1 0 2 9 0 ザグレシク、ヨシパ・コシカ 2 0 番

(72)発明者 マヤ・マタノヴィッチ・スクゴール

クロアチア 1 0 0 0 0 ザグレブ、スヴェトグ・マテヤ 5 6 番

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 KK12 KK30

4C086 AA01 AA02 AA03 EA13 MA01 MA04 NA14 ZB35