

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3679656号

(P3679656)

(45) 発行日 平成17年8月3日(2005.8.3)

(24) 登録日 平成17年5月20日(2005.5.20)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C 0 7 H 17/00
// A 6 1 K 31/7052
A 6 1 P 31/04

C 0 7 H 17/00
 A 6 1 K 31/7052
 A 6 1 P 31/04

請求項の数 6 (全 51 頁)

(21) 出願番号	特願平11-286835	(73) 特許権者	397067152
(22) 出願日	平成11年10月7日(1999.10.7)		ファイザー・プロダクツ・インク
(65) 公開番号	特開2000-119294(P2000-119294A)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(43) 公開日	平成12年4月25日(2000.4.25)		イースタン・ポイント・ロード
審査請求日	平成11年10月7日(1999.10.7)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	60/103838		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成10年10月9日(1998.10.9)	(74) 代理人	100076691
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 増井 忠式
前置審査		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

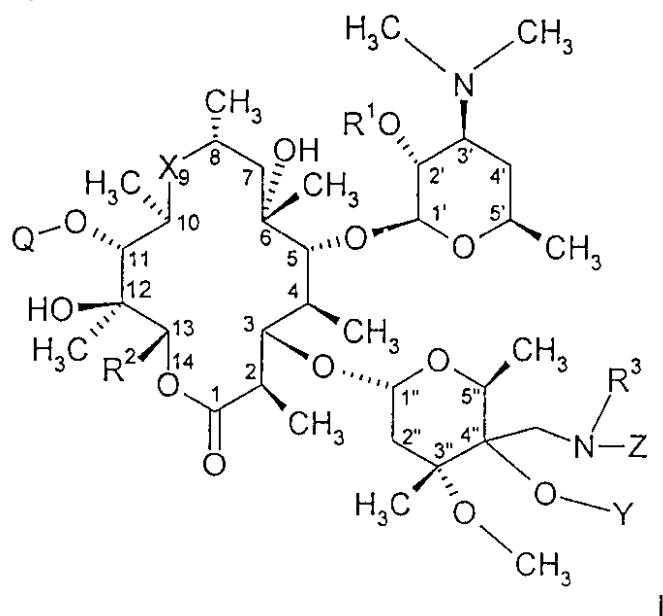
(54) 【発明の名称】 新規マクロライド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化 1】



10

[式中、X は $-NR^4CH_2-$ であり；

Q は H であり；

Y は H であり；

Z は $-C(=O)R^7$ であり；

R^1 は H であり；

R^2 はエチルであり；

R^3 は H であり；

R^4 は CH_3 であり；

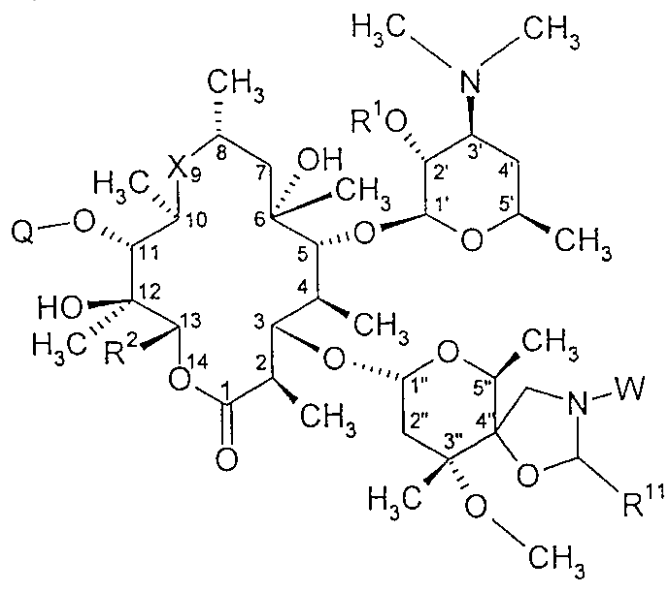
R^7 は、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シンノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される]
を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

30

【請求項 2】

式 I I

【化 2】



40

[式中、Q が H であり；

50

R^1 が H であり ;

R^2 がエチルであり ;

X が $-NR^4CH_2-$ であり ;

R^4 が CH_3 であり ;

$R^{1'}$ が H であり ;

W が $-C(=O)R^7$ であり ;

R^7 が、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シン

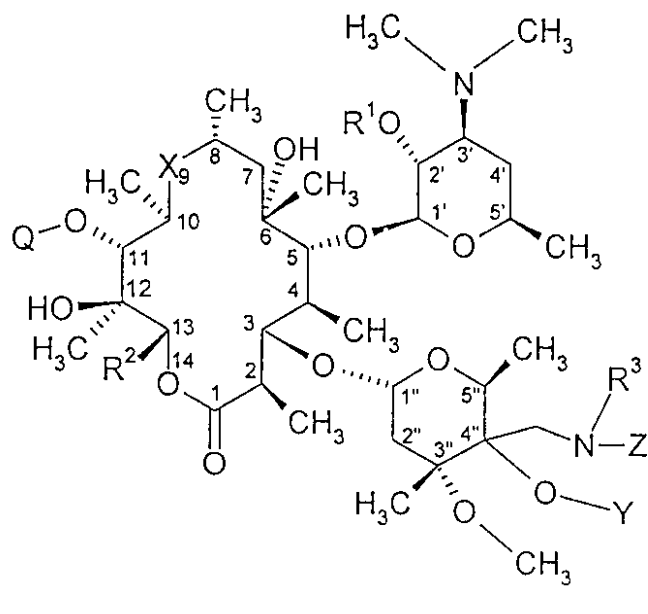
ノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される]

10

【請求項 3】

式 I

【化 3】



20

30

[式中、X は $-NR^4CH_2-$ であり ;

Q は H であり ;

Y は H であり ;

Z は $-C(=O)R^7$ であり ;

R^1 は H であり ;

R^2 はエチルであり ;

R^3 は H であり ;

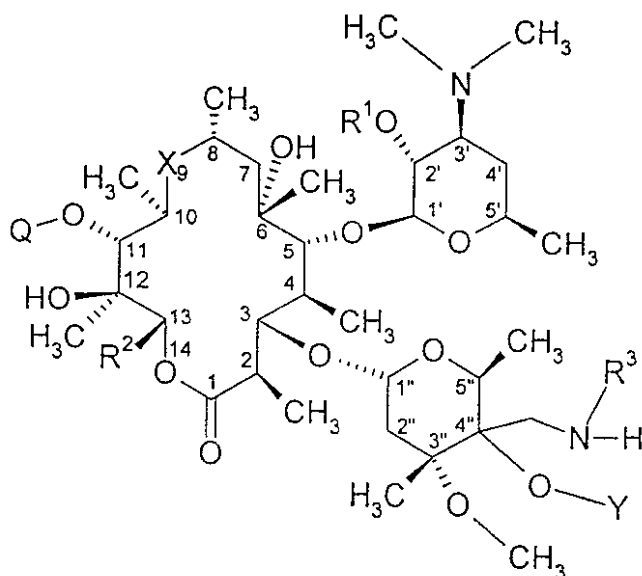
R^4 は CH_3 であり ;

R^7 は、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シン

40

ノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される] を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって、式 III

【化 4】



III

(式中、Q、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、式Iの化合物について定義の通りである)

を有する化合物を、カップリング試薬の存在下における式 $R^7C(=O)OH$ で処理することを含み、ここにおいて、 R^7 は、式Iの化合物について定義の通りである上記方法。

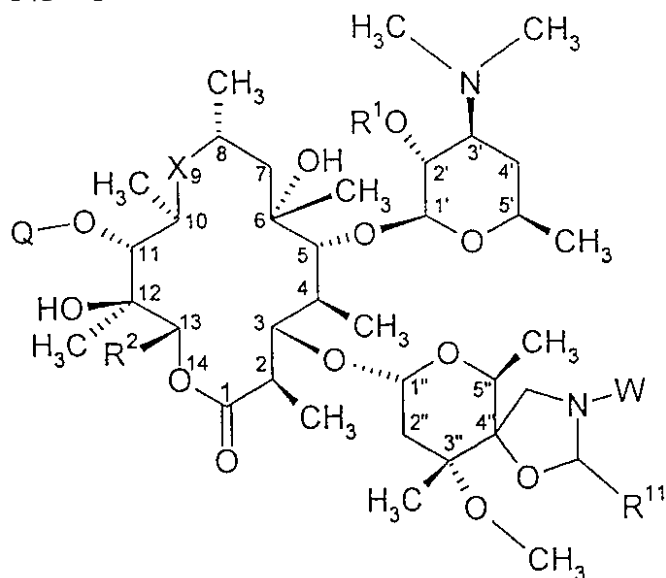
【請求項 4】

カップリング試薬が1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

式II

【化 5】



II

[式中、QがHであり；

R^1 がHであり；

R^2 がエチルであり；

Xが $-NR^4CH_2-$ であり；

R^4 が CH_3 であり；

R^{11} がHであり；

Wが $-C(=O)R^7$ であり；

10

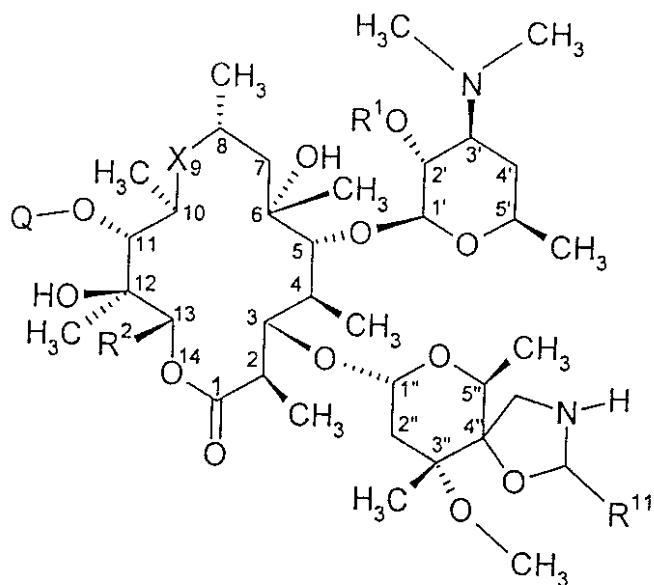
30

40

50

R^7 が、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シンノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される」を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって、式 IV

【化 6】



IV

(式中、Q、X、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^{11} は、式 II の化合物について定義の通りである)

を有する化合物を、カップリング試薬の存在下における式 $R^7 C(=O)OH$ で処理することを含み、ここにおいて、 R^7 は、式 II の化合物について定義の通りである上記方法。

【請求項 6】

カップリング試薬が 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールである請求項 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ヒトを含めた哺乳類並びに魚類および鳥類において抗細菌薬および抗原生動物薬並びに他の施用(例えば、抗癌、アテローム性動脈硬化症、胃運動減少等)として有用である新規な 4'' および 11 - 修飾マクロライド類に関する。本発明は、更に、それら新規化合物を含有する医薬組成物、並びに哺乳類、魚類および鳥類における細菌感染および原生動物感染を処置する方法であって、このような処置を必要とする哺乳類、魚類および鳥類に新規化合物を投与することによる方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

マクロライド系抗生物質は、哺乳類、魚類および鳥類における広範囲の細菌感染および原生動物感染の処置において有用であることが知られている。このような抗生物質にはアジスロマイシンのようなエリスロマイシン A の各種誘導体が含まれ、これは商業的に入手可能であり、両方とも内容がそのまま本明細書中に参照により取込まれる米国特許第 4, 474, 768 号および第 4, 517, 359 号で論評されている。更に別のマクロライド類は、いずれも内容がそのまま本明細書中に参照により取込まれる 1997 年 10 月 29 日出願の米国特許出願第 60 / 063676 号 (Yong-Jin Wu)、1997 年 10 月 29 日出願の米国出願第 60 / 063161 号 (Yong-Jin Wu)、1997 年 8 月 6 日出願の米国出願第 60 / 054866 号 (Hiroko Masamune, Yong-Jin Wu, Takushi Kaneko および Paul R. McGuirk)、1997 年 6 月 11 日出願の米国出願第 60 / 049980 号 (Brian S. Bronk, Henry Che

10

20

30

40

50

ng, E.A.Glaser, Michael A.Letavic, Takushi Kaneko および Bingwei V.Yang)、1997年6月11日出願の米国出願第60/049348号(Brian S.Bronk, Henry Cheng, E.A.Glaser, Michael A.Letavic, Takushi Kaneko および Bingwei V.Yang)、1997年7月4日出願の国際出願第PCT/GB97/01810号(Peter Francis Leadlay, James Staunton, Jesus Cortes および Michael Stephen Pacey)、1997年7月4日出願の国際出願第PCT/GB97/01819号(Peter Francis Leadlay, James Staunton, および Jesus Cortes)、1998年1月2日出願の米国出願第60/070343号(Dirlam)、1998年1月2日出願の米国出願第60/070358号(Yong-Jin Wu) および1998年8月19日出願の米国出願第60/097075号(Hengmiao Cheng, Michael A.Letavic, Carl B.Ziegler, Jason K.Dutra, Peter Bertinato, Brian S.Bronk) で論評されている。アジスロマイシンおよび他のマクロライド系抗生物質と同様、本発明の新規マクロライド化合物は、下記のような各種細菌感染および原生動物感染に対して強力な活性を有する。

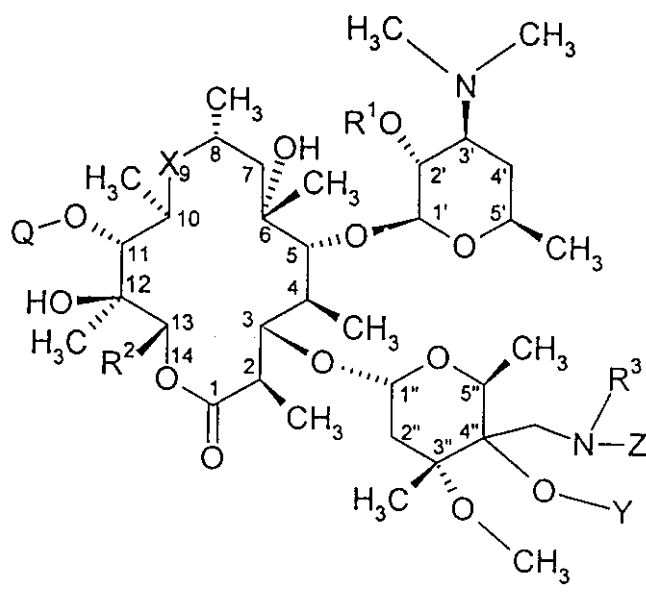
【0003】

【発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段】

本発明は、式 I

【0004】

【化24】



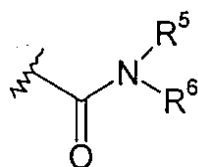
【0005】

【式中、Xは $-CH_2NR^4-$ または $-NR^4CH_2-$ であり、前述の基Xそれぞれの初めのダッシュは式Iの化合物のC-10炭素に結合し、それぞれの基の終りのダッシュは式Iの化合物のC-8炭素に結合していて；

QはHであるかまたは式

【0006】

【化25】



【0007】

を有する化合物であり；

YはHであり；

Zは、 $-C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_nR^{10}$ または $-C(=O)OR^{10}$ であり、ここにおいて、nは1～2の整数であり；

R^1 はHまたはヒドロキシ保護基であり；

R^2 は、 α -分岐状 C_2-C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル基であって、いずれも、1個またはそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてよいもの； C_5-C_8 シクロアルキルアルキル基であって、このアルキル基が α -分岐状 C_2-C_5 アルキル基であるもの； C_3-C_8 シクロアルキルまたは C_5-C_8 シクロアルケニル基であって、どちらも、メチルまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシル基または1個若しくはそれ以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてよいもの；または3～6員の酸素または硫黄含有複素環であって、飽和であってよいしまたは完全若しくは部分不飽和であってよいし、しかも1個またはそれ以上の C_1-C_4 アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてよいものであり；または

R^2 はフェニルであって、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基および C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチルおよびシアノより選択される少なくとも1個の置換基で置換されていてよいものであり；

R^3 は、H、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m(5\sim10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^3 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

R^4 は、H、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_mC_6-C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m(5\sim10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_mC_6-C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m(5\sim10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^5 および R^6 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；または

R^5 および R^6 は一緒になって、4～7員飽和環または5～10員ヘテロアリール環を形成してよく、この飽和環およびヘテロアリール環は、 R^5 および R^6 が結合している窒素の他に、O、SおよびNより選択される1個または2個のヘテロ原子を含んでいてよいし、この飽和環は、1個または2個の炭素-炭素二重結合または三重結合を含んでいてよいし、そしてこの飽和環およびヘテロアリール環は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

R^7 は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-CH_2OR^8$

10

20

30

40

50

、 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール})$ または $-(\text{CH}_2)_m(5\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ であり、ここにおいて、 m は $0\sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1\sim 3$ 個の置換基で置換されていてよく；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、 H 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 $(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール})$ 、 $(\text{CH}_2)_m(5\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ （但し、 m は $0\sim 4$ の整数である）、または C_2-C_{10} アルキニルで

10

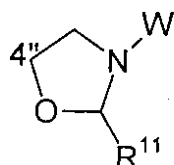
あり；
 R^{10} は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール})$ または $-(\text{CH}_2)_m(5\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ であり、ここにおいて、 m は $0\sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1\sim 3$ 個の置換基で置換されていてよく；または

R^3 が存在せずであり、そして Y および Z は一緒になって、式

20

【0008】

【化26】



【0009】

（式中、 W は、 H 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CH}_2\text{R}^7$ であり、ここにおいて、 n は $1\sim 2$ の整数であり；そして

30

R^{11} は、 H 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール}$ または $-(\text{CH}_2)_m(5\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ であり、ここにおいて、 m は $0\sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1\sim 3$ 個の置換基で置換されていてよい）

を有する複素環を形成している]

40

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0010】

本発明の具体的な実施態様は、 X が $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ である、より具体的に、 R^4 が H または C_1-C_{10} アルキルである式Iの化合物を含む。より具体的な実施態様は、 R^4 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルであるものを含む。

【0011】

本発明の他の具体的な実施態様は、 X が $-\text{CH}_2\text{NR}^4-$ である式Iの化合物を含む。より具体的な実施態様は、 R^4 が H または C_1-C_{10} アルキルであるものを含む。より具体的な実施態様は、 R^4 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチルまたは

50

シクロブチルであるものを含む。

【0012】

本発明の更に他の具体的な実施態様は、 R^3 が、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m$ (5 ~ 10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m が0 ~ 4の整数であり、そして前述の基 R^3 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび5 ~ 10員ヘテロアリールより独立して選択される1 ~ 3個の置換基で置換されていてよい式Iの化合物を含む。本発明のより具体的な実施態様は、 R^3 がHまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルである化合物を含む。

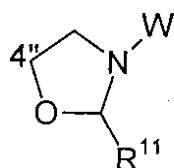
10

【0013】

本発明の他の具体的な実施態様は、 R^3 が不存在であり、そしてYおよびZが一緒になって、式

【0014】

【化27】



20

【0015】

(式中、Wは、H、 $-C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_nR^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ または $-CH_2R^7$ であり、ここにおいて、 n は1 ~ 2の整数である)を有する複素環を形成している式Iの化合物を含む。本発明のより具体的な実施態様は、WがHである化合物を含む。

【0016】

本発明の他の具体的な実施態様は、Zが $-C(=O)R^7$ である式Iの化合物を含む。本発明のより具体的な実施態様は、 R^7 が $C_1 - C_{10}$ アルキルである化合物を含む。

30

【0017】

本発明の他の具体的な実施態様は、Zが $-S(=O)_nR^{10}$ であるまたはZが $-C(=O)OR^{10}$ である式Iの化合物を含む。本発明のより具体的な実施態様は、 R^{10} が $C_1 - C_{10}$ アルキルである化合物を含む。

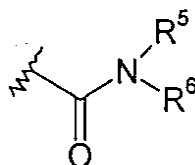
【0018】

本発明の更に他の具体的な実施態様は、QがHである式Iの化合物を含む。

本発明の更に他の具体的な実施態様は、Qが式

【0019】

【化28】



40

【0020】

を有する化合物である式Iの化合物を含む。本発明のより具体的な実施態様は、 R^5 および R^6 がそれぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m$ (5 ~ 10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m が0 ~ 4の整数であり、そして前述の基 R^5 および R^6 の

50

アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよい化合物を含む。本発明の他のより具体的な実施態様は、 R^5 および R^6 が一緒になって、4～7員飽和環または5～10員ヘテロアリール環を形成してよく、この飽和環およびヘテロアリール環が、 R^5 および R^6 が結合している窒素の他に、O、SおよびNより選択される1個または2個のヘテロ原子を含んでいてよいし、この飽和環が、1個または2個の炭素-炭素二重結合または三重結合を含んでいてよいし、そしてこの飽和環およびヘテロアリール環が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよい化合物を含む。

10

【0021】

本発明の他の具体的な実施態様は、 R^2 が、 α -分岐状 C_2-C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル基であって、いずれも、1個またはそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてよいもの； C_5-C_8 シクロアルキルアルキル基であって、このアルキル基が α -分岐状 C_2-C_5 アルキル基であるもの； C_3-C_8 シクロアルキルまたは C_5-C_8 シクロアルケニル基であって、どちらも、メチルまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシル基または1個若しくはそれ以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子で置換されていてよいもの；または3～6員の酸素または硫黄含有複素環であって、飽和であってよいしまたは完全若しくは部分不飽和であってよいし、しかも1個またはそれ以上の C_1-C_4 アルキル基またはハロ原子で置換されていてよいものである式Iの化合物を含む。本発明のより具体的な実施態様は、 R^2 が α -分岐状 C_2-C_8 アルキルである化合物を含む。本発明のなお一層具体的な実施態様は、 R^2 がエチルである化合物を含む。

20

【0022】

本発明の他の具体的な実施態様は、 R^2 がフェニルであって、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基および C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチルおよびシアノより選択される少なくとも1個の置換基で置換されていてよい式Iの化合物を含む。

30

【0023】

本発明の他の具体的な実施態様は、 R^1 がHである式Iの化合物を含む。

本発明の具体的な実施態様は、

QがHであり；

R^1 がHであり；

R^2 がエチルであり；

R^3 がHまたは C_1-C_{10} アルキルであり；

R^4 が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルであり；

40

YがHであり；

R^7 が、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m(5\sim10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mが0～4の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

50

R^{10} が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m が0～4の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよい式Iの化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩を含む。

【0024】

本発明の他の具体的な実施態様は、

10

QがHであり；

R^1 がHであり；

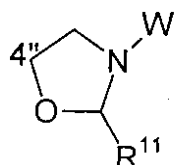
R^2 がエチルであり；

R^4 が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルであり；そして

R^3 が不存在であり、そしてYおよびZが一緒になって、式

【0025】

【化29】



20

【0026】

(式中、 R^{11} はHであり、そしてWは、H、 $-C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_nR^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ または $-CH_2R^7$ であり、ここにおいて、 n は1～2の整数である)を有する複素環を形成して；

R^7 が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m が0～4の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

30

R^{10} が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m が0～4の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよい式Iの化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩を含む。

40

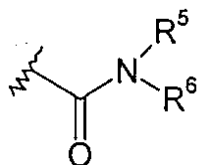
【0027】

本発明の更に具体的な実施態様は、

Qが式

【0028】

【化30】



【 0 0 2 9 】

を有する化合物であり；

R^1 が H であり；

R^2 がエチルであり；

R^3 が H または $C_1 - C_{10}$ アルキルであり；

R^4 が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルであり；

Y が H であり；

R^5 が H であり；

R^6 が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_m C_6 - C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、m が 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^6 のアルキル、アリール、ヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく；

R^7 が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール) または $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、m が 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく；

R^{10} が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール) または $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、m が 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよい式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩を含む。

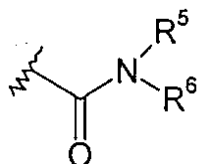
【 0 0 3 0 】

本発明のまた更に具体的な実施態様は、

Q が式

【 0 0 3 1 】

【 化 3 1 】



【 0 0 3 2 】

を有する化合物であり；

R^1 が H であり；

R^2 がエチルであり；

R^4 が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルであり；

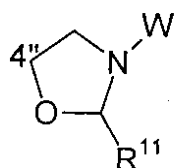
R^5 が H であり；

R^6 が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_m C_6 - C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、 m が $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^6 のアルキル、アリール、ヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されていてよく；そして

Y および Z が一緒になって、式

【0033】

【化32】



【0034】

(式中、 R^{11} は H であり、そして W は、H、 $-C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_n R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ または $-CH_2R^7$ であり、ここにおいて、 n は $1 \sim 2$ の整数である)

を有する複素環を形成して；

R^7 が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール) または $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、 m が $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されていてよく；

R^{10} が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール) または $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、 m が $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されていてよい式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩を含む。

【0035】

本発明の好ましい化合物の例には、

Q が H であり；

R^1 が H であり；

R^2 が Et であり；

R^3 が H であり；

X が $-NR^4CH_2-$ であり；

R^4 が CH_3 であり；

10

20

30

40

50

Y が H であり；

Z が $-C(=O)R^7$ であり；そして

R^7 が、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シンノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0036】

本発明の好ましい化合物の他の例には、

Q が $R^6NHC(=O)-$ であり；

R^6 が 3 - ピリジルメチルであり；

R^1 が H であり；

R^2 が Et であり；

R^3 が H であり；

X が $-NR^4CH_2-$ であり；

R^4 が CH_3 であり；

Y が H であり；

Z が $-C(=O)R^7$ であり；そして

R^7 が、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シンノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩が含まれる。

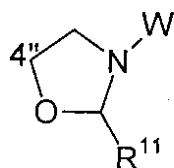
【0037】

本発明の好ましい化合物の更に他の例には、

R^3 が不存在であり、そして Y および Z が一緒になって、式

【0038】

【化33】



【0039】

を有する複素環を形成して；

Q が H であり；

R^1 が H であり；

R^2 が Et であり；

X が $-NR^4CH_2-$ であり；

R^4 が CH_3 であり；

R^{11} が H であり；

W が $-C(=O)R^7$ であり；

R^7 が、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シンノロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0040】

本発明の好ましい化合物の更に他の例には、

R^3 が不存在であり、そして Y および Z が一緒になって、式

【0041】

【化34】

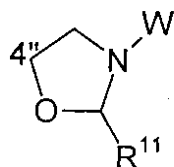
10

20

30

40

50



【 0 0 4 2 】

を有する複素環を形成していて；

Q が H であり；

R¹ が H であり；

R² が E t であり；

X が - N R⁴ C H₂ - であり；

R⁴ が C H₃ であり；

R¹¹ が H または M e であり；

W が、エチル、プロピルまたはブチルである式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩が含まれる。

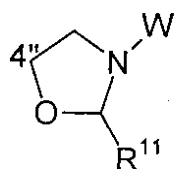
【 0 0 4 3 】

本発明の好ましい化合物の更に他の例には、

R³ が不存在であり、そして Y および Z が一緒になって、式

【 0 0 4 4 】

【 化 3 5 】



【 0 0 4 5 】

を有する複素環を形成していて；

Q が R⁶ N H C (= O) - であり；

R⁶ が 3 - ピリジルメチルであり；

R¹ が H であり；

R² が E t であり；

X が - N R⁴ C H₂ - であり；

R⁴ が C H₃ であり；

R¹¹ が H であり；

W が - C (= O) R⁷ であり；

R⁷ が、3 - ピリジル、2 - フリル、3 - キノリニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピラジニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - ピロール、2 - チオフェン、4 - シンロンおよび 7, 8 - ジフルオロ - 3 - キノリニルから成る群より選択される式 I の化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【 0 0 4 6 】

本発明は、更に、哺乳類、魚類または鳥類における感染の処置のための医薬組成物であって、治療的有効量の式 I の化合物および薬学的に許容しうる担体を含む上記組成物に関する。

【 0 0 4 7 】

本発明は、更に、哺乳類、魚類または鳥類における感染を処置する方法であって、該哺乳類、魚類または鳥類に治療的有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法に関する。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

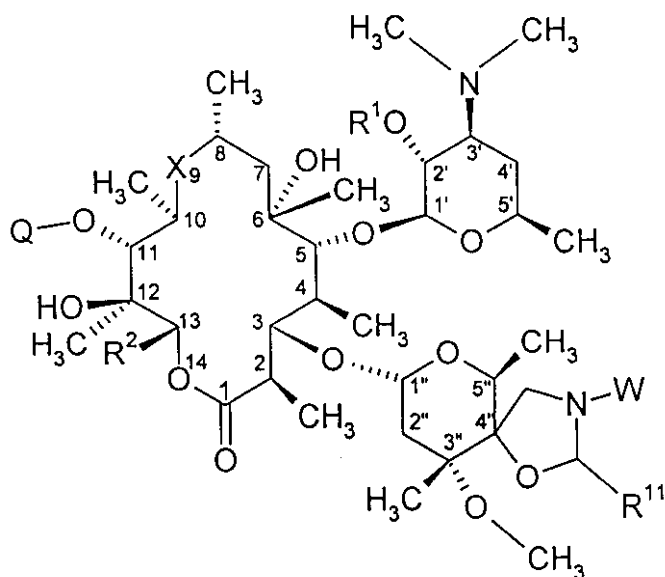
40

50

本発明は、更に、式II

【0049】

【化36】



II

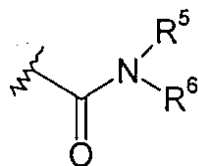
【0050】

[式中、Xは $-\text{CH}_2\text{NR}^4-$ または $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ であり、前述の基Xそれぞれの初めのダッシュは式IIの化合物のC-10炭素に結合し、それぞれの基の終りのダッシュは式IIの化合物のC-8炭素に結合していて；

QはHであるかまたは式

【0051】

【化37】



【0052】

を有する化合物であり；

Wは、H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CH}_2\text{R}^7$ であり、ここにおいて、nは1～2の整数であり；

R^1 はHまたはヒドロキシ保護基であり；

R^2 は、 α -分岐状 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル基であって、いずれも、1個またはそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてよいもの； $\text{C}_5 - \text{C}_8$ シクロアルキルアルキル基であって、このアルキル基が α -分岐状 $\text{C}_2 - \text{C}_5$ アルキル基であるもの； $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルまたは $\text{C}_5 - \text{C}_8$ シクロアルケニル基であって、どちらも、メチルまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシル基または1個若しくはそれ以上の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてよいもの；または3～6員の酸素または硫黄含有複素環であって、飽和であってよいしまたは完全若しくは部分不飽和であってよいし、しかも1個またはそれ以上の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてよいものであり；または

R^2 はフェニル基であって、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ基および $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチルおよびシアノより選択される少なくとも1個の置換基で置換されていてよいものであり；

R^4 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m C_6 - C_{10}$ アリール、 $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m は $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されている；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m C_6 - C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m は $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^5 および R^6 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されている；または

R^5 および R^6 は一緒になって、 $4 \sim 7$ 員飽和環または $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール環を形成してよく、この飽和環およびヘテロアリール環は、 R^5 および R^6 が結合している窒素の他に、 O 、 S および N より選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含んでいてよいし、この飽和環は、 1 個または 2 個の炭素-炭素二重結合または三重結合を含んでいてよいし、そしてこの飽和環およびヘテロアリール環は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されている；

R^7 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m は $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されている；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、 H 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール)または $(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) (但し、 m は $0 \sim 4$ の整数である)、または $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり；

R^{10} は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m (C_6 - C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m は $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールより独立して選択される $1 \sim 3$ 個の置換基で置換されている；そして

R^{11} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m C_6 - C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、 m は $0 \sim 4$ の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)N$

10

20

30

40

50

$R^8 R^9$ 、 $-NR^8 R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよい]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0053】

本発明は、更に、

QがHであり；

R^1 がHであり；

R^2 がEtであり；

Xが $-NR^4CH_2-$ であり；

R^4 が CH_3 であり；

R^{11} がHであり；

Wが $-C(=O)R^7$ であり；

R^7 が、3-ピリジル、2-フリル、3-キノリニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、4-アセトアミドフェニル、2-ピロール、2-チオフェン、4-シンロンおよび7,8-ジフルオロ-3-キノリニルから成る群より選択される式IIによる化合物；および前述の化合物の薬学的に許容しうる塩に関する。

【0054】

本発明は、更に、哺乳類、魚類または鳥類における感染の処置のための医薬組成物であって、治療的有効量の式IIの化合物および薬学的に許容しうる担体を含む上記組成物に関する。

【0055】

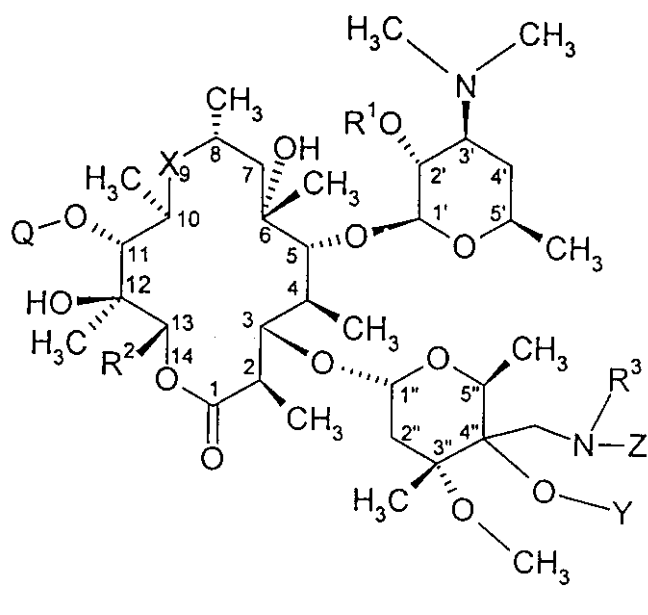
本発明は、更に、哺乳類、魚類または鳥類における感染を処置する方法であって、該哺乳類、魚類または鳥類に治療的有効量の式IIの化合物を投与することを含む上記方法に関する。

【0056】

本発明は、更に、式I

【0057】

【化38】



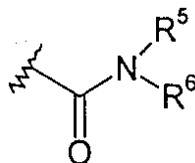
【0058】

[式中、Xは $-CH_2NR^4-$ または $-NR^4CH_2-$ であり、前述の基Xそれぞれの初めのダッシュは式Iの化合物のC-10炭素に結合し、それぞれの基の終りのダッシュは式Iの化合物のC-8炭素に結合していて；

QはHであるかまたは式

【0059】

【化39】



【0060】

を有する化合物であり；

YはHであり；

Zは、 $-C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_nR^{10}$ または $-C(=O)OR^{10}$ であり、ここにおいて、nは1～2の整数であり；

R^1 はHまたはヒドロキシ保護基であり；

R^2 は、 α -分岐状 C_2 - C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル基であって、いずれも、1個またはそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてよいもの； C_5 - C_8 シクロアルキルアルキル基であって、このアルキル基が α -分岐状 C_2 - C_5 アルキル基であるもの； C_3 - C_8 シクロアルキルまたは C_5 - C_8 シクロアルケニル基であって、どちらも、メチルまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシル基または1個若しくはそれ以上の C_1 - C_4 アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてよいもの；または3～6員の酸素または硫黄含有複素環であって、飽和であってよいしまたは完全若しくは部分不飽和であってよいし、しかも1個またはそれ以上の C_1 - C_4 アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてよいものであり；または

R^2 はフェニル基であって、 C_1 - C_4 アルキル基、 C_1 - C_4 アルコキシ基および C_1 - C_4 アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチルおよびシアノより選択される少なくとも1個の置換基で置換されていてよいものであり；

R^3 は、H、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_2 - C_{10} アルケニル、 C_2 - C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6 - C_{10} アリール)または $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^3 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_6 - C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

R^4 は、H、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_2 - C_{10} アルケニル、 C_2 - C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6 - C_{10} アリール)または $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_6 - C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、H、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_2 - C_{10} アルケニル、 C_2 - C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6 - C_{10} アリール)または $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^5 および R^6 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_6 - C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立

10

20

30

40

50

して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく；または
 R^5 および R^6 は一緒になって、4 ~ 7 員飽和環または 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を形成してよく、この飽和環およびヘテロアリール環は、 R^5 および R^6 が結合している窒素の他に、O、S および N より選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含んでいてよいし、この飽和環は、1 個または 2 個の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を含んでいてよいし、そしてこの飽和環およびヘテロアリール環は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく；

10

R^7 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール) または $-(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、 m は 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール)、 $(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) (但し、 m は 0 ~ 4 の整数である)、または $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり；

20

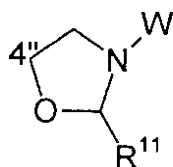
R^{10} は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6 - C_{10}$ アリール) または $-(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、 m は 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく；または

30

R^3 が不存在であり、そして Y および Z は一緒になって、式

【0061】

【化40】



【0062】

40

(式中、W は、H、 $-C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_nR^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ または $-CH_2R^7$ であり、ここにおいて、 n は 1 ~ 2 の整数であり；そして

R^{11} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $-(CH_2)_mC_6 - C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、 m は 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールより独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよい)

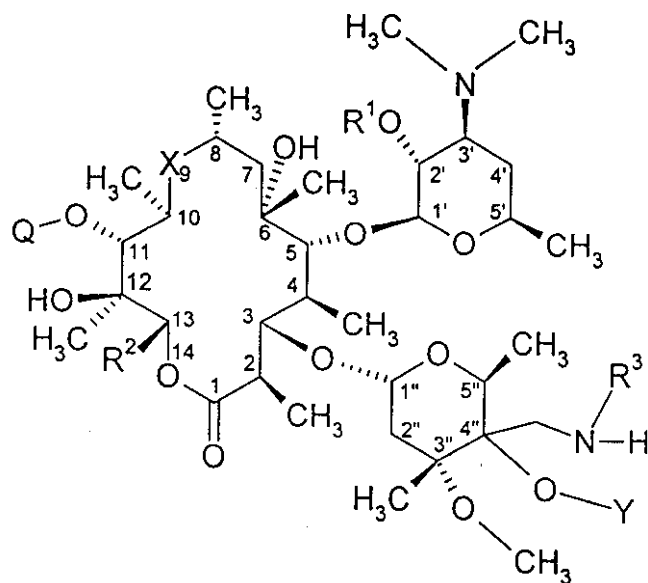
50

を有する複素環を形成している]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって、式III

【0063】

【化41】



III

【0064】

(式中、Q、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸およびR⁹は、式Iの化合物について定義の通りである)

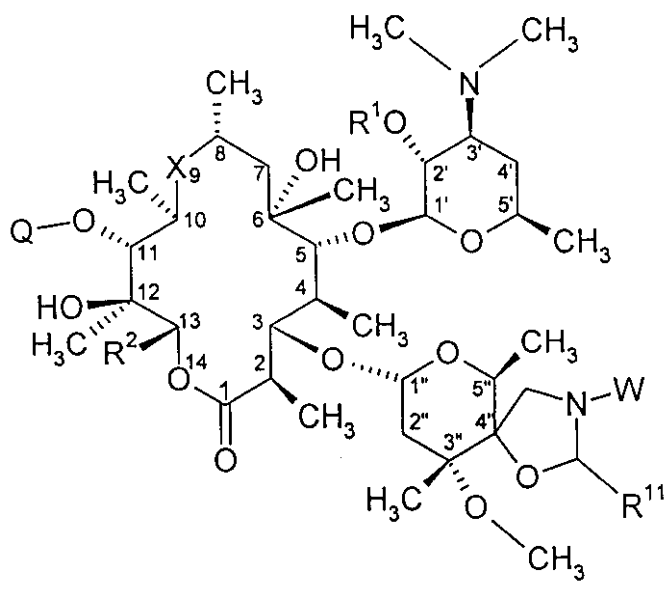
を有する化合物を、カップリング試薬の存在下における式R⁷C(=O)OHまたはR¹⁰S(=O)_nOHで、またはR¹⁰OC(=O)Clで処理することを含み、ここにおいて、n、R⁷、R¹⁰は、式Iの化合物について定義の通りである上記方法に関する。適当なカップリング試薬の例には、EDC(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)およびHOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)が含まれる。

【0065】

本発明は、更に、式II

【0066】

【化42】



II

10

【 0 0 6 7 】

[式中、X は $-\text{CH}_2\text{NR}^4-$ または $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ であり、前述の基 X それぞれの初めのダッシュは式 II の化合物の C - 10 炭素に結合し、それぞれの基の終りのダッシュは式 II

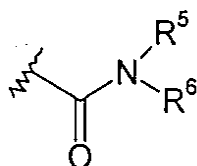
20

の化合物の C - 8 炭素に結合していて；

Q は H であるかまたは式

【 0 0 6 8 】

【 化 4 3 】



30

【 0 0 6 9 】

を有する化合物であり；

W は、H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CH}_2\text{R}^7$ であり、ここにおいて、n は 1 ~ 2 の整数であり；

R^1 は H またはヒドロキシ保護基であり；

R^2 は、 α - 分岐状 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシアルキルまたはアルキルチオアルキル基であって、いずれも、1 個またはそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてよいもの； $\text{C}_5 - \text{C}_8$ シクロアルキルアルキル基であって、このアルキル基が α - 分岐状 $\text{C}_2 - \text{C}_5$ アルキル基であるもの； $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルまたは $\text{C}_5 - \text{C}_8$ シクロアルケニル基であって、どちらも、メチルまたは 1 個若しくはそれ以上のヒドロキシル基または 1 個若しくはそれ以上の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてよいもの；または 3 ~ 6 員の酸素または硫黄含有複素環であって、飽和であってよいしまたは完全若しくは部分不飽和であってよいし、しかも 1 個またはそれ以上の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてよいものであり；または

40

R^2 はフェニルであって、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ基および $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチルおよびシアノより選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されていてよいものであり；

R^4 は、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、ここにおいて、m は 0 ~ 4 の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール

50

、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていく；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_mC_6-C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^5 および R^6 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていく；または

R^5 および R^6 は一緒になって、4～7員飽和環または5～10員ヘテロアリール環を形成してよく、この飽和環およびヘテロアリール環は、 R^5 および R^6 が結合している窒素の他に、O、SおよびNより選択される1個または2個のヘテロ原子を含んでいく；この飽和環は、1個または2個の炭素-炭素二重結合または三重結合を含んでいく；そしてこの飽和環およびヘテロアリール環は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていく；

R^7 は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていく；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 $(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)または $(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)(但し、mは0～4の整数である)、または C_2-C_{10} アルキニルであり；

R^{10} は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)または $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていく；そして

R^{11} は、H、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_mC_6-C_{10}$ アリールまたは $-(CH_2)_m$ (5～10員ヘテロアリール)であり、ここにおいて、mは0～4の整数であり、そして前述の基 R^4 のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびアルキニル残基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていく；

10

20

30

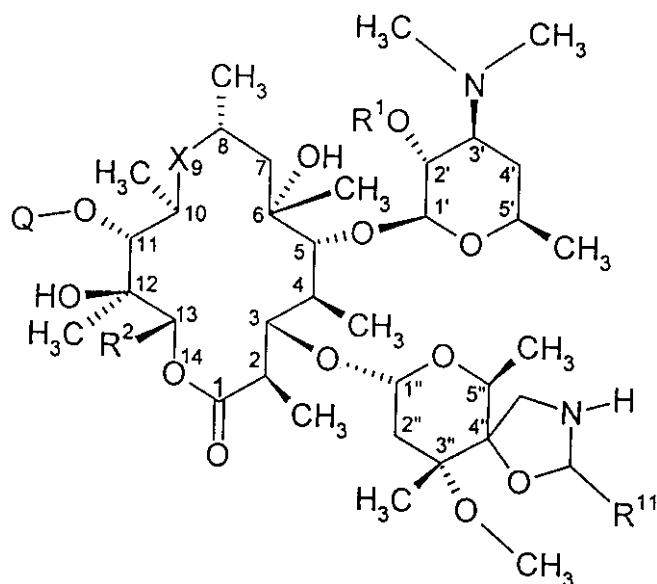
40

50

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって、式IV

【0070】

【化44】



IV

【0071】

(式中、Q、X、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} は、式IIの化合物について定義の通りである)

を有する化合物を、カップリング試薬の存在下における式 $R^7C(=O)OH$ または $R^{10}S(=O)_nOH$ で、または $R^{10}OC(=O)Cl$ で、 $AcOH$ および $NaB(OAc)_3H$ の存在下における R^7CHO で処理することを含み、ここにおいて、 n 、 R^7 、 R^{10} は、式IIの化合物について定義の通りである上記方法に関する。適当なカップリング試薬の例には、EDCおよびHOBtが含まれる。

【0072】

Qが $-C(=O)NR^5R^6$ である式Iまたは式IIの化合物の標品は、QがHである式Iまたは式IIの化合物から、本明細書中にそのまま参照により取込まれる 1998年8月19日出願の米国特許出願第60/097075号で開示された方法によって製造することができる。

【0073】

QがHである式Iの化合物は、化合物7から出発して製造される。化合物7の4"-エポキシドは、最初に、メタノール/水中で塩化アンモニウム存在下のアジ化ナトリウムによって開環されて、アジド誘導体8を生じる。次に、化合物8中のアジド官能基を水素化によって対応するアミン誘導体9に変換し、そして得られた化合物9のアミンを、式 $RC(=O)OH$ 、 $RS(=O)_2OH$ の化合物とEDCおよびHOBtなどのカップリング試薬の存在下で、または $ROC(=O)Cl$ とカップリングさせて、QがHである式Iの化合物を生じる。出発化合物7の製造は、本明細書中にそのまま参照により取込まれる 1997年6月11日出願の米国特許出願第60/049348号、PCT/IB98/00839(公開第WO98/56802号)に記載されている。

【0074】

QがHである式IIの化合物も、化合物9から出発して製造される。クロロホルム中のアルデヒドを高温で用いて処理した場合、化合物9は4"-オキソザリジン誘導体13に変換される。次に、オキソザリジン中のアミノ基を、式 $RC(=O)OH$ 、 $RS(=O)_2OH$ の化合物とEDCおよびHOBtなどのカップリング試薬の存在下で、または $ROC(=O)Cl$ と、または $AcOH$ および $NaB(OAc)_3H$ の存在下で $RCHO$ とカップリングさせて、QがHである式IIの化合物を生じる。

【 0 0 7 5 】

本明細書中で用いられる“ 処置 ”という用語は、特に断らない限り、本発明の方法で提供される細菌感染または原生動物感染の処置または予防を含む。

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩で処置されうる患者には、グラム陽性およびグラム陰性細菌を含めた種々の微生物によって引き起こされる感染に苦しむ哺乳類（特に、ヒト）、魚類および鳥類が含まれる。

【 0 0 7 6 】

本明細書中で用いられる“ 細菌感染 ”または“ 原生動物感染 ”という用語は、特に断らない限り、哺乳類、魚類および鳥類で見られる細菌感染および原生動物感染、更には本発明の化合物のような抗生物質を投与することによって処置されうるまたは予防されうる細菌感染および原生動物感染に関連した疾患を含む。このような細菌感染および原生動物感染、およびこのような感染に関連した疾患には、次の、肺炎連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）、モラクセラ・カタラリス（*Moraxella catarrhalis*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）またはペプトストレプトコッカス属（*Peptostreptococcus*）種による感染に関連した肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、扁桃炎および乳突炎；化膿連鎖球菌（*Streptococcus pyogenes*）、C 群および G 群連鎖球菌、クロストリジウム・ジフテリエ（*Clostridium diphtheriae*）またはアクチノバチルス・ヘモリティクム（*Actinobacillus haemolyticus*）による感染に関連した咽頭炎、リウマチ熱および糸球体腎炎；肺炎マイコプラズマ（*Mycoplasma pneumoniae*）、レジオネラニューモフィラ菌（*Legionella pneumophila*）、肺炎連鎖球菌、インフルエンザ菌または肺炎クラミジア（*Chlamydia pneumoniae*）による感染に関連した気道感染；黄色ブドウ球菌、凝固酵素陽性ブドウ球菌（すなわち、表皮ブドウ球菌（*S. epidermis*）、*S. hemolyticus*（*hemolyticus*）等）、化膿連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ（*Streptococcus agalactiae*）、C ~ F 群連鎖球菌（微小集落型連鎖球菌）、ヴィリダンス型連鎖球菌、コリネバクテリウム・ミニティシマム（*Corynebacterium minutissimum*）、クロストリジウム属種またはバルトネラ・ヘンセラエ（*Bartonella henselae*）による感染に関連した非合併症の皮膚および軟組織感染、膿瘍および骨髄炎、および産褥熱；スタフィロコッカス・サブロフィティクス（*Staphylococcus saprophyticus*）またはエンテロコッカス属（*Enterococcus*）種による感染に関連した非合併症の急性尿路感染；トラコーマクラミジア（*Chlamydia trachomatis*）、軟性下疳菌（*Haemophilus ducreyi*）、梅毒トレポネーマ（*Treponema pallidum*）、ウレアプラスマ・ウレアリティクム（*Ureaplasma urealyticum*）または淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）による感染に関連した尿道炎および子宮頸管炎および性感染症；黄色ブドウ球菌（食中毒およびトキシックショック症候群）または A 群、B 群および C 群連鎖球菌による感染に関連した毒素疾患；ヘリコバクターピロリ（*Helicobacter pylori*）による感染に関連した潰瘍；回帰熱ボレリア（*Borrelia recurrentis*）による感染に関連した全身性熱性症候群；ライム病ボレリア（*Borrelia burgdorferi*）による感染に関連したライム病；トラコーマクラミジア、淋菌、黄色ブドウ球菌、肺炎連鎖球菌、化膿連鎖球菌、インフルエンザ菌またはリステリア属（*Listeria*）種による感染に関連した結膜炎、角膜炎および涙腺炎；鳥結核菌（*Mycobacterium avium*）またはミコバクテリウム・イントラセルレア（*Mycobacterium intracellulare*）による感染に関連した播種性鳥型結核菌複合体（MAC）病；カンピロバクター・ジェジュニ（*Campylobacter jejuni*）による感染に関連した胃腸炎；クリプトスポリジウム属（*Cryptosporidium*）種による感染に関連した腸内原生動物；ヴィリダンス型連鎖球菌による感染に関連した歯感染；百日咳菌（*Bordetella pertussis*）による感染に関連した持続性咳；ウェルシュ菌（*Clostridium perfringens*）またはバクテロイデス属（*Bacteroides*）種による感染に関連したガス壊疽；およびヘリコバクターピロリまたはクラミジア・ニューモニエによる感染に関連したアテローム性動脈硬化症が含まれる。動物における処置されうるまたは予防されうる細菌感染および原生動物感染、およびこのような感染に関連した疾患には、次の、P・ヘム（*haem.*）、P・マルトシダ（*multocida*）、H・ソムヌス（*Somnus*）、ウシマイコプラズマ（*Mycoplasma bovis*）またはボルデテラ属（*Bordet*

10

20

30

40

50

ella) 種による感染に関連したウシ呼吸疾患；大腸菌 (*E.coli*) または原生動物 (すなわち、コクシジウム、クリプトスポリジウム等) による感染に関連したウシ腸疾患；黄色ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ウベリス (*Strep.uberis*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ、ストレプトコッカス・ジスガラクティエ (*Strep.dysgalactiae*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種、コリネバクテリウム属またはエンテロコッカス属種による感染に関連した乳牛乳腺炎；*A. プレウロ* (*pleuro.*)、*P. マルトシダ*またはマイコプラスマ属種による感染に関連したブタ呼吸疾患；大腸菌、ロウソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ属 (*Salmonella*) またはセルブリナ・ヒオディイスインテリエ (*Serpulina hyodyisinteriae*) による感染に関連したブタ腸疾患；フソバクテリウム属 (*Fusobacterium*) 種による感染に関連したウシ腐蹄症；大腸菌による感染に関連したウシ子宮炎；壊死桿菌 (*Fusobacterium necrophorum*) またはバクテロイデス・ノドス (*Bacteroides nodosus*) による感染に関連したウシ毛状いぼ；ウシモラクセラ菌 (*Moraxella bovis*) による感染に関連したウシ角結膜炎；原生動物 (すなわち、ネオスポリウム) による感染に関連したウシ早期流産；大腸菌による感染に関連したイヌおよびネコの尿路感染；表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・インターメディウス (*Staph.intermedius*)、凝固酵素陰性ブドウ球菌または *P. マルトシダ*による感染に関連したイヌおよびネコの皮膚および軟組織感染；およびアルカリゲネス属 (*Alcaligenes*) 種、バクテロイデス属種、クロストリジウム属種、エンテロバクター属 (*Enterobacter*) 種、ユーバクテリウム属 (*Eubacterium*)、ペプトストレプトコッカス属、ポルフィロモナス属 (*Porphyromonas*) またはプレボテラ属 (*Prevotella*) による感染に関連したイヌおよびネコの歯または口腔感染が含まれる。本発明の方法によって処置されうるまたは予防されうる他の細菌感染および原生動物感染、およびこのような感染に関連した疾患は、J.P.Sanford ら, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 第26版 (*Antimicrobial Therapy, Inc., 1996*) で論評されている。

【0077】

本明細書中で用いられる“ハロ”という用語は、特に断らない限り、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。好ましいハロ基は、フルオロ、クロロおよびプロモである。

【0078】

本明細書中で用いられる“アルキル”という用語は、特に断らない限り、直鎖、環状または分岐状部分を有する飽和一価炭化水素基を含む。このアルキル基は、1個または2個の二重結合または三重結合を含んでいてよい。環状部分について、このアルキル基に少なくとも3個の炭素原子が必要であることは理解される。

【0079】

本明細書中で用いられる“アルカノイル”という用語は、特に断らない限り、-C(O)-アルキル基を含み、ここにおいて“アルキル”は上に定義の通りである。

【0080】

本明細書中で用いられる“4~10員複素環式”という用語は、特に断らない限り、O、SおよびNよりそれぞれ選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する芳香族および非芳香族複素環式基を含み、この複素環式基はそれぞれ、その環系中に4~10個の原子を有する。非芳香族複素環式基は、それらの環系中に4個の原子だけを有する基を含むが、芳香族複素環式基は、それらの環系中に少なくとも5個の原子を有するべきである。複素環式基には、ベンゾ縮合環系および1個またはそれ以上のオキソ残基で置換された環系が含まれる。4員複素環式基の例は、アゼチジニル (アゼチジンから誘導される) である。5員複素環式基の例はチアゾリニルであり、10員複素環式基の例はキノリニルである。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニ

10

20

30

40

50

ル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ヂチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、3 H - インドリルおよびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ヒリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルおよびフロピリジニルである。上に挙げた化合物から誘導される前述の基は、可能などころでC結合またはN結合してよい。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール - 1 - イル (N 結合) またはピロール - 3 - イル (C 結合) であってよい。

【 0 0 8 1 】

本明細書中で用いられる “ A c ” は、特に断らない限り、アセチル基を意味する。

本明細書中で用いられる “ M e ” は、特に断らない限り、メチル基を意味する。

【 0 0 8 2 】

本明細書中で用いられる “ E t ” は、特に断らない限り、エチル基を意味する。

本明細書中で用いられる “ P r ” は、特に断らない限り、プロピル基を意味する。

【 0 0 8 3 】

本明細書中で用いられる “ B t ” は、特に断らない限り、ブチル基を意味する。

本明細書中で用いられる “ 薬学的に許容しうる塩 ” という句は、特に断らない限り、式 I の化合物中に存在しうる酸性基または塩基性基の塩を含む。事実上塩基性である式 I の化合物は、種々の無機酸および有機酸と一緒に多種多様な塩を形成することができる。このような式 I の塩基性化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩を製造するのに用いることができる酸は、無毒性酸付加塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモエート [すなわち、1, 1' - メチレンビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)] 塩などの薬理学的に許容しうる陰イオンを含有する塩を形成するものである。

【 0 0 8 4 】

ヒドロキシ保護基は、当業者に知られている方法を用いて製造することができる。例えば、ヒドロキシ基は、そのシリルエーテル、エステル、炭酸塩、カルバミン酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩およびスルフェン酸塩等を形成することによって保護することができる。

【 0 0 8 5 】

事実上酸性である式 I の化合物は、種々の薬理学的に許容しうる陽イオンと一緒に塩基塩を形成することができる。このような塩の例には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウム塩およびカリウム塩が含まれる。

【 0 0 8 6 】

本発明は、更に、式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩の放射性標識された形であって、その放射性標識が、 ^3H 、 ^{11}C および ^{14}C より選択されるものを全て包含する。このような放射性標識化合物は、研究または診断用の手段として有用である。

【 0 0 8 7 】

式 I の若干の化合物は、不斉中心を有することがありうるので、いろいろな鏡像異性体で存在しうる。本発明は、式 I の化合物の光学異性体および立体異性体並びにそれらの混合

10

20

30

40

50

物全ての使用に関する。特に、本発明は、クラジノースの4 " 位における立体異性体を全て包含する。式 I の化合物は、互変異性体としても存在しうる。本発明は、このような互変異性体およびそれらの混合物全ての使用に関する。

【 0 0 8 8 】

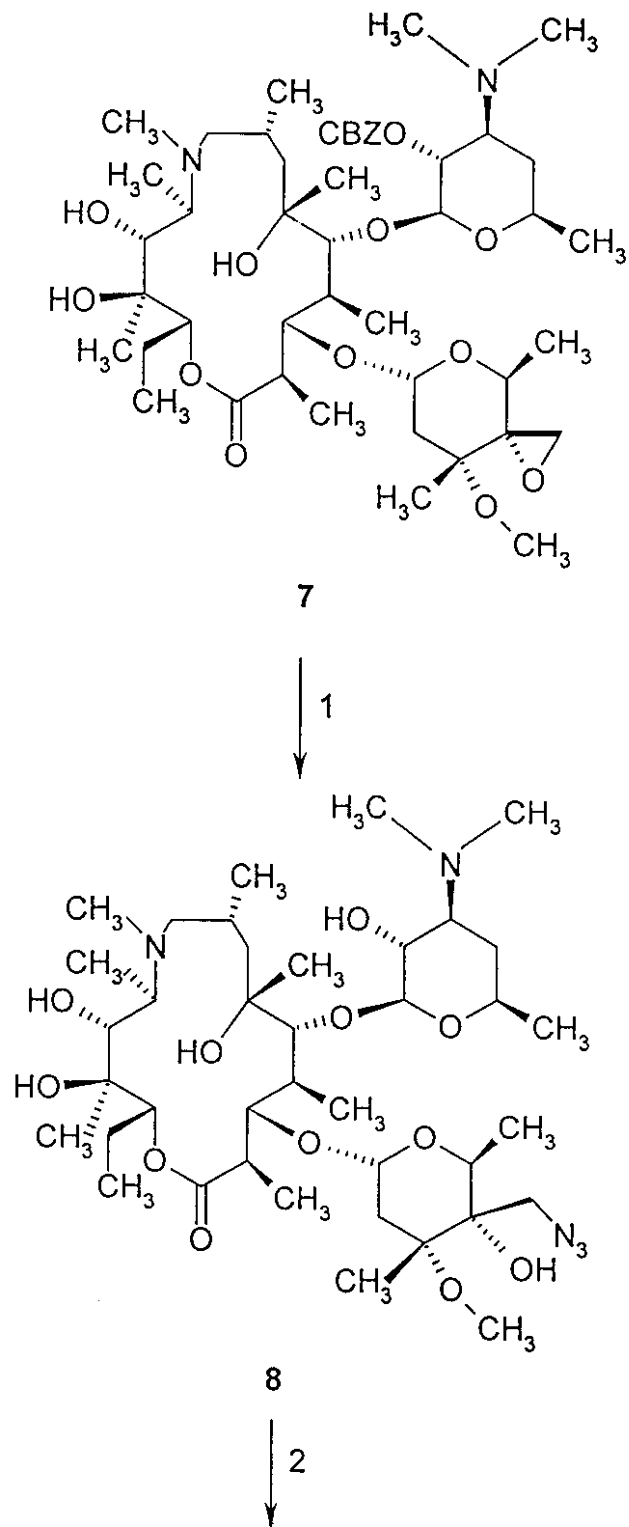
発明の詳細な記述

本発明の化合物の製造を、次のスキーム 1 ~ 6 で詳しく説明する。

【 0 0 8 9 】

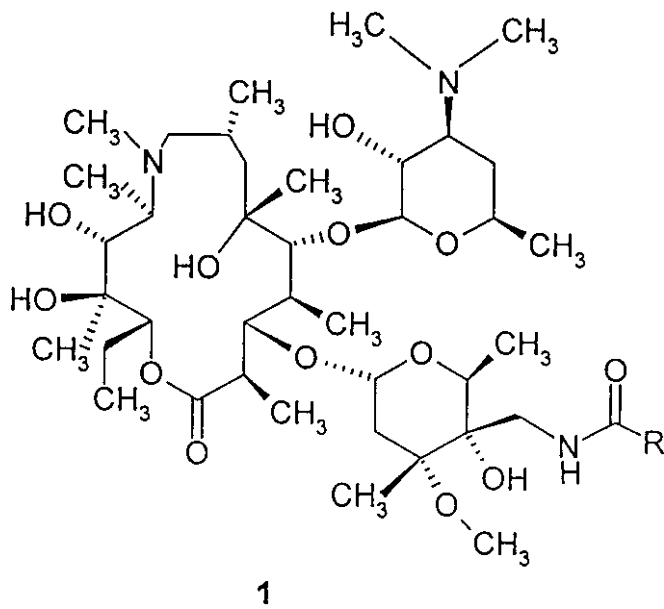
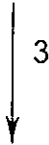
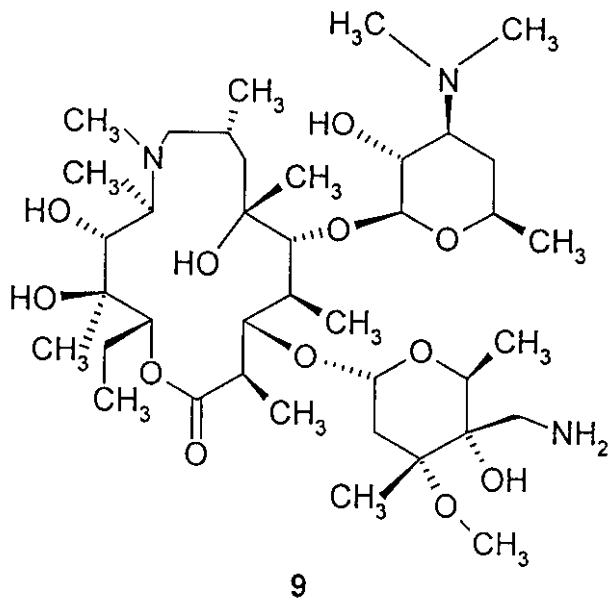
【 化 4 5 】

スキーム 1

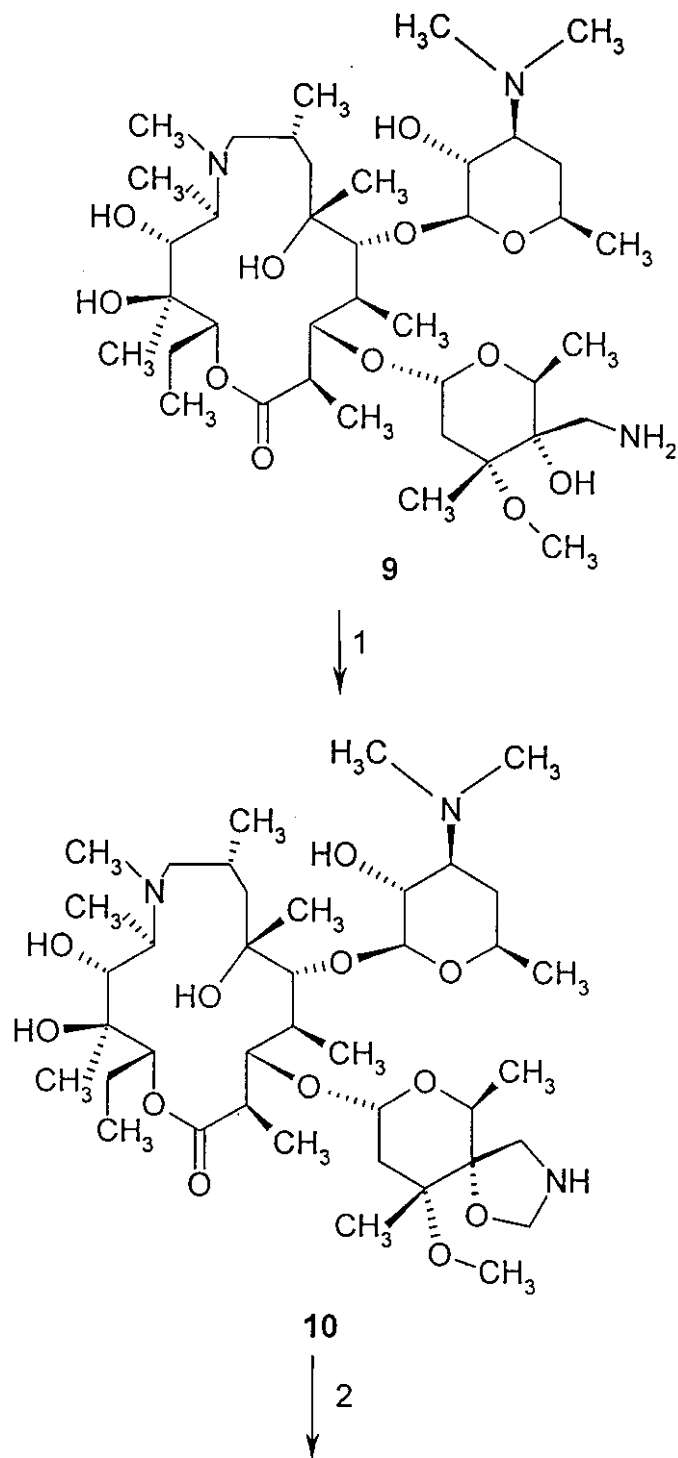


【 0 0 9 0 】

【 化 4 6 】

スキーム 1 続き

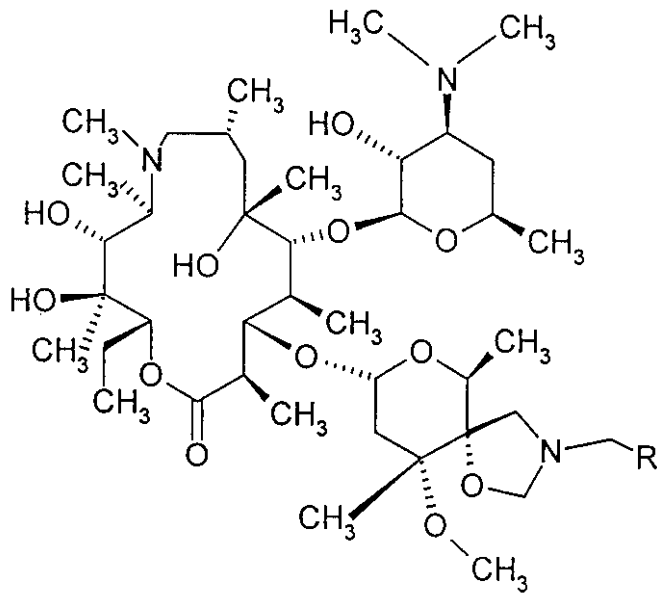
【 0 0 9 1 】
【 化 4 7 】

スキーム 2

【 0 0 9 2 】

【 化 4 8 】

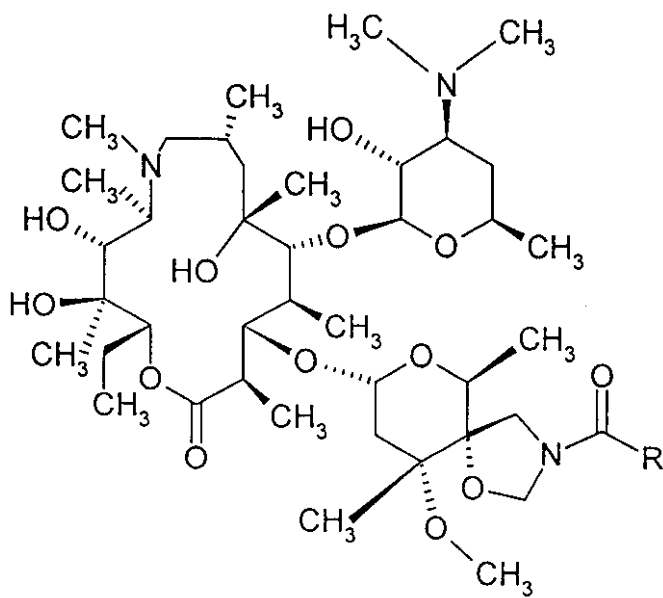
スキーム 2 続き



11

10

2a

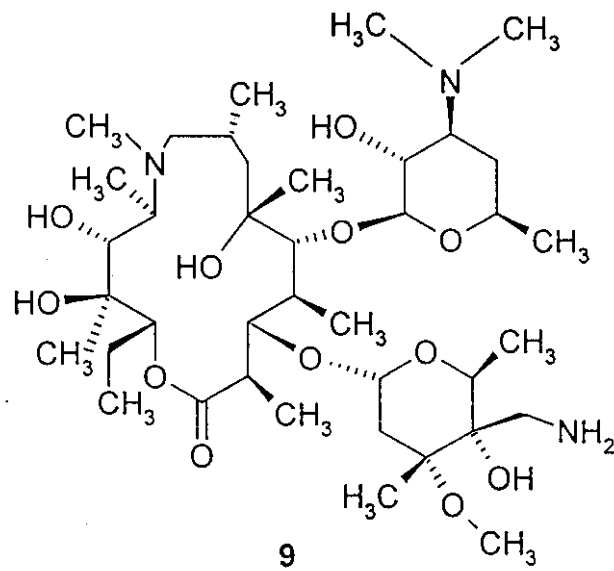


12

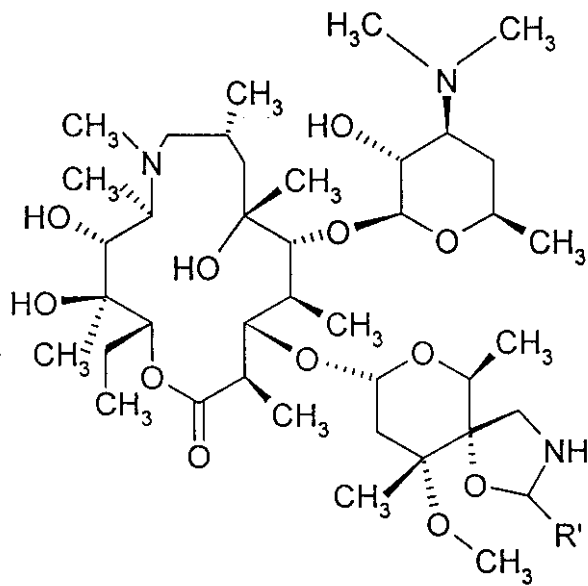
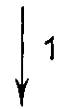
【 0 0 9 3 】

【 化 4 9 】

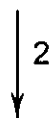
スキーム 3



9



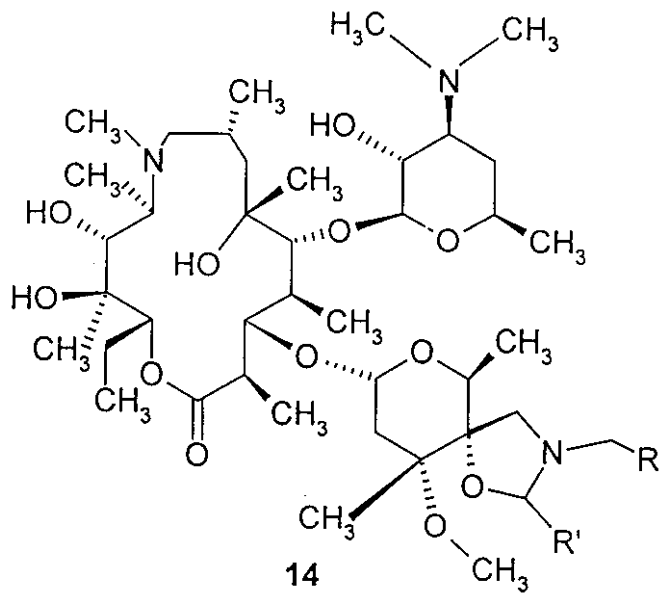
13



【 0 0 9 4 】

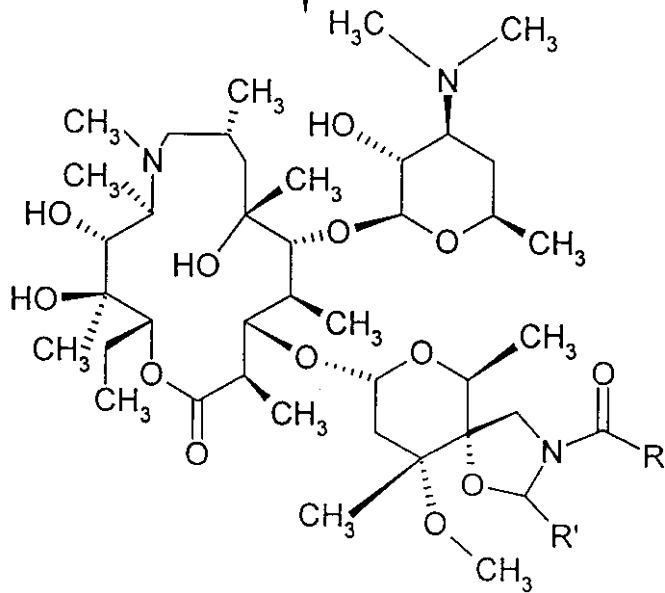
【 化 5 0 】

スキーム3 続き



13

2a

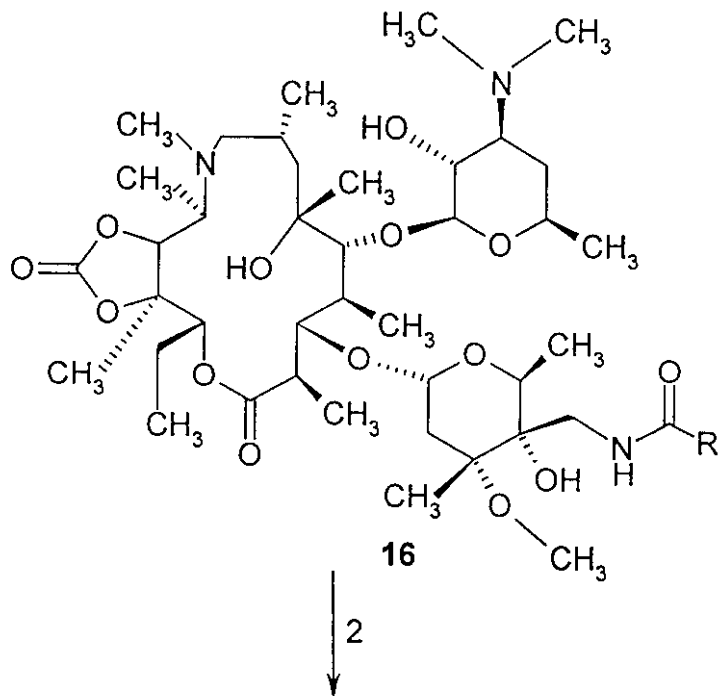
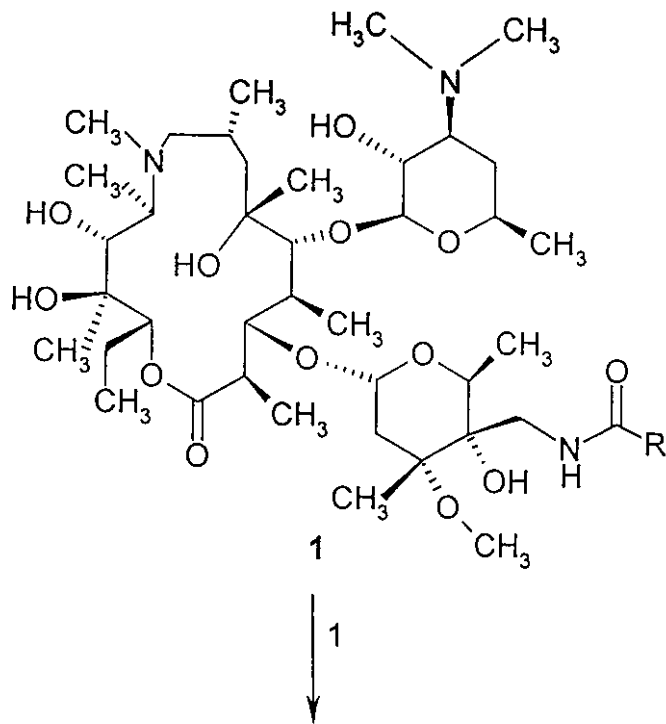


15

【 0 0 9 5 】

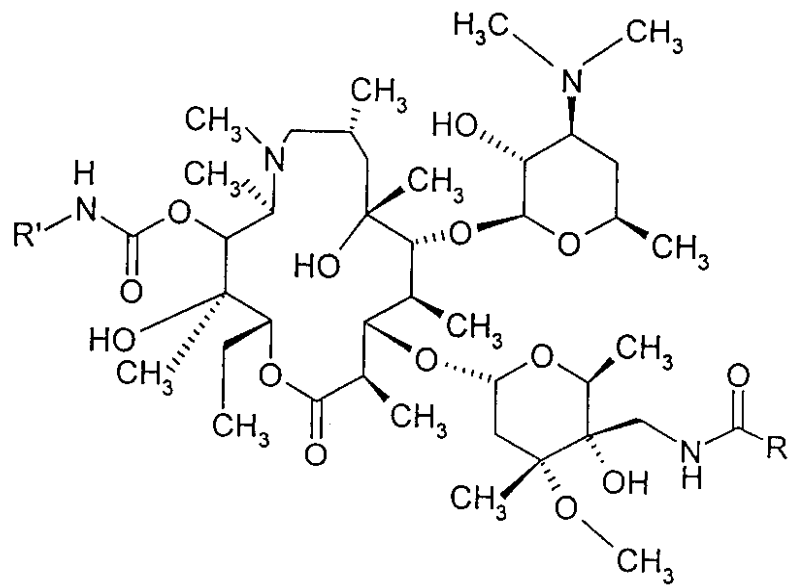
【 化 5 1 】

スキーム 4



【 0 0 9 6 】

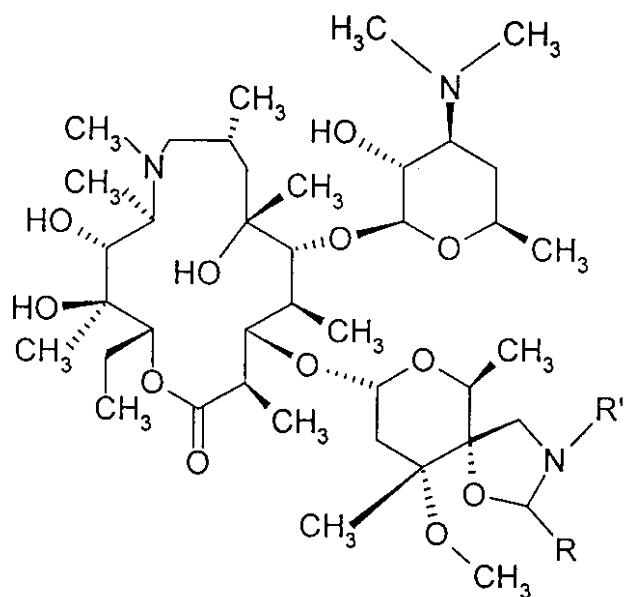
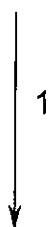
【 化 5 2 】

スキーム 4 続き

17

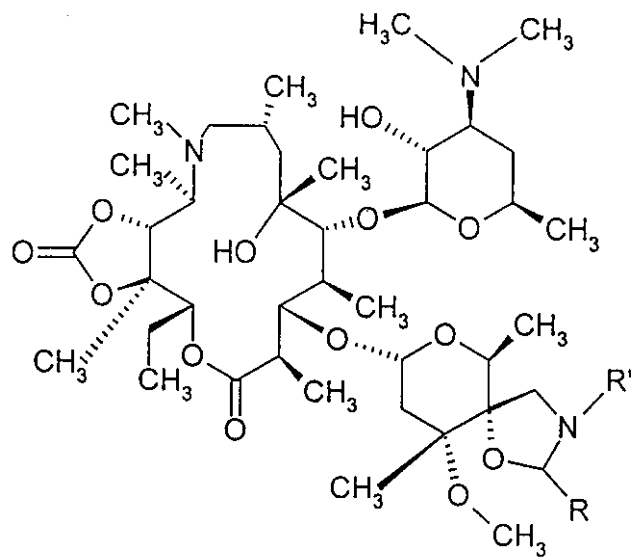
【 0 0 9 7 】

【 化 5 3 】

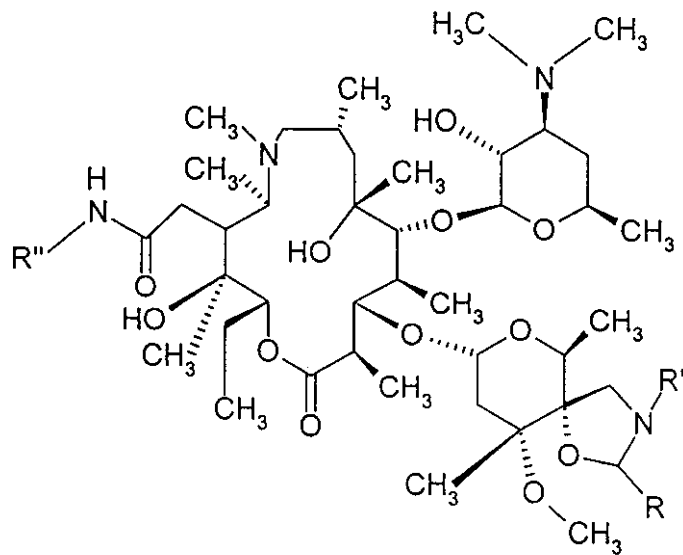
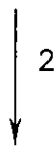
スキーム 5**2**

【 0 0 9 8 】

【 化 5 4 】

スキーム5 続き

18

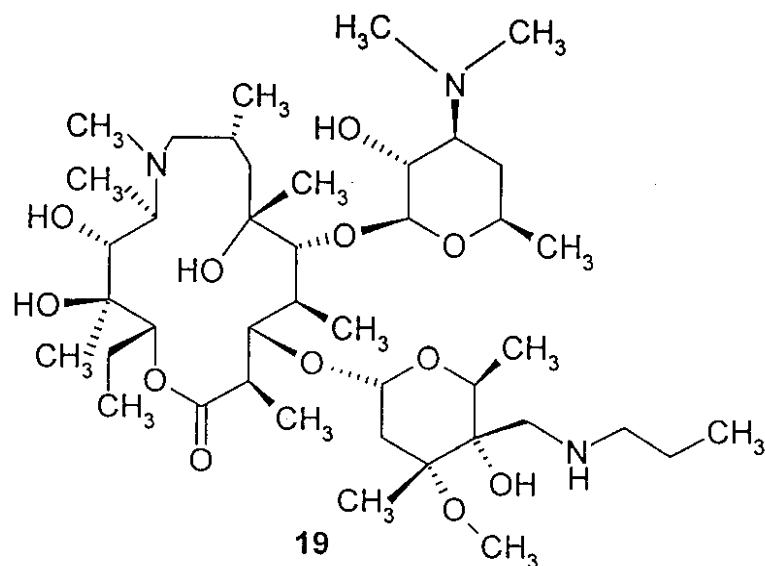


4

【 0 0 9 9 】

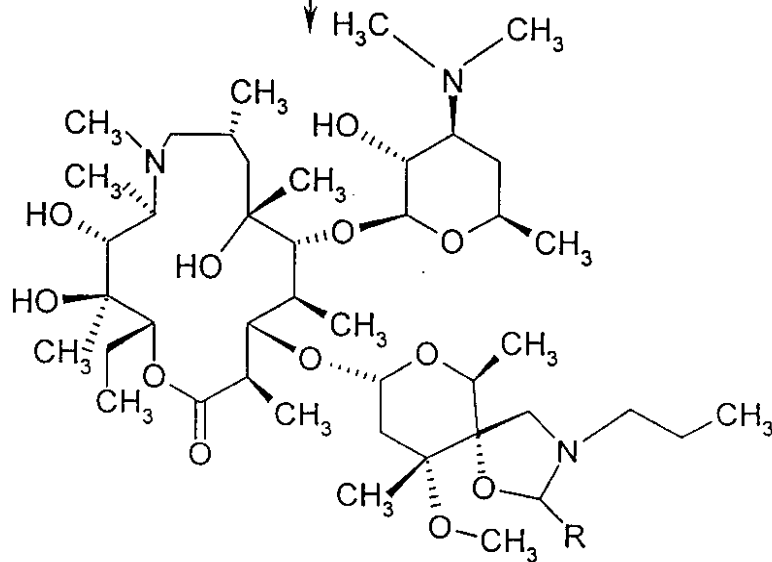
【 化 5 5 】

スキーム 6



19

1



20

【 0 1 0 0 】

スキーム 1 は、本発明の式 1 の化合物の一般的な合成を示す。スキーム 1 の出発化合物 7 は、実質的に、本明細書中にそのまま参照により取込まれる 1997 年 6 月 11 日出願の米国特許出願第 60 / 049348 号、PCT / IB98 / 00839 (公開第 WO98 / 56802 号) で記載のように製造される。スキーム 1 の工程 1 では、化合物 7 の 4 " - エポキシドを、メタノール / 水中において塩化アンモニウムの存在下でアジ化ナトリウムによって開環して、式 8 のアジド誘導体を生じた。スキーム 1 の工程 2 では、式 8 のアジド官能基を、活性炭上 10 % Pd の存在下の酢酸エチル中での水素化によって式 9 の対応するアミンに変換した。スキーム 1 の工程 3 では、得られた式 9 のアミンを、塩化メチレン中で EDC、HOBt および Et₃N を用いて酸とカップリングさせて式 1 の化合物を生じた。

【 0 1 0 1 】

10

20

30

40

50

スキーム 2 は、本発明の式 12 の化合物の一般的な合成を示す。スキーム 2 の工程 1 では、式 9 の化合物を 60 においてクロロホルム中のホルムアルデヒドで処理して式 10 の化合物を生じた。スキーム 2 の工程 2 では、その式 10 の化合物を塩化メチレン中でアルデヒド、酢酸および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムと反応させることによって式 11 の化合物を製造した。スキーム 2 の工程 2 a では、式 10 の化合物を、塩化メチレン中で EDC、HOBt および Et₃N を用いて酸とカップリングさせることによって式 12 の化合物を得た。

【0102】

スキーム 3 は、本発明の式 13、14 および 15 の化合物の一般的な合成を示す。スキーム 3 の工程 1 では、式 9 の化合物を高温においてクロロホルム中のアルデヒドで処理して式 13 の化合物を合成した。スキーム 3 の工程 2 では、式 13 の化合物を、酢酸および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムの存在下でアルデヒドと反応させて式 14 の化合物を生じた。スキーム 3 の工程 2 a では、式 13 の化合物を、塩化メチレン中で EDC、HOBt および Et₃N を用いて酸とカップリングさせて式 15 の化合物を生じた。

【0103】

スキーム 4 は、本発明の式 17 の化合物の一般的な合成を示す。スキーム 4 の工程 1 では、式 1 の化合物を 75 で酢酸エチル中において炭酸エチレン、炭酸カリウムで処理することによって式 16 の化合物を製造した。スキーム 4 の工程 2 では、その式 16 の化合物をアミンで処理することによって式 17 の化合物を製造した。

【0104】

スキーム 5 は、本発明の式 4 の化合物の一般的な合成を示す。スキーム 5 の工程 1 では、式 2 の化合物を 75 で酢酸エチル中において炭酸エチレン、炭酸カリウムで処理することによって式 18 の化合物を製造した。スキーム 5 の工程 2 では、その式 18 の化合物をアミンと反応させることによって式 4 の化合物を合成した。

【0105】

スキーム 6 は、本発明の式 20 の化合物の一般的な合成を示す。スキーム 6 の工程 1 では、式 20 の化合物を式 19 の化合物から、式 19 の化合物を高温でクロロホルム中のアルデヒドと反応させることによって製造した。

【0106】

特に断らない限り、上のスキーム 1 ~ 6 の工程は全て室温で行なった。

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有することがありうる。このようなジアステレオマー混合物は、当業者に知られている方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により、それらジアステレオマーの物理化学的相違に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適当な光学活性化合物との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、それらジアステレオマーを分離し、そして個々のジアステレオマーを対応する純鏡像異性体に変換する（例えば、加水分解することによって分離することができる。ジアステレオマー混合物および純鏡像異性体を含めたこのような異性体は全て、本発明の一部と考えられる。

【0107】

事実上塩基性である式 I の化合物は、種々の無機酸および有機酸と一緒に多種多様の異なった塩を形成することができる。このような塩は、動物への投与のために薬学的に許容しうる必要があるが、實際上、式 I の化合物を反応混合物から薬学的に許容しえない塩として最初に単離した後、それをアルカリ性試薬での処理によって遊離塩基化合物に単純に変換し戻し、次に、その遊離塩基を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することがしばしば望まれる。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、その塩基化合物を水性溶媒中においてまたはメタノール若しくはエタノールなどの適当な有機溶媒中においてほぼ等量の選択された無機酸または有機酸で処理することによって容易に製造される。溶媒の慎重な蒸発で、所望の固体塩が容易に得られる。所望の酸性塩は、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、その溶液に適当な無機酸または有機酸を加えることによって沈澱させることもできる。

【0108】

事実上酸性である式Ⅰの化合物は、種々の薬理的に許容しうる陽イオンと一緒に塩基塩を形成することができる。このような塩の例には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウム塩およびカリウム塩が含まれる。これら塩は、慣用的な技法によって製造することができる。本発明の薬学的に許容しうる塩基塩を製造する試薬として用いられる化学塩基は、式Ⅰの酸性化合物と一緒に無毒性塩基塩を形成するものである。このような無毒性塩基塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム等のような薬学的に許容しうる陽イオンから誘導されるものが含まれる。これら塩は、対応する酸性化合物を、所望の薬理的に許容しうる陽イオンを含有する水溶液で処理した後、得られた溶液を、好ましくは減圧下で蒸発乾固させることによって製造することができる。或いは、それらは、酸性化合物および所望のアルカリ金属アルコキシドの低級アルカノール溶液と一緒に混合した後、得られた溶液を前と同様に蒸発乾固させることによって製造してもよい。どちらの場合も、化学量論的量の試薬を、好ましくは、反応の完全さおよび所望の最終生成物の最大収率を確実にするために用いる。

10

【0109】

細菌および原生動物病原体に対する本発明の化合物の活性は、ヒト（検定Ⅰ）または動物（検定ⅡまたはⅦ）の病原体の規定の株の生育を阻止する化合物の能力によって示される。

【0110】

検定Ⅰ

下記の検定Ⅰは、慣用的な方法および判断基準を用い、規定のマクロライド耐性機序を妨げる化合物をもたらすことができる化学修飾の方向を与えるように設計されている。検定Ⅰでは、細菌株のパネルを、特性決定されたマクロライド耐性機序を代表するものを含めた種々の標的病原体種を含むように組立てる。このパネルの使用は、化学構造／活性関係を、効力、活性のスペクトル、および耐性機序を未然に防ぐのに必要でありうる構造要素または修飾に関して決定することを可能にする。スクリーニング用パネルを含む細菌病原体を下の表で示す。多くの場合、マクロライド感受性親株も、それに由来するマクロライド耐性株も、耐性機序を妨げる化合物の能力についてより正確に評価するのに利用可能である。ermA / ermB / ermCという呼称の遺伝子を含有する菌株は、Ermメチラーゼによる23S rRNA分子の修飾（メチル化）のために、マクロライド類、リンコサミド類およびストレプトグラミンB抗生物質に耐性であるので、概して、3種類の構造種類全部の結合を妨げる。2種類のマクロライド流出が記載されており、msrAは、マクロライド類およびストレプトグラミン類が入ることを妨げるブドウ球菌の流出システムの成分をコードしているが、mefA / Eは、マクロライド類だけを流出させるように見える膜貫通タンパク質をコードしている。マクロライド系抗生物質の不活性化は、2'-ヒドロキシルのリン酸化（mph）によってかまたは大環式ラク톤の開裂（エステラーゼ）によって起こりうるし且つ媒介されうる。それら菌株は、慣用的なポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術を用いておよび／または耐性決定因子を配列決定することによって特性決定することができる。この用途でのPCR技術の使用は、J.Sutcliffeら，“Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR”，Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11),2562-2566(1996)で記載されている。抗細菌検定は、微量滴定トレー中で行なわれ、The National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）指針によって公開されたPerformance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Sixth Edition; Approved Standardによって判断され、最小生育阻止濃度（MIC）を用いて菌株を比較する。acrABまたはacrAB様は、固有の多剤流出ポンプがその菌株に存在することを示す。化合物は、最初に、40mg/ml原液としてジメチルスルホキシド（DMSO）中に溶解させる。

20

30

40

【0111】

【表1】

菌株名	マクロライド耐性機序
黄色ブドウ球菌 1116	感受性親
黄色ブドウ球菌 1117	e r m B
黄色ブドウ球菌 0052	感受性親
黄色ブドウ球菌 1120	e r m C
黄色ブドウ球菌 1032	m s r A, m p h, エステラーゼ
スタフィロコッカス・ヘモリティクス 1006	m s r A, m p h
化膿連鎖球菌 0203	感受性親
化膿連鎖球菌 1079	e r m B
化膿連鎖球菌 1062	感受性親
化膿連鎖球菌 1061	e r m B
化膿連鎖球菌 1064	m e f A
ストレプトコッカス・アガラクティエ 1024	感受性親
ストレプトコッカス・アガラクティエ 1023	e r m B
肺炎連鎖球菌 1016	感受性
肺炎連鎖球菌 1046	e r m B
肺炎連鎖球菌 1095	e r m B
肺炎連鎖球菌 1175	m e f E
インフルエンザ菌 0085	感受性； a c r A B 様
インフルエンザ菌 0131	感受性； a c r A B 様
モラクセラ・カタラリス 0040	感受性
モラクセラ・カタラリス 1055	エリスロマイシン中間体耐性
大腸菌 0266	感受性； a c r A B
インフルエンザ菌 1100	感受性； a c r A B 様

【 0 1 1 2 】

検定IIを用いて、パスツレラ・マルトシダ (Pasteurella multocida) に対する活性について調べ、検定IIIを用いて、溶血性肺炎菌 (Pasteurella haemolytica) に対する活性について調べる。

【 0 1 1 3 】

検定II

この検定は、微量滴定形式の液体希釈法に基づく。P. マルトシダ (菌株 5 9 A 0 6 7) の一つのコロニーを、脳心臓浸出液 (BHI) ブイヨン 5 ml 中に接種する。試験化合物は、化合物 1 mg をジメチルスルホキシド (DMSO) 125 µl 中に溶解させることに

よって調製する。試験化合物の希釈液は、未接種のBHIブイオンを用いて調製する。用いられる試験化合物の濃度は、2倍連続希釈で $200\mu\text{g}/\text{ml} \sim 0.098\mu\text{g}/\text{ml}$ である。P・マルトシダを接種したBHIを未接種のBHIブイオンで希釈して、 $200\mu\text{l}$ につき 10^4 個の細胞懸濁液にする。そのBHI細胞懸濁液を試験化合物のそれぞれの連続希釈液と混合し、37℃で18時間インキュベートする。最小生育阻止濃度(MIC)は、未接種対照との比較によって決定されるP・マルトシダの生育の100%阻止を示す化合物の濃度と等しい。

【0114】

検定III

この検定は、Steers Replicator を用いる寒天希釈法に基づく。寒天平板から単離された2～5個のコロニーをBHIブイオン中に接種し、37℃で振とうしながら(200rpm)一晩中インキュベートする。翌朝、十分に生育した溶血性肺炎菌予備培養物 $300\mu\text{l}$ を新たなBHIブイオン 3ml 中に接種し、37℃で振とうしながら(200rpm)インキュベートする。適量の試験化合物をエタノール中に溶解させ、一連の2倍連続希釈を行なう。それぞれの連続希釈液 2ml を溶融BHI寒天 18ml と混合し、凝固させる。接種された溶血性肺炎菌培養物が0.5のMcFarland標準密度に達したら、溶血性肺炎菌培養物約 $5\mu\text{l}$ を、様々な濃度の試験化合物を含有するBHI寒天平板上にSteers Replicator を用いて接種し、37℃で18時間インキュベートする。試験化合物の初期濃度は、 $100 \sim 200\mu\text{g}/\text{ml}$ である。そのMICは、未接種対照との比較によって決定される溶血性肺炎菌の生育の100%阻止を示す化合物の濃度と等しい。

【0115】

式(I)の化合物のin vivo 活性は、通常はマウスで行なわれる当業者に周知の慣用的な動物防御実験によって測定することができる。

マウスは、それらが到着した時点でケージに分け(10匹/ケージ)、用いる前に最低48時間順応させる。被験動物の腹腔内に、 $3 \times 10^3\text{CFU}/\text{ml}$ 細菌懸濁液(P・マルトシダ菌株59A006) 0.5ml を接種する。それぞれの実験に、0.1×対抗量で感染する一つの群および1×対抗量で感染する二つの群を含めた少なくとも三つの非投薬対照群を置き、10×対抗量データ群も用いてよい。概して、一つの実験でのマウス全部に、特に反復シリンジ(Cornwall(登録商標)シリンジなど)を用いて対抗量を投与するならば、30～90分以内に試験投与することができる。試験投与を開始してから30分後に、最初の化合物処置を行なう。その30分の終りに被験動物全部が試験投与されていない場合、代行者が化合物投与を始める必要があるかもしれない。投与経路は皮下または経口投与である。皮下投与は、首の後のたるんだ皮膚中に行なうが、経口投与は給餌用針によって行なう。どちらの場合も、マウス1匹に 0.2ml の容量を用いる。化合物は、試験投与後30分、4時間および24時間に投与する。同じ経路によって投与される既知の効力の対照化合物をそれぞれの試験に含む。動物を毎日観察し、各群の生存頭数を記録する。P・マルトシダモデル監視は、試験投与後96時間(4日間)続ける。

【0116】

PD_{50} は、薬物処置の欠如で致命的であると考えられる細菌感染による致死から、試験化合物がマウス群の50%を防御する計算量である。

検定IV

式(I)の化合物のin vivo 活性は、通常はマウスで行なわれる当業者に周知の慣用的な動物防御実験によって測定することができる。

【0117】

マウスは、それらが到着した時点でケージに分け(10匹/ケージ)、用いる前に最低48時間順応させる。被験動物の腹腔内に、 $3 \times 10^3\text{CFU}/\text{ml}$ 細菌懸濁液(P・マルトシダ菌株59A006) 0.5ml を接種する。それぞれの実験に、0.1×対抗量で感染する一つの群および1×対抗量で感染する二つの群を含めた少なくとも三つの非投薬対照群を置き、10×対抗量データ群も用いてよい。概して、一つの実験でのマウス全部に、特に反復シリンジ(Cornwall(登録商標)シリンジなど)を用いて対抗量を投与する

10

20

30

40

50

ならば、30～90分以内に試験投与することができる。試験投与を開始してから30分後に、最初の化合物処置を行なう。その30分の終りに被験動物全部が試験投与されていない場合、代行者が化合物投与を始める必要があるかもしれない。投与経路は皮下または経口投与である。皮下投与は、首の後のたるんだ皮膚中に行なうが、経口投与は給餌用針によって行なう。どちらの場合も、マウス1匹に0.2mlの容量を用いる。化合物は、試験投与後30分、4時間および24時間に投与する。同じ経路によって投与される既知の効力の対照化合物をそれぞれの試験に含む。動物を毎日観察し、各群の生存頭数を記録する。P・マルトシダモデル監視は、試験投与後96時間（4日間）続ける。

【0118】

PD₅₀は、薬物処置の欠如で致命的であると考えられる細菌感染による致死から、試験化合物がマウス群の50%を防御する計算量である。

検定V

ネズミの黄色ブドウ球菌腹腔内感染モデル

マウス（雌CF-1）は、それらが到着した時点でケージに分け（10匹/ケージ）、用いる前に最低48時間順応させる。マウスの腹腔内に、5%ブタ胃液ムチン中の3～5×10⁵コロニー形成単位（CFU）/mlの黄色ブドウ球菌株UC6097の対数期培養物0.5mlを感染させる。それぞれの実験に、一つの感染非投薬対照群を置く。概して、一つの実験でのマウス全部に、特に反復シリンジ（Cornwall（登録商標）シリンジなど）を用いて対抗培養物を投与するならば、30～90分以内に試験投与することができる。感染を開始してから30分後に、化合物処置を行なう。その30分の終りに被験動物全部が試験投与されていない場合、代行者が化合物投与を始める必要があるかもしれない。皮下投与は、首の後のたるんだ皮膚中に行なうが、経口投与は給餌用針によって行なう。どちらの場合も、マウス1匹に0.2mlの容量を用いる。同じ経路によって投与される既知の効力の対照化合物をそれぞれの試験に含む。動物を毎日観察し、各群の生存頭数を、試験投与後72時間（3日間）記録する。PD₅₀は、薬物処置の欠如で致命的であると考えられる細菌感染による致死から、試験化合物がマウス群の50%を防御する計算量である。

【0119】

検定VI

ネズミの黄色ブドウ球菌乳腺内感染モデル

乳分泌期マウス（感染日の2～5日前に分娩した雌CF-1）（雌CF-1）を、それらが到着した時点でケージに分け（1匹/ケージ）、用いる前に24～48時間順応させる。マウスのL4乳腺内に、300～450コロニー形成単位（CFU）/mlの黄色ブドウ球菌株UC6097の対数期培養物0.1mlを感染させる。それぞれの実験に、一つの感染非投薬対照群を置く。感染を開始してから30分後に、化合物処置を行なう。皮下投与は、首の後のたるんだ皮膚中に行なうが、経口投与は給餌用針によって行なう。どちらの場合も、マウス1匹に0.2mlの容量を用いる。終点は、感染から5日後の臨床的乳腺炎症状の存在または不存在および乳腺中の細菌数の定量である。細菌は、感染した乳腺を4容量のリン酸緩衝化生理食塩水と一緒に30秒間ホモジネート（Omni International, TH型）することによって定量する。そのホモジネートおよびホモジネート希釈液を脳心臓浸出液寒天上にプレーティングし、37℃で一晩中インキュベートし、コロニーを計数する。検出下限は50CFU/腺である。感染非投薬マウスは、検死時に約5×10⁹CFU/腺を有する。

【0120】

検定VII

嫌気性平板希釈法を用いて単離された

壊死桿菌のMICの測定

最小生育阻止濃度（MIC）データは、ウシおよびヒツジ由来の壊死桿菌の単離物から集めることができる。壊死桿菌のMIC値は、平板希釈法およびSteer'sレプリケーターでの接種を用いて測定する。それら手順は、the National Committee on Clinical Laboratory Standards（NCCLS）による“Methods For Antimicrobial Susceptibility Te

10

20

30

40

50

sting Of Anaerobic Bacteria-Third Edition; Approved Standard“ (13巻, 26号, 1993年)で概説されたものである。合計10種類の抗菌薬希釈液を薬物の2倍希釈として調べる(32~0.063mcg/ml)。嫌気性細菌の対照菌株(ウェルシュ菌ATCC13124およびバクテロイデス・フラジリス(Bacteroides fragilis)ATCC25285)を、それぞれの接種平板に対する対照として用いる。

【0121】

本発明の化合物の *in vivo* 活性は、通常は齧歯類動物で行なわれる当業者に周知の慣用的な動物防御実験によって測定することができる。

式Iの化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩(以下、“活性化合物”)は、細菌または原生動物感染の処置または予防において、経口、非経口、局所または直腸経路によって投与することができる。概して、これら化合物は、最も望ましくは、1回量または分割量(すなわち、1日に1~4回)で1日にkg体重当たり約0.2mg(mg/kg/日)~約200mg/kg/日の用量で投与されるが、処置される対象の種、体重および状態並びに選択される具体的な投与経路によって必然的に変化が生じるであろう。しかしながら、約4mg/kg/日~約50mg/kg/日の範囲内の用量レベルが最も望ましく用いられる。それにもかかわらず、処置される哺乳類、魚類または鳥類の種および前記薬剤に対するその個々の応答によって、更には、選択される製剤の種類およびこのような投与が行なわれる期間および間隔によって変化が生じうる。若干の場合、前述の範囲の下限未満の用量レベルが適当量を超えることがありうるが、他の場合、なおより多い用量を、このようなより多い用量が当日中に投与するために最初にいくつか少量に分割されるという条件で、有害な副作用を全く引き起こすことなく用いることができる。

【0122】

活性化合物は、前記の経路によって単独でまたは薬学的に許容しうる担体若しくは希釈剤との組合せで投与することができるし、しかもこのような投与は、1回量でまたは多数回量で行なうことができる。より詳しくは、活性化合物は、多種多様の異なった剤形で投与することができる、すなわち、それらは、種々の薬学的に許容しうる不活性担体と一緒に、錠剤、カプセル剤、口中錠、トローチ、硬質キャンディー、散剤、噴霧剤、クリーム剤、塗剤、坐剤、ゼリー剤、ゲル剤、パスタ剤、ローション剤、軟膏剤、水性懸濁剤、注射用液剤、エリキシル剤、シロップ剤等の形で組合わせることができる。このような担体には、固体希釈剤または充填剤、滅菌水性基剤および種々の無毒性有機溶媒等が含まれる。更に、経口医薬組成物は、適当に甘味および/または風味をつけることができる。概して、活性化合物は、このような剤形中に約5.0重量%~約70重量%の濃度レベルで存在する。

【0123】

経口投与には、微結晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよびグリシンなどの種々の賦形剤を含有する錠剤を、デンプン(好ましくは、トウモロコシ、バレイショまたはタピオカデンプン)、アルギン酸および若干の錯ケイ酸塩などの種々の崩壊剤と、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムのような造粒結合剤も一緒に用いることができる。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどの滑沢剤は、しばしば、錠剤成形用に極めて有用である。同様の種類の固形組成物も、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることができ、この点で好ましい材料には、ラクトースすなわち乳糖も、高分子量ポリエチレングリコールも含まれる。水性懸濁剤および/またはエリキシル剤が経口投与用に望まれる場合、活性化合物は、種々の甘味剤または着香剤、着色剤すなわち色素、そして所望ならば、乳化剤および/または懸濁化剤も、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびそれらのいろいろな類似の組合わせなどの希釈剤と一緒に組合わせることができる。

【0124】

非経口投与には、ゴマ油若しくはラッカセイ油中かまたは水性プロピレングリコール中の活性化合物の溶液を用いることができる。それら水溶液は、必要ならば適当に緩衝化され

10

20

30

40

50

るはずであり（好ましくは、8を超えるpH）、液体希釈剤を最初に等張にする。これら水性液剤は、静脈内注射用に適している。油状液剤は、関節内、筋肉内および皮下注射用に適している。これら全ての液剤の滅菌条件下での製造は、当業者に周知の標準的な製薬技術によって容易に行なわれる。

【0125】

更に、本発明の化合物を局所投与することも可能であり、これは、標準的な薬事慣例にしたがって、クリーム剤、ゼリー剤、ゲル剤、パスタ剤、パッチ、軟膏剤等によって行なうことができる。

【0126】

ウシすなわち家畜動物などのヒト以外の動物への投与には、活性化合物を動物の飼料中または水薬組成物として経口で投与することができる。

活性化合物は、小型単層小胞、大型単層小胞および多層小胞などのリポソームデリバリーシステムの形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から成形することができる。

【0127】

活性化合物は、標的設定可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせることもできる。このようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェニル、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが含まれる。更に、活性化合物は、薬物の制御放出を行なう場合に有用な生分解性ポリマーの種類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマー、ポリε-プロピオンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーにカップリングさせることができる。

【0128】

下記の実施例は、本発明の具体的な実施態様を詳しく説明するが、具体的に示された実施例の範囲内に本発明を制限するものではない。

【0129】

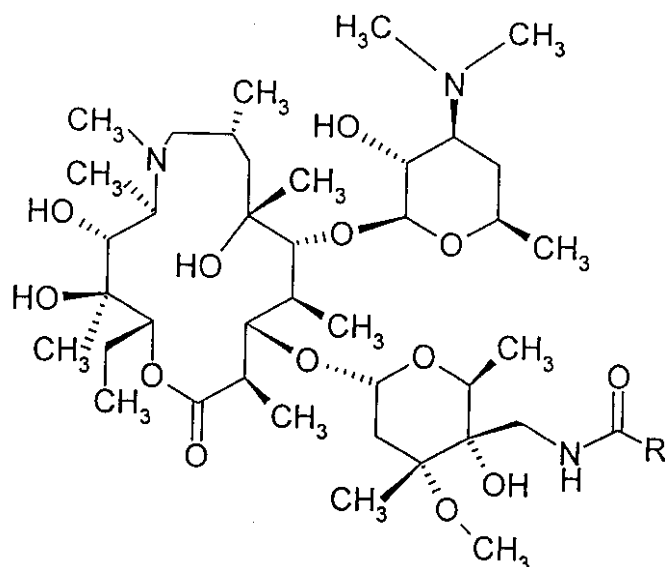
【実施例】

実施例 I

下の表 1 の実施例 1 ~ 11 の化合物は、スキーム 1 の式 1

【0130】

【化 56】



【0131】

(式中、置換基 R は、下の表 1 で示された通りである)
を有する。

【0132】

【表 2】

表 1

式 1 の実施例

実施例	R C O	MS	収率
1	3-ピリジルカルボニル	883.2	53.5
2	2-フリルカルボニル	872.1	47.1
3	3-キノリニルカルボニル	933.1	39.0
4	2-ピリジルカルボニル	883.5	56.3
5	4-ピリジルカルボニル	883.5	37.0
6	2-ピラジニルカルボニル	884.4	40.9
7	4-アセトアミドフェニルカルボニル	939.5	46.0
8	2-ピロールカルボニル	871.5	46.4
9	2-チオフェンカルボニル	888.5	60.4
10	シンノリン-4-カルボキシル	934.5	47.3
11	7, 8-ジフルオロ-3-キノリニル カルボニル	969.5	38.6

【0133】

表 1 で例示される式 1 の化合物は、

$R^1 = H$ 、 $R^2 = C_2H_5$ 、 $X = -NR^4CH_2-$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CH_3$ 、 $Z = -C(=O)$
 R^7 (但し、 $-C(=O)R^7$ は、表 1 の R C O 基で例示される)、 $Q = H$ および $Y = H$
である式 I の化合物に該当する。

【0134】

化合物 8 の製造例

アザリド誘導体 7 (20 g, 22.3 ミリモル)、 NaN_3 (7.26 g, 112 ミリモル) および NH_4Cl (4.78 g, 89.4 ミリモル) を、 $MeOH$ (40 mL) および水 (20 mL) 中に懸濁させた。その反応混合物を 65 で攪拌し、懸濁した物質を 1 時間後に溶液中に溶解させた。攪拌を 65 で一晩中続けた後、その反応を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (250 mL) で急冷した。水性層を CH_2Cl_2 (3 × 250 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、化合物 8 を定量的収率で生じた。

【0135】

化合物 9 の製造例

アザリド誘導体 8 (17 g, 21.1 ミリモル) を、パー (parr) フラスコ中の $EtOAc$ (250 mL) 中に溶解させた後、 $EtOAc$ (250 mL) 中の 10% Pd/C (5.3 g) を加えた。その混合物を 45 PSI で 4 日間水素化した。セライトを介して触媒を濾去し、溶媒を真空中で除去して、化合物 9 (10 g, 61%) を生じた。

【 0 1 3 6 】

化合物 1 の製造例

アザリド誘導体 9 (2 5 0 m g , 0 . 3 2 1 ミリモル) 、 E D C (7 7 m g , 0 . 4 0 2 ミリモル) 、 H O B t (5 4 m g , 0 . 4 0 2 ミリモル) およびカルボン酸 (0 . 6 4 3 ミリモル) を混合し、真空下で 2 0 分間乾燥させた。次に、 CH_2Cl_2 (2 m L) を加え、続いて Et_3N (1 3 5 m g , 0 . 9 6 4 ミリモル) を加えた。その反応混合物を室温で一晩中撹拌した。その反応を CH_2Cl_2 で希釈した後、飽和 NaHCO_3 溶液 (2×60 m L) およびブライン (2×50 m L) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を真空中で除去して粗生成物を生じ、これを、フラッシュクロマトグラフィーによって 9 : 1 : 1 のヘキサン : EtOAc : ジメチルアミンを用いて精製した。

10

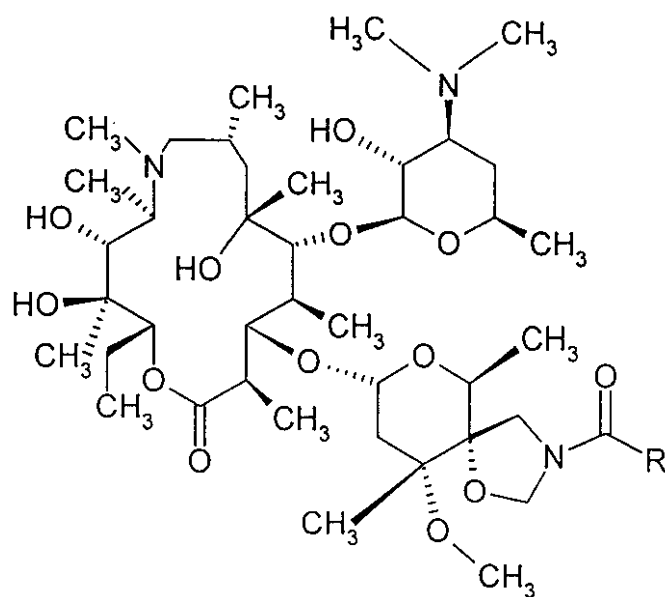
【 0 1 3 7 】

実施例 II

下の表 2 の実施例 1 ~ 3 の化合物は、スキーム 2 の式 1 2

【 0 1 3 8 】

【 化 5 7 】



12

【 0 1 3 9 】

(式中、置換基 R は、下の表 2 で示された通りである)
を有する。

【 0 1 4 0 】

【 表 3 】

40

表2

式12の実施例

実施例	R C O	M S	収率
1	2-ピリジルカルボニル	895.5	61.4
2	3-ピリジルカルボニル	895.5	22.8
3	4-ピリジルカルボニル	895.5	19.3

10

【0141】

表2で例示される式12の化合物は、

$R^1 = H$ 、 $R^2 = C_2H_5$ 、 $X = -NR^4CH_2-$ 、 $R^4 = CH_3$ 、 $R^{11} = H$ 、 $Q = H$ 、 $W = -C(=O)R^7$ (但し、 $-C(=O)R^7$ は表2のRCO基で例示される)である式IIの化合物に該当する。

【0142】

化合物10の製造例

アザリド誘導体9 (1 g, 1.29ミリモル)を $CHCl_3$ 中に溶解させた後、 $HCHO$ (107 mL, 3.856ミリモル)を加えた。その反応混合物を60℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。 CH_2Cl_2 (75 mL)で希釈後、有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (2×50 mL)、ブライン (2×50 mL)で洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒を真空中で除去して、化合物10 (642 mg, 63%)を生じた。

20

【0143】

化合物12の製造例

アザリド誘導体10 (100 mg, 0.127ミリモル)、EDC (30 mg, 0.158ミリモル)、 $HOBt$ (21 mg, 0.158ミリモル)およびカルボン酸 (0.253ミリモル)を混合し、真空下で20分間乾燥させた。次に、 CH_2Cl_2 (1 mL)を加え、続いて Et_3N (38 mL, 0.38ミリモル)を加えた。その反応混合物を室温で一晩中攪拌した。その反応を $EtOAc$ (50 mL)で希釈した後、飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (2×60 mL)およびブライン (2×50 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空中で除去して粗生成物を生じ、これを、フラッシュクロマトグラフィーによって5% $MeOH$ / 0.3% アンモニア / CH_2Cl_2 を用いて精製して、所望の生成物を生じた。

30

フロントページの続き

- (74)代理人 100118902
弁理士 山本 修
- (72)発明者 ブライアン・スコット・ブロンク
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロートン, イースタン・ポイント・ロード, ファイ
ザー・インク, セントラル・リサーチ・ディヴィジョン
- (72)発明者 ヘンミャオ・チェン
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロートン, イースタン・ポイント・ロード, ファイ
ザー・インク, セントラル・リサーチ・ディヴィジョン
- (72)発明者 ジェイソン・ケネス・デュートラ
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロートン, イースタン・ポイント・ロード, ファイ
ザー・インク, セントラル・リサーチ・ディヴィジョン
- (72)発明者 マイケル・アンソニー・レタヴィック
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロートン, イースタン・ポイント・ロード, ファイ
ザー・インク, セントラル・リサーチ・ディヴィジョン
- (72)発明者 ロバート・ジョン・ラフカ
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロートン, イースタン・ポイント・ロード, ファイ
ザー・インク, セントラル・リサーチ・ディヴィジョン

審査官 中木 亜希

- (56)参考文献 特開平05-255375(JP, A)
特開平02-240095(JP, A)
特開平02-292296(JP, A)
特開平03-169889(JP, A)
特開昭53-101337(JP, A)
特開昭60-072896(JP, A)
特開昭62-142194(JP, A)
特開昭57-154199(JP, A)
特開昭49-001588(JP, A)
特開昭60-231691(JP, A)
特開昭58-146595(JP, A)
特開昭59-073598(JP, A)
特開昭59-073599(JP, A)
特開昭59-167598(JP, A)
特開昭59-181299(JP, A)
特開昭59-186996(JP, A)
特開昭59-186997(JP, A)
特開昭59-225199(JP, A)
特開昭62-240681(JP, A)
特開昭62-242694(JP, A)
特開昭63-091397(JP, A)
特開昭63-091398(JP, A)
特開昭63-091399(JP, A)
特表平04-504259(JP, A)
特表平06-509326(JP, A)
国際公開第95/002594(WO, A1)
国際公開第94/002496(WO, A1)
特開昭57-181096(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

C07H 17/00-17/08

A61K 31/7048-31/7052

REGISTRY(STN)

CA(STN)

CAOLD(STN)