

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-534537

(P2008-534537A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 245/04 (2006.01)	C O 7 D 245/04 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	
A 6 1 K 31/4523 (2006.01)	A 6 1 K 31/4523	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-503404 (P2008-503404)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月21日 (2006.3.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月21日 (2007.11.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/002564
 (87) 国際公開番号 W02006/103009
 (87) 国際公開日 平成18年10月5日 (2006.10.5)
 (31) 優先権主張番号 102005014247.8
 (32) 優先日 平成17年3月30日 (2005.3.30)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 506207901
 アイキュリス・ゲゼルシャフト・ミット・
 ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・
 コムパニー・コマンディットゲゼルシャフ
 ト
 A i C u r i s G m b H & C o .
 K G
 ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 7 ヴッパ
 ータール、フリードリッヒ・エーベルト・
 シュトラッセ 4 7 5 番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性アミドマクロサイクル V I

(57) 【要約】

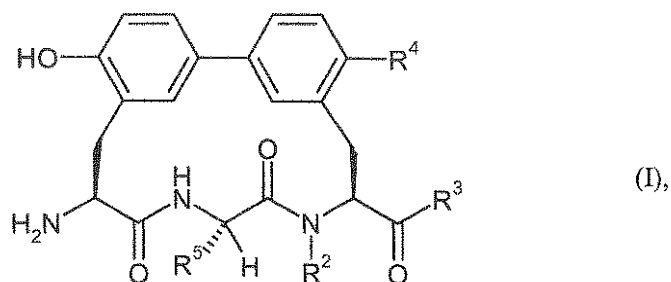
本発明は、抗菌性アミドマクロサイクル、それらの製造方法、疾患の処置および／または予防のためのそれらの使用、並びに、疾患の処置および／または予防用の医薬を製造するためのそれらの使用、特に細菌感染のためのものに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

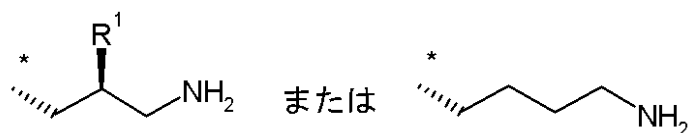
[式中、

R⁵ は、式

【化 2】



20



{ ここで、

* は、炭素原子への結合部位であり、

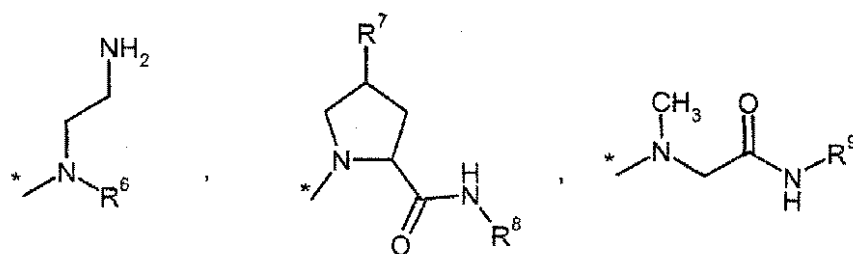
R¹ は、水素またはヒドロキシを表す }

の基を表し、

R² は、水素、メチルまたはエチルを表し、R³ は、式

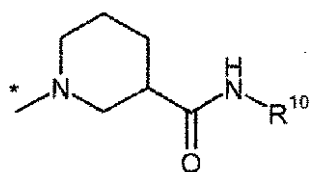
30

【化 3】



40

または

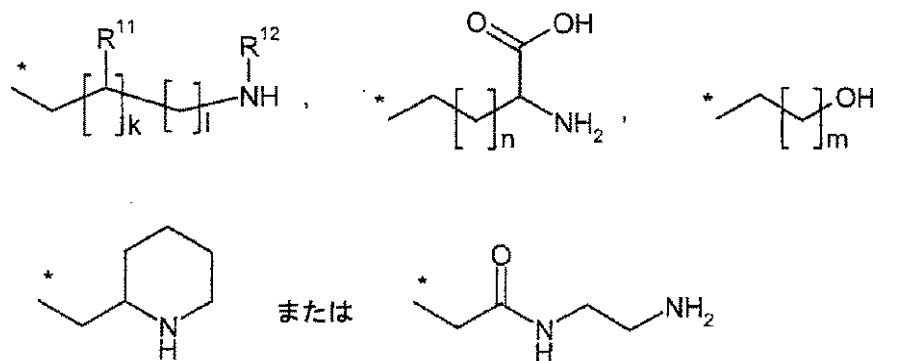


{ ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R⁶ は、式

【化 4】



10

(式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R¹¹ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R¹² は、水素またはメチルを表し、

k は、0 または 1 の数を表し、

l は、1、2、3 または 4 の数を表し、

そして、

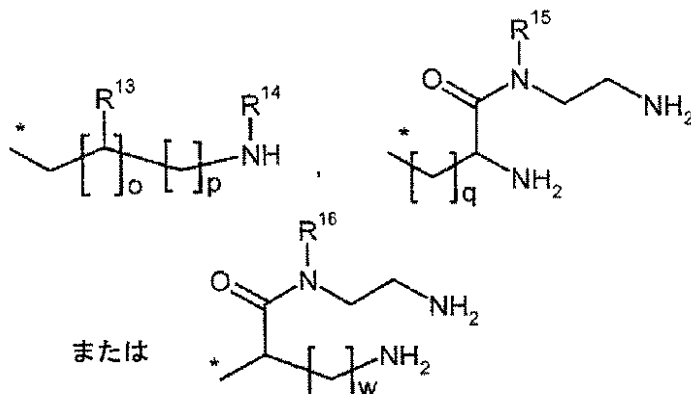
m および n は、相互に独立して、1、2 または 3 の数である)

の基を表し、

20

R⁷ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R⁸、R⁹ および R¹⁰ は、相互に独立して、式

【化 5】



30

(式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R¹³ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R¹⁴ は、水素またはメチルを表し、R¹⁵ および R¹⁶ は、相互に独立して、水素、アミノエチルまたはヒドロキシエチルを表し、

40

o は 0 または 1 の数であり、

p、q および w は、相互に独立して、1、2、3 または 4 の数である)

の基を表す}

の基を表し、

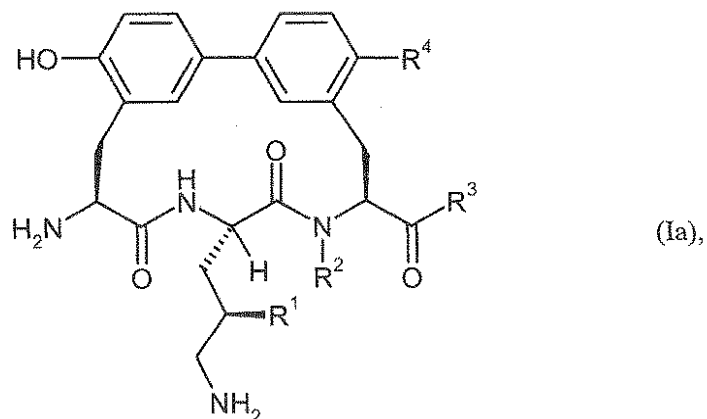
R⁴ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノまたはメチルを表す]

の化合物、または、その塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物の 1 つ。

【請求項 2】

式

【化 6】



10

[式中、

R¹ は、水素またはヒドロキシを表し、R² は、水素、メチルまたはエチルを表し、R³ は、上記定義の通りであり、R⁴ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノまたはメチルを表す]

に相当することを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、または、その塩、その溶媒和物
もしくはその塩の溶媒和物の 1 つ。

20

【請求項 3】

R² が水素を表すことを特徴とする、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

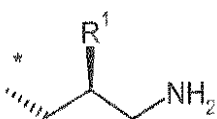
【請求項 4】

R⁴ が、水素、ヒドロキシ、塩素またはメチルを表すことを特徴とする、請求項 1 ない
し請求項 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R⁵ が、式

【化 7】



30

[ここで、

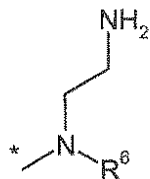
* は、炭素原子への結合部位であり、

R¹ は、水素またはヒドロキシを表す]

の基を表し、

R² が水素を表し、R³ が、式

【化 8】



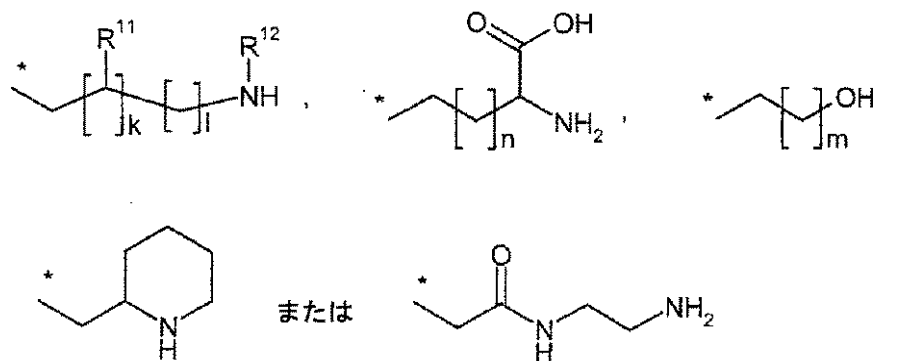
40

[ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R⁶ は、式

【化 9】



10

〔式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

 R^{11} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^{12} は、水素またはメチルを表し、 k は、0 または 1 の数であり、 l は、1、2、3 または 4 の数であり、

そして、

 m および n は、相互に独立して、1、2 または 3 の数である}

の基を表す]

20

の基を表し、

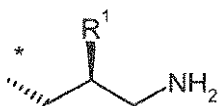
 R^4 がヒドロキシを表す、

ことを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の化合物、または、その塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物の 1 つ。

【請求項 6】

 R^5 が、式

【化 10】



30

〔ここで、

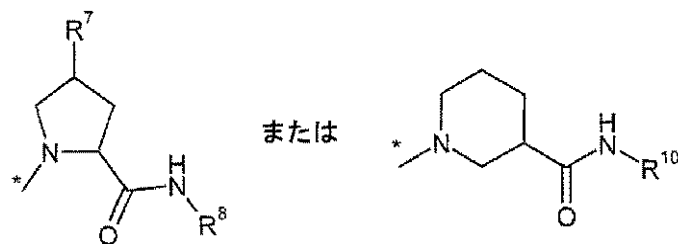
* は、炭素原子への結合部位であり、

 R^1 は、水素またはヒドロキシを表す]

の基を表し、

 R^2 が水素を表し、 R^3 が、式

【化 11】



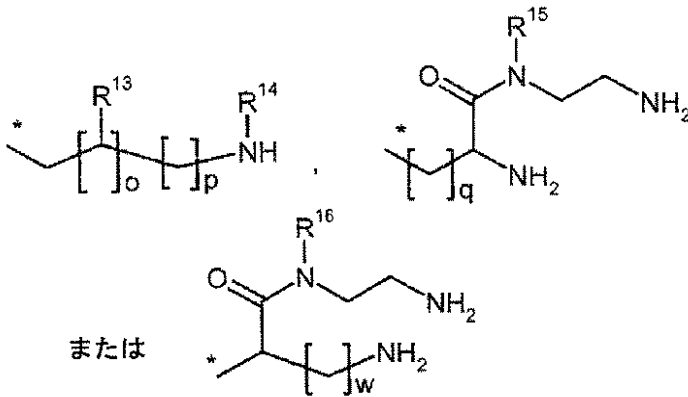
40

〔ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

 R^7 は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^8 および R^{10} は、相互に独立して、式

【化 1 2】



10

{ 式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R^{1 3} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{1 4} は、水素またはメチルを表し、R^{1 5} および R^{1 6} は、相互に独立して、水素、アミノエチルまたはヒドロキシエチルを表し、o は、0 または 1 の数であり、

p、q および w は、相互に独立して、1、2、3 または 4 の数であり、

R⁴ は、ヒドロキシを表す }

20

の基を表す]

の基を表し、

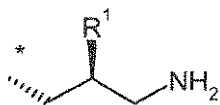
R⁴ がヒドロキシを表す、

ことを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の化合物、または、その塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物の 1 つ。

【請求項 7】

R⁵ が、式

【化 1 3】



30

[ここで、

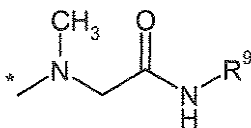
* は、炭素原子への結合部位であり、

R¹ は、水素またはヒドロキシを表す]

の基を表し、

R² が水素を表し、R³ が、式

【化 1 4】



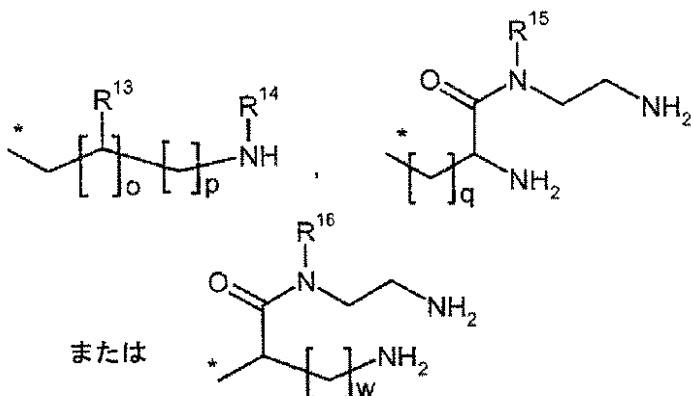
40

[ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R⁹ は、式

【化 1 5】



10

{ 式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R¹³ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R¹⁴ は、水素またはメチルを表し、R¹⁵ および R¹⁶ は、相互に独立して、水素、アミノエチルまたはヒドロキシエチルを表し、

o は 0 または 1 の数であり、

p、q および w は、相互に独立して、1、2、3 または 4 の数である }

20

の基を表す]

の基を表し、

R⁴ がヒドロキシを表す、

ことを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の化合物、または、その塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物の 1 つ。

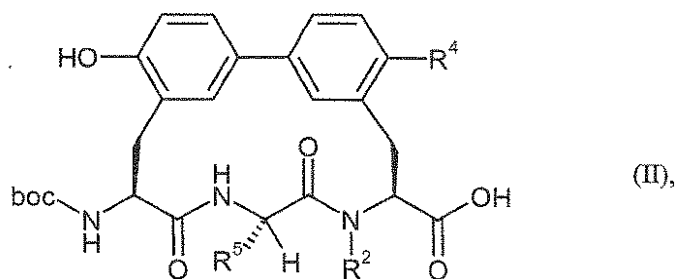
【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、または、その塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物の 1 つの製造方法であって、

[A] 式

【化 1 6】

30

(式中、R²、R⁴ および R⁵ は、請求項 1 に記載の意味を有し、boc は、tert -

40

ブトキシカルボニルを表す)

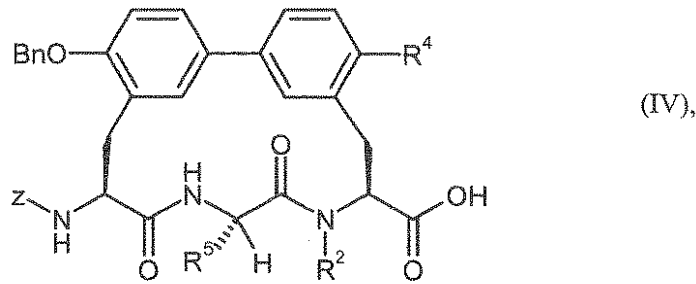
の化合物を、2 段階工程で、最初に、1 種またはそれ以上の脱水剤の存在下、式

(式中、R³ は請求項 1 に記載の意味を有する)

の化合物と反応させ、続いて酸と、かつ / または、水素化分解により反応させる、または、

[B] 式

【化 17】



10

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は、請求項 1 に記載の意味を有し、そして、 Z はベンジルオキシカルボニルを表す)

の化合物を、2 段階工程で、最初に、1 種またはそれ以上の脱水剤の存在下、式



(式中、 R^3 は請求項 1 に記載の意味を有する)

の化合物と反応させ、続いて酸と、または、水素化分解により反応させる
を特徴とする、方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその溶媒和物の 1 つの製造方法であって、当該化合物の塩または当該化合物の塩の溶媒和物を、塩基を加えてクロマトグラフィーすることにより当該化合物に変換することを特徴とする、方法。

20

【請求項 10】

疾患の処置および / または予防のための、請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

疾患の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 12】

細菌性疾患の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

30

【請求項 13】

少なくとも 1 種の請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の化合物を、少なくとも 1 種の不活性、非毒性、医薬的に許容し得る補助剤と組み合わせて含む、医薬。

【請求項 14】

細菌感染の処置および / または予防のための、請求項 13 に記載の医薬。

【請求項 15】

抗菌的有効量の少なくとも 1 種の請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の化合物または請求項 13 もしくは請求項 14 に記載の医薬を投与することによる、ヒトおよび動物における細菌感染の制御方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌性アミドマクロサイクル (macrocyclic) およびそれらの製造方法、疾患の処置および / または予防のためのそれらの使用、疾患の処置および / または予防用の医薬を製造するためのそれらの使用、特に細菌感染のためのものに関する。

【背景技術】

【0002】

WO 03 / 106480、WO 04 / 012816、WO 05 / 033129、WO 05 / 058943、WO 05 / 100380 および WO 05 / 118613 は、抗菌活性

50

を有し、アミドまたはエステル置換基を各々有するビフェノマイシン (biphenomycin) B タイプのマクロサイクルを記載している。

【 0 0 0 3 】

U S 3, 4 5 2, 1 3 6、R. U. Meyer の学位論文 (Stuttgart University, Germany 1991)、V. Leitenberger の学位論文 (Stuttgart University, Germany 1991)、Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61 は、抗菌活性を有する天然産物ビフェノマイシン B を記載している。ビフェノマイシン B の合成におけるいくつかの段階は、Synlett (2003), 4, 522-526 に記載されている。

10

【 0 0 0 4 】

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 は、構造的に関連する天然産物であり、マクロサイクル上にヒドロキシ基によるさらなる置換を有するビフェノマイシン A を記載している。

20

【 0 0 0 5 】

これらの天然産物は、それらの特性の観点で、抗菌性医薬の要件を満たさない。抗菌活性を有する構造的に異なる物質が市場で入手可能であるが、耐性の発生は常にある可能性である。従って、良好かつより有効な治療のために、新規物質が望ましい。

【 発明の開示 】

【 0 0 0 6 】

従って、本発明の 1 つの目的は、ヒトおよび動物における細菌性疾患の処置用の、同等または改善された抗菌活性を有する新規かつ代替的な化合物を提供することである。

【 0 0 0 7 】

驚くべきことに、天然産物のカルボキシ基が塩基性の基を含む第 3 級アミド基で置き換えられている、これらの天然産物のある種の誘導体が、ビフェノマイシン耐性の黄色ブドウ球菌株 (R N 4 2 2 0 B i^R および T 1 7) に対する抗菌活性を有することが見出された。

30

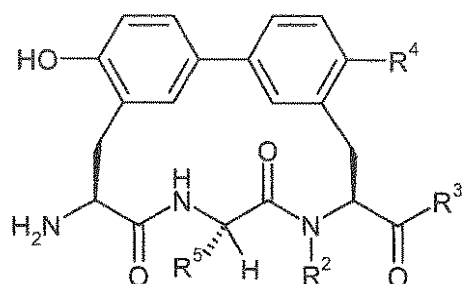
【 0 0 0 8 】

さらに、それらの誘導体は、黄色ブドウ球菌野生型株およびビフェノマイシン耐性黄色ブドウ球菌株について、改善された耐性自然発生率を示す。

【 0 0 0 9 】

本発明は、式

【 化 1 】



(I),

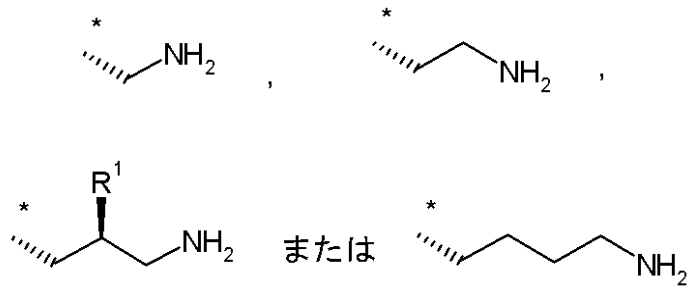
40

[式中、

50

R⁵ は、式

【化2】



10

{ ここで、

* は、炭素原子への結合部位であり、

R¹ は、水素またはヒドロキシを表す }

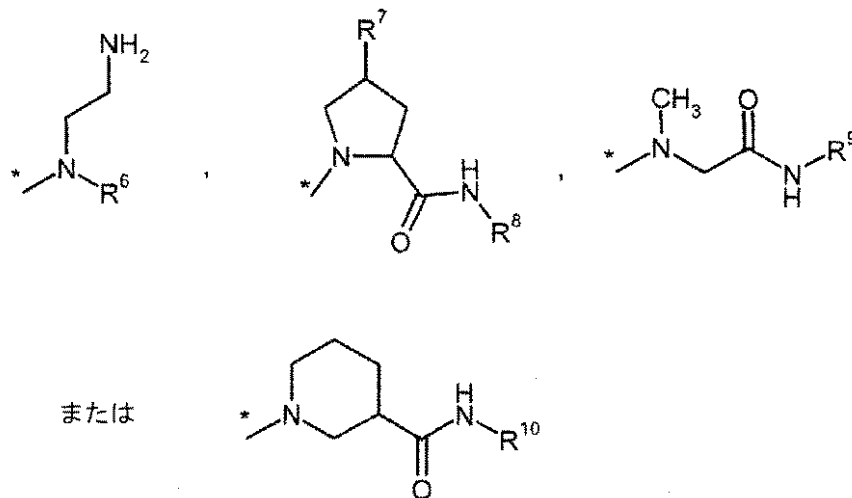
の基を表し、

R² は、水素、メチルまたはエチルを表し、

【0010】

R³ は、式

【化3】



20

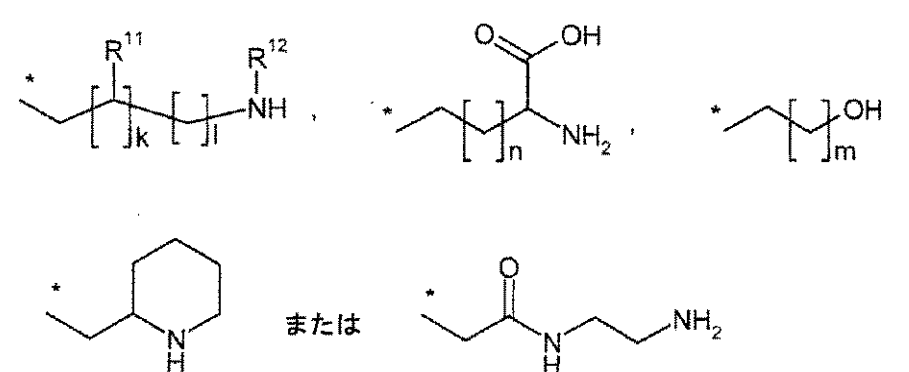
30

{ ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R⁶ は、式

【化4】



40

(式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R¹¹ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

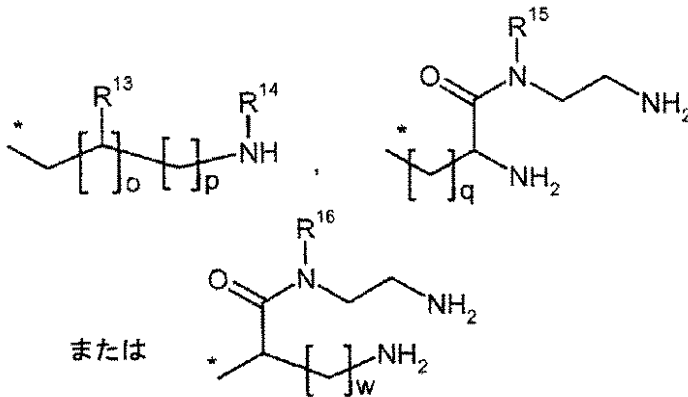
R¹² は、水素またはメチルを表し、

50

k は、0 または 1 の数を表し、
 l は、1、2、3 または 4 の数を表し、
 そして、
 m および n は、相互に独立して、1、2 または 3 の数である)
 の基を表し、

【 0 0 1 1 】

R⁷ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R⁸、R⁹ および R¹⁰ は、相互に独立して、式
 【化 5】



(式中、
 * は、窒素原子への結合部位であり、
 R¹³ は、水素、アミノまたはヒドロキシであり、
 R¹⁴ は、水素またはメチルであり、
 R¹⁵ および R¹⁶ は、相互に独立して、水素、アミノエチルまたはヒドロキシエチルを
 表し、

o は 0 または 1 の数であり、
 p、q および w は、相互に独立して、1、2、3 または 4 の数である)
 の基を表す }

の基を表し、

R⁴ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノまたはメチルを表す]

の化合物並びにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらの塩の溶媒和物に関する。

【 0 0 1 2 】

本発明の化合物は、式 (I) の化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、並びに、式 (I) に包含され、例示的实施態様として後述する化合物並びにそれらの塩、溶媒和物およびそれらの塩の溶媒和物である (後述する、式 (I) に包含される化合物が、まだ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない場合において)。

【 0 0 1 3 】

本発明の化合物は、それらの構造に依存して、立体異性体で存在し得る (エナンチオマー、ジアステレオマー)。従って、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマー、およびそれらの各々の混合物に関する。そのようなエナンチオマーおよび / またはジアステレオマーの混合物から、キラル相のクロマトグラフィーまたはキラルアミンもしくはキラル酸を使用する結晶化などの既知の方法により、立体異性的に純粋な成分を単離できる。

本発明はまた、化合物の構造次第で、化合物の互変異性体にも関する。

【 0 0 1 4 】

本発明の目的上、好ましい塩は、本発明の化合物の生理的に許容し得る塩である。

化合物 (I) の生理的に許容し得る塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオ

ン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、トリフルオロ酢酸および安息香酸の塩が含まれる。

【0015】

化合物(I)の生理的に許容し得る塩には、通常の塩基の塩、例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウムおよびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩)およびアンモニアまたは1個ないし16個の炭素原子を有する有機アミン類(例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジン)から誘導されるアンモニウム塩も含まれる。

10

【0016】

本発明の目的上、溶媒和物は、溶媒分子との配位により固体または液体状態で錯体を形成している化合物の形態を表す。水和物は、配位が水と起こる、溶媒和物の特別な形態である。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

【0017】

炭素原子上の記号#は、その化合物が、その炭素原子の配置に関してエナンチオピュアな形態であることを意味し、それは、本発明の目的上、90%より高いエナンチオマー過剰(>90% ee)を意味する。

20

【0018】

R^3 を表す基の式において、その傍に各場合で*がある直線の末端は、炭素原子または CH_2 基を表さず、 R^3 が結合しているカルボニル基への結合の一部を形成している。

【0019】

R^5 が表すことができる基の式において、その傍に各場合で*がある直線の末端は、炭素原子または CH_2 基を表さず、 R^7 が結合している炭素原子への結合の一部を形成している。

【0020】

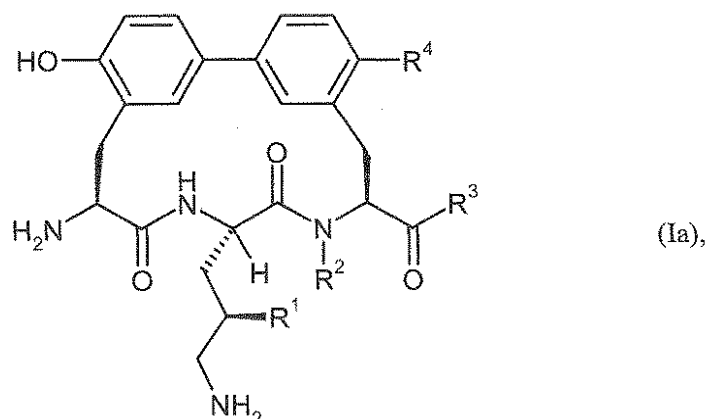
R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{10} を表す基の式において、その傍に各場合で*がある直線の末端は、炭素原子または CH_2 基を表さず、 R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が結合している窒素原子への結合の一部を形成している。

30

【0021】

本発明の目的上、好ましいのは、また、式

【化6】



40

[式中、

R^1 は、水素またはヒドロキシを表し、

R^2 は、水素、メチルまたはエチルを表し、

50

R^3 は、上記定義の通りであり、

R^4 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノまたはメチルを表す]

の化合物並びにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらの塩の溶媒和物である。

【0022】

本発明の目的上、好ましいのは、また、 R^2 が水素を表す、式 (I) または (I a) の化合物である。

本発明の目的上、好ましいのは、また、 R^4 が、水素、ヒドロキシ、塩素またはメチルを表す、式 (I) または (I a) の化合物である。

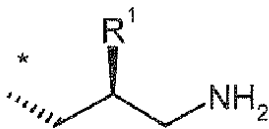
本発明の目的上、好ましいのは、また、 R^4 がヒドロキシを表す、式 (I) または (I a) の化合物である。

10

【0023】

本発明の目的上、好ましいのは、また、 R^5 が、

【化7】



[ここで、

* は、炭素原子への結合部位であり、

R^1 は、水素またはヒドロキシを表す]

の基を表す、式 (I) または (I a) の化合物である。

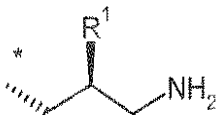
20

【0024】

本発明の目的上、好ましいのは、また、

R^5 が、

【化8】



30

[ここで、

* は、炭素原子への結合部位であり、

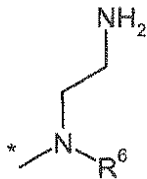
R^1 は、水素またはヒドロキシを表す]

の基を表し、

R^2 が水素を表し、

R^3 が、式

【化9】



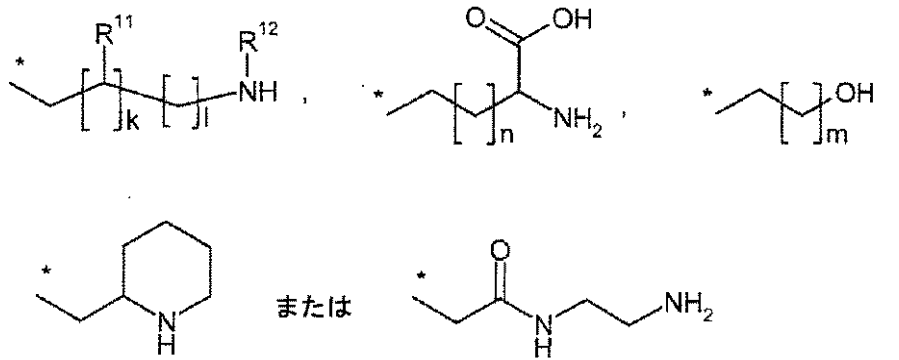
40

[ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R^6 は、式

【化 1 0】



10

{ 式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

 R^{11} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^{12} は、水素またはメチルを表し、 k は、0 または 1 の数であり、 l は、1、2、3 または 4 の数であり、

そして、

 m および n は、相互に独立して、1、2 または 3 の数である }

の基を表す]

の基を表し、

 R^4 がヒドロキシを表す、

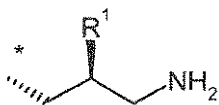
式 (I) または (I a) の化合物並びにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらの塩の溶媒和物である。

【 0 0 2 5 】

本発明の目的上、好ましいのは、また、式中、

 R^5 が、

【化 1 1】



30

[ここで、

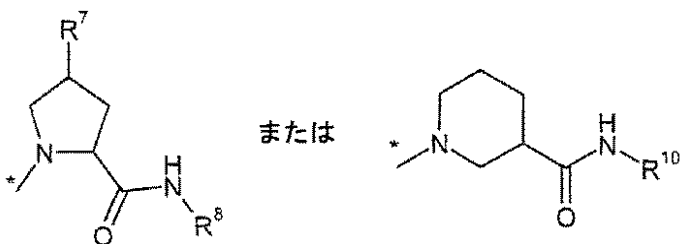
* は、炭素原子への結合部位であり、

 R^1 は、水素またはヒドロキシを表す]

の基を表し、

 R^2 が水素を表し、 R^3 が、式

【化 1 2】



40

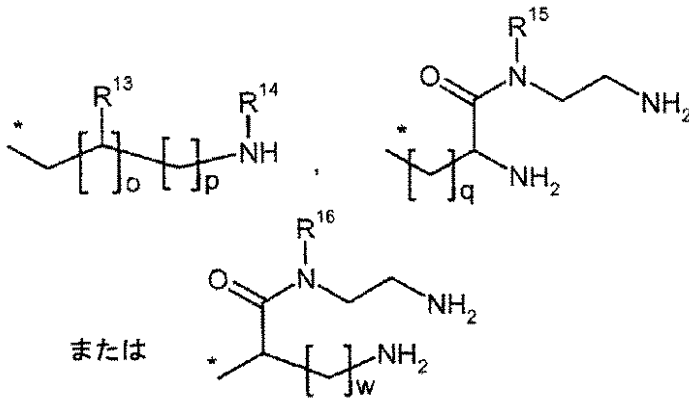
[ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

 R^7 は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^8 および R^{10} は、相互に独立して、式

50

【化 1 3】



10

{ 式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R^{13} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{14} は、水素またはメチルを表し、

R^{15} および R^{16} は、相互に独立して、水素、アミノエチルまたはヒドロキシエチルを表し、 o は、0 または 1 の数であり、

p 、 q および w は、相互に独立して、1、2、3 または 4 の数であり、

R^{14} は、ヒドロキシを表す }

20

の基を表す]

の基を表し、

R^{14} がヒドロキシを表す、

式 (I) または (I a) の化合物並びにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらの塩の溶媒和物である。

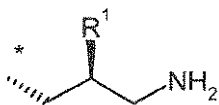
【0026】

本発明の目的上、好ましいのは、また、式中、

R^{15} が、式

【化 1 4】

30



[ここで、

* は、炭素原子への結合部位であり、

R^1 は、水素またはヒドロキシを表す]

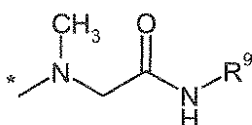
の基を表し、

R^2 が水素を表し、

R^3 が、式

【化 1 5】

40

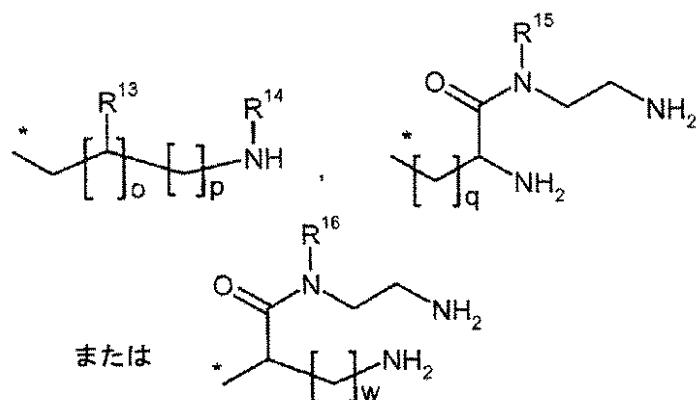


[ここで、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R^9 は、式

【化 1 6】



10

{ 式中、

* は、窒素原子への結合部位であり、

R^{1 3} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{1 4} は、水素またはメチルを表し、R^{1 5} および R^{1 6} は、相互に独立して、水素、アミノエチルまたはヒドロキシエチルを表し、

o は 0 または 1 の数であり、

p、q および w は、相互に独立して、1、2、3 または 4 の数を表す }

20

の基を表す]

の基を表し、

R⁴ がヒドロキシを表す、

式 (I) または (I a) の化合物並びにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらの塩の溶媒和物である。

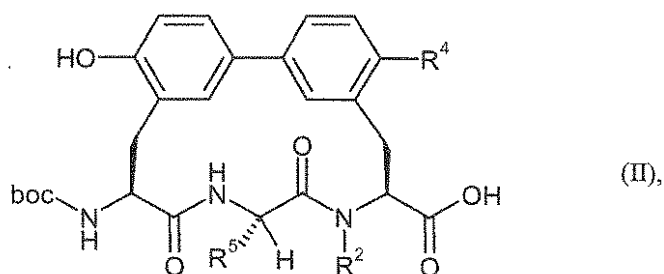
【 0 0 2 7】

本発明は、さらに、以下の方法に従う式 (I) の化合物、またはそれらの塩、それらの溶媒和物もしくはそれらの塩の溶媒和物の製造方法に関する。

[A] 式

【化 1 7】

30



(式中、R²、R⁴ および R⁵ は、上述の意味を有し、boc は、tert - ブトキシカルボニルを表す)

40

の化合物を、2 段階工程で、最初に、1 種またはそれ以上の脱水剤の存在下、式



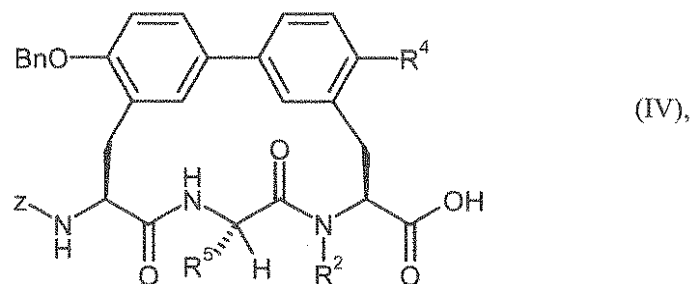
(式中、R³ は上述の意味を有する)

の化合物と反応させ、続いて酸と、かつ / または、水素化分解により反応させる、または、

【 0 0 2 8】

[B] 式

【化 18】



10

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は、上述の意味を有し、そして、 Z はベンジルオキシカルボニルを表す)

の化合物を、2段階工程で、最初に、1種またはそれ以上の脱水剤の存在下、式



(式中、 R^3 は上述の意味を有する)

の化合物と反応させ、続いて酸と、または、水素化分解により反応させる。

【0029】

塩の遊離塩基は、例えば、逆相カラムで塩基を加えたアセトニトリル-水グラジエントを用いるクロマトグラフィーにより、特に、RP18 Phenomenex Luna C18(2) カラムおよび塩基としてのジエチルアミンを使用することにより、得ることができる。

20

【0030】

本発明は、さらに、化合物の塩または化合物の塩の溶媒和物を、塩基を加えたクロマトグラフィーにより化合物に変換する、請求項1に記載の式(I)の化合物またはそれらの溶媒和物の製造方法に関する。

【0031】

R^1 上のヒドロキシ基は、必要に応じて、式(III)の化合物との反応の間、tert-ブチルジメチルシリル基で保護され、それは、第2の反応段階で除去される。

【0032】

式(III)の化合物のラジカル R^3 中の反応性官能基は、好ましくは酸に不安定な保護基(例えば boc)で、既に保護されて合成に導入される。反応が行い式(I)の化合物を得た後、脱保護反応により保護基を除去できる。これは、保護基化学の標準法により行う。酸性条件下または水素化分解による脱保護反応が好ましい。

30

【0033】

方法[A]および[B]の第1段階の反応は、一般的に、不活性溶媒中、必要に応じて塩基の存在下、好ましくは0ないし40の温度範囲で、大気圧下で行う。

【0034】

ここで適する脱水剤は、例えば、カルボジイミド類、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(PS-カルボジイミド)またはカルボニル化合物、例えばカルボニルジイミダゾール、または、1,2-オキサゾリウム化合物、例えば2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-サルフェート、または、2-tert-ブチル-5-メチルイソオキサゾリウムパークロレート、または、アシルアミノ化合物、例えば2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、または、プロパンホスホン酸無水物、または、イソブチルクロロホルメート、または、ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジン)-ホスホリルクロリド、または、ベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、

40

50

2 - (2 - オキソ - 1 - (2 H) - ピリジル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム
 テトラフルオロボレート (T P T U) または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イ
 ル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U
) 、または、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) 、または、ベンゾトリアゾ
 ール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェー
 ト (B O P) 、または、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホス
 ホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) 、または、これらの混合物、または
 、これらと塩基との混合物である。

【 0 0 3 5 】

塩基の例は、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウムまたはカリウム、または、
 重炭酸塩、または、有機塩基、例えばトリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、N -
 メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、4 - ジメチルアミノピリジンまたはジイソプ
 ロピルエチルアミンである。

【 0 0 3 6 】

縮合は、好ましくは、H A T Uを用いて、塩基、特にジイソプロピルエチルアミンの存
 在下で、または、P y B O Pを用いて、塩基、特にジイソプロピルエチルアミンの存在下
 で実施する。

【 0 0 3 7 】

不活性溶媒の例は、ジクロロメタンもしくはトリクロロメタンなどのハロ炭化水素類、
 ベンゼンなどの炭化水素類、または、ニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド
 またはアセトニトリルである。溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。ジメチル
 ホルムアミドが特に好ましい。

【 0 0 3 8 】

方法 [A] および [B] の第 2 段階における酸との反応は、好ましくは、0 ないし 4
 0 の温度範囲で、大気圧下で行う。

【 0 0 3 9 】

ここで適する酸は、ジオキサン中の塩化水素、酢酸中の臭化水素、または、塩化メチレ
 ン中のトリフルオロ酢酸である。

【 0 0 4 0 】

方法 [B] の第 2 段階における水素化分解は、一般的に、溶媒中、水素およびパラジウ
 ム / 活性炭の存在下、好ましくは 0 ないし 4 0 の温度範囲で、大気圧下で行う。

【 0 0 4 1 】

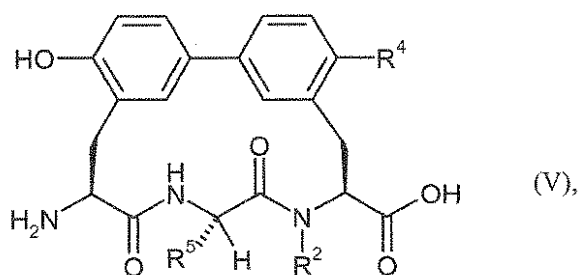
溶媒の例は、水および氷酢酸との混合物中の、メタノール、エタノール、n - プロパノ
 ールもしくはイソプロパノールなどのアルコール類、好ましくは、エタノール、水および
 氷酢酸の混合物である。

【 0 0 4 2 】

式 (I I I) の化合物は、知られているか、または、既知方法と同様に製造できる。

式 (I I) の化合物は、知られているか、または、式

【 化 1 9 】



(式中、R²、R⁴およびR⁵は、上述の意味を有する)

の化合物を、ジ (t e r t - ブチル) ジカーボネートと、塩基の存在下で反応させること

10

20

30

40

50

により製造できる。

【 0 0 4 3 】

この反応は、一般的に、溶媒中、好ましくは 0 ないし 40 の温度範囲で、大気圧下で行う。

【 0 0 4 4 】

塩基の例は、水酸化ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属水酸化物、または、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、または、DBU、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンなどの他の塩基であり、水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムが好ましい。

【 0 0 4 5 】

溶媒の例は、塩化メチレンもしくは 1, 2 - ジクロロエタンなどのハロ炭化水素類、メタノール、エタノールもしくはイソプロパノールなどのアルコール類、または、水である。

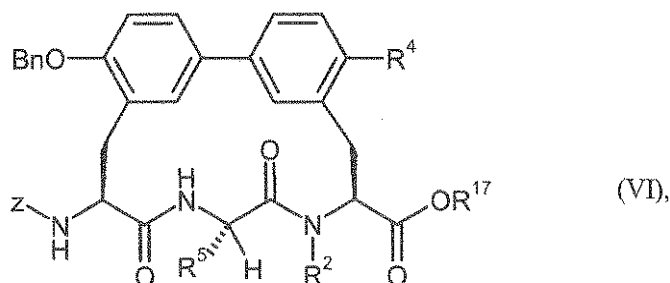
【 0 0 4 6 】

この反応は、好ましくは、水中で水酸化ナトリウムを用いて、または、メタノール中で炭酸ナトリウムを用いて実施する。

【 0 0 4 7 】

式 (V) の化合物は、知られているか、または、式

【化 2 0】



(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は、上述の意味を有し、そして、 $R^{1,7}$ は、ベンジル、メチルまたはエチルを表す)

の化合物を、酸と、または、水素化分解により、方法 [B] の第 2 段階について記載した通りに反応させ、必要に応じて、続いて塩基と反応させ、メチルまたはエチルエステルを加水分解することにより製造できる。

【 0 0 4 8 】

加水分解は、例えば、式(IV)の化合物を与える式(VI)の化合物の反応について記載した通りに行うことができる。

【 0 0 4 9 】

式 (I V) の化合物は、知られているか、または、式 (V I) の化合物において、ベンジル、メチルまたはエチルエステルを加水分解することにより製造できる。

【 0 0 5 0 】

この反応は、一般的に、溶媒中、塩基の存在下、好ましくは 0 ないし 40 の温度範囲で、大気圧下で行う。

【 0 0 5 1 】

塩基の例は、水酸化リチウム、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属水酸化物であり、水酸化リチウムが好ましい。

【 0 0 5 2 】

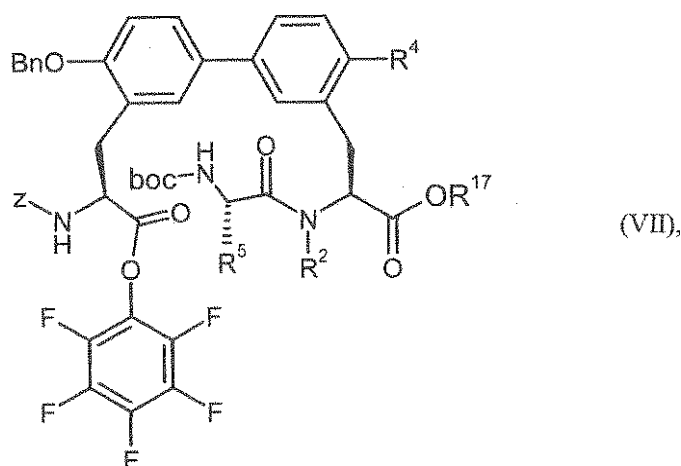
溶媒の例は、ジクロロメタンもしくはトリクロロメタンなどのハロ炭化水素類、テトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル類、または、メタノール、エタノールもしくはイソプロパノールなどのアルコール類、または、ジメチルホルムアミドである。これらの溶媒の混合物またはこれらの溶媒の水との混合物を用いることも同様に可能である。

。テトラヒドロフランまたはメタノールと水の混合物が特に好ましい。

【 0 0 5 3 】

式 (V I) の化合物は、知られているか、または、式

【 化 2 1 】



10

(式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^{17} は、上述の意味を有する)

の化合物を、第 1 段階で、酸と、方法 [A] および [B] の第 2 段階について記載した通りに反応させ、第 2 段階で塩基と反応させることにより、製造できる。

20

【 0 0 5 4 】

第 2 段階で、塩基との反応は、一般的に、溶媒中、好ましくは 0 ないし 40 の温度範囲で、大気圧下で行う。

【 0 0 5 5 】

塩基の例は、水酸化ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属水酸化物、または、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、または、DBU、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンなどの他の塩基であり、トリエチルアミンが好ましい。

【 0 0 5 6 】

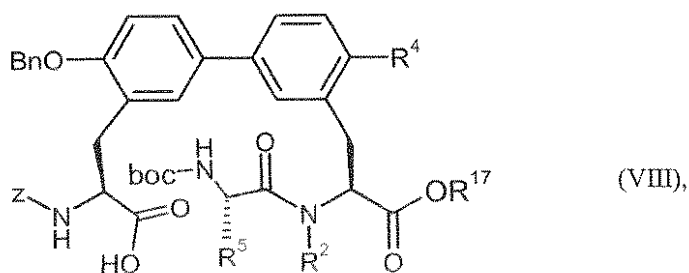
溶媒の例は、クロロホルム、塩化メチレンもしくは 1,2 - ジクロロエタンなどのハロ炭化水素類、または、テトラヒドロフラン、または、これらの溶媒の混合物であり、塩化メチレンまたはテトラヒドロフランが好ましい。

30

【 0 0 5 7 】

式 (V I I) の化合物は、知られているか、または、式

【 化 2 2 】



40

(式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^{17} は、上述の意味を有する)

の化合物を、ペンタフルオロフェノールと、脱水剤の存在下、方法 [A] および [B] の第 1 段階について記載した通りに製造できる。

【 0 0 5 8 】

この反応は、好ましくは、DMA P および EDC をジクロロメタン中で用いて、 - 40

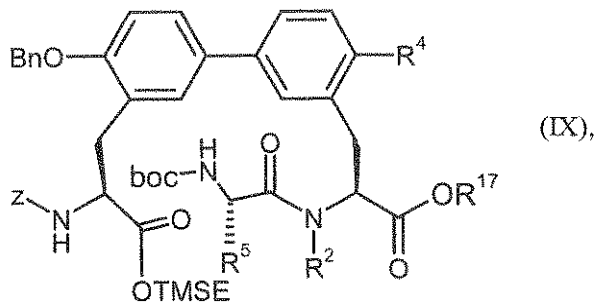
50

ないし 40 の温度範囲で、大気圧下で行う。

【0059】

式(VIII)の化合物は、知られているか、または、式

【化23】



10

(式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^{17} は、上述の意味を有する)

の化合物を、フッ化物と、特にフッ化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、製造できる。

【0060】

この反応は、一般的に、溶媒中、好ましくは -10 ないし 30 の温度範囲で、大気圧下で行う。

20

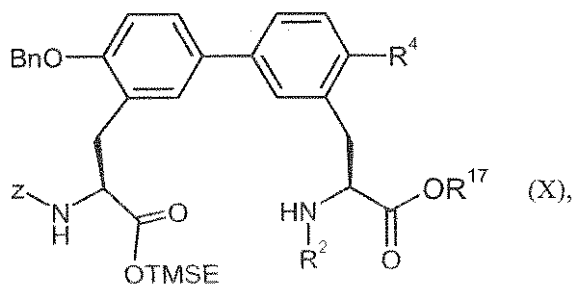
【0061】

不活性溶媒の例は、ジクロロメタンなどのハロ炭化水素類、または、ベンゼンもしくはトルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル類、または、ジメチルホルムアミドである。これらの溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドは、好ましい溶媒である。

【0062】

式(IX)の化合物は、知られているか、または、式

【化24】



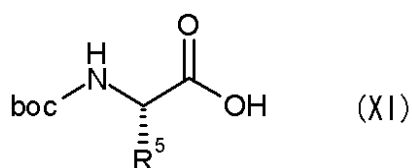
30

(式中、 R^2 、 R^4 および R^{17} は、上述の意味を有する)

の化合物を、式

40

【化25】



(式中、 R^5 は上述の意味を有する)

の化合物と、脱水剤の存在下、方法[A]および[B]の第1段階について記載した通りに反応させることにより製造できる。

【0063】

50

式 (X) の化合物は、知られているか、または、実施例の部に記載の方法と同様に製造できる。

式 (XI) の化合物は、知られているか、または、既知方法と同様に製造できる。

【0064】

本発明の化合物は、予測し得なかった価値ある薬理的および薬物動態的效果の範囲を示す。

従って、それらは、ヒトおよび動物の疾患の処置および/または予防用の医薬としての使用に適する。

【0065】

本発明の化合物は、それらの薬理特性を理由として、単独で、または他の活性化合物と組み合わせて、感染性疾患、特に細菌感染の処置および/または予防のために用いることができる。

【0066】

例えば、以下の病原体または以下の病原体の混合物に起因する局所および/または全身的疾患を処置および/または予防することが可能である：

グラム陽性球菌、例えばブドウ球菌（黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌）および連鎖球菌（ストレプトコッカス・アガラクチア、フェカリス菌、肺炎連鎖球菌、化膿性連鎖球菌）；グラム陰性球菌（淋菌）並びにグラム陰性桿菌、例えば腸内細菌科、例えば大腸菌、インフルエンザ菌、シトロバクター属（シトロバクター・フロインディ、シトロバクター・ジベルニス（divernis））、サルモネラ属および赤痢菌属；さらに、クレブシエラ属（肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ）、エンテロバクター属（エンテロバクター・アエロゲネス、エンテロバクター・アグロメランス（agglomerans））、ハフニア属、セラチア属（セラチア・マルセセンス）、プロテウス属（プロテウス・ミラビリス、プロテウス・レッチゲリ（rettgeri）、プロテウス・ブルガリス）、プロビデンシア属、エルシニア属およびアシネトバクター属。さらに、抗菌範囲には、シュードモナス属（緑膿菌、シュードモナス・マルトフィリア）、並びに、厳密に嫌気性の細菌、例えば、バクテロイデス・フラジリス、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属およびクロストリジウム属の代表例；さらに、マイコプラズマ属（肺炎マイコプラズマ、マイコプラズマ・ホミニス、マイコプラズマ・ウレアリチカム）、並びに、ミコバクテリア、例えば結核菌が含まれる。

【0067】

上記の病原体のリストは例示にすぎず、決して限定的に解釈されるべきではない。上述の病原体または混合感染に起因し、そして本発明の局所適用可能な製剤により予防、改善または治療できる疾患として言及し得る例は、以下のものである：

ヒトの感染性疾患、例えば、敗血症性感染、骨および関節の感染、皮膚感染、術後創感染、膿瘍、蜂窩織炎、創傷感染、感染熱傷、口腔領域の感染、歯科手術後の感染、敗血症性関節炎、乳腺炎、扁桃炎、性器感染症および眼感染。

【0068】

ヒトの他に、他の種でも細菌感染を処置できる。言及し得る例には、以下のものがある：

ブタ：大腸菌性下痢症（coli diarrhea）、腸毒血症、敗血症、赤痢、サルモネラ症、子宮炎 - 乳腺炎 - アガラクチア症候群、乳腺炎；
反芻動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ）：下痢、敗血症、気管支肺炎、サルモネラ症、バステラ症、マイコプラズマ病、性器感染；
ウマ：気管支肺炎、関節の病気、産褥性および産褥後感染、サルモネラ症；
イヌおよびネコ：気管支肺炎、下痢、皮膚炎、耳炎、尿路感染、前立腺炎；
家禽（ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ハト、観賞用鳥類など）：マイコプラズマ病、大腸菌感染、慢性呼吸器疾患、サルモネラ症、バステラ症、オウム病。

【0069】

生産用および観賞用の魚類の飼育および管理における細菌性疾患の処置も同様に可能で

10

20

30

40

50

あり、そこでは抗菌スペクトルは前述した病原体を超えて、例えば、パスツレラ属、ブルセラ属、カンピロバクター属、リステリア属、エリシペロスリス属（*Erysipelothris*）、コリネバクテリウム属、ボレリア属（*Borellia*）、トレボネーマ属、ノカルジア属、リケッチア属、エルシニア属などのさらなる病原体に及ぶ。

【0070】

本発明はさらに、疾患、好ましくは細菌性疾患、特に細菌感染の処置および／または予防のための、本発明の化合物の使用に関する。

本発明はさらに、疾患、特に上述の疾患の処置および／または予防のための、本発明の化合物の使用に関する。

本発明はさらに、疾患、特に上述の疾患の処置および／または予防用の医薬を製造するための、本発明の化合物の使用に関する。

本発明はさらに、本発明の化合物の抗菌的有効量を使用する、疾患、特に上述の疾患の処置および／または予防方法に関する。

【0071】

本発明の化合物は、全身的および／または局所的に作用し得る。それらは、この目的のために、例えば、経口で、非経腸で、肺に、鼻腔に、舌下に、舌に、頬側に、直腸に、皮膚に、経皮で、結膜に、もしくは、耳に、または、インプラントもしくはステントとして、適する方法で投与できる。

【0072】

本発明の化合物をこれらの投与経路に適する投与形で投与できる。

経口投与に適するのは、先行技術に準じて機能し、本発明の化合物を、迅速に、かつ／または、修飾された様式で送達し、そして、本発明の化合物を結晶形および／または無定形および／または溶解形で含有する投与形、例えば、錠剤（非被覆または被覆錠剤、例えば、胃液耐性であるか、または、遅れて溶解するか、または不溶であり、本発明の化合物の放出を制御する被覆を有する）、口腔中で迅速に崩壊する錠剤またはフィルム／オブラート、フィルム／凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤または液剤である。

【0073】

非経腸投与は、吸収段階を避けて（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内）、または、吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）行うことができる。非経腸投与に適する投与形は、なかんずく、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌散剤の形態の、注射および点滴用製剤である。

【0074】

他の投与経路に適するのは、例えば、吸入用医薬形（なかんずく、散剤吸入器、噴霧器）、点鼻薬、液、スプレー；舌に、舌下に、または頬側に投与するための、錠剤、フィルム／オブラートまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼用製剤、腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション剤、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えばパッチなど）、ミルク、ペースト、フォーム、散布用粉末剤（*dusting powder*）、インプラントまたはステントである。

【0075】

本発明の化合物は、上述の投与形に変換できる。これは、不活性、非毒性、医薬的に許容し得る補助剤と混合することにより、それ自体既知の方法で行うことができる。これらの補助剤には、なかんずく、担体（例えば微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えばアルブミン）、安定化剤（例えばアスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色料（例えば無機色素、例えば酸化鉄など）および味および／または臭気の隠蔽剤。

【0076】

本発明はさらに、少なくとも１種の本発明の化合物を、通常１種またはそれ以上の不活性、非毒性、医薬的に許容し得る補助剤と共に含む医薬、および上述の目的のためのそれらの使用に関する。

【 0 0 7 7 】

非経腸投与で２４時間につき約５ないし２５０ｍｇ／体重ｋｇの量を投与するのが、有効な結果を達成するために有利であると、一般に明らかになった。経口投与の量は、２４時間につき約５ないし１００ｍｇ／体重ｋｇである。

【 0 0 7 8 】

それにも拘わらず、必要に応じて、特に体重、投与経路、活性化合物に対する個体の挙動、製剤の性質および投与を行う時間または間隔に応じて、上述の量から逸脱することが必要であり得る。従って、上述の最小量より少なくても十分な場合があり得、一方上述の上限を超えなければならない場合もある。大量に投与する場合、これらを１日に亘る数個の個別用量に分割するのが望ましいことがある。

10

【 0 0 7 9 】

以下の試験および実施例における百分率は、断りの無い限り、重量パーセントである；部は、重量部である。液体／液体溶液の溶媒比、希釈比および濃度のデータは、各場合で体積を基準とする。

【 実施例 】

【 0 0 8 0 】

A. 実施例

使用する略号：

20

【表 1】

abs.	無水	
aq.	水性	
Bn	ベンジル	
boc	tert-ブトキシカルボニル	
CDCl ₃	クロロホルム	
CH	シクロヘキサン	
d	二重線 (¹ H NMR中)	
dd	重複二重線 (¹ H NMR中)	
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド	10
DIC	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基)	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EA	酢酸エチル (酢酸エチルエステル)	
EDC	N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド x HCl	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MS中)	
Ex.	実施例	20
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメ チルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロ ニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBt	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール x H ₂ O	
h	時間	
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析の組合せ	
m	多重線 (¹ H NMR中)	30
min	分	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴分光法	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
Pd/C	パラジウム/炭素	
PFP	ペンタフルオロフェノール	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホ ニウムヘキサフルオロホスフェート	
q	四重線 (¹ H NMR中)	40
R _f	保持指数 (TLC中)	
RP	逆相 (HPLC中)	
RT	室温	
R _t	保持時間 (HPLC中)	

【表 2】

s	一重線 (^1H NMR中)
sat	飽和
t	三重線 (^1H NMR中)
TBS	tert-ブチルジメチルシリル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMSE	2-(トリメチルシリル)エチル
TPTU	2-(2-オキソ-1(2H)-ピリジル)-1,1,3,3,-テトラメチルウロニ ウムテトラフルオロボレート
Z	ベンジルオキシカルボニル

10

【0082】

LC - MSおよびHPLCの方法：

方法1 (LC - MS) : MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm ; 溶離剤 A : 水 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶離剤 B : アセトニトリル 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2.5分 30 % A 3.0分 5 % A 4.5分 5 % A ; 流速 : 0.0分 1 ml / 分、2.5分 / 3.0分 / 4.5分 2 ml / 分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

20

【0083】

方法2 (LC - MS) : MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : HP 1100 Series; UV DAD ; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm ; 溶離剤 A : 水 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶離剤 B : アセトニトリル 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2.5分 30 % A 3.0分 5 % A 4.5分 5 % A ; 流速 : 0.0分 1 ml / 分、2.5分 / 3.0分 / 4.5分 2 ml / 分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

30

【0084】

方法3 (LC - MS) : 装置 : HPLC Agilent Series 1100 を伴う Micromass Quattro LC Z ; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm ; 溶離剤 A : 水 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶離剤 B : アセトニトリル 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2.5分 30 % A 3.0分 5 % A 4.5分 5 % A ; 流速 : 0.0分 1 ml / 分、2.5分 / 3.0分 / 4.5分 2 ml / 分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 208 - 400 nm。

【0085】

方法4 (LC - MS) : MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm ; 溶離剤 A : 水 + 50 % ギ酸 500 μ l / l ; 溶離剤 B : アセトニトリル + 50 % ギ酸 500 μ l / l ; グラジエント : 0.0分 10 % B 3.0分 95 % B 4.0分 95 % B ; オープン : 35 ; 流速 : 0.0分 1.0 ml / 分 3.0分 3.0 ml / 分 4.0分 3.0 ml / 分 ; UV検出 : 210 nm。

40

【0086】

方法5 (LC - MS) : 装置 : HPLC Agilent Series 1100 を伴う Micromass Platform LCZ ; カラム : Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 mm x 2.1 mm ; 溶離剤 A : 水 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶離剤 B : アセトニトリル 1 l + 50 % ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 100 % A 0.2分 100 % A 2.9分 30 % A 3.1分 10 % A 5.5分 10 % A ; オープン : 50 ; 流速 : 0.8 ml / 分 ; UV検出 : 210 nm。

50

【0087】

方法 6 (L C - M S) : 装置 : HPLC Agilent Series 1100 を伴う Micromass Platform LCZ ; カラム : Thermo Hypersil GOLD-3 μ 20 mm x 4 mm ; 溶離剤 A : 水 1 l + 50 % 酢酸 0.5 ml 、 溶離剤 B : アセトニトリル 1 l + 50 % 酢酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0 分 100 % A 0.2 分 100 % A 2.9 分 30 % A 3.1 分 10 % A 5.5 分 10 % A ; オープン : 50 ; 流速 : 0.8 ml / 分 ; UV 検出 : 210 nm。

【 0088 】

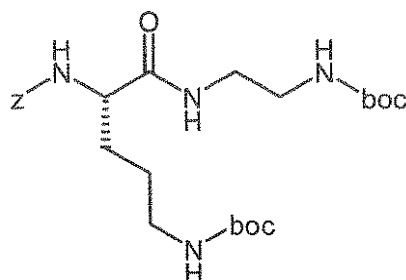
出発化合物

実施例 1 A

ベンジル { (1 S) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 - [({ 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - エチル } アミノ) カルボニル] ブチル } カルバメート

10

【 化 26 】



20

N² - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - N⁵ - (tert - ブトキシカルボニル) - L - オルニチン 300 mg (0.82 mmol) および tert - ブチル - (2 - アミノエチル) カルバメート 171 mg (1.06 mmol) を、ジメチルホルムアミド 6 ml にアルゴン下で溶解する。次いで、0 (氷浴) で、EDC 204 mg (1.06 mmol) および HOBt 33 mg (0.25 mmol) を添加する。混合物をゆっくりと室温に温め、室温で 12 時間攪拌する。溶液を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取る。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発させる。残っている固体を高真空中で乾燥する。

30

収量 : 392 mg (理論値の 94 %)

LC - MS (方法 1) : R_t = 2.36 分

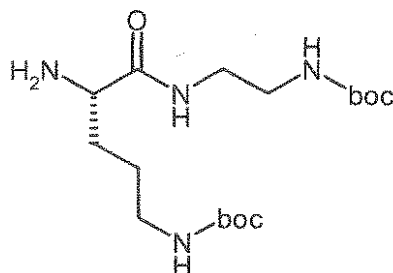
MS (ESI) : m / z = 509 (M + H)⁺

【 0089 】

実施例 2 A

N⁵ - (tert - ブトキシカルボニル) - N - { 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } - L - オルニチンアミド

【 化 27 】



40

エタノール 50 ml 中のベンジル { (1 S) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 - [({ 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } アミノ) カルボニル] ブチル } カルバメート (実施例 1 A) 390 mg (0.77 mmol) の溶液を、パラジウム / 活性炭 (10 %) 40 mg の添加後、室温で大気圧下に 4 時間水

50

素化する。珪藻土を通して混合物を濾過し、残渣をエタノールで洗浄する。濾液を真空で蒸発乾固する。生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量：263 mg (理論値の91%)

MS (ESI) : $m/z = 375 (M+H)^+$; $397 (M+Na)^+$

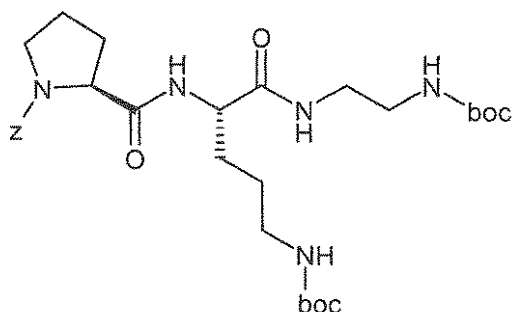
【0090】

実施例 3 A

1 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L - プロリル - N⁵ - (tert - ブトキシカルボニル) - N - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル} - L - オルニチンアミド

【化28】

10



20

1 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L - プロリン 48 mg (0.194 mmol) および実施例 2 A 由来の化合物 94 mg (0.25 mmol) を、ジメチルホルムアミド 6 ml にアルゴン下で溶解する。次いで、0 (氷浴) で、EDC 48 mg (0.25 mmol) および HOBt 7.8 mg (0.058 mmol) を添加する。混合物をゆっくりと室温に温め、室温で 12 時間攪拌する。溶液を真空で濃縮し、残渣をジクロロメタンに取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液、0.1 N 塩酸および水で洗浄する。合わせた有機相を真空で濃縮し、かくして得られた固体を精製せずにさらに反応させる。

収量：117 mg (理論値の95%)

LC - MS (方法 3) : $R_t = 2.36$ 分

MS (ESI) : $m/z = 606 (M+H)^+$

30

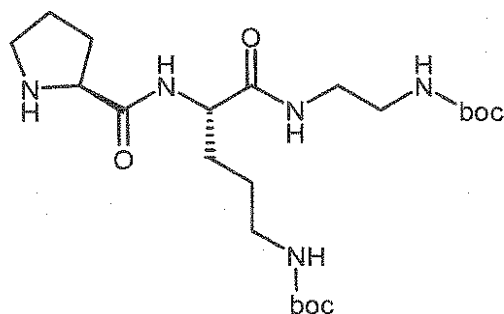
【0091】

実施例 4 A

L - プロリル - N⁵ - (tert - ブトキシカルボニル) - N - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル} - L - オルニチンアミド

【化29】

40



実施例 3 A 由来の化合物 117 mg (0.193 mmol) を、エタノール 50 ml に溶解し、パラジウム / 活性炭 (10%) 20 mg を添加する。大気圧下で 12 時間水素化を実施し、珪藻土を通して濾過した後、濾液を真空で濃縮する。かくして得られた固体を精製せずにさらに反応させる。

収量：86 mg (理論値の94%)

50

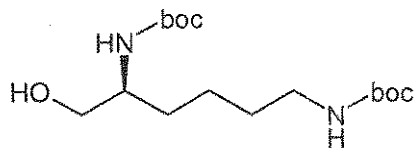
MS (ESI) : $m/z = 472 (M + H)^+$

【0092】

実施例 5 A

tert - ブチル { (5S) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - ヒドロキシヘキシル } カルバメート

【化 30】



10

4 - メチルモルホリン 91 mg (0.90 mmol) およびエチルクロロホルメート 98 mg (0.90 mmol) を、テトラヒドロフラン 10 ml 中の N^2, N^6 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - L - リジン - N - シクロヘキシルシクロヘキサンアミン 475 mg (0.90 mmol) の溶液に - 10 で添加し (1 : 1)、混合物を 30 分間攪拌する。この温度で、水素化リチウムアルミニウムの 1 M テトラヒドロフラン溶液 1.81 ml (1.81 mmol) を、ゆっくりと滴下して添加する。混合物をゆっくりと室温に温め、室温で 12 時間攪拌する。氷中で冷却しながら、水 0.1 ml および 4.5 % 水酸化ナトリウム溶液 0.15 ml を注意深く添加し、攪拌を室温で 3 時間継続する。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、再度真空で蒸発乾固する。生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

20

収量 : 250 mg (理論値の 83 %)

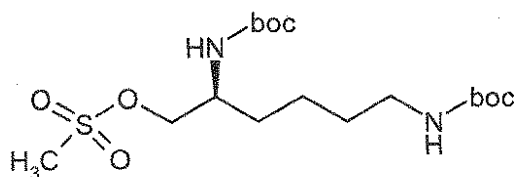
MS (ESI) : $m/z = 333 (M + H)^+$

【0093】

実施例 6 A

(2S) - 2,6 - ビス [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシルメタンスルホネート

【化 31】



30

メタンスルホンクロリド 103 mg (0.90 mmol) およびトリエチルアミン 0.21 ml (1.5 mmol) を、ジクロロメタン 20 ml 中の実施例 5 A 由来の化合物 250 mg (0.75 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、0.1 N 塩酸で 2 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発乾固する。生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

40

収量 : 264 mg (理論値の 86 %)

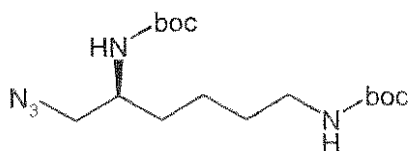
MS (DCI) : $m/z = 428 (M + NH_4)^+$

【0094】

実施例 7 A

tert - ブチル { (5S) - 6 - アジド - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル } カルバメート

【化 3 2】



アジ化ナトリウム 42 mg (0.64 mmol) を、ジメチルホルムアミド 15 ml 中の実施例 6 A 由来の化合物 264 mg (0.64 mmol) の溶液に添加し、混合物を 70 °C で 12 時間撹拌する。溶媒の殆どを真空で留去し、残渣を酢酸エチルで希釈する。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発乾固する。生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量：定量的

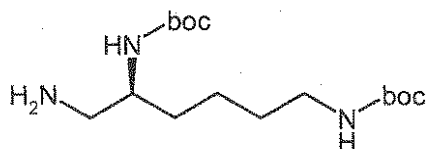
MS (ESI) : $m/z = 358 (M + H)^+$

【0095】

実施例 8 A

tert-ブチル{(5S)-6-アミノ-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}カルバメート

【化 3 3】



エタノール 10 ml 中の実施例 7 A 由来の化合物 229 mg (0.64 mmol) の溶液を、パラジウム/活性炭 (10%) 20 mg の添加後、室温で、大気圧下に 12 時間水素化する。珪藻土を通して混合物を濾過し、残渣をエタノールで洗浄する。濾液を真空で蒸発乾固する。生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量：161 mg (理論値の 76%)

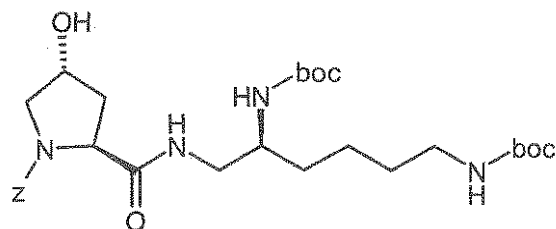
MS (ESI) : $m/z = 332 (M + H)^+$

【0096】

実施例 9 A

ベンジル(2S,4R)-2-[(2S)-2,6-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル]アミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

【化 3 4】



製造は、実施例 3 A と同様に、(4R)-1-[(ベンジロキシ)カルボニル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン 57 mg (0.216 mmol) およびジメチルホルムアミド 6 ml 中の実施例 8 A 由来の化合物 93 mg (0.28 mmol) から、EDC 54 mg (0.28 mmol) および HOBt 8.7 mg (0.065 mmol) を添加して行う。生成物を分取 RP-HPLC (移動相水/アセトニトリルグラジエント：90：10

5 : 95) により精製する。

収量 : 42 mg (理論値の34%)

LC-MS (方法1) : $R_t = 2.08$ 分

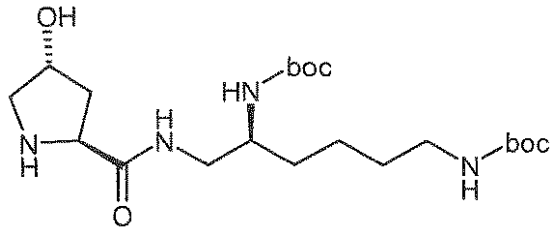
MS (ESI) : $m/z = 579$ ($M + H$)⁺

【0097】

実施例 10 A

(4R)-N-{(2S)-2,6-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド

【化35】



製造は、実施例 4 A と同様に、エタノール 20 ml 中の実施例 9 A 由来の化合物 41 mg (0.071 mmol) から、パラジウム / 活性炭 (10%) 7.5 mg を添加して行う。生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量 : 定量的

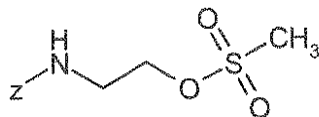
MS (ESI) : $m/z = 445$ ($M + H$)⁺

【0098】

実施例 11 A

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチルメタンスルホネート

【化36】



メタンスルホンクロリド 11.3 g (98.4 mmol) を、ジクロロメタン 1 l 中のベンジル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート 16 g (82.0 mmol) およびトリエチルアミン 16.60 g (64.02 mmol) の溶液に添加する。反応混合物を室温で終夜撹拌する。水を添加し、有機相を水および塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発させる。残っている固体を高真空下で乾燥する。粗生成物を分取用 HPLC により精製する。

収量 7 g (理論値の31%)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.84$ 分

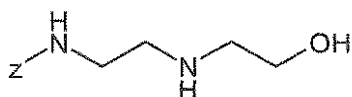
MS (ESI) : $m/z = 273$ ($M + H$)⁺

【0099】

実施例 12 A

ベンジル {2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル}カルバメート

【化37】



2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチルメタンスルホネート (実施例

10

20

30

40

50

11A) 500 mg (1.83 mmol) および炭酸カリウム 758 mg (5.48 mmol) を、アセトニトリル 25 ml 中の 2 - アミノエタノール 226 mg (3.66 mmol) の溶液に添加する。反応混合物を 50 で終夜撹拌する。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに取る。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物を分取用 HPLC により精製する。

収量 131 mg (理論値の 29%)

LC - MS (方法 3) : $R_t = 0.78$ 分

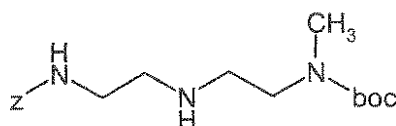
MS (ESI) : $m/z = 239 (M+H)^+$

【0100】

実施例 13A

ベンジル [2 - ({ 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル } アミノ) エチル] カルバメート

【化 38】



製造は、実施例 12A と同様に、2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチルメタンスルホネート (実施例 11A) 300 mg (1.098 mmol)、tert - ブチル (2 - アミノエチル) メチルカルバメート 386 mg (2.19 mmol) および炭酸カリウム 455 mg (3.30 mmol) から、アセトニトリル 10 ml 中で行う。

収量 : 360 mg (理論値の 82%)

LC - MS (方法 4) : $R_t = 1.51$ 分

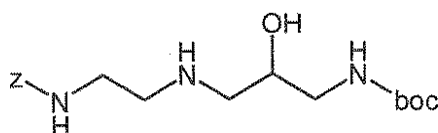
MS (ESI) : $m/z = 352 (M+H)^+$

【0101】

実施例 14A

ベンジル [2 - ({ 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } アミノ) エチル] カルバメート

【化 39】



製造は、実施例 12A と同様に、2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチルメタンスルホネート (実施例 11A) 270 mg (0.98 mmol)、tert - ブチル (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート 379 mg (1.98 mmol) および炭酸カリウム 409 mg (2.96 mmol) から、アセトニトリル 10 ml 中で行う。

収量 : 209 mg (理論値の 45%)

LC - MS (方法 2) : $R_t = 1.44$ 分

MS (ESI) : $m/z = 368 (M+H)^+$

【0102】

実施例 15A

1 - tert - ブチル 5 - (メトキシカルボニル) N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - グルタメート

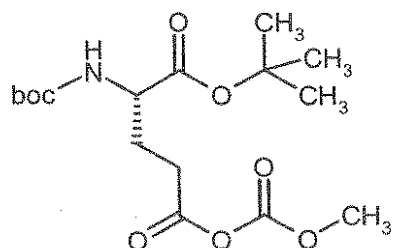
10

20

30

40

【化 4 0】



(4S) - 5 - tert - ブトキシ - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - ペンタン酸 5 g (16.15 mmol) およびトリエチルアミン 2.45 ml (17.60 mmol) を、THF 80 ml にアルゴン下で溶解し、0 に冷却する。メチルクロロホルメート 1.68 g (17.77 mmol) をそこに添加し、混合物を 0 で 3 時間攪拌する。珪藻土を通して反応混合物を濾過する。濾液を直接反応させる。

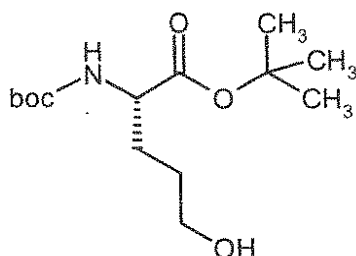
10

【 0 1 0 3 】

実施例 16 A

tert - ブチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - L - ノルバリネート (norvalinate)

【化 4 1】



20

(1 - tert - ブチル 5 - (メトキシカルボニル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - グルタメート (実施例 15 A) の濾液を、水 4.5 ml 中の水素化ホウ素ナトリウム 1.52 g (40.38 mmol) の懸濁液に 0 で滴下して添加する。混合物はゆっくりと室温に温まり、それを終夜攪拌する。反応溶液を真空で濃縮し、後処理に、残渣を酢酸エチルおよび水と混合する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発させる。粗生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

30

収量 : 4.5 g (理論値の 48%)

LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.04$ 分

MS (ESI) : $m/z = 290$ ($M + H$) $^+$

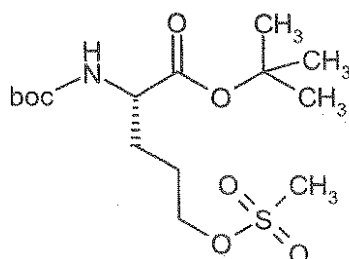
【 0 1 0 4 】

実施例 17 A

tert - ブチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - [(メチルスルホニル) オキシ] - L - ノルバリネート

40

【化 4 2】



50

メタンスルホニルクロリド 1.07 g (9.35 mmol) を、ジクロロメタン 200 ml 中の *tert*-ブチル *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-L-ノルバリネート (実施例 16A) 4.5 g (7.79 mmol) およびトリエチルアミン 2.17 ml (5.58 mmol) の混合物に添加する。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、水を添加する。有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発させる。粗生成物を分取用 HPLC により精製する。

収量：定量的

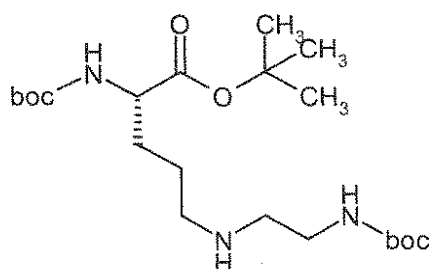
LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.16$ 分

MS (ESI) : $m/z = 368$ ($M + H$)⁺

【0105】

実施例 18A

tert-ブチル *N*²-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*⁵-{2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-L-オルニチネート (ornithinate)
【化 43】



製造は、実施例 12A と同様に、アセトニトリル 100 ml 中の *tert*-ブチル *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-[(メチルスルホニル)オキシ]-L-ノルバリネート (実施例 17A) 2 g (5.443 mmol)、*tert*-ブチル (2-アミノエチル)カルバメート 1.78 g (10.89 mmol) および炭酸カリウム 2.26 g (16.33 mmol) から行う。粗生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量：4.2 g (理論値の 53%)

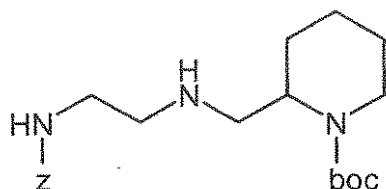
LC-MS (方法 3) : $R_t = 1.61$ 分

MS (ESI) : $m/z = 432$ ($M + H$)⁺

【0106】

実施例 19A

tert-ブチル 2-{[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート
【化 44】



製造は、実施例 12A と同様に、2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチルメタンスルホネート (実施例 11A) 1 g (3.66 mmol)、*tert*-ブチル 2-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.56 g (7.31 mmol) および炭酸カリウム 1.52 g (10.98 mmol) から、アセトニトリル 70 ml 中で行う。

収量：680 mg (理論値の 45%)

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.47$ 分

10

20

30

40

50

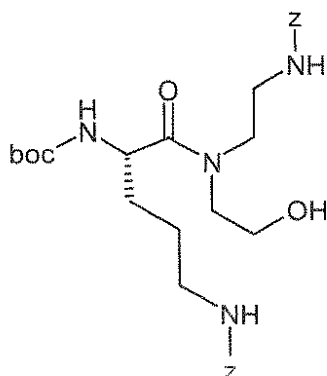
MS (ESI) : $m/z = 392 (M + H)^+$

【0107】

実施例 20 A

ベンジル { 2 - [{ (2S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ペンタノイル } (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } カルバメート

【化 4 5】



10

HATU 193 mg (0.51 mmol) および N,N - ジイソプロピルエチルアミン 0.247 ml (1.39 mmol) を、無水 DMF 10 ml 中の N⁵ - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - N² - (tert - ブトキシカルボニル) - L - オルニチン 169 mg (0.462 mmol) の溶液に添加する。室温で 30 分間撹拌した後、ベンジル { 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } カルバメート (実施例 12 A) 116 mg (0.46 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 15 時間撹拌する。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび水の中で混合する。有機相を 1 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物を分取用 HPLC により精製する。

20

収量 188 mg (理論値の 70%)

LC - MS (方法 1) : $R_t = 2.17$ 分

MS (ESI) : $m/z = 587 (M + H)^+$

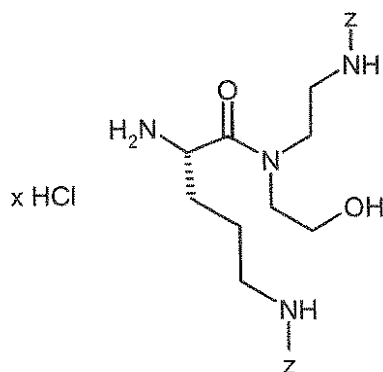
30

【0108】

実施例 21 A

ベンジル { (4S) - 4 - アミノ - 5 - [(2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 5 - オキソペンチル } カルバメート塩酸塩

【化 4 6】



40

塩化水素の 4 M ジオキサン溶液 2 ml を、ジオキサン 1 ml 中のベンジル { 2 - [{ (2S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ペンタノイル } (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } カル

50

バメート（実施例 20 A）176 mg（0.30 mmol）の溶液に添加する。室温で 3 時間後、反応溶液を真空で濃縮し、ジクロロメタンと数回共蒸発させ、高真空下で乾燥する。粗生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量：160 mg（理論値の 85%）

LC-MS（方法 1）： $R_t = 1.53$ 分

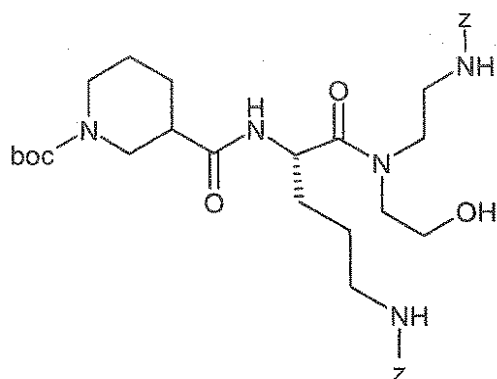
MS（ESI）： $m/z = 487$ （ $M - HCl + H$ ）⁺

【0109】

実施例 22 A

tert-ブチル 3-[(3S)-3-(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-4,9-ジオキソ-11-フェニル-10-オキサ-2,5,8-トリアザウンデカン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 47】



1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 47 mg（0.206 mmol）、ベンジル{（4S）-4-アミノ-5-[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ]-5-オキソペンチル}カルバメート塩酸塩（実施例 21 A）130 mg（0.206 mmol）およびトリエチルアミン 0.08 ml（0.56 mmol）を、ジメチルホルムアミド 10 ml にアルゴン下で溶解する。次いで、0（氷浴）で、EDC 67 mg（0.350 mmol）および HOBt 9 mg（0.068 mmol）を添加する。混合物をゆっくりと室温に温め、室温で 12 時間攪拌する。溶液を真空で濃縮し、残渣をジクロロメタンに取る。有機相を水、1 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

収量：定量的

LC-MS（方法 1）： $R_t = 2.26$ 分

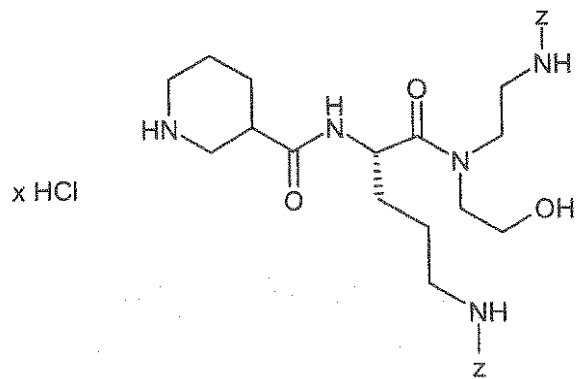
MS（ESI）： $m/z = 698$ （ $M + H$ ）⁺

【0110】

実施例 23 A

ベンジル{（4S）-5-[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ]-5-オキソ-4-[(ピペリジン-3-イルカルボニル)アミノ]ペンチル}カルバメート塩酸塩

【化 4 8】



10

塩化水素の 4 M ジオキサン溶液 2 ml を、ジオキサン 1 ml 中の tert - ブチル 3 - [(3 S) - 3 - (3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } プロピル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 11 - フェニル - 10 - オキサ - 2 , 5 , 8 - トリアザウンデカン - 1 - オイル] - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 2 2 A) 180 mg (0.196 mmol) の溶液に添加する。室温で 3 時間後、反応溶液を真空で濃縮し、ジクロロメタンと数回共蒸発させ、高真空下で乾燥する。粗生成物を分取用 HPLC により精製する。

20

収量 : 18 mg (理論値の 14 %)

LC - MS (方法 2) : $R_t = 1.84$ 分

MS (ESI) : $m/z = 598$ ($M - HCl + H$) ⁺

【 0 1 1 1 】

下表に列挙する実施例 24 A ないし 29 A は、対応する出発物質から、上記で詳述した実施例 1 A の方法と同様に製造する :

【表 3】

実施例番号	構造	出発物質	分析データ
24A		N ⁵ -[(ベンジルオキシ)-カルボニル]-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチンおよびtert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート	LC-MS (方法3): R _t = 2.33 分 MS (ESI): m/z = 509 (M+H) ⁺
25A		N-[(ベンジルオキシ)-カルボニル]-N-メチルグリシンおよび30A	LC-MS (方法2): R _t = 2.26 分 MS (ESI): m/z = 579 (M+H) ⁺
26A		N-[(ベンジルオキシ)-カルボニル]-N-メチルグリシンおよびtert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート	LC-MS (方法3): R _t = 2.03 分 MS (ESI): m/z = 366 (M+H) ⁺
27A		N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}グリシン(CAS 34046-07-6)およびtert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート	LC-MS (方法3): R _t = 2.32 分 MS (ESI): m/z = 495 (M+H) ⁺

【 0 1 1 2 】

【表 4】

実施例番号	構造	出発物質	分析データ
28A		(4R)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンおよびtert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート	LC-MS (方法2): R _t = 1.84 分 MS (ESI): m/z = 408 (M+H) ⁺
29A		1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-プロリンおよびtert-ブチル (2-アミノエチル) カルバメート	LC-MS (方法3): R _t = 2.1 分 MS (ESI): m/z = 392 (M+H) ⁺

【 0 1 1 3 】

下表に列挙する実施例 30A ないし 35A は、対応する出発物質から、上記で詳述した実施例 2A の方法と同様に製造する：

【表 5】

実施例番号	構造	出発物質	分析データ
30A		実施例24A	MS (ESI): m/z = 375 (M+H) ⁺
31A		実施例25A	MS (ESI): m/z = 445 (M+H) ⁺
32A		実施例26A	MS (ESI): m/z = 232 (M+H) ⁺
33A		実施例27A	MS (ESI): m/z = 361 (M+H) ⁺
34A		実施例28A	MS (ESI): m/z = 274 (M+H) ⁺
35A		実施例29A	MS (ESI): m/z = 258 (M+H) ⁺

10

20

30

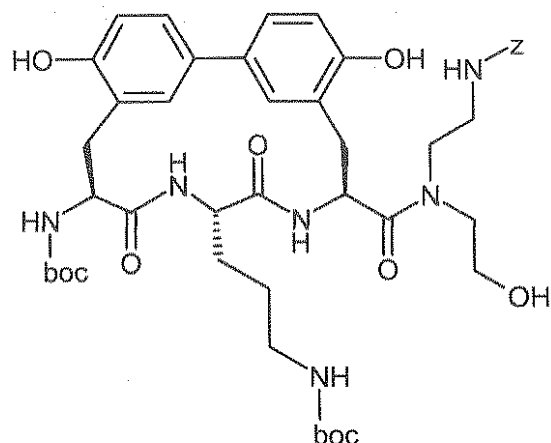
40

【0114】

実施例 36A

ベンジル { 2 - [{ [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 1 - { 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 5 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } カルバメート

【化 4 9】



10

HATU 19.2 mg (0.050 mmol) および N,N - ジイソプロピルエチルアミン 0.010 ml (0.137 mmol) を、無水 DMF 2 ml 中の (8S, 11S, 14S) - 14 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } 5, 17 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] - ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸 (WO 03 / 106480 の実施例 83A) 30 mg (0.046 mmol) の溶液に添加する。室温で 30 分間攪拌した後、ベンジル { 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } カルバメート (実施例 12A) 12.7 mg (0.046 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 15 時間攪拌する。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに取る。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物を分取用 HPLC により精製する。

20

収量 : 8 mg (理論値の 20%)

LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.29$ 分

MS (ESI) : $m/z = 877 (M + H)^+$

30

【0115】

下表に列挙する実施例 37A ないし 45A は、実施例 36A の方法と同様に製造する。

【表 6】

実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
37A	WO 03/106480 の実施例83A + 13A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.46$ 分 MS (ESI): $m/z = 990$ (M+H) ⁺
38A	WO 03/106480 の実施例83A + 14A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.48$ 分 MS (ESI): $m/z = 1006$ (M+H) ⁺
39A	WO 03/106480 の実施例83A + 18A		LC-MS (方法1): $R_t = 1.53$ 分 MS (ESI): $m/z = 1070$ (M+H) ⁺

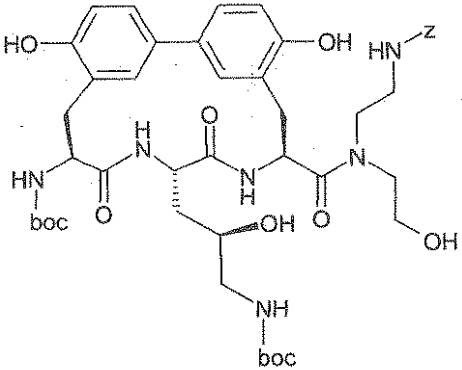
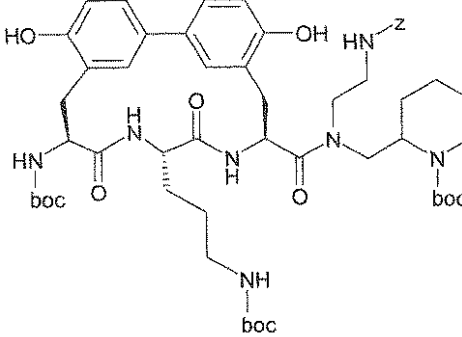
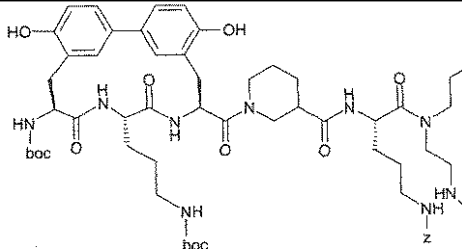
10

20

30

【 0 1 1 6 】

【表 7】

実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
40A	WO 03/106480 の実施例21A + 12A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.01$ 分 MS (ESI): $m/z = 893$ (M+H) ⁺
41A	WO 03/106480 の実施例83A + 19A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.65$ 分 MS (ESI): $m/z = 1030$ (M+H) ⁺
42A	WO 03/106480 の実施例83A + 23A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.53$ 分 MS (ESI): $m/z = 1236$ (M+H) ⁺

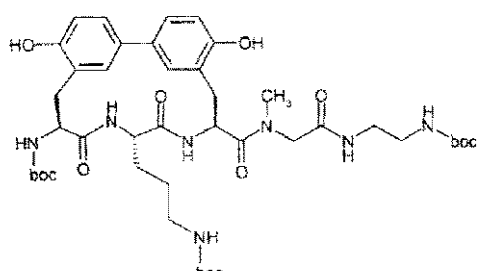
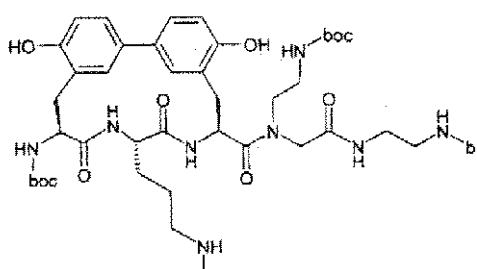
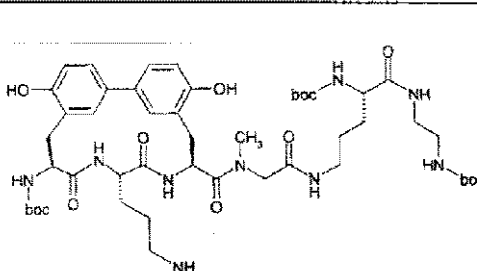
10

20

30

【 0 1 1 7 】

【表 8】

実施 例番 号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
43A	WO 03/10648 0の実施例83 A + 32A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.25$ 分 MS (ESI): m/z $= 870 (M+H)^+$
44A	WO 03/10648 0の実施例83 A + 33A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): m/z $= 999 (M+H)^+$
45A	WO 03/10648 0の実施例83 A + 31A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.20$ 分 MS (ESI): m/z $= 1084 (M+H)^+$

10

20

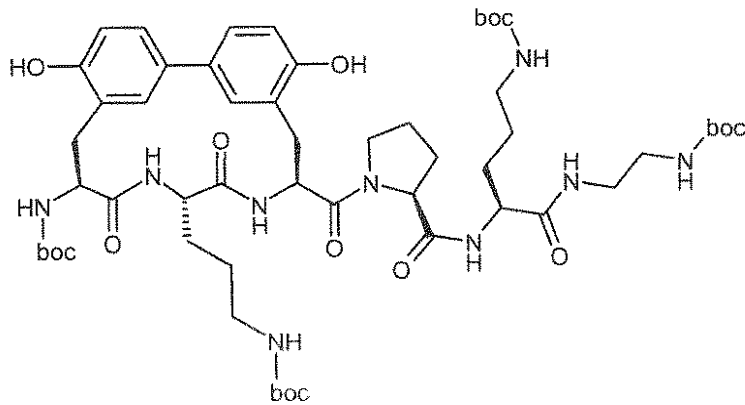
30

【 0 1 1 8 】

実施例 4 6 A

1 - { [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ]
- 1 1 - { 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - プロピル } - 5 , 1 7 -
ジヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}
] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カル
ボニル } - L - プロリル - N⁵ - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - { 2 - [(t
e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } - L - オルニチンアミド

【化 5 0】



10

PyBOP 26 mg (0.050 mmol) および N,N - ジイソプロピルエチルアミン 0.020 ml (0.14 mmol) を、無水 DMF 10 ml 中の (8S, 11S, 14S) - 14 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 11 - {3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} - 5, 17 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸 (WO 03 / 106480 の実施例 83A) 30 mg (0.046 mmol) の溶液に 0 で添加する。0 で 30 分後、L - プロリル - N⁵ - (tert - ブトキシカルボニル) - N - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} - L - オルニチンアミド (実施例 4A) 23.7 mg (0.05 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 15 時間撹拌する。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を水と撹拌し、濾過により回収し、真空中で乾燥する。粗生成物を Sephadex LH20 のクロマトグラフィー (移動相: メタノール / 酢酸 (0.25%)) により精製する。

20

収量: 34 mg (理論値の 66%)

LC - MS (方法 2): R_t = 2.49 分

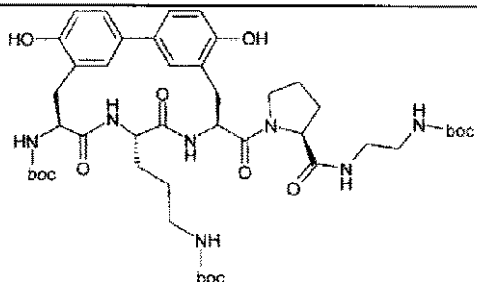
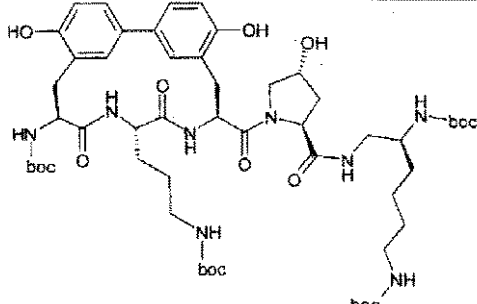
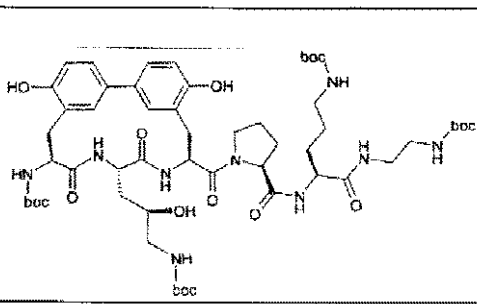
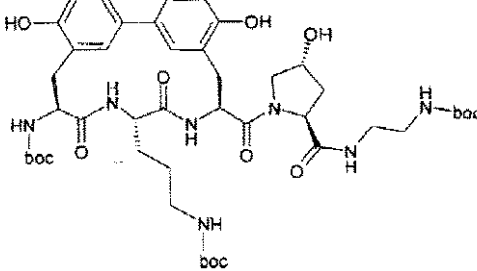
MS (ESI): m/z = 1110 (M + H)⁺

【0119】

30

下表に列挙する実施例 47A ないし 50A は、実施例 46A の方法と同様に製造する。

【表 9】

実施例番号	前駆物質の実施例	構造	分析データ
47A	WO 03/10648 0の実施例83 A + 35A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.26$ 分 MS (ESI): $m/z = 896$ (M+H) ⁺
48A	WO 03/10648 0の実施例83 A + 10A		LC-MS (方法 1): $R_t = 2.29$ 分 MS (ESI): $m/z = 1083$ (M+H) ⁺
49A	WO 03/10648 0の実施例21 A + 4A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.21$ 分 MS (ESI): $m/z = 1126$ (M+H) ⁺
50A	WO 03/10648 0の実施例83 A + 34A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.15$ 分 MS (ESI): $m/z = 912$ (M+H) ⁺

10

20

30

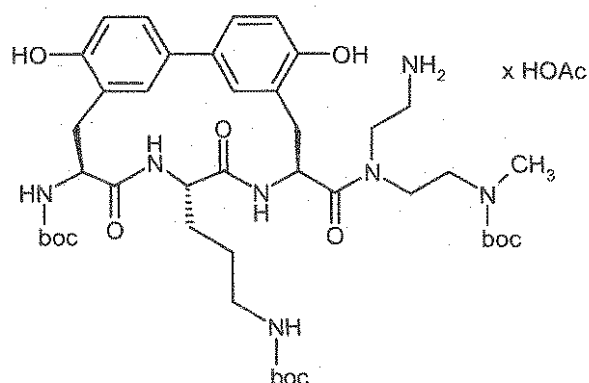
【0120】

実施例 51A

tert - ブチル [2 - ((2 - アミノエチル) { [(8 S , 11 S , 14 S) - 14 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 5 , 17 - ジヒドロキシ - 10 , 13 - ジオキソ - 9 , 12 - ジアザトリシクロ - [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20) , 2 (21) , 3 , 5 , 16 , 18 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } アミノ) エチル] メチルカルバメートヒドロアセテート

40

【化 5 1】



10

ベンジル[2-({[(8S, 11S, 14S) - 14 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 5, 17 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ - 1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - イル]カルボニル} { 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル} アミノ) エチル]カルバメート (実施例 37A) 11 mg (0.01 mmol) を、酢酸 / 水 (4 : 1) 4 ml に溶解する。パラジウム / 活性炭 (10%) 5 mg をそこに添加し、続いて大気圧下で 15 時間水素化する。予め洗浄した珪藻土を通して反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮する。粗生成物をこれ以上精製せずに反応させる。

20

収量 : 定量的

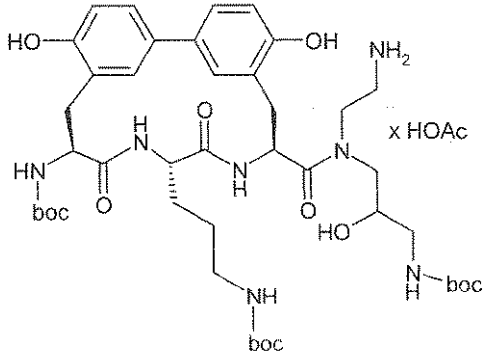
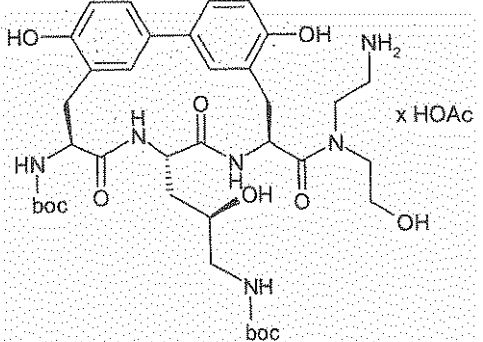
LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.80$ 分

MS (ESI) : $m/z = 856$ ($M - \text{HOAc} + H$)⁺

【0121】

下表に列挙する実施例 52A ないし 56A は、実施例 51A の方法と同様に製造する。

【表 10】

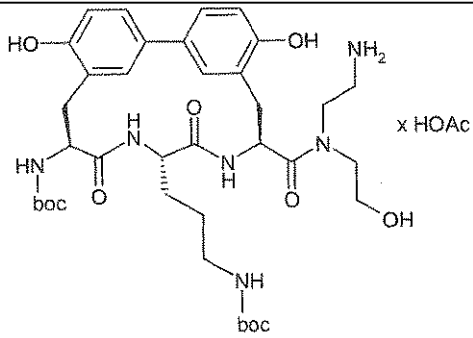
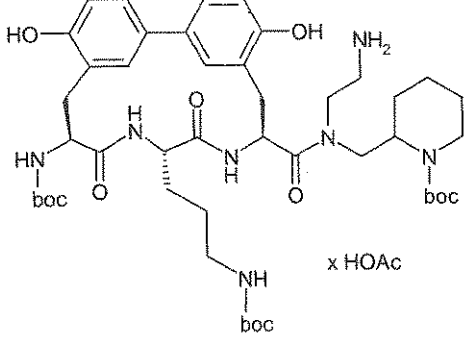
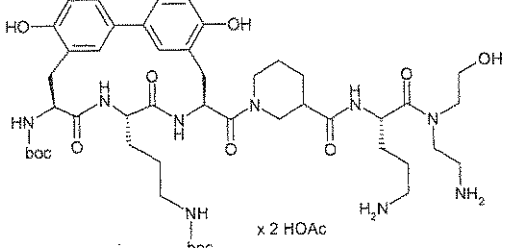
実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
52A	38A		粗生成物をこれ以上精製せずに反応させる。
53A	40A		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.37$ 分 MS (ESI): $m/z = 759$ ($M-HOAc+H$) ⁺

10

20

【 0 1 2 2 】

【表 1 1】

実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
54A	36A	 x HOAc	LC-MS (方法 2): $R_t = 1.69$ 分 MS (ESI): $m/z = 742$ ($M-HOAc+H$) ⁺
55A	41A	 x HOAc	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.77$ 分 MS (ESI): $m/z = 896$ ($M-HOAc+H$) ⁺
56A	42A	 x 2 HOAc	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.14$ 分 MS (ESI): $m/z = 968$ ($M-2HOAc+H$) ⁺

10

20

30

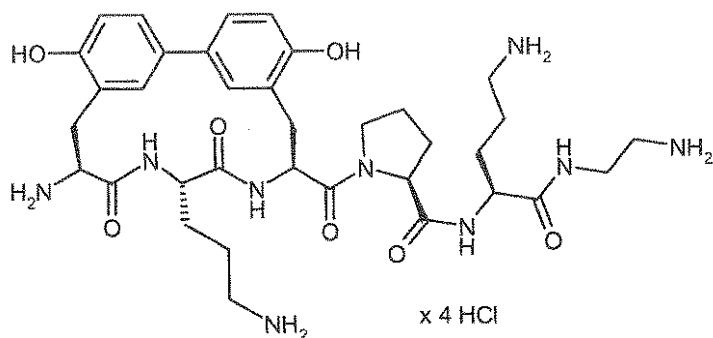
【 0 1 2 3 】

例示の実施態様

実施例 1

1 - { [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - アミノ - 1 1 - (3 - アミノプロピル) - 5 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } - L - プロリル - N - (2 - アミノエチル) - L - オルニチンアミド四塩酸塩

【化 5 2】



40

50

塩化水素の 4 N ジオキサン溶液 0.363 ml を、ジオキサン 1 ml 中の実施例 46 A 由来の化合物 26.9 mg (0.024 mmol) の溶液に 0 で添加する。室温で 3 時間後、反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンと数回共蒸発させる。残っている固体を恒量まで高真空下で乾燥する。

収量：20 mg (理論値の 96%)

LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.82$ 分

MS (ESI) : $m/z = 710$ ($M - 4HCl + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.26 (m_c , 1H), 1.55-2.1 (m, 10H), 2.27 (m_c , 1H), 2.75 (m_c , 1H), 2.9-3.2 (m, 7H), 3.3-3.8 (m, 6H), 4.25 (m_c , 1H), 4.44 (m_c , 2H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oの下), 6.85-7.0 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

【0124】

実施例 2

1 - { [(8S, 11S, 14S) - 14 - アミノ - 11 - (3 - アミノプロピル) - 5, 17 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル} - L - プロリル - N - (2 - アミノエチル) - L - オルニチンアミドテトラ (ヒドロトリフルオロアセテート)

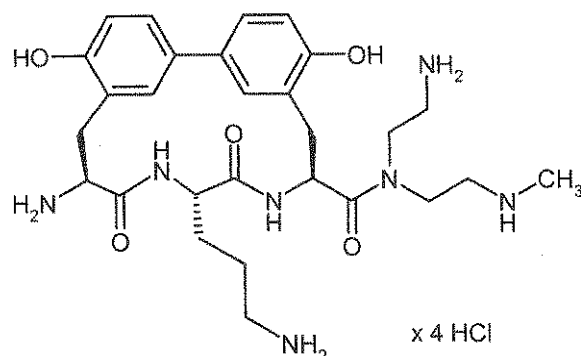
四塩酸塩の実施例 1 を、分取用 HPLC (Reprosil ODS-A, 移動相アセトニトリル / 0.2% 水性トリフルオロ酢酸 5 : 95 95 : 5) により、テトラ (ヒドロトリフルオロアセテート) に変換する。

【0125】

実施例 3

(8S, 11S, 14S) - 14 - アミノ - N - (2 - アミノエチル) - 11 - (3 - アミノプロピル) - 5, 17 - ジヒドロキシ - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - カルボキサミド四塩酸塩

【化 53】



tert - ブチル [2 - ((2 - アミノエチル) { [(8S, 11S, 14S) - 14 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 11 - {3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} - 5, 17 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル} アミノ) エチル] メチルカルバメート (実施例 51 A) 9 mg (0.011 mmol) および塩化水素の 4 M ジオキサン溶液 1.5 ml の混合物を、室温で 20 分間攪拌する。反応溶液を濃縮し、ジクロロメタンと数回共蒸発させ、高真空下で乾燥する。

収量：定量的

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.27$ 分

MS (ESI) : $m/z = 555$ ($M - 4HCl + H$)⁺

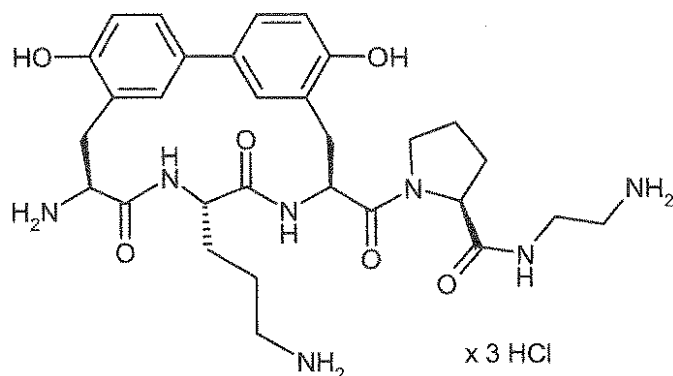
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.60-1.90 (m, 5H), 2.73 (d, 3H), 2.86-3.11 (m, 4H),

3.23-3.38 (m, 4H), 3.50-3.95 (m, 8H), 5.09 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.46 (d, 1H).

【 0 1 2 6 】

実施例 4

1 - { [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - アミノ - 1 1 - (3 - アミノプロピル) - 5 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } - N - (2 - アミノエチル) - L - プロリンアミド三塩酸塩
【化 5 4】



10

20

塩化水素の 4 N ジオキサン溶液 0.363 ml を、ジオキサン 1 ml 中の実施例 47 A 由来の化合物 26.9 mg (0.024 mmol) の溶液に、0 で添加する。室温で 3 時間後、反応溶液を真空で濃縮し、ジクロロメタンと数回共蒸発させる。残っている固体を恒量まで高真空下で乾燥する。

収量：20 mg (理論値の 96%)

LC - MS (方法 5) : $R_t = 1.82$ 分

MS (ESI) : $m/z = 710$ ($M - 3HCl + H$) ⁺

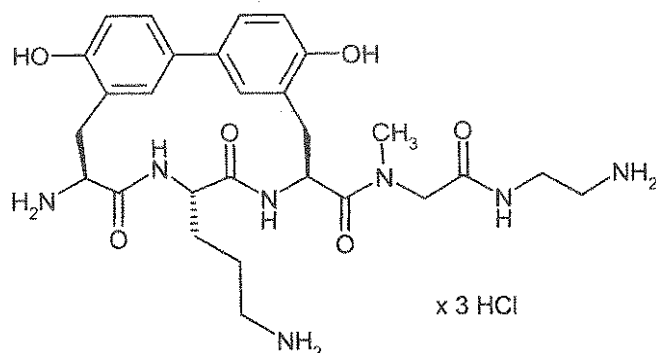
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : 1.26 (m_c, 1H), 1.5-2.1 (m, 8H), 2.26 (m_c, 1H), 2.76 (m_c, 1H), 2.9-3.2 (m, 7H), 3.3-3.6 (m, 2H), 4.37 (m_c, 1H), 4.45 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O の下), 6.85-7.0 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

30

【 0 1 2 7 】

実施例 5

(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - アミノ - N - { 2 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 1 - (3 - アミノプロピル) - 5 , 1 7 - ジヒドロキシ - N - メチル - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - カルボキサミド三塩酸塩
【化 5 5】



40

50

塩化水素の 4 N ジオキサン溶液 0.343 ml を、実施例 43A 由来の化合物 19.9 mg (0.023 mmol) およびジオキサン 1 ml の溶液に 0 で添加する。室温で 3 時間後、反応溶液を真空で濃縮し、ジクロロメタンと数回共蒸発させる。残っている固体を高真空下で恒量まで乾燥する。

収量：13.6 mg (理論値の 88%)

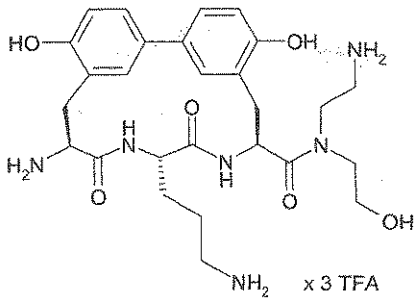
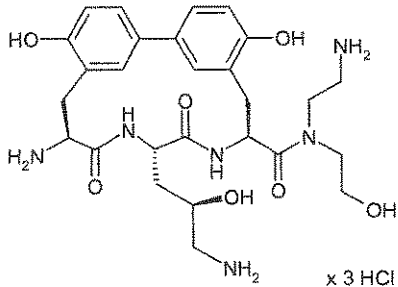
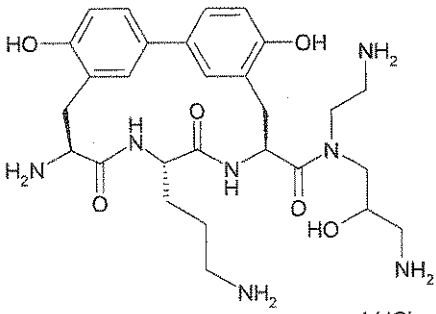
LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.9$ 分

MS (ESI) : $m/z = 570 (M - 3HCl + H)^+$

【0128】

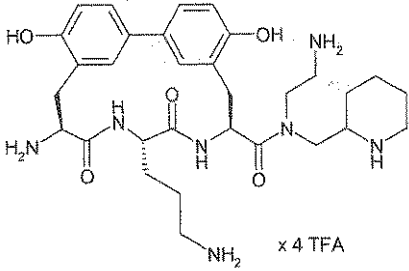
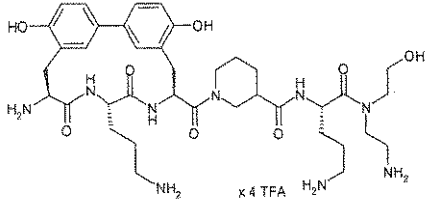
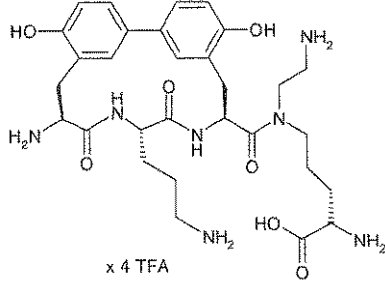
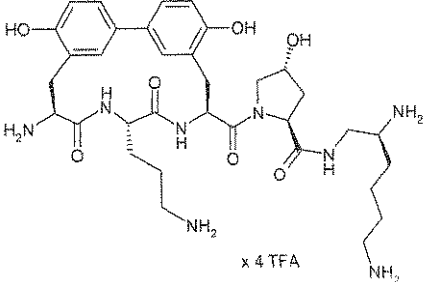
下表に列挙する実施例 5 ないし 14 は、実施例 1 の方法と同様に、塩酸塩またはヒドロ (トリフルオロアセテート) 塩として、各々の単離方法に従い製造する。

【表 12】

実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
6	54A	 x 3 TFA	LC-MS (方法 5): $R_t = 1.71$ 分 MS (ESI): $m/z = 543 (M-3TFA+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ = 1.40-2.0 (m, 5H), 2.80-3.90 (m, 12H), 5.18 (d, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 2H).
7	53A	 x 3 HCl	LC-MS (方法 5): $R_t = 1.84$ 分 MS (ESI): $m/z = 559 (M-3HCl+H)^+$.
8	52A	 x 4 HCl	LC-MS (方法 1): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 572 (M-4HCl+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ = 1.20-1.40 (m, 1H), 1.60-2.0 (m, 5H), 2.70-4.30 (m, 21H), 6.98-7.10 (m, 3H), 7.30-7.57 (m, 3H).

【0129】

【表 13】

実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
9	55A	 <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p>	LC-MS (方法 6): $R_t = 1.04$ 分 MS (ESI): $m/z = 596$ $(M-4TFA+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ $= 1.30-2.0$ (m, 9H), $2.70-4.00$ (m, 14H), 4.40 (m, 1H), 5.0 (dd _o , 1H), $6.80-6.71$ (m, 3H), $7.00-7.20$ (m, 3H).
10	56A	 <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p>	LC-MS (方法 6): $R_t = 2.06$ 分 MS (ESI): $m/z = 768$ $(M-4TFA+H)^+$.
11	39A	 <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p>	LC-MS (方法 5): $R_t = 1.85$ 分 MS (ESI): $m/z = 614$ $(M-4TFA+H)^+$.
12	48A	 <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p>	LC-MS (方法 5): $R_t = 1.91$ 分 MS (ESI): $m/z = 683$ $(M-4TFA+H)^+$.

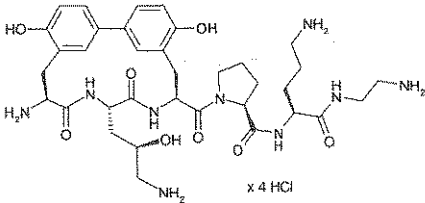
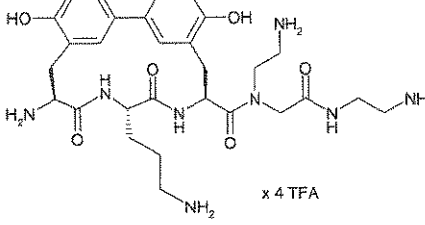
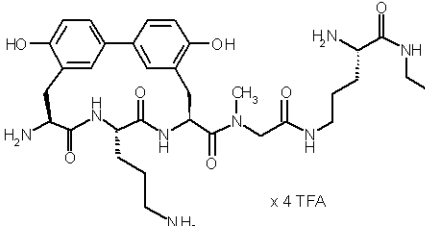
10

20

30

【0130】

【表 1 4】

実施例 番号	前駆物質の 実施例	構造	分析データ
13	49A	 <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p>	LC-MS (方法 5): R _t = 1.89 分 MS (ESI): m/z = 726 (M-4HCl+H) ⁺ .
14	44A	 <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p>	MS (ESI): m/z = 599 (M-4TFA+H) ⁺ . ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): δ = 1.55-1.9 (m, 4H), 2.76 (m _c , 1H), 2.9-3.35 (m, 10 H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.86 (m _c , 1H), 4.11 (m _c , 1H), 4.34 (m _c , 1H), 4.43 (m _c , 1 H), 4.7-4.9 (m, 1H, D ₂ Oの 下), 5.14 (m _c , 1H), 6.85- 7.0 (m, 3H), 7.2-7.45 (m, 3H).
15	45A	 <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p>	MS (ESI): m/z = 684 (M-4TFA+H) ⁺ .

10

20

30

【0131】

B. 生理活性の評価

使用する略号：

【表 15】

AMP	アデノシン一リン酸
ATP	アデノシン三リン酸
BHI 媒体	脳心臓注入媒体
CoA	補酵素A
DMSO	ジメチルスルホキシド
DTT	ジチオスレイトール
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
KCl	塩化カリウム
KH ₂ PO ₄	リン酸二水素カリウム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
MIC	最低阻害濃度
MTP	マイクロタイタープレート
NaCl	塩化ナトリウム
Na ₂ HPO ₄	リン酸水素二ナトリウム
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NTP	ヌクレオチド三リン酸
PBS	リン酸緩衝塩水
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PEG	ポリエチレングリコール
PEP	ホスホエノールピルビン酸
Tris	トリス[ヒドロキシメチル]アミノメタン

10

20

【0132】

本発明の化合物のインビトロ活性は、以下のアッセイで示すことができる：

大腸菌抽出物を用いるインビトロの転写 - 翻訳

S30抽出物を調製するために、対数的に増殖している大腸菌 MRE 600 (M. Mueller; Freiburg University) を回収し、洗浄し、インビトロの転写 - 翻訳試験について記載された通りに用いる (Mueller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci USA (1984) 81, pp. 7421-7425)。

30

【0133】

反応混合物 50 μ l につき cAMP (11.25 mg/ml) 1 μ l を、インビトロの転写 - 翻訳試験用の反応混合物にさらに添加する。試験混合物は 105 μ l の量であり、試験しようとする物質 5 μ l は 5% DMSO 中で提供される。pBESTLuc (Promega, Germany) の混合物 1 μ g / 100 μ l を、転写テンプレートとして使用する。30

で 60 分間インキュベートした後、ルシフェリン溶液 (20 mM トリシン、2.67 mM MgSO₄、0.1 mM EDTA、33.3 mM DTT pH 7.8、270 μ M CoA、470 μ M ルシフェリン、530 μ M ATP) 50 μ l を添加し、得られる生物発光をルミノメーターで 1 分間測定する。ホタルルシフェラーゼの翻訳の 50% 阻害を導く阻害剤の濃度を、IC₅₀ として報告する。

40

【0134】

黄色ブドウ球菌抽出物を用いるインビトロの転写 - 翻訳

黄色ブドウ球菌ルシフェラーゼレポータープラスミドの構築

黄色ブドウ球菌からのインビトロの転写 - 翻訳アッセイで使用するレポータープラスミドを構築するために、プラスミド pBESTLuc (Promega Corporation, USA) を使用する。このプラスミド中でホタルルシフェラーゼの前に存在する大腸菌 tac プロモーターを、黄色ブドウ球菌由来の適切なシャイン・ダルガノ配列を有する capA1 プロモーターで置き換える。このために、プライマー CAPFor 5' - CGGCCCAAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGTCAAAATATACAGGGGGATTATATATATAATGGAAACAGAAAGGAAATAGGAGGTTTATATG

50

G A A G A C G C C A - 3'およびC A P R e v 5' - G T C A T C G T C G G G A A G A C C T G - 3'を使用する。プライマーC A P F o rは、c a p A 1プロモーター、リボソーム結合部位およびルシフェラーゼ遺伝子の5'領域を含有する。p B E S T 1 u cをテンプレートとして使用するP C Rの後、融合したc a p A 1プロモーターを伴うホタルルシフェラーゼ遺伝子を含有するP C R産物を単離することができる。これを、C l a IおよびH i n d I I Iによる切断の後、同様にC l a IおよびH i n d I I Iで切断したベクターp B E S T 1 u cにライゲーションする。得られるプラスミドp 1 aは、大腸菌中で複製され得、黄色ブドウ球菌インビトロ転写 - 翻訳試験において、テンプレートとして使用できる。

【0135】

黄色ブドウ球菌からのS30抽出物の調製

B H I培地6 lに、黄色ブドウ球菌株の終夜培養物250 mlを植え付け、OD 600 nmが2 - 4になるまで37 °Cで増殖させる。細胞を遠心分離により回収し、冷却バッファーA (10 mM トリス酢酸塩、pH 8.0、14 mM 酢酸マグネシウム、1 mM D T T、1 M K C l) 500 ml中で洗浄する。再度遠心分離した後、50 mM K C lを含む冷えたバッファーA 250 ml中で細胞を洗浄し、得られるペレットを-20 °Cで60分間冷凍する。ペレットを氷上で30ないし60分間かけて解凍し、総量で99 mlのバッファーB (10 mM トリス酢酸塩、pH 8.0、20 mM 酢酸マグネシウム、1 mM D T T、50 mM K C l)に取る。リゾスタフィン(0.8 mg/ml)を含むバッファーB 1.5 ml分を、3個の予め冷却した遠心カップに導入し、各々33 mlの細胞懸濁液と混合する。サンプルを37 °Cで、時々振盪しながら、45ないし60分間インキュベートし、その後0.5 M D T T溶液150 µlを添加する。溶解した細胞を30000 × gおよび4 °Cで30分間遠心分離する。細胞ペレットをバッファーBに取り、次いで同じ条件下で再度遠心分離し、回収した上清を合わせる。上清を同じ条件下で再度遠心分離し、0.25倍の体積のバッファーC (670 mM トリス酢酸塩、pH 8.0、20 mM 酢酸マグネシウム、7 mM ホスホエノールピルビン酸Na₃、7 mM D T T、5.5 mM A T P、70 µM アミノ酸(Promegaから完成)、ピルビン酸キナーゼ(Sigma, Germany) 75 µg/ml)を上清の上部2/3に添加する。サンプルを37 °Cで30分間インキュベートする。上清を、透析バッファー(10 mM トリス酢酸塩、pH 8.0、14 mM 酢酸マグネシウム、1 mM D T T、60 mM 酢酸カリウム) 2 lに対して、3500 Daカットオフの透析チューブ中で、1回バッファーを交換して、4 °Cで終夜透析する。透析チューブを冷たいP E G 8000粉末(Sigma, Germany)で覆うことにより、透析液を約10 mg/mlのタンパク質濃度に4 °Cで濃縮する。S30抽出物は、分注して-70 °Cで保存できる。

【0136】

黄色ブドウ球菌のインビトロの転写 - 翻訳アッセイにおけるI C₅₀の決定

化合物によるタンパク質生合成の阻害を、インビトロの転写 - 翻訳アッセイで示すことができる。このアッセイは、テンプレートとしてのレポータープラスミドp 1 aおよび黄色ブドウ球菌から得られた無細胞のS30抽出物を使用する、ホタルルシフェラーゼの無細胞転写および翻訳を基礎とする。得られるルシフェラーゼの活性は、発光測定により検出できる。

【0137】

用いるべきS30抽出物またはプラスミドp 1 aの量は、そのアッセイにおける最適濃度を確保するために各調製物について新たに試験しなければならない。5% D M S Oに溶解した試験しようとする物質3 µlを、M T P中に提供する。次いで、適当に濃縮したプラスミド溶液p 1 a 10 µlを添加する。続いて、予混合物(500 mM 酢酸カリウム、87.5 mM トリス酢酸塩、pH 8.0、67.5 mM 酢酸アンモニウム、5 mM D T T、50 µg/mlの葉酸、87.5 mg/mlのP E G 8000、5 mM A T P、1.25 mMの各N T P、20 µMの各アミノ酸、50 mM P E P (Na₃塩)、2.5 mM c A M P、250 µg/mlの各大腸菌t R N A) 23 µlおよび適当量の黄色ブドウ球菌

S 3 0 抽出物 2 3 μ l の混合物 4 6 μ l を添加し、混合する。3 0 で 6 0 分間インキュベートした後、ルシフェリン溶液 (2 0 m M トリシン、2 . 6 7 m M M g S O ₄、0 . 1 m M E D T A、3 3 . 3 m M D T T p H 7 . 8、2 7 0 μ M C o A、4 7 0 μ M ルシフェリン、5 3 0 μ M A T P) 5 0 μ l を添加し、生じる生物発光をルミノメーターで 1 分間測定する。ホタルルシフェラーゼの翻訳の 5 0 % 阻害を導く阻害剤の濃度を I C _{5 0} として報告する。

【 0 1 3 8 】

最低阻害濃度 (M I C) の決定

最低阻害濃度 (M I C) は、試験微生物の増殖が 1 8 - 2 4 時間にわたり阻害される抗菌剤の最低濃度である。これらの場合、阻害濃度は、標準的な微生物学的方法により決定できる (例えば、The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7 A5 [ISBN 1 56238 394 9] . NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 1898 USA, 2 000 参照) 。本発明の化合物の M I C は、9 6 - ウェルマイクロタイタープレートでの液体希釈試験で決定する。細菌の微生物を、0 . 4 % B H ブロスに添加した最小培地 (1 8 . 5 m M N a ₂ H P O ₄、5 . 7 m M K H ₂ P O ₄、9 . 3 m M N H ₄ C l、2 . 8 m M M g S O ₄、1 7 . 1 m M N a C l、0 . 0 3 3 μ g / m l のチアミン塩酸塩、1 . 2 μ g / m l のニコチン酸、0 . 0 0 3 μ g / m l のピオチン、1 % グルコース、2 5 μ g / m l の各タンパク新生アミノ酸 (但し、フェニルアラニンを除く) ; [H. P. Kro ll; 未発表]) (試験培地) 中で培養する。フェシウム菌 L 4 0 0 1 の場合、熱で非働化したウシ胎児血清 (FCS; GibcoBRL, Germany) を試験培地に最終濃度 1 0 % で添加する。試験微生物の終夜培養物を新鮮な試験培地中で O D _{5 7 8} 0 . 0 0 1 (腸球菌の場合 0 . 0 1) に希釈し、試験培地中の試験物質の希釈物 (1 : 2 の希釈段階) と 1 : 1 でインキュベートする (最終体積 2 0 0 μ l) 。培養物を 3 7 で 1 8 - 2 4 時間インキュベートする (腸球菌は 5 % C O ₂ の存在下にて) 。

各場合で、目視できる細菌の増殖が起こらなくなる最低物質濃度を、M I C と定義する。

【 0 1 3 9 】

最低阻害濃度 (M I C) の代替的決定方法

最低阻害濃度 (M I C) は、試験微生物の増殖が 1 8 - 2 4 時間にわたり阻害される抗菌剤の最低濃度である。これらの場合、阻害濃度は、標準的な微生物学的方法により、改変した培地を用いて寒天希釈試験で決定できる (例えば、The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000 参照) 。細菌の微生物を、脱線維素処理したウマの血液 2 0 % を含有する 1 . 5 % 寒天プレートで培養する。コロニア血液寒天プレート (Becton-Dickinson) で終夜培養した試験微生物を、P B S 中に希釈し、微生物約 5 \times 1 0 ⁵ 個 / m l の微生物数に調節し、滴下して (1 - 3 μ l) 試験プレートに置く。試験物質は、様々な希釈の試験物質を含む (1 : 2 希釈段階) 。培養物を 3 7 で 5 % C O ₂ の存在下に 1 8 - 2 4 時間インキュベートする。

各場合で、目視できる細菌の増殖が起こらなくなる最低物質濃度を、M I C と定義し、 μ g / m l 表記で報告する。

【 0 1 4 0 】

表 A (比較例 ビフェノマイシン B と共に)

10

20

30

40

【表 16】

実施例番号	MIC 黄色ブドウ 球菌 133	MIC 黄色ブドウ 球菌 T17	MIC フェシウム 菌 L4001	IC ₅₀ 黄色ブドウ 球菌 133 翻訳
1	1.0	4.0	2.0	0.7
3	2.0	4.0	8.0	0.8
6	2.0	4.0	4.0	0.7
8	1.0	4.0	16.0	0.25
9	4.0	2.0	32	0.33
ビフェノマイ シン B	<0.03	>32	0.5	1.5

10

濃度データ：MICは $\mu\text{g}/\text{ml}$ 表記；IC₅₀は μM 表記。

【0141】

黄色ブドウ球菌133による全身感染：

本発明の化合物の細菌感染の処置への適合性は、様々な動物モデルで示することができる。この目的で、動物を一般的に適当な病原性微生物に感染させ、次いで、特定の治療モデルに適合させた製剤中に存在する試験しようとする化合物で処置する。特に、本発明の化合物の細菌感染の処置への適合性は、黄色ブドウ球菌による感染後のマウス敗血症モデルで立証できる。

20

【0142】

この目的で、黄色ブドウ球菌133細胞を、BHプロス（Oxoid, Germany）中で終夜培養する。終夜培養物を新鮮なBHプロス中で1：100に希釈し、3時間増殖させた。対数増殖期にある細菌を遠心分離し、緩衝化生理食塩水で2回洗浄する。次いで、吸光度50ユニットの塩水中の細胞懸濁物を、光度計（Dr Lange LP 2W）で調節する。希釈段階（1：15）の後、この懸濁液を10%ムチン（mucine）懸濁液と1：1で混合する。マウス20g当たりこの感染溶液0.2mlをi.p.投与する。これは、微生物約 $1 - 2 \times 10^6$ 個/マウスの細胞数に相当する。i.v.治療を、感染の30分後に行う。雌のCFW1マウスをこの感染実験に使用する。動物の生存率を6日間記録する。動物モデルを、非処置動物が感染後24時間以内に死亡するように調節する。このモデルで、実施例2の化合物について、ED₁₀₀ = 1.25 mg/kgの治療効果を立証することが可能であった。

30

【0143】

黄色ブドウ球菌の耐性自然発生率の測定

本発明の化合物について、耐性自然発生率を以下の通りに測定する：細菌性微生物を、最小培地（18.5 mM Na₂HPO₄、5.7 mM KH₂PO₄、9.3 mM NH₄Cl、2.8 mM MgSO₄、17.1 mM NaCl、チアミン塩酸塩0.033 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ニコチン酸1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ビオチン0.003 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1%グルコース、各タンパク新生アミノ酸25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.4% BHプロスを添加する）30ml中、37で終夜培養し、6000xgで10分間遠心分離し、リン酸緩衝生理NaCl溶液2mlに再懸濁する（微生物約 2×10^9 個/ml）。この細胞懸濁液並びに1：10および1：100の希釈物各100 μl を、試験しようとする本発明の化合物を5xMICまたは10xMICに相当する濃度で各々含有する予め乾燥した寒天プレート（1.5%寒天、20%脱線維素処理ウマ血液、または、1.5%寒天、20%ウシ血清、1/10 Mueller-Hinton 培地中、各々PBSで希釈）に播き、37で48時間インキュベートする。生じるコロニー（cfu）を計数する。

40

【0144】

ビフェノマイシン耐性黄色ブドウ球菌株RN4220BⁱRおよびT17の単離

50

黄色ブドウ球菌株 R N 4 2 2 0 B i ^R をインピトロで単離する。この目的で、黄色ブドウ球菌 R N 4 2 2 0 細胞懸濁液 1 0 0 μ l 分 (約 1 . 2 × 1 0 ⁸ c f u / m l) を、抗菌剤を含まない寒天プレート (1 8 . 5 m M N a ₂ H P O ₄ 、 5 . 7 m M K H ₂ P O ₄ 、 9 . 3 m M N H ₄ C l 、 2 . 8 m M M g S O ₄ 、 1 7 . 1 m M N a C l 、 チアミン塩酸塩 0 . 0 3 3 μ g / m l 、 ニコチン酸 1 . 2 μ g / m l 、 ビオチン 0 . 0 0 3 μ g / m l 、 1 % グルコース、各タンパク新生アミノ酸 2 5 μ g / m l 、 0 . 4 % B H プロスおよび 1 % アガロースを添加する) および 2 μ g / m l ビフェノマイシン B (1 0 × M I C) を含有する寒天プレートに播き、37℃で終夜インキュベートする。抗菌剤を含まないプレートでは約 1 × 1 0 ⁷ 個の細胞が増殖するが、一方抗菌剤を含有するプレートでは約 1 0 0 個のコロニーが増殖し、耐性率 1 × 1 0 ⁻⁵ に相当する。抗菌剤含有プレートで増殖させたコロニーのいくつかを、ビフェノマイシン B の M I C について試験する。M I C が > 5 0 μ M の 1 つのコロニーをさらなる使用のために選択し、その株を R N 4 2 2 0 B i ^R と称する。

10

【0145】

黄色ブドウ球菌株 T 1 7 をインピボで単離する。C F W 1 マウスを、黄色ブドウ球菌 1 3 3 細胞 4 × 1 0 ⁷ 個 / マウスで腹腔内感染させる。感染の 0 . 5 時間後、動物を 5 0 m g / k g ビフェノマイシン B により静脈内で処置する。感染後 3 日目に生存している動物から腎臓を取り出す。この器官をホモジナイズした後、ホモジネートを、R N 4 2 2 0 B i ^R について記載した通りに、抗菌剤不含および抗菌剤含有の寒天プレートに播き、37℃で終夜インキュベートする。腎臓から単離されたコロニーの約半分が抗菌剤含有プレート上での増殖を示し (2 . 2 × 1 0 ⁶ 個のコロニー) 、これは、処置動物の腎臓におけるビフェノマイシン B 耐性黄色ブドウ球菌細胞の蓄積を立証する。これらのコロニー約 2 0 個を、ビフェノマイシン B の M I C について試験し、M I C が > 5 0 μ M のコロニーをさらなる培養のために選択し、その株を T 1 7 と称する。

20

【0146】

C . 医薬組成物の例示的实施態様

本発明の化合物は、以下のやり方で医薬製剤に変換できる：

静脈内投与できる液剤：

組成：

実施例 1 の化合物 1 m g 、ポリエチレングリコール 4 0 0 1 5 g および注射用水 2 5 0 g 。

30

製造：

本発明の化合物を、ポリエチレングリコール 4 0 0 と共に攪拌しながら水に溶解する。溶液を濾過滅菌し (孔直径 0 . 2 2 μ m) 、加熱滅菌した点滴瓶に無菌条件下で分注する。後者を点滴用の栓およびクリップキャップで閉じる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D245/04 A61P31/04 C07K5/06 C07K5/08 C07K5/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 102 26 921 A1 (BAYER AG) 24 December 2003 (2003-12-24) & EP 1 515 983 A (BAYER HEALTHCARE AG) 23 March 2005 (2005-03-23)	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 May 2006		29/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schleifenbaum, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/002564**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002564

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10226921	A1	24-12-2003	AU 2003245928 A1	31-12-2003
			BR 0311948 A	29-03-2005
			CA 2489454 A1	14-12-2004
			CN 1675236 A	28-09-2005
			WO 03106480 A1	24-12-2003
			EP 1515983 A1	23-03-2005
			JP 2006511446 T	06-04-2006
			MX PA04012438 A	19-04-2005
EP 1515983	A	23-03-2005	AU 2003245928 A1	31-12-2003
			BR 0311948 A	29-03-2005
			CA 2489454 A1	14-12-2004
			CN 1675236 A	28-09-2005
			DE 10226921 A1	24-12-2003
			WO 03106480 A1	24-12-2003
			JP 2006511446 T	06-04-2006
			MX PA04012438 A	19-04-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002564

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D245/04 A61P31/04 C07K5/06 C07K5/08 C07K5/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D C07K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 102 26 921 A1 (BAYER AG) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) & EP 1 515 983 A (BAYER HEALTHCARE AG) 23. März 2005 (2005-03-23)	1-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Mai 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/05/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Schleifenbaum, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/002564

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002564

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10226921	A1	24-12-2003	AU	2003245928 A1	31-12-2003
			BR	0311948 A	29-03-2005
			CA	2489454 A1	14-12-2004
			CN	1675236 A	28-09-2005
			WO	03106480 A1	24-12-2003
			EP	1515983 A1	23-03-2005
			JP	2006511446 T	06-04-2006
			MX	PA04012438 A	19-04-2005
EP 1515983	A	23-03-2005	AU	2003245928 A1	31-12-2003
			BR	0311948 A	29-03-2005
			CA	2489454 A1	14-12-2004
			CN	1675236 A	28-09-2005
			DE	10226921 A1	24-12-2003
			WO	03106480 A1	24-12-2003
			JP	2006511446 T	06-04-2006
			MX	PA04012438 A	19-04-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 葆

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ライナー・エンデルマン

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、イン・デン・ビルケン 1 5 2 アー番

(72)発明者 ケルスティン・エーレルト

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 5 5 3 フェルベルト、アウフ・デン・ペーテン 5 1 番

(72)発明者 ジークフリート・ラダッツ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 0 6 5 ケルン、ヤーコプ・ベーム・シュトラッセ 2 1 番

(72)発明者 マルティン・ミヒェルス

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 1 0 9 ケルン、ホフヌングスタラー・シュトラッセ 9 番

(72)発明者 ヨランダ・カンチョ・グランデ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、クリスティアン・ヘス・シュトラッセ 7 9 番

(72)発明者 シュテファン・ヴァイガント

ドイツ連邦共和国デー - 8 2 3 7 7 ペンツベルク、アーオルンシュトラッセ 2 1 番

(72)発明者 カリン・フィッシャー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 9 9 ゴーリンゲン、シュネーバッハー・ヴェーク 2 0 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 BB09 CC39 DD03 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC57 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB35