

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4709774号
(P4709774)

(45) 発行日 平成23年6月22日(2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日(2011.3.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07H 17/08	(2006.01)	C07H 17/08	B
A61K 31/7048	(2006.01)	A61K 31/7048	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00	
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 11/00	
		A61P 29/00	1 O 1

請求項の数 18 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2006-550180 (P2006-550180)
 (86) (22) 出願日 平成17年1月25日 (2005.1.25)
 (65) 公表番号 特表2007-519685 (P2007-519685A)
 (43) 公表日 平成19年7月19日 (2007.7.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2005/050312
 (87) 國際公開番号 WO2005/075494
 (87) 國際公開日 平成17年8月18日 (2005.8.18)
 審査請求日 平成19年9月7日 (2007.9.7)
 (31) 優先権主張番号 M12004A000124
 (32) 優先日 平成16年1月29日 (2004.1.29)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 593201822
 ザンボン グループ エス. ピー. エー.
 ZAMBON GROUP S. p. A.
 イタリア, I-36100 ヴィченザ
 , 9, ヴィア ディラ チミーカ
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹

最終頁に続く

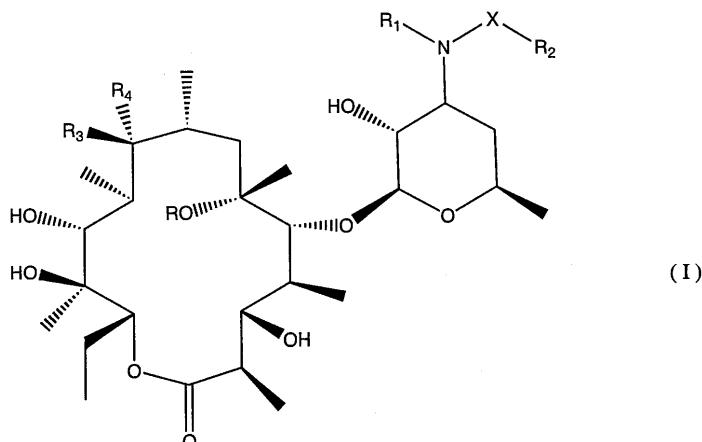
(54) 【発明の名称】抗炎症活性を有するマクロライド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式:

【化1】



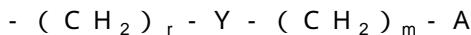
(式中、Xは-C(=O)-、-C(=O)-O-、-C(=O)-NH-、-SO₂-
 又は-SO₂-NH-基を表し;

Rは水素原子又はメチル基を表し;

20

R_1 は水素原子又は $(C_1 - C_3)$ -アルキル基を表し；

R_2 は水素原子； $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ- $(C_1 - C_4)$ -アルキル基； $(C_5 - C_7)$ -シクロアルキル基；フェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基； $(C_1 - C_4)$ -アルキル基、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ基及びハロゲンから選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよいフェニル- $(C_1 - C_4)$ -アルキル基又はヘテロアリール- $(C_1 - C_4)$ -アルキル基；又は次式：



(式中、Aはフェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基であって、いずれの基も $(C_1 - C_4)$ -アルキル基、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ基及びハロゲンから選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよく；

10

Yは、O、S又はN R_6 (R_6 は水素原子、直鎖又は分岐鎖 $(C_1 - C_3)$ アルキル基、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキカルボニル基又はベンジルオキカルボニル基を表す)を表し； r は1~3の整数であり；

m は0~3の整数である)で表される鎖を表し；

R_3 は水酸基であるか、 R_3 と R_4 で(=O)基又は=N-O-R₅基(R_5 は水素原子、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル基、ベンジル基又は-X-R₂基(XとR₂は上に定義される))を形成し；

R_4 は、水素原子であるか、 R_4 と R_3 で(=O)基又は=N-O-R₅基(R_5 は上に定義される)を形成し；

20

更に、 R_2 は $(C_1 - C_{10})$ -アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、 R_1 が $(C_1 - C_3)$ -アルキル基、 R_3 が水酸基であるか又は R_3 と R_4 が=N-O-R₅基(R_5 は-X-R₂と異なる)を形成するという条件が同時に満たされる場合、 R_2 は $(C_4 - C_{10})$ -アルキル基を表す)で表される化合物、及び医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項2】

R 、 R_1 、 R_2 は式Iで定義した通りであり、Xが-C(=O)-、-C(=O)-NH-又は-SO₂-基であり、 R_3 が水酸基であるか又は R_3 と R_4 が(=O)基又は=N-O-R₅基(R_5 は水素原子、メチル、ベンジル又は-X-R₂基(XとR₂は、上の式Iで定義した通り)を表す)を形成する、請求項1に記載の化合物。

30

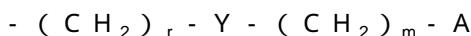
【請求項3】

R_1 が水素原子又はメチルであり、 R_5 が水素原子又は-X-R₂基(XとR₂は上の式Iで定義した通り)である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R_2 が水素原子； $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ- $(C_1 - C_4)$ -アルキル基； $(C_5 - C_7)$ -シクロアルキル基；フェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基； $(C_1 - C_4)$ -アルキル基、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ基及びハロゲンから選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよいフェニル- $(C_1 - C_4)$ -アルキル基又はヘテロアリール- $(C_1 - C_4)$ -アルキル基；又は次式：

40



(式中、Aはフェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン及びトリアゾールから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基も $(C_1 - C_4)$ -アルキル基、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ基及びハロゲンから選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はN R_6 (R_6 は水素原子又はメチル基を表す)を表し；

r は1~3の整数であり；

m は0~3の整数である)で表される鎖であり；

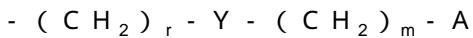
更に、 R_2 は $(C_1 - C_{10})$ -アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、 R_1 が $(C_1 - C_3)$ -アルキル基、 R_3 が水酸基であるか又は R_3 と R_4 が=N-O-R₅基(R_5 は

50

- X - R₂と異なる)を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂は(C₄ - C₁₀) - アルキル基である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R₁がメチル基であり、R₂がメトキシ-(C₁ - C₃) - アルキル基；(C₅ - C₇) - シクロアルキル基；フェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基；又は(C₁ - C₄) - アルキル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいベンジル基又はヘテロアリール-(C₁ - C₄) - アルキル基；又は次式：



(式中、Aはフェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基も(C₁ - C₄) - アルキル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はNR₆(R₆は水素原子を表す)を表し；

rは1 ~ 3の整数であり；

mは0 ~ 1から選択される整数である)で表される鎖であり；

更に、R₂は(C₁ - C₇) - アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、R₁が(C₁ - C₃) - アルキル基、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が=N-O-R₅基(R₅は-X - R₂と異なる)を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂は(C₄ - C₁₀) - アルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

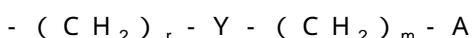
R、R₁、R₂及びXは式Iで定義した通りであり、R₃が水酸基、R₄が水素原子である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R₁が水素原子又はメチル、Xが-C(=O)-、-C(=O)-NH-又は-SO₂-基である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₂が水素原子；(C₁ - C₄) - アルコキシ-(C₁ - C₃) - アルキル基；(C₅ - C₇) - シクロアルキル基；フェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基；(C₁ - C₄) - アルキル基、(C₁ - C₄) - アルコキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいフェニル-(C₁ - C₄) - アルキル基又はヘテロアリール-(C₁ - C₄) - アルキル基；又は次式：



(式中、Aはフェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン及びトリアゾールから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基も(C₁ - C₄) - アルキル基、(C₁ - C₄) - アルコキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はNR₆(R₆は水素原子又はメチル基を表す)を表し；

rは1 ~ 3の整数であり；

mは0 ~ 3から選択される整数である)で表される鎖であり；

更に、R₂は(C₁ - C₇) - アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、R₁が(C₁ - C₃) - アルキル基、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が=N-O-R₅基(R₅は-X - R₂と異なる)を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂は(C₄ - C₁₀) - アルキル基である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R₁がメチル基であり、R₂が水素原子；メトキシ-(C₁ - C₃) - アルキル基；(C₅ - C₇) - シクロアルキル基；フェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基；(C₁ - C₄) - アルキル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいベンジル基又はヘテロアリール-メチル基(ヘテロアリールはフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから

10

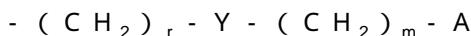
20

30

40

50

選択される) ; 又は次式 :



(式中、 A はフェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基もメチル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよく ;

Y は、 O 、 S 又は N R₆ (R₆ は水素原子を表す) を表し ;

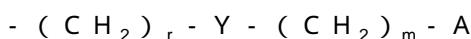
r は 1 ~ 3 の整数であり ;

m は 0 ~ 1 から選択される整数である) で表される鎖であり :

更に、 R₂ は (C₁ - C₇) - アルキル基であり、但し、 X が - C (= O) - 基、 R₁ が (C₁ - C₃) - アルキル基、 R₃ が水酸基であるか又は R₃ と R₄ が = N - O - R₅ 基 (R₅ は - X - R₂ と異なる) を形成するという条件が同時に満たされる場合、 R₂ は (C₄ - C₁₀) - アルキル基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₂ がメトキシ - メチル基、シクロヘキシル基、フェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基 ; メチル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいベンジル基又はチオフェン - イル - メチル基 ; 又は次式 :



(式中、 A はフェニル又はピリジンであって、いずれもメトキシ基によって置換されていてもよく ;

Y は、 O 、 S 又は N R₆ (R₆ は水素原子を表す) を表し ;

r は 1 ~ 3 の整数であり ;

m は 0 ~ 1 から選択される整数である) で表される鎖であり :

更に、 R₂ は (C₁ - C₇) - アルキル基であり、但し、 X が - C (= O) - 基、 R₁ が (C₁ - C₃) - アルキル基、 R₃ が水酸基であるか又は R₃ と R₄ が = N - O - R₅ 基 (R₅ は - X - R₂ と異なる) を形成するという条件が同時に満たされる場合、 R₂ は (C₄ - C₁₀) - アルキル基である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

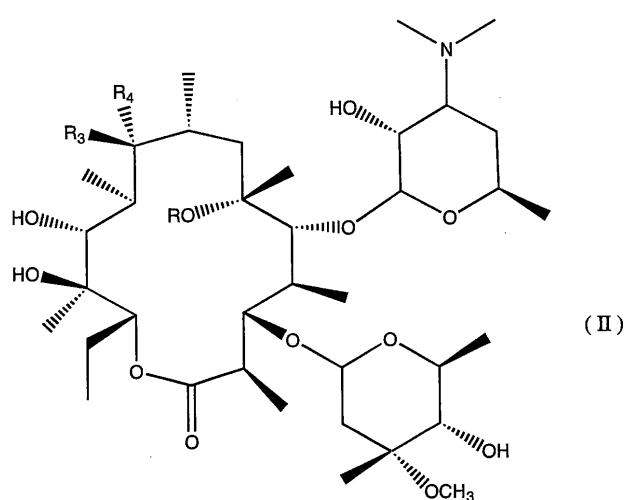
R₅ の意味における置換基 - X - R₂ が、 3' 位の置換基 X 及び R₂ と同一の意味を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

次の工程 :

a . 次式 :

【化 2】



(式中、 R 、 R₃ 及び R₄ は請求項 1 で定義される) で表される化合物の 3' 位のジメチル

10

20

30

40

50

アミノ基の脱メチル化と、

b . 加水分解反応による L - クラジノースの除去と、

c . a 項によって得られる第 1 級又は第 2 級アミン性基のアミド化反応とを含む、請求項 1 に記載の化合物の調製方法。

【請求項 1 3】

式 I I における R₃ が水酸基であり R₄ が水素原子である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

クラジノースの除去は、鉛酸とプロトン性有機溶媒の存在下で酸触媒加水分解によって行われる、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

医薬として許容される担体と共に、請求項 1 に記載の化合物を治療有効量含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

炎症性疾患の治療に有用な請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

呼吸器疾患の治療に有用な請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

胃腸疾患の治療に有用な請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

本発明は抗炎症活性を有するマクロライドに関し、より詳細には、抗炎症活性を有するがクラジノースを有しない 3' - アミド性マクロライド誘導体、医薬として許容されるその塩、及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

数種の抗生素質、特に原子数 14 のエリスロマイシンのマクロライド誘導体は抗菌活性に加え抗炎症活性を有することが知られている（非特許文献 1）。

【0 0 0 3】

エリスロマイシンは、天然に産生されるマクロライド（非特許文献 2）であり、グラム陽性菌、ある種のグラム陰性菌又はマイコプラズマによる感染症の治療に、非常に広範に臨床利用してきた。

【0 0 0 4】

最近、科学界においてエリスロマイシンとその誘導体の免疫調節性及び抗炎症性活性が注目されている（非特許文献 3）。

【0 0 0 5】

マクロライドは、汎細気管支炎（非特許文献 4）、気管支喘息（非特許文献 5）、肺囊胞性纖維症（非特許文献 6）等の炎症性疾患の治療に有効であることが判明している。

【0 0 0 6】

マクロライドのインビトロ活性は、好中球（非特許文献 7）や T - リンパ球（非特許文献 8）等の免疫系細胞の代謝機能調節、及びインターロイキン 8 (IL - 8) (非特許文献 9)、インターロイキン 5 (IL - 5) (特許文献 1 及び 2) (大正製薬株式会社) 等の炎症のメディエーターの調節に特に有効であることが判明している。

【0 0 0 7】

特に好中球は、炎症応答のごく初期の段階において最初に感染箇所や組織病変箇所に集まつてくる細胞種である。

【0 0 0 8】

炎症組織における好中球の非生理的な増加、その活性化、続いて起こるプロテアーゼ放出及び酸素反応性代謝産物の生産増大は、炎症応答形態の幾つかを特徴付けるものであるが、この炎症応答は多くの場合、疾病状態へと悪化していく。

40

50

【 0 0 0 9 】

よって、好中球は免疫防御や炎症プロセスにおいて重要な役割を有する一方、慢性的な炎症状態の大部分や虚血性再灌流からもたらされる病変に由来する疾病にも関与していることが知られている（非特許文献 10）。

【 0 0 1 0 】

上掲の文献には、発生及び／又は発達における好中球の機能変化の影響が認められる疾患が記載されており、例えばアテローム性動脈硬化、虚血性再灌流による障害、リウマチ性関節炎、乾癬、脈管炎、自己免疫由来糸球体腎炎、クローン病、及び A R D S（成人型呼吸促迫症候群）等の慢性的な肺の炎症が挙げられている。

【 0 0 1 1 】

10

C O P D（慢性閉塞性肺疾患）は、肺組織の炎症と進行性の崩壊を特徴とする慢性的な疾患で、活性化された好中球が多量に存在すること、及びその結果としての金属プロテイナーゼの放出及び酸素ラジカル産生の増大によってもたらされる（非特許文献 11）。

【 0 0 1 2 】

喘息患者にマクロライドを投与すると分泌亢進や気道過敏性が緩和されるが、これは、食細胞、特に好中球との間の抗酸化性、抗炎症相互作用の結果としてもたらされる。この相互作用は、気管支喘息の病態形成に関与する或る種の生物活性脂質がその膜不安定化プロ炎症活性を示すことを防ぐと考えられている（非特許文献 13）。

【 0 0 1 3 】

20

エリスロマイシンでの治療は、低用量で長期間であれば、喘息患者の気道過敏性の緩和に有効であると記載されている（非特許文献 5、Miyatake H. et al.）。

【 0 0 1 4 】

更なる研究によれば、C O P D 患者における同様の治療は、急性呼吸器感染症からくる症状悪化の頻度とリスクを大幅に低下させることができることが示されている（非特許文献 14）。

【 0 0 1 5 】

得られた結果はマクロライドの抗生素質活性によるものではなく、炎症性サイトカインの発現及び放出の阻害によるものである。

【 0 0 1 6 】

30

上に記載した文献によれば、治療は、耐性病原菌株を作り出す潜在的危険性があるため、好ましくは C O P D 憎悪リスクが高い患者に限定されるとされている。

【 0 0 1 7 】

コルチコステロイド等の従来の抗炎症薬が有効でないことが判明している疾患に対しマクロライドが著効を示すこと（非特許文献 4）によって、この新たな有力な抗炎症剤群に対する関心が高まっている。

【 0 0 1 8 】

とはいっても、古典的マクロライドが強力な抗菌活性を有するという事実は、病原性微生物によって引起されるものではない慢性的炎症の治療プロセスにおいて、これらマクロライドの長期使用を許すものではない。実際、もし長期使用されれば、急激に耐性菌株を生み出してしまうであろう。

【 0 0 1 9 】

40

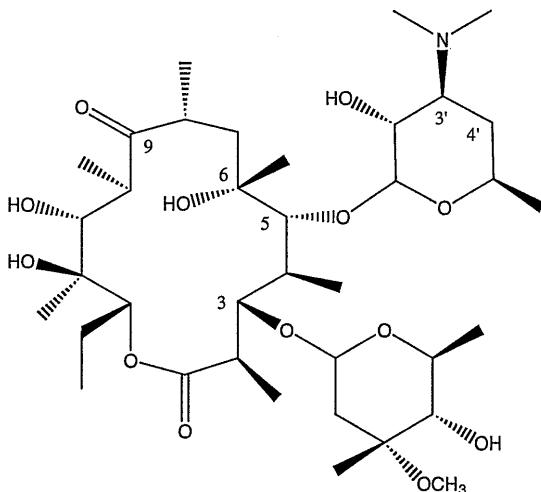
そこで、抗炎症活性を示すと同時に抗生素質的特性を示さない、マクロライド構造を有する新たな物質の提供が望まれている。

【 0 0 2 0 】

明確さのために、本願において採用する位置番号付けを記入したエリスロマイシンの化学式を下に記す。

【 0 0 2 1 】

【化1】



10

【0022】

抗菌活性を有するエリスロマイシン誘導体の幾つかのクラスが文献記載されている。

【0023】

特許文献3(アボット・ラボラトリーズ)においては、ケトライド、3'位で修飾され
6-O-置換されたエリスロマイシン誘導体が記載され、細菌感染の治療に使用されてい
る。

20

【0024】

特許文献4(Hokuriku Pharmaceutical Co.)は、9-オキシイミノエリスロマイシン誘
導体において3位と3'位がエステル化されたものを抗菌剤や抗腫瘍剤として記載してい
る。

【0025】

特許文献5(ホフマン・ラ・ロシュ)は、3'-デスジメチルアミノ-3',4'-デヒドロエリスロマイシンA 9-オキシム及びエリスロノライドAを、抗生物質1745A
/Xの調製に有用な中間体として記載している。

30

【0026】

特許文献6(ウィリアム・エス・ロビンソン)(Robinson, William S.)は、エリスロノ
ライドA 9-O-メチルオキシム及び9-オキシミノエリスロマイシンA誘導体(例え
ば3'-デスジメチルアミノ-3',4'-デヒドロエリスロマイシンA 9-O-メチル
オキシム)を含む非常に広範なマクロライド群を記載している。

【0027】

上掲の特許出願は抗ウイルス活性を有する化合物を権利請求している。

【0028】

更に、抗炎症活性を有するエリスロマイシン誘導体の幾つかのクラスが文献記載されて
いる。

40

【0029】

例えば、3, 9, 11, 12位で修飾されたエリスロマイシン誘導体は、上掲の大正製
薬のヨーロッパ特許出願において、IL-5合成の強力な阻害剤として権利請求されてい
る。

【0030】

哺乳類m d r - P 糖タンパクの阻害によるインターロイキン1の放出低減に基づく抗炎
症剤としてのエリスロマイシンの使用は、特許文献7(スミス・クライイン・ビーチャム社
)で権利請求されている。

【0031】

サンボン・グループの特許文献8は、抗炎症活性を有するが抗生物質活性を除去した3

50

' - デスジメチルアミノ - 9 - オキシイミノマクロライドを記載している。

【0032】

上述のように、マクロライド化合物の抗炎症活性に対する効果的寄与は、好中球の代謝機能に関して誘導される修飾に帰結する。

【0033】

マクロライド誘導体の環上、3位におけるL-クラジノースの存在が、上述した好中球の代謝機能活性の調節に構造上重要な役割を果たしている（非特許文献7）。

【0034】

従って糖活性は、マクロライド化合物の細胞への取込におけるその重要性に、或いは、好中球の代謝活性に関する細胞標的との相互作用に、関連すると考えられる。 10

【0035】

同じ中性I-クラジノース糖が、高い抗炎症活性を有するとして記載されている。

【0036】

クラジノース或いはL-クラジノースを炎症状態の治療のための有効成分として含む医薬組成物が特許文献9（ルセル・ユクラフ）に記載されている。

【特許文献1】欧州特許出願公開第0775489号明細書

【特許文献2】欧州特許出願公開第0771564号明細書

【特許文献3】国際公開第99/16779号パンフレット

【特許文献4】特許公開2001-181294号公報

【特許文献5】米国特許第3928387号明細書 20

【特許文献6】欧州特許出願公開第0254534号明細書

【特許文献7】国際公開第92/16226号パンフレット

【特許文献8】国際公開第00/42055号パンフレット

【特許文献9】国際公開第97/00684号パンフレット

【非特許文献1】Clin. Immunother. (1996)、6、454~464

【非特許文献2】メルクインデックス、第13版、No.3714、654ページ

【非特許文献3】Journal of Antimicrobial Chemotherapy、(1998)、41、Suppl. B、37~46

【非特許文献4】Thorax、(1997)、52、915~918

【非特許文献5】Chest、(1991)、99、670~673 30

【非特許文献6】The Lancet、(1998)、351、420

【非特許文献7】The Journal of Immunology、(1997)、159、3395~4005

【非特許文献8】Life Sciences、(1992)、51、PL231~236

【非特許文献9】Am. J. Respir. Crit. Care Med. (1997)、156、266~271

【非特許文献10】「炎症と発熱」(Inflammation and fever)、Viera 'Stvrtinova'、Jan Jakubovsky e Ivan Hulin；アカデミック・エレクトロニック・プレス、1995

【非特許文献11】Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996、153、530~534] 40

【非特許文献12】Chest、2000、117(補遺2)、10S-14S

【非特許文献13】「炎症」(Inflammation)、Vol. 20、No. 6、1996

【非特許文献14】CHEST 2001、120、730~733

【発明の開示】

【0037】

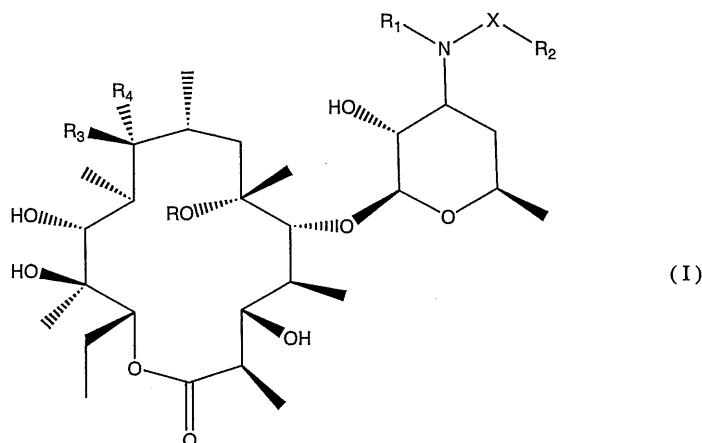
このたび本発明者らは、驚くべきことにクラジノース部分を欠く新規な3'-アミド性マクロライド誘導体が抗炎症活性を示し且つ実質的に抗生物質特性を示さないことを見出した。

【0038】 50

従って、本発明は次式：

【0039】

【化2】



【0040】

(式中、Xは $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-SO_2-$
又は $-SO_2-NH-$ 基を表し；

Rは水素原子又はメチル基を表し；

R₁は水素原子又は(C₁-C₃)-アルキル基を表し；

R₂は水素原子；(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル基；(C₅-C₇)-シクロアルキル基；フェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基；(C₁-C₄)-アルキル基、(C₁-C₄)-アルコキシ基及びハロゲンから選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよいフェニル-(C₁-C₄)-アルキル基又はヘテロアリール-(C₁-C₄)-アルキル基；又は次式：

$- (CH_2)_r - Y - (CH_2)_m - A$

(式中、Aはフェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基であって、いずれの基も(C₁-C₄)-アルキル基、(C₁-C₄)-アルコキシ基及びハロゲンから選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はNR₆(R₆は水素原子、直鎖又は分岐鎖(C₁-C₃)アルキル基、(C₁-C₃)-アルコキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を表す)を表し；

rは1~3の整数であり；

mは0~3の整数である)で表される鎖を表し；

R₃は水酸基であるか、R₃とR₄で(=O)基又は=N-O-R₅基(R₅は水素原子、(C₁-C₄)-アルキル基、ベンジル基又は-X-R₂基(XとR₂は上に定義される))を形成し；

R₄は、水素原子であるか、R₄とR₃で(=O)基又は=N-O-R₅基(R₅は上に定義される)を形成し；

更に、R₂は(C₁-C₁₀)-アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、R₁が(C₁-C₃)-アルキル基、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が=N-O-R₅基(R₅は-X-R₂と異なる)を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂は(C₄-C₁₀)-アルキル基を表す)で表される化合物及び医薬として許容されるそれらの塩を提供することを目的とする。

【0041】

式Iにおいて、Xが-C(=O)-基、R₁が(C₁-C₃)-アルキル基、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が=N-O-R₅基(R₅は-X-R₂と異なる)を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂が(C₁-C₃)-アルキル基である化合物は、200

20

30

40

50

2年8月1日に出願された同一出願人名義の同時係属中イタリア特許出願第M I 2 0 0 2 A 0 0 1 7 2 6号に記載されている。

【0042】

式Iで表されるオキシムは、Z又はEのいずれかの配置をとり得る。

【0043】

式Iで表される化合物は、抗生物質活性を有さない抗炎症性マクロライドであり、従つて、炎症性疾患の治療及び予防に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0044】

(C₁ - C₁₀) - アルキル基の具体例としては、メチルやエチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、1 - メチル - ブチル、2 - エチル - プロピル、3 - メチル - ブチル、3 - メチル - 2 - ブチル、n - ヘキシリ、ヘプチル、オブチル、ノニル、デシル等が挙げられる。 10

【0045】

(C₅ - C₇) - シクロアルキル基は、シクロペンチル、シクロヘキシリ及びシクロヘプチルを意味する。

【0046】

ハロゲンとは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味する。

【0047】

窒素、酸素及び硫黄から選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する5又は6員環ヘテロアリールとは、ピロールやチオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサゾ - ル、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、チアジアゾール等のヘテロ環を意味する。 20

【0048】

R₂の定義におけるヘテロアリールの全部置換或いは一部置換、並びに芳香環（フェニルやヘテロアリール）上におけるその他の置換基の存在は、本発明の化合物を提供する限りにおいて、本発明の精神と範囲から逸脱するものではないことは、当業者には明らかであろう。

【0049】

式Iで表される化合物のうち好ましい化合物は、R、R₁、R₂が式Iで定義した通りであり、Xが-C(=O)-、-C(=O)-NH-又は-SO₂-基であり、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が(=O)基又は=N-O-R₅基（R₅は水素原子、メチル、ベンジル又は-X-R₂基（XとR₂は、上の式Iで定義した通り）を表す）を形成する化合物である。 30

【0050】

このグループのうちより好ましい化合物は、R₁が水素原子又はメチルであり、R₅が水素原子又は-X-R₂基（XとR₂は上の式Iで定義した通り）である化合物である。

【0051】

また、このグループに属する更により好ましい化合物は、R₂が水素原子；(C₁ - C₄) - アルコキシ - (C₁ - C₄) - アルキル基；(C₅ - C₇) - シクロアルキル基；フェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員環ヘテロアリール基；(C₁ - C₄) - アルキル基、(C₁ - C₄) - アルコキシ基及びハロゲンから選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよいフェニル - (C₁ - C₄) - アルキル基又はヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキル基；又は次式： 40



（式中、Aはフェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン及びトリアゾールから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基も(C₁ - C₄) - アルキル基、(C₁ - C₄) - アルコキシ基及びハロゲンから選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はNR₆（R₆は水素原子又はメチル基を表す）を表し； 50

r は 1 ~ 3 の整数であり；

m は 0 ~ 3 の整数である) で表される鎖であり；

更に、R₂は(C₁ - C₁₀) - アルキル基であり、但し、X が -C(=O)- 基、R₁ が(C₁ - C₃) - アルキル基、R₃ が水酸基であるか又は R₃ と R₄ が =N-O-R₅ 基 (R₅ は -X-R₂ と異なる) を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂ は(C₄ - C₁₀) - アルキル基である化合物である。

【0052】

このグループのうちより好ましい化合物は、R₁ がメチル基であり、R₂ がメトキシ - (C₁ - C₃) - アルキル基；(C₅ - C₇) - シクロアルキル基；フェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基；又は(C₁ - C₄) - アルキル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいベンジル基又はヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキル基；又は次式：



(式中、A はフェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基も(C₁ - C₄) - アルキル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよく；

Y は、O、S 又は N R₆ (R₆ は水素原子を表す) を表し；

r は 1 ~ 3 の整数であり；

m は 0 ~ 1 から選択される整数である) で表される鎖であり；

更に、R₂は(C₁ - C₇) - アルキル基であり、但し、X が -C(=O)- 基、R₁ が(C₁ - C₃) - アルキル基、R₃ が水酸基であるか又は R₃ と R₄ が =N-O-R₅ 基 (R₅ は -X-R₂ と異なる) を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂ は(C₄ - C₁₀) - アルキル基である化合物である。

【0053】

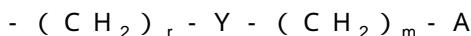
より好ましい化合物の更なるクラスは、R、R₁、R₂ 及び X が式 I で定義した通りであり、R₃ が水酸基、R₄ が水素原子であるものである。

【0054】

このグループに属する更により好ましい化合物は、R₁ が水素原子又はメチル、X が -C(=O)-、-C(=O)-NH- 又は -SO₂- 基である化合物である。

【0055】

このグループに属する化合物のうち更により好ましい化合物は、R₂ が水素原子；(C₁ - C₄) - アルコキシ - (C₁ - C₃) - アルキル基；(C₅ - C₇) - シクロアルキル基；フェニル基；窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 若しくは 6 員環ヘテロアリール基；(C₁ - C₄) - アルキル基、(C₁ - C₄) - アルコキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいフェニル - (C₁ - C₄) - アルキル基又はヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキル基；又は次式：



(式中、A はフェニル基又はフラン、チオフェン、オキサゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン及びトリアゾールから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基も(C₁ - C₄) - アルキル基、(C₁ - C₄) - アルコキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよく；

Y は、O、S 又は N R₆ (R₆ は水素原子又はメチル基を表す) を表し；

r は 1 ~ 3 の整数であり；

m は 0 ~ 3 から選択される整数である) で表される鎖であり；

更に、R₂は(C₁ - C₇) - アルキル基であり、但し、X が -C(=O)- 基、R₁ が(C₁ - C₃) - アルキル基、R₃ が水酸基であるか又は R₃ と R₄ が =N-O-R₅ 基 (R₅ は -X-R₂ と異なる) を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂ は(C₄ - C₁₀) - アルキル基である化合物である。

【0056】

このグループに属する更により好ましい化合物は、R₁ がメチル基であり、R₂ が水素原

10

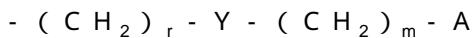
20

30

40

50

子；メトキシ - ($C_1 - C_3$) - アルキル基；($C_5 - C_7$) - シクロアルキル基；フェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基；($C_1 - C_4$) - アルキル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいベンジル基又はヘテロアリール - メチル基（ヘテロアリールはフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択される）；又は次式：



（式中、Aはフェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基であって、いずれの基もメチル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はNR₆（R₆は水素原子を表す）を表し；

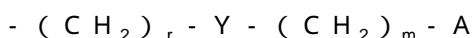
rは1～3の整数であり；

mは0～1から選択される整数である）で表される鎖であり；

更に、R₂は($C_1 - C_7$) - アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、R₁が($C_1 - C_3$) - アルキル基、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が=N-O-R₅基（R₅は-X-R₂と異なる）を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂は($C_4 - C_{10}$) - アルキル基である化合物である。

【0057】

このグループに属する化合物のうち更により好ましい化合物は、R₂がメトキシ - メチル基；シクロヘキシル基；フェニル基；又はフラン、チオフェン、オキサゾール及びピリジンから選択されるヘテロアリール基；メチル基、メトキシ基及びハロゲンから選択される置換基によって置換されていてもよいベンジル基又はチオフェン - イル - メチル基；又は次式：



（式中、Aはフェニル；又はピリジンであって、いずれもメトキシ基によって置換されていてもよく；

Yは、O、S又はNR₆（R₆は水素原子を表す）を表し；

rは1～3の整数であり；

mは0～1から選択される整数である）で表される鎖であり；

更に、R₂は($C_1 - C_7$) - アルキル基であり、但し、Xが-C(=O)-基、R₁が($C_1 - C_3$) - アルキル基、R₃が水酸基であるか又はR₃とR₄が=N-O-R₅基（R₅は-X-R₂と異なる）を形成するという条件が同時に満たされる場合、R₂は($C_4 - C_{10}$) - アルキル基である化合物である。

【0058】

より好ましい化合物の更なるクラスは、R₅の説明における置換基-X-R₂が、3'位の置換基X及びR₂と同一の意味を有する化合物群である。

【0059】

本発明の更なる目的は、9位のオキシムに関しZ又はEのいずれかの配置の、好ましくはE配置の式Iで表される化合物を提供することである。

【0060】

式Iで表される化合物の医薬として許容される塩としては、塩酸や臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、コハク酸、グルタル酸等の無機酸及び有機酸との塩を挙げることができる。

【0061】

本発明に係る化合物の具体例としては、式Iにおいて、RとR₄は式Iでの定義と同義であり；Xは、-C(=O)-、-C(=O)-NH-又は-SO₂-基であり；R₁はメチル基であり；R₂は水素、メトキシ - メチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4 - メチルフェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2 - フリル、3 - ピリジル、2 - チオフェニル、2 - クロロ - 3 - ピリジル、2 - チオフェン - イル - メチル、3 - メチル - 5 - オキサゾリル、(4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル - メチル) - オキシメチル、フェニル - チオ - メチル、メチル、エチル、t - プチル又はヘプチル

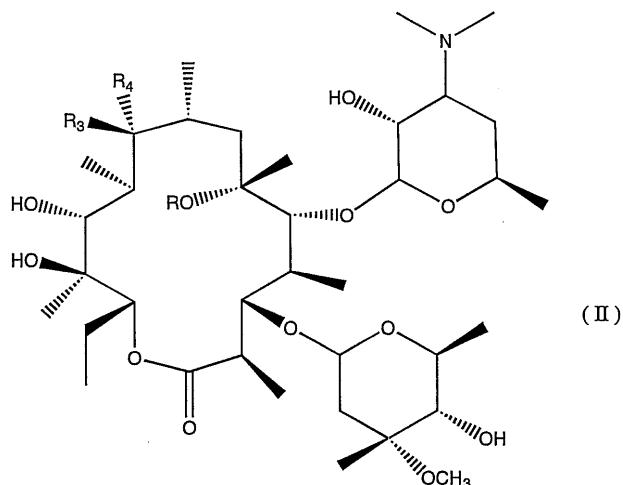
であり；R₃は水酸基であるか、R₃とR₄で(=O)基又は=N-O-R₅基(R₅は水素、アセチル、ピバロイル、4-メトキシ-ベンゾイル、2-チオフェンカルボキシリル、2-チオフェン-アセチル)を形成する化合物である。

【0062】

本発明に係る式Iで表される化合物は、3'位のジメチルアミノ基の脱メチル化と、次式：

【0063】

【化3】



【0064】

(式中、R、R₃及びR₄は、式Iで表される化合物で定義した通りである)で表される化合物からのL-クラジノースの除去と、これに続く3'位の第1級又は第2級アミン性基のアミド化とを含む合成スキームに従って調製され、式Iで表される化合物を得る。

【0065】

式IIで表される化合物は、エリスロマイシンA又は6-O-メチル-エリスロマイシンA(一般名：クラリスロマイシン)であるか、又はこのものから、マクロライド環の9位のケトン性基のレベルにおいて可能なインターベンションによって得られる。

【0066】

9位のケトン性基を還元しヒドロキシ誘導体とすることができますし、適切な試薬で処理してオキシム誘導体とすることもできる。

【0067】

Z又はEのいずれかの配置を有するエリスロマイシンAのオキシムは知られた市販化合物であり、プリバ(Pliva)の米国特許第3478014号に記載の技法や、文献(J.C.ガスク(Gasc)ら:「The Journal of Antibiotics」; 44、313~330、1991)に記載の技法等の従来技法を用いて調製できる。

【0068】

R₅が水素原子と異なる式Iのオキシム誘導体は、従来技法を用いて直接的な合成により調製することもできるし、オキシムの官能基を付与して調製することもできる。

【0069】

9位に水酸基を有するマクロライド誘導体は知られた化合物であり、これは、還元剤(水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化ほう素シアノナトリウム(sodium cyano borohydride)、水素化アルミニウムリチウム)等との処理(ファヒン(Faghin)、「Journal of Antibiotics」、1990、1334~1336)や接触水素添加の使用等の従来技法を用いて得ることができる。

【0070】

そのような基質から出発して、式Iで表される化合物の調製は3'位のジメチルアミノ基の脱メチル化を含み、この脱メチル化は、例えば、アボットラボラトリーズ(Abbott L

10

20

30

40

50

aboratories) の米国特許第 3 7 2 5 3 8 5 号の記載のように有機溶媒存在下、酢酸ナトリウム及びヨウ素と処理する、又はアベンティスファーマ (Aventis Pharma) の米国特許第 6 4 3 3 1 5 1 号の記載のようにジアルキル - アザジカルボキシレートのアセトン溶液と反応させる等の従来技法を用いて行う。

【0071】

得られた 3' - 脱メチル化マクロライド誘導体に対し、知られた技法による加水分解を行ってクラジノースを除去する。

【0072】

クラジノースの除去は、硫酸や塩酸等の鉛酸と、水やメタノール、エタノール等のプロトン性有機溶媒との存在下にて酸触媒加水分解によって行うのが好ましい。

10

【0073】

式 I で定義した置換基 - X - と R₂ の導入を目的とする、3' 位の第 1 級又は第 2 級アミン性基の官能基付与は、当業者に知られたアミド化技法を用いて行う。

【0074】

特に、そのような合成技法は、アミン性基質から出発する、アミドやスルホンアミド、ウレア、スルホニルウレア、ウレタンの通常の調製方法に関する。好ましくは、置換基 X と R₂ を当該分子上に同時に導入する。

【0075】

例えば、アミド又はスルホンアミド誘導体は、通常、3' 脱メチル化合物を適切な塩化アシル又は塩化スルホニルで処理して調製する。この反応は、例えば、トリエチルアミン等の塩基と、ジクロロメタンやテトラヒドロフラン等の有機溶媒との存在下にて上述の化合物を反応させる従来技法に従って行う。

20

【0076】

更に、ウレア誘導体の調製は、ジクロロメタン等の有機溶媒存在下、適切なイソシアネートを用いて行うのが好ましい。また、より複雑なアミド性鎖を有する誘導体の調製は、段階的プロセスにより行う。

【0077】

例えば、3' 脱メチル化誘導体を、- クロロアルカン酸（酢酸やプロピオン酸、酪酸）と N - シクロヘキシカルボジイミドを用いてテトラヒドロフラン等の有機溶媒存在下で処理し、得られた誘導体をアミド性鎖の末端部に導入するための基質として用いる。この処理は特に、式 I において、X が - C (= O) - 基であり且つ R₂ が - (C H₂)_r - Y - (C H₂)_m - A 式で表される鎖である化合物の場合に行う。

30

【0078】

構造的修飾を施すべき位置に存在する可能性のある官能基の干渉を回避するために、当業者であれば反応工程を好都合且つ適切な順序で行えるであろう。

【0079】

従って、例えば、オキシイミノ誘導体に対して行うことができる官能基導入は、合成直後に行ってもよいし、3' 位における官能基導入と同時に実施したり合成の最終段階で行うこともできる。

【0080】

クラジノースの除去に関しては、この反応は、9 位のケトン性基に対する修飾の後に行なうことができ、同じ位置における、オキシイミノ誘導体の官能基導入に続いて（或いはこれに先行して）行なうことができ、また、ジメチルアミノ基に対して可能なインターベンションに続いて（或いはこれに先行して）行なうことができる。

40

【0081】

好ましくは、糖の加水分解は 3' 位のジメチルアミノ基の脱メチル化の後に行なう。しかしながら、原則的には、他の中間段階や合成プロセスの最終段階においてもクラジノース除去を妨げる反応はない。

【0082】

上述のように、本発明に係る式 I で表される化合物は、抗炎症活性を有し且つ抗生物質

50

活性を有さない。

【0083】

式Iの化合物の薬理活性は、皮膚炎症モデルにおいて、抗炎症活性と抗生物質活性の双方を有する公知マクロライド（エリスロマイシン、アジスロマイシン等）と比較し評価した。

抗炎症活性は、マウスの耳において、PMA（ホルボールミリストアセテート）により誘発される水腫に対する阻害能として評価した。

得られた結果から、本発明化合物は抗炎症剤として非常に活性であるだけでなく、その抗炎症活性は比較化合物の活性より高いことが示された。

抗生物質活性は、エリスロマイシン感受性細菌株の増殖阻害能についてインビトロで評価した。 10

本発明化合物は、抗生物質活性を示さないため、望ましくない耐性化現象を生じさせることなく炎症過程の慢性治療に使用できる。

【0084】

従って、当業者には明らかであるが、抗炎症活性を有し且つ抗生物質活性を有さない式Iで表される化合物は、炎症性疾患（特に予防好中球の細胞機能が変化したことに関連する疾患、例えばリウマチ性関節炎、脈管炎、糸球体腎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、虚血性再灌流による障害、敗血症ショック、アテローム性動脈硬化、ARDS、COPD等の、喘息及びARDS（成人型呼吸促迫症候群等の慢性的な肺の炎症が挙）の急性・慢性治療の両方で有用であると共に、これらの予防に有用である。 20

【0085】

治療有効量は、患者の年齢や一般的生理学状態、投与経路、使用される医薬組成物によって異なり、治療上の投与量は、一般に、約10～2000mg/日、好ましくは、約30～1500mg/日である。

【0086】

上述した疾患の治療及び／又は予防に使用するための本発明化合物は、経口、直腸、舌下腺、非経口、局所的、経皮的及び吸入投与に適した医薬形態で使用することが好ましい。

【0087】

従って、本発明の更なる目的は、医薬として許容される担体と共に式Iで表される化合物又はその塩を治療有効量含む医薬組成物を提供することである。 30

【0088】

本発明の一目的である医薬組成物は、液滴、シロップ、溶液、注射液（即使用可能な形態あるいは凍結乾燥物を希釈して使用する形態）等、経口投与及び／又は非経口投与に好適な液体であることができるが、好ましくは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、ペレット剤、卵状剤(ovules)、座薬、クリーム、ポマード、ジェル、軟膏等の固体或いは半固体である。更には、吸入や経皮投与用の溶液、懸濁液、乳液その他の形態であることもできる。

【0089】

本発明の組成物は、医薬用途で用いられる固体又は液体の賦形剤や希釈剤を含むことができ、所望であれば、医薬組成物の調製に通常用いられるその他の添加物（例えば増粘剤、集塊剤、潤滑剤、崩壊剤、噴霧剤、着色剤等）も含むことができる。 40

【0090】

本発明に係る医薬組成物は、通常の技法に従って調製できる。

【0091】

¹H-NMRスペクトルは、CDCl₃又はd₆-DMSO溶液中、Varian Gemini 200MHzスペクトラロメーターを用いて得た。化学シフトは、CHCl₃又はDMSOを内部標準として用い ユニティー(unity)で表した。

【0092】

HPLC/MS分析は、Gilson Xterra RP18カラム(5μm, 4.6 50

× 50 mm) を含む G i l s o n i n s t r u m e n t と、検出器としてダイオードアレイ UV (220 nm) 、 F i n n i g a n A Q A マススペクトロメーター (電子スプレー、陽イオン化又は陰イオン化) 及び E L S D 検出器とを用いて行った。

【 0 0 9 3 】

使用条件：フロースピード：1.2 mL / 分；カラム温度：40 ；溶出勾配 A / B (溶離液 A : 0.5% 蠕酸水溶液；溶離液 B : 0.5% 蠕酸アセトニトリル溶液) : t = 0 分、A / B = 95 : 5、t = 8 分、A / B = 5 : 95。

【 0 0 9 4 】

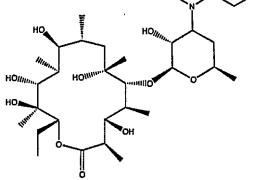
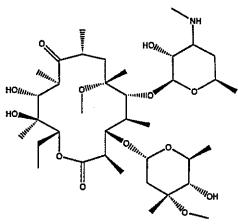
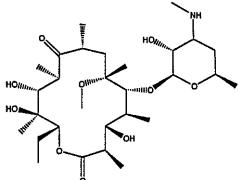
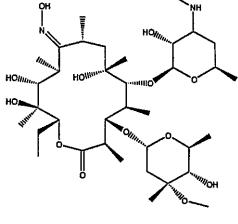
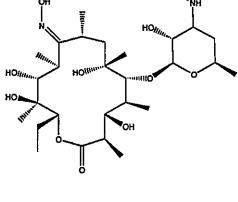
以下、実施例を挙げて本発明をより詳細に説明する。

【 0 0 9 5 】

合成中間体と式 I で表される化合物の化学構造を次表に示す。 10

【 0 0 9 6 】

【表1】

中間体	構造
中間体 a	
中間体 b	
中間体 c	
中間体 d	
中間体 e	

【0097】

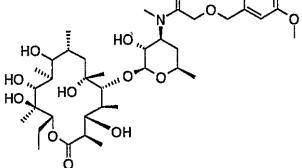
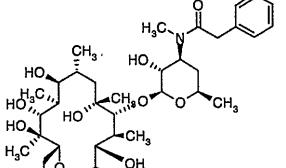
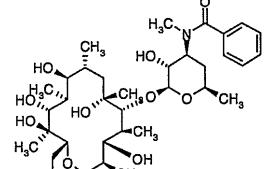
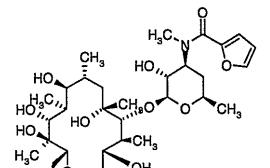
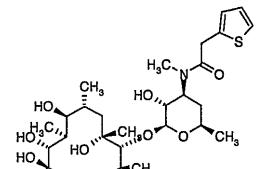
10

20

30

40

【表 2】

化合物	構造
化合物 1	
	10
化合物 2	
	20
化合物 3	
	30
化合物 4	
化合物 5	

【0098】

【表3】

化合物	構造
化合物6	
化合物7	
化合物12	
化合物8	
化合物19	
化合物26	

【表 4】

化合物	構造	
化合物 20		10
化合物 22		
化合物 23		20
化合物 11		30
化合物 9		
化合物 27		40

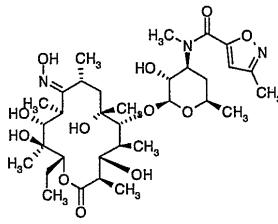
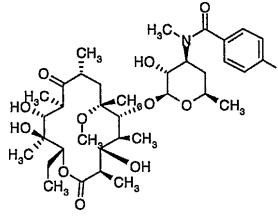
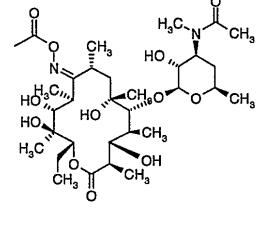
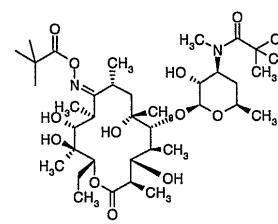
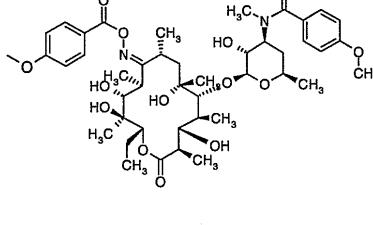
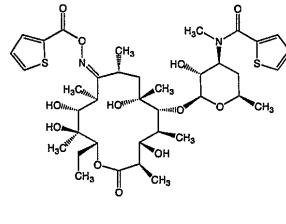
【0100】

【表 5】

化合物	構造	
化合物 25		10
化合物 13		
化合物 10		20
化合物 28		30
化合物 14		
化合物 15		40

【0101】

【表 6】

化合物	構造
化合物 29	
	10
化合物 16	
化合物 18	
	20
化合物 17	
	30
化合物 21	
化合物 24	
	40

【実施例】

【0102】

実施例 1 : 中間体 a の調製

3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシン A 化

50

合物（463mg、0.82mmol）（2002年8月1日に出願された同一出願人名義の同時係属中イタリア特許出願第M I 2 0 0 2 A 0 0 1 7 2 6号（中間体4）の記載に従って調製）とクロロ酢酸（85.4mg、0.904mmol）とを含有するTHF（10mL）溶液に、N-シクロヘキシリカルボジイミド樹脂N-メチルポリエステル（1.2g、1.8mmol/g）を添加し24時間攪拌した。この溶液をアセトニトリルで洗浄して濾過し、得られた有機溶液を乾燥させ中間体a（0.427g、91%収率）を得た。中間体aはそのまま次の反応に用いた。

【0103】

[M+1]⁺ 640.3

HPLC - ELS D : R t = 4.64 ; 84.3% ELS D 純度

10

【0104】

実施例2：化合物1の調製

NaH（80mg、60%、2mmol）のTHF（10mL）懸濁液に、（4-メトキシ-ピリジン-2-イル）-メタノール（278mg、2mmol）を添加し、45分間反応させた。中間体a（0.427mg、0.67mmol）のTHF（5mL）溶液を素早く添加し、16時間反応させた。酸-塩基洗浄後、得られた粗製物をBiota g e（40Mカラム、CH₂Cl₂/MeOH/NH₃:30/1/0.1溶離液）を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物1を白色固体として得た（200mg、40%収率）。

【0105】

20

[M+1]⁺ 743.39

HPLC - ELS D : R t = 3.61 ; 95.2% ELS D 純度

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 8.28, 6.99, 6.86 (3m, 3H, ピリジン) ; 4.52 (m, 1H, H_{1'}) ; 3.93 (s, 1H, H₁₁) ; 3.80 (s, 3H, CH₃O) ; 3.28 (s, 3H, MeN) ; 0.70 (t, 3H, J = 7.2, H₅)

TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃9/1/0.1) Rf = 0.3

【0106】

実施例3：化合物2の調製

3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA化合物（300mg、0.532mmol）とトリエチルアミン（110μL、0.784mmol）のTHF（3mL）溶液に、フェニルアセチルクロライド（71μL、0.532mmol）のTHF（1mL）溶液を0で滴下し、得られた混合液を8時間攪拌した。次いで、この反応液にメタノールを添加し、溶媒を減圧除去した。得られた粗製物を酢酸エチル（50mL）で希釈し、有機相を2N HCl（3×30mL）と10%K₂CO₃（2×30mL）で洗浄した。得られた有機溶液を無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、溶媒を減圧除去して固体を得た。この固体をBiota g e（12Mカートリッジカラム、CH₂Cl₂/MeOH:30/1溶離液）を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物2を白色固体として得た（217mg、60%収率）。

【0107】

30

[M+1]⁺ = 682.91;

HPLC - ELS D : R t = 5.90 分 ; 100% ELS D 純度

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.3-7.2 (m, 5H, Ph) ; 3.82 (s, 1H, H₁₁) ; 2.85 (s, 3H, MeN) ; 2.66 (m, 2H, CH₂Ph) ; 0.87 (t, 3H, J = 7.4, H₁₅)

TLC (CH₂Cl₂/MeOH 9/1) Rf = 0.6

【0108】

実施例4：化合物3の調製

3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA化合物（66mg、0.117mmol）とトリエチルアミン（33μL、0.235mm

50

o 1)とのCH₂Cl₂(3mL)溶液に、ベンゾイルクロライド(16.5mg、0.17mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液を0で滴下し、得られた混合液を8時間攪拌した。次いで、この反応混合液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、有機相を2N HCl(3×30mL)と10%K₂CO₃(2×30mL)で洗浄した。得られた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、溶媒を除去して化合物3を白色固体として得た(55mg、70%収率)。

【0109】

[M+1]⁺ = 668.63;

HPLC - ELS D : R t = 6.05分; 99.0% ELS D 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.3 - 7.2 (m, 5H, Ph); 4.54 (d, 1H, J = 7.3, H_{1'}); 3.78 (s, 1H, H₁₁); 2.89 (s, 3H, MeN); 0.88 (t, 3H, J = 7.1, H₁₅)

TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 / 1) R f = 0.4

【0110】

実施例5：化合物4の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(300mg、0.532mmol)と2-フラニルクロライド(70mg、0.532mmol)を用いて化合物4を合成した。化合物4を白色固体として得た(315mg、90%収率)。

【0111】

[M+1]⁺ = 658.57

HPLC - ELS D : R t = 5.48; 99.4% ELS D 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.54 7.1e6.52 (3m, 3H, フラン); 4.54 (d, 1H, J = 7.4, H_{1'}); 4.5 - 4.4 (m, 1H, H₁₃); 3.88 (s, 1H, H₁₁); 3.15 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H, J = 7.4, H₁₅)

TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 / 1) R f = 0.5

【0112】

実施例6：化合物5の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(300mg、0.532mmol)と2-チオフェンアセチルクロライド(85mg、0.53mmol)を用いて化合物5を合成した。化合物5を白色固体として得た(269mg、74%収率)。

【0113】

[M+1]⁺ = 688.62

HPLC - ELS D : R t = 5.96; 95.2% ELS D 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.20 (m, 1H, チオフェン); 6.9 (m, 2H, チオフェン); 3.87 (s, 1H, H₁₁); 2.94 (s, 3H, MeN); 2.77 (m, 2H, CH₂CO); 0.90 (t, 3H, J = 7.4, H₁₅)

TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 / 1) R f = 0.5

【0114】

実施例7：化合物6の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(300mg、0.532mmol)とp-トルイルクロライド(82mg、0.532mmol)を用いて化合物6を合成した。化合物6を白色固体として得た(350mg、95%収率)。

【0115】

[M+1]⁺ = 682.61

HPLC - ELS D : R t = 6.02; 99.9% ELS D 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.35 (m, 2H, MePh); 7.35 (m, 2H, P)

10

20

30

40

50

hCO) ; 4.54 (m、1H、 H_{13}) ; 4.44 (d、1H、 $J = 7.4$ 、 H'_{1}) ; 3.86 (s、1H、 H_{11}) ; 2.91 (s、3H、MeN) ; 2.38 (s、3H、 CH_3Ph) ; 0.90 (t、3H、 $J = 7.3$ 、 H_{15})

TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} 10/1$) $R_f = 0.5$

【0116】

実施例8：化合物7の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA (300mg、0.532mmol)と塩酸ニコチルクロライド(94.7mg、0.532mmol)を用いて化合物7を合成した。得られた粗製物を Biotope (12Mカートリッジカラム、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 30/1$)を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物7を白色固体として得た(320mg、80%収率)。

【0117】

[$M + 1$]⁺ 669.6

HPLC - ELS D : $R_t = 4.75$; 99.0% ELS D 純度

¹H-NMR (CDCl_3) : 8.8-8.9 (m、2H、ピリジン) ; 7.80-7.37 (2m、2H、ピリジン) ; 3.00-2.94 (2s、3H、コンホーマーMcN) ; 0.90 (t、3H、 $J = 7.3$ 、 H_{15})

TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} 10/1$) $R_f = 0.3$

【0118】

実施例9：化合物8の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA (300mg、0.532mmol)とフェニルチオアセチルクロライド(105mg、0.532mmol)を用いて化合物8を合成した。得られた粗製物を Biotope (12Mカートリッジカラム、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 40/1$ 溶離液)を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物8を白色固体として得た(253mg、66%収率)。

【0119】

[$M + 1$]⁺ 714.82

HPLC - ELS D : $R_t = 7.49$; 97.0% ELS D 純度；

¹H-NMR (CDCl_3) : 7.4-7.5 (m、2H、Ph) ; 7.2-7.35 (m、2H、Ph) ; 4.60 (m、1H、 H_{13}) ; 4.50 (d、1H、 $J = 7.4$ 、 H'_{1}) ; 3.84 (s、1H、 H_{11}) ; 3.77 (m、2H、 CH_2S) ; 2.96 (s、3H、MeN) ; 0.90 (t、3H、 $J = 7.3$ 、 H_{15})

TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} 10/1$) $R_f = 0.45$

【0120】

実施例10：化合物9の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA (150mg、0.266mmol)とオクタノイルクロライド(43mg、0.266mmol)を用いて化合物9を合成した。得られた粗製物を Biotope (12Mカートリッジカラム、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 40/1$ 溶離液)を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物9を粘着性の白色固体として得た(91mg、59%収率)。

【0121】

[$M + 1$]⁺ 690.82

HPLC - ELS D : $R_t = 6.94$; 99.9% ELS D 純度；

¹H-NMR (CDCl_3) : 4.50 (d、1H、 $J = 7.4$ 、 H'_{1}) ; 3.86 (s、1H、 H_{11}) ; 2.91 (s、3H、MeN) ; 0.93-0.84 (m、6H、 CH_3 e H_{15})

TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} 10/1$) $R_f = 0.5$

10

20

30

40

50

【0122】

実施例11：化合物10の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(150mg、0.266mmol)とシクロエサノイルクロライド(39mg、0.266mmol)を用いて化合物10を合成した。得られた粗製物をBiotope(12Mカートリッジカラム、CH₂Cl₂/MeOH:40/1溶離液)を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物10を白色固体として得た(150mg、86%収率)。

【0123】

[M+1]⁺ 674.7

10

HPLC-ELSD: R_t = 5.98; 99.9% ELSD純度;¹H-NMR(CDCl₃): 4.53(d, 1H, J=7.4, H_{1'}); 3.86(s, 1H, H₁₁); 2.94(s, 3H, MeN); 0.89(t, 3H, J=7.3, H₁₅)TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10/1) R_f = 0.45

【0124】

実施例12：化合物11の調製

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(150mg、0.266mmol)とメチルスルホニルクロライド(31mg、0.266mmol)を用いて化合物11を合成した。化合物11を白色固体として得た(112mg、67%収率)。

20

【0125】

[M+1]⁺ 642.57HPLC-ELSD: R_t = 5.46; 99.0% ELSD純度;¹H-NMR(CDCl₃): 4.57(m, 1H, H₁₃); 4.44(d, 1H, J=7.4, H_{1'}); 3.85(s, 1H, H₁₁); 2.93(s, 3H, MeN); 2.85(s, 3H, MeSO₂); 0.90(t, 3H, J=7.4, H₁₅)TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10/1) R_f = 0.5

【0126】

実施例13：化合物12の調製

30

化合物3の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(300mg、0.532mmol)とp-トルエンスルホニルクロライド(101mg、0.532mmol)を用いて化合物12を合成した。得られた粗製物をBiotope(12Mカートリッジカラム、CH₂Cl₂/MeOH:40/1溶離液)を用いたクロマトグラフィーによって精製し、化合物12を白色固体として得た(250mg、60%収率)。

【0127】

[M+1]⁺ 718.77HPLC-ELSD: R_t = 7.71; 97.2% ELSD純度¹H-NMR(CDCl₃): 7.75(m, 2H, MePh); 7.35(m, 2H, PhSO₂); 4.6-4.5(m, 1H, H₁₃); 4.51(d, 1H, J=7.3, H_{1'}); 3.88(s, 1H, H₁₁); 2.77(s, 3H, MeN); 2.43(s, 3H, CH₃Ph); 0.90(t, 3H, J=7.4, H₁₅)

40

TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10/1) R_f = 0.5

【0128】

実施例14：化合物13の調製

3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシンA(150mg、0.266mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に、エチルイソシアネート(18.9mg、0.266mmol)溶液を0℃で滴下し室温で16時間反応させ、次いで酢酸エチル(30mL)で希釈し、1N HCl(3×20mL)と10%K₂CO₃

50

₃ (2 × 20 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、溶媒を減圧除去した。得られた粗製物を Biotope (12 M カートリッジカラム、CH₂Cl₂ / MeOH : 40 / 1 溶離液) を用いてクロマトグラフィーによって精製し、化合物 13 を白色固体として得た (120 mg、70 % 収率)。

【0129】

[M + 1]⁺ 674.7HPLC - ELS D : R_t = 4.93 ; 99.0 % ELS D 純度；¹H - NMR (CDCl₃) : 4.9 (ブロード s, 1 H, NHCO) ; 4.55 (m, 1 H, H₁₃) ; 3.84 (s, 1 H, H₁₁) ; 3.25 (m, 2 H, CH₂N) ; 2.77 (s, 3 H, MeN) ; 0.88 (t, 3 H, J = 7.3, H₁₅)TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 / 1) R_f = 0.4

【0130】

実施例 15 : 化合物 14 の調製

化合物 13 の調製手順に従って、3-O-デスクラジノシリル-3'-デスマチル-9-ジヒドロ-エリスロマイシン A (150 mg、0.266 mmol) とフェニルイソシアネート (31.7 mg、0.266 mmol) を用いて化合物 14 を合成した。化合物 14 を白色固体として得た (175 mg、95 % 収率)。

【0131】

[M + 1]⁺ 683.62HPLC - ELS D : R_t = 6.21 ; 96.0 % ELS D 純度；¹H - NMR (CDCl₃) : 7.25 - 7.36 (m, 3 H, Ph) ; 7.0 - 7.1 (m, 2 H, Ph) ; 4.55 (m, 1 H, H₁₃) ; 4.25 (d, 1 H, J = 7.4, H_{1'}) ; 3.74 (s, 1 H, H₁₁) ; 2.84 (s, 3 H, MeN) ; 0.90 (t, 3 H, J = 7.3, H₁₅)TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 / 1) R_f = 0.2

【0132】

実施例 16 : 中間体 b の調製

クラリスロマイシン (5 g、6.7 mmol) のメタノール (150 mL) 懸濁液を、緩やかな N₂ 気流中に機械的攪拌下に維持した。酢酸ナトリウム (0.66 g、8 mmol) とヨウ素 (2.03 g、8 mmol) を添加し、得られた混合液を 400 ワットランプの光に露光した。この際、氷水浴を用いて混合液の温度を 10 ~ 20 °C に維持した。6 時間後、溶媒を減圧除去し、5 % 酢酸エチル - ピロ亜硫酸ナトリウム水溶液で粗製物を再度採取し水相を抽出して、次いで、この水相にアンモニアを添加し塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し溶媒を蒸発させ粗製物 (5.1 g)を得、Biotope (シリカ 40 M カートリッジ、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 溶離液、100 / 3 / 0.3 に続き 100 / 5 / 0.5) を用いたクロマトグラフィーによって精製し、中間体 b を得た (3.2 g、4.36 mmol; 65 % 収率)。

【0133】

[M + 1]⁺ = 734.83 ;HPLC - ELD S : R_t = 3.60 分；純度 99.9 %¹H - NMR (CDCl₃)5.05 (m, 1 H, H₁₃) ; 4.92 (d, 2 H, J = 4.5, H_{1'}) ; 4.41 (d, 2 H, J = 7.5, H_{1'}) ; 3.98 (s, 1 H, H₁₁) ; 3.32 (s, 3 H, H_{7'}) ; 3.03 (s, 3 H, CH₃ クラリスロ) ; 2.41 (s, 3 H, MeN) ; 0.84 (t, 3 H, J = 7.4, H₁₅)

【0134】

実施例 17 : 中間体 c の調製

中間体 b (2 g、2.72 mmol) を 1 N HCl 溶液 (50 mL、50 mmol) に溶解させ、室温にて 2 時間攪拌した。この溶液を NH₃ conc. で塩基性とし、次い

10

20

30

40

50

で酢酸エチルで抽出した(3×50mL)。得られた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ濾過し、溶媒を蒸発させて中間体cを得た(1.56g、90%収率)。

【0135】

[M+1]⁺=576.48;

HPLC-E LSD: R_t=2.80分; 98% LSD純度

¹H-NMR(CDCl₃): 5.17(m, 1H, H₁₃) ; 4.41(d, 2H, J=8.1, H_{1'}) ; 2.96(s, 3H, CH₃クラリスロ) ; 2.42(s, 3H, MeN) ; 0.83(t, 3H, J=7.5, H₁₅)

【0136】

実施例18: 化合物15の調製

10

化合物3の調製手順に従って、中間体c(180mg、0.311mmol)とベンゾイルクロライド(43.7mg、0.311mmol)を用いて化合物15を合成した。得られた粗製物をシリカクロマトグラフィー(Varian Mega-bond Elutカラム、溶離液CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH:25/1)によって精製し、化合物15を白色固体として得た(91mg、59%収率)。

【0137】

[M+1]⁺682.58

HPLC-E LSD: R_t=5.86; 99.9% LSD純度;

¹H-NMR(CDCl₃): 7.4(m, 5H, Ph) ; 5.16(m, 1H, H₁₃) ; 4.55(d, 1H, J=7.0, H_{1'}) ; 3.92(s, 1H, H₁₁) ; 2.96(s, 3H, CH₃クラリスロ) ; 2.90(s, 3H, MeN) ; 0.83(t, 3H, J=7.4, H₁₅)

TLC(CH₂Cl₂/MeOH 20/1) R_f=0.3

20

【0138】

実施例19: 化合物16の調製

化合物3の調製手順に従って、中間体c(180mg、0.311mmol)と4-フルオロベンゾイルクロライド(49.6mg、0.311mmol)を用いて化合物16を合成した。得られた粗製物をシリカクロマトグラフィー(Varian Mega-bond Elutカラム、溶離液CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH:25/1)によって精製し、化合物16を白色固体として得た(130mg、60%収率)。

30

【0139】

[M+1]⁺697.5

HPLC-E LSD: R_t=6.01; 99.9% LSD純度;

¹H-NMR(CDCl₃): 7.49-7.41(m, 2H, F-Ph) ; 7.14-7.04(m, 2H, PhCO) ; 5.17(m, 1H, H₁₃) ; 4.55(d, 1H, J=7.1, H_{1'}) ; 3.93(s, 1H, H₁₁) ; 2.96(s, 3H, CH₃クラリスロ) ; 2.90(s, 3H, MeN) ; 0.83(t, 3H, J=7.3, H₁₅)

TLC(CH₂Cl₂/MeOH 20/1) R_f=0.3

【0140】

実施例20: 中間体dの調製

40

エリスロマイシンAオキシム(7.49g、10mmol)のアセトン(150mL、3モレキュラーシーブで無水処理済み)均一溶液に、ジエチルアザジカルボキシレート(1.8mL、1.05mmol)のアセトン(5mL)溶液を滴下した。この溶液を室温で24時間反応させ、溶媒を減圧除去し得られた粗製物を5N NH₄Cl/H₂O(3mL)で再度採取し、次いで、10% K₂CO₃(200mL)と1時間反応させ塩基性とし、酢酸エチルで抽出した(3×200mL)。得られた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ濾過し溶媒を蒸発させた。Biotope(40Mカラム、CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95/5/0.5溶離液)を用いたクロマトグラフィーによって精製して、中間体dを得た(5.5g、75%収率)。

【0141】

50

[M + 1]⁺ 735.77

HPLC - ELS D : R_t = 4.31 ; 99.0% 純度

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.6 - 8.4 (ブロードs、1H、=N-OH) ; 5.0
7 (m、1H、H₁₃) ; 4.91 (d、1H、J = 4.2、H_{1'}) ; 4.37 (d、1
H、J = 7.4、H_{1'}) ; 3.30 (s、3H、H_{7'}) ; 2.40 (s、3H、Me
N) ; 1.51 (s、3H、H₁₈) ; 0.84 (m、3H、H₁₅)

TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃90/10/1) R_f = 0.35

【0142】

実施例21：中間体eの調製

中間体d (4.65mg、6.33mmol) のメタノール (130mL) 溶液に、3
7% 塩酸 (2.2mL) を滴下し、得られた混合液を2時間攪拌した。30% NH₃ (2
.5mL) でこの混合液のpHを7とし、溶媒を減圧除去した。得られた粗製物を Bi o
t a g e (40M カートリッジカラム、CH₂Cl₂/MeOH/NH₃95/5/0.5
溶離液) を用いたクロマトグラフィーによって精製し、中間体eを白色固体として得た
(3.2g、ELS D純度、88%収率)。

【0143】

[M + 1]⁺ 577.57

HPLC - ELS D : R_t = 3.51 ; 99.0% 純度

¹H-NMR (CDCl₃) : 5.17 (m、1H、H₁₃) ; 4.44 (d、1H、J = 7
.6、H_{1'}) ; 3.71 (s、1H、H₁₁) ; 2.39 (s、3H、MeN) ; 1.4
4 (s、3H、H₁₈) ; 0.8 - 0.9 (m、3H、H₁₅)

TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃90/10/1) R_f = 0.25

【0144】

実施例22：化合物17の調製

中間体e (100mg、0.174mmol) とトリエチルアミン (49μL、0.3
5mmol) とのCH₂Cl₂ (3mL) 溶液に、ピバロイルクロライド (23.0mg、
0.191mmol) を滴下し、得られた溶液を2時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチ
ル (50mL) で希釈し、有機相を2N HCl (3 × 30mL)、10% K₂CO₃ (2
× 30mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ濾過し溶媒を蒸発させた。シリカク
ロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elutカラム、CH₂Cl₂/MeOH 98/2 溶離液)
で精製し、化合物17を白色固体として得た (50mg、46% 収率)。

【0145】

[M + 1]⁺ 745.81

HPLC - ELS D : R_t = 6.56 ; 98.0% 純度

¹H-NMR (CDCl₃) : 5.24 (m、1H、H₁₃) ; 4.45 (d、1H、J = 7
.2、H_{1'}) ; 3.79 (s、1H、H₁₁) ; 3.00 (s、3H、MeN) ; 1.4
1 (s、3H、H₁₈) ; 1.29 (s、9H、^tBuCO-N) ; 1.24 (s、9H、^t
BuCO-O) ; 0.80 - 0.88 (m、3H、H₁₅)

【0146】

実施例23：化合物18の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e (170mg、0.295mmol) とアセ
チルクロライド (28mg、0.350mmol) を用いて化合物18を合成した。シリ
カクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5 溶離液) で精製し、化合物18
を白色固体として得た (100mg、51% 収率)。

【0147】

[M + 1]⁺ 661.68

HPLC - ELS D : R_t = 4.90 ; 96.0% 純度

¹H-NMR (CDCl₃) : 5.35 (m、1H、H₁₃) ; 4.37 (d、1H、J = 7
.2、H_{1'}) ; 3.81 (s、1H、H₁₁) ; 3.00 (s、3H、MeN) ; 2.1

40

50

5 (s、3 H、CH₃CO - N) ; 2.11 (s、3 H、CH₃CO - O) ; 1.48 (s、3 H、H₁₈) ; 0.79 - 0.87 (m、3 H、H₁₅)

【0148】

実施例24：化合物19の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e (110 mg、0.191 mmol) とメトキシアセチルクロライド (23.5 mg、0.21 mmol) を用いて化合物19を合成した。シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、CH₂Cl₂/MeOH : 98/2 溶離液) で精製し、化合物19を白色固体として得た (20 mg、16% 収率)。

【0149】

[M + 1]⁺ 649.58

HPLC - ELS D : R t = 4.78 ; 99.9% 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 5.21 (m、1 H、H₁₃) ; 4.50 (d、1 H、J = 7.4、H_{1'}) ; 3.69 (s、1 H、H₁₁) ; 3.42 (s、3 H、CH₃O) ; 2.90 (s、3 H、MeN) ; 1.45 (s、3 H、H₁₈) ; 0.83 (t、3 H、J = 7.4、H₁₅)

【0150】

実施例25：化合物20の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e (100 mg、0.173 mmol) とp-アニシルクロライド (29.6 mg、0.173 mmol) を用いて化合物20を合成した。シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、CH₂Cl₂/MeOH : 98/2 溶離液) で精製し、化合物20を白色固体として得た (70 mg、57% 収率)。

【0151】

[M + 1]⁺ 711.72

HPLC - ELS D : R t = 5.82 ; 99.9% 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.8 - 8.6 (ブロード s、1 H、=N-OH) ; 7.42 (m、2 H、MeOPh) ; 6.90 (m、2 H、PhCO) ; 5.20 (m、1 H、H₁₃) ; 3.83 (s、3 H、CH₃O) ; 3.69 (s、1 H、H₁₁) ; 2.93 (s、3 H、MeN) ; 1.46 (s、3 H、H₁₈) ; 0.78 - 0.88 (m、3 H、H₁₅)

【0152】

実施例26：化合物21の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e (110 mg、0.191 mmol) とp-アニシルクロライド (35 mg、0.2 mmol) を用いて化合物21を合成した。シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、CH₂Cl₂/MeOH : 98/2 溶離液) で精製し、化合物21を白色固体として得た (80 mg、55% 収率)。

【0153】

[M + 1]⁺ 845.88

HPLC - ELS D : R t = 5.78 ; 99% 純度

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.01 (m、2 H、MeOPh') ; 7.40 (m、2 H、MeOPh) ; 6.95 (m、2 H、Ph'CO-O) ; 6.88 (m、2 H、PhCO-N) ; 5.28 (m、1 H、H₁₃) ; 3.88 (s、3 H、CH₃OPh') ; 3.83 (s、3 H、CH₃OPh) ; 2.91 (s、3 H、MeN) ; 0.85 (m、3 H、H₁₅)

【0154】

実施例27：化合物22の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e (100 mg、0.173 mmol) と塩酸ニコチルクロライド (36 mg、0.173 mmol) を用いて化合物22を合成した。

10

20

30

40

50

シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、
CH₂Cl₂/MeOH : 98 / 2 溶離液) で精製し、化合物 22 を白色固体として得た (60 mg、51 % 収率)。

【0155】

[M + 1]⁺ 682.58

HPLC - ELS D : R t = 5.78 ; 96 % 純度

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 10.62 (ブロード s、1 H、=N-OH) ; 8.54 - 8.59 (m、2 H、ピリジン) ; 7.75 - 7.80 (m、1 H、ピリジン) ; 7.44 - 7.47 (m、1 H、ピリジン) ; 5.05 (m、1 H、H₁₃) ; 3.88 (s、1 H、H₁₁) ; 2.85 (s、3 H、MeN)

10

【0156】

実施例 28：化合物 23 の調製

化合物 17 の調製手順に従って、中間体 e (200 mg、0.347 mmol) と 2-チオフェンカルボニルクロライド (35 mg、0.347 mmol) を用いて化合物 23 を合成した。シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、CH₂Cl₂/MeOH : 98 / 2 溶離液) で精製し、化合物 23 を白色固体として得た (100 mg、42 % 収率)。

【0157】

[M + 1]⁺ 687.61

HPLC - ELS D : R t = 5.78 ; 98 % 純度

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 10.63 (ブロード s、1 H、=N-OH) ; 7.70、7.41、7.08 (3 m、3 H、チオフェン) ; 5.14 (m、1 H、H₁₃) ; 4.40 (d、1 H、J = 7.3、H_{1'}) ; 3.57 (s、1 H、H₁₁) ; 2.92 (s、3 H、MeN) ; 0.71 (t、3 H、J = 7.3、H₁₅)

【0158】

実施例 29：化合物 24 の調製

化合物 17 の調製手順に従って、中間体 e (200 mg、0.347 mmol) と 2-チオフェンカルボニルクロライド (102 mg、0.694 mmol) を用いて化合物 24 を合成した。シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、CH₂Cl₂/MeOH : 98.5 / 1.5 溶離液) で精製し、化合物 24 を白色固体として得た (150 mg、54 % 収率)。

30

【0159】

[M + 1]⁺ 797.61

HPLC - ELS D : R t = 6.66 ; 98 % 純度

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 7.99、7.88、7.70、7.41、7.26、7.09 (6 m、6 H、2 チオフェン) ; 5.22 (m、1 H、H₁₃) ; 4.36 (d、1 H、J = 7.3、H_{1'}) ; 2.91 (s、3 H、MeN) ; 0.72 (t、3 H、J = 7.4、H₁₅)

【0160】

実施例 30：化合物 25 の調製

40

化合物 17 の調製手順に従って、中間体 e (200 mg、0.347 mmol) と 2-チオフェンアセチルクロライド (55.7 mg、0.347 mmol) を用いて化合物 25 を合成した。シリカクロマトグラフィー (Varian Mega-bond Elut 5 g カラム、CH₂Cl₂/MeOH : 98 / 2 溶離液) で精製し、化合物 25 を白色固体として得た (80 mg、33 % 収率、95 % 純度)。

【0161】

[M + 1]⁺ 701.62

HPLC - ELS D : R t = 5.84 ; 98 % 純度

【0162】

実施例 31：化合物 26 の調製

50

化合物3の調製手順に従って、中間体c(200mg、0.347mmol)とピバロイルクロライド(36.2mg、0.30mmol)を用いて化合物26を合成した。シリカクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH溶離液：99/1に続き98/2)で精製し、化合物26を白色固体として得た(33mg、17%収率)。

【0163】

[M+1]⁺ 661.65HPLC-ELSD: R_t = 5.90; 99.1%純度

¹H-NMR(CDCl₃): 5.20(m, 1H, H₁₃) ; 4.47(d, 1H, J = 7.3, H_{1'}) ; 3.70(s, 1H, H₁₁) ; 2.99(s, 3H, MeN) ; 1.46(s, 3H, H₁₈) ; 1.29(s, 9H, ^tBu) ; 0.80 - 0.92(m, 3H, H₁₅)

【0164】

実施例32: 化合物27の調製

化合物25の合成/精製中に、化合物27を得、単離した(35mg、13%収率)。

【0165】

[M+1]⁺ 825.71HPLC-ELSD: R_t = 6.76; 96%純度

¹H-NMR(CDCl₃): 7.15 - 7.25(m, 2H, チオフェン) ; 6.87 - 7.00(m, 4H, チオフェン) ; 5.25(m, 1H, H₁₃) ; 4.43(d, 1H, J = 7.2, H_{1'}) ; 3.95(m, 4H, 2CH₂CO) ; 3.79(s, 1H, H₁) ; 2.97(s, 3H, MeN) ; 0.8 - 0.9(m, 3H, H₁₅)

【0166】

実施例33: 化合物28の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e(200mg、0.347mmol)と2-クロロニコチルクロライド(61mg、0.347mmol)を用いて化合物28を合成した。シリカクロマトグラフィー(Variian Mega-bond Elut 5gカラム、CH₂Cl₂/MeOH:99/1溶離液)で精製し、化合物28を白色固体として得た(100mg、40%収率)。

【0167】

[M+1]⁺ 716.65

30

HPLC-ELSD: R_t = 5.40; 95%純度

¹H-NMR(CDCl₃): 8.42、7.60、7.31(3m, 3H, ピリジン) ; 5.19(m, 1H, H₁₃) ; 4.50(d, 1H, J = 7.3, H_{1'}) ; 2.91(s, 3H, MeN)

【0168】

実施例34: 化合物29の調製

化合物17の調製手順に従って、中間体e(200mg、0.347mmol)と3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボニル-クロライド(44mg、0.347mmol)を用いて化合物29を合成した。シリカクロマトグラフィー(Variian Mega-bond Elut 5gカラム、CH₂Cl₂/MeOH:99/1溶離液)で精製し、化合物29を白色固体として得た(130mg、63%収率)。

40

【0169】

[M+1]⁺ 689.59HPLC-ELSD: R_t = 5.44; 98%純度

¹H-NMR(CDCl₃): 7.25(s, 1H, オキサゾール) ; 5.19(m, 1H, H₁₃) ; 4.46(d, 1H, J = 7.3, H_{1'}) ; 3.16(s, 3H, MeN) ; 2.44(s, 3H, CH₃-osaz.) ; 0.86(t, 3H, J = 7.3, H₁₅)

【0170】

実施例35: インビボでの薬理活性

50

A) 接触による急性皮膚炎

動物 :

C D 1 マウスの群を使用した（5匹／群、体重：18～24g）。

化合物の投与 :

各マクロライド誘導体を、10%ベンジルアルコール、40%アセトン及び50%イソブロパノールを含有するトランス相送達系（Trans-phase Delivery System）（T P D S）ビヒクルに溶解させた。T P D Sに溶解させた各化合物15μLを、耳の内面に局所的に塗布した（500μg／耳）。30分後、アセトンに溶解させたテトラデカノイル・ホルボールアセテート溶液（T P A、濃度0.01%）12μLを同一箇所に塗布した。6時間後、マウスをCO₂吸入により殺した。

10

【0171】

結果の評価 :

浮腫の程度を計算した。計算は、未処置の耳の耳翼の所定部分の重量を、反対側の処置済みの耳に対して減算することによって行った。浮腫の寛解レベルを決定するため、T P A + マクロライドで処置した群における体重差をT P A単独で処置した群と比較した。マクロライド活性の測定にはZunic et coll. (1998) の変法を利用した：M D L（リシリ）G D P、非毒性のムラミン・ジペプチド誘導体は活性化マクロファージによるサイトカイン産生を阻害し、マウスをホルボール・エステルで誘導された炎症、及びオキサゾロンで誘導された炎症から防御した（J. Invest Dermatol. 111(1)、77～82）。

20

エリスロマイシンのデータは一回の用量を500μg／耳とした治療についてのものである。

【0172】

式Iの化合物で得られた結果を下表に示す。

【0173】

【表7】

化合物	水腫(% 阻害率)	化合物	水腫(% 阻害率)
エリスロマイシン	42.5	15	74.3
アジスロマイシン	40.0	16	81.1
1	61.5	17	51.2
2	88.1	18	49.0
3	89.9	19	86.1
4	64.4	20	83.2
5	53.7	21	53.3
6	77.8	22	74.3
7	46.1	23	86.8
8	57.6	24	41.3
9	74.2	25	79.3
10	89.2	27	61.4
11	55.3	28	81.7
12	72.2	29	74.1
13	80.3	26	68.6
14	89.9		

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人

(74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ

(74)代理人 100121153
弁理士 守屋 嘉高

(74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木

(74)代理人 100130683
弁理士 松田 政広

(74)代理人 100140497
弁理士 野中 信宏

(72)発明者 メレウ , アンドレア
イタリア国 アイ - 22100 コモ , ヴィア エフ . リー レッチ , 9

(72)発明者 ナポレターノ , マウロ
イタリア国 アイ - 20127 ミラノ , ヴィア ベニーニ , 37

(72)発明者 オルナーギ , フエルナンド
イタリア国 アイ - 22010 カルラッソ , ヴィア メナッジオ , 80 / E

(72)発明者 モリッジ , エルマンノ
イタリア国 アイ - 21052 バスト アルシーツオ , ラルゴ カバレロ , 5

(72)発明者 ペラッチーニ , フランコ
イタリア国 アイ - 20151 ヴィア ジー . パルラ , 14

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表2005-538998 (JP, A)
国際公開第00/042055 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07H 17/08
A61K 31/7048
A61P 11/00
A61P 29/00
CA/REGISTRY(STN)