

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5489467号
(P5489467)

(45) 発行日 平成26年5月14日 (2014. 5. 14)

(24) 登録日 平成26年3月7日 (2014. 3. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 323/52 (2006. 01)

C O 7 C 323/52 C S P

C O 7 D 295/12 (2006. 01)

C O 7 D 295/12 A

C O 7 D 233/48 (2006. 01)

C O 7 D 233/48

C O 7 D 295/08 (2006. 01)

C O 7 D 295/08 Z

C O 7 D 295/18 (2006. 01)

C O 7 D 295/18 A

請求項の数 6 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-549710 (P2008-549710)
 (86) (22) 出願日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)
 (65) 公表番号 特表2009-531278 (P2009-531278A)
 (43) 公表日 平成21年9月3日 (2009. 9. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/AT2007/000009
 (87) 国際公開番号 W02007/079515
 (87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007. 7. 19)
 審査請求日 平成21年11月18日 (2009. 11. 18)
 (31) 優先権主張番号 06000827.3
 (32) 優先日 平成18年1月16日 (2006. 1. 16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507421957
 ナブリヴァ セラピューティクス アクチエ
 ンゲゼルシャフト
 オーストリア共和国, アー-1112 ヴ
 ィエナ, レーバーシュトラッセ 20
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人HARAKENZO WOR
 LD PATENT & TRADEMA
 RK
 (72) 発明者 シリング, クラウス
 オーストリア共和国, アー-1230 ヴ
 ィエナ, アントン バウムガルトナー シ
 ュトラッセ 44 /アー2 /016

最終頁に続く

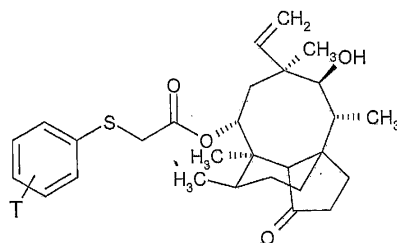
(54) 【発明の名称】 ムチリン派生物および調合薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) の化合物

【化 1】



I

であって、

化学式 (I) 中、

T は、(C₁ - 6) アルコキシ (C₁ - 6) アルキル基)、(C₁ - 6) モノ-またはジアルキルアミノ (C₁ - 6) アルキル基)、(C₁ - 6) アシルアミノ (C₁ - 6) アルキル基)、(ヒドロキシ (C₁ - 6) -アルキル基)、(グアニジノイミノ (C₁ - 6) アルキル基)、(ウレイドーイミノ (C₁ - 6) アルキル基)、(チオウレイドーイミノ (C₁ - 6) アルキル基)、(イソチオウレイドーイミノ (C₁ - 6) アルキル基)、(C₁ - 6) アシルオキシ (C₁ - 6) アルキル基)、または (C₁ - 6) ベンゾイルオキシ (C₁ - 6) アルキル基) であって、

上記基において、フェニル環は、任意で、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、またはヒドロキシから選択される基によってさらに置換されているか；

或いは、Tは、 $(CH_2)_n - XR_1$ であり、

nは1～6であって、

Xは、酸素、 R_2 が水素または直鎖もしくは分岐 (C_{1-6}) －アルキル基である NR_2 、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル基、または (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル基であって、

R_1 は、水素、直鎖状または分岐 (C_{1-6}) －アルキル基、モノーまたはジハロゲン化 (C_{1-6}) アルキル基、アミノ (C_{1-6}) －アルキル基、ヒドロキシ (C_{1-6}) －アルキル基、フェニル (C_{1-6}) －アルキル基、 (C_{1-6}) －アルキレン基、フランニル (C_{1-6}) －アルキル基、 (C_{3-6}) －シクロアルキル基、および対応するアンモニウム塩であるか、

または、 R_1 および R_2 は、これらの基が付けられる窒素とともに1つ以上の窒素原子を含む5～7員環の複素環を形成するか、

または、 XR_1 はピペラジニル基もしくはモルホリニル基である。

【請求項2】

Tは、 (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル基)、 (C_{1-6}) モノーまたはジアルキルアミノ (C_{1-6}) アルキル基)、(ヒドロキシ (C_{1-6}) －アルキル基)、または(グアニジノイミノ (C_{1-6}) アルキル基)であることを特徴とする、請求項1に記載の化学式Iの化合物。

【請求項3】

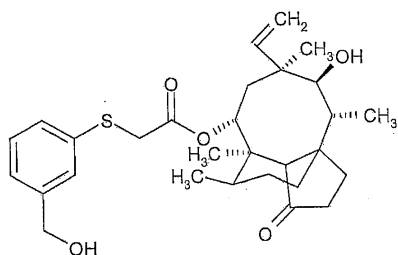
Tは化学式 $(CH_2)_n - XR_1$ の基であって、

n、Xおよび R_1 は、請求項1のものと同義であり、且つ上記 $(CH_2)_n$ －基は、フェニル環への硫黄結合に関してメタ位にあることを特徴とする、請求項1に記載の化学式Iの化合物。

【請求項4】

下記化学式

【化2】



で表される14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)－アセチル]－ムチリンであることを特徴とする、請求項1に記載の化学式Iの化合物。

【請求項5】

塩の形態である、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

少なくとも1つの薬学的賦形剤とともに、請求項1から4のいずれか1項の化合物を任意で塩の形態にて含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

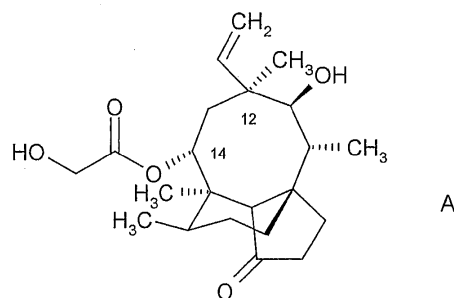
本発明は、プレウロムチリン(Pleuromutilin)のような有機化合物に関する。

【0002】

プレウロムチリンすなわち、化学式Aの化合物

【0003】

【化 1】



10

は、天然に存在する抗生物質であり、例えば、担子菌類 (basidiomycetes) であるプレウロタス・ムチラス (Pleurotus mutilus) および P. パセケリアナス (P. passeckerianus) によって産生される (例えば、The Merck Index, 12th edition, item 7694を参照)。プレウロムチリンの環状構造原則 (ring structure principle) を含有し、かつヒドロキシ基において置換される多くのさらなるプレウロムチリンは、例えば抗菌剤として開発されてきた。

【0004】

今回、我々は、興味深い活性を有するプレウロムチリンを見出した。

【0005】

20

一実施態様において、本発明は、例えば、プレウロムチリンのような化合物を提供する。当該化合物は、

14-O- [((C₁₋₆) アルコキシ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((C₁₋₆) モノ-またはジアルキルアミノ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((ヒドロキシ- (C₁₋₆) -アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((ホルミル- (C₀₋₅) -アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

30

14-O- [((グアニジノ-イミノ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((ウレイド-イミノ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((チオウレイド-イミノ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((イソチオウレイド-イミノ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((シアノ- (C₀₋₅) -アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

40

14-O- [((アジド- (C₀₋₅) -アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((C₁₋₆) アシルオキシ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

14-O- [((ベンゾイルオキシ- (C₁₋₆) アルキル) -フェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン、

から成る群から選択され、当該化合物において、フェニル環、または5-もしくは6-員環のヘテロアリール環が、ハロゲン、(C₁₋₆) アルキル基、アリール基、アリール (C₁₋₆) -アルキル基、(C₁₋₆) アルコキシ基、(C₁₋₆) アルコキシ (C₁₋₆) アルキル基、ハロ (C₁₋₆) アルキル基、アリール (C₁₋₆) アルコキシ基、水

50

酸基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイル基、モノーまたはジ-N-(C₁-₆)アルキルカルバモイル基、(C₁-₆)-アルコキシカルボニル基、アリーールオキシカルボニル基、ウレイド基、グアニジノ基、(C₁-₆)アルキルグアニジノ基、アミジノ基、(C₁-₆)アルキルアミジノ基、スルホニルアミノ基、アミノスルホニル基、(C₁-₆)アルキルチオ基、(C₁-₆)-アルキルスルフィニル基、(C₁-₆)アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロアリーール基、ヘテロシクリル(C₁-₆)アルキル基、およびヘテロアリーール(C₁-₆)アルキル基から任意に独立して選択される4つ以下の基によってさらに置換される。または、2つの隣接環の炭素原子は、(C₃-₅)アルキレン鎖によって連結されて、炭素環を形成してもよい。

【0006】

10

好ましくは、本発明は、

14-O-[(C₁-₆)アルコキシ-(C₁-₆)アルキル]-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-[(C₁-₆)モノーまたはジアルキルアミノ-(C₁-₆)アルキル)-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-[(C₁-₆)-アシルアミノ-(C₁-₆)アルキル)-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-[(ヒドロキシ-(C₁-₆)-アルキル)-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-[(ホルミル-(C₀-₅)-アルキル)-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

20

14-O-[(グアニジノ-イミノ-(C₁-₆)アルキル)-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

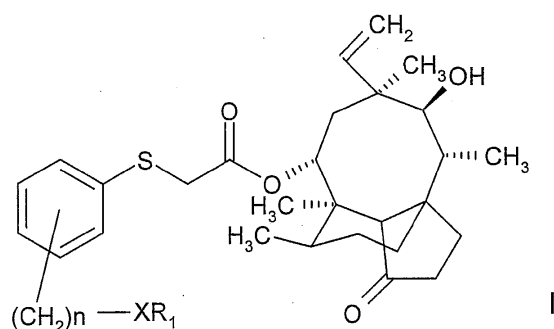
に関する。

【0007】

より好ましくは、本発明は、化学式 I の化合物を提供する。

【0008】

【化2】



30

(式中、nは1~6である。Xは、酸素、R₂が水素または直鎖もしくは分岐(C₁-₆)-アルキル基であるNR₂、ヒドロキシ-(C₁-₆)アルキル基、または(C₁-₆)アルコキシ-(C₁-₆)アルキル基である。

40

R₁は、水素、直鎖もしくは分岐(C₁-₆)-アルキル基、モノーあるいはジハロゲン化(C₁-₆)-アルキル基、アミノ(C₁-₆)-アルキル基、ヒドロキシ(C₁-₆)-アルキル基、フェニル(C₁-₆)-アルキル基、(C₁-₆)-アルキレン基、フラニル(C₁-₆)-アルキル基、(C₃-₆)-シクロアルキル基、および対応するアンモニウム塩(例えば、塩化物)である。或いは、R₁およびR₂は、これらの基が付けられる窒素とともに1つ以上の窒素原子を含む5~7員環の複素環を形成する。或いは、XR₁はピペラジニル基もしくはモルホリニル基である。)

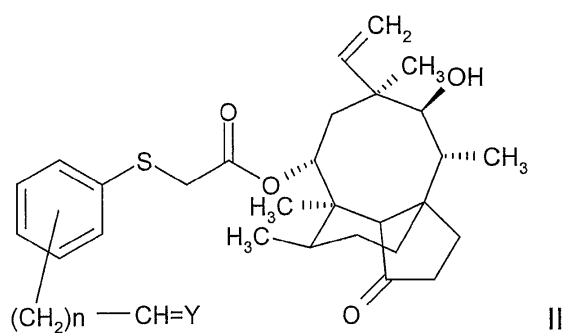
【0009】

他の実施態様において、本発明は、化学式 II の化合物を提供する。

50

【0010】

【化3】

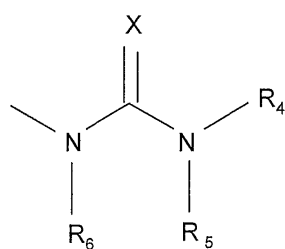


〔式中、 n は0～5である。 Y は酸素または NR_3 である。

R_3 は、

【0011】

【化4】

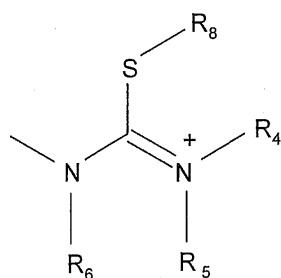


(R_3 中、 X は酸素、硫黄、 NH 、または NR_7 である。)

または、対応する陰イオン、例えば塩化物を有する

【0012】

【化5】



である。 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 は水素、直鎖もしくは分岐 C_{1-6} アルキル基、または C_{3-8} シクロアルキル基である。 R_8 は C_{1-4} アルキル基である。]

【0013】

好ましくは、本発明は、以下の化学式IIの化合物を提供する。

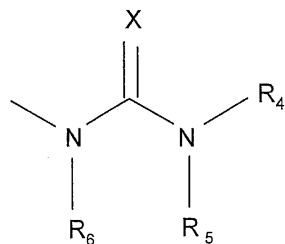
40

【0014】

化学式II中、 Y は NR_3 である。 X は NR_7 である。 R_3 は、

【0015】

【化 6】



であり、

かつ R_4 および R_7 は、これらの基が付けられる窒素とともに2つ以上の窒素原子を含む5～7員環の複素環を形成する。一方、 R_5 および R_6 は上記のものと同義である。

【0016】

または、かつ R_5 および R_6 は、これらの基が付けられる窒素とともに2つ以上の窒素原子を含む5～7員環の複素環を形成する。一方、 R_4 および R_7 は上記のものと同義である。

【0017】

または、かつ R_4 および R_5 は、これらの基が付けられる窒素とともに1つ以上の窒素原子を含む5～7員環の複素環を形成する。一方、 R_6 および R_7 は上記のものと同義である。

【0018】

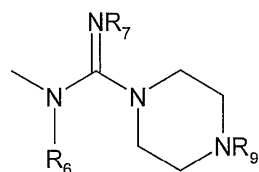
より好ましくは、本発明は、以下の化学式 I I の化合物を提供する。

【0019】

化学式 I I 中、Yは NR_3 である。Xは NR_7 である。 R_3 は、

【0020】

【化 7】



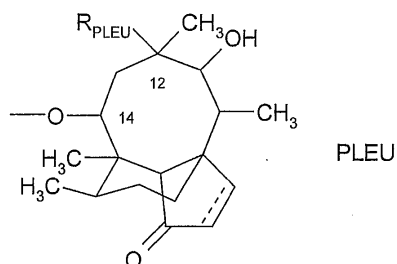
であり、 R_3 中、 R_6 および R_7 は上記のものと同義である。 R_9 は水素、直鎖もしくは分岐 C_{1-6} アルキル基、またはアシル基（例えば、 C_{1-6} アシル基）である。

【0021】

本発明によって提供されるプレウロムチリンは、化学式 P L E U において設計されるようなムチリン環系の基本的な構造的要素を有するプレウロムチリンを含む。

【0022】

【化 8】



(化学式 P L E U 中、 R_{PLEU} はビニル基またはエチル基であり、かつ破線は結合また

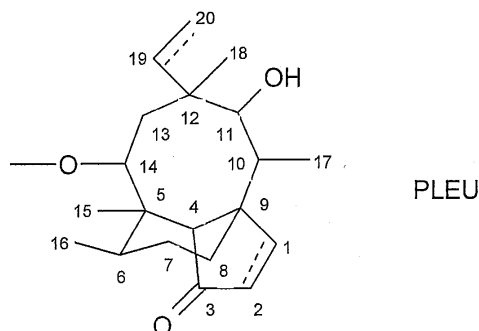
は非結合を表す。)

【0023】

以下の付番方式は、本明細書中において用いられる。

【0024】

【化9】



10

19位と20位との間（および1位と2位との間）の破線は、結合または非結合を表す。化学式Aまたは化学式PLEUの化合物において、上記環系の4位、7位、および／または8位における水素原子は、重水素によって置換されてもよく、かつもし1位と2位との間の破線が非結合（1位と2位との間が1重結合）であるなら、上記環系は、1位および／または2位において、例えばハロゲン、重水素、または水酸基によってさらに置換されてもよい。14位における－O－基は、置換カルボニル基によって、好適にさらに置換される。

20

【0025】

上記プレウロムチリン派生物の臨床関連病原菌（黄色ブドウ球菌、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、肺炎連鎖球菌、モラクセラ・カタラーリス(Moraxella catarrhalis)、および大腸菌：後述の表1を参照）に対する抗菌活性は、フェニル環が、

(a) フェニル環への硫黄結合に関してメタ位における飽和または不飽和炭素原子、または、

(b) フェニル基は請求項1において指名されるような4つ以下の基によってさらに置換されることで提供される、当該フェニル環への硫黄結合に関してオルト位における飽和または不飽和炭素原子、を有するときに、特に増強されることが明らかになった。

30

【0026】

それゆえに、上記 $(CH_2)_n$ －基が、フェニル環への硫黄結合に関してメタ位にある化合物が好ましい。また、上記フェニル環が、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル基、アリール基、アリール (C_{1-6}) －アルキル基、 (C_{1-6}) アルコキシ基、 (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル基、ハロ (C_{1-6}) アルキル基、アリール (C_{1-6}) アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイル基、モノーまたはジ－N－ (C_{1-6}) アルキルカルバモイル基、 (C_{1-6}) －アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ウレイド基、グアニジノ基、 (C_{1-6}) アルキルグアニジノ基、アミジノ基、 (C_{1-6}) アルキルアミジノ基、スルホニルアミノ基、アミノスルホニル基、 (C_{1-6}) アルキルチオ基、 (C_{1-6}) －アルキルスルフィニル基、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル (C_{1-6}) アルキル基、およびヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル基から独立して選択される4つ以下の基によってさらに置換される、または、2つの隣接環の炭素原子は、 (C_{3-5}) アルキレン鎖によって連結されて、炭素環を形成してもよいという条件において、上記 $(CH_2)_n$ －基がフェニル環への硫黄結合に関してオルト位にある化合物も好ましい。

40

【0027】

50

他の実施態様において、本発明は、

14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-ホルミルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(アミノイミノ-メチル)-ヒドラゾノ]メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-{[2-(イミノ-N-ピペラジニル-メチル)-2-メチル-ヒドラゾノ]メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(3-エチル-2-メチルイミノ-イミダゾリジン-1-イル-イミノ)-メチル]-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(イミノ-N-ピペラジニル-メチル)-ヒドラゾノ]-メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 から成る群から選択される化合物を、例えば塩酸塩のような塩の形態において提供する。

10

【0028】

さらなる実施態様において、本発明は、

14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-{[3-(アミノイミノ-メチル)-ヒドラゾノメチルフェニルスルファニル]-アセチル}-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(1-ピペラジノイミノ-メチル)-メチル-ヒドラゾノ]-メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(3-エチル-(2-エチルイミノ)-イミダゾイリジン-1-イル-イミノ)-メチル]-フェニルスルファニル}-アセチル)-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(1-ピペラジノイミノ-メチル)-ヒドラゾノメチル]-フェニルスルファニル}-アセチル)-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(2-モルホリン-4-イル-エトキシイミノ)-メチル]-フェニルスルファニル}-アセチル)-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(2-ピロリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-フェニルスルファニル}-アセチル)-ムチリン、
 14-O-[(3-アミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-アリルアミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-{[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 14-O-[(3-シクロプロピルアミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、
 から成る群から選択される化合物を、例えば、塩酸塩のような塩の形態において提供する。

20

30

【0029】

本発明によって提供される化合物は、本明細書中において「本発明の（本発明に係る）化合物（群）」としても表される。本発明の化合物は、ムチリン-14-イル酢酸エステル群、例えば上記で明確に明示されるような、かつ化学式 I または II の化合物、を含有する。本発明の化合物は、例えば、遊離型、塩の形態、溶媒和物の形態、並びに塩および溶媒和物の形態のような、いずれの形態における化合物も含有する。

40

【0030】

本発明の化合物は、結晶性形態または非結晶性形態であってもよく、かつもし結晶性形態であるなら、本発明の化合物は、任意に水和されるまたは溶媒和されてもよい。本発明の化合物のいくつかは、結晶化され得るまたは有機溶媒から再結晶化され得る場合、結晶化の溶媒は、結晶化物において存在してもよい。

【0031】

50

本発明は、発明の範囲内に上記のような溶媒和物を含む。同様に、本発明の化合物のいくつかは、水を含む溶媒から結晶化または再結晶化されてもよい。そのような場合において、水和水は結晶化物において存在してもよい。本発明は、発明の範囲内に、凍結乾燥のような工程によって製造されることができない不定量の水を含有する化合物と同様に、化学式どおりの水合物を含む。

【0032】

他の実施態様において、本発明は、塩の形態の化合物を提供する。

【0033】

上記塩は、薬事上許容される塩を含むことが好ましい。しかしながら、例えば、調製工程／単離工程／精製工程のため、薬事上許容されない塩が含まれる。

10

【0034】

本発明の化合物の塩は、金属塩または酸付加塩を含む。金属塩は、例えばアルカリ塩または土類アルカリ塩を含む。酸付加塩は、例えば水素フマル酸、フマル酸、ナフタリン-1, 5-スルホン酸、塩酸、塩化重水素酸のような酸、好ましくは塩酸と本発明の化合物との塩を含む。

【0035】

本発明の遊離型化合物は、対応する化合物の塩に変換されてもよく、逆の場合もよい。本発明の遊離型化合物または化合物の塩および溶媒和物の形態の化合物は、対応する遊離型化合物または非溶媒和物状の化合物の塩に変換されてもよく、逆の場合もよい。

【0036】

本発明の化合物は、もし適宜置換されるなら、異性体の形で存在してもよいし、例えば光学異性体、ジアステレオ異性体、およびシス／トランス配座異性体の混合物の形で存在してもよい。

20

【0037】

本発明の化合物は、例えば不斉炭素原子を含んでいてもよいし、かつそれ故に鏡像異性体またはジアステレオ異性体の形で存在してもよいし、かつ例えばラセミ化合物のように鏡像異性体とジアステレオ異性体の混合体の形で存在してもよい。いずれの不斉炭素原子における置換基も、(R)-配位、(S)-配位、または(R, S)-配位において存在してもよく、(R)-配位または(S)-配位において存在することが好ましい。例えば、もし化学式 I の化合物において、R₁ がアルキル基に置換され、上記の置換基が当該アルキル基の側鎖の炭素原子に付けられるなら、そのような置換基がつけられる当該炭素原子は不斉炭素原子となり、かつそのような置換基は(R)-配位および(S)-配位において存在してもよく、それらの混合体を含んでもよい。ムチリン環の不斉炭素原子に付けられる置換基の配位は、天然のプレウロムチリンにおける配位と同じであることが好ましい。

30

【0038】

異性体混合物は、例えば、従来の方法にしたがって、例えば従来の方法と同じようにして必要に応じて分離されて純粋な異性体を得てもよい。本発明は、いずれの異性体型における本発明の化合物も、いずれの異性体混合物における本発明の化合物も含む。

【0039】

本発明は、互変異性体が存在しうる場合に、本発明の化合物の互変異性体も含む。

40

【0040】

例えば、本発明の化合物およびそれらの製造における中間体のような本明細書中で記載されるいずれの化合物も、例えば、従来の方法にしたがって、例えば従来の方法と同じようにして、または例えば本明細書中で指定されるような方法で必要に応じて調製されてもよい。

【0041】

他の実施態様において、本発明は以下の化合物を調製するための工程を提供する。以下の化合物とは、14-O-[(C₁₋₆)アルコキシ-(C₁₋₆)アルキル]-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、14-O-[(C₁₋₆)モノ-

50

またはジアルキルアミノー ($C_1 - 6$) アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((ヒドロキシ- ($C_1 - 6$) - アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((ホルミル- ($C_0 - 5$) - アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((グアニジノイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((ウレイドーイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((チオウレイドーイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((イソチオウレイドーイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - フェニルスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((($C_1 - 6$) アルコキシ- ($C_1 - 6$) アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((ヒドロキシ- ($C_1 - 6$) - アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((ホルミル- ($C_0 - 5$) - アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((グアニジノイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((($C_1 - 6$) アルキルグアニジノイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((ウレイドーイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((チオウレイドーイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリン、14-O- [((イソチオウレイドーイミノ- ($C_1 - 6$) アルキル) - 5-または6-員環ヘテロアリールスルファニル) - アセチル] - ムチリンである。本発明が提供する工程は、以下の一連の反応を含む；

- a. 塩基の存在下において、14-O-プレウロムチリントシレートをヒドロキシ- ($C_1 - 6$) - アルキル-チオフェニル、または5-もしくは6-員環ヒドロキシ- ($C_1 - 6$) - アルキル-チオヘテロアリールとともに混合する（もしさらなる変換が必要とされないなら、最終化合物は適切な方法において単離され、かつ精製される）、
- b 1. 適切な酸化剤を用いて選択的に水酸基をホルミル基に酸化する（もしさらなる変換が必要とされないなら、最終化合物は適切な方法において単離され、かつ精製される）、
- b 2. 上記水酸基を対応するメシラートに変換する、
- c 1. ホルミル基を有する化合物を、遊離アミノ基を有する化合物とともに濃縮
- c 2. アジドを用いた上記メシラートの置換
- c 2 a. 置換1級アミンまたは置換2級アミンを用いた上記メシラートの置換
- d 2. 上記アジドのアミンへの還元
- e 2. 上記アミンのアシル化。

【0042】

反応段階に加わることが意図されない置換基を有する化合物は、保護された形態で用いられてもよい。官能基の保護は、その後、残りの分子を分離することなく取り除くことができる。

【0043】

本発明によって提供される工程によって得られる化合物は、従来の方法に例えば同じようにしたがって、例えば酸、または金属塩基をそれぞれ用いた処理によって、対応する塩に変換されて、酸付加塩または金属塩をそれぞれ得てもよい。かつ、逆の場合も同じで、本発明によって提供される工程によって得られる化合物の塩は、従来の方法に例えば同じようにしたがって、対応する遊離塩基の形態における化合物に変換されてもよい。もし金属塩が得られるなら、例えば、酸を用いた処理によって変換されてもよいし、かつ酸付加塩が得られるなら、例えば金属水酸化物のような金属塩基を用いた処理によって変換されてもよい。

【0044】

例えば上記で明示されるような本発明によって提供されるフェニルスルファニル-また

は5-6員環ヘテロアリールスルファニルチリンを含む本発明の化合物、および化学式IまたはIIの化合物は、薬理活性を示し、かつそれ故に、調合薬として有用である。

【0045】

例えば、本発明の化合物は、例えば、グラム陽性細菌に対する抗菌活性のような抗菌性を示す。上記のようなグラム陽性細菌として、例えば、コアグラウゼ陽性スタフィロコッカス属およびコアグラウゼ陰性スタフィロコッカス属、例えば、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・ヘモリティクス (*Staphylococcus haemolyticus*) ; ストレプトコッカス属、例えば、化膿性連鎖球菌、肺炎連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクチカ (*Streptococcus agalacticae*) ; エンテロコッカス属、例えば、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) ; および、モラクセラ科、例えば、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*) ; パスツレラ科、例えば、インフルエンザ菌を挙げることができる。グラム陽性細菌に対する抗菌活性は、マイコプラズマ科; クラミジア科、例えばトラコーマクラミジア (*Chlamydia trachomatis*)、クラミジア肺炎菌; および、偏性嫌気性菌 (*obligatory anaerobes*)、例えば、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、クロストリジウム・デフィシル (*Clostridium difficile*) に対する活性と同様である。本発明の化合物は、臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI))、つまり以前の臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)) の2006, Document M7-A7 Vol.26, No.2: "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically Seventh Edition, Approved Standards" にしたがって行った、インピトロにおける寒天希釈テスト (Agar Dilution Test) または寒天微量希釈テストにおいて抗菌性を示し、かつ臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)) のVOL. 24, No. 2, M11-A5, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard; Sixth Edition (2004) にしたがって行ったインピトロにおける嫌気性細菌に対する抗菌活性の測定において抗菌性を示し、かつインピボにおける黄色ブドウ球菌に対する敗血症マウスモデルにおいて抗菌活性を示す。

【0046】

それ故に、本発明の化合物は、病原菌、例えば細菌、によって媒介される疾病の治療および予防に適している。例えば、ヘリコバクター・ピロリのようなヘリコバクター属によって媒介される疾病、およびヒト結核菌によって媒介される疾病、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) またはネイセリア科 (*Neisseriaceae*) によって媒介される疾病を含む疾病は治療されることができる。一般に、病原菌が上記炎症を媒介する炎症性疾患 (例えば、にきびを含む) を含む疾病も治療されることができる。

【0047】

本発明の化合物は、皮膚感染症および軟組織感染を治療するために好適に用いることができる。皮膚感染症および軟組織感染とは、例えば、膿疱疹、水疱性膿疱、または膿瘡疹のような表皮性感染症; 丹毒、蜂巣炎、紅色陰癬、または壊疽性筋膜炎のような真皮性感染症; 毛嚢炎、せつ腫症、またはカルブンケル症のような毛包性感染; 爪周囲炎、指炎、ボトリオミセス症、乳腺炎、二次的に感染した皮膚損傷、二次的に感染した皮膚病のような他の感染症である。さらに、細菌保菌者の非コロニー化、例えば鼻黄色ブドウ球菌保菌者の非コロニー化のための治療に好適に用いることができ、かつ局所適用によって、にきびの治療のために好適に用いることができる。したがって、さらなる実施態様において、本発明は、皮膚感染症および軟組織感染症の治療における使用、およびヒトにおけるにきびの治療における使用のための局所性投与に適合する薬剤の調製における本発明の化合物の使用、または薬事上許容できる塩の使用、または派生物の使用、またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。皮膚感染症または軟組織感染症において用いるための薬剤の製造において、本発明は、本発明の化合物の使用、または薬事上許容できるそれらの派生物の使用も提供する。

【0048】

他の実施態様において、本発明は、調合薬として用いるための本発明の化合物、好ましくは抗生物質のような抗菌剤、例えば抗嫌気性菌剤として用いるための本発明の化合物を提供する。

【0049】

他の実施態様において、本発明は、にきび治療において用いるための本発明の化合物を提供する。

【0050】

さらなる実施態様において、本発明は、細菌のような病原菌によって媒介される疾病の治療のための薬剤の調製において用いるための本発明の化合物を提供する。例えば、

—例えば、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属から選択される細菌によって媒介される疾病、

—ヘリコバクター属によって媒介される疾病、

—レジオネラ属、ネisseria科、モラクセラ科、パスツレラ科、コリネバクテリア属によって媒介される疾病、

—ヒト結核菌によって媒介される疾病、

—例えば、マイコプラズマ科、クラミジア科、および偏性嫌気性菌によって媒介される疾病、

—にきびの治療、およびバクテリアによってコロニー化された個人の非コロニー化のため。

【0051】

さらなる実施態様において、本発明は病原菌によって媒介される疾病の治療方法を提供する。当該治療方法は、効果的な量の本発明の化合物を、例えば医薬組成の形態において、そのような治療を必要とする被検体に投与することを含む。

【0052】

さらなる実施態様において、本発明はにきびの治療方法を提供する。当該にきびの治療方法は、効果的な量の本発明の化合物を、例えば医薬組成の形態において、そのような治療を必要とする被検体に投与することを含む。

【0053】

治療は、治療と予防を含む。

【0054】

病原菌治療およびにきび治療のために、適切な用量は、例えば用いられる本発明の化合物の化学的性質および薬物動態データ、個々の宿主、投与方法、および治療される病気の性質および重篤性に応じて、もちろん変更されるだろう。しかしながら、一般に、より大きい哺乳類、例えばヒトにおいて満足な結果を得るために、指示される1日の服用量は、例えば1日あたり4回以下に分割される用量において、好適に投与される本発明の化合物の約0.01～3gの範囲にある。

【0055】

本発明の化合物は、いずれの従来経路によって投与されてもよい。例を挙げると、例えば経鼻投与、口腔投与、直腸投与、経口投与を含む経腸的投与；例えば静脈内投与、筋内投与、皮下投与を含む非経口投与；または、例えば、経皮投与、鼻内投与、気管内投与を含む局所的投与のいずれの従来経路によって投与されてもよい。

【0056】

例えば、被覆錠剤もしくは非被覆錠剤、カプセル；例えば、アンプル、バイアルの形態における注射用溶液もしくは注射用懸濁液；例えば軟膏、クリーム、ゲル、ペーストのような半固形製剤の形態において；吸引用粉末、発泡体、チンキ剤、口紅、コンシーラー、液滴、スプレーの形態において；または、エリスロマイシン（例えばクラリスロマイシンまたはアジスロマイシン）のように、マクロライドに類似の方法において、坐薬の形態において、投与されてもよい。

【0057】

本発明の化合物は、薬事上許容できる塩、例えば酸付加塩または金属塩の形態において

10

20

30

40

50

；または、遊離の形態において；任意に溶媒和物の形態において投与されてもよい。本発明の化合物の塩は、遊離型の化合物；任意に溶媒和物の形態における化合物と同等の活性を示す。

【0058】

本発明の化合物は、本発明に記載の薬品治療のために単独で用いられてもよいし、または1つ以上の他の薬学的活性剤（pharmaceutically active agent）と組み合わせて用いてもよい。そのような他の薬学的活性剤は、例えば他の抗生物質および抗炎症剤を含み、かつもし本発明の化合物がにきびの治療において用いられるなら、他の薬学的活性剤はにきびに対して活性がある薬剤をさらに含む。または、そのような他の薬学的活性剤は、細菌保菌者の非コロニー化／殺菌の為に用いられる。

10

【0059】

組み合わせは、2つ以上の薬学的活性剤が同じ製剤中にある一定の組み合わせ；個別の製剤における2つ以上の薬学的活性剤が、例えば共投与のための使用説明書とともに、同じパッケージにおいて売られるキット；および、薬学的活性剤は個別に梱包される自由な組み合わせであるが、同時投与または連続投与のための使用説明書は与えられる組み合わせ、を含む。

【0060】

他の実施態様において、本発明は、医薬組成を提供する。当該医薬組成は、例えば充填剤、結合剤、分解剤、流量調整剤、潤滑剤、糖質および甘味料、香料、保存料、安定剤、湿潤剤および／または湿潤乳化剤、浸透圧を制御するための塩および／または緩衝液を含む、例えば担体または希釈剤といった少なくとも一つの薬学的賦形剤とともに、例えば、遊離型または薬事上許容できる塩の形態において；および／または、例えば溶媒和物の形態において、化学式 I の化合物を含む本発明の化合物を含む。

20

【0061】

他の実施態様において、本発明は、さらに他の薬学的活性剤を含む本発明に記載の医薬組成を提供する。

【0062】

そのような医薬組成は、例えば従来の方法、例えば、混合工程、造粒工程、被覆工程、溶解工程、または凍結乾燥工程による方法に従って同じように製造されてもよい。

【0063】

単位剤形当たり、例えば約 0.01 mg から約 3000 mg、例えば 1 mg から約 100 mg 含んでいてもよい。

30

【0064】

本発明の化合物は、さらに動物用薬剤、例えば動物用に活性のある化合物として適している。例えば、家禽、豚、子牛等の動物における、微生物性疾患（例えば、細菌性疾患）の予防および治療において；かつ、例えば、人工授精のための希釈液および卵浸漬技術のための希釈液のために、動物用に活性のある化合物として適している。

【0065】

他の実施態様において、本発明は、動物用薬剤として用いるための本発明の化合物を提供する。

40

【0066】

さらなる実施態様において、本発明は、動物用薬剤として使用できる動物用組成の調製のための本発明の化合物を提供する。

【0067】

他の実施態様において、本発明は、微生物性疾患（例えば、細菌性疾患）の予防および治療のための動物用の方法を提供する。当該動物用の方法は、当該治療方法は、効果的な量の本発明の化合物を、例えば動物用組成の形態において、そのような治療を必要とする被検体に投与することを含む。

【0068】

動物用薬剤として本発明の活性のある化合物を用いるために、用量は、動物の大きさお

50

よび年齢、および所望の効果に応じてもちろん変更されるだろう；例えば、予防的治療のためには、比較的少ない用量が、より長い期間（例えば、1週間から4週間）投与される。飲用水における好ましい用量は、0.0125～0.05 w/v (weight by volume) であり、0.0125～0.025 w/v が特に好ましい；かつ、飼料における用量は、20～400 g/メートルトンであり、20～200 g/メートルトンが好ましい。メンドリには飲用水において、豚には飼料において、および子牛には経口的にまたは非経口的に（例えば、経口用製剤または非経口用製剤の形態において）、動物用薬剤として本発明の活性のある化合物を投与することが好ましい。

【0069】

本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに述べられる。これらの実施例は、説明目的のためだけに提供されるのであって、決して本発明を限定することを目的とするものではない。

【実施例】

【0070】

実施例1：14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

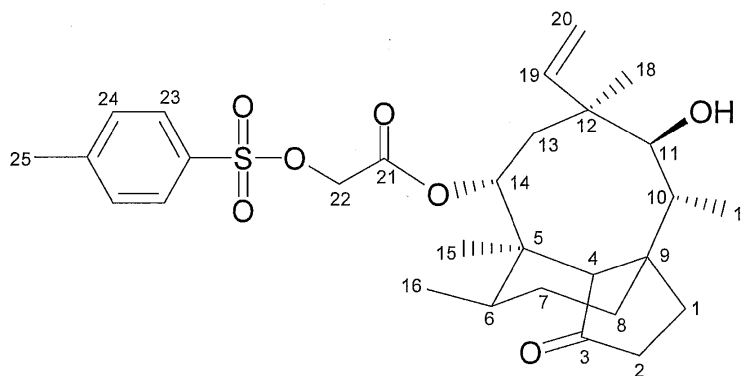
ステップ1：プレウロムチリントシレート

1400 mL のメチルエチルケトン中の 18.63 g (49.2 mmol) のプレウロムチリンと 9.39 g (49.2 mmol) のトルエンスルホンクロライドとの溶液に、300 mL のメチルエチルケトン中の 4.98 g (49.2 mmol) のトリエチルアミンの溶液が室温においてゆっくりと加えられる。反応物は24時間、室温において攪拌され、形成される沈殿はろ過され、かつ2800 mL の水は溶液に加えられる。溶液は、酢酸エチルを用いて3回抽出され、有機層は Na_2SO_4 を用いて乾燥され、かつ減圧下において蒸発されて乾燥される。粗生成物はさらに精製されることなく、次のステップのために用いられる。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.49 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.8 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.02 (s, 3H, CH_3-18); 1.29 (s, 3H, CH_3-15); 2.38 (bs, 1H, H-4); AB-system ($\nu_A=4.75$, $\nu_B=4.62$, $J=50\text{ Hz}$, CH_2-22); 5.00 (m, 2H, H-20); 5.52 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.04 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.46 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$, H-24); 7.79 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$, H-23)。

【0071】

【化10】



【0072】

ステップ2：14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

90 mL の無水エタノール中の 1.96 g (14 mmol) の (3-メルカプトフェ

ニル)ーメタノール (Chemistry Express, Vol 7, No.11, pp.865-868(1992)にしたがって、3ーメルカプト安息香酸から調製された)に、322mg (1.4mmol)のナトリウムが加えられる。30分間、室温において反応物を攪拌した後に、130mLのメチルエチルケトン中の7.45g (1.4mmol)のプレウロムチリントシレートの溶液が加えられ、かつ反応物は室温において16時間攪拌された。反応混合物は減圧下において蒸発されて乾燥され、酢酸エチルに溶解され、かつ水を用いて3回抽出される。有機層は Na_2SO_4 を用いて乾燥され、減圧下において蒸発されて乾燥され、かつ残留物は、移動相として100:1.5の比のジクロロメタン/メタノールを用い、シリカゲルにおいてクロマトグラフ分離される。

【0073】

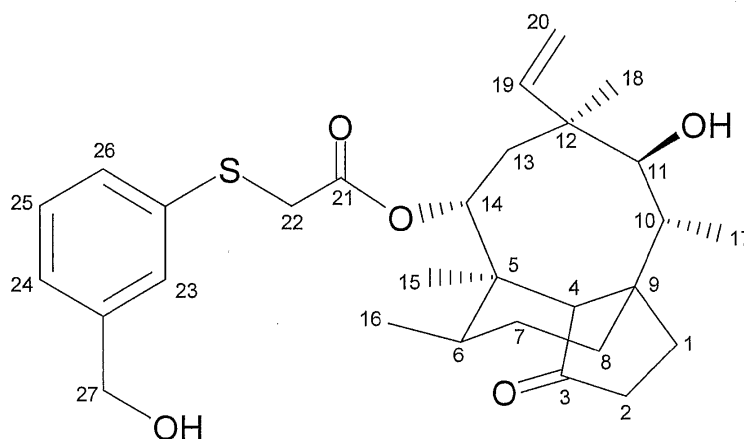
得られた物質は結晶状であった (Fp. 139~141℃)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals): 0.68 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.88 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 1.12 (s, 3H, CH_3-18); 1.42 (s, 3H, CH_3-15); 2.06 (bs, 1H, H-4); 3.32 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$, H-11); 3.59 (s, 2H, CH_2-22); 4.66 (s, 2H, CH_2-27); 5.15および5.30 ($2\times\text{m}$, 2H, H-20); 5.72 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.41 (dd, 1H, $J=11$ および 17Hz , H-19); 7.19および7.28 ($2\times\text{m}$, 3H, H-24, 25および26); 7.38 (s, 1H, H-23)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.98 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.81$, $\nu_B=3.74$, $J=29\text{Hz}$, CH_2-22); 4.44 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.04 (m, 1H, H-19), 7.10-7.27 ($4\times\text{m}$, 4H, H-23, 24, 25および26)。

【0074】

【化11】



以下の化合物は同様の方法において調製される。

【0075】

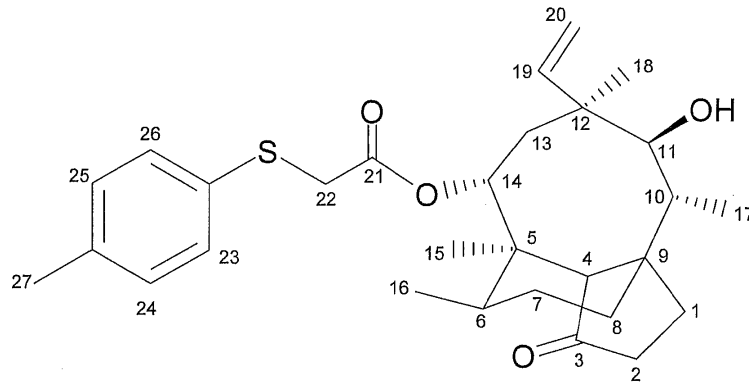
実施例2 (比較例): 14-O-[(4-メチルフェニルスルファニル)ーアセチル]ームチリン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, characteristic signals): 0.55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.98 (s, 3H, CH_3-18); 1.

3.0 (s, 3H, CH₃-15); 2.24 (s, 3H, CH₃-27); 2.35 (bs, 1H, H-4); 3.37 (t, 1H, J=6 Hz, H-11); AB-system (v_A=3.75, v_B=3.68, J=28 Hz, CH₂-22); 4.96 (m, 2H, H-20); 5.48 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.03 (dd, 1H, J=11, および 20 Hz, H-19); 7.09 および 7.23 (2×d, 4H, J=8 Hz, arom-H)。

【0076】

【化12】



10

【0077】

実施例3：14-O-[(5-ヒドロキシメチル-2-フルオロフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, δ, ppm, characteristic signals): 0.67 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16); 0.89 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17); 1.18 (s, 3H, CH₃-18); 1.35 (s, 3H, CH₃-15); 2.29 (bs, 1H, H-4); 3.42 (d, 1H, J=7 Hz, H-11); AB-system (v_A=3.70, v_B=3.60, J=39 Hz, CH₂-22); 4.53 (s, 2H, CH₂-26); 5.07 (m, 2H, H-20); 5.64 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.19 (dd, 1H, J=7 および 19 Hz, H-19); 7.08, 7.27 および 7.44 (3×m, 3H, H-23, 24 および 25)。

20

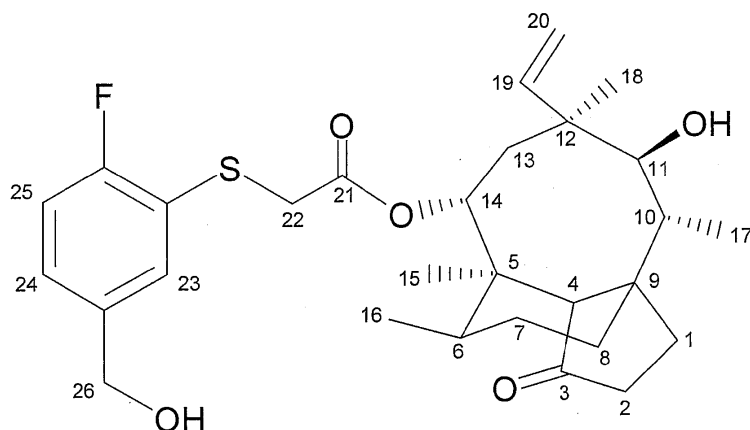
30

【0078】

所要の(4-フルオロ-3-メルカプトフェニル)-メタノールは、Chemistry Express, Vol 7, No.11, pp.865-868に記載の(3-メルカプトフェニル)-メタノールの調製のための手順の後に3-クロロスルホニル-4-フルオロ安息香酸から2段階において調製される。

【0079】

【化 1 3】



10

【0080】

実施例 4：14-O-[(2-ヒドロキシメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.51 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.78 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.97 (s, 3H, CH_3-18); 1.27 (s, 3H, CH_3-15); 2.34 (bs, 1H, H-4); 3.37 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.78$, $\nu_B=3.70$, $J=29\text{Hz}$, CH_2-22); 4.56 (d, 2H, $J=5\text{Hz}$, CH_2-26); 4.92 (m, 2H, H-20); 5.45 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.19 (dd, 1H, $J=11$ および 18Hz , H-19); 7.02および7.44 ($2\times$ m, 2H, H-24および25); 7.20 (m, 1H, H-23)。

20

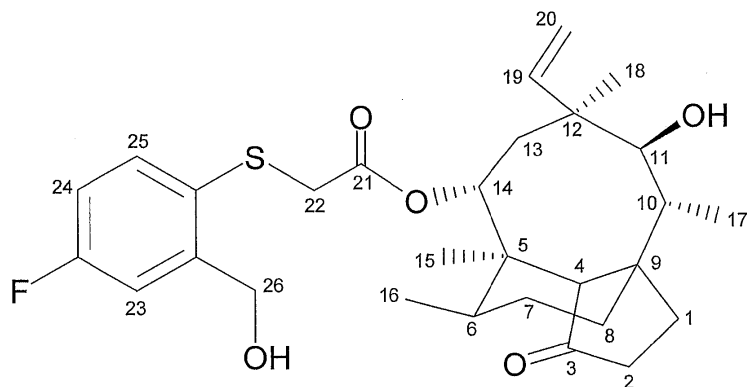
【0081】

所要の(5-フルオロ-2-メルカプトフェニル)-メタノールは、Chemistry Express, Vol 7, No.11, pp.865-868に記載の(3-メルカプトフェニル)-メタノールの調製のための手順の後に5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸から調製される。

30

【0082】

【化 1 4】



40

【0083】

実施例 5：14-O-[(3-シアノフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.78

50

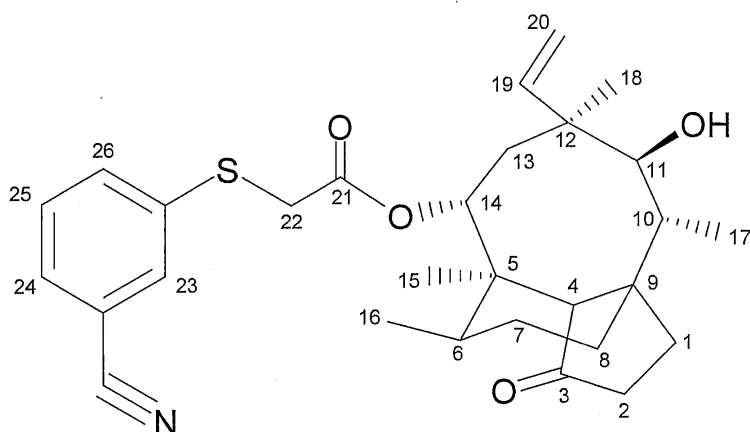
(d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.97 (s, 3H, CH_3-18); 1.28 (s, 3H, CH_3-15); 2.35 (bs, 1H, H-4); 3.36 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=4.00$, $\nu_B=3.93$, $J=31\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.97 (m, 2H, H-20); 5.48 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.01 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.45-7.86 ($3\times\text{m}$, 4H, H-23, 24, 25 および 26)。

【0084】

所要の3-メルカプト-ベンゾニトリルは、Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(4), 961-5.に記載の3-メルカプト安息香酸の調製のための手順の後に3-シアノーベンゼンスルホン塩化物から調製される。

【0085】

【化15】



実施例6：14-O-[(4-ヒドロキシメチル-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

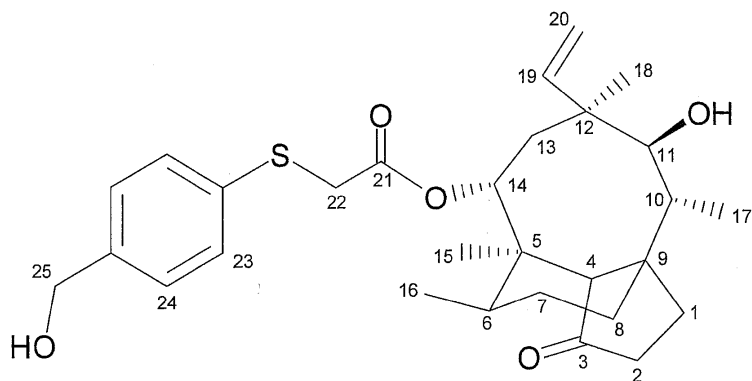
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals): 0.68 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.86 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.12 (s, 3H, CH_3-18); 1.40 (s, 3H, CH_3-15); 2.06 (bs, 1H, H-4); 3.32 (dd, 1H, $J=7$ および 11 Hz , H-11); 3.56 (s, 2H, CH_2-22); 4.66 (d, 2H, $J=4\text{ Hz}$, CH_2-25); 5.16 および 5.30 ($2\times\text{m}$, 2H, H-20); 5.73 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.41 (dd, 1H, $J=11$ および 17 Hz , H-19); 7.28 および 7.38 ($2\times\text{d}$, 4H, $J=8\text{ Hz}$, H-23 および 24); 9.91 (s, 1H, H-25)。

【0086】

所要の(4-メルカプト-フェニル)-メタノールは、Chemistry Express, Vol 7, No. 11, pp.865-868に記載の(3-メルカプト-フェニル)-メタノールの調製のための手順の後に4-メルカプト-安息香酸から調製される。

【0087】

【化 1 6】



10

【0088】

実施例 7 : 14-O-[(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.60 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.85 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 1.09 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.39 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.04 (bs, 1H, H-4) ; 3.30 (t, 1H, $J=7\text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A=3.62$, $\nu_B=3.58$, $J=21\text{ Hz}$, CH_2-22) ; AB-system ($\nu_A=4.82$, $\nu_B=4.78$, $J=19\text{ Hz}$, CH_2-27) ; 5.12 および 5.28 ($2\times m$, 2H, H-20) ; 5.67 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.35 (dd, 1H, $J=11$ および 8 Hz , H-19) ; 7.24 および 7.42 ($2\times m$, 4H, arom-H)。

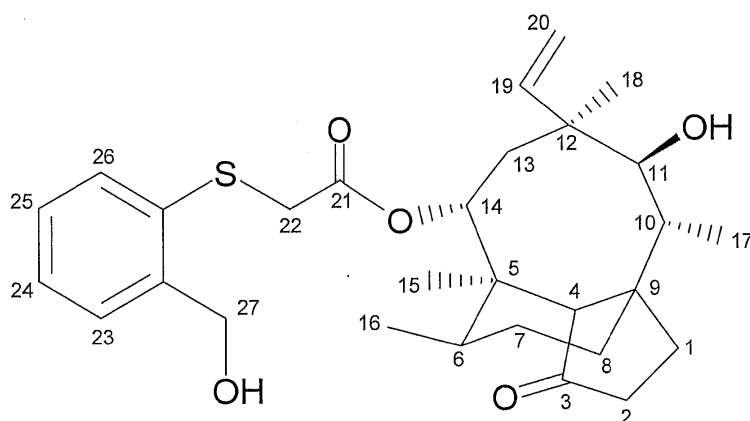
20

【0089】

所要の (2-メルカプトフェニル)-メタノールは、Chemistry Express, Vol 7, No. 11, pp.865-868 に記載の (3-メルカプトフェニル)-メタノールの調製のための手順の後に 2-メルカプト安息香酸から調製される。

【0090】

【化 1 7】



30

40

【0091】

実施例 8 : 14-O-[(2-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

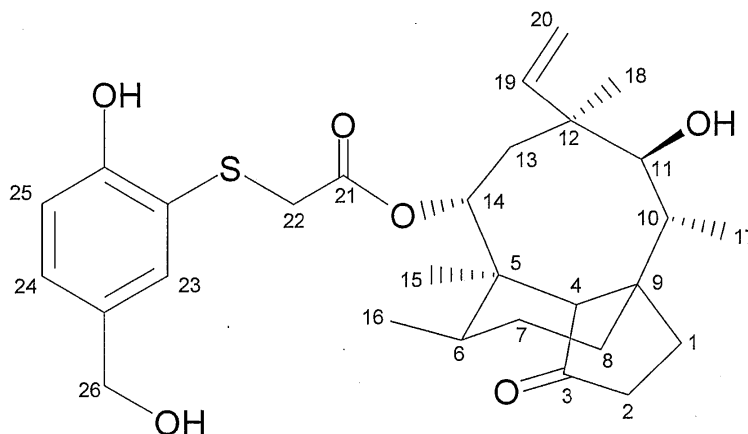
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, characteristic signals) : 0.57 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.99 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.29 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.34 (bs, 1H, H-4) ; 3.36 (t, 1

50

H, $J = 6 \text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A = 3.70$, $\nu_B = 3.59$, $J = 26 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2 - 22$) ; 4.32 (d, 2H, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2 - 26$) ; 4.95 (m, 2H, H-20) ; 5.47 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-14) ; 6.03 (dd, 1H, $J = 11$ および 18 Hz , H-19) ; 6.75 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-25) ; 6.98 (dd, 1H, $J = 2$ および 8 Hz , H-24) ; 7.11 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$, H-23)。

【0092】

【化18】



10

20

所要の4-ヒドロキシメチル-2-メルカプトフェノールは、Chemistry Express, Vol 7, No.11, pp.865-868に記載の(3-メルカプトフェニル)-メタノールの調製のための手順の後に3-クロロクスルホニル-4-ヒドロキシー安息香酸から調製される。

【0093】

実施例9：14-O-[(3-ホルミルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

70 mLのジクロロメタン中の2.38 g (4.75 mmol)の14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンに2.02 g (4.75 mmol)のデスマーチン試薬が加えられる。反応物は、60分間、室温において攪拌された後に、反応物混合物はろ過され、減圧下において蒸発されて乾燥され、かつ移動相として100:1の比のジクロロメタン/メタノールを用い、シリカゲルにおいてクロマトグラフ分離される。

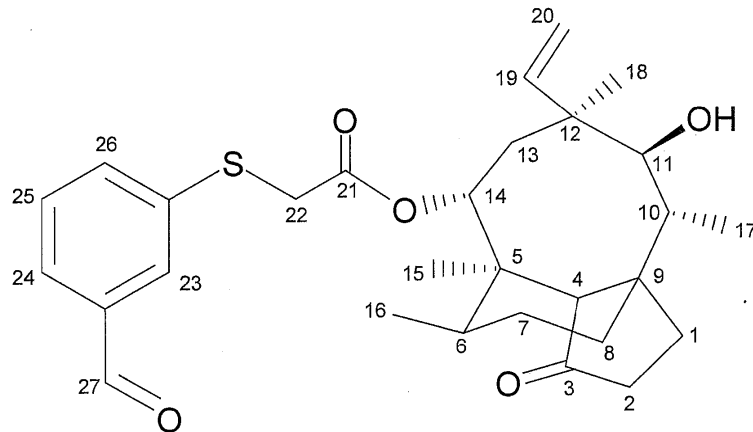
30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.68 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3 - 16$) ; 0.86 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3 - 17$) ; 1.11 (s, 3H, $\text{CH}_3 - 18$) ; 1.39 (s, 3H, $\text{CH}_3 - 15$) ; 2.06 (bs, 1H, H-4) ; 3.32 (m, 1H, H-11) ; 3.64 (s, 2H, $\text{CH}_2 - 22$) ; 5.12 および 5.26 ($2 \times$ m, 2H, H-20) ; 5.74 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-14) ; 6.36 および 6.40 (dd, 1H, $J = 11$ および 17 Hz , H-19) ; 7.45 (t, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-25) ; 7.62 (m, 1H, H-26) ; 7.71 (m, 1H, H-24) ; 7.85 (m, 1H, H-23) ; 9.97 (s, 1H, H-27)。

40

【0094】

【化 19】



10

以下の化合物は、同様の方法において調製される。

【0095】

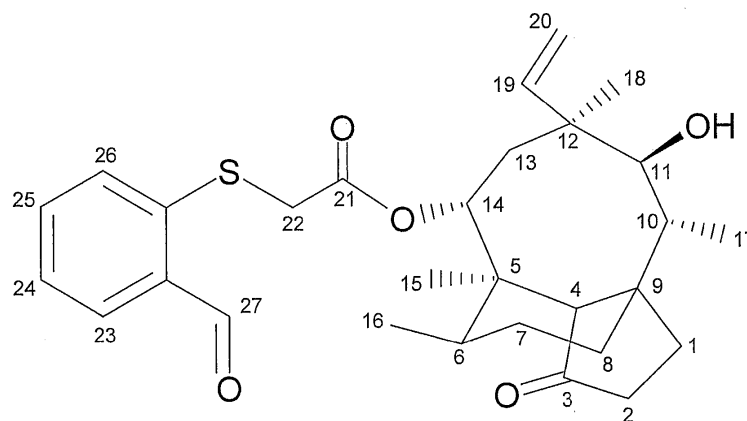
実施例 10 : 14-O-[(2-ホルミルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.54 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.97 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.32 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.35 (bs, 1H, H-4) ; 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A=3.95$, $\nu_B=3.88$, $J=21\text{ Hz}$, CH_2-22) ; 4.92 (m, 2H, H-20) ; 5.50 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.02 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19) ; 7.38 および 7.57 ($2\times t$, 2H, $J=8\text{ Hz}$, H-24 および 25) ; 7.50 および 7.89 ($2\times d$, 2H, $J=8\text{ Hz}$, H-23 および 26) ; 10.19 (s, 1H, H-27)。

20

【0096】

【化 20】



30

40

【0097】

実施例 11 : 14-O-[(4-ホルミルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

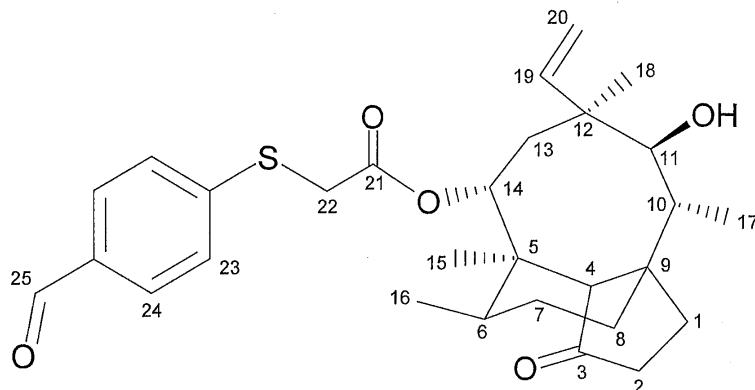
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.57 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.78 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.96 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.30 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.36 (bs, 1H, H-4) ; 3.37 (t, 1

50

H, $J = 6 \text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A = 4.03$, $\nu_B = 3.98$, $J = 24 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2 - 22$) ; 4.95 (m, 2H, H-20) ; 5.51 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-14) ; 6.02 (dd, 1H, $J = 11$ および 18 Hz , H-19) ; 7.49 および 7.78 ($2 \times \text{d}$, 4H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-23 および 24) ; 9.91 (s, 1H, H-25)。

【0098】

【化21】



10

20

【0099】

実施例12 : 14-O- { [3-(アミノイミノメチル) -ヒドラゾノメチルフェニルスルファニル] -アセチル } -ムチリン塩酸塩

4 mL の N, N-ジメチルアセトアミド中の 381 mg (0.61 mmol) の 14-O- [(3-ホルミルフェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリンに 83 mg (0.61 mmol) の アミノグアニジンジヒドロ炭酸塩 および 0.61 mL の 2 N 塩酸が加えられる。反応物は、12 時間、室温において攪拌された後に、反応物混合物は、減圧下において蒸発されて乾燥され、かつ移動相として 1 % の酢酸を含む 4 : 1 : 1 の比のジクロロメタン/メタノール/イソプロピルエーテルを用い、シリカゲルにおいてクロマトグラフ分離される。

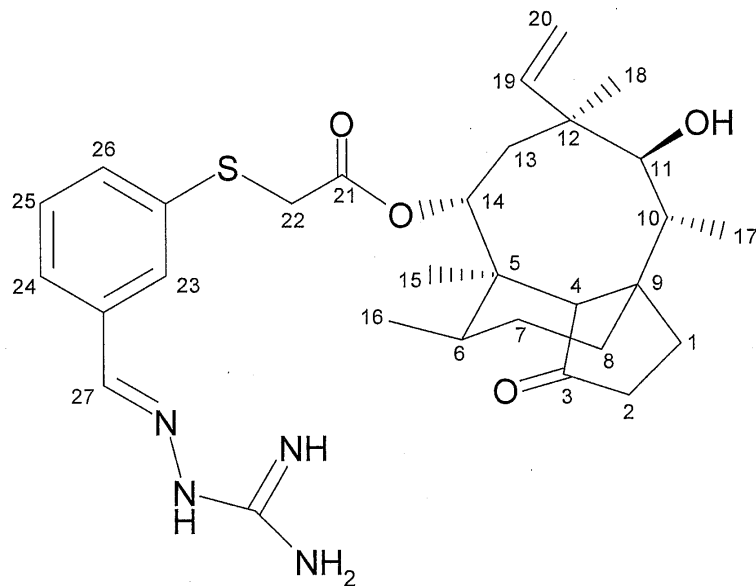
30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.55 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3 - 16$) ; 0.78 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3 - 17$) ; 0.95 (s, 3H, $\text{CH}_3 - 18$) ; 1.27 (s, 3H, $\text{CH}_3 - 15$) ; 2.33 (bs, 1H, H-4) ; 3.36 (t, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A = 3.94$, $\nu_B = 3.85$, $J = 36 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2 - 22$) ; 4.90 (m, 2H, H-20) ; 5.48 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-14) ; 6.00 (dd, 1H, $J = 11$ および 18 Hz , H-19) ; 7.32 (m, 1H, H-25) ; 7.32 および 7.58 ($2 \times \text{m}$, 2H, H-24 および 26) ; 7.83 (s, 1H, H-23) ; 8.05 (s, 1H, H-27)。

40

【0100】

【化 2 2】



10

以下の化合物は、同様の方法において調製された。

【0101】

20

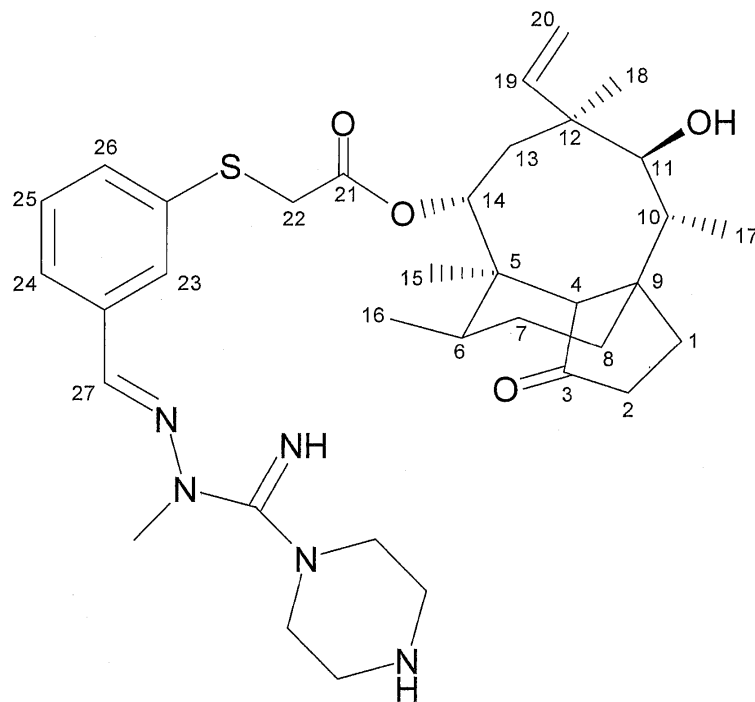
実施例 13 : 14-O- [{ 3- [((1-ピペラジノイミノメチル) -メチルヒドロ
ゾノ) -メチル] -フェニルスルファニル} -アセチル] -ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , δ , ppm, characteristic signals) : 0.65 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.89 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 1.03 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.37 (s, 3H, CH_3-15) ; 3.34 (s, 3H, N-CH_3) ; 3.41-3.58 (m, 8H, N-CH_2) ; AB-system ($\nu_A=3.78$, $\nu_B=3.73$, $J=24\text{ Hz}$, CH_2-22) ; 5.01 (m, 2H, H-20) ; 5.64 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.15 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19) ; 7.40, 7.48 および 7.64 ($3\times\text{m}$, 3H, H-24 , 25 および 26) ; 7.86 (s, 1H, H-23) ; 8.14 (bs, 1H, H-27) 。

30

【0102】

【化 2 3】



10

20

【0103】

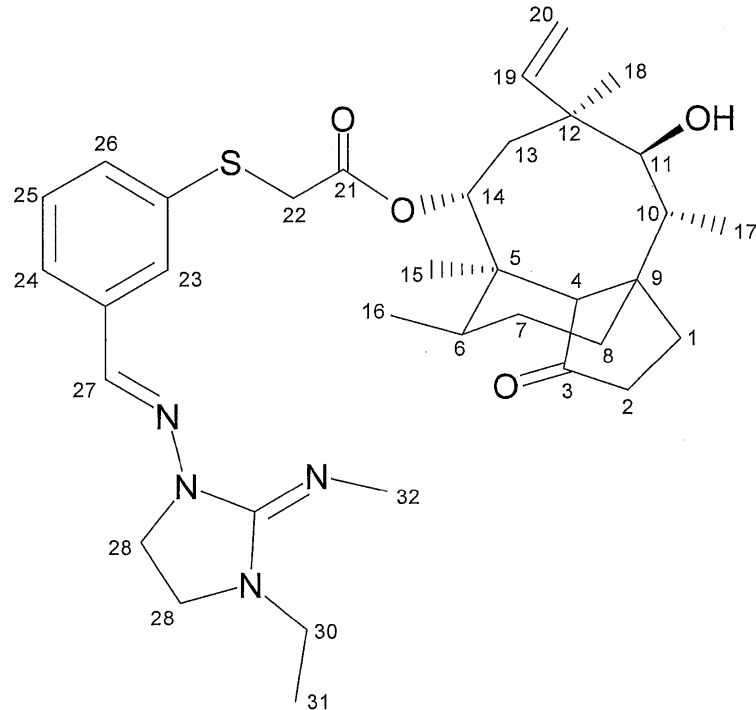
実施例14：14-O- [{ 3- [(3-エチル- (2-エチルイミノ) -イミダゾリジン-1-イルイミノ) -メチル] -フェニルスルファニル} -アセチル] -ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.66 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16) ; 0.87 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17) ; 1.10 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.32 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-31) ; 1.39 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.06 (bs, 1H, H-4) ; 3.46 (d, 3H, $J=5\text{Hz}$, CH_3-32) ; 3.62 (s, 2H, CH_2-22) ; 3.85および4.05 ($2\times\text{m}$, 4H, CH_2-28 および29) ; 3.97 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$, CH_2-30) ; 5.12および5.25 ($2\times\text{m}$, 2H, H-20) ; 5.70 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14) ; 6.37 (dd, 1H, $J=11$ および17Hz, H-19) ; 7.30-7.55 ($3\times\text{m}$, 3H, H-24, 25および26) ; 7.56 (s, 1H, H-23) ; 7.64 (s, 1H, H-27)。

30

【0104】

【化 2 4】



10

20

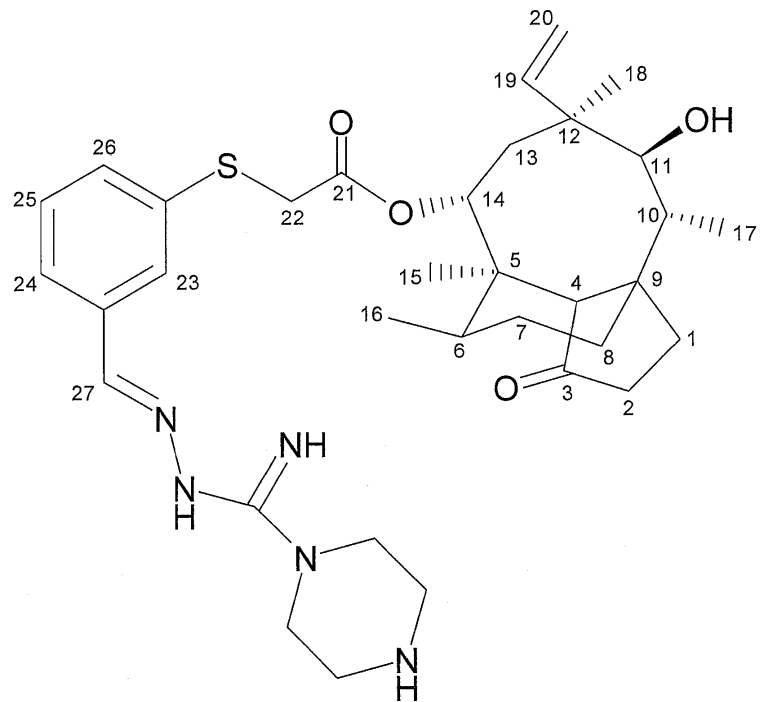
実施例 15：14-O- [{ 3- [(1-ピペラジノイミノメチル) -ヒドラゾノメチル] -フェニルスルファニル } -アセチル] -ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.63 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.87 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 1.04 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.35 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.25 (bs, 1H, H-4) ; 3.05 (m, 4H, N- CH_2) ; 3.64 (m, 6H, N- CH_2 , H-22) ; 5.02 および 5.12 ($2\times\text{m}$, 2H, H-20) ; 5.65 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.21 (dd, 1H, $J=11$ および 17 Hz , H-19) ; 7.31 (t, 1H, H-25) ; 7.38 および 7.52 ($2\times\text{m}$, 2H, H-24 および 26) ; 7.77 (bs, 1H, H-23) ; 8.26 (s, 1H, H-27)。

30

【0105】

【化 2 5】



10

20

【0106】

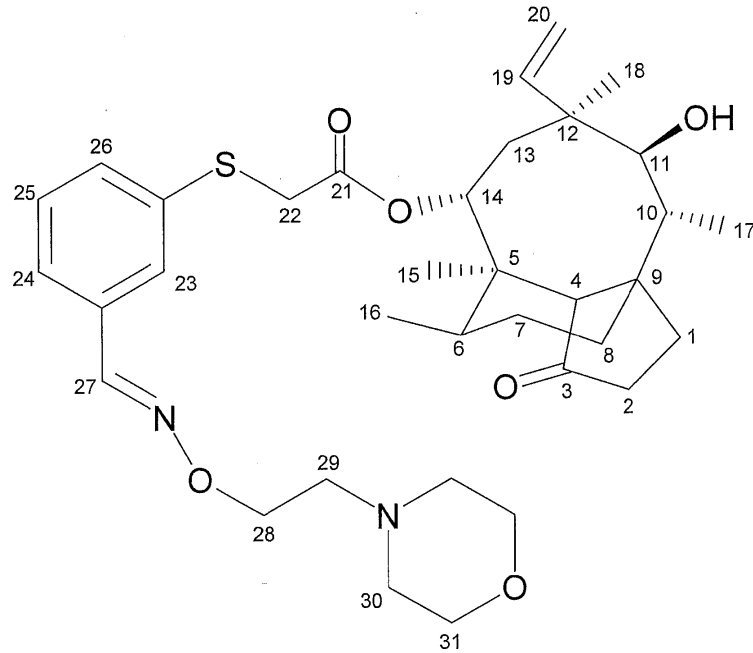
実施例16：14-O- [{ 3 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシイミノ) - メチル] - フェニルスルファニル } - アセチル] - ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16) ; 0.78 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17) ; 0.95 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.28 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.34 (bs, 1H, H-4) ; 2.40 (m, 4H, CH_2-30) ; 2.60 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$, CH_2-29) , 3.42 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$, H-11) ; 3.55 (t, 4H, $J=5\text{Hz}$, CH_2-31) ; AB-system ($v_A=3.88$, $v_B=3.70$, $J=30\text{Hz}$, CH_2-22) ; 4.21 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$, CH_2-28) ; 4.90 (m, 2H, H-20) ; 5.48 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14) ; 6.00 (dd, 1H, $J=11$ および 18Hz , H-19) ; 7.30-7.90 (m, 4H, H-23, 24, 25および26) ; 8.17 (s, 1H, H-27)。

30

【0107】

【化 2 6】



10

20

【0108】

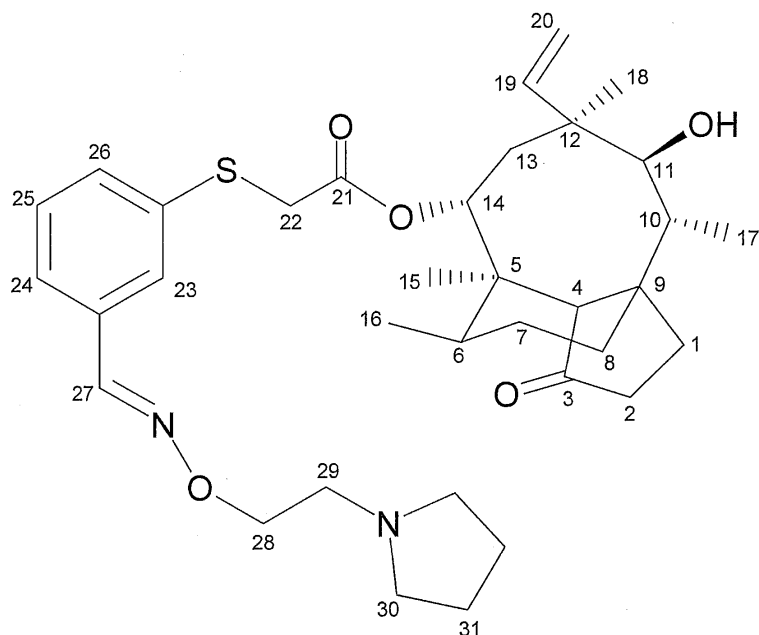
実施例17：14-O-[3-{[(2-ピロリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-フェニルスルファニル}-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.55 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.78 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.96 (s, 3H, CH_3-18); 1.28 (s, 3H, CH_3-15); 2.34 (bs, 1H, H-4); 2.60-3.00 (bm, 10H, $\text{CH}_2-29, 30$ および 31); 3.36 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.88$, $\nu_B=3.70$, $J=35\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.26 (t, 2H, $J=6\text{ Hz}$, CH_2-28); 4.90 (m, 2H, H-20); 5.48 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.00 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.30-7.43 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.58 (s, 1H, H-23); 8.19 (s, 1H, H-27)。

30

【0109】

10



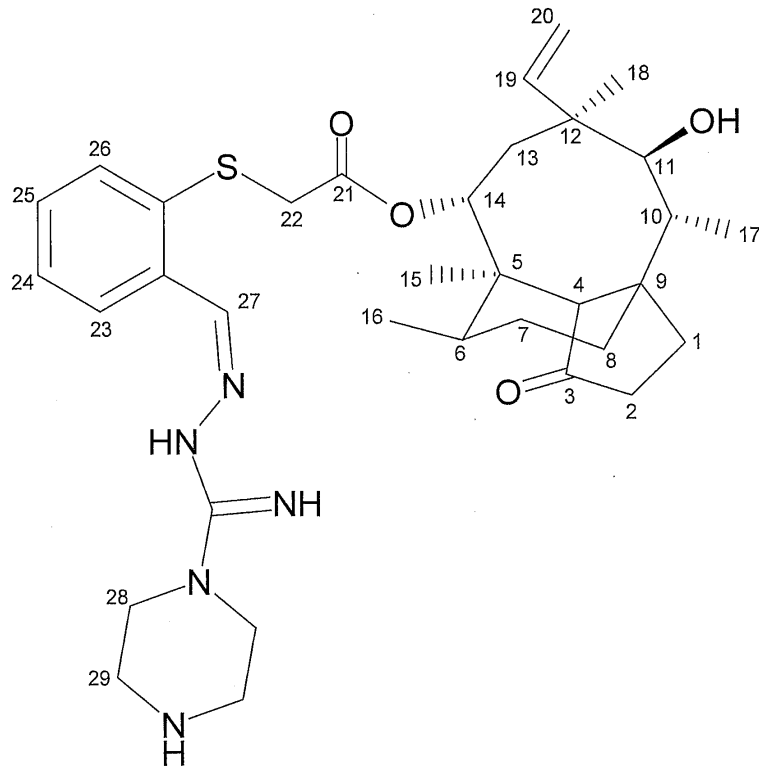
20

30

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, characteristic signals): 0.51 (d, 3H, J=7Hz, CH₃-16); 0.77 (d, 3H, J=7Hz, CH₃-17); 0.97 (s, 3H, CH₃-18); 1.24 (s, 3H, CH₃-15); 2.33 (bs, 1H, H-4); 3.18 (m, 4H, CH₂-29); 3.36 (t, 1H, J=6Hz, H-11); 3.81 (m, 4H, CH₂-28); AB-system (v_A=3.90, v_B=3.81, J=34Hz, CH₂-22); 4.91 (m, 2H, H-20); 5.47 (d, 1H, J=8Hz, H-14); 6.00 (dd, 1H, J=11および18Hz, H-19); 7.10-7.51 (m, 5H, H-23, 24, 25, 26および27)。

【 0 1 1 1 】

【化 2 8】



10

20

【0112】

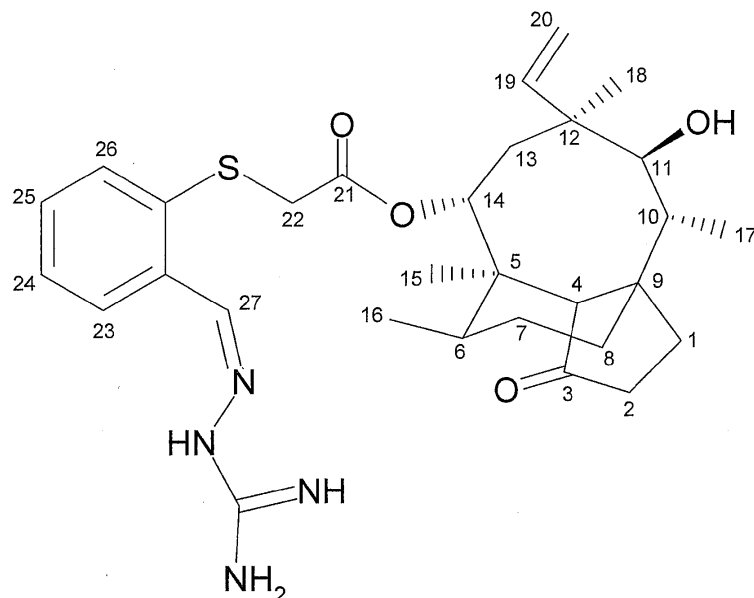
実施例19：14-O-〔{2-〔(アミノイミノメチル)-ヒドラゾノメチル]-フェニルスルファニル}-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.52 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.75 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.96 (s, 3H, CH_3-18); 1.27 (s, 3H, CH_3-15); 2.33 (bs, 1H, H-4); 3.36 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.87$, $\nu_B=3.78$, $J=26\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.92 (m, 2H, H-20); 5.47 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 5.99 (m, 1H, H-19); 7.25 (m, 2H, H-24および25); 7.44および7.96 ($2\times\text{m}$, 2H, H-23, および26); 8.54 (s, 1H, H-27)。

30

【0113】

【化 29】



10

【0114】

実施例 20 : 14-O- [{ 4- [(アミノイミノメチル) -ヒドラゾノメチル] -フェニルスルファニル } -アセチル] -ムチリン塩酸塩

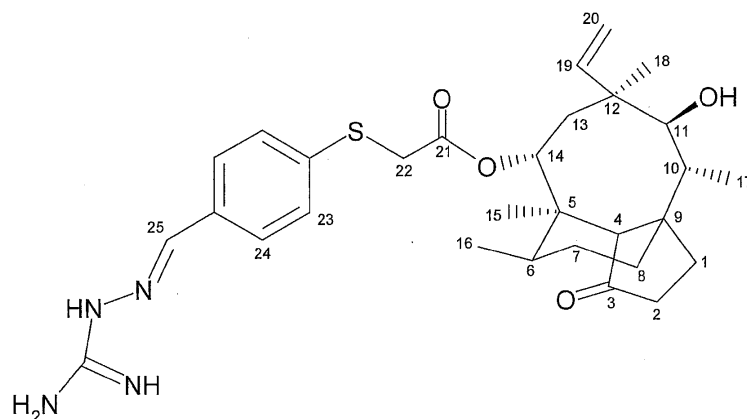
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.97 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.30 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.36 (bs, 1H, H-4) ; 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A=3.94$, $\nu_B=3.88$, $J=24\text{ Hz}$, CH_2-22) ; 4.96 (m, 2H, H-20) ; 5.50 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19) ; 7.38 および 7.78 ($2\times\text{d}$, 4H, $J=8\text{ Hz}$, H-23 および 24) ; 8.10 (s, 1H, H-25)。

30

【0115】

【化 30】



40

【0116】

実施例 21 : 14-O- [{ 4- [(1-ピペラジノイミノメチル) -ヒドラゾノメチル] -フェニルスルファニル } -アセチル] -ムチリン塩酸塩

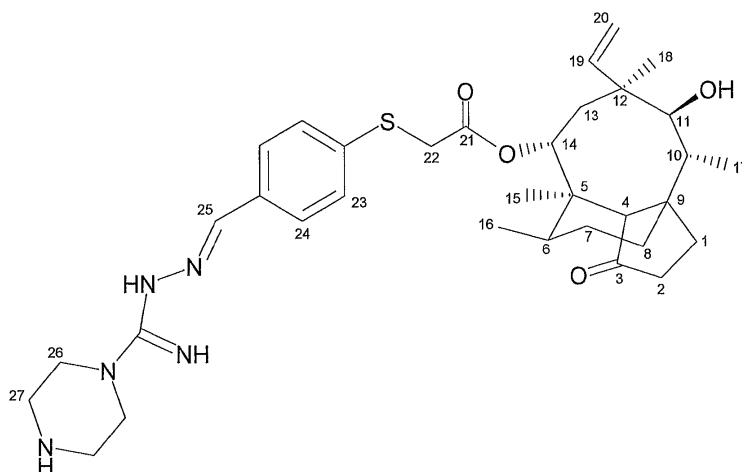
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.78 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.98 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.

50

2.9 (s, 3H, CH₃-15); 2.36 (bs, 1H, H-4); 3.22 (m, 4H, CH₂-27); 3.37 (t, 1H, J=6 Hz, H-11); 3.85 (m, 4H, CH₂-26); AB-system ($\nu_A=3.95$, $\nu_B=3.89$, J=24 Hz, CH₂-22); 4.94 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.03 (dd, 1H, J=11および18 Hz, H-19); 7.40および7.79 (2×d, 4H, J=8 Hz, H-23および24); 8.54 (s, 1H, H-25)。

【0117】

【化31】



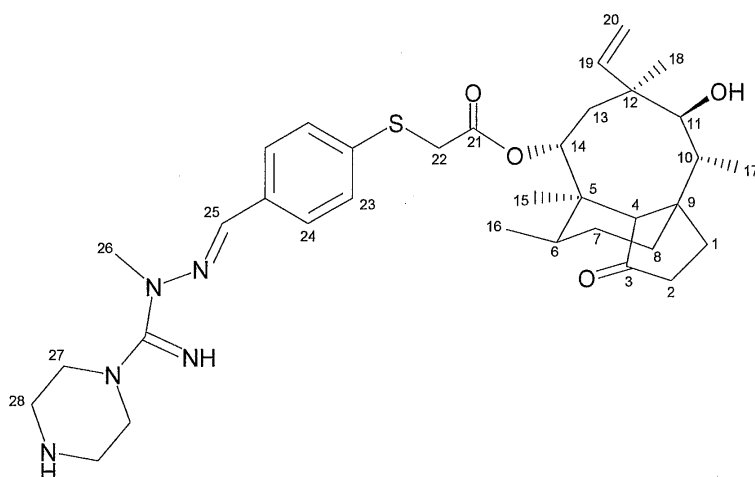
【0118】

実施例22: 14-O- [{ 4- [(1-ピペラジノイミノメチル) -メチルヒドラゾノメチル] -フェニルスルファニル } -アセチル] -ムチリン塩酸塩

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, characteristic signals): 0.55 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16); 0.79 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17); 0.99 (s, 3H, CH₃-18); 1.30 (s, 3H, CH₃-15); 2.36 (bs, 1H, H-4); 3.24 (m, 4H, CH₂-28); 3.37 (s, 3H, CH₃-26), 3.37 (t, 1H, J=6 Hz, H-11); 3.70 (m, 4H, CH₂-27); AB-system ($\nu_A=3.94$, $\nu_B=3.88$, J=21 Hz, CH₂-22); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.51 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.04 (dd, 1H, J=11および18 Hz, H-19); 7.40および7.73 (2×d, 4H, J=8 Hz, H-23および24); 8.10 (s, 1H, H-25)。

【0119】

【化 3 2】



10

【0120】

実施例 23：14-O- [{ 3- [(1-アセチルピペラジノイミノメチル) -ヒドラジノメチル] -フェニルスルファニル } -アセチル] -ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ , ppm, characteristic signals): 0.63 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.87 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.04 (s, 3H, CH_3-18); 1.34 (s, 3H, CH_3-15); 2.13 (s, 3H, CH_3-30), AB-system ($\nu_A=3.51$, $\nu_B=3.33$, $J=6.7\text{ Hz}$, CH_2-22); 3.50 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); 3.55-3.69 (m, 8H, CH_2-28 および29); 5.01および5.12 ($2\times m$, 2H, H-20); 5.65 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.21 (dd, 1H, $J=11$ および17 Hz, H-19); 7.28 (m, 1H, H-25); 7.33および7.48 ($2\times m$, 2H, H-24および26); 7.74 (m, 1H, H-23); 8.18 (s, 1H, H-27)。

20

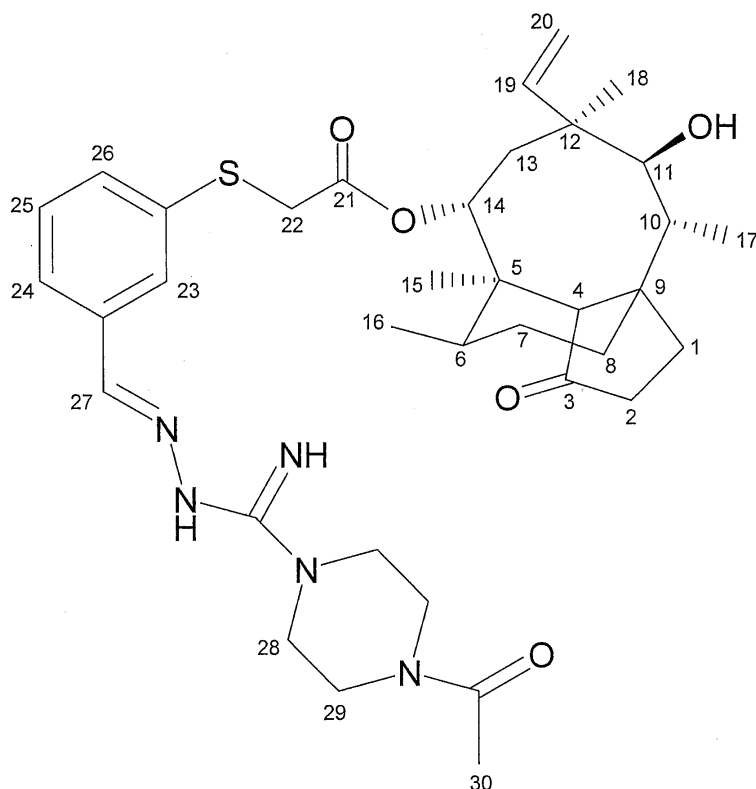
【0121】

所要の1-アセチルピペラジノイミノメチル-ヒドラジンは、以前に記載された1-ホルミルピペラジノイミノメチル-ヒドラジン (国際公開第9635692号パンフレット) と同様に調製される。

30

【0122】

【化 3 3】



【0123】

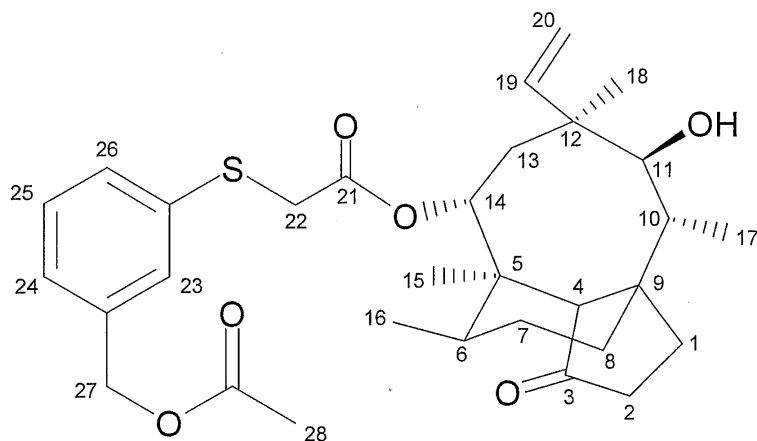
実施例 24：14-O-[(3-アセトキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

10 mL の CH_2Cl_2 中の 1 g (2 mmol) の 14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンの溶液に、351 μL (3.2 mmol) の N-メチルモルホリンおよび 302 μL (3.2 mmol) の無水酢酸が触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンとともに加えられる。反応物混合物は、16 時間、室温において静置され、減圧下において濃縮され、かつ移動相として 100:0.5 から 100:1 の比の CH_2Cl_2 /メタノールを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離された。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.98 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 2.05 (s, 3H, CH_3-28); 2.35 (bs, 1H, H-4); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.85$, $\nu_B=3.78$, $J=29\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.97 (m, 2H, H-20); 5.00 (s, 2H, CH_2-27); 5.49 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.13-7.28 (m, 3H, H-24, 25, および 26); 7.33 (bs, 1H, H-23)。

【0124】

【化 3 4】



10

【0125】

実施例 25：14-O- { [3-(2-ヒドロキシフェニルカルボニル)-ヒドロキシメチル-フェニルスルファニル]-アセチル}-ムチリン

15 mL の CH_2Cl_2 に懸濁された 276 mg (2 mmol) のサリチル酸に、122 mg (1 mmol) の 4-ジメチルアミノピリジン、500 mg (1 mmol) の 14-O- [(3-ヒドロキシメチル-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、および 515 mg (2.5 mmol) のジクロロヘキシルカルボジイミドが加えられる。反応混合物は、24 時間、室温において静置される。減圧下において濃縮後、水および酢酸エチルが加えられ、かつ有機相は、水と塩水とを用いて数回洗浄される。減圧下で濃縮後、残留物は、移動相として 100 : 1 の比の CH_2Cl_2 / メタノールを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。

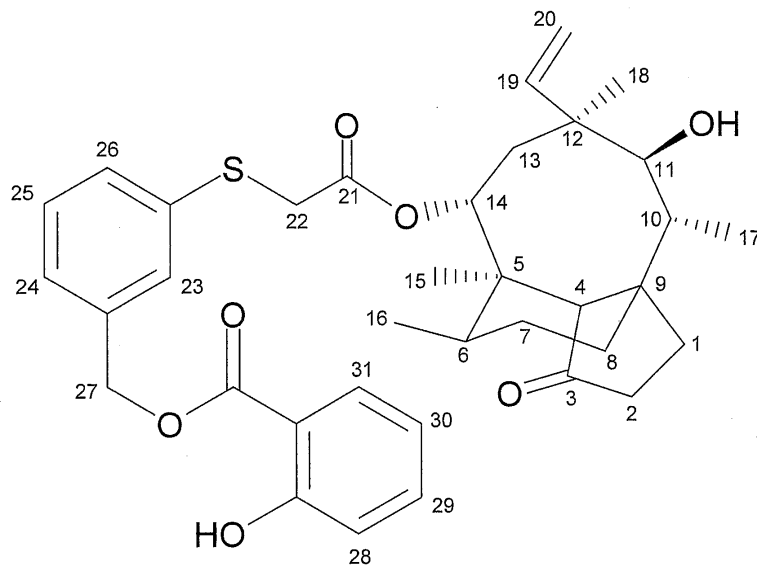
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.53 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.77 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.95 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.27 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.30 (bs, 1H, H-4) ; 3.34 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A=3.88$, $\nu_B=3.79$, $J=26\text{ Hz}$, CH_2-22) ; 4.92 (m, 2H, H-20) ; 5.46 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.02 (m, 1H, H-19) ; 6.88-7.80 (m, 8H, arom-H)。

30

【0126】

【化 3 5】



40

50

【0127】

実施例26：14-O-[(3-メルカプトメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

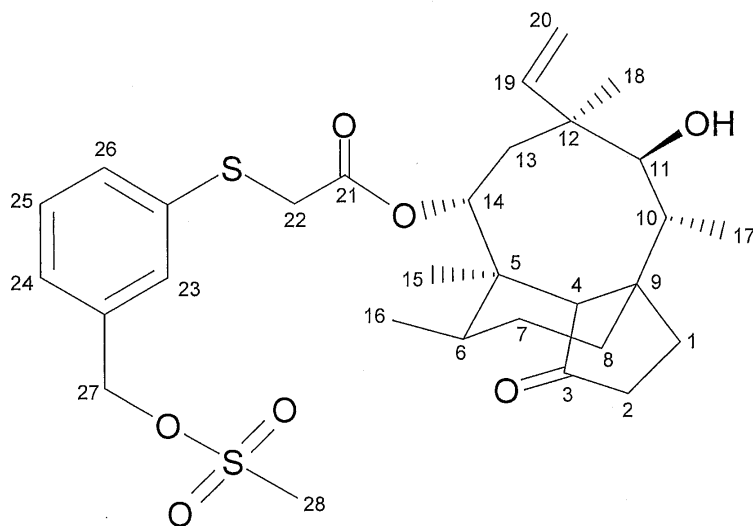
ステップ1：14-O-[(3-メタンスルホニルオキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

250 mLの乾燥THF中の6 g (12 mmol)の14-O-[(3-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンに、2.17 mL (20 mmol)のN-メチルモルホリンおよび3.06 g (18 mmol)のメタンスルホン無水物が触媒量の4-ジメチルアミノピリジンとともに加えられる。反応混合物は、2時間、室温において静置される。水を加えた後に、混合物は、酢酸エチルを用いて抽出され、かつその後、有機相は水および塩水を用いて数回洗浄される。有機相は、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥され、かつ減圧下において濃縮される。粗生成物は、さらに精製することなく次のステップのために用いられる。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic signals): 0.68 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.87 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.12 (s, 3H, CH_3-18); 1.40 (s, 3H, CH_3-15); 2.08 (bs, 1H, H-4); 2.96 (s, 3H, CH_3-28); 3.34 (d, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); 3.59 (s, 2H, CH_2-22); 5.15および5.30 (2x m, 2H, H-20); 5.72 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.40 (dd, 1H, $J=11$ および 17 Hz , H-19); 7.23–7.43 (m, 4H, arom-H)。

【0128】

【化36】



【0129】

ステップ2：14-O-[(3-トリチルスルファニルメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

5 mLの無水エタノール中の118 mg (1.73 mmol)のNaOEtに、8 mLの無水エタノール中の478 mg (1.73 mmol)のトリフェニルメタンチオールが加えられ、かつ生じた溶液は室温において攪拌される。45分後に、9 mLのアセトン中の1 g (1.73 mmol)の14-O-[(3-メタンスルホニルオキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンが加えられ、かつ反応物は、室温において3時間保持される。減圧下において濃縮後、水および酢酸エチルが加えられ、かつ有機相は、水および塩水を用いて数回洗浄される。減圧下において濃縮後、組成物は、さらに精製することなく次のステップのために用いられる。

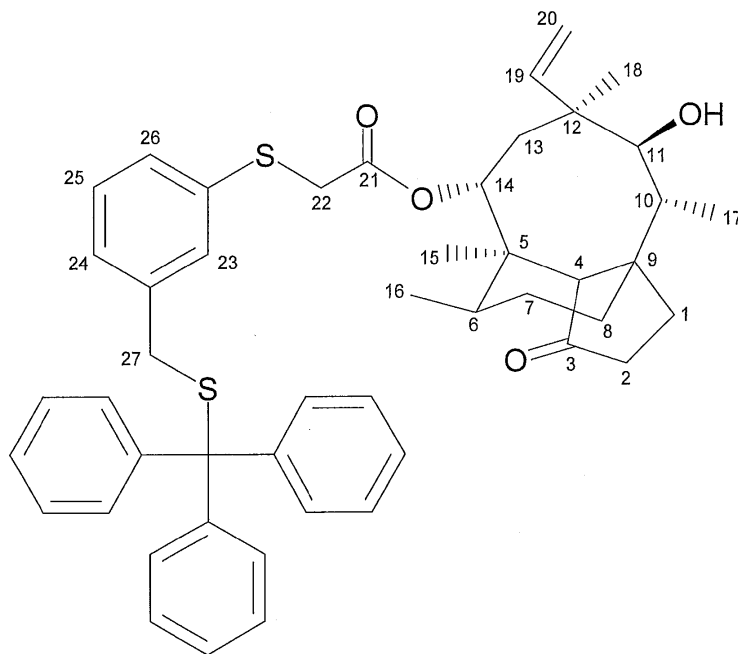
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, characteristic

signals): 0.66 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_3-16); 0.85 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_3-17); 1.07 (s, 3H, CH_3-18); 1.38 (s, 3H, CH_3-15); 2.03 (bs, 1H, H-4); 3.26 (s, 2H, CH_2-27); 3.29 (d, 1H, H-11, $J=6$ Hz); 3.54 (d, 2H, $J=8$ Hz, CH_2-22); 5.09 および 5.26 ($2\times m$, 2H, H-20); 5.68 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-14); 6.38 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz, H-19); 6.95, および 7.20 ($2\times m$, 2H, H-24 および 26); 7.10 (m, 1H, H-23); 7.13 (t, 1H, $J=7$ Hz, H-25); 7.22–7.30 (m, 15H, Tertiary-H)。

【0130】

【化37】

10



20

【0131】

ステップ3: 14-O-[(3-メルカプトメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

15 mL の 1:1 の比の TFA/CH₂Cl₂ 混合液に溶解された 600 mg (0.79 mmol) の 14-O-[(3-トリチルスルファニルメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンに、630 μ L (3.95 mmol) のトリエチルシランが加えられる。反応混合物は、室温において2時間静置される。減圧下において濃縮後、残留物は、移動相として7:3の比のシクロヘキサン/酢酸エチルを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。

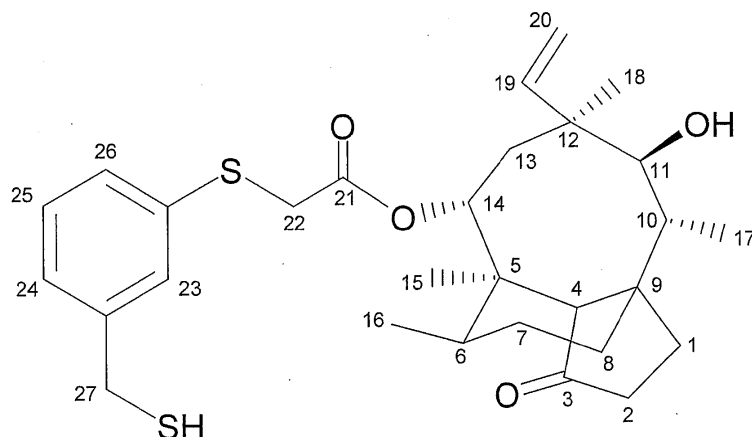
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_3-17); 0.98 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 2.37 (bs, 1H, H-4); 3.38 (t, 1H, $J=6$ Hz, H-11); 3.66 (d, 2H, $J=8$ Hz, CH_2-27); AB-system ($\nu_A=3.84$, $\nu_B=3.77$, $J=27$ Hz, CH_2-22); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-14); 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz, H-19); 7.12–7.26 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.31 (bs, 1H, H-23)。

【0132】

30

40

【化 3 8】



10

【0133】

実施例 27：14-O-[(3-アセチルチオメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

100 mL の THF 中の 579 mg (1 mmol) の 14-O-[(3-メタンスルホニルオキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンに、114 mg のチオ酢酸カリウムが加えられる。24 時間室温において攪拌後、反応混合物は、減圧下において濃縮される。酢酸エチルおよび水が加えられ、かつ有機相は、水および塩水を用いて

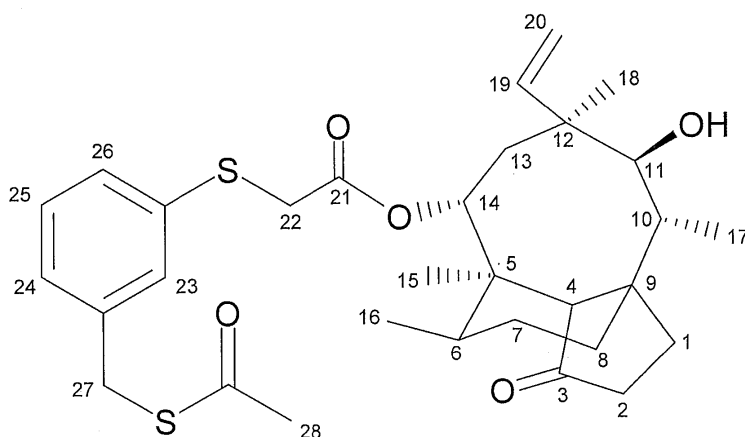
20

数回洗浄される。減圧下において濃縮後、残留物は、移動相として 100 : 1 の比の CH_2Cl_2 / メタノールを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.55 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16) ; 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17) ; 0.98 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.29 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.33 (s, 3H, CH_3-28) ; 2.35 (bs, 1H, H-4) ; 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11) ; AB-system ($\nu_A=3.82$, $\nu_B=3.76$, $J=26\text{ Hz}$, CH_2-22) ; 4.04 (s, 2H, CH_2-27) ; 4.94 (m, 2H, H-20) ; 5.49 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14) ; 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19) ; 7.08 (m, 1H, H-25) ; 7.22 (m, 2H, H-24 および 26) ; 7.26 (bs, 1H, H-23)。

30

【0134】

【化 3 9】



40

【0135】

実施例 28：14-O-[(3-アジドメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

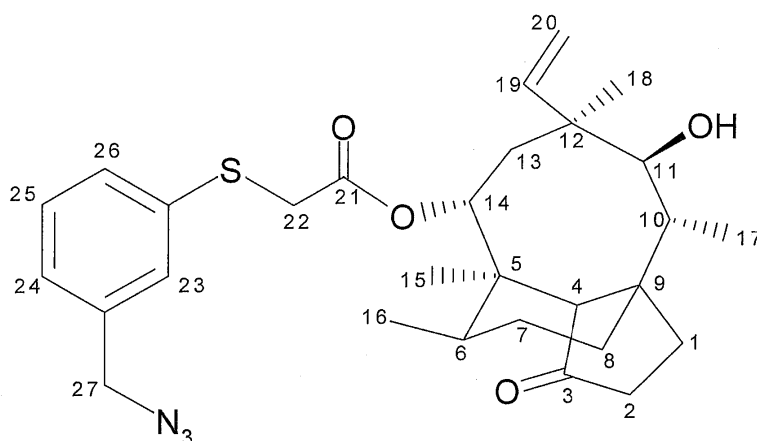
50

10 mLのDMF中の1 g (1.73 mmol)の14-O-[(3-メタンシルホニルオキシメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリンに、449 mgのNaN₃が加えられた。生じた懸濁液は、4.5時間、50℃において攪拌され、かつ室温において一晚放置される。水と酢酸エチルとが加えられ、かつ有機相は、水と塩水を用いて数回洗浄される。減圧下において濃縮後、残留物は、移動相として100:1の比のCH₂Cl₂/メタノールを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16); 0.79 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17); 1.00 (s, 3H, CH₃-18); 1.30 (s, 3H, CH₃-15); 2.34 (bs, 1H, H-4); 3.37 (t, 1H, J=6 Hz, H-11); AB-system (ν_A=3.85, ν_B=3.78, J=27 Hz, CH₂-22); 4.39 (s, 2H, CH₂-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.04 (dd, 1H, J=11および18 Hz, H-19); 7.18 (m, 1H, H-25); 7.32 (m, 2H, H-24および26); 7.34 (bs, 1H, H-23)。

【0136】

【化40】



【0137】

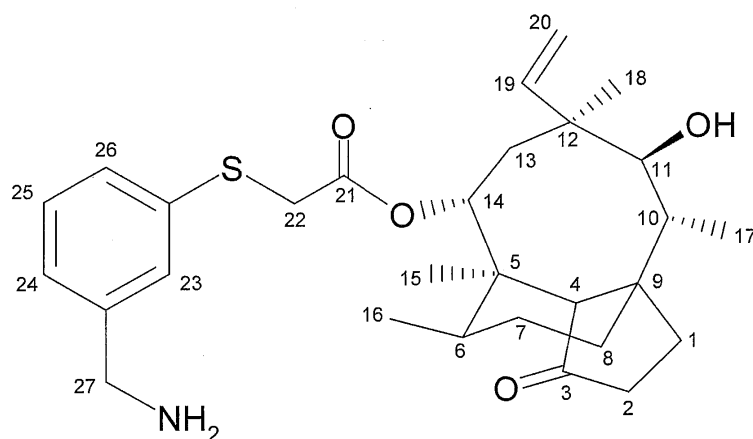
実施例29: 14-O-[(3-アミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

30 mLのTHFに溶解された1 g (1.9 mmol)の14-O-[(3-アジドメチル)-フェニルスルファニルアセチル]-ムチリンに、900 mgのリンドラー触媒が加えられ、かつ、反応混合物は6時間、水素添加される。反応混合物は、セリットを通してろ過され、減圧下において濃縮され、かつ残留物は、移動相として10:1の比のCH₂Cl₂/メタノールを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。塩酸塩は、3 mLのCH₂Cl₂において125 mgの14-O-[(3-アミノメチル)-フェニルスルファニルアセチル]-ムチリンを溶解し、かつ2 mLの塩酸飽和Et₂Oを加えることにより得られた。45分後、反応物は減圧下において蒸発されて乾燥された。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16); 0.79 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17); 1.00 (s, 3H, CH₃-18), 1.31 (s, 3H, CH₃-15); 2.38 (bs, 1H, H-4); 3.38 (t, 1H, J=6 Hz, H-11); AB-system (ν_A=3.89, ν_B=3.82, J=26 Hz, CH₂-22); 3.95 (s, 2H, CH₂-27); 4.98 (m, 2H, H-20); 5.51 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.05 (dd, 1H, J=11および18 Hz, H-19); 7.30 (m, 3H, H-24, 25および26); 7.48 (s, 1H, H-23)。

【0138】

【化41】



10

【0139】

実施例30：14-O-[(3-アセチルアミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン

3 mLの CH_2Cl_2 中の300 mg (0.6 mmol)の14-O-[(3-アミノメチル)-フェニルスルファニル-アセチル]-ムチリンに、106 μL (0.96 mmol)のN-メチルモルホリン、91 μL (0.96 mmol)の無水酢酸、および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンが加えられる。生じた溶液は、5時間、室温において静置される。減圧下において蒸発されて乾燥された後、残留物は、移動相として100:1から100:1.2の比の CH_2Cl_2 /メタノールを用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。

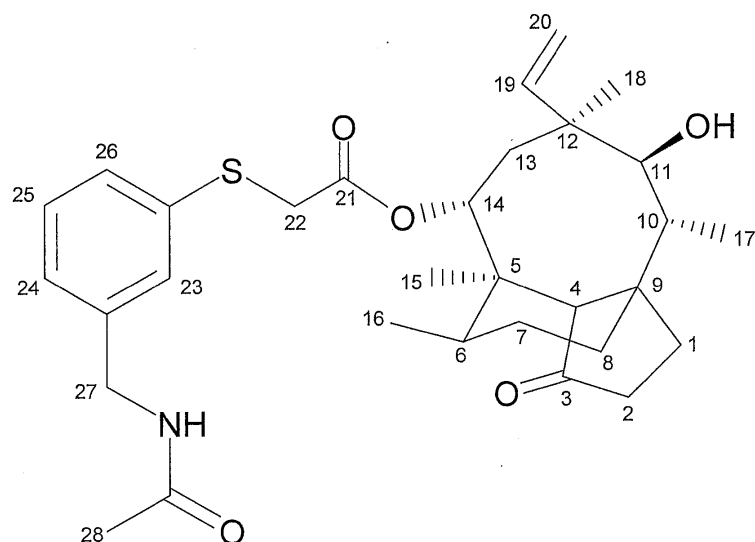
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.99 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 1.85 (s, 3H, CH_3-28); 2.35 (bs, 1H, H-4); 3.38 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.82$, $\nu_B=3.75$, $J=28\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.18 (d, 2H, $J=6\text{ Hz}$, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.04 (dd, 1H, $J=11$ および 19 Hz , H-19); 7.03-7.26 (m, 4H, H-23, 24, 25および26)。

30

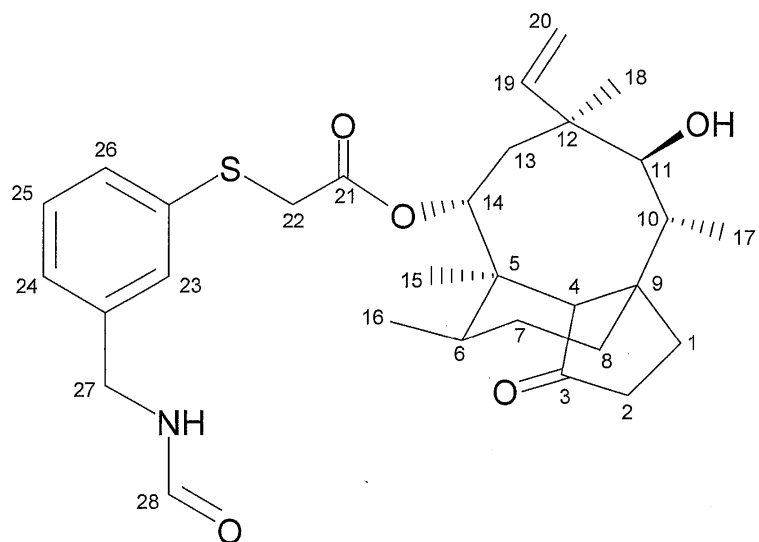
【0140】

10



20

30



40

50

実施例 3 2 : 1 4 - O - [{ 3 - [(2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - メチル] - フ

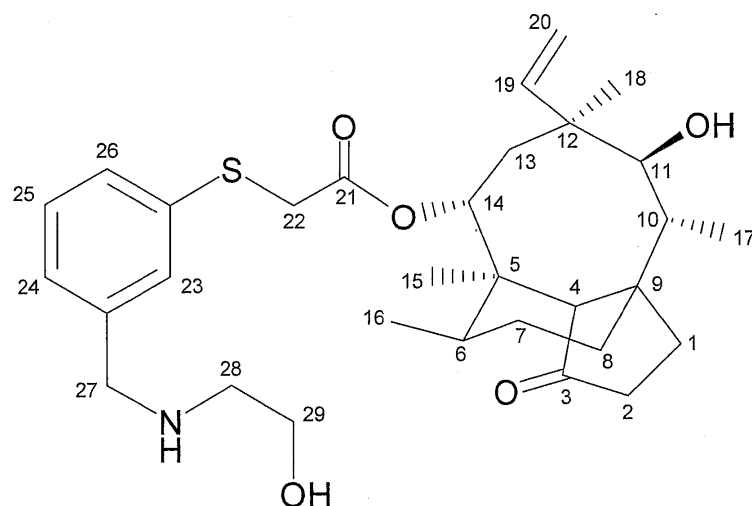
エニルスルファニル}ーアセチル]ームチリン塩酸塩

20 mL の THF 中の 579 mg (1 mmol) の 14-O-[(3-メタンスルホニルオキシメチル-フェニルスルファニル)ーアセチル]ームチリンに、112 mg (2 mmol) の 2-アミノ-エタノールが加えられ、かつ反応物は、室温において 16 時間攪拌される。減圧下において濃縮後、酢酸エチルおよび水が加えられ、かつ有機相は、水および塩水を用いて数回洗浄される。有機相は、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥され、減圧下において蒸発され、かつ残留物は、移動相として 100 : 5 : 0.05 の比の CH₂Cl₂/メタノール/アンモニア水を用い、シリカにおいてクロマトグラフ分離される。塩酸塩は、実施例 29 に例示されたようにして得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16); 0.79 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17); 0.98 (s, 3H, CH₃-8); 1.30 (s, 3H, CH₃-15); 2.35 (bs, 1H, H-4); 2.53 (t, 2H, J=6 Hz, CH₂-28); 3.38 (m, 5H, H-11, CH₂-28 および 29); 3.44 (q, 2H, J=6 および 10 Hz, CH₂-29); 3.65 (s, 3H, CH₂-27); AB-system (ν_A=3.82, ν_B=3.74, J=27 Hz, CH₂-22); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.04 (dd, 1H, J=11 および 18 Hz, H-19); 7.18 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.29 (s, 1H, H-23)。

【0144】

【化44】



以下の化合物は、同様の方法において調製される。

【0145】

実施例 33: 14-O-[{3-[(3-アミノ-プロピルアミノ)ーメチル]ーフェニルスルファニル}ーアセチル]ームチリン塩酸塩

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16); 0.79 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17); 0.98 (s, 3H, CH₃-18); 1.30 (s, 3H, CH₃-15); 2.35 (bs, 1H, H-4); 2.48 および 2.57 (2×m, 4H, CH₂-28 および 30); 3.36 (t, 1H, J=6 Hz, H-11); 3.60 (s, 2H, CH₂-27); AB-system (ν_A=3.81, ν_B=3.743, J=28 Hz, CH₂-22); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, J=8 Hz, H-14); 6.03 (dd, 1H, J=11 および 17 Hz, H-19); 7.10-7.23 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.28 (s, 1H, H-23)。

【0146】

10

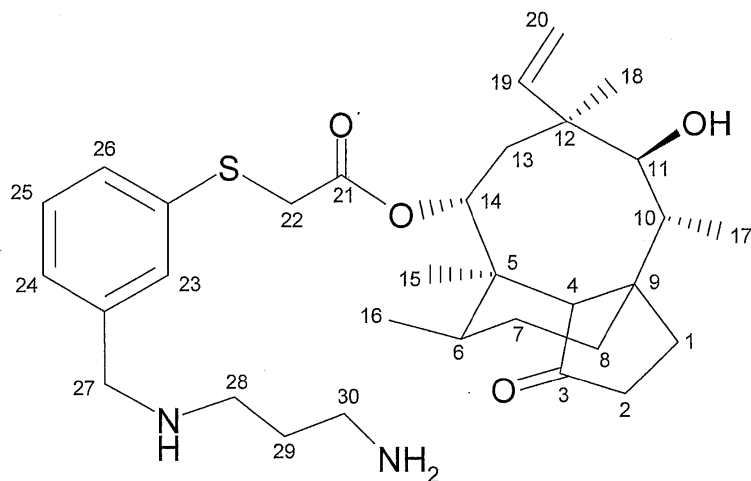
20

30

40

50

【化 4 5】



10

【0147】

実施例34：14-O-[(3-{[3-(3-アミノプロピルアミノ)プロピルアミノ]メチル}フェニルスルファニル)アセチル]ムチリン塩酸塩

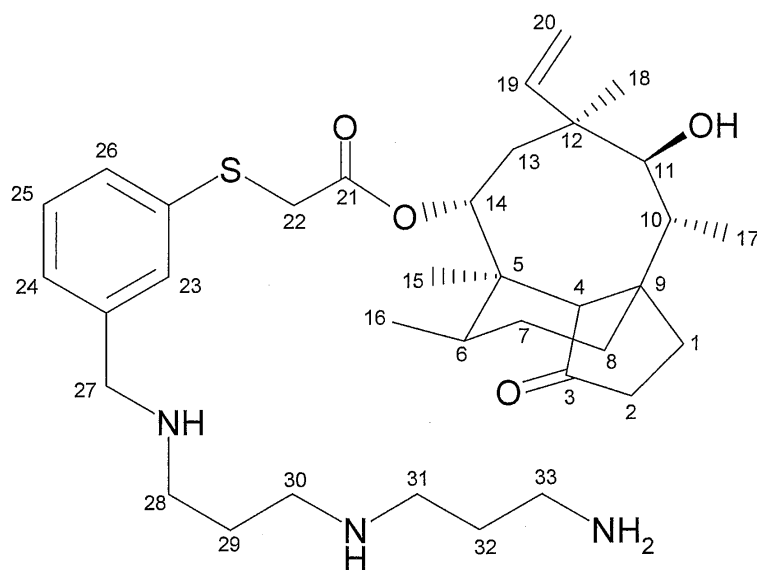
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.31 (s, 3H, CH_3-15); 2.38 (s, 1H, H-4); 2.86–3.05 (m, 8H, $\text{CH}_2-28, 30, 31$ および 33); 3.76 (bt, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.92$, $\nu_B=3.84$, $J=27\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.06 (bs, 2H, CH_2-27); 4.97 (m, 2H, H-20); 5.51 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.04 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.36 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.60 (s, 1H, H-23)。

20

【0148】

【化 4 6】

30



40

【0149】

実施例35：14-O-[(3-{[2,2-ジフルオロエチルアミノ]メチル}フェニルスルファニル)アセチル]ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic

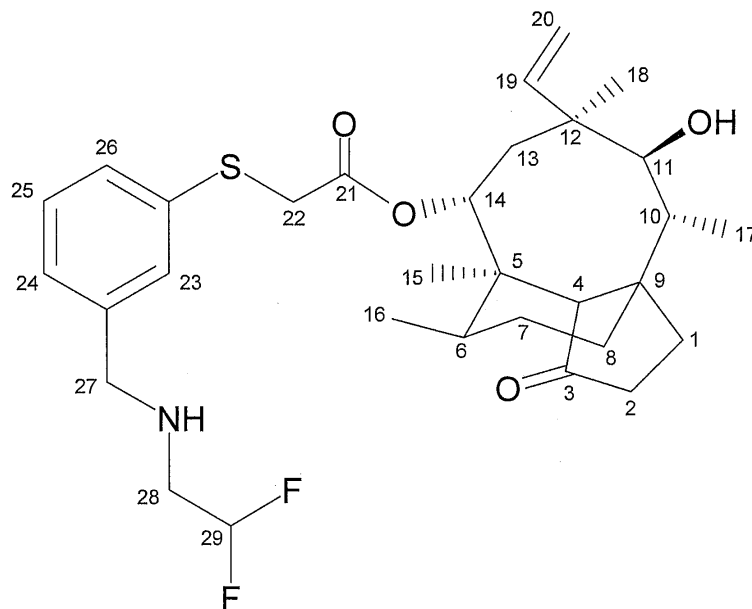
50

ic signals): 0.55 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.97 (s, 3H, CH_3-18); 1.29 (s, 3H, CH_3-15); 2.34 (bs, 1H, H-4); 2.79 (bt, 2H, $J=16\text{ Hz}$, CH_2-28); 3.48 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); 3.68 (s, 2H, CH_2-27); AB-system ($\nu_A=3.83$, $\nu_B=3.77$, $J=30\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.94 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 5.97 (tt, 1H, $J=4$ および 56 Hz , H-29); 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.10–7.28 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.30 (s, 1H, H-23)。

【0150】

【化47】

10



20

【0151】

実施例36: 14-O-[(3-ベンジルアミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

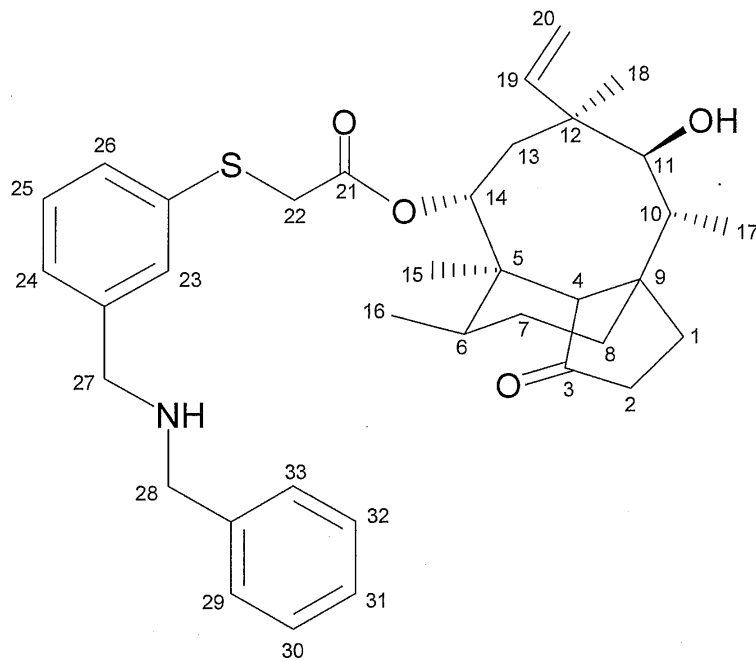
30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 2.35 (bs, 1H, H-4); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.89$, $\nu_B=3.83$, $J=26\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.09 (m, 4H, CH_2-27 および 28); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.50 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.04 (dd, 1H, $J=8$ および 20 Hz , H-19); 7.32–7.56 (m, 9H, aromatic-H)。

40

【0152】

【化 4 8】



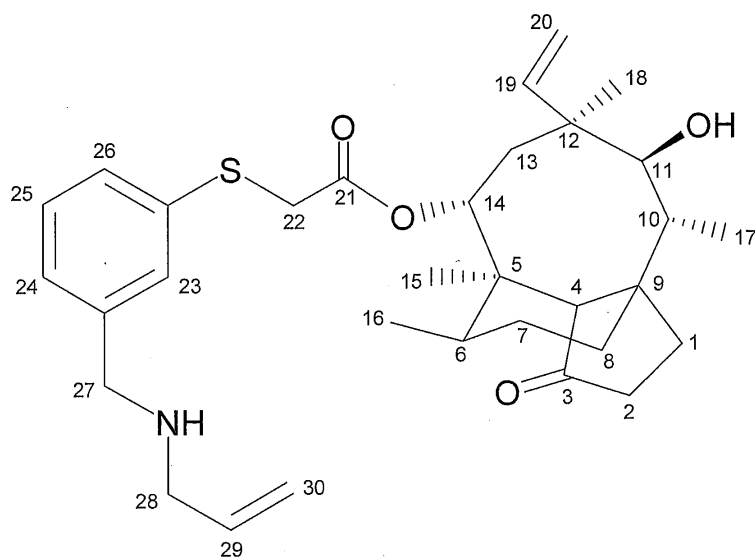
【0153】

実施例 37：14-O-[(3-アリルアミノメチルフェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 2.35 (bs, 1H, H-4); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); 3.54 (d, 2H, $J=7\text{ Hz}$, CH_2-28); AB-system ($\nu_A=3.90$, $\nu_B=3.83$, $J=26\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.04 (s, 2H, CH_2-27); 4.97 (m, 2H, H-20); 5.43 (m, 2H, H-30); 5.50 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 5.90 (m, 1H, H-29); 6.04 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.35 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.53 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$, H-23)。

【0154】

【化 4 9】



10

【0155】

実施例 38 : 14-O- { [3- (2-メトキシエチルアミノ) -メチルフェニル
スルファニル] -アセチル } -ムチリン塩酸塩

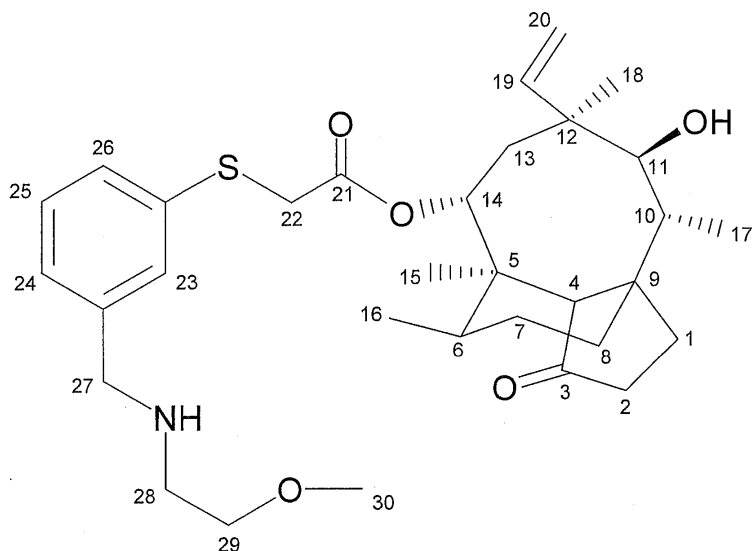
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, characteristic signals) : 0.57 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-16) ; 0.80 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃-17) ; 0.99 (s, 3H, CH₃-18) ; 1.30 (s, 3H, CH₃-15) ; 2.36 (bs, 1H, H-4) ; 3.01 (t, 2H, J=5 Hz, CH₂-28) ; 3.28 (s, 3H, CH₃-30) ; 3.38 (t, 1H, J=6 Hz, H-11) ; 3.59 (t, 2H, J=5 Hz, H-29) ; AB-system (ν_A=3.89, ν_B=3.83, J=26 Hz, CH₂-22) ; 4.07 (s, 2H, CH₂-27) ; 4.97 (m, 2H, H-20) ; 5.50 (d, 1H, J=8 Hz, H-14) ; 6.04 (dd, 1H, J=10および21 Hz, H-19) ; 7.34 (m, 3H, H-24, 25および26) ; 7.56 (bs, 1H, H-23) 。

30

【0156】

【化50】



10

【0157】

実施例39：14-O-[(3-{[2-(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

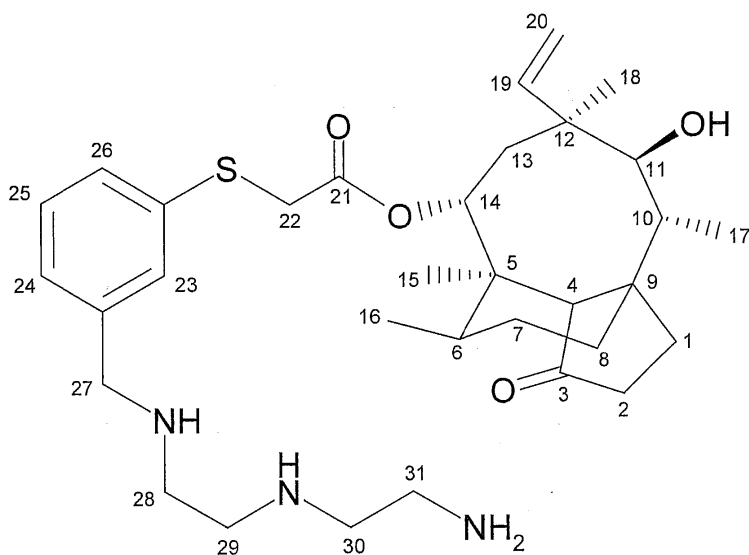
20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.31 (s, 3H, CH_3-15); 2.37 (bs, 1H, H-4); 3.13-3.36 (m, 8H, $\text{CH}_2-28, 29, 30$ および 31); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.92$, $\nu_B=3.84$, $J=32\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.15 (s, 2H, CH_2-27); 4.96 (m, 2H, H-20); 5.52 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.06 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.37 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.59 (s, 1H, H-23)。

30

【0158】

【化51】



40

50

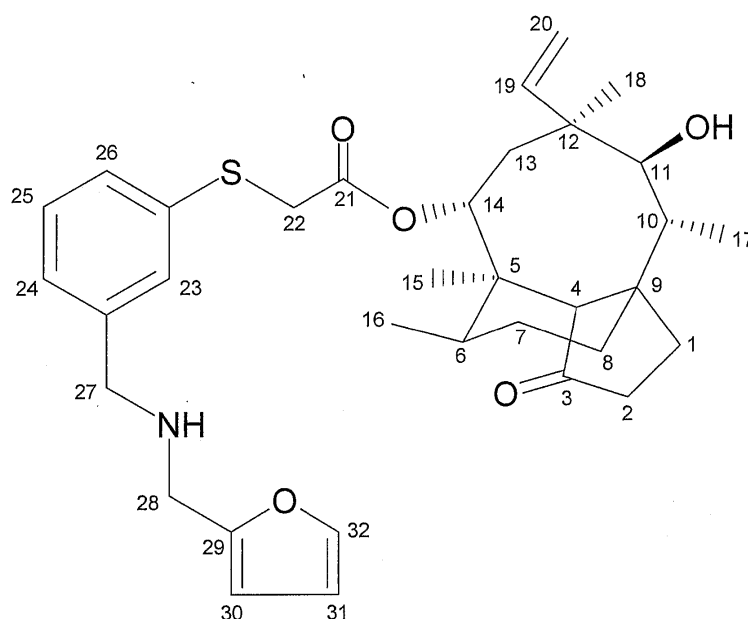
【0159】

実施例40：14-O-〔3-〔〔フラン-2イルメチル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニルスルファニル-アセチル〕-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.99 (s, 3H, CH_3-18); 1.31 (s, 3H, CH_3-15); 2.36 (bs, 1H, H-4); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.90$, $\nu_B=3.83$, $J=26\text{Hz}$, CH_2-22); 4.07および4.18 ($2\times s$, 4H, CH_2-27 および28); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.50 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.05 (dd, 1H, $J=11$ および18Hz, H-19); 6.53および6.63 ($2\times m$, 2H, H-30および31); 7.34 (m, 3H, H-24, 25および26); 7.52 (s, 1H, H-23); 7.76 (m, 1H, H-32)。

【0160】

【化52】



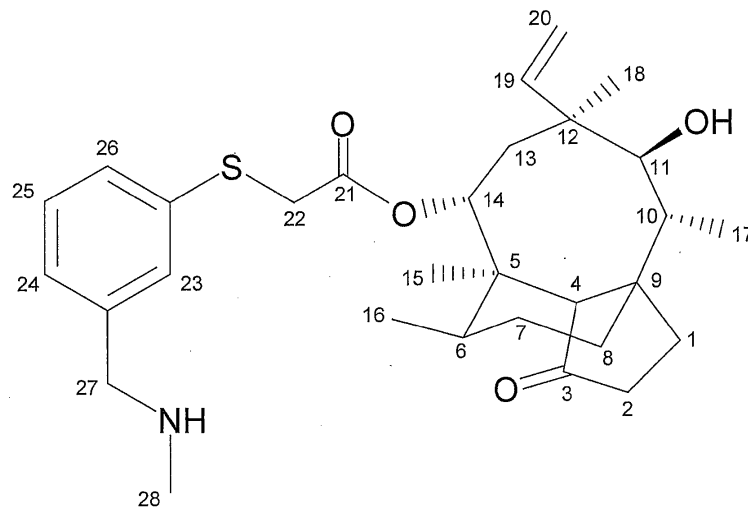
【0161】

実施例41：14-O-〔(3-メチルアミノメチル-フェニルスルファニル)-アセチル〕-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.81 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.99 (s, 3H, CH_3-18); 1.31 (s, 3H, CH_3-15); 2.36 (bs, 1H, H-4); 2.50 (s, 3H, CH_3-28); 3.38 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.90$, $\nu_B=3.83$, $J=26\text{Hz}$, CH_2-22); 4.07 (s, 2H, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.50 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.05 (dd, 1H, $J=11$ および18Hz, H-19); 7.33 (m, 3H, H-24, 25および26); 7.53 (s, 1H, H-23)。

【0162】

【化 5 3】



10

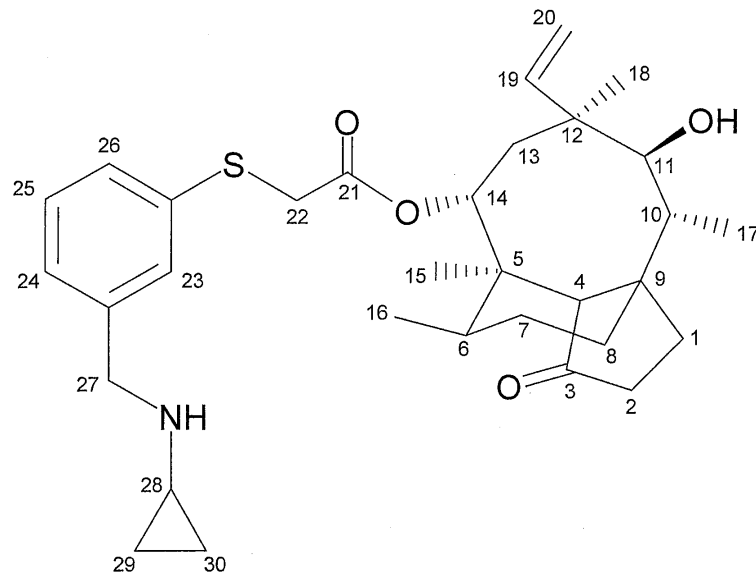
【0163】

実施例42：14-O-[(3-シクロプロピルアミノメチルフェニルスルファニル) -アセチル] -ムチリン塩酸塩 20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.57 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.70, 0.85 ($2\times m$, 4H, $\text{CH}_2-29, 30$); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.31 (s, 3H, CH_3-15); 2.37 (bs, 1H, H-4); 2.60 (m, 1H, H-28); 3.37 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); AB-system ($\nu_A=3.90$, $\nu_B=3.83$, $J=27\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.14 (s, 2H, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.51 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.05 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.34 (s, 3H, H-24, 25 および 26); 7.53 (s, 1H, H-28)。 30

【0164】

【化 5 4】



10

【0165】

20

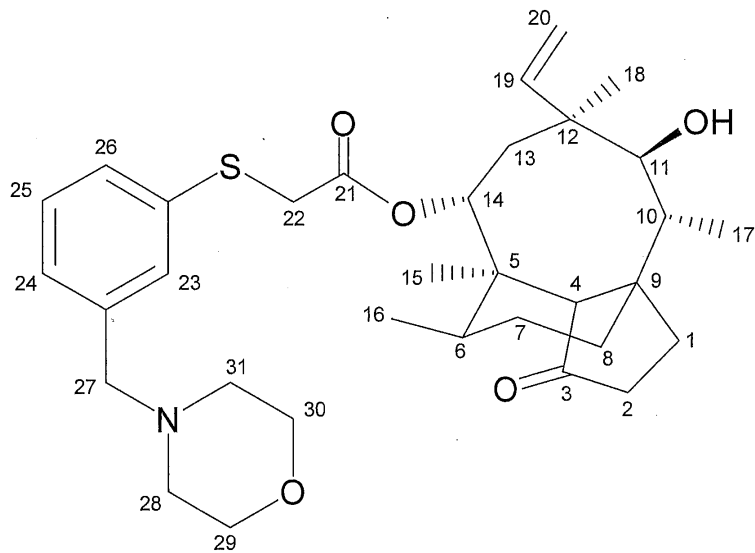
実施例 43：14-O-[(3-モルホリン-4-イル-メチル-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 0.99 (s, 3H, CH_3-18); 1.29 (s, 3H, CH_3-15); 2.35 (bs, 1H, H-4); 2.98-3.23 (m, 4H, CH_2-28 および 31); 3.35 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, H-11); 3.70-3.96 (m, 6H, CH_2-22 , 29 および 30); 4.27 (m, 2H, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.50 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 19 Hz , H-19); 7.40 (m, 3H, H-24, 25 および 26), 7.63 (s, 1H, H-28)。

30

【0166】

【化 5 5】



10

【0167】

20

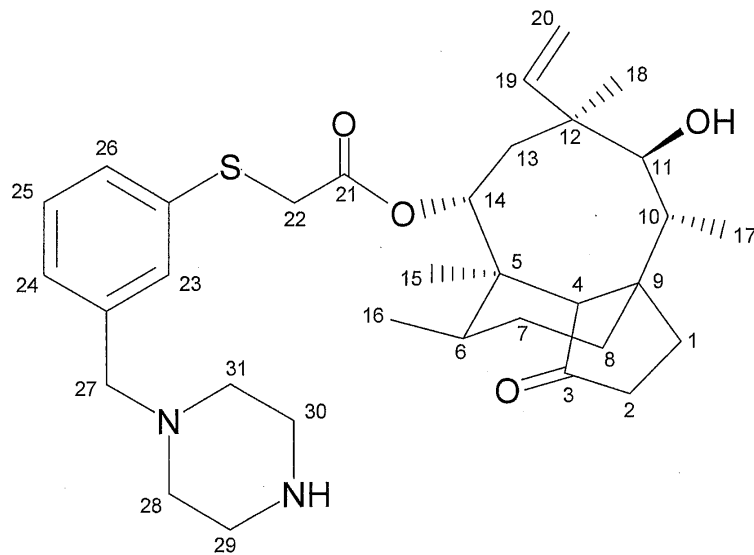
実施例 44：14-O-[(3-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.28 (s, 3H, CH_3-15); 2.23 および 2.66 (m, t, 8H, $J=5\text{ Hz}$, $\text{CH}_2-28, 29, 30$ および 31); 2.34 (bs, 1H, H-4); 3.35 (m, 3H, H-11, CH_2-27); AB-system ($\nu_A=3.80$, $\nu_B=3.73$, $J=24\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.27 (m, 2H, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.02 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz , H-19); 7.08–7.27 (m, 4H, H-23, 24, 25 および 26)。

30

【0168】

【化 5 6】



10

【0169】

20

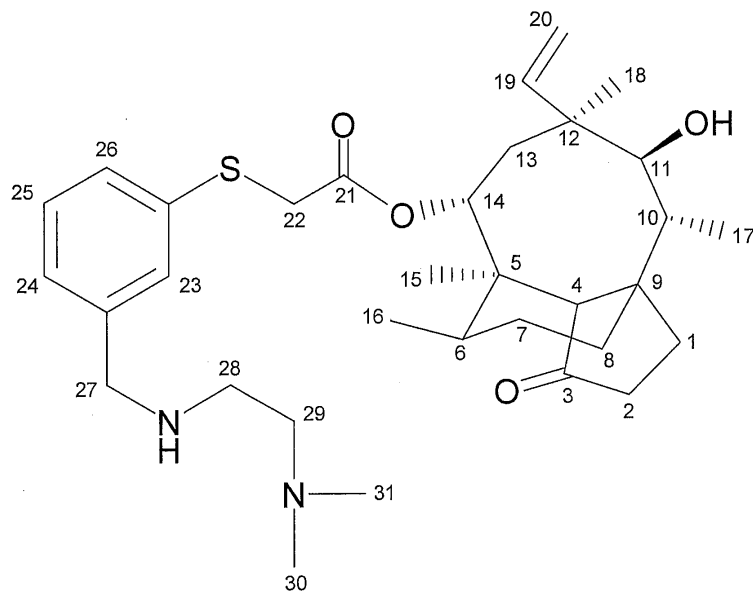
実施例 45：14-O- {3- [(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) -メチル] -フェニルスルファニル-アセチル} -ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3-17); 1.00 (s, 3H, CH_3-18); 1.31 (s, 3H, CH_3-15); 2.37 (bs, 1H, H-4); 2.82 (s, 6H, CH_3-30 および 31); 3.38 (m, 5H, H-11, CH_2-28 および 29); AB-system ($\nu_A=3.92$, $\nu_B=3.83$, $J=27\text{ Hz}$, CH_2-22); 4.13 (m, 2H, CH_2-27); 4.97 (m, 2H, H-20); 5.51 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-14); 6.05 (dd, 1H, $J=11$ および 18 Hz, H-19); 7.38 (m, 3H, H-24, 25 および 26); 7.59 (s, 1H, H-23)。

30

【0170】

【化 5 7】



10

【0171】

20

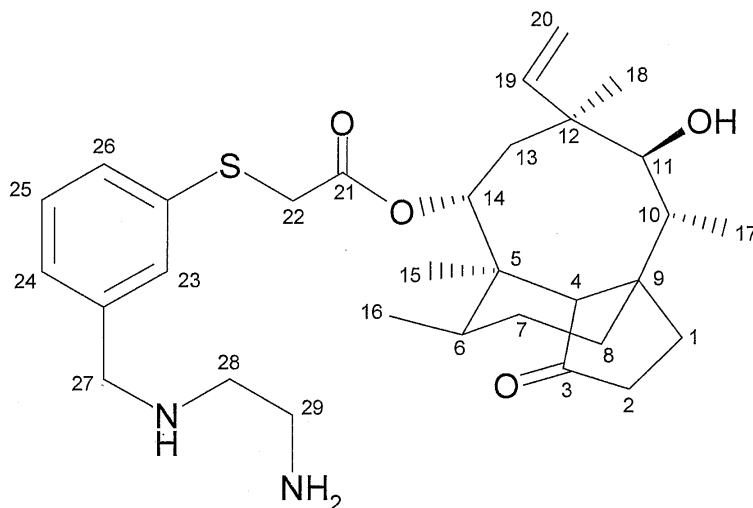
実施例 46 : 14-O- { 3- [(2-アミノ-エチルアミノ) -メチル] -フェニル
スルファニル} -アセチル] -ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, characteristic signals) : 0.56 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16) ; 0.80 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17) ; 0.97 (s, 3H, CH_3-18) ; 1.30 (s, 3H, CH_3-15) ; 2.35 (bs, 1H, H-4) ; 2.45 および 2.58 ($2\times\text{m}$, 4H, CH_2-28 および 29) ; 3.34 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$, H-11) ; 3.62 (s, 2H, CH_2-27) ; AB-system ($\nu_A=3.82$, $\nu_B=3.73$, $J=27\text{Hz}$, CH_2-22) ; 4.95 (m, 2H, H-20) ; 5.49 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14) ; 6.03 (dd, 1H, $J=11$ および 18Hz , H-19) ; 7.18 (m, 3H, H-24, 25 および 26) ; 7.29 (s, 1H, H-23)。

30

【0172】

【化 5 8】



40

50

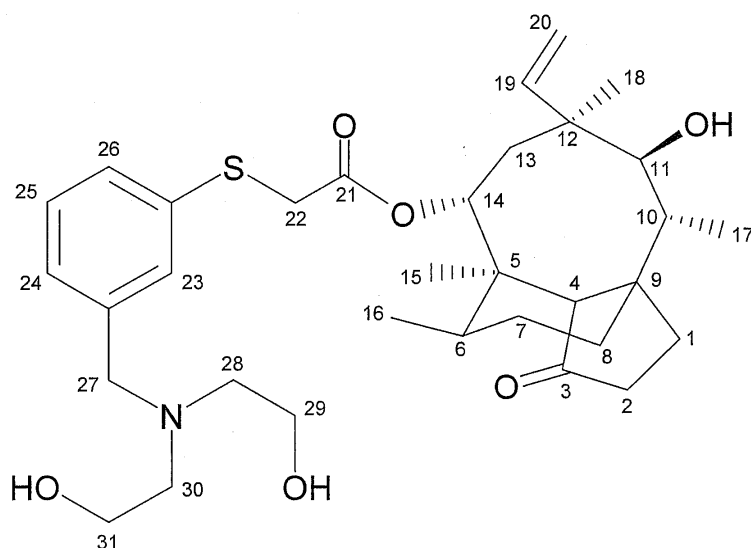
【0173】

実施例47：14-O-[(3-{[ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル}-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.56 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.99 (s, 3H, CH_3-18); 1.30 (s, 3H, CH_3-15); 2.36 (bs, 1H, H-4); 2.53 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$, CH_2-28); 3.13および3.23 ($2\times\text{m}$, 4H, CH_2-28 および30); 3.38 (bt, 1H, H-11, $J=6\text{Hz}$); 3.78 (m, 4H, CH_2-29 および31); AB-system ($\nu_A=3.92$, $\nu_B=3.84$, $J=31\text{Hz}$, CH_2-22); 4.48 (bd, 2H, $J=4\text{Hz}$, CH_2-27); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.50 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.04 (dd, 1H, $J=11$ および18Hz, H-19); 7.38 (m, 4H, arom-H)。

【0174】

【化59】



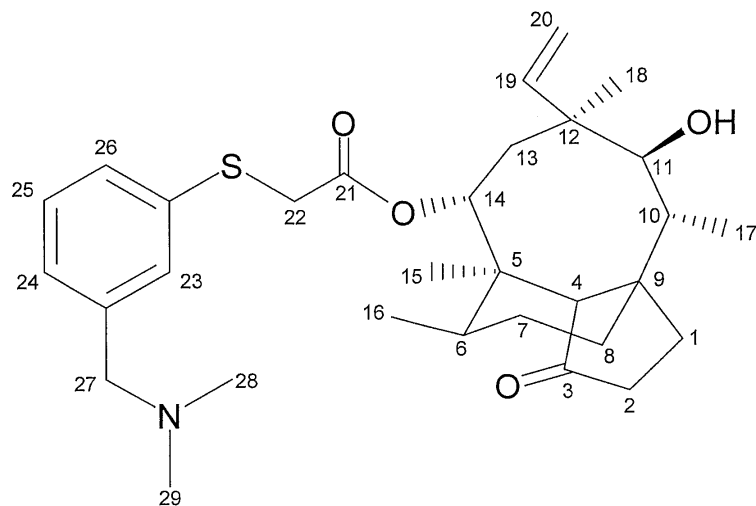
【0175】

実施例48：14-O-[(3-ジメチルアミノメチル)-フェニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, characteristic signals): 0.55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-16); 0.79 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3-17); 0.97 (s, 3H, CH_3-18); 1.29 (s, 3H, CH_3-15); 2.11 (s, 6H, CH_3-28 および29); 2.36 (bs, 1H, H-4); 3.31 (s, 2H, CH_2-27); 3.37 (t, 1H, H-11, $J=6\text{Hz}$); AB-system ($\nu_A=3.80$, $\nu_B=3.74$, $J=25\text{Hz}$, CH_2-22); 4.95 (m, 2H, H-20); 5.49 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-14); 6.03 (m, 1H, H-19); 7.08および7.22 ($2\times\text{m}$, 4H, arom-H)。

【0176】

【化 6 0】



10

【0177】

[新規プレウロムチリン派生物の抗菌活性]

最小阻害濃度 (minimal inhibitory concentration(M I C)) として表される抗菌活性は、C L S I (旧 N C C L S) の認可標準参照推奨 (approved standard reference recommendation) に従って決定された。

20

【0178】

実施例 1 の化合物および請求の範囲に記載される他の化合物は、臨床関連病原菌である黄色ブドウ球菌、エンテロコッカス・フェカリス、肺炎連鎖球菌、モラクセラ・カタラーリス、および大腸菌のうち少なくとも 1 種に対して非常に優れた活性を示した (表 1 を参照)。実施例 1 の M I C は、表 1 において示される菌株のうち少なくとも 1 種に対して、実施例 2 の M I C よりも少なくとも 2 倍低かったので、実施例 1 のインビトロ活性は、比較化合物 2 のインビトロ活性よりも非常に優れていた (表 1 を参照)。

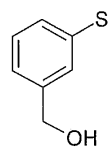
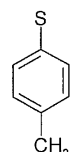
【0179】

表 1. 最小阻害濃度 (M I C, $[\mu\text{g}/\text{ml}]$) として表される、選択された病原菌に対する実施例 1 および比較化合物実施例 2 の抗菌活性。

30

【0180】

【表 1】

種	ATCCナンバー	株	MIC [μ g/ml]	
			実施例1	実施例2
				
黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA))	ATCC10390	B6	≤ 0.0125	0.025
黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA))	ATCC29213	B7	≤ 0.0125	0.025
エンテロコッカス・フェカリス (<i>Enterococcus faecalis</i>)	ATCC29212	B4	6.4	> 25.6
エンテロコッカス・フェカリス (<i>Enterococcus faecalis</i>)	ATCC51299	B5	6.4	> 25.6
モラクセラ・カタラーリス (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	ATCC43618	B407	≤ 0.0125	≤ 0.0125
大腸菌(<i>Escherichia coli</i>)	ATCC25922	B1	12.8	> 25.6
肺炎連鎖球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	ATCC49619	B11	0.01	0.16

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
A 6 1 K 31/216	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	A
A 6 1 K 31/275	(2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/4168	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 C 323/62	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
C 0 7 C 327/22	(2006.01)	C 0 7 C 323/62	
A 0 1 N 37/36	(2006.01)	C 0 7 C 327/22	
A 0 1 N 47/44	(2006.01)	A 0 1 N 37/36	
A 0 1 N 43/60	(2006.01)	A 0 1 N 47/44	
A 0 1 N 43/50	(2006.01)	A 0 1 N 43/60	
A 0 1 N 43/84	(2006.01)	A 0 1 N 43/50	M
A 0 1 N 43/36	(2006.01)	A 0 1 N 43/84	1 0 1
A 0 1 N 37/40	(2006.01)	A 0 1 N 43/36	B
A 0 1 N 41/04	(2006.01)	A 0 1 N 37/40	
A 0 1 N 43/08	(2006.01)	A 0 1 N 41/04	A
A 0 1 P 3/00	(2006.01)	A 0 1 N 43/08	D
		A 0 1 P 3/00	

- (72)発明者 アッシャー, ゲルト
オーストリア共和国, アー-6 2 5 0 クンドル, ダクサーフェルト 3
- (72)発明者 パオクナー, スザンネ
オーストリア共和国, アー-1 1 6 0 ヴィエナ, フッテンガッセ 3 5 / 4
- (72)発明者 ハイルマイヤー, ヴェルナー
オーストリア共和国, アー-7 0 3 4 ツィリングタール, オーベレ バイデエッカー 1 9
- (72)発明者 ノヴァック, ロドガー
オーストリア共和国, アー-1 0 3 0 ヴィエナ, ヒースガッセ 1 5 / 1 6

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 0 / 0 2 7 7 9 0 (WO, A 1)
特表2 0 0 0 - 5 0 3 6 4 2 (JP, A)
特開昭5 6 - 0 9 5 1 6 3 (JP, A)
特表2 0 0 3 - 5 0 6 3 5 4 (JP, A)
国際公開第2 0 0 4 / 0 8 9 8 8 6 (WO, A 1)
特表2 0 0 5 - 5 2 9 1 3 1 (JP, A)
特表2 0 0 5 - 5 2 9 0 8 8 (JP, A)
特表2 0 0 3 - 5 1 4 8 5 6 (JP, A)
特開昭5 5 - 0 9 4 3 5 9 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C 3 2 3 / 0 0

A01N 37/00
A01N 41/00
A01N 43/00
A01N 47/00
A61K 31/00
C07C 327/00
C07D 233/00
C07D 295/00
C07D 307/00
CAplus/REGISTRY (STN)