

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【公表番号】特表2017-538692(P2017-538692A)

【公表日】平成29年12月28日(2017.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-050

【出願番号】特願2017-528156(P2017-528156)

【国際特許分類】

C 07 K 7/62 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 K 38/08 (2019.01)

C 12 P 21/04 (2006.01)

C 12 N 9/56 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/62

A 61 P 31/04

A 61 K 38/08

C 12 P 21/04

C 12 N 9/56

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月26日(2018.11.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

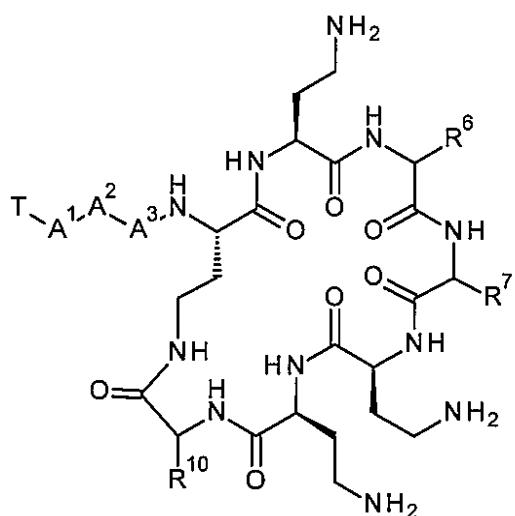
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)：

【化1】

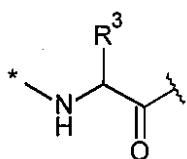


〔式中：

- Tは、R^T-X-であり；
- A¹-は、非存在であり；
- A²-は、トレオニン及びセリンであり；

- A³ - は、以下の式：

【化 2】



によって表されるアミノ酸残基であり；

ここにおいて、星印は、- A² - への接続の点であり、そして - R³ は、一つのアミノ又は一つのヒドロキシル置換基を有する C₁ - C₆ アルキルであり；

- X - は、- C(O) - 、- NH C(O) - 、- OC(O) - 、- CH₂ - 又は - SO₂ - であり；

- R^T は、ヒドロキシル及び / 又はアミノ官能基を含有する末端基であり、そして - A¹ - が非存在である場合、R^T - X - は、遊離 - アミノ基 (- NH₂) を有する - アミノ酸残基ではなく、ここで、- アミノ酸残基は、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、- ジアミノ酪酸 (Dab) 及び - ジアミノプロピオン酸 (Dap) からなる群から選択され；

- R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

- R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

そして - R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基ではなく、及び / 又は - R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、ロイシン、イソ - ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル - バリン残基ではなく；

R¹⁰ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基である；】

の化合物及びこれらの塩、溶媒和物、保護された形態及び / 又はプロドラッグの形態。

【請求項 2】

- R⁶ が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基ではない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

- R⁷ が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、ロイシン、イソ - ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル - バリン残基ではない、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

- R⁶ が、C₁ - C₂ アルキル、C₀ - C₂ アルキル (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、C₀ - C₂ アルキル (C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル) 又は C₀ - C₂ アルキル (C₅ - C₁₀ アリール) であり、ここで、C₁ - C₂ アルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル基 C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基、及び C₅ - C₁₀ カルボアリール基は、所望により置換されている、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

(i) - R⁶ が、所望により置換された C₁ - C₂ アルキルである；又は、

(ii) - R⁶ が、C₅ - C₁₀ カルボアリール基が所望により置換されている C₀ - C₂ アルキル (C₅ - C₁₀ アリール) である、例えば、ここで、C₅ - C₁₀ アリール基がフェニルであり、そしてフェニル基が非置換である；又は、

(iii) - R⁶ が、C₃ - C₁₀ シクロアルキル基が所望により置換されている C₀ - C₂ アルキル (C₃ - C₁₀ シクロアルキル) である、

請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

- R⁶ が、非置換の C_{1 - 1₂} アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

(i) - A² - が、L - トレオニン又は L - セリンである；及び / 又は

(i i) - R^{1₀} が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、トレオニン残基、例えば L - トレオニンである；及び / 又は

(i i i) - X - が、- C (O) - である、

請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

- R³ が、一つのアミノ置換基を有する、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の化合物

【請求項 9】

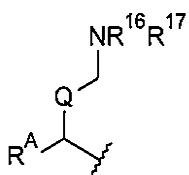
- R³ が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、

- ディアミノ酪酸 (Dab) 又は , - ディアミノプロピオン酸 (Dap)、例えば L - Dab 又は L - Dap である、例えば、L - Dap である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

- R^T が、以下の式：

【化 3】



[式中 :

- R^A は、水素又は - L^A - R^{A A} であり；

- Q - は、共有結合又は - C H (R^B) - であり；

- R^B は、水素又は - L^B - R^{B B} 基であり；

或いは、- Q - が - C H (R^B) - である場合、- R^A 及び - R^B は一緒に、5 ないし 10 員の単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは - R^A 及び - R^B は一緒に、5 ないし 10 員の単環式又は二環式の複素環を形成し；

そして、- Q - が共有結合である場合、- R^A は、- L^A - R^{A A} であり、そして - Q - が - C H (R^B) - である場合、一つ又は両方の - R^A 及び - R^B は水素ではなく；

- R^{1₆} は、独立に水素又は C_{1 - 4} アルキルであり；

- R^{1₇} は、独立に水素又は C_{1 - 4} アルキルであり；

或いは、- N R^{1₆} R^{1₇} は、グアニジン基であり；

或いは、- R^{1₇} 及び - R^A は一緒に、5 ないし 10 員の窒素含有の単環式又は二環式の複素環を形成し；

或いは、- Q - が - C H (R^B) - である場合、- R^{1₇} 及び - R^B は一緒に、5 ないし 10 員の窒素含有の単環式又は二環式の複素環を形成し；

そして - R^{1₇} 及び - R^A が、一緒に単環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R^{1₇} 及び - R^A 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして単環式の複素環は、存在する場合、- R^C、- R^N、- R^{N A} 及び - L^B - R^{B B} から選択される少なくとも一つの基で置換され、

そして - R^{1₇} 及び - R^B が、一緒に単環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R^{1₇} 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして単環式の複素環は、存在する場合、- R^C、及び - R^N から選択される少なくとも一つの基で置換され、又は単環式の複素環は、- R^A が - L^A - R^{A A} である場合、所望により置換され、

そして単環式の窒素含有複素環が、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望

により含有し、そしてここで、更なる窒素の環の原子が存在する場合、これは、-X-基に対してである炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は、-R^{N A}で所望により置換され；

-R¹⁻⁷及び-R^A又は-R¹⁻⁷及び-R^Bが、一緒に、二環式の窒素含有複素環を形成する場合、-R¹⁻⁷及び-R^A又は-R¹⁻⁷及び-R^Bが中のそれぞれの環の炭素原子は、-R^Dで所望により一又は二置換され；

そして二環式の窒素含有複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種元素を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択され、そしてここで、更なる窒素の環の原子が存在する場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、-X-基に対してである炭素に接続する窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は-R^{N A}で所望により置換され；

-R^A及び-R^Bが一緒に、5ないし6員の単環式の炭素環又は複素環を形成する場合、-R^A及び-R^B中のそれぞれの環の炭素原子は、-R^Cで所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、単環式の複素環中に存在する場合、-X-基に対してである炭素に接続する窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は-R^{N A}で所望により置換され；

-R^A及び-R^Bが一緒に、5ないし10員の二環式の炭素環又は複素環を形成する場合、-R^A及び-R^B中のそれぞれの環の炭素原子は、-R^Dで所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、二環式の複素環中に存在する場合、-X-基に対してである炭素に接続する窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は-R^{N A}で所望により置換され；

そして-R¹⁻⁷及び-R^A又は-R¹⁻⁷及び-R^Bが、一緒に、5ないし10員の窒素含有単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは-R^A及び-R^Bが一緒に、5ないし10員の単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは一緒に、5ないし10員の単環式又は二環式の複素環を形成する場合、-R¹⁻⁷及び-R^A、-R¹⁻⁷及び-R^B又は-R^A及び-R^B中の炭素の環の原子は、オキソ(=O)で、所望により、別に置換され；

それぞれの-R^Cは、独立に-L^C-R^{C C}であり；

それぞれの-R^Dは、-R^C、ハロ、-NO₂、-OH、及び-NH₂から独立に選択され；

それぞれの-R^Nは、独立に-L^N-R^{NN}であり；

それぞれの-R^{N A}は、独立に-R^L-R^{NN}又は-R^{NN}であり；

-R^{AA}、-R^{BB}、並びにそれぞれの-R^{CC}及び-R^{NN}は、存在する場合、C₁-₁₂アルキル、C₃-₁₀シクロアルキル、C₄-₁₀ヘテロシクリル、及びC₅-₁₂アリールから独立に選択され；

それぞれの-L^A-は、独立に共有結合又は、-R^L-*、-O-L^{AA}-*、-OC(O)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*、及び-C(O)-L^{AA}-*から選択される連結基であり、ここで、星印は、-L^A-基の-R^{AA}への接続の点を示し；

それぞれの-L^B-及び-L^C-は、独立に共有結合、又は-R^L-*、-O-L^{AA}-*、-OC(O)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)C(O)-L^{AA}-*、-C(O)-L^{AA}-*、-C(O)O-L^{AA}-*、及び-C(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*から選択される連結基であり、そして-N(R¹⁻¹)S(O)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)S(O)₂-L^{AA}-*、-S(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*、及び-S(O)₂N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*から更に所望により選択され、ここで、星印は、-L^B-基のR^{BB}への、又は-L^C-基の-R^{CC}への接続の点を示し；

それぞれの-L^N-は、独立に共有結合、又は-S(O)-L^{AA}-*、-S(O)₂-L^{AA}-*、-C(O)-L^{AA}-*及び-C(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*から選択される基であり、ここで、星印は、-L^N-基の-R^{NN}への接続の点を示し；

そしてそれぞれの-L^{AA}-は、独立に共有結合又は-R^L-であり；

そしてそれぞれの-R^L-は、C₁-₁₂アルキレン、C₂-₁₂ヘテロアルキレン、

C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレンから独立に選択され、そしてここで、 $-L^{AA}-$ が C_{1-12} アルキル基に接続している場合、 $-R^L-$ は、 C_{1-12} アルキレンではなく；

そしてそれぞれの C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、 C_{5-10} アリール、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレン基は、所望により置換され、ここで、 $-R^S$ は、炭素に対する所望による置換基であり、そして $-R^{1-2}$ は、窒素に対する所望による置換基であり；

それぞれの $-R^S$ は、 $-R^{1-2}$ が C_{1-12} アルキル基に対する置換基ではないことを除き、 $-OH$ 、 $-OR^{1-2}$ 、 $-OC(O)R^{1-2}$ 、ハロ、 $-R^{1-2}$ 、 $-NHR^{1-2}$ 、 $-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-NHCO(O)R^{1-2}$ 、 $-N(R^{1-2})C(O)R^{1-2}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{1-2}$ 、 $-C(O)R^{1-2}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{1-2}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{1-2}$ 及び $C(O)NR^{1-2}R^{1-3}$ から独立に選択され；或いは炭素原子が $-R^S$ で二置換されている場合、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に C_{3-6} 炭素環又は C_{5-6} 複素環を形成することができ、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い $-R^{1-2}$ 基で所望により置換され；

それぞれの $-R^{1-2}$ は、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

それぞれの $-R^{1-3}$ は、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

或いは、 $-R^{1-2}$ 及び $-R^{1-3}$ は、 N に接続している場合、一緒に 5 又は 6 員の複素環を形成し、これは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換され；

それぞれの $-R^{1-1}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルである；] のアミノ含有基である、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療又は予防のための方法において使用するための、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

微生物感染を治療するための方法において使用するための、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

微生物感染が、細菌感染である、例えば、グラム陰性細菌感染である、請求項 1 3 に記載の、使用するための化合物又は医薬組成物。

【請求項 1 5】

グラム陰性細菌感染が、大腸菌菌種、肺炎桿菌菌種、エンテロバクター菌種、サルモネラ菌種、赤痢菌菌種、シトロバクター菌種、*Morganella morgani*、*Yersinia pseudotuberculosis* 及び他の腸内細菌科、シュードモナス菌種、アシネットバクター菌種、*Moraxella*、*Helicobacter*、*Stenotrophomonas*、*Bdellovibrio*、酢酸バクテリア、*Legionella* 及びアルファ-プロテオバクテリアからなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の、使用するための化合物又は医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0206

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0206】

のアミノ含有基であり、

式中、

- R^A は、水素又は - L^A - L^{A A} であり；
- Q - は、共有結合又は - C H (R^B) - であり；
- R^B は、水素又は - L^B - L^{B B} であり；

或いは、 - Q - が - C H (R^B) - である場合、 - R^A 及び - R^B は一緒に、 5 ないし 10 員の单環式又は二環式の炭素環を形成し、或いは - R^A 及び - R^B は一緒に、 5 ないし 10 員の单環式又は二環式の複素環を形成し；

そして - Q - が共有結合である場合、 - R^A は - L^A - L^{A A} であり、そして - Q - が - C H (R^B) - である場合、一つ又は両方の - R^A 及び - R^B は水素ではなく；

- R^{1 6} は、独立に水素又は - C_{1 - 4} アルキルであり；
- R^{1 7} は、独立に水素又は - C_{1 - 4} アルキルであり；

或いは - N R^{1 6} R^{1 7} は、グアニジン基であり；

或いは - R^{1 7} 及び - R^A は一緒に、 5 ないし 10 員の窒素含有单環式又は二環式の複素環を形成し；

或いは、 - Q - が - C H (R^B) - である場合、 - R^{1 7} 及び - R^B は一緒に、 5 ないし 10 員の窒素含有の单環式又は二環式の複素環を形成し；

そして - R^{1 7} 及び - R^A が一緒に、单環式の窒素含有複素環を形成する場合、 - R^{1 7} 及び - R^A 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^C により所望により一又は二置換され、そして单環式の複素環は、存在する場合、 - R^C 、 - R^N 、 - R^{N A} 及び - L^B - R^B から選択される少なくとも一つの基で置換され、

そして - R^{1 7} 及び - R^B が一緒に、单環式の窒素含有複素環を形成する場合、 - R^{1 7} 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^C で所望により一又は二置換され、そして单環式の複素環は、存在する場合、 - R^C 、及び - R^N から選択される少なくとも一つの基で置換され、或いは单環式の複素環は、 - R^A が - L^A - R^{A A} である場合、所望により置換され；

そして单環式の窒素含有複素環は、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望により含有し、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、これは、 - X - 基に対してもある炭素に接続された更なる窒素の環の原子を除き、 - R^N で所望により置換され、この窒素の環の原子は、 - R^{N A} で所望により置換され；

- R^{1 7} 及び - R^A 又は - R^{1 7} 及び - R^B が一緒に、二環式の窒素含有複素環を形成する場合、 - R^{1 7} 及び - R^A 又は - R^{1 7} 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^D で所望により一又は二置換され；

そして二環式の窒素含有複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種原子を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択され、そしてここで、更なる窒素の環の原子が存在する場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、 - X - 基に対して である炭素に接続された窒素の環の原子を除き、 - R^N で所望により置換され、この窒素の環の原子は - R^{N A} で所望により置換され；

- R^A 及び - R^B が一緒に、 5 ないし 10 員の单環式の炭素環又は複素環を形成する場合、 - R^A 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^C で所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、单環式の複素環中に存在する場合、 - X - 基に対して である炭素に接続された窒素の環の原子を除き、 - R^N で所望により置換され、この窒素の環の原子は - R^{N A} で所望により置換され；

- R^A 及び - R^B が一緒に、 5 ないし 10 員の二環式の炭素環又は複素環を形成する場合、 - R^A 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^D で所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、二環式の複素環中に存在する場合、 - X - 基に対して である炭素に接続された窒素の環の原子を除き、 - R^N で所望により置換され、この窒素の環の原子は - R^{N A} で所望により置換され；

そして R^{1 7} 及び - R^A 又は - R^{1 7} 及び - R^B が一緒に、 5 ないし 10 員の窒素含有单環式又は二環式の複素環を形成する場合、或いは - R^A 及び - R^B が一緒に、 5 ないし

10員の単環式又は二環式の炭素環を形成し、或いは一緒に5ないし10員の単環式又は二環式の複素環を形成する場合、-R¹⁻⁷及び-R^A、-R¹⁻⁷及び-R^B、又は-R^A及び-R^B中の炭素の環の原子は、所望により、別に、オキソ(=O)で置換され；

それぞれの-R^Cは、独立に-L^C-R^{C-C}であり；

それぞれの-R^Dは、-R^C、ハロ、-NO₂、-OH、及び-NH₂から独立に選択され；

それぞれの-R^Nは、独立に-L^N-R^{NNN}であり；

それぞれの-R^{NA}は、独立に-R^L-R^{NNN}又は-R^{NNN}であり；

-R^{AA}、-R^{BB}、及びそれとの-R^{CC}並びに-R^{NNN}は、存在する場合、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀ヘテロシクリル、及びC₅₋₁₂アリールから独立に選択され；

それぞれの-L^{A-}は、独立に共有結合、又は-R^L-*、-O-L^{AA-}*、-OC(O)-L^{AA-}*、-N(R¹⁻¹)-L^{AA-}*、及び-C(O)-L^{AA-}*から選択される連結基であり、ここで、星印は、-L^{A-}基の-R^{AA}への接続の点を示し；

それぞれの-L^B及び-L^Cは、独立に共有結合、又は-R^L-*、-O-L^{AA-}*、-OC(O)-L^{AA-}*、-N(R¹⁻¹)-L^{AA-}*、-N(R¹⁻¹)C(O)-L^{AA-}*、-C(O)-L^{AA-}*、-C(O)O-L^{AA-}*、及び-C(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA-}*から選択される連結基であり、そして所望により更に-N(R¹⁻¹)S(O)-L^{AA-}*、-N(R¹⁻¹)S(O)₂-L^{AA-}*、-S(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA-}*、及び-S(O)₂N(R¹⁻¹)-L^{AA-}*から選択され、ここで、星印は、-L^{B-}基の-R^{BB}への又は-L^{C-}基の-R^{CC}への接続の点を示し；

それぞれの-L^{N-}は、独立に共有結合又は-S(O)-L^{AA-}*、-S(O)₂-L^{AA-}*、-C(O)-L^{AA-}*及び-C(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA-}*から選択される基であり、ここで、星印は、-L^{N-}基の-R^{NNN}への接続の点であり；

そしてそれぞれの-L^{AA-}は、独立に共有結合又は-R^L-であり；

そしてそれぞれの-R^{L-}は、C₁₋₁₂アルキレン、C₂₋₁₂ヘテロアルキレン、C₃₋₁₀シクロアルキレン及びC₅₋₁₀ヘテロシクリレンから独立に選択され、そしてここで、-L^{AA-}は、C₁₋₁₂アルキル基に接続され、-R^{L-}はC₁₋₁₂アルキレンではなく；

そしてそれぞれのC₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀ヘテロシクリル、C₅₋₁₂アリール、C₁₋₁₂アルキレン、C₂₋₁₂ヘテロアルキレン、C₃₋₁₀シクロアルキレン及びC₅₋₁₀ヘテロシクリレン基は、所望により置換され、ここで、-R^Sは、炭素に対する所望による置換基であり、そして-R¹⁻²は、窒素に対する所望による置換基であり；

それぞれの-R^Sは、-OH、-OR¹⁻²、-OC(O)R¹⁻²、ハロ、-R¹⁻²、-NHR¹⁻²、-NR¹⁻²R¹⁻³、-NHC(O)R¹⁻²、-N(R¹⁻²)C(O)R¹⁻²、-SH、-SR¹⁻²、-C(O)R¹⁻²、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁻²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹⁻²及び-C(O)NR¹⁻²R¹⁻³から独立に選択され；-R¹⁻²はC₁₋₁₂アルキル基に対する置換基ではないことを除き；或いはここで、炭素原子は-R^Sで二置換され、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に、C₃₋₆炭素環又はC₅₋₆複素環を形成することができ、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い-R¹⁻²基で所望により置換され；

それぞれの-R¹⁻²は、独立にC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

それぞれの-R¹⁻³は、独立にC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

或いは-R¹⁻²及び-R¹⁻³は、Nに接続された場合、一緒に、5又は6員の複素環を形成することができ、これは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換され；

それぞれの-R¹⁻¹は、独立に水素又はC₁₋₄アルキルである。

【手続補正3】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0216**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0216】**

このような置換は、親の非修飾化合物と比較して抗細菌活性を向上することができる。本発明に示すように、式(I)の化合物は、6位のフェニルアラニンアミノ酸残基が、フェニル基の4位にプロモ置換基を保有するフェニルアラニン類似体で置換されたポリミキシンB変種である。化合物2は、多くのE.coli、P.aeruginosa、K.pneumonia、及びA.Baumannii株に対してポリミキシンBより優れた活性を有する。

【手続補正4】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0301**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0301】**

一つの態様において、-R^Nは、所望により置換されたC₁₋₁₂アルキル及び-L¹₂-Vから選択され、ここで、-L¹²-は、非存在又はC₂₋₄アルケニルであり、そしてV-は、所望により置換されたC₅₋₁₂アリール、例えばC₆₋₁₀カルボアリール及びC₅₋₁₂ヘテロアリールであり、ここで、所望による置換基はW-L¹³-であり、そして；

-L¹³-は、共有結合、C₁₋₃アルキレン又はC₂₋₇ヘテロアルキレンであり、

-Wは、C₅₋₁₂アリール、例えばC₆₋₁₀カルボアリール及びC₅₋₁₂ヘテロアリールである。

【手続補正5】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0329**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0329】**

本発明のある態様において、アミノ酸残基-A²-は、存在する場合、側鎖がヒドロキシル官能基を含むアミノ酸残基である。-A²-の例は、セリン及びトレオニン残基を含む。これらの残基のヒドロキシル官能基は、本明細書中に記載されるようにヒドロキシル保護基で保護することができる。本発明のある態様において、アミノ酸残基-A²-は、存在する場合、側鎖がアミノ官能基を含むアミノ酸残基である。これらの残基のアミノ官能基は、本明細書中に記載されるようなアミノ保護基で保護することができる。

【手続補正6】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0388**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0388】**

ルイス酸は、反応のための溶媒であることができる。

更に又は別に(alternatively)、H₂O、CH₃CN、AcOHは存在することができる。好ましくは、他の溶媒は存在しない。

【手続補正7】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0405

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0405】

使用するために適したアミドカップリング試薬は、以下に更に詳細に記載されるような、カルボジイミド（例えば、FDC及びDCC）、ホスホニウム塩（例えば、PyBOP）、並びにウロニウム（uroniun）及びグアニジニウム塩（例えば、HATU及びHB TU）を含む。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0408

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0408】

ウロニウム（uroniun）及びグアニジニウム塩は、特に、ヘキサフルオロリン酸O-（ベンゾトリニアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム（HB TU）、テトラフルオロリン酸O-（ベンゾトリニアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム（TBTU）、ヘキサフルオロリン酸O-（7-アザベンゾトリニアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム（HATU）、テトラフルオロホウ酸N,N,N',N'-テトラメチル-O-（N-スクシンイミジル）ウロニウム（TSTU）及びテトラフルオロホウ酸O-[（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ]-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム（TNTU）を含む。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0799

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0799】

別の態様において、-L^A-は、連結基であることができる。星印は、-L^A-基の-R^Aへの接続の点を示すために使用される。従って、残りの接続の点は、-X-基に対してある炭素に接続する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0805

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0805】

別に、-L^B-は、連結基であることができる。

星印は、-L^B-基の-R^Bへの接続の点を示すために使用される。従って、残りの接続の点は、-X-基に対してある炭素に接続する（即ち-C_H(R^B)-中の炭素原子である）。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0813

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0813】

-L^C-基は、連結基であることができる。

星印は、-L^C基の-R^Cへの接続の点を示すために使用される。従って、残りの接続の点は、炭素の環の原子に接続する。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 9 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 9 7 6】

疑義の回避のために、“シクロアルキル”は、(1)これが、一つの環或いは二つ又はそれより多い縮合環を含んでなる環系を有し、ここにおいて、縮合環系の一つの環は、芳香族環であることができ、そして(2)これが、非芳香族環の原子(即ち、環系の一部である非芳香族環の一部である環の原子)によって残りの分子に接続されている基を指す。例えば：シクロヘキシリは、C₆シクロアルキル基の例であり；そしてテトラリン-2-イルは、C₁₀シクロアルキル基の例である。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

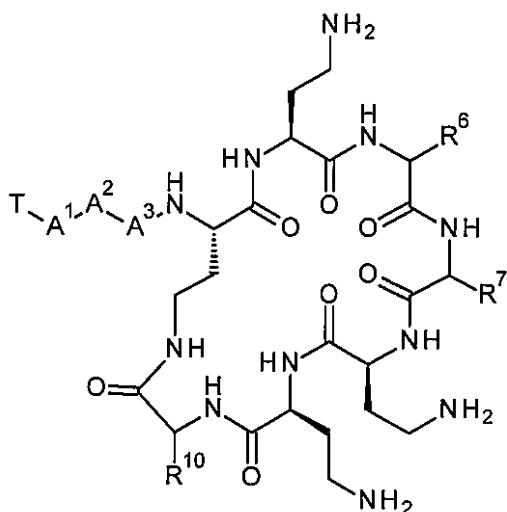
【1 0 2 5】

一つの態様において、-R¹⁰は、メチルである。

非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

[態様 1] 以下の式(I)：

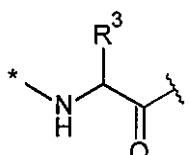
【化 1】



[式中：

- T は、R^T-X-であり；
- A¹- は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A²- は、トレオニン及びセリン、例えばL-トレオニン及びL-セリンから選択されるアミノ酸残基であり；
- A³- は、以下の式：

【化 2】



によって表されるアミノ酸残基であり；

ここでにおいて、星印は、-A²-への接続の点であり、そして-R³は、一つのアミノ

又は一つのヒドロキシル置換基を有する C_{1 - 6} アルキル、例えば C_{1 - 4} アルキルであり；

- X - は、 - C(O) - 、 - NH C(O) - 、 - OC(O) - 、 - CH₂ - 又は - SO₂ - であり；

- R^T は、ヒドロキシル及び / 又はアミノ官能基を含有する末端基であり、そして - A¹ - が非存在である場合、R^T - X - は、遊離 - アミノ基 (- NH₂) を有する - アミノ酸残基ではなく、ここで、 - アミノ酸残基は、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、, - ディアミノ酪酸 (Dab) 及び , - ディアミノプロピオン酸 (Dap) からなる群から選択され；

- R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

- R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

そして - R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基ではなく、及び / 又は - R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、ロイシン、イソ - ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル - バリン残基ではなく；

R¹⁰ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基である；]

の化合物及びこれらの塩、溶媒和物、保護された形態及び / 又はプロドラッグの形態。

[態様 2] - R⁶ が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基ではない、態様 1 に記載の化合物。

[態様 3] - R⁷ が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、ロイシン、イソ - ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル - バリン残基ではない、態様 2 に記載の化合物。

[態様 4] - R⁶ が、C_{1 - 12} アルキル、C_{0 - 12} アルキル (C_{3 - 10} シクロアルキル)、C_{0 - 12} アルキル (C_{3 - 10} ヘテロシクリル) 又は C_{0 - 12} アルキル (C_{5 - 10} アリール) であり、ここで、C_{1 - 12} アルキル、C_{3 - 10} シクロアルキル基 C_{3 - 10} ヘテロシクリル基、及び C_{5 - 10} カルボアリール基は、所望により置換されている、態様 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 5] - R⁶ が、C_{5 - 10} カルボアリール基が所望により置換されている C_{0 - 12} アルキル (C_{5 - 10} アリール) である、態様 4 に記載の化合物。

[態様 6] C_{5 - 10} アリール基がフェニルであり、そしてフェニル基が所望により置換されている、態様 5 に記載の化合物。

[態様 7] C_{5 - 10} アリール基が、非置換である、態様 5 又は 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 8] C_{5 - 10} アリール基が、一つ又はそれより多い - R^Z 基で置換され、ここで、それぞれの - R^Z 基は、ハロ、所望により置換された C_{1 - 12} アルキル、所望により置換された C_{2 - 12} アルケニル、所望により置換された C_{2 - 12} アルキニル、所望により置換された C_{3 - 10} シクロアルキル、所望により置換された C_{3 - 10} ヘテロシクリル、所望により置換された C_{5 - 12} アリール、- CN、- NO₂、- OR^Q、- SR^Q、- N(R^W)C(O)R^Q、- N(R^Q)₂、及び - C(O)N(R^Q)₂ から選択され、

ここで、- R^W は、H 又は C_{1 - 4} アルキルであり；そして

- R^Q は、H 又は - R^Q₁ であり、そして - R^Q₁ は、所望により置換された C_{1 - 12} アルキル、C_{2 - 12} アルケニル、C_{2 - 12} アルキニル、及び C_{5 - 12} アリールから選択され、

そして - N(R^Q)₂ 基において、- R^Q 基は、これらが接続している窒素原子と一緒に

に C₅ - C₆ 複素環を形成することができ、ここで、複素環は、所望により置換されている、態様 5 又は 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 9] C₅ - C₁₀ アリール基が、一置換されている、態様 8 に記載の化合物。

[態様 10] C₅ - C₁₀ アリール基が、ハロ、所望により置換された C₅ - C₁₂ アリール、所望により置換された C₁ - C₁₂ アルキル、所望により置換された C₂ - C₁₂ アルケニル、及び - CN で一置換されている、態様 9 に記載の化合物。

[態様 11] C₅ - C₁₀ アリール基が、ハロ、所望により置換された C₅ - C₁₂ アリール、所望により置換された C₁ - C₁₂ アルキル、及び所望により置換された C₂ - C₁₂ アルケニルで一置換されている、態様 10 に記載の化合物。

[態様 12] C₅ - C₁₀ アリール基が、ハロ、所望により置換された C₅ - C₁₂ アリール、所望により置換された C₁ - C₁₂ アルキル、及び C₂ - C₁₂ アルケニルで一置換されている、態様 10 に記載の化合物。

[態様 13] C₅ - C₁₀ アリール基が、ハロで一置換されている、態様 10 に記載の化合物。

[態様 14] C₅ - C₁₀ アリール基が、所望により置換された C₅ - C₁₂ アリールで一置換されている、例えば所望により置換された C₆ アリールで一置換されている、態様 10 に記載の化合物。

[態様 15] C₅ - C₁₀ アリール基が、置換された C₅ - C₁₂ アリールで一置換されている、例えば置換された C₆ アリールで一置換されている、態様 14 に記載の化合物。

[態様 16] C₀ - C₁₂ アルキル (C₅ - C₁₀ アリール) が、 C₁ アルキル (C₅ - C₁₀ アリール) である、態様 5 ないし 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 17] - R⁶ が、 C₃ - C₁₀ シクロアルキル基が所望により置換されている C₀ - C₁₂ アルキル (C₃ - C₁₀ シクロアルキル) である、態様 4 に記載の化合物。

[態様 18] C₃ - C₁₀ シクロアルキル基がシクロヘキシルであり、そしてシクロヘキシル基が所望により置換されている、態様 17 に記載の化合物。

[態様 19] C₃ - C₁₀ シクロアルキル基が非置換である、態様 17 又は 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 20] C₃ - C₁₀ シクロアルキル基が、一つ又はそれより多い - R² 基で所望により置換され、ここで、それぞれの - R² 基は、ハロ、所望により置換された C₁ - C₂ アルキル、所望により置換された C₂ - C₁₂ アルケニル、所望により置換された C₂ - C₁₂ アルキニル、所望により置換された C₃ - C₁₀ シクロアルキル、所望により置換された C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル、所望により置換された C₅ - C₁₂ アリール、 - CN、 - N O₂、 - OR^Q、 - SR^Q、 - N(R^W)C(O)R^Q、 - N(R^Q)₂、及び - C(O)N(R^Q)₂ から選択され、

ここで、 - R^W は、 H 又は C₁ - C₄ アルキルであり；そして - R^Q は、 H 又は - R^Q₁ であり、そして - R^Q₁ は、所望により置換された C₁ - C₂ アルキル、 C₂ - C₁₂ アルケニル、 C₂ - C₁₂ アルキニル、及び C₅ - C₁₂ アリールから選択され、

そして - N(R^Q)₂ 基において、 - R^Q 基は、これらが接続している窒素原子と一緒に、 C₅ - C₆ 複素環を形成することができ、ここで、複素環は、所望により置換されている、態様 17 又は 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 21] C₀ - C₁₂ アルキル (C₃ - C₁₀ シクロアルキル) が、 C₁ アルキル (C₃ - C₁₀ シクロアルキル) 、例えば C₁ アルキル (C₆ シクロアルキル) である、態様 17 ないし 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 22] - R⁶ が、所望により置換された C₁ - C₁₂ アルキルである、態様 4 に記載の化合物。

[態様 23] - R⁶ が、非置換の C₁ - C₁₂ アルキルである、態様 22 に記載の化合物。

[態様 24] - R⁶ が、 C₆ - C₁₂ アルキルである、態様 22 又は 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

* * * * *

[態様 25] - A¹ - が、非存在である、態様 1 ないし 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 26] - A² - が、L - トレオニン又は L - セリンである、態様 1 ないし 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 27] - R³ - が、一つのアミノ置換基を有する、態様 1 ないし 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 28] - R³ - が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、 - ジアミノ酪酸 (Dab) 又は - ジアミノプロピオン酸 (Dap) 、例えば L - Dab 又は L - Dap である、態様 27 に記載の化合物。

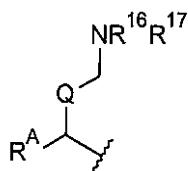
[態様 29] - R¹⁰ - が、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、トレオニン残基、例えば L - トレオニンである、態様 1 ないし 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 30] - X - が、 - C(O) - である、態様 1 ないし 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 31] - R^T が、ヒドロキシル及び / 又はアミノ官能基を含有する、態様 1 ないし 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 32] - R^T が、以下の式 :

【化 3】



[式中 :

- R^A は、水素又は - L^A - R^{AA} であり；

- Q - は、共有結合又は - CH(R^B) - であり；

- R^B は、水素又は - L^B - R^{BB} 基であり；

或いは、 - Q - が - CH(R^B) - である場合、 - R^A 及び - R^B は一緒に、 5 ないし 10 員の单環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは - R^A 及び - R^B は一緒に、 5 ないし 10 員の单環式又は二環式の複素環を形成し；

そして、 - Q - が共有結合である場合、 - R^A は、 - L^A - R^{AA} であり、そして - Q - が - CH(R^B) - である場合、一つ又は両方の - R^A 及び - R^B は水素ではなく；

- R¹⁶ は、独立に水素又は C₁ - C₄ アルキルであり；

- R¹⁷ は、独立に水素又は C₁ - C₄ アルキルであり；

或いは、 - NR¹⁶R¹⁷ は、グアニジン基であり；

或いは、 - R¹⁷ 及び - R^A は一緒に、 5 ないし 10 員の窒素含有の单環式又は二環式の複素環を形成し；

或いは、 - Q - が - CH(R^B) - である場合、 - R¹⁷ 及び - R^B は一緒に、 5 ないし 10 員の窒素含有の单環式又は二環式の複素環を形成し；

そして - R¹⁷ 及び - R^A が、一緒に单環式の窒素含有複素環を形成する場合、 - R¹⁷ 及び - R^A 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^C で所望により一又は二置換され、そして单環式の複素環は、存在する場合、 - R^C、 - R^N、 - R^{NA} 及び - L^B - R^{BB} から選択される少なくとも一つの基で置換され、

そして - R¹⁷ 及び - R^B が、一緒に单環式の窒素含有複素環を形成する場合、 - R¹⁷ 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、 - R^C で所望により一又は二置換され、そして单環式の複素環は、存在する場合、 - R^C、及び - R^N から選択される少なくとも一つの基で置換され、又は单環式の複素環は、 - R^A が - L^A - R^{AA} である場合、所望により置換され、

そして单環式の窒素含有複素環が、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望

により含有し、そしてここで、更なる窒素の環の原子が存在する場合、これは、-X-基に対してである炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は、-R^{N A}で所望により置換され；

-R¹⁻⁷及び-R^A又は-R¹⁻⁷及び-R^Bが、一緒に、二環式の窒素含有複素環を形成する場合、-R¹⁻⁷及び-R^A又は-R¹⁻⁷及び-R^Bが中のそれぞれの環の炭素原子は、-R^Dで所望により一又は二置換され；

そして二環式の窒素含有環の原子の複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種元素を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択され、そしてここで、更なる窒素の環の原子が存在する場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、-X-基に対してである炭素に接続する窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は-R^{N A}で所望により置換され；

-R^A及び-R^Bが一緒に、5ないし6員の単環式の炭素環又は複素環を形成する場合、-R^A及び-R^B中のそれぞれの環の炭素原子は、-R^Cで所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、単環式の複素環中に存在する場合、-X-基に対してである炭素に接続する窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は-R^{N A}で所望により置換され；

-R^A及び-R^Bが一緒に、5ないし10員の二環式の炭素環又は複素環を形成する場合、-R^A及び-R^B中のそれぞれの環の炭素原子は、-R^Dで所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、二環式の複素環中に存在する場合、-X-基に対してである炭素に接続する窒素の環の原子を除き、-R^Nで所望により置換され、この窒素の環の原子は-R^{N A}で所望により置換され；

そして-R¹⁻⁷及び-R^A又は-R¹⁻⁷及び-R^Bが、一緒に、5ないし10員の窒素含有単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは-R^A及び-R^Bが一緒に、5ないし10員の単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは一緒に、5ないし10員の単環式又は二環式の複素環を形成する場合、-R¹⁻⁷及び-R^A、-R¹⁻⁷及び-R^B又は-R^A及び-R^B中の炭素の環の原子は、オキソ(=O)で、所望により、別に置換され；

それぞれの-R^Cは、独立に-L^C-R^{C C}であり；

それぞれの-R^Dは、-R^C、ハロ、-NO₂、-OH、及び-NH₂から独立に選択され；

それぞれの-R^Nは、独立に-L^N-R^{NN}であり；

それぞれの-R^{N A}は、独立に-R^L-R^{NN}又は-R^{NN}であり；

-R^{AA}、-R^{BB}、並びにそれぞれの-R^{CC}及び-R^{NN}は、存在する場合、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀ヘテロシクリル、及びC₅₋₁₂アリールから独立に選択され；

それぞれの-L^A-は、独立に共有結合又は、-R^L-*、-O-L^{AA}-*、-OC(O)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*、及び-C(O)-L^{AA}-*から選択される連結基であり、ここで、星印は、-L^A-基の-R^{AA}への接続の点を示し；

それぞれの-L^B-及び-L^C-は、独立に共有結合、又は-R^L-*、-O-L^{AA}-*、-OC(O)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)C(O)-L^{AA}-*、-C(O)-L^{AA}-*、-C(O)O-L^{AA}-*、及び-C(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*から選択される連結基であり、そして-N(R¹⁻¹)S(O)-L^{AA}-*、-N(R¹⁻¹)S(O)₂-L^{AA}-*、-S(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*、及び-S(O)₂N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*から更に所望により選択され、ここで、星印は、-L^B-基のR^{BB}への、又は-L^C-基の-R^{CC}への接続の点を示し；

それぞれの-L^N-は、独立に共有結合、又は-S(O)-L^{AA}-*、-S(O)₂-L^{AA}-*、-C(O)-L^{AA}-*及び-C(O)N(R¹⁻¹)-L^{AA}-*から選択される基であり、ここで、星印は、-L^N-基の-R^{NN}への接続の点を示し；

そしてそれぞれの-L^{AA}-は、独立に共有結合又は-R^L-であり；

そしてそれぞれの-R^L-は、C₁₋₁₂アルキレン、C₂₋₁₂ヘテロアルキレン、

C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレンから独立に選択され、そしてここで、 $-L^{AA}-$ が C_{1-12} アルキル基に接続している場合、 $-R^L-$ は、 C_{1-12} アルキレンではなく；

そしてそれぞれの C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、 C_{5-10} アリール、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレン基は、所望により置換され、ここで、 $-R^S$ は、炭素に対する所望による置換基であり、そして $-R^{12}$ は、窒素に対する所望による置換基であり；

それぞれの $-R^S$ は、 $-R^{12}$ が C_{1-12} アルキル基に対する置換基ではないことを除き、 $-OH$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NHCO(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 及び $C(O)NR^{12}R^{13}$ から独立に選択され；或いは炭素原子が $-R^S$ で二置換されている場合、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に C_{3-6} 炭素環又は C_{5-6} 複素環を形成することができ、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い $-R^{12}$ 基で所望により置換され；

それぞれの $-R^{12}$ は、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

それぞれの $-R^{13}$ は、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

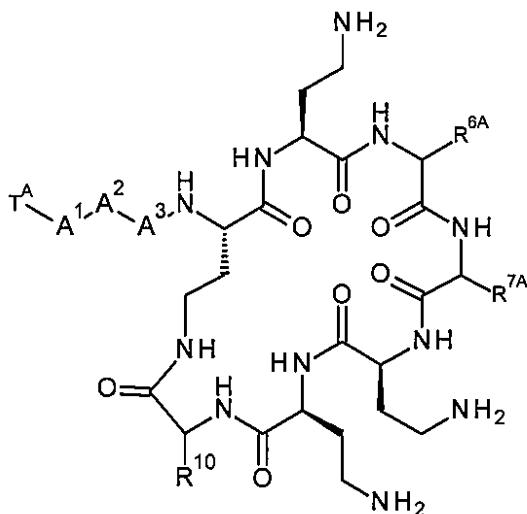
或いは、 $-R^{12}$ 及び $-R^{13}$ は、 N に接続している場合、一緒に 5 又は 6 員の複素環を形成し、これは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換され；

それぞれの $-R^{11}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルである；】
のアミノ含有基である、態様 31 に記載の化合物。

* * * * *

[態様 33] 以下の式 (II) :

【化 4】



[式中 :

- T^A は、水素、 C_{1-4} アルキル、又は R^N-X- であり；
- A^1 - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A^2 - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A^3 - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- $X-$ は、 $-C(O)-$ 、 $-NHCO(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-SO_2-$ であり；
- R^N は、末端基であり；

- R^{6A} は、C₁-C₂ アルキル、C₀-C₂ アルキル (C₃-C₁₀ シクロアルキル)、C₀-C₂ アルキル (C₃-C₁₀ ヘテロシクリル) 又は C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) であり、ここで、C₁-C₂ アルキル、C₃-C₁₀ シクロアルキル基、C₃-C₁₀ ヘテロシクリル基、及び C₅-C₁₀ アリール基は、所望により置換され、但し、-R^{6A} は、ベンジル、イソ-ブチル、イソ-プロピル、4-フェニルフェン-1-イルメチル、-(CH₂)₇CH₃、4-(OBn)-フェン-1-イルメチル又は-CH₂S(CH₂)₅CH₃ ではないことを条件とし；

- R^{7A} は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

R¹⁰ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基である；]

の化合物及びこれらの塩、溶媒和物、保護された形態及び／又はプロドラッグの形態。

[態様 34] - R^{6A} が、C₅-C₁₀ カルボアリール基が所望により置換されている、C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) である、態様 33 に記載の化合物。

[態様 35] - R^{6A} が、C₅-C₁₀ カルボアリール基がハロで置換されている、C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) である、態様 34 に記載の化合物。

[態様 36] - R^{6A} が、C₅-C₁₀ カルボアリール基がプロモで置換されている、C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) である、態様 34 に記載の化合物。

[態様 37] - R^{6A} が、C₅-C₁₀ カルボアリール基がアルキル又はアルケニル、例えばアルキルで置換されている C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) である、態様 34 に記載の化合物。

[態様 38] - R^{6A} が、C₅-C₁₀ カルボアリール基がアリールで置換されている、C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) である、態様 33 に記載の化合物。

[態様 39] C₅-C₁₀ アリール基が、一置換されている、態様 34 又は 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 40] C₀-C₂ アルキル (C₅-C₁₀ アリール) が、C₁ アルキル (C₅-C₁₀ アリール)、例えば C₁ アルキル (C₆ アリール) である、態様 34 ないし 39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 41] - R^{6A} が、C₃-C₁₀ シクロアルキルが所望により置換されている、C₀-C₂ アルキル (C₃-C₁₀ シクロアルキル) である、態様 33 に記載の化合物。

[態様 42] - R^{6A} が、C₃-C₁₀ シクロアルキルが C₆ シクロアルキルである、C₀-C₂ アルキル (C₃-C₁₀ シクロアルキル) である、態様 41 に記載の化合物。

[態様 43] C₀-C₂ アルキル (C₃-C₁₀ シクロアルキル) が、C₁ アルキル (C₃-C₁₀ シクロアルキル)、例えば C₁ アルキル (C₆ シクロアルキル) である、態様 38 ないし 42 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 44] - A¹- が、非存在である、態様 33 ないし 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 45] - A²- が、L-トレオニン又は L-セリンである、態様 33 ないし 44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 46] - R³ が、一つのアミノ置換基を有する、態様 33 ないし 45 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 47] - R³ が、これが接続する炭素に対してアルファであるカルボニル基及び窒素と一緒に、-ジアミノ酪酸 (Dab) 又は -ジアミノプロピオン酸 (Dap)、例えば L-Dab 又は L-Dap である、態様 46 に記載の化合物。

[態様 48] - R¹⁰ が、これが接続する炭素に対してアルファであるカルボニル基及び窒素と一緒に、トレオニン残基、例えば L-トレオニンである、態様 33 ないし 47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 49] - X- が、-C(O)- である、態様 33 ないし 48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 50] - R^T が、ヒドロキシル及び／又はアミノ官能基を含有する、態様 33

ないし 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

* * * * *

[態様 5 1] 態様 1 ないし 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

[態様 5 2] 治療又は予防のための方法において使用するための、態様 1 ないし 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物又は態様 5 1 に記載の医薬組成物。

[態様 5 3] 微生物感染を治療するための方法において使用するための、態様 1 ないし 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物又は態様 5 1 に記載の医薬組成物。

[態様 5 4] 感染が細菌感染である、態様 5 3 に記載の化合物又は医薬組成物。

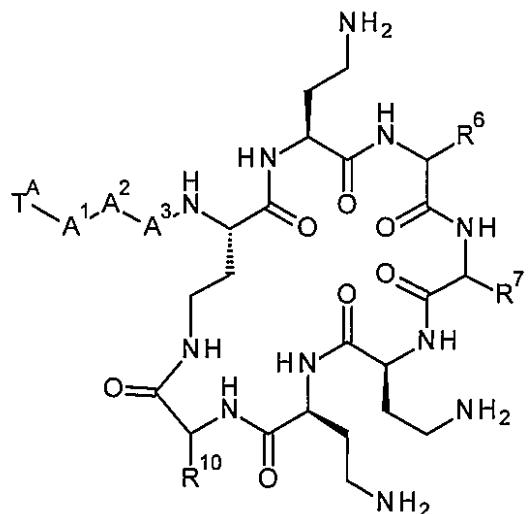
[態様 5 5] 細菌感染が、グラム陰性細菌感染である、態様 5 4 に記載の化合物又は医薬組成物。

[態様 5 6] グラム陰性細菌感染が、大腸菌菌種、肺炎桿菌菌種、エンテロバクター菌種、サルモネラ菌種、赤痢菌菌種、シトロバクター菌種、Morganella morgani i、Yersinia pseudotuberculosis 及び他の腸内細菌科、シュードモナス菌種、アシネットバクター菌種、Moraxella、Helicobacter、Stenotrophomonas、Bdellovibrio、酢酸バクテリア、Legionella 及びアルファ - プロテオバクテリアから選択される、態様 5 5 に記載の化合物又は医薬組成物。

* * * * *

[態様 5 7] ヘテロアリール基を有する式 (IV) のポリミキシン化合物を、アリール基を有する式 (III) の化合物から調製するための方法であって、この方法は、式 (III) の化合物をハロゲン化試薬で処理する工程を含んでなり、ここにおいて、式 (III) 及び (IV) の化合物は、以下の式：

【化 5】



[式中 :

- T^A は、水素、C₁ - 4 アルキル、又は R^N - X - であり；
- A¹ - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A² - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A³ - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- X - は、- C(O) - 、- NH C(O) - 、- OC(O) - 、- CH₂ - 又は - SO₂ - であり；
- R^N は、末端基であり；
- R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；
- R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

そして式(IV)の化合物に対して、-R⁶及び-R⁷の一つは、ハロアリール基を含んでなり；そして式(III)の化合物に対して、-R⁶及び-R⁷の一つは、アリール基を含んでなり；

R¹⁰は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基である；】

のように表される、前記化合物及びこれらの塩、溶媒和物、及び／又は保護された形態。

[態様58] ハロゲン化試薬が、N-ハロスクシンイミドである、態様57に記載の方法。

[態様59] ハロゲン化試薬が、N-ブロモスクシンイミドである、態様58に記載の方法。

[態様60] 式(IV)の化合物に対して、-R⁶は、ハロアリール基を含んでなり；そして式(III)の化合物に対して、-R⁶は、アリール基を含んでなる、態様57ないし59のいずれか1項に記載の方法。

[態様61] 式(IV)の化合物に対して、-R⁶は、ハロフェニル基を含んでなり；そして式(III)の化合物に対して、-R⁶は、フェニル基を含んでなる、態様60に記載の方法。

[態様62] 式(IV)の化合物に対して、-R⁶は、ハロフェニル基を含んでなるベンジル基を含んでなり；そして式(III)の化合物に対して、-R⁶は、ベンジル基を含んでなる、態様61に記載の方法。

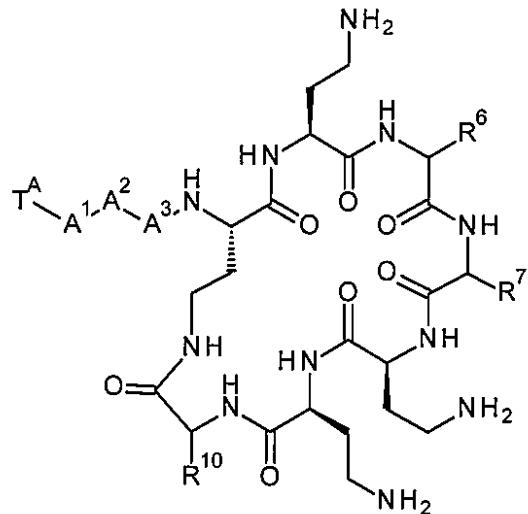
[態様63] 式(IV)の化合物に対して、-R⁶は、ハロフェニル基を含んでなるベンジル基であり；そして式(III)の化合物に対して、-R⁶は、ベンジル基である、態様62に記載の方法。

[態様64] 式(III)の化合物が、ポリミキシンB化合物である、態様63に記載の方法。

* * * * *

[態様65] ハロアリール基を有する式(IVa)のポリミキシン化合物を消化して、式(IVb)の化合物を得るための方法であって、この方法は、式(IVa)の化合物をプロテアーゼで処理する工程を含んでなり、ここにおいて、式(IVa)及び(IVb)の化合物は、以下の式：

【化6】



【式中：

- T^Aは、水素、C₁～₄アルキル、又はR^N-X-であり；
- A¹-は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A²-は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- A³-は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；
- X-は、-C(O)-、-NHCO(O)-、-OC(O)-、-CH₂-又は-SO-

² - であり；

- R^N は、末端基であり；

- R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

- R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

そして式(IV)の化合物に対して、-R⁶ 及び -R⁷ の一つは、ハロアリール基を含んでなり；そして式(III)の化合物に対して、-R⁶ 及び -R⁷ の一つは、アリール基を含んでなり；

R¹⁰ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基であり；

ここにおいて、式(IVa)は、-A³-がアミノ酸残基である化合物であり、そして式(IVb)の化合物は、-A¹-、-A²-、及び -A³-が非存在であり、そして -T^A-が水素である式の化合物である；

前記化合物及び塩、溶媒和物、及び／又はその保護された形態；] のように表される、前記方法。

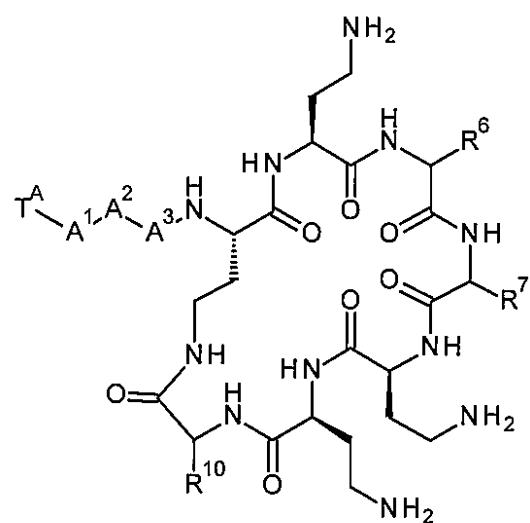
[態様 66] プロテアーゼが、セリンプロテアーゼである、態様 65 に記載の方法。

[態様 67] セリンプロテアーゼが、サブチリシンである、態様 66 に記載の方法。

* * * * *

[態様 68] 式(V)のポリミキシン化合物を、式(IVb)の化合物から調製するための方法であって、この方法は、式(IVb)の化合物のN末端を修飾する工程を含んでなり、ここにおいて、式(IVb)の化合物は、態様 65 に記載のとおりであり、そして以下の式(V)：

【化7】



[式中：

- T^A は、水素、C₁ - 4 アルキル、又は R^N - X - であり；

- A¹ - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；

- A² - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；

- A³ - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；

そして -A¹-、-A²-、及び -A³-が非存在である場合、-T^A は、C₁ - 4 アルキル又は R^N - X - であり；

- X - は、-C(O)-、-NHCO(O)-、-OC(O)-、-CH₂- 又は -SO-

² - であり；

- R^N は、末端基、例えば本明細書中に記載されるような -R^T 基であり；

- R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミ

ノ酸残基であり；

- R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

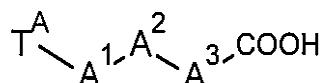
そして - R⁶ 及び - R⁷ の一つは、 - R⁶ 及び - R⁷ が接続している炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒に、ハロアリール基を有するアミノ酸残基であり；

R¹⁰ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基である；]

及びその塩、溶媒和物、及び / 又は保護された形態である、前記方法。

[態様 69] 式 (IVb) の化合物が、式 (IVc) :

【化8】



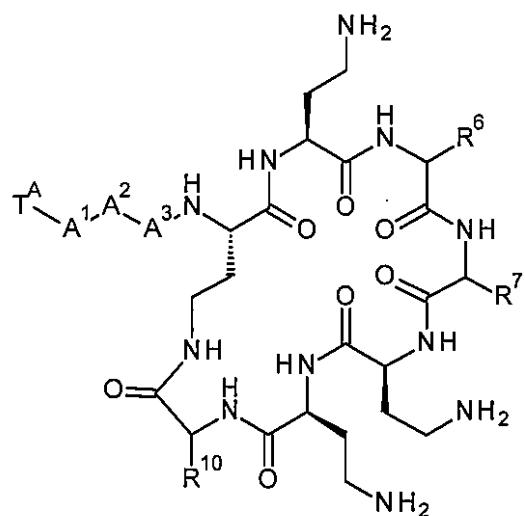
[式中、 - A¹ - 、 - A² - 、 - A³ - 及び - T^A - は、式 (V) の化合物と同じ意味を有する；]

の化合物であることができるカルボン酸化合物、及びその活性化された形態と、所望により一つ又はそれより多いカップリング試薬の存在中で及び / 又は塩基と一緒に反応させられる態様 68 に記載の方法。

* * * * *

[態様 70] 置換されたアリール基を有するポリミキシンを調製する方法であって、この方法は、式 (IV) の化合物を反応させて、式 (VI) の化合物を得る工程を含んでなり、ここにおいて、式 (IV) の化合物は、先に態様 57 に記載のとおりであり、そして式 (VI) の化合物は、以下の式：

【化9】



[式中：

- T^A は、水素、C₁ - 4 アルキル、又は R^N - X - であり；

- A¹ - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；

- A² - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；

- A³ - は、非存在であるか又はアミノ酸残基であり；

そして - A¹ - 、 - A² - 、及び - A³ - が非存在である場合、 - T^A は、C₁ - 4 アルキル又は R^N - X - であり；

- X - は、 - C(O) - 、 - NHCO(O) - 、 - OCO(O) - 、 - CH₂ - 又は - SO₂ - であり；

- R^N は、末端基であり；

- R⁶ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

- R⁷ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にアミノ酸残基であり；

そして - R⁶ 及び - R⁷ の一つは、置換されたアリール基を含んでなり；

R¹⁰ は、これが接続する炭素に対してアルファのカルボニル基及び窒素と一緒にトレオニン又はロイシン残基である；】

であり、及びその塩、溶媒和物、及び / 又は保護された形態である、前記方法。

[態様 7 1] 置換されたアリール基が、 - R^F で置換されたアリールであり、ここで - R^F は、所望により置換された C_{1 - 12} アルキル、所望により置換された C_{2 - 12} アルケニル、所望により置換された C_{2 - 12} アルキニル、所望により置換された C_{3 - 10} シクロアルキル、所望により置換された C_{3 - 10} ヘテロシクリル、所望により置換された C_{5 - 12} アリールから選択され、そして所望により置換された基は、アルキル

アルケニル、及びアルキニルは、アルキル アルケニル、及びアルキニルに対する置換基ではないことを除き、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアリールから選択される一つ又はそれより多い置換基を有することができる、態様 7 0 に記載の方法。

[態様 7 2] 反応がクロスカップリング反応である、態様 7 0 又は 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 7 3] 反応が Suzuki 基づくカップリング（置換）反応である、態様 7 2 に記載の方法。

参考文献

本明細書中に記述される全ての文書は、本明細書中に参考文献としてその全てが援用される。