

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2178

(P2020-2178A)

(43) 公開日 令和2年1月9日 (2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 07 F 5/02 (2006.01)	C 07 F 5/02	C 4 C 07 6
A 61 K 31/69 (2006.01)	A 61 K 31/69	4 C 08 4
A 61 P 31/04 (2006.01)	A 61 P 31/04	4 C 08 6
A 61 P 31/12 (2006.01)	A 61 P 31/12	4 H 04 8
A 61 P 31/10 (2006.01)	A 61 P 31/10	

審査請求 有 請求項の数 30 O L 外国語出願 (全 159 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-185991 (P2019-185991)	(71) 出願人	512290791
(22) 出願日	令和1年10月9日 (2019.10.9)		レンベックス・ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2016-234146 (P2016-234146)		・インコーポレイテッド
原出願日	平成23年8月8日 (2011.8.8)		アメリカ合衆国・イリノイ州・60069
(31) 優先権主張番号	61/488,655		・リンカーンシャー・トリステート・イン
(32) 優先日	平成23年5月20日 (2011.5.20)		ターナショナル・300・スイート・27
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100108453
			弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	61/372,296	(74) 代理人	100110364
(32) 優先日	平成22年8月10日 (2010.8.10)		弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

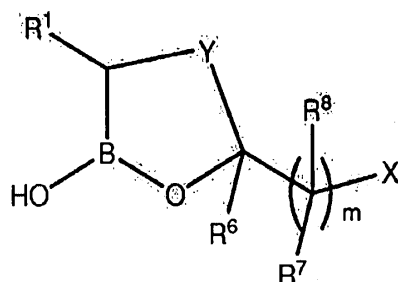
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状ボロン酸エステル誘導体およびその治療的使用

(57) 【要約】

【課題】 1つには、改良された β -ラクタマーゼ阻害剤を提供すること。

【解決手段】 本明細書において開示されるのは、抗菌性化合物組成物、医薬組成物、それらの使用および調製である。本発明は、式Iの環状ボロン酸エステル誘導体および特に細菌感染の治療における治療剤としてのその使用に関する。



I

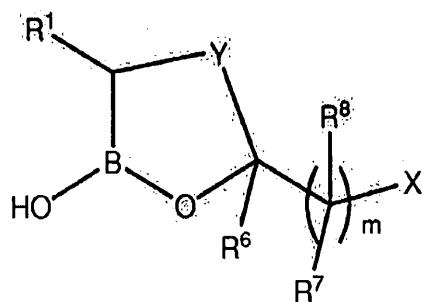
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの構造を有する化合物：

【化1】



I

10

または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

Yは、Cl、F、CN、CF₃、-R⁹、-OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰および-C(=O)OR⁹からなる群から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている、C₁~₄アルキレンまたはC₂~₄アルケニレン結合であり、ここで、前記アルキレンまたはアルケニレン結合は、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているカルボシクリルまたは場合により置換されているヘテロシクリルと場合により縮合しており、

20

R¹は、-C₁~₉アルキル、-C₂~₉アルケニル、-C₂~₉アルキニル、-NR⁹R¹⁰、-C₁~₉アルキルR¹¹、-C₂~₉アルケニルR¹¹、-C₂~₉アルキニルR¹¹、-カルボシクリル-R¹¹、-CH(OH)C₁~₉アルキルR⁹、-CH(OH)C₂~₉アルケニルR⁹、-CH(OH)C₂~₉アルキニルR⁹、-CH(OH)カルボシクリル-R⁹、-C(=O)R⁹、-C(=O)C₁~₉アルキルR⁹、-C(=O)C₂~₉アルケニルR⁹、-C(=O)C₂~₉アルキニルR⁹、-C(=O)C₂~₉カルボシクリル-R⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)C(=O)R⁹、-N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)C(=O)OR⁹、-N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹、-N(R⁹)C(=O)C(=CR¹⁰)R⁹、-N(R⁹)C(=O)C₁~₄アルキルN(R⁹)C(=O)R⁹、-N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹、-C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰、-N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)SO₂R⁹、-N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰、-N=CHR⁹、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

30

R⁶は、H、-C₁~₉アルキル、C₂~₉アルケニル、-C₂~₉アルキニル、カルボシクリル、-C₁~₉アルキルR¹¹、-C₂~₉アルケニルR¹¹、-C₂~₉アルキニルR¹¹、カルボシクリル-R¹¹、-C(=O)OR⁹、-C₁~₉アルキルCO₂R⁹、-C₂~₉アルケニルCO₂R⁹、-C₂~₉アルキニルCO₂R⁹、および-カルボシクリル-CO₂R⁹からなる群から選択されるか、あるいは

(iv) R⁶およびR⁷は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

40

(v) R⁶およびY中の炭素原子は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、または

(vi) R⁶は、それが結合している炭素がアリールまたはヘテロアリール環中に存在する環原子である場合、存在せず、

各R⁷は、H、ハロ、-C₁~₉アルキル、-C₂~₉アルケニル、-C₂~₉アルキニル、-NR⁹R¹⁰、-OR⁹、-C₁~₉アルキルCO₂R⁹、-C₂~₉アルケニルCO₂R⁹、-C₂~₉アルキニルCO₂R⁹および-カルボシクリル-CO₂R⁹からなる群から独立に選択されるか、または独立に、

(i) R⁶およびR⁷は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

(ii) R⁷およびR⁸は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カ

50

ルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成しするか、

(iii) R^7 およびY中の炭素原子は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、または、

(iv) 下記の条件:

(a) Yは、 $C_3 \sim 4$ アルキレンまたは $C_3 \sim 4$ アルケニレン結合であり、

(e) R^6 は存在せず、

(f) R^7 およびY中の炭素原子は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、かつ

(g) R^7 およびYによって形成された置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールの一部を形成する環原子に結合している各 R^8 は、存在しない
のそれぞれが満たされ、

各 R^8 は、H、ハロ、 $-C_1 \sim 9$ アルキル、 $-C_2 \sim 9$ アルケニル、 $-C_2 \sim 9$ アルキニル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_1 \sim 9$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim 9$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim 9$ アルキニル CO_2R^9 、 $-カルボシクリル-CO_2R^9$ からなる群から独立に選択されるか、または独立に、

(i) R^7 および R^8 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

(ii) ジェミナルな R^7 および R^8 は、一緒にあって、 $-C_2 \sim 9$ アルケニレニル CO_2R^9 を形成するか、または

(iii) 置換または非置換アリールの一部を形成する環原子に結合している各 R^8 は存在せず、

各 R^9 は、H、 $-C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_2 \sim 9$ アルケニル、 $-C_2 \sim 9$ アルキニル、カルボシクリル、 $-C_1 \sim 9$ アルキル R^{11} 、 $-C_2 \sim 9$ アルケニル R^{11} 、 $-C_2 \sim 9$ アルキニル R^{11} 、 $-カルボシクリル-R^{11}$ 、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

各 R^{10} は、H、 $-C_1 \sim 9$ アルキル、 $-OR^9$ 、 $-CH(=NH)$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

各 R^{11} は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

Xは、H、 $-CO_2R^{12}$ 、およびカルボン酸同配体からなる群から選択され、

R^{12} は、H、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-R^{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)C_1 \sim 9$ アルキル、 $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)OC_1 \sim 9$ アルキル、および $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$ からなる群から選択され、

各 R^{13} は、Hおよび $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択され、かつ

mは、独立に、ゼロまたは1から2までの整数であり、

ここで、各 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_2 \sim 9$ アルケニル、および $C_2 \sim 9$ アルキニルは、独立に、場合により置換されている]。

【請求項 2】

式IIの構造を有する、請求項1に記載の化合物:

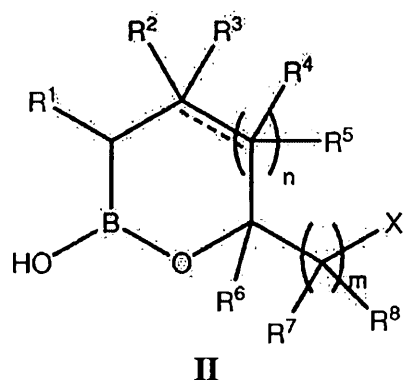
10

20

30

40

【化 2】



10

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

破線および実線によって表される結合は、単結合および二重結合からなる群から選択される結合を表し、但し、破線および実線は、 n が1である場合には二重結合であり、

R^2 および R^4 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択されるか、あるいは、 R^2 および R^4 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成し、

20

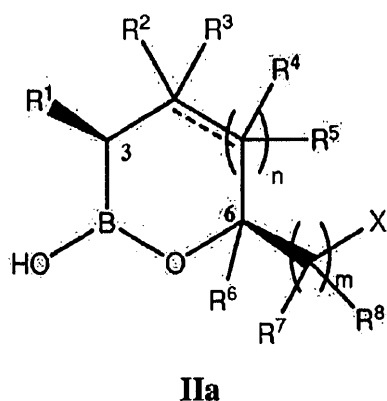
R^3 および R^5 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択され、但し、破線および実線によって表される結合が二重結合であれば、 R^3 および R^5 は存在せず、かつ

n は、独立に、ゼロまたは1から2までの整数である]。

【請求項 3】

式IIaにおいて示される定義された3,6-シス-立体化学を有する、請求項2に記載の化合物：

【化 3】



30

40

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

式IIbにおいて示される定義された3,6-トランス-立体化学を有する、請求項2に記載の化合物：

IIIb

10

【請求項 5】

20

30

30

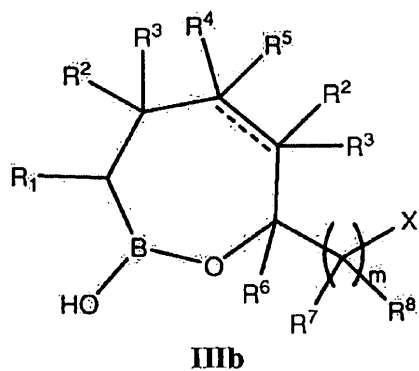
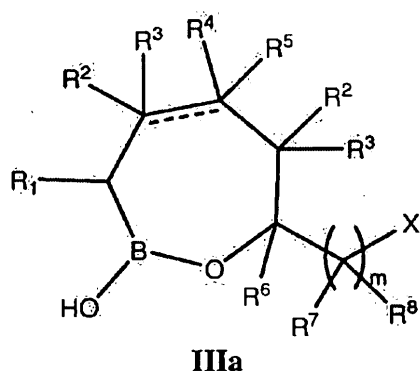
40

40

【請求項7】

50

【化5】



10

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

破線および実線によって表される結合は、単結合および二重結合からなる群から選択される結合を表し、

各 R^2 および R^4 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択されるか、あるいは、 R^2 および R^4 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成し、

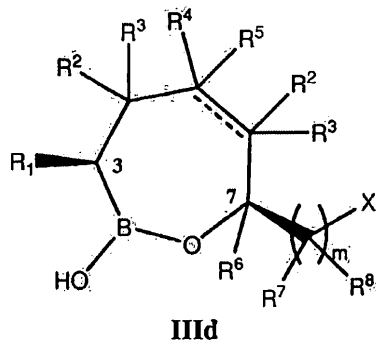
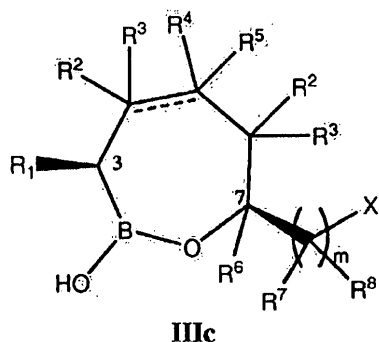
20

各 R^3 および R^5 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択され、但し、破線および実線によって表される結合が二重結合であれば、 R^3 および R^5 は存在しない]。

【請求項8】

式IIIcおよびIIIdにおいて示される3,7-シス-立体化学を有する、請求項7に記載の化合物：

【化6】



30

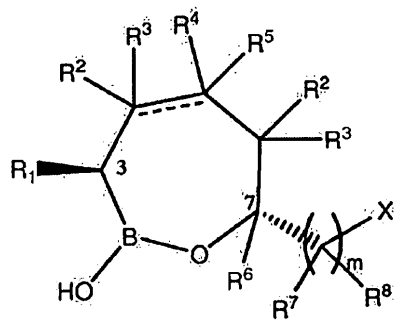
または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

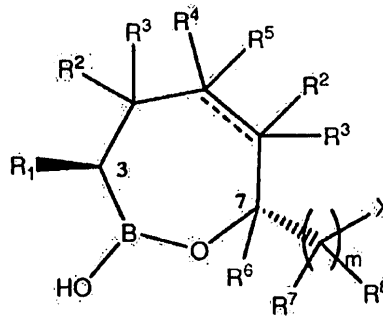
式IIIeおよびIIIIfにおいて示される3,7-トランス-立体化学を有する、請求項7に記載の化合物：

40

【化 7】



IIIe



IIIf

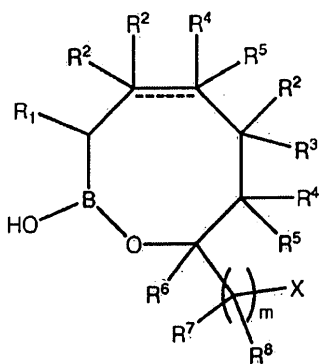
10

または薬学的に許容されるその塩。

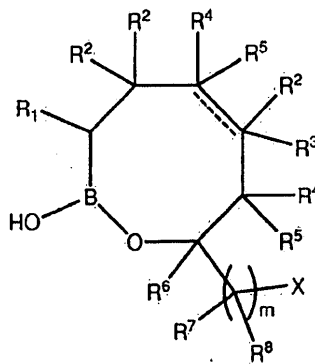
【請求項 10】

式IVa、IVbまたはIVcの構造を有する、請求項1に記載の化合物：

【化 8】

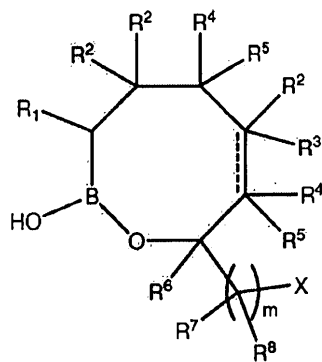


IVa



IVb

20



IVc

30

または薬学的に許容されるその塩

40

[式中、

破線および実線によって表される結合は、単結合および二重結合からなる群から選択される結合を表し、

各 R^2 および各 R^4 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択されるか、あるいは、 R^2 および R^4 は、それらが結合した原子と一緒に、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成し、

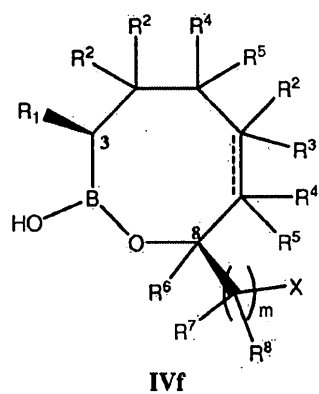
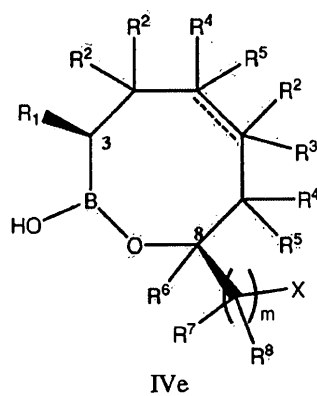
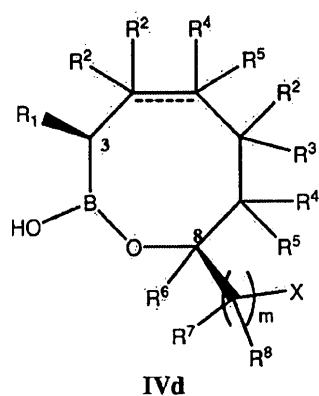
各 R^3 および各 R^5 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択され、但し、破線および実線によって表される結合が二重結合であれば、その結合を結合している炭素原子に結合した R^3 および R^5 は存在しない]。

50

【請求項 1 1】

式IVd、IVeおよびIVfにおいて示される3,8-シス-立体化学を有する、請求項10に記載の化合物：

【化 9】



10

20

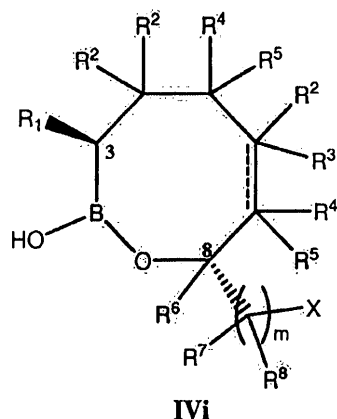
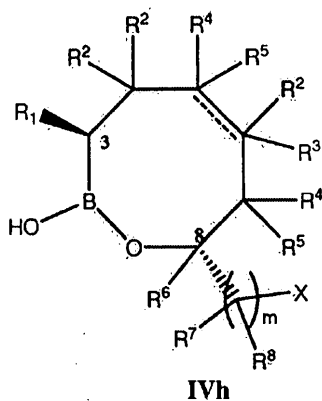
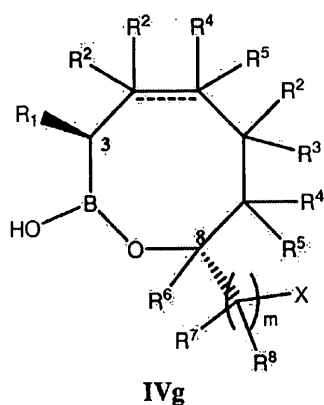
または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

式IVg、IVh、およびIViにおいて示される3,8-トランス-立体化学を有する、請求項10に記載の化合物：

30

【化 10】



10

20

30

40

50

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

各 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が水素である、請求項2から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

破線および実線によって表される結合が単結合である、請求項2から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

破線および実線によって表される結合が二重結合である、請求項2から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^6 ならびに各 R^7 および R^8 が水素である、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 が $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_1\sim_9$ アルキル R^{11} である、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{11} が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項17に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{11} がチエン-2-イルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

R^1 が $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^9)\text{R}^{9'}$ [式中、 $\text{R}^{9'}$ は、 $\text{C}_1\sim_9$ アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から選択される]である、請求項1から19のいずれか一項

に記載の化合物。

【請求項 2 1】

Xが $-\text{CO}_2\text{H}$ である、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

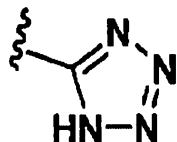
Xがカルボン酸同配体である、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

カルボン酸同配体が、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^9)(\text{OR}^9)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12'})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^9)(\text{OR}^{12'})$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^9)\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{OH}$ 、および

【化 1 1】

10



[式中、 $\text{R}^{12'}$ は、H、 R_{11} 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 9}$ アルキル、および $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ からなる群から選択される]
からなる群から選択される、請求項22に記載の化合物。

【請求項 2 4】

20

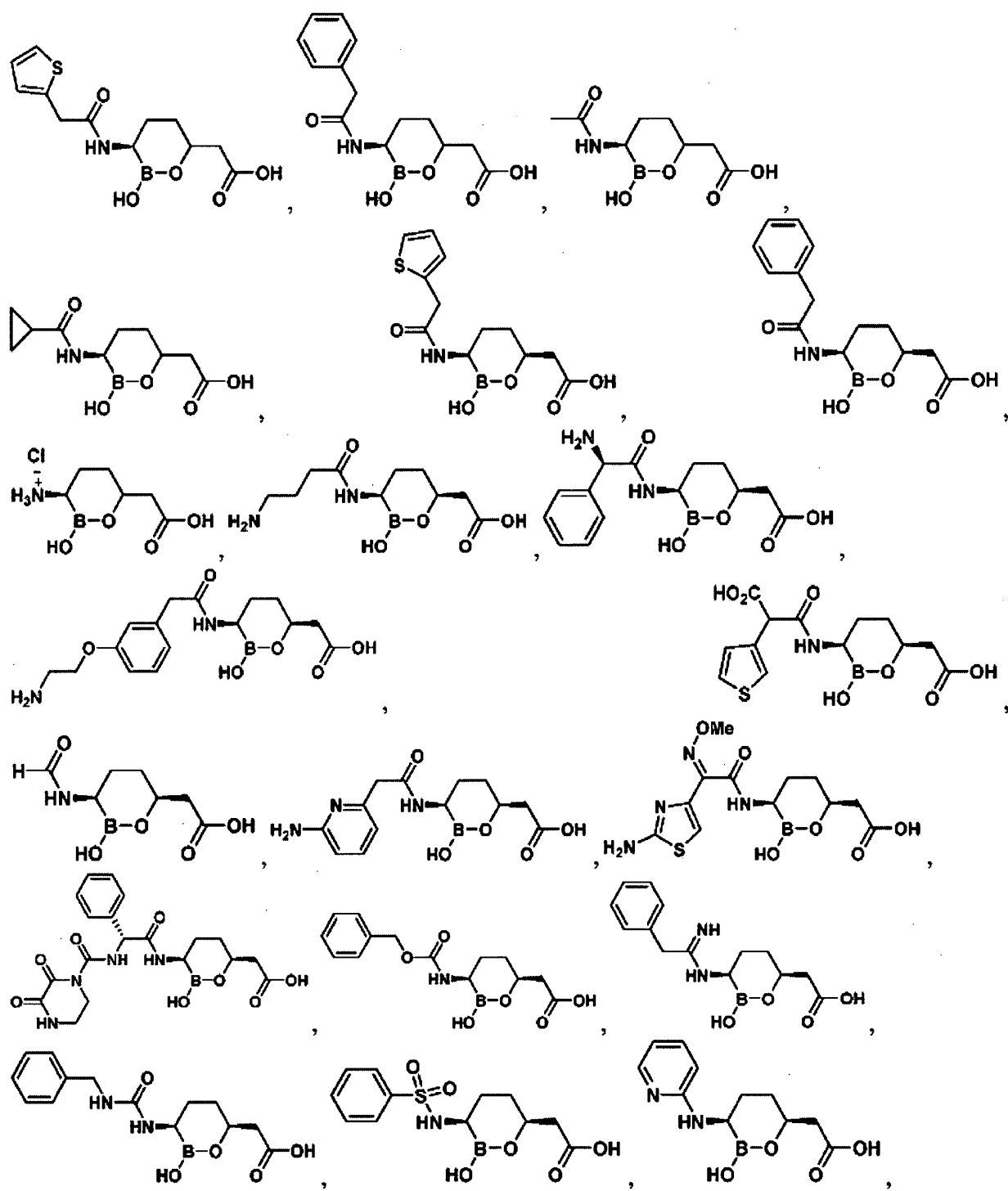
mが1である、請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

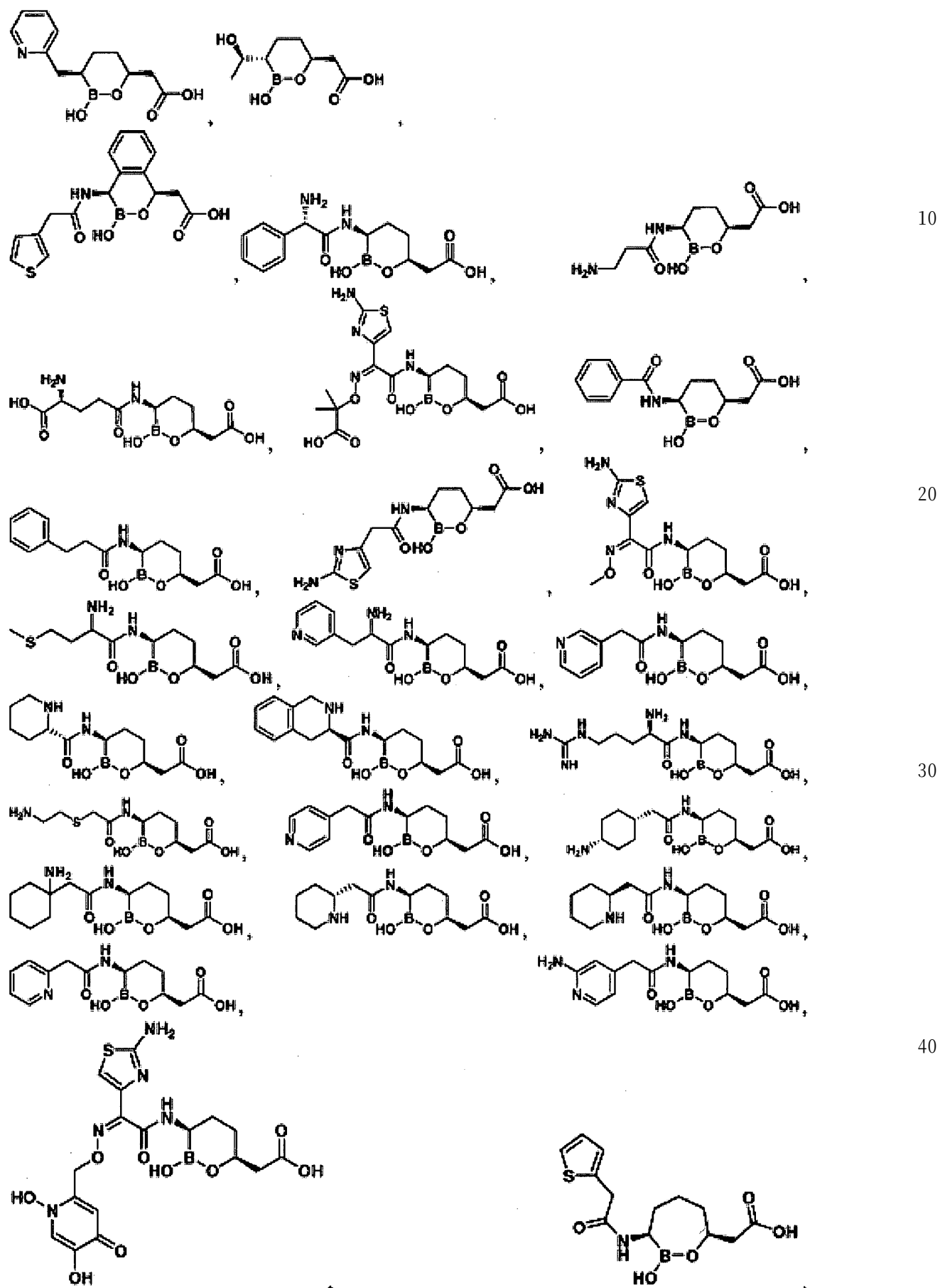
R^6 、 R^7 および R^8 がHである、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

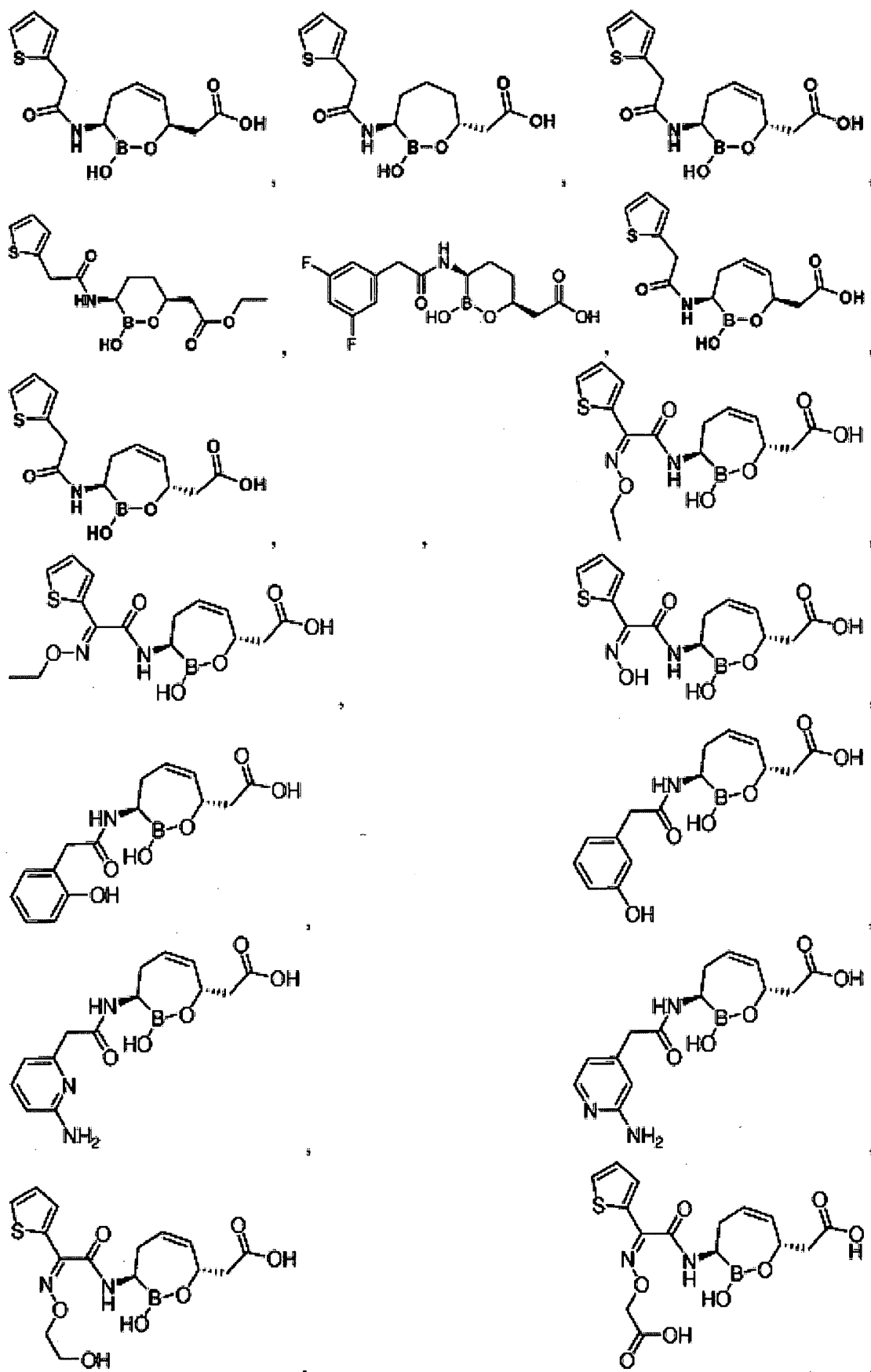
【化 1 2】



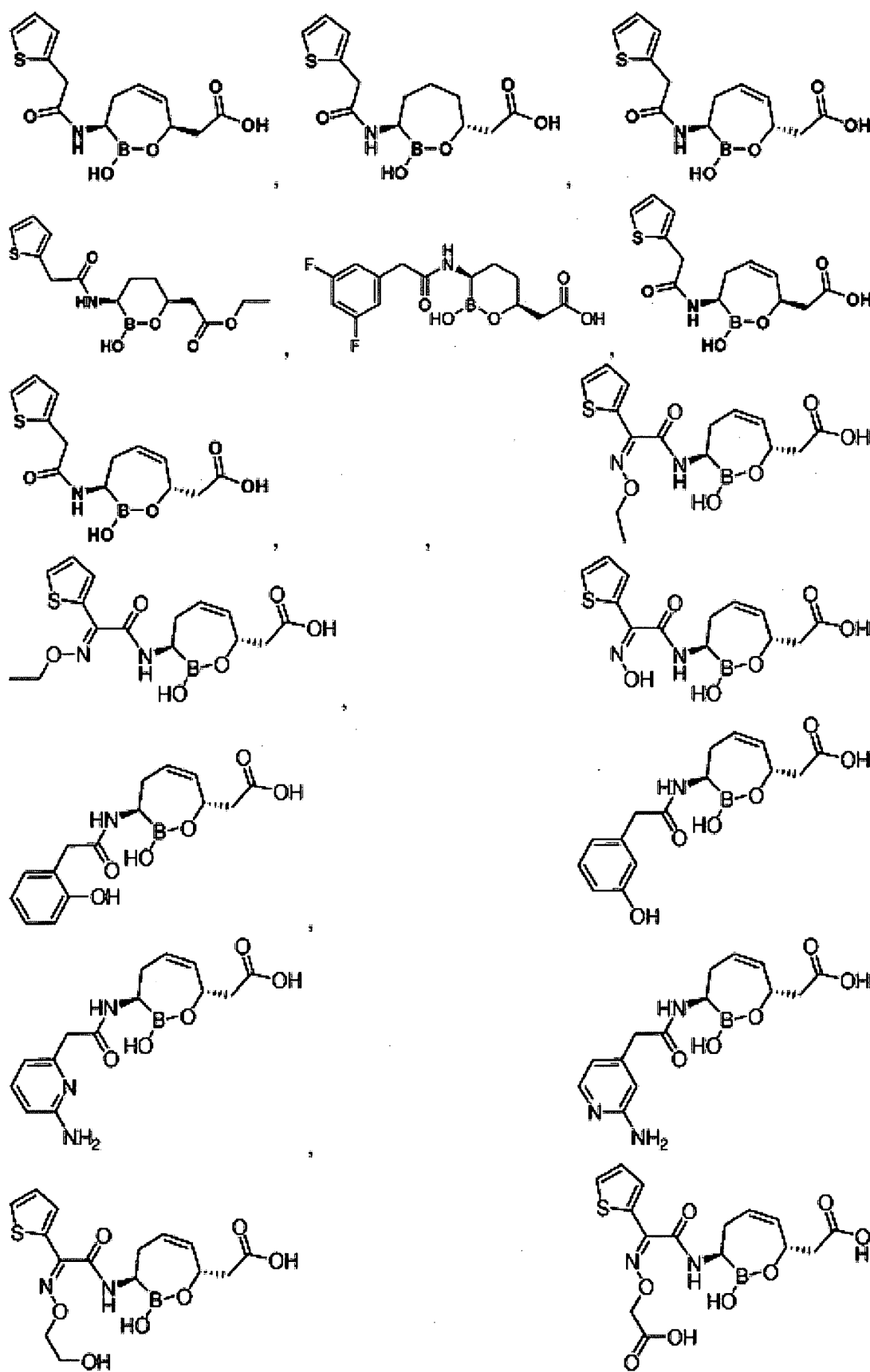
【化 1 3】



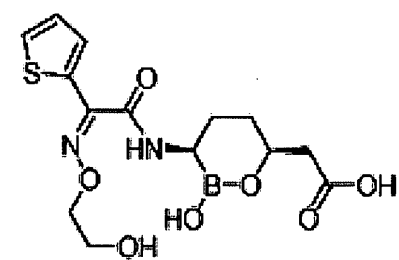
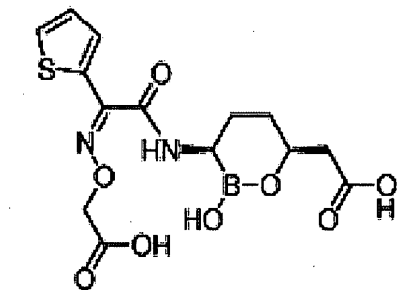
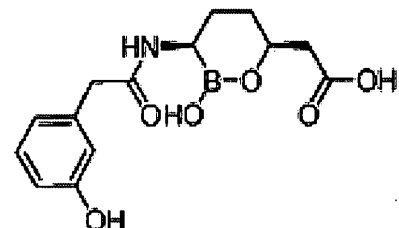
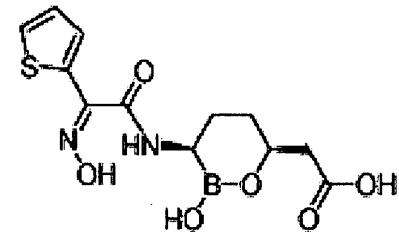
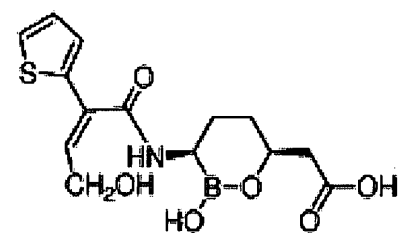
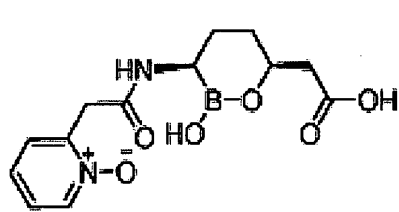
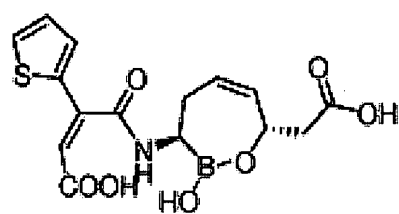
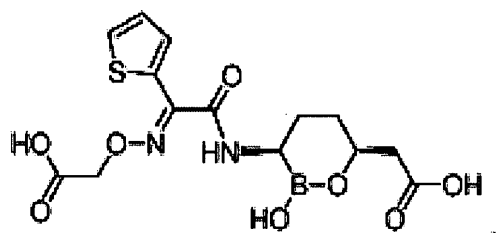
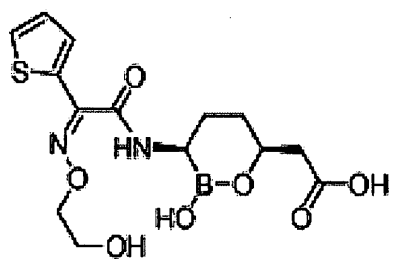
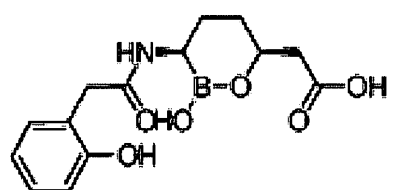
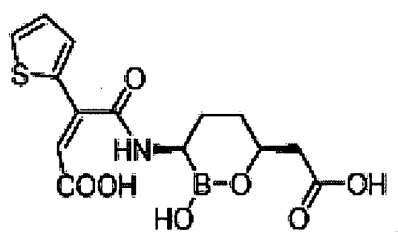
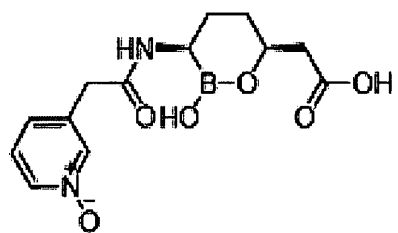
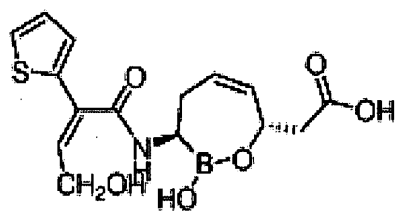
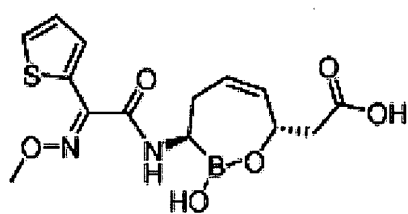
【化 1 4】



【化 15】



【化 1 6】



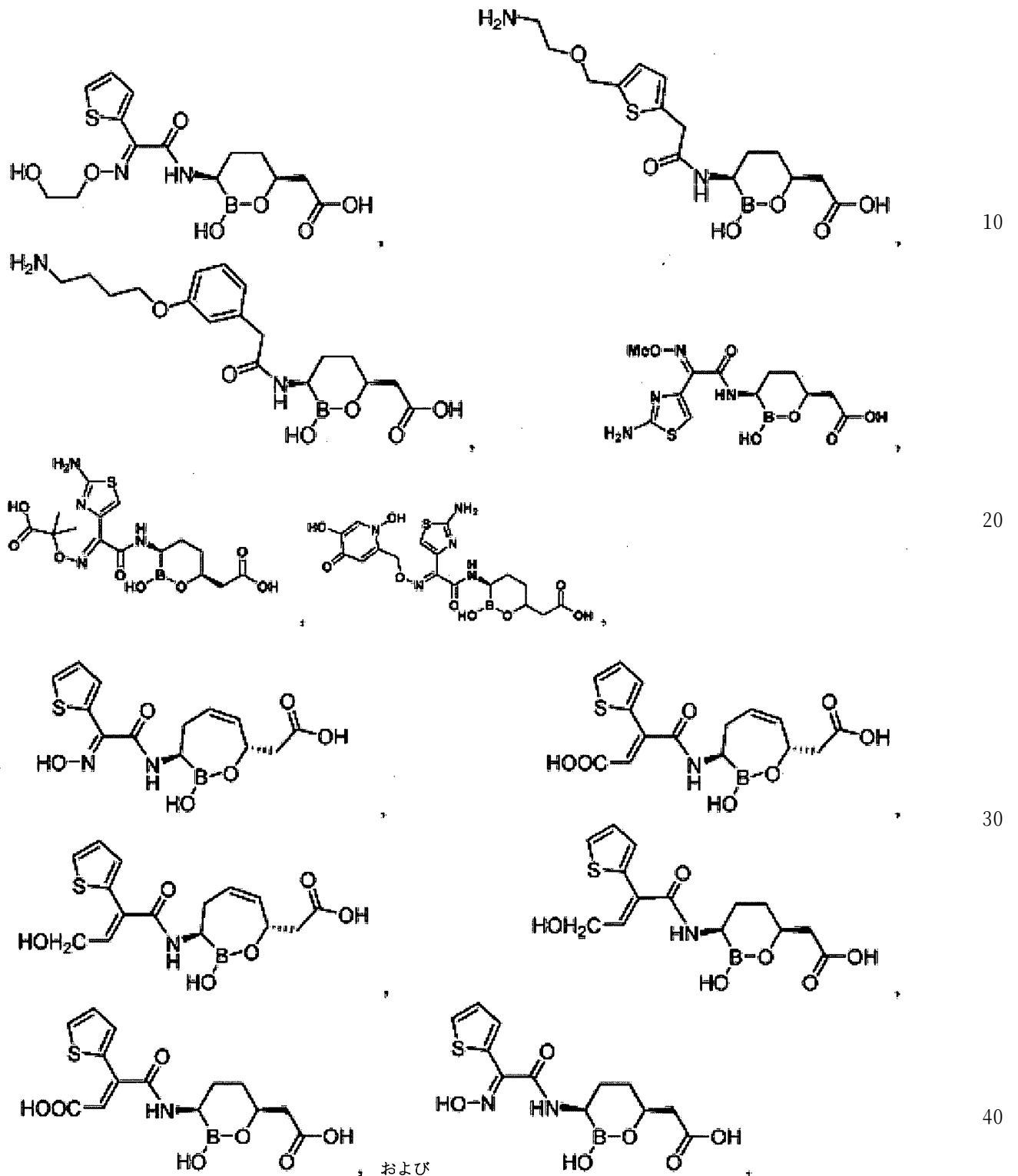
10

20

30

40

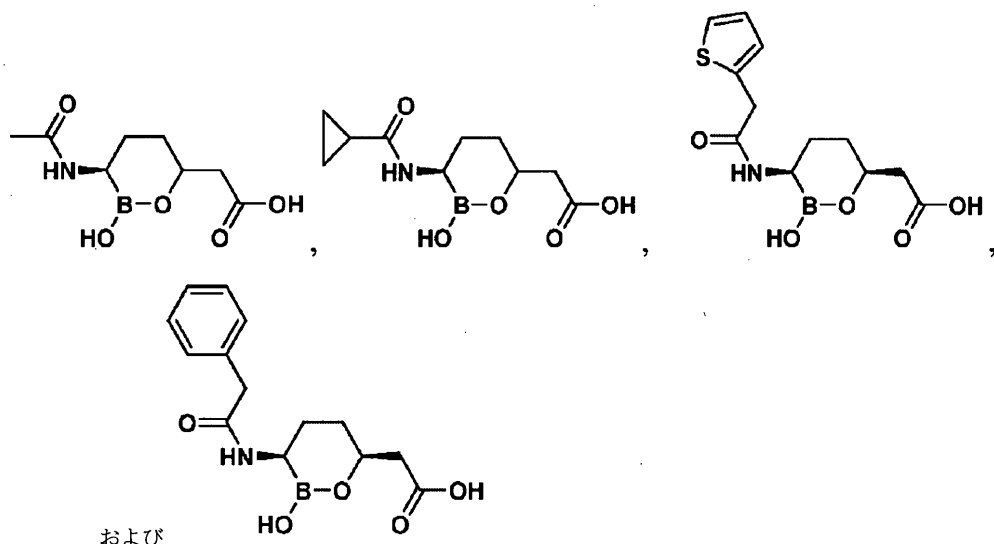
【化 17】



からなる群から選択される構造を有する、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 27】

【化 18】



10

からなる群から選択される構造を有する、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 28】

20

治療に有効な量の請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 29】

追加の薬剤をさらに含む、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

追加の薬剤が、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤または抗アレルギー剤から選択される、請求項29に記載の組成物。

【請求項 31】

追加の薬剤が、β-ラクタム抗細菌剤である、請求項30に記載の組成物。

【請求項 32】

30

β-ラクタムが、アモキシシリン、アンピシリン(ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン)、エピシリン、カルベニシリン(カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム(ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルベニシリン(G)、クロメトシリン、ベンザチンベンジルベニシリン、プロカインベンジルベニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルベニシリン(V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルベニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン(ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフル、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダロキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフポドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキシセフ、ラタモキシセフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフタロリン、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN

40

50

2416、セフチオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム、チゲノナム、カルモナム、RWJ-442831、RWJ-333441、またはRWJ-333442から選択される、請求項31に記載の組成物。

【請求項 3 3】

β -ラクタムが、セフタジジム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、またはパニペネムから選択される、請求項31に記載の組成物。

【請求項 3 4】

β -ラクタムが、アズトレオナム、チゲノナム、BAL30072、SYN2416またはカルモナムから選択される、請求項31に記載の組成物。

【請求項 3 5】

β -ラクタムがチゲノナムであり、
経口投与に適しており、
Xが $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ であり、かつ
 R^{12} が、 $\text{C}_1 \sim 9$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim 9$ アルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_1 \sim 9$ アルキル、および $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ からなる群から選択される、
請求項34に記載の組成物。

【請求項 3 6】

細菌感染の治療または予防において使用するための、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

細菌感染を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

【請求項 3 8】

追加の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 3 9】

追加の薬剤が、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤または抗アレルギー剤から選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項 4 0】

追加の薬剤が、 β -ラクタム抗細菌剤である、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 1】

β -ラクタムが、アモキシシリン、アンピシリン(ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン)、エピシリン、カルベニシリン(カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム(ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルベニシリン(G)、クロメトシリン、ベンザチンベンジルベニシリン、プロカインベンジルベニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルベニシリン(V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルベニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン(ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフル、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダロキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフボドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキシセフ、ラタモキシセフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフキノム、セフ

10

20

30

40

50

トビプロール、セフトロリン、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN2416、セフトオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム、チゲノナム、カルモナム、RWJ-442831、RWJ-333441、またはRWJ-333442から選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

β-ラクタムが、セフトジジム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、またはパニペネムから選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項43】

β-ラクタムが、アズトレオナム、チゲノナム、BAL30072、SYN2416、またはカルモナムから選択される、請求項40に記載の方法。

10

【請求項44】

対象が哺乳動物である、請求項37から43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

哺乳動物がヒトである、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

感染が、緑膿菌、蛍光菌、シュードモナス・アシドボランス、シュードモナス・アルカリゲネス、シュードモナス・プチダ、ステノトロホモナス・マルトフィリア、バークホルデリア・セパシア、エロモナス・ヒドロフィラ、大腸菌、シトロバクター・フロインディ、ネズミチフス菌、チフス菌、バラチフス菌、腸炎菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ、霊菌、野兎病菌、モルガン菌、ミラビリス変形菌、尋常変形菌、プロビデンシア・アルカリファシエンシス、プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・スチュアルティ、アシネトバクター・バウマニ、アシネトバクター・カルコアセチカス、アシネトバクター・ヘモリテュカス、腸炎エルシニア菌、ペスト菌、偽結核エルシニア菌、エルシニア・インターメディア、百日咳菌、パラ百日咳菌、気管支敗血症菌、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、ヘモフィルス・ヘモリテュクス、ヘモフィルス・パラヘモリテュクス、軟性下疳菌、パスツレラ・ムルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカ、ブランハメラ・カタラーリス、ヘリコバクター・ピロリ、カンピロバクター・フェタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、在郷軍人病菌、リステリア菌、淋菌、髄膜炎菌、キングセラ属、モラクセラ属、ガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ディスタソニス、バクテロイデス3452Aホモロジー群、バクテロイデス・ブルガータス、バクテロイデス・オバタス、バクテロイデス・シータイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、バクテロイデス・スプランクニカス、クロストリジウム・ディフィシレ、ヒト型結核菌、トリ型結核菌、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ、ライ菌、ジフテリア菌、コリネバクテリウム・ウルセランス、肺炎連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ、化膿連鎖球菌、大便連鎖球菌、エンテロコッカス・フェシウム、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・サプロフィテュクス、スタフィロコッカス・インターメジウス、フィロコッカス・ヒカス亜種ヒカス、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、またはスタフィロコッカス・サッカロリテュカスから選択される細菌を含む、請求項37から45のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

【請求項47】

感染が、緑膿菌、蛍光菌、ステノトロホモナス・マルトフィリア、大腸菌、シトロバクター・フロインディ、ネズミチフス菌、チフス菌、バラチフス菌、腸炎菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ、霊菌、アシネトバクター・カルコアセチカス、アシネトバクター・ヘモリテュカス、腸炎エルシニア菌、ペスト菌、偽結核エルシニア菌、エルシニア・インターメディア、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、ヘモフィルス・ヘモリテュクス、ヘモフィルス・パラヘモリテュクス、ヘリコバク

50

ター・ピロリ、カンピロバクター・フェタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、在郷軍人病菌、リステリア菌、淋菌、髄膜炎菌、モラクセラ属、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ブルガータス、バクテロイデス・オパタス、バクテロイデス・シータイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、またはバクテロイデス・スプランクニカスから選択される細菌を含む、請求項37から45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

細菌感染の治療または予防用の薬剤の調製における、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項49】

細菌感染を治療または予防するための追加の薬剤の使用をさらに含む、請求項48に記載の使用。

【請求項50】

追加の薬剤が、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、または抗アレルギー剤から選択される、請求項49に記載の使用。

【請求項51】

追加の薬剤が、 β -ラクタム抗細菌剤である、請求項50に記載の使用。

【請求項52】

β -ラクタムが、アモキシシリン、アンピシリン(ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン)、エピシリン、カルベニシリン(カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム(ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルペニシリン(G)、クロメトシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、プロカインベンジルペニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルペニシリン(V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン(ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフル、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダロキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフポドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキシフ、ラタモキシフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフタロリン、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN2416、セフチオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム、チゲノナム、カルモナム、RWJ-442831、RWJ-333441、またはRWJ-333442から選択される、請求項51に記載の使用。

【請求項53】

β -ラクタムが、セフタジジム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、またはパニペネムから選択される、請求項51に記載の使用。

【請求項54】

β -ラクタムが、アズトレオナム、チゲノナム、BAL30072、SYN2416、またはカルモナムから選択される、請求項51に記載の使用。

【請求項55】

対象が哺乳動物である、請求項48から54のいずれか一項に記載の使用。

【請求項56】

10

20

30

40

50

哺乳動物がヒトである、請求項55に記載の使用。

【請求項57】

感染が、緑膿菌、蛍光菌、シュードモナス・アシドボランズ、シュードモナス・アルカリゲネス、シュードモナス・プチダ、ステノトロホモナス・マルトフィリア、パークホルデリア・セパシア、エロモナス・ヒドロフィラ、大腸菌、シトロバクター・フロインディ、ネズミチフス菌、チフス菌、パラチフス菌、腸炎菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ、霊菌、野兎病菌、モルガン菌、ミラビリス変形菌、尋常変形菌、プロビデンシア・アルカリファシエンズ、プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・スチュアルティ、アシネトバクター・バウマニ、アシネトバクター・カルコアセチカス、アシネトバクター・ヘモリテュカス、腸炎エルシニア菌、ペスト菌、偽結核エルシニア菌、エルシニア・インターメディア、百日咳菌、パラ百日咳菌、気管支敗血症菌、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、ヘモフィルス・ヘモリテュクス、ヘモフィルス・パラヘモリテュクス、軟性下痢菌、パスツレラ・ムルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカ、ブランハメラ・カタラーリス、ヘリコバクター・ピロリ、カンピロバクター・フェタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、在郷軍人病菌、リステリア菌、淋菌、髄膜炎菌、キングラ属、モラクセラ属、ガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ディスタソニス、バクテロイデス3452Aホモロジー群、バクテロイデス・ブルガータス、バクテロイデス・オバタス、バクテロイデス・シータイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、バクテロイデス・スプランクニカス、クロストリジウム・ディフィシレ、ヒト型結核菌、トリ型結核菌、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ、ライ菌、ジフテリア菌、コリネバクテリウム・ウルセランス、肺炎連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ、化膿連鎖球菌、大便連鎖球菌、エンテロコッカス・フェシウム、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・サブロフィテュクス、スタフィロコッカス・インターメジウス、フィロコッカス・ヒカス亜種ヒカス、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、またはスタフィロコッカス・サッカロリテュカスから選択される細菌を含む、請求項48から56のいずれか一項に記載の使用。

【請求項58】

感染が、緑膿菌、蛍光菌、ステノトロホモナス・マルトフィリア、大腸菌、シトロバクター・フロインディ、ネズミチフス菌、チフス菌、パラチフス菌、腸炎菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ、霊菌、アシネトバクター・カルコアセチカス、アシネトバクター・ヘモリテュカス、腸炎エルシニア菌、ペスト菌、偽結核エルシニア菌、エルシニア・インターメディア、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、ヘモフィルス・ヘモリテュクス、ヘモフィルス・パラヘモリテュクス、ヘリコバクター・ピロリ、カンピロバクター・フェタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、在郷軍人病菌、リステリア菌、淋菌、髄膜炎菌、モラクセラ属、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ブルガータス、バクテロイデス・オバタス、バクテロイデス・シータイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、またはバクテロイデス・スプランクニカスから選択される細菌を含む、請求項48から56のいずれか一項に記載の使用。

【請求項59】

固体形態の請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物と、
固体形態の抗細菌剤と
を含む、無菌容器。

【請求項60】

抗細菌剤がβ-ラクタムである、請求項59に記載の容器。

【請求項61】

β-ラクタムが、アモキシシリン、アンピシリン(ピバンピシリン、ヘタシリン、パカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン)、エピシリン、カルベニシリン(カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム(ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルベニシリン(G)、クロメトシリン、ベンザチンベンジルベニシリン、プロカインベンジルベニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルベニシリン(V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルベニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン(ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフル、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダロキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフボドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキシフ、ラタモキシフ、セフェピム、セフォゾبران、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフタロリン、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN2416、セフチオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム、チゲノナム、カルモナム、RWJ-442831、RWJ-333441、またはRWJ-333442から選択される、請求項60に記載の容器。

【請求項62】

β-ラクタムが、セフタジジム、ビアペネム、トモペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、またはパニペネムから選択される、請求項60に記載の容器。

【請求項63】

β-ラクタムが、アズトレオナム、チゲノナム、BAL30072、SYN2416、またはカルモナムから選択される、請求項60に記載の容器。

【請求項64】

化合物および抗細菌剤がブレンドされている、請求項59から63のいずれか一項に記載の容器。

【請求項65】

化合物および抗細菌剤がブレンドされていない、請求項59から63のいずれか一項に記載の容器。

【請求項66】

化合物が結晶性形態である、請求項59から65のいずれか一項に記載の容器。

【請求項67】

抗細菌剤が結晶性形態である、請求項59から66のいずれか一項に記載の容器。

【請求項68】

化合物および抗菌剤が親液性物質である、請求項59から65のいずれか一項に記載の容器。

【請求項69】

化合物の抗細菌剤に対するモル比が、1:8から8:1までである、請求項59から68のいずれか一項に記載の容器。

【請求項70】

化合物の抗細菌剤に対するモル比が、1:2から2:1までである、請求項59から68のいずれか一項に記載の容器。

【請求項71】

化合物の抗細菌剤に対するモル比が1:1である、請求項59から68のいずれか一項に記載

の容器。

【請求項 7 2】

pH調整剤をさらに含む、請求項59から71のいずれか一項に記載の容器。

【請求項 7 3】

pH調整剤がNaOHを含む、請求項72に記載の容器。

【請求項 7 4】

pH調整剤がクエン酸を含む、請求項72に記載の容器。

【請求項 7 5】

投与用の医薬組成物を調製する方法であって、薬学的に許容される希釈剤を使用して、請求項59に記載の無菌容器の内容物を再構成するステップを含む方法。

10

【請求項 7 6】

希釈剤が生理食塩溶液を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 7】

希釈剤がデキストロース溶液を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 8】

投与の方法であって、請求項75に記載の再構成された溶液を、患者に静脈内投与するステップを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願

本願は、2010年8月10日に出願した米国仮出願第61/372,296号および2011年5月20日に
出願した同第61/488,655号の優先権を主張するものである。いずれも参照によりその全体が
本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、抗菌性化合物、組成物、治療剤としてのそれらの使用および調製に関する。
特に、本発明は、環状ボロン酸エステル化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

抗生物質は、この半世紀の間、感染性疾患の治療における有効な手段であった。抗生物
質療法の開発から1980年代後半まで、先進国において細菌感染はほぼ完全に制御されてい
た。しかしながら、抗生物質使用の苦難に対応して、複数の抵抗メカニズムが広まるよう
になり、抗細菌療法の臨床的有用性を脅かしている。抗生物質耐性株の増加は、主要な病
院およびケアセンターにおいて特に一般的となってきた。耐性株の増加の結果は、よ
り高い罹患率および死亡率、より長い患者の入院、ならびに治療費の増加が挙げられる。

30

【0004】

種々の細菌が、種々のβ-ラクタムの効能に対抗するβ-ラクタム不活性化酵素、すなわ
ち、β-ラクタマーゼを進化させた。β-ラクタマーゼは、それらのアミノ酸配列に基づき
、4つのクラス、すなわち、アンブラークラスA、B、CおよびDに分類することができる。
クラスA、CおよびDの酵素は活性部位セリンβ-ラクタマーゼを包含し、遭遇する頻度が低
いクラスBの酵素はZn依存性である。これらの酵素は、β-ラクタム抗生物質の化学的分解
を触媒して、それらを不活性にする。いくつかのβ-ラクタマーゼは、種々の細菌株およ
び種内ならびにそれらの間で移動することができる。細菌耐性の急速な広がりおよび多
剤耐性株の進化は、利用可能なβ-ラクタム治療の選択肢を厳しく制限している。

40

【0005】

アシネトバクター・バウマニ(*Acinetobacter baumannii*)等のクラスDのβ-ラクタマー
ゼ発現細菌株の増加は、新たな多剤耐性の脅威となった。A.バウマニ株は、A、CおよびD
クラスのβ-ラクタマーゼを発現する。OXAファミリー等、クラスDのβ-ラクタマーゼは、
カルバペネム系β-ラクタム抗生物質、例えば、MerckのPrimaxin (登録商標)の活性カル
バペネム成分であるイミペネムを破壊する際に特に有効である(Montefour, K.ら、Crit.

50

Care Nurse 2008、28、15; Perez, F.ら、Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008、6、26 9; Bou, G.、Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000、40、428. 20 06、50、2280; Bou, G.ら、J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000、44、1556)。このことは、細菌感染を治療および予防するためのその範疇における薬物の有効な使用に、差し迫った脅威を与えた。実際、カタログに掲載されているセリンベースのβ-ラクタマーゼの数は、1970年代には10未満であったものが300超の変異体にまで急上昇した。これらの問題は、セファロスポリンの5つの「世代」の開発を促進させた。臨床実践に最初に公表された際、広域スペクトルセファロスポリンは、普及しているクラスAのβ-ラクタマーゼ、TEM-1およびSHV-1によって加水分解に抵抗した。しかしながら、TEM-1およびSHV-1における単一アミノ酸置換の進化による耐性株の開発は、広域スペクトルβ-ラクタマーゼ(ESBL)表現型の出現をもたらした。 10

【0006】

イミペネム、ピアペネム、ドリペネム、メロペネムおよびエルタペネムを含むカルバペネムクラスの抗菌薬、ならびに他のβ-ラクタム抗生物質を加水分解する新しいβ-ラクタマーゼが、最近進化した。これらのカルバペネマーゼは、分子クラスA、BおよびDに属する。クラスAのKPC型カルバペネマーゼは、主として肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)においてであるが現在は他の腸内細菌科(*Enterobacteriaceae*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびアシネトバクター・バウマニにおいても報告されている。KPCカルバペネマーゼは、ノースカロライナ州において1996年に最初に記述されたが、それ以来、米国において広く普及した。こうしたカルバペネマーゼはニューヨーク都市圏において特に厄介となり、この地域では、主要な病院内における広がりおよび患者の罹患率について数例の報告が為された。これらの酵素は、仏国、ギリシャ、スウェーデン、英国においても最近報告されており、独国における大発生が最近報告された。カルバペネムによる耐性株の治療は、転帰不良と関連し得る。 20

【0007】

カルバペネムに対するβ-ラクタマーゼ媒介性耐性の別のメカニズムには、ベータ-ラクタマーゼの過剰産生と組み合わせられた透過性または排出メカニズムの組合せが関与する。一例は、緑膿菌中のイミペネムに対する耐性をもたらす、ampCベータ-ラクタマーゼの過剰産生に組み合わせられたポーリンの損失である。ampC β-ラクタマーゼの過剰産生と組み合わせられた排出ポンプ過剰発現は、メロペネム等のカルバペネムに対する耐性ももたらし得る。 30

【0008】

セリンベースのβ-ラクタマーゼには3つの主要な分子クラスがあり、これらのクラスのそれぞれがかなりの数のβ-ラクタマーゼ変異体を含有するため、1つまたは少数のβ-ラクタマーゼの阻害に治療的価値があるとは考えにくい。前時代的なβ-ラクタマーゼ阻害剤は、少なくともクラスAのカルバペネマーゼに対して、染色体およびプラスミド媒介性のクラスCのセファロスポリナーゼに対して、ならびにクラスDのオキサシリナーゼの多くに対して、ほとんど無効である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】W087/05297

【特許文献2】US7271186

【特許文献3】W02009064414

【特許文献4】W00946098

【特許文献5】米国特許第5,888,998号

【特許文献6】米国出願公開第2004/0019203号

【特許文献7】米国特許第4,822,786号

【特許文献8】W009064413

【非特許文献】

40

50

【 0 0 1 0 】

- 【非特許文献 1】Montefour, K.ら、Crit. Care Nurse 2008、28、15
- 【非特許文献 2】Perez, F.ら、Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008、6、269
- 【非特許文献 3】Bou, G.、Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000、40、428. 2006、50、2280
- 【非特許文献 4】Bou, G.ら、J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000、44、1556
- 【非特許文献 5】Merck Index、Merck & Company、Rahway、NJ.
- 【非特許文献 6】Gilmanら(編)(1990); GoodmanおよびGilman著: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Press
- 【非特許文献 7】Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005) 10
- 【非特許文献 8】Modern Pharmaceutics、第4版、第9および10章(BankerおよびRhodes編、2002)
- 【非特許文献 9】Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)
- 【非特許文献 10】Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)
- 【非特許文献 11】Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238~311
- 【非特許文献 12】Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech 2011、65 287~332 20
- 【非特許文献 13】Yoshikazu Ishiiら、「In Vitro Potentiation of Carbapenem with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates.」Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (2010年7月)
- 【非特許文献 14】March Advanced Organic Chemistry (Wiley)、CareyおよびSundberg、Advanced Organic Chemistry
- 【非特許文献 15】T. GreeneおよびP. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley & Sons (2007)
- 【非特許文献 16】J. Am. Chem. Soc. (1982)、104、1735~7 30
- 【非特許文献 17】Tetrahedron Lett. (2003)、44、1259~62
- 【非特許文献 18】Tetrahedron (2004)、60、10695~700
- 【非特許文献 19】Tetrahedron: Asymmetry、(1997)、8、1435~40
- 【非特許文献 20】Tetrahedron (1989)、45、1859~85
- 【非特許文献 21】J. Organomet. Chem. (1992)、431、255~70
- 【非特許文献 22】J. Am. Chem. Soc. (1990)、112、3964~969
- 【非特許文献 23】J. Am. Chem. Soc. (1989)、111、4399~402
- 【非特許文献 24】J. Am. Chem. Soc. (1988)、110、842~53
- 【非特許文献 25】J. Org. Chem. (1996)、61、7951~54
- 【非特許文献 26】Org. Lett. (2008)、10、3907~09 40
- 【非特許文献 27】Tetrahedron、(2000)、56、917~47
- 【非特許文献 28】Tetrahedron (2007)、63、8336~50
- 【非特許文献 29】J. Med. Chem. (1998)、41(6)、965~972
- 【非特許文献 30】Tetrahedron (2002)、58、9633~95
- 【非特許文献 31】Tetrahedron、(2002)、58、6545~54
- 【非特許文献 32】J. Med. Chem. 2011、54、2529~2591
- 【非特許文献 33】J. Org. Chem.、(1994)、59(17)、4760~4764
- 【非特許文献 34】J. Am. Chem. Soc. 2007、129、4175~4177
- 【非特許文献 35】J. Med. Chem.、(2010)、53、4654~4667
- 【非特許文献 36】NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards (N 50

CCLS). 1997、Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically - 第4版; Approved Standard. NCCLS Document M7-A4、17巻2号

【非特許文献37】Antimicrobial Combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine, Victor Lorian, M.D.編、第4版、1996、333～338頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、改良されたβ-ラクタマーゼ阻害剤が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0012】

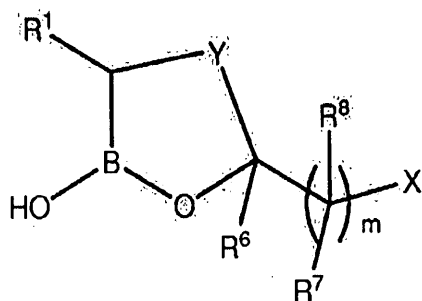
本発明は、抗菌剤およびその増強剤に関する。いくつかの実施形態は、化合物、組成物、医薬組成物、それらの使用および調製を含む。特に、いくつかの実施形態は、環状ポロン酸エステル誘導体に関する。

【0013】

いくつかの実施形態は、式Iの構造を有する化合物:

【0014】

【化1】



I

【0015】

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

Yは、Cl、F、CN、CF₃、-R⁹、-OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰および-C(=O)OR⁹からなる群から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている、C₁～₄アルキレンまたはC₂～₄アルケニレン結合(linker)であり、ここで、前記アルキレンまたはアルケニレン結合は、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているカルボシクリルまたは場合により置換されているヘテロシクリルと場合により縮合しており、

R¹は、-C₁～₉アルキル、-C₂～₉アルケニル、-C₂～₉アルキニル、-NR⁹R¹⁰、-C₁～₉アルキルR¹¹、-C₂～₉アルケニルR¹¹、-C₂～₉アルキニルR¹¹、-カルボシクリル-R¹¹、-CH(OH)C₁～₉アルキルR⁹、-CH(OH)C₂～₉アルケニルR⁹、-CH(OH)C₂～₉アルキニルR⁹、-CH(OH)カルボシクリル-R⁹、-C(=O)R⁹、-C(=O)C₁～₉アルキルR⁹、-C(=O)C₂～₉アルケニルR⁹、-C(=O)C₂～₉アルキニルR⁹、-C(=O)C₂～₉カルボシクリル-R⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)C(=O)R⁹、-N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)C(=O)OR⁹、-N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹、-N(R⁹)C(=O)C(=CR⁹R¹⁰)R⁹、-N(R⁹)C(=O)C₁～₄アルキルN(R⁹)C(=O)R⁹、-N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹、-C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰、-N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)SO₂R⁹、-N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰、-N=CHR⁹、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R⁶は、H、-C₁～₉アルキル、C₂～₉アルケニル、-C₂～₉アルキニル、カルボシクリル、-C

$_1 \sim _9$ アルキル R^{11} 、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル R^{11} 、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル R^{11} 、カルボシクリル- R^{11} 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C_1 \sim _9$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル CO_2R^9 およびカルボシクリル- CO_2R^9 からなる群から選択されるか、あるいは

(i) R^6 および R^7 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

(ii) R^6 および Y 中の炭素原子は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、または

(iii) R^6 は、それが結合している炭素がアリールまたはヘテロアリール環中に存在する環原子である場合、存在せず、

各 R^7 は、H、ハロ、 $-C_1 \sim _9$ アルキル、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_1 \sim _9$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル CO_2R^9 およびカルボシクリル- CO_2R^9 からなる群から独立に選択されるか、または独立に、

(i) R^6 および R^7 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

(ii) R^7 および R^8 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

(iii) R^7 および Y 中の炭素原子は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、または、

(iv) 下記の条件:

(a) Y は、 $C_3 \sim _4$ アルキレンまたは $C_3 \sim _4$ アルケニレン結合であり、

(b) R^6 は存在せず、

(c) R^7 および Y 中の炭素原子は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、かつ

(d) R^7 および Y によって形成された前記置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールの一部を形成する環原子に結合している各 R^8 は、存在しないのそれぞれが満たされ、

各 R^8 は、H、ハロ、 $-C_1 \sim _9$ アルキル、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_1 \sim _9$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル CO_2R^9 、カルボシクリル- CO_2R^9 からなる群から独立に選択されるか、または独立に、

(i) R^7 および R^8 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成するか、

(ii) ジェミナルな R^7 および R^8 は、一緒になって、 $-C_2 \sim _9$ アルケニレニル CO_2R^9 を形成するか、または

(iii) 置換または非置換アリールの一部を形成する環原子に結合している各 R^8 は存在せず、

各 R^9 は、H、 $-C_1 \sim _9$ アルキル、 $C_2 \sim _9$ アルケニル、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル、カルボシクリル、 $-C_1 \sim _9$ アルキル R^{11} 、 $-C_2 \sim _9$ アルケニル R^{11} 、 $-C_2 \sim _9$ アルキニル R^{11} 、カルボシクリル- R^{11} 、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

各 R^{10} は、H、 $-C_1 \sim _9$ アルキル、 $-OR^9$ 、 $-CH(=NH)$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

各 R^{11} は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

X は、H、 $-CO_2R^{12}$ 、およびカルボン酸同配体からなる群から選択され、

R^{12} は、H、 $C_1 \sim _9$ アルキル、 $-(CH_2)_0 \sim _3-R_{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)C_1 \sim _9$ アルキル、 $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)OC_1 \sim _9$ アルキルおよび $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$ からなる群から選択され、

各 R^{13} は、Hおよび $C_1 \sim _4$ アルキルからなる群から独立に選択され、かつ

10

20

30

40

50

mは、独立に、ゼロまたは1から2までの整数であり、

ここで、各 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_2 \sim 9$ アルケニルおよび $C_2 \sim 9$ アルキニルは、独立に、場合により置換されている]

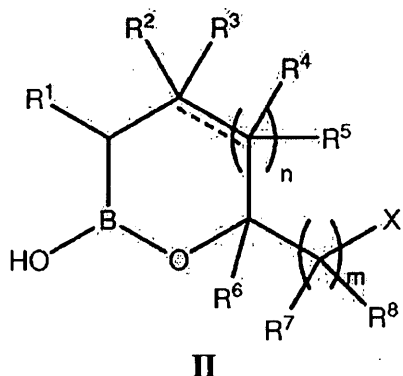
を含む。

【0016】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩は、式IIの構造:

【0017】

【化2】



【0018】

[式中、

破線および実線によって表される結合は、単結合および二重結合からなる群から選択される結合を表し、但し、こうした破線および実線は、nが1である場合には二重結合であり、

R^2 および R^4 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択されるか、あるいは、 R^2 および R^4 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成し、

R^3 および R^5 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択され、但し、破線および実線によって表される結合が二重結合であれば、 R^3 および R^5 は存在せず、かつ

nは、独立に、ゼロまたは1から2までの整数である]を有する。

【0019】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩は、式IIIaまたはIIIbの構造:

【0020】

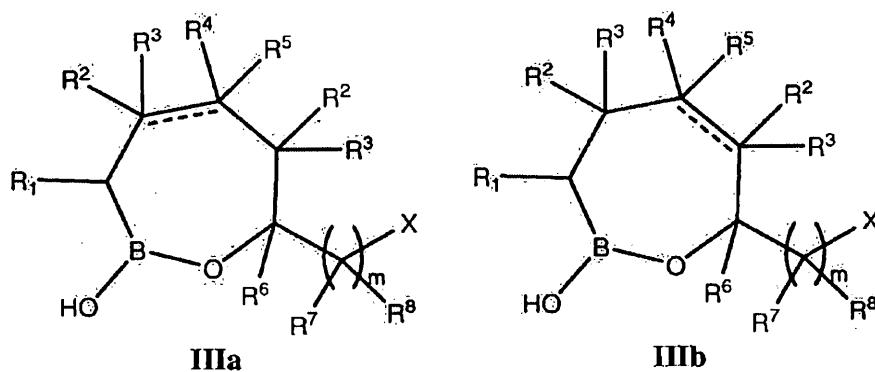
10

20

30

40

【化 3】



10

【0021】

[式中、

破線および実線によって表される結合は、単結合および二重結合からなる群から選択される結合を表し、

各 R^2 および R^4 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択されるか、あるいは、 R^2 および R^4 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成し、

20

各 R^3 および R^5 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択され、但し、破線および実線によって表される結合が二重結合であれば、 R^3 および R^5 は存在しない]

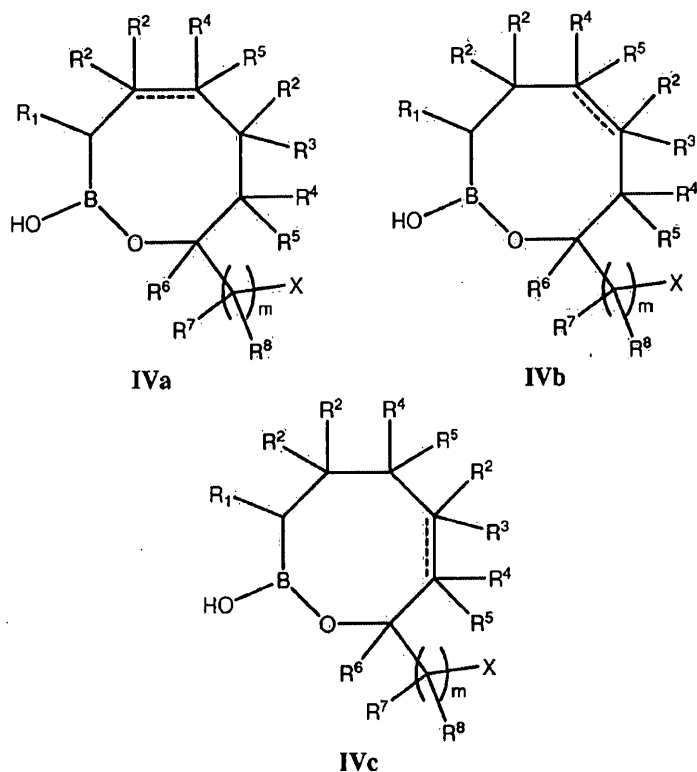
を有する。

【0022】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩は、式IVa、IVbまたはIVcの構造：

【0023】

【化 4】



10

20

【0024】

[式中、

破線および実線によって表される結合は、単結合および二重結合からなる群から選択される結合を表し、

各 R^2 および各 R^4 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択されるか、あるいは、 R^2 および R^4 は、それらが結合した原子と一緒にあって、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成し、

30

各 R^3 および各 R^5 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ および $-C(=O)OR^9$ からなる群から独立に選択され、但し、破線および実線によって表される結合が二重結合であれば、その結合を結合している炭素原子に結合した R^3 および R^5 は存在しない]。を有する。

【0025】

いくつかの実施形態は、治療に有効な量の前述の化合物のいずれか1つと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を包含する。

【0026】

いくつかの実施形態は、細菌感染の治療または予防において使用するための、前述の化合物または組成物のいずれか1つを含む。

40

【0027】

いくつかの実施形態は、細菌感染を治療または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の前述の化合物または組成物のいずれか1つを投与するステップを含む方法を包含する。

【0028】

いくつかの実施形態は、細菌感染の治療または予防用の薬剤の調製における、前述の化合物または組成物のいずれか1つの使用を含む。

【0029】

いくつかの実施形態は、別の組成物であるか、または同じ組成物中のいずれかである追

50

加の薬剤を投与するステップをさらに含む。

【0030】

いくつかの実施形態において、追加の薬剤は、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤または抗アレルギー剤を含む。

【0031】

いくつかの実施形態において、追加の薬剤は、 β -ラクタム等の抗細菌剤を含む。

【0032】

いくつかの実施形態において、 β -ラクタムは、アモキシシリン、アンピシリン(ピバンピシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン)、エピシリン、カルベニシリン(カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム(ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルペニシリン(G)、クロメトシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、プロカインベンジルペニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルペニシリン(V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン(ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシシン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフル、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフトジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダロキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフボドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキセフ、ラタモキセフ、セフェピム、セフォゾبران、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフタロリン、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN2416、セフチオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム(Aztreonam)、チゲノナム(Tigemonam)、カルモナム、RWJ-442831、RWJ-333441またはRWJ-333442を含む。

【0033】

いくつかの実施形態において、 β -ラクタムは、セフトジジム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネムまたはパニペネムを含む。

【0034】

いくつかの実施形態において、 β -ラクタムは、アズトレオナム、チゲノナム、BAL30072、SYN2416またはカルモナムから選択される。

【0035】

いくつかの実施形態において、 β -ラクタムのチゲノナム、組成物は経口投与に適しており、Xは $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ であり、かつ、 R^{12} は、 $\text{C}_1 \sim 9$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim 9$ アルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_1 \sim 9$ アルキルおよび $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ からなる群から選択される。

【0036】

いくつかの実施形態において、治療または予防される感染は、緑膿菌、蛍光菌(*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・アシドボランス(*Pseudomonas acidovorans*)、シュードモナス・アルカリゲネス(*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ(*Pseudomonas putida*)、ステノトロホモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア(*Burkholderia cepacia*)、エロモナス・ヒドロフィラ(*Aeromonas hydrophilia*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、シトロバクター・フロインディ(*Citrobacter freundii*)、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)、ネズミチフス菌(*Salmonella typhi*)、パラチフス菌(*Salmonella paratyphi*)、腸炎菌(*Salmonella enteritidis*)

、志賀赤痢菌(*Shigella dysenteriae*)、フレクスナー赤痢菌(*Shigella flexneri*)、ソンネ赤痢菌(*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカエ(*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ(*Klebsiella oxytoca*)、霊菌(*Serratia marcescens*)、野兔病菌(*Francisella tularensis*)、モルガン菌(*Morganella morganii*)、ミラビリス変形菌(*Proteus mirabilis*)、尋常変形菌(*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンス(*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ(*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティ(*Providencia stuartii*)、アシネトバクター・パウマニ、アシネトバクター・カルコアセチカス(*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリティカス(*Acinetobacter haemolyticus*)、腸炎エルシニア菌(*Yersinia enterocolitica*)、ペスト菌(*Yersinia pestis*)、偽結核エルシニア菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア(*Yersinia intermedia*)、百日咳菌(*Bordetella pertussis*)、パラ百日咳菌(*Bordetella parapertussis*)、気管支敗血症菌(*Bordetella bronchiseptica*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、パラインフルエンザ菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリティクス(*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリティクス(*Haemophilus parahaemolyticus*)、軟性下痢菌(*Haemophilus ducreyi*)、パスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*)、パスツレラ・ヘモリチカ(*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス(*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フェタス(*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ(*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)、コレラ菌(*Vibrio cholerae*)、腸炎ビブリオ菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、在郷軍人病菌(*Legionella pneumophila*)、リステリア菌(*Listeria monocytogenes*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、キングセラ属(*Kingella*)、モラクセラ属(*Moraxella*)、ガードネラ・バジナリス(*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス(*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス(*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス3452Aホモロジー群、バクテロイデス・ブルガータス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバタス(*Bacteroides ovatus*)、バクテロイデス・シータイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシイ(*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スプランクニカス(*Bacteroides splanchnicus*)、クロストリジウム・ディフィシレ(*Clostridium difficile*)、ヒト型結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、トリ型結核菌(*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ(*Mycobacterium intracellulare*)、ライ菌(*Mycobacterium leprae*)、ジフテリア菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ(*Streptococcus agalactiae*)、化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、大便連鎖球菌(*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サブロフィティクス(*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インターメジウス(*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ヒカス亜種ヒカス(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス(*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス(*Staphylococcus hominis*)またはスタフィロコッカス・サッカロリティカス(*Staphylococcus saccharolyticus*)を含む感染を包含する。

【0037】

いくつかの実施形態において、治療または予防される感染は、緑膿菌、蛍光菌、ステノトロホモナス・マルトフィリア、大腸菌、シトロバクター・フロインディ、ネズミチフス菌、チフス菌、パラチフス菌、腸炎菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、肺炎桿菌、クレブ

シエラ・オキシトカ、霊菌、アシネトバクター・カルコアセチカス、アシネトバクター・ヘモリティカス、腸炎エルシニア菌、ペスト菌、偽結核エルシニア菌、エルシニア・インターメディア、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、ヘモフィルス・ヘモリティクス、ヘモフィルス・パラヘモリティクス、ヘリコバクター・ピロリ、カンピロバクター・フェタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、在郷軍人病菌、リステリア菌、淋菌、髄膜炎菌、モラクセラ属、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ブルガータス、バクテロイデス・オバタス、バクテロイデス・シータイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、またはバクテロイデス・スプランクニカスを含む感染を包含する。

【0038】

10

いくつかの実施形態は、固体形態の前述の化合物のいずれか1つと、固体形態の抗菌剤とを含む、無菌容器を含む。いくつかの実施形態において、抗菌剤は、上述した追加の薬剤の1つである。いくつかの実施形態は、投与用の医薬組成物を調製する方法であって、薬学的に許容される希釈剤を使用して、無菌容器の内容物を再構成するステップを含む方法を含む。いくつかの実施形態において、再構成された溶液は、患者に静脈内投与される。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】スプラグドローラットへの投与後の時間の関数としての、環状ボロン酸エステル誘導体の血漿濃度プロファイルを示すグラフである。

20

【図2】スプラグドローラットへの投与後の時間の関数としての、図1の環状ボロン酸エステル誘導体のプロドラッグの血漿濃度プロファイルを示すグラフである。

【図3】環状ボロン酸エステル誘導体の結晶性形態のX線粉末回折を示す図である。

【図4】図3の結晶性形態について示差走査熱量測定および熱重量結果のオーバーレイを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0040】

本発明は、抗菌剤およびその増強剤に関する。いくつかの実施形態は、化合物、組成物、医薬組成物、調製の方法および治療の方法を含むそれらの使用を含む。特に、本発明は、環状ボロン酸エステル誘導体に関する。いくつかの実施形態において、こうした環状ボロン酸エステル誘導体は、上述した通り、式I、II、IIIa、IIIb、IVa、IVbまたはIVcの構造を有する。

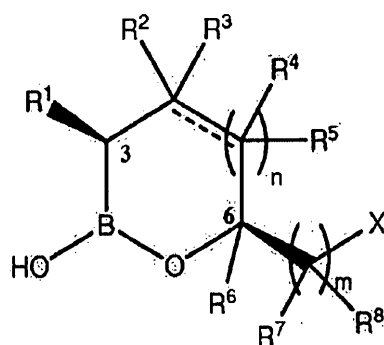
30

【0041】

式IIの化合物のいくつかの実施形態は、式IIaにおいて示される定義された3,6-シス-立体化学:

【0042】

【化5】



40

IIa

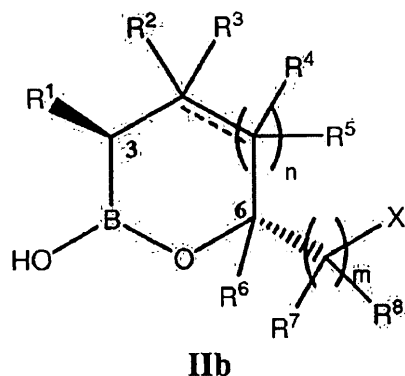
【0043】

50

【 0 0 4 4 】

【 0 0 4 5 】

【化 6】



10

【 0 0 4 6 】

20

【 0 0 4 7 】

30

40

50

Xは、H、 $-\text{CO}_2\text{H}$ およびカルボン酸同配体からなる群から選択される。

【0048】

式II、IIaまたはIIbの化合物のいくつかの実施形態において、nは1である。

【0049】

式II、IIaまたはIIbの化合物のいくつかの実施形態において、nはゼロである。

【0050】

式II、IIaまたはIIbの化合物のいくつかの実施形態において、nは2である。

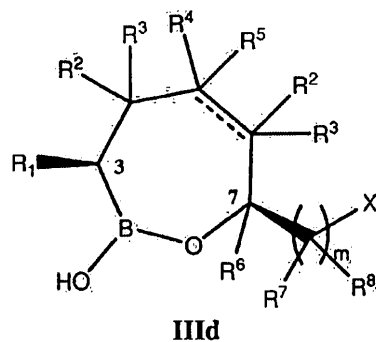
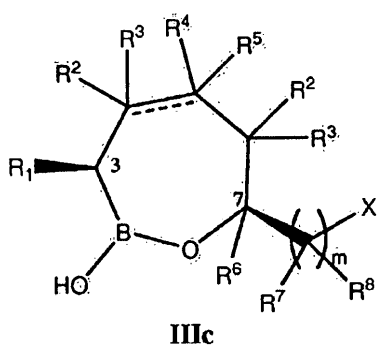
【0051】

式IIIaまたはIIIbの化合物のいくつかの実施形態は、式IIIcおよびIIIdにおいて示される3,7-シス-立体化学

10

【0052】

【化7】



20

【0053】

を有し、または薬学的に許容されるその塩である。

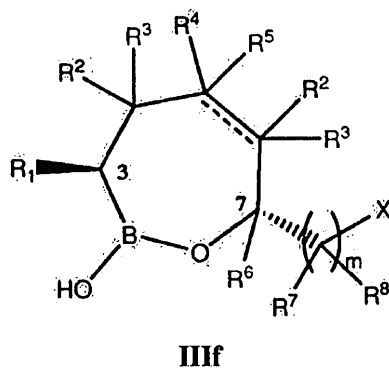
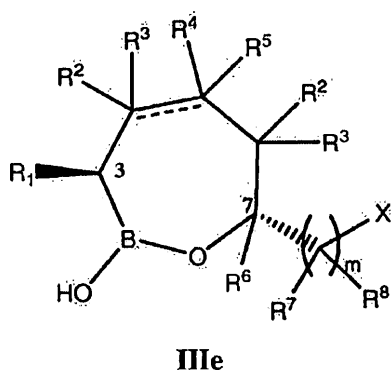
【0054】

式IIIaまたはIIIbの化合物のいくつかの実施形態は、式IIIeおよびIIIfにおいて示される3,7-トランス-立体化学

【0055】

【化8】

30



40

【0056】

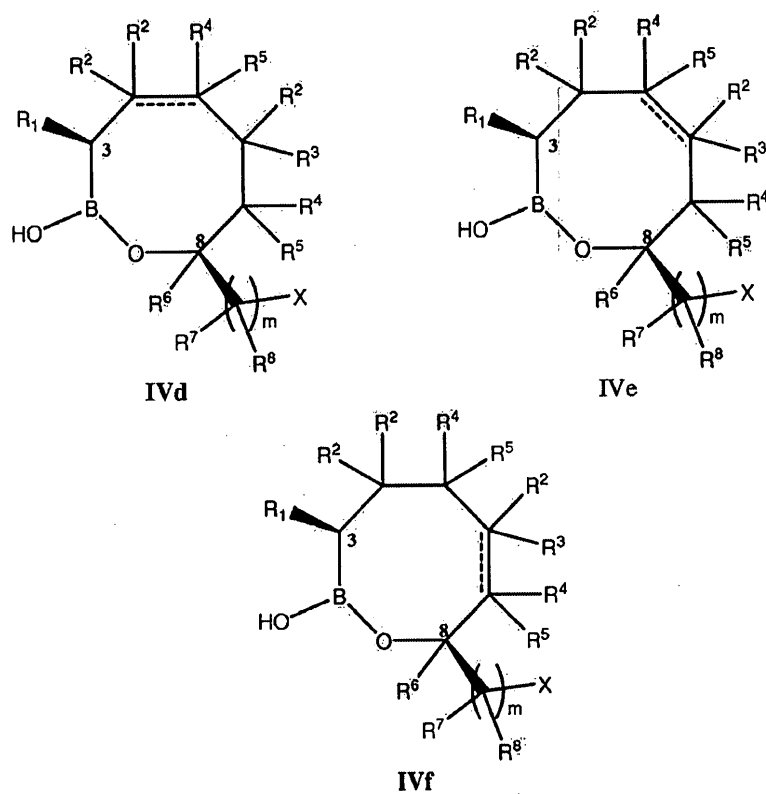
を有し、または薬学的に許容されるその塩である。

【0057】

式IVa、IVbまたはIVcの化合物のいくつかの実施形態は、式IVd、IVeおよびIVfにおいて示される3,8-シス-立体化学

【0058】

【化 9】



10

20

【0059】

を有し、または薬学的に許容されるその塩である。

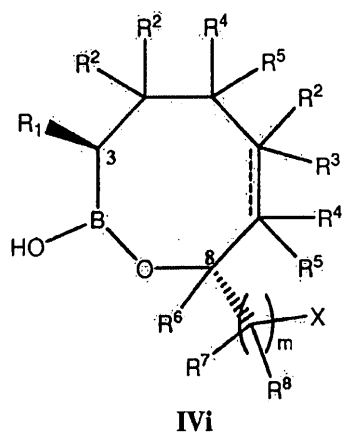
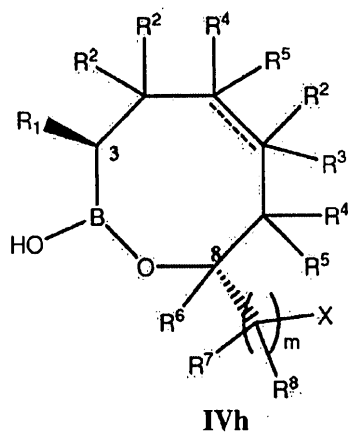
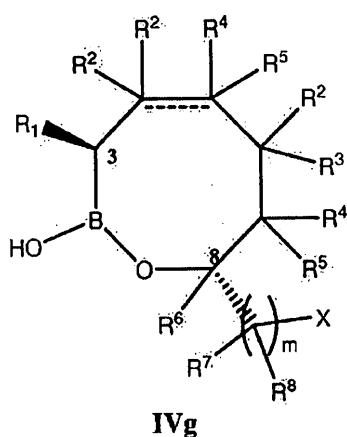
【0060】

式IVa、IVbまたはIVcの化合物のいくつかの実施形態は、式IVg、IVhおよびIViにおいて示される3,8-トランス-立体化学

【0061】

30

【化 10】



【0062】

を有し、または薬学的に許容されるその塩である。

【0063】

式II、IIa、IIIa、IIIb、IIIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、各R²、R³、R⁴およびR⁵は水素である。

【0064】

式II、IIa、IIIa、IIIb、IIIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも1つのR²は置換または非置換アリールである。

【0065】

式II、IIa、IIIa、IIIb、IIIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも1つのR⁴は置換または非置換アリールである。

【0066】

式II、IIa、IIIa、IIIb、IIIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも1つのR²およびR⁴は、それらが結合した原子と一緒に、置換または非置換アリールを形成する。

【0067】

式II、IIa、IIIa、IIIb、IIIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、破線および実線によって表される結合は単結合である。他の実施形態において、破線および実線によって表される結合は二重結合である。

【0068】

式I、II、IIa、IIIa、IIIb、IIIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV

10

20

30

40

50

iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 ならびに各 R^7 および R^8 は水素である。

【0069】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_1\sim 9$ アルキル R^{11} である。いくつかのそのような実施形態において、 R^{11} は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかのそのような実施形態において、 R^{11} はチエン-2-イルである。

【0070】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^9)\text{R}^{9'}$ [式中、 $R^{9'}$ は、 $\text{C}_1\sim 9$ アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換カルボシクリルおよび置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から選択される]である。

10

【0071】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_1\sim 9$ アルキル R^{11} である。いくつかのそのような実施形態において、 R^{11} は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。

【0072】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{9'}$ [式中、 $R^{9'}$ は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルである]である。

20

【0073】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ である。

【0074】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{C}_1\sim 9$ アルキル R^{11} である。

30

【0075】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_1\sim 9$ アルキル R^9 である。

【0076】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\sim 9$ アルキル R^9 である。

【0077】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ である。

【0078】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ である。

40

【0079】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ である。

【0080】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIViの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\sim 4$ アルキル $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ である。

【0081】

50

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$ である。

【0082】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$ である。

【0083】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$ である。

【0084】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(=O)C(=NR^{10})R^9$ である。 10

【0085】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-N(R^9)SO_2R^9$ である。

【0086】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$ である。

【0087】

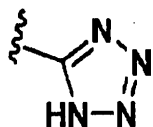
式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、Xは $-CO_2H$ である。 20

【0088】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、Xはカルボン酸同配体である。いくつかのそのような実施形態において、こうしたカルボン酸同配体は、 $-P(O)(OR^9)_2$ 、 $-P(O)(R^9)(OR^9)$ 、 $-P(O)(OR^{12'})_2$ 、 $-P(O)(R^9)(OR^{12'})$ 、 $-CON(R^9)OH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2N(R^9)OH$ および

【0089】

【化11】



30

【0090】

[式中、 $R^{12'}$ は、H、 R_{11} 、 $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1\sim 9}$ アルキルおよび $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$ からなる群から選択される]からなる群から選択される。

【0091】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、mは1である。 40

【0092】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 、 R^7 および R^8 はHである。

【0093】

式I、II、IIa、IIIa、IIb、IIc、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVhおよびIV iの化合物のいくつかの実施形態において、 R^7 はHであり、 R^8 は $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 であり、かつ R^9 はHである。

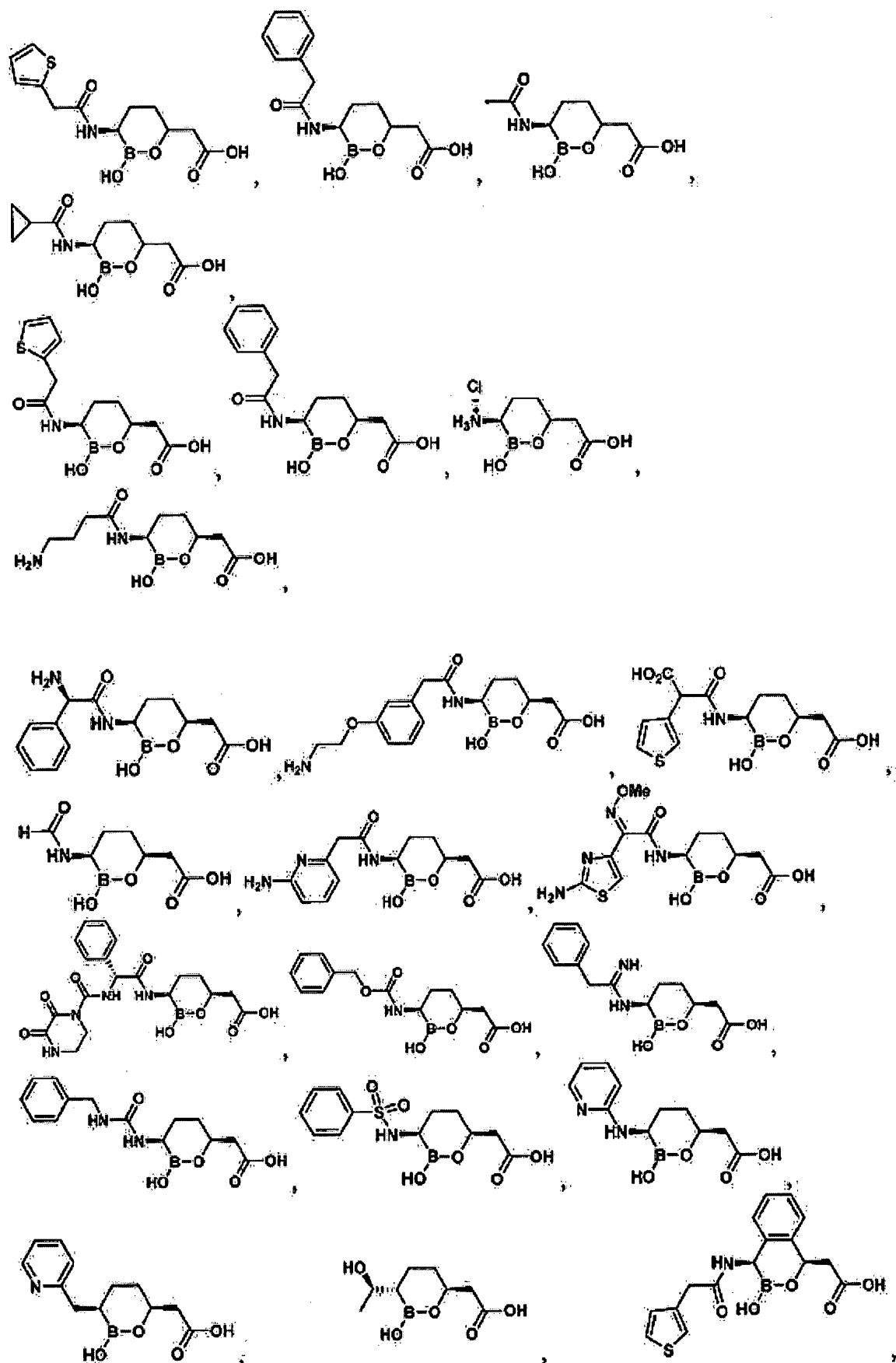
【0094】

いくつかの実施形態は、

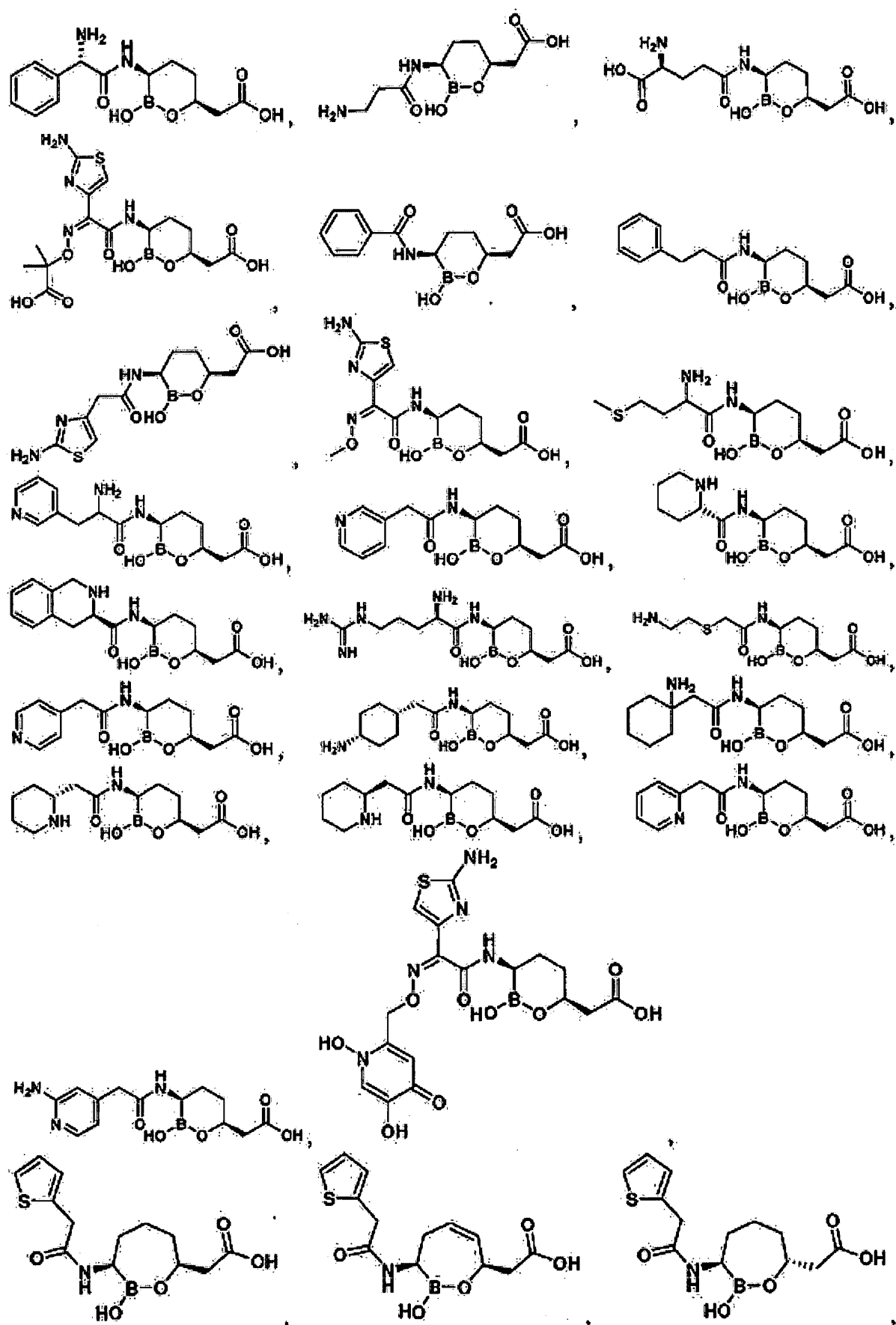
【0095】

50

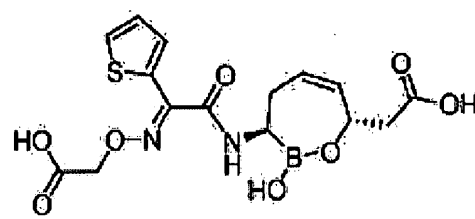
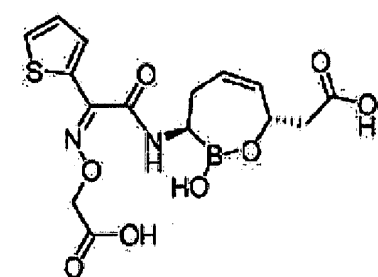
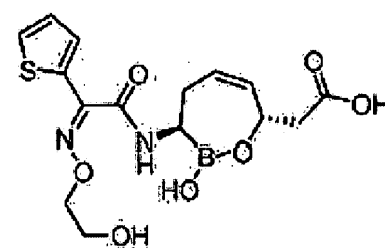
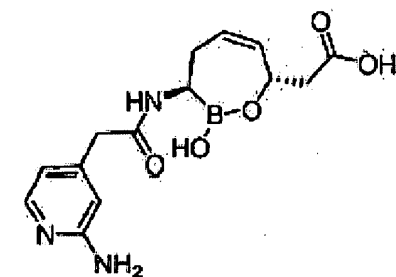
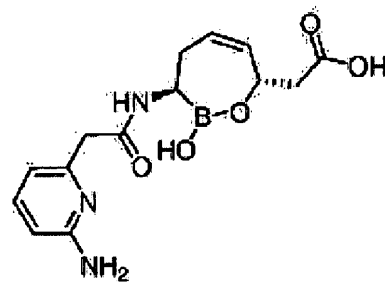
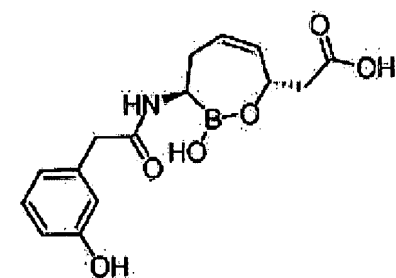
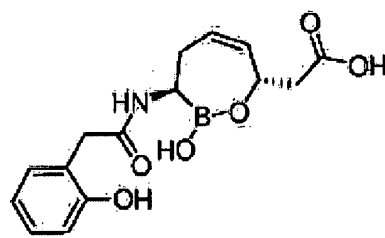
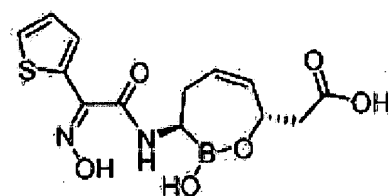
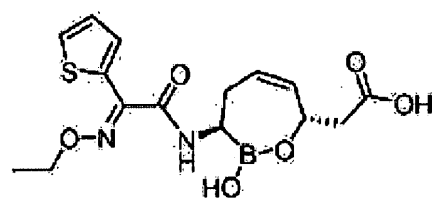
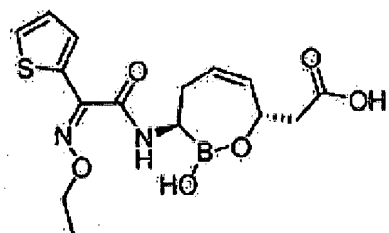
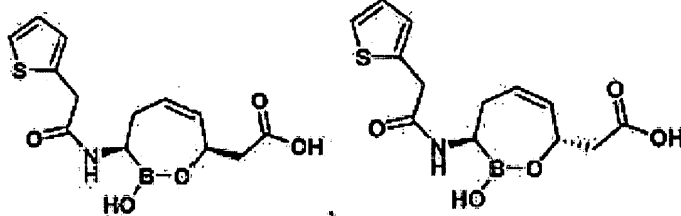
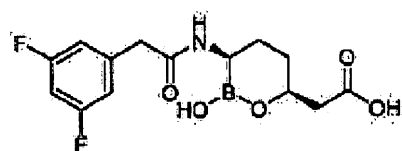
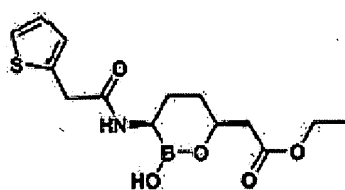
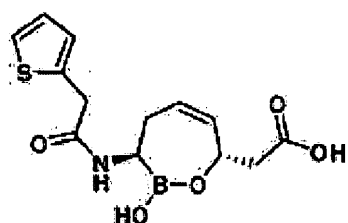
【化 1 2】



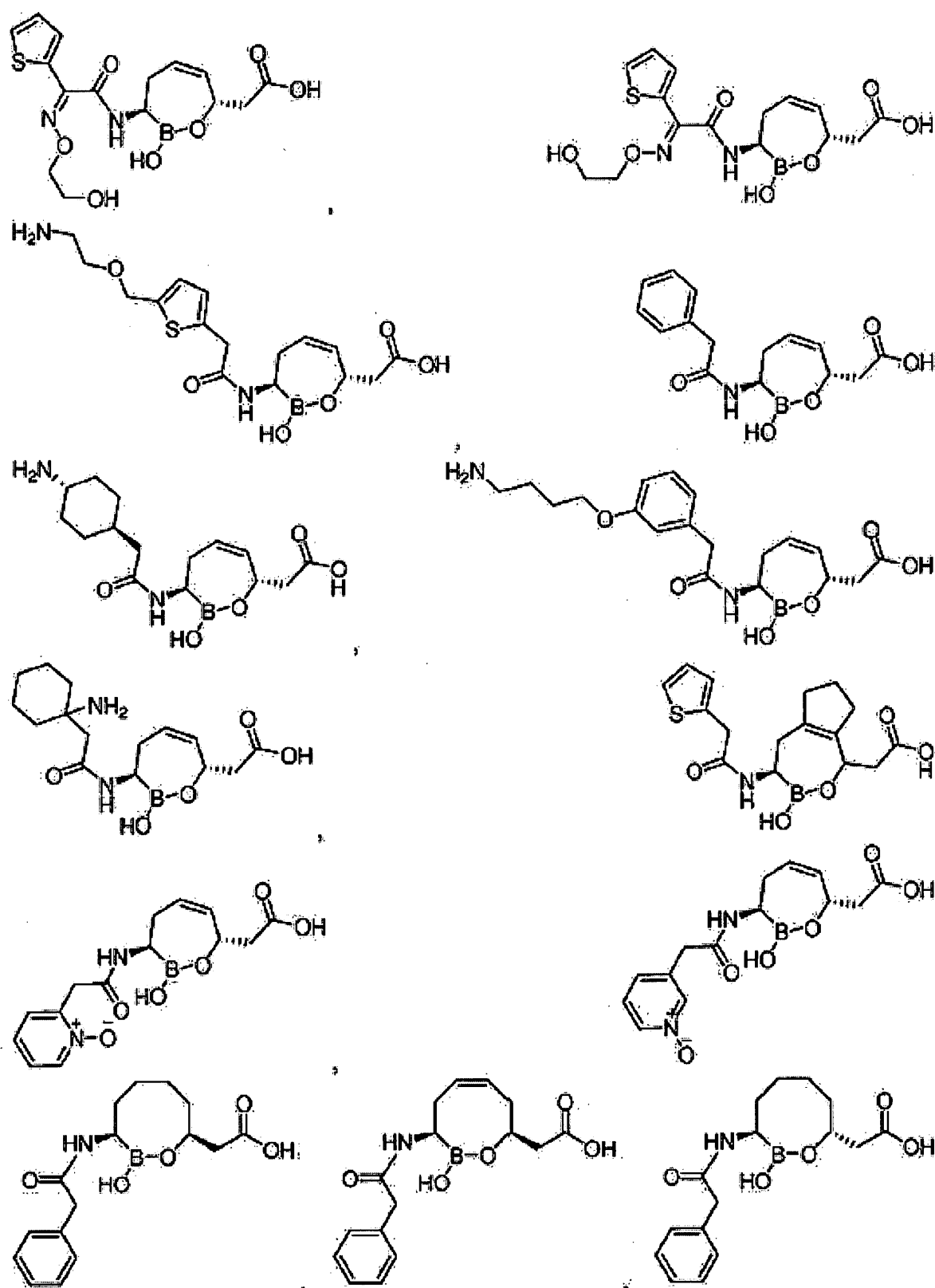
【化 1 3】



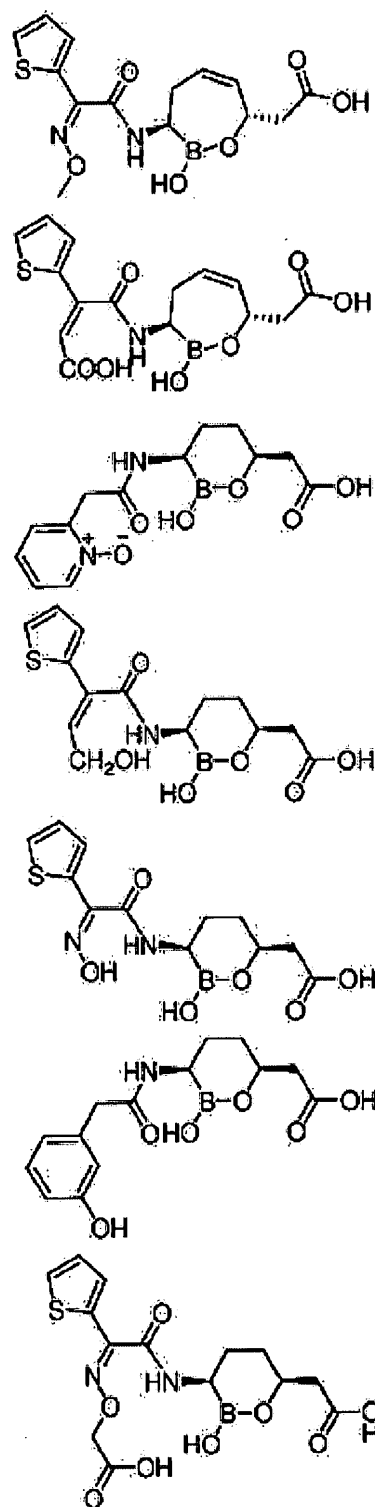
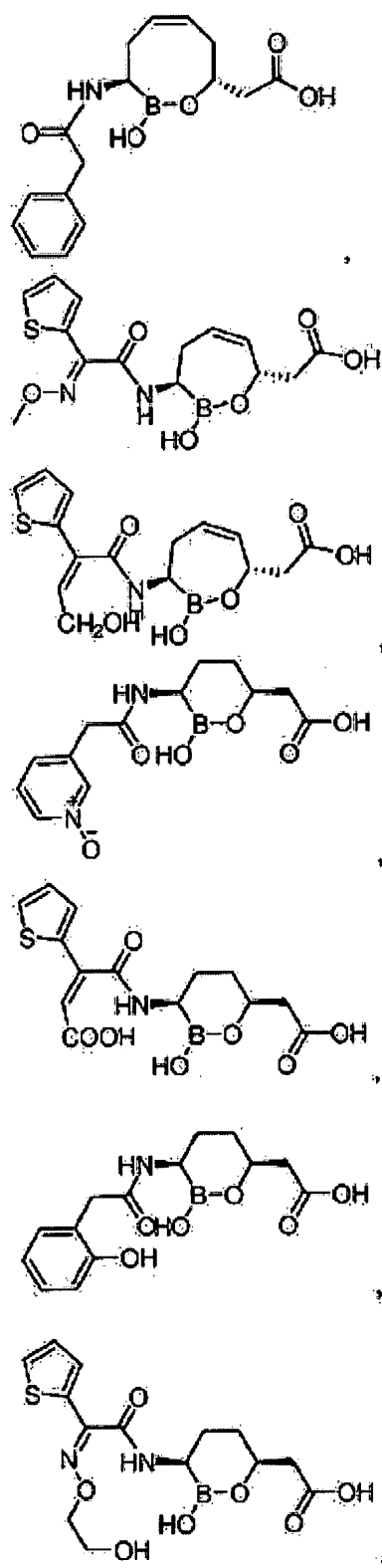
【化 1 4】



【化 1 5】



【化 16】



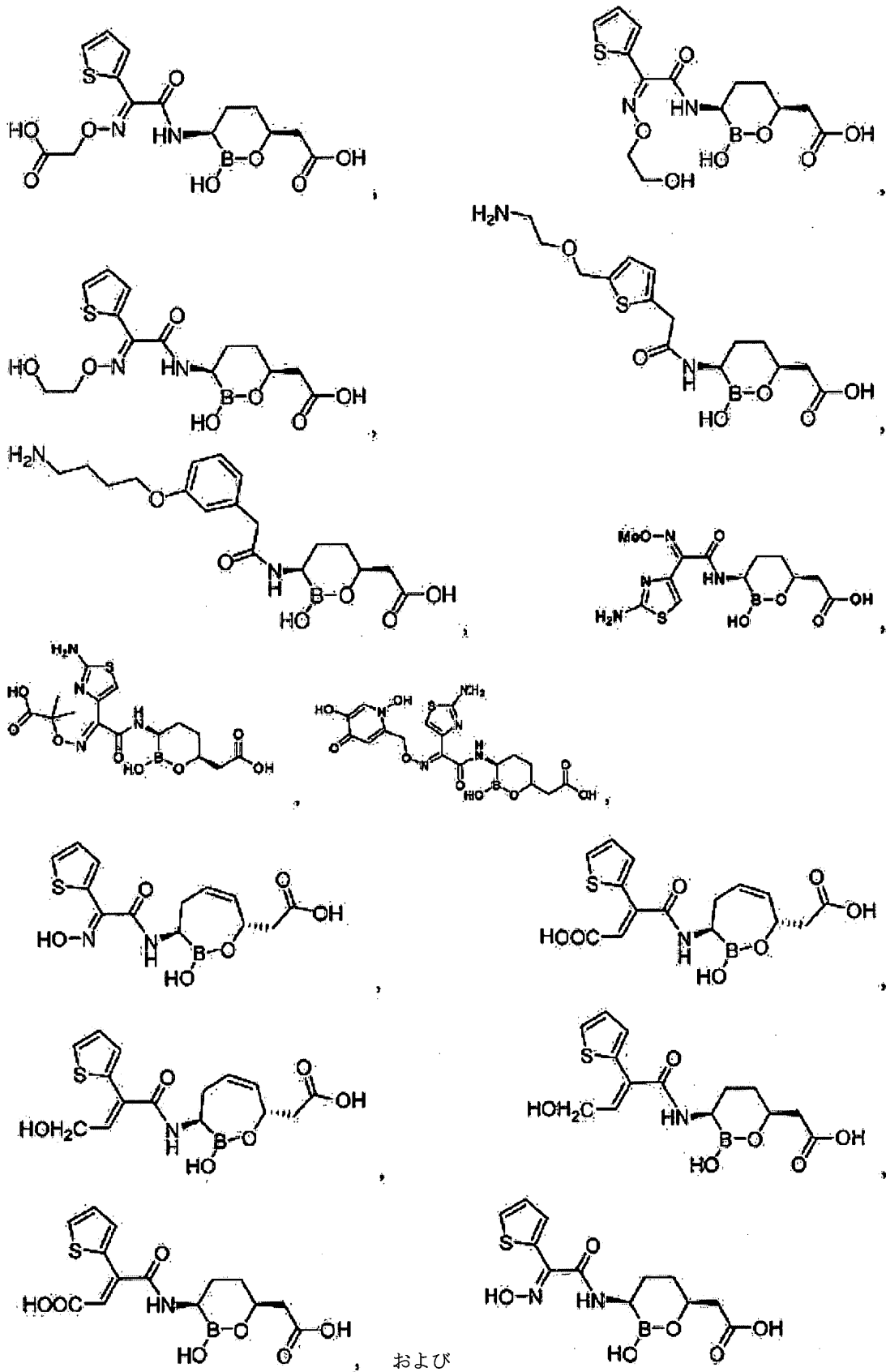
10

20

30

40

【化 17】

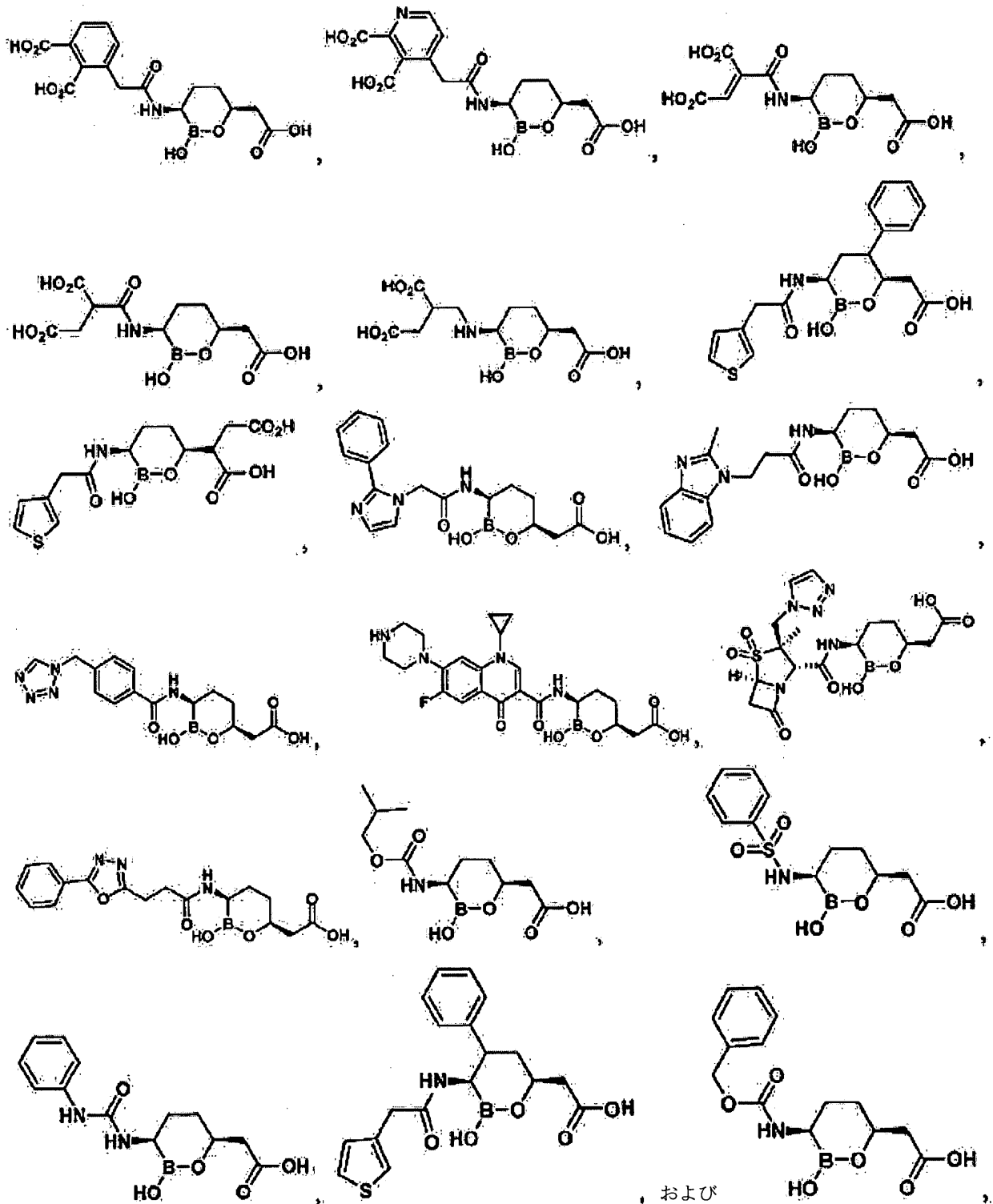


【0096】

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0097】

いくつかの実施形態は、
 【0098】
 【化18】



【0099】

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0100】

定義

用語および置換基は、特に定義しない限り、それらの普通の意味が与えられており、紹介される際に定義され、特に指定しない限り、それらの定義を全体にわたって保持し、特

に指定しない限り、単独であるか別の基の一部としてであるかにかかわらず、それらの定義を保持することができる。

【0101】

本明細書において使用される場合、「アルキル」は、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチルおよびペンチル等、炭素および水素のみを含有する分枝鎖または直鎖の飽和化学基を意味する。種々の実施形態において、アルキル基は、非置換であってもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、スルホニルオキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、もしくは保護基で適切にブロックされ得る他の官能基で置換されていてもよい。典型的には、アルキル基は、1から20個の炭素原子、1から9個の炭素原子、好ましくは1から6個、より好ましくは1から5個の炭素原子を含むことになる。

10

【0102】

本明細書において使用される場合、「アルケニル」は、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等、炭素および水素のみを含有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の化学基を意味する。種々の実施形態において、アルケニルは、非置換であってもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、スルホニルオキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、もしくは保護基で適切にブロックされ得る他の官能基で置換されていてもよい。典型的には、アルケニル基は、2から20個の炭素原子、2から9個の炭素原子、好ましくは2から6個、より好ましくは2から5個の炭素原子を含むことになる。

20

【0103】

本明細書において使用される場合、「アルキニル」は、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル等、炭素および水素のみを含有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖または分枝鎖の化学基を意味する。種々の実施形態において、アルキニルは、非置換であってもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、スルホニルオキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、もしくは保護基で適切にブロックされ得る他の官能基で置換されていてもよい。典型的には、アルキニル基は、2から20個の炭素原子、2から9個の炭素原子、好ましくは2から6個、より好ましくは2から5個の炭素原子を含むことになる。

30

【0104】

本明細書において使用される場合、「カルボシクリル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニル等、環系骨格中に炭素原子のみを含有する非芳香族環式環系を意味する。カルボシクリルは、多重縮合環を包含し得る。カルボシクリルは、任意の飽和度を有し得、但し、環系中の少なくとも1つの環は芳香族ではない。種々の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換であってもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、ハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、もしくは保護基で適切にブロックされ得る他の官能基で置換されていてもよい。典型的には、カルボシクリル基は、3から10個、好ましくは3から6個の炭素原子を含むことになる。

40

【0105】

本明細書において使用される場合、「シクロアルキル」は、完全飽和したカルボシクリル環系を意味する。例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロ

50

ヘキシルを含む。

【0106】

本明細書において使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有するカルボシクリル環系を意味する。例は、シクロヘキセニルである。

【0107】

本明細書において使用される場合、「低級アルキル」は、アルキルのサブセットを意味し、そのため、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素置換基である。好ましい低級アルキルは、1から約4個の炭素のものであり、分枝鎖状であっても直鎖状であってもよい。低級アルキルの例としては、ブチル、プロピル、イソプロピル、エチルおよびメチルが挙げられる。同様に、術語「低級」を使用するラジカルは、ラジカル部のアルキル部に好ましくは1から約4個の炭素を有するラジカルを指す。

10

【0108】

本明細書において使用される場合、「アリール」は、単環(例えば、フェニル)または多重縮合環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有し、環骨格中に炭素原子のみが存在する、芳香族ラジカルを意味する。種々の実施形態において、アリール基は、非置換であってもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、および他の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態は、アルコキシ基での置換を包含し、これを、1つまたは複数の置換基、例えば、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、および他の置換基でさらに置換してよい。好ましいアリールは、フェニルである。

20

【0109】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、環骨格中に1個または複数のヘテロ原子(例えば、N、OまたはS)を有する芳香族ラジカルを意味し、単環(例えば、ピリジン)または多重縮合環(例えば、キノリン)を包含し得る。種々の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換であってもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、および他の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジル(pyridyl)、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル(pyrolyl)、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、キノリニル、キナゾリニル他が挙げられる。

30

【0110】

これらの定義において、アリールおよびヘテロアリール環上での置換は、ある特定の実施形態の範囲内であることが意図されている。置換が発生している場合、ラジカルは置換アリールまたは置換ヘテロアリールと呼ばれる。好ましくは1から3個、より好ましくは1または2個の置換基がアリール環上で発生する。多くの置換基が有用となるが、好ましい置換基としては、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、メルカプト等、アリール化合物において通常見られるものが挙げられる。

40

【0111】

本明細書において使用される場合、「アミド(amide)」または「アミド(amido)」は、 $RN(R')CO-$ (R = アルキルの場合、アルカミノカルボニル-) および $RCONR'-$ (R = アルキルの場合、アルキルカルボニルアミノ-) の両方を含む。「アミド(amide)」または「アミド(amido)」は、 $H-CON-$ 、アルキル- $CON-$ 、カルボシクリル- $CON-$ 、アリール- $CON-$ 、ヘテロアリール- $CON-$ またはヘテロシクリル- $CON-$ 基を包含し、ここで、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記述されている通りである。

【0112】

本明細書において使用される場合、用語「エステル」は、 $ROCO-$ (R = アルキルの場合、

50

アルコキシカルボニル-)およびRCOO- (R =アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシ-)の両方を含む。

【0113】

本明細書において使用される場合、「アシル」は、H-CO-、アルキル-CO-、カルボシクリル-CO-、アリール-CO-、ヘテロアリール-CO-またはヘテロシクリル-CO-基を意味し、ここで、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記述されている通りである。好ましいアシルは、低級アルキルを含有する。例示的なアルキルアシル基としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、t-ブチルアセチル、ブタノイルおよびパルミトイルが挙げられる。

【0114】

10

本明細書において使用される場合、「ハロまたはハロゲン化物」は、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子ラジカルである。クロロおよびフルオロは、好ましいハロゲン化物である。用語「ハロ」は、時に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」と称される用語も意図している。

【0115】

20

本明細書において使用される場合、「ヘテロシクリル」は、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環式環系を意味する。ヘテロシクリルは、多重縮合環を包含し得る。ヘテロシクリルは、任意の飽和度を有し得、但し、環系中の少なくとも1つの環は芳香族ではない。ヘテロ原子は、環系中の非芳香族または芳香族環のいずれかにおいて存在し得る。種々の実施形態において、ヘテロシクリルは、非置換であってもよく、または1つまたは複数の置換基、例えば、ハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、他の置換基で置換されていてもよく、任意の利用可能な原子価、好ましくは任意の利用可能な炭素または窒素を介して他の基に結合している。好ましい複素環は、5~7員のものである。6員の単環式複素環において、ヘテロ原子は、O、NまたはSのうちの1から最大3個から選択され、複素環が5員である場合、好ましくはO、NまたはSから選択される1または2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクリルの例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、インドリニルおよびジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。

30

【0116】

本明細書において使用される場合、「置換アミノ」は、1または2つのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基によって置換されているアミノラジカルを意味し、ここで、こうしたアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、上記の通り定義されている。

【0117】

40

本明細書において使用される場合、「置換ヒドロキシル」は、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基であるR-O-基を意味し、ここで、こうしたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、上記の通り定義されている。

【0118】

本明細書において使用される場合、「置換チオール」は、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基であるRS-基を意味し、ここで、こうしたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、上記の通り定義されている。

【0119】

本明細書において使用される場合、「スルホニル」は、アルキルSO₂、アリールSO₂、ヘテロアリールSO₂、カルボシクリルSO₂またはヘテロシクリル-SO₂基を意味し、ここで、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、上記の通り定義されている。

50

【0120】

本明細書において使用される場合、「スルファミド」は、アルキル-N-S(O)₂N-、アリール-NS(O)₂N-、ヘテロアリール-NS(O)₂N-、カルボシクリル-NS(O)₂Nまたはヘテロシクリル-NS(O)₂N-基を意味し、ここで、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記述されている通りである。

【0121】

本明細書において使用される場合、「スルホンアミド」は、アルキル-S(O)₂N-、アリール-S(O)₂N-、ヘテロアリール-S(O)₂N-、カルボシクリル-S(O)₂N-またはヘテロシクリル-S(O)₂N-基を意味し、ここで、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記述されている通りである。

10

【0122】

本明細書において使用される場合、「ウレイド」は、アルキル-NCON-、アリール-NCON-、ヘテロアリール-NCON-、カルボシクリル-NCON-、ヘテロシクリル-NCON-基またはヘテロシクリル-CON-基を意味し、ここで、こうしたヘテロシクリル基は、環窒素によって結合されており、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記述されている通りである。

【0123】

本明細書において使用される場合、「グアニジノ」は、アルキル-NC(=NR')N-、アリール-NC(=NR')N-、ヘテロアリール-NC(=NR')N-、カルボシクリル-NC(=NR')N-またはヘテロシクリル-NC(=NR')N-基を意味し、ここで、R'は、H、置換もしくは非置換ヒドロキシル、CN、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基であり、こうしたアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記述されている通りである。

20

【0124】

本明細書において使用される場合、置換されている基は、1個または複数の水素原子と別の原子または基との交換があった、置換されていない親基から誘導される。置換される場合、置換基は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、C₃~C₇炭素環(ハロ、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、ハロアルキル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で場合により置換されている)、C₁~C₆ヘテロアルキル、5~7員のヘテロシクリル(例えば、テトラヒドロフリル)(ハロ、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で場合により置換されている)、アリール(ハロ、アルキル、C₁~C₆アルキルで場合により置換されているアリール、アリールアルキル、アルコキシ、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で場合により置換されている)、アリールアルキル(ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で場合により置換されている)、ヘテロアリール(ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で場合により置換されている)、ヘテロアリールアルキル(ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキル、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で場合により置換されている)、ハロ(例えば、クロロ、ブロモ、ヨードおよびフルオロ)、シアノ、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルコキシアルキル(すなわち、エーテル)、アリールオキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、ハロ(C₁~C₆)アルキル(例えば、-CF₃)、C₁~C₆アルキルチオ、アリールチオ、アミノ(-NH₂)、モノ-およびジ-(C₁~C₆)アルキルアミノ、第四級アンモニウム塩、アミノ(C₁~C₆)アルコキシ(例えば、-O(CH₂)₄NH₂)、アミノ(C₁~C₆)アルコキシアルキル(例えば、-CH₂O(CH₂)₂NH₂)、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁~C₆)アルキルチオ(例えば、-S(CH₂)₂NH₂)、シアノアミノ、ニトロ、カルバミル、オキソ(=O)、カルボキシ、グリコリル、グリシル、ヒドラジノ、グアニジニル、スルファミル、スルホニル、スルフィニル、チオカルボニル、チオカルボキシ、C-アミド、N-アミド、N-カルバメート、O-カルバメート、ならびに尿素から個々にかつ独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換される。ある基が「場合により置換されている」として記述される場合には常に、その基は上記の置換基で置換され得る。

30

40

50

【0125】

いくつかの実施形態において、置換されている基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ 炭素環、アミノ($-NH_2$)、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、カルボキシル、オキソ($=O$)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、グアニジニル、アリール、5~7員のヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、およびアミノ($C_1 \sim C_6$)アルコシアルキルから個々にかつ独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換される。

【0126】

いくつかの実施形態において、置換されている基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ($-NH_2$)、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、カルボキシル、オキソ($=O$)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、グアニジニル、ヒドロキシ、ハロ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、およびアミノ($C_1 \sim C_6$)アルコシアルキルから個々にかつ独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換される。

10

【0127】

いくつかの実施形態において、置換されている基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ($-NH_2$)、カルボキシル、オキソ($=O$)、グアニジニル、ヒドロキシ、およびハロから個々にかつ独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換される。

【0128】

所定のラジカル命名規則は、文脈に応じて、モノ-ラジカルまたはジ-ラジカルのいずれかを包含し得ることを理解されたい。例えば、置換基が分子の残りとの2つの結合点を要する場合、その置換基はジ-ラジカルであることが理解される。例えば、2つの結合点を要するアルキルとして同定された置換基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 等のジ-ラジカルを含む。他のラジカル命名規則は、ラジカルがジ-ラジカルであることを明確に示す。例えば、本明細書において使用される場合、「アルキレン」は、2つの結合点を介して分子の残りに結合している、メチレン、イソプロピレン、イソブチレン、sec-ブチレンおよびペンチレン等、炭素および水素のみを含有する分枝鎖または直鎖の飽和ジ-ラジカル化学基を意味する。本明細書において使用される場合、「アルケニレン」は、2つの結合点を介して分子の残りに結合している、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、1-ブテニレンおよび2-ブテニレン等、炭素および水素のみを含有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖のジ-ラジカル化学基を意味する。

20

30

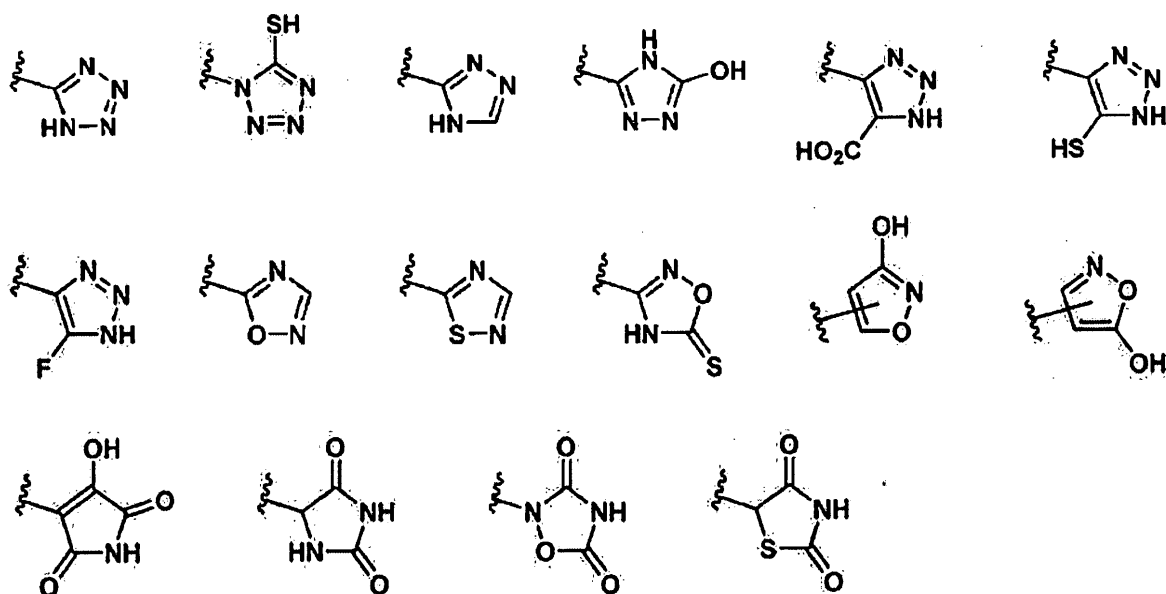
【0129】

本明細書において使用される場合、化学基の「同配体(isostere)」は、同じまたは同様の特性を呈する他の化学基である。例えば、テトラゾールは、カルボン酸と非常に異なる分子式を有するにもかかわらずカルボン酸の特性とよく似ているため、カルボン酸の同配体である。テトラゾールは、カルボン酸の多くの考えられる同配置換の1つである。意図されている他のカルボン酸同配体としては、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2HNR^9$ 、 $-PO(R^9)_2$ 、 $-PO_3(R^9)_2$ 、 $-CONHNHSO_2R^9$ 、 $-COHNSO_2R^9$ および $-CONR^9CN$ が挙げられ、ここで、 R^9 は上記で定義した通りである。加えて、カルボン酸同配体は、 CH_2 、 O 、 S または N の任意の組合せを任意の化学的に安定な酸化状態で含有する5~7員の炭素環または複素環を包含し得、ここで、前記環構造の原子のいずれかは、1つまたは複数の位置において場合により置換されている。下記の構造は、意図されている炭素環式および複素環式同配体の非限定的例である。前記環構造の原子は、1つまたは複数の位置において上記で定義した通りの R^9 で場合により置換され得る。

40

【0130】

【化 19】



10

【0131】

化学的置換基がカルボキシル基を持つ同配体に添加される場合、化合物はカルボキシル基を持つ同配体の特性を保持することも意図されている。カルボキシル基を持つ同配体が、上記で定義した通りの R^9 から選択される1つまたは複数の部分で場合により置換されている場合、置換および置換位置は、化合物のカルボン酸同配体特性を除外しないようなものが選択されることが意図されている。同様に、そのような置換基が化合物のカルボン酸同配体特性を破壊しかねないのであれば、炭素環式または複素環式カルボン酸同配体上での1つまたは複数の R^9 置換基の配置は、化合物のカルボン酸同配体特性を維持する、またはそれに不可欠な、1つまたは複数の原子での置換ではないことも意図されている。

20

【0132】

本明細書において具体的に例示されていない他のカルボン酸同配体も意図されている。

【0133】

当業者であれば、本明細書において記述されているいくつかの構造が、可動的に表される場合でさえ、他の化学構造によって正しく表され得る化合物の共鳴形態または互変異性体であってよいことを認識するであろうし、当業者であれば、そのような構造は、そのような化合物試料のごく一部にすぎないことを認識する。そのような共鳴形態または互変異性体は本明細書において表されていないが、そのような化合物は、本明細書に表されている構造の範囲内とみなされる。

30

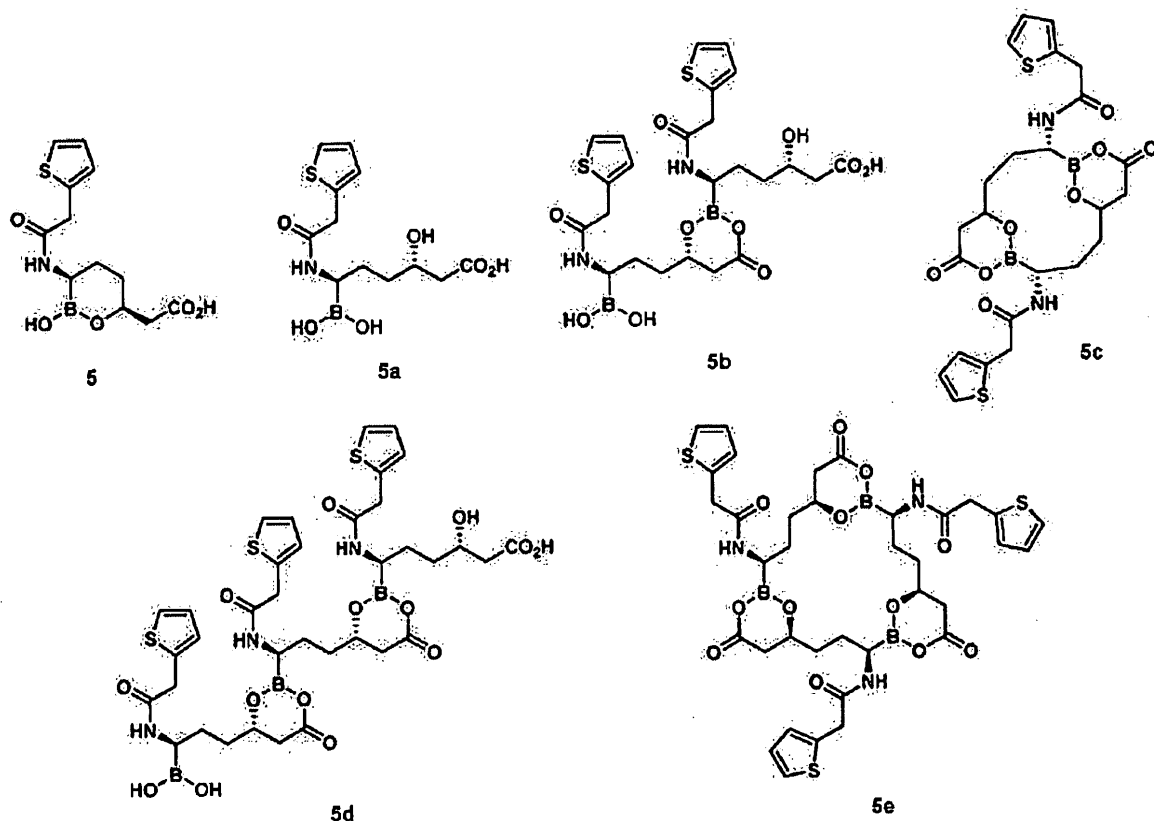
【0134】

いくつかの実施形態において、ホウ素エステルの簡易な交換が原因で、本明細書において記述されている化合物は、代替形態に変換され得る、または代替形態と平衡状態で存在し得る。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書において記述されている化合物は、これらの形態の1つまたは複数との組合せで存在し得る。例えば、化合物5は、1つまたは複数の開鎖形態(5a)、二量体形態(5b)、環状二量体形態(5c)、三量体形態(5d)、環状三量体形態(5e)等との組合せで存在し得る。

40

【0135】

【化 20】



【0136】

本明細書において提供される化合物は、種々の立体化学形態を包括し得る。化合物は、ジアステレオマーならびに光学異性体、例えば、ラセミ混合物、ならびにある特定の化合物における構造的非対称の結果として生じる、個々の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む鏡像異性体の混合物も包含する。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者に周知である種々の方法の適用によって遂行される。

【0137】

用語「作用物質 (agent)」または「試験作用物質」は、任意の物質、分子、元素、化合物、実体、またはこれらの組合せを含む。例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチドまたは模倣物質、有機低分子、多糖、ポリヌクレオチド等を含むがこれらに限定されない。こうした作用物質は、天然生成物、合成化合物もしくは化学化合物、または2つ以上の物質の組合せであってよい。特に指定しない限り、用語「作用物質」、「物質」および「化合物」は、本明細書において交換可能に使用される。

【0138】

用語「類似体 (analog)」は、本明細書において、参照分子と構造的に似ているが、参照分子の特定の置換基を代替置換基で置き換えることによって標的化および制御された方式で修飾された、分子を指すために使用される。参照分子と比較すると、類似体は、同じ、同様のまたは改良された有用性を呈することが当業者によって予測されるであろう。改良された特徴(標的分子に対するより高い結合親和性等)を有する公知の化合物の変異体を同定するための、類似体の合成およびスクリーニングは、医薬品化学において周知のアプローチである。

【0139】

用語「哺乳動物」は、その通常の生物学的意味で使用される。そのため、哺乳動物としては、具体的には、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ラットおよびマウスが挙げられるが、多くの他の種も含む。

【0140】

10

20

30

40

50

用語「微生物感染」は、生物が脊椎動物、無脊椎動物、魚、植物、鳥または哺乳動物のいずれであるかにかかわらず、病原微生物による宿主生物の侵害を指す。これは、哺乳動物または他の生物の体内または体表に正常に存在する微生物の過度成長を含む。より一般的には、微生物感染は、微生物群集の存在が宿主哺乳動物に損害を与えている任意の状況であってよい。そのため、哺乳動物は、過度の数の微生物群集が哺乳動物の体内もしくは体表に存在するとき、または微生物群集の存在の影響が哺乳動物の細胞もしくは他の組織に損害を与えているとき、微生物感染に「罹患」している。具体的には、この記述は細菌感染に当てはまる。好ましい実施形態の化合物は、細胞培養物もしくは他の媒質、または無生物の表面もしくは物体の微生物成長または汚染を処理する際にも有用であり、請求項において明示的にそのように指定されている場合を除き、本明細書におけるいかなる記載も、好ましい実施形態を高等生物の治療のみに限定すべきでないことに留意されたい。

10

【0141】

用語「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤等を含む。薬学的活性物質へのそのような媒質および作用物質の使用は、当技術分野において周知である。任意の慣例的な媒質または作用物質が活性成分と不適合でない限り、治療用組成物におけるその使用が意図されている。補足的な活性成分を組成物に組み込んでもよい。加えて、当技術分野において通常使用されるような種々のアジュバントが包含され得る。これらおよび他のそのような化合物は、文献において、例えば、Merck Index、Merck & Company、Rahway, NJ.において記述されている。医薬組成物における種々の成分の包含

20

【0142】

用語「薬学的に許容される塩」は、好ましい実施形態の化合物の生物学的効果および特性を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものでない塩を指す。多くの場合において、好ましい実施形態の化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシル基またはそれと同様の基の存在によって酸および/または塩基塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成され得る。塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩が誘導され得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と形成され得る。塩が誘導され得る無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等を包含し、特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級および第三級アミン、自然発生の置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等を含む置換アミン、具体的には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびエタノールアミン等が挙げられる。1987年9月11日に公開されたJohnstonら、W087/05297（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において記述されている通り、多くのそのような塩が当技術分野において公知である。

30

40

【0143】

「溶媒和物」は、溶媒とEPIとの相互作用によって形成された化合物、代謝産物、またはその塩を指す。適切な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

【0144】

「対象」は、本明細書において使用される場合、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類もしくは鳥、例えばニワトリ、およびその他任意の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。

【0145】

50

治療効果は、感染の症状の1つまたは複数がある程度まで緩和し、感染を治癒させることを含む。「治癒」は、感染に関与する生存している病原菌の過剰なメンバーの除去を含む、活性な感染の症状が解消されることを意味する。しかしながら、治癒が得られた後であっても、感染のある特定の長期または永続的影響が存在し得る(広範囲に及ぶ組織損傷等)。

【0146】

「治療する」、「治療」または「治療すること」は、本明細書において使用される場合、予防的および/または治療的目的のために医薬組成物を投与することを指す。用語「予防的処置」は、まだ感染していないが、特定の感染にかかりやすい、またはそのリスクがある患者を治療することを指し、それにより、治療は患者が感染を発症する可能性を低減させる。用語「治療的処置」は、感染に既に罹患している患者に治療を施すことを指す。

10

【0147】

投与および医薬組成物

いくつかの実施形態は、(a)安全かつ治療に有効な量の環状ポロン酸エステル誘導体、またはその対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、または薬学的に許容される塩と、(b)薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を包含する。

【0148】

環状ポロン酸エステル誘導体は、治療に有効な投薬量、例えば、先に記述した病状の治療を提供するのに十分な投薬量で投与される。ヒトへの投薬量レベルはまだ好ましい実施形態の化合物用に最適化されていないが、概して、本明細書において記述されている環状ポロン酸エステル誘導体のほとんどの日用量は、体重1kg当たり約0.25mgから約120mg以上まで、体重1kg当たり約0.5mg以下から約70mgまで、体重1kg当たり約1.0mgから約50mgまで、または体重1kg当たり約1.5mgから約10mgまでである。そのため、70kgの人への投与では、投薬量範囲は、1日当たり約17mgから1日当たり約8000mgまで、1日当たり約35mg以下から1日当たり約7000mg以上まで、1日当たり約70mgから1日当たり約6000mgまで、1日当たり約100mgから1日当たり約5000mgまで、または1日当たり約200mgから約3000mgまでとなるであろう。投与される活性化合物の量は、当然ながら、治療されている対象および病状、苦痛の重症度、投与の方式およびスケジュール、ならびに処方医師の判断に依存することになる。

20

【0149】

本明細書において開示されている化合物または薬学的に許容されるその塩の投与には、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸内または眼内が含まれるがこれらに限定されない、同様の有用性を果たす作用物質に認められている投与モードのいずれかを介してできる。経口および非経口投与は、好ましい実施形態の対象である適応症を治療する際に慣習的である。

30

【0150】

上述した通りの有用な化合物は、これらの状態の治療において使用するための医薬組成物に製剤化され得る。参照によりその全体が組み込まれる、Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)において開示されているもの等、標準的な医薬製剤技術が使用される。

40

【0151】

上述した通りに有用な選択化合物に加えて、いくつかの実施形態は、薬学的に許容される担体を含有する組成物を含む。用語「薬学的に許容される担体」は、本明細書において使用される場合、哺乳動物への投与に適している、1つまたは複数の適合性の固体もしくは液体充填剤、希釈剤またはカプセル化物質を意味する。用語「適合性の」は、本明細書において使用される場合、組成物の成分を、普通の使用状況下で組成物の薬学的効果を実質的に低減させかねない相互作用がないような方式で、対象化合物とおおよび互いに混ぜ合わせることができることを意味する。薬学的に許容される担体は、当然ながら、好ましくは動物、好ましくは治療されている哺乳動物への投与に適したものとなるために、十分に高純度および十分に低毒性のものでなくてはならない。

50

【0152】

薬学的に許容される担体またはその成分としての役割を果たすことができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロース等の糖；コーンスターチおよびバレイショデンプン等のデンプン；セルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびメチルセルロース等のその誘導体；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウム等の固体滑沢剤；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびテオブロマ油等の植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール等のポリオール；アルギン酸；ツイン等の乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤；着色剤；香味剤；錠剤化剤、安定剤；抗酸化剤；保存剤；パイロジェンフリー水；等張食塩水；ならびにリン酸緩衝液である。

10

【0153】

対象化合物と併せて使用される薬学的に許容される担体の選択は、基本的に、化合物を投与する手法によって決定される。

【0154】

本明細書において記述されている組成物は、好ましくは単位剤形で提供される。本明細書において使用される場合、「単位剤形」は、適正な医療業務に従い、単回用量で、動物、好ましくは哺乳動物対象への投与に適した量の化合物を含有する組成物である。しかしながら、単回または単位剤形の調製は、剤形が1日1回または治療過程に1回投与されることを示唆するものではない。そのような剤形は、1日当たり1回、2回、3回またはそれ以上投与されるように意図されており、ある期間(例えば、約30分から約2～6時間まで)にわたって注入として投与、または持続注入として投与されてよく、治療過程中に1回を超えて与えられてよいが、単回投与が具体的に除外されているわけではない。当業者であれば、製剤が治療過程全体を具体的に意図しておらず、そのような決断は製剤よりもむしろ治療の当業者に委ねられていることを認識するであろう。

20

【0155】

上述した通りの有用な組成物は、様々な投与ルート、例えば、経口、鼻腔内、直腸内、局所(経皮を含む)、眼内、脳内、頭蓋内、髄腔内、動脈内、静脈内、筋肉内、または他の非経口(parental)投与ルートに適した様々な形態のいずれかであってよい。当業者であれば、経口および鼻腔内組成物は、吸入によって投与され、利用可能な方法論を使用して調製される組成物を含むことを理解するであろう。所望される特定の投与ルートに応じて、当技術分野において周知の様々な薬学的に許容される担体が使用され得る。薬学的に許容される担体は、例えば、固体または液体充填剤、希釈剤、ヒドロトロプ(hydrotropies)、表面活性剤、およびカプセル化物質を含む。化合物の阻害活性を実質的に妨げない、任意選択の薬学的に活性な材料が包含され得る。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与に実用的な分量の材料を提供するのに十分なものである。本明細書において記述されている方法において有用な剤形を調製するための技術および組成物は、いずれも参照により本明細書に組み込まれる下記の参考文献において記述されている。Modern Pharmaceuticals、第4版、第9および10章(BankerおよびRhodes編、2002)；Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)；ならびにAnsel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)。

30

40

【0156】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤および混合散剤等の固体形態を含む種々の経口剤形が使用され得る。これらの経口形態は、安全かつ有効量、通常は少なくとも約5%、最大で約90%の化合物を含む。錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘発剤(flow-inducing agents)および溶融剤を含有して、圧縮、錠剤粉碎(triturates)、腸溶コーティング、糖衣コーティング、フィルムコーティングまたは多重圧縮され得る。液体経口剤形は、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤および香味剤を含有する、水溶液剤、乳剤、懸濁剤、無発泡性顆粒剤から再構成された液剤および/または懸濁剤、ならびに発泡性顆粒剤から再構成された発泡性調製物を含

50

む。

【0157】

経口的投与用の単位剤形の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。錠剤は、典型的には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトースおよびセルロース等の不活性希釈剤；デンプン、ゼラチンおよびスクロース等の結合剤；デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロース(croscarmellose)等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルク等の滑沢剤のような、慣例的な薬学的に適合性のアジュバントを含む。粉末混合物の流動特徴を改良するために、二酸化ケイ素等の流動促進剤を使用してよい。外観のためにFD&C染料等の着色剤を添加してよい。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミントおよび果実フレーバー等の甘味料および香味剤は、チュアブル錠に有用なアジュバントである。カプセル剤は、典型的には、1つまたは複数の上記で開示した固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、費用および貯蔵性のような重大ではない二次的考察によって決まり、当業者によって容易に為され得る。

10

【0158】

経口的組成物は、液体溶液、乳剤、懸濁剤等も含む。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および懸濁剤用の担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトールおよび水が挙げられる。懸濁剤では、典型的な懸濁化剤は、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムを包含し、典型的な湿潤剤はレシチンおよびポリソルベート80を包含し、典型的な保存剤はメチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムを含む。経口的液体組成物は、上記で開示した甘味料、香味剤および着色剤等、1つまたは複数の成分も含有し得る。

20

【0159】

そのような組成物を、慣例的な方法によって、典型的には、対象化合物が、所望の局所適用付近の胃腸管内で、または所望の作用を延長するために何度も放出されるような、pHまたは時間依存性コーティングで、コーティングしてもよい。そのような剤形は、典型的には、フタル酸酢酸セルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックスおよびシ

30

【0160】

本明細書において記述されている組成物は、他の活性薬物を場合により包含し得る。

【0161】

対象化合物の全身送達を達成するのに適した他の組成物は、舌下、頬側および鼻腔内剤形を含む。そのような組成物は、典型的には、スクロース、ソルビトールおよびマンニトール等の可溶性充填物質；ならびにアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤の1つまたは複数を含む。上記で開示した流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色剤、抗酸化剤および香味剤も包含され得る。

40

【0162】

局所眼科使用のために製剤化される液体組成物は、目へ局所的に投与できるように製剤化される。快適さは可能な限り最大化されるべきであるが、時に製剤検討事項(例えば薬物安定性)が最適未満の快適さを余儀なくさせる場合がある。快適さを最大化できない場合において、液体は、局所眼科使用の患者にとってこうした液体が耐容であるように製剤化されるべきである。加えて、眼科的に許容される液体は、単回使用用に包装するか、または多重使用での汚染を防止するための保存剤を含有するかのいずれかであるべきである。

【0163】

眼科適用では、液剤または薬剤が、多くの場合、生理的食塩水を主要なビヒクルとして

50

使用して調製される。眼科用液剤は、好ましくは、適切な緩衝系で快適なpHに維持されるべきである。製剤は、慣例的な、薬学的に許容される保存剤、安定剤および界面活性剤も含有し得る。

【0164】

本明細書において開示されている医薬組成物に使用され得る保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀が挙げられるがこれらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えば、ツイン80である。同様に、本明細書において開示されている眼科用調製物において種々の有用なビヒクルを使用してよい。これらのビヒクルとしては、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0165】

必要または都合に応じて、等張性調整剤を添加してよい。こうした調整剤としては、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリン、またはその他任意の適切な眼科的に許容される等張性調整剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【0166】

得られる調製物が眼科的に許容されるものである限り、pHを調整するために種々の緩衝剤および手段を使用してよい。多くの組成物で、pHは4から9の間となる。したがって、緩衝剤としては、酢酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤およびホウ酸塩緩衝剤が挙げられる。これらの製剤のpHを調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用してよい。

20

【0167】

同じように、眼科的に許容される酸化防止剤としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0168】

眼科用調製物に包含され得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤はエデト酸2ナトリウムであるが、他のキレート剤をその代わりにまたはそれと併せて使用してもよい。

【0169】

局所使用では、本明細書において開示されている化合物を含有する、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、液剤または懸濁剤等が用いられる。局所製剤は、概して、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐系および皮膚軟化剤で構成され得る。

30

【0170】

静脈内投与では、本明細書において記述されている化合物および組成物を、生理食塩水またはデキストロース溶液等の薬学的に許容される希釈剤に溶解または分散させてよい。所望のpHを実現するために、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HClおよびクエン酸が挙げられるがこれらに限定されない適切な賦形剤を含んでもよい。種々の実施形態において、最終組成物のpHは、2から8まで、好ましくは4から7までの範囲である。抗酸化賦形剤は、重亜硫酸ナトリウム、アセトン重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシル酸塩、チオ尿素およびEDTAを包含し得る。最終静脈内組成物において見られる適切な賦形剤の他の非限定的例は、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、ならびにデキストロース、マンニトールおよびデキストラン等の炭水化物を包含し得る。さらなる許容される賦形剤は、Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238~311およびNemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech 2011、65 287~332において記述されており、いずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。静菌性または静真菌性液剤を実現するために、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾールおよびクロロブタノールが挙げられるが

40

50

これらに限定されない抗菌剤を含んでもよい。

【0171】

得られた組成物を、ある期間にわたって患者に注入してよい。種々の実施形態において、注入時間は、5分間から持続注入まで、10分間から8時間まで、30分間から4時間まで、および1時間から3時間までの範囲である。一実施形態において、薬物は3時間にわたって注入される。注入は、例えば、6時間、8時間、12時間または24時間を包含し得る所望の投薬間隔で繰り返されてよい。

【0172】

静脈内投与用の組成物は、滅菌水、生理食塩水または水中デキストロース等の適切な希釈剤で投与直前に再構成される1つまたは複数の固体の形態で介護者に提供され得る。再構成された濃溶液は、約25から約1000mlまで、約30mlから約500mlまで、または約50mlから約100mlまでの体積を有する(haing)非経口溶液にさらに希釈され得る。他の実施形態において、組成物は、非経口投与する準備が整った溶液で提供される。また他の実施形態において、組成物は、投与前にさらに希釈される溶液で提供される。本明細書において記述されている化合物と別の作用物質との組合せを投与するステップを含む実施形態において、組合せを混合物として介護者に提供してよく、または介護者が2つの作用物質を投与前に混合してよく、または2つの作用物質を別個に投与してよい。

【0173】

本明細書において記述されている活性化合物の実際の用量は、特定化合物および治療される状態によって決まり、適切な用量の選択は、十分に当業者の知識内である。

【0174】

静脈内投与用のキット

いくつかの実施形態は、本明細書において記述されている化合物と、抗菌剤等の追加の作用物質とを含む、キットを包含する。一実施形態において、両方の成分が単一の無菌容器内に提供される。再構成用の固体の場合において、作用物質は、予めブレンドされていて同時に容器に添加されてもよく、または2つの別個のステップで容器に充填された乾燥粉末であってもよい。いくつかの実施形態において、固体は無菌結晶性生成物である。他の実施形態において、固体は親液性物質である。一実施形態において、両方の成分が一緒に凍結乾燥される。凍結乾燥を助けるための作用物質の非限定的例としては、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、ならびにデキストロース、マンニトールおよびデキストラン等の炭水化物が挙げられる。一実施形態は、容器への導入の前または後のいずれかに放射線照射される非無菌固体を含む。

【0175】

液体の場合において、作用物質を、投与の準備が整った希釈剤に溶解または分散させてよい。別の実施形態において、溶液または分散液は、投与前にさらに希釈され得る。いくつかの実施形態は、IVバッグに液体を提供するステップを含む。液体は、安定性を改良するために冷凍され得る。

【0176】

一実施形態において、容器は、pH調整剤、可溶化剤または分散剤等の他の原料を含む。pH調整剤の非限定的例としては、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HClおよびクエン酸が挙げられる。

【0177】

本明細書において記述されている化合物の追加の作用物質(例えば、抗細菌剤)に対するモル比は、約10:1から1:10、8:1から1:8、5:1から1:5、3:1から1:3、2:1から1:2、または約1:1であってよい。種々の実施形態において、本明細書において記述されている化合物の量は、100mgから5g、500mgから2g、または約1gであってよい。同様に、種々の実施形態において、追加の作用物質の量は、100mgから5g、500mgから2g、または約1gであってよい。

【0178】

代替的な実施形態において、2つの成分は別個の容器で提供され得る。各容器は、固体

、溶液または分散液を包含し得る。そのような実施形態において、2つの容器は、単一のパッケージで提供されてもよく、または別個に提供されてもよい。一実施形態において、本明細書において記述されている化合物は溶液として提供され、一方、追加の作用物質(例えば、抗細菌剤)は再構成の準備が整った固体として提供される。1つのそのような実施形態において、本明細書において記述されている(described)化合物の溶液は、他の作用物質を再構成するための希釈剤として使用される。

【0179】

治療方法

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書において記述されている環状ボロン酸エステル誘導体を含む化合物および組成物で、細菌感染を治療する方法を含む。いくつかの方法は、本明細書において記述されている化合物、組成物、医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、対象は、動物、例えば、哺乳動物、ヒトであってよい。いくつかの実施形態において、細菌感染は、本明細書において記述されている細菌を含む。前述から理解される通り、細菌感染を治療する方法は、そのリスクがある対象において細菌感染を予防するための方法を含む。

【0180】

さらなる実施形態は、化合物の組合せを、それを必要とする対象に投与するステップを含む。組合せは、本明細書において記述されている化合物、組成物、医薬組成物を、追加の薬剤とともに包含し得る。

【0181】

いくつかの実施形態は、本明細書において記述されている化合物、組成物および/または医薬組成物を、追加の薬剤と共投与するステップを含む。「共投与」が意味するのは、実際にいつまたはどのようにして投与されたかにかかわらず、2つ以上の作用物質が同時に患者の血流中で見つけられ得ることである。一実施形態において、作用物質は同時に投与される。1つのそのような実施形態において、組み合わせでの投与は、単一剤形中に作用物質を組み合わせることによって遂行される。単一剤形中に作用物質を組み合わせる場合、それらは物理的に混合(例えば、共溶解または乾式混合によって)されてもよく、または患者への投与時に2つ以上の活性成分に分かれるように、付加物を形成するか、もしくは共有結合してもよい。別の実施形態において、作用物質は順次に投与される。一実施形態において、作用物質は、経口等、同じルートを経由して投与される。別の実施形態において、作用物質は、一方が経口投与され、他方が静脈内投与される等、異なるルートを経由して投与される。

【0182】

追加の薬剤の例としては、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤および抗アレルギー剤が挙げられる。

【0183】

いくつかの実施形態は、本明細書において記述されている化合物、組成物または医薬組成物と、 β -ラクタム等の抗細菌剤との共投与を含む。そのような β -ラクタムの例としては、アモキシシリン、アンピシリン(例えば、ピバンピシリン、ヘタシリン、パカンピシリン、メタンピシリン、タランピシリン)、エピシリン、カルベニシリン(カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム(ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルベニシリン(G)、クロメトシリン、ベンザチンベンジルベニシリン、プロカインベンジルベニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルベニシリン(V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルベニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン(例えば、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフル、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、

セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフトジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダロキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフポドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキセフ、ラタモキセフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフタロリン、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN2416、セフチオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム、チゲノナム、カルモナム、RWJ-442831、RWJ-333441、およびRWJ-333442が挙げられる。

10

【0184】

好ましい実施形態は、セフトジジム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、ME1036、トモペネム、ラズペネムおよびパニペネム等の β -ラクタムを含む。

【0185】

いくつかの実施形態は、本明細書において記述されている化合物、組成物および/または医薬組成物と追加の作用物質との共投与を包含し、ここで、こうした追加の作用物質はモノバクタムを含む。モノバクタムの例としては、アズトレオナム、チゲノナム、BAL30072、SYN2416 (BAL19764)およびカルモナムが挙げられる。

20

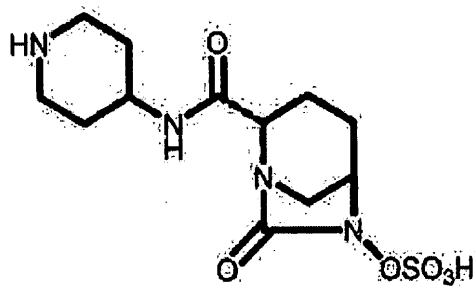
【0186】

いくつかの実施形態は、本明細書において記述されている化合物、組成物および/または医薬組成物と追加の作用物質との共投与を包含し、ここで、こうした追加の作用物質は、クラスA、B、CまたはDのベータ-ラクタマーゼ阻害剤を含む。クラスBのベータラクタマーゼ阻害剤の例としては、ME1071が挙げられる(Yoshikazu Ishiiら、「In Vitro Potentiation of Carbapenem with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates.」Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (2010年7月))。追加の作用物質として投与されるベータ-ラクタマーゼ阻害剤の他の例としては、クラブラン酸、タゾバクタム、スルバクタム、アビバクタム(NXL-104)、MK-7655およびBAL29880が挙げられる。MK-7655は、下記の構造を有する。

30

【0187】

【化21】



MK-7655

40

【0188】

適応症

本明細書において記述されている環状ボロン酸エステル誘導体を含む化合物および組成物を使用して、細菌感染を治療することができる。本明細書において記述されている化合物、組成物および方法で治療され得る細菌感染は、広範な細菌を含み得る。生物の例としては、ブドウ球菌(*Staphylococcus*)、乳酸菌(*Lactobacillus*)、連鎖球菌(*Streptococcus*)、サルシナ属(*Sarcina*)、エシェリキア属(*Escherichia*)、エンテロバクター属(*Enterobac*

50

ter)、クレブシエラ属(Klebsiella)、シュードモナス属(Pseudomonas)、アシネトバクター属(Acinetobacter)、マイコバクテリウム属(Mycobacterium)、変形菌属(Proteus)、カンピロバクター属(Campylobacter)、シトロバクター属(Citrobacter)、ナイセリア属(Neisseria)、バチルス属(Bacillus)、バクテロイデス属(Bacteroides)、ペプトコッカス属(Streptococcus)、クロストリジウム属(Clostridium)、サルモネラ属(Salmonella)、赤痢菌属(Shigella)、セラチア属(Serratia)、ヘモフィルス属(Haemophilus)、ブルセラ属(Brucella)および他の生物等、グラム陽性細菌、グラム陰性細菌、好気性および嫌気性細菌が挙げられる。

【0189】

細菌感染のさらなる例としては、緑膿菌、蛍光菌、シュードモナス・アシドボランス、シュードモナス・アルカリゲネス、シュードモナス・プチダ、ステノトロホモナス・マルトフィリア、バークホルデリア・セバシア、エロモナス・ヒドロフィラ、大腸菌、シトロバクター・フロインディ、ネズミチフス菌、チフス菌、パラチフス菌、腸炎菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、エンテロバクター・クロアカエ、エンテロバクター・アエロゲネス、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ、霊菌、野兎病菌、モルガン菌、ミラピリス変形菌、尋常変形菌、プロビデンシア・アルカリファシエンス、プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・スチュアルティ、アシネトバクター・バウマニ、アシネトバクター・カルコアセチカス、アシネトバクター・ヘモリティカス、腸炎エルシニア菌、ベスト菌、偽結核エルシニア菌、エルシニア・インターメディア、百日咳菌、パラ百日咳菌、気管支敗血症菌、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌、ヘモフィルス・ヘモリティクス、ヘモフィルス・パラヘモリティクス、軟性下痢菌、パスツレラ・ムルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカ、ブランハメラ・カタラーリス、ヘリコバクター・ピロリ、カンピロバクター・フェタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、在郷軍人病菌、リステリア菌、淋菌、髄膜炎菌、キングラ属、モラクセラ属、ガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ディスタソニス、バクテロイデス3452Aホモロジー群、バクテロイデス・ブルガータス、バクテロイデス・オパタス、バクテロイデス・シータイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、バクテロイデス・スプランクニカス、クロストリジウム・ディフィシレ、ヒト型結核菌、トリ型結核菌、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ、ライ菌、ジフテリア菌、コリネバクテリウム・ウルセランス、肺炎連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ、化膿連鎖球菌、大便連鎖球菌、エンテロコッカス・フェシウム、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・サブロフィティクス、スタフィロコッカス・インターメジウス、スタフィロコッカス・ヒカス亜種ヒカス、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、またはスタフィロコッカス・サッカロリティカスが挙げられる。

【実施例】

【0190】

下記の実施例は、本発明をさらに記述するものであり、例証目的でのみ使用され、限定として解釈されるべきではない。

【0191】

一般的手順

本明細書において記述されている環状ボロン酸エステル誘導体を調製する際に使用される材料は、公知の方法によって調製できるか、または市販されている。例えば、それぞれ参照によりその全体が組み込まれる、US7271186およびW02009064414において記述されている手順を含む、本明細書において特許請求されている化合物に関する前駆体および官能基を調製するための方法が、文献において一般的に記述されていることが、当業者には明らかとなるであろう。これらの反応において、詳細には述べないが、それ自体が当業者に公知である変異体を利用することも可能である。こうした文献および本開示を与えられた当業者は、こうした化合物のいずれかを調製する技量を十分に備えている。

【0192】

有機化学分野の当業者であれば、さらなる指示がなくとも操作を容易に行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは、十分に当業者の範囲および業務内であることが認識される。これらは、カルボニル化合物の、それらの対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、芳香族置換、求電子および求核の両方、エーテル化、エステル化ならびに鹼化等を含む。これらの操作は、March Advanced Organic Chemistry (Wiley)、Carey および Sundberg、Advanced Organic Chemistry (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)等の標準的な教科書において論じられている。

【0193】

当業者であれば、分子中で他の官能基がマスクされているまたは保護されている場合にはある特定の反応を行うことが最良であり、それにより、いかなる望ましくない副反応も回避し、かつ/または反応の収率を増加させることを容易に理解するであろう。多くの場合、当業者は、そのような収率増加を遂行するため、または望ましくない反応を回避するために、保護基を利用する。これらの反応は、文献において見られ、十分に当業者の範囲内である。これらの操作の多くの例は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、T. Greene および P. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley & Sons (2007)において見ることができる。

【0194】

下記のスキーム例は、読者の指針として提供され、本明細書において例示されている化合物を調製するための好ましい方法を表すものである。これらの方法は、限定的なものではなく、これらの化合物を調製するために他のルートを用いてよいことが明らかとなるであろう。そのような方法は、具体的には、コンビナトリアル化学を含む固相ベースの化学を含む。当業者は、文献および本開示を前提とした方法によってこれらの化合物を調製するための技量を余すところなく備えている。以下で示す合成スキームにおいて使用されている化合物の番号付けは、それらの特定スキームのみを意味しており、本願の他の節における同じ番号付けのものとして解釈したり、それらと混同したりすべきではない。

【0195】

本明細書において使用されている商標は例にすぎず、本発明の時点で使用されている例証的な材料を反映している。当業者であれば、ロット、製造プロセス等における変動が予測されることを認識するであろう。それ故、実施例およびその中で使用される商標は非限定的であり、限定的であることを意図されておらず、本発明の実施形態の1つまたは複数を実施することを、当業者がどのようにして選択し得るかということの単なる例証である。

【0196】

(¹H)核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、示された溶媒中、Bruker NMR分光計(Avance TM DR X500、1Hで500MHz)またはVarian NMR分光計(Mercury 400BB、1Hで400MHz)のいずれかで測定した。ピーク位置は、テトラメチルシランから低磁場の100万分の1 (ppm)で表す。ピーク多重度は、次の通りに示す: s、一重項; d、二重項; t、三重項; q、四重項; quin、五重項; sex、六重項; sep、七重項; non、九重項; dd、二重項の二重項; td、二重項の三重項; m、多重項。

【0197】

下記の略号は、指示されている意味を有する。

n-BuLi = n-ブチルリチウム

t-Bu = tert-ブチル

DCM =ジクロロメタン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DIPEA =ジイソプロピルエチルアミン

EDCI = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

ESBL =広域スペクトルβ-ラクタマーゼ

ESIMS =エレクトロスプレー質量分析

10

20

30

40

50

EtOAc =酢酸エチル

EtOH =エタノール

HATU = 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HCl =塩酸

HOBt =ヒドロキシベンゾトリアゾール

Im =イミダゾール

LiHMDS =リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

MeCN =アセトニトリル

NaHCO₃ =重炭酸ナトリウム

Na₂SO₄ =硫酸ナトリウム

NMM = N-メチルモルホリン

NMR =核磁気共鳴

Pd/C =パラジウム炭素

TBDMSCl =塩化tert-ブチルジメチルシリル

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

TMS =トリメチルシリル

TPPB =トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランー水和物

【0198】

下記のスキーム例は、読者の指針として提供され、本明細書において提供される化合物を調製するための方法例を集合的に表すものである。さらに、本明細書において記述されている化合物を調製するための他の方法は、下記の反応スキームおよび実施例を踏まえて当業者には容易に明らかとなるであろう。特に指示しない限り、すべての変数は上記で定義した通りである。

【0199】

式Iの化合物[式中、R¹はアシルアミノ基であり、かつXはカルボン酸である]は、スキーム1において示される通りに調製できる。

【0200】

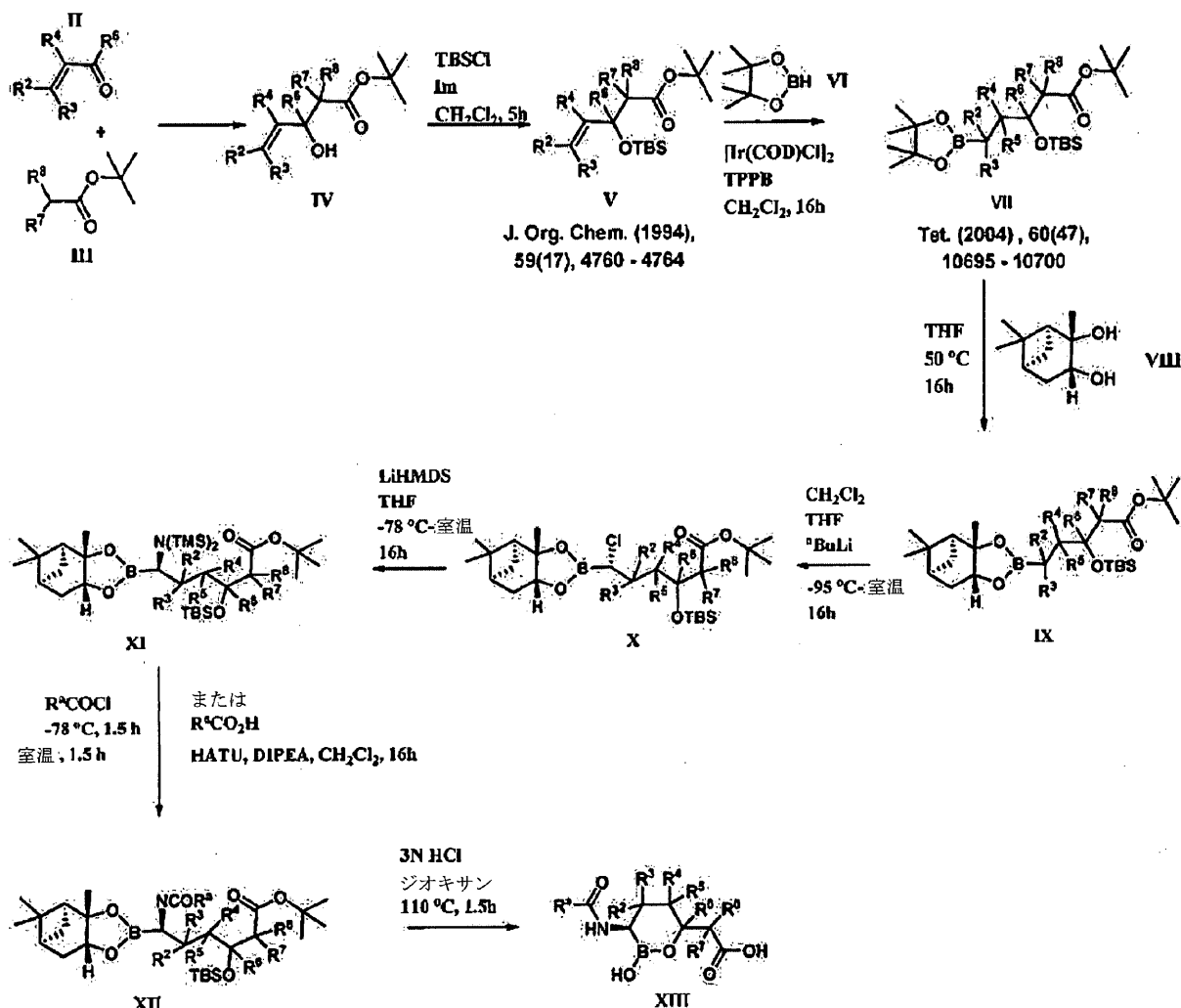
10

20

30

【化 2 2】

[スキーム 1]



10

20

30

【0201】

β -ヒドロキシエステルを形成するための、置換 α , β -不飽和ケトンまたはアルデヒドへのエノラートの添加は、周知の反応である(スキーム1)。式Iの置換基 R^7 および R^8 は、適切な α -1または2置換エステルIIIの使用によって制御できる。同様に、置換基 R^2 , R^3 および R^4 は、適切な置換 α , β -不飽和ケトンまたはアルデヒド類似体IIの使用によって制御できる。構造IVの前駆体[式中、 R^6 および R^7 または R^8 は一緒に組み合わせられている]は、公知の手順に準拠して調製できる[J. Am. Chem. Soc. (1982)、104、1735~7、Tetrahedron Lett. (2003)、44、1259~62]。構造IVの β -ヒドロキシエステルを酸感受性保護基で保護してVを生じさせ、この選択が、最終ステップにおけるボロン酸エステルおよびヒドロキシル保護基の同時脱保護を可能にし、環化生成物をもたらす。ピナコールボロネートVIは、イリジウム触媒作用を使用して置換Vから形成される[Tetrahedron (2004)、60、10695~700]。トランスエステル化は、光学活性ピナジオールVIIIで容易に成され、IXをもたらした[Tetrahedron: Asymmetry、(1997)、8、1435~40]。トランスエステル化は、VIIのカテコールエステル類似体からも実現できる。そのようなカテコールエステルは、Vと市販のカテコールボランとの反応によって調製できる[Tetrahedron (1989)、45、1859~85]。良好に立体制御されたクロロメチレン付加生成物Xを得るためのIXのホモロゲーションは、マッテソン反応条件を介して実現され得る(WO0946098)。クロロ誘導体Xを利用して、オキサボリナン-2-オールのカ3位に置換アミン基を導入することができる。ヘキサメチルジシラザンによる立体特異的置換で対応するビス(トリメチルシリル)アミドXIを得、こ

40

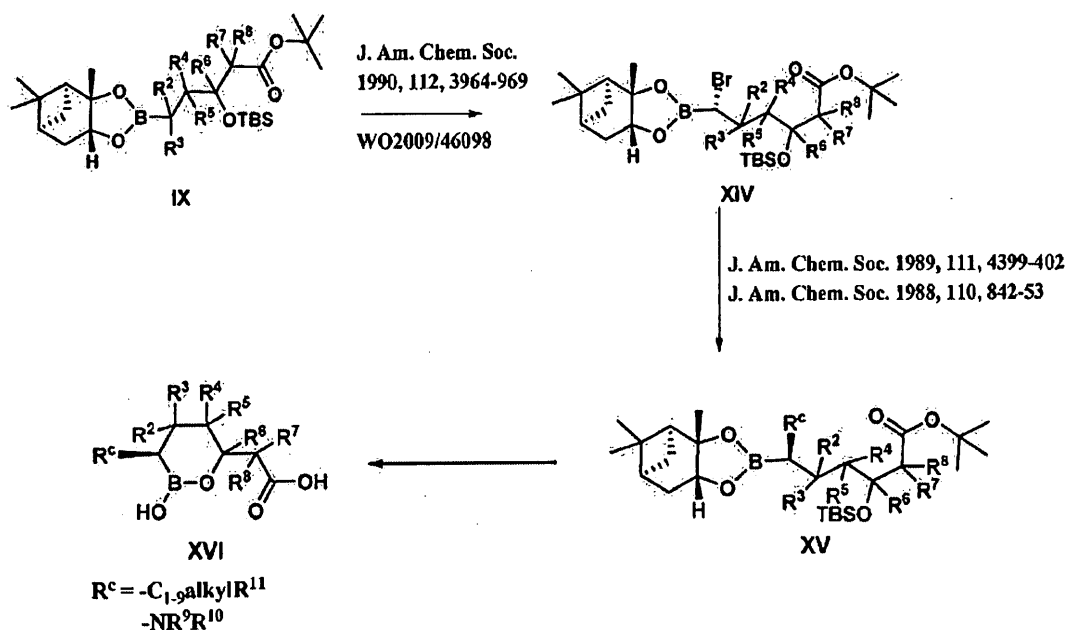
50

れを酸塩化物とインシチュで反応させて、構造XIIの類似体を直接もたすことができる。そのようなXIIの類似体は、典型的なアミドカップリング条件下でのビス-TMSアミンと市販のカルボン酸とのカップリング(例えば、カルボジイミドまたはHATUカップリング)を介して調製することもできる。式1の化合物[式中、 R^1 は $-N(R^9)C(=O)C(=NOR^9)R^9$ で置換されている]は、スキーム1にあるようなXIからXIIのカップリングを介して、対応するカルボン酸から合成できる。そのようなカルボン酸は、いずれも参照によってその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,888,998号、米国出願公開第2004/0019203号、および米国特許第4,822,786号において記述されている手順に準拠することによって調製できる。ピナンエステル、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基およびtert-ブチルエステル基の同時脱保護、ならびに付随する環化は、希釈HClとともに加熱することによって成され、構造XIIIの所望のオキサボリナン誘導体を生成する。この転換は、 BCl_3 または BBR_3 での処理によってされることもできる。あるいは、脱保護は、希釈HClの存在下、イソブチルボロン酸でのトランスエステル化を介してすることができる(WO09064413)。

【0202】

【化23】

[スキーム2]



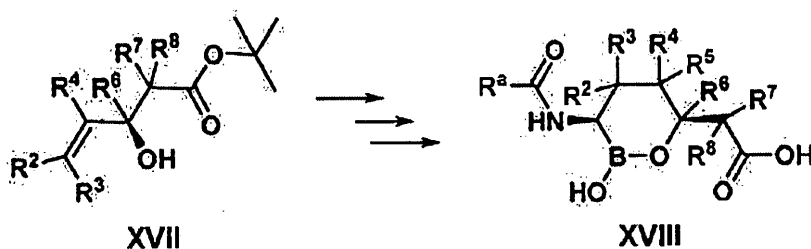
【0203】

構造XVIの化合物[ここで、式Iの R^1 は、アルキル、アラルキルまたはアミノアリアル基である]は、スキーム2において示されている通り、プロモ中間体XIVから調製できる[J. Organomet. Chem. (1992)、431、255~70]。そのようなプロモ誘導体は、ジプロモメタンを利用し、スキーム1のクロロ化合物と同じようにして調製できる[J. Am. Chem. Soc. (1990)、112、3964~969]。XIVにおけるプロモ基の置き換えは、 α -アルコキシ置換アルキルリチウム剤[J. Am. Chem. Soc. (1989)、111、4399~402; J. Am. Chem. Soc. (1988)、110、842~53]によって、または有機マグネシウム試薬(WO0946098)によって、またはアルキルもしくはアリアルカルバメート誘導体のナトリウム塩[J. Org. Chem. (1996)、61、7951~54]によって成され、XVをもたすことができる。XVIを生成するためのXVの環化は、スキーム1において記述されている条件下で成され得る。

【0204】

【化 2 4】

[スキーム 3]



10

【0205】

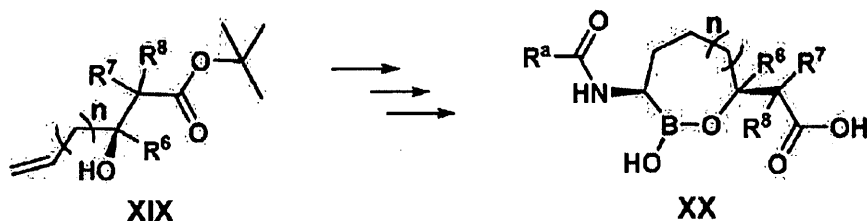
式XIIIおよびXVIの化合物は、3,6-シス-および3,6-トランス-異性体の混合物である。これらの類似体は、単一の鏡像異性体(XVII)から出発する(スキーム1のように)ことによって、スキーム3において示されている通り、単一異性体として鏡像異性的に純粋な形態で調製できる。そのような鏡像異性的に純粋なβ-ヒドロキシエステルを調製するための様々な方法、例えば分割(resolution) [Org. Lett. (2008)、10、3907~09] または立体選択的合成 [Tetrahedron、(2000)、56、917~47] を介するものが、文献において公知である。そのような単一異性体は、スキーム1および2に示されている手順において使用した場合、鏡像異性的に純粋なシス化合物XIIIまたはXVIをもたらす。

20

【0206】

【化 2 5】

[スキーム 4]



30

【0207】

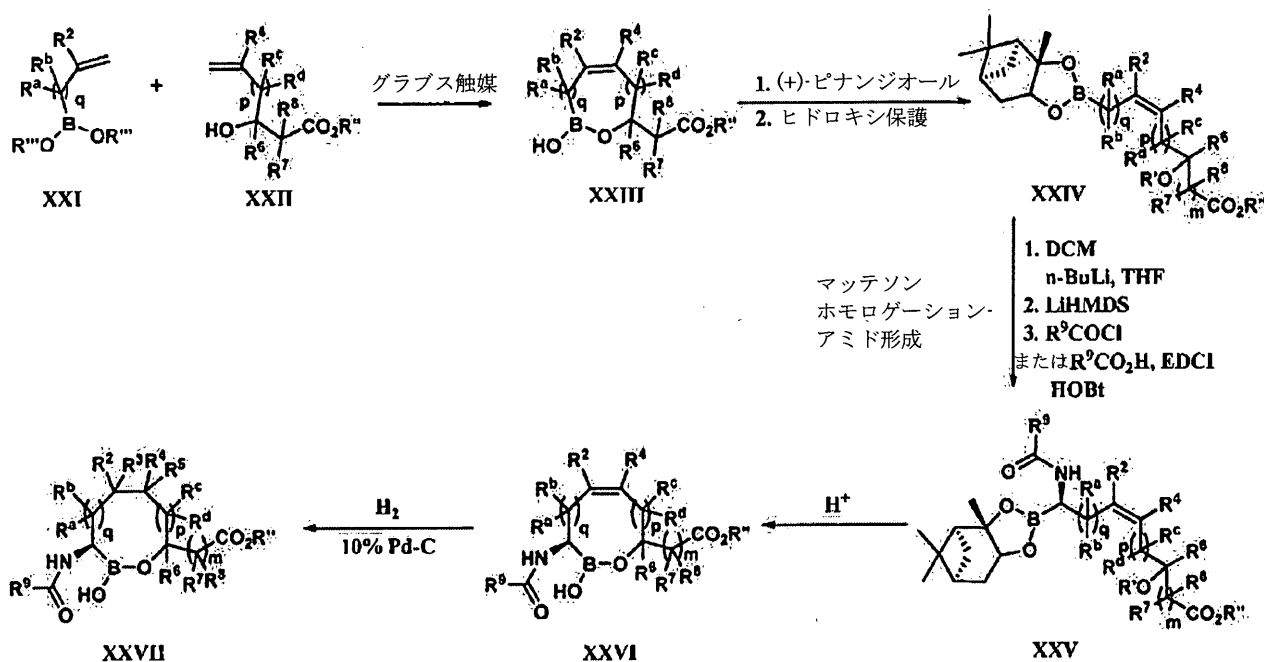
スキーム1において示されている手順は、7および8員環等、式I中の多様な環サイズも可能にする。例えば、7員の類似体XX [式中、n = 1である] は、対応するアリル中間体(XIX)を出発材料として使用することによって達成できる(スキーム4)。XIX等のアリル誘導体は、数種ある周知のβ-ヒドロキシエステル調製の1つを利用して調製できる [Tetrahedron (2007)、63、8336~50]。中間体XIX [式中、n = 2である] は、ペンタ-4-エン-1-オールから出発し、スキーム1において記述されている通りに調製して、構造XXの対応する8員の化合物を得ることができる [J. Med. Chem. (1998)、41(6)、965~972]。

40

【0208】

【化 2 6】

[スキーム 5]



10

20

【0209】

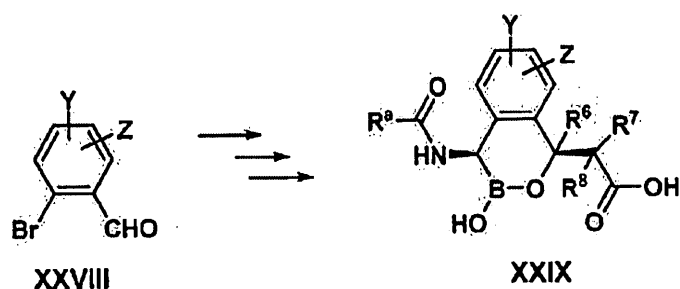
式XXVIおよびXXVIIの化合物は、スキーム5において示されている手順に準拠して調製できる。ホウ素化オレフィン(XXI)およびオレフィン置換β-ヒドロキシエステル(XXII)との閉環メタセシス(Ring-Closing Metathesis)反応は、式XXIIIの環状ポロネートをもたらす。そのような環状ポロネート(XXIII)は、得られたアルコールの、t-ブチルジメチルシリル-またはベンジルもしくはトリチル等の基による保護時に、(+)-ピナンジオールによる迅速なエステル化を受けて、所要のマッテソン(Matteson)反応前駆体を得られる。マッテソンホモロゲーション、続いてアミド形成により、上述した通り、立体選択性の高い式XXVの化合物がもたらされる。脱保護時、XXVの化合物の酸媒介性加水分解により、環状ポロネート(XXVI)が得られる。XXVIの二重結合置換は、触媒的水素化によって、飽和環状ポロネート(XXVII)等の他の類似体にもさらに適合できる。上記の手順を利用して、XXIおよびXXIIのpおよびqを変動させることにより、所望の位置に二重結合を有する7または8員環を調製することができる。

30

【0210】

【化 2 7】

[スキーム 6]



40

【0211】

式Iの化合物[式中、R²およびR⁴は、一緒になって、アリール環を形成する]は、XXVIII

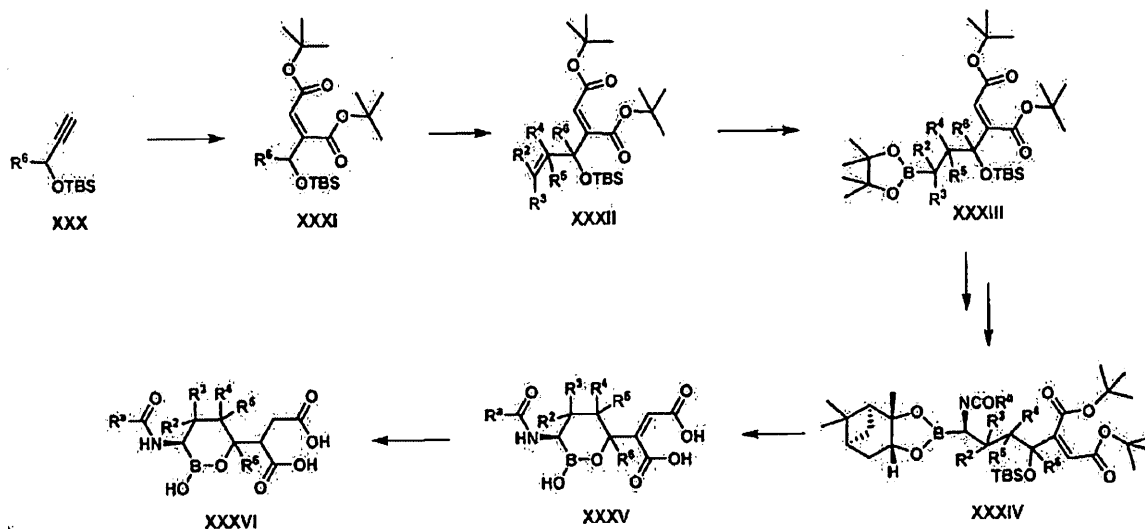
50

のような市販の置換アリール前駆体から調製できる。ボロン酸エステルによる臭素原子の置換は、パラジウム触媒条件下で為され得る[Tetrahedron (2002)、58、9633～95]。ヒドロキシエステル形成、 α -アミドボロネート調製および環化のステップは、スキーム1におけるものに類似する合成ステップによって達成され、化合物XXIXを得ることができる。

【0212】

【化28】

[スキーム7]



【0213】

式Iの化合物[式中、 R^7 および R^8 はマレエート(XXXV)またはスクシネート(XXXVI)として置換されている]は、スキーム7において示されている手順に準拠して調製できる。XXXII等のマレエート中間体は、スキーム1のステップと同じようにして、類似体XXXVに転換できる。XXXVの類似体は、触媒的水素化によって、構造XXXVIの対応するコハク酸にさらに転換され得る。マレエート中間体XXXIIは、連続的なTBS基の脱保護、アルデヒドへの酸化、ビニルグリニャールの添加およびTBSエーテルとしての再保護によって、中間体XXXIから構築され得る。中間体XXXIは、文献において公知の方法に準拠して、保護されたプロパルギルアルコールXXXから形成できる[Tetrahedron、(2002)、58、6545～54]。

【0214】

式Iの化合物[式中、Xはカルボン酸同配体である]は、文献において記述されているプロトコルに準拠して調製できる(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、J. Med. Chem. 2011、54、2529～2591を参照)。

【0215】

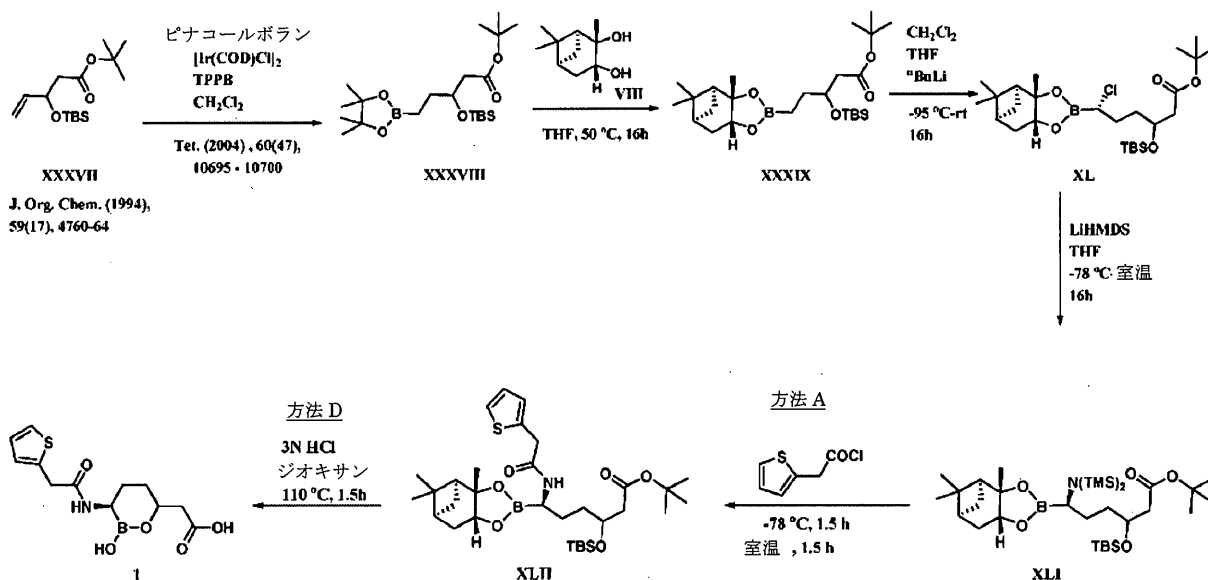
例証的な化合物例

2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) (化合物1)の合成。化合物1の合成例は、スキーム8および実施例1において示されている。

【0216】

【化 2 9】

[スキーム 8]



10

20

【 0 2 1 7 】

(実施例1)

ステップ1

[Ir(cod)Cl]₂ (350mg、0.52mmol)および1,4-ビス(ジフェニルホスファニル)ブタン(446 mg、1.04mmol)を投入した丸底フラスコ内を、アルゴンで置換 (flush) した。DCM (60mL)、ピナコールボラン(3mL、21mmol)、および5mLのDCM中のtert-ブチル-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ペンタ-4-エノエート (tert-butyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enoate) XXXVII [J. Org. Chem., (1994)、59(17)、4760~4764] (5g、17.48 mmol)を、室温で連続的に添加した。次いで、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を MeOH (3mL)および水(10mL)でクエンチし、生成物をエーテルで抽出し、乾燥させた。シリカゲル上でのクロマトグラフィー(100%DCM→50%EtOAc/DCM)により、tert-ブチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ペンタノエート (tert-butyl 3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentanoate) XXXVIII (5.5g、13.2mmol、75.5%収率)を得た。

30

【 0 2 1 8 】

ステップ2

THF (25mL)中のtert-ブチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ペンタノエートXXXVIII (5.4g、13mmol)の溶液に、(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタン-2,3-ジオール(2.4g、14.3mol)を室温で添加した。反応混合物を16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン→40%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、1-(tert-ブトキシ)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキソ-6-[(2S,6R)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサン-3-イル (1-(tert-butoxy)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxo-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hexan-3-yl) XXXIX (5.5g、11mmol、84.6%収率)を得た。

40

【 0 2 1 9 】

ステップ3

-100 °C の THF (30mL) 中の DCM (1.5mL、23.6mmol) の溶液に、ヘキサン中 2.5M n-ブチルリ

50

チウム(5.19mL、12.98mmol)を、窒素下、フラスコの内壁に沿って、温度を-90℃未満に維持しながら、ゆっくり添加した。得られた白色沈殿物を30分間攪拌した後、THF (10mL)中の1-(tert-ブトキシ)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキソ-6-[(2S,6R)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサン-3-イルXXXIX (5.5g、11mmol)を-90℃で添加した。次いで、塩化亜鉛(23.6mL、ジエチルエーテル中0.5M、11.86mmol)を-90℃の反応混合物に添加し、その後、反応物を室温まで加温し、そこで16時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、相を分離した。次いで、水相をジエチルエーテル(3×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、濃縮した材料をクロマトグラフィーにかけて(100%ヘキサン→50%EtOAc/ヘキサン)、6-(tert-ブトキシ)-4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-クロロ-6-オキソ-1-[(2S,6R)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキシル (6-(tert-butoxy)-4-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-1-chloro-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hexyl) XL (5.6g、10.5mmol、95.4%収率)を取得した。

10

【0220】

ステップ4～5

THF (10mL)中のクロロ中間体XL (1.2g、2.33mmol)を、窒素下で-78℃に冷却した。LiHDSの溶液(2.33mL、THF中1.0M、2.33mmol)をゆっくり添加し、次いで、反応フラスコを室温まで加温し、そこで16時間攪拌した。方法A:得られたものを-78℃に冷却し、5-チオフエンアセチルクロリドを添加し、溶液を-78℃で1.5時間攪拌した。次いで、冷却浴を除去し、溶液を周囲温度で1.5時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、淡黄色固体を粗生成物として生じさせた。残留物をシリカカラム上でクロマトグラフィーにかけて(100%DCM→40%EtOAc/DCM)、570mgの6-(tert-ブトキシ)-4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-オキソ-1-(チオフエン-2-イルアセトアミド)-1-[(2S,6R)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキシリデン (6-(tert-butoxy)-4-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-6-oxo-1-(thiophen-2-ylacetamido)-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hexylidene) XLIIを白色固体(570mg、0.92mmol、39.5%収率)として生成した。

20

30

【0221】

ステップ6

方法D: 1,4-ジオキサン(10mL)中のアミドXLII (250mg、0.40mmol)の溶液に、10mLの3N HClを添加した。混合物を110℃に90分間加熱した。溶液を冷却し、10mLの水で希釈し、10mLのジエチルエーテルで2回抽出した。水層を濃縮して、粘着性残留物を粗生成物として生成した。残留物を5mLの水ですすぎ、10%MeCN-水に溶解し、凍結乾燥して、2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフエン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸1を白色粉末(100mg、0.337mmol、84.1%収率)として生成した。

【数1】

40

¹H

NMR (CD₃OD) δ ppm 0.94-1.35 (m, 1H), 1.35-1.54 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.68-2.00 (m, 1H), 2.20-2.67 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 4.02-4.23 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H); ESIMS: C₁₂H₁₆BNO₅Sの実測値、m/z 280 (100%) (M-H₂O)+.

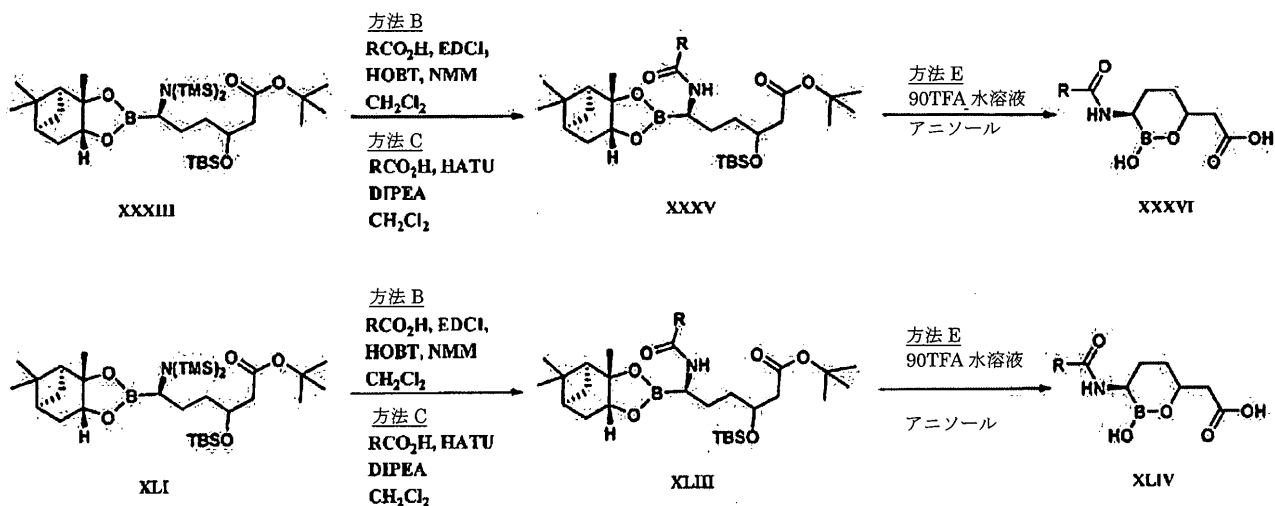
【0222】

ステップ5および6についての代替手順を、スキーム9において示す。

【0223】

【化 3 0】

[スキーム 9]



10

【 0 2 2 4】

ステップ5、方法B

20

窒素下、0℃のDCM (10mL)中の酸(0.36mmol)の溶液に、EDCI (86mg、0.45mmol)およびHOBt (48mg、0.36mmol)を添加した。0℃で30分間攪拌後、DCM (2mL)中のビス-シリルアミド中間体XLI (0.3mmol)の溶液、続いてN-メチル-モルホリン(65 μL 、0.6mmol)を、0℃で順次に添加した。次いで、反応フラスコを室温まで加温した。室温で終夜攪拌後、反応混合物を、水、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体XLIIIを生成した。

【 0 2 2 5】

ステップ5、方法C

30

乾燥DCM (10mL)中のビス-シリルアミドXLI (0.5mmol)および酸の溶液を、0℃に冷却した。次いで、DIPEA (1.5mmol)、続いてHATU (0.75mmol)を滴下添加した。次いで、混合物を室温まで加温した。TLCが出発材料の完全変換を示した後(約3時間)、反応物を追加のDCM (20mL)で希釈した。反応混合物を、水(3×5mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去後、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、中間体XLIIIを生成した。

【 0 2 2 6】

ステップ6、方法E

40

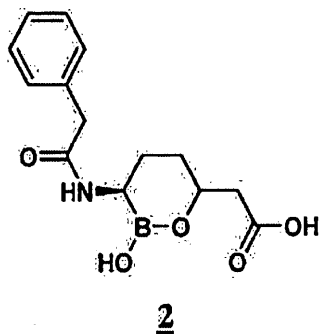
0℃のジクロロエタン(2mL)中のアミド(XLIII) (0.1mmol)の溶液を、予冷した90%TFA水溶液(4mL)で処理し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空で蒸発させ、MeCN (3×5mL)と共沸させ、残留物をエーテル(5mL)で粉砕した。分離された生成物を濾過し、ジオキサン-水混合物に溶解し、フリーズドライして、最終生成物XLIVを綿毛状固体として得た。

【 0 2 2 7】

下記の化合物は、方法AおよびDを使用し、上記の実施例1において記述されている手順に従って調製される。

【 0 2 2 8】

【化 3 1】



10

【 0 2 2 9】

2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-フェニルアセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-phenylacetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 2 (化合物2)。

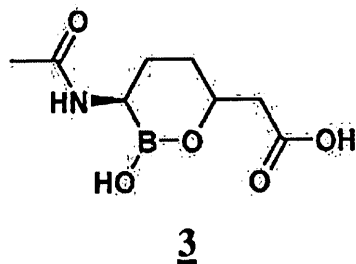
【数 2】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0.82-1.33 (m, 1H), 1.33-1.51 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.69-2.00 (m, 1H), 2.14-2.34 (m, 1H), 2.34-2.69 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.98-4.20 (m, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H); ESIMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5$ の実測値、 m/z 274 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

20

【 0 2 3 0】

【化 3 2】



30

【 0 2 3 1】

2-((3R)-3-アセトアミド-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R)-3-acetamido-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 3 (化合物3)。

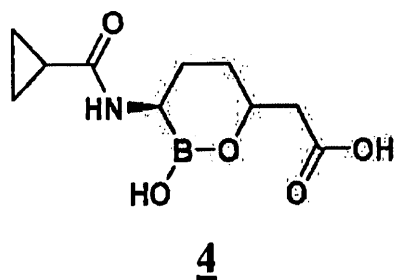
【数 3】

^1H
NMR (CD_3OD) δ ppm 1.07-1.36 (m, 1H), 1.36-1.59 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.73-2.09 (m, 1H), 2.15-2.16 (d, 3H), 2.35-2.69 (m, 3H), 4.01-4.23 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BNO}_5$ の実測値、 m/z 198 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

40

【 0 2 3 2】

【化 3 3】



10

【 0 2 3 3】

2-((3R)-3-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R)-3-(cyclopropanecarboxamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 4(化合物4)。

【数 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ ppm 0.98-1.32 (m, 5H), 1.32-1.67 (m, 2H), 1.67-2.06 (m, 2H), 2.27-2.66 (m, 3H), 3.98-4.16 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BNO}_5$ の実測値、 m/z 224 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ 。

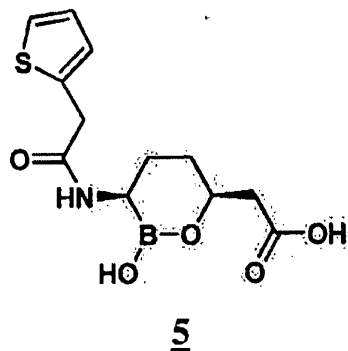
20

【 0 2 3 4】

下記の化合物は、鏡像異性的に純粋な(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート(J. Am. Chem. Soc. 2007、129、4175~4177)から出発し、上記の実施例1において記述されている手順に従って調製される。

【 0 2 3 5】

【化 3 4】



30

【 0 2 3 6】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 5 (化合物5)。

40

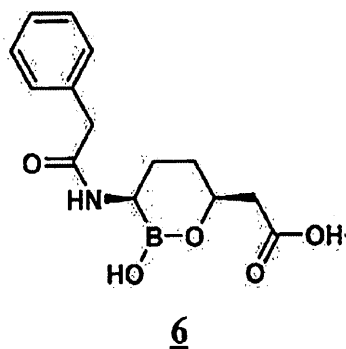
【数 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ ppm 0.97-1.11 (q, 1H), 1.47-1.69 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.21-2.33 (td, 1H), 2.33-2.41 (dd, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.34-7.38 (dd, 1H); ESIMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ の実測値、 m/z 280 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ 。

50

【 0 2 3 7 】

【化 3 5】



10

【 0 2 3 8 】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-フェニルアセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-phenylacetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 6 (化合物6)。

【数 6】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)} \delta \text{ ppm } 0.86\text{--}1.02 \text{ (m, 1H), } 1.44\text{--}1.53 \text{ (dd, 1H), } 1.53\text{--}$

20

 $1.66 \text{ (td, 1H), } 1.68\text{--}1.78 \text{ (m, 1H), } 2.17\text{--}2.26 \text{ (dd, 1H), } 2.26\text{--}2.36 \text{ (dd, 2H), } 3.75 \text{ (s, 2H),}$
 $4.02\text{--}4.12 \text{ (m, 1H), } 7.22\text{--}7.40 \text{ (m, 5H); ESIMS: C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5 \text{ の実測値、} m/z \text{ } 274 \text{ (100\%)}$
 $(\text{M-H}_2\text{O})^+.$

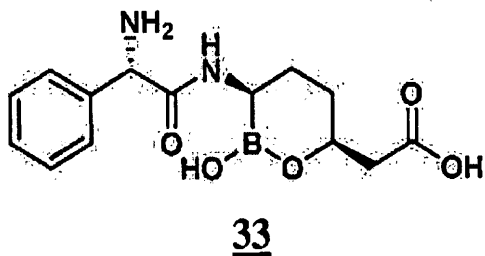
【 0 2 3 9 】

下記の化合物は、方法BおよびDを使用し、鏡像異性的に純粋な(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート(J. Am. Chem. Soc. 2007、129、4175~4177)から出発し、上記の実施例1において記述されている手順に従って調製される。

【 0 2 4 0 】

【化 3 6】

30



【 0 2 4 1 】

2-((3R,6S)-3-((S)-2-アミノ-2-フェニルアセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-((S)-2-amino-2-phenylacetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 33(化合物33)は、HCl塩として単離された。

40

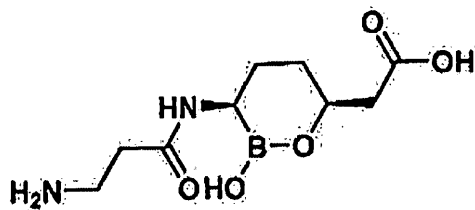
【数 7】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)} \delta \text{ ppm}$
 $1.24\text{--}1.27 \text{ (m, 1H), } 1.51\text{--}1.72 \text{ (m, 3H), } 2.45\text{--}2.50 \text{ (dd, } J=5 \text{ Hz, } J=5 \text{ Hz, 1H), } 2.55\text{--}2.63 \text{ (dd, } J=2 \text{ Hz, } J=3 \text{ Hz, 1H), } 3.66\text{--}3.71 \text{ (m, 1H), } 4.38\text{--}4.53 \text{ (m, 1H), } 4.99\text{--}5.09 \text{ (d, 1H), } 7.48\text{--}7.56$
 $(\text{m, 5H); ESIMS: C}_{14}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_5 \text{ の実測値、} m/z \text{ } 289 \text{ (M-H}_2\text{O})^+.$

50

【 0 2 4 2 】

【化 3 7 】

**34**

10

【 0 2 4 3 】

2-((3R,6S)-3-(3-アミノプロパンアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(3-aminopropanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 34(化合物34)は、HCl塩として単離された。

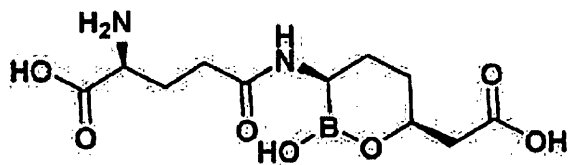
【数 8 】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.24-1.29 (td, $J=13$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1.55-1.62 (td, $J=14$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H), 2.43-2.47 (dd, $J=6$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.83-2.86 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.26-3.29 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 227 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

20

【 0 2 4 4 】

【化 3 8 】

**35**

30

【 0 2 4 5 】

(S)-2-アミノ-5-((3R,6S)-6-(カルボキシメチル)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-3-イルアミノ)-5-オキソペンタン酸 ((S)-2-amino-5-((3R,6S)-6-(carboxymethyl)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-3-ylamino)-5-oxopentanoic acid) 35(化合物35)は、HCl塩として単離された。

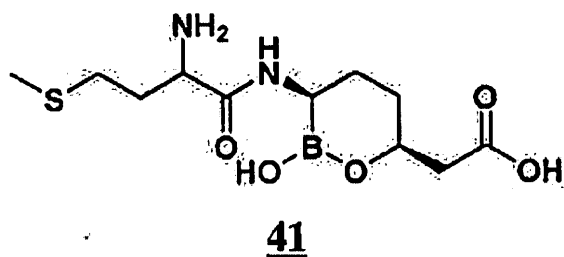
【数 9 】

40

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.50-1.66 (m, 2H), 1.66-1.84 (m, 2H), 2.10-2.20 (sex, $J=8$ Hz 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.55-2.59 (q, $J=7$ Hz 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.94-2.98 (td, $J=9$ Hz, $J=2$ Hz 1H), 3.99-4.12 (m, 2H); ESIMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_7$ の実測値、 m/z 302.8 ($\text{M}+\text{H}$).

【 0 2 4 6 】

【化 3 9】



10

【 0 2 4 7】

2-((3R,6S)-3-(2-アミノ-4-(メチルチオ)ブタンアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-amino-4-methylthio)butanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 41(化合物41)は、HCl塩として単離された。

【数 1 0】

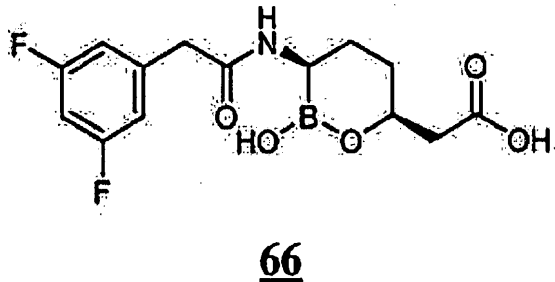
¹H NMR (CD₃OD) δ ppm

1.45-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 4H), 2.46-2.73 (m, 6H), 2.84-2.86 (t, *J*=6 Hz, 1H), 3.99-4.02 (t, *J*=7 Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H); ESIMS: C₁₁H₂₁BN₂O₅S の実測値、*m/z* 287 (M-H₂O)⁺.

20

【 0 2 4 8】

【化 4 0】



30

【 0 2 4 9】

2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセタミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-difluorophenyl)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 66(化合物66)は、HCl塩として単離された。

【数 1 1】

¹H NMR (CD₃OD) δ ppm

0.98-1.07 (q, *J*=13 Hz, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.73-1.79 (dd, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 2.22-2.26 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.33-2.38 (dd, *J*=13 Hz, *J*=7 Hz, 1H), 2.62-2.63 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 6.88-5.93 (tt, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 6.97-7.01 (dd, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 2H); ESIMS: C₁₄H₁₆BF₂NO₅ の実測値、*m/z* 310.1 (M-H₂O)⁺.

40

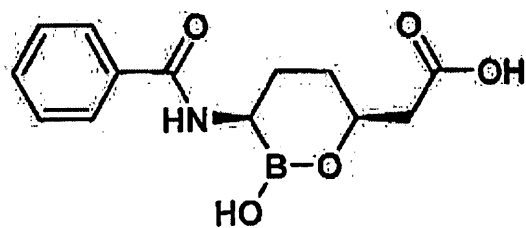
【 0 2 5 0】

下記の化合物は、方法AおよびEを使用し、鏡像異性的に純粋な(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート(J. Am. Chem. Soc. 2007、129、4175~4177)から出発し、上記の実施例1において記述されている手順に従って調製される。

50

【 0 2 5 1 】

【 化 4 1 】

37

10

【 0 2 5 2 】

2-((3R,6S)-3-ベンズアミド-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-benzamido-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 37(化合物37)。

【 数 1 2 】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.10-1.19 (q, $J=11$ Hz, 1H), 1.60-1.65 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1.71-1.80 (td, $J=9$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1.91-1.96 (d, $J=14$ Hz, 1H), 2.32-2.38 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.44-2.49 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2.82-2.84 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 7.57-7.60 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.70-7.73 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8.00-8.02 (d, $J=8$ Hz 2H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5$ の実測値、 m/z 260 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ 。

20

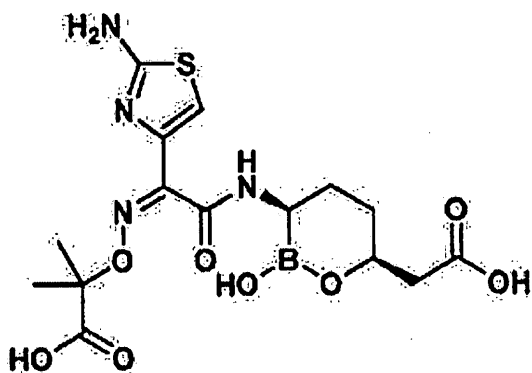
【 0 2 5 3 】

下記の化合物は、方法BおよびEを使用し、鏡像異性的に純粋な(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート(J. Am. Chem. Soc. 2007、129、4175~4177)から出発し、上記の実施例1において記述されている手順に従って調製される。

【 0 2 5 4 】

【 化 4 2 】

30

36

40

【 0 2 5 5 】

2-((Z)-1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-((3R,6S)-6-(カルボキシメチル)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-3-イルアミノ)-2-オキソエチリデンアミノオキシ)-2-メチルプロパン酸 (2-((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((3R,6S)-6-(carboxymethyl)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-3-ylamino)-2-oxorthylideneaminoxy)-2-methylpropanoic acid) 36(化合物36)は、TFA塩として単離された。

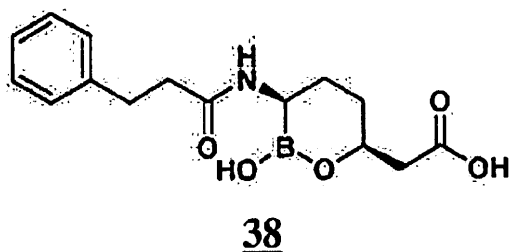
【数 1 3】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.55-2.58 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.90-2.94 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 7.11 (s, 1H); ESIMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BN}_4\text{O}_8\text{S}$ の実測値、 m/z 411 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【0 2 5 6】

【化 4 3】

10



【0 2 5 7】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(フェニルプロパンアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-phenylpropanamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 38(化合物38)。

20

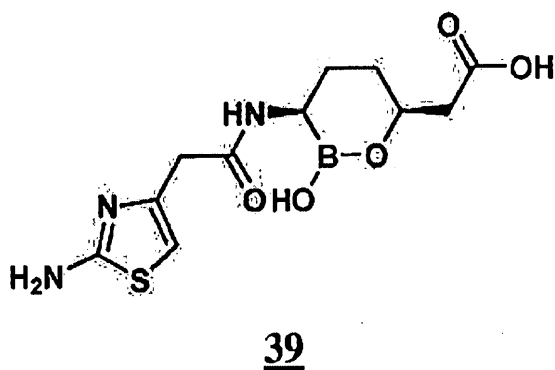
【数 1 4】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0.78-0.87 (q, $J=13$ Hz, 1H), 1.40-1.46 (dd, $J=10$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1.54-1.62 (dt, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 1.63-1.70 (d, $J=13$ Hz, 1H), 2.24-2.29 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.36-2.40 (dd, $J=8$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 2.53-2.56 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.74-2.78 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.98-3.01 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 4H); ESIMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BNO}_5$ の実測値、 m/z 288 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

30

【0 2 5 8】

【化 4 4】



40

【0 2 5 9】

2-((3R,6S)-3-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 39(化合物39)は、TFA塩として単離された。

【数 1 5】

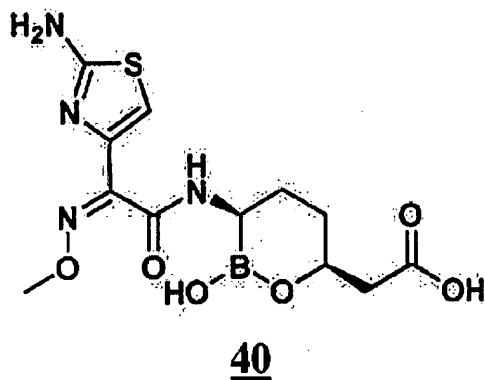
 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm

1.25-1.36 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.40-2.43 (d, $J=6$ Hz 2H), 2.68-2.70 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.17-4.21 (m, 1H), 6.69 (s, 1H); ESIMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BN}_3\text{O}_5\text{S}$ の実測値、 m/z 296.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【0 2 6 0】

【化 4 5】

10



20

【0 2 6 1】

2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(メトキシイミノ)アセタミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 40 (化合物40) は、TFA塩として単離された。

【数 1 6】

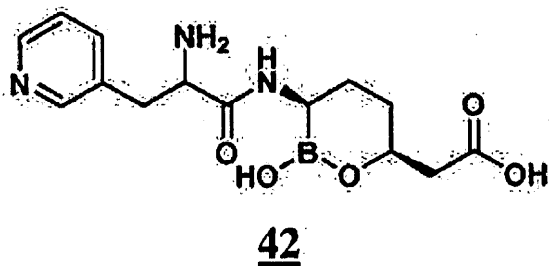
 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.56-1.67 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.86-1.90

30

(m, 1H), 2.50-2.54 (dd, $J=17$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.59-2.64 (dd, $J=16$ Hz, $J=7$ Hz, 1H),2.86-2.90 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.34-4.37 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); ESIMS : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_6\text{S}$ の実測値、 m/z 339.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【0 2 6 2】

【化 4 6】



40

【0 2 6 3】

2-((3R,6S)-3-(2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)プロパンアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-amino-3-(pyridin-3-yl)propanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 42(化合物42)は、TFA塩として単離された。

50

【数 1 7】

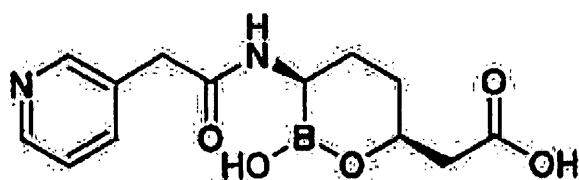
 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CF}_3\text{O}_2\text{D}$)

δ ppm 1.43-1.56 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.53-2.57 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2.89-2.93 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 2H), 4.17-4.21 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 8.06-8.10 (dd, $J=6$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 8.53-8.57 (t, $J=17$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (brd, $J=4$ Hz, 1H), 8.84-8.87 (brd, $J=6$ Hz, 1H); ESIMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}$ の実測値 = m/z 304.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【0 2 6 4】

【化 4 7】

43

20

【0 2 6 5】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(pyridin-3-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 43(化合物43)は、TFA塩として単離された。

【数 1 8】

 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.15-1.20 (m,

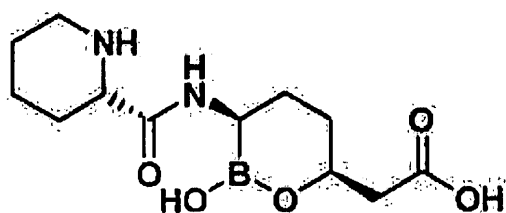
1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 2H), 2.29-2.34 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 2.66-2.68 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 1H), 7.82-7.85 (dd, $J=8$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 8.30-8.32 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.68-8.70 (brd, $J=5$ Hz, 1H), 8.72-8.75 (brs, 1H); ESIMS :

30

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 275 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【0 2 6 6】

【化 4 8】

45

40

【0 2 6 7】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-((S)-ピペリジン-2-カルボキサミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-((S)-piperidine-2-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 45(化合物45)は、TFA塩として単離された。

50

【数 1 9】

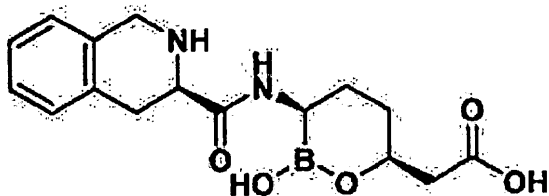
 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm

1.44-1.51 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 5H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.91-1.98 (brd, $J=12$ Hz, 1H),
 2.16-2.21 (dd, $J=13$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 2.49-2.57 (non, $J=7$ Hz, 2H), 2.75-2.78 (t, $J=6$ Hz,
 1H), 2.98-3.03 (dt, $J=13$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 3.36-3.39 (d, $J=13$ Hz, 1H), 3.79-3.82 (dd,
 $J=12$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 267 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【0 2 6 8】

【化 4 9】

46

20

【0 2 6 9】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-((R)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサ
 ミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-((R)-1,2,3,4-tetra
 hydroisoquinoline-3-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 46(化合物46)は
 、TFA塩として単離された。

【数 2 0】

 ^1H NMR

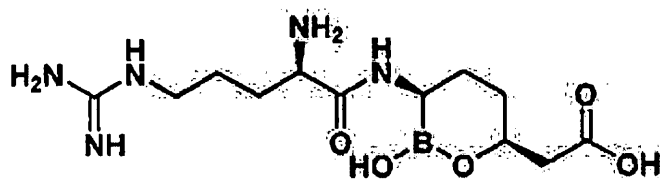
(CD_3OD) δ ppm 1.43-1.51 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m,
 1H), 2.46-2.57 (dq, $J=16$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 2.82-2.86 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.18-3.24 (dd, $J=17$
 Hz, $J=12$ Hz, 1H), 3.36-3.41 (dd, $J=17$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (dd, $J=18$ Hz, $J=13$
 Hz, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H); ESIMS :
 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 315 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

30

【0 2 7 0】

【化 5 0】

40

47

【0 2 7 1】

方法Eに準拠して、化合物が90%トリフルオロ酢酸水溶液(10mL)中にある間に、10%Pd/C(

50

50mg)を添加した。反応混合物を水素下で6時間攪拌し、セライトに通して濾過し、ジクロロエタン(10mL)ですすいだ。濾液を真空下で濃縮し、ジクロロエタン(2×10mL)と共沸させた。エーテルで粉砕して沈殿物をもたらし、これを濾過し、エーテル(5mL)で洗浄し、乾燥させて、TFA塩(50mg)としての2-((3R,6S)-3-((R)-2-アミノ-5-グアニジノペンタンアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-((R)-2-amino-5-guanidinopentanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 47(化合物47)をオフホワイトの固体として得た。

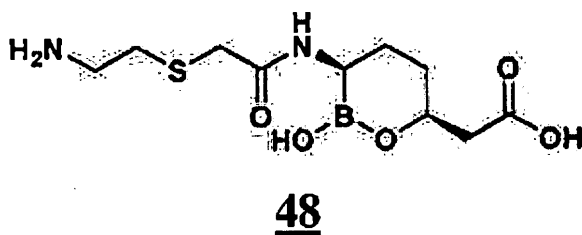
【数 2 1】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.39-1.46 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 3H), 2.34-2.38 (dd, $J=17$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 2.63-2.68 (dd, $J=17$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2.94-2.97 (dd, $J=10$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 3.20-3.24 (dt, $J=7$ Hz, $J=2$ Hz, 2H), 3.86-3.88 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}_5$ の実測値、 m/z 312.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【 0 2 7 2 】

【化 5 1】



20

【 0 2 7 3 】

2-((3R,6S)-3-(2-(2-アミノエチルチオ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminoethylthio)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 48(化合物48)は、TFA塩として単離された。

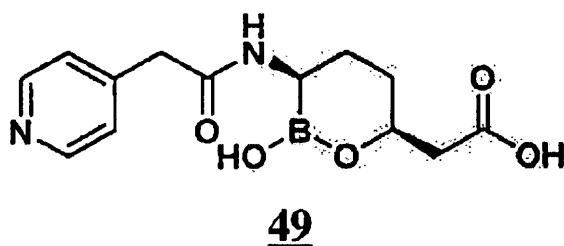
30

【数 2 2】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.38-1.46 (m, 1H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.30-2.34 (dd, $J=16$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 2.56-2.61 (dd, $J=16$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.80-2.83 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2.89-2.97 (non, $J=7$ Hz, 2H), 3.17-3.24 (non, $J=5$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$ の実測値、 m/z 273 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【 0 2 7 4 】

【化 5 2】



40

【 0 2 7 5 】

50

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(pyridin-4-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 49(化合物49)は、TFA塩として単離された。

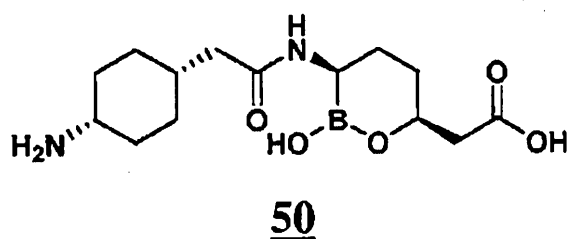
【数 2 3】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.17-1.27 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.68-2.70 (t, $J=4$ Hz, 2H), 3.22-3.26 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 7.94-7.96 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8.75-8.79 (d, $J=6$ Hz, 2H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 275.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【 0 2 7 6 】

【化 5 3】



20

【 0 2 7 7 】

2-((3R,6S)-3-(2-(4-アミノシクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-(4-aminocyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 50(化合物50)は、TFA塩として単離された。

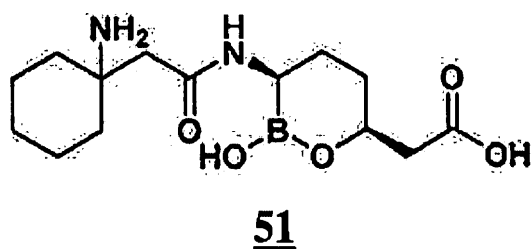
【数 2 4】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.15-1.25 (m, 1H), 1.44-1.88 (m, 10H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.19-2.21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 2.30-2.36 (dd, $J=6$ Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 3H), 2.61-2.63 (brd, $J=3$ Hz, 1H), 3.18-3.22 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 295.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

30

【 0 2 7 8 】

【化 5 4】



40

【 0 2 7 9 】

2-((3R,6S)-3-(2-(1-アミノシクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-(1-aminocyclohexyl)acetamido)-2-hydroxy-1,

50

2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 51(化合物51)は、TFA塩として単離された。

【数 2 5】

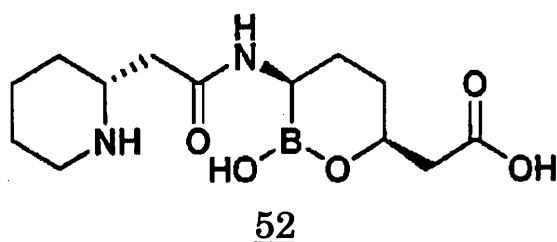
^1H NMR (CD_3OD) δ ppm

1.23-1.34 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.48-1.86 (m, 12H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.22-3.26 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 295 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【 0 2 8 0 】

【化 5 5】



20

【 0 2 8 1 】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-((R)-ピペリジン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-((R)-piperidin-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 52(化合物52)は、TFA塩として単離された。

【数 2 6】

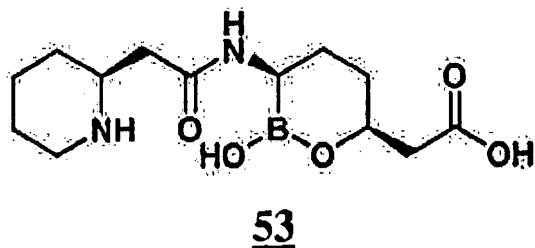
^1H NMR (CD_3OD) δ ppm

1.27-1.37 (m, 1H), 1.49-1.80 (m, 7H), 1.86-2.00 (brdd, $J=11$ Hz, 3H), 2.44-2.46 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.72-2.73 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.03-3.09 (t, $J=13$ Hz, 1H), 3.41-3.45 (d, $J=13$ Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 281 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

30

【 0 2 8 2 】

【化 5 6】



40

【 0 2 8 3 】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-((S)-ピペリジン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-((S)-piperidin-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 53(化合物53)は、TFA塩として単離された。

50

【数 2 7】

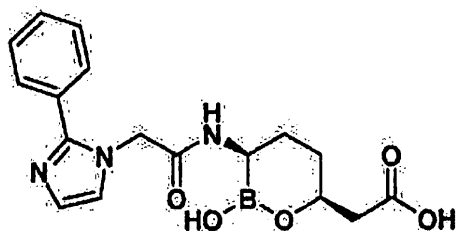
 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm

1.26-1.35 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.45-2.47 (d, $J=7$ Hz, 2H), 2.65-2.67 (t, $J=4$ Hz, 1H), 2.74-2.76 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.03-3.08 (dt, $J=13$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 3.42-3.46 (brd, $J=13$ Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 298.1 ($\text{M}+\text{H}$).

【0 2 8 4】

10

【化 5 7】

54

20

【0 2 8 5】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 54(化合物54)は、TFA塩として単離された。

【数 2 8】

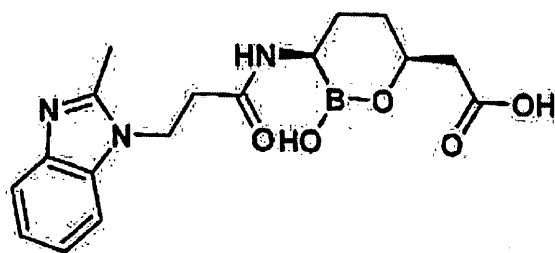
 ^1H NMR (CD_3OD) δ

ppm 1.36-1.44 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.48-2.51 (m, $J=6$ Hz, 1H), 2.72-2.75 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 7H); ESIMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$ の実測値、 m/z 358.2 ($\text{M}+\text{H}$).

30

【0 2 8 6】

【化 5 8】

55

40

【0 2 8 7】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(3-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-(2-methyl-1H-

50

benzo[d]imidazol-1-yl)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 55 (化合物55)。

【数 2 9】

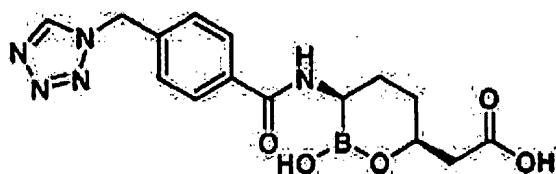
^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0.92-1.00

(m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.31-2.33 (d, $J=7$ Hz, 2H), 2.50-2.52 (t, $J=4$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.77-4.81 (t, $J=6$ Hz, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.75-7.78 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.93-7.95 (d, $J=7$ Hz, 1H); ESIMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$ の実測値、 m/z 342.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【 0 2 8 8 】

【化 5 9】



56

20

【 0 2 8 9 】

2-((3R,6S)-3-(4-((1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(4-((1H-tetrazol-1-yl)methyl)benzamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 56 (化合物56)。

【数 3 0】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.58-1.64

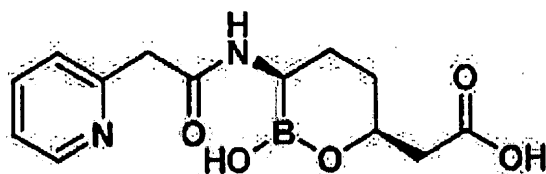
(m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.31-2.36 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.80-2.83 (brd, $J=4$ Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.53-7.55 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.02-8.05 (d, $J=8$ Hz, 2H), 9.30 (s, 1H); ESIMS;

30

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BN}_5\text{O}_5$ の実測値、 m/z 342.0 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【 0 2 9 0 】

【化 6 0】



57

40

【 0 2 9 1 】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(pyridin-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 57(化合物57)は、TFA塩として単離された。

50

【数 3 1】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.21-1.32 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 3H), 2.67-2.72 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 7.62-7.66 (t, $J=6$ Hz, 1H), 7.70-7.73 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.14-8.18 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8.65-8.67 (d, $J=5$ Hz, 1H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 275.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

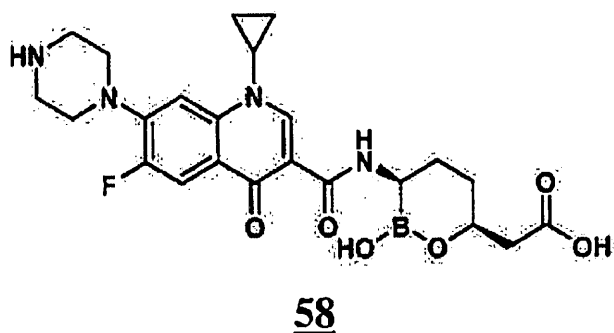
【0 2 9 2】

10

下記の化合物は、方法CおよびEを使用し、上記の実施例1において記述されている手順に従って調製される。

【0 2 9 3】

【化 6 1】



20

【0 2 9 4】

2-((3R,6S)-3-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-1,4ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 58(化合物58)は、TFA塩として単離された。

30

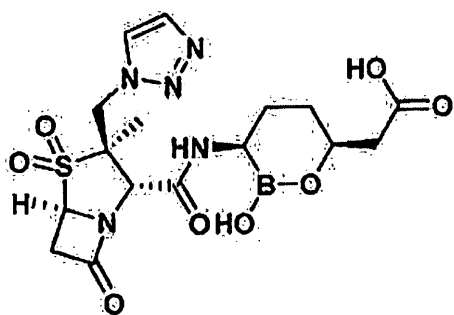
【数 3 2】

^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.14-1.29 (m, 3H), 1.39-1.44 (brd, $J=7$ Hz, 2H), 1.56-1.63 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.92-1.99 (d, $J=14$ Hz, 1H), 2.33-2.38 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.43-2.48 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2.85-2.86 (d, $J=3$ Hz, 1H), 3.46-3.52 (m, 4H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 7.66-7.67 (d, $J=7$ Hz, 1H), 8.00-8.03 (d, $J=13$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); ESIMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BFN}_4\text{O}_6$ の実測値、 m/z 469.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

40

【0 2 9 5】

【化 6 2】

**59**

10

【 0 2 9 6】

2-[(3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-[(2S,3S,5R)-3-メチル-4,4,7-トリオキソ-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-4λ⁶-チア-1-アザビシクロ[3,2,0]ヘプタン-2-アミド]-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-[(3R,6S)-2-hydroxy-3-[(2S,3S,5R)-3-methyl-4,4,7-trioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-amid o]-1,2-oxaborinan-6-yl] acetic acid) 59(化合物59)。

【数 3 3】

20

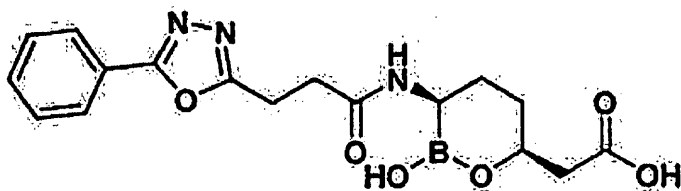
¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1.43 (s, 3H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.51-2.56 dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.62-2.67 (dd, *J*=15 Hz, *J*=8 Hz, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 3.41-3.44 (dd, *J*=17 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 3.63-3.67 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5 Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.90-4.94 (dd, *J*=5 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 5.16-5.19 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5.25-5.28 (d, *J*=15 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ESIMS:

C₁₆H₂₂BN₅O₈Sの実測値、*m/z* 438 (M-H₂O)⁺。

【 0 2 9 7】

30

【化 6 3】

**60**

40

【 0 2 9 8】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(3-(5フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパンアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 60(化合物60)。

【数 3 4】

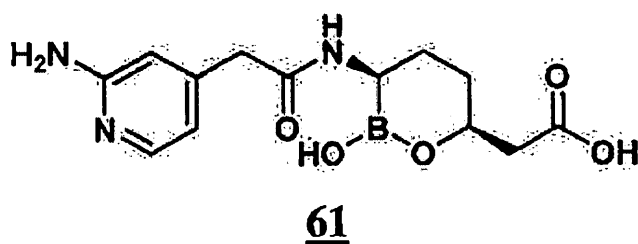
 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1.10-1.21

(m, 1H), 1.50-1.58 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1.59-1.68 (dt, $J=11$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 1.74-1.81 (brd, $J=13$ Hz, 1H), 2.22-2.26 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.30-2.34 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2.63-2.64 (d, $J=4$ Hz, 1H), 3.01-3.12 (sex, $J=7$ Hz, 2H), 3.33-3.43 (sex, $J=7$ Hz, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 8.03-8.05 (d, $J=8$ Hz, 2H); ESIMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_6$ の実測値、 m/z 356.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10

【 0 2 9 9 】

【化 6 4】



20

【 0 3 0 0 】

2-((3R,6S)-3-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminopyridin-4-yl)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 61(化合物61)は、TFA塩として単離された。

【数 3 5】

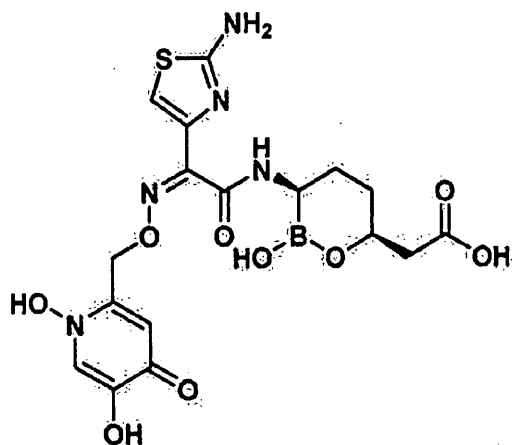
 ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm

1.58-1.66 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 3H), 2.31-2.36 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.39-2.44 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2.65-2.68 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 6.85-6.87 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.81-7.82 (d, $J=7$ Hz, 1H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BN}_3\text{O}_5$ の実測値、 m/z 290.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

30

【 0 3 0 1 】

【化 6 5】

**62**

【0302】

方法Eに準拠して、反応混合物を真空で蒸発させ、MeCN (3×5mL)と共沸させ、残留物をエーテル(5mL)で粉砕した。沈殿物を濾過し、ジオキサン-水混合物に溶解し、フリーズドライして、TFA (25mg) 塩としての2-((3R)-3-((Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-((1,5-ジヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)メトキシイミノ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((1,5-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl)methoxyimino)acetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 62(化合物62)を綿毛状固体として得た。ESI MS $C_{17}H_{20}BN_5O_9S$ の実測値 m/z 464.0 ($M-H_2O$)⁺。

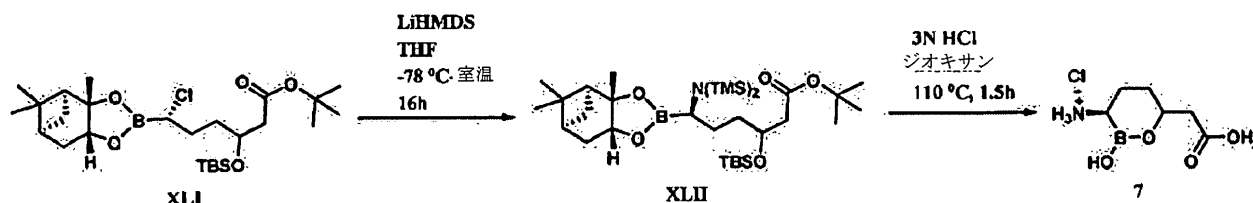
【0303】

2-((3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸塩酸塩 (2-((3R)-3-amino-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid hydrochloride) 7(化合物7)の合成。化合物7の合成例は、スキーム10および実施例2において示されている。

【0304】

【化 6 6】

[スキーム10]



【0305】

(実施例2)

ステップ1

THF (5mL)中の6-(tert-ブトキシ)-4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-クロロ-6-オキソ-1-[(2S,6R)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサシクロXLI (515mg、0.97mmol)を、窒素下、-78°Cに冷却した。LiHMDSの溶液(1mL、THF中1.0M、1mmol、1.0当量)をゆっくり添加し、次いで、反応フラスコを室温まで加温し、そこで16時間攪拌した。黄色溶液を減圧下で濃縮して、油を得た。ヘキサシクロ(10mL)を油に添加した後、沈殿物が形成された。次いで、これをセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、1-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]-6-(tert-ブトキシ)-4-[(t

tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-オキソ-1-[(2S,6R)-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキシル (1-[bis(trimethylsilyl)amino]-6-(tert-butoxy)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hexyl) XLIIを得た。

【0306】

ステップ2

手順は、実施例1方法Dにおいて見られるものと同一である。化合物7は、白色粉末(120mg、0.573mmol、59.1%収率)として単離された。

【数36】

¹H

NMR (CD₃OD) δ ppm 1.43-1.66 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 1H), 1.97-2.30 (m, 1H), 2.40-2.71 (m, 3H), 4.34-4.54 (m, 1H); ESIMS: C₆H₁₂BNO₄の実測値、m/z 174 (63%) (M+H).

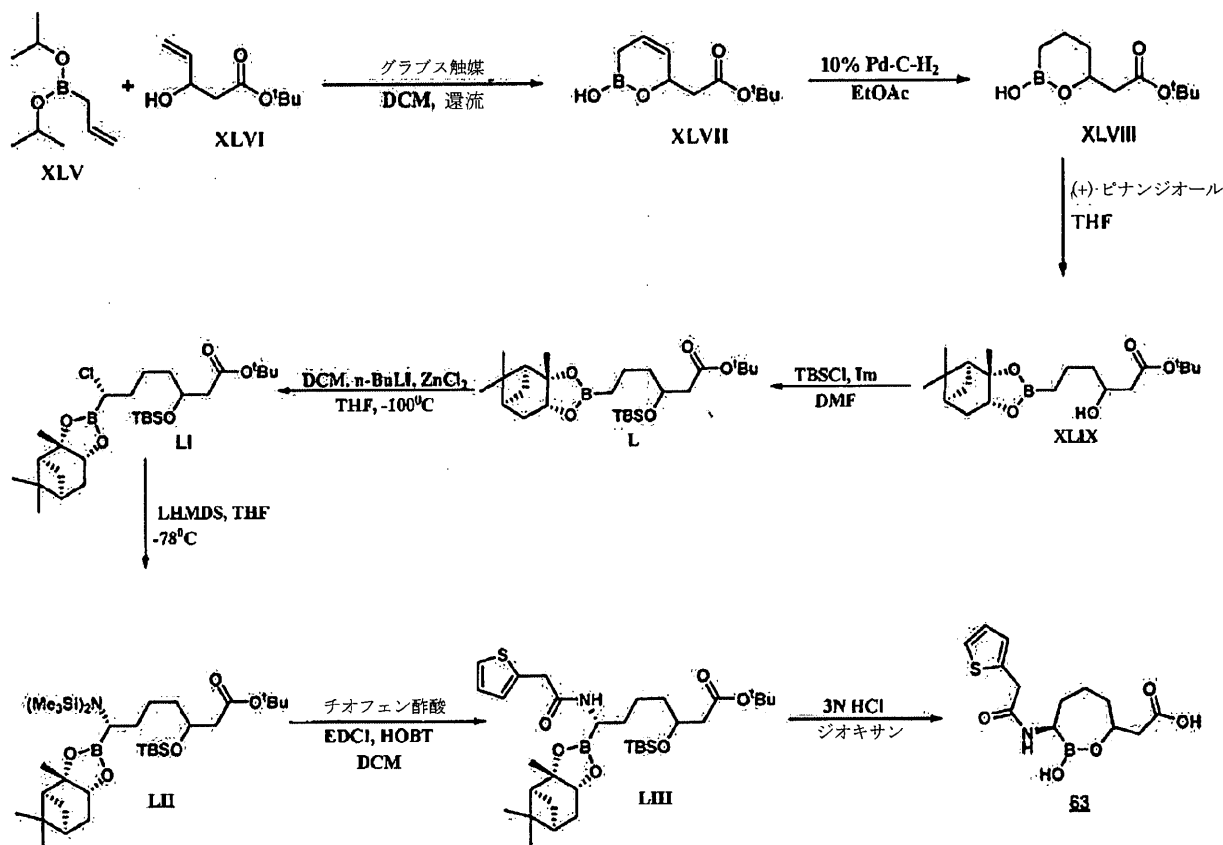
【0307】

2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボレパン-7-イル)酢酸 (2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborepan-7-yl)acetic acid) 63(化合物63)の合成。化合物63の合成例は、スキーム11および実施例3において示されている。

【0308】

【化67】

[スキーム11]



【0309】

(実施例3)

ステップ1

DCM (15mL)中のtert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート、XLVI (674mg、3.92mmol)の溶液に、シリンジを介してボロン酸ジイソプロピルアリルXLV (2g、11.76mmol)を添加した。次いで、混合物にグラブス第一世代触媒(Grubb's first generation catalyst) (260mg、0.31mmol、7.5mol%)を添加し、ベッセルをアルゴンでパージした。反応物を、窒素下65℃で18時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン→30%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル2-(2-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサボリニン-6-イル)アセテート (tert-butyl 2-(2-hydroxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaborinin-6-yl)acetate) XLVII (770mg、3.63mmol、92.7%収率)を生成した。

10

【0310】

ステップ2

EtOAc (45mL)中のtert-ブチル2-(2-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサボリニン-6-イル)アセテートXLVII (670mg、3.16mmol)の溶液に、10%Pd/C (135mg)を添加した。真空を印加することによってベッセルを排気し、水素ガスでフラッシュした。反応物を水素下で2時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、これを追加のEtOAc (15mL)で洗浄した。濾液の濃縮により、純粋なtert-ブチル2-(2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)アセテート (tert-butyl 2-(2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetate) XLVIII (641mg、3.00mmol、94.8%収率)を得た。

20

【0311】

ステップ3

THF (20mL)中のtert-ブチル2-(2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)アセテートXLVIII (641mg、3.00mmol)の溶液に、(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2,3-ジオール(509mg、3mmol)を室温で添加した。反応混合物を16時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン→40%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル3-ヒドロキシ-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサノエート (tert-butyl 3-hydroxy-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hexanoate) XLIX (790mg、2.16mmol、71.9%収率)を得た。

30

【0312】

ステップ4

DMF (7.5mL)中のアルコールXLIX (790mg、2.16mmol)の溶液に、イミダゾール(548mg、8.06mmol)、続いてTBDMSCl (580mg、3.87mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、真空下で濃縮した。白色スラリーを100mLのEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃溶液(20mL)、水(2×10mL)で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。有機抽出物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン→30%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサノエート (tert-butyl 3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hexanoate) L (1g、2.08mmol、96.3%収率)を得た。

40

【0313】

ステップ5

-100℃のTHF (5mL)中のDCM (0.26mL、4.16mmol)の溶液に、ヘキサン中2.5M n-ブチルリチウム(1mL、2.5mmol)を、窒素下、フラスコの内壁に沿って、温度を-90℃未満に維持しながら、ゆっくり添加した。得られた白色沈殿物を30分間攪拌した後、THF (3mL)中のL (1g、2.08mmol)を-90℃で添加した。次いで、塩化亜鉛(5mL、THF中0.5M、2.5mmol)を-90℃の反応混合物に添加し、その後、反応物を室温まで加温し、そこで16時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、相を分離した。次いで、水相をジエチル

50

エーテル(2×10mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、濃縮した材料をクロマトグラフィーにかけて(100%ヘキサン→20%EtOAc-ヘキサン)、tert-ブチル(7S)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-クロロ-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘプタノエート (tert-butyl(7S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7-chloro-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]heptanoate) LI (740mg、1.40mmol、67.2%収率)を得た。

【0314】

ステップ6

THF (7mL)中のクロロ中間体LI (727mg、1.37mmol)を、窒素下で-78℃に冷却した。THF 10
中1M LiHMDS溶液の溶液(1.37mL、1.37mmol)を-78℃でゆっくり添加した。添加が完了したら、反応フラスコを室温まで加温した。室温で16時間攪拌後、反応混合物を真空下で濃縮し、ヘキサン(20mL)を添加した。沈殿したリチウム塩をセライトパッドに通して濾過除去し、追加のヘキサンですすぎ、合わせた濾液を真空下で濃縮して、粗製のtert-ブチル(7S)-7-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘプタノエート (tert-butyl(7S)-7-[bis(trimethylsilyl)amino]-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]heptanoate) LIIを得た。

【0315】

ステップ7

窒素下、0℃のDCM (45mL)中の2-チオフェン酢酸(232mg、1.64mmol)の攪拌溶液に、EDCI (391mg、2.05mmol)およびHOBt (221mg、1.64mmol)を添加した。0℃で30分間攪拌後、DCM (10mL)中のビス-シリルアミドLII中間体(1.37mmol)の溶液、続いてN-メチル-モルホリン (0.3mL、2.74mmol)を0℃で順次に添加した。添加が完了したら、反応フラスコを室温まで加温した。室温で終夜攪拌後、反応混合物を水で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(100%DCM→50%EtOAc/DCM)によって精製して、tert-ブチル(7S)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘプタノエート (tert-butyl(7S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]heptanoate) LIII (2ステップで340mg、0.54mmol、39.4%収率)を生成した。

【0316】

ステップ8

1,4-ジオキササン(9mL)中のアミドLIII (300mg、0.47mmol)の溶液に、9mLの3N HClを添加した。反応混合物を90分間加熱還流した。次いで、冷却した反応混合物を水(10mL)で希釈し、ジエチルエーテル(2×10mL)で抽出した。水層を濃縮して粘着性固体を生じさせ、これをMeCN (3×10mL)と共沸させた。残留物を40%ジオキササン-水に溶解し、凍結乾燥して、2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボレパン-7-イル)酢酸63をオフホワイトの固体(100mg、32.1mmol、68.4%収率)として生成した。

【数37】

¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1.21-1.38 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.54-2.58 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 3.97-3.98 (d, J=8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H); ESIMS: C₁₃H₁₈BNO₅Sの実測値、m/z 294.0 (M-H₂O)⁺.

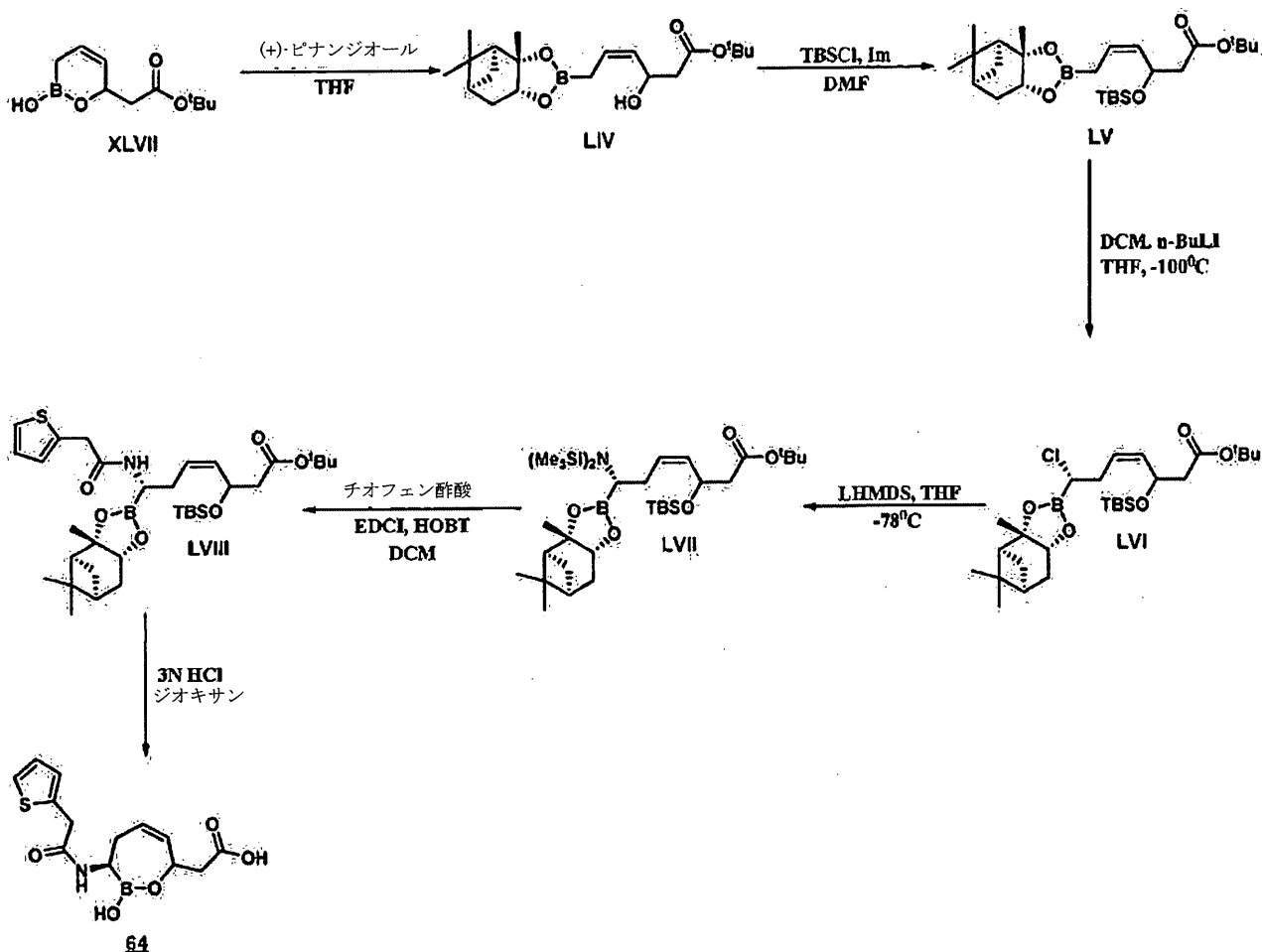
【0317】

2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1,2-オキサボレピン-7-イル)酢酸 (2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)acetic acid) 64(化合物64)の合成。化合物64の合成例は、スキーム12および実施例4において示されている。

【0318】

【化68】

[スキーム12]



【0319】

(実施例4)

ステップ1

THF (25mL)中のtert-ブチル2-(2-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサボレニン-6-イル)アセテート (tert-butyl 2-(2-hydroxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaborinin-6-yl)acetate) XLVII (770mg、4.58mmol)の攪拌溶液に、(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2,3-ジオール(980mg、4.58mmol)を室温で添加した。反応混合物を16時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン→30%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル(4Z)-3-ヒドロキシ-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサ-4-エノエート (tert-butyl(4Z)-3-hydroxy-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hex-4-enoate) LIV (1g、2.75mmol、59.9%収率)を得た。

【0320】

ステップ2

40

50

DMF (10mL)中のアルコールLIV (650mg、1.78mmol)の溶液に、イミダゾール(484mg、7.12mmol)、続いてTBDMSCl (534mg、3.56mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、真空下で濃縮した。白色スラリーを100mLのEtOAcに溶解し、水(2×10mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。有機抽出物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン→20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル(4Z)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘキサ-4-エノエート (tert-butyl(4Z)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hex-4-enoate) LV (800mg、1.67mmol、93.9%収率)を得た。

10

【0321】

ステップ3

-100℃のTHF (8mL)中のDCM (0.3mL、4.68mmol)の溶液に、ヘキサン中2.5M n-ブチルリチウム(1.12mL、2.8mmol)を、窒素下、フラスコの内壁に沿って、温度を-90℃未満に維持しながら、ゆっくり添加した。得られた白色沈殿物を30分間攪拌した後、THF (3mL)中のLV (1.12g、2.34mmol)を-90℃で添加し、反応物を室温まで加温し、そこで16時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、相を分離した。次いで、水相をジエチルエーテル(2×10mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、濃縮した材料をクロマトグラフィーにかけて(100%ヘキサン→20%EtOAc/ヘキサン)、tert-ブチル(4Z,7S)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-クロロ-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘプタ-4-エノエート (tert-butyl(4Z,7S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7-chloro-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hept-4-enoate) LVI (820mg、1.56mmol、66.5%収率)を得た。

20

【0322】

ステップ4

THF (10mL)中のクロロ中間体LVI (790mg、1.49mmol)を、窒素下で-78℃に冷却した。THF中1M LiHMDS溶液の溶液(1.5mL、1.5mmol)を-78℃でゆっくり添加した。添加が完了したら、反応フラスコを室温まで加温した。室温で16時間攪拌後、反応混合物を真空下で濃縮し、ヘキサン(20mL)を添加した。沈殿したりチウム塩をセライトパッドに通して濾過除去し、追加のヘキサンですすぎ、合わせた濾液を真空下で濃縮して、粗製のtert-ブチル(4Z,7S)-7-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘプタ-4-エノエート (tert-butyl(4Z,7S)-7-[bis(trimethylsilyl)amino]-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hept-4-enoate) LVIIを得た。

30

【0323】

ステップ5

窒素下、0℃のDCM (35mL)中の2-チオフエン酢酸(252mg、1.78mmol)の攪拌溶液に、EDCI (426mg、2.23mmol)およびHOBT (240mg、1.78mmol)を添加した。0℃で30分間攪拌後、DCM (10mL)中の粗製ビス-シリルアミドLVII中間体の溶液、続いてN-メチル-モルホリン(0.32mL、3mmol)を0℃で順次に添加した。添加が完了したら、反応フラスコを室温まで加温した。室温で終夜攪拌後、反応混合物を水で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(100%DCM→25%EtOAc/DCM)によって精製して、tert-ブチル(4Z,7S)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2-(チオフエン-2-イル)アセトアミド]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]ヘプタ-4-エノエート (tert-butyl(4Z,7S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratricyclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-yl]hept-4-enoate) LVIII (2ステップで600mg、0.95mmol、63.7%収率)を生成した。

40

50

【0324】

ステップ6

0°Cのアニソール(5mL)中のアミドLVIII (100mg、0.15mmol)の溶液を、予冷した90%トリフルオロ酢酸水溶液(10mL)で処理した。反応混合物を室温まで加温し、16時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、MeCN (3×5mL)と共沸させた。残留物を水(10mL)およびエーテル(10mL)中で音波処理した。水相を分離し、エーテル(2×5mL)で洗浄し、フリーズドライして、綿毛状固体2-((3R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1,2-オキサボレピン-7-イル)酢酸64(15mg、0.05mmol、32.3%収率)を得た。

【数38】

10

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ ppm 2.23-2.35 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 5.34-5.40 (m, 1H), 5.53-5.74 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ の実測値、 m/z 292 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【0325】

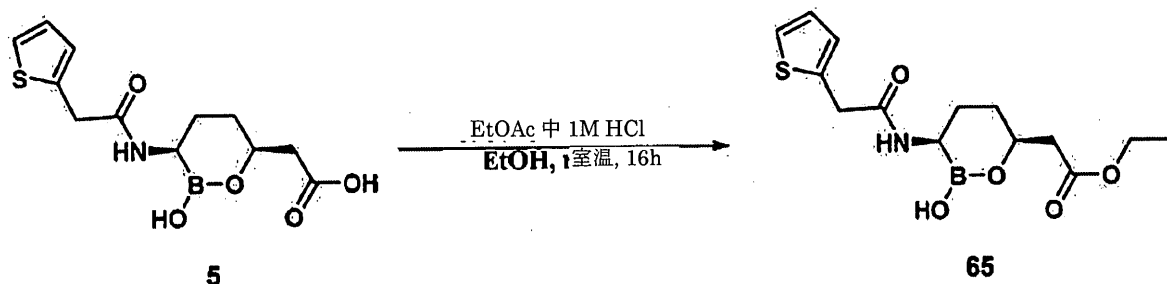
エチル2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)アセテート (ethyl 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetate) 65(化合物65)の合成。化合物65の合成例は、スキーム13および実施例5において示されている。

20

【0326】

【化69】

[スキーム13]



30

【0327】

(実施例5)

ステップ1

4mLの無水エタノール中の5 (400mg、1.35mmol)の溶液に、EtOAc中の無水1M HCl (4mL、4mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、アセトニトリル(3×10mL)と共沸させて、粘着性固体を得た。共沸した粘着性固体にエーテル(10mL)を添加し、得られた沈殿物を濾過した。濾過した固体を追加のエーテル(5mL)ですすぎ、乾燥させて、エチル2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)アセテート65 (300mg、0.92mmol、68.5%収率)を得た。

40

【数 3 9】

¹H

NMR (CD₃OD) δ ppm 0.98-1.09 (q, *J*=14 Hz, 1H), 1.23-1.26 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1.49-1.54 (dd, *J*=14 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 1.57-1.64 (dt, *J*=11 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 1.72-1.78 (brd, *J*=14 Hz, 1H), 2.24-2.28 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2.34-2.39 (dd, *J*=15 Hz, *J*=8 Hz, 1H), 2.63 (brs, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.07-4.13 (q, *J*=4 Hz, 3H), 6.99-7.01 (t, *J*=4 Hz, 1H), 7.05-7.06 (d, *J*=3 Hz, 1H), 7.35-7.36 (dd, *J*=5 Hz, *J*=1.3 Hz, 1H); ESIMS: C₁₄H₂₀BNO₅S の実測値、*m/z* 308.1 (M-H₂O)⁺.

10

【0 3 2 8】

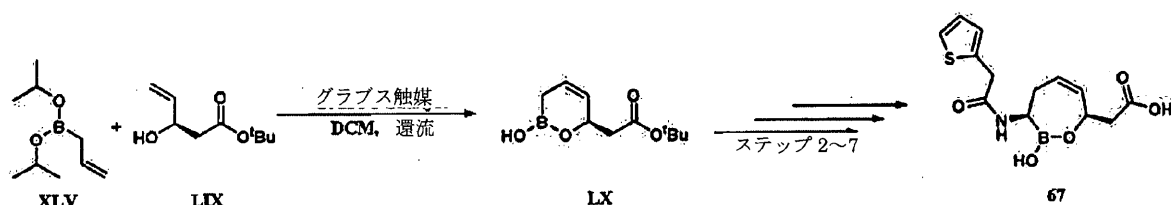
2-((3R,7R)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1,2-オキサボレピン-7-イル)酢酸 (2-((3R,7R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)acetic acid) 67(化合物67)の合成。化合物67の合成例は、スキーム14および実施例6において示されている。

【0 3 2 9】

【化 7 0】

20

[スキーム14]



【0 3 3 0】

(実施例6)

ステップ1

鏡像異性的に純粋な(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート[J. Am. Chem. Soc. (2007)、129、4175~4177]から出発し、上記の実施例3のステップ1において記述されている手順に従って調製した。

【0 3 3 1】

ステップ2~7

上記の実施例4のステップ1~6において記述されている手順に従って調製した。

【0 3 3 2】

白色綿毛状固体(23mg、0.074mmol、47%収率)。

【数 4 0】

40

¹H NMR

(CD₃OD) δ ppm 2.29-2.31 (m, 1H), 2.40-2.68 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 4.74-4.82 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H); ESIMS: C₁₃H₁₆BNO₅S の実測値、*m/z* 292 (M-H₂O)⁺.

【0 3 3 3】

2-((3R,7S)-2-ヒドロキシ-3-(2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1,2-オキサボレピン-7-イル)酢酸 (2-((3R,7S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)ac

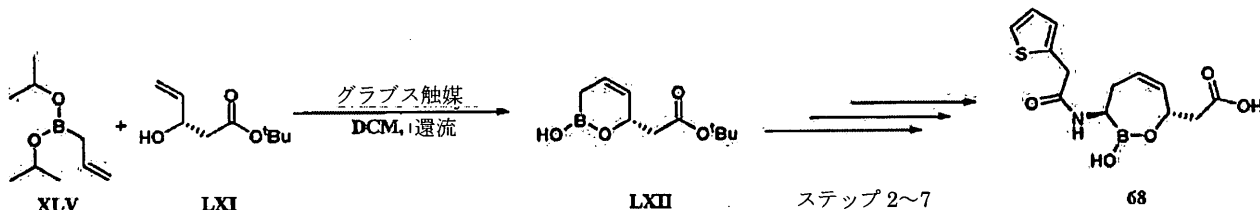
50

etamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)acetic acid) 68の合成。68の合成例は、スキーム15および実施例7において示されている。

【0334】

【化71】

[スキーム15]



10

【0335】

(実施例7)

ステップ1

鏡像異性的に純粋な(S)-tert-ブチル3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート[J. Med. Chem. (2010)、53、4654~4667]から出発し、上記の実施例3のステップ1において記述されている手順に従って調製した。

【0336】

ステップ2~7

上記の実施例4のステップ1~6において記述されている手順に従って調製した。

【0337】

白色綿毛状固体(45mg、0.146mmol、39%収率)。

【数41】

^1H NMR

(CD_3OD) δ ppm 2.15-2.18 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H) 4.00 (s, 2H), 5.24-5.27 (m, 1H), 5.57-5.63 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ の実測値、 m/z 292 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

30

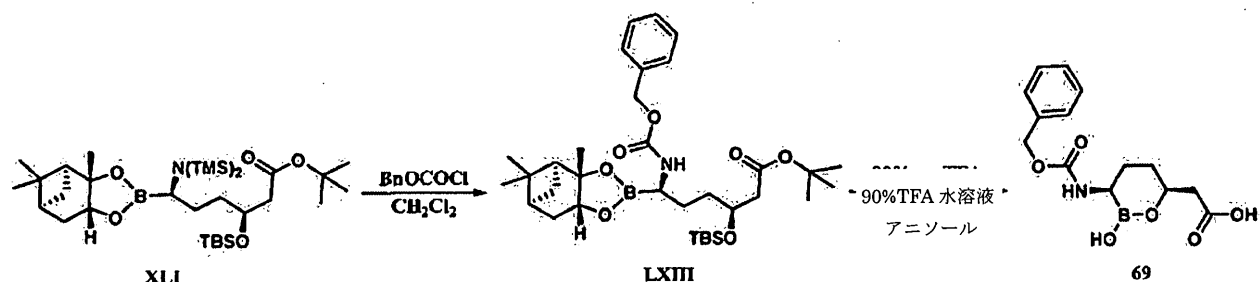
【0338】

2-((3R,6S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 69(化合物69)の合成。化合物69の合成例は、スキーム16および実施例8において示されている。

【0339】

【化72】

[スキーム16]



40

50

【0340】

(実施例8)

ステップ1

DCM (5mL)中のビス-シリルアミドXLI (0.2mmol)の溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸ベンジル(0.056mL、0.4mmol)を添加した。次いで、冷却浴を除去し、溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮して、淡黄色油を粗生成物として生成した。残留物をシリカカラム上でクロマトグラフィーにかけて(100%DCM→40%EtOAc/DCM)、カルバメートLXIII (90mg、0.143mmol、71.5%収率)を生成した。

【0341】

10

ステップ2

0℃のアニソール(5mL)中のカルバメートLXIII (70mg、0.11mmol)の溶液を、予冷した90%トリフルオロ酢酸水溶液(10mL)で処理した。反応混合物を室温まで加温し、16時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、MeCN (3×5mL)と共沸させた。残留物を水(10mL)およびエーテル(10mL)中で音波処理した。水相を分離し、エーテル(2×5mL)で洗浄し、フリーズドライして、2-((3R,6S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸69を綿毛状固体(10mg、0.033mmol、29.6%収率)として得た。ESIMS $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_6\text{S}$ の実測値 m/z 289.9 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺。

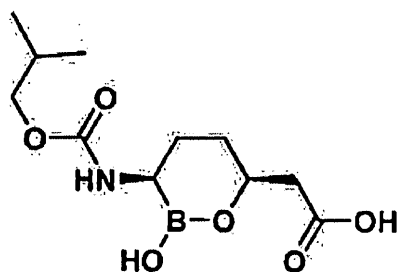
【0342】

下記の化合物は、上記の実施例8において記述されている手順に従って調製される。

20

【0343】

【化73】

**70**

30

【0344】

オフホワイトの固体(20mg、0.073mmol、27%収率)としての2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(イソブトキシカルボニルアミノ)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(isobutoxycarbonylamino)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 70(化合物70)。

【数42】

¹H NMR (CD_3OD)

40

δ ppm 0.95 (d, $J=7$ Hz, 6H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H),

2.42-2.60 (m, 3H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.35-4.38 (m, 1H); ESIMS:

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BNO}_6\text{S}$ の実測値、 m/z 256 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺。

【0345】

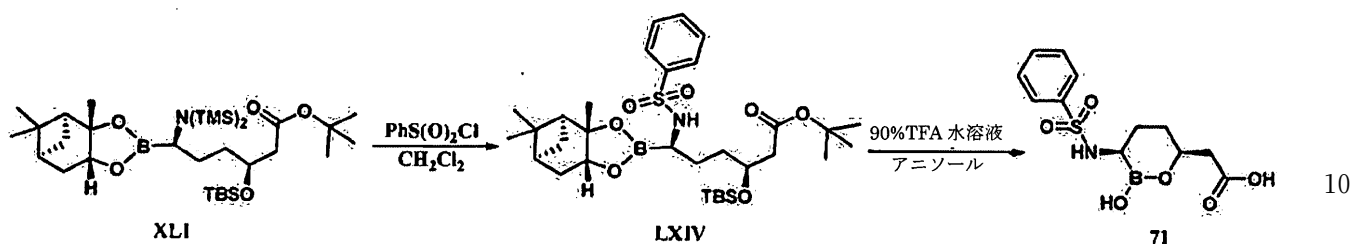
2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(フェニルスルホンアミド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸(2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(phenylsulfonamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 71(化合物71)の合成。化合物71の合成例は、スキーム17および実施例9において示されている。

50

【0346】

【化74】

[スキーム17]



【0347】

(実施例9)

ステップ1~2

上記の実施例8のステップ1~2において記述されている手順に従って調製した。

【0348】

オフホワイトの固体 (30mg、0.096mmol、43%収率)。

【数43】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)} \delta$

ppm 1.57-1.83 (一連の m, 4 H), 2.49-2.71 (一連の m, 3H), 4.35-4.89 (m, 1H), 7.51-

7.59 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 2H); ESIMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_6\text{S}$ の実測値、 m/z 296.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ 。

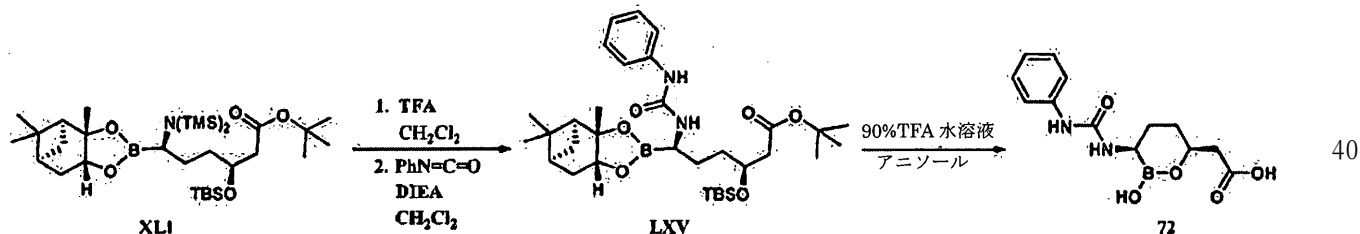
【0349】

2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(3-フェニルウレイド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸 (2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-phenylureido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid) 72 (化合物72) の合成。化合物72の合成例は、スキーム18および実施例10において示されている。

【0350】

【化75】

[スキーム18]



【0351】

(実施例10)

ステップ1

0°C の DCM (5mL) 中のビス-シリルアミド XLI (0.2mmol) の溶液に、ヘキサン中 TFA の溶液 (0.6mmol) を添加した。反応物を 0°C で 20 分間攪拌した後、イソシアヌ酸フェニル (phenyl isocyanate) (0.04mL、0.4mmol)、続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18mL、1mmol) を添加した。次いで、冷却浴を除去し、溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を水

でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で濃縮して、淡黄色油を粗生成物として生成した。残留物をシリカカラム上でクロマトグラフィーにかけて (100%DCM $\rightarrow$ 25%EtOAc/DCM)、純粋な尿素 (50mg、0.081mmol、40.7%収率) を生成した。

【0352】

ステップ2

実施例8のステップ2において上述されている手順に準拠して、脱保護を実施し、2-((3R,6S)-2-ヒドロキシ-3-(3-フェニルウレイド)-1,2-オキサボリナン-6-イル)酢酸72を白色固体 (20mg、0.068mmol、86%収率) として得た。

【数44】

10

^1H NMR (CD_3OD)

δ ppm 1.24-1.31 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H) 1.78-1.81 (m, 1H), 2.36-2.40 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2.46-2.58 (dd, $J=13$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 4H); ESIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ の実測値、 m/z 275.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

【0353】

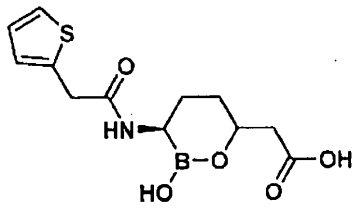
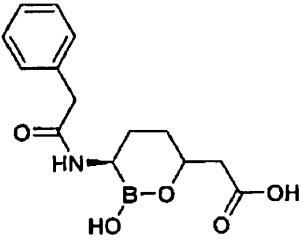
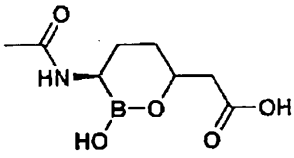
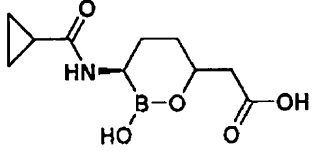
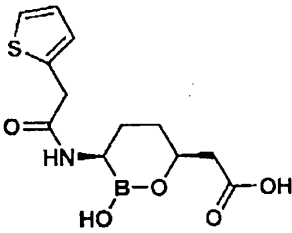
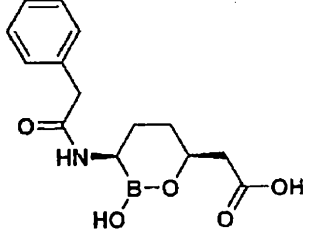
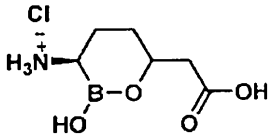
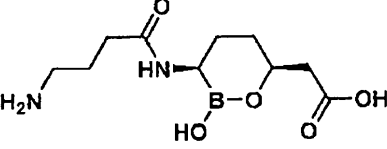
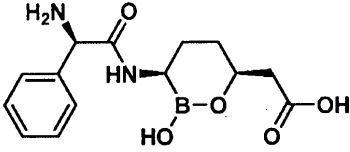
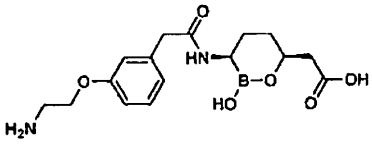
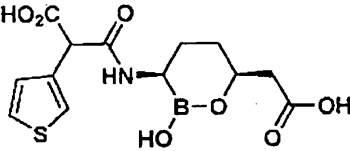
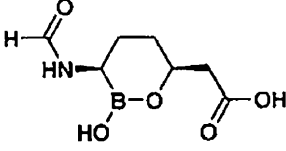
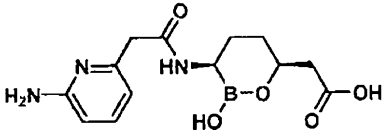
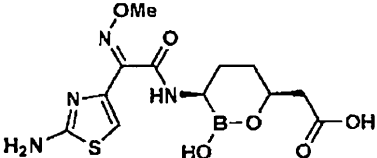
式(I)の例証的な化合物表1に示す。いくつかの構造を、選択された立体中心での定義された配置とともに示すが、示されている立体化学は限定を意味するものではなく、示されている構造のすべての考えられる立体異性体が本明細書に包括されるとみなされるべきである。立体中心における任意の絶対および相対配置の化合物、ならびに任意の所与の構造の鏡像異性体およびジアステレオ異性体の混合物も、ここに含まれる。

20

【0354】

【表 1 A】

表 1

実施例	構造	実施例	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

【表 1 B】

(表 1 続き)

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

10

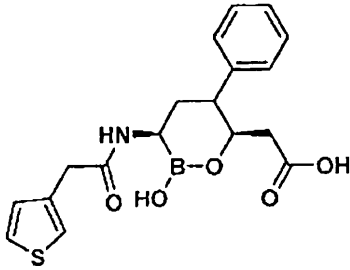
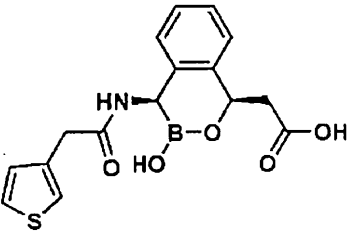
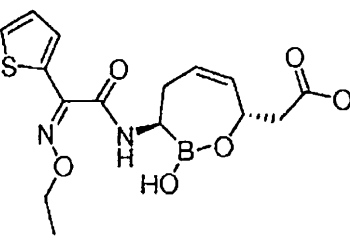
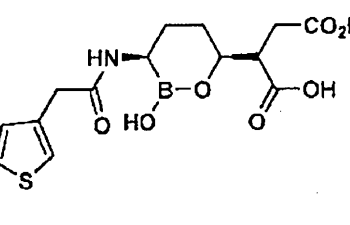
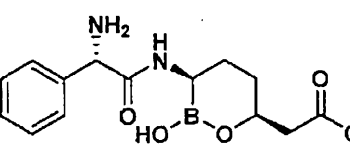
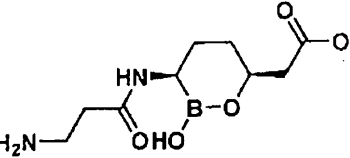
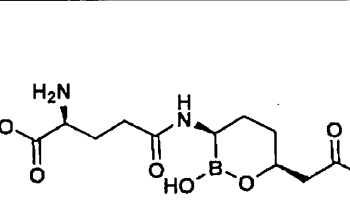
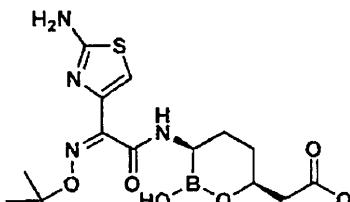
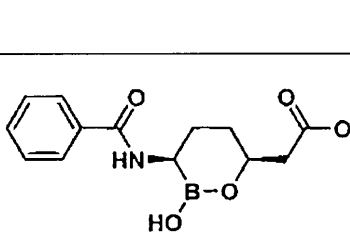
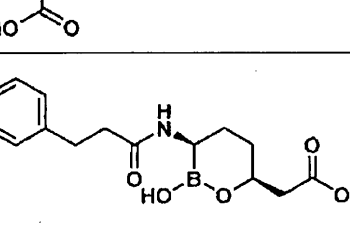
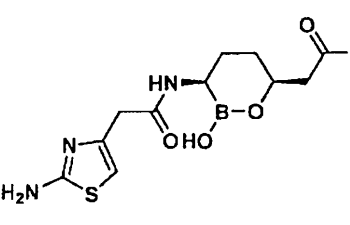
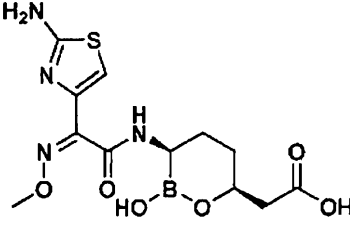
20

30

40

【表 1 C】

(表 1 続き)

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

10

20

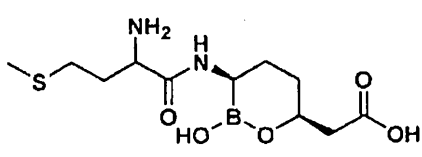
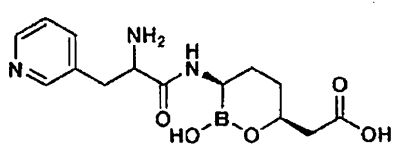
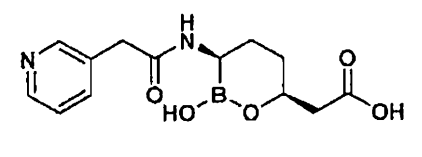
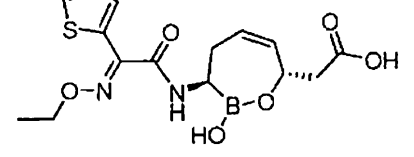
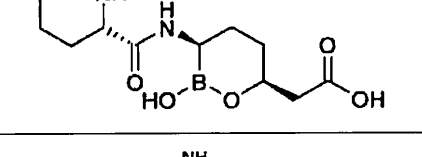
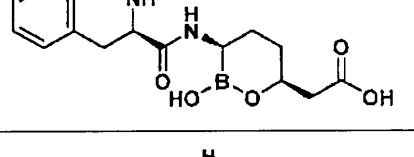
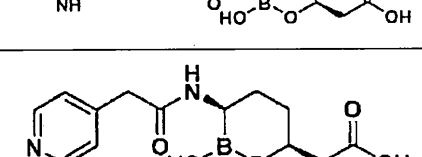
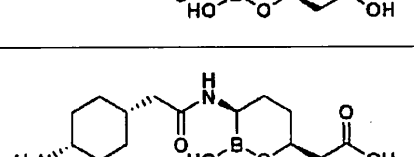
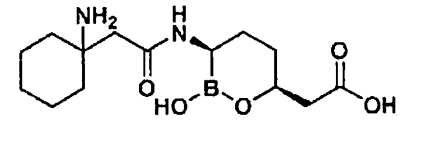
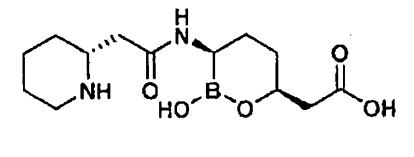
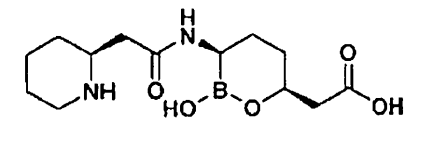
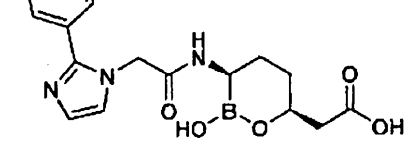
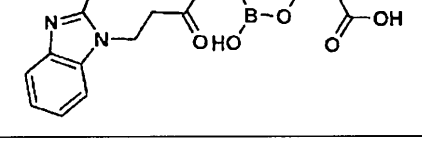
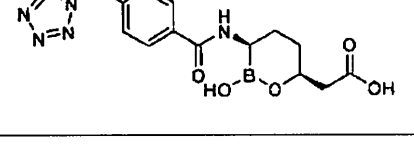
30

40

【 0 3 5 7 】

【表 1 D】

(表 1 続き)

41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

10

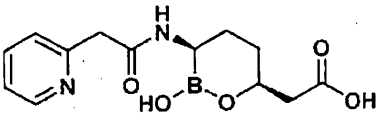
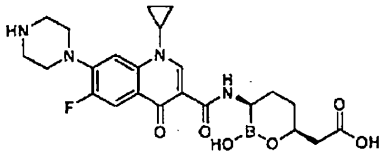
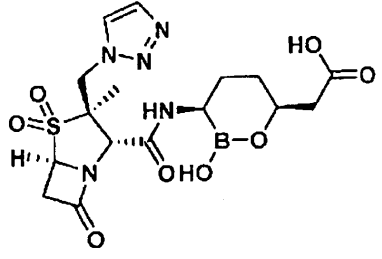
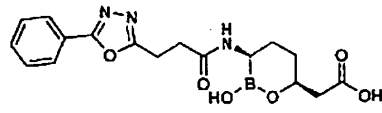
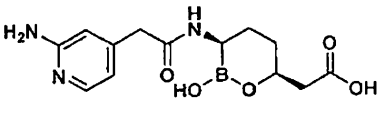
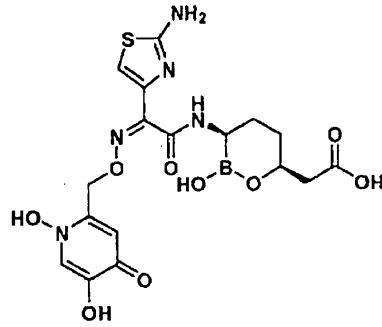
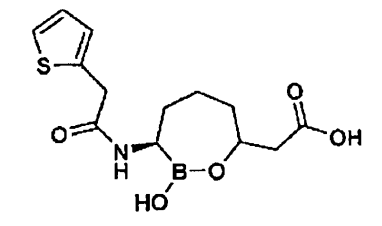
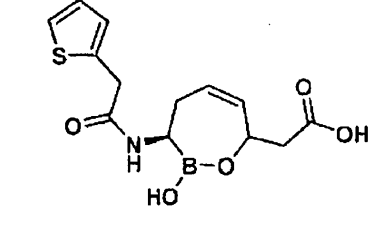
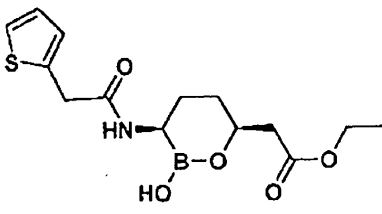
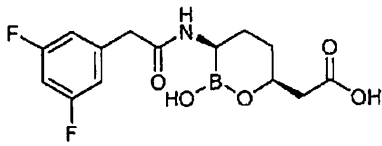
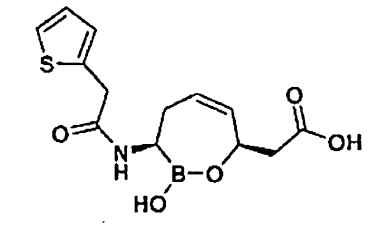
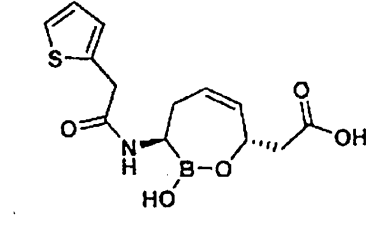
20

30

40

【表 1 E】

(表 1 続き)

57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

10

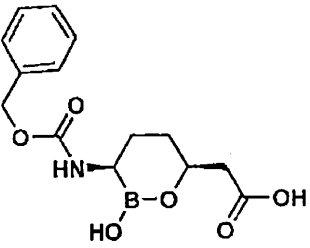
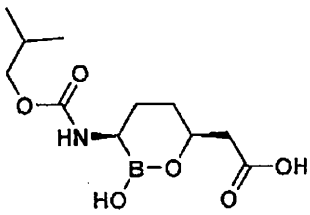
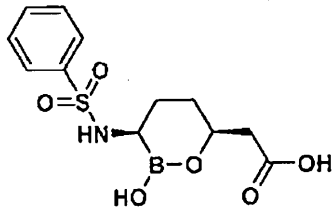
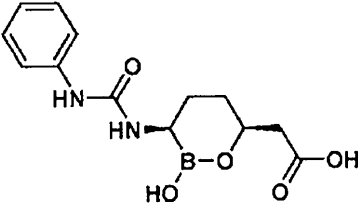
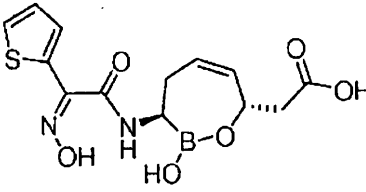
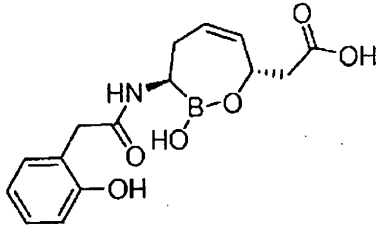
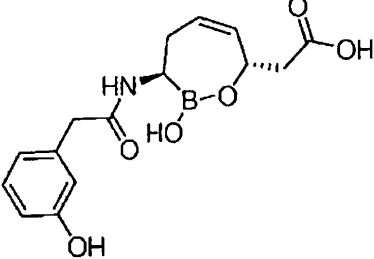
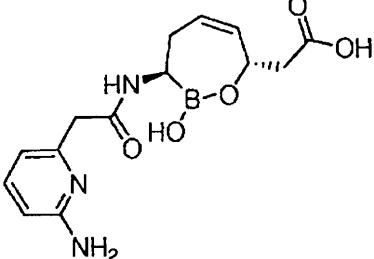
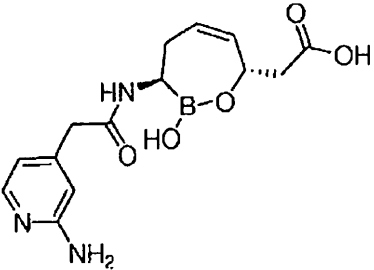
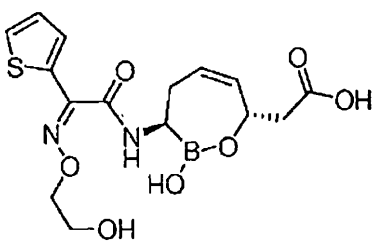
20

30

40

【表 1 F】

(表 1 続き)

69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

10

20

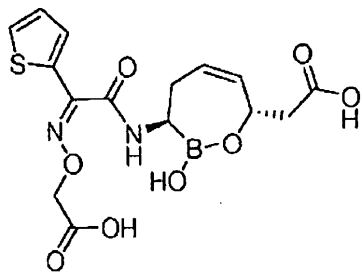
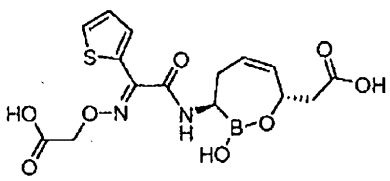
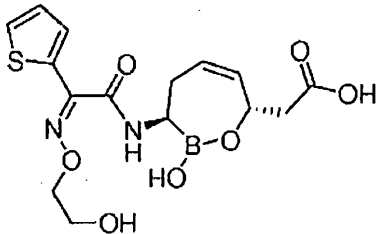
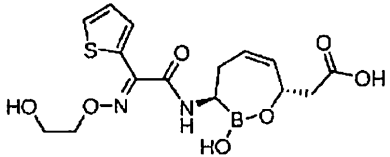
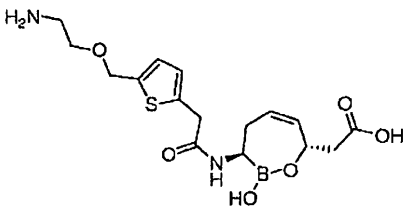
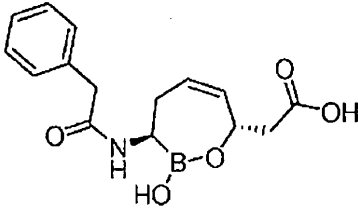
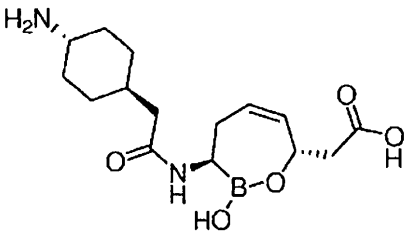
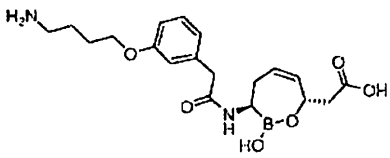
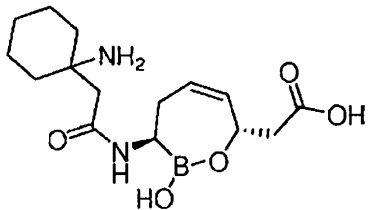
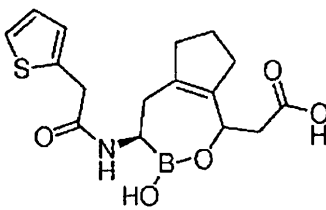
30

40

【 0 3 6 0 】

【表 1 G】

(表 1 続き)

79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

【 0 3 6 1 】

10

20

30

40

【表 1 H】

(表 1 続き)

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

10

20

30

40

【 0 3 6 2 】

【表 1 I】

(表 1 続き)

99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

10

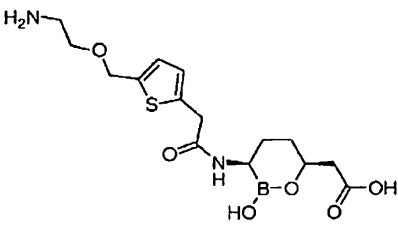
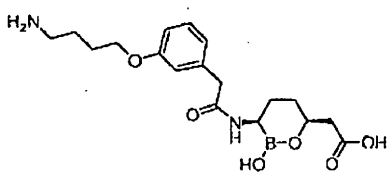
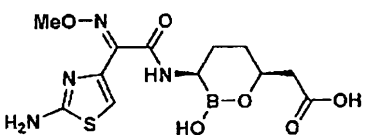
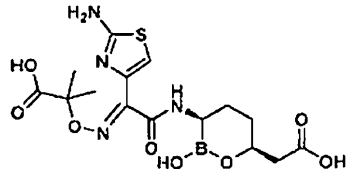
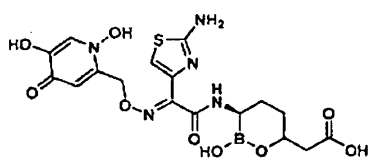
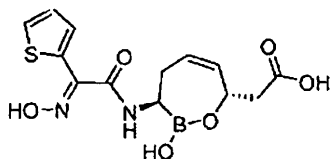
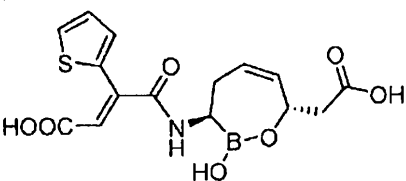
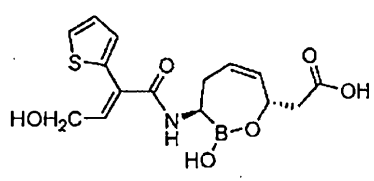
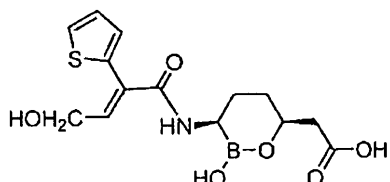
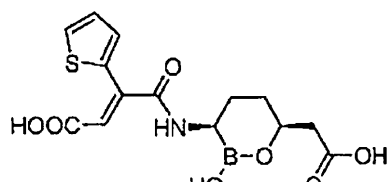
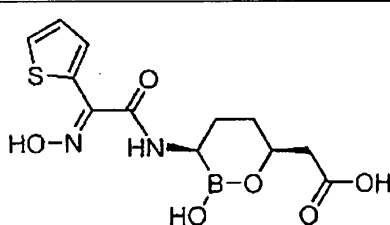
20

30

40

【表 1 J】

(表 1 続き)

111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121			

【0364】

(実施例11)

β-ラクタマーゼ阻害剤の効能およびスペクトルは、その抗生物質増強活性を評価することによって決定した。

【0365】

増強効果は、β-ラクタマーゼ阻害剤(BLIs)の存在下、β-ラクタム抗生物質の最小阻止濃度の低減によって観察される。セフトジジムまたはピアペネムと組み合わせたBLIsの活性を、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1997、Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That G

10

20

30

40

50

row Aerobically -第4版; Approved Standard. NCCLS Document M7-A4、17巻2号によって推奨されている通りに実施される微量液体希釈法を使用するチェッカーボード (checkerboard) アッセイ (Antimicrobial Combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine、Victor Lorian, M.D. 編、第4版、1996、333~338頁) によって評価する。このアッセイにおいて、2つの薬物、すなわちBLIおよび β -ラクタム (セフトアジジム (ceftazidime) またはピアペネム (biapenem)) の多重希釈が、単独でおよび組み合わせて、それらのそれぞれの最小阻止濃度 (MICs) と等しい、それを上回る、および下回る濃度で試験されている。BLIsを10mg/mLで10%DMSOに可溶化する。特定のアッセイの必要性に従い、ストック溶液をミュラーヒントン培養液 (Mueller Hinton Broth, MHB) 中でさらに希釈する。ストック溶液は、 -80°C で保存できる。

10

【0366】

チェッカーボード (CB) アッセイは、マイクロタイタープレート中で実施される。セフトアジジムまたはピアペネムの希釈を、各列が単一濃度の抗生物質を含有するx軸にとる。BLIsの希釈を、各行が等濃度のBLIを含有するy軸にとる。これらの操作の結果は、マイクロタイタープレートの各ウェルが、2つの作用物質の濃度の独自の組合せを含有するというものである。アッセイは、 $5 \times 10^5 \text{CFU/mL}$ の最終細菌接種材料 (対数期初期の培養物から) を加えたMHB中で実施される。マイクロタイタープレートを 35°C で20時間の間インキュベートし、マイクロタイタープレートリーダー (Molecular Devices) を使用して650nmで読み取るとともに、マイクロタイタープレートリーディングミラーを使用して目視観察する。MICは、組合せ内で生物の可視成長が完全に阻害される抗生物質の最低濃度として定義される。BLIsの活性は、MPC8、つまり、抗生物質のMICを8倍低減させるための最小増強濃度で報告する。

20

【0367】

セフトアジジム増強は、 β -ラクタマーゼ加水分解酵素の発現によりセフトアジジムに耐性がある種々の細菌の株において試験する。チェッカーボード試験において使用される株のパネルは、これらの酵素の公知のクラスすべて: A、B、CおよびDに属する β -ラクタマーゼを含有する。化合物1の活性は、 $40 \mu\text{g/mL}$ の最高濃度で試験する。この濃度において、化合物1は試験されているいかなる細菌の成長の阻害も示さないが、 $0.6 \mu\text{g/mL}$ まで濃度を低くすると、いくつかの細菌においてMICsを8倍のセフトアジジムに低減させた (表2)。CB結果に基づき、1は、 β -ラクタマーゼを発現している株に対して広域スペクトル β -ラクタム増強活性を有する。化合物1は、KPCsおよび他のクラスA酵素 (CTX-M-3)、ならびに一部のクラスC (MIR-1、CMY-2) およびクラスD (OXA-2) 酵素を発現している株に対して最も強力であった。

30

【0368】

【表 2】

表 2

株	生物	説明	PCR	クラス	MPC8
KP1005	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M-14	A	Z
KP1009	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M-15	A	Y
EC1008	大腸菌	ESBL	CTX-M-3	A	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	X
KP1008	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	X
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	X
KP1010	肺炎桿菌	ESBL	SHV-12	A	Y
KP1012	肺炎桿菌	ESBL	SHV-18	A	Y
ec306	大腸菌	記述された最初の ESBL	SHV-2	A	Y
ec307	大腸菌	一般的な SHV ESBL	SHV-4	A	Y
ec308	大腸菌	一般的な SHV ESBL	SHV-5	A	Y
EC1009	大腸菌	ESBL	TEM-10	A	Z
ec302	大腸菌	米国で一般的な ESBL	TEM-10	A	Z
EC1012	大腸菌	ESBL	TEM-12	A	Y
ec303	大腸菌	米国で一般的な ESBL	TEM-12	A	Y
EC1011	大腸菌	ESBL	TEM-26	A	Z
ec304	大腸菌	米国で一般的な ESBL	TEM-26	A	Z
ec300	大腸菌	仏国で一般的な ESBL	TEM-3	A	Y
ec301	大腸菌	ESBL	TEM-6	A	Z
CF1000	シトロバクター ・フロインディ	過剰 AmpC 発現		C	Y
ECL1003	エンテロバクター ・クロアカエ	過剰 AmpC 発現		C	Z
ec310	大腸菌	E.クロアカエ様 Amp-C	ACT-1	C	X
EC1004	大腸菌	pAmpC	CMY-2	C	X
EC1010	大腸菌	pAmpC	CMY-6	C	Y
EC1014	大腸菌	pAmpC	DHA-1	C	Z
EC1006	大腸菌	pAmpC	FOX-5	C	Y
FC1016	大腸菌	pAmpC	FOX-5	C	Z
ec309	大腸菌	E.クロアカエ様 Amp-C	MIR-1	C	X
KP1007	肺炎桿菌	ESBL	OXA-10, qnrB4	D	Y
KX1000	クレブシエラ ・オキシトカ	ESBL	OXA-2	D	X

X は、2.5 μ g/mL 以下の MPC8 のものを示す。
Y は、2.5 μ g/mL 超から 10 μ g/mL までの MPC8 のものを示す。
Z は、10 μ g/mL 超の MPC8 のものを示す。

【0369】

次に、 β -ラクタマーゼ加水分解酵素を発現している株のより大きなパネルを使用して、数種の環状ポロン酸エステル誘導体のセフトジジム増強活性を試験した。セフトジジムの MICs は、単独で、および固定濃度の種々の環状ポロン酸エステル誘導体の存在下で決定した。ほとんどの化合物を 10 μ g/mL で試験した。環状ポロン酸エステル誘導体は、 β -ラクタマーゼに応じて、セフトジジムの MICs を 4 から 64 倍超に低減させることができた(表3)

【0370】

10

20

30

40

【表 3 A】

表 3

株	生物	説明	PCR	クラス	環状ポロン酸エステル誘導体有りまたは無しでのセフトジジム MIC(μ g/mL)					
					単独	10 μ g/mL の 3	10 μ g/mL の 4	10 μ g/mL の 5	10 μ g/mL の 6	10 μ g/mL の 7
KP1005	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M-14	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1009	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M-15	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1006	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M2	A	Y	X	X	X	X	ND
EC1008	大腸菌	ESBL	CTX-M3	A	Z	Y	Y	Y	Y	Z
pa 1063	緑膿菌	ESBL	GES-1	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバ ペネマーゼ	KPC-2	A	Z	Y	Y	Y	Y	Z
KP1008	肺炎桿菌	セリンカルバ ペネマーゼ	KPC-2	A	Y	X	X	X	X	Z
EC1007	大腸菌	セリンカルバ ペネマーゼ	KPC-3	A	Z	X	X	X	X	Z
KP1010	肺炎桿菌	ESBL	SHV-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KP1012	肺炎桿菌	ESBL	SHV-18	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
ec306	大腸菌	記述された 最初の ESBL	SHV-2	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec307	大腸菌	一般的な SHV ESBL	SHV-4	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z
ec308	大腸菌	一般的な SHV ESBL	SHV-5	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1011	肺炎桿菌	ESBL	SHV-5	A	Y	X	X	X	X	ND
EC1009	大腸菌	ESBL	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec302	大腸菌	米国で 一般的な ESBL	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
EC1012	大腸菌	ESBL	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
ec303	大腸菌	米国で 一般的な ESBL	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
EC1011	大腸菌	ESBL	TEM-26	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec300	大腸菌	仏国で 一般的な ESBL	TEM-3	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z
ec301	大腸菌	ESBL	TEM-6	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1014	肺炎桿菌	メタロ β - ラクタマーゼ	Vim-1	B	Z	Z	Z	Z	Z	ND
CF1000	シトロバクター・ フロインディ	過剰 AmpC 発現		C	Z	Z	Z	Y	Y	Z
CF1001	シトロバクター・ フロインディ	過剰 AmpC 発現		C	Z	Z	Z	Y	Y	ND
ECL1002	エンテロバクテ ー・クロアカエ	過剰 AmpC 発現		C	Z	Z	Y	Y	Y	Z

【表 3 B】

(表 3 続き)

ECL1003	エンテロバクター・クロアカエ	過剰 AmpC 発現		C	Z	Z	Z	Z	Z	ND
ec310	大腸菌	E.クロアカエ様 Amp-C	ACT-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
EC1004	大腸菌	pAmpC	CMY-2	C	Z	Y	Y	Y	Y	Z
SA1000	サルモネラ属	pAmpC	CMY-2	C	Z	Z	Y	Y	X	ND
KP1013	肺炎桿菌	pAmpC	CMY-2	C	Z	Z	Y	Y	Y	ND
EC1010	大腸菌	pAmpC	CMY-6	C	Z	Z	Y	Y	Y	Z
EC1014	大腸菌	pAmpC	DHA-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
EC1006	大腸菌	pAmpC	FOX-5	C	Z	Y	Z	Y	Y	Z
EC1016	大腸菌	pAmpC	FOX-5	C	Z	Z	Z	Z	Z	ND
ec309	大腸菌	E.クロアカエ様 Amp-C	MIR-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
PAM2005	緑膿菌	ampC		C	Z	Z	Z	Z	Z	Z
PAM2035	緑膿菌	ampC mexA : tet		C	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KP1007	肺炎桿菌	ESBL	OXA-10	D	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KX1000	クレブシエラ・オキシトカ	ESBL	OXA-2	D	Z	Z	Y	Y	Y	Y
AB1054	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-23	D	Z	Z	Z	Z	Z	Z
AB1052	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-24	D	Z	Z	Z	Z	Z	ND
AB1057	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-58	D	Z	Z	Z	Z	Z	Z

Xは、1 μ g/mL 以下のMICのものを示す。
Yは、1 μ g/mL 超から8 μ g/mL までのMICのものを示す。
Zは、8 μ g/mL 超のMICのものを示す。
NDは、不検出のものを示す。

【0372】

ビアペネムはカルバペネム β -ラクタムであり、選択された β -ラクタマーゼのみが、このクラスの抗生物質への耐性を与える。その中で、クラスAおよびクラスDに属するのがセリンカルバペネマーゼ (serine carbapenemases) である。ビアペネム増強は、CBアッセイを使用し、これらのクラスから種々のカルバペネマーゼを発現している株において試験する。種々の環状ポロン酸エステル誘導体が、クラスAカルバペネマーゼを発現している株に対してビアペネムの有意な増強を示した：MPC8 (ビアペネムのMICを8倍低減させるための環状ポロン酸エステル誘導体の最小増強濃度 (μ g/mL)) は、0.02 μ g/mL から 0.16 μ g/mL まで変動した (表4)。環状ポロン酸エステル誘導体は、ビアペネムのMICsを最大1000倍まで低減させることができた (表4)。

【0373】

【表 4 A】

表 4

株	生物	説明	PCR	クラス	化合物	MPC8
ECL1004	エンテロバクター・クロアカエ	セリンカルバペネマーゼ	NMC-A	A	1	Y
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	1	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	1	Y
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	1	Y
ECL1004	エンテロバクター・クロアカエ	セリンカルバペネマーゼ	NMC-A	A	2	Y
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	2	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	2	X
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	2	Y
ECL1004	エンテロバクター・クロアカエ	セリンカルバペネマーゼ	NMC-A	A	3	X
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	3	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	3	X
KP1008	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	3	X
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	3	Y
AB1052	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-24	D	3	Z
AB1054	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-23	D	3	Z
AB1057	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-58	D	3	Z
ECL1004	エンテロバクター・クロアカエ	セリンカルバペネマーゼ	NMC-A	A	4	X
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	4	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	4	X
KP1008	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	4	X
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	4	X
AB1052	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-24	D	4	Z
AB1054	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-23	D	4	Z
AB1057	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-58	D	4	Z
ECL1004	エンテロバクター・クロアカエ	セリンカルバペネマーゼ	NMC-A	A	5	Y
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	5	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	5	X
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	5	Y
AB1052	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-24	D	5	Z
AB1054	アシネトバクター・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-23	D	5	Z

【表 4 B】

(表 4 続き)

AB1057	アシネトバクター ・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-58	D	5	Z
ECL1004	エンテロバクター ・クロアカエ	セリンカルバペネマーゼ	NMC-A	A	6	Y
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	6	X
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	6	X
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	6	Y
AB1052	アシネトバクター ・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-24	D	6	Z
AB1054	アシネトバクター ・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-23	D	6	X
AB1057	アシネトバクター ・バウマニ	OXA-カルバペネマーゼ	OXA-58	D	6	Z

X は、0.16 μ g/mL 未満の MPC8 のものを示す。
Y は、0.16 μ g/mL から 1 μ g/mL までの MPC8 のものを示す。
Z は、1 μ g/mL 超の MPC8 のものを示す。

10

【0375】

20

(実施例12)

セフトジジムおよびピアペネムの加水分解を阻害する β -ラクタマーゼ阻害剤の能力を試験した。酵素源として種々の β -ラクタマーゼを発現している細菌から溶解物を調製した。細菌溶解物は、次の通りに調製した。単一コロニーを一夜培養したばかりのプレート(fresh over-night plate)から5mLのLB培養液に移し、 $OD_{600} = 0.6 \sim 0.8$ に成長させた。次に、この培養物を500mLのLBに移し、 $OD_{600} = 0.7 \sim 0.9$ に成長させた。細胞を、5000RPM (JA-14ローター)で、室温で15分間の遠心分離により、ペレット化した。ペレットを10mLのPBSに再懸濁した。次に、細胞を-20℃で置き、室温で解凍することにより、5回の凍結-解凍サイクルを適用した。最後の解凍ステップの後、細胞を18Kで30分間沈降させ、上清を収集した。この溶解物を-20℃で保存した。

30

【0376】

次に、細菌溶解物の活性をセフトジジムおよびピアペネムの開裂用に次の通りに最適化した。50 μ Lの緩衝液A (50mMリン酸ナトリウムpH=7; 0.5%グルコース、1mM $MgCl_2$)を、96ウェルUV透過プレートの各ウェルに添加した。50 μ Lの溶解物を96ウェルプレートカラム中で垂直に滴定して、2倍溶解物希釈を作成した。100 μ Lの緩衝液Aを各ウェルに添加し、37℃のプレートリーダーに入れ、15分間インキュベートした。50 μ Lの緩衝液A中のセフトジジムまたはピアペネムの50 μ g/mL溶液(37℃で15分間プレインキュベートしたもの)を各ウェルに添加した。セフトジジムおよびピアペネムの加水分解をそれぞれ250nmおよび296nmで測定した。この試験を使用して、1時間かけておよそ $OD = 0.3 \sim 0.5$ に減少する相対UVシグナルの線形カーブをもたらし、最適溶解物希釈を決定した。

40

【0377】

最後に、細菌溶解物によるセフトジジムの開裂およびピアペネム開裂を阻害する、環状ボロン酸エステル誘導体の効能を決定した。100 μ Lの緩衝液A (50mMリン酸ナトリウムpH=7; 0.5%グルコース、1mM $MgCl_2$)を、96ウェルUV透過プレートの各ウェルに添加した。50 μ Lの緩衝液A中6×環状ボロン酸エステル誘導体溶液を96ウェルプレートカラム中で垂直に滴定して、3倍希釈を作成した。50 μ Lの緩衝液A中の希釈溶解物(最適希釈は上記の試験で決定する)を添加し、プレートを37℃のプレートリーダー内で15分間インキュベートした。次に、50 μ Lの緩衝液A中のセフトジジムまたはピアペネムの50 μ g/mL溶液(37℃で15分間プレインキュベートしたもの)を各ウェルに添加し、セフトジジムまたはピアペネムの加水分解をそれぞれ250nmおよび296nmで記録した。阻害の EC_{50} は、セフトジジムまたは

50

ピアペネムの開裂速度を、環状ボロン酸エステル誘導体濃度に対してプロットすることによって決定した。

【0378】

これらの試験の結果を、表5および表6に示す。これらの試験は、記述されている化合物が、種々のβ-ラクタマーゼに対して広域スペクトル活性を有する阻害剤であることを実証するものである。

【0379】

【表5】

表 5

株	生物	説明	PCR	クラス	セフトジジム加水分解の阻害の IC ₅₀ (μg/mL)					
					タゾバクタム	3	4	5	6	7
KP1005	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M-14	A	X	Z	Z	X	Y	Z
KP1009	肺炎桿菌	ESBL	CTX-M-15	A	X	Z	Z	X	Y	Y
pa 1063	緑膿菌	ESBL	GES-1	A	Y	Z	Y	X	Y	Y
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	Z	X	X	X	X	Z
KP1008	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	Z	Y	X	X	X	Z
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	Z	Y	X	X	X	Z
KP1010	肺炎桿菌	ESBL	SHV-12	A	X	Z	Z	Y	Z	Z
KP1012	肺炎桿菌	ESBL	SHV-18	A	X	Z	Z	Y	Y	Z
ec306	大腸菌	記述された最初の ESBL	SHV-2	A	Y	Z	Z	Y	Y	Z
ec308	大腸菌	一般的な SHV ESBL	SHV-5	A	X	Z	Z	Z	Z	Z
ec302	大腸菌	米国において一般的な ESBL	TEM-10	A	X	Y	Z	X	Y	Y
ec303	大腸菌	米国において一般的な ESBL	TEM-12	A	X	Z	Z	Y	Z	Y
ec304	大腸菌	米国において一般的な ESBL	TEM-26	A	X	Z	Z	Y	Y	Y
ec300	大腸菌	仏国において一般的な ESBL	TEM-3	A	X	Z	Z	Y	Z	Z
ec301	大腸菌	ESBL	TEM-6	A	X	Z	Z	Y	Y	Y
ECL1003	エンテロバクター・クロアカエ	過剰 AmpC 発現		C	ND	Z	Z	Y	Z	Z
EC1014	大腸菌	pAmpC	DHA-1	C	ND	Z	Z	Y	Z	Z
KP1007	肺炎桿菌	ESBL	OXA-10	D	Y	Z	Z	Y	Z	Z
KX1000	クレブシエラ・オキシトカ	ESBL	OXA-2	D	X	Z	Z	X	Y	Z

X は、0.1 μg/mL 未満の IC₅₀ のものを示す。
Y は、0.1 μg/mL から 1 μg/mL までの IC₅₀ のものを示す。
Z は、1 μg/mL 超の IC₅₀ のものを示す。
ND は、不検出のものを示す。

【0380】

【表 6】

表 6

株	生物	説明	PCR	クラス	ビアペネム加水分解の阻害の IC ₅₀ (μ g/mL)					
					タゾバクタム	3	4	5	6	7
EC1007	大腸菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-3	A	Z	Y	Y	X	X	Z
KP1004	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	Z	Z	Y	X	Y	ND
KP1008	肺炎桿菌	セリンカルバペネマーゼ	KPC-2	A	Z	Z	Z	Y	Y	ND
SM1000	霊菌	セリンカルバペネマーゼ	SME-2	A	Y	Z	Y	X	Y	Z
X は、0.1 μ g/mL 未満の IC ₅₀ のものを示す。 Y は、0.1 μ g/mL から 1 μ g/mL までの IC ₅₀ のものを示す。 Z は、1 μ g/mL 超の IC ₅₀ のものを示す。 ND は、不検出のものを示す。										

10

【0381】

20

β -ラクタマーゼ阻害剤の効能およびスペクトルは、種々の β -ラクタマーゼの発現によりアズトレオナム(に耐性がある種々の細菌の株を使用し、用量漸増増強アッセイにおいてそのアズトレオナム増強活性を評価することによっても決定される。アズトレオナムはモノバクタム抗生物質であり、セフトジジムと同様に、クラスA、CまたはD(クラスB以外)に属するベータ-ラクタマーゼの大部分によって加水分解される。増強効果は、阻止濃度以下のアズトレオナムの存在下で成長を阻害するBLI化合物の能力として観察される。試験株のMICは、32 μ g/mLから128 μ g/mL超まで変動する。アズトレオナムは、試験媒質中に4 μ g/mLで存在する。化合物を、40 μ g/mLの最高濃度で試験した。このアッセイにおいて、化合物の効能は、4 μ g/mLのアズトレオナムの存在下で細菌の成長を阻害するBLIsの濃度(MPC_{@4})として決定される。表7、8および9は、クラスA(ESBLs)、クラスA(KPCs)、ならびにクラスCおよびクラスDベータ-ラクタマーゼをそれぞれ過剰発現している種々の株についてアズトレオナム増強(MPC_{@4})のBLI効能をまとめたものである。各株のアズトレオナムMICも示す。表7は、クラスA ESBLsを発現している株に対してアズトレオナムを増強するBLIsの活性をまとめたものである。表8は、クラスA KPCsを発現している株に対してアズトレオナムを増強するBLIsの活性をまとめたものである。表9は、クラスCおよびD酵素を発現している株に対してアズトレオナムを増強するBLIsの活性をまとめたものである。

30

【0382】

【表 7 A】

表 7

アズトレオナム MIC (μ g/mL)	> 128	> 128	64	> 128	32	128	> 128	64
	AZT MPC ₄ CTX-M-14 KP1005	AZT MPC ₄ CTX-M-15 KP1009	AZT MPC ₄ SHV-5 ec308	AZT MPC ₄ SHV-12 KP1010	AZT MPC ₄ SHV-18 KP1012	AZT MPC ₄ TEM-10 EC1009	AZT MPC ₄ TEM-10 ec302	AZT MPC ₄ TEM-26 ec304
クラブラン酸	1.25	1.25	0.08	0.04	0.04	0.16	0.3	0.04
タゾバクタム	10	20	10	1.25	1.15	2.5	5	0.6
3	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
4	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
5	Z	Y	Y	Y	X	Y	Z	Y
6	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y
7	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Y
33	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
34	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
36	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y
37	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y
38	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
39	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Y
40	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
41	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
43	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y
45	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
49	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z
50	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z
52	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
54	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
55	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y
56	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
57	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z
58	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
60	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
61	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Z
62	X	X	X	X	X	X	Y	X
63	Y	Y	Y	X	X	Y	Z	Y
64	Y	Y	X	X	X	Y	Y	X

【 0 3 8 3 】

【表 7 B】

(表 7 続き)

65	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
66	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z

X は、5 μ g/mL 未満の MPC_{@4} のものを示す。
Y は、5 μ g/mL から 20 μ g/mL までの MPC_{@4} のものを示す。
Z は、20 μ g/mL 超の MPC_{@4} のものを示す。
ND は、不検出のものを示す。

【 0 3 8 4 】

10

【表 8】

表 8

アズトレ オナム MIC	> 128	64	> 128	アズトレ オナム MIC	> 128	64	> 128
	AZT MPC ₄ KPC-2 KP1004	AZT MPC ₄ KPC-2 KP1008	AZT MPC ₄ KPC-3 EC1007		AZT MPC ₄ KPC-2 KP1004	AZT MPC ₄ KPC-2 KP1008	AZT MPC ₄ KPC-3 EC1007
クラブラ ン酸	> 40	20	40	クラブラ ン酸	> 40	20	40
タゾバク タム	> 40	> 40	> 40	タゾバク タム	> 40	> 40	> 40
3	X	X	X	48	X	X	X
4	X	X	X	49	X	X	X
5	X	X	X	50	X	X	X
6	X	X	X	51	X	X	X
33	X	X	X	52	Y	X	X
34	X	X	X	53	Y	X	X
35	Y	X	X	54	Z	X	Y
36	Z	Z	Z	55	Y	X	X
37	X	X	X	56	Y	X	X
38	Z	X	X	57	X	X	X
39	Y	X	X	58	Z	Z	Z
40	Z	Y	Z	59	Z	Z	Z
41	Y	X	X	60	Z	Y	Y
42	Y	X	X	61	X	X	X
43	X	X	X	62	Y	X	Y
				63	Z	Y	Y
45	Z	Y	X	64	Z	X	Y
46	X	X	X	65	Z	Z	Z
47	Z	Y	Y	66	Y	X	X

X は、5 μ g/mL 未満の MPC_{@4} のものを示す。
Y は、5 μ g/mL から 20 μ g/mL までの MPC_{@4} のものを示す。
Z は、20 μ g/mL 超の MPC_{@4} のものを示す。
ND は、不検出のものを示す。

20

30

40

【 0 3 8 5 】

【表 9 A】

表 9

クラス	C	C	C	D	D
アズトレオナム MIC	64	> 128	32	128	128
	AZT MPC ^{@4} ECL1002	AZT MPC ^{@4} CMY-6 EC1010	AZT MPC ^{@4} PAM2035	AZT MPC ^{@4} OXA-10, qnrB4 KP1007	AZT MPC ^{@4} OXA-2, KPX1001
クラブラン酸	> 40	40	> 40	0.08	5
タゾバクタム	> 40	20	20	5	> 40
3	Z	Z	Z	Z	Z
4	Y	Y	Z	Z	Z
5	Y	Y	X	X	Y
6	Y	Z	Y	Y	Z
33	Z	Z	Z	Z	Z
34	Z	Z	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z
36	Z	Z	Z	Y	Z
37	Z	Z	Z	Z	X
38	Z	Z	Z	Z	Z
39	Z	Z	Z	Z	Z
40	Z	Z	Z	Z	Z
41	Z	Z	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	Z
43	Y	Y	Y	Z	Y
45	Z	Z	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z
49	Z	Z	Y	Z	Y
50	Z	Z	Z	Z	Y
51	Z	Z	Z	Z	Y
52	Z	Z	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	Y
54	Z	Z	Z	Z	Z
55	Z	Z	Z	Z	Z
56	Z	Z	Z	Z	Y
57	Z	Z	Z	Z	Z
58	Z	Z	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Z
60	Z	Z	Z	Z	Z
61	Y	Y	Y	Y	Y
62	Z	X	X	X	Y
63	Y	Y	Y	Y	Y
64	Y	Z	Y	X	Y

【表 9 B】

(表 9 続き)

65	Z	Z	Z	Z	Z
66	Z	Z	Z	Z	Z
X は、 $5\mu\text{g/mL}$ 未満の $\text{MPC}_{@4}$ のものを示す。 Y は、 $5\mu\text{g/mL}$ から $20\mu\text{g/mL}$ までの $\text{MPC}_{@4}$ のものを示す。 Z は、 $20\mu\text{g/mL}$ 超の $\text{MPC}_{@4}$ のものを示す。 ND は、不検出のものを示す。					

10

【0387】

β -ラクタマーゼ阻害剤の効能およびスペクトルは、セリンカルバペネマーゼ(KPC等)を発現している株を使用し、用量漸増増強アッセイにおいてそのピアペネム増強活性を評価することによっても決定される。増強効果は、阻止濃度以下のピアペネムの存在下で成長を阻害するBLI化合物の能力として観察される。試験株のMICは、 $4\mu\text{g/mL}$ から $1\mu\text{g/mL}$ 超まで変動する。ピアペネムは、試験媒質中に $1\mu\text{g/mL}$ で存在する。化合物を、 $40\mu\text{g/mL}$ の最高濃度で試験した。このアッセイにおいて、化合物の効能は、 $1\mu\text{g/mL}$ のピアペネムの存在下で細菌の成長を阻害するBLIsの濃度($\text{MPC}_{@1}$)として決定される。表10は、ピアペネム増強($\text{MPC}_{@1}$)のBLI効能をまとめたものである。各株のピアペネムMICも示す。

【0388】

20

【表 10】

表 10

ピアペネ ム MIC	>8	8	4	8	ピアペネ ム MIC	>8	8	4	8
	BPMMP C _{@1} KP1004 KPC-2	BPMMP C _{@1} KP1008 KPC-2	BPMMP C _{@1} EC1007 KPC-3	BPMMP C _{@1} ECL1004 NMC-A		BPMMP C _{@1} KP1004 KPC-2	BPMMP C _{@1} KP1008 KPC-2	BPMMP C _{@1} EC1007 KPC-3	BPMMP C _{@1} ECL1004 NMC-A
タゾバク タム	40	0.3	5	0.6	タゾバク タム	40	0.3	5	0.6
3	X	X	X	Y	48	X	X	X	X
4	X	X	X	X	49	X	X	X	X
5	X	X	X	X	50	X	X	X	X
6	X	X	X	X	51	X	X	X	Y
33	X	X	X	X	52	X	X	X	Y
34	X	X	X	Y	53	X	X	X	Y
35	X	X	X	Y	54	X	X	X	X
36	Z	X	Y	X	55	X	X	X	X
37	X	X	X	X	56	X	X	X	X
38	X	X	X	X	57	X	X	X	X
39	X	X	X	X	58	Z	Z	Z	Z
40	Y	X	Y	Y	59	Y	X	X	X
41	X	X	X	Y	60	X	X	X	X
42	X	X	X	Y	61	X	X	X	X
43	X	X	X	X	62	X	X	X	X
					63	Y	X	Y	Y
45	Y	X	X	Z	64	Y	X	X	X
46	X	X	X	X	65	Y	X	Y	Z
47	Y	X	X	Z	66	X	X	X	X
Xは、1 μ g/mL未満の MPC _{@1} のものを示す。 Yは、1 μ g/mL から 5 μ g/mL のまで MPC _{@1} のものを示す。 Zは、5 μ g/mL 超の MPC _{@1} のものを示す。 ND は、不検出のものを示す。									

【0389】

いくつかの細菌溶解物を、アズトレオナムおよびニトロセフィン(nitrocefin)の開裂用にも最適化した。阻害の EC₅₀ は、アズトレオナムまたはニトロセフィンの開裂速度を BLI 濃度に対してプロットすることによって決定した。これらの試験の結果を、表11において提示する。これらの試験は、記述されている化合物が、種々の β -ラクタマーゼに対して広域スペクトル活性を有する阻害剤であることを確認するものであった。

【0390】

【表 1 1 A】

表 11

	AZTIC ₅₀ KP1005 CTX-M- 14	AZTIC ₅₀ KP1009 CTX-M- 15	AZTIC ₅₀ ec302 TEM-10	AZTIC ₅₀ ec304 TEM-26	AZTIC ₅₀ KP1004 KPC-2	AZTIC ₅₀ KP1008 KPC-2	AZTIC ₅₀ EC1007 KPC-3	AZTIC ₅₀ KP1007 OXA-10	AZTIC ₅₀ KPX100 1 OXA-2	NCFIC ₅₀ EC1010 pAmpC (CMY-6)
クラブ ラン酸	0.0548	0.247	0.027	0.027	0.74	2.22	1.48	1.48	0.08	ND
タゾバ クタム	<0.0274	0.027	0.055	0.027	0.74	2.22	0.74	4.44	0.0274	ND
3	X	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Z	Z
4	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
5	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z
6	X	X	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
33	X	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Y	Z
34	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	X	Z	Z	Z
36	X	X	X	X	Y	Y	X	Z	Z	Z
37	X	X	Z	Z	X	X	X	Y	Y	X
38	X	Y	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Y
39	Y	Y	Z	Y	X	Y	X	Z	Y	Z
40	X	X	Z	Y	Y	Z	Y	Y	X	Y
41	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
43	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
45	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
48	Y	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Y	Z
49	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
50	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
52	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Y	Z
54	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
55	Y	Z	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Z
56	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
57	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
58	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y	Z
60	Y	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
61	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
62	Y	Y	Z	Y	Y	X	X	Z	Z	Z
63	Y	Y	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y	Y
65	Y	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y	Z

【 0 3 9 1 】

【表 1 1 B】

(表 11 続き)

66	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

X は、0.5 μ g/mL 未満の IC₅₀ のものを示す。
Y は、0.5 μ g/mL から 2 μ g/mL までの IC₅₀ のものを示す。
Z は、2 μ g/mL 超の IC₅₀ のものを示す。
ND は、不検出のものを示す。

【0 3 9 2】

10

(実施例13)

選択された β -ラクタマーゼ阻害剤を、モノバクタムチゲノナムを増強するそれらの能力についても試験した。増強効果は、阻止濃度以下のチゲノナムの存在下で成長を阻害する BLI 化合物の能力として観察される。試験株の MIC は、8 μ g/mL から 128 μ g/mL 超まで変動する。チゲノナムは、試験媒質中に 4 μ g/mL で存在する。化合物を、40 μ g/mL の最高濃度で試験した。このアッセイにおいて、化合物の効能は、4 μ g/mL のアズトレオナムの存在下で細菌の成長を阻害する BLIs の濃度 (MPC_{@4}) として決定される。表 12 および 13 は、クラス A (ESBLs)、クラス C および クラス D ベータ-ラクタマーゼをそれぞれ過剰発現している種々の株についてチゲノナム増強 (MPC_{@4}) の BLI 効能をまとめたものである。各株のチゲノナム MIC も示す。表 12 は、クラス A ESBLs を発現している株に対してチゲノナムを増強する BLIs の活性をまとめたものである。表 13 は、クラス C および D 酵素を発現している株に対してアズトレオナムを増強する BLIs の活性をまとめたものである。

20

【0 3 9 3】

【表 1 2】

表 12

チゲノナム MIC (μ g/mL)	512	256	> 512	256	64	256	> 512	512
	MPC ₄ CTX-M-1 4 KP1005	MPC ₄ CTX-M-1 5 KP1009	MPC ₄ SHV-5 ec308	MPC ₄ SHV-12 KP1010	MPC ₄ SHV-18 KP1012	MPC ₄ TEM-10 EC1009	MPC ₄ TEM-10 ec302	MPC ₄ TEM-26 ec304
タゾバクタム	10	10	5	1.25	1.25	2.5	5	1.25
クラブラン酸	2.5	1.25	≤ 0.6	≤ 0.6	≤ 0.6	≤ 0.6	2.5	≤ 0.6
5	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
9	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
18	X	X	Y	X	X	X	Y	Y
37	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
63	Z	Y	Z	Y	Y	Z	Z	Z
64	Z	Y	Y	X	Y	Y	Z	Z
67	Z	Y	Z	Y	Y	Z	Z	Z
68	Y	Y	Y	X	X	Y	Y	Y

X は、2 μ g/mL 未満の MPC_{@4} のものを示す。
Y は、2 μ g/mL から 10 μ g/mL までの MPC_{@4} のものを示す。
Z は、10 μ g/mL 超の MPC_{@4} のものを示す。
ND は、不検出のものを示す。

30

40

【0 3 9 4】

50

【表 13】

表 13

クラス	C	C	C	D	S
チゲノナム MIC (μ g/mL)	32	16	8	256	8
	MPC ₄ ECL1002	MPC ₄ CMY-6, EC1010	MPC ₄ PAM2035	MPC ₄ OXA-10, KP1007	MPC ₄ OXA-2, KPX1001
タゾバクタム	10	2.5	5	5	40
クラブラン酸	> 40	40	> 40	< = 0.6	1.25
5	Y	X	X	Z	X
9	Y	Y	Y	Z	X
18	Y	X	X	Y	Y
37	X	X	X	Z	X
48	Y	X	Y	Z	X
63	Y	X	Y	Y	X
64	X	X	Y	X	Y
67	Y	X	X	Z	X
68	Y	X	Y	X	X
X は、2 μ g/mL 未満の MPC ₄ のものを示す。 Y は、2 μ g/mL から 10 μ g/mL までの MPC ₄ のものを示す。 Z は、10 μ g/mL 超の MPC ₄ のものを示す。 ND は、不検出のものを示す。					

10

20

【0395】

(実施例14)

チェッカーボードアッセイを使用して、KPCを単独でまたは追加のベータ-ラクタマーゼと組み合わせて発現している株に対して種々のカルバペネム(ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネムおよびメロペネム)を増強する化合物5の能力を評価した。化合物5の最高濃度は10mg/Lであった。結果を表14において提示する。化合物5は、複数のカルバペネムを有意に増強することができた。

30

【0396】

【表 1 4 A】

表 14

生物	株	カルバペネム(mg/L)の作用を増強するための化合物5(mg/L)の濃度									
		酵素	抗生物質	0	0.16	0.31	0.625	1.25	2.5	5	10
肺炎桿菌	KP1004	KPC-2	ピアペネム	Z	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1004	KPC-2	ドリペネム	Y	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1004	KPC-2	エルタペネム	Z	Z	Y	Y	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1004	KPC-2	イミペネム	Z	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1004	KPC-2	メロペネム	Z	Y	Y	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1008	KPC-2	ピアペネム	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
肺炎桿菌	KP1008	KPC-2	ドリペネム	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
肺炎桿菌	KP1008	KPC-2	エルタペネム	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
肺炎桿菌	KP1008	KPC-2	イミペネム	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
肺炎桿菌	KP1008	KPC-2	メロペネム	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
肺炎桿菌	KP1082	KPC-2,SHV-1	ピアペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1082	KPC-2,SHV-1	ドリペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1082	KPC-2,SHV-1	エルタペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1082	KPC-2,SHV-1	イミペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1082	KPC-2,SHV-1	メロペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1087	KPC-2,CTX-M-15, SHV-11,TEM-1	ピアペネム	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	X
肺炎桿菌	KP1087	KPC-2,CTX-M-15, SHV-11,TEM-1	ドリペネム	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
肺炎桿菌	KP1087	KPC-2,CTX-M-15, SHV-11,TEM-1	エルタペネム	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y
肺炎桿菌	KP1087	KPC-2,CTX-M-15, SHV-11,TEM-1	イミペネム	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
肺炎桿菌	KP1087	KPC-2,CTX-M-15, SHV-11,TEM-1	メロペネム	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
クレブシエラ・ オキシトカ	KX1019	KPC-2,OXA-2	ピアペネム	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
クレブシエラ・ オキシトカ	KX1019	KPC-2,OXA-2	ドリペネム	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
クレブシエラ・ オキシトカ	KX1019	KPC-2,OXA-2	エルタペネム	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
クレブシエラ・ オキシトカ	KX1019	KPC-2,OXA-2	イミペネム	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
クレブシエラ・オ キシトカ	KX1019	KPC-2,OXA-2	メロペネム	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
クレブシエラ・オ キシトカ	KX1017	KPC-2,OXA-2,SHV-30	ピアペネム	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
クレブシエラ・ オキシトカ	KX1017	KPC-2,OXA-2,SHV-30	ドリペネム	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
クレブシエラ・ オキシトカ	KX1017	KPC-2,OXA-2,SHV-30	エルタペネム	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X

【表 1 4 B】

(表 14 続き)

クレブシエラ・オキシトカ	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	イミペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
クレブシエラ・オキシトカ	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	メロペネム	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
クレブシエラ・オキシトカ	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	ビアペネム	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
クレブシエラ・オキシトカ	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	ドリペネム	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
クレブシエラ・オキシトカ	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	エルタペネム	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
クレブシエラ・オキシトカ	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	イミペネム	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
クレブシエラ・オキシトカ	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	メロペネム	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
大腸菌	EC1007	KPC-3	ビアペネム	Z	X	X	X	X	X	X	X
大腸菌	EC1007	KPC-3	ドリペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
大腸菌	EC1007	KPC-3	エルタペネム	Z	X	X	X	X	X	X	X
大腸菌	EC1007	KPC-3	イミペネム	Z	X	X	X	X	X	X	X
大腸菌	EC1007	KPC-3	メロペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	ビアペネム	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	ドリペネム	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	エルタペネム	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	イミペネム	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	メロペネム	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	ビアペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	ドリペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	エルタペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	イミペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
エンテロバクター・クロアカエ	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	メロペネム	Y	X	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	ビアペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	ドリペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	エルタペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	イミペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	メロペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	ビアペネム	Z	Z	Z	Z	Z	Y	X	X
肺炎桿菌	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	ドリペネム	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X

【表 1 4 C】

(表 14 続き)

肺炎桿菌	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	エルタペネム	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y
肺炎桿菌	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	イミペネム	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X	X
肺炎桿菌	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	メロペネム	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
肺炎桿菌	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	ピアペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	ドリペネム	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	エルタペネム	Z	Z	Y	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	イミペネム	Z	Y	X	X	X	X	X	X
肺炎桿菌	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	メロペネム	Z	Y	Y	X	X	X	X	X

X は、0.5mg/L 未満の MIC のものを示す。
Y = 0.5mg/L から 4mg/L までの MIC のものを示す。
Z = 4mg/L 超の MIC のものを示す。
NG は、成長が無いものを示す。

10

【0 3 9 9】

(実施例15)

インビボモデルを使用して、試験化合物の単回用量の薬物動態特性(pharmacokinetic property)および絶対的な経口生体利用効率を評価することができる。以下でより具体的に記述する通り、試験化合物を、クロスオーバー試験デザインにて静脈内または経口のいずれかでスプラッグ-ドーリー(Sprague-Dawley, SD)ラットに投与し、得られた薬物動態特性および経口生体利用効率を測定する。

20

【0 4 0 0】

静脈内投与では、雄ラットに、大腿静脈カニューレを介して、30分間静脈内注入用量の20または50mg/kgの化合物5を与えた。投薬の0.17、0.33、0.47、0.58、0.68、0.75、1、2、3、4および6時間後に、頸静脈カニューレから血漿試料(0.3ml)を収集した。経口投与では、雄ラットに、経口強制飼養チップ(oral gavage tip)を使用し、50mg/kgの化合物5(生理食塩水中)または化合物62(100%エタノール中)を経口で与えた。投薬の0.08、0.17、0.25、0.33、0.50、0.75、1、2、3、4および6時間後に、各ラットから血漿試料を収集した。

30

【0 4 0 1】

LC/MS/MS法を使用し、化合物5については10ng/mL、化合物62については100ng/mLの定量下限で、化合物の血漿濃度を試験した。抽出：200 μ Lのメタノールに、100mMの酢酸アンモニウム、2 μ g/mLのガチフロキサシン(化合物62の内部標準)および2ug/mLの化合物38(化合物5の内部標準)を加えたものを使用して、試料および標準から50 μ L体積の血漿を抽出した。試料を混合し、3000 $\times$ gで30分間遠心分離した。150 μ Lの上清を回収し、450 μ Lの水に添加した。

【0 4 0 2】

HPLC - 質量分析: 分離および定量化には、Agilent 1100HPLCポンプ、HTC PALオートサンプラーおよびSciex 3200Q質量分析計を使用した。化合物62およびその内部標準は、+ESIを使用して検出した。化合物5およびその内部標準は、-ESIを使用して検出した。LC/MS/MS: 1) カラム: クロモリスファーストグラジエント(Chromolith FirstGradient) RP-18e、50 $\times$ 2mm; 2) 移動相A: 0.1%TFA水溶液、有機相B: 0.1%TFA含有アセトニトリル; 流速: 600 μ L/分; 注入体積: 10 μ L; HPLC勾配: 5%B $\rightarrow$ 60%B、0.01 $\rightarrow$ 1.5分; 60%B、1.5 $\rightarrow$ 1.6分; 60%B $\rightarrow$ 5%B、1.6 $\rightarrow$ 1.7分; 5%B、1.7 $\rightarrow$ 2.7分。

40

【0 4 0 3】

WinNonlin(登録商標)(Pharsight Corp, Mountain View, CA)を使用して、血漿濃度をモデル化した。

【0 4 0 4】

この試験において、3匹の雄スプラッグドーリーラットに、化合物5を静脈内または経口

50

ルートによって与えた。指定された時点で血液を収集し、分析した。上記の表15および図1において示されている通り、化合物5はラットにおいて線形PKを有する。しかしながら、化合物5は経口では吸収されない。

【0405】

【表15】

表 15

投与ルート	用量(mg/kg)	T _{1/2} (時間)	C _{max} (mg/L)	CL/F (L/時間/kg)	AUC (mg×時間/L)
IV	20	1.56	19.82	1.65	12.15
IV	50	4.53	45.93	1.77	28.19
PO	50	1.55	0.29	60.38	0.81

10

【0406】

この試験において、3匹の雄スプラーグドローラットに、化合物5を静脈内によって、または化合物62（化合物5のプロドラッグ）を経口で与えた。血漿試料を指定された時点で収集し、化合物5の存在について分析した。この試験は、化合物5のプロドラッグである化合物62の経口による生体利用効率を決定するようにデザインされた。雄ラット（絶食していない）に、50mg/kgのプロドラッグ化合物62を経口投与した。図2において示されている通り、化合物5のプロドラッグは、80%超の経口による生体利用効率を有する。

20

【0407】

多形体は、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量測定(TGA)および粉末X線回折法(PXRD)等であるがこれらに限定されない周知の技術を使用して、検出、同定、類別および特徴付けすることができる。

【0408】

(実施例16)

化合物5の結晶構造は、X線粉末回折（「PXRD」）を使用して分析した。自動試料交換装置、シータ-シータゴニオメーター、自動ビーム広がりスリット、二次モノクロメーターおよびシンチレーションカウンタが装着されたPANalytical X'Pert Pro回折計(Cu K α 放射線)を使用して、室温でX線回折データを収集した。Siゼロバックグラウンドウエハー検体載置台に切り込まれた直径12mm、深さ0.25mmの空洞に粉末を詰めることにより、分析用に試料を調製した。45kV/40mAで動作するX線管を備えた銅K-アルファ1X線(波長= 1.5406 Å)で放射線照射しながら、試料を回転させた。分析は、2°から55°の2シータ範囲にわたって、0.02°の刻み幅当たり5秒カウントに設定された連続モードで実行するゴニオメーターにより実施した。化合物5の例証的なPXRDパターンを図3において示す。

30

【0409】

熟練した結晶学者には理解されるであろう通り、図3において報告されている種々のピークの相対強度は、X線ビームにおける結晶の配向効果または分析される材料の純度または試料の結晶化度等、若干数の要因によって変動し得る。ピーク位置は試料高さにおける変動に対してシフトすることもあるが、ピーク位置は、図3において定義されている通り、実質的にとどまることになる。熟練した結晶学者であれば、異なる波長を使用する測定が、ブラッグの式- $n\lambda = 2d \sin \theta$ により異なるシフトをもたらすことも理解するであろう。代替波長の使用によって作成されるそのようなさらなるPXRDパターンは、本発明の結晶性材料のPXRDパターンの代替表示とみなされ、そのため本発明の範囲内である。

40

【0410】

表16は、図3のPXRDパターンについてのピーク位置および相対強度を収載している。したがって、いくつかの実施形態は、9.0°、15.7°、17.3°、17.6°、18.1°、21.3°、22.4°、23.5°、24.9°、27.2°、27.4°、28.1°、29.1°、31.2°および35.7° 2 θ から選択される、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、または10以上の特徴

50

的な(characteristic) PXRD (波長= 1.5406 Å)ピークを有する化合物5の結晶性形態を含む。いくつかの実施形態は、9.0°、17.3°、17.6°、18.1°、22.4°および27.2° 2θから選択される、3以上、4以上、5以上、または6の特徴的なPXRD (波長= 1.5406 Å)ピークを有する化合物5の結晶性形態を含む。いくつかの実施形態は、9.1°、17.3°、17.6°および18.1° 2θでの特徴的なPXRD (波長= 1.5406 Å)ピークを有する化合物5の結晶性形態を含む。

【0411】

【表16】

表 16

° 2θ	面積[cts° 2θ]	面間隔[Å]
9.0088	870.8	9.80831
12.0132	29.19	7.36118
13.2369	19.12	6.68332
15.4527	55.73	5.72961
16.6911	41.97	5.30719
17.3464	285.76	5.10815
17.59	171.25	5.03794
18.1212	475.59	4.89145
19.9585	23.95	4.4451
20.1214	18.12	4.40949
21.3328	84.5	4.16175
22.4035	147.38	3.96521
22.9212	39.45	3.87681
23.48	60.99	3.78579
24.8881	77.52	3.5747
26.1352	20.92	3.40689
26.3458	20.23	3.38013
27.2278	162.9	3.27261
27.357	50.29	3.25744
28.0871	54.62	3.17441
29.0644	51.29	3.06985
29.63	30.23	3.01253
30.1989	19.34	2.95706
31.2457	65.66	2.86033
32.1641	32.04	2.78073
33.7983	19.84	2.64992
35.1614	21.23	2.55025
35.6871	57.8	2.51388
36.5979	22	2.45338
37.7599	33.73	2.3805
39.8439	31.99	2.26066

【0412】

当技術分野においてよく理解されている通り、X線回折パターンが異なる機器で測定された場合の試験の変動性により、ピーク位置は、2シータ(2θ)値が0.2°以内と一致する(すなわち±0.2°)ならば等しいと推測される。例えば、米国薬局方は、10の最も強い回折ピークの角度設定が標準材料の角度設定の±0.2°以内と一致し、ピークの相対強度が20%を超えて変動しないならば、同一性が確認されると述べている。したがって、本明細書において列挙されている位置の0.2°以内のピーク位置は、同一であると推測される。

【0413】

(実施例17)

DSCは、結晶性形態が、その結晶構造が変化する、または溶融する際に、熱を吸収また

は放出する熱遷移温度を測定する。TGAは、試料を加熱した際の重量変化をモニターすることにより、熱安定性および試料の揮発性成分の画分を測定するために使用される。擬似多形のTGA分析中に脱気した揮発性成分について赤外分光法を行えば(TGA-IR)、擬似多形の分子組成を決定することができる。このように、これらの技術は、溶媒和物および/または水和物として存在している固体状態形態を特徴付けるのに有用である。

【0414】

示差走査熱量測定(DSC)を使用して、化合物5を分析した。40mL/分N₂ パージ下、オートサンプラーおよび冷凍冷却系を備えたTA Instruments Q100示差走査熱量計を使用して、分析を実施した。各試料を、上部に蓋が取り付けられたアルミニウムパン内、窒素パージガスを用い、1分当たり15℃で25から300℃まで加熱した。DSC分析のデータは、加熱速度、試料の純度、結晶サイズおよび試料サイズを含む数種の要因に依存する。化合物5の試料について取得されたDSCサーモグラムを、TGAサーモグラムに重ねて図4において示す。これらのデータは、155℃における単一の吸熱遷移を明示している。

【0415】

熱重量-赤外(TG-IR)分析は、ガスフローセルおよびDTGS検出器付きの外部TGA-IRモジュールを備えるニコレー6700 FT-IR分光計(Thermo Electron)と接続されたTA Instruments Q5000熱重量分析器で実施した。FT-IR波長検証はポリスチレンを使用して実施され、TG校正標準はニッケルおよびAlumel (商標)であった。試料を白金またはアルミニウム試料パンに入れ、パンをTG炉に挿入した。最初にTG機器を、続いて直ちにFT-IR機器を開始した。TG機器は、パージおよび平衡についてそれぞれ90および10cc/分のヘリウム流下で動作させた。炉を、窒素下15℃/分の速度で、230℃の最終温度に加熱した。IRスペクトルを、およそ32秒ごとにおよそ13分間収集した。各IRスペクトルは、4cm⁻¹のスペクトル分解能で収集された32の重ね合わせ走査(co-added scans)を使用した。化合物5の試料について取得されたTGAサーモグラムを、DSCサーモグラムに重ねて図4において示す。これらのTGAデータは、発生した気体のIR分析とともに、投入材料は溶媒和していないが、135から181℃の間の1モル当量の水を損失することを示す。

【0416】

公開および未公開出願、特許、ならびに文献参照を含むがこれらに限定されない本明細書において引用されているすべての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、これによって本明細書の一部を為す。参照によって組み込まれる刊行物および特許または特許出願が本明細書に含有される開示と矛盾する限りにおいて、本明細書は、任意のそのような矛盾する材料に優先し、かつ/またはその上位に立つよう意図されている。

【0417】

用語「を含む」は、本明細書において使用される場合、「を包含する」、「を含有する」または「を特徴とする」と同義であり、包含的である、または制約がないものであり、追加の列挙されていない要素または方法ステップのいずれも除外しない。

【0418】

本明細書において使用されている、原料の分量、反応条件等を表現するすべての数は、全例において用語「約」によって修飾されていると理解すべきである。したがって、それに反する指示がない限り、本明細書において説明されている数値パラメーターは、取得が求められる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。最低限でも、均等論の出願を本願の優先権を主張している任意の出願における任意の請求項の範囲に限定しようとする試みほどではないが、各数値パラメーターは、有効桁の数および普通の丸めアプローチを踏まえて解釈されるべきである。

【0419】

上記の記述は、修正形態の影響を受けやすい数種の方法および材料、ならびに製作方法および設備における変更形態を開示している。そのような修正形態は、この開示の考察または本明細書において開示される方法の実践から、当業者に明らかとなるであろう。結果として、本発明が本明細書において開示される具体的な実施形態に限定されることは意図されておらず、本発明の真の範囲および趣旨内に入るすべての修正形態および代替形態を

網羅する。

【図 1】

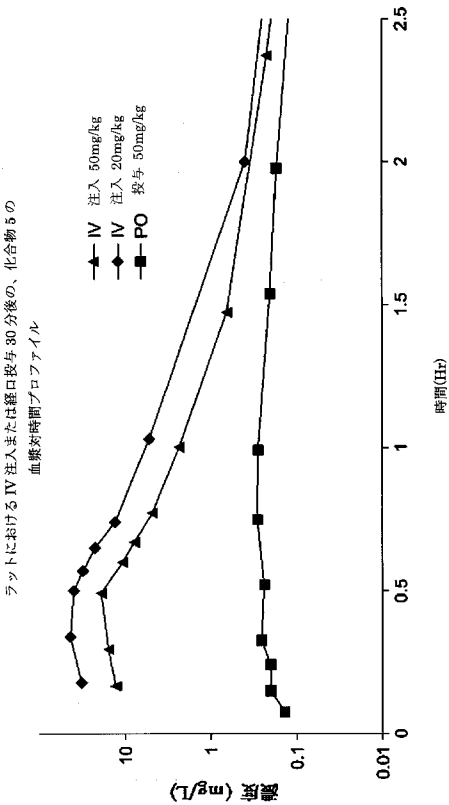


FIG. 1

【図 2】

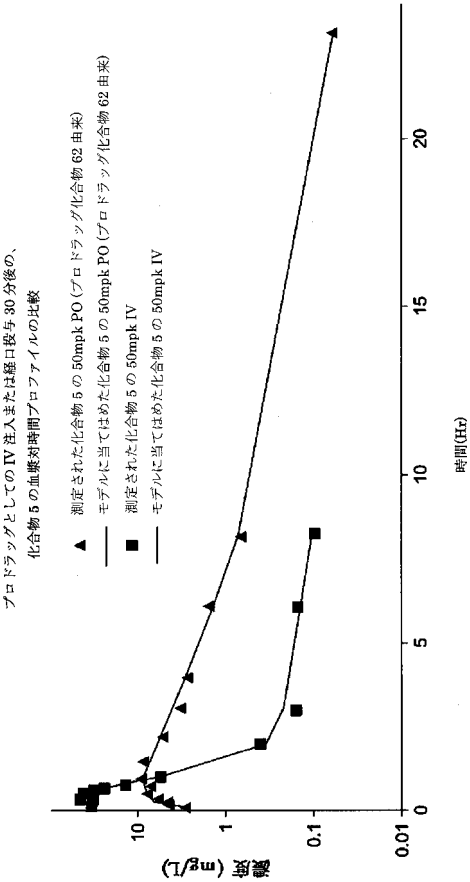
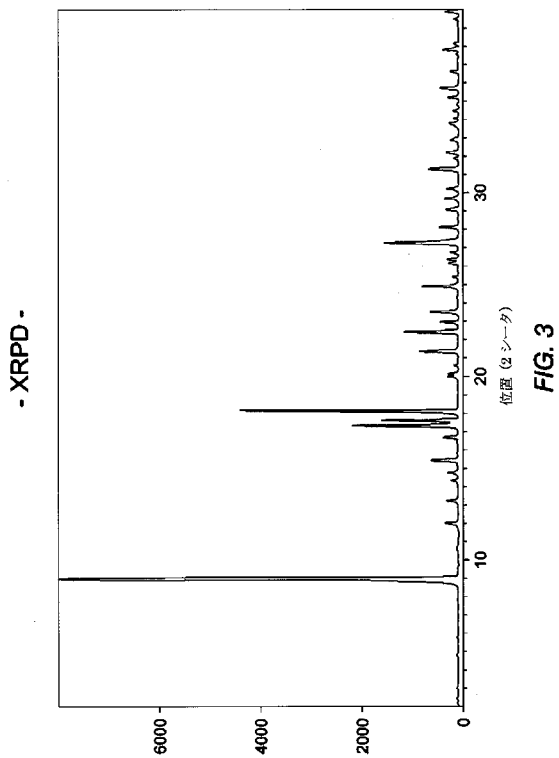
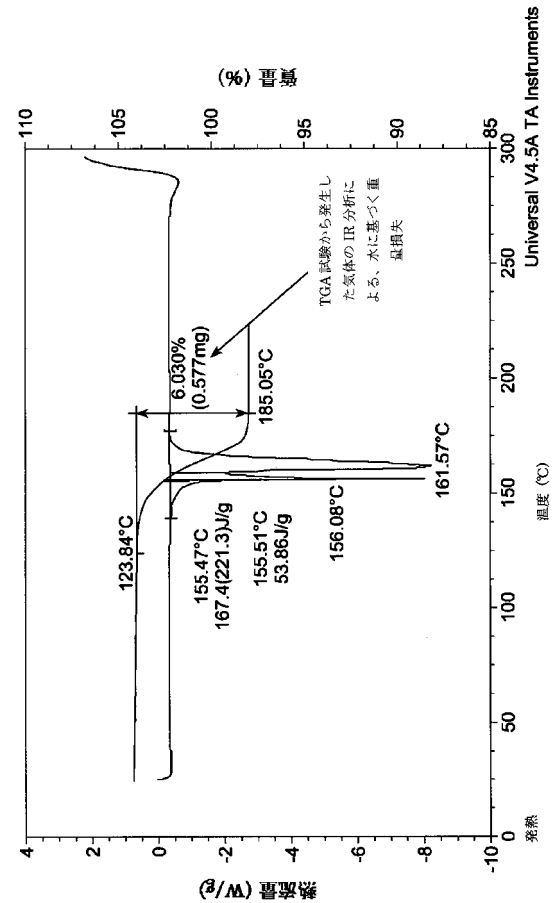


FIG. 2

【図 3】



【図 4】



【手続補正書】

【提出日】令和1年11月8日(2019.11.8)

【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

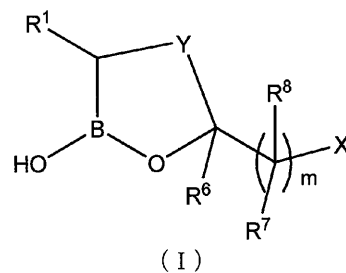
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(式中：

Yは、C1、F、CN、CF₃、-R⁹、-OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、及び
-C(=O)OR⁹からなる群から選択される1つ又は複数の置換基によって任意で置換
される、1～4原子のアルキレン又は2～4原子のアルケニレンリンカーであり；

R¹は、-C₁～₉アルキル、-C₂～₉アルケニル、-C₂～₉アルキニル、-NR

R^{10} 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル R^{11} 、 $-カルボシクリル-R^{11}$ 、 $-CH(OH)C_{1\sim 9}$ アルキル R^9 、 $-CH(OH)C_{2\sim 9}$ アルケニル R^9 、 $-CH(OH)C_{2\sim 9}$ アルキニル R^9 、 $-CH(OH)カルボシクリル-R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)C_{1\sim 9}$ アルキル R^9 、 $-C(=O)C_{2\sim 9}$ アルケニル R^9 、 $-C(=O)C_{2\sim 9}$ アルキニル R^9 、 $-C(=O)C_{2\sim 9}$ カルボシクリル $-R^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(=O)OR^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)C_{1\sim 4}$ アルキル $N(R^9)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$ 、 $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$ 、 $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^9$ 、 $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N=CHR^9$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

R^6 は、 H 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、カルボシクリル、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル R^{11} 、カルボシクリル $-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル CO_2R^9 、及びカルボシクリル $-CO_2R^9$ からなる群から選択され、又は、代替的には：

(i) R^6 及び R^7 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し、若しくは

(ii) R^6 は、それが結合している炭素がアリール若しくはヘテロアリール環における環原子である場合には、存在せず；

各 R^7 は、独立して、 H 、ハロ、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル CO_2R^9 、及びカルボシクリル $-CO_2R^9$ からなる群から選択され、又は、独立して：

(i) R^6 及び R^7 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し、若しくは

(ii) R^7 及び R^8 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

各 R^8 は、独立して、 H 、ハロ、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル CO_2R^9 、及びカルボシクリル $-CO_2R^9$ からなる群から選択され、又は、独立して：

(i) R^7 及び R^8 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し、

(ii) ジェミナルな R^7 及び R^8 は、ともに、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニレニル CO_2R^9 を形成し、若しくは

(iii) 置換若しくは非置換のアリールの一部を形成する環原子に結合する各 R^8 は、存在せず；

各 R^9 は、独立して、 H 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、カルボシクリル、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル R^{11} 、カルボシクリル $-R^{11}$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^{10} は、独立して、 H 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-OR^9$ 、 $-CH(=NH)$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 R^{11} は、独立して、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール

ル、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

Xは、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 及びカルボン酸同配体からなる群から選択され；

R^{12} は、H、 $-\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_0\sim 3-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 9}$ アルキル、及び $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^{13} は、独立して、H 及び $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルからなる群から選択され；並びに m は、独立して、ゼロ又は 1～2 の整数であり、

各 $-\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 9}$ アルケニル、及び $-\text{C}_{2\sim 9}$ アルキニルは、独立して、任意で置換される。）

の化合物を調製する方法であって、前記方法が、式 (I) の化合物を得るためにピナンジオールボロンエステルを脱保護及び環化することを含む、方法。

【請求項 2】

前記ピナンジオールボロンエステルが、トリチル、*t*-ブチルジメチルシリル、及びベンジルからなる群から選択されるヒドロキシル保護基を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記脱保護及び環化が、前記ピナンジオールボロンエステルを、HCl、BCl₃、BBr₃、及び CF₃COOH からなる群から選択される試薬と接触させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

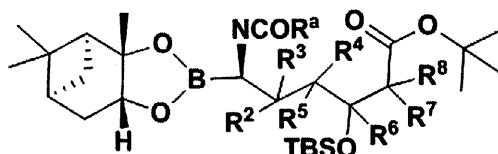
【請求項 4】

前記ピナンジオールボロンエステルが、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ (TBS) 基及び *t*-ブチルエステル基を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ピナンジオールボロンエステル誘導体が、式 (XII)：

【化 2】



(XII)

(式中：

R^2 及び R^4 は、独立して、H、Cl、F、CN、CF₃、 $-\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ からなる群から選択され；又は、代替的には、 R^2 及び R^4 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

R^3 及び R^5 は、独立して、H、Cl、F、CN、CF₃、 $-\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ からなる群から選択され；

R^a は、 $-\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルN(R^9)C(=O) R^9 、 $-\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、及び $-\text{C}(=\text{NOR}^9)\text{R}^9$ からなる群から選択され；

R^9 は、 $-\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；並びに

R^{11} は、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。）

の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

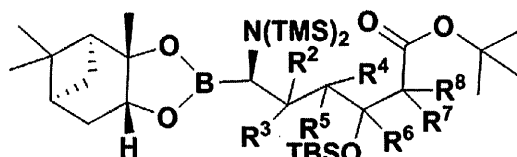
【請求項 6】

前記ピナンジオールボロンエステル誘導体が、ビスートリメチルシリル (TMS)₂ アミン誘導体を R^aCOOH とカップリングさせること、又は、ビスートリメチルシリル (TMS)₂ アミン誘導体を R^aCOCl と反応させることから選択される工程によって得られる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ビスートリメチルシリルアミン誘導体が、式 (XI) :

【化 3】



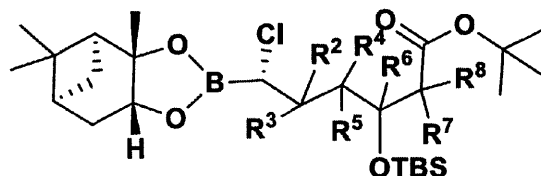
(XI)

の構造を有する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ビスートリメチルシリル (TMS)₂ アミン誘導体が、式 (X) :

【化 4】



(X)

の化合物のクロロ基を置き換えることによって得られる、請求項 7 に記載の方法。

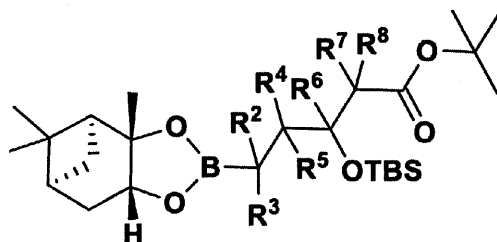
【請求項 9】

クロロ基を置き換えることが、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの存在下で実現される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

式 (X) の化合物が、式 (IX) :

【化 5】



(IX)

の化合物のホモロゲーションによって得られる、請求項 8 に記載の方法。

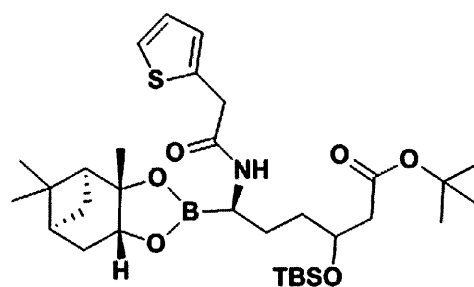
【請求項 11】

前記ホモロゲーションが、ジクロロメタン及び n-ブチルリチウムの存在下で実現される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ピナンジオールボロンエステルが、式 (X L I I) :

【化 6】



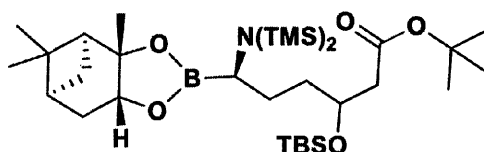
(X L I I)

の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ピナンジオールボロンエステルが、以下の構造 :

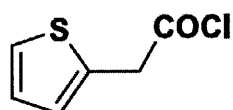
【化 7】



(X L I)

を有するビスートリメチルシリル (TMS)₂ アミン誘導体を、以下の構造 :

【化 8】

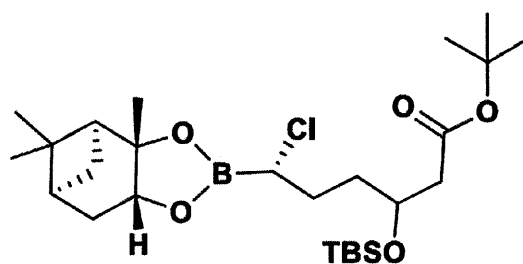


を有する化合物と反応させることによって得られる、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記ビスートリメチルシリル (TMS)₂ アミン誘導体が、式 (X L) :

【化 9】

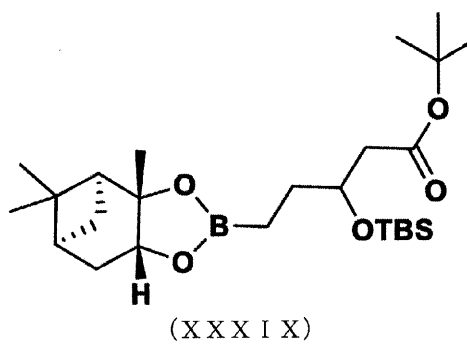


(X L)

の化合物のクロロ基を置き換えることによって得られる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

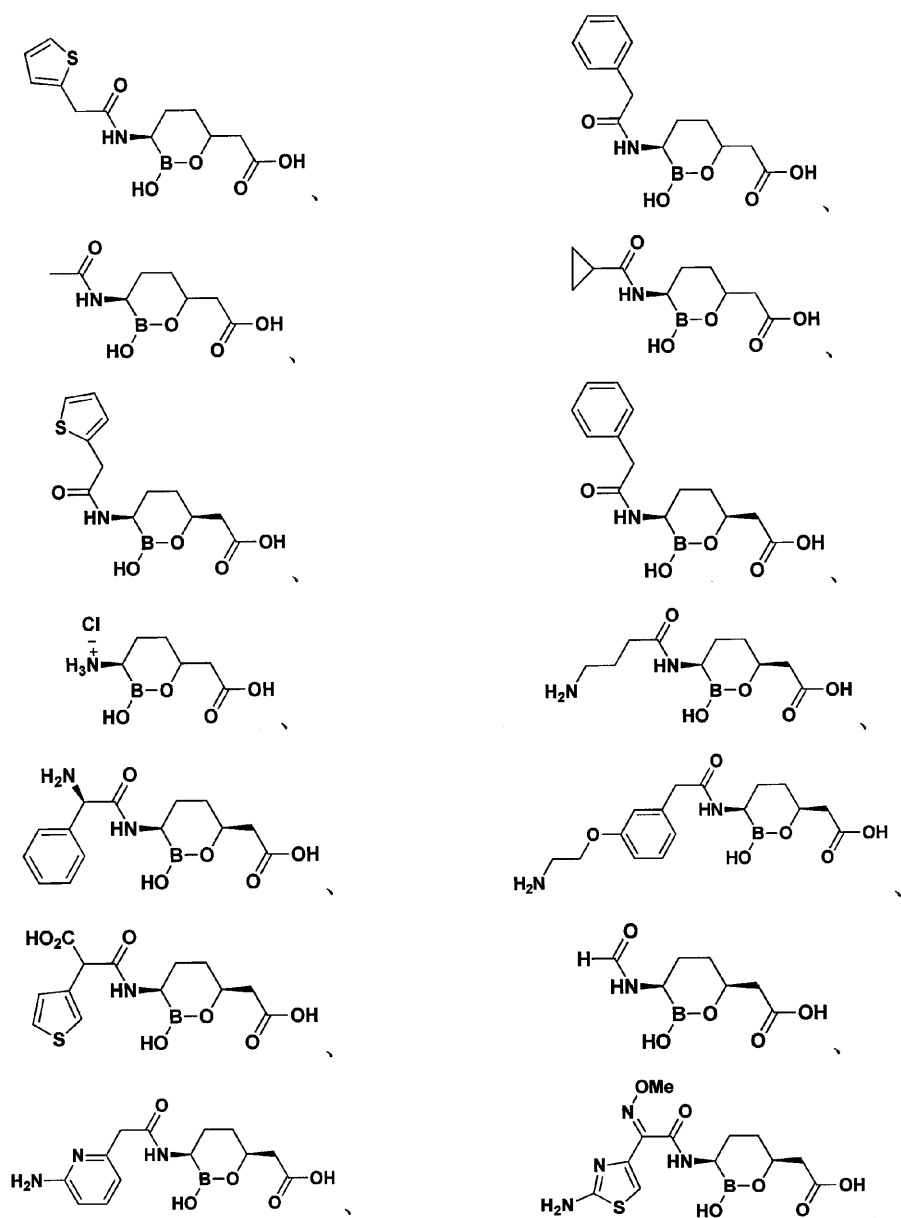
式 (X L) の化合物が、式 (X X X I X) :
【化 1 0】



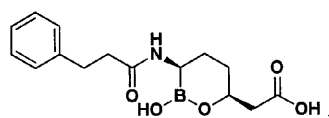
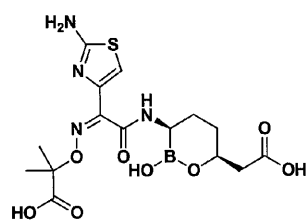
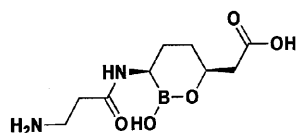
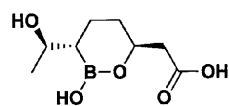
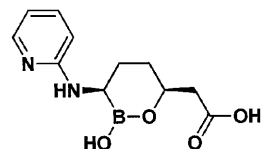
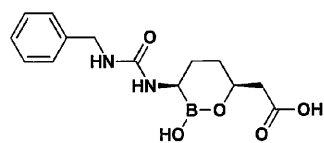
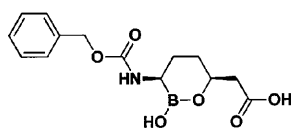
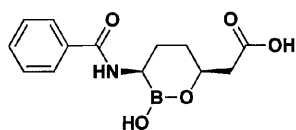
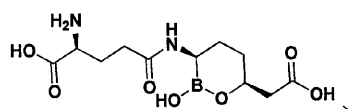
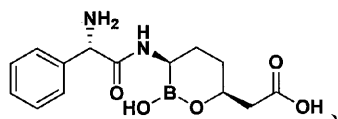
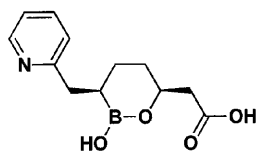
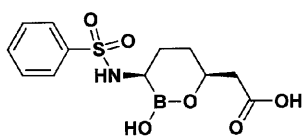
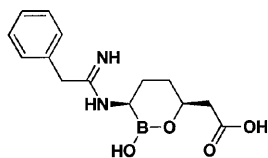
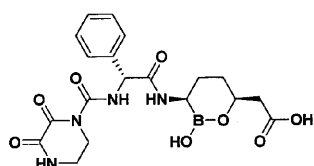
の化合物のホモロゲーションによって得られる、請求項 1 4 に記載の方法。
【請求項 1 6】

式 (I) の化合物が、以下：

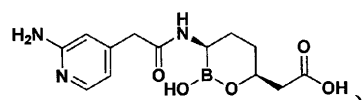
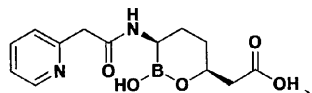
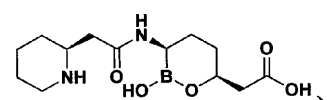
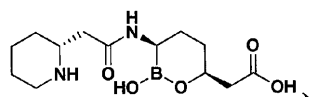
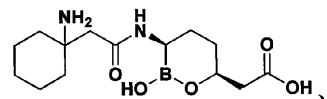
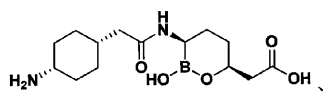
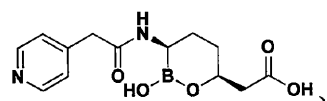
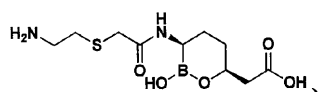
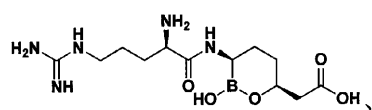
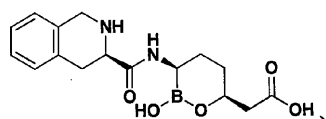
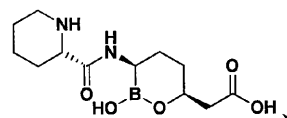
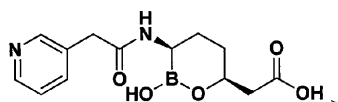
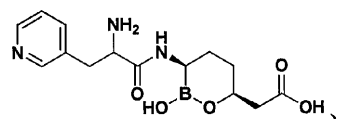
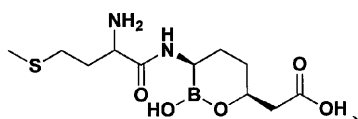
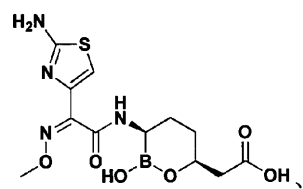
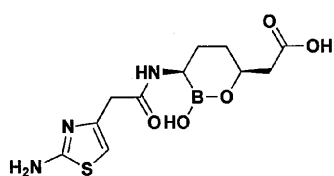
【化 1 1 - 1】



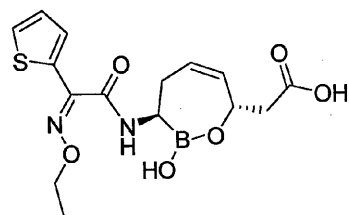
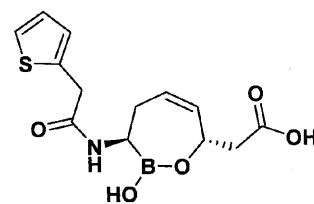
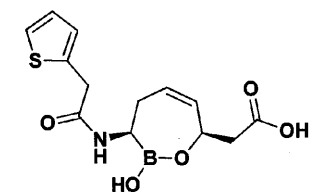
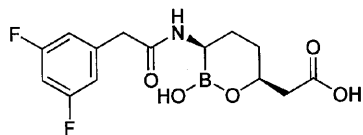
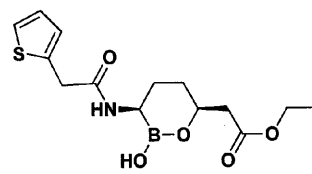
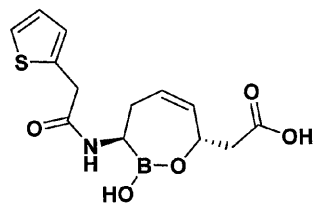
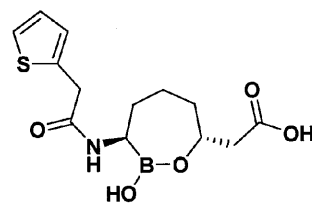
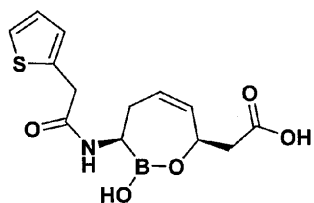
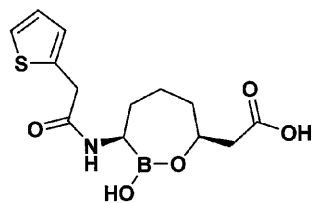
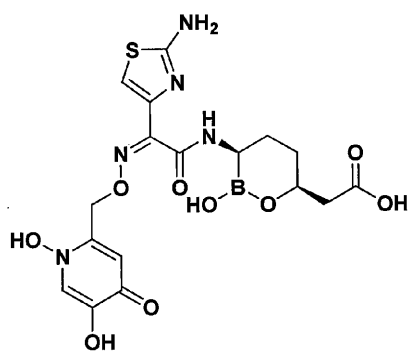
【化 1 1 - 2】



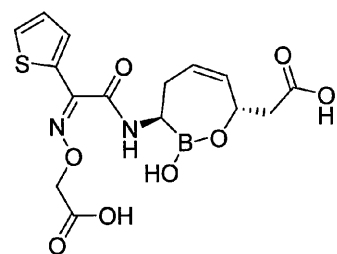
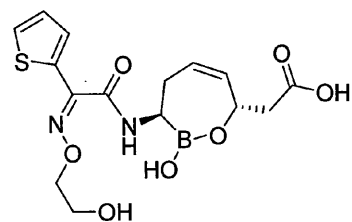
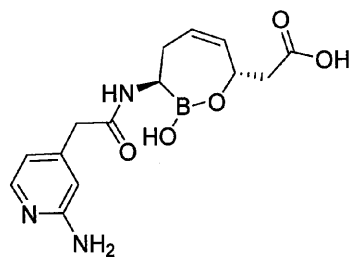
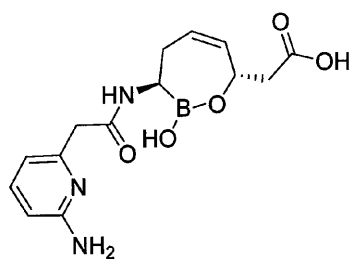
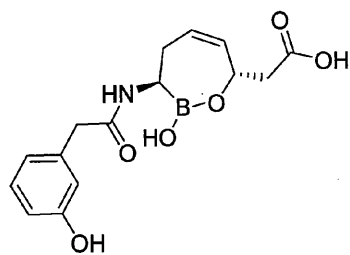
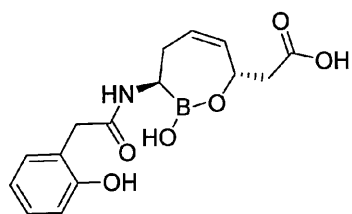
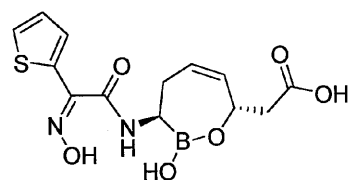
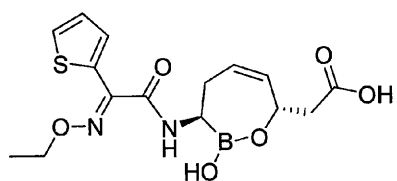
【化 1 1 - 3】



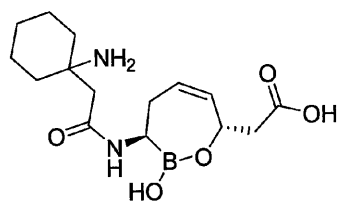
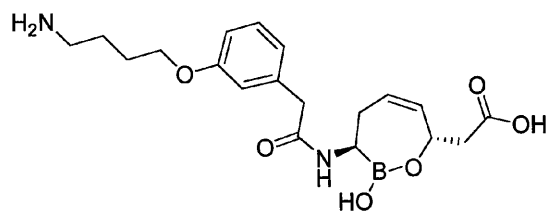
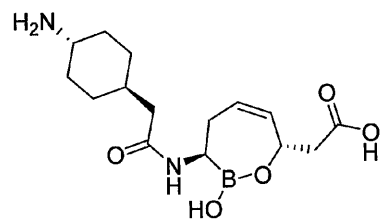
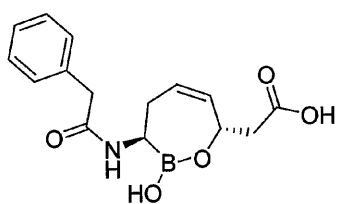
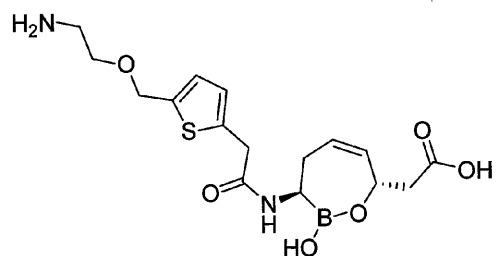
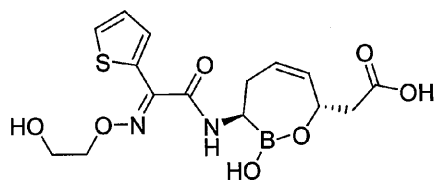
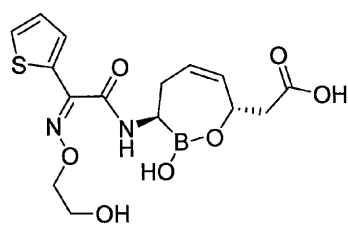
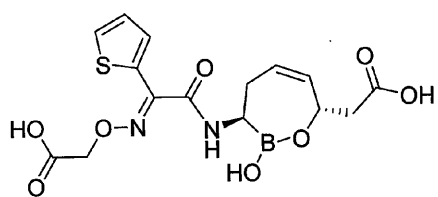
【化 1 1 - 4】



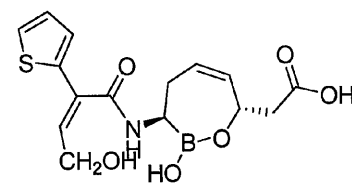
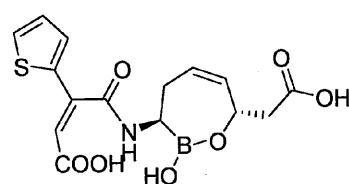
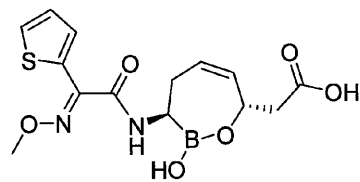
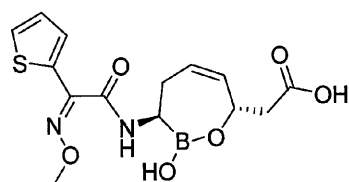
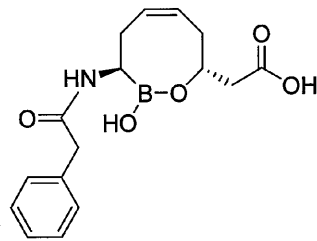
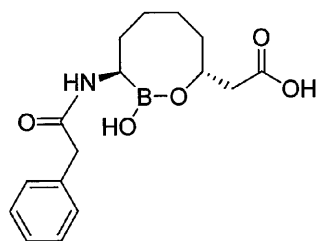
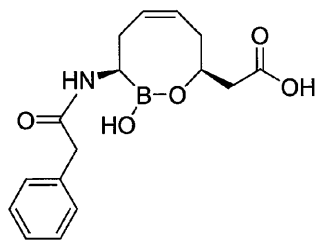
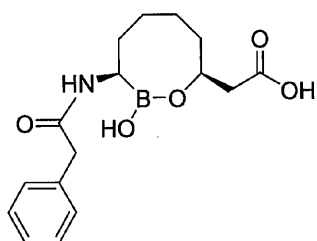
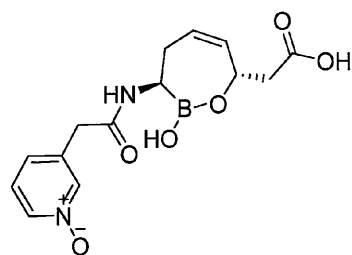
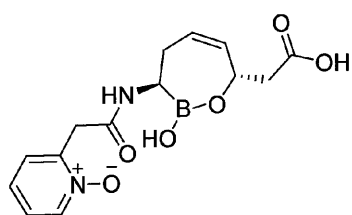
【化 1 1 - 5】



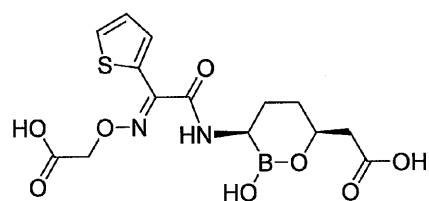
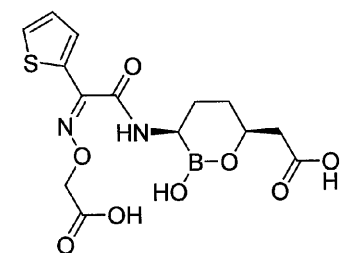
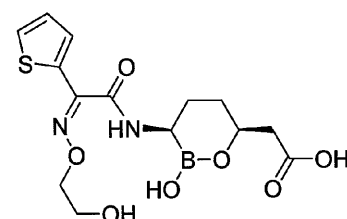
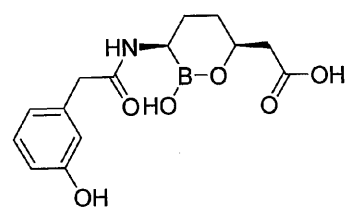
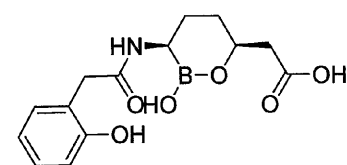
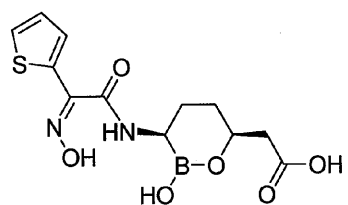
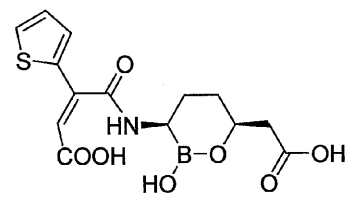
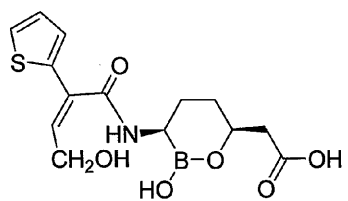
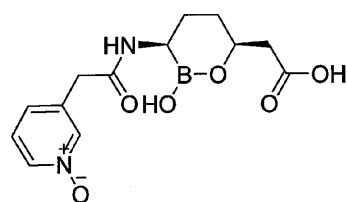
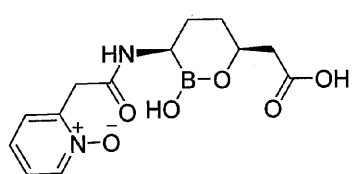
【化 1 1 - 6】



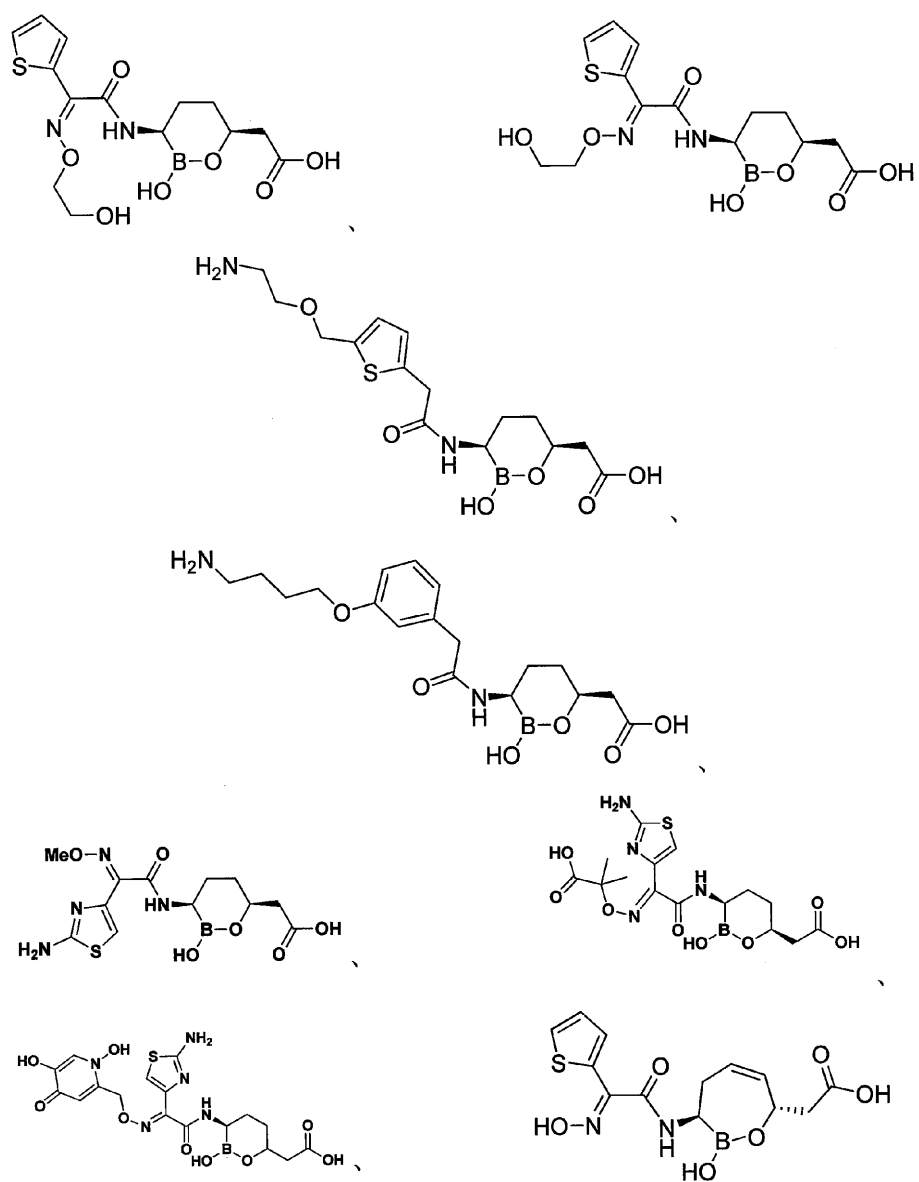
【化 1 1 - 7】



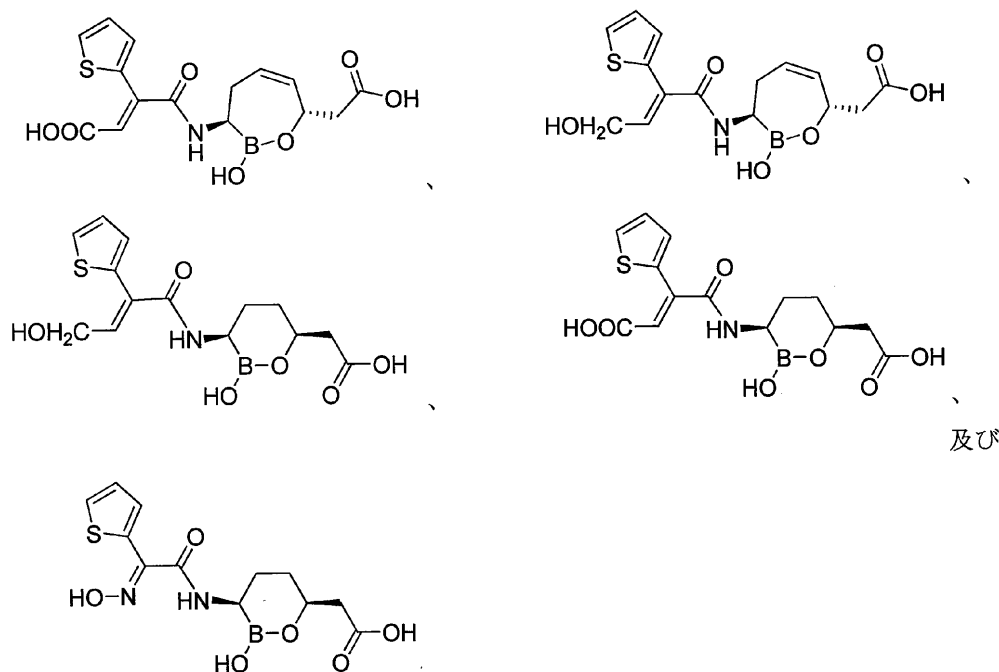
【化 1 1 - 8】



【化 1 1 - 9】



【化 1 1 - 1 0】

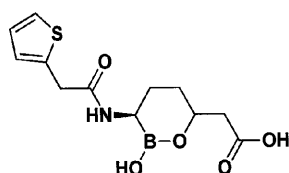


、又は薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

式 (I) の化合物が、以下の構造：

【化 1 2】

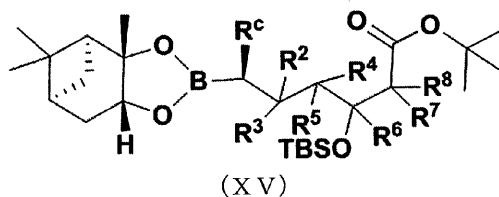


を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記ピナジオールボロンエステルが、式 (X V)：

【化 1 3】



(式中：

R^2 及び R^4 は、独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；又は、代替的には、 R^2 及び R^4 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若し

くは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

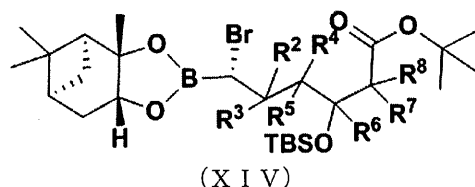
R^3 及び R^5 は、独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；並びに R^c は、 R^1 である。）

の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記ピナンジオールボロンエステルが、式 (XIV)：

【化 14】



のプロモ化合物のプロモ基を置き換えることによって得られる、請求項 18 に記載の方法。

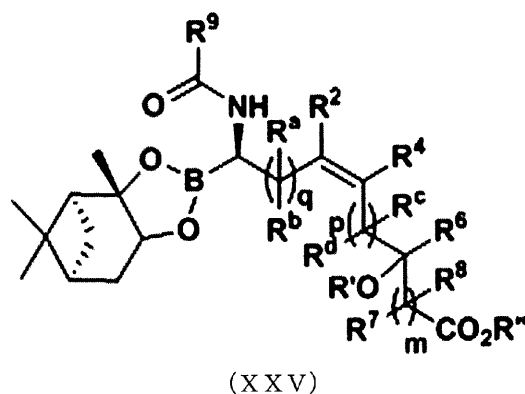
【請求項 20】

プロモ基を置き換えることが、 α -アルコキシ置換アルキルリチウム剤、有機マグネシウム試薬、アルキル誘導体のナトリウム塩、及びアリールカルバメート誘導体のナトリウム塩からなる群から選択される作用物質を使用して実現される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記ピナンジオールボロンエステルが、式 (XXV)：

【化 15】



(式中：

R^2 及び R^4 は、独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；又は、代替的には、 R^2 及び R^4 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

R^3 及び R^5 は、独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、各々独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；

R' は、ヒドロキシル保護基であり；

R'' は、H、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim 3}-R^{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$ 、 $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1\sim 9}$ アルキル、及び $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^{13} は、独立して、H 及び $-C_{1\sim 4}$ アルキル からなる群から選択され；並びに p 及び q は、 p 及び q の合計が 1 又は 2 となるように、0、1 又は 2 から選択される。

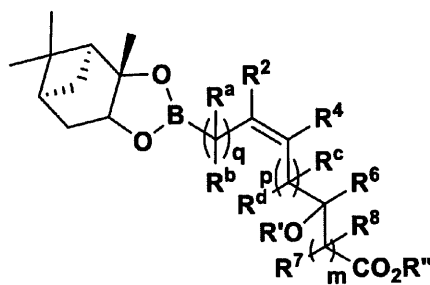
)

の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記ピナンジオールボロンエステルが、式 (XXIV)：

【化 16】



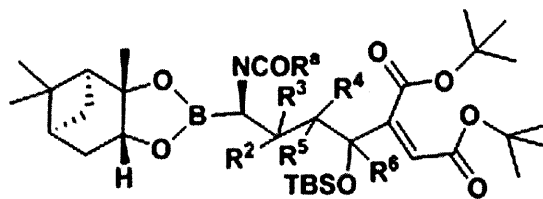
(XXIV)

のマッテソンホモロゲーションによって得られる、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記ピナンジオールボロンエステルが、式 (XXXIV)：

【化 17】



(XXXIV)

(式中：

R^2 及び R^4 は、独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；又は、代替的には、 R^2 及び R^4 は、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

R^3 及び R^5 は、独立して、H、Cl、F、CN、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；

R^a は、 $-R^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=NR^{10})R^9$ 、 $-C(=CR^9R^{10})R^9$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル $N(R^9)C(=O)R^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、及び $-C(=NOR^9)R^9$ からなる群から選択され；並びに

R^9 は、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロ

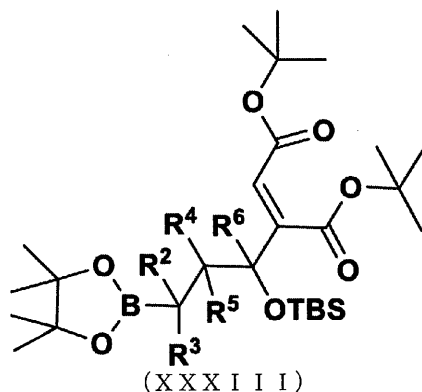
アリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択される。)

の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記ピナンジオールボロンエステルが、式 (XXXIII) :

【化 18】



のピナコールボロネートのトランスエステル化によって得られる、請求項 23 に記載の方法。

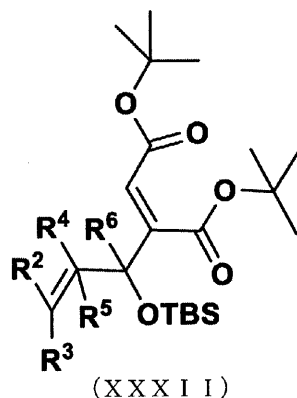
【請求項 25】

前記トランスエステル化が、前記ピナコールボロネートをテトラヒドロフランの存在下でピナンジオールと反応させることによって実現される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記ピナコールボロネートが、式 (XXXI) :

【化 19】

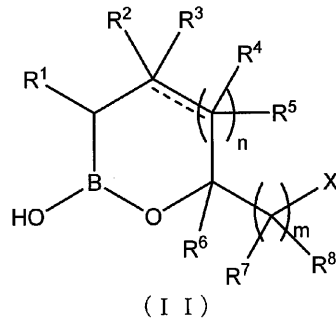


の tert-ブチルジメチルシリル化合物によるイリジウム触媒作用を使用して得られる、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

式 (I) の化合物が、式 (II) :

【化 20】



(式中：

破線及び実線によって表される結合は、単結合及び二重結合からなる群から選択される結合を表し、ただし、前記破線及び実線は、 n が1である場合には、二重結合でしかあり得ず；

R^2 及び R^4 は、独立して、 Cl 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；

R^3 及び R^5 は、独立して、 Cl 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され、ただし、破線及び実線によって表される結合が二重結合である場合には、 R^3 及び R^5 は存在せず；並びに n は、独立して、ゼロ又は1～2の整数である。）

、又は薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

R^1 が、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル R^{11} 、 $-CH(OH)C_{1\sim 9}$ アルキル R^9 、 $-CH(OH)C_{2\sim 9}$ アルケニル R^9 、 $-CH(OH)C_{2\sim 9}$ アルキニル R^9 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)C_{1\sim 9}$ アルキル R^9 、 $-C(=O)C_{2\sim 9}$ アルケニル R^9 、 $-C(=O)C_{2\sim 9}$ アルキニル R^9 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(=O)OR^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$ 、 $-N(R^9)C(=O)C_{1\sim 4}$ アルキル $N(R^9)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$ 、 $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$ 、 $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^9$ 、 $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

R^6 が、 H 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル R^{11} 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル CO_2R^9 、及び $-C_{2\sim 9}$ アルキニル CO_2R^9 からなる群から選択され、又は、代替的には、 R^6 及び R^7 が、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

各 R^7 が、独立して、 H 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル CO_2R^9 、及び $-C_{2\sim 9}$ アルキニル CO_2R^9 からなる群から選択され、又は、独立して、 R^6 及び R^7 若しくは独立して R^7 及び R^8 が、それらが結合している原子とともに、置換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

各 R^8 が、独立して、 H 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル CO_2R^9 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル CO_2R^9 、及び $-C_{2\sim 9}$ アルキニル CO_2R^9 からなる群から選択され、又は、独立して、 R^7 及び R^8 が、それらが結合している原子とともに、置

換若しくは非置換のカルボシクリル、若しくは置換若しくは非置換のヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 が、独立して、 H 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルケニル R^{11} 、 $-C_{2\sim 9}$ アルキニル R^{11} 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の $-(CH_2)_{0\sim 3}$ カルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

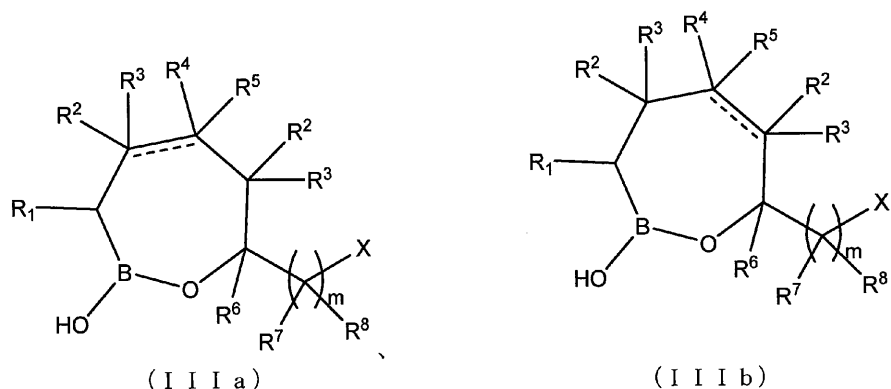
各 R^{10} が、独立して、 H 、 $-C_{1\sim 9}$ アルキル、 $-OR^9$ 、 $-CH(=NH)$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のカルボシクリル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；並びに

X が、 $-CO_2H$ 及びカルボン酸同配体からなる群から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

式 (I) の化合物が、式 (III a) 又は (III b)：

【化 21】



(式中：

破線及び実線によって表される結合は、単結合及び二重結合からなる群から選択される結合を表し；

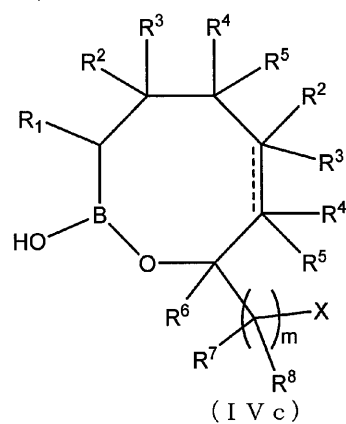
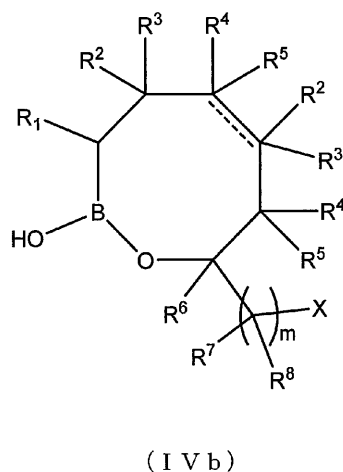
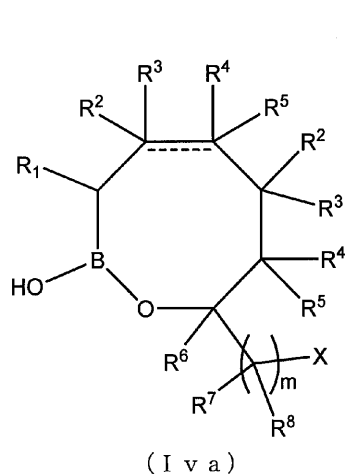
各 R^2 及び R^4 は、独立して、 Cl 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；

各 R^3 及び R^5 は、独立して、 Cl 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され、ただし、破線及び実線によって表される結合が二重結合である場合には、 R^3 及び R^5 は存在しない。) 又は薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

式 (I) の化合物が、式 (IV a)、(IV b)、又は (IV c)：

【化 2 2】



(式中：

破線及び実線によって表される結合は、単結合及び二重結合からなる群から選択される結合を表し；

各 R^2 及び各 R^4 は、独立して、 Cl 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され；

各 R^3 及び各 R^5 は、独立して、 Cl 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、及び $-C(=O)OR^9$ からなる群から選択され、ただし、破線及び実線によって表される結合が二重結合である場合には、その結合に結合される炭素原子に結合する R^3 及び R^5 は、存在しない。)

、又は薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項1に記載の方法。

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	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
		A 6 1 K	47/26	

- (72)発明者 ギャヴィン・ハースト
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 3 0・サン・ディエゴ・カーメル・ノルス・ドライブ・5 3 9 1
- (72)発明者 ラジャ・レディ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 3 0・サン・ディエゴ・ミル・クリーク・ロード・5 5 0 7
- (72)発明者 スコット・ヘッカー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・デル・マール・(番地なし)
- (72)発明者 マキシム・トトロフ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 0 3・サン・ディエゴ・ファースト・アヴェニュー・3 3 1 0・# 3ディー
- (72)発明者 ディヴィッド・シー・グリフィス
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 0 6 9・サン・マルコス・バンダク・コート・7 1 4
- (72)発明者 オルガ・ロドニー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 9 4 1・ミル・バレー・ラバーン・ウェイ・4 6
- (72)発明者 マイケル・エヌ・ダドリ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 2 7・サン・ディエゴ・シルヴァー・ガム・ウェイ・1 7 2 5 7
- (72)発明者 サージ・ボイヤ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 0 9・サン・ディエゴ・キャッスル・ヒルズ・ドライブ・5 1 1 2

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA12 AA17 AA22 AA30 AA36 AA53 BB01 BB11
BB13 BB15 BB16 BB21 BB24 BB25 BB29 BB30 BB31 CC31
CC32 CC33 CC35 DD23 DD43 DD43Z DD67 FF02 FF05 FF06
FF09 FF12 FF14 FF16 FF21 FF25 FF36 FF39 FF43 FF51
FF52 FF53 FF54 FF57 FF61 FF63
4C084 AA19 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52
MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB321 ZB322
ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC82 CC08 CC09 CC12 CC16 DA43 GA07 GA10
GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA22 MA23 MA28
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63
MA66 NA05 NA14 ZB32 ZB33 ZB35 ZC41 ZC75
4H048 AA01 AA03 AB20 AB29 VA32 VA42 VA77

【外国語明細書】
2020002178000001.pdf