

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6785659号
(P6785659)

(45) 発行日 令和2年11月18日 (2020. 11. 18)

(24) 登録日 令和2年10月29日 (2020. 10. 29)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 K 7/62 (2006. 01) C O 7 K 7/62 Z N A
A 6 1 K 38/12 (2006. 01) A 6 1 K 38/12
A 6 1 P 31/04 (2006. 01) A 6 1 P 31/04

請求項の数 15 (全 162 頁)

(21) 出願番号	特願2016-556784 (P2016-556784)	(73) 特許権者	519429495
(86) (22) 出願日	平成27年3月11日 (2015. 3. 11)		スベロ・セラピューティクス・インコーポ レーテッド
(65) 公表番号	特表2017-510570 (P2017-510570A)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ・ アベニュー 6 7 5, フォーティーンズ・ フロア
(43) 公表日	平成29年4月13日 (2017. 4. 13)	(74) 代理人	100140109
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/055046		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開番号	W02015/135976	(74) 代理人	100118902
(87) 国際公開日	平成27年9月17日 (2015. 9. 17)		弁理士 山本 修
審査請求日	平成30年3月12日 (2018. 3. 12)	(74) 代理人	100106208
(31) 優先権主張番号	1404301.2		弁理士 宮前 徹
(32) 優先日	平成26年3月11日 (2014. 3. 11)	(74) 代理人	100120112
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 中西 基晴
(31) 優先権主張番号	1421019.9		
(32) 優先日	平成26年11月26日 (2014. 11. 26)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		

最終頁に続く

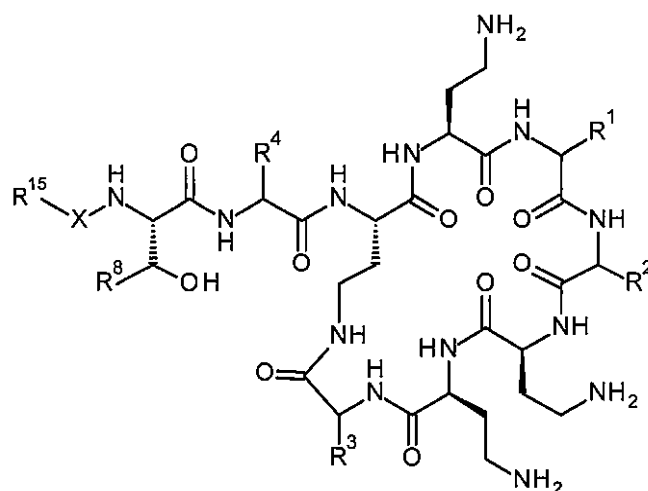
(54) 【発明の名称】 異なる抗生物質と一緒の組合せ療法におけるポリミキシン誘導体及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I I I) :

【化 1】



10

[式中 :

- X - は、 - C (O) - 、 - N H C (O) - 、 - O C (O) - 、 - C H 2 - 又は - S O 20

2 - であり ;

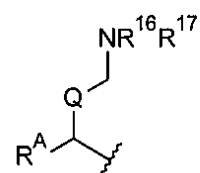
- R¹ は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基であり ;

- R² は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、ロイシン、イソ - ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル - バリン残基であり ;

- R³ は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、トレオニン又はロイシン残基であり ;

- R⁴ は、一つのヒドロキシル基又は一つのアミノ基で置換された C₁ - ₆ アルキルであり ;

- R¹⁵ は、以下の式 :



[式中 :

- R^A は、- L^A - R^{A A} 又は水素であり ;

- Q - は、共有結合又は - CH (R^B) - であり ;

- R^B は、水素又は - L^B - R^{B B} であり ;

或いは、- Q - が - CH (R^B) - である場合、- R^A 及び - R^B は、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは - R^A 及び - R^B は、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式の複素環を形成し ;

そして、- Q - が共有結合である場合、R^A は、- L^A - R^{A A} であり、そして - Q - が - CH (R^B) - である場合、- R^A 及び - R^B の片方又は両方が水素ではなく ;

- R¹⁶ は、独立に水素又は C₁ - ₄ アルキルであり ;

- R¹⁷ は、独立に水素又は C₁ - ₄ アルキルであり ;

又は - NR¹⁶ R¹⁷ は、グアニジン基であり ;

或いは - R¹⁷ 及び - R^A は、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有の単環式又は二環式の複素環を形成し ;

或いは、Q が - CH (R^B) - である場合、- R¹⁷ 及び - R^B は、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有の単環式又は二環式の複素環を形成し ;

そして - R¹⁷ 及び - R^A が、一緒に単環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R¹⁷ 及び - R^A 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして単環式の複素環は、存在する場合、- R^C、- R^N、- R^{N A} 及び - L^B - R^{B B} から選択される少なくとも一つの基で置換され、

そして - R¹⁷ 及び - R^B が、一緒に単環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R¹⁷ 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして単環式の複素環は、存在する場合、- R^C、及び - R^N から選択される少なくとも一つの基で置換され、或いは単環式の複素環は、- R^A が - L^A - R^{A A} である場合、所望により置換され、

そして単環式の窒素含有複素環は、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望により含有し、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、これは - R^N で所望により置換され、但し - X - 基に対して いる炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素の環の原子は - R^{N A} で所望により置換され ;

- R¹⁷ 及び - R^A 又は - R¹⁷ 及び - R^B が、一緒に二環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R¹⁷ 及び - R^A 又は - R¹⁷ 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^D で所望により一又は二置換され ;

10

20

30

40

50

そして二環式の窒素含有環の原子の複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種原子を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択され、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X$ - 基に対して にある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{N^A}$ で所望により置換され；

$-R^A$ 及び $-R^B$ が、一緒に5ないし10員の単環式の炭素環又は複素環を形成する場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、単環式の複素環中に存在する場合、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X$ - 基に対して にある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{N^A}$ で所望により置換され；

10

$-R^A$ 及び $-R^B$ が、一緒に5ないし10員の二環式の炭素環又は複素環を形成する場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^D$ で所望により一又は二置換され、そして二環式複素環中に窒素の環の原子が存在する場合、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X$ - 基に対して にある炭素に接続する窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{N^A}$ で所望により置換され；

そして $-R^{1^7}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{1^7}$ 及び $-R^B$ が、一緒に5ないし10員の窒素含有単環式又は二環式の複素環を形成する場合、或いは $-R^A$ 及び $-R^B$ が、一緒に5ないし10員の単環式又は二環式炭素環を形成するか、或いは一緒に5ないし10員の単環式又は二環式の複素環を形成する場合、 $-R^{1^7}$ 及び $-R^A$ 、 $-R^{1^7}$ 及び $-R^B$ 、又は $-R^A$ 及び $-R^B$ 中の炭素の環の原子は、オキソ (= O) で所望により別に置換され；

20

それぞれの $-R^C$ は、独立に $-L^C - R^{C^C}$ であり；

それぞれの $-R^D$ は、 $-R^C$ 、八口、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、及び $-NH_2$ から独立に選択され；

それぞれの $-R^N$ は、独立に $-L^N - R^{N^N}$ であり；

それぞれの $-R^{N^A}$ は、独立に $-R^L - R^{N^N}$ 又は $-R^{N^N}$ であり；

存在する場合、 $-R^{A^A}$ 、 $-R^{B^B}$ 、並びにそれぞれの $-R^{C^C}$ 及び $-R^{N^N}$ は、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから独立に選択され；

それぞれの $-L^A$ - は、独立に共有結合であるか、又は $-R^L - *$ 、 $-O - L^{A^A} - *$ 、 $-OC(O) - L^{A^A} - *$ 、 $-N(R^{1^1}) - L^{A^A} - *$ 、及び $-C(O) - L^{A^A} - *$ から選択される連結基であり、ここで、星印は、 $-L^A$ - 基の R^{A^A} への接続点を示し；

30

それぞれの $-L^B$ - 及び $-L^C$ は、独立に共有結合であるか、又は $-R^L - *$ 、 $-O - L^{A^A} - *$ 、 $-OC(O) - L^{A^A} - *$ 、 $-N(R^{1^1}) - L^{A^A} - *$ 、 $-N(R^{1^1})C(O) - L^{A^A} - *$ 、 $-C(O) - L^{A^A} - *$ 、 $-C(O)O - L^{A^A} - *$ 、及び $-C(O)N(R^{1^1}) - L^{A^A} - *$ から選択され、そして所望により、 $-N(R^{1^1})S(O) - L^{A^A} - *$ 、 $-N(R^{1^1})S(O)_2 - L^{A^A} - *$ 、 $-S(O)N(R^{1^1}) - L^{A^A} - *$ 、及び $-S(O)_2N(R^{1^1}) - L^{A^A} - *$ から更に選択される連結基であり、ここで、星印は、 $-L^B$ - 基の $-R^{B^B}$ への、又は $-L^C$ - 基の $-R^{C^C}$ 基への接続点を示し；

40

それぞれの $-L^N$ - は、独立に共有結合であるか、又は $-S(O) - L^{A^A} - *$ 、 $-S(O)_2 - L^{A^A} - *$ 、 $-C(O) - L^{A^A} - *$ 及び $-C(O)N(R^{1^1}) - L^{A^A} - *$ から選択される基であり、ここで、星印は、 $-L^N$ - 基の $-R^{N^N}$ 基への接続点を示し；

そしてそれぞれの $-L^{A^A}$ - は、独立に共有結合であるか、又は $-R^L$ - であり；

そしてそれぞれの $-R^L$ は、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレンから独立に選択され、そしてここで、 $-L^{A^A}$ - は、 C_{1-12} アルキル基に接続され、 $-R^L$ - は、 C_{1-12} アルキレンではなく；

そしてそれぞれの C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロ

50

シクリル、 $C_5 - 1_2$ アリール、 $C_1 - 1_2$ アルキレン、 $C_2 - 1_2$ ヘテロアルキレン、 $C_3 - 1_0$ シクロアルキレン及び $C_5 - 1_0$ ヘテロシクリレン基は、所望により置換され、ここで、 $-R^5$ は、炭素に対する所望による置換基であり、そして $-R^{12}$ は、窒素に対する所望による置換基であり；

それぞれの $-R^5$ は、 $-OH$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 及び $C(O)NR^{12}R^{13}$ から独立に選択される、例えば、各 $-R^5$ は、 $-OR^{12}$ 、ハロ、及び $-R^{12}$ から独立に選択される、が；但し、 $-R^{12}$ は、 $C_1 - 1_2$ アルキル基に対する置換基ではないことは除外し；又はここで、炭素原子が $-R^5$ で二置換されている場合、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に、 $C_3 - 6$ 炭素環又は $C_5 - 6$ 複素環を形成し、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い $-R^{12}$ 基で所望により置換され；

それぞれの $-R^{12}$ は、独立に $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

それぞれの $-R^{13}$ は、独立に $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

或いは $-R^{12}$ 及び $-R^{13}$ は、Nに接続する場合、一緒に5又は6員の複素環を形成することができ、これは、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換され；

それぞれの $-R^{11}$ は、独立に水素又は $C_1 - 4$ アルキルである] のアミノ含有基であり；そして

$-R^8$ は、水素又はメチルである]

の化合物並びに医薬的に受容可能な塩、保護された形態、その溶媒和物及び水和物、例えば医薬的に受容可能な塩、及びその水和物。

【請求項2】

(i) $-X-$ が、 $-C(O)-$ である；及び / 又は

(ii) $-R^8$ が、メチルである；及び / 又は

(iii) $-R^1$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、フェニアラニン残基若しくはロイシン残基である；及び / 又は

(iv) $-R^2$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、ロイシン残基である、及び / 又は

(v) $-R^3$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、トレオニン残基である；及び / 又は

(vi) $-R^4$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、 $-$ ジアミノ酪酸 (Dab)、セリン残基、トレオニン残基、リシン残基、オルニチン残基、又は $-$ ジアミノプロピオン酸 (Dap) である、例えば、 $-R^4$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、 $-$ ジアミノ酪酸 (Dab) 又は $-$ ジアミノプロピオン酸 (Dap) である、例えば、L-Dab 若しくは L-Dap、である；及び / 又は

(vii) $-R^{16}$ が、水素である、及び / 又は

(viii) $-R^{17}$ が、水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$-R^{15}$ が、以下の式：

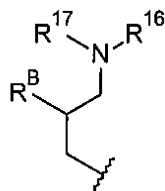
10

20

30

40

【化 3】



ここにおいて、 R^B が、 $-L^B-R^{BB}$ である
である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$-L^B-$ が、共有結合である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$-L^B-$ が、 C_{1-12} アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

$-R^{BB}$ が、 C_{1-12} アルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから独立に選択される基であり、そしてそれぞれの基は、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基或いは一つ又はそれより多い $-R^N$ 基で所望により置換されている、請求項 3 - 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$-R^{BB}$ が、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基で所望により置換された C_{1-12} アルキルである、例えば、 $-R^{BB}$ が、 C_{1-12} アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

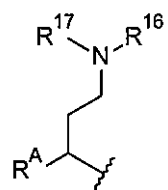
【請求項 8】

$-R^{BB}$ が、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基或いは一つ又はそれより多い $-R^N$ 基で所望により置換された C_{5-12} アリールである、例えば、 $-R^{BB}$ が、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基で所望により置換されたフェニル又はナフチルである、請求項 6 に記載の化合物。

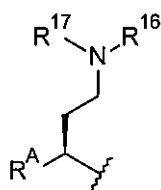
【請求項 9】

$-R^{15}$ が、以下の式：

【化 4】



例えば、



ここにおいて、 $-R^A$ が、水素又は $-L^A-R^{AA}$ である
である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

$-L^A-$ が、 $-R^L-*$ 又は $-O-L^{AA}-*$ である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

$-L^{AA}-$ が、 C_{1-12} アルキレン、例えば、 $-CH_2-$ である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

$-R^{AA}$ が、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基或いは一つ又はそれより多い $-R^N$ 基で所望により置換された C_{5-12} アリールである、例えば、 $-R^{AA}$ が、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基で所望により置換されたフェニルである、請求項 9 - 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の化合物及び生物学的に受容可能な賦形剤を、
所望により第 2 の活性剤と一緒に含んでなる医薬組成物。

【請求項 14】

治療の方法における使用のための、請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

微生物感染の治療の方法、例えば、グラム陰性細菌感染の治療方法、例えば、グラム陰性細菌は、Escherichia spp.、Klebsiella spp.、Enterobacter spp.、Salmonella spp.、Shigella spp.、Citrobacter spp.、Morganella morganii、Yersinia pseudotuberculosis 及び他の腸内細菌科、Pseudomonas spp.、Acinetobacter spp.、Moraxella、Helicobacter、Stenotrophomonas、Bdellovibrio、酢酸バクテリア、Legionella 及びアルファ - プロテオバクテリア、からなる群から選択される、における使用のための請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 13 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2014年3月11日(11/03/2014)に出願されたGB1404301.2及び2014年11月26日(26/11/2014)に出願されたGB1421019.9の優先権及び利益を主張するものであり、これらの両方の内容は、本明細書中に参考文献としてその全てが援用される。

20

本発明は、新規な化合物、化合物の組合せ、化合物を含んでなる医薬組成物、及び治療のための、例えば、特にグラム陰性細菌によって起こされる微生物感染の治療のための化合物、医薬組成物及び組合せの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

感受性の個体において、ある種のグラム陰性細菌、例えばEscherichia coli、Klebsiella pneumoniae、Pseudomonas aeruginosa及びAcinetobacter baumanniiは、重度の感染、例えば肺炎、尿道感染、皮膚及び皮膚構造感染、例えば創傷感染、耳感染、眼感染、腹腔内感染、消化管中の細菌の異常増殖及び菌血症/敗血症を起こすことができる。臨床治療における重度の細菌感染の治療は、抗生物質耐性によって複雑化されることができる。近年、広い治療範囲の抗生物質、例えばアミノグリコシド、セファロsporin、そして更にカルバペネムを含む多くの種類の抗細菌剤に対して耐性であるグラム陰性細菌による感染の増加が観察されている。従って、グラム陰性細菌、特に多剤耐性グラム陰性細菌に対して有効である新しい抗細菌剤を特定する必要性が存在する。

30

【0003】

ポリミキシンは、グラム陽性細菌のBacillus polymyxaによって産生される抗生物質の一群である。1940年代後期に最初に特定されたポリミキシン、特にポリミキシンB及びポリミキシンE(コリスチン、通常そのプロドラッグコリスチンメタンサルホン酸塩として)は、グラム陰性感染の治療に使用された。然しながら、これらの抗生物質は、副作用、例えば神経毒性及び腎毒性を示した。それにもかかわらず、ポリミキシンは、実現性のある代替物の欠如のために、今やMDRグラム陰性感染の治療において重要な役割を演じている。然しながら、治療におけるその使用は、治療の最後の手段に限られている。

40

【0004】

WO2008/017734は、少なくとも二つの、しかし三つより多くない正電荷を保持するポリミキシン誘導体を提供することによってこの毒性の問題に取り組むことを試みている。これらの化合物は、減少した腎毒性を持つ有効な抗細菌剤であると言われている。

50

る。減少した正電荷の数は、単離されたラットの腎組織に対する化合物の親和性を減少し、これが次に腎毒性の減少に導くことができることが開示中で仮説とされている。

【0005】

シュドモナス菌に対して良好な活性を保持する一方、マウスにおいて減少した急性の毒性を持つある種の脱脂肪酸アシル (des-fatty acyl) ポリミキシン誘導体が更に開示されている (Katsuma et al. Chem. Pharm. Bull. 2009; 57, 332-336; Sato et al. Chem. Pharm. Bull. 2011; 59, 597-602)。化合物は、E. coli 及び K. pneumoniae に対して、ポリミキシン B より有意に少ない活性であった。

【0006】

WO2010/075416 は、CB182, 804 を含む尿素結合アリールポリミキシンドカペプチドを提供し、これは、ポリミキシン B と比較して、類似の活性を有するが、しかし減少した腎毒性を有することが報告されている。フェニルシクロプロパンポリミキシン誘導体が更に米国特許第 8, 415, 307 号中に記載されている。これらの化合物は、ポリミキシン B と比較して類似の又は減少した活性を有することが示されている。

【0007】

WO2012/168820 は、ポリミキシン B と比較して減少した毒性を有し、そして時には向上した活性を有することが報告されている更なる一連のポリミキシン誘導体を提供し、ここにおいて、トリペプチド側鎖中の 3 位におけるジアミノ酪酸基は、ジアミノプロピオン酸部分によって置換されている。

【0008】

標的病原体の至る所で一貫した強力な活性及び受容可能な毒性を持つ治療的製剤を提供するより少ない毒性のポリミキシン誘導体に対する必要性が存在したままである。

本発明人等は、以前に、そのそれぞれの内容が本明細書中にその全てが援用される、WO2013/072695、TW101142961 及び GCC2012/22819 中に、微生物感染の治療において使用するためのポリミキシン化合物を記載している。

【0009】

驚くべきことに、本発明人等は、ポリミキシン又はコリスチンと比較して減少した毒性を有し、そしてグラム陰性細菌に対して特に有効である、ある種のポリミキシン誘導体を見出している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献 1】国際特許出願公開 WO2008/017734;

【特許文献 2】WO2010/075416;

【特許文献 3】米国特許第 8, 415, 307 号;

【特許文献 4】WO2012/168820;

【特許文献 5】WO2013/072695;

【特許文献 6】TW101142961;

【特許文献 7】GCC2012/22819。

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献 1】Katsuma et al. Chem. Pharm. Bull. 2009; 57, 332-336; Sato et al. Chem. Pharm. Bull. 2011; 59, 597-602。

【発明の概要】

【0012】

一般的な側面において、本発明は、本明細書中に記載されるような式 (III) のポリミキシン化合物、及び治療又は予防の方法におけるその使用を提供する。式 (III) の化合物は、微生物感染、例えばグラム陰性細菌感染を治療するために使用することができ

10

20

30

40

50

る。

【0013】

本発明の第1の側面において、式(III)のポリミキシン化合物、並びに医薬的に受容可能な塩、保護された形態、これらの溶媒和物及び水和物、例えば医薬的に受容可能な塩、及びその水和物が提供される。

【0014】

本発明の第2の側面において、式(III)のポリミキシン化合物を、一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な担体を一緒に含んでなる医薬組成物が提供される。

本発明の第3の態様において、予防の治療の方法における使用のための、式(III)のポリミキシン化合物又は式(III)のポリミキシン化合物を含んでなる医薬組成物が提供される。

10

【0015】

本発明の四番目において、細菌感染を治療する方法における使用のための、式(III)のポリミキシン化合物又は式(III)のポリミキシン化合物を含んでなる医薬組成物が提供される。

【0016】

別の側面において、式(III)のポリミキシン化合物又は式(III)のポリミキシン化合物は、真菌感染の治療における使用のために適している。

本発明の更なる側面において、活性剤がグラム陰性細菌に対する活性を有するような活性剤と組合せた治療又は予防の方法における使用のための式(III)のポリミキシン化合物が提供される。

20

【0017】

本発明の他の態様は、本明細書中で詳細に考察される。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、式(III)の化合物及び医学的治療におけるその使用を提供する。

大まかに言えば、式(III)の化合物は、アミノ官能基を含有するN末端基を有するポリミキシン化合物である。更に、又は別に、N末端基は、窒素含有ヘテロシクリル(又はヘテロシクリレン)基及び/又は窒素含有ヘテロアルキレン基を有する。末端基内の塩基性アミノ基の存在は、以下で更に詳細に考察されるように特別な利益を伴う。

30

【0019】

式(III)の化合物は、適した抗細菌活性を有し、一方更に、少ない毒性、特に腎毒性を明白に示す。化合物は、一つ又はそれより多い*E. coli*、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*、又は*A. baumannii*細菌株に対して、ポリミキシンB又はコリスチンと比較して匹敵する又は改善された生物学的活性を有することができる。このような化合物は、当技術において従来記載されているポリミキシン型化合物に対する有用な代替物である。

【0020】

ポリミキシン化合物又はポリミキシン誘導体の幾つかは、当技術において不良な毒性の特性を有することが知られるか、又は疑われている。例えば、N末端に脂肪酸アシル鎖を有する化合物、例えばポリミキシンB及びコリスチンの使用は、腎毒性を伴う。

40

【0021】

Vaara等(*Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 3229)は、ポリミキシン化合物の薬理学的及び毒性の特性は、ポリミキシンのポリペプチド配列に対する変化に伴って変更することができることを示唆している。特に、Vaara等は、三つの正電荷のみを有するポリミキシン化合物を調製しているが、一方、ポリミキシンBノナペプチドは、五つの正電荷を保持している。

【0022】

対照的に、本発明人等は、N末端へのポリミキシン化合物の適応が、腎毒性を減少することができることを示している。本明細書中に記載するように、N末端は、アミノ基(こ

50

れは、窒素含有複素環の形態であることができる)を含有する置換基を有する。

【0023】

更に、式(III)の化合物は、第2の抗細菌剤、例えばリファンピシンの抗細菌活性を増加することが可能である。このような組合せは、例えば一つ又はそれより多い*E. coli*、*P. aeruginosa*、*K. pneumonia*、又は*A. baumannii*株に対して、第2の薬剤の、ポリミキシンB又はコリスチンとの組合せと比較して、匹敵する又は改善された生物学的活性を有する。例えば、式(III)の化合物は、一つ又はそれより多い*E. coli*、*P. aeruginosa*、*K. pneumonia*、又は*A. baumannii*株に対して、ポリミキシンB又はコリスチンと比較して、匹敵する生物学的活性を有することができる。然しながら、このような化合物が第2の活性剤との組合せにおいて使用された場合、組合せは、ポリミキシンB又はコリスチンの同じ活性剤との組合せと比較して、予期しないほど優れた活性を有する。先に記述したように、式(III)の化合物は、更に固有の抗細菌活性を保有する。

10

【0024】

更に、本発明人等は、式(III)のそれぞれの化合物が、広い範囲の細菌に対して活性であり、そしてそれぞれの化合物が、例えば*E. coli*、*P. aeruginosa*、*K. pneumonia*、又は*A. baumannii*株に対する第2の活性剤の活性を増強することが可能であることを見出している。対照的に、当技術において従来記載された化合物は、変化する生物学的活性の特性を有し、そして特定のポリミキシン化合物が、第2の薬剤の活性を増強するものである程度を予測することは困難である。

20

【0025】

式(III)の化合物は、優れた微生物活性を有し、一方、更にポリミキシンB又はコリスチンと比較して、例えばHK-2細胞に対して測定されたように、より少ない毒性を示す。幾つかの場合、化合物は、ポリミキシンB又はコリスチンに対して耐性であるか又は減少した感受性を有する微生物株に対してさえ活性である。活性は、N末端基内の特異的位置におけるアミノ官能基の存在に伴う。活性の更なる改善は、更に、ある種の置換基がN末端基中に存在し、そして末端基中のキラル中心が特異的立体化学を有する場合に見出される。

【0026】

式(III)のポリミキシン化合物

30

式(III)の化合物は、ポリミキシン系列の化合物のN末端誘導体である。式(III)の化合物の核は、ポリミキシン化合物のノナペプチド版、例えば脱アシル化ポリミキシンBノナペプチド(PMBN、ポリミキシン2-10)である。

【0027】

本発明人等は、ポリミキシンノナペプチドのN末端に接続している基が、生物学活性及び化合物の毒性の重要な決定因子であることを見出している。本発明人等は、ある種のN末端置換基が、向上した活性を示し及び/又はポリミキシンB又はコリスチンと比較してより少ない活性を示すことを確認している。

【0028】

ポリミキシン中で、1位におけるアミノ酸残基は、その脂肪酸アシル鎖を伴うN末端でアシル化されたジアミノ酪酸(Dab)残基である。本発明の化合物において、Dab及び脂肪酸アシル鎖を含んでなるポリミキシンのN末端基は、アミノ含有部分によって置換され、これは、更なる置換基に連結されるが、しかしアミド結合によらずに連結される。

40

【0029】

従来、ポリミキシンBの1位におけるDabアミノ酸残基の存在は、活性のために重要ではなく、そしてこのアミノ酸は除去することができると考えられていた。従って、ポリミキシンノナペプチドは、微生物の処置における使用のために当技術において知られている。

【0030】

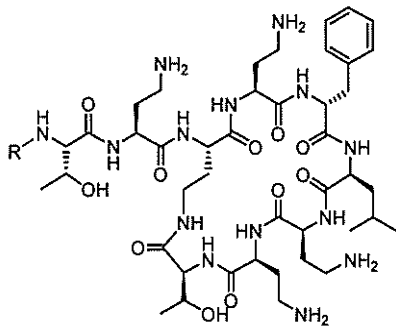
予備的な作業において、本発明人等は、種々の微生物に対する三つのポリミキシンB類

50

似体の活性を探索した。他の探索者と同様に、本発明人等は、ポリミキシン B の 1 位の D a b 残基の除去が、化合物の活性に対して僅かな影響を有することを見出した（以下の表 A の化合物 C C 4 及び C C 6 を比較されたい）。然しながら、本発明人等が、D a b 残基を G l y で置換した更なる類似体を探索した場合、生物学的活性のかなりの悪化が注目された（C C 5 及び C C 4 を比較されたい）。本発明人等は、ポリミキシン化合物の末端のアミノ官能基の存在が、活性を維持するために重要であると信じる。従って、本発明の化合物は、ポリミキシン化合物の N 末端にアミノ官能基を含む。ポリミキシン B ノナペプチドの構造を以下：

【 0 0 3 1 】

【 化 1 】



PMBN

【 0 0 3 2 】

に示し、式中 - R は、N 末端基の修飾である。

【 0 0 3 3 】

【 表 1 】

表 A

実施例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
CC4		0.5	0.25	1	0.25	1	0.5	ND	1
CC5		8	8	8	8	4	1	>8	>8
CC6		0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	4	4

【 0 0 3 4 】

表中、側鎖 - R はポリミキシン B ノナペプチド (P M B N) の N 末端に接続し、そしてデータは、 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の M I C 値である。

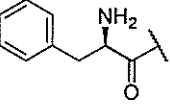
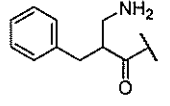
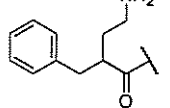
本発明人等は、最適な活性のために、天然に存在するポリミキシン構造中の D a b 側鎖を模倣するためにアミノ置換基が必要であると信じる。従って、本発明人等は、ポリミキシンノナペプチドの N 末端における - X - 基に対して 又は にある炭素原子において、アミノ基 - N R ^{1 6} R ^{1 7} 又は - N (R ^{1 6}) - が提供される式 (I I I) の化合物を提供する。 - X - 基は、1 位におけるアミノ酸残基のカルボニル部分 - C (O) - と等価と

考えることができる。本発明人等は、アミノ基が、-X-基に対して にある炭素原子において単独で提供される化合物が、劣った生物学的活性を有することを見出している（表BのCC7を、実施例化合物D4及びD6と比較されたい）。

【0035】

【表2】

表B

実施例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
CC7		2	1	2	2	1	0.25	8	8
D6		0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	1
D4		1	0.5	1	0.5	0.5	0.25	2	4

【0036】

表中、側鎖-RはポリミキシンBノナペプチドのN末端に接続し、そしてデータは $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMIC値である。

アミン置換基が、PMBNのN末端における-X-基に対して 又は にある炭素原子において提供される化合物は、WO2013/072695に記載されている。然しながら、これらの化合物は、置換されている場合、アミンに接続した炭素上に置換基を有する。本発明人等は、更なる置換基が提供され、そして更に、この置換基がアミンに接続した炭素上にないことが重要であることを見出している（表C中の実施例化合物D9及びD37に対してB5及びB6を比較されたく、ここで、B5及びB6は、それぞれWO2013/072695の実施例6及び29である）。従って、式(III)の化合物において、アミノ基-NR¹⁶R¹⁷又は-N(R¹⁶)-は、メチレン炭素基(-CH₂-)に接続している。

【0037】

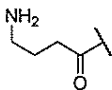
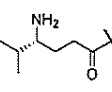
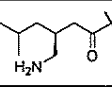
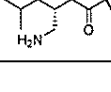
10

20

30

【表 3】

表 C

実施 例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		<i>NCTC</i> 13441	<i>ATCC</i> 25922	<i>ATCC</i> BAA-2146	<i>ATCC</i> 4352	<i>CCUG</i> 59347	<i>ATCC</i> 27853	<i>NCTC</i> 13424	<i>ATCC</i> BAA-747
B5		4	2	8	1	2	1	4	4
B6		8	8	ND	ND	ND	4	>8	ND
D9		0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5	1
D37		2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1

10

20

【 0 0 3 8 】

表中、側鎖 - R はポリミキシン B ノナペプチドの N 末端に接続し、そしてデータは $\mu\text{g} / \text{mL}$ の MIC 値である。

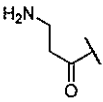
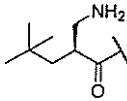
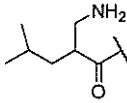
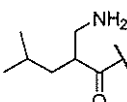
幾つかの場合、立体化学は、例えば、更なる置換基が - X - 基に対して にある炭素原子において提供される場合、活性の重要な決定因子である。これらの場合、この位置における立体化学が、ポリミキシン B の L - D a b 残基のそれと同じであることが好ましい（表 D の光学的に活性なカルボン酸から調製された化合物 D 2 9 を、ジアステレオ異性体 D 2 4 及び D 2 5 と比較されたく、ここで、B 7 は、W O 2 0 1 3 / 0 7 2 6 9 5 の実施例 1 2 である）。

【 0 0 3 9 】

30

【表 4】

表 D

実施例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
B7		>8	8	4	8	2	1	>8	>8
D29		ND	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
D24	 ジアステレオ異性体 1	>8	>8	>8	>8	>8	1	>8	>8
D25	 ジアステレオ異性体 2	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.5

【0040】

表中、側鎖 - R はポリミキシン B ノナペプチドの N 末端に接続し、そしてデータは、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC 値である。絶対立体化学は、太線又は点線の楔形で示す。

アミノ基が - X - 基に対して - 又は - のままであることを条件に、アミン基は、窒素含有複素環の一部であることができる。WO 2013/072695 は、ノナペプチドの N 末端に窒素含有複素環を有する化合物を記載している。然しながら、このような化合物は置換されていない。本発現人等は、置換基の添加が活性を改善していることを見出している。従って、アミン - N (R¹⁶) - が環構造の一部である本発明の化合物は、環の置換基を有する (表 E 中の B 8 を、実施例化合物 D 2 及び D 39 と比較されたく、ここで、B 8 は、WO 2013/072695 の実施例 13 である)。

【0041】

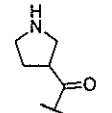
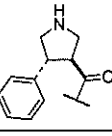
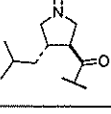
10

20

30

【表 5】

表 E

実施 例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		<i>NCTC</i> 13441	<i>ATCC</i> 25922	<i>ATCC</i> BAA-2 146	<i>ATCC</i> 4352	<i>CCUG</i> 59347	<i>ATCC</i> 27853	<i>NCTC</i> 13424	<i>ATCC</i> BAA-74 7
B8		4	4	8	2	2	1	4	8
D2		1	0.5	0.25	0.5	1	0.5	1	2
D39		0.125	0.5	0.125	0.25	0.25	1	0.5	0.25

【0042】

表中、側鎖 - R はポリミキシン B ノナペプチドの N 末端に接続し、そしてデータは、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC 値である。相対立体化学は、太線又は点線で示す。絶対立体化学は、太線又は点線の楔形で示す。

【0043】

式 (III) の化合物は、式 (I) の化合物が、1 位の L - D a b 基の炭素におけるアミノ基及び脂肪酸アシル鎖から形成されるポリミキシンのアミド官能基を保有しないという理由のために、ポリミキシンデカペプチドに対し特徴づけられる。本発明の化合物において、アミノ基が炭素において提供される場合、これは、アミド基の一部ではない。

【0044】

アミド結合により 1 位の L - D a b 残基に接続される短いアシル鎖（例えば、ブタノイル）を有するポリミキシンデカペプチド誘導体が、不良な抗細菌活性を有することが知られている。例えば、ペンタノイル及びブタノイル誘導体は、ポリミキシン B より 10 - 20 倍低い活性であることが報告されている（de Visser et al., J. Pept. Res., 2003, 61, 298 を参照されたい）。化合物 D 9（表 C 参照）は、アミノ酪酸部分に接続した短いイソブチル部分を有する。これは、これらの誘導体のアミド基を含まないが、これは、de Visser によって記載されたアルカノイル誘導体の類似体である。化合物 D 9 は、天然のポリミキシンと類似の生物学的活性を有し、そしてこれは、ポリミキシン B より 12 倍少なく毒性である（HK - 2 アッセイにおいて IC₅₀ に関して測定されたように）。

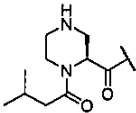
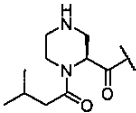
【0045】

更なる例は、化合物 D 36 を参考化合物 C C 8 と比較することによって、観察することができる（表 F 参照）。アミノ基が炭素において提供される場合、これはアミド基の一部であってはならない。

【0046】

【表 6】

表 F

実施 例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		<i>NCTC</i> 13441	<i>ATCC</i> 25922	<i>ATCC</i> BAA-2 146	<i>ATCC</i> 4352	<i>CCUG</i> 59347	<i>ATCC</i> 27853	<i>NCTC</i> 13424	<i>ATCC</i> BAA-747
CC8		8	>8	8	>8	8	2	4	8
D36		0.25	0.06	ND	0.25	1	0.25	0.25	0.5

10

【0047】

表中、側鎖 - R はポリミキシン B ノナペプチドの N 末端に接続し、そしてデータは、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC 値である。絶対立体化学は、太線又は点線の楔形で示す。

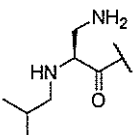
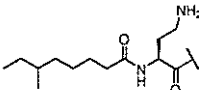
20

先に記述したように、炭素におけるアミノ基の単独の存在は、良好な活性を得るために十分ではない。又は炭素におけるアミノ基が必要である。アミノ基、例えば -NR¹⁶R¹⁷ 又は -N(R¹⁶)- が炭素で提供される場合、更なる置換されたアミノ基を、炭素に提供することができる（そしてこのアミノ基は、アミド結合の一部を形成しない）。このような化合物は、良好な活性を有する。これは、その活性がポリミキシン B に匹敵する化合物 D51 において観察することができる（表 G）。

【0048】

【表 7】

表 G

実施 例	-R	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		<i>NCTC</i> 13441	<i>ATCC</i> 25922	<i>ATCC</i> BAA-2 146	<i>ATCC</i> 4352	<i>CCUG</i> 59347	<i>ATCC</i> 27853	<i>NCTC</i> 13424	<i>ATCC</i> BAA-747
D51		0.5	0.5	0.5	0.125	1	0.5	1	1
PMB		0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25

30

40

【0049】

表中、側鎖 - R はポリミキシン B ノナペプチドの N 末端に接続し、そしてデータは、 μg

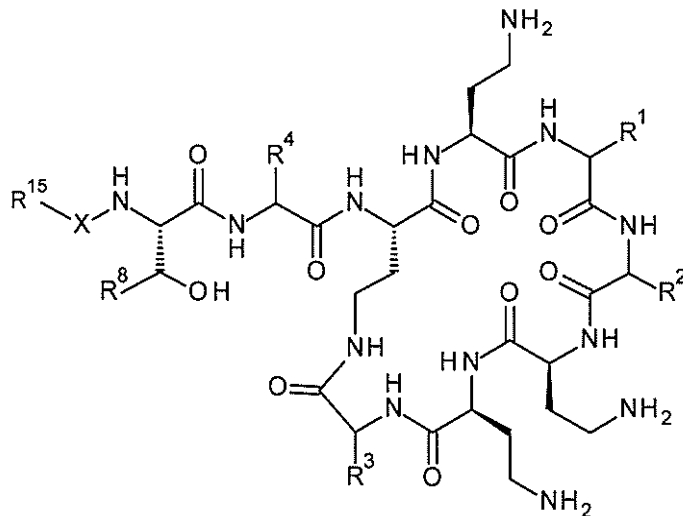
50

/ mL の MIC 値である。

本発明は、式 (I I I) の化合物及び治療の方法におけるこの化合物の使用を提供する。式 (I I I) の化合物、並びに医薬的に受容可能な塩、保護された形態、その溶媒和物及び水和物、例えば医薬的に受容可能な塩、及びその水和物は、以下の式：

【 0 0 5 0 】

【 化 2 】



10

20

【 0 0 5 1 】

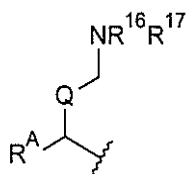
[式中：

- X - は、 - C (O) - 、 - N H C (O) - 、 - O C (O) - 、 - C H ₂ - 又は - S O ₂ - であり；
- R ¹ は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基であり；
- R ² は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、ロイシン、イソ - ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル - バリン残基であり；
- R ³ は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、トレオニン又はロイシン残基であり；
- R ⁴ は、一つのヒドロキシル基又は一つのアミノ基で置換された C ₁ - ₆ アルキルであり；
- R ^{1 5} は、以下の：

30

【 0 0 5 2 】

【 化 3 】



40

【 0 0 5 3 】

[式中：

- R ^A は、水素又は - L ^A - R ^{A A} であり；
 - Q - は、共有結合又は - C H (R ^B) - であり；
 - R ^B は、水素又は - L ^B - R ^{B B} であり；
- 或いは、 - Q - が - C H (R ^B) - である場合、 - R ^A 及び - R ^B は、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは - R ^A 及び - R ^B は、一緒に 5

50

ないし 10 員の単環式又は二環式の複素環を形成し；

そして、 $-Q-$ が共有結合である場合、 R^A は、 $-L^A-R^A$ であり、そして $-Q-$ が $-CH(R^B)-$ である場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ の片方又は両方が水素ではなく；

$-R^{16}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり；

$-R^{17}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり；

又は $-NR^{16}R^{17}$ は、グアニジン基であり；

或いは $-R^{17}$ 及び $-R^A$ は、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成し；

或いは、 Q が $-CH(R^B)-$ である場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^B$ は、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成し；

そして $-R^{17}$ 及び $-R^A$ が、一緒に単環式窒素含有複素環を形成する場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換され、そして単環式複素環は、存在する場合、 $-R^C$ 、 $-R^N$ 、 $-R^{NA}$ 及び $-L^B-R^{BB}$ から選択される少なくとも一つの基で置換され、

そして $-R^{17}$ 及び $-R^B$ が、一緒に単環式窒素含有複素環を形成する場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換され、そして単環式複素環は、存在する場合、 $-R^C$ 、及び $-R^N$ から選択される少なくとも一つの基で置換され、或いは単環式複素環は、 $-R^A$ が $-L^A-R^A$ である場合、所望により置換され、

そして単環式窒素含有複素環は、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望により含有し、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X-$ 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{NA}$ で所望により置換され；

$-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ が、一緒に二環式窒素含有複素環を形成する場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^D$ で所望により一又は二置換され；

そして二環式窒素含有環の原子の複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種原子を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択され、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X-$ 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{NA}$ で所望により置換され；

$-R^A$ 及び $-R^B$ が、一緒に 5 ないし 10 員の単環式炭素環又は複素環を形成する場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換され、窒素の環の原子は、単環式複素環中に存在する場合、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X-$ 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{NA}$ で所望により置換され；

$-R^A$ 及び $-R^B$ が、一緒に 5 ないし 10 員の二環式炭素環又は複素環を形成する場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^D$ で所望により一又は二置換され、そして二環式複素環中に窒素の環の原子が存在する場合、 $-R^N$ で所望により置換され、但し $-X-$ 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は $-R^{NA}$ で所望により置換され；

そして $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ が、一緒に二環式の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成する場合、或いは $-R^A$ 及び $-R^B$ が、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式炭素環を形成するか、或いは一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式複素環を形成する場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 、 $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 、又は $-R^A$ 及び $-R^B$ 中の炭素の環の原子は、オキソ ($=O$) で所望により別に置換され；

それぞれの $-R^C$ は、独立に $-L^C-R^{CC}$ であり；

それぞれの $-R^D$ は、独立に $-R^C$ 、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-OH$ 、及び $-NH_2$ から選択され；

それぞれの $-R^N$ は、独立に $-L^N-R^{NN}$ であり；

10

20

30

40

50

それぞれの $-R^{NA}$ は、独立に $-R^L - R^{NN}$ 又は $-R^{NN}$ であり；

存在する場合、 $-R^{AA}$ 、 $-R^{BB}$ 、及びそれぞれの $-R^{CC}$ 並びに $-R^{NN}$ は、独立に C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから選択され；

それぞれの $-L^A$ は、独立に共有結合であるか、又は $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O) - L^{AA} - *$ から選択される連結基であり、ここで、星印は、 $-L^A$ 基の $-R^{AA}$ への接続点を示し；

それぞれの $-L^B$ 及び $-L^C$ は、独立に共有結合であるか、又は $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-OC(O) - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11})C(O) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O)O - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から選択され、そして所望により、 $-N(R^{11})S(O) - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2 - L^{AA} - *$ 、 $-S(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、及び $-S(O)_2N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から更に選択される連結基であり、ここで、星印は、 $-L^B$ 基の $-R^{BB}$ への又は $-L^C$ 基の $-R^{CC}$ 基への接続点を示し；

それぞれの $-L^N$ は、独立に共有結合であるか、又は $-S(O) - L^{AA} - *$ 、 $-S(O)_2 - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 及び $-C(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から選択される基であり、ここで、星印は、 $-L^N$ 基の $-R^{NN}$ 基への接続点を示し；

そしてそれぞれの $-L^{AA}$ は、独立に共有結合であるか、又は $-R^L$ であり；

そしてそれぞれの $-R^L$ は、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレンから独立に選択され、そしてここで、 $-L^{AA}$ は、 C_{1-12} アルキル基に接続され、そして $-R^L$ は、 C_{1-12} アルキレンではなく；

そしてそれぞれの C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、 C_{5-12} アリール、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレン基は、所望により置換され、ここで、 $-R^S$ は、炭素に対する所望による置換基であり、そして $-R^{12}$ は、窒素に対する所望による置換基であり；

それぞれの $-R^S$ は、 $-OH$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 及び $C(O)NR^{12}R^{13}$ から独立に選択されるが；但し、 $-R^{12}$ は、 C_{1-12} アルキル基に対する置換基ではないことを除外し；又はここで、炭素原子は $-R^S$ で二置換されている場合、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に、 C_{3-6} 炭素環又は C_{5-6} 複素環を形成し、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い $-R^{12}$ 基で所望により置換され；

それぞれの $-R^{12}$ は、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

それぞれの $-R^{13}$ は、独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

或いは $-R^{12}$ 及び $-R^{13}$ は、Nに接続する場合、一緒に5又は6員の複素環を形成することができ、これは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換され；

それぞれの $-R^{11}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルである]

のアミノ含有基であり；そして

$-R^8$ は、水素又はメチルである]

のように表される。

【0054】

一つの態様において、 $-X-$ は、 $-C(O)-$ である。

10

20

30

40

50

一つの態様において、 $-X-$ 基に対して にある $R^{1\ 5}$ 中の炭素原子は、メチン ($-CH-$) 基の一部であり、即ち $-R^A$ は水素ではない。

【0055】

一つの態様において、 $-X-$ 基に対して である $R^{1\ 5}$ 中の炭素原子は、メチン ($-CH-$) 基の一部であり、即ち $-R^B$ は水素ではない。

一つの態様において、 $-X-$ 基に対して にある $R^{1\ 5}$ 中の炭素原子は、メチレン基の一部である。従って、 $-Q-$ が存在する場合、 $-R^B$ は水素である。

【0056】

$-Q-$ が共有結合である場合、 $-X-$ 基に対して にある $R^{1\ 5}$ 中の炭素原子 ($-CH_2NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 中の炭素) は、常にメチレン基の一部である。

10

一つの態様において、化合物は、塩の形態であり、例えば化合物は酢酸塩である。

【0057】

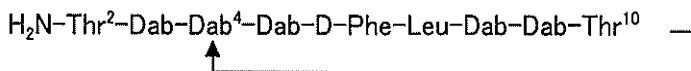
一つの態様において、化合物は、例えばアミノ及びヒドロキシ官能基が保護されている保護された形態である。

ポリミキシン B

ポリミキシン B ノナペプチドは、以下に示す構造：

【0058】

【化4】



20

【0059】

を有し、ここで、2、4及び10位が示され(ポリミキシン B デカペプチドに対して使用される番号付け系を参照して)、そしてアミノ酸残基は、他に示さない限り L-配置である。

【0060】

本発明の化合物は、ポリミキシン B ノナペプチドの誘導体であり、ここで、(i) N末端アミノ基、 $-NH_2$ は、本明細書中に記載されるように $-NH-A-X-R^5$ 又は $-NH-X-R^{1\ 5}$ 基で置換され、そして所望により (i i) 2、3、6、7及び10位のアミノ酸残基は、もう一つのアミノ酸残基で置換されている。

30

【0061】

便宜上、本発明の化合物は、式 (III) によって表され、ここで、2、3、6、7又は10位のアミノ酸は、それぞれ R^8 、 R^4 、 R^1 、 R^2 及び R^3 基の特質によって決定される。先に記載した変種を含む本発明の化合物は、生物学的に活性である。

【0062】

化合物の変種は、一つ又はそれより多い、例えば1から5個まで、例えば1、2、3又は4個のアミノ酸が、もう一つのアミノ酸によって置換された化合物である。アミノ酸は、2、3、6、7又は10位(ポリミキシン B において使用される残基の番号付けを参照して)から選択される位置であることができる。置換は、もう一つのアミノ酸又は立体異性体に対するものであることができる。

40

【0063】

以下に記載するものは、式 (III) の化合物に適用される各種の態様である。態様は、如何なる組み合わせでも組合せ可能である。

$-Q-$

一つの態様において、 $-Q-$ は、共有結合である。

【0064】

一つの態様において、 $-Q-$ は、 $-CH(R^B)-$ である。この態様において、 $-R^B$ は、 $-L^A-R^B$ であることができるか、又は $-R^B$ は、 $-R^{1\ 7}$ と一緒に、以下に更に詳細に記載されるように、5ないし10員の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成す

50

ることができる。

【0065】

- R^{1 7} 及び - R^A が、一緒に窒素含有複素環を形成する場合、- Q - 基は、好ましくは共有結合である。

一つの態様において、- Q - は、- CH(R^B) - であり、そして窒素含有複素環の一部を形成する。この態様において、- R^B は、水素であることができる。

【0066】

- R^{1 6} 及び - R^{1 7}

一つの態様において、- R^{1 6} は、水素である。

一つの態様において、- R^{1 6} は、C₁₋₄ アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピル、例えばメチルである。 10

【0067】

一つの態様において、- R^{1 7} は、水素である。

一つの態様において、- R^{1 7} は、C₁₋₄ アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピル、例えばメチルである。

【0068】

一つの態様において、- R^{1 7} 及び - R^A は、これらが接続している炭素原子と一緒に、窒素含有複素環を形成する。一つの態様において、- R^{1 7} 及び - R^B は、これらが接続している炭素原子と一緒に、窒素含有複素環を形成する。これは、以下で更に詳細に考察される。 20

【0069】

一つの態様において、- R^{1 7} が水素、メチル又はエチルである場合、- R^{1 6} は、エチルではない。

一つの態様において、- R^{1 7} が水素、メチル又はエチルである場合、- R^{1 6} は、メチルではない。

【0070】

一つの態様において、- R^{1 7} は水素であり、そして - R^{1 7} は水素である。

一つの態様において、- NR^{1 6}R^{1 7} は、グアニジン基ではない。

窒素含有複素環

- R^{1 7} 及び - R^A は、これらが接続している炭素原子と一緒に、窒素含有複素環を形成することができる。同様に、- R^{1 7} 及び - R^B は、これらが接続している炭素原子と一緒に、窒素含有複素環を形成することができる。窒素含有複素環中の窒素は、- N(R^{1 6}) - 中の窒素原子を指す。 30

【0071】

窒素含有複素環は、単環式又は二環式窒素含有複素環であることができる。二環式窒素含有複素環は、二つの縮合した環を有する。窒素含有複素環は、合計5ないし10個の環の原子を含有する。窒素含有複素環が単環式である場合、これは、5ないし7個の環の原子、例えば5ないし6個、例えば6個の環の原子を有することができる。窒素含有複素環が二環式である場合、これは、8ないし10個の環の原子、例えば9ないし10個、例えば10個の環の原子を有することができる。二環式複素環のそれぞれの環は、5ないし7個の環の原子、例えば5又は6個、例えば6個の環の原子を有することができる。 40

【0072】

窒素含有複素環が二環式である場合、一つの環は、芳香族であるか又は部分的に不飽和であることができる。- X - 基に対して 及び がある炭素原子と一緒に形成される環(第1の環)は、芳香族ではない。芳香族であることができるのは、第1に縮合した環である第2の環である。第1の環は飽和であるが、但し、例えば、第2の環の芳香族環系の一部であることができる第2の環と共有される炭素の環の原子(架橋原子)を除く。

【0073】

窒素含有複素環が単環式である場合、- R^{1 7} 及び - R^A のそれぞれの炭素の環の原子、又は - R^{1 7} 及び - R^B のそれぞれの炭素の環の原子は、- R^C で所望により一又は二 50

置換される。

【0074】

窒素含有複素環が二環式である場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ はのそれぞれの炭素の環の原子、又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ のそれぞれの炭素の環の原子は、適宜、 $-R^D$ で所望により一又は二置換される。炭素の環の原子は、その炭素の環の原子が芳香族環系の一部であるか、又は不飽和結合の一部である場合、非置換であるか又は $-R^D$ で一置換されることができる。

【0075】

$-R^D$ 基は、 $-R^C$ 基を含む。一つの態様において、窒素含有複素環が二環式である場合、第2の環のそれぞれの炭素の環の原子は、 $-R^D$ で所望により一置換又は二置換され、そして第1の環のそれぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により一置換又は二置換されている。

10

【0076】

一つの態様において、窒素含有複素環は、単環式窒素含有複素環である。

一つの態様において、窒素含有複素環は、二環式窒素含有複素環である。

一つの態様において、窒素含有複素環中の一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で一又は二置換、例えば一置換され、或いは存在する場合、 $-L^B - R^{BB}$ で置換され、例えば $-R^C$ で一置換されている。一つの態様において、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 中の一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ 、例えば $-L^A - R^{CC}$ で、一又は二置換、例えば一置換されている。これらの態様において、窒素含有複素環中の残りの炭素原子は非置換である。この態様は、窒素含有複素環が、単環式である場合に好ましい。

20

【0077】

窒素含有複素環が二環式である場合、窒素含有複素環中のそれぞれの炭素の環の原子は、非置換であることができる。あるいは、窒素複素環が二環式である場合、窒素含有複素環中の一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ 又は $-L^B - R^{BB}$ 、例えば $-R^C$ で、一又は二置換、例えば一置換されている。例えば、窒素複素環が二環式である場合、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 中の一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ 、例えば $-L^A - R^{CC}$ で、一又は二置換、例えば一置換されている。これらの態様において、窒素含有複素環中の残りの炭素原子は非置換である。

【0078】

30

窒素含有複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される更なる異種の環の原子を含有することができる。窒素含有複素環が単環式である場合、複素環は、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望により含有する。窒素含有複素環が二環式窒素含有複素環である場合、複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種原子を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素又は硫黄からなる群から独立に選択される。二環系において、更なる異種原子の原子は、第1又は第2の環、例えば第1の環に提供することができる。

【0079】

一つの態様において、更なる異種原子が提供される場合、この異種原子は窒素である。

一つの態様において、一つの更なる異種原子、例えば一つの更なる窒素の異種原子が提供される。

40

【0080】

一つの態様において、窒素含有複素環は、更なる異種原子を含有しない。

一つの環に二つの異種原子が提供される場合、これらは、非置換メチレン基 ($-CH_2-$) 又は一置換メチレン基 (例えば $-CH(R^C)-$) によって分離されず、そして所望により、これらは、二置換メチレン基 ($-C(R^C)_2-$) によって分離されない。

【0081】

更なる窒素の環の原子に対する言及がなされた場合、この環の原子は、 $-NH-$ 基として提供することができ、そして窒素原子は、適宜、 $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ で所望により置換されることができる。更なる窒素の環の原子は、これが芳香族環系の一部であるか、又は

50

不飽和結合の一部である場合、非置換であることができる。

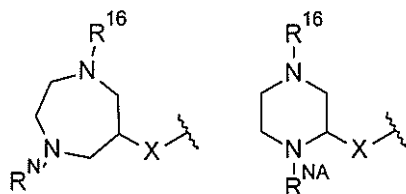
【0082】

更なる硫黄の環の原子に対する言及がなされた場合、この硫黄の環の原子は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ 、例えば $-S-$ として提供することができる。

それぞれの更なる窒素の環の原子は、適宜、 $-R^N$ 基で所望により置換されるが、但し、 $-X-$ 基に対して にある炭素に接続された更なる窒素の環の原子は除かれ、この窒素の環の原子は、 $-R^{NA}$ で所望により置換される。これは、更なる窒素の環の原子を含有する単環式複素環を含んでなる二つの例示的な $R^{15}-X-$ 基に対して略図的に以下に示され：

【0083】

【化5】



【0084】

式中、右の環系は、 $-X-$ 基に対して にある炭素原子に接続された窒素の環の原子を有する。このような窒素原子は、 $-R^{NA}$ で所望により置換され、そして $-R^{NA}$ で置換されていることが示されている。左の環系は、 $-X-$ 基に対して にある炭素原子に接続されない窒素の環の原子を有する（これは、 $-X-$ 基に対して にある炭素に接続している）。このような窒素原子は、 $-R^N$ で所望により置換され、そして $-R^N$ で置換されていることが示されている。上記に示した例示的な環構造において、炭素の環の原子は、非置換であることが示されている。本明細書中に記載するように、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 中に存在する炭素の環の原子は、所望により一又は二置換される。

【0085】

$-R^{NA}$ に対する定義は、更なる窒素の環の原子と一緒に、アミド基を形成するものである基を包含しないことを注記する。

第2の環が存在し、そしてこの第2の環が一つ又はそれより多い更なる窒素原子を含有する芳香族環である場合、芳香族環中の窒素原子は、 $-R^N$ 基で、適宜、所望により置換することができない。

【0086】

更なる窒素の環の原子が、適宜、 $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ で置換されている場合、窒素含有複素環中のそれぞれの炭素の環の原子は、非置換であることができる。

【0087】

R^{17} 及び R^A が、一緒に、単環式窒素含有複素環を形成する場合、複素環は、 $-R^C$ 、及び $-R^N$ 、 $-R^{NA}$ 並びに $-L^B-R^{BB}$ から選択される少なくとも一つの基で置換され、即ち、これらの基の少なくとも一つが環の置換基として適当な位置に存在しなければならない。従って、この態様において、窒素含有複素環が単環式であり、そして更なる窒素原子を含有しない場合、少なくとも一つの炭素の環の原子は、存在する場合、 $-R^C$ 又は $-L^B-R^{BB}$ で置換されていなければならない。更に、この態様において、窒素含有複素環が単環式であり、そして更なる窒素原子を含有し、そしてこの窒素原子が非置換である場合、少なくとも一つの炭素の環の原子は、存在する場合、 $-R^C$ 又は $-L^B-R^{BB}$ で置換されていなければならない。単環式窒素含有複素環中の更なる窒素原子は、 $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ で置換されている場合、炭素の環の原子は、非置換であるか、或いは所望により一又は二置換されることができる。

【0088】

$-R^{17}$ 及び $-R^B$ が、一緒に、単環式窒素含有複素環を形成する場合、複素環は、 $-R^C$ 、及び存在する場合 $-R^{NA}$ から選択される少なくとも一つの基で置換される。ある

いは、複素環は、 $-R^A$ が $-L^A - R^{AA}$ である場合は所望により置換される。一つの態様において、単環式窒素含有複素環は、 $-R^A$ 基が $-L^A - R^{AA}$ である場合は非置換である。

【0089】

$-R^A$ が水素である場合、単環式窒素含有複素環は、 $-R^C$ 、及び存在する場合 $-R^N$ から選択される少なくとも一つの基で置換されなければならない。ここで、窒素含有複素環が単環式であり、そして更なる窒素原子を含有しない場合、少なくとも一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で置換されていなければならない。更に、この態様において、窒素含有複素環が単環式であり、そして更なる窒素原子を含有し、そしてこの窒素原子が非置換である場合、少なくとも一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で置換されなければならない。単環式窒素含有複素環中の更なる窒素原子が $-R^N$ 基で置換されている場合、炭素の環の原子は、非置換であるか、或いは所望により一又は二置換であることができる。

10

【0090】

窒素含有複素環が二環式である場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、非置換であることができる。あるいは、窒素複素環が二環式である場合、一つの更なる窒素の環の原子は、 $-R^N$ 基で置換されることができ、但し、更なる窒素の環の原子が、 $-X-$ 基に対して いる炭素に接続する場合、この更なる窒素の環の原子は、 $-R^{NA}$ 基で置換される。

【0091】

一つの態様において、単環式窒素含有複素環は、 $-R^C$ で一置換されている。従って、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 基中の一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で一置換されている。

20

【0092】

一つの態様において、更なる窒素の環の原子を含有する単環式窒素含有複素環は、 $-R^C$ 、 $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ 基で一置換され、例えば $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ 基で一置換されるか、或いは $-R^C$ 基で一置換される。従って、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ 基中の一つの環の原子は、一置換されている。

【0093】

窒素含有複素環は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、1, 4 - ジアゼピン、インドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 6 - ナフチリジンからなる群から選択することができる。二環系において、芳香族環は、存在する場合、第2の環として提供される。

30

【0094】

単環式窒素含有複素環のピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及び 1, 4 - ジアゼピンは、上記で考察したように置換される。

二環式窒素含有複素環のインドール、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリンは、上記で考察したように、置換されるか又は非置換であることができる。

40

【0095】

窒素含有複素環は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、及び 1, 4 - ジアゼピンからなる群から選択することができる。

一つの態様において、窒素含有複素環は、ピロリジン、ピペリジン及びピペラジンから選択される。

【0096】

一つの態様において、二環式窒素含有複素環は、ピロリジン、ピペリジン及びピペラジンから選択される、芳香族であることができる第2の環に縮合した第1の環を有する。第2の環の例は、シクロヘキサン、ベンゼン及びピリジン環を含む。

50

【 0 0 9 7 】

一つの態様において、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 基は、 $-Q-$ が共有結合である場合、一緒に、窒素複素環を形成する。ここで、 $-NR^{16}$ - 基は、 $-X-$ 基に対して にある炭素原子上に位置する。

【 0 0 9 8 】

もう一つの態様において、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 基は、 $-Q-$ が共有結合でない場合、一緒に、窒素複素環を形成する。ここで、 $-NR^{16}$ - 基は、 $-X-$ 基に対して にある炭素原子上に位置する。

【 0 0 9 9 】

一つの態様において、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ は、 $^* - CH(R^{C1})CH(R^{C1})CH(R^{C1}) -$ 、 $^* - CH(R^{C1})CH(R^{C1}) -$ 、及び $^* - N(R^{NA})CH(R^{C1})CH(R^{C1}) -$ から選択され、ここで、 * は、 $-X-$ 基に対して にある炭素への接続点を示し、 $-R^{C1}$ は、水素又は $-R^C$ であり、そして少なくとも一つの炭素又は窒素原子は、適宜、 $-R^C$ 又は R^{NA} で置換されている。

10

【 0 1 0 0 】

例示的な窒素含有複素環の構造は、以下の $-R^{15}$ の項で与えられる。

炭素環及び複素環

一つの態様において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ は、一緒に、5 ないし 10 員の炭素環又は複素環である。ここで、 $-Q-$ は、共有結合ではない。炭素環又は複素環は、置換されるか、又は非置換であることができる。

20

【 0 1 0 1 】

炭素環又は複素環は、単環式又は二環式であることができる。二環式炭素環又は複素環は、二つの縮合した環を有する。

炭素環又は複素環は、合計 5 ないし 10 個の環の原子を含有する。炭素環又は複素環が単環式である場合、これは、5 ないし 7 個の環の原子、例えば 5 ないし 6 個、例えば 6 個の環の原子を有することができる。炭素環又は複素環が二環式である場合、これは、8 ないし 10 個の環の原子、例えば 9 ないし 10 個、例えば 10 個の環の原子を有することができる。二環系のそれぞれの環は、5 ないし 7 個の環の原子、例えば 5 又は 6 個、例えば 6 個の環の原子を有することができる。

【 0 1 0 2 】

30

炭素環又は複素環が二環式である場合、一つの環は、芳香族であるか又は部分的に不飽和であることができる。 $-X-$ 基に対して 及び にある炭素原子と一緒に形成される環 (第 1 の環) は、芳香族ではない。芳香族であることができるのは、第 1 の環に縮合した環である第 2 の環である。第 1 の環は飽和であるが、但し、第 2 の環の芳香族環系の一部であることができる第 2 の環と共有される炭素の環の原子 (架橋原子) を除く。

【 0 1 0 3 】

二環式複素環は、第 1 又は第 2 のいずれかの環中に異種原子、例えば N、S、又は O を有する複素環である。

一つの態様において、異種原子は、第 1 の環中に存在する。一つの態様において、異種原子は、第 2 の環中に存在する。

40

【 0 1 0 4 】

複素環は、N、S、及び O から独立に選択される一つ又はそれより多い異種原子を含む。一つの態様において、複素環は、一つ又は二つ、例えば一つの異種原子を含む。

一つの態様において、異種原子は、窒素である。

【 0 1 0 5 】

一つの態様において、一つの異種原子、例えば一つの窒素異種原子が存在する。

炭素環又は複素環が単環式である場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換される。

【 0 1 0 6 】

炭素環又は複素環が二環式である場合、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの炭素の環の原

50

子は、 $-R^C$ を含む $-R^D$ で、所望により一又は二置換される。

窒素の環の原子に対する言及がなされる場合、環の原子は、 $-NH-$ 基として提供することができ、そして窒素原子は、適宜、 $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ で、所望により置換することができる。更なる窒素の環の原子は、これが芳香族環系の一部であるか、又は不飽和結合の一部である場合、非置換であることができる。

【0107】

複素環中の硫黄の環の原子に対する言及がなされた場合、硫黄の環の原子は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ 、例えば $-S-$ として提供することができる。

一つの態様において、炭素環又は複素環中の一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ 又は $-R^D$ で、適宜、一又は二置換、例えば一置換される。この態様において、炭素環又は複素環中の残りの炭素原子は、非置換であることができる。この態様は、炭素環又は複素環が単環式である場合に好ましい。

10

【0108】

一つの態様において、複素環は、窒素の環の原子を有し、そしてこの原子は、 $-R^N$ で所望により置換され、但し、 $-X-$ 基に対して がある炭素に接続された窒素の環の原子を除き、この窒素の環の原子は、 $-R^{NA}$ で所望により置換される。一つの態様において、窒素の環の原子が複素環中に存在する場合、この環の原子は、置換されていることができる。この態様において、炭素環又は複素環中の残りの炭素原子は、非置換であることができる。この態様は、炭素環又は複素環が単環式である場合に好ましい。

20

【0109】

$-R^{NA}$ の定義が、窒素の環の原子と一緒にアミド基を形成するものである基を包含しないことは注目される。

第2の環が存在し、そしてこの第2の環が一つ又はそれより多い窒素原子を含有する芳香族環である場合、芳香族環中の窒素原子は、適宜、 $-R^N$ 基で置換することができる。

【0110】

一つの態様において、単環式炭素環は、シクロヘキサン及びシクロペンタンから選択され、これは上記で考察したように置換することができる。

一つの態様において、単環式複素環は、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン及び1,4-ジアゼピンから選択され、これは、上記で考察したように置換することができる。

30

【0111】

一つの態様において、単環式炭素環は、インダン及びテトラリンから選択される。

一つの態様において、二環式複素環は、インドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン、クロマン、及びジヒドロベンゾフランから選択され、これは、上記で考察したように置換することができる。

【0112】

$-R^{15}$

$-R^{15}$ 基は、 $-X-$ と一緒に、式 (III) の化合物中の N 末端置換基と考えることができる。 $-R^{15}$ は、 $-NR^{16}N^{17}$ 基、又は $-NR^{16}-$ 基であることができるアミノ基を含有し、ここで、窒素は、窒素含有複素環中の環の原子として存在する。

40

【0113】

本発明の化合物において、窒素基 $-NR^{16}N^{17}$ は、一つのメチレン基 (即ち $-CH_2-$ 基) に結合していなければならない。従って、 $-R^{15}$ は、 $-CH_2NR^{16}N^{17}$ 基を含有しなければならない。

【0114】

窒素基 $-NR^{16}$ が窒素含有複素環 (即ち、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ が環を形成し、又は $-R^{17}$ 及び $-R^B$ が環を形成する) 中に提供される場合、窒素原子は、メチレン基の一部である一つの隣接する炭素原子に結合していなければならない。これは、 $-R^{15}$ 基に

50

対する必要事項である。然しながら、他の隣接する環の炭素原子は、必ずしもメチレン基（これは、メチレン又はメチン基であることができる）の一部ではない。一つの態様において、 $-NR^{16}-$ 中の窒素原子は、二つの環のメチレン基（即ち、両方の隣接する環の炭素原子がメチレン基中で提供されている）に結合する。一つの態様において、 $-NR^{16}-$ 中の窒素原子は、メチレン基の一部にある炭素の環の原子及びメチレン又はメチン基の一部にある炭素の環の原子に結合する。

【0115】

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下に列挙する基から選択される。以下に示す基は、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 基が、一緒に、窒素含有複素環を形成する基を含む。

【0116】

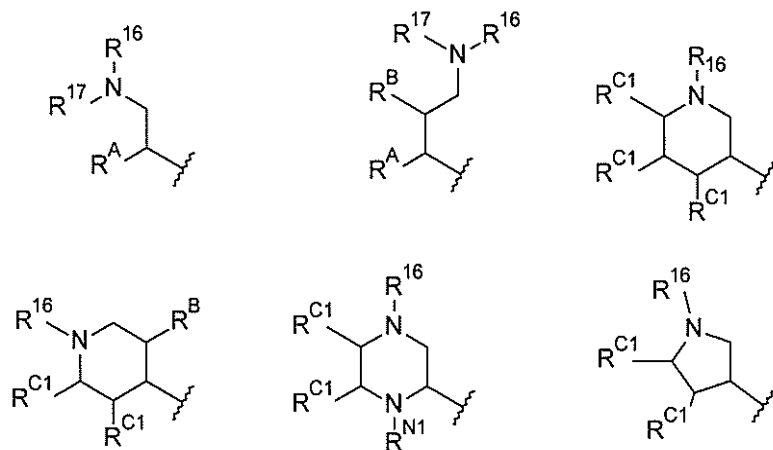
以下の態様において、 $-R^C$ は、水素又は $-R^C$ であり； $-R^{N1}$ は、水素又は $-R^{NA}$ であり； $-R^D$ は、水素又は $-R^D$ であり； $-R^A$ は、水素又は $-L^A-R^{AA}$ であり； $-R^B$ は、水素又は $-L^B-R^{BB}$ であり；そして $-R^{16}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり； $-R^{17}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり；或いは $-NR^{16}R^{17}$ は、グアニジン基である。先に記述したように、 $-Q-$ が共有結合である場合、 $-R^A$ は、 $-L^A-R^{AA}$ であり、そして $-Q-$ が、 $-CH(R^B)-$ である場合、一つ又は両方の $-R^A$ 及び $-R^B$ は、水素ではない。窒素含有複素環が単環式である場合、これは、 $-R^C$ 、及び $-L^B-R^{BB}$ 、 $-R^{NA}$ 及び $-R^N$ から選択される少なくとも一つの基で置換されているべきである。

【0117】

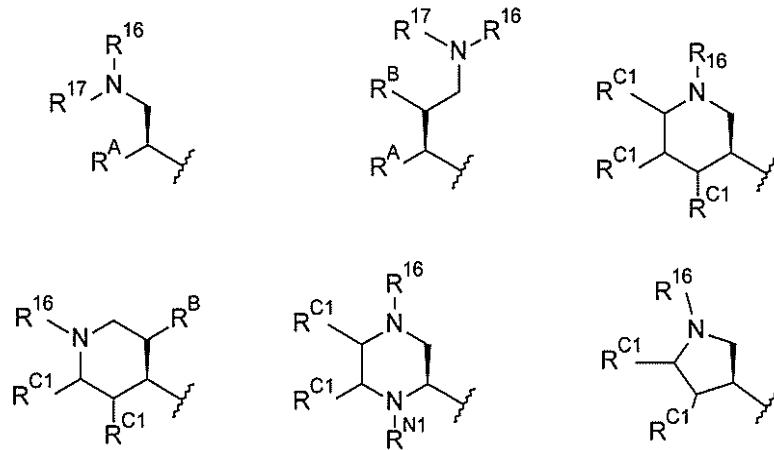
一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【0118】

【化6】



【化 7】



10

【 0 1 2 1】

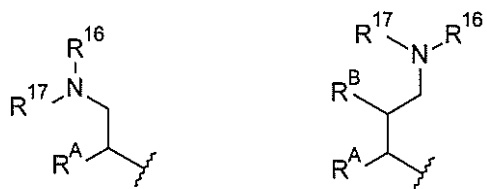
からなる群から選択される。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 2 2】

【化 8】

20



【 0 1 2 3】

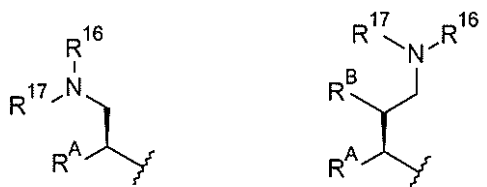
からなる群から選択される。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

30

【 0 1 2 4】

【化 9】



【 0 1 2 5】

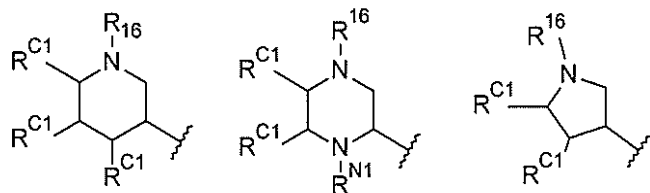
からなる群から選択される。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

40

【 0 1 2 6】

【化 1 0】



【 0 1 2 7】

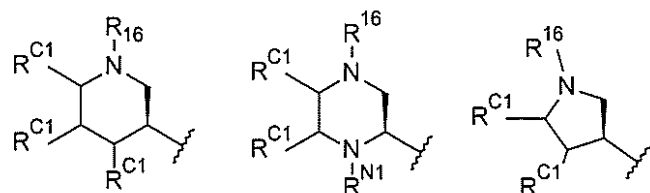
からなる群から選択される。

10

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 2 8】

【化 1 1】



【 0 1 2 9】

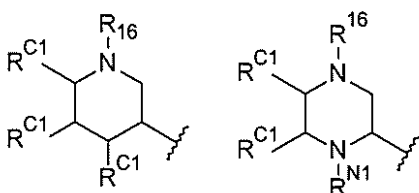
からなる群から選択される。

20

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 3 0】

【化 1 2】



【 0 1 3 1】

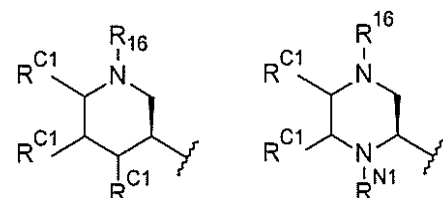
からなる群から選択される。

30

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 3 2】

【化 1 3】



【 0 1 3 3】

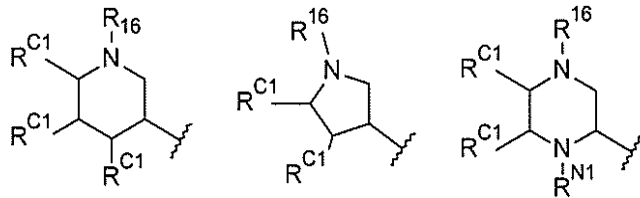
からなる群から選択される。

40

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 3 4】

【化 1 4】



【 0 1 3 5】

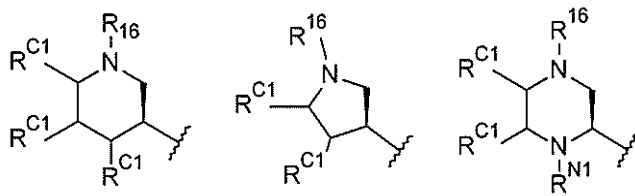
からなる群から選択される。

10

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 3 6】

【化 1 5】



【 0 1 3 7】

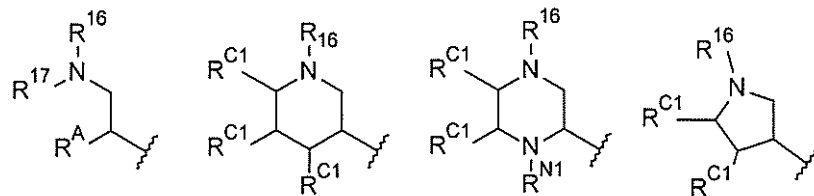
20

からなる群から選択される。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 3 8】

【化 1 6】



30

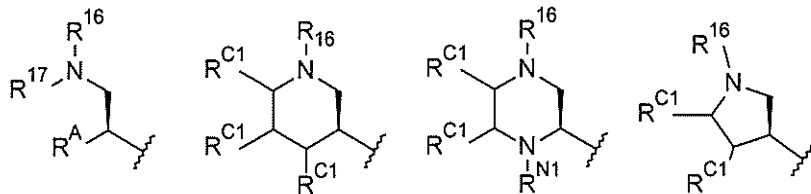
【 0 1 3 9】

からなる群から選択される。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 4 0】

【化 1 7】



40

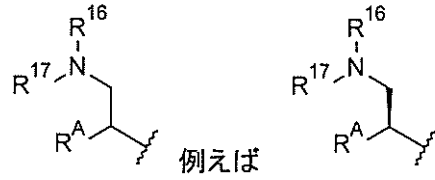
【 0 1 4 1】

からなる群から選択される。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 4 2】

【化 1 8】



【 0 1 4 3】

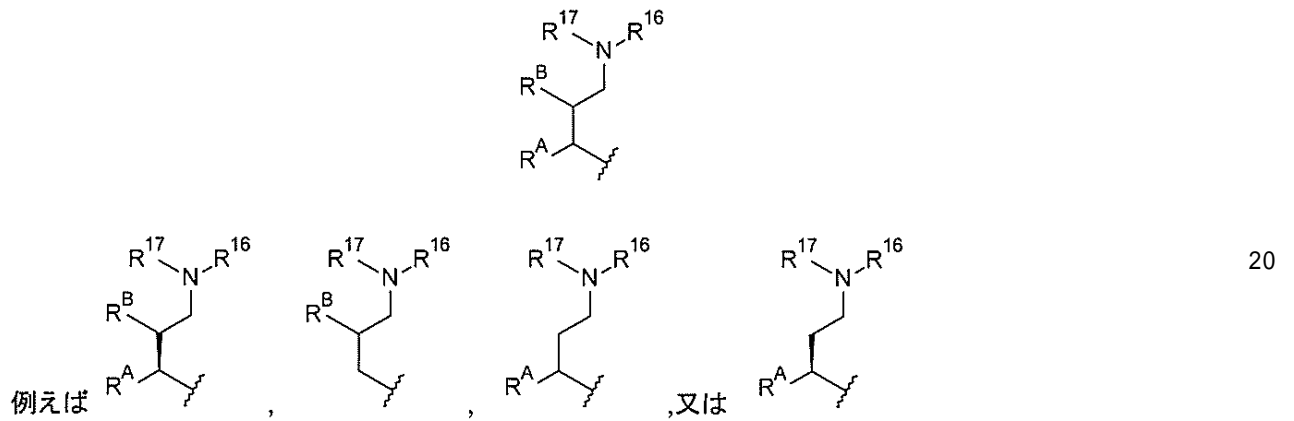
である。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

10

【 0 1 4 4】

【化 1 9】



20

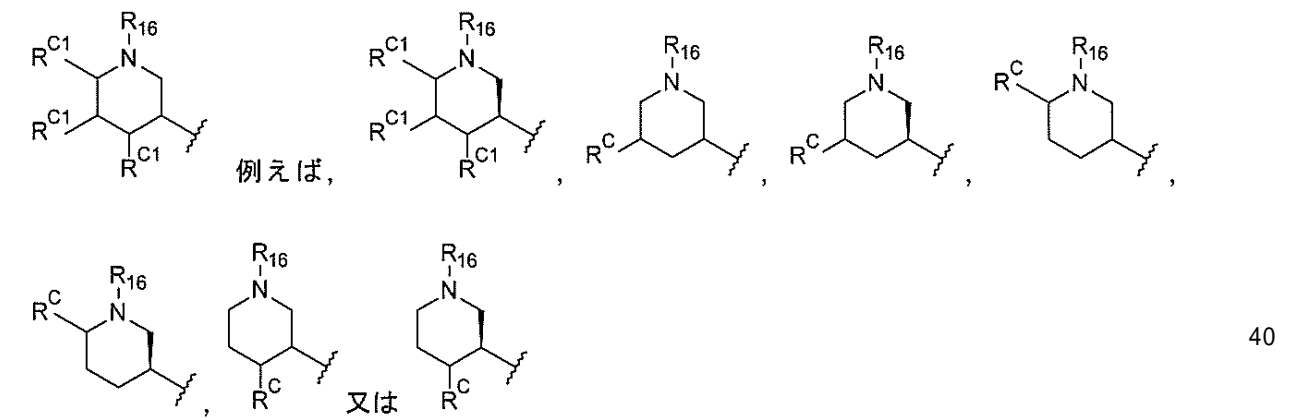
【 0 1 4 5】

である。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 4 6】

【化 2 0】



40

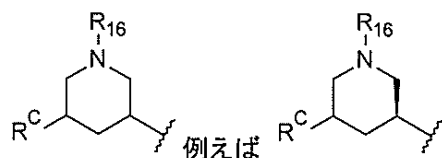
【 0 1 4 7】

である。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 4 8】

【化 2 1】



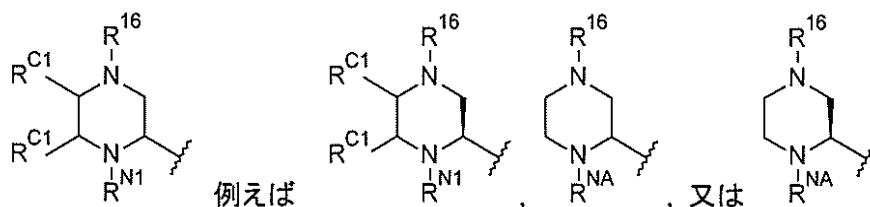
【0 1 4 9】

である。

一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【0 1 5 0】

【化 2 2】



【0 1 5 1】

である。

上記に示した構造は、 $-R^{15}$ が窒素含有複素環を含有する例を含む。これらは、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ が、これらが接続している炭素原子と一緒に、窒素複素環を形成する化合物である。上記に示す窒素複素環は、単環式窒素複素環である。

【0 1 5 2】

$-R^{17}$ 及び $-R^A$ 基中のそれぞれの炭素の環の原子は、 $-R^{C1}$ で置換することができる。 $-R^{C1}$ が水素である場合、炭素の環の原子は非置換である。

$-R^{17}$ 及び $-R^A$ 基中の窒素の環の原子は、存在する場合、 $-R^{N1}$ で置換される。 $-R^{N1}$ が水素である場合、窒素の環の原子は非置換である。

【0 1 5 3】

窒素含有複素環が更なる窒素原子を含有する場合、更なる窒素原子が、 $-R^N$ 又は $-R^{NA}$ で、適宜、置換されていることが好ましい。この態様において、環の炭素原子は非置換であることができる。窒素含有複素環が更なる窒素原子を含有しない場合、一つの炭素の環の原子は、 $-R^C$ 又は $-L^B - R^{BB}$ で置換され、そして好ましくは、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 基の炭素の環の原子は、 $-R^C$ で置換されている。

【0 1 5 4】

本発明の化合物は、更に、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ が、これらが接続している炭素原子と一緒に、二環式窒素複素環を形成する化合物を含む。この態様において、 $-R^{17}$ 及び $-R^A$ 中の炭素又は窒素の環の原子が置換される必要はない（即ち、それぞれの $-R^D$ 及び $-R^N$ は水素であることができる）。

【0 1 5 5】

上記に示した $-R^{15}$ 基に加えて又はそれとは別に、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【0 1 5 6】

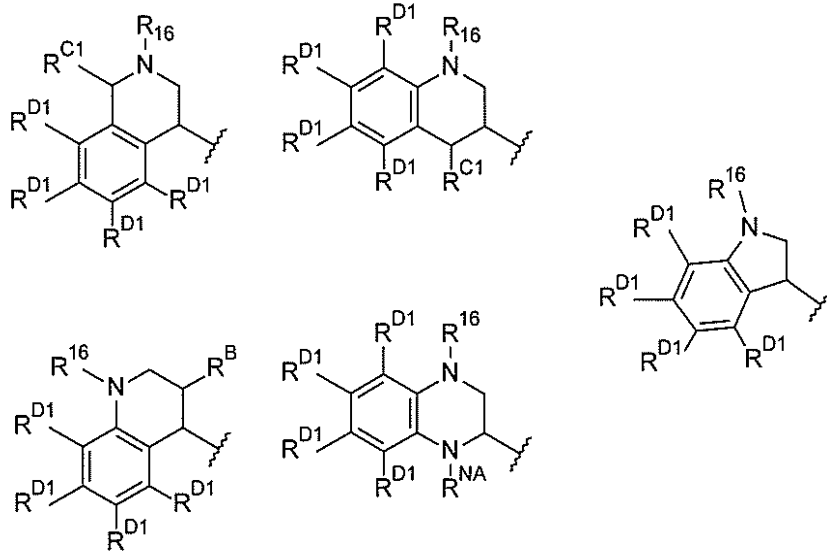
10

20

30

40

【化 2 3】



10

【 0 1 5 7】

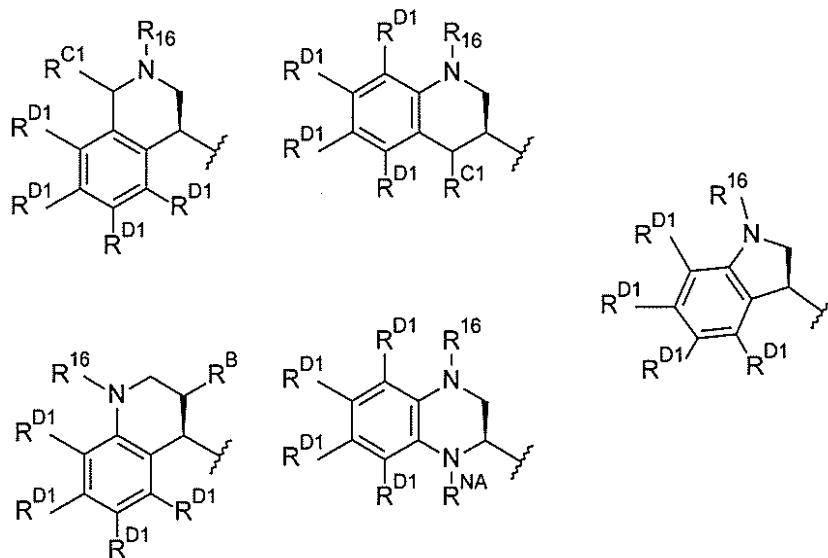
から選択される。

上記に示した - R^{15} 基に加えて又はそれとは別に、 - R^{15} は、以下の式：

20

【 0 1 5 8】

【化 2 4】



30

【 0 1 5 9】

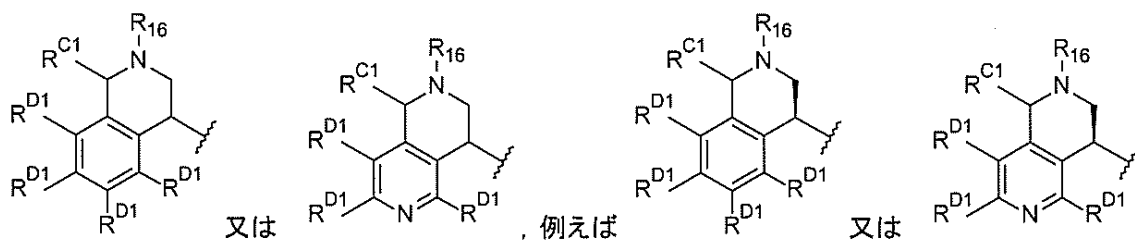
から選択される。

上記に示した - R^{15} 基に加えて又はそれとは別に、一つの態様において、 - R^{15} は、以下の式：

40

【 0 1 6 0】

【化 2 5】



【 0 1 6 1】

10

から選択される。

一つの態様において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ は、一緒に、炭素環又は複素環を形成することができる。炭素環又は複素環の環の原子は、所望により置換することができる。炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換することができる。窒素の環の原子は、存在する場合、 $-R^N$ で所望により置換することができるが、但し、 $-X-$ 基に対して いる炭素に接続する窒素の環の原子は、 $-R^{NA}$ で所望により置換することができることは除く。

【 0 1 6 2】

以下の態様において、 $-R^{C1}$ は、水素又は $-R^C$ であり； $-R^{N1}$ は、水素又は $-R^{NA}$ であり； $-R^{D1}$ は、水素又は $-R^D$ であり；そして $-R^{16}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり； $-R^{17}$ は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり；或いは $-NR^{16}R^{17}$ は、グアニジン基にある窒素含有炭素環複素環が単環式である場合、これは、 $-R^C$ 、及び $-R^{NA}$ 並びに $-R^N$ から選択される少なくとも一つの基で所望により置換される。

20

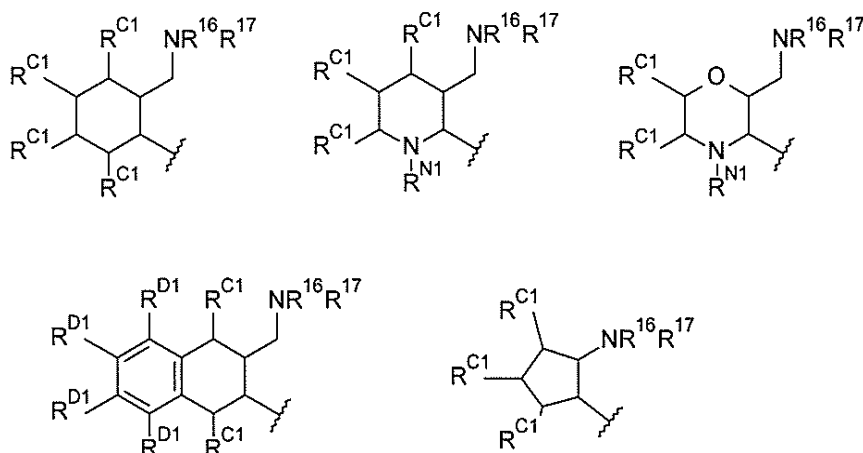
【 0 1 6 3】

上記に示した $-R^{15}$ 基に加えて又はそれとは別に、一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 6 4】

【化 2 6】

30



40

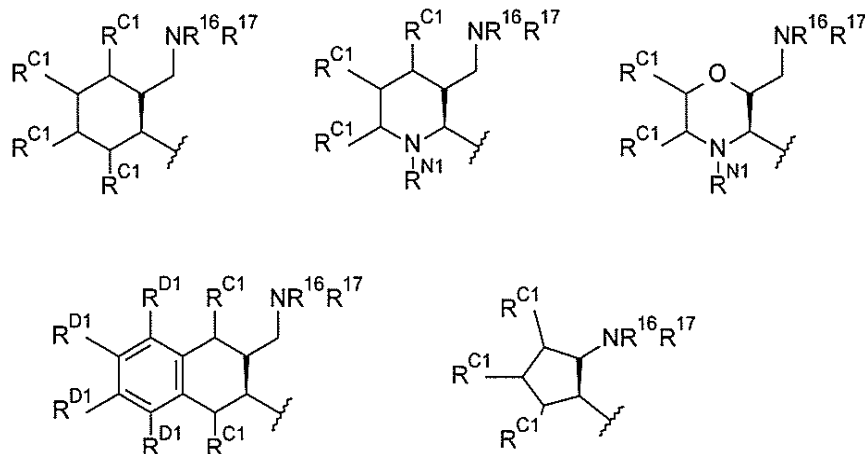
【 0 1 6 5】

から選択される。

上記に示した $-R^{15}$ 基に加えて又はそれとは別に、一つの態様において、 $-R^{15}$ は、以下の式：

【 0 1 6 6】

【化 27】



10

【0167】

から選択される。

- R^A

一つの態様において、- R^A は、水素ではない。一つの態様において、- R^A は、- L^A - R^A である。一つの態様において、- R^A は、- R^A である。これらの態様において、- R^B は、存在する場合、水素であることができる。

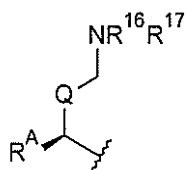
20

【0168】

一つの態様において、- R^A が水素ではない場合、例えば - R^A が - L^A - R^A であるか、又は - R^A 及び - R¹⁷ が一緒に窒素含有複素環を形成する場合、- R¹⁵ は、以下の：

【0169】

【化 28】



30

【0170】

アミノ含有基である。

- R^A が - L^A - R^A である場合、この基が - C(O)N(R¹¹) - * 基を含有する置換基を包含しないことは注目され、ここで、星印は、- X - 基に対してにある炭素への接続点を示す。本発明人等は、- C(O)N(R¹¹) - * 基が存在する場合、生物学的活性が減少することを見出している。

【0171】

一つの態様において、- R^A 及び - R¹⁷ は、一緒に、5 ないし 10 員の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成する。

一つの態様において、- R^A 及び - R^B は、一緒に、5 ないし 10 員の炭素環又は複素環を形成する。ここで、- Q - は、共有結合ではない。

40

【0172】

一つの態様において、- R^A は、- NHEt または - NEt₂ ではなく、例えばここで、- R¹⁵ - X - は、ポリミキシン B ノナペプチド (PMBN) に対する N 末端置換基である。

【0173】

一つの態様において、- R^A は、- NHR^{PA} または - N(R^{PA})₂ ではなく、ここで

50

、それぞれの $-R^P A$ は、 C_{1-10} アルキル、例えば C_{8-10} アルキル、例えば C_{1-8} アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、例えば C_{1-2} アルキルであり、例えば、ここで、 $R^{15} - X -$ は、ポリミキシシン B ノナペプチド (PMBN) に対する N 末端置換基である。

【0174】

一つの態様において、 $-R^A$ は、 $-X-$ 基に対して にある炭素に接続した酸素原子を有する基ではない。一つの態様において、 $-R^A$ は、 $-X-$ 基に対して にある炭素に接続した窒素原子を有する基ではない。 $-L^A - R^{AA}$ 基に対する定義は、そのように解釈することができる。

【0175】

$-R^B$

一つの態様において、 $-R^B$ は、存在する場合、水素である。一つの態様において、 $-Q-$ は共有結合であり、そして従って、 $-R^B$ は非存在である。

【0176】

一つの態様において、 $-R^B$ は、 $-L^A - R^{BB}$ である。一つの態様において、 $-R^B$ は、 $-R^{BB}$ である。これらの態様において、 $-R^A$ は、水素であることができる。

一つの態様において、 $-R^B$ は、 C_{3-10} シクロアルキルではなく、例えば、シクロヘキシルではない。

【0177】

一つの態様において、 $-R^B$ 及び $-R^{17}$ は、一緒に、5 ないし 10 員の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成する。

一つの態様において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ は、一緒に、5 ないし 10 員の炭素環又は複素環を形成する。ここで、 $-Q-$ は、共有結合ではない。

【0178】

$-Q-$ が存在し、そして窒素含有複素環の一部であり、そして $-R^B$ が $-L^A - R^{BB}$ である場合、窒素含有複素環は、所望により置換されている。従って、 $-R^B$ 及び $-R^{17}$ 中のそれぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により置換され、そして $-R^B$ 及び $-R^{17}$ 中のそれぞれの窒素の環の原子は、 $-R^N$ で所望により置換されている。

【0179】

一つの態様において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ の一つは水素である。従って、 $-R^A$ 及び $-R^B$ の他方は、水素ではない。

$-L^A - R^{BB}$ 基が、 $-C(O)N(R^{11}) - *$ 基を含有する置換基を包含することは注目され、ここで、星印は、 $-X-$ 基に対して にある炭素への接続点を示す。

【0180】

$-R^C$ 、 $-R^N$ 及び $-R^{NA}$

$-R^A$ 及び $-R^{17}$ 又は $-R^B$ 及び $-R^{17}$ は、一緒に、5 ないし 10 員の窒素含有単環式又は二環式複素環を形成することができ、そして $-R^A$ 及び $-R^B$ は、一緒に、5 ないし 10 員の単環式又は二環式炭素環を形成することができ、又は一緒に、5 ないし 10 員の単環式又は二環式複素環を形成する。窒素含有複素環及び炭素環又は複素環中に存在する環の原子は、本明細書中に記載されるように、置換されるか、又は非置換であることができる。

【0181】

窒素含有複素環は、 $-R^A$ 及び $-R^{17}$ 又は $-R^B$ 及び $-R^{17}$ の一部である環の原子を含む。 $-R^A$ 及び $-R^{17}$ 又は $-R^B$ 及び $-R^{17}$ が、窒素含有単環式又は二環式複素環を形成する場合、 $-R^A$ 及び $-R^{17}$ 又は $-R^B$ 及び $-R^{17}$ 中のそれぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により置換されることができる。これらの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で一又は二置換することができる。一つの態様において、それぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換される。

【0182】

本明細書中に記載されるように、窒素含有単環式複素環は、置換されていなければなら

10

20

30

40

50

ない。置換基は、 $-R^A$ 及び $-R^{17}$ 又は $-R^B$ 及び $-R^{17}$ の一部である環の原子に対する置換基として存在することができる。従って、 $-R^C$ 、 $-R^N$ 及び $-R^{NA}$ 基は、適宜に存在する。あるいは、置換基は、 $-X$ -基への炭素において存在することができ、即ち、 $-L^B$ 、 $-R^{BB}$ が存在する。

【0183】

窒素含有複素環は、更なる窒素の環の原子を含有することができる。それぞれの更なる窒素の環の原子は、 $-R^N$ で、適宜、所望により置換することができる。然しながら、更なる窒素原子が、 $-X$ -基に対して にある炭素に結合する場合、この環の窒素原子は、 $-R^{NA}$ で所望により置換される。

【0184】

一つの態様において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ は、一緒に、5 ないし 10 員の単環式又は二環式炭素環又は複素環を形成する。単環式において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ 中のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^C$ で所望により一又は二置換される。これらの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で一又は二置換することができる。一つの態様において、それぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により一置換される。一つの態様において、それぞれの炭素の環の原子は、 $-R^C$ で所望により一置換される。二環式において、 $-R^A$ 及び $-R^B$ のそれぞれの環の炭素原子は、 $-R^D$ で所望により一又は二置換される。これらの炭素の環の原子は、 $-R^D$ で一又は二置換することができる。

【0185】

5 ないし 10 員の単環式又は二環式複素環は、窒素の環の原子を含有することができる。それぞれの窒素の環の原子は、 $-R^N$ で、適宜、所望により置換することができる。然しながら、更なる窒素原子が $-X$ -基に対して にある炭素に結合する場合、この環の窒素原子は、 $-R^{NA}$ で所望により置換される。

【0186】

$-R^A$ 及び $-R^{17}$ 、 $-R^B$ 及び $-R^{17}$ 、又は $-R^A$ 及び $-R^B$ の一部にある炭素の環の原子の一つは、オキソ (=O) で置換することができる。 $-N(R^{16})$ - 中の窒素原子に接続する環の炭素原子は、オキソで置換されない。このような炭素の環の原子がオキソで置換される場合、これは、更なる窒素の環の原子 (このようなものが存在する場合) に接続して、アミド基を形成することができる。更なる窒素原子が、 $-X$ -基に対して にある炭素原子に接続することができることは注目される。本発明人等は、アミド基が、 $-X$ -基に対して にある炭素に対する置換基として窒素含有複素環内に存在する場合、生物学的活性は減少されないと理解する。

【0187】

一つの態様において、環の炭素原子が、 $-X$ -基に対して にある炭素原子に接続した更なる窒素の環の原子に接続する場合、この環の炭素原子は、オキソで置換されない。

同様に、このような炭素の環の原子がオキソで置換された場合、これは、更なる酸素の環の原子 (このようなものが存在する場合) に更に接続することができ、そしてエステル基を形成することができる。

【0188】

一つの態様において、窒素含有複素環は、環のアミド、カルバミン酸塩、尿素又はエステル基を含まない。

一つの態様において、 $-X$ -基に対して にある炭素に接続した更なる窒素の環の原子は、アミド、カルバミン酸塩又は尿素基の一部ではない。

【0189】

一つの態様において、 $-X$ -基に対して にある炭素に接続した更なる酸素の環の原子は、カルバミン酸塩又はエステル基の一部ではない。

$-R^{17}$ 及び $-R^A$ が単環式窒素含有複素環を形成する場合、一つの環の原子 ($-X$ -基に対して 及び にある炭素原子と一緒に形成された) は、置換されていなければならない。ここで、単環式窒素複素環は、炭素の環の原子又は存在する場合、更なる窒素の環の原子上に存在する置換基を持たなければならない。従って、少なくとも一つの $-R^C$ 、

10

20

30

40

50

- R^N、- R^{N A}又は- L^B- R^{B B}基が、窒素含有複素環に対する置換基として存在しなければならない。一つの態様において、少なくとも一つの- R^C、- R^N及び- R^{N A}基が、窒素含有複素環に対する置換基として存在しなければならない。

【0190】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Aが、単環式窒素含有複素環を形成する場合、- R^{1 7}及び- R^A中の一つ又は二つの環の原子は置換されている。- R^{1 7}及び- R^A中の残りの環の原子は非置換である。一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^A中の一つの環の原子は置換されている。

【0191】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Aが、単環式窒素含有複素環を形成する場合、
- R^{1 7}及び- R^A中の一つの炭素の環の原子は- R^Cで置換され、そして- R^{1 7}及び
- R^A中の残りの環の原子は非置換である。

10

【0192】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Aが、単環式窒素含有複素環を形成し、そして複素環が更なる窒素の環の原子を有する場合、更なる窒素は、- R^N又は- R^{N A}で、適宜、置換され、そして- R^{1 7}及び- R^A中の残りの環の原子は非置換である。一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Aが、単環式窒素含有複素環を形成し、そして複素環が更なる窒素の環の原子を有する場合、- R^{1 7}及び- R^A中の一つの炭素の環の原子は- R^Cで置換され、そして- R^{1 7}及び- R^A中の残りの環の原子は非置換である。

【0193】

- R^{1 7}及び- R^Bが、単環式窒素複素環を形成する場合、環(- X - 基に対してにある炭素原子と一緒に形成された)中の環の原子は、置換される必要はない。- R^Aが水素である場合、単環式窒素複素環は、炭素の環の原子又は存在する場合、更なる窒素の環の原子上に存在する置換基を持たなければならない。然しながら、- R^Aが水素ではない場合、炭素の環の原子又は存在する場合、更なる窒素の環の原子は、置換される必要はない。

20

【0194】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Bが、単環式窒素含有複素環を形成する場合、
- R^{1 7}及び- R^B中の一つ又は二つの環の原子は置換されている。- R^{1 7}及び- R^B
中の残りの環の原子は、非置換である。一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^B中の一つの環の原子は置換されている。これらの態様において、- R^Aは水素であることができる。

30

【0195】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Bが、単環式窒素含有複素環を形成する場合、
- R^{1 7}及び- R^B中の一つの炭素の環の原子は、- R^Cで置換され、そして- R^{1 7}及び
- R^B中の残りの環の原子は、非置換である。

【0196】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Bが、単環式窒素含有複素環を形成し、そして複素環が更なる窒素の環の原子を有する場合、更なる窒素は、- R^Nで置換され、そして- R^{1 7}及び- R^B中の残りの環の原子は非置換である。

40

【0197】

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Bが、単環式窒素含有複素環を形成し、そして複素環が更なる窒素の環の原子を有する場合、- R^{1 7}及び- R^B中の一つの炭素の環の原子は- R^Cで置換され、そして- R^{1 7}及び- R^B中の残りの環の原子は非置換である。

【0198】

二環式窒素含有複素環は、非置換であることができる。ここで、第2の縮合環は、第1の環に対する置換基と考えることができる。

一つの態様において、- R^{1 7}及び- R^Aが、二環式窒素含有複素環を形成する場合、
- R^{1 7}及び- R^A中の一つの炭素の環の原子は- R^Dで置換され、そして- R^{1 7}及び

50

- R^A 中の残りの環の原子は非置換である。

【0199】

一つの態様において、- R¹⁷ 及び - R^A が、二環式窒素含有複素環を形成し、そして複素環が更なる窒素の環の原子を有する場合、更なる窒素は、- R^N 又は - R^{NA} で、適宜、置換され、そして - R¹⁷ 及び - R^A 中の残りの環の原子は非置換である。一つの態様において、- R¹⁷ 及び - R^A が、二環式窒素含有複素環を形成し、そして複素環が更なる窒素の環の原子を有する場合、- R¹⁷ 及び - R^A 中の一つの炭素の環の原子は - R^D で置換され、そして - R¹⁷ 及び - R^A 中の残りの環の原子は非置換である。

【0200】

一つの態様において、- R^D 基は、これが二環式窒素含有複素環の第1の環上の置換基として提供される場合、- R^C である。

10

- R^D

一つの態様において、それぞれの - R^D は、- R^C、ハロ、- OH、及び - NH₂ から独立に選択される。

【0201】

一つの態様において、それぞれの - R^D は、- R^C 及びハロから独立に選択される。

一つの態様において、それぞれの - R^D は、独立に - R^C である。

一つの態様において、それぞれの - R^D は、独立に - L^C - R^{CC} である。

【0202】

二環式窒素含有複素環は、第1の環及び第2の環を含有する。第1の環は、- X - 基に対して にある炭素原子を含む窒素複素環である。

20

一つの態様において、第1の環の一部である - R¹⁷ 及び - R^A 中のそれぞれの炭素の環の原子は、- R^C で所望により一又は二置換される。

【0203】

第2の環は、第1の環に縮合する環である。第2の環の一部である - R¹⁷ 及び - R^A 中のそれぞれの炭素の環の原子は、- R^D で所望により一又は二置換される。

- L^A -

- L^A - 基は、共有結合であることができる。

【0204】

あるいは、- L^A - は、連結基であることができる。星印は、- R^{AA} に対する - L^A - 基の接続の点の基の点を示すために使用される。従って、残りの接続点は、- X - 基に対して にある炭素に接続する。

30

【0205】

- L^A - が、- N(R¹¹)C(O) - * 基ではないことは注目され、ここで、星印は、- R^{AA} に対する接続点である。本発明人等は、上記で考察したように、このような基が、不良な生物学的活性を有することを見出している。

【0206】

一つの態様において、連結基は、- R^L - *、- O - L^{AA} - *、- N(R¹¹) - L^{AA} - *、及び - C(O) - L^{AA} - * から選択される。

一つの態様において、連結基は、- R^L - *、- O - L^{AA} - *、及び - C(O) - L^{AA} - * から選択される。

40

【0207】

一つの態様において、連結基は、- R^L - *、- N(R¹¹) - L^{AA} - *、及び - C(O) - L^{AA} - * から選択される。

一つの態様において、連結基は、- R^L - * 及び - C(O) - L^{AA} - * から選択される。

【0208】

一つの態様において、連結基は、- R^L - *、- O - L^{AA} - *、及び - N(R¹¹) - L^{AA} - * から選択される。

一つの態様において、連結基は、- R^L - * 及び - O - L^{AA} - * から選択される。

50

【0209】

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ である。

$-L^B -$

$-L^B -$ 基は、共有結合であることができる。

【0210】

あるいは、 $-L^B -$ は、連結基であることができる。

星印は、 $-R^{BB}$ に対する $-L^B -$ 基の接続の点の基の点を示すために使用される。従って、残りの接続点は、 $-X -$ 基に対して にある炭素（即ち、 $-\underline{C}H(R^B) -$ 中の炭素原子）に接続する。

【0211】

一つの態様において、連結基は、 $R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-OC(O) - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O)O - L^{AA} - *$ から選択される。

【0212】

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O)O - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から選択される。

【0213】

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O)O - L^{AA} - *$ から選択される。

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、及び $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から選択される。

【0214】

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ である。

更に又は別に、連結基は、 $-N(R^{11})S(O) - L^{AA} - *$ 及び $-N(R^{11})S(O)_2 - L^{AA} - *$ から選択される。

【0215】

一つの態様において、連結基は、 $-N(R^{11})S(O)_2 - L^{AA} - *$ である。

一つの態様において、連結基は、 $-N(R^{11})S(O)_2 - *$ である。

更に又は別に、連結基は、 $-S(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、及び $-S(O)_2N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から選択される。

【0216】

一つの態様において、連結基は、 $-S(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ である。

一つの態様において、連結基は、 $-S(O)_2N(R^{11}) - L^{AA} - *$ である。

$-L^C -$

$-L^C -$ 基は、共有結合であることができる。

【0217】

あるいは、 $-L^C -$ は、連結基であることができる。

星印は、 $-R^{CC}$ に対する $-L^C -$ 基の接続の点の基の点を示すために使用される。従って、残りの接続点は、炭素の環の原子に接続する。

【0218】

一つの態様において、連結基は、 $R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-OC(O) - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O)O - L^{AA} - *$ から選択される。

【0219】

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O) - L^{AA} - *$ 、 $-C(O)O - L^{AA} - *$ 、及び $-C(O)N(R^{11}) - L^{AA} - *$ から選択される。

【0220】

一つの態様において、連結基は、 $-R^L - *$ 、 $-O - L^{AA} - *$ 、 $-N(R^{11}) - L$

10

20

30

40

50

$\text{A}^{\text{A}} - *$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 、及び $-\text{C}(\text{O})\text{O} - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から選択される。

一つの態様において、連結基は、 $-\text{R}^{\text{L}} - *$ 、 $-\text{O} - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 、及び $-\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から選択される。

【0221】

一つの態様において、連結基は、 $-\text{R}^{\text{L}} - *$ である。

更に又は別に、連結基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}})\text{S}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 及び $-\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}})\text{S}(\text{O})_2 - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から選択される。

【0222】

一つの態様において、連結基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}})\text{S}(\text{O})_2 - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ である。

一つの態様において、連結基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}})\text{S}(\text{O})_2 - *$ である。

更に又は別に、連結基は、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から選択される。

【0223】

一つの態様において、連結基は、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ である。

一つの態様において、連結基は、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ である。

$-\text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} -$

一つの態様において、 $-\text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} -$ 基は、独立に共有結合である。

【0224】

一つの態様において、 $-\text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} -$ 基は、独立に $-\text{R}^{\text{L}}$ である。

$-\text{L}^{\text{N}} -$

一つの態様において、 $-\text{L}^{\text{N}} -$ 基は、独立に共有結合である。

【0225】

一つの態様において、 $-\text{L}^{\text{N}} -$ 基は、連結基である。

星印は、 $-\text{R}^{\text{N N}}$ に対する $-\text{L}^{\text{N}} -$ 基の接続の点を示すために使用される。従って、残りの接続点は、窒素の環の原子に接続する。

【0226】

連結基は、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から独立に選択することができる。従って、連結基は、これらが接続している窒素原子と一緒に、それぞれ、スルフィンアミド、スルホンアミド、アミド及び尿素官能基を形成することができる。

【0227】

一つの態様において、連結基は、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から独立に選択することができる。

一つの態様において、連結基は、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{1 1}}) - \text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} - *$ から独立に選択することができる。

【0228】

$-\text{L}^{\text{N}} -$ 基は、 $-\text{X} -$ 基に対して にある炭素に接続していない更なる環の窒素原子に対する置換基としてのみ存在することは注目される。更なる環の窒素原子が、 $-\text{X} -$ 基に対して にある炭素に接続する場合、これは、 $-\text{R}^{\text{L}} - \text{R}^{\text{N N}}$ で所望により置換される。

$-\text{R}^{\text{L}} - \text{R}^{\text{N N}}$ 基は、スルファミド、スルホンアミド、アミド及び尿素基が $-\text{X} -$ 基に対して にある炭素に接続することを許容しない。スルファミド、スルホンアミド、アミド及び尿素官能基の存在は、他の環の位置では許容されると信じる。

【0229】

$-\text{R}^{\text{L}} -$

一つの態様において、それぞれの $-\text{R}^{\text{L}} -$ は、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレンから独立に選択される。

【0230】

然しながら、 $-\text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} -$ が C_{1-12} アルキル基に接続する場合、 $-\text{R}^{\text{L}} -$ は、 C_{1-12} アルキレンではない。更なる態様において、 $-\text{L}^{\text{A}^{\text{A}}} -$ が C_{1-12} アルキル基に接

10

20

30

40

50

続する場合、 $-R^L-$ は、 C_{1-12} アルキレンではなく、そしてこれは、 C_{2-12} ヘテロアルキレンではない。

【0231】

$-R^L-$ がヘテロアルキレンである場合、これは、ヘテロアルキレン基の異種原子、例えば存在する場合、N、O又はSを、或いはヘテロアルキレン基の炭素原子を経由して $-R^A A$ 、 $-R^B B$ 、 $-R^C C$ 、又は $-R^N N$ に接続することができる。他の接続点は、例えば、ヘテロアルキレンが炭素原子又は異種原子、例えばN、O又はSに接続する場合、ヘテロアルキレン基の炭素原子を経由して作られる。他の接続の点は、例えばヘテロアルキレンが炭素原子に接続する場合、ヘテロアルキレン基の異種原子を経由して作ることができる。然しながら、他の接続の点は、特に $-R^L-$ が $-L^A A-$ 中に存在する場合、ヘテロアルキレン基の炭素原子を経由して作られることが好ましい。

10

【0232】

$-R^L-$ がヘテロシクリレンである場合、これは、存在する場合、ヘテロシクリレン基の窒素異種原子を、又はヘテロシクリレン基の炭素の環の原子を経由して、 $-R^A A$ 、 $-R^B B$ 、 $-R^C C$ 、又は $-R^N N$ に接続することができる。他の接続の点は、例えば、ヘテロシクリレンが炭素原子又は異種原子、例えばN、O又はSに接続する場合、ヘテロシクリレン基の炭素原子を経由して作られる。他の接続の点は、例えばヘテロシクリレンが炭素原子に接続する場合、ヘテロシクリレン基の窒素異種原子を経由して作ることができる。

【0233】

20

一つの態様において、 $-R^L-$ 基は、 C_{1-12} アルキレン、及び C_{2-12} ヘテロアルキレンから独立に選択される。

一つの態様において、 $-R^L-$ 基は、 C_{1-12} アルキレン及び C_{3-10} シクロアルキレンから独立に選択される。

【0234】

一つの態様において、 $-R^L-$ 基は、独立に C_{1-12} アルキレンである。

$-R^L-$ 基は、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基で置換することができる。従って、それぞれの C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレンは、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基で所望により置換される。規定された基は、非置換であるか、又は一置換することができる。 $-R^S$ 基は、炭素原子に対する置換基として存在することができる。炭素原子は、 $-R^S$ で所望により一又は二置換することができる。

30

【0235】

窒素原子が、ヘテロシクリレン基又はヘテロアルキレン基のような基中に存在する場合、この窒素は、 $-R^{12}$ 基で所望により置換することができる。

一つの態様において、 $-R^L-$ 基は、非置換である。

【0236】

一つの態様において、 C_{1-12} アルキレン基は、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-6} アルキレン、 C_{2-4} アルキレンから選択される。

一つの態様において、アルキレン基は、直鎖である。

40

【0237】

一つの態様において、 C_{1-12} アルキレン基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、及び $-CH(CH_3)-$ から選択される。

一つの態様において、 C_{1-12} アルキレン基は、例えばこれがシクロアルキル、ヘテロシクリル、又はアリール基に接続する場合、 $-CH_2-$ である。

【0238】

一つの態様において、 C_{2-12} ヘテロアルキレン基は、 C_{2-6} ヘテロアルキレン、及び C_{2-4} ヘテロアルキレンから選択される。

一つの態様において、 C_{2-12} ヘテロアルキレン基は、 $-CH_2O^*$ 、 $-CH_2CH_2O^*$ 、 $-CH_2NH^*$ 、 $-CH_2CH_2NH^*$ 、 $-CH_2N(R^{12})^*$ 及

50

び $-CH_2CH_2N(R^{12})-$ から選択され、ここで、星印は、 $-R^{AA}$ 、 $-R^{BB}$ 、 $-R^{CC}$ 、又は $-R^{NN}$ に対する接続の点を示す。従って、ヘテロアルキレン基中の異種原子は、 $-R^{AA}$ 、 $-R^{BB}$ 、 $-R^{CC}$ 、又は $-R^{NN}$ に接続することができる。他の接続の点は、ヘテロアルキレン基の炭素原子を経由して作ることができる。

【0239】

S 原子がヘテロアルキレン中に存在する場合、これは、S、S(O) 又は $S(O)_2$ の形態であることができる。

一つの態様において、 C_{3-10} シクロアルキレンは、シクロプロピレン、シクロペンチレン及びシクロヘキシレンから選択される。一つの態様において、 C_{3-10} シクロアルキレンは、シクロヘキシレンである。

10

【0240】

一つの態様において、 C_{5-10} ヘテロシクリレンは、 C_{5-6} ヘテロシクリレンである。

一つの態様において、 C_{5-10} ヘテロシクリレンは、ピペリジネン、ピペラジネン、モルホリネン及びチオモルホリネンから選択される。ヘテロシクリレンは、環の炭素又は環の窒素原子を経由して $-R^{AA}$ 、 $-R^{BB}$ 、 $-R^{CC}$ 、又は $-R^{NN}$ に接続することができる。他の接続の点は、ヘテロシクリレン基の炭素原子を経由して作ることができる。

【0241】

窒素原子は、存在する場合、 $-R^{12}$ で所望により置換される。

S 原子がヘテロシクリレン基中に存在する場合、これは、S、S(O) 又は $S(O)_2$ の形態であることができる。

20

【0242】

$-R^{AA}$ 、 $-R^{BB}$ 、 $-R^{CC}$ 及び $-R^{NN}$

それぞれの $-R^{AA}$ 、 $-R^{BB}$ 、 $-R^{CC}$ 及び $-R^{NN}$ は、存在する場合、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから独立に選択される。

【0243】

一つの態様において、 C_{1-12} アルキルは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-4} アルキル、 C_{3-10} アルキル、 C_{3-7} アルキル、 C_{4-10} アルキル及び C_{6-10} アルキルから選択される。

30

【0244】

一つの態様において、アルキル基は、直鎖である。

一つの態様において、アルキル基は、分枝鎖である。

一つの態様において、 C_{1-12} アルキル基は、 C_8 アルキルを含まない。

【0245】

一つの態様において、 C_{3-10} シクロアルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{5-6} シクロアルキルである。

一つの態様において、 C_{3-10} シクロアルキル基は、シクロヘキシルである。

【0246】

一つの態様において、 C_{4-10} ヘテロシクリル基は、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} ヘテロシクリル、 C_{5-7} ヘテロシクリル及び C_{5-6} ヘテロシクリルから選択される。

40

【0247】

一つの態様において、 C_{4-10} ヘテロシクリル基は、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される。

【0248】

一つの態様において、 C_{4-10} ヘテロシクリル基は、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される。

ヘテロシクリル基中に S 原子が存在する場合、これは、S、S(O) 又は $S(O)_2$ の

50

形態Dらることができる。

【0249】

窒素原子は、存在する場合、 $-R^{12}$ で所望により置換される。

ヘテロシクリル基は、環の窒素異種原子又は環の炭素原子を経由して接続することができる。ヘテロシクリル基が、窒素原子に対する置換基である場合（例えば、 $-R^L$ -基中に存在）、ヘテロシクリル基は、環の炭素原子を経由してこの窒素原子に接続される。アリール基、特にヘテロアリール基、例えばインドールは、環の窒素異種原子又は環の炭素原子を経由して接続することができる。ヘテロアリール基が窒素原子に対する置換基である場合、ヘテロアリール基は、環の炭素原子を経由してこの窒素に接続される。典型的には、アリール基は、環の炭素原子を経由して接続される。

10

【0250】

一つの態様において、 C_{5-12} アリールは、 C_{6-12} カルボアリール及び C_{5-12} ヘテロアリールから選択される。

一つの態様において、 C_{5-12} アリールは、フェニル、ピリジル、及びナフチルから、所望により1,3-ベンゾジオキサリル及びピリドニルと共に選択される。

【0251】

一つの態様において、 C_{6-12} カルボアリールは、フェニル、ナフチル、クロマニル、イソ-クロマニル及び1,3-ベンゾジオキサリルから選択される。クロマニル、イソ-クロマニル及び1,3-ベンゾジオキサリル基は、芳香族環の炭素原子を経由して接続される。用語カルボアリールの意味に関する更なる考察は、 $-G$ 基に関して以下に提供される。

20

【0252】

一つの態様において、 C_{6-12} カルボアリールは、フェニル及びナフチルから選択される。

一つの態様において、 C_{5-12} ヘテロアリールは、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{5-6} ヘテロアリールから選択される。

【0253】

一つの態様において、 C_{5-12} ヘテロアリールは、独立にフラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル及びピリドニルからなる群から選択される。

30

【0254】

用語ヘテロアリールの意味に関する更なる考察は、 $-G$ 基に関して以下に提供される。

それぞれの C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリール基は、炭素において $-R^S$ で、そして存在する場合窒素において $-R^{12}$ で所望により置換される。それぞれの基は、一つ、二つ、三つ又はそれより多い $-R^S$ 基を有することができる。一つの態様において、ヘテロシクリル基又はヘテロアリール基は、一つ、二つ、三つ又はそれより多い $-R^{12}$ 基を有することができる。

【0255】

一つの態様において、一つの基は一置換される。

40

一つの態様において、一つの基は非置換である。

$-R^S$ 基は、炭素原子に対する置換基として存在する。炭素原子は、 $-R^S$ で所望により一又は二置換される。

【0256】

ヘテロシクリル基又はヘテロアリール基におけるように、窒素原子が提供される場合、この窒素は、 $-R^{12}$ 基で所望により置換されることができる。

一つの態様において、 $-R^{AA}$ は、 C_{1-12} アルキル及び C_{5-12} アリールから独立に選択される。

【0257】

一つの態様において、 $-R^{AA}$ は、独立に C_{1-12} アルキルである。一つの態様にお

50

いて、 $-R^{AA}$ は、独立に C_{2-12} アルキル、例えば C_{3-12} アルキルである。

一つの態様において、 $-R^{AA}$ は、独立に C_{5-12} アリールである。

【0258】

一つの態様において、 $-R^{BB}$ は、例えば $-L^B-$ が共有結合である場合、又は例えば $-R^A$ が水素である場合、 C_{1-12} アルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから独立に選択される。

【0259】

一つの態様において、 $-R^{BB}$ は、例えば $-R^B-$ が複素環の炭素原子に対する置換基である場合、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから独立に選択される。

10

【0260】

一つの態様において、 $-R^{BB}$ は、 C_{1-12} アルキル及び C_{5-12} アリールから独立に選択される。

一つの態様において、 $-R^{BB}$ は、 C_{1-12} アルキルである。一つの態様において、 $-R^{BB}$ は、独立に C_{2-12} アルキル、例えば C_{3-12} アルキルである。

【0261】

一つの態様において、 $-R^{BB}$ は、独立に C_{5-12} アリールである。

一つの態様において、 $-R^{NN}$ は、 C_{1-12} アルキル及び C_{5-12} アリールから独立に選択される。

【0262】

20

一つの態様において、 $-R^{NN}$ は、独立に C_{1-12} アルキルである。一つの態様において、 $-R^{NN}$ は、独立に C_{2-12} アルキル、例えば C_{3-12} アルキルである。

一つの態様において、 $-R^{NN}$ は、独立に C_{5-12} アリールである。

【0263】

$-R^S$

$-R^S$ 基は、それぞれの C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、 C_{5-12} アリール、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} ヘテロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルキレン及び C_{5-10} ヘテロシクリレン基に対する所望による置換基である。一つの基が所望により置換される場合、これは、一つ又はそれより多い $-R^S$ 基で所望により置換することができる。一つの基は、 $-R^S$ で所望により一置換することができる。

30

【0264】

$-R^S$ 基は、炭素原子に対する所望による置換基にある炭素原子は、一、二又は三置換することができる。

一つの態様において、それぞれの $-R^S$ は、存在する場合、 $-OH$ 、 $-OR^{12}$ 、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-COOH$ 及び $-COOR^{12}$ から独立に選択される。

【0265】

一つの態様において、それぞれの $-R^S$ は、存在する場合、 $-OR^{12}$ 、ハロ、 R^{12} 、 $-NHR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-COOH$ 及び $-COOR^{12}$ から独立に選択される。

40

【0266】

一つの態様において、それぞれの $-R^S$ は、存在する場合、 $-OR^{12}$ 、ハロ及び R^{12} から独立に選択される。

$-R^S$ が、アルキル基に対する置換基である場合、 $-R^S$ は、 $-R^{12}$ ではない。

【0267】

$-R^S$ がハロである場合、これは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨード、例えばクロロ及びブロモ、例えばクロロから選択することができる。

一つの態様において、炭素原子が $-R^S$ で二置換されている場合、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に、 C_{3-6} 炭素環又は C_{5-6} 複素環を形成することがで

50

き、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い - R^{1 2} 基で所望により置換される。S 原子が複素環基中に存在する場合、これは、S、S (O) 又は S (O)₂ の形態であることができる。

【0268】

一つの態様において、C₃ - C₆ 炭素環は、シクロペンタン又はシクロヘキサン、例えばシクロヘキサンである。

一つの態様において、C₅ - C₆ 複素環は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロピランから選択される。

【0269】

- R^{1 2} 及び - R^{1 3}

10

それぞれの - R^{1 2} 及び - R^{1 3} は、独立に C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、フェニル又はベンジルである。

【0270】

- R^{1 2} 及び - R^{1 3} が、両方とも N に接続する場合、これらは、N 原子と一緒に、5 又は 6 員の複素環、例えばピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、チオモルホリン又はモルホリンを形成することができる。複素環は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換される。

【0271】

一つの態様において、- R^{1 2} 又は - R^{1 3} 基は、独立に C₁ - C₆ アルキル、フェニル又はベンジルである。

20

一つの態様において、- R^{1 2} 又は - R^{1 3} 基は、独立に C₁ - C₆ アルキルである。

【0272】

一つの態様において、C₁ - C₆ アルキルは、メチル及びエチルから選択される。

一つの態様において、C₁ - C₆ ハロアルキルは、- CF₃ である。

- R^{1 1}

一つの態様において、- R^{1 1} 基は、水素、メチル及びエチルから独立に選択される。

【0273】

一つの態様において、- R^{1 1} 基は、独立に水素である。

- R¹

- R¹ の位置は、ポリミキシン化合物のアミノ酸の 6 位に対応する。

30

【0274】

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファの窒素と一緒に - R¹ は、フェニルアラニン残基、例えば D - フェニルアラニン、又はロイシン残基、例えば D - ロイシン残基である。

【0275】

- R²

- R² の位置は、ポリミキシン化合物のアミノ酸の 7 位に対応する。

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファの窒素と一緒に - R² は、ロイシン又はトレオニン残基、例えば L - ロイシン又は L - トレオニンである。

40

【0276】

- R³

- R³ の位置は、ポリミキシン化合物の 10 位のアミノ酸に対応する。

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファの窒素と一緒に - R³ は、トレオニン残基、例えば L - トレオニンである。

【0277】

- R⁴

- R⁴ の位置は、ポリミキシン化合物のアミノ酸側鎖の 3 位に対応する。

カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファの窒素と一緒に - R⁴ は、アミノ - 又はヒドロキシル - を含有する側鎖を有するアミノ酸残基である。

50

【0278】

一つの態様において、 $-R^4$ は、一つのアミノ又は一つのヒドロキシル置換基を有する C_{1-4} アルキルである。

一つの態様において、 $-R^4$ は、一つのアミノ置換基を有する

一つの態様において、 $-R^4$ は、一つのヒドロキシル置換基を有する

アミノ基は、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 又は $-NHEt$ であることができる。一つの態様において、アミノ基は、 $-NH_2$ である。

【0279】

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に $-R^4$ は、 $-$ ジアミノ酪酸 (Dab)、セリン残基、トレオニン残基、リシン残基、オルニチン残基、又は $-$ ジアミノプロピオン酸 (Dap) である。

10

【0280】

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に $-R^4$ は、 $-$ ジアミノ酪酸 (Dab)、セリン残基、リシン残基、又は $-$ ジアミノプロピオン酸 (Dap) である。

【0281】

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に $-R^4$ は、 $-$ ジアミノ酪酸 (Dab) 又は $-$ ジアミノプロピオン酸 (Dap)、例えば L-Dab 又は L-Dap である。

20

【0282】

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に $-R^4$ は、 $-$ ジアミノ酪酸 (Dab) 又は $-$ ジアミノプロピオン酸 (Dap)、例えば L-Dab 又は L-Dap である。

【0283】

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に $-R^4$ は、リシン残基、例えば L-Lys である。

一つの態様において、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に $-R^4$ は、Dab、例えば L-Dab である。

【0284】

$-R^4$ が Dab 側鎖である本発明の化合物は、ポリミキシン B のような化合物から得ることが可能である。 $-R^4$ が Dap 側鎖である化合物は、WO 2012/168820 に記載されている方法を使用して調製することができる。 $-R^4$ がセリン側鎖である化合物は、Vaara et al. (例えば、Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52, 3229 を参照されたい) によって記載された方法を使用して調製することができる。

30

【0285】

$-R^8$

$-R^8$ 基を含むアミノ酸残基は、ポリミキシンの 2 位に対応する。

一つの態様において、 $-R^8$ はメチルである。従って得られるアミノ酸は、Thr である。

40

【0286】

一つの態様において、 $-R^8$ は H である。従って得られるアミノ酸は、Ser である。

$-X-$

$-X-$ 基は、 $-NHCO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-SO_2-$ から選択することができる。

【0287】

一つの態様において、 $-X-$ は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-CH_2-$ から選択される。

一つの態様において、 $-X-$ は、 $-C(O)-$ である。

50

【 0 2 8 8 】

一つの態様において、 $-X-$ は、 $-SO_2-$ である。

一つの態様において、 $-X-$ は、 $-CH_2-$ である。

$-X-$ 基の右手側は、アミノ酸のアミノ末端の 2 位における NH への接続に点である。

$-X-$ 基の左手側は、 $-R^5$ 又は $-R^{15}$ への接続の点である。

【 0 2 8 9 】

ヘテロシクリル、シクロアルキル、及びアリアル

疑義の回避のために、“ C_{4-7} ヘテロシクリル”、等のような用語における添え字 “ C_{x-y} ” は、炭素原子又は異種原子（例えば N、O、S）であることができる環の原子の数を指す。例えば、ピペリジニルは、 C_6 ヘテロシクリル基の例である。

10

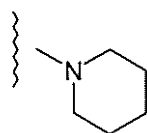
【 0 2 9 0 】

$-D$ 基に関する用語“ヘテロシクリル”は、(1) 環系の一部を形成する一つ又はそれより多い異種原子（例えば、N、O、S）を有し、ここにおいて、環系は一つの環、或いは二つ又は三つの縮合環を含んでなり、ここにおいて、環系の少なくとも一つの環は非芳香族環であり、そして(2) 非芳香族環の原子（即ち、環系の一部である非芳香族環の一部である環の原子）によって分子の残りに接続する基を指す。例えば：ピペリジノ及びピペリジン-4-イルは、両方とも C_6 ヘテロシクリル基の例であり；2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルは、 C_9 ヘテロシクリル基の例であり；そしてデカヒドロキノリン-5-イル及び1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルの両方は、 C_{10} ヘテロシクリル基の例である。

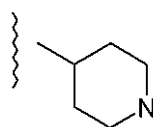
20

【 0 2 9 1 】

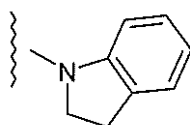
【 化 2 9 】



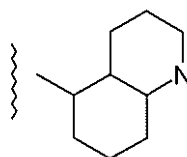
ピペリジノ



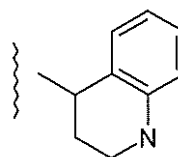
ピペリジン-4-イル



2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル



デカヒドロキノリン-5-イル



1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル

30

【 0 2 9 2 】

一つの態様において、ヘテロシクリル基が二つ又はそれより多い縮合環を含有する場合、それぞれの環は、非芳香族である。

一つの態様において、ヘテロシクリル基は、一つの環を含んでなる。

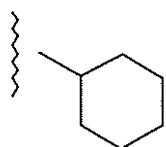
40

【 0 2 9 3 】

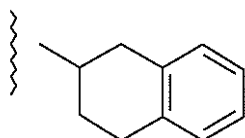
疑義の回避のために、“シクロアルキル”は、(1) 一つの環或いは二つ又はそれより多い縮合環を含んでなる環系を有し、ここにおいて、縮合環系の一つの環は芳香族環であることができ、そして(2) 非芳香族環の原子（即ち、環系の一部である非芳香族環の一部である環の原子）によって分子の残りに接続される基を指す。例えば：シクロアルキルは、 C_6 シクロアルキル基の例であり；そしてテトラリン-2-イルは、 C_{10} シクロアルキル基の例である。

【 0 2 9 4 】

【化 3 0】



シクロヘキシル



テトラリン-2-イル

【 0 2 9 5】

芳香族環が存在する場合、これは、所望により置換されていることができる。一つの態様において、シクロアルキルが二つ又はそれより多い縮合環を含んでなる場合、それぞれの環は、非芳香族である。

10

【 0 2 9 6】

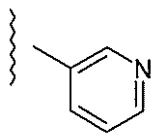
一つの態様において、シクロアルキル基は、一つの環を含んでなる。

疑義の回避のために、“ヘテロアリール”は、(1)環系の一部を形成する一つ又はそれより多い異種原子(例えば、N、O、S)を有し、ここにおいて、環系は、一つの環或いは二つ又はそれより多い縮合環を含んでなり、ここにおいて、環系の少なくとも一つの環は芳香族環であり、そして(2)芳香族環の原子(即ち、環系の一部である芳香族環の一部である環の原子)によって分子の残りに接続される基を指す。例えば：ピリジルは、 C_6 ヘテロアリール基の例であり；イソキノリルは、 C_{10} ヘテロアリール基の例であり；そして1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルは、 C_{10} ヘテロアリール基の例である。

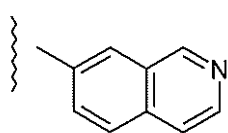
20

【 0 2 9 7】

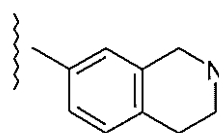
【化 3 1】



ピリド-3-イル



イソキノリン-7-イル



1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル

30

【 0 2 9 8】

一つの態様において、ヘテロアリールが二つ又はそれより多い縮合環を含んでなる場合、それぞれの環は、芳香族環である。

一つの態様において、ヘテロアリール基は、一つの芳香族環を含んでなる。

【 0 2 9 9】

ヘテロアリール基は、更に、ピリドニル基を含むことができ、これは、2-又は4-ヒドロキシ置換基を有するピリジニル基に対応する構造と考えることができる。

一つの態様において、ヘテロアリール基は、ピリドニル基ではない。

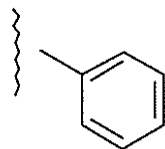
【 0 3 0 0】

同様に、“カルボアリール”は、(1)一つの環或いは二つ又はそれより多い縮合環を含んでなる環系を有し、ここにおいて、環系の少なくとも一つの環は芳香族環であり、そして(2)芳香族環の原子(即ち、環系の一部である芳香族環の一部である環の原子)によって分子の残りに接続される基を指す。例えば：フェニルは、 C_6 カルボアリール基の例であり；そしてテトラリン-6-イルは、 C_{10} カルボアリール基の例である。

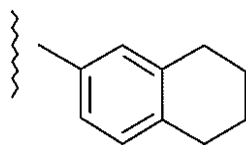
40

【 0 3 0 1】

【化 3 2】



フェニル



テトラリン-6-イル

【 0 3 0 2 】

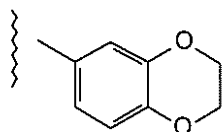
一つの態様において、カルボアリールが二つ又はそれより多い縮合環を含んでなる場合、それぞれの環は、芳香族環である。

10

非芳香族環が存在する場合、この環は、カルボシクリル（テトラリンに対して上記に示すように）であることができるか、又は環は、ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル基に対して以下に示すように、ヘテロシクリルであることができる。

【 0 3 0 3 】

【化 3 3】

ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル

20

【 0 3 0 4 】

塩、溶媒和物及び他の形態

式（ⅠⅠⅠ）の化合物の塩の例は、全ての医薬的に受容可能な塩、例えば、制約されるものではないが、強無機酸の酸付加塩、例えば HCl 及び HBr 塩、並びに強有機酸の付加塩、例えばメタンスルホン酸塩を含む。塩の更なる例は、硫酸塩及び酢酸塩、例えばトリフルオロ酢酸塩又はトリクロロ酢酸塩を含む。

【 0 3 0 5 】

一つの態様において、塩は、酢酸塩を含む。

30

一つの態様において、本開示の化合物は、硫酸塩又はトリフルオロ酢酸（ TFA ）塩として提供される。一つの態様において、本開示の化合物は、酢酸塩として提供される。

【 0 3 0 6 】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、更にプロドラッグとして処方することができる。プロドラッグは、本明細書中に記載される、一つ又はそれより多いアミノ基が、*in vivo*で開裂する基で保護されて、生物学的に活性な化合物を放出することができる抗細菌化合物を含むことができる。一つの態様において、プロドラッグは、“アミンプロドラッグ”である。アミンプロドラッグの例は、例えば、Bergen et al, Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 2006, 50, 1953中に記載されているようなスルホメチル、又は例えば、Schechter et al, J. Med. Chem. 2002, 45(19) 4264中に記載されているような $\text{HSO}_3\text{-Fmoc}$ 及びその塩を含む。アミンプロドラッグの更なる例は、Krise and Oliyai in Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, 2007, 5(2), 101-131によって与えられている。

40

【 0 3 0 7 】

一つの態様において、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、プロドラッグとして提供される。

式（ⅠⅠⅠ）の化合物に対する言及は、更にこの化合物の溶媒和物に対する言及でもある。溶媒和物の例は、水和物を含む。

【 0 3 0 8 】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、原子が、天然に存在する又は天然に存在しない同位元素によ

50

って置換された化合物を含む。一つの態様において、同位元素は、安定な同位元素である。従って、本明細書に記載される化合物は、例えば重水素を含有する化合物等を含む。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H (D)、及び ^3H (T)を含むいずれもの同位元素の形態であることができ；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C を含むいずれもの同位元素の形態であることができ；Oは、 ^{16}O 及び ^{18}O を含むいずれもの同位元素の形態であることができる；等である。

【0309】

式 (III) のある種の化合物は、制約されるものではないが、cis及びtrans型；E及びZ型；c、t、及びr型；エンド及びエキソ型；R、S及びメソ型；D及びL型；d及びl型；(+)及び(-)型；ケト、エノール、及びエノラート型；シン及びアンチ型；向斜及び背斜型；及び型；アキシアル及びエクアトリアル型；ボート、イス、ネジレ、封筒、及び半イス型；及びこれらの混合物を含む一つ又はそれより多い特定の幾何、光学、鏡像異性、ジアステレオ異性、エピマー、アトロプ、立体異性、互変異性、配座異性、又はアノマーの形態で存在することができ、本明細書中で、以下集合的に“異性体” (又は異性の形態) と呼ぶ。

【0310】

互変異性型に対して以下で考察されるようなものを除き、本明細書中で使用されるような“異性体”の用語から特定の除外されるものは、構造的 (構成的) 異性体 (即ち、単に空間中の原子の位置によるより、むしろ原子間の接続において異なる異性体) であることに注意されたい。例えば、メトキシ基、 $-\text{OCH}_3$ に対する言及は、その構造異性体、ヒドロキシメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ に対する言及とは解釈されない。同様に、オルト - クロロフェニルに対する言及は、その構造異性体、メタ - クロロフェニルに対する言及とは解釈されない。然しながら、構造の群に対する言及は、その群に入る構造的異性の形態を十分に含むことができる (例えば、 C_{1-6} アルキルは、n - プロピル及びイソ - プロピルを含み；ブチルは、n - 、イソ - 、sec - 、及びtert - ブチルを含み；メトキシフェニルは、オルト - 、メタ - 、及びパラ - メトキシフェニルを含む)。

【0311】

他に規定しない限り、特定の化合物に対する言及は、その混合物 (例えば、ラセミ混合物) を含む全てのこのような異性の形態を含む。このような異性の形態の調製 (例えば不斉合成) 及び分離 (例えば、分別結晶化及びクロマトグラフ的手段) の方法は、当技術において既知であるか、又は本明細書中で教示される方法、或いは既知の方法を、既知の様式で適合することによるかのいずれかによって容易に得ることができる。

【0312】

式 (III) の化合物中のある種の置換基の群、例えば R^{15} が、特異的な立体化学の配置で与えられることは注目される。

本発明の一つの側面は、実質的に精製された形態及び/又は実質的に混入物を含まない形態の化合物に関する。

【0313】

一つの態様において、実質的に精製された形態は、少なくとも50重量%、例えば少なくとも60重量%、例えば少なくとも70重量%、例えば少なくとも80重量%、例えば少なくとも90重量%、例えば少なくとも95重量%、例えば少なくとも97重量%、例えば少なくとも98重量%、例えば少なくとも99重量%である。

【0314】

規定されない場合、実質的に精製された形態は、いずれもの立体異性又は鏡像異性の形態の化合物を指す。例えば、一つの態様において、実質的に精製された形態は、即ち、他の化合物に関して精製された、立体異性体の混合物を指す。一つの態様において、実質的に精製された形態は、一つの立体異性体、例えば光学的に純粋な立体異性体を指す。一つの態様において、実質的に精製された形態は、鏡像異性体の混合物を指す。一つの態様において、実質的に精製された形態は、鏡像異性体の等モルの混合物 (即ち、ラセミ混合物、ラセミ体) を指す。一つの態様において、実質的に精製された形態は、一つの鏡像異性

体、例えば光学的に純粋な鏡像異性体を指す。

【0315】

一つの態様において、混入物は、50重量%より多くない、例えば40重量%より多くない、例えば30重量%より多くない、例えば20重量%より多くない、例えば10重量%より多くない、例えば5重量%より多くない、例えば3重量%より多くない、例えば2重量%より多くない、例えば1重量%より多くないことを表す。

【0316】

規定しない限り、混入物は、他の化合物、即ち、立体異性体又は鏡像異性体以外のものを指す。一つの態様において、混入物は他の化合物及び他の立体異性体を指す。一つの態様において、混入物は、他の化合物及び他の鏡像異性体を指す。

10

【0317】

一つの態様において、実質的に精製された形態は、少なくとも60%光学的に純粋（即ち、モル基準で化合物の60%が所望の立体異性体又は鏡像異性体であり、そして40%は所望しない立体異性体又は鏡像異性体である）、例えば少なくとも70%光学的に純粋、例えば少なくとも80%光学的に純粋、例えば少なくとも90%光学的に純粋、例えば少なくとも95%光学的に純粋、例えば少なくとも97%光学的に純粋、例えば少なくとも98%光学的に純粋、例えば少なくとも99%光学的に純粋である。

【0318】

本発明の化合物は、更に、その化学的に保護された形態を含む。例えば、化合物内のアミノ官能基は、tert-ブトキシ(-Boc)の形態として保護することができる。更なる例として、化合物内のヒドロキシル官能基は、tert-ブチル(t-Bu)の形態として保護することができる。保護された形態は、以下の項で詳細に考察される。

20

【0319】

保護された形態

式(III)の化合物は、保護された形態で提供することができる。ここで、反応性官能基、例えばアミノ官能基は、合成工程中のその反応を防止するために遮蔽することができる。保護基は、反応性官能基を遮蔽するために提供され、そしてこの保護基は、本来の反応基の官能基を明らかにするために合成の後の段階で除去することができる。

【0320】

式(IIIa)の化合物、及びその塩、溶媒和物及び水和物が提供され、これは、保護された形態の式(III)の化合物である。例えば、化合物(III)中に存在するアミノ、ヒドロキシル、カルボキシル及びチオール官能基は、本明細書中に記載されるような保護基で保護することができる。式(IIIa)の化合物は、式(III)の化合物の調製のための中間体であることができる。従って、化合物(III)は、化合物(IIIa)から、例えば保護基の除去(“脱保護”)によって、調製することができる。

30

【0321】

一つの態様において、保護された形態は、アミノ、ヒドロキシ、チオール及び/又はカルボキシル官能基が、保護基によって保護(遮蔽)された化合物である。一つの態様において、保護された形態は、化合物に伴うアミノ酸残基の側鎖の官能基が保護された化合物である。

40

【0322】

式(III)の化合物において、5、8及び9位におけるアミノ酸残基は、Dab残基であり、そしてDab残基の側鎖は、アミノ官能基を含む。それぞれのDab残基のアミノ酸官能基は、本明細書中に記載されるように、アミノ保護基で保護することができる。

【0323】

本発明のある態様において、-R³は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファの窒素と一緒に、側鎖がヒドロキシル官能基を含むアミノ酸残基である。-R³を含むアミノ酸残基の例は、トレオニンである。この残基のヒドロキシル官能基は、本明細書中に記載されるように、ヒドロキシル保護基で保護することができる。

【0324】

50

- R⁸ 基は、側鎖がヒドロキシル官能基を含むアミノ酸残基の一部である。 - R⁸ 基を含むアミノ酸残基は、セリン又はトレオニンであることができる。これらの残基のヒドロキシル官能基は、本明細書中に記載されるように、ヒドロキシル保護基で保護することができる。

【0325】

- R⁴ は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファの窒素と一緒に、側鎖がヒドロキシル官能基又はアミノ官能基を含むアミノ酸残基である。 - R⁴ を含むアミノ酸残基の例は、D a bである。これらの残基のヒドロキシル又はアミノ官能基は、本明細書中に記載されるように、ヒドロキシル又はアミノ保護基で保護することができる。

10

【0326】

ある態様において、 - R¹⁵ 基は、アミノ、ヒドロキシル カルボキシル又はチオール官能基のような官能基を含有する。アミノ、ヒドロキシル カルボキシル又はチオール官能基は、本明細書中に記載されるように、アミノ、ヒドロキシル カルボキシル又はチオール保護基で保護することができる。

【0327】

保護基、例えばアミノ酸残基に対するものは、公知であり、そして当技術において十分に記載されている。

側鎖基保護を、所望によりアミノ及びカルボキシ保護と一緒に有するアミノ酸は、商業的に入手可能である。従って、保護されたポリミキシン化合物は、適当に保護されたアミノ酸出発物質から調製することができる。

20

【0328】

Velkov et al. は、適当に保護されたアミノ酸を使用する固相のポリミキシン化合物の工程ごとの調製を記載している。トレオニン及びD a bの保護された形態の使用が開示されている（補足情報を参照されたい）。

【0329】

Velkov et al. は、少なくとも - R¹⁵ 基がVelkov et al. 中で説明又は例示されていないという理由のために、式(III)の化合物を記載していない。

【0330】

保護基が使用されている場合、これは、ポリミキシン核の構造を実質的に破壊しない条件、例えばアミノ酸残基の立体化学を変化しない条件下で除去可能である。

30

一つの態様において、保護基は、酸に不安定、塩基に不安定であるか、又は還元条件下で除去可能である。

【0331】

アミノ官能基のための例示的保護基は、Boc(tert-ブトキシカルボニル)、Bn(ベンジル、Bzl)、CbZ(Z)、2-CL-Z(2-クロロ)、Dde(1-[4, 4-ジメチル-2, 6-ジシクロヘキサ-1-イリデン]-3-メチルブチル)、Fmoc(フルオレニルメチルオキシカルボニル)、HSO₃-Fmoc(スルホン化Fmoc、例えば2-スルホ-Fmoc、例えばSchechter et al, J. Med. Chem. 2002, 45(19) 4264中に記載されているような)、ivDde(1-[4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン]エチル)、Mmt(4-メトキシトリチル)、Mtt(4-メチルトリチル)、Nvoc(6-ニトロベラトロイルオキシカルボニル)、及びTfa(トリフルオロアセチル)を含む。

40

【0332】

芳香族窒素官能基のための例示的保護基は、Boc、Mtt、Trt及びDnp(ジニトロフェニル)を含む。

一つの態様において、アミノ官能基のための保護基は、Boc、CbZ、Bn並びにFmoc及びHSO₃-Fmocから選択される。

【0333】

50

一つの態様において、アミノ官能基のための保護基は、B o c、F m o c又はC b Zである。

ヒドロキシル官能基のための例示的な保護基は、T r t (トリチル) B n (ベンジル)、t B u (t e r t - ブチル)、及び2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - 3 , 4 , 6 - トリ - Oアセチル - - ガラクトピラノシルを含む。

【0334】

一つの態様において、ヒドロキシル官能基のための保護基はT r tである。

ヒドロキシル官能基の更なる例示的な保護基は、シリルエーテル保護基、例えばT M S、T E S、T B S、T I P S、T B D M S、及びT B D P Sを含む。このような保護基は、例えばT B A Fと共に除去される。

10

【0335】

カルボキシル官能基のための例示的な保護基は、B n (ベンジル、B z)、t B u (t e r t - ブチル)、T M S E T (トリメチルシリルエチル) 及びD m a b ({ 1 - [4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキサ (c y l c o h e x) - 1 - イリデン] - 3 - メチルブチル } アミノベンジル) を含む。

【0336】

幾つかの態様において、幾つかの種類の官能基のみが保護される。例えば、アミノ基を、例えばアミノ酸残基の側鎖のアミノ基のみを保護することができる。

一つの態様において、アミノ基及びヒドロキシル基が保護される。

【0337】

20

活性剤

式 (I I I) の化合物は、それぞれ、第2の薬剤と一緒に使用することができる。本発明人等は、このような組合せが、両方の化合物の個々の活性から予測されるものであるものより大きい生物学的活性を有することを見出している。式 (I I I) の化合物は、第2の薬剤の活性を増強するために使用することができる。特に、式 (I I I) の化合物は、薬剤の、例えばグラム陰性細菌に対する抗細菌性活性を向上するために第2の薬剤と一緒に使用することができる。

【0338】

理論によって束縛されることを望むものではないが、式 (I I I) の化合物は、細胞、例えばグラム陰性細菌の細胞の外部膜に作用して、その細胞への第2の薬剤の取込みを容易にすることができると信じる。従って、外部膜を通ることにおいて他の方法では不可能又は不良であった薬剤を、式 (I I I) の化合物の作用によって、標的細胞に取り込むことができる。

30

【0339】

一つの態様において、式 (I I I) の化合物の第2の薬剤との組合せは、グラム陰性細菌に対して活性である。ここで、個々の式 (I I I) の化合物又は第2の薬剤のいずれかが、グラム陰性細菌に対する活性を有することは、必須ではない。

【0340】

一つの態様において、第2の薬剤は、特定の微生物、例えば細菌に対する、10より少ない、5より少ない、又は1マイクログラム / mLより少ない測定されたM I Cを有する薬剤である。微生物は、グラム陰性細菌、例えばE . c o l i、S . e n t e r i c a、K . p n e u m o n i a e、K . o x y t o c a ; E . c l o a c a e、E . a e r o g e n e s、E . a g g l o m e r a n s、A . c a l c o a c e t i c u s、A . b a u m a n n i i ; P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a、S t e n o t r o p h o m o n a s m a l t o p h i l a、P r o v i d e n c i a s t u a r t i i、P . m i r a b i l i s、及びP . v u l g a r i sからなる群から選択されるグラム陰性細菌であることができる。

40

【0341】

グラム陰性細菌に対する活性を有する第2の薬剤の例は、ベータラクタム、テトラサイクリン、アミノグルコシド及びキノロンを含む。

50

一つの態様において、第2の薬剤は、特定の微生物、例えばグラム陰性細菌に対する、4より大きい、8より大きい、16より大きい、又は32マイクログラム/mLより大きい測定されたMIC値を有する薬剤である。この態様において、第2の薬剤は、グラム陽性細菌に対して活性であることができる。例えば、第2の薬剤は、特定のグラム陽性細菌に対する、10より小さい、5より小さい又は1マイクログラム/mLより小さい測定されたMIC値を有する薬剤である。ここで、式(III)の化合物は、グラム陰性細菌の細胞への第2の薬剤の取込みを容易にするために作用する。従って、第2の薬剤は、グラム陰性細菌の細胞内の標的に作用することが可能であり、この標的は、グラム陽性細菌の細胞中の第2の薬剤の標的と同じであることができる。

【0342】

10

グラム陽性細菌は、*Staphylococcus*及び*Streptococcus*細菌、例えば*S. aureus* (MRSAを含む)、*S. epidermis*、*E. faecalis*、及び*E. faecium*からなる群から選択することができる。

【0343】

グラム陽性細菌に対しする活性(例えば、上記で与えたMIC値で)、及びグラム陰性細菌に対して中程度の活性を有する第2の薬剤の例は、リファンピシン、ノボピオシン、マクロライド、プロイロムリチンを含む。一つの態様において、グラム陰性細菌に対して中程度の活性を有する化合物は、32より小さい、64より小さい、又は128マイクログラム/mLより小さいグラム陰性細菌に対する測定されたMIC値を有することができる。

20

【0344】

更に、使用のために適したものは、グラム陽性細菌に対する活性を有し、そしてグラム陰性細菌に対して本質的に不活性である薬剤である。例は、フシジン酸、オキサゾリジニン(例えばリネゾリド)、グリコペプチド(例えばバンコマイシン)、ダプトマイシン及びランチビオティックスを含む。

【0345】

一つの態様において、グラム陰性細菌に対して本質的に活性を持たない化合物は、32より大きい、64より大きい、128より大きい、256マイクログラム/mLより大きいグラム陰性細菌に対する測定されたMIC値を有することができる。

【0346】

30

正常な環境下で、このような薬剤は、グラム陰性細菌の細胞の外部膜を通るその比較的不良な活性のために、グラム陰性細菌に対する使用のためには必ずしも適していない。上記で説明したように、式(III)の化合物と一緒に使用する場合、このような薬剤は、使用のために適している。

【0347】

一つの態様において、活性剤は、リファンピシン(リファンピン)、リファブチン、リファラジン、リファペンチン、リファキシミン、アズトレオナム、オキサシリン、ノボピオシン、フシジン酸、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、メロペネム、チゲサイクリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン及びムピロシン、並びに医薬的に受容可能な塩、溶媒和物及びこれらのプロドラッグの形態からなる群から選択することができる。

40

【0348】

本発明人等は、式(III)のポリミキシン化合物を、微生物の感染を治療するためにリファマイシンのファミリー中のある種の化合物と一緒に使用することができることを見出している。リファマイシンのファミリーは、単離したリファマイシンA、B、C、D、E、S及びSV、並びにこれらの化合物の全身性供給変種、例えばリファンピシン(リファンピン)、リファブチン、リファラジル、リファペンチン、及びリファキシミン、並びに医薬的に受容可能な塩及びこれらの溶媒和物を含む。

【0349】

一つの態様において、活性剤はリファンピシン(リファンピン)並びに医薬的に受容可能な塩、溶媒和物及びこれらのプロドラッグの形態である。

50

治療の方法

式(III)の化合物、又はこれらの化合物を含有する医薬的製剤は、治療及び予防の方法における使用のために適している。化合物は、それを必要とする被験者に投与することができる。化合物は、活性剤(“第2の活性剤”)、例えば第2の活性剤、即ち、抗菌剤と一緒に使用のために適している。

【0350】

式(III)の化合物は、療法によるヒト又は動物の身体の治療の方法における使用のためのものである。本発明の幾つかの側面において、式(III)の化合物は、微生物感染を治療するために、哺乳動物の被験者、例えばヒトに投与することができる。

【0351】

本発明のもう一つの側面は、治療における使用のための医薬の製造における式(III)の化合物の使用に関する。一つの態様において、医薬は、式(III)の化合物を含んでなる。一つの態様において、医薬は、微生物感染の治療における使用のためのものである。

【0352】

用語“微生物感染”は、宿主動物の病原性微生物による侵襲を指す。これは、動物の身体中又は身体上に通常存在する微生物の過剰な増殖を含む。更に一般的に、微生物感染は、微生物集団(一つ又は複数)の存在が宿主動物を損傷しているいずれもの状況であることができる。従って、動物は、過剰の数の微生物集団が動物の身体中に又は身体上に存在する場合、或いは微生物集団(一つ又は複数)の存在が動物の細胞又は他の組織を損傷している場合、微生物感染に“罹って”いる。

【0353】

化合物は、微生物感染、又は微生物、例えば細菌からの感染の危険性を有する被験者を治療するために使用することができる。

微生物感染は、細菌感染、例えばグラム陰性菌感染であることができる。

【0354】

グラム陰性菌の例は、制約されるものではないが、*Escherichia* spp.、*Klebsiella* spp.、*Enterobacter* spp.、*Salmonella* spp.、*Shigella* spp.、*Citrobacter* spp.、*Morganella morganii*、*Yersinia pseudotuberculosis* 及び他の腸内細菌科、*Pseudomonas* spp.、*Acinetobacter* spp.、*Moraxella*、*Helicobacter*、*Stenotrophomonas*、*Bdellovibrio*、酢酸バクテリア、*Legionella* 及びアルファ-プロテオバクテリア、例えば *Wolbachia* 及び多くの他のものを含む。

【0355】

医学的に関連するグラム陰性球菌は、性感染症(*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎(*Neisseria meningitidis*)、及び呼吸器症状(*Moraxella catarrhalis*)を起こす三つの生物体を含む。

【0356】

医学的に関連するグラム陰性桿菌は、多数の種を含む。その幾つかは、主として、呼吸器の問題(*Hemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Pseudomonas aeruginosa*)、主として尿の問題(*Escherichia coli*、*Enterobacter cloacae*)、及び主として消化器の問題(*Helicobacter pylori*、*Salmonella enterica*)を起こす。

【0357】

院内感染に係るグラム陰性細菌は、*Acinetobacter baumannii* を含み、これは、菌血症、続発性髄膜炎、及び病院施設の集中治療室の人工呼吸器関

10

20

30

40

50

連肺炎を起こす。

【0358】

一つの態様において、グラム陰性細菌種は、*E. coli*、*S. enterica*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*；*E. クロアカ*、*E. エロゲネス*、*E. アルロメランス*、*A. calcoaceticus*、*A. baumannii*；*Pseudomonas aeruginosa*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Providencia stuartii*、*P. mirabilis*、及び *P. vulgaris* からなる群から選択される。

【0359】

一つの態様において、グラム陰性細菌種は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、及び *A. baumannii* からなる群から選択される。

10

【0360】

式(III)の化合物或いは同一物を含んでなる組成物は、皮膚及び軟組織感染、消化器感染、尿路感染、肺炎、敗血症、腹腔内感染及び産婦人科感染の治療のために有用である。感染は、グラム陽性又はグラム陰性細菌感染であることができる。

【0361】

式(III)の化合物或いは同一物を含んでなる組成物は、*P. aeruginosa* 感染を含む *Pseudomonas* 感染、例えば皮膚及び軟組織感染、消化器感染、尿路感染、肺炎及び敗血症の治療のために有用である。

20

【0362】

式(III)の化合物或いは同一物を含んでなる組成物は、肺炎、尿路感染及び敗血症に対する、*A. baumannii* 感染を含む *Acinetobacter* 感染の治療のために有用である。

【0363】

式(III)の化合物或いは同一物を含んでなる組成物は、肺炎、尿路感染、髄膜炎及び敗血症に対する、*K. pneumoniae* 感染を含む *Klebsiella* 感染の治療のために有用である。

【0364】

式(III)の化合物或いは同一物を含んでなる組成物は、菌血症、胆嚢炎、胆管炎、尿路感染、新生児髄膜炎、及び肺炎に対する、*E. coli* 感染を含む *E. coli* 感染の治療のために有用である。

30

【0365】

治療

用語“治療”は、症状を治療する文脈において本明細書中で使用される場合、ヒト又は動物（例えば獣医学的適用）であるかに関わらず、一般的に、幾つかの所望の治療効果、例えば、症状の進行の阻害が達成される治療及び療法に関係し、そして進行の速度の減少、進行の速度の停止、症状の徴候の軽減、症状の回復、及び症状の治癒を含む。予防的手段（即ち予防法）としての治療も更に含まれる。例えば、症状をいまだ発症していないが、しかし症状を発症する危険性を持つ患者に伴う使用は、用語“治療”に包含される。

40

【0366】

用語“治療的に有効な量”は、本明細書中で使用する場合、所望の治療計画によって投与された場合、妥当な利益／危険度比と釣り合った、ある程度の所望の治療効果を産生するために有効な化合物、又は物質、化合物を含んでなる組成物又は剤形の量に関する。

【0367】

用語“治療”は、本明細書中に記載されるような組合せ治療及び療法を含み、ここにおいて、二つ又はそれより多い治療剤又は療法が、例えば連続的に又は同時に組合せられる。

組合せ療法

式(III)の化合物は、活性剤と併せて投与することができる。

【0368】

50

投与は、同時、別個又は連続であることができる。

投与の方法及び様式は、式 (I I I) の化合物及び第 2 の薬剤の薬物動態に依存するものである。

【 0 3 6 9 】

“ 同時 ” 投与によって、式 (I I I) の化合物及び第 2 の薬剤が、同一経路の投与による単一投与で被験者に投与されることを意味する。

“ 別個 ” 投与によって、式 (I I I) の化合物及び第 2 の薬剤が、同時に起こる二つの異なった経路の投与によって被験者に投与されることを意味する。これは、例えば一つの薬剤が注入によって投与され、そして他方が注入の過程に経口投与される場合に起こることができる。

10

【 0 3 7 0 】

“ 連続 ” によって、二つの薬剤が異なった時点で投与されることを意味し、但し、最初に投与された薬剤の活性が、第 2 の薬剤が投与された時点で被験者中に存在し、そして継続していることを条件とする。

【 0 3 7 1 】

一般的に、連続投与は、二つの薬剤の二番目が、最初の薬剤の 4 8 時間内に、好ましくは 2 4 時間内、例えば 1 2、6、4、2 又は 1 時間 (単数又は複数) 内に投与されるように起こるものである。あるいは、最初に活性剤を、続いて式 (I I I) の化合物を投与することができる。

【 0 3 7 2 】

20

最終的に、組合せ治療における化合物及び第 2 の薬剤の投与の順序並びに時間は、それぞれの薬物動態学的特性に依存するものである。

被験者に投与される式 (I I I) の化合物の量は、最終的に、治療される被験者の特質及び疾病に依存するものである。同様に、被験者に投与される活性剤の量は、最終的に、被験者及び治療される疾病の特質に依存するものである。

【 0 3 7 3 】

製剤

一つの側面において、本発明は、式 (I I I) の化合物を、医薬的に受容可能な担体と一緒に含んでなる医薬組成物を提供する。医薬組成物は、第 2 の活性剤を更に含んでなることができる。別の態様において、第 2 の薬剤が治療のために提供される場合、第 2 の薬剤は、式、所望により (I I I) の化合物と別個に処方することができる。従って、式、所望により (I I I) の化合物に関して以下で行われる解説は、別個に処方される場合、第 2 の薬剤にも適用することができる。

30

【 0 3 7 4 】

式 (I I I) の化合物を、単独で又は第 2 の薬剤と一緒に投与することは可能であるが、これを、少なくとも一つの本明細書中に記載するような式 (I I I) の化合物と、制約されるものではないが、医薬的に受容可能な担体、希釈剤、賦形剤、アジュバント、充填剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、潤滑剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤 (例えば、湿潤剤)、遮蔽剤、着色剤、芳香剤、及び甘味剤を含む、一つ又はそれより多い当業者にとって公知の他の医薬的に受容可能な成分とと一緒に含んでなる医薬製剤 (例えば、組成物、製剤、医薬) として与えることが好ましい。製剤は、更に他の活性剤、例えば、他の治療又は予防剤を含んでなることができる。

40

【 0 3 7 5 】

従って、本発明は、更に、先に定義したような医薬組成物、及び本明細書中に記載されるような少なくとも一つの式 (I I I) の化合物を、一つ又はそれより多い当業者にとって公知の他の医薬的に受容可能な成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤、等と一緒に混合することを含んでなる医薬組成物を製造する方法を提供する。別々の単位 (例えば、錠剤、等) として処方される場合、それぞれの単位は、所定の量 (投与量) の化合物を含有する。組成物は、所望により更に、第 2 の活性剤を所定の量で含んでなる。

【 0 3 7 6 】

50

用語“医薬的に受容可能”は、本明細書中で使用する場合、健全な医学的判断の範囲において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、或いは他の問題又は合併症を伴わずに、受当な利益／危険度の比と釣り合って、当該被験者（例えばヒト）の組織との接触における使用のために適している化合物、成分、物質、組成物、剤形、等に関する。それぞれの担体、希釈剤、賦形剤、等は、更に、製剤の他の成分と適合性であるという意味で“受容可能”でなければならない。

【0377】

適した担体、希釈剤、賦形剤、等は、標準的な医薬の教科書、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; 及び Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005中に見出すことができる。

10

【0378】

製剤は、薬学の技術で公知のいずれもの方法によって調製することができる。このような方法は、式(III)の化合物を、一つ又はそれより多い補助成分を構成する担体と混合する工程を含む。一般的に、製剤は、化合物を担体（例えば、液体担体、微細に分割された担体、等）と共に均一に、そして緊密に混合し、そして次いで、必要な場合、生成物を成形することによって調製される。

【0379】

製剤は、急速又は緩慢放出；即時、遅延、時限、又は継続放出；或いはこれらの組合せで提供するために調製することができる。

20

製剤は、適当には、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、乳液（例えば、水中油、油中水）、エリキシル、シロップ、舐剤、口腔洗浄剤、ドロップ、錠剤（例えば、被覆錠剤を含む）、顆粒、粉末、ロゼンジ、トローチ、カプセル（例えば、硬質及び軟質ゼラチンカプセルを含む）、カシェー、丸薬、アンプル、ボラス、座薬、ペッサリー、チンキ、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、油、泡、噴霧、霧、又はエアゾールの形態であることができる。

【0380】

製剤は、適当には、例えば、透過、浸透、及び吸収向上剤を含む一つ又はそれより多い化合物、及び所望により一つ又はそれより多い他の医薬的に受容可能な成分で含浸された貼布、絆創膏、包帯、ドレッシング材、等として提供される。製剤は、更に、適当には、デポー又はリザーバーの形態で提供することができる。

30

【0381】

化合物は、一つ又はそれより多い他の医薬的に受容可能な成分中に溶解、懸濁、又は混合することができる。化合物は、化合物が、例えば血液成分或いは一つ又はそれより多い器官を標的とするように設計されたりポソーム又は他の微粒子中で提示されることができる。リポソームが使用される場合、リポソームが、式(III)の化合物及び第2の薬剤の両方を含有することができることが注目される。

【0382】

経口投与のために適した製剤は（例えば、経口摂取による）、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、乳液（例えば、水中油、油中水）、エリキシル、シロップ、舐剤、錠剤、顆粒、粉末、カプセル、カシェー、丸薬、アンプル、ボラスを含む。

40

【0383】

頬側投与のために適した製剤は、口腔洗浄剤、ロゼンジ、トローチ、並びに、貼布、絆創膏、デポー、及びリザーバーを含む。ロゼンジは、典型的には、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントゴムである芳香基剤中の化合物を含んでなる。トローチは、典型的には、不活性基質、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴム中の化合物を含んでなる。口腔洗浄剤は、典型的には、適した液体担体中の化合物を含んでなる。

50

【0384】

舌下投与のために適した製剤は、錠剤、ロゼンジ、トローチ、カプセル、及び丸薬を含む。

口腔粘膜経由投与のために適した製剤は、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、乳液（例えば、水中油、油中水）、口腔洗浄剤、ロゼンジ、トローチ、並びに貼布、絆創膏、デポー、及びリザーバーを含む。

【0385】

非口腔粘膜経由投与のために適した製剤は、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、乳液（例えば、水中油、油中水）、座薬、ペッサリー、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、油、並びに貼布、絆創膏、デポー、及びリザーバーを含む。

10

【0386】

経皮投与のために適した製剤は、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、及び油、並びに貼布、絆創膏、包帯、ドレッシング、デポー、及びリザーバーを含む。

錠剤は、慣用的手段、例えば、所望により一つ又はそれより多い補助成分と共に、圧縮又は成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、自由流動形態、例えば粉末又は顆粒の化合物を、所望により一つ又はそれより多い結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、トラガカントゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤又は希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例えば、グリコール酸デンプンナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）；表面活性或いは分散又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）；保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル、p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）；芳香剤、芳香向上剤、及び甘味剤と共に混合し、適した機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤化された粉末の化合物を、適した機械で成形することによって製造することができる。錠剤は、所望により被覆し、又は刻み目を入れることができ、そして例えば、所望の放出特性を提供するために、各種の比率のヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、その中の化合物の遅延又は制御放出を提供するように処方することができる。錠剤は、所望により被覆、例えば、放出に影響するために、例えば胃ではなく腸の一部における放出を提供するための腸溶性被覆を伴って提供することができる。

20

30

【0387】

軟膏は、典型的には、化合物及びパラフィン系又は水混和性の軟膏基剤から調製される。

クリームは、典型的には、化合物及び水中油クリーム基剤から調製される。所望する場合、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30重量/重量%の多価アルコール、即ち、二つ又はそれより多いヒドロキシ基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン - 1, 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール並びにこれらの混合物を含むことができる。局所製剤は、好ましくは、皮膚又は影響された部位を通る化合物の吸収又は浸透を向上する化合物を含むことができる。このような皮膚透過向上物質の例は、ジメチルスルホキシド及び関連する類似体を含む。

40

【0388】

乳剤は、典型的には、化合物及び所望により単に乳化剤（他にエマルジェント（emulgent）として知られる）を含んでなることができる、或いは少なくとも一つの乳化剤の脂肪又は油との、或いは脂肪及び油の両方との混合物を含んでなることができる油性相から調製される。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油及び脂肪の両方を含むことが更に好ましい。まとめれば、安定剤（一つ又は複数）を伴う又は伴わない乳化剤（一つ又は複数）は、いわゆる乳化ワックスを作り出し、そして油及び/又は脂肪と一緒にワックスは、いわゆる乳化軟膏基剤を作り出

50

し、これは、クリーム製剤の油分散相を形成する。

【0389】

適したエマルジェント及び乳化安定剤は、T w e e n 6 0、S p a n 8 0、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムを含む。製剤のための適した油又は脂肪の選択は、医薬的な乳化製剤に使用される可能性のある殆どの油中の化合物の溶解度が、非常に低いものであり得るために、所望の美容的特性を達成することに基づく。従って、クリームは、好ましくは、チューブ又は他の容器からの漏洩を回避するための適した稠度を伴う、べたべたせず、染まらない、そして洗浄可能な産物でなければならない。例えばジ-イソアジピン酸の直鎖或いは分枝鎖の一又は二塩基性アルキルエステル、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールのジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル又はクロダモルC A Pとして知られる分枝鎖エステルのブレンドを使用することができ、最後の三つが好ましいエステルである。これらは、必要な特性により、単独で又は組合せて使用することができる。あるいは、高融点脂質、例えば白色軟質パラフィン及び/又は液体パラフィン或いは他の鉱油を使用することができる。

10

【0390】

鼻腔内投与のために適した製剤は、担体が液体である場合、例えば鼻腔噴霧、点鼻剤を含み、或いはネブライザーによるエアゾール投与によるものは化合物の水性又は油性溶液を含む。投与の別の方法として、乾燥粉末の送達を、噴霧化エアゾールの代替物として使用することができる。

20

【0391】

鼻腔内投与のために適した製剤は、担体が固体である場合、例えば、嗅ぎ薬が摂取される様式で、即ち鼻に密接して保持された粉末の容器からの鼻腔を経由する急速な吸入により投与される、例えば約20ないし約500ミクロンの範囲の粒子サイズを有する粗い粉末として提示されるものを含む。

【0392】

肺投与（例えば、吸入又は吹送療法による）のために適した製剤は、適した噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ-テトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適したガスの使用を伴う、加圧パックからのエアゾール噴霧として提示されるものを含む。更に又は別に、肺投与のための製剤は、ネブライザー又は乾燥粉末吸入器からの投与のために処方することができる。例えば、製剤は、肺組織における保持を向上するために適当な投与量（d o e s）の送達を援助するために、肺の適当な部分に達するために適した粒子サイズを提供するために、担体又はリポソームと共に提供することができる。

30

【0393】

眼内投与のために適した製剤は、化合物が適した担体、特に化合物のための水性溶媒中に溶解又は懸濁された点眼剤を含む。

直腸投与のために適した製剤は、例えば天然の又は硬化された油、ワックス、脂肪、半液体又は液体ポリオール、例えば、ココアバター又はサリチル酸塩を含んでなる適した基剤を伴う座薬として；或いは浣腸による治療のための溶液又は懸濁液として提示することができる。

40

【0394】

膣投与のために適した製剤は、化合物に加えて、当技術において適当であると知られたような担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡又は噴霧製剤として提示することができる。

【0395】

非経口投与（例えば、注射による）のために適した製剤は、化合物が、溶解、懸濁、又は他の方法で（例えば、リポソーム又は他の微粒子中の）提供される水性又は非水性の、等張の、パイロジェンフリーの、滅菌液体（例えば、溶液、懸濁液）を含む。このような

50

液体は、更に、他の医薬的に受容可能な成分、例えば抗酸化剤、緩衝液、保存剤、安定剤、殺細菌剤、懸濁剤、増粘剤、及び製剤を、意図する受容者の血液（又は他の関連する体液）と等張にする溶質を含有することができる。賦形剤の例は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油、等を含む。このような製剤中の使用のために適した等張の担体の例は、塩化ナトリウム液、リンゲル液、又は乳酸リンゲル液を含む。典型的には、液体中の化合物の濃度は、約 1 ng/mL から約 $100 \text{ }\mu\text{g/mL}$ まで、例えば約 10 ng/mL から約 $10 \text{ }\mu\text{g/mL}$ まで、例えば約 10 ng/mL から約 $1 \text{ }\mu\text{g/mL}$ までである。製剤は、単位投与又は多回投与の密封容器、例えばアンプル及びバイアル中で提示することができ、そして使用の直前に、滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とする、水冷凍乾燥（凍結乾燥）条件で貯蔵することができる。即時注射溶液及び懸濁液は、滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製することができる。

10

【0396】

投与量

一般的に、本発明の方法は、抗細菌効果を提供するために、有効な量の式（III）の化合物を被験者に投与することを含んでなることができる。式（III）の化合物は、第2の活性剤の活性を増強するために十分な量で投与することができる。第2の活性剤は、抗細菌効果を提供するように有効な量で被験者に投与される。

【0397】

式（III）の化合物又は活性剤、及び式（III）の化合物又は活性剤を含んでなる組成物の適当な投与量が、患者によって変更することができることは当業者によって認識されるものである。最適な投与量を決定することは、一般的にいずれもの危険性又は有害な副作用に対する治療の利益のレベルの釣り合いをとることを含むものである。選択される投与量のレベルは、制約されるものではないが、式（III）の特定の化合物又は活性剤の活性、投与の経路、投与の時間、化合物の排出の速度、治療の期間、組合せて使用される他の薬物、化合物、及び/又は物質、症状の重篤度、並びに患者の種、性別、年齢、体重、症状、一般的健康状態、及び従来病歴を含む各種の因子に依存するものである。式（III）の化合物又は活性剤の量及び投与の経路は、一般的に投与量は、作用の部位における局所濃度を達成し、実質的に危険な又は有害な副作用を起こすことなく所望の効果を達成するために選択されるものであるが、最終的に医師、獣医師、又は臨床医の裁量にあるものである。

20

30

【0398】

投与は、治療の過程を通して、一回投与、連続的又は間欠的に（例えば、適当な間隔の分割投与で）行うことができる。投与の最も有効な手段及び投与量を決定する方法は、当業者にとって公知であり、そして治療のために使用される製剤、治療の目的、治療される標的細胞（一つ又は複数）、及び治療される被験者に伴い変化するものである。一回又は多数回投与は、治療する医師、獣医師、又は臨床医師によって選択される投与量レベル及び様式によって行うことができる。

【0399】

一般的に、式（III）の化合物又は活性剤の適した投与量は、一日当たり、被験者の体重のキログラム当たり約 $10 \text{ }\mu\text{g}$ ないし約 250 mg （更に典型的には、約 $100 \text{ }\mu\text{g}$ ないし約 25 mg ）の範囲である。式（III）の化合物又は活性剤が、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、等である場合、投与される量は、親化合物に基づいて計算され、そして従って使用される実際の重量は、比例的に増加される。

40

【0400】

キット

本発明の一つの側面は、例えば、好ましくは適した容器中で及び/又は適した包装を伴って提供される（a）式（III）の化合物、又は式（III）のいずれか一つにおいて定義されたような化合物を含んでなる組成物；及び（b）化合物又は組成物を投与する方法に対する使用のための指示、例えば文書の指示を含んでなるキットに関する。

【0401】

50

文書の指示は、更に式 (I I I) の化合物が、適した治療剤である適応症のリストを含むことができる。

一つの態様において、キットは、更に (c) 第 2 の活性剤、又は第 2 の活性剤を含んでなる組成物を含んでなる。ここで、文書の指示は、更に式 (I I I) の化合物と一緒に第 2 の活性剤が、治療のために適している適応症のリストを含むことができる。

【 0 4 0 2 】

投与の経路

式 (I I I) の化合物、第 2 の薬剤、又は式 (I I I) の化合物を含んでなる医薬組成物は、全身的に / 末梢的に又は局所的に (即ち、所望の作用の部位において) を問わず、いずれもの慣用的な投与の経路によって被験者に投与することができる。

10

【 0 4 0 3 】

投与の経路は、制約されるものではないが、口腔 (例えば、経口摂取による) ; 頬側 ; 舌下 ; 経皮 (例えば、貼布、プラスター、等を含む) 、粘膜経由 (例えば、貼布、プラスター、等を含む) 、鼻腔内 (例えば鼻腔噴霧による) ; 眼 (例えば、点眼剤による) ; 肺 (例えばエアゾールによる、例えば口又は鼻を通して使用する、例えば吸入又は吹送療法による) ; 直腸 (例えば、座薬又は浣腸による) ; 膣 (例えば、ペッサリーによる) ; 例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、クモ膜下腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下、及び胸骨内を含む注射による非経口 ; 例えば皮下或いは筋肉内的なデポー又はリザーバーのインプラントによるものを含む。

20

【 0 4 0 4 】

被験者 / 患者

被験者 / 患者は、脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋類 (例えば、カンガルー、ウオンバット) 、齧歯類 (例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス) 、ネズミ (例えば、マウス) 、ウサギ (例えば、兎) 、鳥類 (例えば、鳥) 、イヌ (例えば、犬) 、ネコ (例えば、猫) 、ウマ (例えば、馬) 、ブタ (例えば、豚) 、ヒツジ (例えば、羊) 、ウシ (例えば、牛) 、霊長動物、サル (例えば、猿又は類人猿) 、サル (例えば、マーモセット、ヒヒ) 、類人猿 (例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、手長猿) 、又はヒトであることができる。更に、被験者 / 患者は、その成長の形態のいずれか、例えば胎児であることができる。

30

【 0 4 0 5 】

一つの好ましい態様において、被験者 / 患者は、ヒトである。

本発明が、微生物感染を有する非ヒト動物に対して実行することができることも更に想定されている。非ヒトの哺乳動物は、齧歯類であることができる。齧歯類は、研究所の研究に使用される、ラット、マウス、モルモット、チンチラ及び他の類似のサイズの小さい齧歯類を含む。

【 0 4 0 6 】

調製の方法

式 (I I I) の化合物は、当業者にとって既知の方法を使用する慣用的なペプチド合成法によって調製することができる。適した方法は、Yamada et al, J. Peptide Res. 64, 2004, 43 - 50 によって記載されているような溶液相合成法、又は de Visser et al, J. Peptide Res, 61, 2003, 298 - 306、及び Vaara et al, Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 52, 2008, 3229 - 3236 によって記載されているような固相合成法によるものを含む。これらの方法は、適した保護戦略、及び環化行程のための方法を含む。

40

【 0 4 0 7 】

あるいは、化合物は、容易に入手可能なポリミキシンから、例えばポリミキシンの N 末端アミノ酸 (残基 1) の除去によって調製することができる。このような方法は、ポリミキシン B 及び E の残基 2 - 10 に基づく化合物の調製のために本明細書中に記載される。

50

【 0 4 0 8 】

本明細書中に示すように、脱アシル化ポリミキシン化合物、例えば脱アシル化ポリミキシン B 及び脱アシル化ポリミキシン B ノナペプチドの N 末端基を、ポリミキシン化合物の側鎖中に存在するアミノ基を誘導体化することなく、誘導体化することは可能である。本明細書中に記載するように、ポリミキシン化合物中の側鎖は、N 末端基を保護することなく、選択的に保護することができる。次いで、N 末端基を反応させて、適当な N 末端置換基を提供することができる。側鎖の保護は、その後除去することができる。

【 0 4 0 9 】

保護されたポリミキシンは、更に、アミノ酸 1 - 3 の開裂によって、対応するヘptaペプチドに開裂することもできる。この開裂の方法は、WO 2 0 1 2 / 1 6 8 8 2 0、及び WO 1 9 8 8 / 0 0 9 5 0 中に記載されている。本明細書中に示すように、これは、適当な置換されたジペプチド又はトリペプチドにカップリングすることによって誘導体化して、新規なポリミキシン誘導体を提供することができる。

【 0 4 1 0 】

他の優先事項

先に記載した態様のそれぞれの及びあらゆる適合性の組合せは、それぞれの及びあらゆる組合せが、個々に、そして明確に引用されているように、本明細書中に明確に開示される。

【 0 4 1 1 】

本発明の各種の更なる側面及び態様は、本開示の観点から、当業者にとって明白であるものである。

“ 及び / 又は ” は、本明細書中で使用される場合、二つの具体的な特徴又は成分のそれぞれの、他方を伴う、又は伴わない具体的な開示と解釈されるものである。例えば、“ A 及び / 又は B ” は、(i) A、(i i) B 並びに (i i i) A 及び B のそれぞれの、単にそれぞれが本明細書中に個々に記述されたような、具体的な開示と解釈される。

【 0 4 1 2 】

文脈が他に指示しない限り、先に記載した特徴の記載及び定義が、本発明のいずれもの特定の側面又は態様を制約するものではなく、そして記載された全ての側面及び態様に均等に適用される。技術的に適当である場合、態様は組合せることができ、そして従って、開示は、本明細書中に提供される態様の全ての順列及び組合せに拡張される。

【 0 4 1 3 】

本発明のある種の側面及び態様は、ここに、実施例及び先に記載した図に対する言及によって例示されるものである。

略語

略語	意味
P M B N	ポリミキシン B ノナペプチド
P M B	ポリミキシン B
T h r	トレオニン
S e r	セリン
D S e r	D - セリン
L e u	ロイシン
I l e	イソロイシン
P h e	フェニルアラニン
D p h e	D - フェニルアラニン
V a l	バリン
D a b	, - ジアミノ酪酸
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン
B O C - O N	1 - (B o c - オキシイミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル
E D C	1 - エチル - 3 - (3 - オクタミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩
P y B O P	ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ) トリ

ピロリジノホスホニウム

H A T U	ヘキサフルオロリン酸 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 - 3 , 3 - テトラメチルウロニウム
H O A t	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール
D C M	ジクロロメタン
T F A	トリフルオロ酢酸
N D	決定せず
N / A	適用せず
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド
P M B H	ポリミキシン B ヘプタペプチド (3 - 1 0)
P M B D	ポリミキシン B デカペプチド
P r o	プロリン
D a p	, - ジアミノプロピオン酸
G l y	グリシン
T h r	トレオニン
H i s	ヒスチジン
P h e	フェニルアラニン。

【実施例】

【 0 4 1 4 】

以下の実施例は、単に本発明を例示するために提供され、そして本明細書中に記載されるような本発明の範囲を制約することを意図していない。

命名法 - 化合物は、これらが合成的に誘導された天然のポリミキシン核に基づいて命名される。

【 0 4 1 5 】

合成実施例

中間体 1 - ポリミキシン B ノナペプチド

E D T A (1 . 4 g)、塩化カリウム (1 . 1 g) 及び L - システイン (0 . 1 2 g) の混合物を、水 (4 7 5 m L) 及びリン酸カリウム緩衝液 (p H 7、2 5 m L) 中に溶解した。反応物を 3 7 で 1 0 分間攪拌し、次いでポリミキシン B (1 0 . 3 g) を加えた。2 時間 3 7 で攪拌した後、パパイン (3 . 3 6 U / m g) を加え、そして更に 1 8 時間 3 7 で攪拌した。反応の進行を L C - M S によって表 1 に概略示した条件を使用してモニターした。粗製の物質を 8 7 m L の画分に分離し、そして 1 0 g の S C X カートリッジ (6 ×) を使用し、最初メタノール (1 0 0 m L) で、次いでメタノール中の 2 0 % のアンモニア (水溶液、s p . g 0 . 8 8) (1 0 0 m L) で溶出して精製した。アンモニア画分を単離し、そして蒸発して、生成物を、ベージュ色の固体として、収率 4 . 9 5 6 g、6 0 %、m / z 4 8 2 [M + 2 H] ^{2 +} で得た。

【 0 4 1 6 】

【表 8】

表 1 - LC-MS 条件

Micromass Platform LC

カラム: Zorbax 5 μ C18 (2) 150 x 4.6 mm

移動相 A: 90%水中の 10%アセトニトリル, 0.15 %TFA 又は 0.1%ギ酸

移動相 B: 10%水中の 90%アセトニトリル, 0.15 %TFA 又は 0.1%ギ酸

流速: 1 mL/分

勾配: 時間 0 分 100% A 0% B

時間 10 分 0% A 100% B

時間 11 分 0% A 100% B

時間 11.2 分 100% A 0% B

時間 15 分 100% A 0% B

サイクル時間 15 分

注入体積: 20 μ L

検出: 210 nm

10

20

【0417】

中間体 2 - テトラ - (Boc) ポリミキシン B ノナペプチド

ポリミキシン B ノナペプチドの Dab 残基上の遊離の - アミノ基の選択的 BOC 保護を、H. O' Dowd et al, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2003 - 2005 の方法を使用して行った。ポリミキシン B ノナペプチド (中間体 1、1.00 g、1.0 mmol) を、水 (4.4 mL)、ジオキサン (4.4 mL)、トリエチルアミン (4.4 mL) 中に溶解し、そして混合物を 10 分間攪拌してから、1 - (Boc - オキシミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (Boc - ON) (0.77 g; 3.11 mmol) を加えた。18 時間攪拌した後、Boc - ON の更なる増加分 (0.1 g、0.4 mmol) を加え、そして混合物を更に 3 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によって追跡し、完結した時点で、混合物を 20% のメタノール性アンモニア (50 mL) の添加によってクエンチした。次いで混合物を乾燥状態まで蒸発し、そしてメタノール中に再溶解し、これをその後シリカに装填した。粗製の物質を、シリカゲル (40 g) のクロマトグラフィーを使用して精製して (溶出剤、ジクロロメタン中の 0 - 20% メタノール)、テトラ - (Boc) ポリミキシン B ノナペプチドを、白色の固体 (0.5 g、36%) として得た。TLC、 R_f 0.2 (ジクロロメタン中の 10% メタノール)。m/z 1362.8 [MH]⁺。

30

【0418】

中間体 3 - コリスチン (ポリミキシン E) ノナペプチド

コリスチン (ポリミキシン E、5 g) を、固定化パパイン (185 ELU/g)、リン酸カリウム緩衝液 (25 mM; pH 7、1.25 L)、塩化カリウム (30 mM)、EDTA (10 mM) 及びシステイン (1 mM) で、37 で 32 時間穏やかに攪拌しながら処理して、コリスチン (ポリミキシン E) ノナペプチドを製造した。反応の進行を中間体 1、表 1 に概略示した条件を使用して、LC-MS によってモニターした。固定化パパインを濾過によって除去し、そして濾液を真空中で濃縮して、固体の残渣を残し、これを、10% のメタノール水溶液中に再懸濁し、そして室温で一晩放置した。上清をデカントし、そして真空中で濃縮した。コリスチン (ポリミキシン E) ノナペプチドを、残渣から C18 シリカ (10 g) の SPE によって、0 - 25% メタノール水溶液で溶出して精製した。適当な画分の蒸発により、生成物を、白色の固体として得た。m/z 465.32 [M + 2H]²⁺。

40

50

【0419】

中間体4 - テトラ - (Boc) コリスチン (ポリミキシンE) ノナペプチド

コリスチン (ポリミキシンE) ノナペプチド (2.5 g, 2.69 mmol) を、超音波処理を伴って水 (35 mL) 中に懸濁した。ジオキサン (35 mL) 及びトリエチルアミン (35 mL) を加え、そして混合物を氷中で10分間冷却してから、1 - (Boc - オキシイミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (Boc - ON) (2.65 g; 10.76 mmol) を加えた。反応の進行をLC - MSによって追跡し、そして10分後完結に到達し、この時点で混合物を20%のメタノール性アンモニア (25 mL) の添加によってクエンチした。液相をデカントし、そして残留した固体を水中に再溶解し、そしてジクロロメタン及びイソ - ブタノールで連続して抽出した。LC - MS分析の基づき、デカントした液体並びにジクロロメタン及びイソ - ブタノール抽出物の両方を一緒にプールし、続いて真空中で濃縮して、黄色のゴム状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (Si60A - 35 - 70) に装填した。カラムをジクロロメタン中の0 - 20%メタノール (2%アンモニア含有) で溶出した。ジクロロメタン中の7 - 10%メタノール (2%アンモニア含有) で溶出したカラムの画分は、テトラ - (Boc) コリスチン (ポリミキシンE) ノナペプチドを、白色の固体 (1.18 g, 33%) として与えた。m/z 1329.7 [M + H]⁺。

10

【0420】

中間体5 - トリ - (Boc) ポリミキシンBヘプタペプチド

PMB硫酸塩 (2 g) を、水 (20 mL) 中に溶解し、続いて1, 4 - ジオキサン (40 mL) を加え、そして10分間室温で撹拌したままにした。反応混合物に、Boc無水物 (4.42 g) を固体として加え、そして反応物を室温で撹拌し、そしてHPLCによってモニターした。次いで反応混合物を1MのHClを使用して、pH6に調節し、形成した沈殿物を濾過し、そして水 (50 mL) 及びヘプタン (50 mL) で洗浄して、Boc₅ PMBを、白色の固体 (2.4 g, 85%) として残した。この物質 (1 g) を1, 4 - ブタンジオール (112.5 mL) 中に溶解し、そして混合物を40℃で一晩撹拌した。溶液に、リン酸カリウム (75 mL, 0.125 M, pH8.0) を1分かけて加え、白色の懸濁物の形成を起こした。反応物を112.5 mLのブタンジオール及び75 mLのリン酸カリウム (0.125 M, pH8.0) の添加によって希釈したが、しかし白色の乳濁液が継続した。反応物の温度を37℃に減少し、そして次いでサビナーゼ16 L (250 µL) を加え、そして反応物を室温で一晩撹拌した。反応が進行するに従って、白色の乳濁液が綺麗になって、より溶解性のPMBH - Boc₃の形成によって、透明な溶液が形成された。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして次いでDCM (100 mL) で抽出した。DCM層を収集し、そして真空中で蒸発して、無色の油状物を得た。得られた油状物を50%メタノール (水溶液) で希釈し、そして四本の前処理済みの10 gのVarian Bond Elut SCXカートリッジに装填し、そして通過画分を収集した。カートリッジを2カラム体積分の50%メタノール (水溶液) で洗浄し、そして次いでPMBH - Boc₃を2カラム体積分のメタノール中の20%アンモニアを使用してカラムから溶出した。得られらた溶出液を真空中で乾燥状態まで蒸発して、精製されたPMBH - Boc₃ (610 mg) を得た。m/z 1062.6 [M + H]⁺。

20

30

40

【0421】

中間体7 - Thr (O - t Bu) テトラ - (N - Boc) ポリミキシンBノナペプチド

工程1 - (S) - 2 - ((S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - tert - ブトキシ - ブチリルアミノ) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸メチルエステル

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - tert - ブトキシ - 酪酸DHCA塩 (3.65 g, 7.4 mmol) 及び(S) - 2 - アミノ - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸メチルエステルHCl塩 (2.0 g, 7.4 mmol) のDCM (60 mL) 及びDMF (120 mL) の混合物中の撹拌された懸濁液に、N, N - ジイ

50

ソプロピルエチルアミン (3.85 mL、22.1 mmol) を加えた。この攪拌された混合物に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (1.0 g、7.3 mmol) を、続いて N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド HCl 塩 (1.42 g、7.4 mmol) を加えた。混合物を 17 時間、周囲温度で攪拌し、次いで吸引下で濾過して、不溶性副産物を除去し、これを廃棄した。濾液を黄色の油状物まで濃縮し、これを EtOAc / Et₂O (1 : 1) の溶媒の混合物 (250 mL) 及び 0.5 M の塩酸 (200 mL) 間に分配した。水相を新鮮な溶媒混合物 (100 mL) で再抽出し、そして混合した有機抽出物を、水 (150 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (150 mL) で連続して洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、そして無色の油状物 (3.72 g) まで濃縮した。この油状物を 100 g の Sep Pak カートリッジのシリカゲルクロマトグラフィーによって、EtOAc / i - ヘキサン (0 - 70%) 溶媒の勾配で溶出して精製した。生成物を含有する画分 (3 : 7 の EtOAc / i - ヘキサン中で R_f 0.26、KMnO₄ 噴霧で可視化) をプールし、そして濃縮して、表題化合物を無色の泡状物 (3.58 g、6.8 mmol、92% 収率) として得た。m/z 524 (MH⁺、100%)。

10

【0422】

工程 2 - (S) - 2 - ((S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - tert - ブトキシ - ブチリルアミノ) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸
水酸化リチウム - 水和物 (0.861 g、20.5 mmol) の水 (16 mL) 中の溶液を、(S) - 2 - ((S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - tert - ブトキシ - ブチリルアミノ) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸メチルエステル (3.58 g、6.8 mmol) のメタノール (64 mL) 中の攪拌された溶液に、周囲温度で加え、そして 19 時間攪拌した。この溶液に、1 M の HCl (24 mL) を加え、ミルク状の混合物 (pH 1) を得て、これを DCM (3 × 135 mL) で迅速に抽出した。混合した有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、そして濃縮して、表題化合物を無色の泡状物 (3.27 g、6.4 mmol、94% 収率) として得た。M/z 532 [MNa]⁺、1041 [2M + Na]⁺。

20

【0423】

工程 3 - CbzHNPMBN(OBu)(Boc)₄
(S) - 2 - ((S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - tert - ブトキシ - ブチリルアミノ) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸 (1.73 g、3.39 mmol) 及び中間体 5 (3.0 g、2.8 mmol) をフラスコに入れ、これに、乾燥 DCM (85 mL) 及び乾燥 DMF (17 mL) を攪拌しながら加えた。攪拌された溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.46 mL、8.4 mmol) を加え、そして 5 分間攪拌した後、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (1.29 g、3.39 mmol) を単一部分で加えた。混合物を 2 分間超音波処理し、次いで周囲温度で 18 時間攪拌したままにした。次いで反応混合物を蒸発し、そして残渣をトルエン (3 × 100 mL) から再蒸発した。残渣を真空下で 3 時間乾燥して、トルエンの除去を確実にした。水 (50 mL) をこの物質に加え、そして混合物を、時々超音波処理を行いながら 3 時間急速に攪拌した。表題化合物を吸引濾過によって微細な白色の固体として収集し、そして水 (2 × 25 mL) で洗浄し、次いで真空下で 15 時間乾燥した (4.6 g、3.0 mmol、100% 収率)。m/z 1554 [MH⁺]。

30

40

【0424】

工程 4 - 表題化合物
工程 3 からの生成物 (5.41 g、3.48 mmol)、ギ酸アンモニウム (6.6 g、104.4 mmol) 及び 10% Pd - C (2.0 g) を、N₂ 下でフラスコに入れた。MeOH (270 mL) を加え、そして混合物を N₂ 下で 4.5 時間攪拌した。LCMS は、生成物に対する MH⁺ 及び出発物質の喪失を示した。混合物をセライトのパッドを通して吸引下で濾過し、そして MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液及び洗液を無色の

50

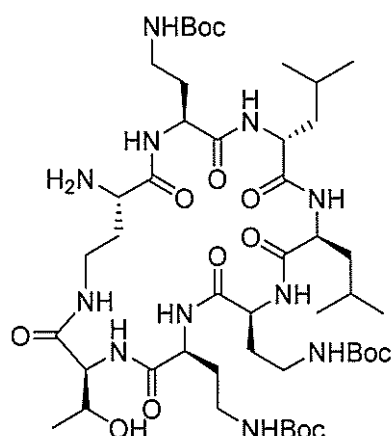
油状物まで蒸発し、これを、EtOAc/MeOH(4:1)の溶媒の混合物(250 mL)及び水(250 mL)間に分配した。水相を同じ新鮮な溶媒混合物(2×100 mL)で更に抽出した。混合した有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、そして無色の油状物(約6 g)まで蒸発した。この物質をシリカゲルのクロマトグラフィー(100 gのSep Pakカラム)によって、MeOH/EtOAc(0-4%)の勾配で溶出して精製した。生成物を含有する画分(95:5:1のEtOAc/MeOH/ NH_4OH 880 中の R_f 0.30、 KMnO_4 噴霧で可視化)をプールし、そして蒸発して、表題化合物を砕けやすい泡状物(4.0 g、2.8 mmol、81%収率)として得た。 m/z 1420 [MH⁺]。

【0425】

中間体9 - トリ(Boc) - ポリミキシンEヘプタペプチド

【0426】

【化34】



【0427】

コリスチン硫酸塩(5.0 g、3.95 mmol)を、アセトニトリル(50 mL)及び水(25 mL)中に溶解し、そして室温で10分間撹拌した。トリエチルアミン(3.2 mL、23.0 mmol)を加え、そして混合物を更に10分間撹拌した。その後、二炭酸ジ-tert-ブチル(5.0 g、23.0 mmol)を一度に加え、そして混合物を16時間撹拌した。次いでサビナーゼ(15 mL)を、続いて4 Mの水酸化ナトリウム溶液(0.5 mL)を加え、そして反応混合物を室温で5日間撹拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層の分離後、有機相を0.1 Mの水酸化ナトリウム溶液(×2)で、次いで水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧で蒸発した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル中の0-100%の(80:20:2のEtOAc:MeOH:880 NH_3)で溶出して精製して、表題化合物(2.28 g、56%)を得た。 m/z 1028、[MH]⁺。

【0428】

中間体10 - Thr(O-^tBu)テトラ(N-Boc) - ポリミキシンEノナペプチド

表題化合物を、(S)-2-((S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシ-ブチルアミノ)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸及び中間体9から、中間体7の工程3及び4のための方法によって調製した。 m/z 1385、[MH]⁺。

【0429】

中間体11 - テトラ(N-Boc) - L-Thr(O-^tBu) - L-Dap - ポリミキシンBヘプタペプチド

表題化合物を、(S)-2-((S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシ-ブチルアミノ)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロ

10

20

30

40

50

ピオン酸及び中間体 5 から、中間体 7 の工程 3 及び 4 のための方法によって調製した。m/z 1405、[MH]⁺。

【0430】

中間体 12 - テトラ(N-Boc)-L-Ser(O-^tBu)-L-Dap-ポリミキシンBヘプタペプチド

表題化合物を、(S)-2-((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(tert-ブトキシ)プロパンアミド)-((3-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピオン酸及び中間体 5 から、中間体 7 の工程 3 及び 4 のための方法によって調製した。m/z 1391、[MH]⁺。

【0431】

中間体 13 - テトラ(N-Boc)-L-Thr(O-^tBu)-D-Ser-ポリミキシンBヘプタペプチド

表題化合物を、N-(N-((ベンジルオキシ)カルボニル)-O-(tert-ブチル)-L-トレオニル)-O-(tert-ブチル)-D-セリン及び中間体 5 から、中間体 7 の工程 3 及び 4 のための方法によって調製した。m/z 1362、[MH]⁺。

【0432】

中間体 14 - テトラ-(N-Boc)-L-Thr(O-^tBu)-L-Dap-ポリミキシンEヘプタペプチド

表題化合物を、(S)-2-((S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシ-ブチルアミノ)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸及び中間体 9 から、中間体 7 の工程 3 及び 4 のための方法によって調製した。m/z 1372、[MH]⁺。

【0433】

中間体 15 - テトラ-(N-Boc)-L-Thr(O-^tBu)-L-Dap-ポリミキシンBヘプタペプチド

表題化合物を、(R)-2-((S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシ-ブチルアミノ)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸及び中間体 5 から、中間体 7 の工程 3 及び 4 のための方法によって調製した。m/z 1406、[MH]⁺。

【0434】

中間体 16 - (S)-4-(Boc)アミノ-2-ヒドロキシブタノイルThr(O-^tBu)テトラ-(N-Boc)ポリミキシンBノナペプチド[Thr-10(O-トリエチルシリル)]

工程 1

中間体 7 (Thr(O-^tBu)テトラ-(N-Boc)ポリミキシンBノナペプチド)(250mg、0.18mmol)を、窒素雰囲気下で、ジクロロメタン(2mL)中に溶解し、2,6-ルチジン(1mL)で処理し、そして0℃に冷却した。溶液をトリフルオロメタンスルホン酸(トリエチルシリル)(0.26mL、3.3当量)で滴下により処理し、次いで一晩で室温まで温ませた。溶液を塩化アンモニウムの飽和水溶液(10mL)でクエンチし、そして生成物をジエチルエーテル(2×20mL)中に抽出した。有機抽出物を混合し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で蒸発した。残渣をシリカのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の0-20%の(メタノール中の10%アンモニウム)で溶出した。生成物を含有する画分を混合し、そして白色の固体(117mg、43%)まで蒸発した。400MHz ¹H nmr (CDCl₃) (特に) 0.46 (6H, q, SiCH₂), 0.80-0.88 (12H, m, incl t, SiCH₂CH₃), 1.12 (9H, s, O^tBu), 1.34-1.40 (36H, m, BOC)。

【0435】

工程 2

工程 1 からのトリエチルシリルで保護されたノナペプチド(117mg)を、(S)-

10

20

30

40

50

4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシブタン酸 (33 mg) と、カップリング法 2 A の工程 1 のために記載する条件下で反応させて、表題化合物 (95 mg、71%) を得た。400 MHz ^1H nmr (CDCl_3) (特に) 0 . 48 (6 H , q , SiCH_2) , 0 . 80 - 0 . 88 (12 H , m , i n c l u d e s SiCH_2CH_3) , 1 . 22 (9 H , s , O^tBu) , 1 . 36 - 1 , 42 (36 H , m , BOC) 。

【 0 4 3 6 】

方法 1 - ノナペプチドアミド誘導体の調製の一般的方法

工程 1 . 対応するカルボン酸 (ポリミキシン基質に対して 5 当量) を、ジクロロメタン (2 mL / mmol) 中に溶解した。次いで、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 . 0 当量) 及びヘキサフルオロリン酸 2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム (H A T U) (5 . 0 当量) を反応混合物に加えた。室温で 30 分間撹拌した後、中間体 2 又は中間体 4 の化合物 (1 . 0 当量) を加えた。16 時間後、反応の完結を LC - MS によって確認し、そして反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤、ジクロロメタン中の 0 - 10% メタノール) を使用して精製した。適当な画分を濃縮して、生成物を無色の油状物 (典型的な収率 58%) として残した。

【 0 4 3 7 】

工程 2 - 工程 1 からの生成物を、ジクロロメタン (20 mL / mmol) 中に溶解した。トリフルオロ酢酸 (60 当量) を加え、そして混合物を室温で 16 時間撹拌し、その時間後、LC - MS は、反応の完結を確認した。反応混合物を真空中で濃縮して、トリフルオロ酢酸塩を無色の油状物として残した。これに、水 (10 mL / mmol) を加え、そして混合物を 5 分間超音波処理した。得られた懸濁液に、混合物が pH 9 に達するまで 1 M の NaHCO_3 を加えた。次いで混合物を 10 g の C18S の PE カラムを通して通過させ、0、40、50、60、70、80 及び 100% メタノール水溶液で連続して溶出した。生成物を含有する画分をプールし、そして蒸発した。残渣を水中に懸濁し、そして pH 7 に達するまで 0 . 1 M の H_2SO_4 を加えた。溶液を一晩凍結乾燥して、硫酸塩を白色の固体として得た。化合物の純度は、表 2 に概略示した条件を使用して HPLC によって評価した。

【 0 4 3 8 】

【表 9】

表 2 - 分析用 HPLC 条件

カラム:	Zorbax 5 $\mu\text{C}18$ (2) 150 x 4.6 mm			
移動相 A:	90% 水中の 10% アセトニトリル, 0.15 %TFA 又は 0.1%ギ酸			
移動相 B:	10% 水中の 90% アセトニトリル, 0.15 %TFA 又は 0.1%ギ酸			
流速:	1 mL/分			
勾配:	時間 0 分	100%	A	0% B
時間 10 分	0%	A	100%	B
時間 11 分	0%	A	100%	B
時間 11.2 分	100%	A	0%	B
サイクル時間	15 分			
注入体積:	20 μL			
検出:	210 nm			

【 0 4 3 9 】

方法 2 - ノナペプチドアミドの調製の一般的方法

工程 1 - BOC 保護されたノナペプチドを、方法 1 の条件を使用して調製した。反応

の (i f) 完結後、粗製の反応混合物をシリカに吸着させ、そしてシリカのカートリッジを、ジクロロメタン中の 0 - 20 % メタノールで溶出するクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する画分を混合し、そして白色の泡状物まで蒸発した。このようにして得られた生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーによって再精製して、生成物を白色の泡状物として得た。

【 0 4 4 0 】

工程 2 - 工程 2 からの精製された生成物を、ジクロロメタン (2 m L) 中に溶解し、T F A (1 m L) で処理し、そして混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発し、そして残渣をトルエンと共沸して、白色の固体を残した。これを水 (10 m L) 中に溶解し、そしてジクロロメタン (5 m L) で洗浄した。水相を低体積まで蒸発し、そして一晩凍結乾燥して、生成物の T F A 塩を白色の固体として得た。

10

【 0 4 4 1 】

方法 2 A - ノナペプチドアミドの調製の更なる一般的方法

工程 1 - 保護されたポリミキシン基質 (0 . 07 m m o l) をジクロロメタン (4 m L) 中に溶解し、そして対応するカルボン酸 (ポリミキシン基質に対して 1 . 5 当量)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 0 当量) で、続いて H A T U (2 . 0 当量) で処理した。16 時間後、反応の完結を L C - M S によって確認し、そして反応混合物を乾燥状態まで蒸発した。水 (約 10 m L) を加え、そして混合物を摩砕し、次いで 1 時間激しく撹拌した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、そして真空中で一晩乾燥した。

20

【 0 4 4 2 】

工程 2 - 工程 1 からの B o c 保護された誘導体を、ジクロロメタン (3 m L) 中に溶解し、そして T F A (1 m L) で処理した。反応混合物を、L C M S が完全な脱保護を確認するまで室温で撹拌した。溶媒を蒸発し、そして残渣を分離用 H P L C によって、方法 3、工程 6 の条件を使用してクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する画分を混合し、低体積まで蒸発し、そして凍結乾燥して、生成物を T F A 塩として得た。

【 0 4 4 3 】

方法 3 - ポリミキシン B ヘプタペプチドのジペプチドアミド誘導体の調製の一般的方法

工程 1 - カルボン酸のアミノ酸 1 のメチルエステルへのカップリング

適当なカルボン酸 (1 . 1 当量)、適当な (N - B o c 又は O B u ^t) アミノ酸メチルエステル塩酸塩 (1 当量)、E D C 塩酸塩 (1 . 1 当量) 及び H O A t (1 . 1 当量) をフラスコに入れた。D C M (アミノ酸メチルエステルに対して 8 m L / m m o l) を加え、そして窒素下で撹拌された混合物に、D I P E A (3 当量) を加えて、黄色の溶液を得た。溶液を 18 時間撹拌し、等体積の D C M で希釈し、そして溶液を水 (アミノ酸に関して 16 m L / m m o l) 及び炭酸水素ナトリウム溶液 (16 m L / m m o l) で連続して洗浄した。溶液を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、そして残渣まで蒸発した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (E t O A c / イソ - ヘキサンによる勾配溶出) によって精製した。関連する画分をプールし、そして蒸発して、所望のメチルエステル生成物 (m / z [M + H] ⁺ は L C M S スペクトル中で検出可能) を得た。ラセミ酸が使用された場合、生成物は、ジアステレオ異性体の混合物として得られる。

30

40

【 0 4 4 4 】

工程 2 - 工程 1 からのメチルエステル生成物の加水分解

工程 1 からの生成物 (1 当量) のメタノール (メチルエステルに対して 5 m L / m m o l) 中の撹拌された溶液に、水酸化リチウム一水和物 (3 当量) の水 (0 . 5 m L / 試薬の m m o l) の溶液を加えた。得られた溶液を周囲温度で 24 時間撹拌し、次いで水 (メチルエステルに対して 25 m L / m m o l) 中に注いだ。この溶液を 1 M の塩酸 (3 当量) の添加によって p H 1 に調節し、そして混合物を D C M (3 x) で抽出した。混合した有機抽出物を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、そして蒸発して、所望のカルボン酸 (m / z [M + H] ⁺ は L C M S スペクトル中で検出可能) を得た。ラセミ酸が工程 1 で使用された場合、生成物は、ジアステレオ異性体の混合物として得られる。

50

【 0 4 4 5 】

工程 3 - 工程 2 からのカルボン酸生成物の、アミノ酸 2 のメチルエステルとのカップリング

この工程は、工程 2 からのカルボン酸及び適当な (N - B o c 又は O B u ^t) アミノ酸メチルエステル塩酸塩を使用して、工程 1 に記載したものと同一様式で行われた。メチルエステル生成物 (m / z [M + H] ⁺ は L C M S スペクトル中で検出可能) を工程 1 に記載したように単離した。ラセミ酸が工程 1 で使用された場合、生成物は、ジアステレオ異性体の混合物として得られる。

【 0 4 4 6 】

工程 4 - 工程 3 からのメチルエステル生成物の加水分解

10

この工程は、工程 3 からのメチルエステルを使用して、工程 2 に記載されたものと同一様式で行われた。カルボン酸生成物 (m / z [M + H] ⁺ は L C M S スペクトル中で検出可能) を、ジアステレオ異性体の混合物として単離した。

【 0 4 4 7 】

工程 5 - 工程 4 からのカルボン酸生成物の、トリ - (B o c) ポリミキシン B ヘプタペプチド (中間体 5) とのカップリング

P y B o P (2 当量) を、工程 4 からのカルボン酸 (2 当量) の、乾燥 D C M (酸に対して 1 5 m L / m m o l) 中の撹拌された溶液に加えた。次いで D I P E A (2 当量) を加え、そして溶液を 3 0 分間撹拌した。次いでこの溶液に中間体 5 (1 当量) の乾燥 D C M (酸に対して 1 2 m L / m m o l) 及び乾燥 D M F (酸に対して 1 . 5 m L / m m o l) 中の溶液を加え、そして全体の混合物を 1 6 時間撹拌した。次いで混合物を濃厚な油状物まで蒸発し、これを E t O A c 及び水間に分配した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で、次いで食塩水で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、そして泡状物まで蒸発した。この物質をシリカゲルのクロマトグラフィー (M e O H / E t O A c による勾配溶出) によって精製して、ポリペプチド生成物 (m / z [M + H] ⁺ は L C M S スペクトル中で検出可能) を得た。ラセミ酸が工程 1 で使用された場合、生成物は、ジアステレオ異性体の混合物として得られる。

20

【 0 4 4 8 】

工程 6 - 工程 5 からのポリミキシン B ヘプタペプチド生成物の脱保護

T F A (ポリペプチドに対して 3 0 m L / m m o l) を、工程 5 からのポリペプチドの D C M (6 0 m L / m m o l) 中の撹拌された溶液に加えた。溶液を 3 . 5 時間撹拌し、次いで蒸発し、そして真空下で 1 時間乾燥した。残渣を H P L C (以下の条件) によって精製し、そして凍結乾燥して、生成物の T F A 塩を、白色の固体として得た。ラセミ酸が工程 1 で使用された場合、生成物は、ジアステレオ異性体の混合物として得られる。(例えば、表 4 を参照されたい) 。

30

【 0 4 4 9 】

【表 10】

表 3 - 分離用HPLC条件

カラム:	Sunfire C18 OBD 5 μ m x 30mm x 150mm				
移動相 A:	アセトニトリル+0.15 %TFA				
移動相 B:	水+0.15 %TFA				
流速:	25 mL/分				
勾配:	時間 0 分	3%	A	97%	B
時間 2 分	3%	A	97%	B	
時間 25 分	40%	A	60%	B	
時間 30 分	97%	A	3%	B	
時間 32 分	97%	A	3%	B	
検出:	210 nm				

10

【0450】

方法 3 A

カップリングを、工程 3 における C B Z で保護されたアミノ酸を使用して、方法 3 に記載したように行った。更なる C B Z 脱保護工程（工程 5 A）が、工程 6 の前に含まれていた。

20

【0451】

工程 5 A - C B Z 脱保護：

工程 5 からの保護された中間体（0.0573 mmol）及び 10 % Pd / C ペースト（10 mg）の、エタノール（4 mL）中の混合物を、18 時間、水素の雰囲気下で撹拌した。更なる 10 % Pd / C ペースト（10 mg）を加え、そして撹拌を更に 24 時間続けた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、そして濾過ケーキをエタノール（2 x）で洗浄した。混合した有機物を蒸発して、粗製の油状物を得た。これを、逆相分離用クロマトグラフィーによって、方法 3 工程 6 の条件を使用して精製して、所望の生成物を無色のガラス状物（20 %）として得た。（m/z [M + H]⁺ は LCMS スペクトル中で検出可能）。

30

【0452】

方法 3 B

方法 3 B は、方法 3 A の工程 1 - 2 からなり、BOC 保護された PMBN（中間体 2）のカップリングがそれに続いて、保護されたデカペプチドが得られる。方法 3 A に続く脱保護、C B Z 脱保護のための工程 5 A 及び Boc 脱保護のための工程 6 は、所望の化合物を与えた。

【0453】

酢酸塩の一般的調製

TFA 塩（50 mg）を、水中に溶解し、そして 1 M の NaHCO₃ で pH 9 にした。次いで混合物を 1 g の C18 SPE カラムを通過させ、水（20 mL）で、続いて 80 % メタノール / 水によって溶出した。生成物を含有する画分をプールし、0.1 M の酢酸（10 当量）で処理した。溶液を減圧下で濃縮し、次いで一晩凍結乾燥して、酢酸塩を白色の固体として得た。化合物の純度は、HPLC によって、表 2 に概略示したような条件を使用して評価した。

40

【0454】

酢酸塩の別の調製

TFA 塩（200 mg）を、水（0.5 mg）中に溶解し、そして AG1 - X2 樹脂（BioRad）（1 g、酢酸塩型、水中の 10 % 酢酸で、続いて水中の 1 % 酢酸で予備洗浄）のカラムに適用した。カラムを水（8 mL）で溶出し、そして溶出物を減圧下で濃縮

50

し、次いで一晩凍結乾燥して、酢酸塩を、白色の固体 (1 4 m g) として得た。化合物の純度を、 ^1H NMR 及び HPLC によって、表 2 に概略記載した条件を使用して評価した。

【 0 4 5 5 】

カルボン酸の合成

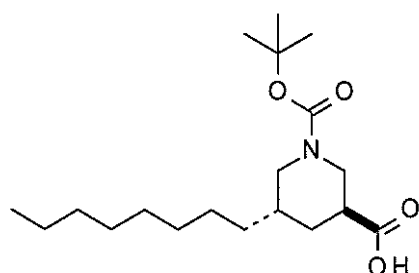
ポリミキシン誘導体の構築のために使用されるカルボン酸を、商業的供給源経由で、又は当業者にとって既知の方法を使用して調製するかのいずれかにより確保した。以下のカルボン酸の実験の詳細は、本発明の化合物の合成において使用される類似の酸の中間体の合成のための代表的な例として役立つ。

【 0 4 5 6 】

Trans - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オクチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (相対立体化学)

【 0 4 5 7 】

【 化 3 5 】



【 0 4 5 8 】

(i) - 5 - オクタ - 1 - イニルピリジン - 3 - カルボン酸エチル

5 - プロモニコチン酸エチル (1 . 1 5 g 、 5 . 0 m m o l) の酢酸エチル (2 0 m l) 中の窒素下の溶液に、トリエチルアミン (1 . 1 m L 、 7 . 5 m m o l) 、 1 - オクチン (1 . 1 m L 、 7 . 5 m m o l) 、 二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1 7 6 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 及びヨウ化銅 (1 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 5 0 で 1 6 時間攪拌し、次いで吸引下でセライトを通して濾過し、そして酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液を減圧下で蒸発した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の 0 - 5 0 % 酢酸エチルで溶出して精製して、表題化合物 (1 . 2 0 g 、 9 3 %) を得た。m / z 2 6 0 (M H +) 、 C 1 6 H 2 1 N O 2 の正確な質量は 2 5 9 . 1 5 7 。

【 0 4 5 9 】

(i i) - 5 - オクチルピペリジン - 3 - カルボン酸エチル

5 - オクタ - 1 - イニルピリジン - 3 - カルボン酸エチル (1 . 2 0 g 、 4 . 6 0 m m o l) の酢酸 (1 0 0 m L) 中の溶液に、酸化白金 (1 0 0 m g) を加えた。反応混合物を 1 6 時間水素化し、次いで吸引下でセライトを通して濾過し、そして酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液を減圧で蒸発し、そして次いで残渣を酢酸エチル及び水間に分配した。水層の pH を . 8 8 0 アンモニアの添加によって pH 1 0 に調節した。層の分離後、水相を酢酸エチルで再抽出し、そして次いで混合した有機層を疎水性フリットを通過させた。溶媒を減圧で蒸発し、そして残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル中の 0 - 1 0 0 % の (8 0 : 2 0 : 2 の酢酸エチル : メタノール : . 8 8 0 アンモニア) で溶出して精製して、5 - オクチルピペリジン - 3 - カルボン酸エチル (8 7 6 m g 、 7 1 %) を得た。m / z 2 7 0 (M H +) 、 C 1 6 H 3 1 N O 2 の正確な質量は 2 6 9 . 2 3 5 。

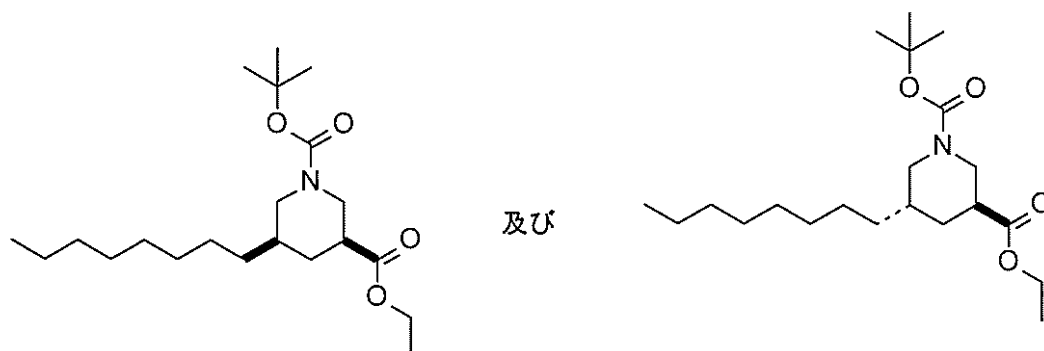
【 0 4 6 0 】

(i i i) - Cis - 5 - オクチルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 O 1 - tert - ブチル O 3 - エチル及び trans - 5 - オクチルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン

酸O1 - tert - ブチルO3 - エチル (相対立体化学)

【 0 4 6 1 】

【 化 3 6 】



10

【 0 4 6 2 】

5 - オクチルピペリジン - 3 - カルボン酸エチル (870 mg、3.20 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (680 μ L、4.8 mmol) を、続いて二炭酸ジ - tert - ブチル (1.06 g、4.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、そして次いで減圧で濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に溶解し、そして塩化アンモニウム溶液で洗浄した。層の分離後、水相をジエチルエーテルで再抽出した。混合した有機相を乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、そして減圧で濃縮した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の0 - 30 % のジエチルエーテルで溶出して精製した。溶出した最初の生成物 (470 mg、40 %) に cis 立体化学を割当てた { Syn Comm, 2008, 38, 2799 中のシクロヘキシル類似体と比較して }。m/z 314 ($\text{M} - \text{tBu}$) +。カラムの更なる溶出は、trans 誘導体 (333 mg、28 %) を与えた。m/z 314 ($\text{M} - \text{tBu}$) +。

20

【 0 4 6 3 】

(iv) - Trans - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オクチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (相対立体化学)

30

Trans - 5 - オクチルピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸O1 - tert - ブチルO3 - エチル (330 mg、0.89 mmol) のジオキサン (5 mL) 及び水 (2 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (76 mg、1.80 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、そして次いで更なる量の水酸化リチウム一水和物 (100 mg) で2日間処理した。反応混合物を減圧で濃縮し、そして残渣を酢酸エチル及び水間に分配した。水相を1 M の塩酸の添加によって酸性化し、そして生成物を酢酸エチル中に抽出した。有機相を疎水性フリットを通過させ、そして溶媒を減圧で蒸発して、表題化合物 (275 mg、91 %) を得た。m/z 342 (MH^+)、 $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ の正確な質量は341.257。

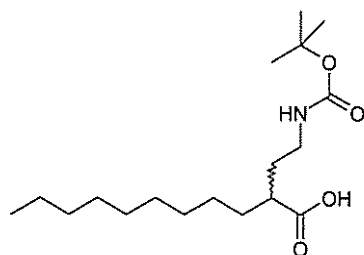
【 0 4 6 4 】

40

2 - (2 - Tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - ウンデカン酸

【 0 4 6 5 】

【化 37】



【0466】

10

(i) - 2 - シアノメチル - ウンデカン酸

THF (30 mL) を、n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 2.5 M、9.4 mL、23.5 mmol) の -78 の撹拌された溶液に加えた。この溶液に、ジエチルアミン (0.5 mL、4.8 mmol) を2分かけて加えた。溶液を 0 に15分間で温め、次いで -78 に再冷却した。ウンデカン酸 (2.0 g、10.7 mmol) の THF 20 mL 中の溶液を20分かけて加えた。得られた混合物を 0 に30分で温めて、溶液を得た。溶液を -78 に再冷却し、そして次いでこの撹拌された混合物に、プロモアセトニトリル (0.75 mL、10.7 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を25分かけて加えた。混合物を -78 で30分間撹拌し、次いで周囲温度に温め、そして21時間撹拌したままにした。この時間後、混合物を水 (250 mL) のゆっくりした添加でクエンチして、pH 14 を持つ混合物を得た。混合物をジエチルエーテル (2 x 150 mL) で、乳化を最小にするために少量の食塩水を加えながら抽出した。これらの抽出物を廃棄した。抽出からの水相を濃塩酸 (概略 1.5 mL) で pH 1 に酸性化し、そして酢酸エチル (2 x 150 mL) で抽出した。抽出中に形成した乳液をセライトを通す濾過によって綺麗にした。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、そして真空中で褐色の油状物まで蒸発した。油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、アセトン/トルエンの勾配で溶出して精製して、表題生成物をオフホワイト色の固体 (0.36 g、1.6 mmol、15%)、m/z 226 (MH⁺) として得た。C₁₃H₂₃NO₂ の正確な質量は 225.17。

20

【0467】

30

(ii) - 2 - (2 - Tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - ウンデカン酸

塩化ニッケル六水和物 (609 mg、2.6 mmol) を、2 - シアノメチル - ウンデカン酸 (577 mg、2.6 mmol) のメタノール (50 mL) 中の周囲温度の撹拌された溶液に加えて、溶液を得た。N₂ 下の氷浴で冷却されたこの溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (688 mg、18.2 mmol) を10分かけて分割して加えた。黒色の混合物を周囲温度で16時間撹拌し、次いで吸引下でセライトを通して濾過し、そしてメタノール (2 x 15 mL) で完全に洗浄した。濾液及び洗液を白色の固体 (2.6 g) まで蒸発し、これを10分間ジクロロメタン/メタノール (3:1) (25 mL) の混合物と共に撹拌し、そして再び濾過した。濾液を蒸発して、白色の固体を得て、これを真空下で1時間乾燥した (1.89 g)。この固体をメタノール (30 mL) 中に再溶解し、そして撹拌された溶液に、トリエチルアミン (0.67 mL、4.8 mmol) を、そして次いで二炭酸ジ - tert - ブチル (590 mg、2.7 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液を加え、そして全体の混合物を16時間撹拌した。この時間後、混合物を蒸発し、そして残渣を水 (40 mL) 中に再溶解して、pH 11 を持つ溶液を得た。溶液をジエチルエーテル (30 mL) で抽出し、そして抽出物を廃棄した。水相を1 M の塩酸 (概略 9.5 mL) の添加によって pH 4 に酸性化し、そして酢酸エチル (2 x 30 mL) 及びジクロロメタン (30 mL) で抽出した。混合した抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、そして油状物まで蒸発した。この物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、ジエチルエーテル/イソ - ヘキサンの勾配で溶出して精製して、表題化合物を、無色の油

40

50

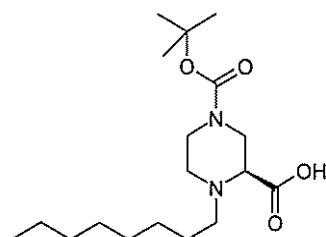
状物 (309 mg、0.94 mmol、36%)、 m/z 330 (MH^+) として得た。
 $C_{18}H_{35}NO_4$ の正確な質量は 329.26。

【0468】

(S)-4-オクチル-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

【0469】

【化38】



10

【0470】

オクタノール (0.68 mL、4.3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中の溶液を、(S)-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (1.0 g、4.3 mmol) のテトラヒドロフラン (115 mL) 中の撹拌された溶液に加えた。酢酸 (0.9 mL、15.8 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を 30 分間撹拌した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.37 g、6.5 mmol) を 5 分かけて分割して加え、そして混合物を 18 時間撹拌した。次いで混合物をセライトを通して濾過し、そして濾液を油状物 (1.47 g) まで蒸発した。油状物をジエチルエーテル (20 mL) と共に撹拌し、そして不溶性の固体を濾過して除去し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、メタノール/酢酸エチルの勾配で溶出して精製して、表題化合物を白色の固体 (287 mg、0.84 mmol、19%)、 m/z 343 (MH^+) として得た。 $C_{18}H_{34}N_2O_4$ の正確な質量は 342.25。

20

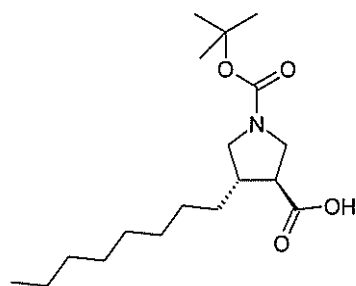
【0471】

ラセミの trans-4-オクチル-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

30

【0472】

【化39】



40

【0473】

(i) - ラセミの trans-1-ベンジル-4-オクチル-ピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

ベンジル-メトキシメチル-トリメチルシラニルメチル-アミン (0.53 mL、2.1 mmol) を、(E)-ウンデカ-2-エン酸エチルエステル (合成のために J. Org. Chem., 2007, 72(17), 6628-30 を参照されたい) (400 mg、1.9 mmol) の乾燥トルエン (4 mL) 中の N_2 下の撹拌された溶液に加えた。この撹拌された溶液に、トリフルオロ酢酸 (70 μ L、0.95 mmol) を加え、そして撹拌された溶液を 50 で 17 時間 N_2 下で加熱した。この時間後、反応混合物を炭酸

50

水素ナトリウム飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、そして酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。混合した抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、そしてオレンジ色の油状物まで蒸発した。油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、ジエチルエーテル/イソヘキサン の勾配で溶出して精製して、表題化合物を、無色の油状物 (300 mg、0.87 mmol、46%)、 m/z 346 (MH^+) として得た。 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ の正確な質量は 345.27。

【0474】

(ii) - ラセミの trans 4 - オクチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

エタノール (4.9 mL) 及びギ酸 (2.1 mL) 中のラセミの trans 1 - ベンジル - 4 - オクチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (330 mg、1.0 mmol) 中の 30% Pd/C (330 mg) の懸濁液を、 N_2 下で 22 時間周囲温度で撹拌した。この時間後、混合物をセライトを通して濾過し、そして濾液を残渣まで蒸発した。これを酢酸エチル (20 mL) 中に再溶解し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (20 mL) で洗浄した。後者を酢酸エチル (2 × 20 mL) で再抽出し、そして混合した抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、そして蒸発して、表題化合物を、無色の油状物 (174 mg、0.68 mmol、68%)、 m/z 256 (MH^+) として得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ の正確な質量は 255.22。

【0475】

(iii) - ラセミの trans 4 - オクチル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

トリエチルアミン (114 μL 、0.82 mmol) 及び二炭酸ジ - tert - ブチル (178 mg、0.82 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液を、ラセミの trans 4 - オクチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (174 mg、0.68 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 中の撹拌された溶液に連続して加えた。溶液を 20 時間撹拌した後、これをジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、そして溶液を塩化アンモニウムの飽和溶液 (30 mL) で洗浄した。後者をジエチルエーテル (20 mL) で再抽出し、そして混合した抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、そして無色の油状物まで蒸発した。油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/イソヘキサンの勾配で溶出して精製して、表題化合物を、油状物 (196 mg、0.55 mmol、81%)、 m/z 356 (MH^+) として得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ の正確な質量は 355.27。

【0476】

(iv) - ラセミの trans 4 - オクチル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル

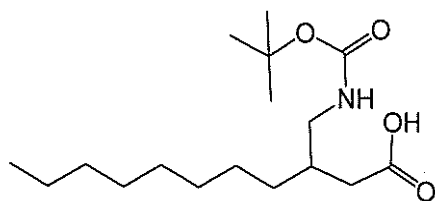
水酸化リチウム水和物 (81 mg、1.9 mmol) の水 (1.5 mL) 中の溶液を、ラセミの trans 4 - オクチル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル (228 mg、0.64 mmol) のメタノール (6 mL) 中の周囲温度の撹拌された溶液に加えた。溶液を 17 時間撹拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、そして 1 M の塩酸 (1.85 mL) で pH 2 に調節した。得られた乳白色の混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出し、そして混合した抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、そして蒸発して、表題化合物を、無色の油状物 (193 mg、0.59 mmol、92%)、 m/z 328 (MH^+) として得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ は、327.24 を必要とする。

【0477】

Tert - ブトキシカルボニル - 3 - アミノメチルウンデカン酸

【0478】

【化 40】



【0479】

(i) - 3-ニトロメチルウンデカン酸エチルエステル

10

(E) - ウンデカ - 2 - エン酸エチルエステル (1.46 g、6.8 mmol) のアセトニトリル (5.84 mL) 中の溶液に、ニトロメタン (1.86 mL、34.3 mmol) 及び DBU (1.05 mL、7.0 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 65 で 4 時間加熱し、冷却し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL) 及び水 (20 mL) 間に分配した。水層を酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出した。混合した有機抽出物を 0.1 M の HCl (30 mL)、水 (30 mL) 及び食塩水 (30 mL) で更に洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を自動化フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 - 80 % 酢酸エチルで溶出して精製した。画分を単離し、そして濃縮して、無色の油状物を残した。収率 0.48 g、26 %。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 0.82 (t, 3H, CH₃), 1.25 (m, 16H, CH₂), 1.42 (m, 3H, CH₃), 2.42 (m, 2H, CH₂), 2.62 (m, 1H, CH), 4.19 (m, 2H, CH₂), 4.46 (m, 2H, CH₂)。 20

【0480】

(ii) - 3-アミノメチルウンデカン酸エチルエステル

3-ニトロメチルウンデカン酸エチルエステル (200 mg、0.73 mmol) の酢酸 (5 mL) 中の溶液に、室温で THF (10.52 mL)、水 (2.1 mL)、濃 HCl (820 µL) を、そして Zn 末 (600 mg、9.2 mmol) を分割して加えた。反応混合物を 2.5 時間激しく撹拌した。次いで懸濁液を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。残渣を DCM (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を単離し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、酢酸塩を残した。収率 150 mg、88 %。m/z 244.2 (MH⁺)。C₁₄H₂₉NO₂ は、243.22 を必要とする。 30

【0481】

(iii) - Tert - ブトキシカルボニル - 3 - アミノメチルウンデカン酸エチルエステル

3-アミノメチルウンデカン酸エチルエステル (150 mg、0.6 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (170 µL、1.2 mmol) を加えた。10 分後、二炭酸ジ - tert - ブチル (147 mg、0.67 mmol) を加え、そして反応混合物を 6 時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発した；粗製の物質を水 (20 mL) 中に再溶解し、そして DCM (20 mL) で抽出した。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗製の物質を自動化フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 - 80 % 酢酸エチルで溶出して精製した。画分を単離し、そして蒸発して、無色の油状物を残した。収率 70 mg、33 %。m/z (MH⁺)。C₁₉H₃₇NO₄ は、343.27 を必要とする。 40

【0482】

(iv) - Tert - ブトキシカルボニル - 3 - アミノメチルウンデカン酸

Tert - ブトキシカルボニル - 3 - アミノメチルウンデカン酸エチルエステル (70 mg、0.2 mmol) を、THF (600 µL) 中に溶解した。溶液に、1 M の NaOH (4 mL) を加え、そして反応物を室温で 16 時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮 50

し、水 (2 0 m L) 中に再溶解し、そして D C M (2 0 m L) で抽出した。水層を単離し、1 M の H C l を使用して p H 1 に酸性化し、そして D C M (2 0 m L) で抽出した。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、黄色の油状物を残した。収率 4 0 m g 、 6 3 % 。 m/z 3 1 6 . 6 3 (MH^+) 。 $C_{17}H_{33}NO_4$ は、3 1 5 . 2 4 を必要とする。

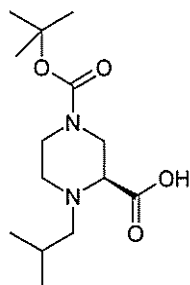
【 0 4 8 3 】

(S) - 4 - イソブチル - ピペラジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル

【 0 4 8 4 】

【 化 4 1 】

10



【 0 4 8 5 】

20

表題化合物を、イソ - ブチルアルデヒド及び (S) - ピペラジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステルから、(S) - 4 - オクチル - ピペラジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステルのために記載した方法を使用して、4 3 % の収率で調製した。 m/z 2 8 7 (MH^+) 、 $C_{14}H_{26}N_2O_4$ は、2 8 6 . 1 9 を必要とする。

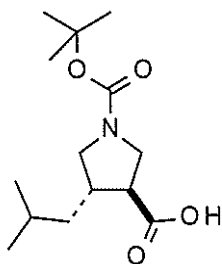
【 0 4 8 6 】

ラセミの t r a n s - 4 - イソブチル - ピロリジン - 1 , 3 - カルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル

【 0 4 8 7 】

【 化 4 2 】

30



【 0 4 8 8 】

表題化合物を、(E) - 5 - メチル - ヘキサ - 2 - エン酸エチルエステル (調製のために S y n t h e s i s 2 0 0 9 , 1 5 , 2 6 3 4 - 4 5 を参照されたい) から、ラセミの t r a n s 4 - オクチル - ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステルのために記載したものと類似の反応の順序によって調製した。

40

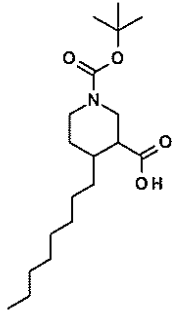
【 0 4 8 9 】

表題化合物に対して、 m/z 2 7 2 (MH^+) 、 $C_{14}H_{25}NO_4$ は、2 7 1 . 1 8 を必要とする。

1 - T e r t - ブトキシカルボニル - 4 - オクチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸

【 0 4 9 0 】

【化 4 3】



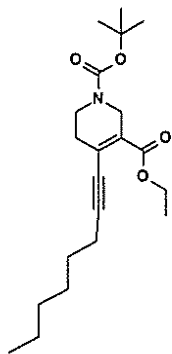
10

【 0 4 9 1】

(i) - 4 - オクタ - 1 - イニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチル 5 - エチル

【 0 4 9 2】

【化 4 4】



20

【 0 4 9 3】

4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチル 5 - エチル (U S 2 0 1 1 / 0 1 9 0 2 7 8) (6 2 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l) の酢酸エチル (1 5 m L) 中の溶液に、1 - オクチン (3 4 0 μ L 、 2 . 3 1 m m o l) 、トリエチルアミン (3 2 0 μ L 、 2 . 3 0 m m o l) 、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) (5 4 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l) 及びヨウ化銅 (3 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 5 0 で 4 時間攪拌し、次いで吸引下でセライトを通して濾過し、そして酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液を減圧で蒸発した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の 0 - 3 0 % 酢酸エチルで溶出して精製して、表題化合物 (3 6 4 m g 、 6 6 %) を得た。m / z 3 6 4 (M H +) 、 C 2 1 H 3 3 N O 4 の正確な質量は 3 6 3 . 2 4 1 。

30

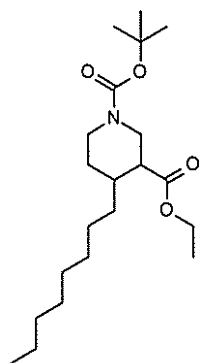
【 0 4 9 4】

(i i) - 4 - オクチルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチル 3 - エチル

40

【 0 4 9 5】

【化 4 5】



10

【 0 4 9 6 】

4 - オクタ - 1 - イニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 , 5 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 5 - エチル (3 6 0 m g 、 0 . 9 9 m m o l) の酢酸 (2 5 m L) 中の溶液に、酸化白金 (4 0 m g) を加えた。反応混合物を 1 6 時間水素化し、そして次いで、更なる量の酸化白金 (5 0 m g) を加え、そして更に 4 時間水素化した。次いで反応混合物を吸引下でセライトを通して濾過し、そして酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液を減圧で蒸発し、そして次いで、残渣を酢酸エチル及び水間に分配した。水層の pH を 8 8 0 アンモニアの添加によって pH 1 0 に調節した。層の分離後、水層を酢酸エチルで再抽出し、そして次いで混合した有機層を疎水性フリットを通過させた。溶媒を減圧で蒸発し、そして残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の 0 - 3 0 % 酢酸エチルで溶出して精製して、表題化合物 { 相対立体化学、cis と推定 } (1 3 3 m g 、 3 6 %) を得た。m / z 3 7 0 (M H +) 、 C 2 1 H 3 9 N O 4 の正確な質量は 3 6 9 . 2 8 8 。

20

【 0 4 9 7 】

(i i i) 1 - Tert - ブトキシカルボニル - 4 - オクチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸

4 - オクチルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 O 1 - tert - ブチル O 3 - エチル (1 1 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m L) 及びメタノール (2 m L) 中の溶液に、2 M の水酸化ナトリウム溶液 (2 m L) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、そして次いで、減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチル及び水間に分配し、そして pH を 1 M の塩酸の添加によって 2 に調節した。層の分離後、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、表題化合物 (1 0 2 m g 、 1 0 0 %) を得た。m / z 3 4 2 (M H +) 、 C 1 9 H 3 5 N O 4 の正確な質量は 3 4 1 . 2 5 7 。

30

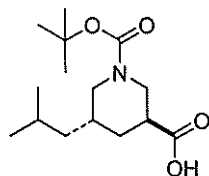
【 0 4 9 8 】

ラセミの trans - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - イソブチルピペリジン - 3 - カルボン酸

40

【 0 4 9 9 】

【化 4 6】



【 0 5 0 0 】

(i) - 5 - イソブチル - ニコチン酸エチルエステル

50

塩化イソブチルマグネシウム (THF 中の 2 M の溶液) (9.25 mL、18.52 mmol) を、臭化亜鉛 (4.17 g、18.52 mmol) の THF (30 mL) 中の 0 の N₂ 下の溶液に、滴下により加え、そして得られた懸濁液を 30 分間攪拌した。混合物を -78 に冷却し、そしてジクロロメタンと複合体を形成した [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (252 mg、0.309 mmol) を、続いて 5 - ブロモ - ニコチン酸エチルエステル (1.42 g、6.17 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を加えた。5 分後、反応物を室温まで温まらせ、そして攪拌を 3 時間続けた。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、そして相を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、そして混合した有機層を乾燥 (MgSO₄) し、そして溶媒を蒸発して、粗製の油状物を得た。これを、Biotage SP4 の 50 g の SNAP カートリッジによって、0 ないし 50 % EtOAc / i - ヘキサンで溶出して精製して、5 - イソブチル - ニコチン酸イソブチルエステル (365 mg) を、続いて 5 - イソブチル - ニコチン酸エチルエステル (576 mg) を得た。

【0501】

5 - イソブチル - ニコチン酸イソブチルエステル: ¹H NMR (CDCl₃) 9.10 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 4.15 (2H, d), 2.55 (2H, d), 2.10 (1H, sept), 1.95 (1H, sept), 1.05 (6H, d), 0.95 (6H, d)。

【0502】

5 - イソブチル - ニコチン酸エチルエステル: ¹H NMR (CDCl₃) 9.05 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.10 (1H, s), 4.45 (2H, q), 2.55 (2H, d), 1.90 (1H, sept), 1.45 (3H, t), 0.95 (6H, d)。

【0503】

(ii) - ラセミの trans - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - イソブチルピペリジン - 3 - カルボン酸

表題化合物を、5 - イソブチル - ニコチン酸エチルエステルから、trans - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - オクチル 3 - カルボン酸のために記載したものと同一条件下で調製した。m/z (ES⁻) 284 (M - H)。C₁₅H₂₇NO₄ は: 285.19 を必要とする。

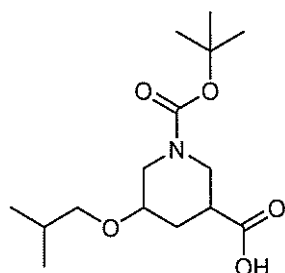
【0504】

化合物の trans 幾何配置は、表題化合物の脱保護された形態の NMR 分析から確認した。

1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - イソブトキシ - ピペリジン - 3 - カルボン酸

【0505】

【化 47】



【0506】

(i) - 5 - イソブトキシピリジン - 3 - カルボン酸メチル

5 - ヒドロキシニコチン酸メチル (1.5 g、9.80 mmol) のジメチルホルムアミド (20 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (2.7 g、19.6 mmol) 及び 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (1.2 mL、11.0 mmol) を加えた。反応混合物を 8

10

20

30

40

50

0 で5時間攪拌し、そして次いで、室温まで冷却させた。混合物を減圧で濃縮し、そして残渣を酢酸エチル及び水間に分配した。層の分離後、水相を酢酸エチルで再抽出した。混合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧で蒸発した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の0 - 100%酢酸エチルで溶出して試製して、表題化合物(1.29g、63%)を得た。 m/z 210 (MH^+)、 $C_{11}H_{15}NO_3$ の正確な質量は209.105。

【0507】

(ii) - 5 - イソプトキシピペリジン - 3 - カルボン酸メチル

5 - イソプトキシピリジン - 3 - カルボン酸メチル(1.5g、7.18mmol)の酢酸(50mL)中の溶液に、酸化白金(100mg)を加えた。反応混合物を3日間水素化し、そして次いで、更なる量の酸化白金(50mg)を加え、そして混合物を更に5時間水素化した。次いで反応混合物を吸引下でセライトを通して濾過し、そして酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液を減圧で蒸発し、そして次いで、残渣を酢酸エチル及び水間に分配した。水層のpHを8.80のアンモニアの添加によってpH10に調節した。層の分離後、水相を酢酸エチルで再抽出し、そして次いで、混合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして次いで濾過した。溶媒を減圧で蒸発して、粗製の表題化合物(961mg)を得た。 m/z 216 (MH^+)、 $C_{11}H_{21}NO_3$ の正確な質量は215.152。

【0508】

(iii) - 5 - イソプトキシピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸1 - (tert - ブチル)3 - メチル

5 - イソプトキシピペリジン - 3 - カルボン酸メチル(960mg、4.49mmol)のジクロロメタン(50mL)中の溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル(1.1g、5.04mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、そして次いで減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の0 - 100%のジエチルエーテルで溶出して精製して、表題化合物(665mg、47%)を得た。 m/z 260 ($MH^+ - tBu$)、 $C_{12}H_{21}NO_5$ の正確な質量は、259.142。

【0509】

(iv) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - イソプトキシ - ピペリジン - 3 - カルボン酸

5 - イソプトキシピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸1 - (tert - ブチル)3 - メチル(660mg、2.1mmol)のジオキサン(5mL)及び水(2.5mL)中の溶液に、水酸化リチウム水和物(266mg、6.33mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、そして次いで、減圧で部分的に濃縮した。残渣を酢酸エチル及び水間に分配し、そして水層のpHを1Mの塩酸の添加によってpH1に調節した。層の分離後、水相を酢酸エチルで再抽出した。混合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、表題化合物(348mg、55%)を得た。 m/z 302 (MH^+)、 $C_{15}H_{27}NO_5$ の正確な質量は、301.189。

【0510】

(3RS, 5SR) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - (イソブチルカルバモイル)ピペリジン - 3 - カルボン酸

【0511】

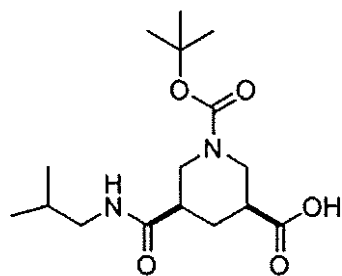
10

20

30

40

【化 4 8】



10

【0512】

2, 4 - ジオキソ - 3 - オキサ - 7 - アザ - ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (合成のためには US 2 0 0 8 / 0 3 1 9 0 1 8 A 1 を参照されたい) (7 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) の T H F (5 m L) 中の溶液に、イソブチルアミン (2 7 μ L 、 0 . 2 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌したままにした。次いで反応混合物を乾燥状態まで蒸発して、淡黄色の固体 (収量 9 0 m g 、 定量的) 残し、 m/z 3 2 9 . 0 (MH^+) 、 $C_{16}H_{28}N_2O_5$ は、3 2 8 . 2 0 を必要とした。

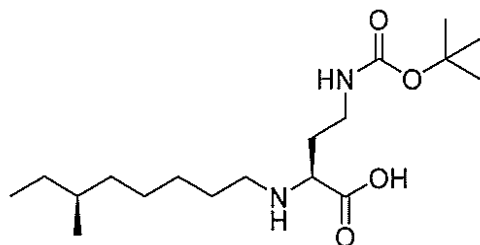
【0513】

(S) - 4 - ((T e r t - ブトキシカルボニル) アミノ - 2 - (((S) - 6 - メチルオクチル) アミノ) ブタン酸

20

【0514】

【化 4 9】



30

【0515】

(i) - (S) - 6 メチルオクタノール

窒素ガスの雰囲気下で、DCM (3 m L) 中の (S) - (+) - 6 - メチル - 1 - オクタノール (1 9 7 m g 、 1 . 3 6 m m o l) [T C I L t d] を、0 . 3 M のデスマーチンベルヨージナン溶液 (5 m L 、 1 . 5 m m o l) に滴下により室温で加えた。反応混合物を 1 . 5 時間周囲温度で撹拌した。反応混合物を蒸発し、そしてエーテル (5 0 m L) 中に再懸濁し、そして濾過した。濾液を蒸発して、無色の油状物を残した。油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによってヘキサン / 酢酸エチルの勾配で溶出して精製して、表題化合物を、無色の油状物 (8 0 m g 、 4 1 %) として得た。

40

【0516】

(i i) - (S) - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((S) - 6 - メチルオクチル) アミノ) ブタン酸メチル

(S) - 6 メチルオクタノールを、(S) - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アミノブタン酸メチルと、(S) - 4 - オクチル - ピペラジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステルのために記載したような還元的アルキル化法を使用して反応させた。表題化合物を、白色の固体 (8 0 m g 、 4 2 %) m/z 3 5 9 . 2 (MH^+) として得た。 $C_{19}H_{38}N_2O_4$ の正確な質量は 3 5 8 . 2 8 。

【0517】

(S) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ - 2 - ((S) - 6 - メチル

50

オクチル) アミノ) ブタン酸

(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((S) - 6 - メチルオクチル) アミノ) ブタン酸メチル (80 mg、0.22 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液に、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム (11 mg、0.44 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、そして残渣を酢酸エチル及び水間に分配した。水相を 1 M の塩酸の添加によって酸性化し、そして生成物を酢酸エチル中に抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濾液を減圧で蒸発して、表題化合物 (50 mg、66%)、(MH⁺) を得て、m/z 345.2、C₁₈H₃₆N₂O₄ の正確な質量は 344.27 であった。

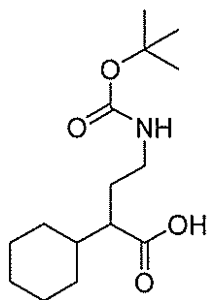
【0518】

10

4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘキシルブタン酸

【0519】

【化50】



20

【0520】

酸化白金 (80 mg、0.28 mmol) の酢酸 (2 mL) 中の懸濁液を、4 - Boc - アミノ - 2 - フェニル - 酪酸 (300 mg、1.07 mmol) の酢酸 (20 mL) 中の撹拌された溶液に加えた。反応物を 24 時間周囲温度及び常圧で水素化した。反応混合物をセライトを通して濾過し、そして酢酸 (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧で蒸発して、黄色の油状物 (300 mg、98%) を残した。m/z 285.9 (M⁺)、C₁₅H₂₇NO₄ の正確な質量は 285.19。

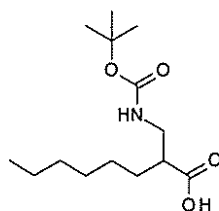
【0521】

30

2 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ) メチル] オクタン酸

【0522】

【化51】



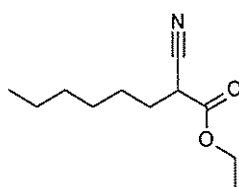
40

【0523】

(i) 2 - シアノオクタン酸エチル

【0524】

【化52】



50

【 0 5 2 5 】

シアノ酢酸エチル (2 m L 、 1 9 . 0 m m o l) 、 1 - ヨードヘキサン (3 . 0 m L 、 2 0 . 0 m m o l) 及び炭酸カリウム (2 . 7 6 g 、 2 0 . 0 m m o l) のアセトン (1 0 0 m L) 中の混合物を、還流で 4 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトを通して濾過し、そしてアセトンで洗浄した。濾液を減圧で蒸発し、そして次いでジクロロメタン及び塩化アンモニウム飽和溶液間に分配した。層の分離後、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧で濃縮した。精製物をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の 0 - 3 0 % 酢酸エチルで溶出して精製して、表題化合物を、無色の油状物 (2 . 2 9 g 、 6 1 %) として得た。m / z 1 9 8 (M H ⁺) 、 C ₁₁ H ₁₉ N O ₂ の正確な質量は 1 9 7 . 1 4 。

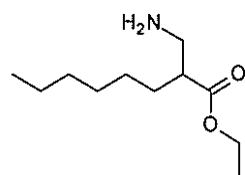
10

【 0 5 2 6 】

(i i) 2 - (アミノメチル) オクタン酸エチル

【 0 5 2 7 】

【 化 5 3 】



20

【 0 5 2 8 】

2 - シアノオクタン酸エチル (8 8 0 m g 、 4 . 4 7 m m o l) のメタノール (4 0 m L) 中の溶液に、塩化コバルト (1 . 1 4 g 、 8 . 7 6 m m o l) を加えた。混合物を 0 に冷却し、そして次いで水素化ホウ素ナトリウム (1 . 6 7 g 、 4 4 m m o l) で分割して処理した。添加が完了した後、反応混合物を室温に温め、そして更に 3 0 分間撹拌した。混合物を 1 M の塩酸でクエンチし、そして 2 分間撹拌した。次いで混合物を、 8 8 0 アンモニアの添加によって約 p H 1 1 に塩基性化し、そして生成物をジクロロメタン (× 4) 中に抽出した。混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製の表題化合物を、淡褐色の油状物 (7 7 5 m g 、 8 6 %) として得た。m / z 2 0 2 (M H ⁺) 、 C ₁₁ H ₂₃ N O ₂ の正確な質量は 2 0 1 . 1 7 。

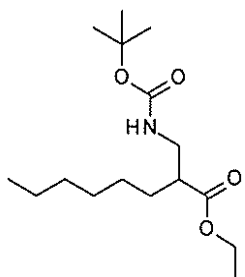
30

【 0 5 2 9 】

(i i i) 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル] オクタン酸エチル

【 0 5 3 0 】

【 化 5 4 】



40

【 0 5 3 1 】

2 - (アミノメチル) オクタン酸エチル (7 7 5 m g 、 3 . 8 6 m m o l) のジクロロメタン (5 0 m l) 中の溶液に、二炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 . 0 g 、 4 . 5 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌し、そして次いで減圧で濃縮した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、イソ - ヘキサン中の 0 - 2 0 % 酢酸エチルで溶出して精製して、表題化合物を、無色の油状物 (8 1 8 m g 、 7 1 %) として得た。m / z 2 4 6 (M - B O C) ⁺ 、 C ₁₆ H ₃₁ N O ₄ の正確な質量は 3 0 1 . 2 2 。

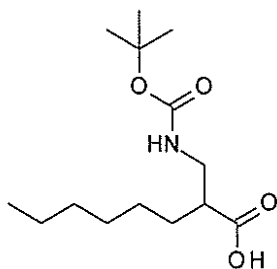
50

【 0 5 3 2 】

(i v) 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル] オクタン酸

【 0 5 3 3 】

【 化 5 5 】



10

【 0 5 3 4 】

2 - [(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル] オクタン酸エチル (8 1 6 m g 、 2 . 7 1 m m o l) のジオキサン (1 2 m L) 及び水 (6 m L) 中の溶液に、水酸化リチウム (3 5 0 m g 、 8 . 3 3 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、そして次いで、減圧で部分的に濃縮した。残渣をジエチルエーテル及び水間に分配し、そして pH を 1 M の塩酸の添加によって 1 に調節した。層の分離後、水相をジエチルエーテル (× 2) で再抽出した。混合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、無色の油状物 (7 1 5 m g 、 9 7 %) を得た。m / z 2 7 2 (M - H)⁻、C₁₄H₂₇NO₄の正確な質量は 2 7 3 . 1 9 。

20

【 0 5 3 5 】

合成実施例

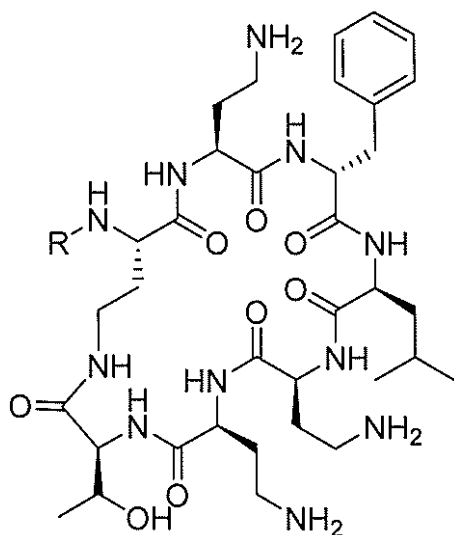
表 4 A は、本発明の実施例を含む。

全ての化合物は、他に規定しない限り、T F A 塩として単離された。化合物 D 9 、 D 1 1 、 D 1 5 及び D 2 5 は、更に本明細書中に記載される一般的方法によって酢酸塩としても調製した。表中の構造は、N 末端基 (R) 及びポリミキシン B ヘプタペプチド骨格 (以下の P M B H) 上の側鎖を示す。相対立体化学は、太線又は点線で示される。絶対立体化学は、太線の又は細切れの楔形の結合で示される。

【 0 5 3 6 】

30

【 化 5 6 】



40

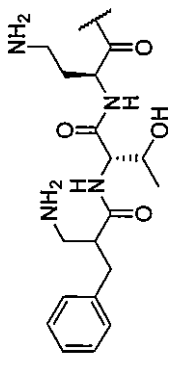
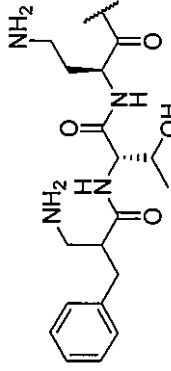
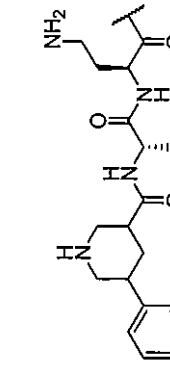
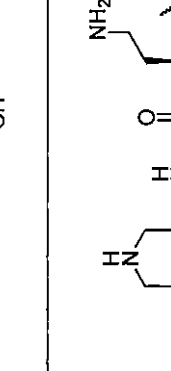
【 0 5 3 7 】

【表 1 1 - 1】

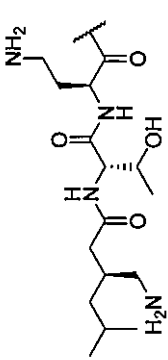
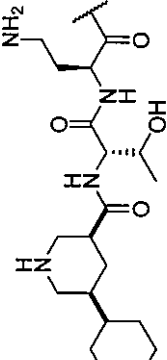
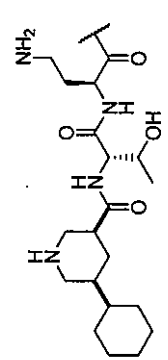
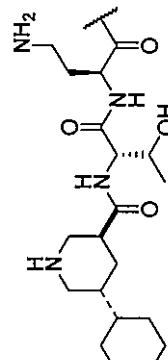
実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D1		C54H85N 15O12	1135.7	2A	中間体 7	trans-4-フェニルピロリジン-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド 異性体 1	5.13	1136 [MH+]
D2		C54H85N 15O12	1135.7	2A	中間体 7	trans-4-フェニルピロリジン-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド 異性体 2	5.23	1137 [MH+]
D3		C54H87N 15O12	1137.7	2A	中間体 7	4-アミノ-2-ベンジルブタノイルポリミキシン B ノナペプチド 異性体 1	5.17	1139 [MH+] 570 [M+2H] ²⁺
D4		C54H87N 15O12	1137.7	2A	中間体 7	4-アミノ-2-ベンジルブタノイルポリミキシン B ノナペプチド 異性体 2	5.44	1139 [MH+] 570 [M+2H] ²⁺

表 4A - 実施例化合物

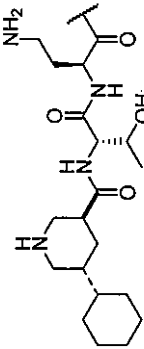
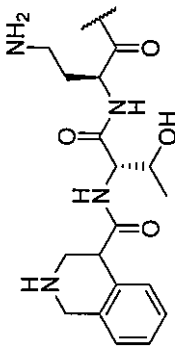
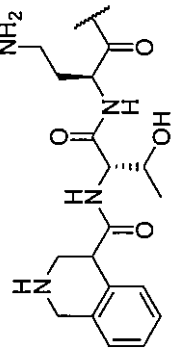
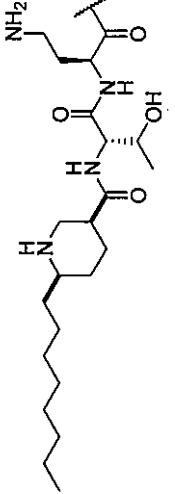
【表 1 1 - 2】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D5		C53H85N 15012	1123.7	2A	中間体 7	3-アミノ-2-ベンジル プロパノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.57	1124 [MH+] 563 [M+2H] ²⁺
D6		C53H85N 15012	1123.7	2A	中間体 7	3-アミノ-2-ベンジル プロパノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.83	1124 [MH+] 563 [M+2H] ²⁺
D7		C55H87N 15012	1149.7	2A	中間体 7	(5-フェニル-ピペリジ ン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.66	1151 [MH+]
D8		C55H87N 15012	1149.7	2A	中間体 7	(5-フェニル-ピペリジ ン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.93	1151 [MH+] 577 [M+2H] ²⁺

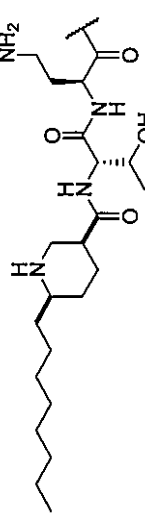
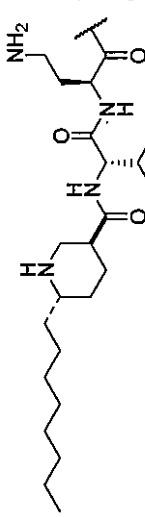
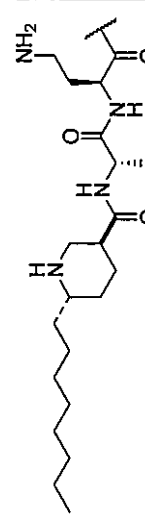
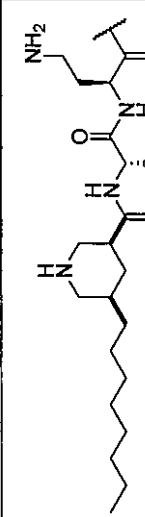
【表 1 1 - 3】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D9		C51H89N 15O12	1103.7	2A	中間体 7	3(S)-3-アミノメチル-5-メチルヘキサノイル ポリミキシン B ノナペプチド	5.29	1104 [MH+]
D10		C55H93N 15O12	1155.7	2A	中間体 7	(cis-5-シクロヘキシル- ピペリジン)-3-カルボニ ルポリミキシン B ノナペプチド異性体1	5.37	1157 [MH+] 579 [M+2H] ²⁺
D11		C55H93N 15O12	1155.7	2A	中間体 7	(cis-5-シクロヘキシル- ピペリジン)-3-カルボニ ルポリミキシン B ノナペプチド異性体2	5.79	1157 [MH+] 579 [M+2H] ²⁺
D12		C55H93N 15O12	1155.7	2A	中間体 7	(trans-5-シクロヘキシ ル-ピペリジン)-3-カル ボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体2	5.31	1157 [MH+] 579 [M+2H] ²⁺

【表 1 1 - 4】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D13		C55H93N 15O12	1155.7	2A	中間体 7	(trans-5-シクロヘキシル-2-ペリジン)-3-カルボニルボリミキシン B ノナペプチド異性体2	5.70	1157 [MH+] 579 [M+2H] ²⁺
D14		C53H83N 15O12	1121.6	2A	中間体 7	1,2,3,4-テトラヒドロインキノリン-4-カルボニルボリミキシン B ノナペプチド異性体1	4.90	1123 [MH+] 562 [M+2H] ²⁺
D15		C53H83N 15O12	1121.6	2A	中間体 7	1,2,3,4-テトラヒドロインキノリン-4-カルボニルボリミキシン B ノナペプチド異性体2	5.34	1122 [MH+] 561 [M+2H] ²⁺
D16		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(cis-6-オクチルピペリジン)-3-カルボニルボリミキシン B ノナペプチド異性体1	6.20	594 [M+2H] ²⁺

【表 1 1 - 5】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D17		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>cis</i> -6-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体2	6.60	1186 [MH+] 594 [M+2H] ²⁺
D18		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>trans</i> -6-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体1	6.37	594 [M+2H] ²⁺
D19		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>trans</i> -6-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体2	6.64	1186 [MH+] 594 [M+2H] ²⁺
D20		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>cis</i> -5-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体1	6.29	594 [M+2H] ²⁺

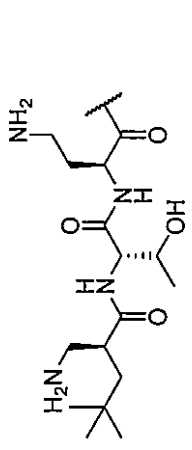
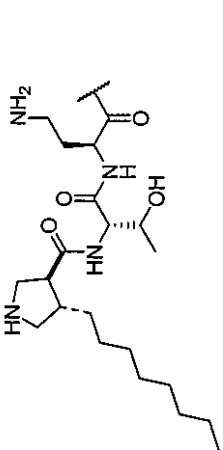
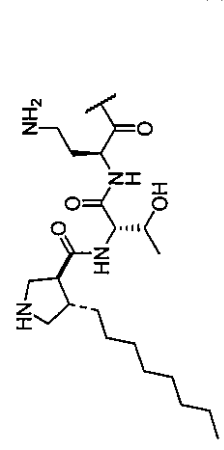
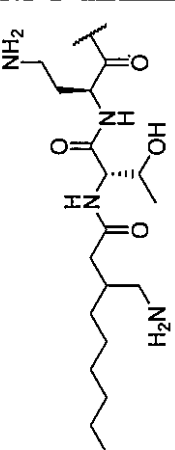
【表 1 1 - 6】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D21		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>cis</i> -5-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体2	6.75	1187 [MH ⁺]
D22		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>trans</i> -5-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体1	6.36	1187 [MH ⁺] 594 [M+2H] ²⁺
D23		C57H99N 15O12	1185.8	2A	中間体 7	(<i>trans</i> -5-オクチルピペリジン)-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体2	6.81	1186 [MH ⁺] 594 [M+2H] ²⁺
D24		C50H87N 15O12	1089.7	2A	中間体 7	2-アミノメチル-4-メチル ペンタノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体1	5.14	1090 [MH ⁺] 546 [M+2H] ²⁺

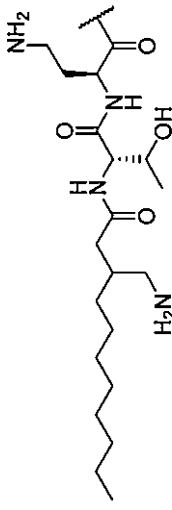
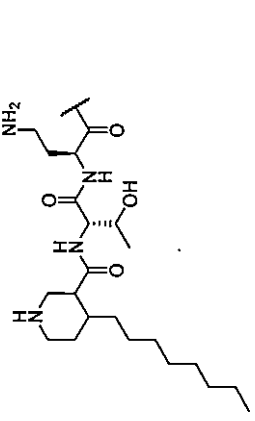
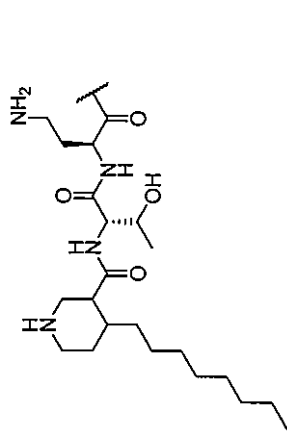
【表 1 1 - 7】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D25		C50H87N 15O12	1089.7	2A	中間体 7	2-アミノメチル-4-メチル ペンタノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.21	1090 [MH+] 546 [M+2H] ²⁺
D26		C56H99N 15O12	1173.8	2A	中間体 7	2-(2-アミノエチル)- ウンデカノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	6.62	1174 [MH+] 588 [M+2H] ²⁺
D27		C56H99N 15O12	1173.8	2A	中間体 7	2-(2-アミノエチル)- ウンデカノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	6.14	1175[MH+]] 588 [M+2H] ²⁺
D28		C56H98N 16O12	1186.8	2A	中間体 7	(S)-1-オクチル-ヒペラ ジン-2-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	5.99	1187 [MH+] 594 [M+2H] ²⁺

【表 1 1 - 8】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D29		C51H89N 15O12	1103.7	2A	中間体 7	(S)-2-アミノメチル-4-ジメチルペンタノイル ポリミキシン B ノナペプチド	5.36	1105 [MH+] 553 [M+2H] ²⁺
D30		C56H97N 15O12	1171.7	2A	中間体 7	trans-4-オクチルピロリジン-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体1	6.51	1173 [MH+] 587 [M+2H] ²⁺
D31		C56H97N 15O12	1171.7	2A	中間体 7	trans-4-オクチル ピロリジン-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体2	6.10	1173 [MH+] 587 [M+2H] ²⁺
D32		C55H97N 15O12	1159.7	2A	中間体 7	3-アミノメチル-ウンデカノイルポリミキシン B ノナペプチド異性体1	6.31	1161 [MH+] 581 [M+2H] ²⁺

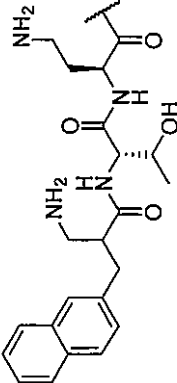
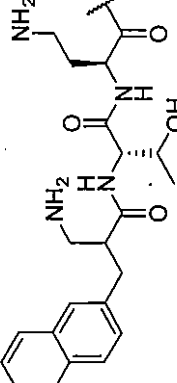
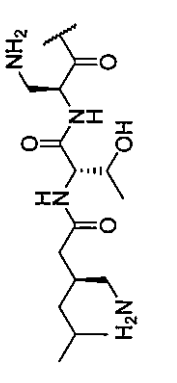
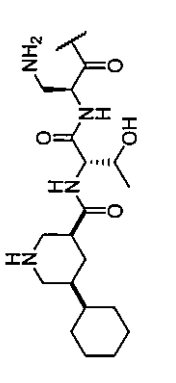
【表 1 1 - 9】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D33		C55H97N 15012	1159.7	2A	中間体 7	3-アミノメチル-ウンデカノイルポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	6.41	1161 [MH+] 581 [M+2H] ²⁺
D34		C57H99N 15012	1185.8	2A	中間体 7	4-オクタチルピペリジン-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	6.19	1187 [MH+] 594 [M+2H] ²⁺
D35		C57H99N 15012	1185.8	2A	中間体 7	4-オクタチルピペリジン-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	6.76	1187 [MH+] 594 [M+2H] ²⁺

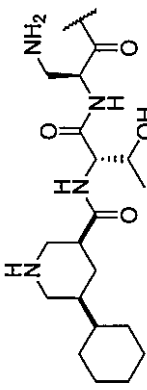
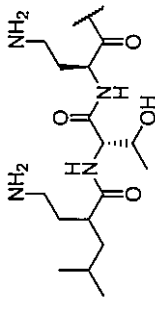
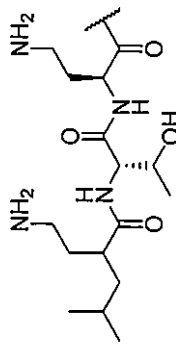
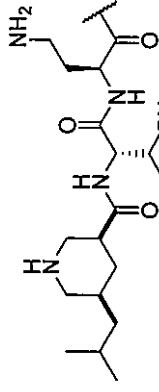
【表 1 1 - 1 0】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D36		C52H90N 16O12	1130.7	2A	中間体 7	(S)-1-(2-メチルプロピル)- <u>ピペラジン-2-カルボニル</u> ポリミキシン B ノナペプチド	5.28	1132 [MH+] 567 [M+2H] ²⁺
D37		C51H89N 15O12	1103.7	2A	中間体 7	3(R)-3-アミノメチル-5-メチルヘキサノイル ポリミキシン B ノナペプチド	5.28	553 [M+2H] ²⁺
D38		C52H89N 15O12	1115.7	2A	中間体 7	trans-4-(2-メチルプロピル) ピロリジン-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.18	1117 [MH+] 559 [M+2H] ²⁺
D39		C52H89N 15O12	1115.7	2A	中間体 7	trans-4-(2-メチルプロピル) ピロリジン-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.43	1117 [MH+] 559 [M+2H] ²⁺

【表 1 1 - 1 1】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D40		C57H87N 15012	1173.7	2A	中間体 7	2-アミノメチル-3-ナフト レン-2-イル-プロパノイ ルポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.60	1175[MH+]]
D41		C57H87N 15012	1173.7	2A	中間体 7	2-アミノメチル-3-ナフト レン-2-イル-プロパノイ ルポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.94	1175[MH+]]
D42		C50H87N 15012	1089.6	3	中間体 5	3(S)-3-アミノメチル-5- メチルヘキサノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.41	1090 [MH+] 546 [M+2H] ²⁺
D43		C54H91N 15012	1141.7	3	中間体 5	(cis-5-シクロヘキシル ピペリジン)-3-カルボニ ル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド異性体 1	5.61	1143 [MH+] 572 [M+2H] ²⁺

【表 1 1 - 1 2】

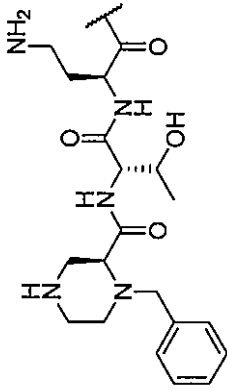
実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D44		C54H91N 15O12	1141.7	3	中間体 5	(<i>cis</i> -5-シクロヘキシル ピペリジン)-3-カルボニ ル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド異性体 1	5.94	1143 [MH+] 572 [M+2H] ²⁺
D45		C51H89N 15O12	1103.7	2A	中間体 7	2-(2-アミノエチル)-4-メ チルペンタノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.18	1104.6 [MH+]
D46		C51H89N 15O12	1103.7	2A	中間体 7	2-(2-アミノエチル)-4-メ チルペンタノイル ポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.40	1104.6 [MH+]
D47		C53H91N 15O12	1129.7	2A	中間体 7	(<i>cis</i> -5-(2-メチルプロピ ル) ピペリジン)-3-カル ボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.33	1130 [MH+] 566 [M+2H] ²⁺

【 0 5 5 0 】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D48		C53H91N 15O12	1129.7	2A	中間体 7	(<i>cis</i> -5-(2-メチルプロピル) ピペリジン)-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.61	1130 [MH+] 566 [M+2H] ²⁺
D49		C53H91N 15O12	1129.7	2A	中間体 7	(<i>trans</i> -5-(2-メチルプロピル) ピペリジン)-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体 1	5.25	1130 [MH+] 566 [M+2H] ²⁺
D50		C53H91N 15O12	1129.7	2A	中間体 7	(<i>trans</i> -5-(2-メチルプロピル) ピペリジン)-3-カルボニルポリミキシン B ノナペプチド異性体 2	5.58	1130 [MH+] 566 [M+2H] ²⁺
D51		C50H88N 16O12	1104.7	2A	中間体 7	(S)-2-(2-メチルプロピルアミノ) 3-アミノプロパノイルポリミキシン B ノナペプチド	5.23	1105 [MH+] 552 [M+2H] ²⁺

40

【表 1 1 - 1 4】

実施例	R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D52		C55H88N 16O12	1164.7	2A	中間体 7	(S)-1-ベンジルピペラジン-2-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	5.45	1166 [MH+] 583 [M+2H] ²⁺

【0 5 5 1】

比較体化合物は、ポリミキシン B (PMB)、C 1 (NAB - 739)、及び C 2 (C 50

10

20

30

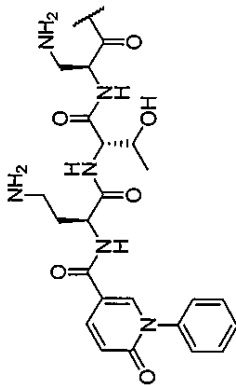
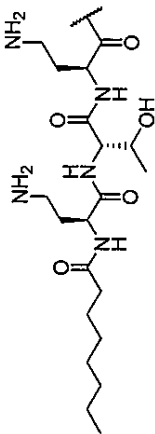
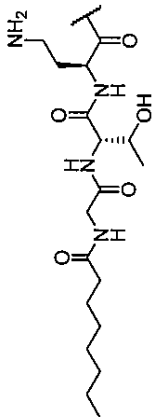
40

B - 1 8 2 , 8 0 4) であった。

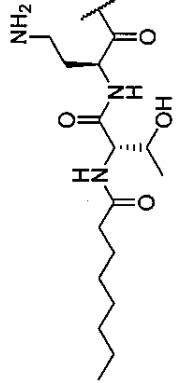
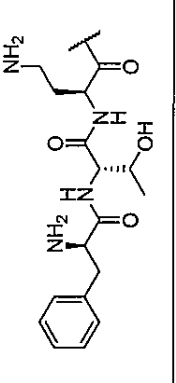
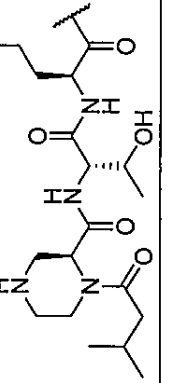
C B - 1 8 2 , 8 0 4 (C 2) は、アリール尿素置換基をN末端に持つポリミキシンドカペプチド誘導体であり、これは、ポリミキシンB (W O 2 0 1 0 / 0 7 5 4 1 6 の化合物5として示される) より低い毒性を有すると主張され、そして本発明人等によって調製された。C 1 も更に、自家で調製され、そしてN A B - 7 3 9 に対応した (V a a r a によって、例えばW O 2 0 0 8 / 0 1 7 7 3 に記載されているように) 。他の比較体化合物は、表 4 B に示すように自家で調製した。

【 0 5 5 2 】

表 4B - 更なる比較体化合物

実施例	-R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
CC3		C58H87N 17O14	1245.7	3B	中間体 5	T.M.Magee <i>et al.</i> , J. Med. Chem., 2013, 5079 中の化合物5x	5.24	1247 [MH+]
CC4		C55H96N 16O13	1189.5	3B	中間体 7	オクタノイルポリリミキン ン B デカペプチド	5.97	1190 [MH+] 595 [M+2H] ²⁺ 397 [M+3H] ³⁺
CC5		C53H91N 15O13	1146.4	3B	中間体 7	オクタノイル-Gly-ポリリ キシン B ノナペプチド	6.17	1147 [MH+]

【表 1 2 - 2】

実施例	-R	式	質量	調製法	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
CC6		C51H88H 14012	1088.7	1	中間体 2	オクタノイルポリロキシ ン B ノナペプチド 硫酸塩	6.29	1089.6 [MH+]
CC7		C52H83N 15012	1109.6	2A	中間体 7	D-Phe ポリロキシ ン B ノナペプチド	5.43	1110 [MH+] 555 [M+2H] ²⁺
CC8		C53H90N 16013	1158.7	2A	中間体 7	(S)-1-(3-メチルブタノイ ル)ピペラジン-2-カルボ ニルポリロキシ ン B ノナペプチド	5.30	1159 [MH+] 580 [M+2H] ²⁺

更なる合成実施例

表 4 C は、本発明の更なる化合物を含む。全ての化合物は、最後のカップリング工程でジシクロヘキシルカルボジイミドを使用する実施例 D 9 3 を除き、先に記載したように、一般的方法 2 A を使用して調製した。全ての化合物は T F A 塩として単離された。化合物 D 6 5、D 6 7、D 6 9、D 7 6、D 7 7、D 7 8、D 8 1 及び D 8 6 は、更に酢酸塩としても調製された。

【 0 5 5 5 】

構造は、N 末端基及びポリミキシン B 又はポリミキシン E ヘプタペプチド骨格（以下の P M B H 又は P M E H ）上の側鎖を示す。相対立体化学は、太線又は点線で示される。絶対立体化学は、太線の又は細切れの楔形の結合で示される。

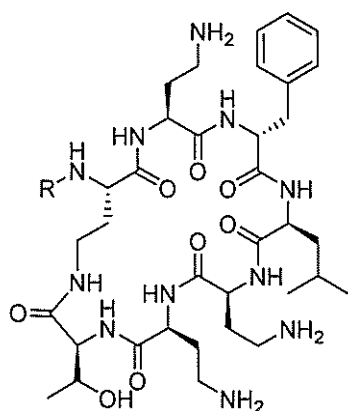
【 0 5 5 6 】

表 4 C において、骨格は、以下に示すようにポリミキシン B (“ B ”) 及びポリミキシン E (“ E ”) 骨格を指す。R - は、N 末端及びヘプタペプチド上の側鎖である。

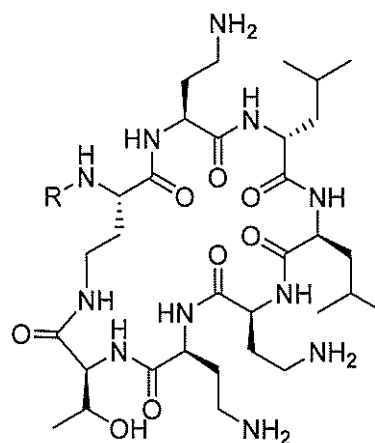
同様に、表 4 D において、骨格は、以下に示すようにポリミキシン B (“ B ”) 及びポリミキシン E (“ E ”) 骨格を指す。R - は、N 末端及びヘプタペプチド上の側鎖である。

【 0 5 5 7 】

【 化 5 7 】



ポリミキシンBヘプタペプチド骨格 (PMBH)



ポリミキシンEヘプタペプチド骨格(PMEH)

【 0 5 5 8 】

表 4 D : 全ての化合物は、T F A 塩として単離された。化合物 D 9 5、D 1 0 0、D 1 0 1、D 1 0 2、D 1 0 3、D 1 0 4、D 1 0 5、D 1 0 6、D 1 0 7、及び D 1 1 4 は、更に酢酸塩としても調製された。

【 0 5 5 9 】

【表 1 3 - 1】

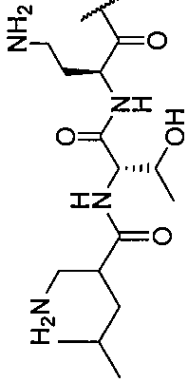
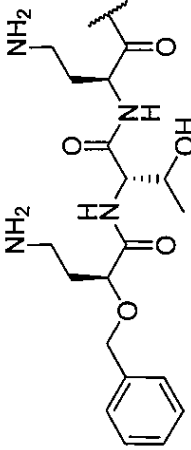
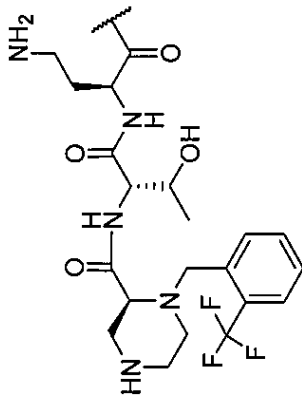
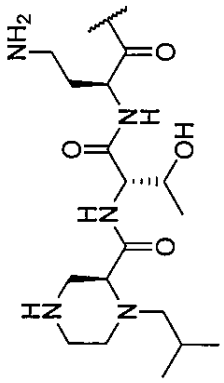
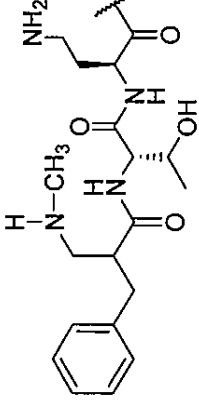
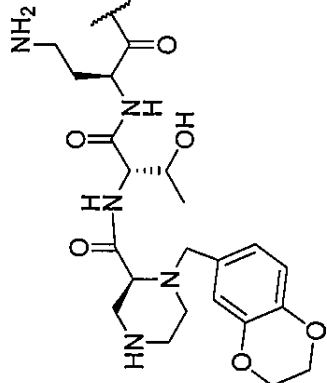
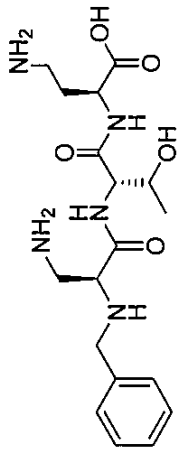
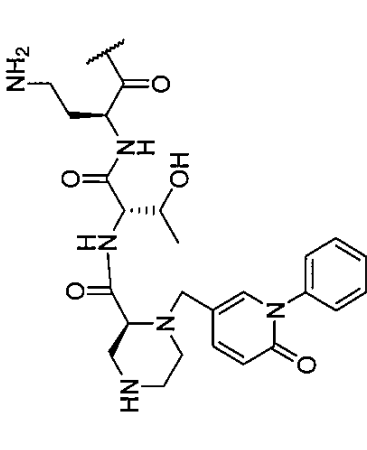
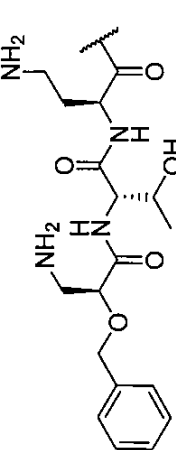
実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D53		E	C47H89 N15O12	1055.7	中間体 10	2-アミノメチル -4-メチル ペンタノイル ポリミキシンE ノナペプチド	5.27	1056[MH+] 529[M+2H] ²⁺
D54		B	C54H87 N15O13	1153.7	中間体 7	(S)-4-アミノ -2-(ベンジルオ キシ)ブタノイル ポリミキシンB ノナペプチド	5.47	1154[MH+] 578[M+2H] ²⁺
D55		B	C56H87 F3N16O 12	1232.7	中間体 7	1-(2-トリフルオ ロメチルベンジ ル)ピペラジン -2-カルボニル ポリミキシンB ノナペプチド	5.88	1234[MH+] 617[M+2H] ²⁺

表 4C - 更なる実施例化合物

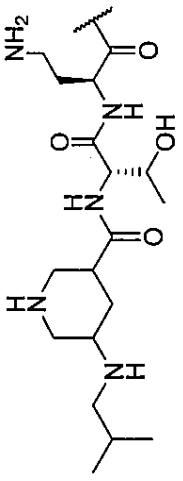
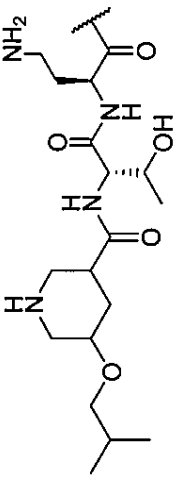
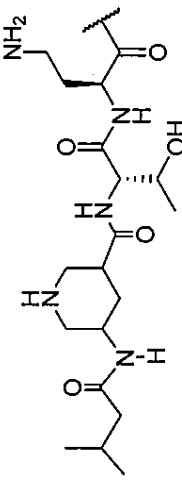
【表 1 3 - 2】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D56		E	C49H92 N16O12	1096.7	中間体 10	(S)-1-(2-メチル プロピル)-ピペラ ジン-2-カルボニ ルポリミキシン E ノナペプチド	5.07	578[M+2H] ²⁺
D57		B	C54H87 N15O12	1137.7	中間体 7	2-ベンジル -3-(メチルアミノ) プロパノイル ポリミキシン B ノナペプチド	5.49	1138.6[MH ⁺]
D58		B	C57H90 N16O14	1222.7	中間体 7	(S)-1-((2,3- ジヒドロベンゾ [b][1,4]ジオキシ ン-6-イル)メチ ル)ピペラジン -2-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	5.38	1224[MH ⁺] 613[M+2H] ²⁺

【表 1 3 - 3】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D59		B	C53H86 N16O12	1138.7	中間体 7	(S)-3-アミノ -2-(ベンジルアミ ノ)プロパノイル ポリミキシン B ノナペプチド	5.27	1140[MH+] 570[M+2H] ²⁺
D60		B	C60H91 N17O13	1257.7	中間体 7	(S)-1-((6-オキソ -1-フェニル -1,6-ジヒドロピリ ジン-3-イル)メチ ル)ピペラジン -2-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	5.19	1259[MH+] 630[M+2H] ²⁺
D61		B	C53H85 N15O13	1139.6	中間体 7	(S)-3-アミノ -2-(ベンジルオ キシ)プロパノイ ルポリミキシン B ノナペプチド	5.10	1141[MH+] 571[M+2H] ²⁺

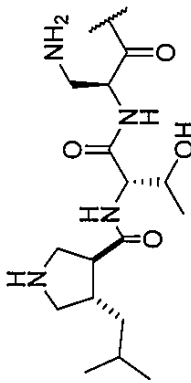
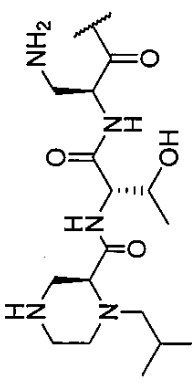
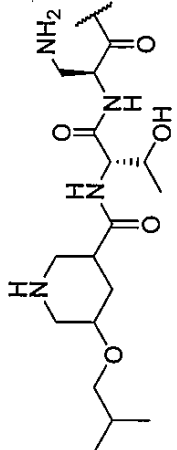
【表 1 3 - 4】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D62		B	C53H92 N16O12	1144.7	中間体 7	5-(イソブチルア ミノ)ピペリジン -3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	4.96	594[M+2H] ²⁺
D63		B	C53H91 N15O13	1145.7	中間体 7	5-(イソブトキシ) ピペリジン-3-カ ルボニルポリミ キシン B ノナペプチド	5.37	1146[MH+] 574[M+2H] ²⁺
D64		B	C54H92 N16O13	1172.7	中間体 7	5-(3-メチルブタ ンアミド)ピペリジ ン-3-カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	5.18	1174[MH+] 588[M+2H] ²⁺

【表 1 3 - 5】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D65		B	C52H89 N15O12	1115.7	中間体 11	(<i>trans</i> -5-(イソブチル- ピペリジン)-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.45	1117[MH+] 559[M+2H] ²⁺
D66		B	C57H90 N16O13	1206.7	中間体 7	<i>cis</i> -5-(ベンジル カルバモイル) ピペリジン-3- カルボニル ポリミキシン B ノナペプチド	5.45	1207.7 [MH+]
D67		B	C55H88 N16O13	1180.7	中間体 7	1-(2-ヒドロキシ ベンジル)ピペラ ジン-2-カルボニ ルポリミキシン B ノナペプチド	5.83	1181[MH+] 591[M+2H] ²⁺

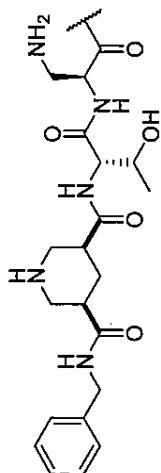
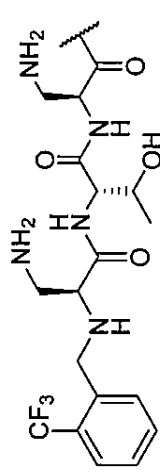
【表 1 3 - 6】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D68		B	C51H87 N15O12	1101.7	中間体 11	<i>trans</i> -4-(2-メチ ルプロピル) ピ ロリジン-3- カルボニル -L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.34	1103[MH+] 552[M+2H] ²⁺
D69		B	C51H88 N16O12	1116.7	中間体 11	(S)-1-イソブチ ルピペラジン-2- カルボニル -L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.20	1118[MH+] 559[M+2H] ²⁺
D70		B	C52H89 N15O13	1131.7	中間体 11	5-イソブトキシピ ペリジン-3- カルボニル -L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.47	1133 [MH+] 567 [M+2H] ²⁺

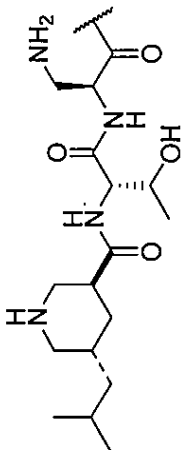
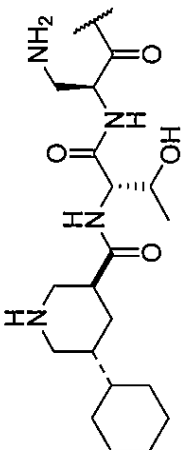
【表 1 3 - 8】

実施例	R-	骨格	式	質量	発 出 物 質	名 称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D73		B	C53H92 N16O14 S	1208.7	中間体 7	5-(2-メチルプロ ピル)スルホンア ミド)ピペリジン -3-カルボニル- ポリミキシン B ノナペプチド	5.42	1210[MH+] 609[M+2H] ²⁺
D74		B	C52H90 N16O12	1130.7	中間体 11	4-(イソブチルア ミノ)ピペリジン -3-カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.14	566[M+2H] ²⁺

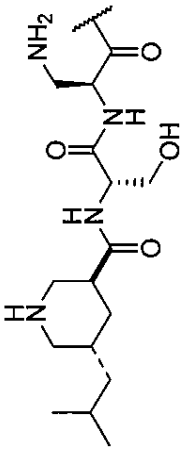
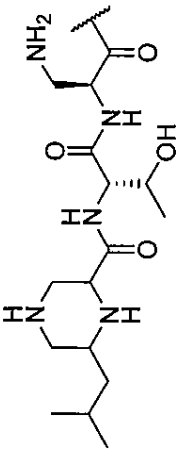
【表 1 3 - 9】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D75		B	C ₅₆ H ₈₈ N ₁₆ O ₁₃	1192.7	中間体 11	cis-5-(ベンジル カルバモイル)ピ ペリジン-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.58	1193.8 [MH ⁺]
D76		B	C ₅₃ H ₈₃ F ₃ N ₁₆ O 12	1192.6	中間体 11	(S)-3-アミノ -2-((2-トリフル オロメチルベン ジル)アミノ) プロパノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.77	597[M+2H] ²⁺

【表 13 - 10】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D77		E	C ₄₉ H ₉₁ N ₁₅ O ₁₂	1081.7	中間体 14	(trans-5-(イソ ブチル- ピペリジン)-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシンE ヘプタペプチド	5.52	1083[MH ⁺] 542[M+2H] ²⁺
D78		B	C ₅₄ H ₉₁ N ₁₅ O ₁₂	1141.7	中間体 11	(trans-5-(シクロ ヘキシル- ピペリジン)-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシンB ヘプタペプチド	5.92	1143[MH ⁺] 572[M+2H] ²⁺

【表 1 3 - 1 1】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D79		B	C ₅₁ H ₈₇ N ₁₅ O ₁₂	1101.7	中間体 12	(trans-5-(イソブチル- ピペリジン)-3- カルボニル L-Ser-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.61	552[M+2H] ²⁺
D80		B	C ₅₁ H ₈₈ N ₁₆ O ₁₂	1116.7	中間体 11	6-イソブチルピ ペラジン-2- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.45	1118[MH+] 559[M+2H] ²⁺

【表 1 3 - 1 2】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D81		B	C53H90 N16O13	1158.7	中間体 11	cis-5-(イソブチルカルバモイル)ピペリジン-3-カルボニル-L-Thr-L-Dap-ポリミキシン Bヘプタペプチド	5.54	1159.9 [MH ⁺]
D82		B	C52H88 N14O13	1116.7	中間体 13	(trans-5-(インブチル-ピペリジン)-3-カルボニル-L-Thr-D-Ser-ポリミキシン Bヘプタペプチド	5.49	1117[MH ⁺] 559[M+2H] ²⁺

10

20

30

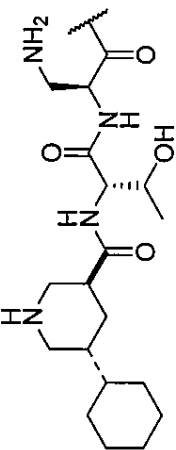
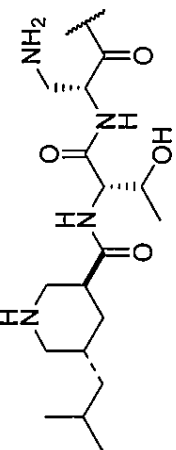
40

【 0 5 7 2 】

実施例	R-	骨格	式	質量	発 物 質	名 称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D83		B	C52H89 N15O12	1115.7	中間体 7	4-(インゾブチル- ピペリジン)-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.32	1116.7 [MH+] 559 [M+2H] ²⁺
D84		B	C54H85 N15O12	1135.7	中間体 7	trans-5-フエニ ル-ピペリジン -3-カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.38	1136.6 [MH+]
D85		B	C54H85 N15O12	1135.7	中間体 7	cis-5-シクロヘ キシル- ピペリジン-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.55	1136.7 [MH+]

40

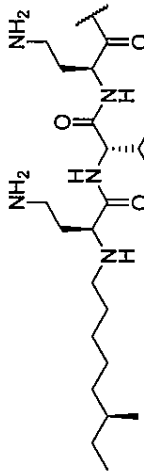
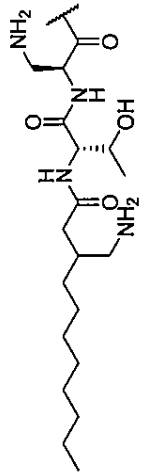
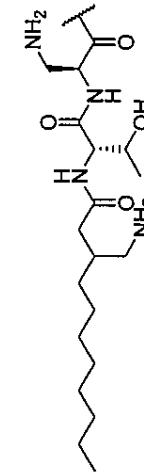
【表 1 3 - 1 4】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D86		E	C51H93 N15O12	1107.7	中間体 14	<i>trans</i> -5-シクロ ヘキシル-ピ ペリジン-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシンE ヘプタペプチド	5.69	1109[MH+] 555[M+2H] ²⁺
D87		B	C52H89 N15O12	1115.7	中間体 15	(<i>trans</i> -5-(イソブ チル- ピペリジン)-3- カルボニル L-Thr-D-Dap- ポリミキシンB ヘプタペプチド	5.82	1117[MH+] 559[M+2H] ²⁺

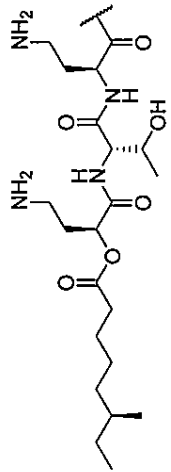
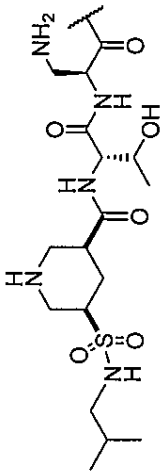
【表 1 3 - 1 5】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D88		B	C54H85 F3N16O 12	1206.7	中間体 11	(S)-4-アミノ -2-((2-トリフル オロメチル ベンジル)アミノ) ブタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.57	1207.7[MH+] 605[M+2H] ²⁺
D89		B	C55H95 N15O12	1157.7	中間体 11	<i>trans</i> -4-オクチ ルピロリジン-3- カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.55	1159[MH+]

【表 1 3 - 1 6】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D90		B	C56H10 ON16O1 2	1188.7	中間体 7	(S)-4-アミノ -2-(((S)-6- メチルオクチル) アミノ)ブタノイル ポリミキシン B ノナペプチド	6.34	1189.7[MH ⁺]
D91		B	C54H95 N15O12	1145.7	中間体 11	3-アミノメチル- ウンデカノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド 異性体 1	6.47	1146.8[MH ⁺]
D92		B	C54H95 N15O12	1145.7	中間体 11	3-アミノメチル- ウンデカノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド 異性体 2	6.53	1146.7[MH ⁺]

【表 1 3 - 1 7】

実 施 例	R-	骨 格	式	質 量	出 発 物 質	名 称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D93		B	C56H97 N15O14	1203.7	中間体 7	(S)-4-アミノ -2-(((S)-6-メチ ルオクタノイル) オキシ) ブタノイル ポリミキシン B ノナペプチド	6.46	1204.8[MH+] 603[M+2H] ²⁺
D94		B	C52H90 N16O14 S	1194.7	中間体 11	Cis-5-(N-インゾ チルスルファモ イル) ピペリジン -3-カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.38	1195.8[MH+]

【表 1 4 - 1】

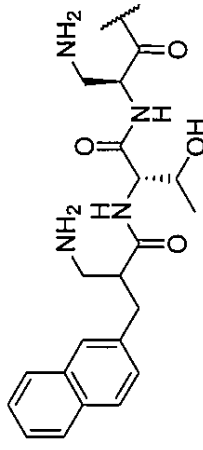
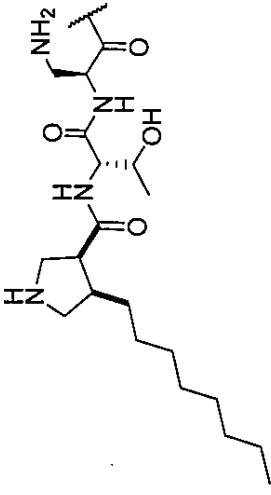
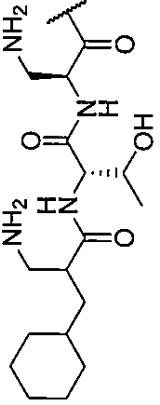
実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D95		B	C56H85N 15O12	1159.7	中間 体 11	2-アミノメチル-3-ナフト レン-2-イル-プロパノイ ル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.04	1160.6 [MH ⁺]
D96		B	C55H95N 15O12	1157.7	中間 体 11	cis-4-オクチルピロリジ ン-3-カルボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.79	1158.8 [MH ⁺] 579.9 [M+2H] ²⁺
D97		B	C52H89N 15O12	1115.7	中間 体 11	3-アミノ-2-(シクロヘキ シルメチル)プロパノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.93	1116.8 [MH ⁺]

表 4D - 付加的更なる実施例化合物

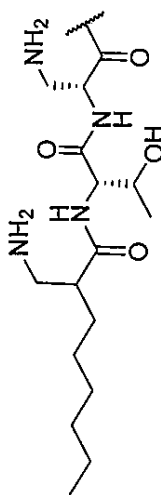
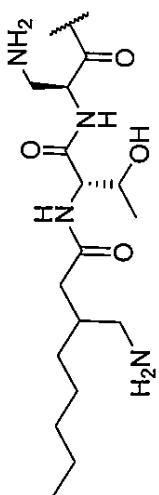
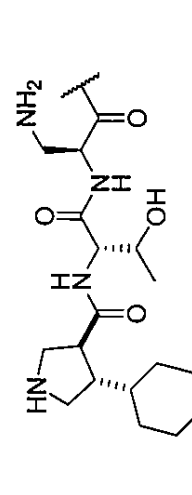
【表 1 4 - 2】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D98		B	C51H81N 15O12	1095.6	中間体 11	3-アミノ-2-フェニルプロパノイル L-Thr-L-Dap-ポリミ キシン B ヘプタペプチド	5.44	549[M+2 H] ²⁺
D99		B	C51H87N 15O12	1101.7	中間体 11	3-アミノ-2-シクロヘキシルプロパノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.69	552 [M+2H] ²⁺
D100		B	C54H95N 15O12	1145.7	中間体 7	2-(アミノメチル)-デカ ノイルポリミキシン B ノナペプチド	6.7	1146.5 [MH] ⁺ 573.9 [M+2H] ²⁺

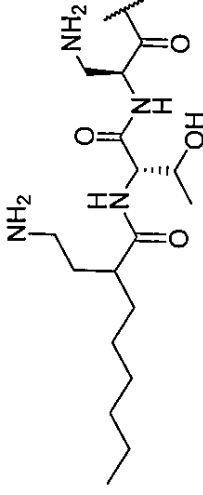
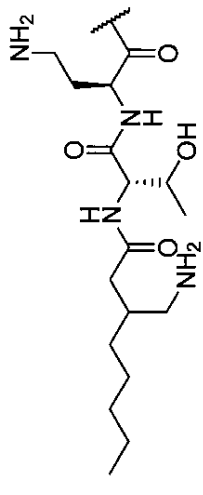
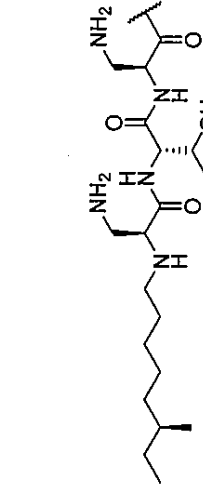
【表 1 4 - 3】

実施 例	R-	骨格	式	質量	出発 物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D101		B	C52H91N 15O12	1117.7	中間体 7	2-(アミノメチル)-オク タノイル ポリミキシンB ノナペプチド	6.16	1119 [MH ⁺]
D102		B	C51H89N 15O12	1103.7	中間体 11	2-(アミノメチル)- オクタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシンB ヘプタペプチド	6.16	1105 [MH ⁺]
D103		B	C53H93N 15O12	1131.7	中間体 7	2-(2-アミノエチル)- オクタノイル ポリミキシンB ノナペプチド	6.16	1133 [MH ⁺]

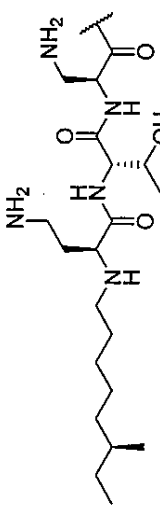
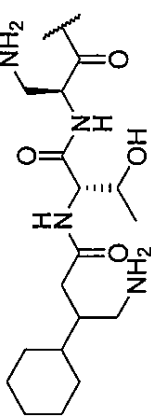
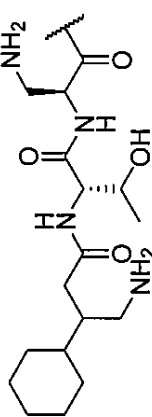
【表 1 4 - 4】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D104		B	C51H89N 15O12	1103.7	中間体 15	2-(アミノメチル)- オクタノイル L-Thr-D-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.40	1105 [MH ⁺]
D105		B	C51H89N 15O12	1103.7	中間体 11	3-(アミノメチル)- オクタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.89	1104.8 [MH ⁺]
D106		B	C53H89N 15O12	1127.7	中間体 11	trans-4-シクロヘキシル ピロリジン-3-カル ボニル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.9	1128 [MH] ⁺ 564 [M+2H] ²⁺

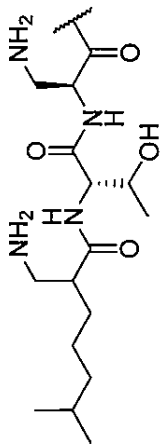
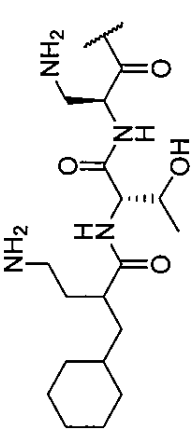
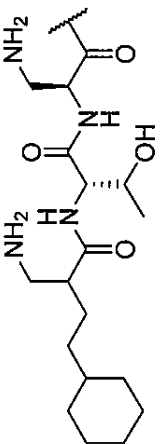
【表 1 4 - 5】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D107		B	C52H91N 15O12	1117.7	中間体 11	2-(2-アミノエチル)- オクタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.84	1119 [MH ⁺]
D108		B	C52H91N 15O12	1117.7	中間体 7	3-(アミノメチル)- オクタノイル ポリミキシン B ノナペプチド	5.45	1116.6 [M] ⁺
D109		B	C54H96N 16O12	1160.7	中間体 11	(S)-3-アミノ -2-(((S)-6-メチルオ クチル)アミノ) プロパノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.30	1162 [MH] ⁺ 582 [M+2H] ²⁺

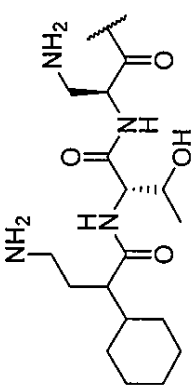
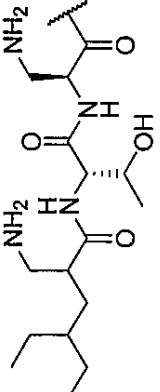
【表 1 4 - 6】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D110		B	C55H98N 16O12	1174.8	中間体 11	(S)-4-アミノ -2-(((S)-6-メチルオ クチル)アミノ) プタノ イル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.18	1176 [MH] ⁺ 589 [M+2H] ²⁺
D111		B	C52H89N 15O12	1115.7	中間体 11	4-アミノ-3-シクロヘ キシルブタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド 異性体 1	5.34	1116.7 [MH] ⁺
D112		B	C52H89N 15O12	1115.7	中間体 11	4-アミノ-3-シクロヘ キシルブタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド 異性体 2	5.42	1116.6 [MH] ⁺

【表 1 4 - 7】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D113		B	C51H89N 15O12	1103.7	中間体 11	2-(アミノメチル)-6-メチルヘプタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.75	553 [M+2H] ²⁺
D114		B	C53H91N 15O12	1129.7	中間体 11	4-アミノ-2-(シクロヘキシルメチル) ブタノ キシルメチル) ブタノ イル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.73	1130.7 [MH] ⁺
D115		B	C54H95N 15O12	1130.4	中間体 11	2-(アミノメチル)-4-シ クロヘキシルブタノイ ル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	6.16	1131 [MH] ⁺ , 566[M+2 H] ²⁺

【表 1 4 - 8】

実施例	R-	骨格	式	質量	出発物質	名称	HPLC 保持時間 (分)	m/z
D116		B	C52H89N 15O12	1115.7	中間体 11	4-アミノ-2-シクロ ヘキシルブタノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.61	1116.7 [MH] ⁺ 559[M+2H] 2+
D117		B	C51H89N 15O12	1103.7	中間体 11	2-(アミノメチル)-4- エチルヘキサノイル L-Thr-L-Dap- ポリミキシン B ヘプタペプチド	5.80	1105[MH] ⁺

生物学的活性

単独の及びもう一つの薬剤との組合せの両方における化合物の効力及び薬効範囲を評価するために、感受性試験を、四つのグラム陰性病原体、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*及び*Acinetobacter baumannii*のそれぞれ少なくとも二つの株に対して行った。

【0585】

MICの決定

接種物を、単離されたコロニー（18 - 24時間のMueller-Hinton寒天プレートから選択）の直接懸濁液を製造することによって、マクファーランド標準の0.5に調節して調製した。MIC試験を、滅菌の96ウェルマイクロタイタープレート中のカチオン調節されたMueller-Hintonブロス中の抗生物質の一連の2倍希釈によって、170 µL（抗細菌剤を含有する150 µLのブロス、20 µLの接種物）の全体積で行った。アッセイを二重で行った。プレートを、振盪せずに18 - 20時間、35 °Cで好氣的にインキュベートし、MICを、目に見える増殖を防止した薬物の最低濃度と定義した。二重の値の変化が2倍より小さい場合、二つの値の低い方を報告した。2倍より大きい変化が観察された場合、アッセイは無効と考えた。幾つかの化合物は多数回の試験にかけられ、このような場合、MICは、得られた最頻値の値を反映した。

【0586】

組合せ活性

以下の表5Cは、リファンピシンの存在中の実施例化合物のMIC値によって示される活性を示す。MIC値は、固定濃度（2 µg/mL）のリファンピシンの存在中の*E. coli*及び*K. pneumoniae*に対して、そして*A. baumannii*に対して0.25 µg/mLのリファンピシンの存在中で、実施例化合物並びに比較体化合物C1及びC2並びにC3に対して決定された。

【0587】

CB-182,804（C2）は、N末端にアリール尿素置換基を伴うポリミキシンドカペプチド誘導体であり、これは、ポリミキシンBより低い毒性を有することが主張され（WO2010/075416中の化合物5として示されている）、そして本発明人等によって調製された。C1も、更に自家で調製され、そしてNAB-739（例えばWO2008/01773中でVaaraによって記載されているような）に対応している。C3は、Magee et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 5079中の化合物5xに対応する。

【0588】

【表 15】

Table 5C – リファンピシン(2 µg/mL 又は 0.25 µg/mL)と組合せた実施例化合物に対する MIC 値 (マイクログラム/mL)

	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. baumannii</i>	
	<i>NCTC</i> <i>13441</i>	<i>ATCC</i> <i>25922</i>	<i>ATCC</i> <i>BAA-2146</i>	<i>ATCC</i> <i>4352</i>	<i>NCTC</i> 13424	<i>ATCC</i> BAA-747
PMB	0.03	≤0.015	0.25	0.06	ND	0.03
C1	1	1	2	1	ND	0.25
C2	0.25	≤0.015	ND	0.06	1	0.125
CC3	0.06	0.06	0.25	0.06	0.03	ND
D9	≤0.015	≤0.015	0.125	0.03	ND	≤0.015
D11	0.06	≤0.015	1	0.06	0.5	0.06
D15	0.03	≤0.015	0.125	0.03	≤0.015	≤0.015
D25	0.03	≤0.015	0.06	≤0.015	ND	≤0.015

10

【0589】

表 5 D は、リファンピシンの存在中の更なる実施例化合物に対する MIC 値を示す。MIC 値は、固定濃度 (2 µg/mL) のリファンピシンの存在中の *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対して、そして *A. baumannii* に対しては 0.25 µg/mL のリファンピシンの存在中で決定した。

20

【0590】

【表 16】

表 5D - リファンピシン(2 µg/mL 又は 0.25 µg/mL)と組合せた更なる実施例化合物に対する MIC 値(マイクログラム/mL)。

実施例	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. baumannii</i>	
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	NCTC 13424	ATCC BAA-747
D2	0.03	≤0.015	0.125	0.03	≤0.015	0.03
D5	0.06	0.03	0.25	0.03	≤0.015	0.25
D6	0.03	≤0.015	0.06	ND	≤0.015	0.06
D7	0.5	0.06	0.5	0.125	0.03	1
D8	ND	≤0.015	0.06	0.03	≤0.015	0.03
D9	0.06	≤0.015	0.06	0.03	0.03	≤0.015
D10	0.5	ND	0.25	0.125	≤0.015	0.5
D11	0.06	0.125	0.5	0.125	0.25	0.125
D12	0.25	0.06	0.25	0.125	0.03	0.5
D13	0.125	0.06	0.125	0.125	0.06	0.125
D15	0.03	≤0.015	0.125	≤0.015	≤0.015	≤0.015
D25	0.03	≤0.015	0.06	≤0.015	ND	≤0.015
D26	1	0.25	4	0.5	1	2
D27	ND	0.125	4	0.5	1	1
D28	0.5	1	2	0.5	1	1
D29	≤0.015	≤0.015	0.125	0.03	0.06	0.03

【0591】

表 5E は、それぞれリファンピシンとの 1 : 1 (重量 : 重量) の組合せで試験された更なる実施例 (D50 及び D65) 及びポリミキシンに対して記録された MIC 値 (マイクログラム/mL) を示す。

【0592】

【表 17】

表 5E - リファンピシンと 1:1 で組合せた試験化合物に対する MIC 値 (マイクログラム/mL)

	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	
	058	059	060	ATCC 25922	CCUG 59348	062	063	068	053	056
PMB	1	≤0.5	1	≤0.5	1	1	16	1	≤0.5	≤0.5
D50	ND	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	32	1	≤0.5	ND
D65	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	1	16	1	≤0.5	≤0.5

【0593】

MIC 値 (マイクログラム/mL) は、全薬物濃度 (即ち、試験薬物足すリファンピシンを指す)。

In vitro の腎細胞毒性アッセイ

化合物の腎細胞毒性を、固定化された正常なヒトの腎臓由来の近位尿細管細胞系である HK-2 細胞系を使用する in vitro のアッセイで評価した。化合物の毒性を表現する終点は、細胞の代謝活性と相関するレサズリンの還元であった。細胞を、150 cm² のフラスコ中の 25 mL の補充された KS F (5 ng/mL の EGF 及び 50 µg/mL

LのBPEを伴う)中で培養した。細胞を70%密集で最大25継代維持した。

【0594】

1日目： 培地を除去し、そして細胞を10mLのDPBSで洗浄した。次いで、EDTAを伴う6mLの0.25%トリプシン溶液をフラスコに加え、そして細胞をインキュベーターに戻した。1ないし2分のインキュベーション後、14mLの培地をフラスコに加えて、トリプシンを不活化した。細胞懸濁物を遠心試験管に移し、そして細胞を1000rpmで6分間でペレット化した。次いで細胞のペレットをEGF及びBPEで補充された新鮮な培地中に再懸濁した。細胞の数を数え、そして細胞を、上皮細胞成長因子(EGF)及びウシ下垂体抽出物(BPE)で補充された新鮮な培地中で46875細胞/mLに希釈した。7500細胞を、それぞれのウェルに160µLの体積で分配し、そして37で24時間インキュベートした。

10

【0595】

2日目： 試験化合物を、最終アッセイ中でDMSOの0.5%より多くない、又は水の5%より多くない結果となるように直接培地中に、又は原液から調製した。新鮮な培地中の2倍希釈で、1000µg/mLから1.95µg/mLまでの9点の濃度を調製した。マイクロタイタープレートインキュベーターから取出し、そして培地を100µLの化合物溶液の希釈物で置換した。濃度の全ての組を三重で行い、そしてそれぞれのプレートに正及び負の対照を加えた。次いでプレートを24時間、37の湿潤雰囲気、5%CO₂でインキュベートした。

【0596】

20

3日目： レサズリン(Cell Titer - Blue, Promega)を含有する試薬を、PBS中で希釈し(1:4)、そしてそれぞれのウェルに20%(容積/容積)で加えた。次いでプレートを37で2時間インキュベートしてから、還元生成物の蛍光を検出した。

【0597】

培地のみの基線値を、データをGraphPad Prismを使用して解析する前に差引いた。化合物の濃度値を、対数値としてプロットして、用量-反応曲線を適合することを可能にし、そしてIC₅₀値を決定した。

【0598】

単独の活性

30

以下の表6Bは、MIC値によって示される第2の薬剤の非存在における実施例化合物の活性を、HK-2細胞系に対する毒性(IC₅₀値に関して測定され、そしてポリミキシンBに対する値として表示される)と一緒に示す。

【0599】

MICは、本明細書中に記載されるように決定した。HK-2細胞のIC₅₀値は、本明細書中に記載されるように決定した。値はポリミキシンBに対して報告されている。

MIC値は、文献の既知の化合物と比較した。データは表6B中にある。C2(CB-182, 804)は、Cubistによって記載されている(WO2010/075416中の化合物5として示される)ポリミキシンデカペプチド誘導体であり、C1は、NAB-739(例えば、WO2008/01773中でVaaraによって記載されているように)である。CC3は、Magee et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 5079中の化合物5xに対応する。

40

【0600】

【表 18 - 1】

表 6B - 実施例化合物に対する MIC 値(マイクログラム/mL) 及び HK-2 細胞毒性 (IC₅₀ 値に対して測定し、そしてポリミキシンBに対する値と関連して表示する)

実施例	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB に 対する HK-2 IC ₅₀
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-214 6	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-74 7	
PMB	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	1
C1	1	2	2	ND	>8	8	2	ND	17
C2	2	1	2	1	1	0.5	0.5	0.5	2
CC3	1	2	ND	0.5	1	1	1	0.5	17
D1	4	4	1	2	2	0.5	4	4	5.7
D2	0.5	1	0.25	ND	0.5	0.25	1	2	7.6
D3	0.5	0.25	2	1	1	0.5	>8	>8	ND
D4	1	0.5	ND	ND	0.5	0.25	2	4	7.5
D5	>8	8	>8	8	>8	1	>8	>8	15.3
D6	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	1	3.7
D7	>8	>8	>8	8	>8	2	>8	>8	ND
D8	0.25	0.125	0.5	0.125	1	0.5	0.5	0.25	ND
D9	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5	1	11.7
D10	4	4	>8	8	2	1	8	>8	4.4
D11	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	1	2.5
D12	>8	>8	>8	>8	4	1	>8	>8	ND
D13	0.125	0.25, 1	0.25	0.125	0.5	0.5	0.125	0.5	4.1
D14	>8	>8	>8	>8	4	1	>8	>8	ND
D15	0.5	0.25	ND	ND	0.5	0.25	2	2	17

【 0 6 0 1 】

【表 18 - 2】

実施例	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB に 対する HK-2 IC ₅₀
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-214 6	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-74 7	
D16	>8	>8	>8	>8	1	8	>8	>8	ND
D17	2	2	2	2	0.5	0.5	4	2	ND
D18	4	4	>8	8	2	4	>8	>8	ND
D19	2	2	4	2	1	0.5	ND	2	ND
D20	4	4	>8	8	1	0.5	>8	>8	ND
D21	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.5	2	0.5	ND
D22	4	4	>8	ND	1	2	>8	>8	ND
D23	1	ND	1	ND	0.5	0.5	0.25	0.25	0.8
D24	>8	>8	>8	>8	>8	1	>8	>8	ND
D25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.5	8
D26	2	0.5	2	1	0.5	0.5	2	0.5	ND
D27	0.06	0.125	0.5	0.25	0.5	0.5	1	0.25	1
D28	0.125	0.125	0.5	0.25	1	0.5	1	0.25	1.3
D29	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	ND
D30	2	2	ND	1	1	1	2	1	ND
D31	1	2	ND	0.5	1	0.5	2	1	1.8
D32	1	1	ND	1	1	0.5	1	2	ND
D33	2	1	ND	2	1	0.5	2	1	ND
D34	1	1	2	2	2	1	2	2	ND
D35	1	1	2	2	1	1	1	2	ND
D36	0.25	0.06	ND	0.25	1	0.25	0.25	0.5	4.5

【 0 6 0 2 】

【表 18 - 3】

実施例	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB に 対する HK-2 IC ₅₀
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-214 6	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-74 7	
D37	2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	ND
D38	8	8	8	4	2	1	2	>8	6.3
D39	0.5	0.125	0.25	0.125	1	0.25	0.25	0.5	5.4
D40	2	2	4	2	1	0.5	8	>8	ND
D41	1	1	ND	2	1	0.5	1	2	ND
D42	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5	0.25	0.5	0.25	6.6
D43	4	2	4	2	2	1	4	4	ND
D44	0.5	1	0.5	ND	0.5	0.25	ND	0.25	1.3
D45	2	0.5	2	0.5	4	1	4	8	ND
D46	1	1	1	0.5	1	0.5	2	1	ND
D47	8	4	8	4	>8	2	>8	>8	ND
D48	0.125	0.125	0.25	0.125	1	0.25	0.5	0.5	ND
D49	8	8	8	4	4	2	>8	>8	ND
D50	0.06	0.06	0.125	0.06	1	0.5	0.25	0.25	7.4
D51	0.5	0.5	0.5	0.125	1	0.5	1	1	34
D52	0.125	0.125	0.25	0.125	0.5	0.5	0.25	0.5	ND

【0603】

更なる単独の活性

更なる合成実施例を、ある範囲のグラム陰性細菌に対して試験し、そしてHK-2細胞毒性に対して試験した。データは、表6C中に含まれる。合成及び更なる合成実施例を含む全ての作業実施例を、ポリミキシンBに対して耐性である範囲（即ち、ポリミキシンBが上昇したMIC値を有する株）のグラム陰性細菌に対して試験した。データは表6Dに含まれる。

【0604】

表中、NDは、決定せずである。

【0605】

【表 19 - 1】

表 6C-更なる実施例化合物に対する MIC 値(マイクログラム/mL) 及び HK-2 細胞毒性 (IC₅₀ 値に対して測定し、そしてポリミキシンBに対する値と関連して表示する)

実施例	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB* に対する HK-2 IC ₅₀
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	
D53	1	1	1	0.25	1	0.5	2	1	18.2
D54	0.5	0.25	0.25	0.125	1	0.5	4	1	5.8
D55	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.5	0.5	0.25	ND
D56	0.25	0.25	0.25	0.125	1	0.5	0.5	0.5	22
D57	0.5	0.25	0.25	0.25	1	0.5	2	4	ND
D58	0.25	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.5	1	ND
D59	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	2	6.6
D60	0.5	0.25	0.5	0.25	2	1	2	4	ND
D61	0.5	0.5	0.25	0.25	1	0.5	1	2	ND
D62	1	0.5	1	0.5	2	1	4	4	ND
D63	0.125	0.06	0.125	0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	6.3
D64	0.25	0.25	0.25	0.25	1	1	2	2	11
D65	0.06	0.03	0.125	0.03	0.25	0.25	0.125	0.06	8.2
D66	0.125	0.125	0.06	0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	4.6
D67	0.125	0.06	0.06	0.03	0.5	0.25	0.25	0.5	5.1
D68	0.25	0.25	ND	0.125	0.5	0.5	0.5	0.25	5.3
D69	0.125	0.25	ND	0.125	0.5	0.5	0.5	0.25	16.6
D70	0.125	0.125	ND	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06	6.3
D71	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.5	0.25	0.5	2.9
D72	0.25	0.25	0.25	0.125	1	0.5	ND	0.125	2.2

【 0 6 0 6 】

【表 19 - 2】

実施例	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB* に対する HK-2 IC ₅₀
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	
D73	0.5	0.25	0.5	0.5	2	1	2	4	11.3
D74	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5	0.25	2	2	29.6
D75	0.125	0.06	0.125	0.06	0.5	0.5	0.125	0.06	10.1
D76	0.25	0.125	0.125	0.06	0.25	0.25	0.25	0.06	3.1
D77	0.06	0.06	0.125	0.125	1	0.5	0.06	0.06	13.3
D78	0.125	0.125	0.125	0.06	0.5	0.5	0.06	0.06	5.2
D79	0.125	0.125	0.125	0.06	0.25	0.25	0.125	0.06	7.5
D80	ND	0.5	ND	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	ND
D81	ND	0.06	0.06	0.06	0.5	0.25	0.06	0.03	ND
D82	ND	0.125	ND	0.06	4	2	0.125	0.06	ND
D83	0.06	0.125	ND	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06	7.1
D84	0.06	0.25	ND	0.125	0.5	0.5	0.25	0.06	ND
D85	0.125	0.06	ND	0.06	0.25	0.125	0.06	≤0.015	6.6
D86	ND	0.125	ND	0.03	0.5	0.25	0.06	0.03	ND
D87	ND	0.03	ND	0.06	1	0.25	0.03	0.03	18.9
D88	ND	0.06	ND	0.06	0.5	0.125	0.06	0.06	ND
D89	0.125	0.5	0.5	ND	1	0.5	0.5	0.5	2.6
D90	ND	0.25	ND	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.7
D91	ND	0.5	ND	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	ND
D92	ND	0.5	ND	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	2.7
D93	ND	0.25	ND	0.25	1	0.25	0.5	0.25	ND
D94	ND	0.03	ND	ND	1	0.5	0.06	0.06	ND

【0607】

* 数字は三つまでの異なった研究から得られた平均値を表す。

【0608】

【 0 6 0 9 】

表 6D - Polymyxin B に対する上昇した MIC を伴う *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* 株に対する実施例化合物及び比較体化合物 polymyxin B, C1, C2, and CC3 に対する MIC 値 (マイクログラム/mL)

実施例	E. coli				K. pneumoniae								P. aeruginosa		A. baumannii	
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056	
PMB	4	4	4	16	32	128	32	8	4	8	128	8	32	128	32	
C1	ND	32	32	32	64	16	64	8	ND	8	>64	64	32	>64	>64	
C2	16	32	16	64	64	>128	64	32	ND	16	>128	32	128	64	32	
CC3	32	32	64	32	32	>256	64	8	16	16	>128	8	16	64	8	
D20	ND	4	16	32	>64	>64	>64	>64	ND	64	>64	32	64	>64	>64	
D21	1	0.5	1	2	32	2	32	1	ND	2	4	1	2	8	4	
D22	ND	8	16	64	>256	>64	>64	>64	ND	>64	>64	4	4	>64	>64	
D23	0.5	0.25	1	1	4	4	4	1	0.5	1	8	1	1	2	0.5	
D25	16	64	16	64	128	256	128	32	ND	64	>128	64	128	128	128	
D26	ND	0.5	2	4	4	2	4	0.5	ND	1	8	2	2	8	4	
D27	2	2	4	16	64	16	64	16	ND	16	>64	2	4	64	32	
D28	0.5	0.5	2	4	16	8	16	2	0.5	4	32	4	4	32	16	
D30	1	1	1	4	2	ND	4	1	0.5	0.5	16	2	1	16	8	
D31	2	8	4	16	>256	64	>128	64	16	32	>64	4	4	>128	64	
D32	ND	1	2	8	32	8	32	2	ND	4	32	4	8	32	8	
D33	ND	2	2	8	32	2	16	2	ND	4	32	4	4	32	16	
D35	1	0.5	2	4	4	1	2	1	0.25	1	4	1	1	32	8	
D36	16	16	16	32	128	256	128	32	16	32	>256	64	>128	>256	>256	
D42	8	16	16	32	64	>256	64	16	4	32	>256	16	128	>256	256	
D44	2	ND	ND	ND	32	ND	ND	2	1	0.5	64	ND	ND	ND	ND	

【 2 0 - 1 】

10

20

30

40

【 表 2 0 - 2 】

実施例	<i>E. coli</i>					<i>K. pneumoniae</i>							<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>	
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056		
D50	4	8	4	8	16	64	16	4	6	4	>256	8	16	128	32		
D63	16	ND	ND	32	ND	128	ND	4	4	32	>256	ND	ND	ND	128		
D64	64	128	64	64	ND	>256	>256	128	64	64	>256	128	>256	>256	256		
D65	1	2	1	2	4	32	8	2	2	1	64	2	4	16	1		
D66	8	16	8	32	ND	128	64	32	16	32	>256	32	ND	>256	128		
D67	8	64	16	ND	ND	ND	128	ND	4	ND	ND	64	ND	>256	ND		
D68	8	16	8	32	ND	64	64	16	16	16	>256	16	ND	>256	128		
D69	8	16	8	32	ND	ND	128	32	16	32	>256	32	ND	>256	256		
D70	4	8	4	16	32	64	64	6	4	16	>256	8	32	>256	16		
D71	1	8	4	8	32	32	16	4	0.5	1	16	4	8	64	16		
D72	ND	16	8	16	64	64	32	ND	ND	ND	ND	64	128	>128	128		
D75	4	8	4	8	64	128	64	8	4	8	ND	16	32	64	8		
D76	4	6	2	8	16	64	16	2	2	2	64	8	16	64	16		
D77	2	4	1	4	16	32	16	4	4	2	128	4	4	64	ND		
D78	0.5	0.5	1	1	4	ND	4	1	1	0.5	32	1	1	8	≤0.25		
D79	8	8	4	8	128	64	>128	8	16	8	>128	8	16	128	32		
D81	8	16	8	32	64	ND	64	16	2	16	>128	32	32	128	32		
D82	4	4	4	8	8	32	16	1	0.5	ND	64	32	32	16	8		
D83	4	8	2	8	16	32	16	2	2	2	32	8	16	>64	32		
D84	4	8	4	8	16	>64	32	8	8	2	>64	8	16	>64	32		
D85	2	16	4	16	32	ND	64	16	4	16	>128	8	8	64	4		

【 0 6 1 0 】

10

20

30

【表 2 0 - 3】

実施例	E. coli				K. pneumoniae							P. aeruginosa		A. baumannii	
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056
D86	0.5	1	1	4	4	1	8	1	0.5	0.25	32	1	2	16	≤0.25
D87	1	1	1	4	4	8	8	0.5	0.5	0.25	64	2	2	32	2
D88	2	8	4	16	16	32	16	1	0.25	1	>64	8	16	>64	32
D89	1	1	0.5	2	8	8	4	1	0.5	1	16	0.5	0.5	8	4
D90	2	2	2	8	16	16	32	4	0.25	8	32	2	2	32	8
D91	1	0.5	2	4	8	8	16	4	ND	2	16	2	1	8	2
D92	0.5	0.5	1	4	4	2	8	2	0.5	1	8	1	1	8	4
D93	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D94	16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	32	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【 0 6 1 1】

10

20

30

【 0 6 1 2 】

表 6E - PMB に対する更なる実施例化合物の MIC 値 (マイクログラム/mL) 及び HK-2 細胞毒性. PMB を比較体として含む.

	<i>E.coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB に 対する HK-2
	CCUG 59342	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	
実施例									
PMB	0.125	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	1
95	ND	0.125	ND	0.06	0.5	0.25	0.25	0.06	>3.3
96	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	2.3
97	ND	0.25	ND	0.125	0.5	0.25	0.125	ND	13.3
98	ND	0.25	ND	0.125	0.25	0.125	0.5	0.5	ND
99	ND	ND	ND	0.03	0.25	0.25	0.125	0.06	ND
100	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	1.6
101	0.06	ND	0.06	0.06	0.25	0.125	0.125	0.06	4.2
102	0.125	0.06	0.06	0.125	0.25	0.125	0.06	0.06	7.2
103	0.125	0.06	0.125	0.06	0.5	0.25	0.25	0.125	3
104	0.125	0.06	0.125	0.125	0.25	0.25	0.125	0.25	8.3
105	0.125	0.06	0.06	0.06	0.25	0.125	0.06	0.06	6.1
106	0.06	0.06	0.06	ND	0.5	0.25	0.125	0.25	ND
107	0.125	0.06	0.125	ND	0.25	0.125	0.03	0.06	ND
108	ND	0.125	ND	ND	0.25	0.125	0.125	0.25	ND
109	ND	1	ND	0.5	2	0.5	1	0.5	ND
110	ND	0.5	ND	0.5	1	0.5	0.5	0.5	ND
111	ND	0.125	ND	0.125	0.5	0.06	0.25	0.125	ND
112	ND	0.25	ND	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	ND

【 2 1 - 1 】

10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

実施例	<i>E.coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		PMB に 対する HK-2
	CCUG 59342	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	
113	ND	0.03	ND	ND	0.25	0.125	0.03	ND	ND
114	ND	0.06	ND	ND	0.5	0.25	0.125	ND	ND
115	ND	ND	ND	ND	0.25	0.25	ND	ND	ND
116	ND	ND	ND	ND	0.25	0.25	≤0.015	ND	ND
117	ND	ND	ND	ND	0.125	0.125	ND	ND	ND

【 0 6 1 3 】

10

20

30

【 0 6 1 4 】

表 6F - Polymyxin B に対する上昇した MIC を伴う *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* 株に対する
更なる実施例化合物 に対する MIC 値 (マイクログラム/mL)

実施 例	E. coli				K. pneumoniae								P. aeruginosa		A. baumannii	
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056	
PMB	4	4	4	16	32	128	32	8	4	8	128	8	32	128	32	
95	2	2	2	8	8	16	16	2	1	2	>64	2	2	32	16	
96	1	1	1	2	4	4	4	1	0.5	1	16	1	1	8	2	
97	4	4	4	16	32	8	32	4	2	ND	ND	4	16	>64	32	
98	16	16	16	32	64	>64	>64	32	16	32	>64	16	64	32	16	
99	4	8	4	8	32	32	64	2	8	8	>64	8	16	64	32	
100	1	2	2	4	16	4	16	2	1	4	32	2	4	16	ND	
101	2	8	2	8	16	16	32	2	1	2	>64	4	16	32	16	
102	1	2	1	4	8	4	16	2	0.5	ND	64	2	8	16	4	
103	4	8	4	16	16	4	8	1	1	1	64	8	32	ND	16	
104	2	2	2	8	4	1	8	0.5	0.25	0.25	8	4	4	16	8	
105	4	8	4	16	32	ND	32	4	2	ND	>64	8	16	ND	16	
106	4	8	4	16	16	>64	16	4	1	4	>64	8	16	>64	>64	
107	1	ND	ND	ND	8	32	8	2	0.25	2	64	2	8	>64	32	
108	8	16	8	32	32	>64	64	16	2	8	>64	32	64	>64	>64	
109	2	1	2	8	16	8	16	4	2	4	32	2	2	32	16	
110	2	2	2	8	32	16	16	8	1	8	32	2	2	32	16	
111	8	8	8	16	32	>64	32	16	4	8	>64	8	16	>64	>64	
112	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

【 2 2 - 1 】

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

実施 例	E. coli				K. pneumoniae							P. aeruginosa		A. baumannii	
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056
113	2	2	1	8	16	ND	32	4	4	4	>64	2	8	>64	32
114	4	8	4	16	32	ND	32	2	2	2	>64	4	16	>64	>64
115	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
116	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
117	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【0615】

マウスの大腿の *P. aeruginosa* の ATCC 27853 感染に対する *in vivo* の効力

この研究において、4匹のオスのマウスをそれぞれの化合物処理群に、そして6匹をベヒクル対照のために使用した。マウスを、感染の4日前の150mg/kg及び感染の1

10

20

30

40

50

日前の100 mg / kgの腹腔内注射によるシクロホスファミドによる免疫抑制によって、一時的に好中球減少症にした。第2回目の免疫抑制後24時間目に、マウスを、ATCC 27853の*P. aeruginosa*で、吸入麻酔下で、両方の大腿側筋に筋肉内に約 2.5×10^5 CFU / マウス大腿で使用して感染させた。溶液中の化合物を、静脈内 (IV) ボーラス注射によって外側尾部静脈に投与した。これを、感染後の1、3、5及び6時間目に、10 mL / kgの投与体積 (0.25 mL / 25 gのマウス) で3回行った。ベヒクル対照群を、ベヒクル注射に対して0.9%注射用生理食塩水で、更に10 mL / kgのIVで注射後の1、3、5及び6時間目に3回処理した。

【0616】

感染後1時間目に、4匹のマウスをペンタバルビトンの過剰投与を使用して人道的に安楽死させて、治療前の対照群を得た。感染後9時間目に、ペンタバルビトンの過剰投与を使用して人道的に安楽死させる前に、全てのマウスの臨床状態を評価した。マウスの体重を決定してから、両方の大腿を除去し、そして個々に秤量した。個々の大腿組織の試料を氷冷の滅菌リン酸緩衝生理食塩水中でホモジナイズした。次いで大腿のホモジネートをステインラクトース電解質欠損 (CLEED) 寒天上で定量的に培養し、そして37℃で24時間インキュベートしてから、コロニーを数えた。

【0617】

In vivoのマウス大腿による効力研究は、1.7 mg / Kg及び3.4 mg / kgの遊離塩基当量のD9、D11、D15及びD25を、0.85、1.7及び3.4 mg / kg遊離塩基当量のポリミキシン硫酸塩と比較した。感染レベルは、約 1×10^4 CFU / マウス大腿であった。結果を表17に示す。

【0618】

【表23】

表 17 - 9時間感染モデルにおける感染後1, 3.5 及び 6時間の化合物のIV投与後にマウス的大腿から回収された *P. aeruginosa* ATCC 27853 負荷の平均 \log_{10} の減少

処理	投与量 (mg/kg)	ベヒクルからの対数的 減少 (CFU/g)
予備処理	ND	1.89
ベヒクル	ND	0.00
D9	1.7	0.67
	3.4	3.54
D11	1.7	3.42
	3.4	3.86
D15	1.7	0.19
	3.4	3.89
D25	1.7	3.10
	3.4	3.90
ポリミキシン B	0.85	1.19
	1.7	4.04
	3.4	4.23

【0619】

表中の投与量は、mg 薬物塩基 / kg で示す。

全ての化合物は、3.4 mg / kg 遊離塩基当量の投与量で、> 3 - 対数値の細菌数の減少を与えた。実施例 D11 及び D25 は、1.7 mg / kg 遊離塩基当量の投与量で、細菌数の > 3 - 対数値の減少を与えた。

【 0 6 2 0 】

マウスの大腿の *Escherichia coli* の ATCC 25922 感染に対する更なる *in vivo* の効力

本発明の五つの化合物 (D25、D31、D36、D50 及び D52) の *in vivo* の効力を、*E. coli* の 9 時間のマウス大腿感染モデルで評価した。モデルを、それぞれの大腿に供給される *Escherichia coli* 分離株 ATCC 25922 の 3.3×10^5 CFU の接種物を使用して、本明細書中に記載されるような *Pseudomonas* 感染のためのもののよう設定した。結果を表 18 に要約する。

【 0 6 2 1 】

【表 24】

10

表 18 - 9 時間感染モデルにおける感染後 1.3.5 及び 6 時間の化合物の IV 投与後にマウス的大腿から回収された *E. coli* ATCC 25922 負荷の平均 \log_{10} の減少

実施例	投与量 (mg/kg/投与) 遊離塩基	平均 \log_{10} CFU の 対照に対する減少
ポリミキシン B	0.43	3.72
	1.7	4.08
	3.4	4.32
D25	0.43	3.31
	1.7	4.17
D31	0.43	4.16
	1.7	4.37
D36	0.43	4.50
	1.7	4.13
D50	0.43	4.05
	1.7	4.33
D52	0.43	3.57
	1.47	4.04

20

30

【 0 6 2 2 】

全ての化合物は、同じ投与量におけるポリミキシン B によって達成されるものと類似か、又はそれより多い細菌数の減少を与えた。

Acinetobacter baumannii NCTC 13301 に対する更なる *in vivo* の効力 - マウス的大腿感染

本発明の三つの化合物 (D36、D50 及び D65) の *in vivo* の効力を、*A. baumannii* のマウス大腿感染モデルで評価した。モデルを、化合物を感染後 2、6 及び 10 時間目に SC で供給し、大腿を感染後 16 時間目に回収したことを除き、先に記載したように設定した。概略 1.4×10^5 CFU の *A. baumannii* 分離株 NCTC 13301 を、それぞれのマウス的大腿に供給した。試験化合物及び比較体化合物のポリミキシン B を、五つの濃度 (0.215、0.86、2.6 及び 17.2 mg/kg の遊離塩基当量) で投与した。結果を表 19 に要約する。

40

【 0 6 2 3 】

【表 25】

表 19 - 16時間感染モデルにおける感染後2, 6及び10時間の化合物のSC投与後にマウスの大腿から回収された *A. baumannii* NCTC 13301 負荷の平均 \log_{10} の減少

実施例	投与量 (mg/kg/投与) 遊離塩基	平均 \log_{10} CFU の 対照に対する減少
ポリミキシン B	0.215	0.17
	0.86	1.64
	2.6	5.44
	8.6	6.15
	17.2	6.53
D36	0.215	0.51
	0.86	1.60
	2.6	4.57
	8.6	5.92
	17.2	6.07
D50	0.215	0.69
	0.86	4.74
	2.6	5.05
	8.6	5.79
	17.2	5.69
D65	0.215	0.71
	0.86	2.40
	2.6	5.42
	8.6	6.05
	17.2	6.59

【0624】

全ての試験化合物は、良好な用量反応を、そして均等な投与量のポリミキシン B で観察されるものと類似か、又はそれより大きい効力を示した。

Acinetobacter baumannii の NCTC 13301 に対する更なる *in vivo* の効力 - マウスの肺感染

本発明の二つの化合物 (D36、D65) の *in vivo* の効力を、*A. baumannii* の NCTC 13301 のマウスの肺感染モデルで評価した。結果を表 20 に要約する。

【0625】

21.5 - 27.5 g の体重の 7 匹のオスの好中球減少症の特定病原体除去 CD - 1 マウスの群を使用した。0 日目に、マウスの鼻腔への鼻腔内点滴による 0.04 mL の接種物でマウスを感染させ、そして感染後約 10 分間、ストリングラックで垂直な位置を保った。接種物濃度は、概略 8×10^8 CFU / *A. baumannii* 単離株 NCTC 13301 の mL (3.5×10^7 CFU / 肺) であった。2 時間目に、CFU 数を 3 匹のマウスから決定し、そして残りのマウス (試験化合物の群当たり 7 匹) を、感染後、+ 2、6 及び 10 時間目の薬物の皮下注射で処理した。試験化合物及び比較体のポリミキシン B を、四つの濃度 (2.6、8.6、17.2 及び 25.8 mg / kg 遊離塩基) で投与した。ベヒクル対照群 (7 匹のマウス) を、注射用 0.9 % の生理食塩水で、感染後 2、6 及び 10 時間目に処理した。

【 0 6 2 6 】

感染の16時間後、マウスを人道的に安楽死させた。それぞれのマウスの肺を回収し、ホモジナイズし、そしてCFU決定のために、CLED寒天上で定量的に培養した。感染の16時間後の対照の数と比較した全CFUの減少を、それぞれの投与量群に対して決定した。

【 0 6 2 7 】

【表 2 6】

表20 - 16時間感染モデルにおける感染後2, 6及び10時間の化合物のSC投与後にマウスの肺から回収された *A. baumannii* NCTC 13301 負荷の平均 \log_{10} の減少

実施例	投与量 (mg/kg/ 投与) 遊離塩基	平均 \log_{10} CFU の 対照に対する減少
ポリミキシン B	2.6	0.79
	8.6	0.58
	17.2	0.54
	25.8	1.10
D36	2.6	0.95
	8.6	1.37
	17.2	2.56
	25.8	3.74
D65	2.6	1.07
	8.6	1.91
	17.2	2.89
	25.8	8.15

【 0 6 2 8 】

全ての投与量における実施例D36及びD65は、均等な投与量のポリミキシンBで観察されたものと比較してより大きい効力を示した。

Pseudomonas aeruginosa の ATCC 27853 に対する更なる *in vivo* の効力 - マウスの肺感染

本発明の四つの化合物 (D25、D36、D42 及び D50) の *in vivo* の効力を、*P. aeruginosa* の ATCC 27853 のマウス肺感染モデルで評価した。モデルを、約 2.5×10^6 FCU の *P. aeruginosa* 分離株 ATCC 27853 (1.0×10^5 CFU / 肺) の鼻腔内点滴によって8匹までのマウスの群に接種したことを除き、先に記載したように設定した。試験化合物を二つの濃度 (4.3 及び 17.2 mg / kg の遊離塩基当量) で投与した。三つの投与量レベルのポリミキシンB硫酸塩を比較体として使用した (4.3、8.6 及び 17.2 mg / kg 遊離塩基当量)。結果を表21に要約する。

【 0 6 2 9 】

【表 27】

表 21 - 16時間感染モデルにおける感染後2, 6及び10時間の化合物のSC投与後にマウスの肺から回収された *P. aeruginosa* ATCC 27853 負荷の平均 \log_{10} の減少

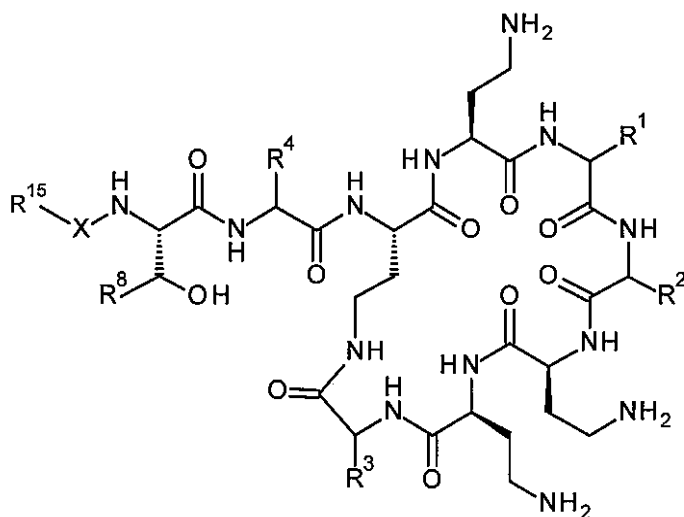
実施例番号	投与量 (mg/kg/投与) 遊離塩基	平均 \log_{10} CFU の 対照に対する減少
ポリミキシン B	4.3	0.36
	8.6	1.46
	17.2	2.87
D25	4.3	3.68
	17.2	5.55
D36	4.3	1.19
	17.2	5.30
D42	4.3	1.23
	17.2	5.34
D50	4.3	1.44
	17.2	5.29

【0630】

全ての試験化合物は、多くの試料は、より高い 17.2 mg/kg / 投与を投与された場合に、モデルの検出の限界又はそれ以下で、均等の投与量のポリミキシン B で観察されたものより大きい効力を示した。非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

〔態様 1〕 以下の式 (III) :

【化 58 - 1】



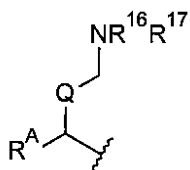
〔式中：

- X - は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{SO}_2-$ であり；
- R^1 は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、フェニルアラニン、ロイシン又はバリン残基であり；
- R^2 は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、ロイシン、イソ-ロイシン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン又はノル-バリン残基であり；
- R^3 は、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、トレオニン又はロイシン残基であり；

- R^4 は、一つの水素基又は一つのアミノ基で置換された C_{1-6} アルキルであり；

- R^{15} は、以下の式：

【化 58 - 2】



[式中：

- R^A は、- $L^A - R^{AA}$ 又は水素であり；

- Q は、共有結合又は - $CH(R^B)$ - であり；

- R^B は、水素又は - $L^B - R^{BB}$ であり；

或いは、- Q が - $CH(R^B)$ - である場合、- R^A 及び - R^B は、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式の炭素環を形成するか、或いは - R^A 及び - R^B は、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式の複素環を形成し；

そして、- Q が共有結合である場合、 R^A は、- $L^A - R^{AA}$ であり、そして - Q が - $CH(R^B)$ - である場合、- R^A 及び - R^B の片方又は両方が水素ではなく；

- R^{16} は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり；

- R^{17} は、独立に水素又は C_{1-4} アルキルであり；

又は - $NR^{16}R^{17}$ は、グアニジン基であり；

或いは - R^{17} 及び - R^A は、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有の単環式又は二環式の複素環を形成し；

或いは、 Q が - $CH(R^B)$ - である場合、- R^{17} 及び - R^B は、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有の単環式又は二環式の複素環を形成し；

そして - R^{17} 及び - R^A が、一緒に単環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R^{17} 及び - R^A 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして単環式の複素環は、存在する場合、- R^C 、- R^N 、- R^{NA} 及び - $L^B - R^{BB}$ から選択される少なくとも一つの基で置換され、ああああ

そして - R^{17} 及び - R^B が、一緒に単環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R^{17} 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして単環式の複素環は、存在する場合、- R^C 、及び - R^N から選択される少なくとも一つの基で置換され、或いは単環式の複素環は、- R^A が - $L^A - R^{AA}$ である場合、所望により置換され、

そして単環式の窒素含有複素環は、一つの更なる窒素、酸素又は硫黄の環の原子を所望により含有し、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、これは - R^N で所望により置換され、但し - X - 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素の環の原子は - R^{NA} で所望により置換され；

- R^{17} 及び - R^A 又は - R^{17} 及び - R^B が、一緒に二環式の窒素含有複素環を形成する場合、- R^{17} 及び - R^A 又は - R^{17} 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^D で所望により一又は二置換され；

そして二環式の窒素含有環の原子の複素環は、一つ、二つ又は三つの更なる異種原子を所望により含有し、ここで、それぞれの異種原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択され、そして更なる窒素の環の原子が存在する場合、それぞれの更なる窒素の環の原子は、- R^N で所望により置換され、但し - X - 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、その窒素原子は - R^{NA} で所望により置換され；

- R^A 及び - R^B が、一緒に 5 ないし 10 員の単環式の炭素環又は複素環を形成する場合、- R^A 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^C で所望により一又は二置換され、そして窒素の環の原子は、単環式の複素環中に存在する場合、- R^N で所望により置換され、但し - X - 基に対して がある炭素に接続する更なる窒素の環の原子を除き、

10

20

30

40

50

その窒素原子は - R^{N A} で所望により置換され；

- R^A 及び - R^B が、一緒に 5 ないし 10 員の二環式の炭素環又は複素環を形成する場合、- R^A 及び - R^B 中のそれぞれの環の炭素原子は、- R^D で所望により一又は二置換され、そして二環式複素環中に窒素の環の原子が存在する場合、- R^N で所望により置換され、但し - X - 基に対して がある炭素に接続する窒素の環の原子を除き、その窒素原子は - R^{N A} で所望により置換され；

そして - R^{1 7} 及び - R^A 又は - R^{1 7} 及び - R^B が、一緒に 5 ないし 10 員の窒素含有単環式又は二環式の複素環を形成する場合、或いは - R^A 及び - R^B が、一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式炭素環を形成するか、或いは一緒に 5 ないし 10 員の単環式又は二環式の複素環を形成する場合、- R^{1 7} 及び - R^A、- R^{1 7} 及び - R^B、又は - R^A 及び - R^B 中の炭素の環の原子は、オキソ (= O) で所望により別に置換され；

それぞれの - R^C は、独立に - L^C - R^{C C} であり；

それぞれの - R^D は、- R^C、ハロ、- NO₂、- OH、及び - NH₂ から独立に選択され；

それぞれの - R^N は、独立に - L^N - R^{N N} であり；

それぞれの - R^{N A} は、独立に - R^L - R^{N N} 又は - R^{N N} であり；

存在する場合、- R^{A A}、- R^{B B}、並びにそれぞれの - R^{C C} 及び - R^{N N} は、C₁₋₁₂ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₄₋₁₀ ヘテロシクリル、及び C₅₋₁₂ アリールから独立に選択され；

それぞれの - L^A - は、独立に共有結合であるか、又は - R^L - *、- O - L^{A A} - *、- OC(O) - L^{A A} - *、- N(R^{1 1}) - L^{A A} - *、及び - C(O) - L^{A A} - * から選択される連結基であり、ここで、星印は、- L^A - 基の - R^{A A} への接続点を示し；

それぞれの - L^B - 及び - L^C - は、独立に共有結合であるか、又は - R^L - *、- O - L^{A A} - *、- OC(O) - L^{A A} - *、- N(R^{1 1}) - L^{A A} - *、- N(R^{1 1}) C(O) - L^{A A} - *、- C(O) - L^{A A} - *、- C(O) O - L^{A A} - *、及び - C(O) N(R^{1 1}) - L^{A A} - * から選択され、そして所望により、- N(R^{1 1}) S(O) - L^{A A} - *、- N(R^{1 1}) S(O)₂ - L^{A A} - *、- S(O) N(R^{1 1}) - L^{A A} - *、及び - S(O)₂ N(R^{1 1}) - L^{A A} - * から更に選択される連結基であり、ここで、星印は、- L^B - 基の - R^{B B} への、又は - L^C - 基の - R^{C C} 基への接続点を示し；

それぞれの - L^N - は、独立に共有結合であるか、又は - S(O) - L^{A A} - *、- S(O)₂ - L^{A A} - *、- C(O) - L^{A A} - * 及び - C(O) N(R^{1 1}) - L^{A A} - * から選択される基であり、ここで、星印は、- L^N - 基の - R^{N N} 基への接続点を示し；

そしてそれぞれの - L^{A A} - は、独立に共有結合であるか、又は - R^L - であり；

そしてそれぞれの - R^L - は、C₁₋₁₂ アルキレン、C₂₋₁₂ ヘテロアルキレン、C₃₋₁₀ シクロアルキレン及び C₅₋₁₀ ヘテロシクリレンから独立に選択され、そしてここで、- L^{A A} - は、C₁₋₁₂ アルキル基に接続され、- R^L - は、C₁₋₁₂ アルキレンではなく；

そしてそれぞれの C₁₋₁₂ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₄₋₁₀ ヘテロシクリル、C₅₋₁₂ アリール、C₁₋₁₂ アルキレン、C₂₋₁₂ ヘテロアルキレン、C₃₋₁₀ シクロアルキレン及び C₅₋₁₀ ヘテロシクリレン基は、所望により置換され、ここで、- R^S は、炭素に対する所望による置換基であり、そして - R^{1 2} は、窒素に対する所望による置換基であり；

それぞれの - R^S は、- OH、- OR^{1 2}、- OC(O) R^{1 2}、ハロ、- R^{1 2}、- NHR^{1 2}、- NR^{1 2} R^{1 3}、- NHC(O) R^{1 2}、- N(R^{1 2}) C(O) R^{1 2}、- SH、- SR^{1 2}、- C(O) R^{1 2}、- C(O) OH、- C(O) OR^{1 2}、- C(O) NH₂、- C(O) NHR^{1 2} 及び C(O) NR^{1 2} R^{1 3} から独立に選択されるが；但し、- R^{1 2} は、C₁₋₁₂ アルキル基に対する置換基ではないことは除外し；又

10

20

30

40

50

はここで、炭素原子が $-R^5$ で二置換されている場合、これらの基は、これらが接続している炭素と一緒に、 $C_3 - 6$ 炭素環又は $C_5 - 6$ 複素環を形成し、ここで、炭素環及び複素環は、一つ又はそれより多い $-R^{12}$ 基で所望により置換され；

それぞれの $-R^{12}$ は、独立に $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

それぞれの $-R^{13}$ は、独立に $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、フェニル又はベンジルであり；

或いは $-R^{12}$ 及び $-R^{13}$ は、Nに接続する場合、一緒に5又は6員の複素環を形成することができ、これは、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、フェニル又はベンジルで所望により置換され；

それぞれの $-R^{11}$ は、独立に水素又は $C_1 - 4$ アルキルである]
のアミノ含有基であり；そして

$-R^8$ は、水素又はメチルである]

の化合物並びに医薬的に受容可能な塩、保護された形態、その溶媒和物及び水和物、例えば医薬的に受容可能な塩、及びその水和物。

[態様 2] $-X-$ が、 $-C(O)-$ である、態様 1 に記載の化合物。

[態様 3] $-R^8$ が、メチルである、態様 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 4] $-R^1$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、フェニルアラニン残基である、態様 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 5] $-R^2$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、ロイシン残基である、態様 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

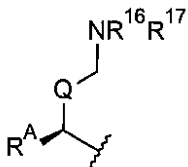
[態様 6] $-R^3$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、トレオニン残基である、態様 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 7] $-R^4$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、 α - ジアミノ酪酸 (Dab)、セリン残基、トレオニン残基、リシン残基、オルニチン残基、又は β - ジアミノプロピオン酸 (Dap) である、態様 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 8] $-R^4$ が、カルボニル基及びこれが接続している炭素に対してアルファにある窒素と一緒に、 α - ジアミノ酪酸 (Dab) である、態様 7 に記載の化合物。

[態様 9] $-R^{15}$ が、以下の式：

【化 58 - 3】



のアミノ含有基である、態様 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 10] $-Q-$ が、共有結合である、態様 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 11] $-Q-$ が、 $-CH(R^8)-$ である、態様 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 12] $-R^{16}$ が、水素である、態様 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 13] $-R^{17}$ が、水素である、態様 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 14] $-R^{17}$ 及び $-R^A$ が、これらが接続する炭素原子と一緒に、窒素含有複素環を形成する、態様 1 ないし 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

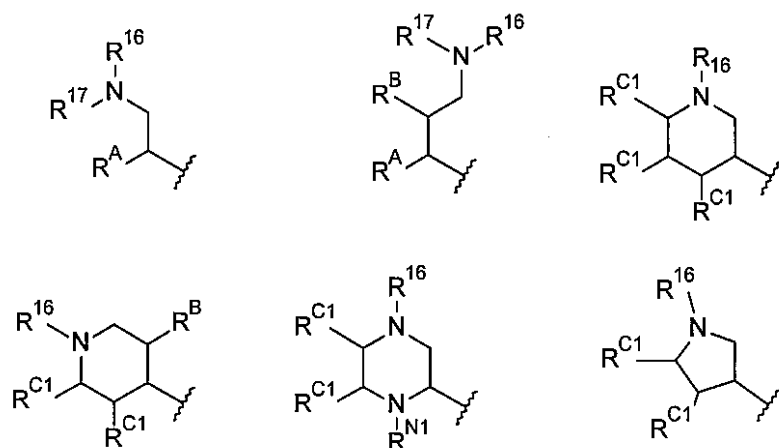
〔態様 15〕 - R^{17} 及び - R^B が、これらが接続する炭素原子と一緒に、窒素含有複素環を形成する、態様 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 16〕 - R^A が、- L^A - R^{AA} である、態様 1 ないし 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 17〕 - R^B が、- L^B - R^{bb} である、態様 11 に記載の化合物。

〔態様 18〕 - R^{15} が、以下の式

【化 58 - 4】



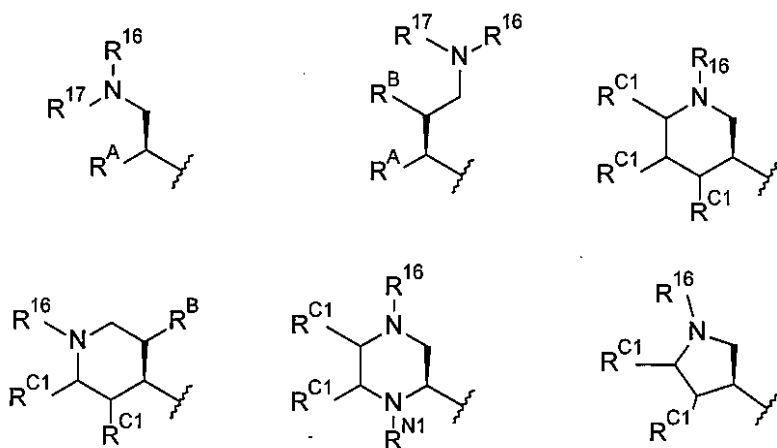
10

20

からなる群から選択され、式中、- R^{C1} が水素又は - R^C であり、そして - R^{N1} が、水素又は - R^{NA} である、態様 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 19〕 - R^{15} が、以下の式

【化 58 - 5】

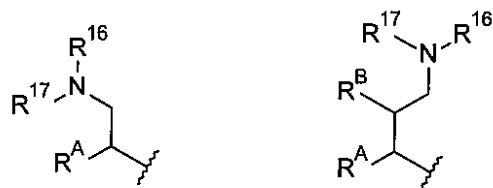


30

からなる群から選択される、態様 18 に記載の化合物。

〔態様 20〕 - R^{15} が、以下の式

【化 58 - 6】

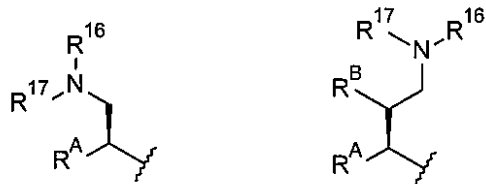


40

からなる群から選択される、態様 18 に記載の化合物。

〔態様 21〕 - R^{15} が、以下の式

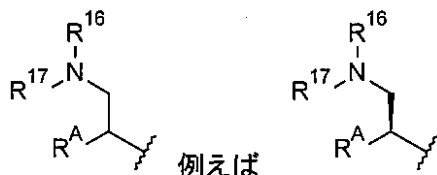
【化 5 8 - 7】



からなる群から選択される、態様 1 9 に記載の化合物。

〔態様 2 2〕 - R^{15} が、以下の式

【化 5 8 - 8】



である、態様 2 0 に記載の化合物。

〔態様 2 3〕 - R^A が、- L^A - R^{AA} である、態様 1 8 ないし 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 2 4〕 - L^A が、共有結合である、態様 2 3 に記載の化合物。

〔態様 2 5〕 - L^A が、 C_{1-12} アルキレンである、態様 2 3 に記載の化合物。

〔態様 2 6〕 - L^A が、- CH_2 - である、態様 2 5 に記載の化合物。

〔態様 2 7〕 - R^{AA} が、 C_{1-12} アルキル、例えば一つ又はそれより多い R^S 基で所望により置換された C_{6-10} アルキルである、態様 1 8 ないし 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 2 8〕 - R^{AA} が、 C_{1-12} アルキル、例えば C_{6-10} アルキルである、態様 2 7 に記載の化合物。

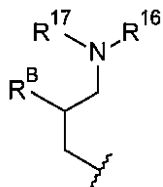
〔態様 2 9〕 - R^{AA} が、一つ又はそれより多い - R^S 基或いは一つ又はそれより多い - R^N 基で所望により置換された C_{5-12} アリールである、態様 1 8 ないし 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 3 0〕 - R^{AA} が、 C_{5-12} アリールである、態様 2 9 に記載の化合物。

〔態様 3 1〕 - R^{AA} が、一つ又はそれより多い R^S 基で所望により置換されたフェニルである、態様 2 9 に記載の化合物。

〔態様 3 2〕 - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 9】



である、態様 1 8 - 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 3 3〕 - R^{BB} が、- L^B - R^{BB} である、態様 1 8 - 2 1 及び 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 3 4〕 - L^B が、共有結合である、態様 3 3 に記載の化合物。

〔態様 3 5〕 - L^B が、 C_{1-12} アルキレンである、態様 3 3 に記載の化合物。

〔態様 3 6〕 - L^B が、- CH_2 - である、態様 3 3 に記載の化合物。

〔態様 3 7〕 - R^{BB} が、 C_{1-12} アルキル、 C_{4-10} ヘテロシクリル、及び C_{5-12} アリールから独立に選択される基であり、そしてそれぞれの基は、一つ又はそれより多い - R^S 基或いは一つ又はそれより多い - R^N 基で所望により置換されている、態

10

20

30

40

50

様 1 8 - 2 1 及び 3 2 - 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

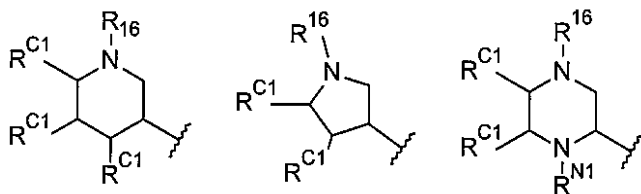
[態様 3 8] - R^{B^B} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で所望により置換された C_{1-12} アルキルである、態様 3 7 に記載の化合物。

[態様 3 9] - R^{B^B} が、 C_{1-12} アルキルである、態様 3 8 に記載の化合物。

[態様 4 0] - R^{16} 及び - R^{17} が、それぞれ水素である、態様 1 8 - 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[態様 4 1] - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 0】

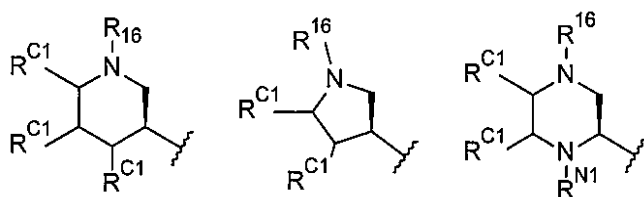


10

からなる群から選択される、態様 1 8 に記載の化合物。

[態様 4 2] - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 1】

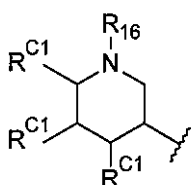


20

からなる群から選択される、態様 4 1 に記載の化合物。

[態様 4 3] - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 2】

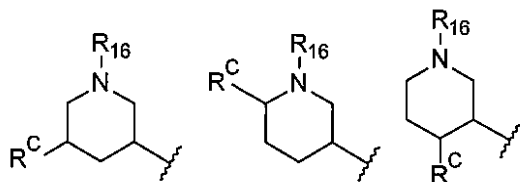


30

である、態様 4 1 に記載の化合物。

[態様 4 4] - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 3】

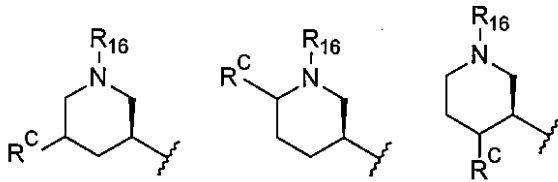


40

からなる群から選択される、態様 4 3 に記載の化合物。

[態様 4 5] - R^{15} が、以下の式：

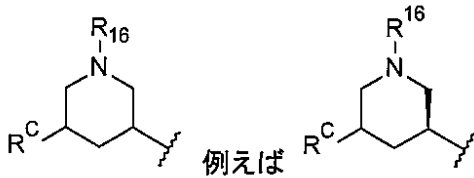
【化 5 8 - 1 4】



からなる群から選択される、態様 4 4 に記載の化合物。

〔態様 4 6〕 - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 5】



である、態様 4 4 に記載の化合物。

〔態様 4 7〕 - R^C が、- L^C - R^{CC} である、態様 4 4 ないし 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 4 8〕 - L^C - が、共有結合である、態様 4 7 に記載の化合物。

〔態様 4 9〕 - L^C - が、 C_{1-12} アルキレンである、態様 4 7 に記載の化合物。

〔態様 5 0〕 - L^C - が、- CH_2 - である、態様 4 7 に記載の化合物。

〔態様 5 1〕 - R^{CC} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で所望により置換された C_{1-12} アルキルである、態様 4 4 ないし 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 5 2〕 - R^{CC} が、 C_{1-12} アルキルである、態様 5 1 に記載の化合物。

〔態様 5 3〕 - R^{CC} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で、或いは一つ又はそれより多い - R^N 基で所望により置換された C_{5-12} アリールである、態様 4 4 ないし 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

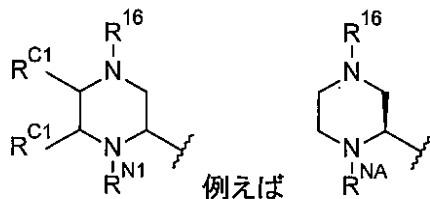
〔態様 5 4〕 - R^{CC} が、 C_{5-12} アリール、例えばフェニルである、態様 5 3 に記載の化合物。

〔態様 5 5〕 - R^{CC} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で所望により置換された C_{3-10} シクロアルキルである、態様 4 4 ないし 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 5 6〕 - R^{CC} が、 C_{3-10} シクロアルキル、例えばシクロヘキシルである、態様 5 5 に記載の化合物。

〔態様 5 7〕 - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 6】



である、態様 4 4 に記載の化合物。

〔態様 5 8〕 - R^{NA} が、- R^{NN} 又は - R^L - R^{NN} である、態様 4 1 - 4 2 又は態様 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 5 9〕 - R^L - が、 C_{1-12} アルキレンである、態様 5 8 に記載の化合物。

〔態様 6 0〕 - R^L - が、- CH_2 - である、態様 5 8 に記載の化合物。

〔態様 6 1〕 - R^{NN} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で所望により置換された C_{1-12} アルキルである、態様 4 1 - 4 2 又は態様 5 7 - 6 0 のいずれか 1 項に記載の化

10

20

30

40

50

合物。

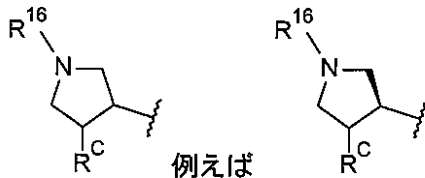
〔態様 6 2〕 - R^{NN} が、 C_{1-12} アルキルである、態様 6 1 に記載の化合物。

〔態様 6 3〕 - R^{NN} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で、或いは一つ又はそれより多い - R^N 基で所望により置換された C_{5-12} アリールである、態様 4 1 - 4 2 又は態様 5 7 - 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 6 4〕 - R^{NN} が、 C_{5-12} アリール、例えばフェニルである、態様 6 3 に記載の化合物。

〔態様 6 5〕 - R^{15} が、以下の式：

【化 5 8 - 1 7】



10

である、態様 4 1 に記載の化合物。

〔態様 6 6〕 - R^C が、- L^C - R^{CC} である、態様 6 5 に記載の化合物。

〔態様 6 7〕 - L^C - が、共有結合である、態様 6 6 に記載の化合物。

〔態様 6 8〕 - L^C - が、 C_{1-12} アルキレンである、態様 6 6 に記載の化合物。

〔態様 6 9〕 - L^C - が、- CH_2 - である、態様 6 6 に記載の化合物。

〔態様 7 0〕 - R^{CC} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で所望により置換された C_{1-12} アルキルである、態様 6 5 ないし 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 7 1〕 - R^{CC} が、 C_{1-12} アルキルである、態様 7 0 に記載の化合物。

〔態様 7 2〕 - R^{CC} が、一つ又はそれより多い - R^S 基で、或いは一つ又はそれより多い - R^N 基で所望により置換された C_{5-12} アリールである、態様 6 5 ないし 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 7 3〕 - R^{CC} が、 C_{5-12} アリール、例えばフェニルである、態様 7 2 に記載の化合物。

〔態様 7 4〕 - R^{16} が、水素である、態様 4 1 ないし 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 7 5〕 - R^S が、存在する場合、- OR^{12} 、ハロ、及び - R^{12} から独立に選択される、態様 1 ないし 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔態様 7 6〕 態様 1 ないし 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物及び生物学的に受容可能な賦形剤を、所望により第 2 の活性剤と一緒に含んでなる医薬組成物。

〔態様 7 7〕 治療の方法における使用のための、態様 1 ないし 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は態様 8 6 に記載の医薬組成物。

〔態様 7 8〕 微生物感染の治療の方法における使用のための、段落 1 ないし 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は態様 7 6 に記載の医薬組成物。

〔態様 7 9〕 微生物感染を治療する方法における使用のための態様 1 ないし 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は態様 7 6 に記載の医薬組成物であって、ここにおいて、前記方法は、前記感染を、式 (I I I) の化合物、並びにリファンピシン、フシジン酸、ノボピオシン、オキサシリン、アジスロマイシン、アズトレオナム、メロペネム、チゲサイクリン、及びシプロフロキサシン、並びに医薬的に受容可能なこれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される活性剤で治療することを含んでなる、前記化合物又は医薬組成物。

【0 6 3 1】

参考文献

本明細書中に記述される全ての文献は、その全てが、参考文献として本明細書中に援用される。

【0 6 3 2】

20

30

40

50

【表 2 8】

de Visser *et al.*, *J. Peptide Res.*, 61, 2003, 298–306

GCC 2012/22819

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005

Katsuma *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 2009; 57, 332–336

PCT/GB2012/052844,

Petrosillo *et al.*, *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14, 816–827

Quale *et al.*, *Microb. Drug Resist.* 2012; 18, 132–136

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990

Sato *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 2011; 59, 597–602

TW 101142961

US 8,415,307

Vaara *et al.*, *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 52, 2008, 3229–3236

Vaara *et al.*, *Microbiol. Rev.* 1992; 56, 395–411

WO 1988/00950

WO 2008/017734

WO 2010/075416

WO 2012/168820

Yamada *et al.*, *J. Peptide Res.* 64, 2004, 43–50

Yousef *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 4044–4049

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 ブラウン, パメラ

イギリス国パークシャー アールジー 1・9 エルエス, レディング, ジョージ・ストリート, レディング・ブリッジ・ハウス, フォース・フロア, ケア・オブ・カンタブ・アンチ・インフェクティブス・リミテッド

(72)発明者 ドーソン, マイケル

イギリス国パークシャー アールジー 1・9 エルエス, レディング, ジョージ・ストリート, レディング・ブリッジ・ハウス, フォース・フロア, ケア・オブ・カンタブ・アンチ・インフェクティブス・リミテッド

(72)発明者 シモノビック, モナ

イギリス国パークシャー アールジー 1・9 エルエス, レディング, ジョージ・ストリート, レディング・ブリッジ・ハウス, フォース・フロア, ケア・オブ・カンタブ・アンチ・インフェクティブス・リミテッド

(72)発明者 ボークス, スティーブン

イギリス国パークシャー アールジー 1・9 エルエス, レディング, ジョージ・ストリート, レディング・ブリッジ・ハウス, フォース・フロア, ケア・オブ・カンタブ・アンチ・インフェクティブス・リミテッド

(72)発明者 デュパーチャー, エスター

イギリス国パークシャー アールジー 1・9 エルエス, レディング, ジョージ・ストリート, レディング・ブリッジ・ハウス, フォース・フロア, ケア・オブ・カンタブ・アンチ・インフェクティブス・リミテッド

(72)発明者 スタンウェイ, スティーブン・ジェームズ

イギリス国エセックス シーエム 5・0 ジーエス, オンガー, フィーフィールド・ロード, フィーフィールド・ビジネス・アンド・リサーチ・パーク, ケア・オブ・セルシア・リミテッド

(72)発明者 ウィルソン, アントワネット

イギリス国エセックス シーエム 5・0 ジーエス, オンガー, フィーフィールド・ロード, フィーフィールド・ビジネス・アンド・リサーチ・パーク, ケア・オブ・セルシア・リミテッド

(72)発明者 モス, スティーヴン・フレデリック

イギリス国エセックス シーエム 5・0 ジーエス, オンガー, フィーフィールド・ロード, フィーフィールド・ビジネス・アンド・リサーチ・パーク, ケア・オブ・セルシア・リミテッド

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 国際公開第 2013/072695 (WO, A1)

国際公開第 2012/168820 (WO, A1)

特表 2010-500331 (JP, A)

特表 2008-505858 (JP, A)

中国特許出願公開第 101851270 (CN, A)

特表 2016-527186 (JP, A)

Peptide Science, 2008, pp.243-244

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00 - 19/00

A61K 38/00 - 38/58

REGISTRY (STN)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)