

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4583601号
(P4583601)

(45) 発行日 平成22年11月17日 (2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日 (2010.9.10)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 H 17/08 (2006.01)	C O 7 H 17/08 B
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04

請求項の数 3 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2000-561195 (P2000-561195)	(73) 特許権者	301014948
(86) (22) 出願日	平成11年7月20日 (1999.7.20)		アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ ニム
(65) 公表番号	特表2003-534231 (P2003-534231A)		フランス国 9 2 1 6 0 アントニー・アヴェ ニュー・レモン・アロン 2 0
(43) 公表日	平成15年11月18日 (2003.11.18)		
(86) 国際出願番号	PCT/FR1999/001769	(74) 復代理人	110000523
(87) 国際公開番号	W02000/005239		アクシス国際特許業務法人
(87) 国際公開日	平成12年2月3日 (2000.2.3)	(74) 代理人	100067817
審査請求日	平成18年5月9日 (2006.5.9)		弁理士 倉内 基弘
(31) 優先権主張番号	98/09259	(72) 発明者	ジャンミシェル オジェ
(32) 優先日	平成10年7月21日 (1998.7.21)		フランス国 エフ 9 3 1 0 0 モントレイ ユ、リュ デ カヨ、8 9
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(72) 発明者	アレクシー ドニ
			フランス国 エフ 7 5 0 1 1 パリ、リュ ゴードフルワ カヴェニャック、3 7 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規の6-デオキシエリスロマイシン誘導体、それらの製造方法及びそれらの薬剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

新規の化合物としての3-デオ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキサピラノシル) オキシ] -3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル [[4-[4-(3-ピリジニル)-1H-イミダゾール-1-イル] ブチル] イミノ]] -6, 11, 12-トリデオキシエリスロマイシン。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物又はその製薬上許容できる塩から成る抗生物質薬剤。

【請求項 3】

請求項 2 記載の少なくとも1種の抗生物質薬剤を薬剤として含有する抗生物質製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

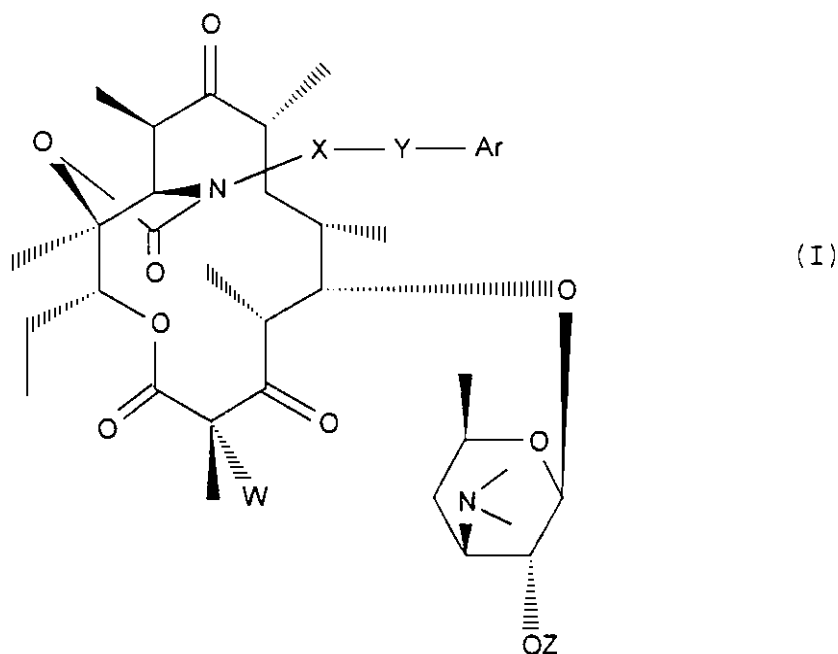
【0001】

本発明は、新規の6-デオキシエリスロマイシン誘導体、それらの製造方法及びそれらの薬剤としての使用に関する。

【0002】

本発明の主題は、次式 (I) の化合物及びそれらの酸付加塩にある：

【化 1 2】



(式中、Xは $(\text{NH})_a$ 、 CH_2 若しくは SO_2 基又は酸素原子を表わし、ここでaは数0又は1を表わし、

Yは $(\text{CH}_2)_m - (\text{CH}=\text{CH})_n - (\text{CH}_2)_o$ 基を表わし、ここで $m+n+o$ は8以下であり、nは0又は1であり、

Arは置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基を表わし、

Wは水素原子又はハロゲン原子を表わし、

Zは水素原子又は酸の残基を表わす)。

【0003】

酸付加塩の例としては、酢酸、プロピオン酸、トリフルオル酢酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及び特にステアリン酸、エチルコハク酸又はラウリルスルホン酸と共に形成された塩を挙げることができる。

【0004】

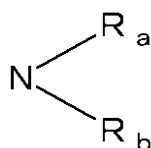
アリール基は、フェニル又はナフチル基であるのが好ましい。

置換又は非置換ヘテロ環式基は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル基、例えば4-(3-ピリジニル)-1H-イミダゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル若しくはイソピラゾリル基、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル若しくはピラジニル基、又はインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアジリル若しくはキノリニル基であることができる。

【0005】

これらのアリール基は、以下のものより成る群から選択される1個以上の基を有することができる：ヒドロキシル基；ハロゲン原子； NO_2 基； $\text{C}\equiv\text{N}$ 基；12個までの炭素原子を有し且つ随意に1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル又はアルキニル、O-アルキル、O-アルケニル又はO-アルキニル、S-アルキル、S-アルケニル又はS-アルキニル及びN-アルキル、N-アルケニル又はN-アルキニル基；次式：

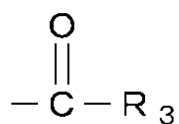
【化13】



(ここで、 R_a 及び R_b は同一であっても異なってもよく、水素原子又は12個までの炭素原子を有するアルキル基を表わす)

の基；次式：

【化 1 4】



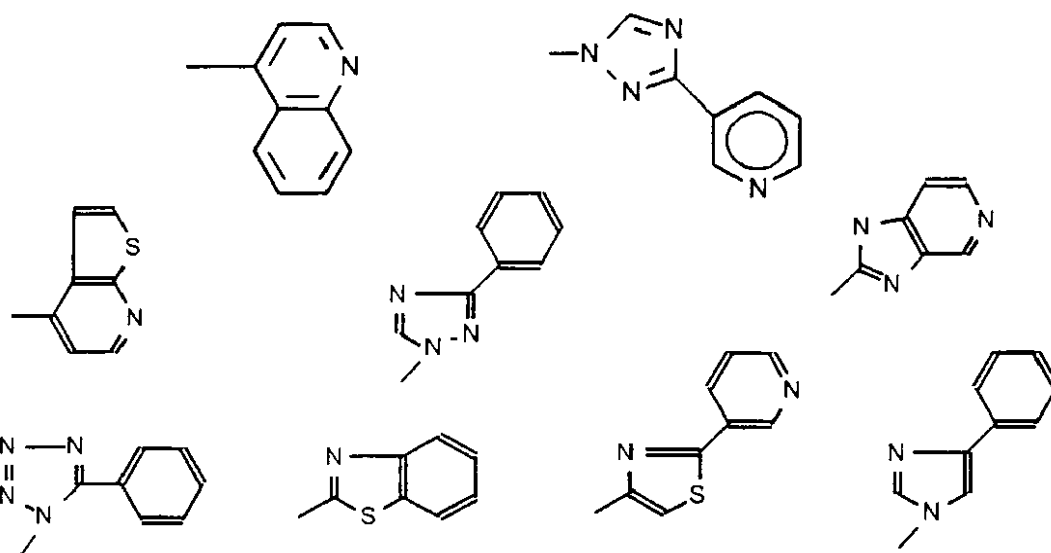
(ここで、 R_3 は12個までの炭素原子を有するアルキル基、又は随意に置換されたアリール若しくはヘテロアリール基を表わす)

の基；並びに炭素環式アリール、O-アリール又はS-アリール基及び1個以上のヘテロ原子を含有する五員又は六員のヘテロ環式アリール、O-アリール又はS-アリール基（これらは前記の1個以上の置換基で随意に置換されていてもよい）。

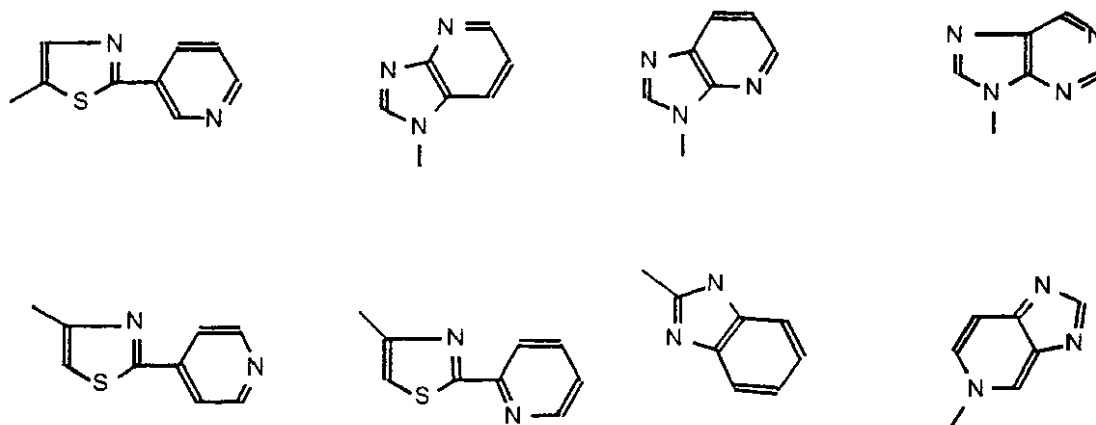
【 0 0 0 6 】

好ましいヘテロ環式基としては、特に次の式のもの：

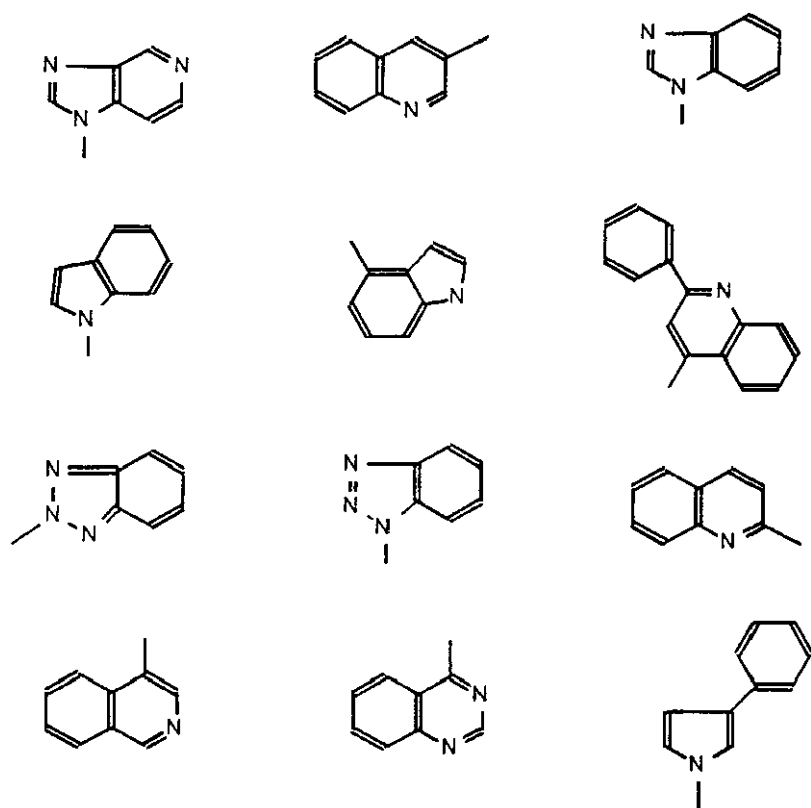
【化 1 5】



【化 1 6】



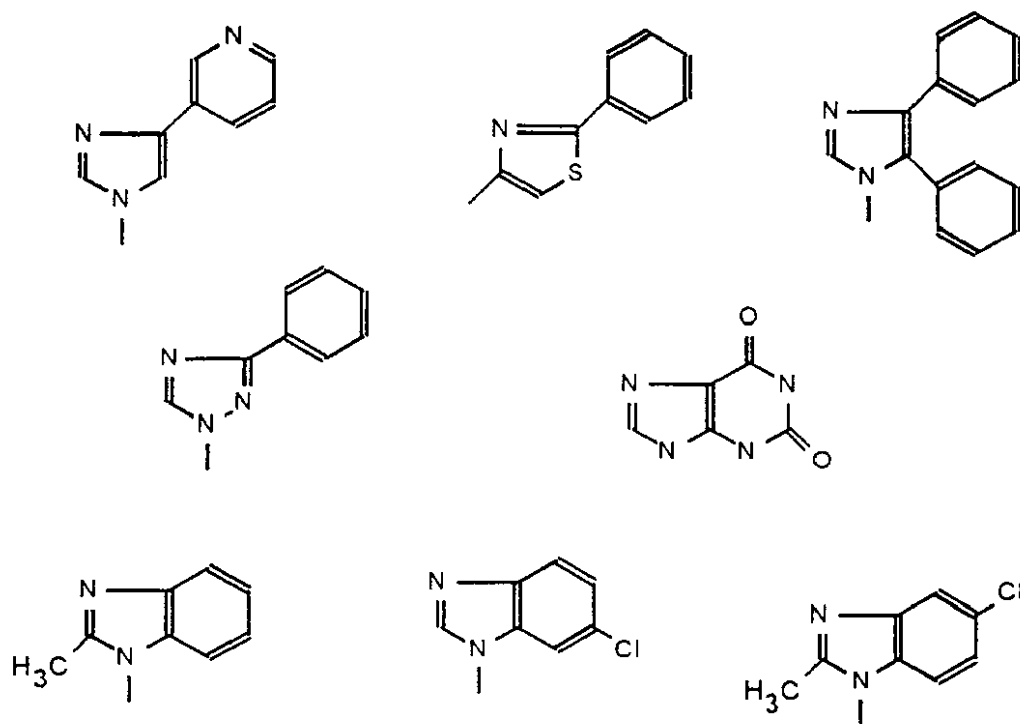
【化 1 7】



10

20

【化 18】



30

40

並びにヨーロッパ特許公開第 4 8 7 4 1 1 号、同第 5 9 6 8 0 2 号、同第 6 7 6 4 0 9 号及び同第 6 8 0 9 6 7 号明細書において検討されているヘテロ環式基を挙げることができる。これらの好ましいヘテロ環式基は、1 個以上の官能基で置換されていてもよい。

【0007】

ハロゲンは、弗素、塩素又は臭素原子を表わすのが好ましい。

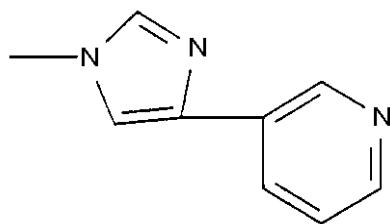
【0008】

本発明の好ましい化合物の中では、Z が水素原子を表わすもの、W が水素原子を表わすも

50

の、Xが CH_2 基を表わすもの、Yが $(\text{CH}_2)_3$ 又は $(\text{CH}_2)_4$ 基を表わすもの、及び特にArが次式：

【化19】



10

の基を表わすものを挙げることができる。

【0009】

全く特定のには、本発明の主題は、例1の化合物にある。

【0010】

一般式(I)の化合物は、グラム陽性菌、例えばブドウ球菌、連鎖球菌及び肺炎球菌に対して非常に良好な抗生活性を有する。

【0011】

従って、本発明の化合物は、病原微生物感受性(germ-sensitive)の感染症の処置、特にブドウ球菌感染症{例えばブドウ球菌性敗血症、顔や皮膚の悪性ブドウ球菌感染症、膿皮症、感染創、化膿創、腫脹、炭疽、フレグモネ(蜂巣炎)、丹毒、ニキビ(挫創)、急性一次アングナ若しくはインフルエンザ後の急性アングナ、気管支肺炎及び肺化膿}、連鎖球菌感染症(例えば急性アングナ、耳炎、静脈洞炎及び猩紅熱)、並びに肺炎球菌症(例えば肺炎及び気管支炎)、ブルセラ症、ジフテリア及び淋菌感染症の処置における薬剤として用いることができる。

20

【0012】

本発明の化合物はまた、ヘモフィリス・インフルエンザ(Haemophilus influenzae)、リケッチア(Rickettsiae)、マイコプラズマ・ニューモニア(Mycoplasma pneumoniae)、クラミジア(Chlamydia)、レジオネラ(Legionella)、ウレアプラスマ(Ureaplasma)、トキソプラスマ(Toxoplasma)のような病原微生物又はマイコバクテリウム(Mycobacterium)属の病原微生物によって引き起こされる感染症に対しても活性である。

30

【0013】

従って、本発明の主題は、薬剤、特に抗生物質薬剤としての前記の式(I)の化合物及びそれらの製薬上許容できる無機又は有機酸付加塩にもある。

【0014】

本発明のより一層特定の主題は、薬剤、特に抗生物質薬剤としての、実施例の生成物及びそれらの製薬上許容できる塩にある。

【0015】

本発明の主題はまた、前記の少なくとも1種の薬剤を活性成分として含有する製薬組成物にもある。

【0016】

これらの組成物は、経口、直腸経路若しくは非経口で、又は皮膚若しくは粘膜への局部的適用による局所経路で投与することができるが、経口投与が好ましい。

40

【0017】

これら組成物は固体又は液体であることができ、ヒトの医薬に通常用いられる製薬上の形、例えば無味錠剤、糖衣錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒、座薬、注射用製剤、軟膏、クリーム又はジェルの形で存在させることができる。これらは、通常の方法に従って調製される。活性成分は、これら製薬組成物中に通常用いられる賦形剤、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、水性若しくは非水性ビヒクル、動物性若しくは植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤剤、分散剤若しくは乳化剤、及び(又は)保存剤と共に組み込むことができる。

50

【0018】

これらの組成物はまた、好適な媒体（例えば非加熱滅菌水）中に即時的に溶解させるための粉末の形で存在させることもできる。

【0019】

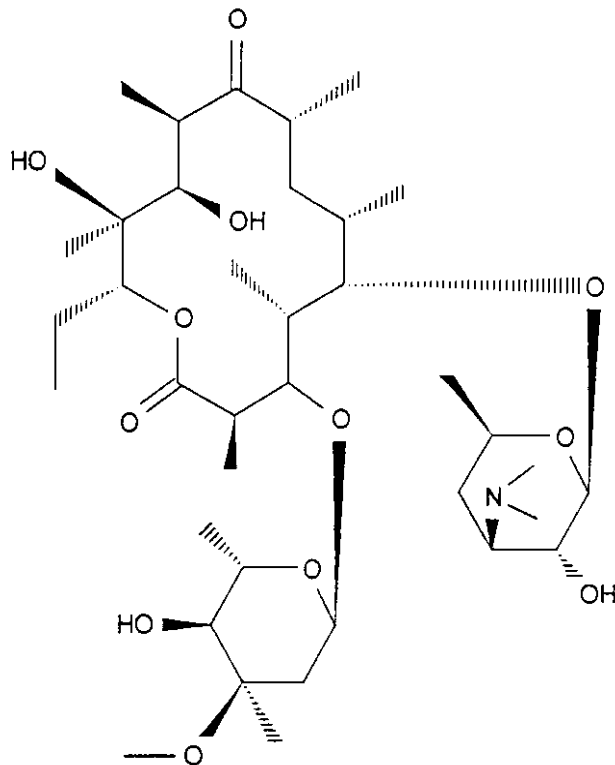
投与薬量は、処置される病気、対象とする患者、投与経路及び用いられる物質に応じて変えることができ、例えば例1の化合物について成人に対して経口投与する場合には1日当たり50mg～300mgの範囲であることができる。

【0020】

本発明の主題はまた、前記の式（I）の化合物又はその酸付加塩の製造方法にもあり、この方法は、次式（II）：

10

【化20】



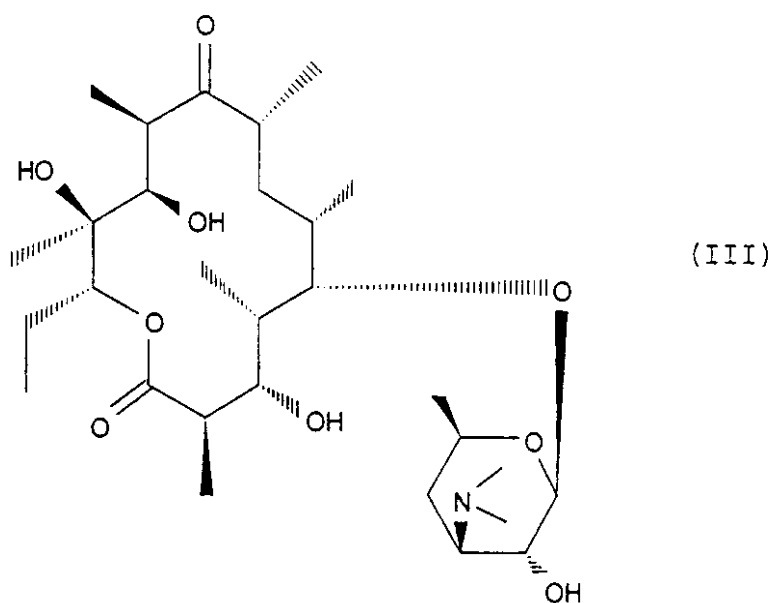
(II)

20

30

の化合物に水性媒体中でクラジノース加水分解剤を作用させて次式（III）：

【化21】

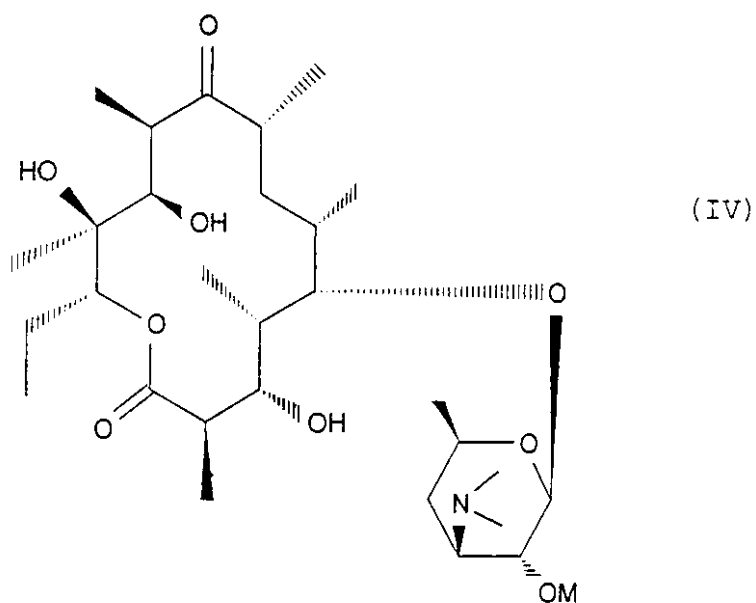


の化合物を得て、

次いでこの式 (III) の化合物に 2' 位のヒドロキシル官能基の保護剤を作用させて次式 (IV) :

20

【化 2 2】



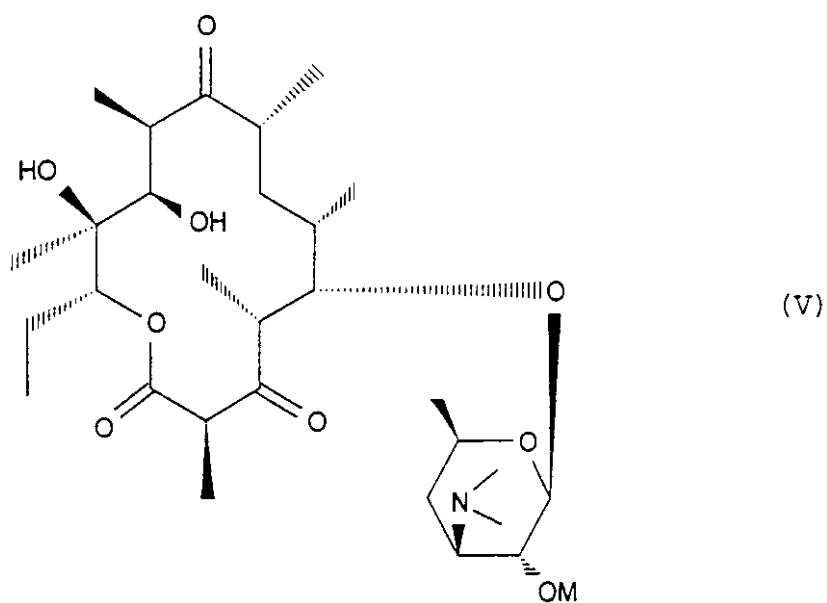
(ここで、OMは保護されたヒドロキシル基を表わす)

の化合物を得て、

40

この式 (IV) の化合物に 3 位のヒドロキシル基の酸化剤を作用させて次式 (V) :

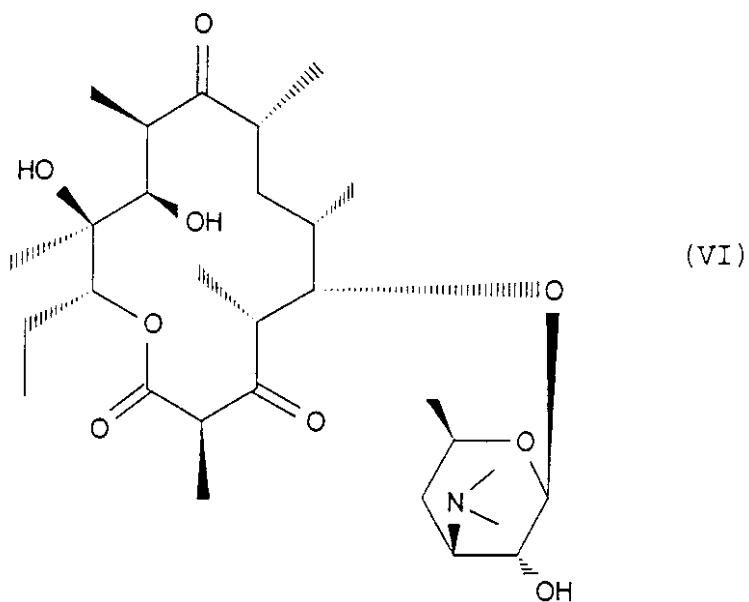
【化 2 3】



10

の化合物を得て、
 次いで所望ならばこの式 (V) の化合物の 2' 位のヒドロキシルを遊離させて次式 (VI) :
 【化 2 4】

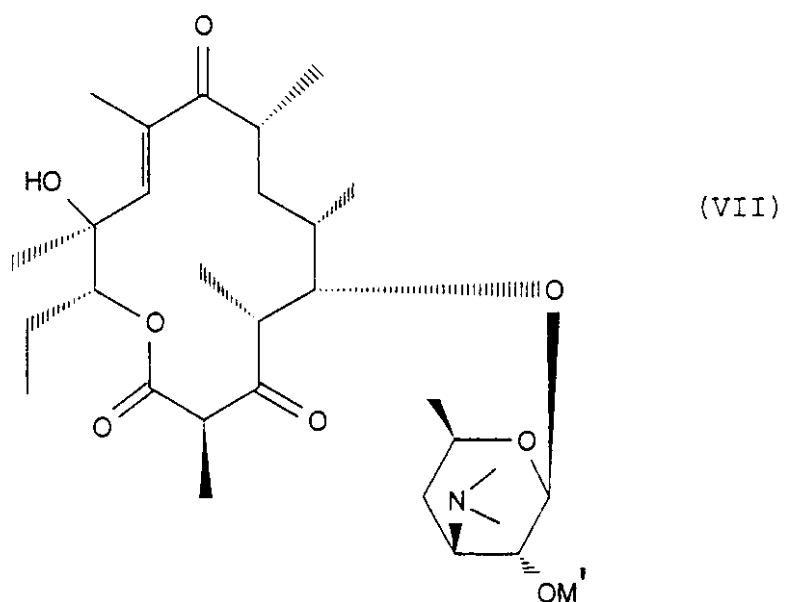
20



30

の化合物を得て、
 次いで所望ならば式 (V) 又は (VI) のいずれかの化合物に 1 1, 1 2 位に二重結合を作
 ることができる試薬を作用させて次式 (VII) :
 【化 2 5】

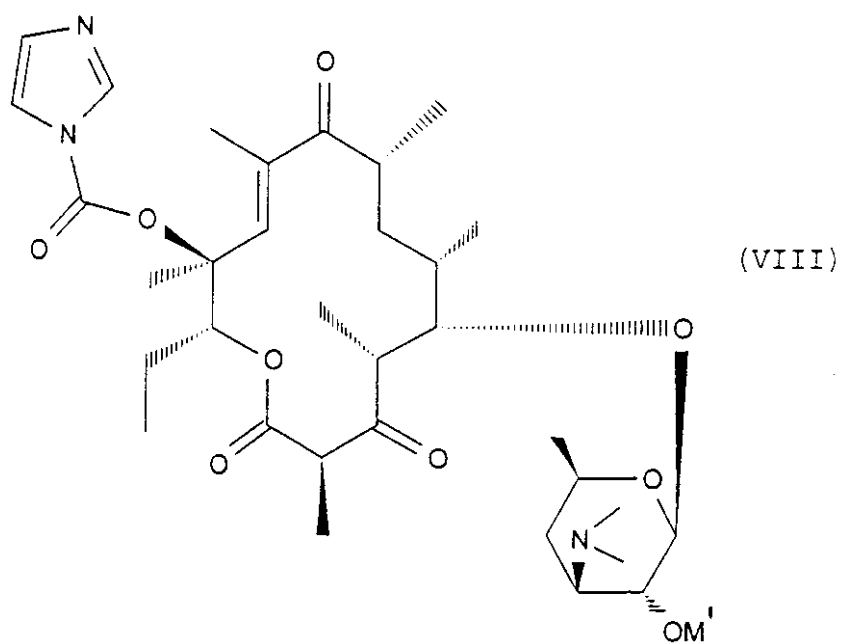
40



10

(ここで、OM'は遊離の又は保護されたヒドロキシル基を表わす)
 の化合物を得て、
 この式 (VII) の化合物にカルボニルジイミダゾールを作用させて次式 (VIII) :
 【化 2 6】

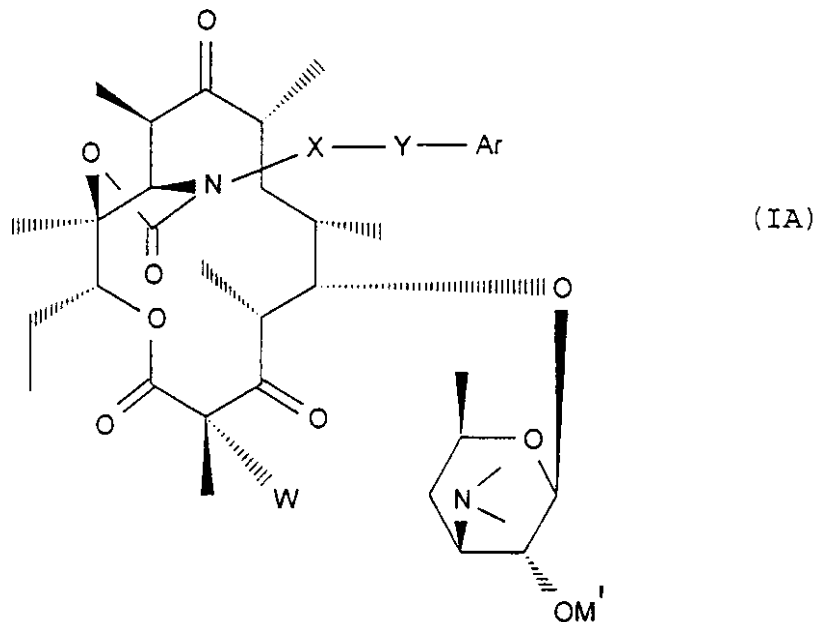
20



30

の化合物を得て、
 この式 (VIII) の化合物に式 $ArYXNH_2$ (ここで、Y、X及びArは前記の意味を持つ) の化合物を作用させて次式 (IA) :
 【化 2 7】

40

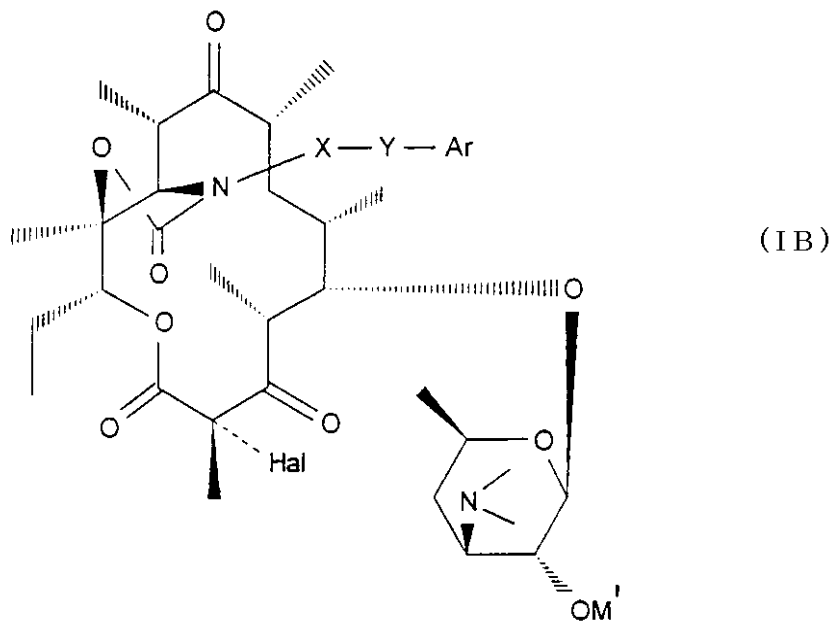


10

(ここで、Wは水素原子を表わす)
 の対応する化合物を得て、
 この式 (IA) の化合物に所望ならばハロゲン化剤を作用させてWがハロゲン原子を表わす次式 (IB) :

20

【化 2 8】



30

の化合物を得て、
 次いで所望ならば2'位のヒドロキシル基を遊離させ且つ(又は)適宜に酸を作用させて塩を形成させる
 ことを特徴とする。

40

【0021】

本発明の方法の出発物質として用いられる式 (II) の化合物は、例えばヨーロッパ特許公開第0216169号、同第41355号及び同第0180415号に記載された既知の物質である。

【0022】

クラジノースの加水分解は、メタノール中又は水性の塩酸を用いて実施される。

50

2'位の加水分解の保護は、酸又は酸の官能性誘導体、例えば酸無水物、酸ハロゲン化物若しくは珪素誘導体を用いることによって実施される。

3位のヒドロキシルの酸化は、ジメチルスルホキシドDMSOの存在下でジイミドを用いることによって実施される。

【0023】

式(V)又は(VI)の化合物は、最初にCDI及びDBUを作用させることによって11, 12位においてカーボネートに転化され、次いでこれを30℃±5℃において攪拌することによって式(VII)の化合物に転化される。

式(VIII)の化合物とArYXNH₂との反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はジメチルスルホキシドのような溶媒中で行なわれる。

10

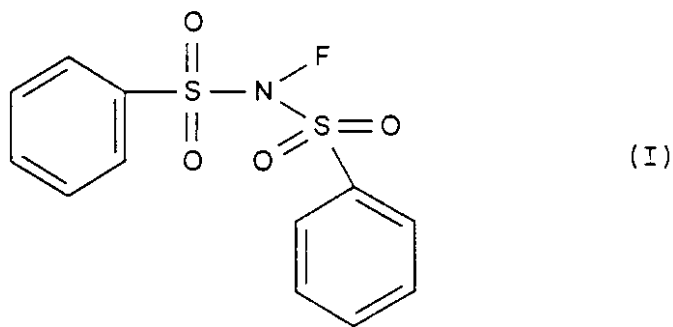
【0024】

2'位のエステル官能基の加水分解は、メタノール又は水性塩酸を用いて実施される。

塩形成は、標準的な方法に従って酸を用いて実施される。

2位のハロゲン化は、例えば弗素化であり、これは次式：

【化29】



20

の化合物を用いることによって実施することができる。

【0025】

本方法の際に用いられる式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)及び(VIII)の化合物は新規であり、それら自体本発明の主題である。

30

【0026】

以下、実施例によって本発明を例示するが、これら実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

【0027】

例1：3-デオ〔(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-α-L-リボヘキソピラノシル)オキシ〕-3-オキソ-12, 11-〔オキシカルボニル-〔4-〔4-(3-ピリジニル)-1H-イミダゾール-1-イル〕ブチル〕イミノ〕-6, 11, 12-トリデオキシエリスロマイシン、及び(10S)3-デオ〔(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-α-L-リボヘキソピラノシル)オキシ〕-3-オキソ-12, 11-〔オキシカルボニル-〔4-〔4-(3-ピリジニル)-1H-イミダゾール-1-イル〕ブチル〕イミノ〕-6, 11, 12-トリデオキシエリスロマイシン

40

【0028】

工程A：6-デオキシ-3-O-デオ〔(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-α-L-リボヘキソピラノシル)エリスロマイシン

脱塩水100ミリリットル、1N塩酸溶液50ミリリットル及び6, 12-ジデオキシエリスロマイシンと3''-O-デメチル-6, 12-ジデオキシエリスロマイシンとの混合物9.58gを周囲温度において3時間攪拌する。

酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した後に、水性相を集めて10℃において水酸化アンモニウム溶液中に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮す

50

る。得られた生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は CH_2Cl_2 と MeOH と NH_4OH との比95：5：0.5の混合物）によって精製する。 $R_f = 0.4$ の画分を回収する。こうして、目的物質0.246 gが得られた。

【0029】

工程B：6-デオキシ-3-オーダー（2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル）エリスロマイシン-2'-アセテート

酢酸エチル18ミリリットル、無水酢酸0.42ミリリットル及び工程Aの生成物1.755 gの溶液を周囲温度において1時間45分攪拌する。この反応媒体を水中に注ぎ、飽和炭酸ナトリウム溶液によってpHを9~10に調節し、次いで酢酸エチルで抽出し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。こうして目的物質1.826 gが得られた。

10

【0030】

工程C：6-デオキシ-3-オーダー〔（2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル）オキシ〕-3-オキソエリスロマイシン-2'-アセテート

塩化メチレン55ミリリットル及び DMSO 3.5ミリリットルを含有させた溶液に1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩3.45 gを周囲温度において導入する。この反応媒体を周囲温度において25分間攪拌する。次いで前の工程の生成物1.82 gを導入し、次いで15分間攪拌する。15℃まで冷やした後に、塩化メチレン25ミリリットル中のトリフルオル酢酸ピリジニウム3.47 gを添加する。30分間攪拌を実施し、次いでシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はプロピルエーテルとイソプロパノールとTEAとの比8：1：1の混合物）によって精製する。（ $R_f = 0.38$ ）。酢酸エチル中の塩化アンモニウムで洗浄し、乾燥させた後に、目的物質156 mgが得られた。

20

【0031】

工程D：6-デオキシ-3-オーダー〔（2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル）オキシ〕-3-オキソエリスロマイシン

メタノール0.5ミリリットル及び工程Cの生成物61 mgを含有させた溶液を5℃において40時間攪拌する。この反応媒体を周囲温度に戻し、次いで周囲温度において8時間攪拌し、溶媒を蒸発させる。得られた生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は CH_2Cl_2 とイソプロパノールと NH_4OH との比94：4：0.5の混合物）にかける。目的物質14 mgが得られた。

30

【0032】

工程E：6-デオキシ-3-オーダー〔（2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル）オキシ〕-3-オキソエリスロマイシン-環状2'-アセテート-11, 12-カーボネート、及び

10, 11-ジデヒドロ-6, 11-ジデオキシ-3-オーダー〔（2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル）オキシ〕-3-オキソエリスロマイシン-2'-アセテート

【0033】

酢酸エチル3.5ミリリットル、工程Cの生成物0.346 g、DBU9マイクロリットル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール0.127 gの溶液を周囲温度において5時間攪拌する。次いで30℃において15時間攪拌を実施し、次いで水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、遠心分離する。生成物0.301 gが得られ、これをシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は塩化メチレンとイソプロパノールと水酸化アンモニウムとの比95：5：0.5の混合物）にかける。TLCに関して均一な画分を濃縮し、酢酸エチル中に取り出し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。目的物質0.162 gが得られた。

40

【0034】

工程F：10, 11-ジデヒドロ-6, 11-ジデオキシ-3-オーダー〔（2, 6-ジデオ

50

キシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -3-オキソエリスロマイシン-2'-アセテート-12-[(1H-イミダゾール-1-イル)カルボキシレート]

THF 2 ミリリットル、前の工程の生成物 0.155 g、DBU 6 マイクロリットル及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 0.064 g を含有させた溶液を 0℃ において 3 時間攪拌する。次いで 10℃ において 15 時間攪拌を実施し、次いで水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。こうして目的物質が得られた。

【0035】

工程 G: 3-デ-[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -3-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [4- [4- (3-ピリジニル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブチル] イミノ]] -6, 11, 12-トリデオキシエリスロマイシン (化合物 A)、及び

10

(10S) 3-デ-[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -3-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [4- [4- (3-ピリジニル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブチル] イミノ]] -6, 11, 12-トリデオキシエリスロマイシン (化合物 B)

【0036】

アセトニトリル 1.5 ミリリットル、水 0.15 ミリリットル、前の工程の生成物 0.17 g 及び 4- (3-ピリジニル) -1H-イミダゾール-1-ブタンアミン 0.199 g を含有させた溶液を 60℃ において 4 時間攪拌する。この反応媒体を水中に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。生成物 0.184 g が得られ、これをメタノール 2 ミリリットルと DBU 2.5 マイクロリットルとの溶液中に注ぐ。周囲温度において 16 時間攪拌を実施し、次いでメタノールを蒸発させ、シリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤は塩化メチレンとメタノールと水酸化アンモニウムとの比 93:7:0.5 の混合物) にかける。Rf = 0.38 の画分を集め、酢酸エチル中の水酸化アンモニウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。化合物 A 37 mg が得られた。また、Rf = 0.36 の画分も集め、これを再びシリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤は塩化メチレンとメタノールと水酸化アンモニウムとの比 93:7:1 の混合物) によって精製し、次いで塩化メチレンとイソプロパノールと水酸化アンモニウムとの比 9:1:0.5 の混合物で洗浄し、濃縮する。残渣を塩化メチレン中に取り出し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。化合物 B 13 mg が得られた。

20

30

【0037】

製薬組成物の例

次の成分を含有する錠剤を調製した。

- ・例 1 の生成物 150 mg
 - ・賦形剤 全体を 1 g にするのに充分な量
(賦形剤の詳細: 澱粉、タルク、ステアリン酸マグネシウム)
- また、塩形成させた化合物から注射用溶液も調製した。

【0038】

本発明の化合物の薬理学的研究

40

A-液状媒体中の希釈方法

一連の試験管を用意し、それらの中に、同じ量の無菌の栄養培地を分配する。研究すべき化合物を段階的に量を変えて各試験管中に分配し、次いで各試験管に細菌の株を接種する。加熱室中で 37℃ において 24 時間インキュベートした後に、生長阻害を透視法によって評価する。この方法によって、最小阻害濃度 (MIC) ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$) を決定することができる。実施例の化合物について次の結果が得られた (24 時間経過後の読み取り)。

【0039】

【表 1】

S. aureus	011UC4	0.300
S. agalactiae	02B1HT1	<+0.02
E. faecalis	02D2UC1	0.080
E. faecium	02D3HT1	0.040
Streptococcus gr;G	02GGR5	0.040
S. mitis	02MitCB1	0.040
S. pyogenes	02A1SJc	
S. agalactiae	02B1SJ1c	2.500
Streptococcus gr.G	02Gogr4c	
S.mitis	02MitGR16i	0.300
S. pneumoniae	032UC1	<=0.02
S. pneumoniae	030GR20	0.600
S. pneumoniae	030SJ5i	0.600
S. pneumoniae	030CR18c	
S. pneumoniae	030PW23c	0.300
S. pneumoniae	030RO1i	0.600

10

20

フロントページの続き

審査官 渕野 留香

- (56)参考文献 特開平08-053489 (JP, A)
仏国特許出願公開第02692579 (FR, A1)
国際公開第97/042205 (WO, A1)
国際公開第98/030574 (WO, A1)
特表平05-504890 (JP, A)
特開平04-290893 (JP, A)
特開平06-220082 (JP, A)
The Journal of Antibiotics ,Vol.49, No.5(1996),p493-495

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H 17/08
A61K 31/70-31/706
A61P 31/04
CA/REGISTRY(STN)