

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4226818号
(P4226818)

(45) 発行日 平成21年2月18日 (2009. 2. 18)

(24) 登録日 平成20年12月5日 (2008. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 F 9/40 (2006. 01)
A 6 1 K 31/662 (2006. 01)
A 6 1 K 31/664 (2006. 01)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)
A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

C O 7 F 9/40 C
A 6 1 K 31/662
A 6 1 K 31/664
A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 31/04

請求項の数 34 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-507847 (P2001-507847)
(86) (22) 出願日 平成12年7月5日 (2000. 7. 5)
(65) 公表番号 特表2003-503505 (P2003-503505A)
(43) 公表日 平成15年1月28日 (2003. 1. 28)
(86) 国際出願番号 PCT/US2000/018344
(87) 国際公開番号 W02001/002411
(87) 国際公開日 平成13年1月11日 (2001. 1. 11)
審査請求日 平成15年10月27日 (2003. 10. 27)
(31) 優先権主張番号 60/142, 362
(32) 優先日 平成11年7月6日 (1999. 7. 6)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500361537
メチルジーン・インコーポレーテッド
カナダ国ケベック エイチ4エス 2エイ
1, サンローラン, フレデリック・バンテ
ィング 7 2 2 0
(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫
(74) 代理人 100071124
弁理士 今井 庄亮
(74) 代理人 100076691
弁理士 増井 忠式
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

最終頁に続く

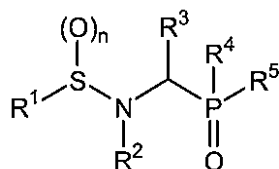
(54) 【発明の名称】 ベーターラクターマーゼのスルフォンアミドメチルホスホン酸阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

(式中、

R¹ は、アントラセニル、フルオレニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、又はイソキサゾリルであり、それらの基の何れかは C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀) アリールカルバモイル、(C₁₋₆) アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀) アレンアシル

アミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されてよく、又は R^1 はフェニル、チエニル、フリル、又はナフチルであり、フェニル、チエニル、フリル、又はナフチルは、ハロ、ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカ
 ンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されてよく；

n は、0、1、また2であり；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され、そのようないずれの基のアリール部分も任意に置換されていてよく；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

R^4 は、OH、F、 SR^7 、及び $N(R^7)_2$ からなる群から選択され；そして

R^5 は、F、 OR^6 、 SR^7 、 $N(R^7)_2$ からなる群から選択され、

但し、 R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく、そして各出現における R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、 R^6 がフェニルの場合は置換されているか；又は R^4 と R^5 は共にFでない)の化合物又はその薬学上受容可能な塩。

【請求項2】

10

20

30

40

50

R^4 が OH である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^5 が OR^6 である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^6 がアリール又はヘテロアリールである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

ヘテロアリール基がピリジル、キノリル、又はイソキノリルであり、その何れかは任意に置換されていてよい、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

塩である、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 7】

R^2 が H である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

n が 2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 がベンゾチエニル、ジベンゾフリル、キノリル、イソキノリル、及びピリジルからなる群から選択され、それらの基の何れかは任意に置換されていてよい、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、及び C_{6-10} アリールからなる群から選択され、それらの基の何れかは任意に置換されていてよい、請求項 1 記載の化合物。

20

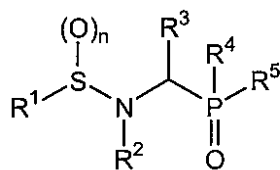
【請求項 11】

≤ -0.6 又は ≥ 0 である $\log P$ 値を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

式 (I) :

【化 2】



(I)

30

(式中、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリール基は C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

40

n は、0、1、また 2 であり；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され、そのようないずれの基のアリール部分も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6})

50

）アルキル、アミノ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、ジ-（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、（ C_{1-6} ）アルキルカルバモイル、（ C_{6-10} ）アリールカルバモイル、（ C_{1-6} ）アルカンアシルアミノ、（ C_{6-10} ）アレンアシルアミノ、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォニル、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アレンスルフォニル、（ C_{6-10} ）アレンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、（ C_{1-6} ）アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（ヘテロアリール）アルキルからなる群から選択され、そのようないずれの基のアリール又はヘテロアリール部分も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキル、ヒドロキシ（ C_{1-6} ）アルキル、アミノ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、ジ-（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、（ C_{1-6} ）アルキルカルバモイル、（ C_{6-10} ）アリールカルバモイル、（ C_{1-6} ）アルカンアシルアミノ、（ C_{6-10} ）アレンアシルアミノ、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォニル、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アレンスルフォニル、（ C_{6-10} ）アレンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、（ C_{1-6} ）アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

R^4 は、 OR^8 であるが、但し、 R^8 は少なくとも一つのクロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基で置換されたフェニル；又はヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキル、ヒドロキシ（ C_{1-6} ）アルキル、アミノ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、ジ-（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、（ C_{1-6} ）アルキルカルバモイル、（ C_{6-10} ）アリールカルバモイル、（ C_{1-6} ）アルカンアシルアミノ、（ C_{6-10} ）アレンアシルアミノ、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォニル、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アレンスルフォニル、（ C_{6-10} ）アレンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、（ C_{1-6} ）アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されてよく；そして

R^5 は、 OR^6 であり、但し、 R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキル、ヒドロキシ（ C_{1-6} ）アルキル、アミノ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、ジ-（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、（ C_{1-6} ）アルキルカルバモイル、（ C_{6-10} ）アリールカルバモイル、（ C_{1-6} ）アルカンアシルアミノ、（ C_{6-10} ）アレンアシルアミノ、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォニル、（ C_{1-6} ）アルカンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アレンスルフォニル、（ C_{6-10} ）アレンスルフォンアミド、（ C_{6-10} ）アル（ C_{1-6} ）アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、（ C_{1-6} ）アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよい）

の化合物又は薬学上受容可能な塩。

【請求項13】

塩である、請求項12記載の化合物。

【請求項 14】

R² が H である、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 15】

n が 2 である、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 16】

R¹ がフェニル、チエニル、フリル、ベンゾチエニル、ジベンゾフリル、ナフチル、キノリル、イソキノリル、ピリジル、及びビフェニルからなる群から選択され、それらの基の何れかは任意に置換されていてよい、請求項 12 記載の化合物。

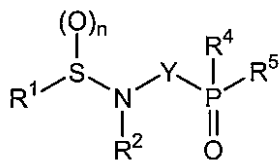
【請求項 17】

R³ が H、C₁₋₆ アルキル、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、及び C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択され、それらの基の何れかは任意に置換されていてよい、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 18】

式 (II) :

【化 3】



(II)

(式中、

R¹ は、ヘテロアリール、ナフチル、アントラセニル、又はフルオレニルであり、但し、ヘテロアリール、ナフチル、アントラセニル、又はフルオレニルは C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀) アリールカルバモイル、(C₁₋₆) アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀) アレンアシルアミノ、(C₁₋₆) アルカンスルフォニル、(C₁₋₆) アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アレンスルフォニル、(C₆₋₁₀) アレンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキルスルフォンアミド、C₁₋₆ アルキルカルボニル、(C₁₋₆) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく ;

n は、0、1、また 2 であり ;

Y は、O、NR⁷、又は S であり ;

R² は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され ;

R⁴ は、OH、F、SR⁷、及び OR⁶ からなる群から選択され ;

R⁵ は、F、OR⁶、SR⁷、及び N(R⁷)₂ からなる群から選択され、但し、

R⁶ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール) アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀) アリールカルバモイル、(C₁₋₆) アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀) アレンアシルアミノ、(C₁₋₆) アルカンスルフォニル、(C₁₋₆) アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アレンスルフォニル、

(C_{6-10}) アレンスルホンアミド、(C_{6-10}) アル(C_{1-6}) アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、(C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく、そして

各出現における R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、 R^4 と R^5 は共に F でない)
の化合物又は薬学上受容可能な塩。

【請求項 19】

Y が NR^7 である、請求項 18 記載の化合物。

10

【請求項 20】

Y が NH である、請求項 19 記載の化合物。

【請求項 21】

アリール又はヘテロアリールが、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルからなる群から別個に選択される1つから3つの置換基により置換されている、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 22】

R^6 が、Cl, NO_2 , 及び F からなる群から別個に選択される1つから3つの置換基により置換されている、請求項 18 記載の化合物。

20

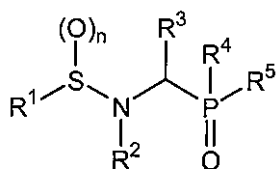
【請求項 23】

ヘテロアリールが、Cl, NO_2 , 及び F からなる群から別個に選択される1つから3つの置換基により置換されている、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 24】

式 (I) :

【化 4】



(I)

30

(式中、

R^1 は、アントラセニル、フルオレニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジリル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、又はイソキサゾリルであり、それらの基の何れかは C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、(C_{6-10}) アル(C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6}) アルキル、アミノ(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ-(C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキルカルバモイル、(C_{6-10}) アリールカルバモイル、(C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、(C_{6-10}) アレンアシルアミノ、(C_{1-6}) アルカンスルフォニル、(C_{1-6}) アルカンスルホンアミド、(C_{6-10}) アレンスルフォニル、(C_{6-10}) アレンスルホンアミド、(C_{6-10}) アル(C_{1-6}) アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、(C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されてよく、又は R^1 はフェニル、チエニル、フリル、又はナフチルであり、フェニル、チエニル、フリル、又はナフチルは、ハロ、ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、(C_{6-10}) アル(C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6}) アルキル、アミノ(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルカルバモイル、(C_{6-10}) アリールカルバモイル、(C_{1-6})

40

50

-6) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されてよく；

n は、0、1、また2であり；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

R^4 は、OH、F、 SR^7 、及び $N(R^7)_2$ からなる群から選択され；そして

R^5 は、F、 OR^6 、 SR^7 、及び $N(R^7)_2$ からなる群から選択され、

但し、 R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく、そして各出現における R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、 R^6 がフェニルの場合は置換されているか；又は R^4 と R^5 は共に F でないか；又はさらに R^2 と R^3 が共に H であり、 R^4 が OH であり、そして R^5 が 4-ニトロフェノキシである場合、 R^1 は 5-ジメチルアミノ-1-ナフチルでない)
の化合物又は薬学上受容可能な塩；及び

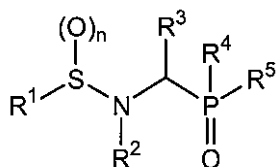
薬学上受容可能な担体又は希釈剤

を含む薬学組成物。

【請求項 25】

式 (I)：

【化 5】



(I)

(式中、

R¹ は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀) アリールカルバモイル、(C₁₋₆) アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀) アレンアシルアミノ、(C₁₋₆) アルカンスルフォニル、(C₁₋₆) アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アレンスルフォニル、(C₆₋₁₀) アレンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキルスルフォンアミド、C₁₋₆ アルキルカルボニル、(C₁₋₆) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

n は、0、1、また 2 であり；

R² は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され、そのようないずれの基のアリール部分も C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀) アリールカルバモイル、(C₁₋₆) アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀) アレンアシルアミノ、(C₁₋₆) アルカンスルフォニル、(C₁₋₆) アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アレンスルフォニル、(C₆₋₁₀) アレンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキルスルフォンアミド、C₁₋₆ アルキルカルボニル、(C₁₋₆) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール) アルキルからなる群から選択され、いずれの基も C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀) アリールカルバモイル、(C₁₋₆) アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀) アレンアシルアミノ、(C₁₋₆) アルカンスルフォニル、(C₁₋₆) アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アレンスルフォニル、(C₆₋₁₀) アレンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキルスルフォンアミド、C₁₋₆ アルキルカルボニル、(C₁₋₆) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

R⁴ は、OR⁸ であるが、但し、R⁸ は少なくとも一つのクロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基で置換されたフェニル；ヘテロアリールからなる群から選択され、C₁₋₆ アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀ アリール、(C₆₋₁₀) アル(C₁₋₆) アルキル

、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキルカルバモイル、(C_{6-10}) アリールカルバモイル、(C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、(C_{6-10}) アレンアシルアミノ、(C_{1-6}) アルカンスルフォニル、(C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、(C_{6-10}) アレンスルフォニル、(C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、(C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、(C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されてよく；そして

R^5 は、 OR^6 であり、但し、 R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラキル、(ヘテロアリール) アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリールも C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、(C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキルカルバモイル、(C_{6-10}) アリールカルバモイル、(C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、(C_{6-10}) アレンアシルアミノ、(C_{1-6}) アルカンスルフォニル、(C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、(C_{6-10}) アレンスルフォニル、(C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、(C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、(C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

但し、 R^2 と R^3 が共にHであり、 R^5 がOHであり、そして R^4 が4-ニトロフェノキシである場合、 R^1 は5-ジメチルアミノ-1-ナフチルでない

の化合物又は薬学上受容可能な塩；及び

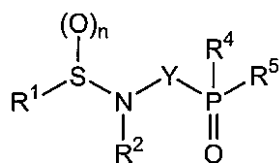
薬学上受容可能な担体又は希釈剤

を含む薬学組成物。

【請求項 26】

式 (II)：

【化 6】



(II)

(式中、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、(C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキルカルバモイル、(C_{6-10}) アリールカルバモイル、(C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、(C_{6-10}) アレンアシルアミノ、(C_{1-6}) アルカンスルフォニル、(C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、(C_{6-10}) アレンスルフォニル、(C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、(C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、(C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

n は、0、1、また2であり；

Yは、O、NR⁷、又はSであり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R⁴及びR⁵は、OH、F、SR⁷、N(R⁷)₂、及びOR⁶からなる群から別個に選択され、

但し、

R⁶は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分もC₁₋₆アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀アリール、(C₆₋₁₀)アル(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、アミノ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀)アリールカルバモイル、(C₁₋₆)アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀)アレンアシルアミノ、(C₁₋₆)アルカンスルフォニル、(C₁₋₆)アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀)アレンスルフォニル、(C₆₋₁₀)アレンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀)アル(C₁₋₆)アルキルスルフォンアミド、C₁₋₆アルキルカルボニル、(C₁₋₆)アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく、そして各出現におけるR⁷は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R⁴とR⁵は共にFでないか又はR⁴とR⁵は共にOHでない

の化合物又は薬学上受容可能な塩；及び

薬学上受容可能な担体又は希釈剤

を含む薬学組成物。

【請求項27】

抗生物質をさらに含む、請求項24-26の何れか1項記載の薬学組成物。

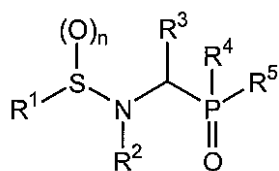
【請求項28】

抗生物質がβ-ラクタム抗生物質である、請求項27記載の薬学組成物。

【請求項29】

式(I)：

【化7】



(I)

(式中、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、アリール又はヘテロアリール基はC₁₋₆アルキル、ハロ、ハロアルキル、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀アリール、(C₆₋₁₀)アル(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、アミノ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルカルバモイル、(C₆₋₁₀)アリールカルバモイル、(C₁₋₆)アルカンアシルアミノ、(C₆₋₁₀)アレンアシルアミノ、(C₁₋₆)アルカンスルフォニル、(C₁₋₆)アルカンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀)アレンスルフォニル、(C₆₋₁₀)アレンスルフォンアミド、(C₆₋₁₀)アル(C₁₋₆)アルキルスルフォンアミド、C₁₋₆アルキルカルボニル、(C₁₋₆)アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される1つから3つの置換基により任意に置換されていてよく；

n は、0、1、また 2 であり；

R² は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され、但し、そのような基のアリール部分は C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（ヘテロアリール）アルキルからなる群から選択され、いずれの基も C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

R⁴ は、OH であり；

R⁵ は、OR⁶ であり、R⁶ はアリール、ピリジル、キノリル、イソキノリルからなる群から選択され、そのような基のいずれも C_{1-6} アルキル、ハロ、ハロアルキル、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリール、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、 (C_{6-10}) アリールカルバモイル、 (C_{1-6}) アルカンアシルアミノ、 (C_{6-10}) アレンアシルアミノ、 (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、 (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アレンスルフォニル、 (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、 (C_{6-10}) アル (C_{1-6}) アルキルスルフォンアミド、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アシルオキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ウレイド及びニトロからなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基により任意に置換されていてよく；

但し、R⁶ がフェニルの場合は置換されており；そしてさらに R² と R³ が共に H であり、R⁵ が 4-ニトロフェノキシの場合、R¹ は 5-ジメチルアミノ-1-ナフチルではない）
の化合物又はその薬学上受容可能な塩。

【請求項 30】

R¹ が任意に置換されたベンゾチエニルである、請求項 29 記載の化合物。

【請求項 31】

非ヒト哺乳動物において細菌の成長を阻害するための、請求項 1、12、18 又は 29 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 32】

アリール又はヘテロアリール基が、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、カルボキシ

10

20

30

40

50

、及びアルコキシカルボニルからなる群から別個に選択される1つから3つの置換基により任意に置換されている、請求項1記載の化合物。

【請求項33】

R⁶が、Cl, NO₂, 及びFからなる群から別個に選択される1つから3つの置換基により任意に置換されたフェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項34】

ヘテロアリール基が、Cl, NO₂, 及びFからなる群から別個に選択される1つから3つの置換基により任意に置換された、請求項32記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

発明の分野

本発明は、細菌の抗生物質耐性に関する。より特定すれば、本発明は、細菌の抗生物質耐性を圧倒する組成物及び方法に関する。

【0002】

関連技術の簡単な概要

細菌の抗生物質耐性は近代のヘルスケアに対してのもっとも重大な脅威の一つになった。Cohen, Science 257:1051-1055 (1992) は、耐性菌により引き起こされる感染が頻繁に長い入院、高い死亡率及び治療費の増大をもたらすことを開示する。Neu, Science 257:1064-1073 (1992) は、新規な抗生物質の要求が継続することになるが、それは細菌が新規な作用薬をすぐに無能にさせる耐性を発揮する重大な能力を有するためであることを開示する。

20

【0003】

現在の危機は、細菌の耐性に必須の機構を解明するための様々な努力を刺激してきた。Coulton et al., Progress in Medicinal Chemistry 31:297-349 (1994) は、ペニシリンとセファロスポリンの広範囲の使用が、多数の現在使用される抗生物質に共通のβ-ラクタムの加水分解を触媒する細菌の酵素のファミリーであるβ-ラクタマーゼの出現をもたらしたと教示する。より最近、Dudley, Pharmacotherapy 15:9S-14S (1995) は、β-ラクタマーゼにより媒介される耐性が、細菌の抗生物質耐性の発揮の中心において決定的な側面であることを開示する。

30

【0004】

β-ラクタマーゼ阻害剤の開発を通してこの問題に接近する試みは、成功を制限していた。Sutherland, Trends Pharmacol. Sci. 12:227-232 (1991) は、Streptomyces clavuligerusの代謝産物である、最初の臨床上有用なβ-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸の開発を論じる。Coulton et al. (前記) は、現在利用可能な、2つの半合成阻害剤、スルバクタム及びタゾバクタムを開示する。Coulton et al. (前記) は、β-ラクタマーゼ感受性抗生物質との組み合わせにおいて、β-ラクタマーゼ阻害剤がβ-ラクタマーゼ酵素により抗生物質不活性化を妨害し、それにより、β-ラクタマーゼ生産菌に対して協同効果を生じることも教示する。

40

【0005】

Li et al., Bioorg. Med. Chem. 5(9):1783-1788 (1997) は、β-ラクタマーゼ酵素がホスホン酸モノエステルにより阻害されることを開示する。Li et al. は、良好な阻害活性がアミド側鎖を有する化合物により達成されるが、そのような化合物は加水分解不安定性の欠点をもつことを教示する。Li et al. は、ベンジルスルホンアミドメチルホスホン酸モノエステルが良好な加水分解安定性を呈するが、相当するベンジルアミドメチルホスホン酸モノエステルよりも、β-ラクタマーゼ酵素に対して顕著に弱い能力であることも開示する。Dryjanski and Pratt, Biochemistry 34:3569-3575 (1995) は、p-ニトロフェニル [(ダンシルアミド) メチル] ホスホン酸が逆にP99

50

β-ラクタマーゼ酵素を不活性化することを教示し、そして該酵素の第2の結合部位へのリガンドの相互作用を研究するための機械作用探針としてのその使用を記載する。

【0006】

ほんのわずかなβ-ラクタマーゼの利用性は、しかしながら、様々な新規かつ異なる阻害剤が必要になったために、β-ラクタマーゼの一定に増大した多様性に逆らうのには不十分である。よって、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤を同定する可能性に関する要求が存在する。完全な合成阻害剤の開発はこの要求に合わせることを助長する。

【0007】

発明の簡単な概要

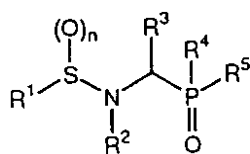
本発明は新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤を提供するが、天然生成物及び現在利用可能な半合成β-ラクタマーゼ阻害剤に構造上関連性がなく、そしてβ-ラクタムファーマコフォアを必要としない。

【0008】

第1の側面において、本発明は、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤を提供する。本発明の一つの態様において、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤は、式(I)：

【0009】

【化4】



(I)

【0010】

(式中、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

nは、0、1、また2であり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R⁴は、OH、F、SR⁷、及びN(R⁷)₂からなる群から選択され；そしてR⁵は、F、OR⁶、SR⁷、N(R⁷)₂からなる群から選択され、但し、R⁶は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も任意に置換されていてよく、そして各出現におけるR⁷は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、R⁴とR⁵は共にFでなく、さらにR²とR³が共にHであり、R⁴がOHであり、そしてR⁵が4-ニトロフェノキシである場合、R¹は5-ジメチルアミノ-1-ナフチルでない)

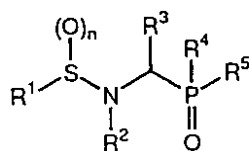
の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩である。

【0011】

別の態様において、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤は、式(I)：

【0012】

【化5】



(I)

【0013】

(式中、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

n は、0、1、また2であり；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され、そのようないずれの基のアリール部分も任意に置換されていてよく；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（ヘテロアリール）アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R^4 は、 OR^8 であるが、但し、 R^8 は少なくとも一つのクロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基で置換されたフェニル；ヘテロアリール；及び置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；そして R^5 は、 OR^6 であり、但し、 R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリールも任意に置換されていてよい）

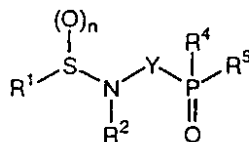
の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩である。

【0014】

さらに別の態様において、新規な β -ラクタマーゼ阻害剤は、式（II）：

【0015】

【化6】



(II)

【0016】

(式中、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

n は、0、1、また2であり；

Y は、O、 NR^7 、又はSであり；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（ヘテロアリール）アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R^4 と R^5 は、OH、F、 SR^7 、 $N(R^7)_2$ 及び OR^6 からなる群から選択され、但し、 R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も任意に置換されていてよく、そして各出現における R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、 R^4 と R^5 は共にFでないか又は共にOHでない）

の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩である。

【0017】

10

20

30

40

50

第2の側面において、本発明は、式(I)又は式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩、及び薬学上受容可能な担体又は希釈剤を含む薬学組成物を提供する。

【0018】

第3の側面において、本発明は、細菌の成長を阻害する方法を提供し、そのような方法は、細菌細胞培養物又は細菌感染細胞培養物、組織、又は生物に、式(I)又は式(II)のβ-ラクタマーゼ阻害剤を投与することを含む。

【0019】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、細菌の抗生物質耐性に関する。より特定すれば、本発明は、細菌の抗生物質耐性を圧倒する組成物及び方法に関する。この明細書において認識された特許及び公開は、この分野における知見を示し、そしてそれらの全体に関して引用により本明細書に編入される。矛盾する場合、本開示が優勢である。

【0020】

本発明は新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤を提供するが、天然生成物及び現在利用可能な半合成β-ラクタマーゼ阻害剤に構造上関連性がなく、そしてβ-ラクタムファーマコフォアを必要としない。これらの新規な阻害剤の特定の態様は、細菌のDD-ペプチダーゼを結合するかもしれず、即ち、β-ラクタマーゼ阻害剤として並びに抗生物質として作用する可能性があるかもしれない。

【0021】

Li et al., Bioorg. Med. Chem. 5 (9) : 1783-1788 (1997)、及びDryjanski and Pratt, Biochemistry 34 : 3569-3575 (1995)は、β-ラクタマーゼ酵素が4-ニトロフェニルN-(フェニルメチルスルフォニル)アミノメチルホスホン酸及びp-ニトロフェニル[(ダンシルアミド)メチル]ホスホン酸各々により不活性化されることを教示する。これらの酵素阻害活性にも拘わらず、しかしながら、どの化合物も、抗生物質と共に細菌感染細胞培養物に投与した時に、協同効果を生じるのに有効でない(表1、化合物1及び72を参照)。対照的に、本発明の発明者らは、アリール及び(ヘテロアリール)ースルフォニアミドメチルホスホン酸モノエステルが、インビトロにおいて酵素活性を阻害すると共に細胞培養物中において抗生物質の能力も増強することを、驚くことに発見した。

【0022】

本発明のために、以下の定義が使用される：

本明細書において使用されるとおり、用語「β-ラクタマーゼ阻害剤」は、β-ラクタマーゼ活性を阻害することができる、本明細書において定義した構造を有する化合物であることを特定するのに使用される。β-ラクタマーゼを阻害することは、クラスA、B、C又はDのβ-ラクタマーゼの活性を阻害することを意味する。好ましくは、抗微生物の適用のためには、そのような阻害は100マイクログラム/mLより下、より好ましくは30マイクログラム/mLより下、そしてもっとも好ましくは10マイクログラム/mLより下の50%阻害濃度であるべきである。用語「クラスA」、「クラスB」、「クラスC」、及び「クラスD」のβ-ラクタマーゼは、当業者には理解され、そしてWaley, The Chemistry of β-Lactamase, Page Ed., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228の記載において見いだすことができる。

【0023】

本発明のいくつかの態様において、β-ラクタマーゼ阻害剤は細菌の細胞壁結合酵素を阻害することにより抗生物質として作用することができてよい。即ち、用語β-ラクタマーゼは、そのような二重作用性阻害剤を包含することを意図する。特定の好ましい態様において、β-ラクタマーゼ阻害剤は、D-アラニル-D-アラニン-カルボキシペプチダーゼ/トランスペプチダーゼ(以後DD-ペプチダーゼ)を阻害することができてよい。

用語「DD-ペプチダーゼ」は、その通常の意味において、細菌の細胞壁生合成に關与するペニシリン結合性蛋白質を意味するのに使用される（例えば、Ghy sen, Pros pect. Biotech nol. 128:67-95 (1987)を参照）。特定の好ましい態様において、阻害されるかもしれないD-アラニル-D-アラニン-カルボキシペプチダーゼ／トランスペプチダーゼは、StreptomycesのR61 DD-ペプチダーゼである。この酵素は細菌のシグナルペプチダーゼによる活性部位機構の保存性を有する（例えば、Black et al., Current Pharamaceu tical Design 4:133-154 (1998); Dalbey et al., Protein Science 6:1129-1136 (1997)を参照）。よって、本発明のβ-ラクタマーゼ阻害剤は細菌のシグナルペプチダーゼの阻害が可能であってもよいかもしれない。

10

【0024】

本明細書にて使用されるとおり、用語「β-ラクタマーゼ」は、β-ラクタム抗生物質を不活性化することができる蛋白質を意味する。一つの好ましい態様において、β-ラクタマーゼはβ-ラクタム抗生物質のβ-ラクタム環の加水分解を触媒する酵素である。特定の好ましい態様において、β-ラクタマーゼは微生物のものである。特定の他の好ましい態様において、β-ラクタマーゼはセリンβ-ラクタマーゼである。そのような好ましいβ-ラクタマーゼの例はよく知られており、例えばWaley, The Chemist ry of β-Lactamase, Page Ed., Chapman & Hal l, London, (1992) 198-228において開示される。特に好ましい態様 20 において、β-ラクタマーゼはEnterobacter cloacae P99（以後P99β-ラクタマーゼ）のクラスCのβ-ラクタマーゼ、又はTEM-2プラスミドのクラスAのβ-ラクタマーゼ（以後TEMβ-ラクタマーゼ）である。

20

【0025】

本明細書にて使用されるとおり、用語「生物」は、あらゆる多細胞生物を意味する。好ましくは、上記生物は、動物、より好ましくは哺乳類、そしてもっとも好ましくはヒトである。

【0026】

本明細書にて用いられる用語「アルキル」は、1から12の炭素原子、好ましくは1-8の炭素原子、より好ましくは1-6の炭素原子を有する直鎖及び分枝脂肪族の基を意味し、一つ、二つ又は三つの置換基で任意に置換されていてよい。他に特定しなければ、上記アルキル基は飽和、未飽和、又は部分的に未飽和であってよい。本明細書にて使用されるとおり、よって、用語「アルキル」は、アルケニル及びアルキニル基、並びに飽和したアルキル基を含むことを特に意図する。好ましいアルキル基は、限定ではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、イソブチル、ペンチルヘキシル、ビニル、アリル、イソブテニル、エチニル、及びプロピニルを含む。

30

【0027】

本明細書において用いられるとおり、「置換された」アルキル、シクロアルキル、アリール、又は複素環基は、1から約4の間、好ましくは1から約3の間、より好ましくは1又は2の非水素置換基を有するものである。適切な置換基は、限定ではないが、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、アルキル、アルカリル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンスルフォニル、アレンスルフォニル、アルカンスルフォンアミド、アレンスルフォンアミド、アラルキルスルフォンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ、及びウレイド基を含む。

40

【0028】

本明細書において用いられるとおり、用語「シクロアルキル」は、3から12、好ましくは3から8の炭素の飽和及び部分的に未飽和の環状炭化水素基を含み、但し、上記シクロアルキル基は付加的に任意に置換されていてよい。好ましいシクロアルキル基は、限定で

50

はないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキシニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。

【0029】

「アリール」基は、一つから三つの芳香族基を含む C_6-C_{14} 芳香族モイエティであり、任意に置換されていてよい。好ましくは、アリール基は C_6-C_{10} のアリール基である。好ましいアリール基は、限定ではないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフルオレニルを含む。「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、アルキル基に共有結合したアリール基を含み、各々は別個に任意に置換されているか又は未置換であってよい。好ましくは、アラルキル基は、 C_{1-6} アルキル (C_{6-10}) アリールであり、限定ではないが、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む。「アルカリル」又は「アルキルアリール」は、一つ又は複数の置換基を有するアリール基である。アルカリル基の例は、限定ではないが、トリル、キシリル、メシチル、エチルフェニル、第三級ブチルフェニル、及びメチルナフチルを含む。

10

【0030】

「複素環」基は、約3から約8の原子を有する環状構造であって、但し一つ又は複数の原子が、N、O、及びSからなる群から選択される。複素環基は、炭素上でオキソ又は上記置換基の一つにより任意に置換されてよい。複素環基は、窒素上でアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アリールスルフォニル、アリールカルボニル、アリールスルフォニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、又はイオウ上でオキソ又は低級アルキルで置換されていてもよい。好ましい複素環基は、限定ではないが、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノイル、及びモルホリノを含む。

20

【0031】

特定の好ましい態様において、複素環基はヘテロアリール基である。本明細書にて使用されるとおり、用語「ヘテロアリール」は、5から14の環原子、好ましくは5、6、9、又は10の環状原子；環状アレイに共通の6、10、又は14の π 電子；及び炭素原子に加えてN、O、及びSからなる群から選択される一つから約三つのヘテロ原子を有する基を意味する。好ましいヘテロアリール基は、限定ではないが、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、及びイソキサゾリルを含む。

30

【0032】

特定の他の好ましい態様において、複素環基は、アリール又はヘテロアリール基に融合される。そのような融合したヘテロアリールの例は、限定ではないが、テトラヒドロキノリン及びジヒドロベンゾフランを含む。

【0033】

本明細書にて用いられるとおり、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、又はヨウ素を意味する。

本明細書にて用いられるとおり、用語「アリール」は、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル置換基を意味する。

40

【0034】

用語「アシルアミノ」は、窒素原子に付加されたアミド基を意味する。用語「カルバモイル」は、カルボニル炭素原子に付加されたアミド基を意味する。アシルアミノ又はカルバモイル置換基の窒素原子は、付加的に置換されてよい。用語「スルフォンアミド」は、イオウ又は窒素原子の何れかにより付加されたスルフォンアミド置換基を意味する。用語「アミノ」は、 NH_2 、アルキルアミノ、アリールアミノ、及び環状アミノ基を含むことを意味する。

【0035】

本明細書にて用いられる用語「ウレイド」は、置換されたか又は未置換の尿素モイエティ

50

を意味する。

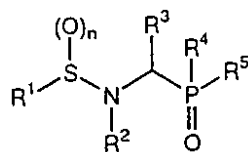
【0036】

化合物

第1の側面において、本発明は、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤を提供する。本発明の一つの態様において、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤は、式(I)：

【0037】

【化7】



(I)

10

【0038】

(式中、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

nは、0、1、また2であり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R⁴は、OH、F、SR⁷、及びN(R⁷)₂からなる群から選択され；そしてR⁵は、F、OR⁶、SR⁷、N(R⁷)₂からなる群から選択され、但し、R⁶は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も任意に置換されていてよく、そして各出現におけるR⁷は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、R⁴とR⁵は共にFでなく、そしてさらにR²とR³が共にHであり、R⁴がOHであり、そしてR⁵が4-ニトロフェノキシである場合、R¹は5-ジメチルアミノ-1-ナフチルでない)

の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩である。

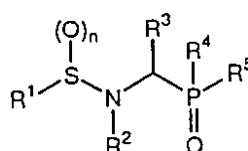
【0039】

別の態様において、新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤は、

式(I)：

【0040】

【化8】



(I)

40

【0041】

(式中、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

nは、0、1、また2であり；

Yは、O、NR⁷、又はSであり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

50

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（ヘテロアリール）アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R^4 は、 OR^8 であるが、但し、 R^8 は少なくとも一つのクロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基で置換されたフェニル；ヘテロアリール；及び置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；そして R^5 は、 OR^6 であり、但し、 R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリールも任意に置換されていてよい）

の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩である。

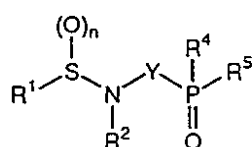
10

【0042】

さらに別の態様において、新規な β -ラクタマーゼ阻害剤は、式（II）：

【0043】

【化9】



(II)

【0044】

（式中、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

n は、0、1、また2であり；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（ヘテロアリール）アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R^4 と R^5 は、OH、F、 SR^7 、 $N(R^7)_2$ 及び OR^6 からなる群から選択され、但し、

30

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も任意に置換されていてよく、そして各出現における R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

但し、 R^4 と R^5 は共にFでないか又は共にOHでない）

の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩である。

【0045】

式（I）又は式（II）の化合物に関しては、以下の好ましい値が適用可能である：

特定の好ましい態様において、 R^1 は、 C_{6-14} アリール、より好ましくは C_{6-10} アリール、もっとも好ましくはフェニル又はナフチルであり、何れかが置換されていてよい。特定の他の態様において、 R^1 は、ヘテロアリール又は未置換のヘテロアリールである。好ましくは、ヘテロアリール基は、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、キノリル、イソキノリル、及びチアゾリルからなる群から選択される。特定の特に好ましい態様において、ヘテロアリール基は、チエニル又はベンゾチエニルである。

40

【0046】

置換されたアリール又はヘテロアリール基は、一つ又は複数、好ましくは一つから約三つ、より好ましくは一つ又は二つの置換基を有し、好ましくは、 C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルキル；ハロ、好ましくはCl、Br、又はF；ハロアルキル、好ましくは（ハロ） $_{1-5}$ （ C_{1-6} ）アルキル、より好ましくは（ハロ） $_{1-5}$ （ C_{1-3} ）アルキル、そしてもっとも好ましくは CF_3 ； C_{1-6} アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、又はベンジ

50

ルオキシ； C_{6-10} アリールオキシ、好ましくはフェノキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル、好ましくは C_{1-3} アルコキシカルボニル、もっとも好ましくはカルボメトキシ又はカルボエトキシ； C_{6-10} アルコキシ、好ましくはフェニル；(C_{6-10})アル(C_{1-6})アルキル、好ましくは(C_{6-10})アル(C_{1-3})アルキル、より好ましくはベンジル、ナフチルメチル又はフェネチル；ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、好ましくはヒドロキシ(C_{1-3})アルキル、より好ましくはヒドロキシメチル；アミノ(C_{1-6})アルキル、好ましくはアミノ(C_{1-3})アルキル、より好ましくはアミノメチル；(C_{1-6})アルキルアミノ、好ましくはメチルアミノ、エチルアミノ、又はプロピルアミノ；ジ- (C_{1-6})アルキルアミノ、好ましくはジメチルアミノ又はジエチルアミノ；(C_{1-6})アルキルカルバモイル、好ましくはメチルカルバモイル、又はベンジルカルバモイル；(C_{6-10})アリールカルバモイル、好ましくはフェニルカルバモイル；(C_{1-6})アルカンアシルアミノ、好ましくはアセチルアミノ；(C_{6-10})アレンアシルアミノ、好ましくはベンゾイルアミノ；(C_{1-6})アルカンスルフォニル、好ましくはメタンスルフォニル；(C_{1-6})アルカンスルフォンアミド、好ましくはメタンスルフォンアミド；(C_{6-10})アレンスルフォニル、好ましくはベンゼンスルフォニル又はトルエンスルフォニル；(C_{6-10})アレンスルフォンアミド、好ましくはベンゼンスルフォニル又はトルエンスルフォニル；(C_{6-10})アル(C_{1-6})アルキルスルフォンアミド、好ましくはベンジルスルフォンアミド； C_{1-6} アルキルカルボニル、好ましくは C_{1-3} アルキルカルボニル、より好ましくはアセチル；(C_{1-6})アシルオキシ、好ましくはアセトキシ；シアノ；アミノ；カルボキシ；ヒドロキシ；ウレイド；及びニトロからなる群から選択される。

【0047】

好ましくは、 n は1又は2である。より好ましくは、 n は2である。

R^2 は、H； C_{1-8} アルキル、好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキル； C_{3-8} シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル；(C_{6-10})アル(C_{1-6})アルキル、好ましくは(C_{6-10})アルキル、好ましくは(C_{6-10})アル(C_{1-3})アルキル、より好ましくはベンジル；及び C_{6-10} アリール、好ましくはフェニルからなる群から選択され；何れの基も任意に置換されてよい。より好ましくは、 R^2 は、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル又はベンジルの一つである。もっとも好ましくは、 R^2 はHである。

【0048】

R^3 は、好ましくは、H； C_{1-8} アルキル、好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキル； C_{3-8} シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル；(C_{6-10})アル(C_{1-6})アルキル、好ましくは(C_{6-10})アル(C_{1-3})アルキル、より好ましくはベンジル；一つ又は複数、好ましくは一つから約三つ、より好ましくは一つ又は二つのN、O、又はSからなる群から別個に選択される環状原子を有する複素環；複素環(C_{1-6})アルキル、好ましくは複素環(C_{1-3})アルキル；及び C_{6-10} アリール、好ましくはフェニルからなる群から選択され；何れの基も任意に置換されてよい。より好ましくは、 R^3 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ブチル、フェニル、又はベンジルの一つである。

【0049】

特定の他の好ましい態様において、 R^2 及び R^3 は、それらが付加することにより窒素含有複素環を形成する炭素及び窒素原子と一緒にいる。好ましくは、複素環は、4-から7-員環、より好ましくは5-又は6-員環である。

【0050】

特定の好ましい態様において、 R^4 は好ましくはOHである。特定の他の好ましい態様において、 R^4 は OR^8 であり、但し、 R^8 は、好ましくは、フェニル又はヘテロアリールからなる群から選択され、各々は任意に置換されていてよい。 R^8 がフェニルの場合、当該フェニル基は、好ましくは、少なくとも一つのエステル、アミド、クロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基；より好ましくは、少なくとも一つのクロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基；そしてもっとも好ましくは、少なくとも一つのニトロ置換基で置換される。

【0051】

R^5 は、F、 OR^6 、 SR^7 、 $N(R^7)_2$ からなる群から選択され、 R^6 及び R^7 は以下に定義されるとおりである。より好ましくは、 R^5 はF又は OR^6 である。特定の特に好ましい態様において、 R^5 は良好な脱離基である。脱離基の能力は当業者には理解され、そして March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons, 1985, pp310-316 に一般的な記載がある。本発明のこの態様による化合物は、酵素上の求核性残基、例えばセリンによる攻撃に供され、該酵素の不可逆な不活性化をもたらす。

【0052】

R^6 は、好ましくは、 C_{1-8} アルキル、好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキル； C_{3-8} シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロフェニル、又はシクロヘキシル； (C_{6-10}) アル（ C_{1-6} ）アルキル、好ましくは (C_{6-10}) アル（ C_{1-3} ）アルキル、より好ましくはベンジル；一つ又は複数、好ましくは一つから約三つ、より好ましくは一つ又は二つのN、O、又はSからなる群から別個に選択される環状原子を有する複素環；複素環（ C_{1-6} ）アルキル、好ましくは複素環（ C_{1-3} ）アルキル；及び C_{6-10} アリール、好ましくはフェニルからなる群から選択され；何れの基も任意に置換されてよい。好ましくは、複素環基はヘテロアリールである。

【0053】

より好ましくは、 R^6 は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであり、各々は一つから約三つの、より好ましくは一つ又は二つの置換基により任意に置換されていてよく、好ましくは、 C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルキル；ハロ、好ましくはCl、Br、又はF；ハロアルキル、好ましくは（ハロ） $_{1-5}$ （ C_{1-6} ）アルキル、より好ましくは（ハロ） $_{1-5}$ （ C_{1-3} ）アルキル、及びもっとも好ましくは CF_3 ； C_{1-6} アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、又はベンジルオキシ； C_{6-10} アリールオキシ、好ましくはフェノキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル、好ましくは C_{1-3} アルコキシカルボニル、もっとも好ましくはカルボメトキシ又はカルボエトキシ； C_{6-10} アリール、好ましくはフェニル； (C_{6-10}) アル（ C_{1-6} ）アルキル、好ましくは (C_{6-10}) アル（ C_{1-3} ）アルキル、より好ましくはベンジル、ナフチルメチル又はフェネチル；ヒドロキシ（ C_{1-6} ）アルキル、好ましくはヒドロキシ（ C_{1-3} ）アルキル、より好ましくはヒドロキシメチル；アミノ（ C_{1-6} ）アルキル、好ましくはアミノ（ C_{1-3} ）アルキル、より好ましくはアミノメチル； (C_{1-6}) アルカンスルフォニル、好ましくはメタンスルフォニル； (C_{1-6}) アルカンスルフォンアミド、好ましくはメタンスルフォンアミド； (C_{6-10}) アレンスルフォニル、好ましくはベンゼンスルフォニル又はトルエンスルフォニル； (C_{6-10}) アレンスルフォンアミド、好ましくはベンジルスルフォンアミド； C_{1-6} アルキルカルバモイル、好ましくはメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、又はベンジルカルバモイル； C_{6-10} アリールカルバモイル、好ましくはベンジルカルバモイル； (C_{1-6}) アルカン-アシルアミノ、好ましくはアセチルアミノ； (C_{6-10}) アレン-アシルアミノ、好ましくはベンジオールアミノ； C_{1-6} アルキルカルボニル、好ましくは C_{1-3} アルキルカルボニル、より好ましくはアセチル；シアノ；アミノ；カルボキシ；ヒドロキシ；及びニトロからなる群から選択される。

【0054】

もっとも好ましくは、 R^6 は、ハロ、好ましくはクロロ又はフルオロ；ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル；ニトロ；シアノ；アシル；カルボキシ；及びアルコキシカルボニルからなる群から選択される一つ又は複数の置換基で置換されたアリール又はヘテロアリール基である。より好ましくは、上記アリール又はヘテロアリール基は、一つ又は複数のクロロ、フルオロ、又はニトロ置換基を有する。もっとも好ましくは、 R^6 は、ニトロフェニルペンタフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、ピリジル、クロロピリジル、イソキノリル、及びキノリルからなる群から選択される。

【0055】

R^7 は、好ましくは、H； C_{1-8} アルキル、好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_1

10

20

30

40

50

-₄アルキル；C₃₋₈シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロフェニル、又はシクロヘキシル；(C₆₋₁₀)アル(C₁₋₆)アルキル、好ましくは(C₆₋₁₀)アル(C₁₋₃)アルキル、より好ましくはベンジル；及びC₆₋₁₀)アリール、好ましくはフェニルからなる群から選択され；何れも任意に置換されていてよい。

【0056】

式(I I)の化合物に関しては、YはO、NR⁷、又はSである。好ましくは、YがNR⁷であり、但し、R⁷は上記の定義のとおりである。特定の特に好ましい態様において、YはNHである。

【0057】

本発明の発明者らは、β-ラクタマーゼ阻害剤の親水性(log Pとして測定された)とそれらの生物学上の効果(実施例において記載されるとおりの協同効果として表現される)の間の相関を発見した。上記相関(図1を参照)はVの形状の曲線であり、その点が約0.4のlog P値においてx軸を横切り、そしてそのアームが-0.4から+0.6に拡大する。構造-活性の関係におけるこの観察された傾向に基づき、本発明のβ-ラクタマーゼ阻害剤は、高い負又は正のlog P値を有する。好ましくは、上記阻害剤に関するlog Pは≤-0.6又は≥0、より好ましくは≤-1又は≥0.2、さらにより好ましくは≤-1.2又は≥0.4、そしてもっとも好ましくは≤-1.4又は≥0.6である。Nikaido and Vaara, Microbiological Reviews 49, 1-32 (1985)、及びLivermore, Scad. J. Infect. Dis., Suppl. 74, 15-22 (1991)は、親水性及び細胞透過性が抗微生物剤の挙動を支配することを教示する。

【0058】

式(I)の化合物は、好ましくは一酸(monocarboxylic acids)(R⁴=OH)である。特定の好ましい態様において、β-ラクタマーゼ阻害剤は、式(I)の化合物の塩であり、該塩は式(I)の化合物を塩基で処理してホスホン酸水素原子を除去することにより形成される。式(I)の化合物の脱プロトン化に使用してよい塩基の非限定例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムである。好ましくは、それにより導入されるカウンターイオンは薬学上受容可能なカウンターイオンであり、限定ではないが、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、又はアンモニウムを含む。

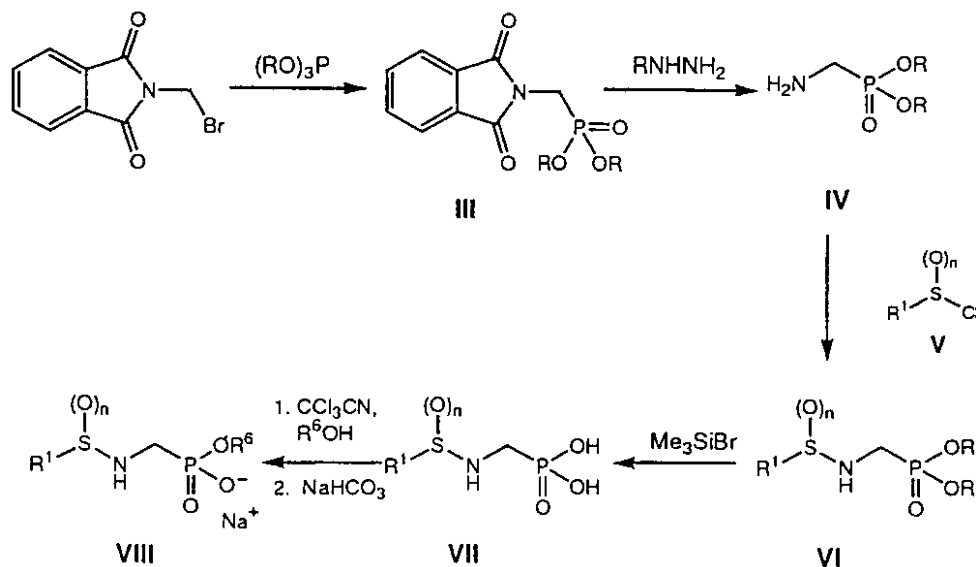
【0059】

R³=Hの式(I)の化合物は、スキム1に描写された一般的合成経路に従う特に好ましい態様にて製造することができる。即ち、プロモメチルフタルイミドの亜燐酸塩、例えばトリエチルホスファイトとのアルブーゾフ反応が、好ましくは上昇温度、例えば145℃にて、溶剤、例えばキシレン中で実施されて、フタルイミドメチルホスホン酸IIIを提供する。IIIのヒドラジン、例えばメチルヒドラジンによるアルコール溶剤、例えばメタノール中での処理は、フタルイミドをもたらし、アミノメチルホスホン酸IVを提供する。IVの、一般式Vのスルフォニルクロリド、スルフィニルクロリド、又はスルフェニルクロリドによる、有機溶剤、例えばメチレンクロリド中での、そして塩基、例えばトリエチルアミン存在下での処理は、N-スルフォニル、N-スルフィニル、又はN-スルフェニル-アミノメチルホスホン酸VIを提供する。VIの、シリルハライド、例えばトリメチルシリルハライドとの室温における溶剤、例えばメチレンクロリドによる処理は、ホスホン酸エステルの分割をもたらし、ホスホン酸VIIを提供する。ピリジン中でのVIIのトリクロロアセトニトリルによるインサイチュの活性化、続く100℃におけるアリール又はヘテロアリールアルコール、例えばフェノール又は置換されたフェノールによる処理は、アリール又はヘテロアリールホスホン酸を提供する。水性塩基、例えば重炭酸ナトリウムによる処理は、次にナトリウム塩VII Iを提供するが、式(I)の化合物に相当し、但し、R²=R³=Hである。

スキム1

【0060】

【化 10】



10

【0061】

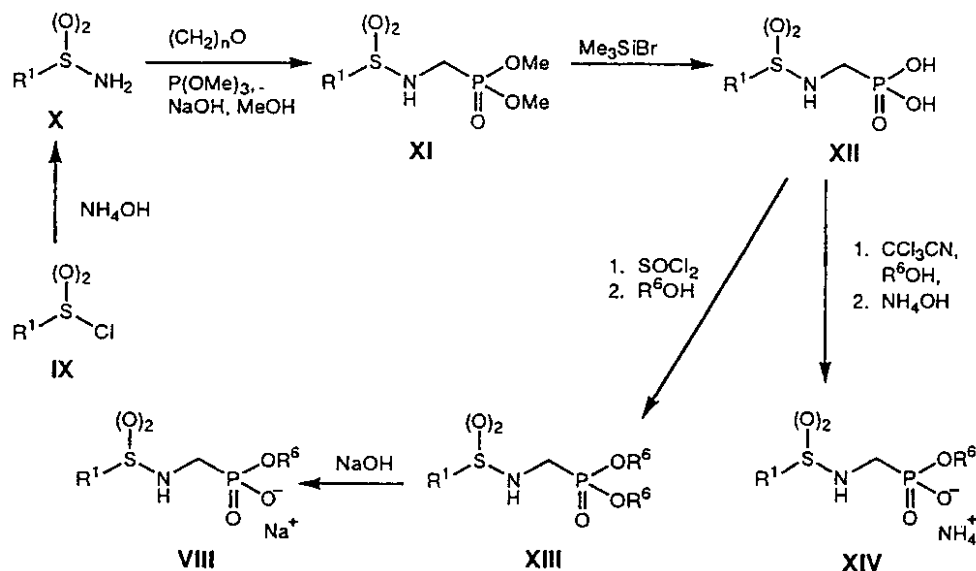
特定の他の好ましい態様において、式XIVの（スルホンアミド）メチルホスホン酸をスキム2に例示された手法に従い製造してよい。即ち、式IXのスルフォニルクロリドを水酸化アンモニウムで処理することにより、式Xの相当するスルホンアミドを生成する。亜リン酸塩、例えばトリエチルホスファイト存在下での、Xのパラホルムアルデヒドによる処理は式XIのホスホン酸ジエステルを提供する。XIのシリルハライド、例えばトリメチルシリルブロミドによる処理により脱保護がもたらされてXIIを生じるが、ピリジン中のオリクロロアセトニトリルによる処理、続く上記のような、アリール又はヘテロアリールアルコールによる処理によりXIVに変換してよい。あるいは、XIIの、塩素化剤、例えばスルフリルクロリド又はチオニルクロリドによる処理、続くアリール又は変換アリールアルコールによる処理は、ジエステルXIIIを提供するが、液を用いた処理によりモノ脱保護されてVIIIを提供する。

20

スキム2

【0062】

【化 11】



40

【0063】

R³が水素ではない式(I)の化合物をスキム3に描写された合成経路に従い合成する。即ち、アセチルクロリド及び亜リン酸塩、例えばジエチルホスファイト存在下でのスルホンアミドXのアルデヒドによる処理は、α-置換された（スルホンアミド）メチルホス

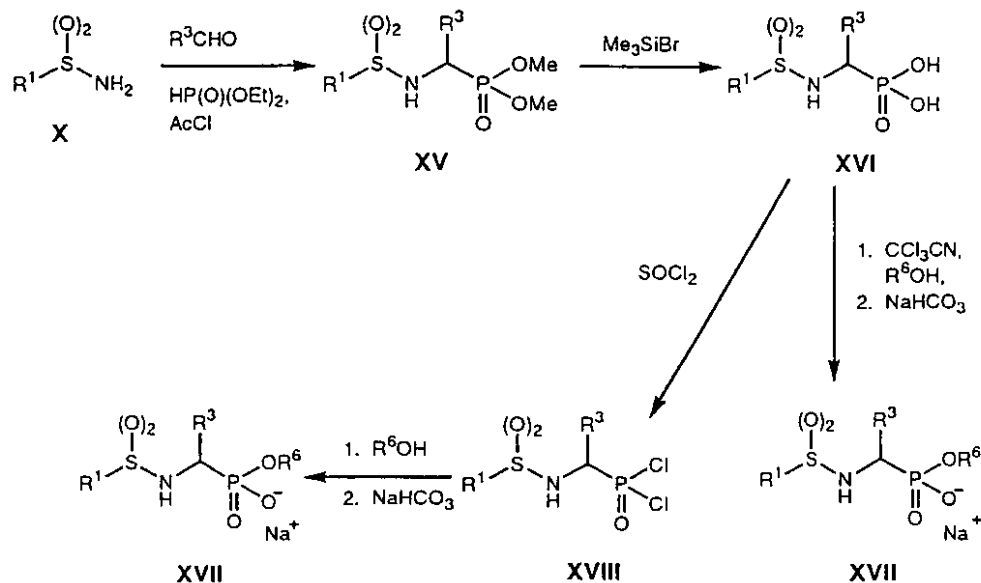
50

ホスホン酸エステルX Vを提供する。残りの工程は、上記スキム1及び2に従う上記方法に関して記載された工程に類するように実施して、塩X V I Iを提供するが、 R^3 が水素でない式(I)の化合物に相当する。

スキム3

【0064】

【化12】



10

20

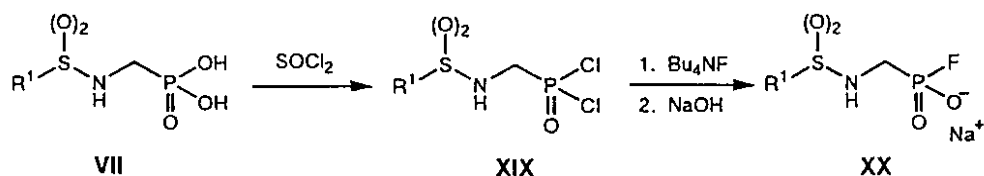
【0065】

R^4 がFである式(I)の化合物をスキム4に概説した合成経路に従い製造する。即ち、ホスホン酸V I Iを塩素化剤、例えばスルフルクロリド又はチオニルクロリドで処理することにより、ジクロロホスフィンオキシドX I Xを生成するが、単離することなしに、次にテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理する。塩基を用いた処置は次に塩X Xを生じ、 R^4 がFである式(I)の化合物に相当する。

スキム4

【0066】

【化13】



30

【0067】

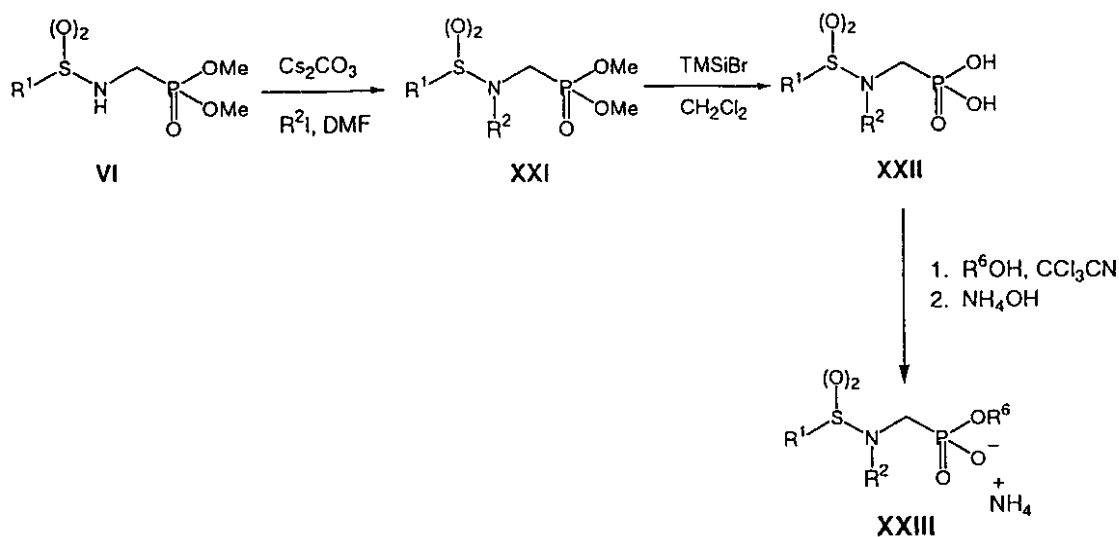
R^2 が水素ではない式(I)の化合物をスキム5に描写された合成経路に従い製造してよい。即ち、N-スルフォニル、N-スルフィニル、又はN-スルフェニルアミノメチルホスホン酸V Iを、塩基、例えば炭酸セシウム存在下でアルキルハライドで処理することにより、N-アルキル化誘導体X X Iを提供する。上記のような脱保護及びモノエステル化は、次に、N, N-二置換化合物X X I I Iを提供する。

40

スキム5

【0068】

【化14】



10

【0069】

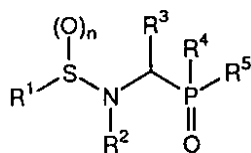
薬学組成物

第2の側面において、本発明は、本発明のβ-ラクタマーゼ阻害剤及び薬学上受容可能な担体又は希釈剤を含む薬学組成物を提供する。本発明の一つの態様において、上記薬学組成物は、式(I)：

20

【0070】

【化15】



【0071】

のβ-ラクタマーゼ阻害剤又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩

(式中、

30

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

nは、0、1、また2であり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R⁴は、OH、F、SR⁷、及びN(R⁷)₂からなる群から選択され；そして

R⁵は、F、OR⁶、SR⁷、N(R⁷)₂からなる群から選択され、

40

但し、R⁶は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も任意に置換されていてよく、そして各出現におけるR⁷は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；R⁴とR⁵が共にFでない場合、さらにR¹が5-ジメチルアミノ-1-ナフチルでない場合、R²とR³が共にHならば、R⁴はOHであり、そしてR⁵は4-ニトロフェノキシである)；及び

薬学上受容可能な担体又は希釈剤である。

【0072】

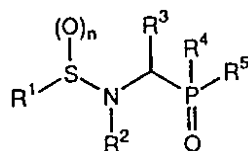
別の態様において、上記薬剤組成物は、

50

式 (I) :

【0073】

【化16】



(I)

【0074】

のβ-ラクタマーゼ阻害剤又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩

10

(式中、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

nは、0、1、また2であり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R⁴は、OR⁸であるが、但し、R⁸は少なくとも一つのクロロ、ニトロ、又はフルオロ置換基で置換されたフェニル；ヘテロアリール；及び置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；そして

20

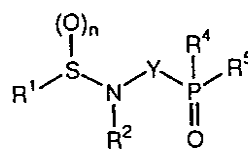
R⁵は、OR⁶であり、但し、R⁶は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリールも任意に置換されていてよい) 及び薬学上受容可能な担体又は希釈剤である。

【0075】

さらに別の態様において、上記薬剤組成物は、式 (II) :

【0076】

【化17】



(II)

【0077】

のβ-ラクタマーゼ阻害剤又はそのプロドラッグ又は薬学上受容可能な塩

(式中、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、但し、アリール又はヘテロアリールは任意に置換されていてよく；

nは、0、1、また2であり；

40

Yは、O、NR⁷、又はSであり；

R²は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、及び(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、いずれの基も任意に置換されていてよく；

R⁴とR⁵は、OH、F、SR⁷、N(R⁷)₂及びOR⁶からなる群から選択され、但し、

R⁶は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、そのような基のいずれのアリール又はヘテロアリール部分も任意に置換されていてよく、そして各出現におけるR⁷は、水素、

50

アルキル、シクロアルキル、アラルキル、及びアリールからなる群から選択され；
但し、 R^4 と R^5 は共にFでないか又は共にOHでない）及び
薬学上受容可能な担体又は希釈剤である。

【0078】

R^1-R^8 の好ましい値は、本発明の第1の側面に関して上記のとおりである。本明細書にて用いられるとおり、用語「プロドラッグ」は、誘導体のその結果の生物形質転換産物が活性な薬剤であるような、薬学上受容可能な誘導体、例えばエステル類及びアミド類を意味する。プロドラッグは、例えば、Goodman and Gilman's, "Bio transformation of Drugs", In The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., McGraw Hill, Int. Ed. 1992, p. 13-15に一般的に記載されており、その全体を引用することにより本明細書に編入する。本発明の化合物は、当業界でよく知られた任意の方法により製剤化してよく、そして任意の経路により投与してよく、限定ではないが、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻内、気管内、又は直腸内を含む。特定の特に好ましい態様において、本発明の化合物は病院内のセッティングにおいて静脈内投与される。特定の他の好ましい態様において、投与は経口経路によることが好ましい。

【0079】

上記担体の特徴は投与経路に依存することになる。本明細書にて使用されたとおり、用語「薬学上受容可能な」は、活性成分の生物学上の活性の有効性に干渉しない非毒性物質を意味する。用語「生理学上受容可能な」は、生物学上の系、例えば細胞、細胞培養物、組織、又は生物に適合可能な非毒性物質を意味する。即ち、本発明による組成物及び方法は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、及び当業界でよく知られた他の物質を含んでよい。本発明の薬学組成物は、他の活性因子及び／又は β -ラクタマーゼ及び／又はDD-ペプチダーゼの阻害を増強する因子も含んでよい。

【0080】

細菌の成長の阻害

第3の側面において、本発明は細菌の成長を阻害する方法を提供し、そのような方法は、細菌細胞培養物、又は細菌感染細胞培養物、組織、又は生物に、本発明の第1の側面に関して上記定義された式(I)又は式(II)の β -ラクタマーゼ阻害剤を投与することを含む。

【0081】

好ましくは、本発明の β -ラクタマーゼ阻害剤の投与により阻害される細菌は、 β -ラクタム抗生物質に耐性の細菌である。より好ましくは、阻害される細菌は、 β -ラクタム抗生物質に対して高い耐性の β -ラクタマーゼ陽性株である。用語「耐性」及び「高い耐性」は、当業者にはよく理解される（例えば、Payne et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 38:767-772 (1994); Hanaki et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30:1120-1126 (1995)を参照）。好ましくは、「高い耐性」の細菌株は、メチシリンのMHCが $>100 \mu\text{g/mL}$ の株である。好ましくは、「わずかに耐性」な細菌株は、メチシリンのMHCが $>25 \mu\text{g/mL}$ の株である。

【0082】

本発明のこの側面による方法は、様々なコンテキストにて細菌の成長を阻害するのに有用である。特定の好ましい態様において、本発明の化合物は、 β -ラクタマーゼ耐性細菌の成長を妨害するように実験細胞培養物にインビトロ投与される。特定の他の好ましい態様において、本発明の化合物はベンジル-ラクタム耐性細菌の成長をインビボにおいて妨害するためにヒトを含む動物に投与される。本発明のこの態様による方法は、治療上有効な期間にわたって治療上有効な量の本発明による β -ラクタマーゼ阻害剤を、ヒトを含む動物に対して投与することを含む。好ましくは、 β -ラクタマーゼ阻害剤は本発明の第2の側面による薬学組成物の形態で投与される。

【0083】

用語「治療上有効な量」及び「治療上有効な期間」は、意味のある患者の利益、即ち、細菌感染に付随した症状の回復、及び／又は細菌の薬剤耐性を示すのに有効な用量及び時間における公知の処理を示すために使用される。好ましくは、そのような投与は非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻内、気管内、又は直腸内であるべきである。全身性投与の場合、治療用組成物は、少なくとも約100マイクログラム／mL、より好ましくは約1ミリグラム／mL、そしてさらにより好ましくは約10ミリグラム／mLの阻害剤の血液レベルを達成するのに十分な用量にて投与することが好ましい。局所投与のためには、これによりはるかに低い濃度で有効かもしれず、そしてはるかに高い濃度で寛容になるかもしれない。

10

【0084】

本発明のこの側面による方法の特定の好ましい態様において、本発明のβ-ラクタマーゼ阻害剤は抗生物質と共に同時投与される。好ましくは、そのような同時投与は協同効果を生じる。本明細書にて用いられるとおり、用語「協同」及び「協同効果」は、2つ又は複数の薬剤を同時投与した場合に生じる効果が化合物を個々に投与した場合に生じる効果に基づいて予測されるよりも高いことを示す。理論に拘束されることを意図しないが、本発明の発明者らは、本発明のβ-ラクタマーゼ阻害剤がβ-ラクタム抗生物質の分解を妨害するように作用して、それによりそれらの効能を増強し、そして協同効果を生じるのであると信じる。本発明の特に好ましい態様においては、よって、同時投与される抗生物質はβ-ラクタム抗生物質である。この発明のために、用語「同時投与」は、同時又は連続投与を示すために使用される。

20

【0085】

協同は、β-ラクタマーゼ阻害剤の不在下で試験された抗生物質の最小阻害濃度(MIC)の、β-ラクタマーゼ阻害剤の存在下で試験された同じ抗生物質のMICに対する比として表現してよい。一(1)の比は、β-ラクタマーゼ阻害剤が抗生物質の能力に対して効果を有さないことを示す。一(1)より大きい比は、β-ラクタマーゼ阻害剤が抗生物質と同時投与された場合に協同効果を生じることを示す。好ましくは、β-ラクタマーゼ阻害剤は少なくとも約2、好ましくは約4、そしてさらにより好ましくは約8において協同効果を生じる。もっとも好ましくは、β-ラクタマーゼ阻害剤は少なくとも約16の協同比を生じる。

30

【0086】

特定の他の好ましい態様において、本発明のβ-ラクタマーゼ阻害剤は、それ自身で抗生物質活性を有し、そして即ち単独で投与できる可能性があるか、又はβ-ラクタム抗生物質又は他のあらゆる種類の抗生物質と共に同時投与することができる。

【0087】

用語「抗生物質」は、本明細書においては、微生物の生存性を低下させるか、又は微生物の成長又は再生を阻害する化合物又は組成物を記載するのに使用される。「成長又は再生を阻害する」は、全細胞死におけるように、少なくとも2倍、好ましくは少なくとも10倍、より好ましくは少なくとも100倍、そしてもっとも好ましくは無限に世代循環時間を増加させることを意味する。本開示において使用されたとおり、抗生物質は、抗微生物、細菌発育阻止、又は殺菌剤を含むことをさらに意図する。本発明のこの側面に有用な抗生物質の非限定例は、ペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシド、スルホンアミド、マクロライド、テトラサイクリン、リンコシド、キノロン、クロラムフェニコール、バンコマイシン、メトロニダゾール、リファンピン、イソニアジド、スペクチノマイシン、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、及びその他を含む。用語「β-ラクタム抗生物質」は、β-ラクタム機能性を含む抗生物質の特性を有する化合物を呼ぶために使用される。本発明のこの側面に有用なβ-ラクタム抗生物質の非限定例は、ペニシリン、セファロスポリン、ペネム、カルバペネム、及びモノバクタムを含む。

40

【0088】

以下の実施例は、本発明の特に好ましい態様をさらに例示することを意図しており、そし

50

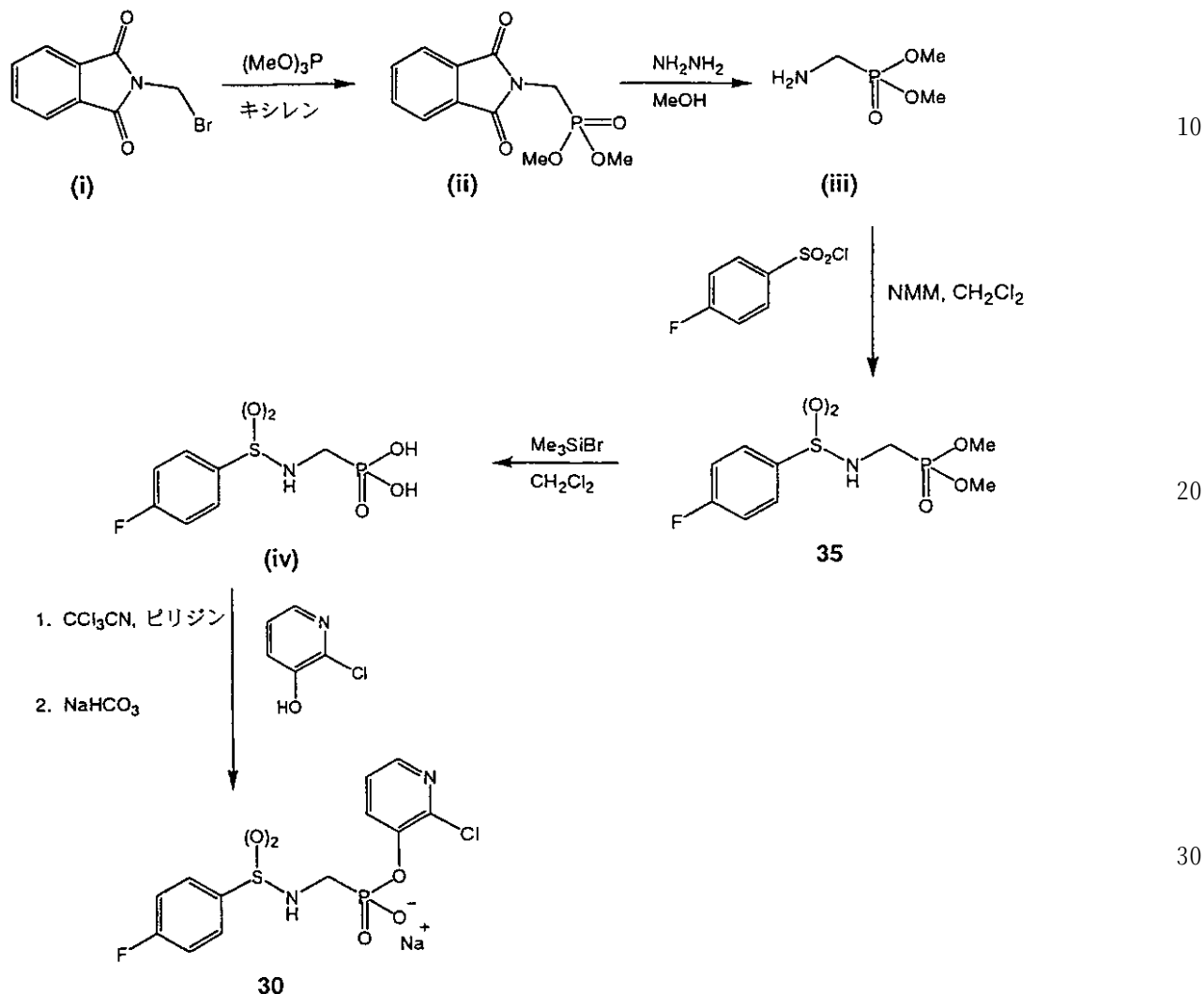
て発明の範囲を限定することを意図しない。

【0089】

実施例1：〔（4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（2-クロロピリジン-3-イル）エステルナトリウム塩（30）

【0090】

【化18】



【0091】

工程1. ジメチル（フタルイミドメチル）ホスホン酸（ii）.

N-（ブロモメチル）フタルイミド（i）（10.43 g, 43.46 mmol）とトリメチルホスファイト（5.93 g, 47.80 mmol）の混合物を還流しながらキシレン（20 mL）中で6時間加熱した。反応混合物を次に室温まで冷やして、濃縮した。CHCl₃ヘキサンからの結晶化は（ii）（7.60 g, 65%）を白色固体として与えた：

40

【0092】

【表1】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 3.84

(d, J_{HP} = 10.8 Hz, 6 H), 4.12 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.87 (m, 2 H).

【0093】

工程2. 〔（4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸ジメチルエステル（35）.

フタルイミド（ii）（1.50 g, 5.66 mmol）の無水CH₃OH（15 mL）

50

溶液をヒドラジドモノヒドレート (0.29 mL, 6.0 mmol) で処理し、そして室温において3.5日撹拌した。白色のフタルヒドラジド沈殿物を濾過して、濾過物を20℃より低い温度にて濃縮することにより、ジメチルアミノメチルホスホン酸 (iii) をパールイエローオイルとして提供した。精製することなしに、化合物 (iii) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解し、0℃に冷却し、そしてN-メチルモルフォリン (0.84 mL, 7.36 mmol) 及びp-フルオロベンゼンスルフォニルクロリド (1.43 g, 7.36 mmol) で処理した。混合物を室温まで2時間温め、そして16時間撹拌した。上記反応混合物を次に CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、1N HCl で洗浄し (2 X 25 mL)、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc 中の4% CH_3OH で溶出) による精製は、35 (0.58 g, 35%) を白色固体として提供した:

【0094】

【表2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.29 (d, $J =$

13.2 Hz 2 H), 3.78 (d, $J_{\text{HP}} = 11.1$ Hz, 6 H), 6.50 (br s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.90 (m, 2 H).

【0095】

工程3. [(4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸 (iv)

乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中のジエステル35 (0.58 g, 1.95 mmol) とブ
ロモメチルシラン (1.5 mL, 11.7 mmol) の溶液を室温において5時間撹拌し
て、濃縮した。その結果の残留物を無水 CH_3OH (10 mL) に溶解して、室温におい
て20分間撹拌した。不溶物を濾過して、濾過物を濃縮した。 CH_2Cl_2 による粉碎による
精製は、ホスホン酸 (iv) (0.51 g, 97%) を白色固体として提供した。

【0096】

【表3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 3.17 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H), 7.35 (m,

2 H), 7.97 (m, 2 H).

【0097】

工程4. [(4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノー (2-クロロピリジン-3-イル) エステルナトリウム塩 (30).

化合物 (iv) (52.6 mg, 0.20 mmol)、2-クロロ-3-ヒドロキシピリジン (28.5 mg, 0.22 mmol)、及び CCl_3CN (100 μl , 1.00 mmol) の混合物を105℃においてピリジン中で加熱した。6時間後に、上記反応混合物を室温に冷やして、次に濃縮した。残留物を、1N NaHCO_3 (0.6 mL) を含む H_2O (10 mL) に溶解し、EtOAc で洗浄し (5 mL X 2)、そして水層を凍結乾燥させた。逆相予備 TLC (C_{18} -シリカゲル、 H_2O 中 20% CH_3CN) による精製はモノホスホン酸ナトリウム塩30 (30 mg, 38%) を白色のふわふわした固体を提供した:

【0098】

【表4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ_{H} 3.17 (d, $J = 12.6$ Hz, 2 H), 7.16 (m, 2 H),

7.24 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 7.98 (m, 1 H); $^{31}\text{P NMR}$ (121

MHz, CD_3OD) δ_{P} 13.4.

【0099】

実施例2: [(ベンジルスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノー (4-ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (1).

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、ベンジルスルフォニルクロリドを、工程2

10

20

30

40

50

の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0100】

【表 5】

^1H NMR (300 MHz,

D_2O), δ_{H} 3.23 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 7.31 (m, 5 H),

8.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 14.8.

【0101】

10

実施例 3：〔(4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ) メチル〕-ホスホン酸モノ- (4-ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (2) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0102】

【表 6】

^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 3.15 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 7.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 2

H), 7.95 (m, 2 H), 8.21 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ_{P} 12.4; ^{13}C NMR

20

(75.4 MHz, CD_3OD) δ_{C} 40.8 (d, $J_{\text{C,P}} = 153$ Hz), 117.2 (d, $J = 22.69$ Hz), 122.4 (d, $J = 4.6$

Hz), 126.2, 131.2 (d, $J = 9.4$ Hz), 137.1 (d, $J = 3.2$ Hz), 144.8, 159.4 (d, $J = 7.7$ Hz), 166.5 (d,

$J_{\text{C,F}} = 252$ Hz).

【0103】

実施例 4：〔(4-クロロベンゼンスルフォニルアミノ) メチル〕-ホスホン酸モノ- (4-ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (3) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、4-クロロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

30

【0104】

【表 7】

^1H

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J = 9.0$

Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 3.14 (d, $J = 12.6$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P}

14.1.

【0105】

40

実施例 5：〔(2-ナフチルスルフォニルアミノ) メチル〕-ホスホン酸モノ- (4-ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (4) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2-ナフチルスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0106】

【表 8】

¹H NMR (300

MHz, D₂O) δ_H 8.19 (br.s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 7.41-7.82 (m, 6 H), 6.73 (d, *J* = 9.3

Hz, 2 H), 3.22 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 13.4.

【0107】

実施例6：〔(4-メトキシベンゼンスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-
(4-ニトロフェニル)エステルナトリウム塩(5)。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、4-メトキシベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表
題の化合物を得た： 10

【0108】

【表9】

¹H

NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.0 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.6 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.0 (d, *J*

= 9 Hz, 2 H, Ar-H), 6.8 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 3.8 (s, 3 H, CH₃), 3.2 (d, *J* = 13 Hz, 2 H,

CH₂).

【0109】

実施例7：〔(4-トルイルスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-(4-ニ
トロフェニル)エステルナトリウム塩(6)。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、4-トルイルスルフォニルクロリドを、工
程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフ
ェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合
物を得た： 20

【0110】

【表10】

¹H NMR (300 MHz,

D₂O) δ_H 8.1 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.6 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.2 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-

H), 7.0 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 3.2 (d, *J* = 13 Hz, 2 H, CH₂); 2.2 (s, 3 H, CH₃).

【0111】

実施例8：〔(ベンゼンスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-(4-ニトロ
フェニル)エステルナトリウム塩(7)。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、ベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2
の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェ
ノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を
得た： 40

【0112】

【表11】

¹H NMR (300 MHz,

D₂O) δ_H 8.1 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.4-7.8 (m, 5 H, Ar-H), 7.0 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-H),

3.2 (d, *J* = 13 Hz, 2 H, CH₂).

【0113】

実施例9：〔(4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-
(3-ピリジル)エステルナトリウム塩(8)。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、3-ヒドロキシピリジンを、工程4の2-
クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た： 50

【0114】

【表12】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 7.10-8.18 (m, 8 H), 3.08 (d, $J = 12.6$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 14.7.

【0115】

実施例10: [(3, 4-ジクロロベンゼンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノー(4-ニトロフェニル)エステルナトリウム塩(9).

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、3, 4-ジクロロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【0116】

【表13】

 ^1H

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.21 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 3.39 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 14.2.

【0117】

実施例11: [(1-ナフチルスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノー(4-ニトロフェニル)エステルナトリウム塩(10).

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、1-ナフチルスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【0118】

【表14】

 ^1H NMR (300 MHz,

D_2O) δ_{H} 8.4 (d, 1 H, Ar-H), 8.2 (d, 1 H, Ar-H), 8.1 (d, 1 H, Ar-H), 7.8 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.4-7.6 (m, 3 H, Ar-H), 6.6 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar-H), 3.2 (d, $J = 13$ Hz, 2 H, CH_2); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 16.5 (t, 1 P).

【0119】

実施例12: [(4-フルオロベンゼンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノー(8-キノリニル)エステルナトリウム塩(11).

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、8-ヒドロキシキノリンを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【0120】

【表15】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.69 (m, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 6.90-7.89 (m, 8 H), 3.10 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H).

【0121】

実施例13: [(4-ニトロベンゼンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノー(4-ニトロフェニル)エステルナトリウム塩(12).

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、4-ニトロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題

10

20

30

40

50

の化合物を得た：

【 0 1 2 2 】

【表 1 6】

^1H

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.6 (d, 2 H, Ar-*H*), 8.4 (d, $J=9$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 8.0 (d, 2 H, Ar-*H*), 7.4 (d, $J=9$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.2 (d, $J=13$ Hz, 2 H, CH_2); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} , 17.5 (t, 1 P).

【 0 1 2 3 】

10

実施例 1 4：〔（2-ニトロベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（1 3）.

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2-ニトロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【 0 1 2 4 】

【表 1 7】

^1H

20

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.0 (d, $J=9$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.8 (s, 1 H, Ar-*H*), 7.6 (s, 1 H, Ar-*H*), 7.6 (d, 2 H, Ar-*H*), 7.1 (d, $J=9$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.2 (d, $J=13$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} , 17.5 (t, 1 P).

【 0 1 2 5 】

実施例 1 5：〔（2, 5-ジクロロベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（1 4）.

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2, 5-ジクロロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

30

【 0 1 2 6 】

【表 1 8】

^1H

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.1 (d, $J=9$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.8 (s, 1 H, Ar-*H*), 7.4 (s, 2 H, Ar-*H*), 7.1 (d, $J=9$ Hz, Ar-*H*), 3.2 (d, $J=13$ Hz, 2 H, CH_2); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 17.5 (t, 1 P).

【 0 1 2 7 】

実施例 1 6：〔（チオフェン-2-スルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（1 5）.

40

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2-チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【 0 1 2 8 】

【表 1 9】

^1H NMR (300

MHz, D_2O) δ_{H} 8.09 (d, $J=9.6$ Hz, 2 H), 7.69 (dd, $J=5.1$; 1.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, $J=3.6$; 1.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=9.6$ Hz, 2 H), 7.05 (dd, $J=5.1$; 3.6 Hz, 1 H), 3.16 (d, $J=12.9$ Hz, 2 H).

50

【0129】

実施例17：〔（4-第三級-ブチルベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（16）。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、4-第三級-ブチルベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0130】

【表20】

¹H

10

NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.2 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.8 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.6 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.1 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.2 (d, *J* = 13 Hz, 2 H, CH₂), 1.2 (s, 9 H, t-Bu); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 18 (t, 1P).

【0131】

実施例18：〔（4-トリフルオロメチルベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（17）。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、4-トリフルオロメチルベンゼンスルフォニルを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0132】

【表21】

¹H

NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.2 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.8 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.6 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.1 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.2 (d, *J* = 13 Hz, 2 H, CH₂); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 18 (t, 1P).

【0133】

実施例19：〔（2, 4-ジニトロベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（18）。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、2, 4-ジニトロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0134】

【表22】

¹H

NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.61 (m, 1 H); 8.35 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H); 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.41 (d, *J* = 11.4 Hz, 2 H).

【0135】

実施例20：〔（8-キノリルスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（19）。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、8-キノリルベンゼンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-ニトロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0136】

50

【表 2 3】

 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 6.68-8.78 (m, 10 H), 3.13 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 13.4.

【0 1 3 7】

実施例 2 1 : [(2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (2 1) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4 - ニトロフェノールを、工程 4 の 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た :

10

【0 1 3 8】

【表 2 4】

 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.2 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar- H), 6.8 (s, 2 H, Ar- H), 3.2 (d, $J = 13$ Hz,2 H, CH_2), 2.3 (s, 6 H, CH_3), 2.1 (s, 3 H, CH_3); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 18 (t, 1P).

【0 1 3 9】

実施例 2 2 : [(4 - クロロ - 3 - ニトロベンゼンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (2 2) .

20

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、4 - クロロ - 3 - ニトロベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4 - ニトロフェノールを、工程 4 の 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た :

【0 1 4 0】

【表 2 5】

 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.4 (s, 1 H, Ar- H), 8.2 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar- H), 7.9 (d, 1 H, Ar- H), 7.7 (d, 1 H, Ar- H), 7.2 (s, 2 H, Ar- H), 3.2 (d, $J = 13$ Hz, 2 H, CH_2); ^{31}P NMR (121

30

MHz, D_2O) δ_{P} 18 (t, 1 P).

【0 1 4 1】

実施例 2 3 : [(2 - ブロモベンゼンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (2 3) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2 - ブロモベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4 - ニトロフェノールを、工程 4 の 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た :

【0 1 4 2】

40

【表 2 6】

 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.2 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar- H), 8.1 (s, 1 H, Ar- H), 7.6 (d, 1 H, Ar- H),7.4 (m, 2 H, Ar- H), 7.2 (s, 2 H, Ar- H), 3.2 (d, $J = 13$ Hz, 2 H, CH_2); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 17 (t, 1P).

【0 1 4 3】

実施例 2 4 : [(3 - ピリジンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (2 4) .

50

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、3-ピリジンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0144】

【表 27】

^1H NMR (300 MHz,

D_2O) δ_{H} 8.80 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.46 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 3.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 13.7.

10

【0145】

実施例 25：〔(3-ピリジンスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-(4-ピリジニル)エステルナトリウム塩(25)。

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、3-ピリジンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 3-ヒドロキシピリジンを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0146】

【表 28】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 3.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 2 H), 7.37 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H), 7.57-7.69 (m, 2 H), 8.23-8.29 (m, 2 H), 8.40 (br s, 1 H), 8.74 (dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz, 1 H), 9.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H); ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ_{P} 12.1.; ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD) δ_{C} 40.6 (d, $J = 152$ Hz), 125.5, 125.7, 130.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 136.8, 138.2, 143.5 (d, $J = 4.3$ Hz), 144.7, 148.7, 151.2 (d, $J = 7.7$ Hz), 153.8.

20

【0147】

実施例 26：〔(3-ジベンゾフランスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルナトリウム塩(26)。

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、3-ジベンゾフランスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0148】

【表 29】

^1H

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.2 (s, 1 H, Ar-H), 7.8 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.45 (m, 3 H, Ar-H), 7.2 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.8 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar-H), 3.2 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H, CH_2); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 17.17 (t, $J = 12.2$ Hz, 1 P).

40

【0149】

実施例 27：〔(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル〕-ホスホン酸モノ-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)エステルナトリウム塩(28)。

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2-チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 2, 4, 6-トリフルオロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0150】

50

【表 3 0】

^1H NMR (300 MHz, D_2O), δ_{H} 7.73 (dd, $J = 5.0; 1.5$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J = 3.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 3.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 2 H).

【 0 1 5 1】

実施例 28: [(2-ピリジンスルフォニルアミノ) メチル] -ホスホン酸モノ- (4-ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (31).

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2-ピリジンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【 0 1 5 2】

【表 3 1】

^1H NMR (300 MHz, D_2O), δ_{H} 8.49 (m, 1 H), 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.86-7.98 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 3.28 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O), δ_{P} 13.7.

【 0 1 5 3】

実施例 29: [(2-ピリジンスルフォニルアミノ) メチル] -ホスホン酸モノ- (2-クロロピリジン-3-イル) エステルナトリウム塩 (32).

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2-ピリジンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【 0 1 5 4】

【表 3 2】

^1H NMR (300 MHz, D_2O), δ_{H} 8.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.83-7.98 (m, 3 H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.23 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H), 3.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 19.0.

【 0 1 5 5】

実施例 30: [(5-イソキノリンスルフォニルアミノ) メチル] -ホスホン酸モノ- (4-ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (33).

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、5-イソキノリンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4-ニトロフェノールを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【 0 1 5 6】

【表 3 3】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.92 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 6.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 3.18 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 12.5.

【 0 1 5 7】

実施例 31: [(2-ピリジンスルフォニルアミノ) メチル] -ホスホン酸 (34).

実施例 1、工程 2-3 に記載されたのと類似の手法に従い、2-ピリジンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た:

【 0 1 5 8】

【表 3 4】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.53 (m, 1 H), 7.90-8.05 (m, 2 H), 7.58 (m, 1), 3.07 (d, $J = 12.6$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 15.8.

【0 1 5 9】

実施例 3 2 : [(5 - イソキノリンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エステルナトリウム塩 (3 6) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、5 - イソキノリンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0 1 6 0】

【表 3 5】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 9.00 (s, 1 H), 8.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H), 3.24 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 12.1.

【0 1 6 1】

実施例 3 3 : [(4 - フルオロベンゼンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (2 - ブロモピリジン - 3 - イル) エステルナトリウム塩 (3 7) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシピリジンを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0 1 6 2】

【表 3 6】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 7.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.25 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 3.17 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H).

【0 1 6 3】

実施例 3 4 : [(2 - チオフェンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エステルナトリウム塩 (3 8) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、2 - チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0 1 6 4】

【表 3 7】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 7.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.58 (m, 2 H), 7.26 (dd, $J = 8.4; 5.1$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.21 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H).

【0 1 6 5】

実施例 3 5 : [(4 - フェニルベンゼンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (3 9) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、4 - フェニルベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 4 - ニトロフェノールを、工程 4 の 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0 1 6 6】

【表 3 8】

10

20

30

40

50

¹H

NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 2 H); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 12.6.

【 0 1 6 7 】

実施例 36 : [(4 - フェニルベンゼンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エステルナトリウム塩 (40) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、4 - フェニルベンゼンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た :

【 0 1 6 8 】

【 表 3 9 】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.04 (m, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 7.31-7.43 (m, 3 H), 7.16 (m, 1 H), 3.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 14.3.

【 0 1 6 9 】

実施例 37 : [(5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (41) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た :

【 0 1 7 0 】

【 表 4 0 】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.02 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 3.18 (d, *J* = 12.9 Hz, 2 H); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 13.3.

【 0 1 7 1 】

実施例 38 : [(5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノ - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エステルナトリウム塩 (42) .

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た :

【 0 1 7 2 】

【 表 4 1 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ_H 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 4.8, 8.1 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 3.21 (d, *J* = 12.9 Hz, 2 H); ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ_P 15.1.

【 0 1 7 3 】

実施例 39 : [(2 - チオフェンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸 (43) .

実施例 1、工程 2 - 3 に記載されたのと類似の手法に従い、2 - チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4 - フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た :

【 0 1 7 4 】

【 表 4 2 】

10

20

30

40

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7.79 (dd, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 4.8, 3.9$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 2 H).

【0175】

実施例40：〔（5-ブロモ-2-チオフェンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸（58）。

実施例1、工程2-3に記載されたのと類似の手法に従い、5-ブロモ-2-チオフェンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0176】

10

【表43】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 3.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ_{P} 17.9; ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD) δ_{C} 40.8 (d, $J = 157$ Hz), 120.3, 132.1, 133.7, 143.0.

【0177】

実施例41：〔（3-（N-フェニルカルバモイルアミノ）-スルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸（59）。

実施例1、工程2-3に記載されたのと類似の手法に従い、3-（N-フェニルカルバモイルアミノ）-スルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た：

20

【0178】

【表44】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 9.11 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.30 (app. t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.0 (m, 1 H), 2.80 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H), ^{31}P NMR (121 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{P} 17.0.

【0179】

30

実施例42：〔（2-チオフェンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-クロロフェニル）エステルアアンモニウム塩（61）。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、2-チオフェンスルフォニルクロリドを、工程2の4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして4-クロロフェノールを、工程4の2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0180】

【表45】

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ_{H} 7.87 (dd, $J = 1.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.73 (dd, $J = 1.5, 4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.34-7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.23 (dd, $J = 4, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.06-7.08 (m, 2 H, Ar-H), 3.26 (d, $J = 27.0$ Hz, 2 H, NCH_2P); ^{31}P NMR: (164 MHz, D_2O) δ_{P} 14.4; ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ_{C} 39.5 (d, $J = 152$ Hz), 123.0 (d, $J = 3.5$ Hz), 128.9, 129.8, 130.2, 134.2, 134.6, 138.1, 150.7.

40

【0181】

実施例43：〔（3-（N-フェニルカルバモイルアミノ）ベンゼンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（2-クロロピリジン-3-イル）エステルナトリウム塩（70）。

実施例1に記載されたのと類似の手法に従い、（N-フェニルカルバモイルアミノ）スル

50

フォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0182】

【表 4 6】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 8.08 (m, 1 H), 7.64-7.91 (m, 5 H), 7.49 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 7.08 (m, 1 H), 3.20 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ_{P} 13.2.

【0183】

実施例 44：〔(5-ブロモ-2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]-ホスホン酸モノ-(5-クロロピリジン-3-イル)エステルナトリウム塩 (71) .

10

実施例 1 に記載されたのと類似の手法に従い、5-ブロモ-2-チオフェンスルフォニルクロリドを、工程 2 の 4-フルオロベンゼンスルフォニルクロリドの代わりに用い、そして 5-クロロ-3-ヒドロキシピリジンを、工程 4 の 2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに用い、表題の化合物を得た：

【0184】

【表 4 7】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.20 (br.s. 1 H), 8.11 (br.s. 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 3.20 (d, $J = 12.6$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ_{P} 13.9.

20

【0185】

実施例 45：フェニルスルフォニルヒドラジニルモノ-(4-ニトロフェニル)-ホスホンアミド (189) .

50 mL の乾燥 THF 中のベンゼンスルフォニルヒドラジド (0.5 g, 2.9 mmol) とピリジン (0.27 g, 3.2 mmol) を、50 mL の乾燥 THF 中の p-ニトロフェニルホスホリルジクロリド (0.75 g, 2.9 mmol) の攪拌溶液に 0℃ にて添加した。添加の終了後、溶液を室温にして、攪拌をさらに 4 時間続けた。最後に、1 N NaOH (9 mL) を攪拌しながら加えた。揮発性物質を除去し、そして残りの水性溶液を凍結乾燥した。その結果の粗生成物は 85% より高い純度であったが、しかし最終精製は、水/アセトニトリル勾配を使用した SMT C18 カラム上の予備 HPLC により実施した。同じ条件下の分析用 HPLC は上記生成物が一つのピークであったことを示した (>95% 純粋)。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : δ_{H} 8.1 (d, 2 H, p-ニトロフェノール), 7.4-7.65 (m, 5 H, Ar-H), 7.1 (d, 2 H, p-ニトロフェノール); ^{31}P NMR (162 MHz) δ_{P} 0.08 (s) .

30

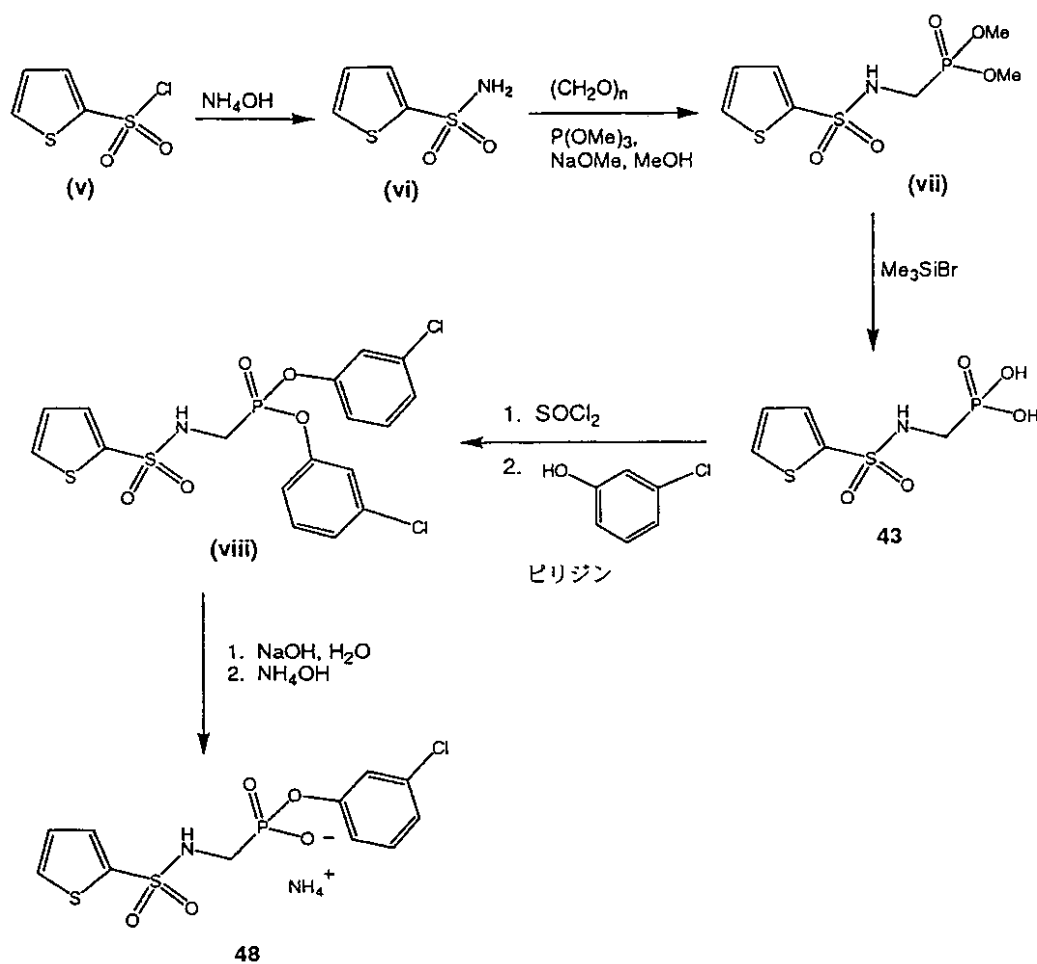
【0186】

実施例 46：〔(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]-ホスホン酸モノ-(3-クロロフェニル)エステルアンモニウム塩 (48) .

【0187】

【化 1 9】

40



【0188】

工程1：チオフェンスルフォンアミド (**vi**) .

0℃において、水酸化アンモニウムの濃縮溶液 (50 mL, 1.35 mol) を、メタノール (300 mL) 中の2-チオフェンスルフォニルクロリド (50 g, 0.27 mol) の溶液に添加した。上記混合物を室温において一晩攪拌し、そしてアイスバス中で冷やして、 HCl の濃縮溶液を pH が7に達するまで加えた。その結果の溶液を酢酸エチルにより抽出し、そして化合された有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮することにより、褐色の固体 45 g を提供した。メチレンクロリド-ヘキサン (1:1) を用いた粉碎により表題の化合物を提供した： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7.73 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.05 (m, 1H)。

【0189】

工程2：[(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]ホスホン酸ジメチルエステル (**vii**) .

メタノール (5 mL) 中の2-チオフェンスルフォンアミド (**vi**) (1.0 g, 6.1 mmol) の溶液に、触媒量のナトリウムメトキシドとパラフォルムアルデヒド (200 mg, 6.7 mmol) を添加した。反応物を 55℃において1時間加熱し、そして次に均一な溶液を冷やし、そしてトリメチルホスファイト (0.8 mL, 6.8 mmol) を加えた。上記反応混合物をさらに1時間 55℃において加熱した後、上記反応混合物を冷やして濃縮した。残留物をジクロロメタン (15 mL) に溶解して、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム; 1:19で溶出) による精製は、(**vii**) (600 mg, 34%) を無色の固体として生じさせた： ^{31}P NMR: (162 MHz, CDCl_3) δ_{P} 23.7。相当するN-メチル化化合物、[(2-チオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ)メチル]-ホスホン酸ジメチルエステル (234 mg, 13%) も無色の固体として単離された： ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} 36.7, 44.6 (d

, $J = 16.5 \text{ Hz}$), 5.3.2 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 1.27.6, 1.32.4, 1.32.6, 1.35.7.

【0190】

工程3: [(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸(43). ジメチルエステル(viii)を実施例1、工程3の手法に従いプロモトリメチルシランで処理して、表題の化合物を提供した:

【0191】

【表48】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CD_3OD) δ_{H} 7.79 (dd, $J = 4.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.64 (dd, $J = 3.9, 1.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.17 (dd, $J = 4.8, 3.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.16 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2 H).

10

【0192】

工程4: [(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸ジ- (3-クロロフェニル) エステル(viii).

-45°Cのピリジン(8 mL)中の3-クロロフェノール(700 μL , 6.6 mmol)溶液に、チオニルクロリド(230 μL , 3.2 mmol)を添加した。該反応物を-45°Cにおいて攪拌し、そして次にピリジン(5 mL)中のホスホン酸(200 mg, 0.78 mmol)溶液をゆっくりと添加した。上記反応混合物を周囲温度にて一晚温めて、上記溶液を次に濃縮した。残留物をジクロロメタン(15 mL)に溶解して、水(10 mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥(MgSO_4)して濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン; 1:1で溶出)により精製して、ジエステル(viii)(86 mg, 23%)を無色の固体として生じさせた:

20

【0193】

【表49】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H}

7.57-7.58 (m, 2 H, Ar-H), 7.14-7.26 (m, 6 H, Ar-H), 7.04-7.09 (m, 3 H, Ar-H), 6.46 (dt, $J = 2.5, 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 3.69 (dd, $J = 6.5, 12.5 \text{ Hz}$, 2 H, NCH_2P).

【0194】

工程5: [(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノ- (3-クロロフェニル) エステルアンモニウム塩(48).

ジオキサン(1.5 mL)中のジエステル(viii)(86 mg, 0.18 mmol)の溶液に、1 Nの水酸化ナトリウム溶液(720 μL , 0.72 mmol)と水(4 mL)を加えた。3時間後に、上記溶液を中和して濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:濃縮された水酸化アンモニウム; 8:2:0.25で溶出)により精製して、表題の化合物(28 mg, 40%)を無色の固体として提供した:

【0195】

【表50】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ_{H} 7.84 (d, $J = 5 \text{ Hz}$,

1 H, Ar-H), 7.71 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, Ar-H), 7.30 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, Ar-H), 7.15-7.21 (m, 3 H, Ar-H), 7.01-7.03 (m, 1 H, Ar-H), 3.23 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 2 H, NCH_2P); $^{31}\text{P NMR}$: (164 MHz, D_2O) δ_{P} 14.5.

【0196】

実施例47: [(2-チオフェンスルフォニルアミノ)メチル]ーホスホン酸モノ- (3-ジメチルアミノ) フェニル) エステルアンモニウム塩(78).

実施例1、工程4に記載された手法に従い、ホスホン酸43を3-(ジメチルアミノ)フェノールで処理した。アンモニウム塩をフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム:

50

メタノール：濃縮された水酸化アンモニウム；8．2：2：0．25で溶出）により精製し、次に凍結乾燥することにより、表題の化合物を提供した：

【0197】

【表51】

^1H NMR (300 MHz,

D_2O) δ_{H} 7.67 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.07, d, $J = 13.2$ Hz, 2 H), 2.73 (s, 6 H); ^{31}P NMR: (121 MHz, D_2O) δ_{P} 14.6; ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ_{C} 147.69, 144.91, 132.66, 129.13, 128.76, 125.97, 123.49, 110.35, 108.23, 104.94, 38.00, 34.21, (d, $J = 150.0$ Hz).

10

【0198】

実施例48：〔（2-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（ベンジル）エステルアンモニウム塩（79）。

実施例1、工程4に記載された手法に従い、ホスホン酸43をベンジルアルコールで処理した。アンモニウム塩をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：濃縮された水酸化アンモニウム；8．2：2：0．25で溶出）により精製し、次に凍結乾燥することにより、表題の化合物を提供した：

【0199】

【表52】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 7.71 (m, 1 H),

7.58 (m, 1 H), 7.29 (s, 5 H), 7.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.93 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR: (121 MHz, D_2O) δ_{P} 16.65; ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ_{C} 132.75; 131.10, 129.07, 128.72, 124.12, 123.70, 123.47, 123.13, 62.55, 34.40, (d, $J = 147.4$ Hz).

【0200】

実施例49：〔（2-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-メチルエステルアンモニウム塩（80）。

実施例46、工程5に記載された手法に従い、ジエステル（vii）を水酸化ナトリウムで処理して、表題の化合物を生成した：

【0201】

【表53】

^1H NMR (300 MHz,

CD_3OD) δ_{H} 7.65 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1 H), 3.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 3 H), 3.04 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H); ^{31}P NMR: (121 MHz, CD_3OD) δ_{P} 17.60; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ_{C} 141.77, 132.98, 132.90, 128.43, 52.02, 40.11, (d, $J = 147.2$ Hz).

【0202】

実施例50：〔（3-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸（ix）。

実施例46、工程1-3に記載されたのと類似の手法に従い、3-チオフエンスルフォニルクロリドを用いて出発して、表題の化合物を生成した：

【0203】

【表54】

^1H NMR (300 MHz,

CD_3OD) δ_{H} 8.15 (dd, $J = 3, 1.2$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1 H), 3.18 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD) δ_{C} 140.8, 131.8, 129.4, 126.6, 40.7 (d, $J = 157$ Hz).

50

【0204】

実施例51：〔（3-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ（3-ピリジル）エステルナトリウム塩（55）。

ホスホン酸化合物（ix）を実施例1、工程4に記載された手法に従い、3-ヒドロキシピリジンで処理して、表題の化合物を生成した：

【0205】

【表55】

¹H NMR (300

MHz, D₂O) δ_H 8.15 (br s, 2 H), 8.03 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.44 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1 H),
7.28 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.10 (d, *J* = 13.0 Hz, 2 H).

10

【0206】

実施例52：〔（3-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（2-クロロ-3-ピリジル）エステルナトリウム塩（56）。

ホスホン酸化合物（ix）を実施例1、工程4に記載された手法に従い、2-クロロ-3-ヒドロキシピリジンで処理して、表題の化合物を生成した：

【0207】

【表56】

¹H

NMR (300 MHz, D₂O) δ_H 8.05 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.98 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.57
(m, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 3.18 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H).

20

【0208】

実施例53：〔（3-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（57）。

ホスホン酸化合物（ix）を実施例1、工程4に記載された手法に従い、4-ニトロフェノールで処理して、表題の化合物を生成した：

【0209】

【表57】

¹H NMR (300

MHz, D₂O) δ_H 8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 8.04 (m, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.26
(dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 3.11 (d, *J* = 12.9 Hz, 2 H).

30

【0210】

実施例54：〔（3-チオフエンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（2-フルオロ-4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（69）。

ホスホン酸化合物（ix）を実施例1、工程4に記載された手法に従い、2-フルオロ-4-ニトロフェノールで処理して、表題の化合物を生成した：

【0211】

【表58】

¹H NMR (300

MHz, D₂O) δ_H 8.05 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 3.18
(d, *J* = 12.6 Hz, 2 H).

40

【0212】

実施例55：〔（3-フリルスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルナトリウム塩（74）。

工程1：3-フリルスルホンアミド（x）

3-フリルスルホンクロリドを実施例46、工程1に記載された手法に従いアンモニアで処理して、表題の化合物を生成した。

50

工程 2 : [(3 - フリルスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸 (7 3) .

実施例 4 6、工程 2 及び 3 に記載された手法に従い、3 - フリルスルホンアミド (x) をパラホルムアルデヒドとトリメチルホスファイトで処理し、次にブロモメチルシランで処理して、表題の化合物を生成した :

【 0 2 1 3 】

【 表 5 9 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H}

8.13 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.78 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1 H), 3.21 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ_{C} 147.2, 146.4, 128.0, 109.3, 40.7 (d, $J = 158$ Hz).

10

【 0 2 1 4 】

工程 3 : [(3 - フリルスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (7 4) .

実施例 1、工程 4 に記載された手法に従い、化合物 7 3 を CCl_3CN 存在下で 4 - ニトロフェノールで処理して、表題の化合物を生成した :

【 0 2 1 5 】

【 表 6 0 】

^1H NMR (300

MHz, D_2O) δ_{H} 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.61 (m, 1 H), 3.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 2 H).

20

【 0 2 1 6 】

実施例 5 6 : [(3 - フリルスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) エステルナトリウム塩 (7 5) .

実施例 1、工程 4 に記載された手法に従い、化合物 7 3 を CCl_3CN 存在下で 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールで処理して、表題の化合物を生成した :

【 0 2 1 7 】

【 表 6 1 】

^1H

NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.00 (m, 3 H), 7.53 (m, 1 H), 7.35 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 3.21 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H).

30

【 0 2 1 8 】

実施例 5 7 : [(3 - フリルスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エステルナトリウム塩 (7 6) .

実施例 1、工程 4 に記載された手法に従い、化合物 7 3 を CCl_3CN 存在下で 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジンで処理して、表題の化合物を生成した :

【 0 2 1 9 】

【 表 6 2 】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ_{H} 8.01 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.62 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1 H), 3.20 (d, $J = 12.6$ Hz, 2 H).

40

【 0 2 2 0 】

実施例 5 8 : [(2 - ベンゾチオフェンスルフォニルアミノ) メチル] - ホスホン酸モノー (4 - ニトロフェニル) エステルアンモニウム塩 (7 7) .

工程 1 : 2 - ベンゾチオフェンスルホンアミド

2 - ベンゾチオフェンスルホンアミドの製造は報告された手法 (S . L . G r a h a m e t a l . , J . M e d . C h e m . 1 9 8 9 , 3 2 , 2 5 4 8) を用いて行った。

50

【0221】

工程2：〔（2-ベンゾチオフェンスルフォニルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルアンモニウム塩（77）.

実施例46、工程2及び3に記載された手法に従い、2-ベンゾチオフェンスルフォニルアミドをパラホルムアルデヒドとトリメチルホスファイトで処理し、次にブロモメチルシランで処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール：濃縮された水酸化アンモニウム；7：3．5：0．5で溶出）により精製し、次に凍結乾燥することにより、表題の化合物を提供した：

【0222】

【表63】

10

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 7.9 (m, 5 H, Ar-*H*), 7.4 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.2 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, Ar-*H*), 2.8 (d, *J* = 12.9 Hz, 2 H, CH₂); ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ_P 12.08 (t, *J* = 12.2 Hz, 1 P).

【0223】

実施例59：〔（2-チオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルアンモニウム塩（47）.

工程1：〔（2-チオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ）メチル〕-ホスホン酸（xi）.

0℃のジクロロメタン（3 mL）中の〔（2-チオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ）-メチル〕-ホスホン酸ジエステル（実施例46、工程2に記載されたとおりに得られた）（180 mg, 0.6 mmol）の溶液に、ゆっくりとブロモトリメチルシラン（190 μ L, 1.4 mmol）を加えた。上記反応物を徐々に室温まで温め、そして一晩撹拌した。上記反応混合物を再び濃縮し、残留物をジクロロメタンに再溶解して、そして上記溶液を再び濃縮した。メタノール（10 mL）を上記残留物に加え、そして溶液を室温において30分間撹拌した。上記溶液を次に濾過して、濃縮した。油性の残留物を1：1 エーテル-ヘキサンで粉砕して、オレンジの固体を濾過により回収した。オレンジの固体をジクロロメタン（3 mL）中で沸騰させ、冷やし、そして濾過することにより、表題の化合物を無色の固体として生じさせた：

20

【0224】

【表64】

30

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 7.87 (dd, *J* = 1.5, 4 Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.66 (dd, *J* = 1.5, 3.5 Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.25 (dd, *J* = 4, 5 Hz, 1 H, Ar-*H*), 3.31 (d, *J* = 12.5 Hz, 2 H, CH₂P), 2.92 (s, 3 H, NCH₃).

【0225】

工程2：〔（2-チオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ）メチル〕-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルアンモニウム塩（47）.

実施例1、工程4に記載された手法に従い、化合物（xi）を4-ニトロフェノールで処理した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：濃縮された水酸化アンモニウム；8：2：0．25で溶出）により精製し、アンモニウム塩47を無色の固体として提供した（43%）：

40

【0226】

【表65】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 8.19-8.23 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.85 (dd, $J = 1, 5$ Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.62 (dd, $J = 1, 4$ Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.44 (dd, $J = 1, 9.5$ Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.23 (dd, $J = 4, 5$ Hz, 1 H, Ar-*H*), 3.30 (d, $J = 13.5$ Hz, 2 H, NCH_2P), 2.93 (s, 3 H, NCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ_{C} 37.1, 47.4, 122.4 (d, $J = 4$ Hz), 126.1, 128.9, 133.7 (d, $J = 7$ Hz), 137.1, 144.7, 159.5; ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ_{P} 12.7; MS (neg. FAB) m/z 391 (M - 1, 100%), 306 (15%), 153 (35%).

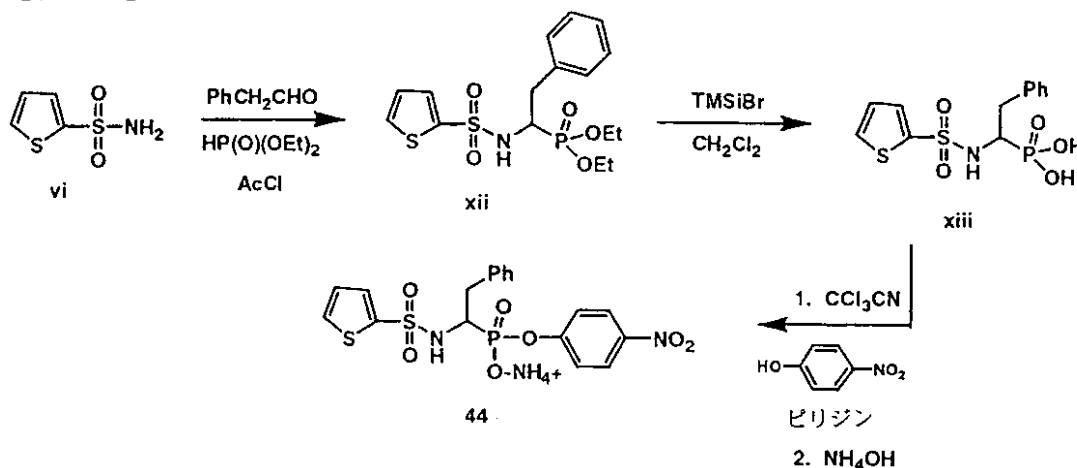
【0227】

実施例 60: [2-フェニル-1-(チオフェン-2-スルホニルアミノ)-エチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩(44).

10

【0228】

【化20】



20

【0229】

工程 1: [2-フェニル-1-(チオフェン-2-スルホニルアミノ)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

アセチルクロリド(5 mL)中のスルホンアミド(vi)(500 mg; 0.31 mmol)の懸濁液に、ゆっくりとジエチルホスファイト(400 μL ; 0.31 mmol)を加えた。上記反応物を0℃に冷やして、次にフェニルアセトアルデヒドを滴下により加えた。上記反応物をゆっくりと周囲温度まで温めて、6時間後に均一な溶液を濃縮した。残留物をジクロロメタン(25 mL)で濃縮して、次に連続して水(10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(10 mL)及び塩水(10 mL)で洗浄した。化合した有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン; 3:2)により初めて精製した。フラッシュクロマトグラフィーによる第2の精製(アセトン-ヘキサン 3:7)により、ジエチルホスホネート(xii)(437 mg, 35%)を無色の固体として生じさせた;

30

【0230】

【表66】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.26 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.89 (dt, $J = 8, 14$ Hz, 1 H, CHPh), 3.12 (dt, $J = 6, 14$ Hz, 1 H, CHPh), 3.96-4.23 (m, 5 H, NCHP and OCH_2CH_3), 6.38 (dd, $J = 2, 9.5$ Hz, 1 H, *NH*), 6.92-6.93 (m, 1 H, Ar-*H*), 7.12-7.20 (m, 5 H, Ar-*H*), 7.33-7.34 (m, 1 H, Ar-*H*), 7.43-7.45 (m, 1 H, Ar-*H*).

【0231】

工程 2: [2-フェニル-1-(チオフェン-2-スルホニルアミノ)-エチル]-ホスホン酸(xiii).

0℃のジクロロメタン(8 mL)中のジエチルホスホネート(xii)(745 mg; 1

40

50

． 8 mmol) の溶液に、ゆっくりとブロモトリメチルシラン (2 mL ; 15.2 mmol) を加えた。上記反応物をゆっくりと室温まで与え、そして次の日に上記溶液を蒸発させた。残留物をジクロロメタン (10 mL) に再溶解して、蒸発させ、そして上記プロセスをもう一度繰り返した。メタノール (10 mL) を残留物に加え、そして上記溶液を室温において 30 分間攪拌し、次に上記溶液を濾過して濃縮した。油性残留物を 1 : 1 エーテル-ヘキサンで粉碎して、オレンジの固体を濾過により回収した。最後に、オレンジの固体をジクロロメタン (5 mL) 中で沸騰させ、冷やし、そして濾過することにより、純粋なホスホン酸 (xiii) (512 mg, 80%) を無色固体として生じさせた：

【0232】

【表67】

10

¹H NMR (400MHz, CD₃OD)

δ_H 2.71 (dt, $J = 14, 10$ Hz, 1 H, *CHPh*), 3.13 (ddd, $J = 4, 8, 14$ Hz, 1 H, *CHPh*), 3.89 (ddd, $J = 4, 10, 14$ Hz, *NCHP*), 6.86 (dd, $J = 3.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.07-7.15 (m, 6 H, Ar-H), 7.53 (dd, $J = 1.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H).

【0233】

工程 3 : [2-フェニル-1-(チオフェン-2-スルフォニルアミノ)-エチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩 (44) .

ホスホン酸 (xiii) (50 mg ; 0.14 mmol) と昇華させた 4-ニトロフェノール (24 mg ; 0.17 mmol) を含む密封されたチューブに、ピリジン (0.7 mL) とトリクロロアセトニトリル (100 μ L ; 1.0 mmol) を加えた。上記反応物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃縮された水酸化アンモニウム ; 8 : 2 : 0.25) により精製して、アンモニウム塩 44 (36.4 mg, 52%) を無色の固体として生じさせた：

20

【0234】

【表68】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 2.83 (td, $J = 9, 14$ Hz, 1 H, *CHPh*),

3.23-3.29 (m, 1 H, *CHPh*), 3.95-4.02 (m, 1 H, *NCHP*), 6.85 (dd, $J = 4, 5$ Hz, 1 H, Ar-H),

7.08-7.20 (m, 6 H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 2 H, Ar-H), 7.52 (dd, $J = 1.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H),

30

8.12-8.16 (m, 2 H, Ar-H); ³¹P NMR: (162MHz, CD₃OD) δ_P 16.7; ¹³C NMR: (100MHz,

CD₃OD) δ_C 38.1, 122.0, 125.9, 127.3, 128.3, 129.2, 130.6, 132.2, 132.3, 144.4, 144.5.

【0235】

実施例 61 : [2-メチル-1-(チオフェン-2-スルフォニルアミノ)-プロピル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩 (52) .

表題の化合物を実施例 60、工程 1-3 に記載された 3 段階の手法に従い合成したが、イソブチルアルデヒドをフェニルアセトアルデヒドの代わりに用いた。モノエステル 52 を無色の固体として単離した (3 段階で 13%) :

【0236】

【表69】

40

¹H NMR: (400

MHz, DMSO-D₆) δ_H 0.86 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₃), 0.93 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₃), 2.02-2.10 (m,

1 H, (CH₃)₂CH), 3.28-3.35 (m, 1 H, *NCHP*), 7.03 (dd, $J = 3.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.12 (br s, 5

H, NH), 7.17 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.60 (dd, $J = 1, 3.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.75 (dd, $J = 1, 5$

Hz, 1 H, Ar-H), 8.06-8.10 (m, 2 H, Ar-H); ³¹P NMR: (162MHz, DMSO-D₆) δ_P 14.2; ¹³C

NMR: (100MHz, DMSO-D₆) δ_C 19.8, 21.3, (d, $J = 10$), 30.7, 58.3 (d, $J = 142.3$), 121.3 (d, $J =$

4.5), 125.9, 128.2, 132.2, 132.4, 142.2, 144.7, 161.2.

50

【0237】

実施例62：[フェニル-（チオフェン-2-スルフォニルアミノ）-メチル]-ホスホン酸モノ-（4-ニトロフェニル）エステルアンモニウム塩（53）。

表題の化合物を実施例60、工程1-3に記載された3段階の手法に従い合成したが、ベンズアルデヒドをフェニルアセトアルデヒドの代わりに用いた。モノエステル53を無色の固体として単離した（3段階で8%）：

【0238】

【表70】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ_{H}

4.44 (d, $J = 22$ Hz, 1 H, NCHP), 6.83 (dd, $J = 4, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.00-7.07 (m, 4 H), 7.17-

7.33 (m, 9 H), 7.60 (dd, $J = 1.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.08-8.12 (m, 2 H, Ar-H); ^{31}P NMR:

(162MHz, DMSO- D_6) δ_{P} 10.1; ^{13}C NMR: (100MHz, DMSO- D_6) δ_{C} 58.0 (d, $J = 140.2$ Hz)

121.6 (d, $J = 4$ Hz), 125.9, 126.9, 127.9, 128.1, 129.1 (d, $J = 5$ Hz), 132.3, 132.6, 138.9,

142.4, 143.6 and 161.4.

10

【0239】

実施例63：[2-フェニル-1-（チオフェン-2-スルフォニルアミノ）-エチル]-ホスホン酸モノ-（2-クロロピリジン-3-イル）エステルアンモニウム塩（46）

ホスホン酸 (x i i i) (134 mg; 0.39 mmol) と 2-クロロ-3-ピリジノール (60 mg; 0.46 mmol) を含む密封されたチューブに、ピリジン (1.9 mL) とトリクロロアセトニトリル (270 μL ; 2.7 mmol) を加えた。上記反応物を 105°C まで 6 時間加熱して、次に冷やして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃縮された水酸化アンモニウム；9：2：0.1）により精製して、アンモニウム塩 46 (100 mg, 54%) を無色の固体として生じさせた：

【0240】

【表71】

^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 2.87 (td, $J = 9, 14$ Hz, 1 H, CHPh),

3.28-3.36 (m, 1 H, CHPh), 4.01 (ddd, $J = 4.5, 9, 17$ Hz, 1 H, NCHP), 6.81 (dd, $J = 3.5, 5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.07-7.21 (m, 6 H, Ar-H), 7.28 (dd, $J = 4.5, 8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.46 (dd, $J = 1.5, 5$

Hz, 1 H, Ar-H), 7.91-7.93 (m, 1 H, Ar-H), 7.99-8.02 (m, 1 H, Ar-H); ^{31}P NMR: (162MHz,

CD_3OD) δ_{P} 17.0; ^{13}C NMR: (100MHz, DMSO- D_6) δ_{C} 38.3, 55.6, (d, $J = 147.6$ Hz), 124.3,

126.7, 128.1, 130.1, 130.4, 131.8, 132.1, 140.3 (d, $J = 10$ Hz), 142.4, 142.7, 144.5, 147.9.

30

【0241】

実施例64：[2-メチル-1-（チオフェン-2-スルフォニルアミノ）-プロピル]-ホスホン酸モノ-（2-クロロピリジン-3-イル）エステルアンモニウム塩（54）

実施例63に記載されたのと同じ手法に従うが、実施例61に由来するホスホン酸をホスホン酸 (x i i i) の代わりに用いて、表題の化合物を得た。モノエステル54を無色の固体として単離した（37%収量）：

【0242】

【表72】

40

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ_H 1.02 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1.06 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 2.24-2.32 (m, 1 H, (CH₃)₂CH), 3.69 (dd, J = 3.5, 19.5 Hz, 1 H, NCHP), 6.91 (dd, J = 4, 5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.25 (dd, J = 5, 8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.52-7.59 (m, 2 H, Ar-H), 7.80-7.82 (m, 1 H, Ar-H), 7.99-8.01 (m, 1 H, Ar-H); ³¹P NMR: (162MHz, CD₃OD) δ_P 17.3; ¹³C NMR: (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 18.8, 21.1 (d, J = 11.5), 31.1 (d, J = 5), 59.0 (d, J = 149.5), 124.5, 128.0, 131.2, 132.2, 132.8, 143.6, 144.5, 156.2, 156.4.

【0243】

10

実施例65: [フェニルー(チオフェン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-ホスホン酸モノ-(2-クロロピリジン-3-イル)エステルアンモニウム塩(60).

実施例63に記載されたのと同じ手法に従うが、実施例62に由来するホスホン酸をホスホン酸(xiii)の代わりに用いて、表題の化合物を得た。モノエステル60を無色の固体として単離した(50%収量):

【0244】

【表73】

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 4.49 (d, J = 22 Hz, 1 H, NCHP), 6.80 (dd, J = 4, 5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.99-7.07 (m, 3 H, Ar-H), 7.20-7.33 (m, 9 H), 7.58 (dd, J = 1.5, 5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.84 (dd, J = 1.5, 8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.94 (dd, J = 1.5, 5 Hz, 1 H, Ar-H); ³¹P NMR: (162MHz, DMSO-*D*₆) δ_P 10.7; ¹³C NMR: (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 58.3 (d, J = 140.5), 124.3, 127.0, 127.9, 128.1, 129.1 (d, J = 5), 129.9, 132.3, 132.6, 138.8, 142.5, 142.9, 143.5, 148.0.

20

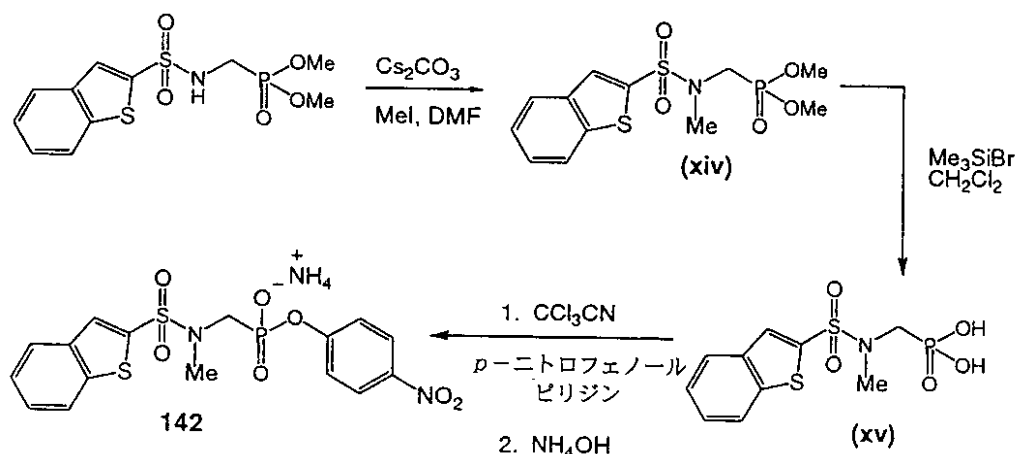
【0245】

実施例66: [(2-ベンゾチオフェンスルホニル-N-メチルアミノ)-メチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩(142).

【0246】

【化21】

30



40

【0247】

工程1: [(2-ベンゾチオフェンスルホニル-N-メチルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジメチルエステル(xiv).

290mg(0.83mmol)の[(2-ベンゾチオフェンスルホニルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジメチルエステル、380mg(1.16mmol)の無水炭酸セシウム、0.11mL(1.16mmol)のヨウ化メチル及び5mLの無水DMFからなる反応混合物を16時間室温において攪拌した。反応完了後に、DMFを真空中で蒸発させ、そして残留物を15mLの水に懸濁して、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水

50

硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させることにより、油性の残留物を提供し、シリカゲルカラム上で、溶出液 EtOAc / ヘキサン (7 : 3)、次にジクロロメタン / MeOH (20 : 1) を用いてクロマトグラフィーを行うことにより、表題の化合物を黄色のオイルとして生じさせた (190 mg, 63%) :

【0248】

【表74】

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.00 (s, CH_3),

3.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 2 H), 3.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 6 H, 2CH_3), 7.45-7.50 (m, 2 H, Ar-H), 7.83-

7.89 (m, 3 H, Ar-H).

10

【0249】

工程2: [(2-ベンゾチオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 (xv)

0℃の無水ジクロロメタン10 mL中の550 mg (1.58 mmol)の化合物 (xiv) の溶液に、0.49 mLのプロトトリメチルシランを加えた。上記混合物を室温まで温めて、一晩置いた。ジクロロメタンを蒸発させ、油性の残留物を別の10 mLのジクロロメタンに溶解し、濾過し、再び蒸発させ、そして10 mLのMeOHに溶解した。上記メタノール溶液を室温にて30分間攪拌し、蒸発させ、そして残留物を混合エーテル/ヘキサンで粉砕することにより、白色の結晶生成物を形成させ、濾過により分離した (390 mg, 70%) :

20

【0250】

【表75】

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 2.88 (s, CH_3), 3.21 (d, $J = 12.1$ Hz, 2 H), 7.49-7.61 (m, 2 H, Ar-H), 8.01-8.17

(m, 3 H, Ar-H).

【0251】

工程3: [(2-ベンゾチオフェンスルフォニル-N-メチルアミノ)-メチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル) エステルアンモニウム塩 (142)

500 mg (1.56 mmol)の(xv)、265 mg (1.90 mmol)のp-ニトロフェノール、1.1 mL (11 mmol)のトリクロロアセトニトリル、及び5 mLの無水ピリジンからなる反応混合物を密封したチューブ内で5時間105-110℃において攪拌した。反応の完了後に、ピリジンを真空中で蒸発させ、油性の残留物をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーを行い、クロロホルム/MeOH/水酸化アンモニウム (9 : 2 : 0.1) で溶出して、620 mg (87%)の表題の化合物を青白い結晶物質として生じた :

30

【0252】

【表76】

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} 2.89

(s, CH_3), 3.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 2 H), 7.15 (br s, 4 H, NH_4), 7.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H, Ar-H),

40

7.47-7.57 (m, 2 H, Ar-H), 8.01-8.14 (m, 5 H, Ar-H).

【0253】

実施例67: [(2-ベンゾチオフェンスルフォニル-N-エチルアミノ)-メチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル) エステルアンモニウム塩 (144)

表題の化合物を実施例66、工程1-3からの手法に従い、但しヨウ化エチルをアルキル化剤として用いて62%の収量にて製造した :

【0254】

【表77】

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆)

δ_{H} 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 3.33 (d, $J = 11.1$ Hz, PCH₂), 3.49 (q, $J = 7.1$ Hz), 6.95-7.51 (m, 8 H, Ar-H, NH₄), 7.98-8.10 (m, 5 H, Ar-H).

【0255】

実施例68: [(2-ベンゾチオフェンスルフォニル-N-ベンジルアミノ)-メチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩(145)

表題の化合物を実施例66、工程1-3からの手法に従い、但し臭化ベンジルをアルキル化剤として用いて58%の収量にて製造した:

【0256】

【表78】

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-

*d*₆) δ_{H} 3.29 (d, $J = 10.0$ Hz, PCH₂), 4.78 (s, CH₂Ph), 7.16-7.47 (m, 13 H, Ar-H, NH₄), 7.96-8.00 (m, 4 H, Ar-H), 8.07 (s, 1 H, Ar-H)

【0257】

実施例69: [(2-ベンゾチオフェンスルフォニル-N-フェニルアチルアミノ)-メチル]-ホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩(143)

表題の化合物を実施例66、工程1-3からの手法に従い、但し2-ブロモエチルベンゼンをアルキル化剤として用いて55%の収量にて製造した:

【0258】

【表79】

¹H NMR: (300 MHz,

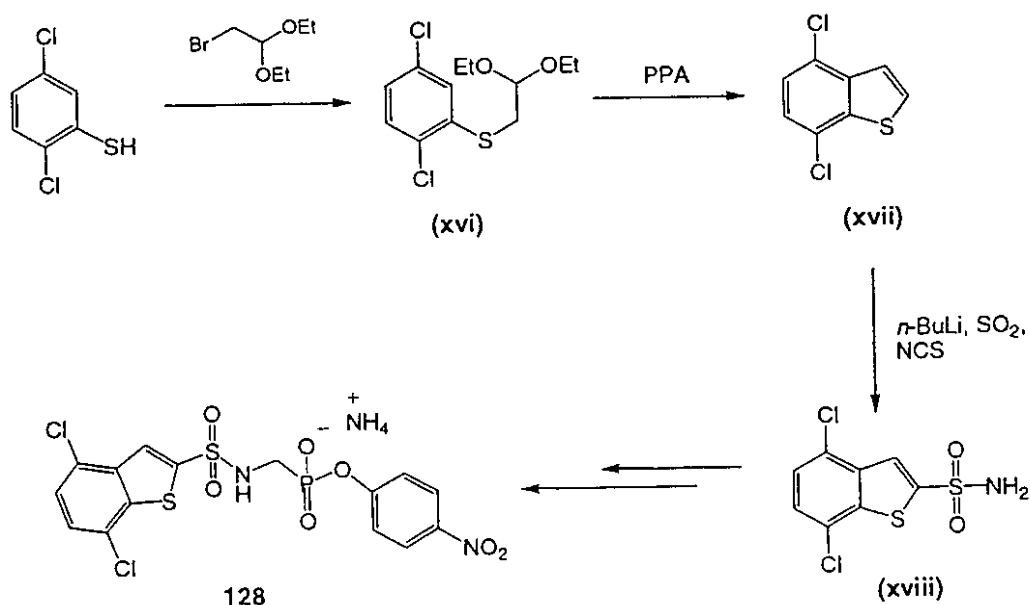
DMSO-*d*₆) δ_{H} 2.86 (dd, $J = 8.4$, Hz, NCH₂), 3.43 (d, $J = 11.2$ Hz, PCH₂), 3.58 (dd, $J = 8.5$ Hz, CH₂Ph), 7.13-7.56 (m, 13 H, Ar-H, NH₄), 7.96-8.10 (m, 5 H, Ar-H).

【0259】

実施例70: (5,8-ジクロロベンゾチオフェン-2-スルフォニル)アミノメチルホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル)エステルアンモニウム塩(128)

【0260】

【化22】



【0261】

工程1: 2,2-ジエトキシエチル 2,5-ジクロロフェニルスルフィド (xvi). 窒素雰囲気下で、250-mLの丸底フラスコ中の140 mLアセトン中の2,5-ジク

10

20

30

40

50

ロロベンゼンチオール (25 g, 139 mmol) に、21 g (154 mmol) の炭酸カリウムを加え、次に22 mL (146 mmol) のジエチルアセタルを加えた。上記混合物を一晩室温にて攪拌し、次に濾過し、アセトンで回収された固体を洗浄し、そして濾過物を濃縮した。水を上記濃縮濾過物に加え、そして水層を酢酸エチルで3回抽出した。化合した有機層を0.5 M KOH, 水及び塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。表題の化合物が黄色の油分として得られた：

【0262】

【表80】

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1 H), 4.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 3.71 (五重, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.57 (五重, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H).

10

【0263】

工程2：5, 8-ジクロロベンゾチオフエン (xvii)。

無水クロロベンゼン (250 mL) を、コンデンサー、追加のファンネル、及び磁気攪拌棒を装着した500 mLの三つ又フラスコに入れた。上記の装置を窒素で洗い流し、そしてポリホスホン酸 (40 g) を加えた。上記混合物を125°Cにおいて加熱し、そして25 mLのクロロベンゼン中の2, 2-ジエトキシエチル 2, 5-ジクロフェニルスルフィド (24 g, 82 mmol) を1時間かけて加えた。その結果の混合物を一晩s i rさせた。上記反応混合物を室温まで冷却し、そして有機層をポリホスホン酸から分離した。残余のポリホスホン酸を水で分解し、そしてその結果の水層をクロロホルムで2回洗浄した。化合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、5%酢酸エチル：95%ヘキサンの混合物で溶出して、1.5 g (99%) の5, 8-ジクロロベンゾチオフエンを明るい黄色の固体として得た：

20

【0264】

【表81】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CDCl_3) δ_{H} 7.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H).

30

【0265】

工程3：5, 8-ジクロロベンゾチオフエン-2-スルホンアミド (xviii)。

窒素雰囲気下で、250-m L丸底フラスコ中の-78°Cの50 mLのTHF中の5, 8-ジクロロベンゾチオフエン (6.58 g, 32 mmol) に、ペンタン (16 mL, 40 mmol) 中のn-ブチルリチウムの2.5 M溶液をゆっくりと加えた。30分後、上記混合物が酸性になるまで、二酸化硫黄ガスを上記溶液上に泡立たせた。ヘキサンを加え、そして上記混合物を室温に温めた。スルフィン酸塩を濾過により回収して一晩高真空下で乾燥させた。

40

【0266】

窒素雰囲気下で、250-m Lの丸底フラスコ中の0°Cの60 mLジクロロメタン中の上記スルフィン酸塩 (8.88 g, 32 mmol) に、N-クロロサクシニミド (6.29 g, 47 mmol) を加えた。15分後、上記混合物を45分かけて室温まで与えた。懸濁液をセライトで濾過して、濾過物を濃縮することにより、9.65 g (100%) の相当するスルフォニルクロリドを得た。この物質を50 mLのアセトンに加えて、0°Cに冷却し、そして10 mLの水酸化アンモニウムを加えた。15分後、上記混合物を45分かけて室温まで温め、そして上記溶剤を蒸発させた。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで3回洗浄した。化合した有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして濃縮した。表題の化合物が白色の固体として得られた (6.45 g, 70%)： $^1\text{H N}$

50

MR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 8.09 (s, 1H), 7.4 (s, 2H)。

【0267】

工程4：(5, 8-ジクロロベンゾチオフェン-2-スルフォニル) アミノメチルホスホン酸モノ-(4-ニトロフェニル) エステルアンモニウム塩(128)。

化合物128を実施例46、工程2及び3、及び実施例1、工程4に記載されたのと類似の手法により製造した：

【0268】

【表82】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} 7.94 (s, 1H),

7.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H),

2.96 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H).

【0269】

実施例71：IC₅₀の測定

市販の基質、ニトロセリンに対する酵素活性を様々な阻害剤濃度の存在下で測定した。P99 β -ラクタマーゼ(1 mg/mL)を20 mMのMOPSバッファー pH 7.50に溶解して、0.1% BSAを含む同じバッファーで200倍に希釈した。ニトロセリンはpH 7.5において20 mMのMOPSバッファー中で100 μ M保存溶液として保存した。試験化合物の保存溶液をpH 7.5において10 mM MOPS中に調製した(約1 mg/mL)。

【0270】

典型的なアッセイは、300 μ Lの100 μ Mニトロセリン、*x* μ Lの阻害剤試験化合物、110-*x* μ LのMOPS、及び10 μ LのP99 β -ラクタマーゼを含んだ。25°Cにおける反応後に、482 nmにおいて分光分析した。IC₅₀値は初期速度対阻害剤濃度の用量応答プロットから測定した。

【0271】

TEM R+及びL-1 β -ラクタマーゼをP99 β -ラクタマーゼに関する上記のとおりアッセイした。

β -ラクタマーゼ濃度阻害を示す本発明の試験化合物を用いた代表的な結果を表1及び2に示す。

【0272】

実施例72： β -ラクタマーゼ存在及び不在下での抗生物質の最小阻害濃度(MIC)の測定

【0273】

原理

増大する数の生物が、 β -ラクタム抗生物質、いわゆる β -ラクタマーゼの作用を阻害する酵素を生産する。 β -ラクタマーゼ抗生物質の「強さ」は、それを、細菌の酵素 β -ラクタマーゼを阻害する化合物と対合させることにより改良することができる。最小阻害濃度(MIC)試験は、目に見える細菌の成長が起らない抗生物質の最小濃度を決定する。この試験は、抗生物質のみの存在下での細菌の成長(対照)と抗生物質と新規(試験)化合物の両者の存在下での細菌の成長の間の比較がなされることを許容する。

【0274】

必要な材料

β -ラクタマーゼ陽性株

β -ラクタム抗生物質

β -ラクタマーゼ阻害剤化合物

適当な細菌成長培地

β -ラクタマーゼ陽性株

Klebsiella oxytoca [ATCC # 51983]

Staphylococcus aureus [MGH*MA # 50848]

Enterococcus faecalis [ATCC#49757]

Enterobacter cloacae [ATCC#23355]

Haemophilus influenzae [ATCC#43163]

β-ラクタム抗生物質

ペラシリン 333mg/mL

TAZOCINTM (ペラシリン+タゾバクタム) 308mg/mL

チカルシリン 500mg/mL

TIMENTINTM (チカルシリン+クラブラン酸) 500mg/mL

セフォキシチン 333mg/mL

セフトリアクソン 250mg/mL

10

調製：MHB (Muller Hinth Broth) に溶解

実行希釈：0.06mg/mLから4.22mg/mL

β-ラクタマーゼ阻害剤化合物 (試験化合物)

調製：MHB又はDMSOに溶解

保存溶液：2mg/mL

実行希釈：1, 10, 100μg/mL

培養培地

MHB：Muller Hinth Broth

HTM：Haemophilus Test Medium Broth

出所：Becton Dickinson

20

保存：4℃

血液アガー (一般の培養プレートで調製)

チョコレートアガー (プレート+H. influenzaeに必要な附属因子で調製)

出所：Oxoid

保存：4℃

【0275】

アッセイ手法

凍結させた細菌の保存物を室温に戻して、数滴のドロップを適当なプレート上に置いた；チョコレートアガーはH. influenzaeのために使用し、血液アガーをその他全てのために使用した。上記プレートを一晚37℃において空気中でインキュベートしたが、但しH. influenzaeはCO₂インキュベーター中でインキュベートした。上記培養物を次の日に継代培養して、継代培養物を再び一晚インキュベートした。

30

【0276】

滅菌ループを3コロニーに触れさせ、1mLのMuller Hinton Broth (MHB) を接種するのに使用した。上記細菌の溶液を18.8倍希釈した (355μLのブロス中の20μLの細菌溶液)。5μLのその結果の接種溶液は約4×10⁴CFU/mLを含んだ。接種物の確認は100μLの5000倍希釈を提供するように連続希釈を作成することにより実施し、それら全てをのちに適当なプレート上にプレートした。37℃において一晚インキュベート後に、上記プレートは75-150のコロニーを有した。

40

【0277】

96ウエルのマイクロタイタープレートの各ウェルにおいて、5μLの接種物、90μLの抗生物質希釈物、及び5μLの試験化合物 (試験化合物不在下の抗生物質のMICの測定に関しては媒体) を混合した。各プレートは細菌接種物を含まない2つのウェル (陰性対照) 及び試験化合物及び抗生物質を含まない2つのウェル (陽性対照) を含んだ。上記プレートを覆い、そして緩やかな攪拌を伴い16-20時間37℃において空気中で (H. influenzaeに関してはCO₂) インキュベートした。細菌の成長は以下のとおりスコアした：

裸眼に可視 (OD<0.05)

陰性

僅かに可視 (OD>0.05だが陽性対照の<50%) プラス/マイナス

50

容易に可視（典型的にOD＞0.10）

プラス

豊富な成長（OD＞0.3）

プラス—プラス

成長を完全に阻害する抗生物質の最小希釈として定義された最小阻害濃度（MIC）を、抗生物質のみに関して、及び各試験化合物の存在下での抗生物質に関して測定した。いくつかの場合、試験化合物存在下でのMICの測定は、上記試験化合物の一つより多い濃度において実施した。

【0278】

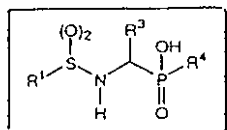
代表的なデータを表1及び2に示す。新規なβ-ラクタマーゼ阻害剤の影響は、β-ラクタマーゼ阻害剤試験化合物の特定の濃度の存在下で測定されたMICに対してのβ-ラクタマーゼ阻害剤の不在下で測定されたMICの比として表現される。1の値は、β-ラクタマーゼ阻害剤が抗生物質の能力に影響を有さなかったことを示し、正の正数はβ-ラクタマーゼ阻害剤が抗生物質と共に投与された場合に協同効果を生じること、即ち、その存在よりも試験化合物の不在下での可視の細菌成長を完全に阻害するためには、高い濃度の抗生物質が必要であることを示す。

表1：

【0279】

【表83】

表1：スルフォンアミドメチルホスホン酸誘導体のβ-ラクタマーゼ阻害及び微生物学上の効果



Cpd.	R ¹	R ³	R ⁴	Log P	IC ₅₀ (μM) “C” ¹	協 同 ² (μg/mLにおいて)		
						クラスC E.Cl ³ 10/1 ⁴	クラスA H.In. 10/1 ⁵	St.A. 10
1		H	PNP ⁶		162	1/1	(1)	(1)
2		H	PNP		16		24	2
3		H	PNP		5	2/1	(1)	(1)
4		H	PNP		2	2/1	(1)	(1)
5		H	PNP		4	2/1	(1)	(1)

¹クラスC β-ラクタマーゼ [P99]。

²β-ラクタマーゼ阻害剤の不在下にて測定された抗生物質のMICの、β-ラクタマーゼ阻害剤の存在下で測定された抗生物質のMICの比として表現された。

³E. Cl=Enterobacter cloacae [ATCC#23355]；

H. In=Haemophilus influenzae [ATCC#43163]；

St. A.=Staphylococcus aureus [MGH:MA#50848]。

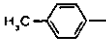
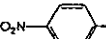
⁴提供された最初の値は10μg/mLの阻害剤濃度において測定され、そして2番目の値は1μg/mLの阻害剤濃度において測定された。一つの値のみが提供された場合は、10μg/mLの阻害剤濃度において測定された。

⁵括弧内の値は100μg/mLの阻害剤濃度において測定された。

⁶PNP=p-ニトロフェノール。

【0280】

【表84】

6		H	PNP		7	2/1	(1)	(1)
7		H	PNP		4	4/2	(16)	(2)
8		H			>100	2/1	1	(1)
9		H	PNP		5	4/2	32	2
10		H	PNP		6	2/1	16	4
11		H			>100	1/1	8	1
12		H	PNP		10	1/1	8	1
13		H	PNP		6	4/1	8	1
14		H	PNP		3	4/2	(8)	(2)
15		H	PNP		18	3/1	4	1
16		H	PNP		19	1/1	8	1
17		H	PNP		9	2/1	8	2

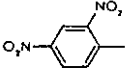
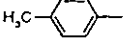
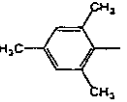
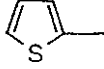
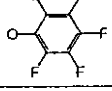
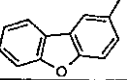
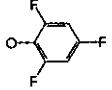
【0281】

【表85】

10

20

30

18		H	PNP		4	4/1	8	1
19		H	PNP		43	4/4	(4)	(1)
20		H	F			8/8	(16)	(1)
21		H	PNP		4	2/1	(2)	(1)
22		H	PNP		7	2/1	16	4
23		H	PNP		14	1/1	2	1
24		H	PNP		119	4/1	8	1
25		H			1,200	10/2	1	2
26		H			1,200	16/2	1	1
27		H	PNP		5.0	1/1	4	2
28		H			1,800			
29		H	F		972			

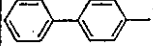
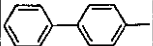
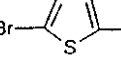
【 0 2 8 2 】

【表 8 6】

10

20

30

30		H			622	8/2	1	1
31		H	PNP		136	8/2	2	1
32		H			639	16/2	1	1
33		H	PNP		5	8/4	4	4
34		H	OH		1600	2/2	1	1
35		H	OCH ₃ ジエステル		--	1/1	1	1
36		H			410	2/2	1	1
37		H			2000	4/2	1	1
38		H			362	8/4	1	1
39		H	PNP		7	1/1	8	4
40		H			356	2/1	4	2
41		H	PNP		5	2/1	8	4

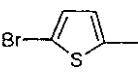
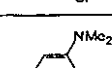
【0283】

【表87】

10

20

30

42		H			59	8/1	2	1
43		H	OH					
44			PNP		192	2/2	1	1
45		H			3500	2/1	1	1
46					188	1/1	1	1
47		H N-Me	PNP		276	2	1	
48		H			189	4/2	1	1
49		H			3000	1/1	1	1
50		H			3000	2/1	1	1
51		H	OMe		1700	2/1	1	1
52			PNP		1400	4/2	1	1
53			PNP		363	2/2	1	1

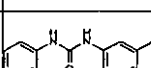
【0284】

【表88】

10

20

30

54					1800	2/1	1	1
55		H			3600	4/1	2	2
56		H			1100	8/1	2	1
57		H	PNP		77	4/1	8	2
58		H	OH		1,200	2/1	1	1
59		H	OH		472	1/1	1	1
60					603	2/1	1	1
61		H			3,500	2/1	1	1
62			PNP		44	2/1		
63					40	2/1		
64			PNP	0.56	84	2/2		
65			PNP	0.86	365	1		

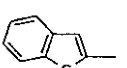
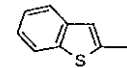
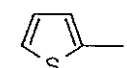
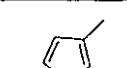
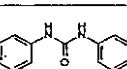
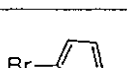
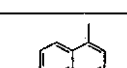
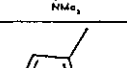
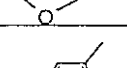
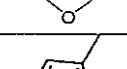
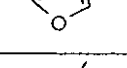
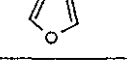
【0285】

【表89】

10

20

30

66				0.24	217	1		
67				0.16	20	1		
68				-0.84	52			
69		H			28	4/2	16	2
70		H			93	2/2	1	1
71		H			84	2/1	16	2
72		H	PNP		4	2 ⁷		
73		H	OH					
74		H	PNP		34	4/2	1	1
75		H			35	4/4	16	2
76		H			502	4/2	1	1
77		H	PNP		0.4	12/3	24	6

⁷ 4つの別々の試験において、3 2、2、1、及び0の協同値が得られた。3 2の値は域外であると信じられる。

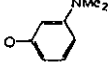
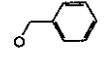
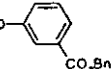
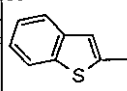
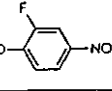
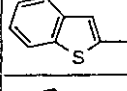
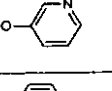
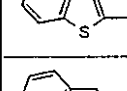
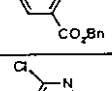
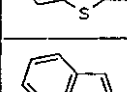
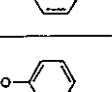
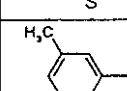
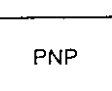
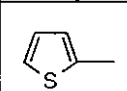
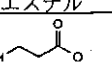
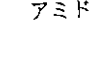
【0 2 8 6】

【表 9 0】

10

20

30

78		H			3000	1/1	1	1
79		H			3000	2/1	1	1
80		H	OMe		1700	2/1	1	1
81		H		-0.23	53	4/1	1	1
82		H		-0.51	0.1	8/8	32	2
83		H		-1.14	88	4/1	8	2
84		H		0.64	10	2/2	1	1
85		H		-1.11	64	4/1	1	1
86		H		-0.61	826	4/1	1	1
87		H	PNP	-0.51	7	1/1	16	2
88		H	 —OMe アミド— エステル		1,500	1/1	1	1
89		H	 アミド		359	4		

【0287】

【表91】

10

20

30

90		H	PNP	-0.99	6	1/1	32	4
91		H	PNP	-0.62	5	4/2	32	2
92		H	OH 酸	-1.70	446	2		
93		H	PNP	-0.71	9	4/2	4	1
94		H			175	1		
95		H		-0.40	6	1/1	8	1
96		H		-1.06	18	2/1	2	1
97		H	PNP	-0.69	2	8		
98		H		-0.55	39	1/1	2	1
99		H		0.42	3	4/2		
100		H	PNP	-0.31	0.4	5/2		
101		H		-0.91	16	9/1		

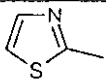
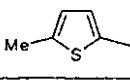
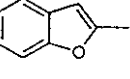
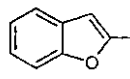
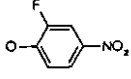
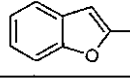
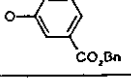
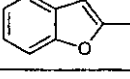
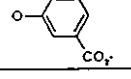
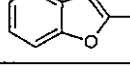
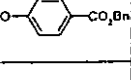
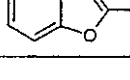
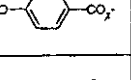
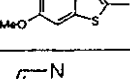
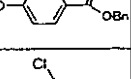
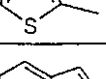
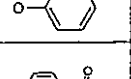
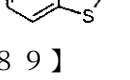
【 0 2 8 8 】

【表 9 2】

10

20

30

102		H	PNP	-1.23	12	22/2		
103		H	PNP	-1.33	52	4/1		
104		H	PNP	-1.23	5	11/2		
105		H	OH 一酸 一ナトリウム 塩	-0.68	83	8		
106		H		-0.47	0.4	2/1		
107		H		0.38	46	8/1		
108		H		-0.85	234	4/2		
109		H		0.45	9	4/1		
110		H		-2.10	83	4/2		
111		H		0.58	3	4		
112		H		-0.35	60	16		
113		H		-0.24	19	8		

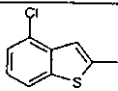
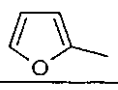
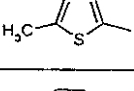
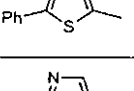
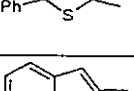
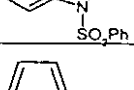
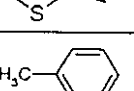
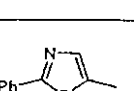
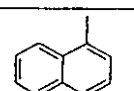
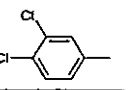
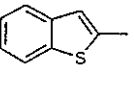
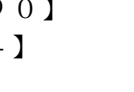
【 0 2 8 9 】

【表 9 3】

10

20

30

114		H	PNP	-0.055	0.3	6		
115		H		-0.46	116	16		
116		H		-0.41	48	4		
117		H	PNP	-0.015	0.4	4		
118		H	PNP	-0.31	0.3	4		
119		H	PNP	0.42	1	4		
120			PNP	-1.15	1,000	4		
121			PNP	-0.73	4,000	8		
122		H		-1.08	11	2		
123			PNP	-0.19	101	4		
124			PNP	-0.22	242	4		
125			PNP	-0.065	223	2		

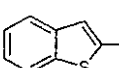
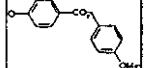
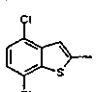
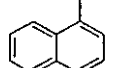
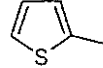
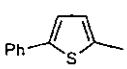
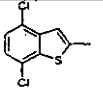
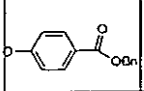
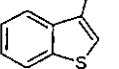
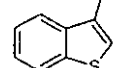
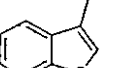
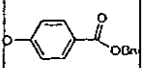
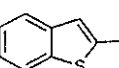
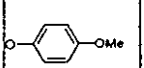
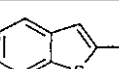
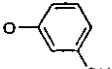
【0290】

【表94】

10

20

30

126			PNP	-1.01	244	4		
127		H		0.61	1	1		
128		H	PNP	0.45	0.1	16		
129				-0.85	499	2		
130				-0.90	1,400	4		
131		H		-0.65	29	2		
132		H		0.70	0.4	4		
133		H	PNP	-0.68	6	4		
134		H		-1.08	196	4		
135		H		0.48	6			
136		H		0.095	358	4		
137		H		-0.52	593	4		

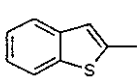
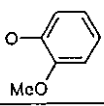
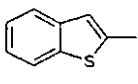
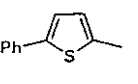
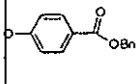
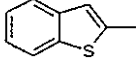
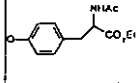
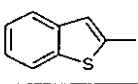
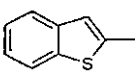
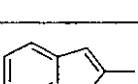
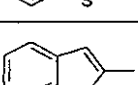
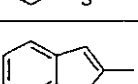
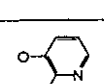
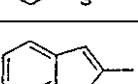
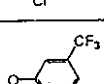
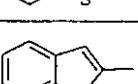
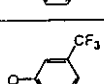
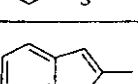
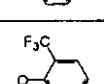
【 0 2 9 1 】

【表 9 5】

10

20

30

138		H			755	2		
139		H	(OBn) ₂ ジエステル			1		
140		H		-0.11	4	2		
141		H		-0.78	655	4		
142		H N-Me	PNP	-0.091	1.3K	2		
143		H N-フェネチル	PNP	1.17	133	4		
144		H N-Et	PNP	-0.036	463	4		
145		H N-ベンジル	PNP	0.86	94	4		
146		H N-Me		-0.30	2,500	1		
147		H N-Me		0.84	1,200	1		
148		H		0.13	505	2		
149		H		-0.1	972	1		

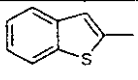
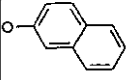
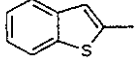
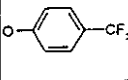
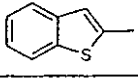
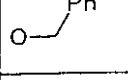
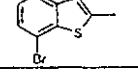
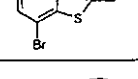
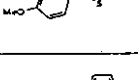
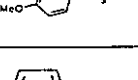
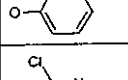
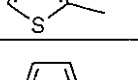
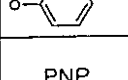
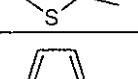
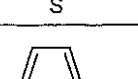
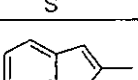
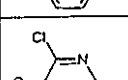
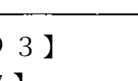
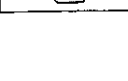
【 0 2 9 2 】

【表 9 6】

10

20

30

150		H N-Me		0.65	765			
151		H		0.23				
152		H		-0.57	96	4		
153		H	PNP	0.17	0.2	16		
154		H N-Me	PNP	0.62	11	4		
155		H	PNP	-0.09	2.0	4		
156		H		-0.28	32	2		
157				-0.51	432	1		
158			PNP	0.13	213	1		
159			PNP	-0.25	71	1		
160				-0.69	219	1		
161				-0.72	140	1		

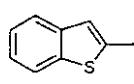
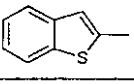
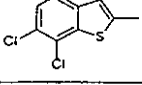
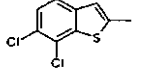
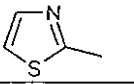
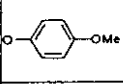
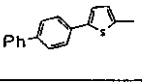
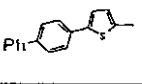
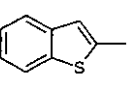
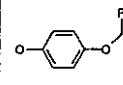
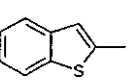
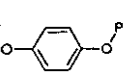
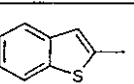
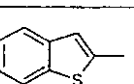
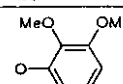
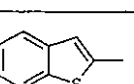
【 0 2 9 3 】

【表 9 7】

10

20

30

162				0.28	213	1		
163				-1.30	497			
164		H	PNP	-0.01	0.31	6		
165		H N-Me	PNP	0.71	18	2		
166		H			2,800	1		
167		H	PNP	0.53	2	2		
168		H		0.92	51	1		
169		H		-0.07	140	1		
170		H		0.70?	67	1		
171		H		-0.49	214	1		
172		H		-0.54	1.9K	1		
173		H		-0.14	408	1		

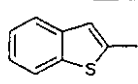
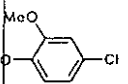
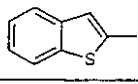
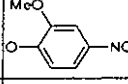
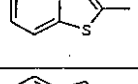
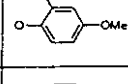
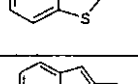
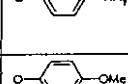
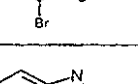
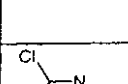
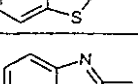
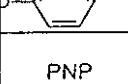
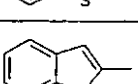
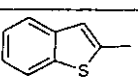
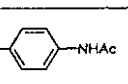
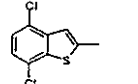
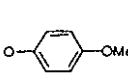
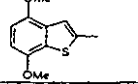
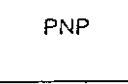
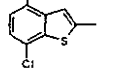
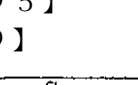
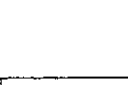
【 0 2 9 4 】

【表 9 8】

10

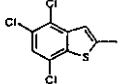
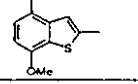
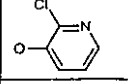
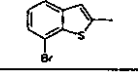
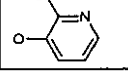
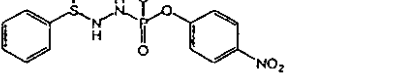
20

30

174		H		-0.41	829	1		
175		H		-0.69	9	1		
176		H		-0.31	972	1		
177		H			618	1		
178		H		0.21	185	1		
179		H		-1.10	46			
180		H	PNP	-0.90	1.4			
181		H			1.9K	1		
182		H		-0.98	1.6K	1		
183		H		0.34	205	1		
184		H	PNP	-0.33	0.5	32		
185		H		-0.06	5			

【0295】

【表99】

186		H	PNP	0.67	0.2			
187		H			27			
188		H						
189					62	2		

【0296】

【表100】

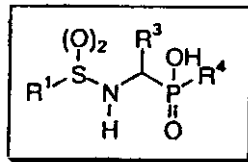
10

20

30

40

表2：スルホンアミドメチルホスホン酸誘導体のβ-ラクタマーゼ阻害及び微生物学上の効果



Cpd.	R ¹	R ³	R ⁴	Log P	IC ₅₀ (μM) "C" ²	IC ₅₀ (μM) "A" ³	IC ₅₀ (μM) "B" ⁴	協 同 ⁵
								クラスC E.Cl ⁶ 10/1 ⁷
190		H	PNP	0.58	0.7	>200	>200	8/16
191			OH	0.78	84	>200	>200	1
192			OH	0.58	128	>200	>200	1
193		H	PNP	0.55	4	>200	>200	4
194		H		0.37	648	>200	>200	1

²クラスC β-ラクタマーゼ [P 99]。³クラスA β-ラクタマーゼ [TEM R+]。⁴クラスB β-ラクタマーゼ [L-1]。⁵β-ラクタマーゼ阻害剤の不在下にて測定された抗生物質のMICの、β-ラクタマーゼ阻害剤の存在下で測定された抗生物質のMICの比として表現された。⁶E. Cl=Enterobacter cloacae [ATCC#23355]；

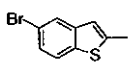
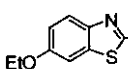
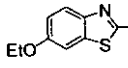
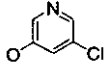
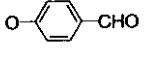
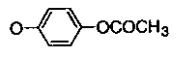
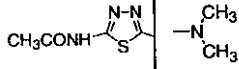
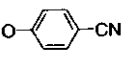
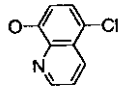
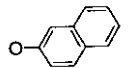
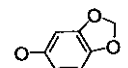
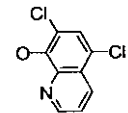
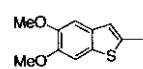
H. In-Haemophilus influenzae [ATCC#43163]；

St. A. =Staphylococcus aureus [MGH:MA#50848]。

⁷提供された最初の値は10 μg/mLの阻害剤濃度において測定され、そして2番目の値は1 μg/mLの阻害剤濃度において測定された。一つの値のみが提供された場合は、10 μg/mLの阻害剤濃度において測定された。

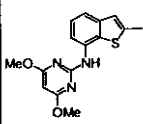
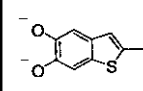
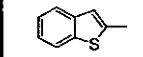
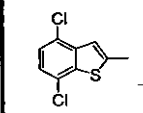
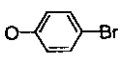
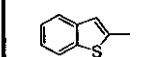
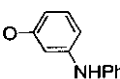
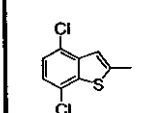
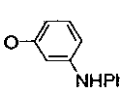
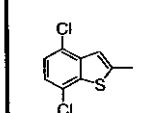
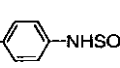
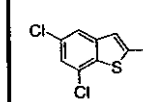
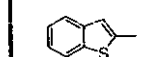
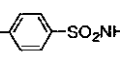
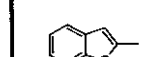
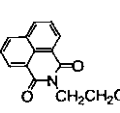
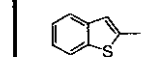
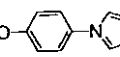
【0297】

【表101】

195		H	PNP	0.03	0.6	>200	>200	2
196		H	PNP	0.60	0.8	>200	>200	4
197		H		0.64	106	>200		2
198		H		0.66	3	>200	>200	8
199		H		0.72	25	>200	>200	1
200			PNP	0.87	1200	>200	>200	2
201		H			1	>200	>200	8
202		H			594	>200	>200	1
203		H			361	>200	>200	1
204		H			87	>200	>200	1
205		H			334	>200	>200	8
206		H	PNP	0.85	0.1	467	>200	4

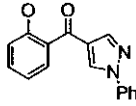
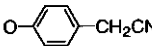
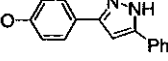
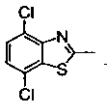
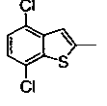
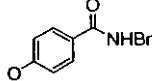
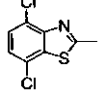
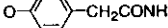
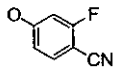
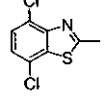
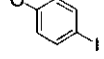
【0298】

【表102】

207		H	PNP		1	275	>200	2
208		H	PNP	0.56	3	>200	>200	4
209		H		0.10	142	>200	>200	2
210		H		0.30	23	149	>200	1
211		H			50	>200		1
212		H		1.0	9	64	201	1
213		H			50	14	>200	1
214		H	PNP		0.2	87	>200	16
215		H			93	494		1
216		H			196	>200	>200	1
217		H			367	>200	>200	

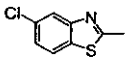
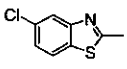
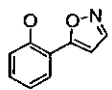
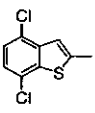
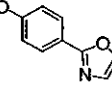
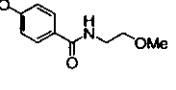
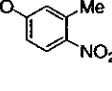
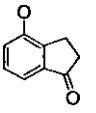
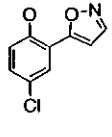
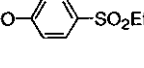
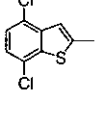
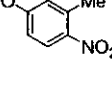
【0299】

【表103】

218		H			356	>200	>200	
219		H			619	>200	>200	1
220		H			48	>200	>200	1
221		H	PNP		0.5	>200	>200	8
222		H	PNP		7	>200	>200	4
223		H			9	278	>200	1
224			PNP		183	>200	>200	1
225		H			1400	>200		1
226		H			0.3	576		16
227		H			9	>200		2
228		H			98	>200		2

【0300】

【表104】

229		H	PNP		0.9			
230		H			29			
231		H			165	>200	>200	
232		H			0.2	250	>200	16
233		H			205	>200	>200	1
234		H			219	>200	>200	1
235		H			5	>200		8
236		H			578	>200	>200	
237		H		0.3	204	>200	>200	1
238		H		-0.4	53	131	>200	1
239		H		0.6	0.5	282	>200	16

【0301】

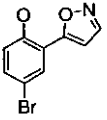
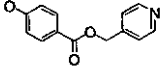
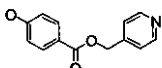
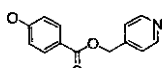
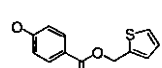
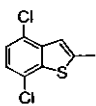
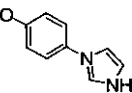
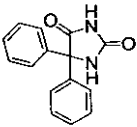
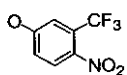
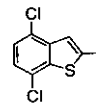
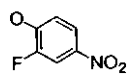
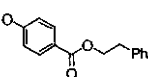
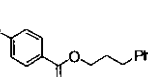
【表105】

10

20

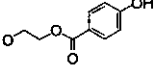
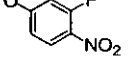
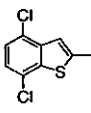
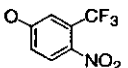
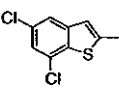
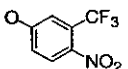
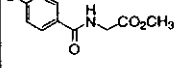
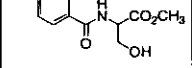
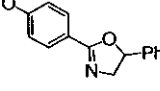
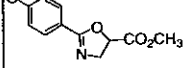
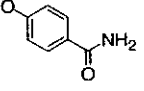
30

40

240		H		0.1	458	>200		1
241		H			5	>200	>200	2
242		H		-0.2	5	>200	>200	2
243		H		-0.4	6	>200	>200	2
244		H			4	>200	>200	4
245		H		-0.1	43	272		1
246		H		-0.1	623	>200	>200	2
247		H			0.8	20	>200	8
248		H		0.3	0.06	103		32
249		H			14	>200		2
250		H		0.6	9	>200		2

【0302】

【表106】

251		H		-0.6	30	>200		1
252		H			1300	>200		1
253		H		-0.4	0.2	68		16
254		H			0.3	13		32
255		H		0.7	0.6	6		8
256		H			174	>200		1
257		H			354	>200		1
258		H			80	>200		1
259		H			177	>200		1
260		H			130	>200		1

【 0 3 0 3 】

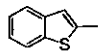
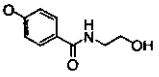
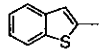
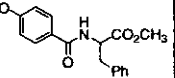
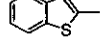
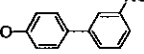
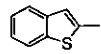
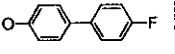
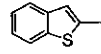
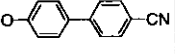
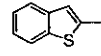
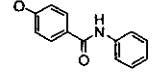
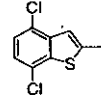
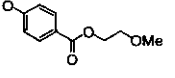
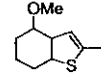
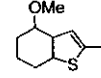
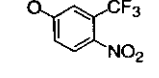
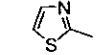
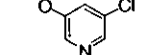
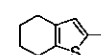
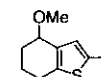
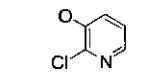
【表 1 0 7】

10

20

30

40

261		H			78	>200		
262		H			165	>252		1
263		H			81	>256		1
264		H			97	394		4
265		H			93	359		4
266		H			82	>244		1
267		H			2	240		2
268		H	PNP	-0.4	3	>240		2
269		H		-0.2	6	107		1
270		H			452	>200		16
271		H	PNP	0.3	2	>200		2
272		H			50	>200		2

【0304】

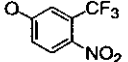
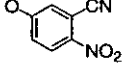
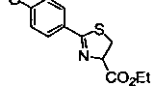
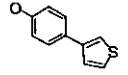
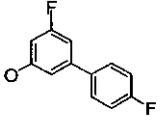
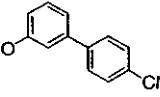
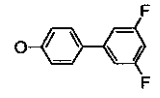
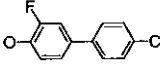
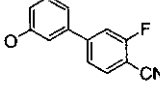
【表108】

10

20

30

40

273		H			4	54		2
274		H			47	>200		2
275		H			0.1	21		32/8
276		H			63	>200		4
277		H			139	>200		2
278		H			137	>200		2
279		H			109	>200		1
280		H			11	68		1
281		H			4	75		4
282		H			43	662		1

【 0 3 0 5 】

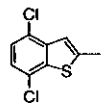
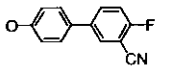
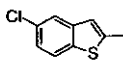
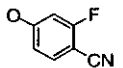
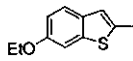
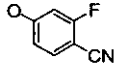
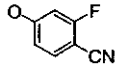
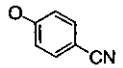
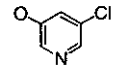
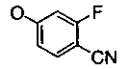
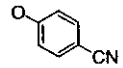
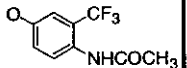
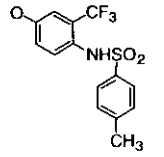
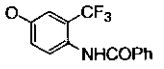
【表 1 0 9】

10

20

30

40

283		H			20	74		1
284		H		-0.3	0.4	511		8
285		H		-0.5	0.4	356		4
286		H			2	>200		16/16
287		H			15	>200		16/8
288		H			375	>200		8/16
289		H			6	>200		32/32
290		H			27	>200		16/32
291		H			666			
292		H			>240	>240		1/1
293		H			1100	>300		1/1

【0306】

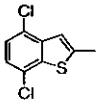
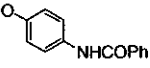
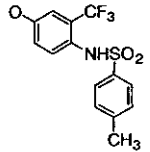
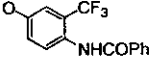
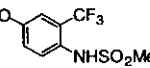
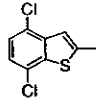
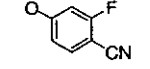
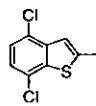
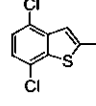
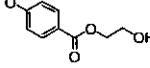
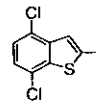
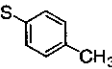
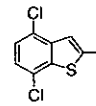
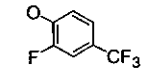
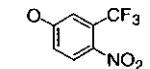
【表110】

10

20

30

40

294		H		77	149		4
295		H		27	454		1/1
296		H		98	>200		1/1
297		H		>600	>200		1/1
298		H		0.06	157		32
299		H		2	150		8/8
300		H		28	130		1/2
301		H		4	74		4/4
302		H		3	141		1/2
303		H		9	>200		2/2

【 0 3 0 7 】

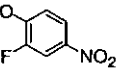
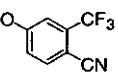
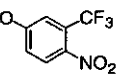
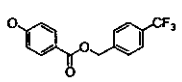
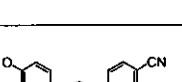
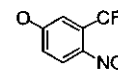
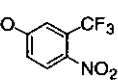
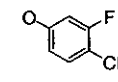
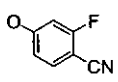
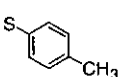
【 表 1 1 1 】

10

20

30

40

304		H			5	>200		16/32
305		H			6	>200		8/4
306		H			7	>200		2/4
307		H			30	>200		2/2
308		H			53	>200		1/1
309					109	>200		1/1
310		H			0.7	19		8/8
311					170	>200		1/1
312		H			0.1	>200		16/8
313		H			27	>200		4/4

【0308】

実施例73：高い耐性のβ-ラクタマーゼ陽性細菌株に対して試験した場合のβ-ラクタマーゼ阻害剤の協同効果

実施例72に記載されたのと同じ手法に従い、β-ラクタマーゼ阻害剤を、β-ラクタム抗生物質に極めて高い耐性のβ-ラクタマーゼ陽性細菌株に対する抗生物質の効果を増強させるそれらの能力について試験した。代表的な結果を表3に示す。

【0309】

高い耐性のβ-ラクタマーゼ陽性株

Enterobacter cloacae (弱められた)

Pseudomonas aeruginosa [ATCC#12470-耐性]

Stenotrophomonas maltophilia [ATCC#12968-耐性]

Pseudomonas aeruginosa [ATCC#98043010-中度の耐性]

Stenotrophomonas maltophilia [ATCC#98043029-中度の耐性]

これらのアッセイにおける細菌のβ-ラクタマーゼ活性の阻害の成功は動物及びヒトにおける成功の予言であることが期待される。インビトロ試験により同定されたβ-ラクタマーゼ阻害剤の臨床開発の成功の例としては、例えば、Di Modugno et al., *Current Opinion in Anti-Infective Investigational Drugs* 1:26-39 (1999); Moellering, J. *Antimicrobial Chemotherapy* 31 Suppl. A:1-8 (1993) を参照されたい。

【0310】

10

【表112】

表3. 高い耐性の微生物に対してスクリーニングすることによる協同の結果

Cpd.				IC ₅₀ (μM)	耐性 <i>Ent. Cloacae</i> ²		耐性 <i>Pseudo.</i>		耐性 <i>Stenotro.</i>		中度 <i>Pseudo.</i>		中度 <i>Stenotro.</i>	
	R ¹	R ³	R ⁵		10 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	1 μg/mL
15		H	PNP	18	1		1		1		4		1	
77		H	PNP	0.4	5		1		5		8		1	
72		H	PNP	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76		H		502	5		1		5		1		1	

¹クラスC β-ラクタマーゼ [P99].

²*Enterobacter cloacae* (弱められた)、*Pseudomonas aeruginosa* (#12470-耐性) [ATCC#23355]; *Stenotrophomonas Maltophilia* a (#12968-耐性)、*Pseudomonas aeruginosa* (#98043010-中度耐性)、*Stenotrophomonas Maltophilia* (#98043029-耐性)。

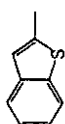
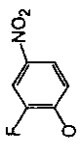
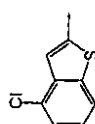
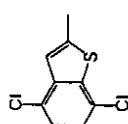
20

30

40

【0311】

【表113】

82		H		0.1	5		1		5		8		1	
114		H	PNP	0.3	5		1		4		1		1	
128		H	PNP	0.1	5	1	1	1	1	1	2	1	2	1

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、 $\log P$ の函数としての β -ラクタマーゼ阻害剤の協同効果のグラフによるプロットである。実施例において、協同は定義され、そしてその測定法は提供される。

10

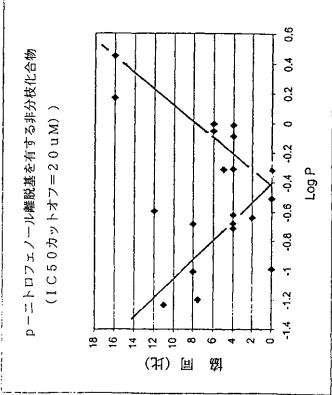
20

30

40

【図 1】

Cpd.	logP	IC50	協同
72	-0.597217	0.4	12
72	-0.317629	4	0
87	-0.508871	7	0
91	-0.821988	5	4
93	-0.714929	9	4
97	-0.685227	2	8
100	-0.313691	0.4	5
104	-1.234374	5	11
114	-0.054697	0.3	6
117	-0.014621	0.4	4
118	-0.310655	0.3	4
128	0.451483	0.03	16
133	-0.681564	6	4
153	0.168756	0.2	16
155	-0.089979	2	4
165	-0.007637	0.31	6
15	-1.2	14.4	7.5
33	-1.01	5	8
41	-0.84	5	2
90	-0.99	6	0
184	-0.33	0.5	32



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 F 9/58 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 F 9/6503 (2006.01)	C 0 7 F 9/58	B
C 0 7 F 9/6506 (2006.01)	C 0 7 F 9/6503	
C 0 7 F 9/653 (2006.01)	C 0 7 F 9/6506	
C 0 7 F 9/6539 (2006.01)	C 0 7 F 9/653	
C 0 7 F 9/6541 (2006.01)	C 0 7 F 9/6539	
C 0 7 F 9/655 (2006.01)	C 0 7 F 9/6541	
C 0 7 F 9/6553 (2006.01)	C 0 7 F 9/655	
	C 0 7 F 9/6553	

- (72)発明者 ベスターマン, ジェフリー・エム
カナダ国ケベック エイチ9エックス 3 ヴイ3, ベー・デュルフエ, グレイ・クレッセント 5
1
- (72)発明者 デロルム, ダニエル
カナダ国ケベック ジェイ7ティアー 2 ビー2, サンーラザレ, シャルボノー 7 9 3
- (72)発明者 ラヒル, ジュブレイル
カナダ国ケベック エイチ9 6 2 エム3, ドラール・デ・オルモー, ヴァイキング・ストリート
1 9

審査官 藤森 知郎

- (56)参考文献 特表2002-520418 (JP, A)
Biochemistry, 1995年, Vol.34, No.11, p.3569-p.3575
Chinese Chemical Letters, 1995年, Vol.6, No.7, p.561-p.564
Phosphorus and Sulfur, 1979年, Vol.5, No.3, p.277-p.286
Phosphorus, 1976年, Vol.6, No.3-4, p.207-p.213

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)