

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年8月31日(2006.8.31)

【公表番号】特表2006-502128(P2006-502128A)

【公表日】平成18年1月19日(2006.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2006-003

【出願番号】特願2004-525241(P2004-525241)

【国際特許分類】

C 07 K 5/068 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

C 07 K 1/02 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 5/068

A 61 P 31/04

C 07 K 1/02

A 61 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月11日(2006.7.11)

【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

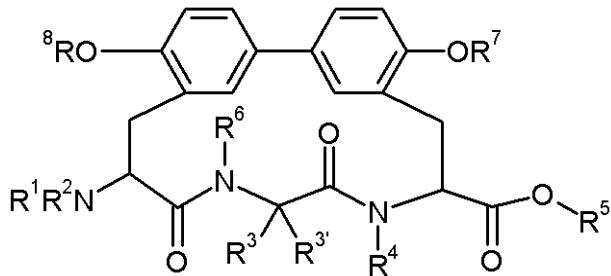
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式:

【化1】



(1),

《式中、

R¹は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニルまたはカルボニルによって結合するアミノ酸残基〔上記において、R¹は、水素である場合以外は、0、1、2または3個の置換基R¹⁻¹（ここで、置換基R¹⁻¹は、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、二トロ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシおよびカルボキシルからなる群から、互いに独立して、選択される）によって置換されてもよい〕であり、

R^2 は、水素またはアルキル [上記において、アルキルは、0、1、2 または 3 個の置換基 R^{2-1} (ここで、置換基 R^{2-1} は、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群から、互いに独立して、選択される) によって置換されてもよい] であり、

または、

R^1 および R^2 は、それらが、結合している窒素原子と一緒にになって、0、1 または 2 個の置換基 R^{1-2} (ここで、置換基 R^{1-2} は、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシリ、アルコキシカルボニルおよびアミノカルボニルからなる群から、互いに独立して、選択される) によって置換されてもよいヘテロ環を形成し、

R^3 は、水素、アルキルまたはアミノ酸の側鎖基 上記において、アルキルは、0、1、2 または 3 個の置換基 R^{3-1} { ここで、置換基 R^{3-1} は、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシリ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、グアニジノおよびアミジノ [ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、0、1 または 2 個の置換基 R^{3-2} (ここで、置換基 R^{3-2} は、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチルおよびアミノからなる群から、互いに独立して、選択される) によって置換されてもよい] からなる群から、互いに独立して、選択される } によって置換されてもよい、

そして、

ここで、アミノ酸の側鎖基のひとつまたはそれ以上の遊離アミノ基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニルまたはヘテロアリールスルホニルによって置換されてもよい であり、

R^3 は、水素、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_3-C_8 -シクロアルキルであり、

R^4 は、水素、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_3-C_8 -シクロアルキルであり、

R^5 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヒドロキシ官能基によって結合するアミノ酸残基 { 上記において、 R^5 は、0、1、2 または 3 個の置換基 R^{5-1} [ここで、置換基 R^{5-1} は、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシリ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニル [ここで、アルキルアミノおよびジアルキルアミノは、0、1 または 2 個の置換基 R^{5-2} (ここで置換基 R^{5-2} は、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群から、互いに独立して、選択される) によって置換されてもよい] からなる群から、互いに独立して、選択される] によって置換されてもよい } であり、

R^6 は、水素、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_3-C_8 -シクロアルキルであり、

R^7 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、アルキルカルボニルまたは C_3-C_8 -シクロアルキルであり、

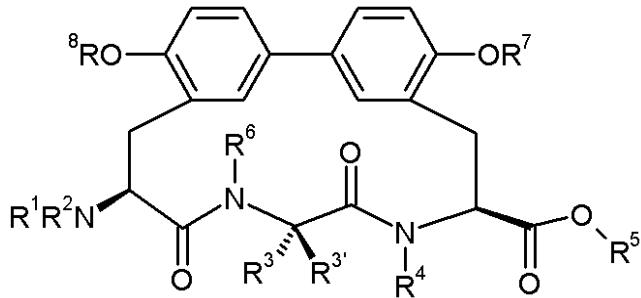
R^8 は、水素または C_1-C_6 -アルキルである》

の化合物ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物の一つ。

【請求項 2】

化合物が、式：

【化2】



(I'),

(式中、R¹からR⁸は、式(I)と同様の意味を有する)に該当することを特徴とする、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、水素、アルキルまたはアルキルカルボニルであり、
R²が、水素であり、

R³が、アルキルまたはアミノ酸の側鎖基 上記において、アルキルは、0、1、2または3個の置換基R³⁻¹ {ここで、置換基R³⁻¹は、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、グアニジノおよびアミジノ [ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、0、1または2個の置換基R³⁻² (ここで、置換基R³⁻²は、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチルおよびアミノからなる群から、互いに独立して、選択される)によって置換されてもよい] から成る群から、互いに独立して、選択される}によって置換されてもよい、

そして、

ここで、ひとつまたはそれ以上のアミノ酸の側鎖基の遊離アミノ基は、アルキルによって置換されてもよい であり、

R^{3'}が、水素、C₁-C₆-アルキルまたはC₃-C₈-シクロアルキルであり、

R⁴が、水素、C₁-C₆-アルキルまたはC₃-C₈-シクロアルキルであり、

R⁵が、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 {上記において、R⁵は、0、1、2または3個の置換基R⁵⁻¹ [ここで、置換基R⁵⁻¹は、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニル [ここで、アルキルアミノおよびジアルキルアミノは、0、1または2個の置換基R⁵⁻² (ここで置換基R⁵⁻²は、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群から、互いに独立して、選択される)によって置換されてもよい] からなる群から、互いに独立して、選択される}によって置換されてもよい} であり、

R⁶が、水素であり、

R⁷が、水素、C₁-C₆-アルキル、アルキルカルボニルまたはC₃-C₈-シクロアルキルであり、そして、

R⁸が、水素であることを特徴とする、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、水素であり、

R²が、水素であり、

R³が、アミノカルボニルメチル、3-アミノプロパ-1-イル、2-ヒドロキシ-3-アミノプロパ-1-イル、1-ヒドロキシ-3-アミノプロパ-1-イル、3-グアニジ

ノプロパ - 1 - イル、2 - アミノカルボニルエチル、2 - ヒドロキシカルボニルエチル、4 - アミノブタ - 1 - イル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - アミノエチル、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - イルまたは(1 - ピペリジン - 3 - イル)メチルであり、

R³ が、水素であり、

R⁴ が、水素、メチル、エチル、イソプロピルまたはシクロプロピルであり、

R⁵ が、アルキルまたはC₃ - C₆ - シクロアルキル〔上記において、R⁵ は、0、1、2または3個の置換基R⁵⁻¹ [ここで、置換基R⁵⁻¹ は、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシリ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニル (ここで、アルキルアミノおよびジアルキルアミノは、0、1または2個の置換基R⁵⁻² (ここで置換基R⁵⁻² は、ヒドロキシおよびアミノからなる群から、互いに独立して、選択される)によって置換されてもよい)からなる群から、互いに独立して、選択される]によって置換されてもよい〕であり、

R⁶ が、水素であり、

R⁷ が、水素であり、そして、

R⁸ が、水素であることを特徴とする、請求項1から3までのいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R¹ が、水素であり、

R² が、水素であり、

R³ が、3 - アミノプロパ - 1 - イルまたは2 - ヒドロキシ - 3 - アミノプロパ - 1 - イルであり、

R⁴ が、水素であり、

R⁵ が、水素またはメチルであり、

R⁶ が、C₁ - C₄ - アルキル (ここで、アルキルは、アミノ、ヒドロキシおよびカルボキシリからなる群から、互いに独立して、選択される、0、1または2個の置換基によって置換されてもよい)であり、

R⁷ が、水素であり、

R⁸ が、水素であり、そして、

R⁹ が、水素であることを特徴とする、請求項1から4までのいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R¹ が、水素であることを特徴とする、請求項1から3までのいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R² が、水素であることを特徴とする、請求項1、2および6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

R³ が、3 - アミノプロパ - 1 - イルまたは2 - ヒドロキシ - 3 - アミノプロパ - 1 - イルであることを特徴とする、請求項1から4まで、および請求項6および7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

R³ が、水素であることを特徴とする、請求項1から3まで、または6から8までのいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

R⁴ が、水素またはメチルであることを特徴とする、請求項1から4まで、または6から9までのいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

R⁵ が、C₁ - C₄ - アルキル (ここで、アルキルは、アミノ、ヒドロキシおよびカルボキシリからなる群から、互いに独立して、選択される、0、1または2個の置換基によって置換されてもよい)であることを特徴とする、請求項1から4まで、または6から1

0までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁶が、水素であることを特徴とする、請求項1、2、6から11までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3】

R⁷が、水素であることを特徴とする、請求項1から3まで、または6から12までのいずれかに記載の化合物。

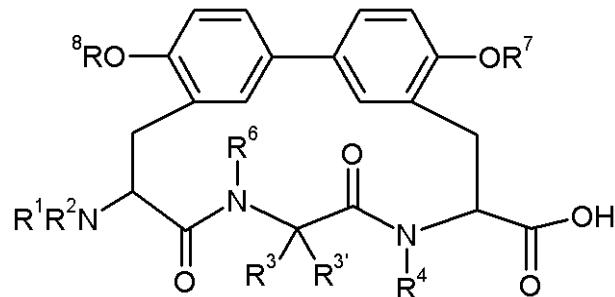
【請求項 1 4】

R⁸が、水素であることを特徴とする、請求項1、2、6から13までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

式：

【化3】



(III),

(式中、R¹からR⁴まで、およびR⁶からR⁸までは、請求項1に示された意味を有する)の化合物を、式：

H O - R⁵ (III)

(式中、R⁵は、請求項1に示された意味を有する)の化合物と反応させることを特徴とする、請求項1記載の式(III)の化合物の製造方法。

【請求項 1 6】

病気の治療および/または予防のための請求項1から14までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

請求項1から14までのいずれかに記載の少なくとも一つの化合物と、少なくとも一つの製薬学的に適切な、製薬学的に許容される担体または他の賦形剤を含んでなる薬剤。

【請求項 1 8】

細菌性疾患を治療および/または予防する薬剤を製造するための請求項1から14までのいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

細菌感染症の治療および/または予防のための請求項17記載の薬剤。

【請求項 2 0】

抗菌的に有効な量の、請求項1から14までのいずれかに記載の少なくとも一つの化合物を投与することによって、ヒトおよび動物の細菌感染症を制御する方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0233

【補正方法】変更

【補正の内容】

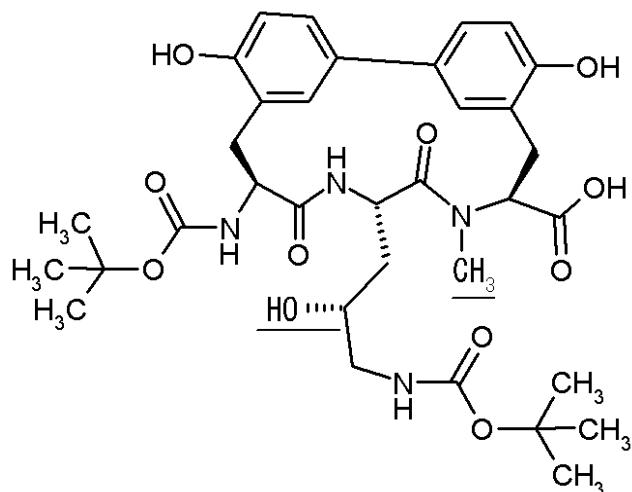
【0233】

実施例52A

(8S, 11S, 14S)-14-[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1

1 - { 3 - [(2 R) - (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 5 , 17 - ジヒドロキシ - 9 - メチル - 10 , 13 - ジオキソ - 9 , 12 - ジアザトリシクロ [14 . 3 . 1 . 1² , 6] ヘンイコサ - 1 (20) , 2 (21) , 3 , 5 , 16 , 18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸

【化78】



実施例 40 A の化合物 90 mg (0.16 mmol) を、水 2.5 ml 中に溶解し、炭酸ナトリウム 85.3 mg (0.8 mmol) と混合し、そして、氷浴で冷却し、次に、メタノール 1.2 ml 中のジ - (t e r t - プチル) デカルボナート (di-(tert-butyl)dicarbonate) 105.3 mg (0.48 mmol) を加える。混合物を室温で一晩攪拌し、真空下、濃縮して少量にし、次に、1 N 塩酸で酸性にし、pH = 2 とする。その結果生ずる沈殿・析出物を、濾別し、乾燥する。

収量 : 89 mg (理論上の 73 %)

L C - M S (方法 21) : R_t = 1.8 分
M S (E I) : m/z = 686 (M + H)⁺

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0234

【補正方法】変更

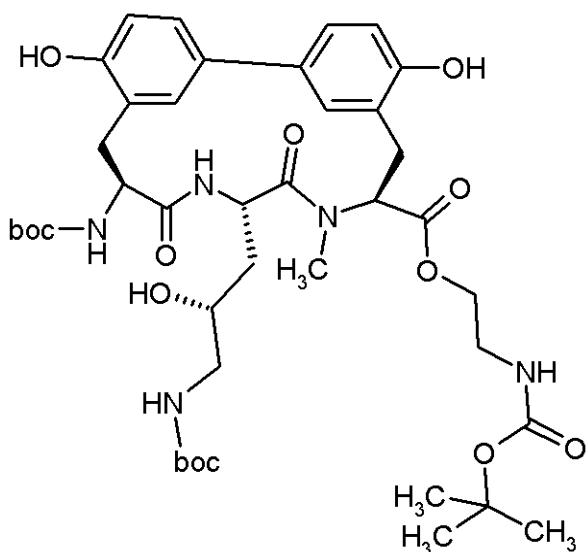
【補正の内容】

【0234】

実施例 53 A

2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] エチル (8S , 11S , 14S) - 14 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { (2R) - 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } - 5 , 17 - ジヒドロキシ - 9 - メチル - 10 , 13 - ジオキソ - 9 , 12 - ジアザトリシクロ [14 . 3 . 1 . 1² , 6] ヘンイコサ - 1 (20) , 2 (21) , 3 , 5 , 16 , 18 - ヘキサエン - 8 - カルボキシラート

【化79】



1 ml のアセトニトリル中の実施例 52A の化合物 20 mg (0.03 mmol)、tert - ブチル 2 - ヒドロキシエチルカルボナート (tert-butyl 2-hydroxyethylcarbo nate) 9.4 mg (0.06 mmol) と EDC 6.7 mg (0.03 mmol) から、実施例 49A に準じて製造がおこなわれる。

収量：4 mg (理論上の 15 %)

LC - MS (方法 21) : R_t = 2.19 分

MS (EI) : m/z = 829 (M + H)⁺

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0241

【補正方法】変更

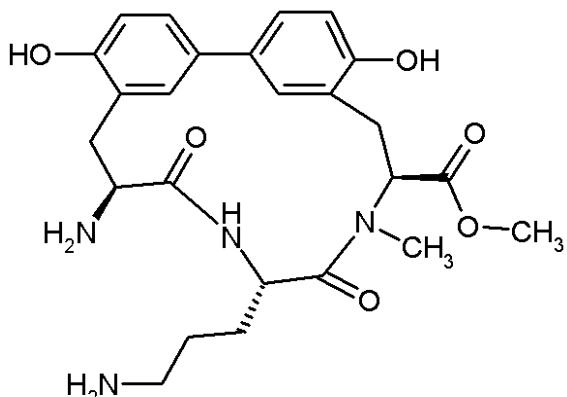
【補正の内容】

【0241】

実施例7

メチル (8S,11S,14S)-14-アミノ-11-(3-アミノプロピル)-5,17-ジヒドロキシ-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキシラート・二塩酸塩

【化86】



x 2 HCl

実施例 5 に準じて、実施例 47A の化合物 1.2 mg、無水メタノール 0.3 ml (absolute methanol) と 4 M ジオキサン / 塩化水素溶液 3 滴から製造される。

收量 : 1 . 2 m g (定量的)

L C - M S (方法 2 1) : R_t = 0 . 8 9 分

M S (E I) : m / z = 4 8 4 (M + H)⁺