

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6602318号

(P6602318)

(45) 発行日 令和1年11月6日 (2019. 11. 6)

(24) 登録日 令和1年10月18日 (2019. 10. 18)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 K 9/00 (2006. 01) C O 7 K 9/00
C O 7 K 5/04 (2006. 01) C O 7 K 5/04
C O 7 K 7/06 (2006. 01) C O 7 K 7/06
A 6 1 K 38/04 (2006. 01) A 6 1 K 38/04
A 6 1 P 31/04 (2006. 01) A 6 1 P 31/04

請求項の数 23 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-568088 (P2016-568088)
(86) (22) 出願日 平成27年2月10日 (2015. 2. 10)
(65) 公表番号 特表2017-507174 (P2017-507174A)
(43) 公表日 平成29年3月16日 (2017. 3. 16)
(86) 国際出願番号 PCT/AU2015/000071
(87) 国際公開番号 W02015/117196
(87) 国際公開日 平成27年8月13日 (2015. 8. 13)
審査請求日 平成30年1月31日 (2018. 1. 31)
(31) 優先権主張番号 1402267. 7
(32) 優先日 平成26年2月10日 (2014. 2. 10)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
英国 (GB)

(73) 特許権者 503319102
ザ ユニバーシティ オブ クイーンズラ
ンド
オーストラリア国、クイーンズランド 4
O 7 2, セント ルシア
(74) 代理人 100079108
弁理士 稲葉 良幸
(74) 代理人 100109346
弁理士 大貫 敏史
(74) 代理人 100117189
弁理士 江口 昭彦
(74) 代理人 100134120
弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I I) :

X - W - L - V (I I I)

〔式中、

X は、W の N - 末端に結合した親油性基であり、炭素原子がベースとなっており、且つ以下のパラメーターを有し；

－ 3 ～ 6 0 個の炭素原子であって、任意の脂環式環又は芳香環が存在する場合にはそれらの炭素原子を含めて 3 ～ 6 0 個の炭素原子を有すること；

－ 直鎖又は分岐鎖であって、且つ後者の場合、1 ～ 3 個の分岐点を含むこと；

－ 飽和又は不飽和であって、後者の場合、1 ～ 8 個の二重又は三重結合を含むこと；

－ 任意選択的に、（ヘテロ原子が存在する場合であって、これらに加えて、芳香環が存在する場合には当該芳香環中に）酸性置換基中に含まれない最大 6 個のヘテロ原子であって、S、O、又は N から独立して選択されるヘテロ原子を有すること；

－ 任意選択的に、1 個以上の芳香環であって、縮合していてもよく、且つそのそれぞれが、存在する場合、N、O、又は S から独立に選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含み得る、1 個以上の芳香環を含むこと；且つ

－ 任意選択的に、ヒドロキシ、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される 1 ～ 6 個の置換基を有すること；

W は、塩基性アミノ酸又は 2 ～ 1 0 個のアミノ酸からなる塩基性ペプチドであって、但し

10

20

、Wは、硫黄含有側鎖を有する任意のアミノ酸でなく、又はそれを含まず；

Lは、式 $-\text{NH}-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m-\text{Z}-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-\text{NH}-$

(式中、

Zは、酸素又は $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p-$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 複素環、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ アリール、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される任意選択で置換されている部分であり；且つ

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、H、ハロゲン、任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 複素環、任意選択で置換されている $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ アリール、任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ ヘテロアリール、任意選択で置換されているカルボキシ、任意選択で置換されているカルボキサミドからなる群からそれぞれ独立に選択され；且つ

mは、0、1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；且つ

nは、0、1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；

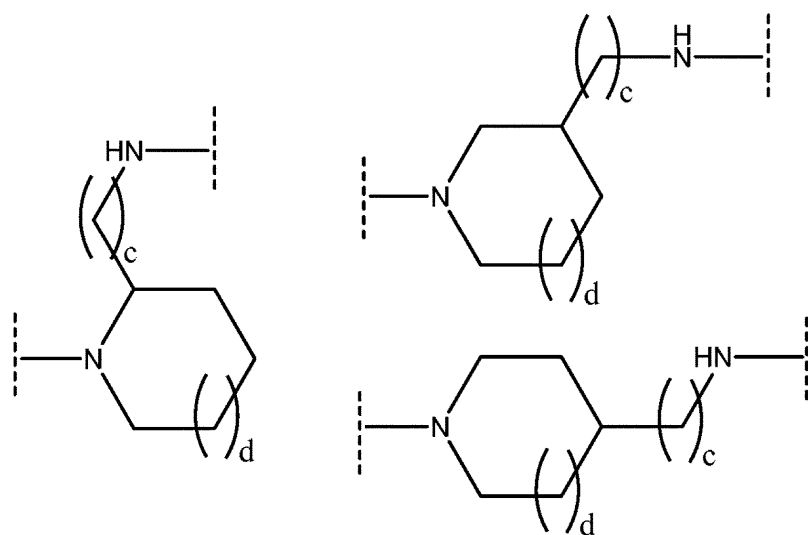
但し、mとnとの両方が0ではなく；且つ

pは、1～10からなる群から選択される整数である)

の連結基であるか、あるいは

Lは、式：

【化1】



(式中、c及びdは、0、1、及び2からなる群から選択される整数であり；且つ点線は、V及びWへの結合点を示す)

の1つから選択され；且つ

Vは、細菌中のペプチドグリカン生合成を阻害するグリコペプチド部分である]の抗菌性化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

Xが式 $\text{R}^{27}\text{CO}-$ のものであり、式中、 R^{27} が3～15個の炭素原子を有する親油性基であり、前記親油性基が：

— 直鎖又は分岐鎖であり、且つ脂環式環又は芳香環であって、前記基中の炭素原子の総数が任意の前記環の炭素原子を含む、脂環式環又は芳香環を含むことができ；

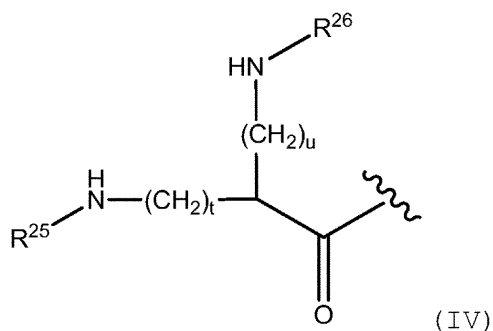
- 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～4個の二重又は三重結合を含み；
- 任意選択的に、（ヘテロ原子が存在する場合であって、これらに加えて、芳香環が存在する場合には当該芳香環中に）1又は2個のヘテロ原子であって、O又はNから独立に選択されるヘテロ原子を有し；
- 任意選択に、1又は2個の芳香環であって、そのいずれか若しくは両方が1個の窒素ヘテロ原子を含み得る、芳香環を含み；且つ
- 任意選択的に、ヒドロキシル、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される1～3個の置換基を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、式（IV）：

10

【化2】



20

（式中、

各 R^{25} 及び R^{26} が、以下のパラメーター：

- 3～30個の炭素原子であって、任意の脂環式環又は芳香環が存在する場合にはそれらの炭素原子を含めて3～30個の炭素原子を有すること；
 - 直鎖又は分岐鎖であり、且つ後者の場合、1～3個の分岐点を含むこと；
 - 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～4個の二重又は三重結合を含むこと；
 - 任意選択的に、（ヘテロ原子が存在する場合であって、これらに加えて、芳香環が存在する場合には当該芳香環中に）1、2、又は3個のヘテロ原子であって、O、S、又はNから独立に選択されるヘテロ原子を有すること；
 - 任意選択的に1個以上、例えば、2又は3個の芳香環であって、縮合していてもよく、且つそのそれぞれが、存在する場合、N、O、又はSから独立に選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含むことができる、芳香環を含むこと；且つ
 - 任意選択的に、ヒドロキシ、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される1～3個の置換基を有すること
- を有する、炭素原子に基づく親油性鎖であり；

30

tが、0、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；且つ

uが、0、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；

40

但し、t又はuの一方が0である場合、t又はuの他方は0ではない）

のものである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

— L—が式 $\text{—NH—(CH}_2\text{)}_m\text{—Z—(CH}_2\text{)}_n\text{—NH—}$ のものであり；式中、Z、m、及びnが請求項1に定義されている通りである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Zが、 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、NH、O、 $C_1\sim C_{12}$ 複素環、 $C_6\sim C_{18}$ アリール、及び $C_3\sim C_{12}$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

50

【請求項6】

—L—が、式—NH—(CH₂)₂—NH—、—NH—(CH₂)₃—NH—、—NH—(CH₂)₄—NH—、—NH—(CH₂)₂—NH—(CH₂)₂—NH—、—NH—(CH₂)₂—O—(CH₂)₂—NH—、—NH—(CH₂)₃—O—(CH₂)₃—NH—、—NH—(1, 4-Ph)—CH₂—NH—、—NH—(1, 3-Ph)—CH₂—NH—、—NH—(1, 4-cHex)—CH₂—NH—、又は—NH—CH₂—(1, 4-cHex)—CH₂—NH—のものである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

—L—が、式—NH—CH(R¹)—Z—(CH₂)_n—NH—のものであり、式中：R¹が、—(CO)OH、—(CO)OMe、—(CO)NH₂、—(CO)NHNH₂、—(CO)NHMe、—(CO)NH₂Et、—(CO)N(Me)₂、—(CO)NHBn、若しくは—(CO)R⁵、又は任意選択で置換されているC₁～C₁₂複素環、若しくは任意選択で置換されているC₁～C₁₈ヘテロアリアル部分であり；且つR⁵が、任意選択で置換されているC₁～C₁₂複素環又は任意選択で置換されているC₁～C₁₈ヘテロアリアル部分であり；且つZ及びnが、請求項1に定義されている通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

—L—が式—NH—CH(R¹)—(CH₂)_q—NH—のものであり、式中：qが、0、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；且つR¹が、—(CO)OH、—(CO)OMe、—(CO)NH₂、—(CO)NHNH₂、—(CO)NHMe、—(CO)NH₂Et、—(CO)N(Me)₂、—(CO)NHBn、若しくは—(CO)R⁵、又は任意選択で置換されているC₁～C₁₂複素環、若しくは任意選択で置換されているC₁～C₁₈ヘテロアリアル部分である、請求項1又は7に記載の化合物。

【請求項9】

Vが、バンコマイシン、バンコマイシンアグリコン、バンコマイシンデスバンコサミン、デスメチルバンコマイシン、クロロエレモマイシン、テイコプラナイン—A₂—2、リストセチンA、エレモマイシン、バルヒマイシン、アクチノイジンA、コンプレスタチン、クロロペプチン1、キスタマイシンA、アボパルシン、テラバンシン、A40926、及びオリタバンシン、並びに一級アミンでR¹⁷により任意選択で置換されているそのいずれか1つから選択され、R¹⁷は、水素、任意選択で置換されているC₁～C₁₂アルキル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂アルケニル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂アルキニル、任意選択で置換されているC₁～C₁₂ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₁～C₁₀ヘテロアルケニル、任意選択で置換されているC₃～C₁₂シクロアルキル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているC₆～C₁₈アリアル、及び任意選択で置換されているC₁～C₁₈ヘテロアリアルからなる群から選択される有機側鎖部分である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

X—W—L—が、グリコペプチド遊離カルボキシル基へのアミド連結によりVに結合している、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

X—W—L—Vが、式(VI)：

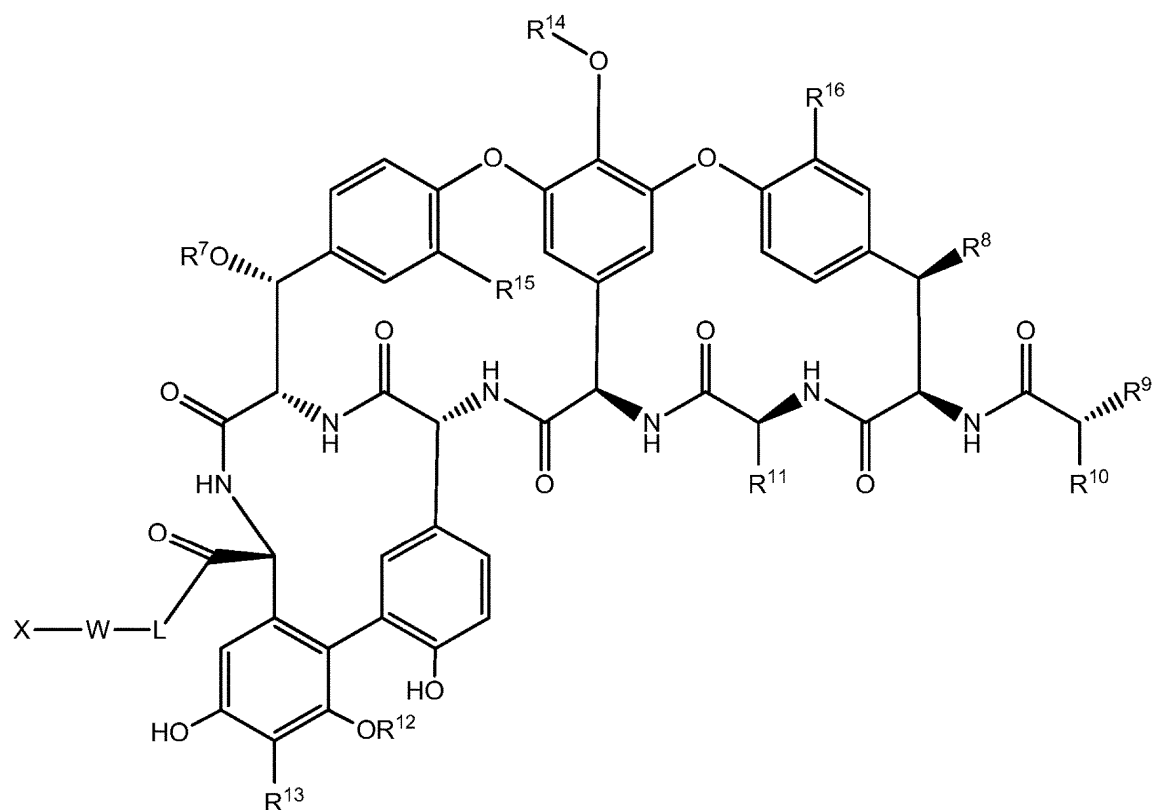
10

20

30

40

【化 3】



(VI)

(式中、

X、W、及びLは、請求項1に定義されている通りであり；

R⁷は、水素、炭水化物、又は4-エピーバンコサミニル、アクチノサミニル、若しくはリストサミニルを含むがこれらに限定されないアミノ炭水化物であり；R⁸は、水素、OH、又は-O-マンノースであり；R⁹は、-NH₂、-NHCH₃、又は-N(CH₃)₂であり；R¹⁰は、-CH₂CH(CH₃)₂、[p-OH, m-Cl]フェニル、p-ラムノースフェニル、[p-ラムノース-ガラクトース]フェニル、[p-ガラクトース-ガラクトース]フェニル、[p-CH₃O-ラムノース]フェニルであるか、又は[p-OH, m-(O-{m-OH, m-R¹¹})フェニル]フェニルを介してR¹¹に結合して環式環系を形成し；R¹¹は、-CH₂-(CO)NH₂、ベンジル、[p-OH]フェニル、[p-OH, m-Cl]フェニル；[p-OH, m-Cl]フェニルであるか、又は[m-OH, m-(O-{o-OH, m-R¹⁰})フェニル]-フェニルを介してR¹⁰に結合して環式環系を形成し；R¹²は、水素、又はマンノースであり；R¹³は、水素、OH、又はCH₂NHCH₂PO₃H₂であり；R¹⁴は、

(A) 水素、ベータ-D-グルコピラノース、ベータ-D-グルコサミン、2-O-(アルファ-L-バンコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、2-O-(アルファ-L-4-エピーバンコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、(アルファ-アクチノサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、(アルファ-リストサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、若しくは(アルファ-アコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノースであるか；又は

10

20

30

40

50

(B) ベータ-D-グルコサミン、2-O-(アルファ-L-バンコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、2-O-(アルファ-L-4-エピバンコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、(アルファ-アクチノサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、(アルファ-リストサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、若しくは(アルファ-アコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノースであって、その一級アミンでR¹⁷により置換されているものであり、

R¹⁷は、任意選択で置換されているC₁~C₁₂アルキル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂アルケニル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂アルキニル、任意選択で置換されているC₁~C₁₂ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₁~C₁₀ヘテロアルケニル、任意選択で置換されているC₃~C₁₂シクロアルキル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているC₆~C₁₈アリール、及び任意選択で置換されているC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される有機側鎖部分であり；且つ

R¹⁵及びR¹⁶は、独立に、水素又はクロロである)

のものである、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

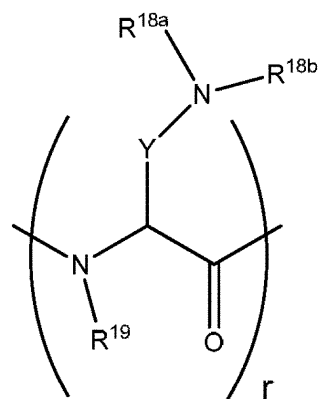
【請求項12】

Wが、塩基性アミノ酸又は2~5個のアミノ酸を含む塩基性ペプチドであり、但し、Wは硫黄含有側鎖を有する任意のアミノ酸でなく、又はそれを含まない、請求項1~11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

Wが、式(V)：

【化4】



(V)

(式中、

Yは、式-(CR²⁰R²¹)_g-の基であり；

R^{18a}は、H、任意選択で置換されているC₁~C₁₂アルキル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂アルケニル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂アルキニル、任意選択で置換されているC₁~C₁₂ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₃~C₁₂シクロアルキル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているC₆~C₁₈アリール、任意選択で置換されているC₁~C₁₈ヘテロアリール、-C(=NR²²)-NR²³R²⁴、及びOR²²からなる群から選択され、

R^{18b}は、H、任意選択で置換されているC₁~C₁₂アルキル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂アルケニル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂アルキニル、任意選択で置換されているC₁~C₁₂ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₃~C₁₂シクロアルキル、任意選択で置換されているC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているC₆~C₁₈アリール、及び任意選択で置換されているC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択されるか、又は

R^{18a} 及び R^{18b} は、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成するか、又は

R^{18a} 及び R^{18b} の一方が、 R^{20} 又は R^{21} のいずれか及びそれらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成し；

R^{19} は、H 及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択され；

R^{20} 及び R^{21} は、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルオキシ、及び $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、又は

R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している炭素と共に、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基を形成するか、又は

R^{20} 及び R^{21} の一方が、 R^{18a} と R^{18b} との一方及びそれらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成し；

各 R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{24} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、又は

R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{24} のいずれか 2 個が、それらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている環式基を形成し；

g は、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数であり；

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 からなる群から選択される整数である）

の 1 個の残基又は 2 ～ 10 個の連続する残基からなる、請求項 12 に記載の化合物。

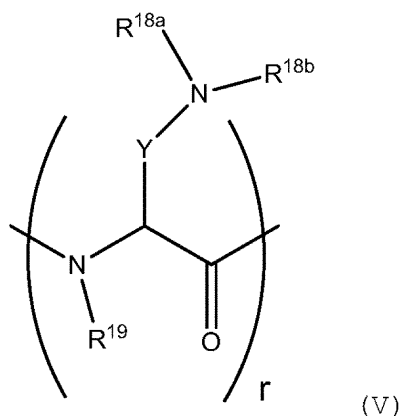
【請求項 14】

Y が $(CH_2)_g$ である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

W が、式 (V)：

【化 5】



(式中、

Y は式 $-(CH_2)_g-$ の基であり；

R^{18a} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim$

C_{12} シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール、 $-C(=NR^{22})-NR^{23}R^{24}$ 、及び OR^{22} からなる群から選択され、

R^{18b} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択されるか、又は

R^{18a} 及び R^{18b} は、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成するか、又は

R^{18a} 及び R^{18b} の一方が、 R^{20} 又は R^{21} のいずれか及びそれらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成し；

R^{19} は、H 及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択され；

R^{20} 及び R^{21} は、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルオキシ、及び $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、又は

R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合する炭素と共に、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基を形成するか、又は

R^{20} 及び R^{21} の一方が、 R^{18a} と R^{18b} との一方及びそれらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成し；

各 R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{24} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、又は

R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{24} のいずれか 2 個が、それらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている環式基を形成し；

g は、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数であり；

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 からなる群から選択される整数である）

の 1 個の残基又は 2 ～ 5 個の連続する残基からなる、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 16】

Y が $(CH_2)_g$ である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記残基又は連続する残基が、任意選択で置換されている D-若しくは L-リジン、オルニチン、2, 4-ジアミノ酪酸、2, 3-ジアミノプロピオン酸、及びアルギニンから選択される、請求項 13 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

W が、 $-Lys-$ 、 $-Lys-Lys-$ 、 $-Lys-Lys-Lys-$ 、 $-Orn-$ 、 $-Orn-Orn-$ 、 $-Orn-Orn-Orn-$ 、 $-Lys-Orn-$ 、 $-Orn-Lys-$ 、 $-Dab-$ 、 $-Dab-Dab-$ 、 $-Lys-Dab-$ 、 $-Dab-Lys-$ 、 $-Dab-Orn-$ 、 $-Orn-Dab-$ 、 $-Dap-$ 、 $-Dap-Dap-$ 、 $-Dap-Lys-$ 、 $-Lys-Dap-$ 、 $-Dap-Orn-$ 、 $-Orn-Dap-$ 、 $-Dap-Dab-$ 、及び $-Dab-Dap-$ からなる群から選択され、前記アミノ酸のいずれも $-L-$ 配置又は $-D-$ 配置であり得る、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

各任意選択の置換基が、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクロアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アミノスルフィニルアミノアルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=NOH)R_a$ 、 $C(=NR_a)NR_bR_c$ 、 NR_aR_b 、 $NR_aC(=O)R_b$ 、 $NR_aC(=O)OR_b$ 、 $NR_aC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_aC(=NR_b)NR_cR_d$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $OC(=O)NR_aR_b$ 、 $OC(=O)R_a$ 、及びアシルからなる群から独立に選択され、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、 $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール、及びアシルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、又は R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d のいずれか2個以上が、それらが結合している原子と共に、3～12個の環原子を有する複素環式環系を形成する、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

下記表に開示される化合物から選択される、請求項1に記載の化合物。

【表 1】

表2:化合物構造のまとめ

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000080	nC ₁₀ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000082	nC ₁₀ CO-	-GSKKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000173	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH- COCH ₂ NH-	Va
MCC_000174	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000175	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000194	(4-PhO-PhCO)-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000214	(4-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000217	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000223	nC ₁₃ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000224	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000225	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH- COCH ₂ NH-	Va
MCC_000226	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000227	nC ₁₃ CO-	-DLys-DLys-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000228	nC ₁₃ CO-	-OO-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000229	nC ₁₀ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000230	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000231	(nC ₁₀ CO)-K(CO- nC ₁₀)-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000292	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000309	nC ₁₀ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000310	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000316	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000343	nC ₁₃ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000344	nC ₁₀ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000345	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000346	nC ₁₀ CO-G-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000347	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000348	nC ₁₁ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000349	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va

10

20

30

40

【表 2】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000350	nC ₁₂ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000367	nC ₁₀ CO-	-KKK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000380	nC ₁₃ CO-	-GSKKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000381	(4-PhO-PhCO)-G-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000453	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONH ₂)-CH ₂ -(1,3- トリアゾール)-(CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_000455	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000489	nC ₇ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000490	[nC ₇ CO-K(nC ₇ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000491	nC ₈ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000492	nC ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000493	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000494	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000495	nC ₁₄ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000496	(2-Bu-nC ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000497	[(2-Bu-nC ₇ CO)- K(2-Bu-nC ₇ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000498	(9Z-nC ₁₃ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000499	nC ₆ PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000500	nC ₇ PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000501	nC ₅ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000502	[nC ₅ OPhCO- K(nC ₅ OPhCO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000503	nC ₇ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000504	nC ₉ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000505	PhOC ₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000506	[PhOC ₃ CO- K(PhOC ₃ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000507	PhC ₅ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000508	[PhC ₅ CO- K(PhC ₅ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000509	PhC ₈ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000510	PhC ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000511	PhC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000512	(4-Ph-PhC ₁ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000513	[(4-Ph-PhC ₁ CO)- K(4-Ph-PhC ₁ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va

10

20

30

40

【表 3】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000514	[4-(4-F-PhO)- PhCO]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000515	{[4-(4-Cl-PhO)- PhCO-K[4-(4-F- PhO)-PhCO]]-}	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000516	[4-(4-Cl-PhO)- PhCO]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000517	{[4-(4-Cl-PhO)- PhCO]-K[4-(4-Cl- PhO)-PhCO]]-}	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000518	(4-BnO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000519	[(4-BnO-PhCO)- K(4-BnO-PhCO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000520	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000521	PhC ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000522	[4-(4-F-PhO)- PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000523	nC ₉ O-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000546	[nC ₇ CO-K(nC ₇ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000547	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000601	[(C ₉ O-PhCO)- K(C ₉ O-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000602	[(C ₅ O-PhCO)- K(C ₅ O-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000603	[(PhOC ₃ CO)- K(PhOC ₃ CO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000604	[(PhOC ₃ CO)- K(PhOC ₃ CO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000605	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000606	[(4-BnO-PhCO)- K(4-BnO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000607	[(4-BnO-PhCO)- K(4-BnO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000627	nC ₁₃ CO-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000628	nC ₁₃ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000629	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000630	[(4-PhO-PhCO)-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va

10

20

30

40

【表 4】

化合物 番号	X	W	L	V*
	K(4-PhO-PhCO)-			
MCC_000635	nC ₁₃ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ Me)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000647	4-PhO-PhCO-	-GKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000648	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000649	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₃ NH-	Vb
MCC_000650	(4-F-PhO-PhCO)- K(4-F-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000651	(4-F-PhO-PhCO)- K(4-F-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000652	(4-Ph-PhCH ₂ CO)- K(4-Ph-PhCH ₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000653	(4-Ph-PhCH ₂ CO)- K(4-Ph-PhCH ₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000654	(nC ₇ CO)-K(nC ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000655	(nC ₇ CO)-K(nC ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000656	(Ph-C ₁₁ CO)-K(Ph- C ₁₁ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000657	(Ph-C ₁₁ CO)-K(Ph- C ₁₁ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000736	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000737	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(R)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000742	nC ₁₀ CH ₂ -	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000744	4-PhO-PhCH ₂ -	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000764	4-MePh-SO ₂ -	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000766	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-DLys-DLys-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000767	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-DLys-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000768	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-OO-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000769	(nC ₁₂ CO)- K(nC ₁₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000770	(nC ₁₂ CO)- K(nC ₁₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000771	(nC ₁₃ CO)- K(nC ₁₃ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va

10

20

30

40

【表 5】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000772	(nC ₁₃ CO)- K(nC ₁₃ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000773	(2-Bu-C ₇ CO)-K(2- Bu-C ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000774	(2-Bu-C ₇ CO)-K(2- Bu-C ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000775	(PhC ₅ CO)- K(PhC ₅ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000776	(PhC ₅ CO)- K(PhC ₅ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000777	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-OO-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000778	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KO-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000779	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-OK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000782	nC ₁₀ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000783	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000784	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000785	nC ₁₀ CO-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000786	nC ₁₃ CO-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000787	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000903	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHEt)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000904	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHBn)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000924	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-K-Dap-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000925	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-Dap-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000926	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-Dap-Dap-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000927	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-K-Dab-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000928	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-Dab-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000929	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vc
MCC_000930	[(4-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vd

10

20

30

40

【表 6】

化合物 番号	X	W	L	V*
	K (4-PhO-PhCO) -			
MCC_000931	[(4-PhO-PhCO) - K (4-PhO-PhCO)] -	-KK-	(S)-NHCH (CONHMe) (CH ₂) ₄ NH-	Ve
MCC_000936	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000937	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000938	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KKK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000939	nC ₁₀ CO-	-KK-	-NH (CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000940	[(4-PhO-PhCO) - K (4-PhO-PhCO)] -	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000974	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000975	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000976	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000977	nC ₁₂ CO-	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000978	nC ₁₁ CO-	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000979	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) -CH ₂ - (1, 3- トリアゾール) - (CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_000980	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) -CH ₂ - (1, 3- トリアゾール) - (CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_000981	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) -CH ₂ - (1, 3- トリアゾール) - (CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_004812	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-K-	(S)-NHCH (CONHMe) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004815	nC ₁₀ CH ₂ -	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004817	(nC ₁₁ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004818	(nC ₁₁ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004819	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004820	(nC ₇ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004821	4-nC ₇ NH-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004822	4-MeNH-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004823	4-NH ₂ -PhCO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004825	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-K-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004827	(2-NH ₂ -nC ₉ CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004828	(nC ₄ CH ₂) ₂ -	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004829	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Vc
MCC_004830	(nC ₉ -Pip-2-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004831	(1-nC ₉ -Pro)-	-KK-	(S)-NHCH (CO ₂ H) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004832	(nC ₉ -Pip-2-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CO ₂ H) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004833	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CO ₂ H) (CH ₂) ₄ NH-	Va

10

20

30

40

【表 7】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_004901	(nC ₄ CH ₂) ₂ —	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_004921	nC ₈ CH ₂ —	—KK—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_004965	nC ₉ CO—	—K—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_004966	nC ₉ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005041	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NH(1,4-cHex)NH—	Va
MCC_005042	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NHCH ₂ (1,4-cHex)CH ₂ NH—	Va
MCC_005043	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NHCH ₂ (1,4-Ph)CH ₂ NH—	Va
MCC_005044	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NHCH ₂ (1,3-Ph)CH ₂ NH—	Va
MCC_005061	nC ₉ CO—	—K—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005062	nC ₁₀ CO—	—K—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005063	nC ₁₁ CO—	—K—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005064	nC ₉ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005066	nC ₁₀ CO—	—KKK—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005084	nC ₉ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va
MCC_005085	nC ₁₀ CO—	—KK—	—ピペリジン-4-CH ₂ NH—	Va
MCC_005121	nC ₉ CO—	—K(Me) ₂ —	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005122	nC ₁₀ CO—	—K(Me)—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005123	nC ₉ CO—	—KKK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005124	3,5-Me ₂ C ₇ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005125	nC ₁₀ CO—	—K(Me) ₂ —	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005126	nC ₁₀ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Vc
MCC_005141	nC ₁₀ CO—	—K(Me)K(Me)—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005145	nC ₁₀ CO—	—Arg—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005146	nC ₁₀ CO—	—His—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005161	nC ₈ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005162	nC ₉ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005163	nC ₁₀ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005164	nC ₇ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005165	nC ₈ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005166	nC ₉ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005181	nC ₉ CO—	—KKK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005182	nC ₁₀ CO—	—KKK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005183	nC ₇ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005194	nC ₉ CO(Me)—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005196	nC ₇ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va
MCC_005198	nC ₁₀ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va
MCC_005199	nC ₈ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va

10

20

30

40

【表 8】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_005200	nC ₉ CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005201	nC ₉ CO-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005202	nC ₇ CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005203	nC ₈ CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005222	nC ₇ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005223	nC ₈ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005224	nC ₁₁ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005225	nC ₇ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005226	nC ₈ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005361	4-nC ₅ O-PhCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005362	4-Cl-PhCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005363	cHexCH ₂ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005364	4-PhO-PhCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005365	PhOC ₃ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005388	nC ₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005481	nC ₉ CO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005482	nC ₉ CO-	-Arg-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005483	3-OH-C ₉ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005484	nC ₉ CO-	-Arg-	-ピペリジン-4-CH ₂ NH-	Va
MCC_005485	4-nC ₅ -cHexCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005486	nC ₉ CO-	-K-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005487	nC ₉ CO-	-Arg-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005488	nC ₉ CO-	-K-	-ピペリジン-4-CH ₂ NH-	Va
MCC_005489	nC ₉ CO-	-KK-	-ピペリジン-4-CH ₂ NH-	Va
MCC_005501	PhOC ₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005502	cHexCH ₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005503	4-nC ₅ -cHexCO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005504	4-nC ₅ O-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005505	4-Cl-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005506	3S-OH-C ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005507	nC ₉ CO-	-Arg-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005530	nC ₉ CO-	-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007219	4-Cl-PhCO-	-K(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007221	4-PhO-PhCO-	-K(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007328	nC ₉ CO-	-K[-(CH ₂) ₅ -]-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007330	nC ₉ CO-	-K(Et) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007336	nC ₈ CO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va

10

20

30

40

【表 9】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_007337	nC ₁₀ CO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007338	nC ₈ CO-	-K(Me) ₂ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007339	nC ₉ CO-	-K(Me) ₂ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007340	nC ₁₀ CO-	-K(Me) ₂ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007379	nC ₉ CO-	-K[(CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂]-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007385	nC ₈ CO-	-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007386	nC ₈ CO-	-K(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007387	nC ₁₀ CO-	-Arg(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007388	nC ₈ CO-	-K(Me) ₃ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007407	4-PhO-PhCO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007408	4-CF ₃ -PhCO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007409	インドール-3-CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007410	2-Ph-ビリジン-4- CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007412	4-PhO-PhCO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007413	4-PhO-PhCO-	-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va

*Va = -CO-バンコマイシン, Vb = -CO-デスバンコサミンバンコマイシン, *Vc = -CO-バンコマイシンアグリコン, Vd = -CO-A40926

(<http://aac.asm.org/content/31/12/1961.abstract>), Ve = -CO-テラバンシン

【請求項 2 1】

請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の任意の化合物の薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 3】

ヒト又は動物の体の治療の方法に使用するための、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 2 2 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌活性及び改善された生理学的安定性を有する薬剤並びにそれらの製造のための方法及び中間体に関する。本発明は、さらに、人間を含む動物の細菌感染の治療のためのそのような薬剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

細菌感染により起こる疾患は、人間及び他の哺乳動物においてかなりの罹患率及び死亡率を有する。グラム陽性細菌は、堅い細胞壁に囲まれた典型的な脂質二重層細胞膜を有する。細胞壁は、交互 D-及び L-アミノ酸を含むペプチドにより架橋された N-アセチルグルコサミンと N-アセチルムラミン酸のポリマーであるペプチドグリカンで構成されている。

10

20

30

40

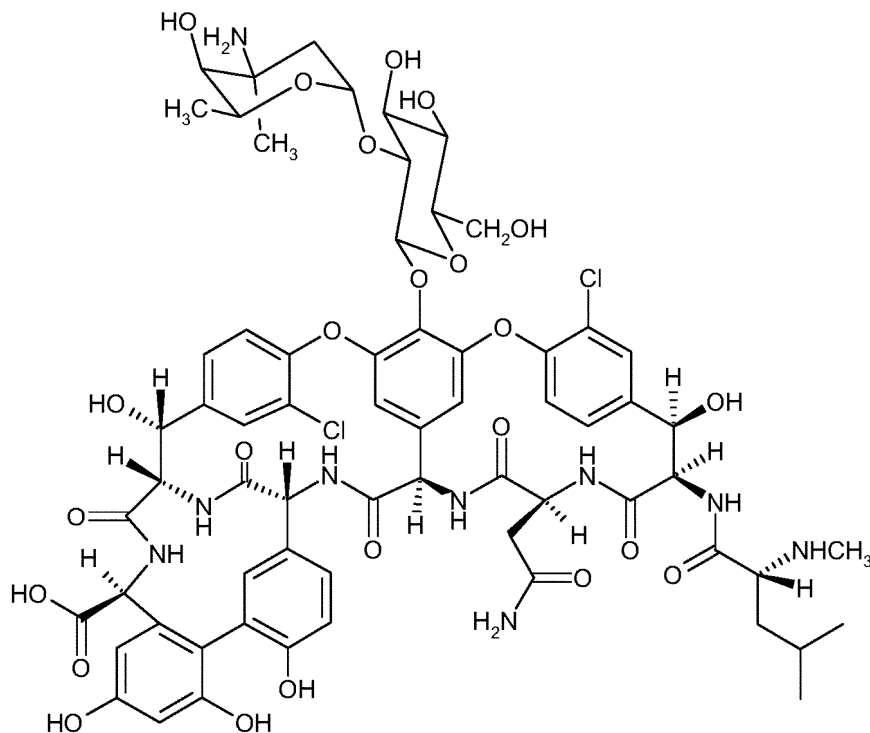
50

【0003】

最も一般的にはバンコマイシンに代表される抗生物質のグリコペプチド基は、細菌の細胞壁の合成の間に、ペプチドグリカンの糖成分とペプチド成分との架橋を阻害することにより、感受性菌中の細胞壁の合成を阻害する。十分な架橋がないと、細胞壁は機械的に脆くなり、細菌は浸透圧の変化を受けると溶解する。バンコマイシンは、架橋前のペプチドグリカン前駆体のペンタペプチド部分のD-アラニル-D-アラニン（D-Ala-D-Ala）末端に高い親和性で結合する。D-Ala-D-Alaジペプチドは、バンコマイシンのペプチド骨格と相補的水素結合を形成する。バンコマイシン-ペプチドグリカン複合体が、トランスペプチダーゼ酵素の作用を物理的に阻止し、それにより、ペプチドグリカンを強化するペプチド架橋の形成を阻害すると考えられる。この活性は、細菌の細胞質中のペプチドグリカン前駆体の蓄積ももたらす。

10

【化1】



20

30

バンコマイシン

【0004】

抗生物質に対する耐性は十分に文献に記載されており、耐性株は人類の健康にとって潜在的な大きい脅威である。リピド I i ペプチド構造の変更又は細菌の細胞壁組成の変化など、数種の耐性がバンコマイシンに説明されている。

【0005】

抗生物質耐性株の出現に対処するために利用されてきた手法には、耐性の生物に対する効力を高めるための既存の抗生物質の修飾、又は細菌の形質膜を透過性により標的を殺す新たなペプチド抗生物質の発見がある。第一の手法の例は、最近、バンコマイシンなどのグリコペプチドの誘導体を作ることに関心を置いた。

40

【0006】

カップリング剤 2-(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) を使用するバンコマイシンのカルボキシル末端の官能化は、液相と固相の両方で、短いペプチド配列を取り付けることに成功した (Sundram, U.N. and Griffin, J.H. (1995) General and Efficient Method for the Solution- and Solid-Phase Synthesis of Vancomycin Carboxamide Derivatives J. Org. Chem. 60 1102-1103)。バンコマイシン及び関連抗生物質のアミノ糖及び末端アミン部分も誘導体化された。還元的アルキル化手法において、バンコサミ

50

ン糖でアルキル化された一連の化合物が作られ、そのいくつかは、バンコマイシン耐性菌株に対して著しく向上した活性を示した (Cooper RDG, Snyder NJ, Zweifel MJ, Staszak MA, Wilkie SC, Nicas TI, Mullen DL, Butler TF, Rodriguez MJ, Huff BE, Thompson RC. Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: synthesis and antibacterial activity. J Antibiot 49 (1996):575-581; and Rodriguez, M. J., N. J. Snyder, M. J. Zweifel, S. C. Wilkie, D. R. Stack, R. D. Cooper, T. I. Nicas, D. L. Mullen, T. F. Butler, and R. C. Thompson. 1998. Novel glycopeptide antibiotics: N-alkylated derivatives active against vancomycin-resistant enterococci J. Antibiot. (Tokyo), 51, 560-569)。

【0007】

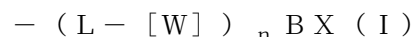
10

修飾されたグリコペプチド誘導体の1つ、テラバンシンは2009年に臨床使用が認可され、他の2種の誘導体、ダルババンシン及びオリタババンシンは、大規模な臨床試験で試験された (Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, Zelenitsky S, Adam H, Lagace-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. Drugs. 2010 70:859-886)。別の修飾グリコペプチド、TD-1792は、グリコペプチド抗生物質をセファロsporinに連結するものである (Blais, J; Stacey R. Lewis, Kevin M. Krause and Bret M. Benton Antistaphylococcal Activity of TD-1792, a Multivalent Glycopeptide-Cephalosporin Antibiotic Antimicrob. Agents Chemother. 2012 56 1584-1587)。

【0008】

20

国際公開第A-98/02454号は、可溶性の治療用ポリペプチドが、一般式：



(式中、各Lは、独立に、柔軟なリンカー基であり、各Wは、独立に、ペプチド膜結合要素であり、nは1以上の整数であり、Xはペプチド又は非ペプチド性の膜結合又は挿入要素である)

の存在物により修飾されているポリペプチド誘導体を記載している。

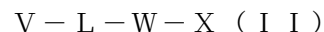
【0009】

タイプ(I)の構造は、可溶性ポリペプチドへの付加が、これらのポリペプチドの哺乳動物細胞の細胞外膜への結合を媒介することが見出された、膜相互作用要素のコンビナトリアルアレイを表す。これは、特に、細胞保護剤及び抗炎症剤として作用する補体活性化の制御剤の場合、治療効果をもたらした (例えば、J. Dong, JR Pratt, RA Smith, I. Dodd and SH Sacks, Strategies for targeting complement inhibitors in ischaemia/ reperfusion injury. Mol. Immunol. 36 (1999), pp. 957-963)。

30

【0010】

国際公開第02/36612号は、一般構造：



(式中、Vは、細菌中のペプチドグリカン生合成を阻害するグリコペプチド部分であり；

Lは、連結基であり；

Wは、ペプチド膜会合要素であり；且つ

Xは、水素又は膜挿入要素である)

40

を記載している。

【0011】

国際公開第02/36612号において、連結基Lの広い定義には、「C₁~C₃の—アルキレン、C₁~C₆の—O—アルキレン、C₁~C₆—O—の—アルキレン、—O—、—N(H又はC₁~C₃の低級アルキル)—、—S—、—SO—、—SO₂—、—XH—C(O)—、—C(O)—NH—、—CH=CH—、—C≡C—、—N=N—、—O—C(O)—、及び—C(O)—O—」があるが、その50~51ページの構造1~16中の例示は、連結基Lがジスルフィド結合を含む化合物のもののみである。

【0012】

さらに、国際公開第02/36612号において、Wの広い定義は、リジン又はアルギ

50

ニンから選択される2～10個の連続する残基を含む膜結合ペプチドか（膜結合ペプチド自体は、7～30個のアミノ酸を含む）、膜挿入ペプチドのいずれかとして後に定義される「ペプチド膜会合要素」であるが、その50～51ページの構造1～16中の膜結合ペプチドの例示は、それぞれ6個の連続するリジン及び／又はアルギニン残基を含む14、16又は20個のアミノ酸を含む配列番号4～配列番号8に限定されている。

【0013】

国際公開第04/022101号は、3個以上の膜結合要素を含み、その少なくとも2個が親油性要素であり、3番目が、一般的に、可溶性薬剤、例えば、タンパク質、抗癌剤、又は抗菌剤と共有結合した塩基性アミノ酸を含むアミノ酸配列である、修飾された治療剤を記載する。抗菌剤はバンコマイシンでよいが、その場合、アミノ酸配列は、典型的には、6～20個のアミノ酸を含み、リンカー基によりバンコマイシンのN又はC末端に連結して、ジスルフィド結合を含むものをもたらす。

10

【0014】

これらの一般構造をベースとする化合物は、様々な生物に対する向上した抗菌活性を示した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

グリコペプチド抗生物質に対する耐性を作り出すグラム陽性細菌の能力を仮定すると、良好な生理学的安定性を有する新たな抗菌剤及び細菌感染を制御する方法が依然として必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【0016】

発明の概要

本発明者らは、ジスルフィド結合を含む、例えば、上記構造IIにあるグリコペプチドと膜結合要素の間の連結を含む従来技術の構造が、生理的条件下で他のチオールとのジスルフィド交換を受け、化合物の分解とその結果の活性低下を起こし得ることを発見した。さらに、従来技術に記載される長いペプチド配列は、商業的な抗生物質に求められる規模での合成が困難であると同時に、生理的条件下でタンパク質分解を受けやすい。

【0017】

30

したがって、本発明者らは、上記の式IIに類似の構造を有するが、生理的条件下でより良好な安定性を示すと同時に抗菌活性を保持する化合物を与えるように連結基Lが特に選択されている新規グリコペプチド誘導体の製造に集中した。W基内のさらなる選択は、化合物の合成の容易さの点で、並びにタンパク質分解の可能性の低下の点で利点を与える。

【0018】

したがって、第一の態様において、本発明は、式（III）：

$X-W-L-V$ （III）

（式中、

Xは、WのN-末端に結合した親油性基であり、炭素原子がベースとなっており、且つ以下のパラメーター；

40

— 存在する場合、任意の芳香環の炭素原子を含む、3～60個の炭素原子を有すること；

— 直鎖又は分岐鎖であり、且つ後者の場合、1～6個の分岐点を有すること；

— 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～8個の二重又は三重結合を含むこと；

— S、O、又はNから独立に選択され、酸性置換基中に含まれない最大6個のヘテロ原子を（存在する場合、芳香環における、存在する場合、ヘテロ原子に加えて）任意選択で有すること；

— 1個以上、例えば、2、3、4、5、又は6個の芳香環であって、縮合してよく、且つそのそれぞれが、存在する場合、N、O、又はSから独立に選択される1、2、又

50

は 3 個のヘテロ原子を含み得る、1 個以上、例えば、2、3、4、5、又は 6 個の芳香環を任意選択で含むこと；且つ

— ヒドロキシ、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される 1～6 個の置換基を任意選択で有すること

を有し；

Wは、Wが、硫黄含有側鎖を有する任意のアミノ酸でなく、又はそれを含まないという条件で、塩基性アミノ酸又は 2～10 個のアミノ酸からなる塩基性ペプチドであり；

Lは、式—NH—(CR¹R²)_m—Z—(CR³R⁴)_n—NH—

(式中、

Zは、酸素又は—NH—、—CONH—、—NHCO—、—(OCH₂CH₂)_p—、C₁～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニル、C₂～C₁₂アルキニル、C₁～C₁₂ヘテロアルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルケニル、C₃～C₁₂シクロアルキル、C₁～C₁₂複素環、C₆～C₁₈アリール、若しくはC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される任意選択で置換されている部分であり；且つ

R¹、R²、R³、及びR⁴は、H、ハロゲン、任意選択で置換されているC₁～C₁₂アルキル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂アルケニル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂アルキニル、任意選択で置換されているC₁～C₁₂ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₁～C₁₀ヘテロアルケニル、任意選択で置換されているC₃～C₁₂シクロアルキル、任意選択で置換されているC₁～C₁₂複素環、任意選択で置換されているC₆～C₁₈アリール、任意選択で置換されているC₁～C₁₈ヘテロアリール、任意選択で置換されているカルボキシ、任意選択で置換されているカルボキサミドからなる群からそれぞれ独立に選択され；且つ

mは、0、1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；且つ

nは、0、1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；

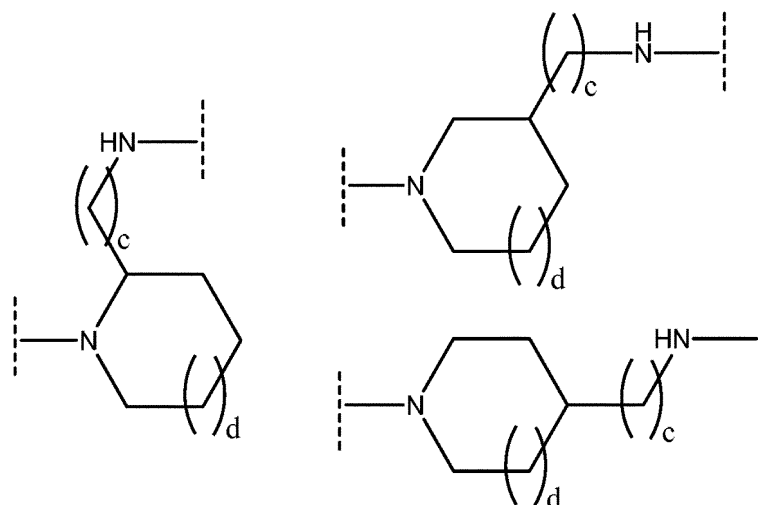
但し、mとnとの両方が0ではないことを条件とし；且つ

pは、1～10からなる群から選択される整数である)

の連結基であるか、又は

Lは、式：

【化 2】



(式中、c及びdは、0、1、及び2からなる群から選択される整数であり；且つ

点線は、V及びWへの結合点を示す)

の1つから選択され；且つ

Vは、細菌中のペプチドグリカン生合成を阻害するグリコペプチド部分である)

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩若しくはプロドラッグを提供する。

【0019】

本発明は、上記に定義された式 (I I I) の化合物の薬学的に許容できる塩又はプロドラッグも提供する。

【0020】

さらなる態様において、本発明は、上記に定義された式 (I I I) の化合物及び薬学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含む組成物を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明は、ヒト又は動物の体の治療の方法に使用するための、上記に定義された式 (I I I) の化合物を提供する。

【0022】

なおさらなる態様において、本発明は、対象の細菌感染を治療する方法であって、対象に、有効量の上記に定義された式 (I I I) の化合物又は前記化合物を含む組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0023】

定義

本発明がさらに説明される前に、説明される実施形態は当然変わり得るため、本発明が、説明される特定の実施形態に限定されないことを理解されたい。本発明の範囲は添付される特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のみであり、限定的でないものとするとも理解されたい。

【0024】

値の範囲が提供される場合、文脈上そうでないとする明確な指示がない限り下限の単位の10分の1までの、その範囲の上限と下限との間に挟まれた各値及びその述べられた範囲内の他の述べられた又は挟まれた値が、本発明内に包含されることを理解されたい。これらのより狭い範囲の上限及び下限は、独立に、より狭い範囲に含まれ得るが、述べられた範囲内の具体的に除外された限界を条件として、やはり本発明内に包含される。述べられた範囲が限界の一方又は両方を含む場合、これらの含まれる限界のいずれか又は両方を除外する範囲も本発明に含まれる。

【0025】

他に定義されない限り、本明細書に使用される全科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者により通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものに類似又は均等なあらゆる方法及び材料も、本発明の実施又は試験に使用できるが、好ましい方法及び材料がここで説明される。本明細書で言及される全刊行物は、引用により本明細書に組み込まれ、刊行物が関連するものとして引用される方法及び／又は材料を開示及び説明する。

【0026】

本明細書及び添付される特許請求の範囲に使用される通り、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」が、文脈上そうでないとする明確な指示がない限り、複数の指示対象を含むことに留意すべきである。そのため、例えば、「抗菌剤」への言及は複数のそのような薬剤を含み、「前記医薬組成物」への言及は、1種以上の医薬組成物及び当業者に公知であるその均等物を含むなどである。請求項が、任意選択の要素を除外するように立案され得ることもさらに留意される。したがって、この記述は、クレームエレメントの列記に関連した「単に」、「のみ」などの排他的な用語の使用又は「否定による」限定の使用のための先行詞として作用するものとする。

【0027】

病態又は疾患の「治療すること」又は「治療」は、(1) 病態の少なくとも1つの症状を予防すること、すなわち、疾患に曝され得るか、若しくは疾患になりやすい素因を有し得るが、疾患の症状をいまだ経験せず示してもいない哺乳動物に、臨床症状があまり著しく現れないようにすること、(2) 疾患を阻害すること、すなわち、疾患若しくはその症状の出現を停止若しくは減少させること、又は(3) 疾患を軽減すること、すなわち疾患若しくはその臨床症状の後退を起こすことを含む。

10

20

30

40

50

【0028】

「治療上有効な量」又は「効能のある量」は、疾患の治療のために哺乳動物又は他の対象に投与される場合、別の薬剤との組み合わせで、又は単独で、1つ以上の投与量で、疾患のそのような治療をもたらすのに十分な化合物の量を意味する。「治療上有効な量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療すべき対象の年齢、体重などにより変わる。

【0029】

用語「対象」、「個体」、及び「患者」は、本明細書に記載される医薬的方法、組成物、及び治療を必要とし得るあらゆる哺乳動物又は非哺乳動物の種のメンバー又は複数のメンバーを指すように、本明細書において互換的に使用される。そのため、対象及び患者は、非限定的に、霊長類（ヒトを含む）、イヌ、ネコ、有蹄動物（例えば、ウマ、ウシ、ブタ（swine）（例えば、ブタ（pig）））、鳥類、及び他の対象を含む。ヒト及び商業的に重要な非ヒト哺乳動物（例えば、家畜及び飼育動物）は特に興味深い。

10

【0030】

「哺乳動物」は、あらゆる哺乳動物種のメンバー又は複数のメンバーを指し、例としては、イヌ；ネコ；ウマ；ウシ；ヒツジ；齧歯目など、及び霊長類、特にヒトがある。非ヒト動物モデル、特に哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、ネズミ（例えば、マウス、ラット）などを実験的研究に使用できる。

【0031】

化合物の「薬学的に許容できる塩」は、薬学的に許容でき、親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。そのような塩には、（1）塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸により形成された酸付加塩；酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-（3-ヒドロキシ-2-エノ-1-カルボン酸）、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸により形成された酸付加塩；又は（2）親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンにより置換された場合；若しくはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位結合する場合に形成された塩がある。

20

30

【0032】

「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが哺乳動物の対象に投与される場合、本明細書に示される式 I I I による活性な親薬物をインビボで放出するあらゆる化合物を意味する。本明細書の式 I I I の化合物のプロドラッグは、修飾部分がインビボで切断されて親化合物を放出し得るように、一般式の化合物に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグには、以下に示される一般式の1つ以上にあるヒドロキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基が、インビボで切断されてそれぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、又はスルフヒドリル基を再生させ得る任意の基に結合した本明細書に示される式 I I I の化合物がある。プロドラッグの例には、以下に示される一般式の1つ以上の化合物中のヒドロキシ官能基の、エステル（例えば、酢酸エステル、ギ酸エステル、及び安息香酸エステル誘導体）、カルバマート（例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニル）などがあるが、これらに限定されない。

40

【0033】

本発明の化合物又はその構成部分は、1つ以上の不斉中心を有し得る。したがって、そのような化合物は、個別の（R）-若しくは（S）-立体異性体としても、その混合物としても製造され得る。他に示されない限り、本明細書及び請求項中の特定の化合物の記載

50

又は命名は、個別のエナンチオマーと、ラセミであろうと他の状態であろうとその混合物との両方を含むものとする。立体化学の決定及び立体異性体の分離の方法は当技術分野で周知である（例えば、“Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章の議論参照）。

【0034】

本明細書で議論される刊行物は、本願の出願日に先立つそれらの開示のためのみに与えられる。本明細書中のいずれの内容も、本発明が、先行発明に基づいてそのような刊行物に先立つ資格がないことの承認として解釈されるものではない。さらに、与えられる刊行日は、独立に確認する必要がある実際の刊行日と異なることがある。

【図面の簡単な説明】

10

【0035】

【図1】グルタチオン存在下のMCC223及びMCC535安定性：この図は、従来技術の化合物、MCC535（式中、Vはバンコマイシンであり、Xは $nC_{13}CO$ であり、Wは $-KKK-$ であり、Lは $(S)-NHCH(CO_2H)CH_2-SS-(CH_2)_2-NH-$ である）と、下記に説明される化合物MCC223の安定性の比較を表す。

【図2-1】MCC174、MCC310、MCC455、MCC520、MCC939、及びMCC4815の薬物動態プロファイル。この図は、静脈内（iv）投与と皮下（sc）投与の両方により試験された（各経路で $n=3$ 、 $2mg/kg$ iv及び $10mg/kg$ sc）マウス中のいくつかの化合物のインビボ安定性を表す。

【図2-2】MCC174、MCC310、MCC455、MCC520、MCC939、及びMCC4815の薬物動態プロファイル。この図は、静脈内（iv）投与と皮下（sc）投与の両方により試験された（各経路で $n=3$ 、 $2mg/kg$ iv及び $10mg/kg$ sc）マウス中のいくつかの化合物のインビボ安定性を表す。

20

【図3】マウス大腿部感染モデルにおけるMRSAに対するMCC080、MCC174、MCC310、MCC344、MCC455、及びMCC742の効能。この図は、各大腿部に 10^5 cfu（コロニー形成単位）のMRSA（ATCC34400）を注射された免疫不全マウスの各大腿部のlog cfuの低下を表す。

【図4】

【発明を実施するための形態】

【0036】

30

発明の詳細な説明

本発明の化合物は、式（III）のグリコペプチド抗生物質である。化合物は、以下に示される通り良好な抗菌活性並びに先に示された従来技術の式（I）の化合物よりも、グルタチオン存在下でのより良好な安定性及びインビボでのより良好な安定性を示す。

【0037】

要素X

本発明の化合物において、Xは、WのN-末端に結合した親油性基であり、炭素原子がベースとなっており、且つ以下のパラメーター：

- 存在する場合、脂環式環又は芳香環の原子を含む、3～60個の原子を有すること；
- 直鎖又は分岐鎖であり、且つ後者の場合、1個以上、例えば、2、3、4、5、又は6個の分岐点を含むこと；
- 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～8、例えば、1、2、3、4、5、6、7、又は8個の二重又は三重結合を含むこと；
- S、O、又はNから独立に選択され、酸性置換基中に含まれない最大6個、例えば、1、2、3、4、5、又は6個のヘテロ原子を（存在する場合、芳香環における、存在する場合、ヘテロ原子に加えて）任意選択で有すること；
- 1個以上、例えば、2、3、4、5、又は6個の芳香環であって、縮合してよく、且つそのそれぞれが、存在する場合、N、O、又はSから独立に選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含み得る、1個以上、例えば、2、3、4、5、又は6個の芳香環を任意選択で含むこと；且つ

40

50

ー ヒドロキシ、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから独立に選択される 1～6 個（1、2、3、4、5 又は 6 個など）置換基を任意選択で有することを有する。

【0038】

必要な場合、X は、W への結合を可能にする官能基を含み得る。適切な官能基は当技術分野で公知であり、例としては、例えば、活性化されたカルボン酸から誘導されたカルボニル基又はスルホニルクロリドから誘導されたスルホン基がある。

【0039】

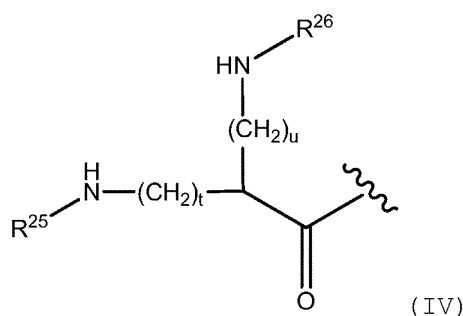
特定の態様において、X 基は、W の N-末端を含み、カルボニル基、 CH_2 基、又は SO_2 基、最も好ましくはカルボニル基を介して W の N-末端に結合している親油性基である。

10

【0040】

一実施形態において、X は式 (IV)：

【化 3】



20

(式中、

各 R^{25} 及び R^{26} は、以下のパラメーター：

ー 存在する場合、任意の脂環式環又は芳香環の炭素原子を含む、3～30 個の炭素原子を有すること；

30

ー 直鎖又は分岐鎖であり、且つ後者の場合、1～3 個の分岐点を含むこと；

ー 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～4 個の二重又は三重結合を含むこと；

ー S、O、又は N から独立に選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を（存在する場合、芳香環における、存在する場合、ヘテロ原子に加えて）任意選択で有すること；

ー 1 個以上、例えば、2 又は 3 個の芳香環であって、縮合していてよく、且つそのそれぞれが、存在する場合、N、O、又は S から独立に選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含むことができる、1 個以上、例えば、2 又は 3 個の芳香環を任意選択で含むこと；且つ

ー ヒドロキシ、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される 1～3 個の置換基を任意選択で有すること

40

を有する、親油性基であり；

t は、0、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数であり；且つ

u は、0、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数であり；

但し、t 又は u の一方が 0 である場合、t 又は u の他方が 0 でないことを条件とする）のものである。

【0041】

置換基がハロである場合、これは、フルオロ、クロロ、ブromo、又はヨードから選択される。

【0042】

一実施形態において、存在する場合、脂環式環又は芳香環の炭素原子を含む、3～30

50

個、好ましくは3～24個、より好ましくは3～15個の炭素原子を有するX基がある。そのような基は直鎖又は分岐鎖であり、且つ後者の場合、1個以上、例えば2又は3個の分岐点を含み、飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～4、例えば、1、2、3、又は4個の二重又は三重結合を含む。

【0043】

一実施形態において、Xは、 $R^{2,7}$ が3～15個の炭素原子を有する親油性基である式 $R^{2,7}CO-$ のものであり、前記親油性基は：

- 直鎖又は分岐鎖であり、且つ脂環式環又は芳香環であって、基中の炭素原子の総数は任意のそのような環の炭素原子を含む、脂環式環又は芳香環を含むことができ；
- 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～4個の二重又は三重結合を含む；
- O又はNから独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を（存在する場合、芳香環における、存在する場合、ヘテロ原子に加えて）任意選択で有し；
- 1又は2個の芳香環であって、そのいずれか若しくは両方が1個の窒素ヘテロ原子を含み得る、1又は2個の芳香環を任意選択で含み；且つ
- ヒドロキシル、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される1～3個の置換基を任意選択で有する。

【0044】

一実施形態において、Xは、jが、7、8、9、10、11、12、又は13から選択される式 $C_jH_{(2j+1)}CO-$ のアルカン酸であり、典型的なそのような基は、 $nC_7CO-(nC_7H_{15}CO-)$ ； $nC_8CO-(nC_8H_{17}CO-)$ ； $nC_9CO-(nC_9H_{19}CO-)$ ； $nC_{10}CO-(nC_{10}H_{21}CO-)$ ； $nC_{11}CO-(nC_{11}H_{23}CO-)$ 、 $nC_{12}CO-(nC_{12}H_{25}CO-)$ 、及び $nC_{13}CO-(nC_{13}H_{27}CO-)$ である。

【0045】

一実施形態において、Xは、下記から選択される：

$nC_{10}CO-$ ； $nC_{13}CO-$ ； $4-PhO-PhCO-$ ； $[(4-PhO-PhCO)lys(4-PhO-PhCO)-]$ ； $(nC_{10}CO)lys(COnC_{10})-$ ； $nC_{10}CO-Gly-$ ； $nC_{11}CO-$ ； $nC_{12}CO-$ ； $(4-PhO-PhCO)-Gly-$ ； nC_7CO- ； nC_8CO- ； nC_9CO- ； $(2-Bu-nC_7CO)-$ ； $[(2-Bu-nC_7CO)lys(2-Bu-nC_7CO)]-$ ； $(9Z-9,10-デイヒドロ(dehydro)-nC_{13}CO)-$ ； C_6PhCO- ； C_7PhCO- ； $C_5OPhCO-$ ； $(C_5OPhCO)lys(C_5OPhCO)-$ ； $C_7OPhCO-$ ； $C_9OPhCO-$ ； $PhOC_3CO-$ ； $[PhOC_3CO-lys(PhOC_3CO)]-$ ； PhC_5CO- ； $[PhC_5CO-lys(PhC_5CO)]-$ ； PhC_8CO- ； PhC_9CO- ； $PhC_{11}CO-$ ； $(4-Ph-PhC_1CO)-$ ； $[(4-Ph-PhC_1CO)-lys(4-Ph-PhC_1CO)]-$ ； $[4-(4-F-PhO)-PhCO]-$ ； $\{[4-(4-Cl-PhO)-PhCO-lys[4-(4-F-PhO)-PhCO]]-\}$ ； $[4-(4-Cl-PhO)-PhCO]-$ ； $\{[4-(4-Cl-PhO)-PhCO-lys[4-(4-Cl-PhO)-PhCO]]-\}$ ； $(4-BnO-PhCO)-$ ； $[(4-BnO-PhCO)-lys(4-BnO-PhCO)]-$ ； $(nC_9-pip-4-CO)-$ ； $[nC_7CO-lys(COnC_7)]-$ ； $[(C_9OPhCO)-lys(C_9OPhCO)]-$ ； $[(PhOC_3CO)-lys(PhOC_3CO)]-$ ； $\{[4-(4-F-PhO)-PhCO-lys[4-(4-F-PhO)-PhCO]]-\}$ ； $[PhC_{11}CO-lys(PhC_{11}CO)]-$ ； $nC_{10}CH_2-$ ； $4-PhO-PhCH_2-$ ； CH_3Ph-SO_2- ； $[nC_{12}CO-lys(nC_{12}-CO)]-$ ； $[nC_{13}CO-lys(nC_{13}-CO)]-$ ； $(2-Bu-C_7CO)-lys(2-Bu-C_7CO)-$ ； $(nC_9CH_2)_2-$ ； $nC_{13}CH_2-$ ； $PhCH_2-$ ； $(nC_{11}-pip-4-CO)-$ ； $(nC_7-pip-4-CO)-$ ； $(1-nC_9-Pro)-$ ； $(nC_9-pip-2-CO)-$ ； $(4-NH_2-PhCO)-$ ； $(4-MeNH-PhCO)-$ ； $(4-nC_7NH-PhCO)-$ ；

10

20

30

40

50

$n C_4 C H_2 -)_2 ; n C_8 C H_2 - ; (2 - N H_2 - n C_9 C O) - , 3 , 5 - M e_2 C_7 C O - ; 3 - O H - C_9 C O - ; (4 - C l - P h C O) - ; c H e x C H_2 C O -$ 、及び $4 - n C_5 - c H e x C O -$ 。

【0046】

要素W

本発明の化合物において、Wは、Wが、硫黄含有側鎖を有する任意のアミノ酸でなく、又はそれを含まないという条件で、塩基性アミノ酸又は2～10個のアミノ酸からなる塩基性ペプチドである。

【0047】

そのため、Wは、単一の塩基性アミノ酸でも、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のアミノ酸からなる塩基性ペプチドでもあり得る。

10

【0048】

特定の実施形態において、Wは、Wが、硫黄含有側鎖を有する任意のアミノ酸でなく、又はそれを含まないという条件で、塩基性アミノ酸又は2～5個のアミノ酸からなる塩基性ペプチドであり、すなわち、Wは、単一の塩基性アミノ酸でも、2、3、4、又は5個のアミノ酸からなる塩基性ペプチドでもあり得る。

【0049】

Wは硫黄含有側鎖を有する任意のアミノ酸でなく、又はそれを含まない。そのため、Wは、Met残基もCys残基も全く含まない。

【0050】

20

特定の実施形態において、Wは、1、2、又は3個の塩基性アミノ酸からなる。

【0051】

塩基性ペプチドは、生理的条件下で（例えば、およそpH5～8）、正味の全体的な正電荷を有する側鎖を含むペプチドである。アミノ酸から形成されるペプチドの正味の全体的な電荷が生理的条件下で正である限り、アミノ酸の正確な性質は本質的でない。これは、少なくとも1個の塩基性残基（例えば、Arg、Lys、Orn、Dab、Dap、His）を含むペプチドとして容易に認識される。ペプチドは、Gly若しくはSer、又は1個以上の酸性残基（例えば、Asp、Glu）などの他のアミノ酸を、そのような酸性残基が追加の塩基性残基により相殺されるのであれば、すなわち、ペプチド中の酸性残基の総数が塩基性残基の総数より少なく、生じたペプチドが生理的条件下で正味の全体的な正電荷を有するように含み得る。

30

【0052】

本発明の化合物において、WのN-末端はXに結合し、WのC-末端はLに結合している。

【0053】

ペプチドは、遺伝子組み換えによっても、合成、例えば、段階的合成によっても調製できる。或いは、ペプチドは、例えば細菌により産生される膜会合ペプチドの場合、天然にペプチドを産生する細胞の培養物から回収できる。

【0054】

合成手段により製造されるペプチドは、一般に天然のL-アミノ酸（すなわち、遺伝コードによりコードされたもの、いわゆるタンパク質構成アミノ酸）から構成されるが、D-アミノ酸又はラセミのアミノ酸も利用できる。非タンパク質構成アミノ酸は、天然源から単離されるか、又は合成法により調製され、それを使用してもよい。本発明において、W基は、タンパク質構成アミノ酸か非タンパク質構成アミノ酸のいずれかでも、それらの混合物でもよく、又はタンパク質構成アミノ酸か非タンパク質構成アミノ酸のいずれか若しくはそれらの混合物からなることがある。

40

【0055】

あらゆる場合に、例えば、インビボ半減期を増大させ、又は安定性を改善するために、側鎖修飾を実施できる。側鎖修飾には、例えば、アルデヒドとの反応とそれに続く水素化ホウ素ナトリウムによる還元による還元的アルキル化、アルキルブロミドの求核置換によ

50

るアルキル化、メチルアセトイミダートによるアミジン化、又は無水酢酸によるアシル化によるアミノ基の修飾がある。

【0056】

アルギニン残基のグアニジン基は、アルキル化によっても、2, 3-ブタンジオン又はグリオキサールなどの試薬との複素環縮合生成物の形成によっても修飾できる。トリプトファン残基は、インドール環の酸化又はアルキル化により修飾でき、ヒスチジン残基のイミダゾール環はアルキル化により修飾できる。

【0057】

他のカルボキシ側鎖は、エステル基、例えば、C1-6アルキルエステルの形態でも、アミドの形態でもブロックできる。

10

【0058】

アミノ酸に対する上記の修飾例は網羅的でない。当業者は、必要に応じて、当技術分野で本質的に公知である化学作用を利用してアミノ酸側鎖を修飾できる。

【0059】

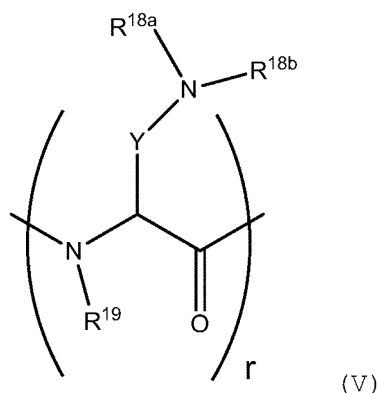
天然源から回収されたペプチドは、非タンパク質構成アミノ酸を含み得るが、それらは、タンパク質構成アミノ酸の翻訳後修飾か、生合成のいずれかにより産生される。

【0060】

本発明の特定の実施形態において、Wは、式(V)：

【化4】

20



30

(式中、

Yは、式 $-(CR^{20}R^{21})_g-$ の基であり；

R^{18a} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール、 $-C(=NR^{22})-NR^{23}R^{24}$ 、及び OR^{22} からなる群から選択され、

40

R^{18b} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択されるか、又は

R^{18a} 及び R^{18b} は、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成するか、又は

50

R^{18a} 及び R^{18b} の一方が、 R^{20} 又は R^{21} のいずれか及びそれらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成し；

R^{19} は、H 及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択され；

R^{20} 及び R^{21} は、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロシアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルオキシ、及び $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、又は

R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している炭素と共に、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基を形成するか、又は

R^{20} 及び R^{21} の一方が、 R^{18a} と R^{18b} との一方及びそれらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている複素環部分を形成し；

各 R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{24} は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、又は

R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{24} のいずれか 2 個は、それらが結合している原子と共に、任意選択で置換されている環式基を形成し；

g は、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数であり；

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 からなる群から選択される整数である）

の 1 個の残基又は 2～10 個の連続する残基から、より好ましくは 1 個の残基又は 2～5 個の連続する残基からなる。

【0061】

特定の実施形態において、式 (V) において、 Y は、 g が先に定義されている通りの $(CH_2)_g$ である。

【0062】

特定の実施形態において、 W は、アミノ酸であるか、又は任意選択で置換されている D-若しくは L-リジン、オルニチン、2, 4-ジアミノ酪酸、2, 3-ジアミノプロピオン酸、及びアルギニンから選択されるアミノ酸を含むか、若しくはそれらからなるペプチドである。

【0063】

特定の実施形態において、 W は、 $-Lys-$ 、 $-Lys-Lys-$ 、 $-Lys-Lys-Lys-$ 、 $-Orn-$ 、 $-Orn-Orn-$ 、 $-Orn-Orn-Orn-$ 、 $-Lys-Orn-$ 、 $-Orn-Lys-$ 、 $-Dab-$ 、 $-Dab-Dab-$ 、 $-Lys-Dab-$ 、 $-Dab-Lys-$ 、 $-Dab-Orn-$ 、 $-Orn-Dab-$ 、 $-Dap-$ 、 $-Dap-Dap-$ 、 $-Dap-Lys-$ 、 $-Lys-Dap-$ 、 $-Dap-Orn-$ 、 $-Orn-Dap-$ 、 $-Dap-Dab-$ 、及び $-Dab-Dap-$ からなる群から選択され、アミノ酸のいずれも $-L-$ 配置又は $-D-$ 配置であり得る。

【0064】

反対に示されていない限り、アミノ酸配列は、本明細書において、標準的な表記を利用し、N-末端から C-末端方向に表されていることが理解されるであろう。

【0065】

連結基 L

本発明の化合物において、L は、式：

$-NH-(CR^1R^2)_m-Z-(CR^3R^4)_n-NH-$
(式中、

Z は、酸素又は $-NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_p-$ 、C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ 複素環、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、若しくは $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される任意選択で置換されている部分であり；且つ

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、H、ハロゲン、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ 複素環、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール、任意選択で置換されているカルボキシ、任意選択で置換されているカルボキサミドからなる群からそれぞれ独立に選択され；且つ

m は、0、1、2、及び 3 からなる群から選択される整数であり；且つ

n は、0、1、2、及び 3 からなる群から選択される整数であり；

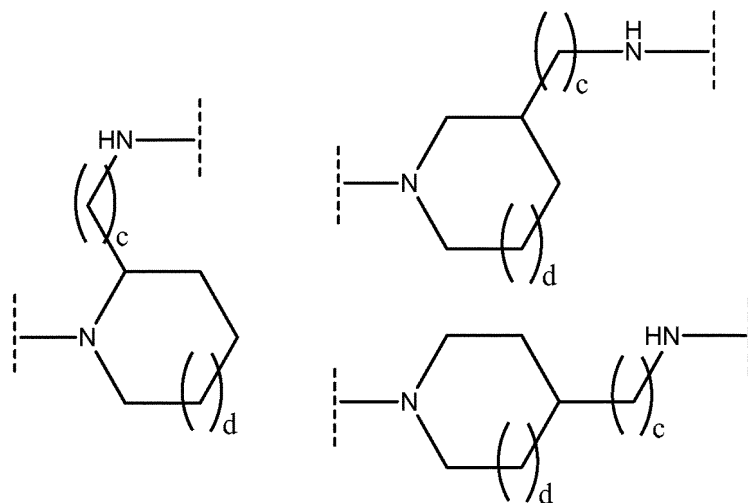
但し、m と n との両方が 0 ではなく；且つ

p は、1～10 からなる群から選択される整数である）

の連結基であるか、又は；

L は、式：

【化 5】



(式中、c 及び d は、0、1、及び 2 からなる群から選択される整数であり；且つ点線は、V 及び W への結合点を示す) の 1 つから選択される。

【0066】

L が式 $-NH-(CR^1R^2)_m-Z-(CR^3R^4)_n-NH-$ のものである場合、アミンの一方がアミド結合を介して W の C-末端カルボキシルに結合し、V への結合は、アミド結合を介して、グリコペプチド遊離カルボキシル基へのものである。

【0067】

L が、上記に表された式の 1 つから選択される場合、特定の化合物は、環アミンが W 基に結合し、環外アミン基が V 基に結合するものである。

【0068】

特定の態様において、 $-L-$ は、式 $-NH-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-NH-$ のものであり、式中、Z、m、及び n は、先に定義されている通りである。

【0069】

$-L-$ が、式 $-NH-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-NH-$ のものである場合、特

10

20

30

40

50

定の化合物は、Zが、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、NH、O、 $C_1 \sim C_{12}$ 複素環、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、又は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、NH、O、フェニル、又はシクロヘキシルからなる群から選択されるものである。

【0070】

この態様において、特定の基-L-は、式 $-NH-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_3-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_4-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-NH-$ 、 $-NH-(1,4-Ph)-CH_2-NH-$ 、 $-NH-(1,3-Ph)-CH_2-NH-$ 、 $-NH-(1,4-cHex)-CH_2-NH-$ 、又は $-NH-CH_2-(1,4-cHex)-CH_2-NH-$ である。

10

【0071】

或いは、-L-は、式 $-NH-CH(R^1)-Z-(CH_2)_n-NH-$ のものであり、式中：

R^1 が、 $-(CO)OH$ 、 $-(CO)OMe$ 、 $-(CO)NH_2$ 、 $-(CO)NHNH_2$ 、 $-(CO)NHMe$ 、 $-(CO)NHEt$ 、 $-(CO)N(Me)_2$ 、 $-(CO)NH Bn$ 、若しくは $-(CO)R^5$ 、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ 複素環、若しくは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール部分であり；且つ

R^5 が、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ 複素環又は任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール部分であり；且つ

Z及びnが先に定義されている通りである。

20

【0072】

この態様において、特定の化合物は、-L-が式 $-NH-CH(R^1)-(CH_2)_q-NH-$ のものである化合物であり、式中：

qが、0、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；且つ

R^1 が、 $-(CO)OH$ 、 $-(CO)OMe$ 、 $-(CO)NH_2$ 、 $-(CO)NHNH_2$ 、 $-(CO)NHMe$ 、 $-(CO)NHEt$ 、 $-(CO)N(Me)_2$ 、 $-(CO)NH Bn$ 、若しくは $-(CO)R^5$ 、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ 複素環、若しくは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール部分である。

【0073】

-L-が式 $-NH-CH(R^1)-(CH_2)_q-NH-$ のものである場合、特定の化合物は、qが、2、3又は4からなる群から選択される整数から選択され、且つ／又は R^1 が、 $-CO(OH)$ 、 $-CO(NH_2)$ 、及び $-CO(NHMe)$ からなる群から選択されるものである。

30

【0074】

本発明の特定の化合物は、-L-が下記から選択されるものである：

(R)-又は(S)- $NHCH(COOH)(CH_2)_4NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONHMe)(CH_2)_4NHCOCH_2NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(COOH)(CH_2)_4NHCOCH_2NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH_2CO-NH(CH_2)_2NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONH_2)-CH_2-(1,3-トリアゾール)-(CH_2)_3-NH-$ ；

40

(R)-又は(S)- $NHCH(CONH_2)(CH_2)_4NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONHMe)(CH_2)_4NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(COOMe)(CH_2)_4NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONHMe)(CH_2)_3NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONHMe)(CH_2)_2NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONH_2)(CH_2)_3NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(CONH_2)(CH_2)_2NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(COOH)(CH_2)_3NH-$ ；

(R)-又は(S)- $NHCH(COOH)(CH_2)_2NH-$ ；

50

(R)－又は(S)－ $\text{NHCH}_2\text{CO-NH(CH}_2)_3\text{NH-}$ ；
 (R)－又は(S)－ $\text{NHCH(CONHnC14)(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 (R)－又は(S)－ $\text{NHCH(CONHEt)(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 (R)－又は(S)－ $\text{NHCH(CONHBn)(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_3\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_5\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_6\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_2\text{NH(CH}_2)_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_2\text{O(CH}_2)_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_2\text{O(CH}_2)_2\text{O(CH}_2)_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-NHCH}_2(1,3\text{-Ph})\text{CH}_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-NHCH}_2(1,4\text{-Ph})\text{CH}_2\text{NH-}$ ；
 -NH(1,4-cHex)NH- ；
 $\text{-NHCH}_2(1,4\text{-cHex})\text{CH}_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-1-ピペリジン-4-CH}_2\text{NH-}$ ；
 $\text{-1-ピペリジン-2-CH}_2\text{NH-}$ ；及び
 -1-ピペリジン-2-NH- 。

10

【0075】

20

より詳細には、－L－は下記から選択される：

(R)－又は(S)－ $\text{NHCH(CONHMe)(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 (R)－又は(S)－ $\text{NHCH(CONH}_2\text{)(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 (R)－又は(S)－ $\text{NHCH(COOH)(CH}_2)_4\text{NH-}$ ；
 $\text{-NH(CH}_2)_2\text{NH-}$ ；及び
 $\text{-NH(CH}_2)_3\text{NH-}$ 。

【0076】

要素V

本発明の化合物において、Vは、細菌中のペプチドグリカン合成を阻害するグリコペプチド部分である。

30

【0077】

ペプチドグリカンの最初の2段階は、細菌細胞の内部で起こる。段階1は、N-アセチルムラミン酸系脂質と、連結したペンタペプチドとの集合を含むが、ペプチドは、L-アラニン- γ -D-グルタミン酸-m-Xaa-D-アラニン-D-アラニンであり、式中、Xaaは通常D-アミノピメリン酸であるが、いくつかの種では（例えば、スタフィロコッカス・アウレウス（Staph aureus））L-リジンである。 γ -D-グルタミン酸残基は、 α 酸基のアミド化により修飾され得る。

【0078】

第二段階では、脂質はN-アセチルグルコサミンにより延長される。この脂質は、その後細胞膜を越えて輸送される。

40

【0079】

第三段階は、細菌膜の外部表面で起こるが、トランスグリコラーゼ（transglycolase）による、脂質に連結したGlcNAc-MurNAc-二糖の重合及びトランスペプチダーゼによるペプチド側鎖の架橋を含む。

【0080】

この生合成経路の阻害剤のクラスの最もよく知られた化合物はバンコマイシンであり、上記で議論された通り、細菌細胞壁ペプチドグリカン前駆体のペンタペプチドのD-Ala-D-Alaジペプチド末端に結合し、それによりそのペプチドグリカンへのさらなる処理を防ぐことにより、ペプチドグリカン生合成を阻害することが知られている。

【0081】

50

バンコマイシンの誘導体も、ペプチドグリカンの生合成を阻害することにより作用する。バンコサミン糖でアルキル化された一連の化合物は、さらなる糖により誘導体化された類似化合物と共に、バンコマイシン耐性菌に対して活性を有することが示された (Cooper, R.D.G. et al. 1996、前掲;Rodriguez, M.J. et al., 1998、前掲;及びGe, M., Chen, Z., Onishi, H. R., Kohler, J., Silver, L. L., Kerns, R., Fukuzawa, S., Thompson, C., and Kahne, D.(1999) Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala, Science 284, 507-511)。

【0082】

一般論として、当業者は、細菌中のペプチドグリカン生合成を阻害するグリコペプチドをよく知っており、本発明に使用するのに好適なグリコペプチドを選択できる。そのようなグリコペプチドは、典型的には、1000～3000Daの分子量のものであり、Lys-D-Ala-D-Alaペプチド、Lys-D-Ala-D-乳酸デプシペプチドなど、リポIDI又は細菌のペプチドグリカン構造の個別成分及び脂質GlNAc-MurNAc-ペンタペプチドの成分と相互作用することが可能であり、バンコマイシン感受性参考株 (例えば、参考株S. アウレウス (S.aureus) NCTC (National Collection of Type Cultures) 6571、S. アウレウス (S.aureus) ATCC 25923 (NCTC 12981)、S. アウレウス (S.aureus) ATCC 29213 (NCTC 12973)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) ATCC 49619 (NCTC 12977)、及びエンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) ATCC 29212 (NCTC 12697) のいずれか1つから選択される) に対して、4 µg/ml以下のMICで活性である。MIC試験の認められている標準的な方法には寒天希釈法又は液体希釈法があり、どちらの方法も、参照標準文献 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-A9(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically;Approved Standard - Ninth Edition)に収録され、J. Antimicrob. Chemother.(2001) 48(suppl 1):5-16に発表されている。

【0083】

本明細書の特定の実施形態において、要素Vは、バンコマイシンの誘導体である。要素又は部分Vとして企図される特定のバンコマイシン誘導体には、開示が引用により本明細書に組み込まれる国際公開第96/30401号及び国際公開第98/00153号に開示されるグリコペプチド (glycopeptides) に基づく化合物及びその塩がある。

【0084】

特定の実施形態において、Vは、バンコマイシン、バンコマイシンアグリコン、バンコマイシンデスバンコサミン、デスメチルバンコマイシン、クロロエレモマイシン、テイコプラナイン (teicoplanin) -A₂-2、リストセチンA、エレモマイシン、バルヒマイシン、アクチノイジンA、コンプレスタチン、クロロペプチン1、キスタマイシンA、アボパルシン、テラバンシン、A40926、及びオリタバンシン、並びに一級アミンがR¹⁷により任意選択で置換されているそのいずれかから選択され、R¹⁷は、水素、任意選択で置換されているC₁～C₁₂アルキル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂アルケニル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂アルキニル、任意選択で置換されているC₁～C₁₂ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₁～C₁₀ヘテロアルケニル、任意選択で置換されているC₃～C₁₂シクロアルキル、任意選択で置換されているC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているC₆～C₁₈アリール、及び任意選択で置換されているC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される有機側鎖部分である。

【0085】

より詳細な実施形態において、Vは、バンコマイシン、バンコマイシンアグリコン、デスバンコサミンバンコマイシン、又はテラバンシンから選択される。最も詳細には、Vはバンコマイシンである。

【0086】

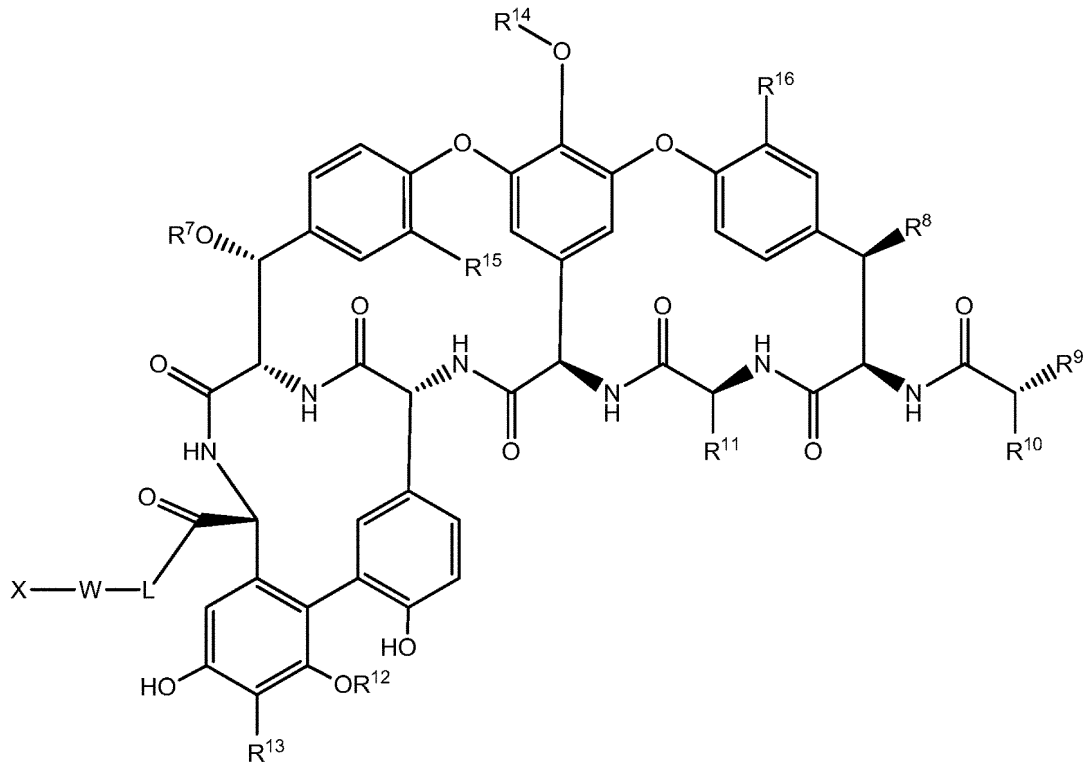
本発明において、式 (I I I) の化合物の X-W-L-成分は、L 基とグリコペプチド遊離カルボキシル基との間のアミド連結により結合している。

【 0 0 8 7 】

本発明の一態様において、X-W-L-Vは式 (V I) :

【化 6】

(VI)



(式中、

X、W、及びLは先に定義されている通りであり；

R⁷ は、水素、炭水化物、又はアミノ炭水化物であり；

R⁸ は、水素、OH、又は-O-マンノースであり；

R⁹ は、-NH₂、-NHCH₃、又は-N(CH₃)₂であり；

R¹⁰ は、-CH₂CH(CH₃)₂、[p-OH, m-Cl] フェニル、p-ラムノース-フェニル、[p-ラムノース-ガラクトース] フェニル、[p-ガラクトース-ガラクトース] フェニル、[p-CH₃O-ラムノース] フェニルであるか、又は[p-OH, m-(O-{m-OH, m-R¹¹}-フェニル)] フェニルを介してR¹¹に結合して環式環系を形成し；

R¹¹ は、-CH₂-(CO)NH₂、ベンジル、[p-OH] フェニル、[p-OH, m-Cl] フェニル；[p-OH, m-Cl] フェニルであるか、又は[m-OH, m-(O-{o-OH, m-R¹⁰}-フェニル)] -フェニルを介してR¹⁰に結合して環式環系を形成し；

R¹² は、水素、又はマンノースであり；

R¹³ は、水素、OH、又はCH₂NHCH₂PO₃H₂であり；

R¹⁴ は、水素、ベータ-D-グルコピラノース、ベータ-D-グルコサミン、2-O-(アルファ-L-バンコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、2-O-(アルファ-L-4-エピバンコサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、(アルファ-アクチノサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、(アルファ-リストサミニル)-ベータ-D-グルコピラノース、若しくは(アルファ-アコサミニル)-ベータ-D-グル

10

20

30

40

50

コピラノース；又は前記グルコサミン若しくはグルコピラノース基のいずれか1つであって、その一級アミンで R^{1-7} により任意選択で置換されている前記グルコサミン若しくはグルコピラノース基のいずれか1つであり、 R^{1-7} は、先に定義されている通りであり；且つ

R^{1-5} 及び R^{1-6} は、独立に、水素又はクロロである）

のものである。

【0088】

特定の態様では、式(VI)の化合物において、 R^7 は、H、4-エピバンコサミニル、アクチノサミニル、又はリストサミニルである。

【0089】

本発明の化合物の特定の群は、上記式(III)の化合物であって、式中：
Xが式 $R^{2-7}CO-$ のものであり、式中、 R^{2-7} が3～15個の炭素原子を有する親油性基であり、前記親油性基が：

- 直鎖又は分岐鎖であり、且つ脂環式環又は芳香環であって、基中の炭素原子の総数は任意のそのような環の炭素原子を含む、脂環式環又は芳香環を含むことができ；
- 飽和又は不飽和であり、後者の場合、1～4個の二重又は三重結合を含み；
- O又はNから独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を（存在する場合、芳香環における、存在する場合、ヘテロ原子に加えて）任意選択で有し；
- 1又は2個の芳香環であって、そのいずれか若しくは両方が1個の窒素ヘテロ原子を含み得る、1又は2個の芳香環を任意選択で含み；且つ
- ヒドロキシル、アミノ、メチル、メチルアミノ、及びハロから選択される1～3個の置換基を任意選択で有し；

Wが、アミノ酸であるか、又は任意選択で置換されているD-若しくはL-リジン、オルニチン、2, 4-ジアミノ酪酸、2, 3-ジアミノプロピオン酸、及びアルギニンから選択される2～5個のタンパク質構成若しくは非タンパク質構成アミノ酸からなるペプチドであり；

Lが式 $-NH-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-NH-$ のものであり；式中、Z、m、及びnが、先に定義されている通りであり；且つ

Vが、バンコマイシン、バンコマイシンアグリコン、バンコマイシンデスバンコサミン、デスメチルバンコマイシン、クロロエレモマイシン、テイコプラナイン-A₂-2、リストセチンA、エレモマイシン、バルヒマイシン、アクチノイジンA、コンプレスタチン、クロロペプチン1、キスタマイシンA、アボパルシン、テラバンシン、A40926、及びオリタバシン、並びに一級アミンで R^{1-7} により任意選択で置換されているそのいずれか1つから選択され、 R^{1-7} は、水素、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{18}$ アリール、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される有機側鎖部分である、化合物である。

【0090】

本発明の化合物の別の特定の群は、上記式(III)の化合物であって、式中：

Xが、式 $C_jH_{(2j+1)}CO-$ のアルカン酸であり、式中、jは、7、8、9、10、11、12、又は13から選択され；

Wが、塩基性アミノ酸又は2若しくは3個のアミノ酸残基からなる塩基性ペプチドであり、Wとしての又はW内の各アミノ酸は、L-リジン、D-リジン、オルニチン、2, 4-ジアミノ酪酸、及び2, 3-ジアミノプロピオン酸からなる群から選択され；

Lが、

(R)-又は(S)-NHCH(CONHMe)(CH₂)₄NH-；

(R)-又は(S)-NHCH(CONH₂)(CH₂)₄NH-；

10

20

30

40

50

(R)－又は(S)－NHCH(COOH)(CH₂)₄NH－；
 －NH(CH₂)₂NH－；又は
 －NH(CH₂)₃NH－；
 からなる群から選択され；且つ

Vが、バンコマイシン、バンコマイシンアグリコン、バンコマイシンデスバンコサミン、及びデスメチルバンコマイシンからなる群から選択される、化合物である。

【0091】

特定の化合物は、以下の表2に表される化合物の任意の1つ以上であり得る。

【0092】

本発明の化合物において、任意選択の置換基が言及される。置換基が存在する場合、それ
 ぞれは、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素）、＝O、＝S、－CN、
 －NO₂、－CF₃、－OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、
 ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、
 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロ
 アルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール
 アルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアル
 ケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアル
 キルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロ
 キシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシ
 シクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクロアルキル、アルキルオキシアリール、アル
 キルオキシヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アル
 ケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、
 ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、フェノ
 キシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アル
 キルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スル
 フィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホ
 ニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アミノスルフィニ
 ルアミノアルキル、－C(＝O)OH、－C(＝O)R_a、C(＝O)OR_a、C(＝O)
 NR_aR_b、C(＝NOH)R_a、C(＝NR_a)NR_bR_c、NR_aR_b、NR_aC
 (＝O)R_b、NR_aC(＝O)OR_b、NR_aC(＝O)NR_bR_c、NR_aC(＝N
 R_b)NR_cR_d、NR_aSO₂R_b、－SR_a、SO₂NR_aR_b、－OR_a、OC(＝
 O)NR_aR_b、OC(＝O)R_a、及びアシルからなる群から独立に選択され、
 R_a、R_b、R_c、及びR_dは、H、C₁～C₁₂アルキル、C₁～C₁₂ハロアルキル、
 C₂～C₁₂アルケニル、C₂～C₁₂アルキニル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₃～C₁₂シクロアルキル、C₃～C₁₂シクロアルケニル、C₁～C₁₂ヘテロシクロ
 アルキル、C₁～C₁₂ヘテロシクロアルケニル、C₆～C₁₈アリール、C₁～C₁₈
 ヘテロアリール、及びアシルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、又はR_a、R
_b、R_c、及びR_dのいずれか2個以上が、それらが結合している原子と共に、3～12
 個の環原子を有する複素環式環系を形成する。

【0093】

本発明において、基がC₁～C₁₂アルキルである場合、これは、例えば、メチル、エ
 チル、イソプロピル、tert-ブチル、ヘプチル、イソ-プロピル、n-オクチル、ド
 デシル、オクタデシル、アミル、2-エチルヘキシルなどを含む、飽和の直鎖又は分岐鎖
 の炭化水素基又は鎖である。

【0094】

本発明において、基がC₂～C₁₂アルケニルである場合、これは、エテニル、プロペ
 ニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、オクテニルなど、1個以上の炭素-炭素二
 重結合を有する不飽和の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である。

【0095】

本発明において、基がC₂～C₁₂アルキニルである場合、これは、エチニル、1-ブ

10

20

30

40

50

ロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなど、1個以上の炭素-炭素三重結合を有する不飽和の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である。

【0096】

本発明において、基がハロアルキル、ハロアルケニル、又はハロアルキニル基である場合、これは、1〜3回、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素などのハロゲン原子により置換された、先に定義されたアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基であり得る。2個以上のハロゲン原子が存在する場合、これらは同じでも異なってもよい。

【0097】

本発明において、基が $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルである場合、これは、メトキシエチル、エトキシエチル、N-エチルプロピルアミンなど、1個以上、特に1〜3個の炭素原子が、N、S、及びOから選択されるヘテロ原子に置き換えられた、先に定義されたアルキル基である。

10

【0098】

本発明において、基が $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルである場合、これは、メトキシエテニル、エトキシエテニル、N-エチルプロペニルアミンなど、1個以上、特に1〜3個の炭素原子が、N、S、及びOから選択されるヘテロ原子に置き換えられた、先に定義されたアルケニル基である。

【0099】

本発明において、基が $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルである場合、これは、シロプロピル(cyclopropyl)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、閉環炭化水素基である。

20

【0100】

本発明において、基が $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニルである場合、これは、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなど、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する閉環炭化水素環である。

【0101】

本発明において、基が $C_1 \sim C_{12}$ 複素環である場合、これは、詳細には、ピペリジニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなど、1個以上、特に1〜3個の環炭素原子が、N、S、及びOから選択されるヘテロ原子に置き換えられた、先に定義されたシクロアルキル基である。本願において、用語ヘテロシクロアルキルと複素環は互換的に使用できる。

30

【0102】

本発明において、基が $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルである場合、これは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、2-ピリリニル(pyrriliny)、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニルなど、1個以上、特に1〜3個の環炭素原子が、N、S、及びOから選択されるヘテロ原子に置き換えられた、先に定義されたシクロアルケニル基である。

【0103】

本発明において、基が $C_6 \sim C_{18}$ アリールである場合、これは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルなど、1又は2個の芳香環を有する、単環、二環、又は三環式炭素環系である。

40

【0104】

本発明において、基が $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールである場合、これは、チエニル、フリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニルテトラゾロ、1, 5-[b]ピリダジニル、及びプリニル、並びにベンゾ縮合誘導体、例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル(benzthiazolyl)、ベンゾイミダゾリル、及びインドリルなど、1個以上の環炭素原子が、1個以上、特に1〜3個のN、S、及びOから選択されるヘテロ原子により置き換えられた、先に定義されたアリ

50

ール基である。

【0105】

本発明において、基がシクロアルキルアルキル基である場合、これは、 n -ブチルシクロヘキシルなど、少なくとも1個のシクロアルキル基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルキル基である。

【0106】

本発明において、基がヘテロシクロアルキルアルキル基である場合、これは、 n -ブチルピペリジニルなど、少なくとも1個のヘテロシクロアルキル基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルキル基である。

【0107】

本発明において、基がヘテロアリールアルキル基である場合、これは、4-ピリジルブチルなど、少なくとも1個のヘテロアリール基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルキル基である。

【0108】

本発明において、基がアリールアルキル基である場合、これは、4-フェニルブチルなど、少なくとも1個のアリール基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルキル基である。

【0109】

本発明において、基がシクロアルキルアルケニル基である場合、これは、4-シクロヘキシル-2-ブテニルなど、少なくとも1個のシクロアルキル基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルケニル基である。

【0110】

本発明において、基がヘテロシクロアルキルアルケニル基である場合、これは、4-フラニル-2-ブテニルなど、少なくとも1個のヘテロシクロアルキル基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルケニル基である。

【0111】

本発明において、基がアリールアルケニル基である場合、これは、4-フェニル-2-ブテニルなど、少なくとも1個のアリール基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルケニル基である。

【0112】

本発明において、基がヘテロアリールアルケニル基である場合、これは、4-ピリジル-2-ブテニルなど、少なくとも1個のヘテロアリール基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルケニル基である。

【0113】

本発明において、基がシクロアルキルヘテロアルキル基である場合、これは、2-シクロヘキシル-2-エトキシエチルなど、少なくとも1個のシクロアルキル基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたヘテロアルキル基である。

【0114】

本発明において、基がヘテロシクロアルキルヘテロアルキル基である場合、これは、2-ピペリジン-2-エトキシエチルなど、少なくとも1個のヘテロシクロアルキル基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたヘテロアルキル基である。

【0115】

本発明において、基がアリールヘテロアルキル基である場合、これは、2-フェニル-2-エトキシエチルなど、少なくとも1個のアリール基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたヘテロアルキル基である。

【0116】

本発明において、基がヘテロアリールヘテロアルキル基である場合、これは、2-ピリジル-2-エトキシエチルなど、少なくとも1個のヘテロアリール基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたヘテロアルキル基である。

【0117】

本発明において、基がヒドロキシアルキルである場合、これは、4-ヒドロキシペンチルなど、少なくとも1個のヒドロキシル基により置換された、先に定義されたアルキル基である。

【0118】

本発明において、基がアルキルオキシである場合、これは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、先に定義されたアルキル基により置換された酸素である。

【0119】

本発明において、基がアルキルオキシアルキルである場合、これは、4-メトキシペンチルなど、少なくとも1個のアルキルオキシ基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアルキル基である。

10

【0120】

本発明において、基がアルキルオキシシクロアルキルである場合、これは、4-メトキシシクロヘキシルなど、少なくとも1個のアルキルオキシ基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたシクロアルキル基である。

【0121】

本発明において、基がアルキルオキシヘテロシクロアルキルである場合、これは、3-メトキシピペリジニルなど、少なくとも1個のアルキルオキシ基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたヘテロシクロアルキル基である。

【0122】

本発明において、基がアルコキシアリールである場合、これは、4-メトキシフェニルなど、少なくとも1個のアルキルオキシ基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたアリール基である。

20

【0123】

本発明において、基がアルコキシヘテロアリールである場合、これは、4-メトキシピリジニルなど、少なくとも1個のアルキルオキシ基（先に定義されている通り）により置換された、先に定義されたヘテロアリール基である。

【0124】

本発明において、基がアルコキシカルボニルである場合、これは、メトキシカルボニルなど、先に定義されたアルコキシ基により置換されたカルボニル基である。

【0125】

本発明において、基がアルキルアミノカルボニルである場合、これは、N-ブチルカルボキサミドなど、アルキルアミノ基により置換されたカルボニル基である。

30

【0126】

本発明において、基がアルケニルオキシである場合、これは、ブター2-エニルオキシなど、先に定義されたアルケニル基により置換された酸素である。

【0127】

本発明において、基がアルキニルオキシである場合、これは、ブター2-イニルオキシなど、先に定義されたアルキニル基により置換された酸素である。

【0128】

本発明において、基がシクロアルキルオキシである場合、これは、シクロヘキシルオキシなど、先に定義されたシクロアルキル基により置換された酸素である。

40

【0129】

本発明において、基がシクロアルケニルオキシである場合、これは、シクロヘキサ-3-エニルオキシなど、先に定義されたシクロアルケニル基により置換された酸素である。

【0130】

本発明において、基がヘテロシクロアルキルオキシである場合、これは、3-ピペリジニルオキシなど、先に定義されたヘテロシクロアルキル基により置換された酸素である。

【0131】

本発明において、基がヘテロシクロアルケニルオキシである場合、これは、4,5-デヒドロ-3-ピペリジニルオキシなど、先に定義されたヘテロシクロアルケニル (hete

50

rocycloalkenyl) 基により置換された酸素である。

【0132】

本発明において、基がアリールオキシである場合、これは、フェニルオキシなど、先に定義されたアリール基により置換された酸素である。

【0133】

本発明において、基がヘテロアリールオキシである場合、これは、3-ピリジニルオキシなど、先に定義されたヘテロアリール基により置換された酸素である。

【0134】

本発明において、基がアリールアルキルオキシである場合、これは、4-フェニルブトキシなど、先に定義されたアリールアルキル基により置換された酸素である。

10

【0135】

本発明において、基がアルキルアミノである場合、これは、4-ブチルアミノなど、先に定義されたアルキル基により置換されたアミンである。

【0136】

本発明において、基がアシルアミノである場合、これは、アセトアミドなど、先に定義されたアシル基により置換されたアミンである。

【0137】

本発明において、基がアミノアルキルである場合、これは、4-アミノブチルなど、アミンにより置換された、先に定義されたアルキル基である。

【0138】

本発明において、基がアリールアミノである場合、これは、フェニルアミノなど、先に定義されたアリール基により置換されたアミンである。

20

【0139】

本発明において、基がアルキルスルホニルである場合、これは、ブチルスルホニルなど、先に定義されたアルキル基により置換されたスルホニル基である。

【0140】

本発明において、基がアリールスルホニルである場合、これは、フェニルスルホニルなど、先に定義されたアリール基により置換されたスルホニル基である。

【0141】

本発明において、基がアルキルスルフィニルである場合、これは、ブチルスルフィニルなど、先に定義されたアルキル基により置換されたスルフィニル基である。

30

【0142】

本発明において、基がアリールスルフィニルである場合、これは、フェニルスルフィニルなど、先に定義されたアリール基により置換されたスルホニル基である。

【0143】

本発明において、基がアミノスルフィニルアミノアルキルである場合、これは、アミノスルフィニルアミノプロピルなど、アミン上でアミノスルフィニル基により置換されたアミノアルキル基である。

【0144】

本発明において、基がアシルである場合、これは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルなど、RがCOに単結合で結合しているアルキル又は芳香族基を表す、式RCO-の基である。

40

【0145】

薬物の投与

本発明のさらなる態様は、式(III)の化合物及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物である。

【0146】

製剤は、任意選択で、他の治療成分又は希釈剤を含む。担体又は複数の担体は、製剤の他の成分と適合性があり、その受容者にとって有害でない意味で「許容でき」なくてはならない。

50

【0147】

非経口又は筋肉内投与に好適な製剤には、酸化防止剤、緩衝剤、及び製剤を意図される受容者の血液と等張にする溶質を含み得る水性又は非水性滅菌注射液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁剤がある。製剤は、単位用量又は多用量容器、例えば、密封されたアンプル及びバイアルに呈することができ、使用直前に注射のための滅菌液体担体、例えば水を加えるのみでよい凍結乾燥（freeze-dried）（凍結乾燥された（lyophilized））状態で保存できる。注射液及び懸濁剤は、滅菌散剤、顆粒剤、及び錠剤から即席に調製できる。

【0148】

先に詳細に言及された成分に加え、製剤が、対象とする製剤の種類と関連する分野で従来使用される他の薬剤を含み得ることを理解されたい。可能な製剤のうち、滅菌されたパイロジェン除去水溶液及び非水溶液が好ましい。

10

【0149】

或いは、組成物は、例えば、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、眼軟膏剤、点眼剤、点耳剤、洗口液、含浸包帯及び縫合糸、並びにエアゾール剤の形態で局所適用のために製剤でき、例えば、保存剤、薬物の浸透を助ける溶媒、及び軟化薬を含む適切な従来の添加剤を、軟膏剤及びクリーム剤中に含み得る。そのような局所製剤は、適合性のある従来の担体、例えば、ローション剤用のクリーム又は軟膏基剤、及びエタノール又はオレイルアルコールも含み得る。そのような担体は、製剤の約1重量%～約98重量%を構成し得る。より一般的には、それらは、製剤の約80重量%までを構成する。

20

【0150】

或いは、組成物は、投与用の吸入経路（例えば、鼻腔内、肺内など）のために製造され得る。そのような手段には、エアゾール懸濁液の吸入又は本発明の化合物の吹送がある。本発明の化合物の鼻腔内粘膜、気管、及び細気管支への送達に好適なネブライザー装置、定量吸入器などは、当技術分野で周知であるため、ここでは詳細に説明されない。本発明の化合物を含む微粉化された組成物の吸い込まれ得る乾燥粒子を含む固体粒状組成物は、標準的な技法により調製できる。固体粒状組成物は、任意選択で、エアゾールの形成を促進するのに役立つ分散剤を含みことができる。好適な分散剤はラクトースであり、1対1の重量比など任意の好適な比率で化合物とブレンドできる。有効成分は、懸濁又は溶液製剤として送達でき、液化噴射剤、例えば、ジクロロフロウロメタン（dichlorofluoromethane）、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、及びこれらの混合物などのクロロフルオロカーボン化合物の使用を含み得る。エアゾール製剤は、さらに、1種以上の共溶媒、例えば、エタノール、乳化剤、及びオレイン酸又はソルビタントリオレートなどの他の製剤界面活性剤、酸化防止剤、並びに好適な着香料を含み得る。

30

【0151】

或いは、組成物は、経口投与用に製剤され得る。経口投与は、錠剤、ロゼンジ剤、水性又は油性懸濁剤、分散性散剤又は顆粒剤、乳剤、ハード又はソフトカプセル、又はシロップ剤、又はエリキシル剤として製剤された本発明の化合物を含む医薬組成物を使用して達成され得る。そのような経口組成物は、薬学的に優れており且つ心地よい調製物を与えるために、1種以上の甘味剤、着香料、着色剤、又は保存剤を含み得る。錠剤は、被覆されていても被覆されていなくてもよいが、有効成分を、非毒性の薬学的に許容できる賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤、造粒又は崩壊剤、例えばコーンスターチ又はアルギン酸；スターチ、ゼラチン又はアラビアゴムなどの結合剤；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクと混合して含むように製剤され得る。コーティングが使用される場合、コーティングは、消化管中での崩壊及び吸収を遅らせ、それにより長期間にわたり持続した作用を与える。

40

【0152】

製剤が水性懸濁剤である場合、そのようなものは、好適な賦形剤との混合物中の活性薬剤を含み得る。そのような賦形剤は、必要に応じて、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチ

50

ルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、及びアラビアゴム）；分散化剤若しくは湿潤剤；保存剤；着色剤、及び／又は着香料であり得る。

【0153】

本発明の組成物は、注射により投与して、留置器具の挿入直前に関連する細菌に対する全身作用を達成することができる。治療は、手術後に、器具の体内時間の間に続き得る。さらに、組成物を使用して、手術技法の周術期の保護（cover）を広げて、細菌による創傷感染を防ぐこともできる。

【0154】

整形外科医の多くは、人工関節を有する患者が、菌血症をもたらし得る歯科治療前に、抗生物質の予防投与について考慮されるべきであると考え。遅発性深部感染は、人工関節の喪失を招くことがある重篤な合併症であり、相当な罹患率及び死亡率を伴う。したがって、この状況において、予防的な抗生物質の代りとしてペプチド又はペプチド／薬物コンジュゲートの使用を拡張することが可能である。

【0155】

細菌感染は、埋め込み材料及び留置器具の臨床使用に伴う主な合併症の1つを起こす。とりわけ、ブドウ球菌は、医療器具関連感染にしばしば関連してきた（Dankert et al 1986, CRC Rev Biocompatibility 2, 219-301）。感染は定着すると、事実上、治療不可能であり、インプラント不全を起こす。ブドウ球菌のインプラントへの付着を除去しようとする試みは、補綴材料の表面の修飾によるタンパク質の付着の妨げ；例えば、PTFEなどの「付着しない」材料による被覆、又は表面への抗生物質の結合を含んできた（Kamal et al., 1991, J. Amer. Med. Assoc. 265, 2364-2368）。さらに、非ステロイド性抗炎症薬を使用して、ブドウ球菌の医療用ポリマーへの付着を防ぐ提案もあった（Farber and Wolff 1992, J. Infect. Dis. 166:861-865）。

【0156】

ヒト患者への投与のために、活性薬剤の1日用量レベルが、0.01～50mg/kg、典型的には1mg/kg付近であることが期待される。医師は、いずれにしても、個々の患者に最適な実際の用量を決定し、特定の患者の年齢、体重、及び応答により変わり得る。上記の用量は、平均的な症例を例示するものである。当然のことながら、より高い用量又はより低い用量が有利となる個別の場合があり得、そのようなものは本発明の範囲内である。

【0157】

上述の療法に加え、本発明の組成物は、創傷組織中に曝露されているマトリックスタンパク質、特にフィブロンネクチンへの細菌の付着を防ぐ創傷治療剤として、及び抗生物質の予防投与に替わるものとして、又はそれと組み合わせた歯科治療における予防的な使用のため一般的に使用できる。

【0158】

或いは、本発明の組成物は、挿入直前に留置器具を浸すためにも使用できる。活性薬剤は、好ましくは、創傷又は留置器具を浸すために0.1µg/ml～10mg/mlの濃度で存在する。

【0159】

本発明の組成物は、以下の生物により起こる細菌感染の治療に使用できるが、それに限定されない：マイコバクテリウム属菌（Mycobacterium sp.）；エンテロコッカス属菌（Enterococcus sp.）；スタフィロコッカス属菌（Staphylococcus sp.）；ストレプトコッカス属菌（Streptococcus sp.）；ボレリア属菌（Borrelia sp.）；クロストリジウム属菌（Clostridium sp.）；アクチノマイセス属菌（Actinomyces sp.）；及びニューモコッカス属菌（Pneumococcus sp.）。

【0160】

本発明のさらなる態様において、式（III）の化合物を、医薬として、又は動物若しくはヒトの体の治療の方法において、及びとりわけ先に列記された生物により起こる細菌

10

20

30

40

50

感染の治療のために使用できる。式 (I I I) の化合物を、細菌感染、特に先に列記された生物により起こるものの治療のための医薬品の製造にも使用できる。

【 0 1 6 1 】

化合物の合成

本発明の化合物を合成できる経路は当技術分野で周知である。一般的に、化合物は、保護された要素Wを要素Lにカップリングし、次いでそれに要素Xを取り付けることにより合成できる。最後に、X-W-LをVとカップリングして、保護基を除く。生じた化合物を、例えば、L基において修飾して、さらなる化合物を得ることができる。代替合成経路において、LをVにカップリングし、XをWにカップリングし、最終工程として、X-WをL-Vにカップリングする。

10

【実施例】

【 0 1 6 2 】

本発明の実施形態を、ここで例として詳細に説明する。

【 0 1 6 3 】

実施例 1. L y s - O H、L y s - O M e、又はL y s - N H M e リンカーを有する化合物に至る一般的な合成経路：液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成

を、乾燥DMF (×3) で洗浄した。Fmoc-L-Lys (ivDde)-OH (2.33 g、MW 574.7、4.05 mmol、5当量) の乾燥DMF溶液 (10 ml) に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt、547 mg、MW 135、4.05 mmol、5当量) を加え、それに続いて1, 3-ジイソプロピルジイミド (DIC) (627 μl、d 0.815、MW 126.2、4.05 mmol、5当量) を、次いで4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、30 mg、MW 122.17、0.3当量) を加えた。生じた溶液を樹脂に加え、樹脂を室温で一晩振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。樹脂をアセチル残基でキャップするために、樹脂を、グローブボックス中で、乾燥DMF (×3) 及びDIPEA (848 μl) で洗浄し、次いで無水酢酸 (307 μl、d 1.08、MW 102.09) を加え、1時間振とうし、次いで液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。

10

【0166】

ii) Fmoc脱保護:

樹脂 (1.45 g、0.56 mmol/g) を、20%ピペリジンのDMF溶液 (14.5 ml) により処理し、室温で1時間振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0167】

iii) Fmoc-L-Lys (Mtt)-OHとのペプチドカップリング:

20

樹脂 (1.27 g、0.64 mmol/g) を、DMF (×3) で洗浄した。Fmoc-L-Lys (Mtt)-OH (995 mg、MW 624.8、1.59 mmol、2.0当量) のDMF (9.5 ml) 溶液に、HBTUのDMF溶液 (3.2 ml、0.5 M、1.59 mmol) を加え、それに続いてDIPEA (1107 μl、d 0.742、MW 129.25、6.35 mmol、7.8当量) を加えた。溶液を10分間静置し、次いで洗浄した樹脂に加えた。樹脂を、室温で3時間振とうし、液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0168】

iv-a) 種々の酸とのペプチドカップリング:

樹脂 (100 mg、0.043 mmol) をDMF (×3) で洗浄した。酸のDMF溶液 (1 ml) に、HBTUのDMF溶液 (0.2 ml、0.5 M)、DIPEA (34.9 μl、d 0.742、MW 129.25、最終濃度0.5 M) を加えた。溶液を10分間静置し、次いでDMFで洗浄した樹脂に加えた。樹脂を室温で一晩振とうし、液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。

30

【0169】

iv-b) スルホンアミドの形成:

樹脂 (100 mg、0.43 mmol/g) をDMF (×3) で洗浄した。樹脂に、DMF (2 ml) 中のドデカンスルホニルクロリド (17.3 mg、MW 268.84、1.5当量)、DIPEA (8.9 μl、d 0.742、MW 129.25、1.2当量) を加え、室温で一晩振とうし、液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。

40

【0170】

iv-c) Fmoc-L-Lys (Fmoc)-OHとのペプチドカップリング:

樹脂 (1.89 g、0.43 mmol/g) をDMF (×3) で洗浄した。Fmoc-L-Lys (Fmoc)-OH (1400 mg、MW 624.8、1.59 mmol、2.9当量) のDMF (14.2 ml) 溶液に、HBTUのDMF溶液 (4.73 ml、0.5 M、2.37 mmol、2.9当量) を加え、それに続いてDIPEA (1650 μl、d 0.742、MW 129.25、6.35 mmol、11.7当量) を加えた。溶液を10分間静置し、次いで洗浄した樹脂に加えた。樹脂を、室温で3時間振とう

50

し、液体を排出し、DMF (×3)、MeOH (×3)、及びDCM (×3) で洗浄し、真空中で乾燥させた。次いで、Fmoc基を、手順(i i)に従って除去し、遊離アミンを、手順(i v-a)を利用して誘導体化した。

【0171】

v) メチルエステルを与える樹脂からのペプチドの切断：

樹脂を、無水メタノール(2.5 ml/樹脂100 mg)、無水DMF(2.5 ml/樹脂100 mg)、及び無水DIPEA(0.5 ml/樹脂100 mg)により処理し、50℃の油浴中で一晩加熱した。樹脂から液体を排出し、DMF (×3) 及びMeOH (×3) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。

【0172】

10

vi) メチルアミドを与える樹脂からのペプチドの切断：

樹脂を、THF (×3) で、次いでDIPEA (×2) で洗浄し、次いで、THF中のメチルアミン2M、2 ml/樹脂100 mg)により処理し、室温で一晩振とうした。減圧を利用して樹脂から液体を排出し、次いで、THF (×2)、DCM (×2)、及びACN (×2) で洗浄した。N₂ ガスを利用して溶媒を発散させ、試料をLCMSにより品質管理のために分析した。

【0173】

vii) ivDde保護基の脱保護：

ペプチド(40 mg)を、2%抱水ヒドラジンのDMF溶液(2.0 ml)に溶解させた。生じた溶液を室温で30分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。いくつかの試料をLCMSにより品質管理のために分析した。

20

【0174】

viii) バンコマイシンとの液相カップリング：

ペプチド7(50 μmol)の乾燥DMF(0.86 ml)溶液を、バンコマイシン塩酸塩(89 mg、FW 1485.71、59.9 μmol、1.2当量)の乾燥DMF(0.86 ml)溶液により処理した。この溶液に、HBTUの乾燥DMF溶液(120 μl、0.5M、60 μmol)、1.2当量)を加え、それに続いてDIPEA(36 μl、d 0.742、FW 129.25、0.207 μmol、4.1当量)を加えた。生じた溶液を室温で一晩攪拌した。試料をLCMSにより分析し、カップリングの完了を確実にして、必要な場合追加のカップリング試薬を加えた。溶媒を真空中で除去した。

30

【0175】

ix) 4-メチルトリチル基脱保護：

バンコマイシン結合化合物(50 mg)を、2%TFAと5%TESのDCM溶液(2 ml)により処理し、30分間静置した。溶媒を減圧下で除去し、試料をLCMSにより分析して、完全な脱保護を確実にした。必要な場合、プロセスを繰り返した。最終化合物をH₂O/ACN(1:1、1.0 ml)に溶解させ、0.45 μmシリンジフィルターに通して濾過し、LCMSにより分析した。

【0176】

x) メチルエステルの切断：

40

C-末端にカルボン酸を有する化合物を得るために、化合物をジオキサン/水(1:1)及びLiOHの水溶液(10当量)0.1 ml、0.5M、50 μmol)により処理し、室温で一晩攪拌した。試料を凍結乾燥し、H₂O/ACN(1:1、1.0 ml)に溶解させ、0.45 μmシリンジフィルターに通して濾過し、LCMSにより分析した。

【0177】

HPLCによる最終精製：粗生成物を水/アセトニトリル(体積で1:1)に溶解させ、濾過し、0.1%TFAを含む水/アセトニトリルの勾配溶離を利用して分取HPLCにより精製した(Agilent Zorbax SB-Phenyl、9.4×250 mm、5 μm粒径、流量5 mL分⁻¹、15分かけてH₂O+0.1%TFA中0~100%CH₃CN+0.1%TFA(酸誘導体)又はAgilent Zorbax SB-C18、9.4×100 mm、5 μm粒径、流

50

量 5 mL 分^{-1} 、30 分かけて $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{ TFA}$ 中 $0 \sim 100\% \text{ CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ TFA}$ (アミド誘導体)。E L S D により 95% 超の純度であると L C M S により分析されたフラクションをポーリング (polled) し、凍結乾燥した (分析 H P L C は、Agilent Eclipse XDB-Phenyl、 $4.6 \times 150 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 粒径、流量 0.5 mL 分^{-1} 、13 分かけて $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{ FA}$ 中 $0 \sim 100\% \text{ CH}_3\text{CN} + 0.05\% \text{ FA}$ に関して以下に与えられる)。

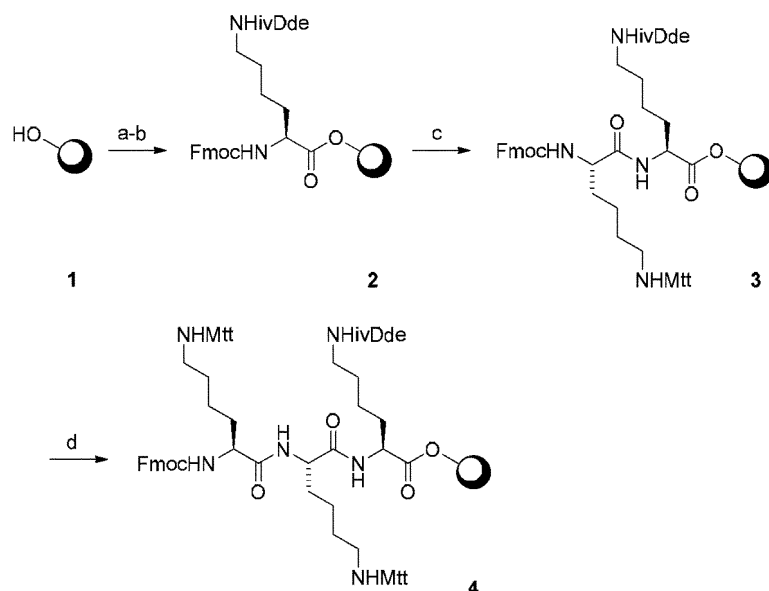
【0178】

化合物の正体は、高分解能質量分析法 (H R M S) 及び M S - M S 分析を利用して確認した。

【0179】

実施例 2. M C C 0 0 0 3 1 0 の合成：液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成
実施例 1 に記載した標準的な手順を、M C C 0 0 0 3 1 0 の合成に適用した。

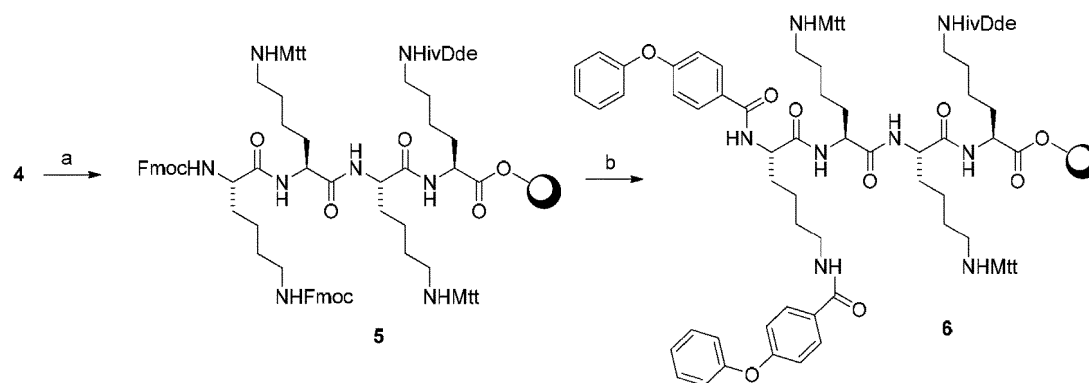
【化 8】



【0180】

スキーム 1 試薬及び条件：a) Fmoc-L-Lys (ivDde)-OH、D I C、H O B t、D M A P、D M F、室温、16 時間；b) 無水酢酸、D I P E A、D M F、室温、16 時間；c) D M F 中 20% ピペリジン、室温、 2×30 分、Fmoc-Lys (Mtt)-OH、H B T U、D I P E A、D M F、室温、3 時間；d) D M F 中 20% ピペリジン、室温、 2×30 分、Fmoc-Lys (Mtt)-OH、H B T U、D I P E A、D M F、室温、3 時間。

【化 9】



【0181】

スキーム 2 試薬及び条件：a) D M F 中 20% ピペリジン、室温、 2×30 分、F m o

10

20

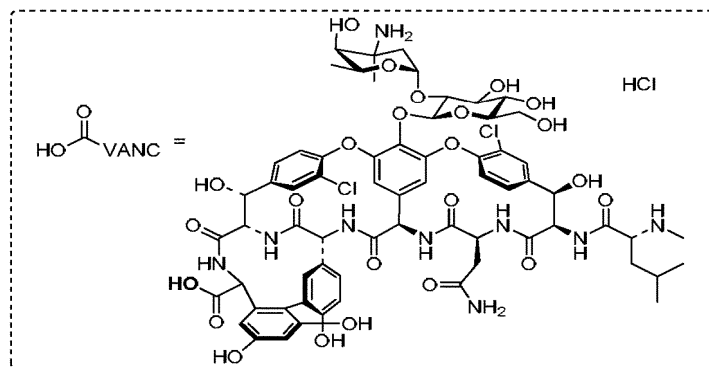
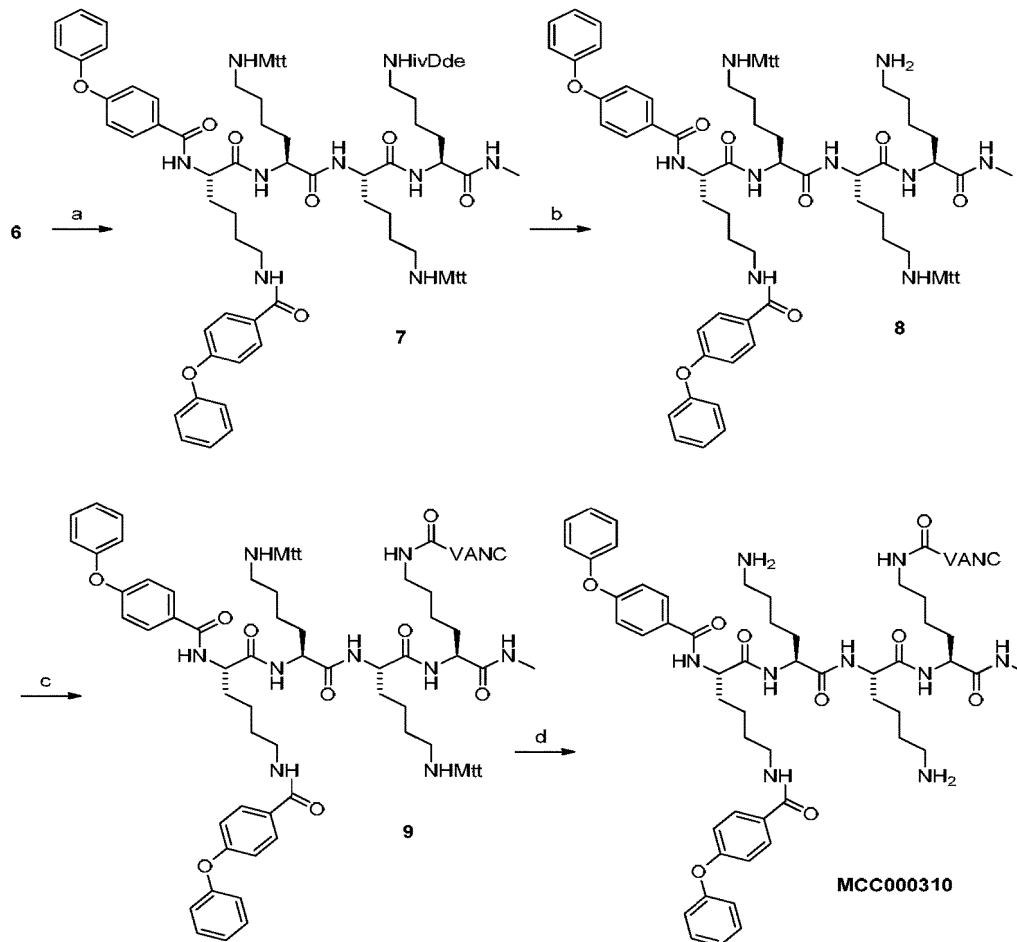
30

40

50

c-Lys (Fmoc)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温、16時間；b) DMF中20%ピペリジン、室温、2×30分、4-フェノキシ安息香酸、HBTU、DIPEA、DMF、室温、16時間。

【化10】



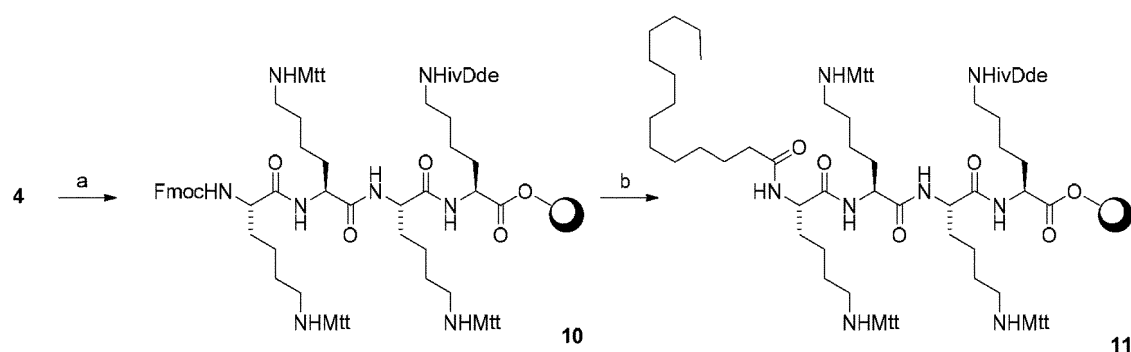
【0182】

スキーム3試薬及び条件：a) THF中2MのNH₂Me、室温、16時間；b) DMF中2%ヒドラジン、室温、1時間；c) バンコマイシン・HCl、HBTU、DIPEA、DMF、室温、16時間；d) DCM中2%TFA、5%TES、室温、3×1時間。

【0183】

実施例3. MCC000635の合成：液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成
MCC000635の調製のために、実施例2からの共通な中間体トリペプチド4を、標準的な条件下でFmoc-L-Lys(Mtt)-OHにより処理して、ペプチド10を与えた。ペプチド10をミリスチン酸により処理すると、アルキルテールペプチド11を与え、それを次のバンコマイシンとの液相カップリングのために樹脂から切断した。

【化 1 1】

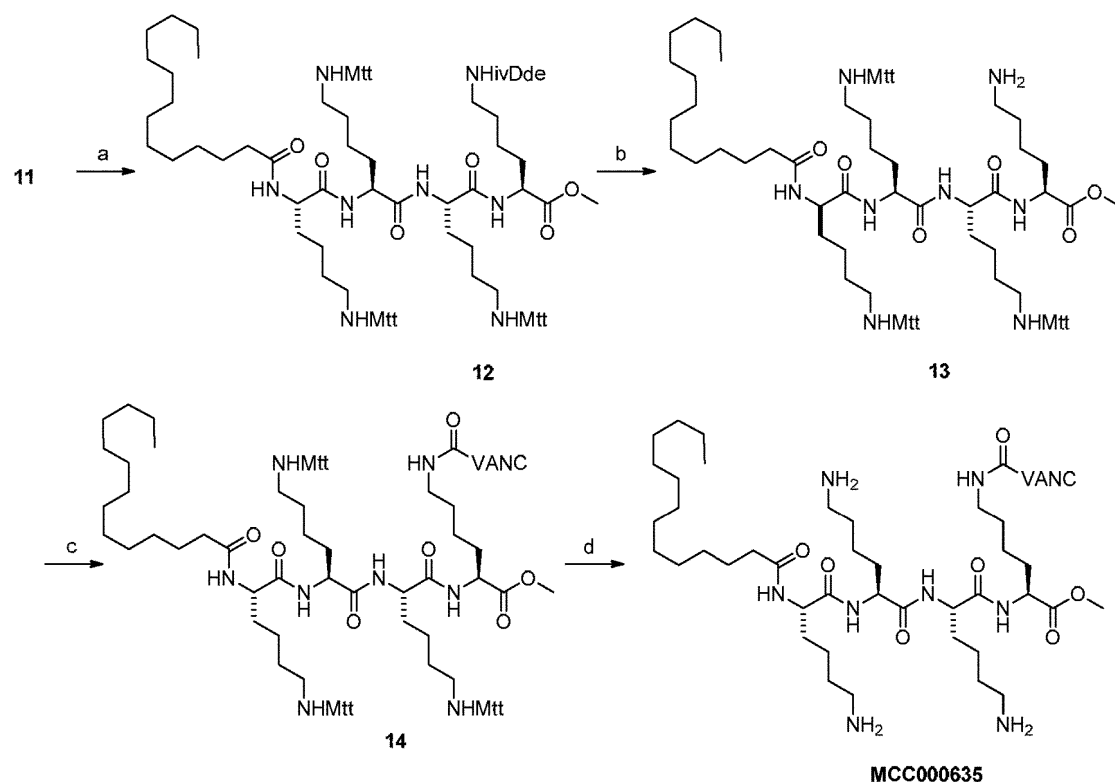


10

【0 1 8 4】

スキーム 4 試薬及び条件：a) DMF 中 20% ピペリジン、室温、 2×30 分、Fmoc-Lys(Mtt)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温、16 時間；b) DMF 中 20% ピペリジン、室温、 2×30 分、ミリスチン酸、HBTU、DIPEA、DMF、室温、16 時間。

【化 1 2】



20

30

【0 1 8 5】

スキーム 5 試薬及び条件：a) MeOH、DMF、DIPEA、 50°C 、16 時間；b) DMF 中 2% ヒドラジン、室温、1 時間；c) バンコマイシン、HCl、HBTU、DIPEA、DMF、室温、16 時間；d) DCM 中 2% TFA、5% TES、室温、 2×1 時間。

【0 1 8 6】

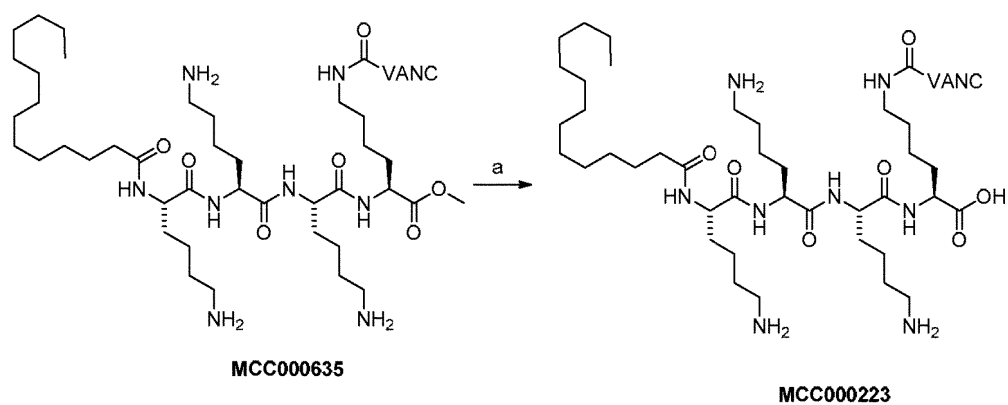
実施例 4. MCC000223 の合成：MCC000635 の転化

精製されたメチルエステル MCC000635 (20 mg) を、ジオキサン： H_2O (50:50) 中で、過剰の LiOH (10 当量) により処理し (スキーム 6)、反応の進行を、LCMS を利用してモニターした。エステルは、希薄条件中で、 5°C で 24 時間の期間をかけて手際よく加水分解され、MCC000223 を与えた。HPLC 精製により

50

、MCC223が良好な収率で生じた（10mg）。

【化13】



10

【0187】

スキーム6試薬及び条件：a) LiOH、ジオキサン：H₂O（50：50）。

【0188】

実施例5．MCC000223の合成：固相グリコペプチドカップリングを含む固相合成

MCC223を調製する固相経路は、HMPB樹脂（スキーム6）を利用した。酸感受性樹脂は、最終工程として使うのに魅力的であり、同時にMtt基を除去し、最終生成物を樹脂から切断する。Alloc保護基を、ivDde基の代りに使用する。固相経路は、MCC223を、8工程で、11%というかなりの全体収率（純度95%超）でHPLC精製の後に与えた。

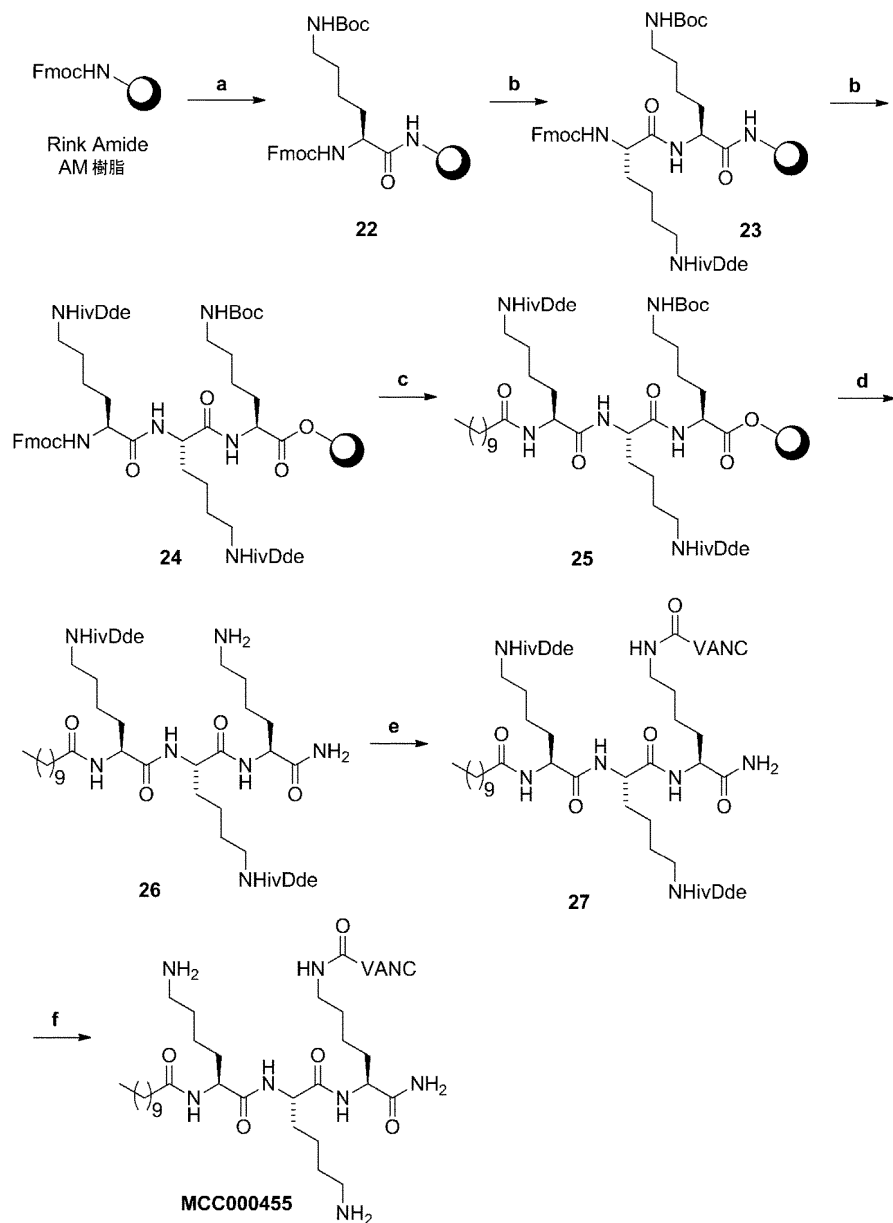
20

[illegible]

スキーム7試薬及び条件：a) Fmoc-L-Lys(Alloc)-OH、DIC、HOBt、DMAP、DMF、室温、16時間；すすぎ、次いで、無水酢酸、DIPEA、DMF、室温、1時間；b) DMF中20%ピペリジン、室温、30分、すすぎ、次いでFmoc-L-Lys(Mtt)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温、3サイクルで1時間；c) DMF中20%ピペリジン、室温、2×30分、すすぎ、次いでミリスチン酸、HBTU、DIPEA、DMF、室温、1時間；d) Pd(PPh₃)₄、フェニルシラン、DCM、20時間；e) バンコマイシン、HBTU、DIPEA、DMF、18時間；f) DCM中2%TFA 5%TES、30分間。

実施例 6. MCC000455 の合成：液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成による、Lys-NH₂ リンカーを有する化合物の生成

【化 1 5】



10

20

30

【0191】

スキーム 8 試薬及び条件：a) DMF 中 20% ピペリジン、室温、30 分、すすぎ、次いで、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温；b) DMF 中 20% ピペリジン、室温、30 分、すすぎ、次いで、Fmoc-Lys(ivDde)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温；c) DMF 中 20% ピペリジン、室温、2 × 30 分、すすぎ、次いで、ウンデカン酸、HBTU、DIPEA、DMF、室温、1 時間；d) 20% TFA、5% TES、DCM；e) バンコマイシン、PyBOP/HBTU、DIPEA、DMF/DMSO；f) DCM 中 2% ヒドラジン。

40

【0192】

Rink Amide AM樹脂の Fmoc 脱保護：

Rink Amide AM樹脂（ローディング 0.94 mmol/g、300 mg）を、DMF 中 20% ピペリジン（6.0 ml）により処理し、室温で 30 分間振とうして、Fmoc 保護基を除去した。樹脂から液体を排出し、DMF（×3）、MeOH（×3）、及び DCM（×3）で洗浄した。

【0193】

Rink Amide AM樹脂の Fmoc-L-Lys(Boc)-OH によるローディング：

50

Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (703 mg) を DMF (3.0 ml、0.5 M) に溶解させた。HBTU の DMF 溶液 (3.0 ml、0.5 M) を加え、それに続いて DIPEA (523 μ l) を加えた。溶液を室温で 10 分間静置し、次いで、先に DMF で 3 回洗浄した樹脂に加えた。次いで、樹脂を室温で 1 時間振とうし、液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。

【0194】

Fmoc 脱保護：

樹脂を DMF 中 20% ピペリジン (6.0 ml) により処理し、室温で 30 分間振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。

10

【0195】

Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH とのペプチドカップリング：

Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH (423 mg) の DMF 溶液 (4.5 ml、0.167 M) を調製した。これに、HBTU の DMF 溶液 (1.5 ml、0.5 M) を加え、それに続いて DIPEA (261 μ l) を加えた。溶液を室温で 10 分間静置し、次いで、先に DMF で 3 回洗浄した樹脂に加えた。次いで、樹脂を室温で 2 時間振とうし、液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。この工程を繰り返した。

【0196】

Fmoc 脱保護及び Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH とのカップリング工程を繰り返し、それに続いて別の Fmoc 脱保護を行った。

20

【0197】

ウンデカン酸 とのカップリング：

ウンデカン酸 (279 mg) の DMF (3.0 ml) 溶液を、HBTU の DMF 溶液 (3.0 ml、0.5 M) 及び DIPEA (523 μ l) と混合した。溶液を室温で 10 分間静置し、次いで、先に DMF で 3 回洗浄した樹脂に加えた。樹脂を室温で 1 時間振とうし、液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。樹脂を真空中で乾燥させた。5 mg の樹脂を切断して、反応の程度を確認した。樹脂を 1.0 ml アセトニトリルに溶解させ、0.45 μ m シリンジフィルターに通して濾過し、LCMS により分析した。LCMS 分析：RT 9.088 分、ELSD により 80%、(M+H)⁺ 982.5、(M+2)⁺ 491.9、(M+3H)³⁺ 328.3。

30

【0198】

Rink Amide AM 樹脂の切断及び Boc 脱保護：

20% TFA、5% トリエチルシランの DCM 溶液 (6.0 ml) を調製し、樹脂 (300 mg) に 30 分間加えた。樹脂を濾過により除去し、DCM ($\times 3$) 及びアセトニトリル ($\times 3$) で洗浄した。溶媒を真空中で除去した。樹脂を、1:1 の ACN/H₂O に溶解させ、凍結乾燥した。

【0199】

バンコマイシン との液相カップリング：

40

グローブボックス中で、ペプチド (40 mg、40.7 μ mol) を乾燥 DMF (0.7 ml、58.1 mM) に溶解させた。乾燥 DMSO (0.7 ml、69.7 mM) 中のバンコマイシン・HCl (72 mg、FW 1485.71、48.8 μ mol、1.2 当量) を、溶解するまで加熱し、溶液は透明であった。溶液を室温に冷却し、ペプチドに加えた。HBTU (95 mg、FW 379.3) の乾燥 DMF 溶液 (0.5 ml、0.5 M) の 98 μ l の溶液と、それに続いて DIPEA (29 μ l、4.1 当量) を加え、一晚攪拌した。LCMS 分析：Rt 7.189 分、ELSD により 25%、(M+2H)²⁺ 1207.4、(M+3H)³⁺ 805.3、(M+4H)⁴⁺ 604.4。

【0200】

ivDde 脱保護：

50

バンコマイシン誘導体を、1 : 1 の DMF / DMSO 中の 2 % ヒドラジーン水和物 1.0 ml により処理し、室温で一晩攪拌した。0.8 ml の 1 : 1 の ACN / H₂O に 20 μl の溶液を溶解させ、30 分後、2 時間後、及び一晩の後 LCMS により分析することにより、反応の程度を確認した。LCMS 分析：所望の生成物 Rt 5.388 分、ELSD により 50 %、(M+2H)²⁺ 1000、(M+3H)³⁺ 667.8、(M+4H)⁴⁺ 501；1 つの ivDde のみ除去されたもの Rt 6.376 分、ELSD により 20 %、(M+2H)²⁺ 1103、(M+3H)³⁺ 736.5、(M+4H)⁴⁺ 552.6。次いで、溶媒を、高真空下 35 °C で一晩除去した。

【0201】

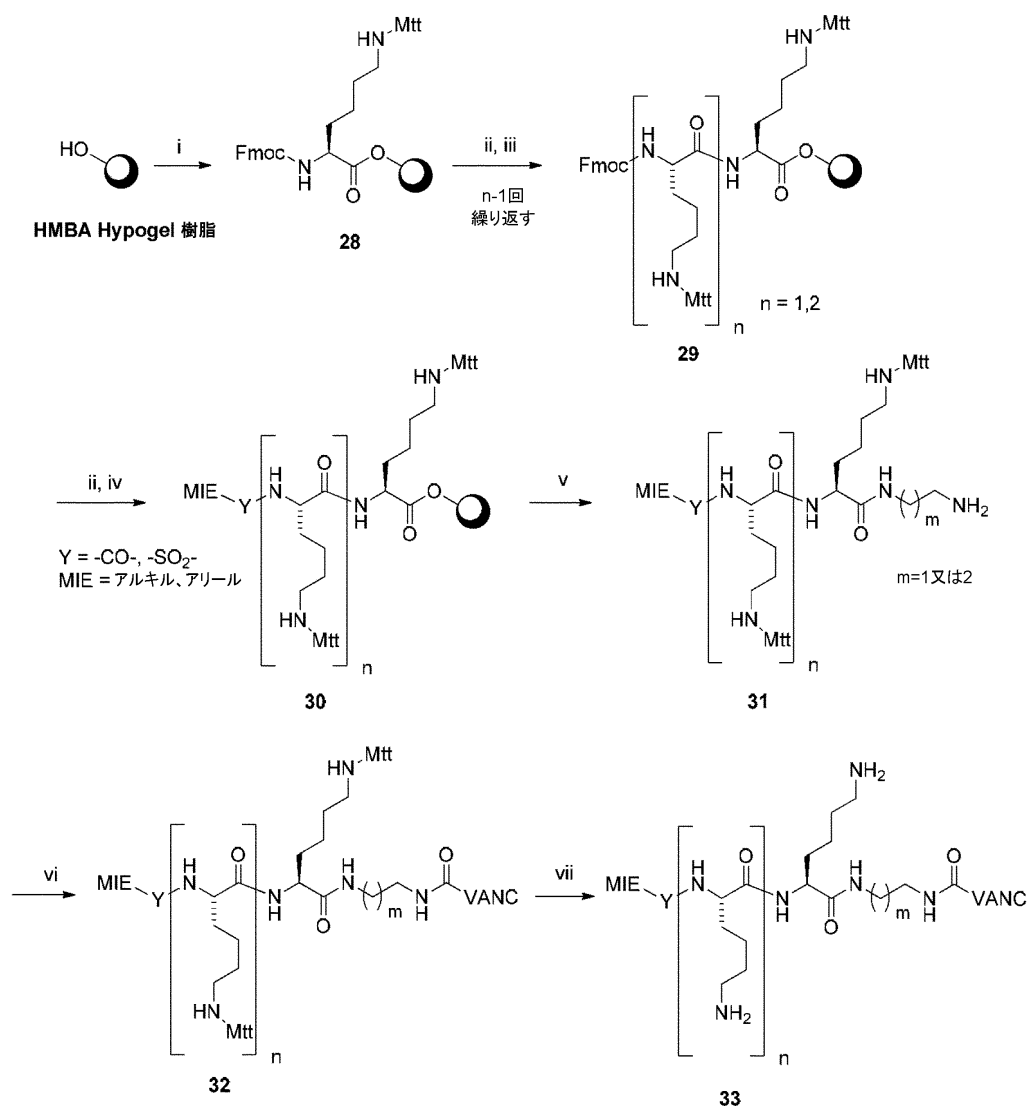
最終生成物の精製：

粗生成物を水 / ACN に溶解させ、島津分取 HPLC により精製した。精製された生成物を凍結乾燥すると、白色粉末、19 mg を与え、切断したペプチドの量に基づいて 19 % であった。

【0202】

実施例 7. 非分岐ジアミンリンカーを有する化合物を製造する一般的手順：液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成

【化 16】



【0203】

スキーム 9 試薬及び条件：i) Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH、DIC、HOBT、DMAP、DCM、DMF；ii) DMF 中 20 % ピペリジン、室温、30 分；i

i i) Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温；
i v) RCOOH、HBTU、DIPEA、DMF又はRSO₂Cl、DIEA；v) NH₂(CH₂)_mNH₂、DIPEA、DMF、50℃；v i) バンコマイシン、HBTU、DIPEA、DMF/DMSO；v i i) 2% TFA、5% TES、DCM。

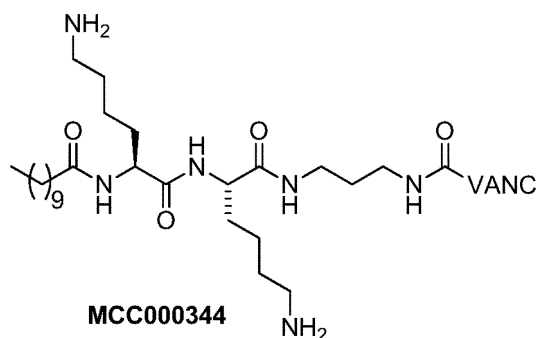
【0204】

Hypogel HMBA樹脂からの1, 3-ジアミノプロパン及び1, 2-ジアミノエタン媒介切断の一般的手順：

1, 3-ジアミノプロパン又は1, 2-ジアミノエタンのDMF溶液(2.0M、樹脂100mgあたり2.0ml)を、ガラスバイアル中で樹脂に加えた。バイアルを固く締め、50℃で一晩加熱した。樹脂及び溶液を固相反応管に移した。濾液を回収し、樹脂をDMF(×3)、メタノール(×3)、及びアセトニトリル(×3)で洗浄した。洗液を濾液と合わせ、溶媒を減圧下で除去すると、粗製のリポペプチドを、C末端アミノアルキルアミドとして与えた。粗製のリポペプチドを、さらに精製せずに、バンコマイシンとの液相カップリング反応に使用した。

【0205】

実施例8. MCC000344の合成：液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成【化17】



【0206】

Fmoc-L-Lys(Mtt)-OHのHypogel HMBA樹脂へのローディング：

1. 5gのHMBA Hypogel樹脂(ローディング：0.81mmol/g)をDMF(3×)で洗浄した。Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH(3.8g、MW 624.8g/mol、5当量)の溶液を、15mLのDMF中に調製した。ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.82g、MW 135、5当量)、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(941μL、MW 126.2g/mol、5当量)、及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(44.5mg、MW 122.17)を、アミノ酸溶液に加えた。溶液を、事前洗浄した樹脂に加え、一晩室温で振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF(3×)、MeOH(3×)、及びDCM(3×)で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0207】

Fmoc保護基の脱保護：

250mgの樹脂を、DMF(3×)で事前洗浄し、2.5mLのDMF中20%ピペリジン(樹脂100mgあたり1.0mL)により処理し、室温で1時間振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF(3×)、MeOH(3×)、及びDCM(3×)で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0208】

樹脂に結合したペプチドへのアミノ酸カップリング：

Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH(1539mg、MW 624.8g/mol、2当量)の14.75mLのDMF中の溶液を調製した。HBTUの乾燥DMF溶液(0.5M、4.92mL)及びDIPEA(1713μL、MW 129.25)を、アミノ酸溶液に加えた。溶液を室温で10分間静置し、次いで、事前洗浄した樹脂に加え、

一晚室温で振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF (3×)、MeOH (3×)、及びDCM (3×)で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0209】

Fmoc保護基の脱保護：

250mgの樹脂を、DMF (3×)により事前洗浄し、2.5mLのDMF中20%ピペリジン (樹脂100mgあたり1.0mL)により処理し、室温で1時間振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF (3×)、MeOH (3×)、及びDCM (3×)で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0210】

樹脂に結合したペプチドへの挿入要素のカップリング：

10

ウンデカン酸 (105mg、MW 186.29g/mol 5.1当量)の1.13mLのDMF中の溶液及びHBTUの乾燥DMF中の溶液 (1.13mL、0.5M、5.1当量)を調製した。HBTU溶液をウンデカン酸溶液に加え、それに続いてDIP EA (196μL、MW 129.25g/mol、d 0.742、10.2当量)を加えた。溶液を室温で10分間静置し、次いで事前洗浄した樹脂 (225mg)に加え、室温で一晩振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF (3×)、MeOH (3×)、及びDCM (3×)で洗浄し、真空中で乾燥させた。

【0211】

1, 3-ジアミノプロパンを使用する樹脂切断：

25mgの樹脂を、0.75mLの1, 3-ジアミノプロパン及び0.15mLのDIP EAにより処理した。反応混合物を、一晚室温で攪拌したままにした。切断されたペプチドを、DCM (3×)、MeOH (3×)、及びACN (3×)を使用した樹脂洗液と共に回収した。溶媒を蒸発させ、真空中で乾燥させた。

20

【0212】

ペプチドとバンコマイシンの液相カップリング：

バンコマイシン・HClの溶液 (195.76mg、MW 1485.7g/mol、0.125M、1.2当量)を、1.05mLの乾燥DMSO中に調製した。バンコマイシンを完全に溶解させるには、穏やかな加熱が必要である。観察された色はピンクから薄茶色に変化した。乾燥DMF中のHBTU (0.26mL、MW 379.3g/mol、0.5M 1.2当量)をバンコマイシン溶液に加え、それに続いてDIP EA (78.42μL、MW 129.25g/mol、4.1当量)を加えた。溶液をペプチドに加え、室温で一晩攪拌したままにした。バンコマイシン誘導体を、高真空下で蒸発乾固させた。

30

【0213】

Mtt保護基の脱保護

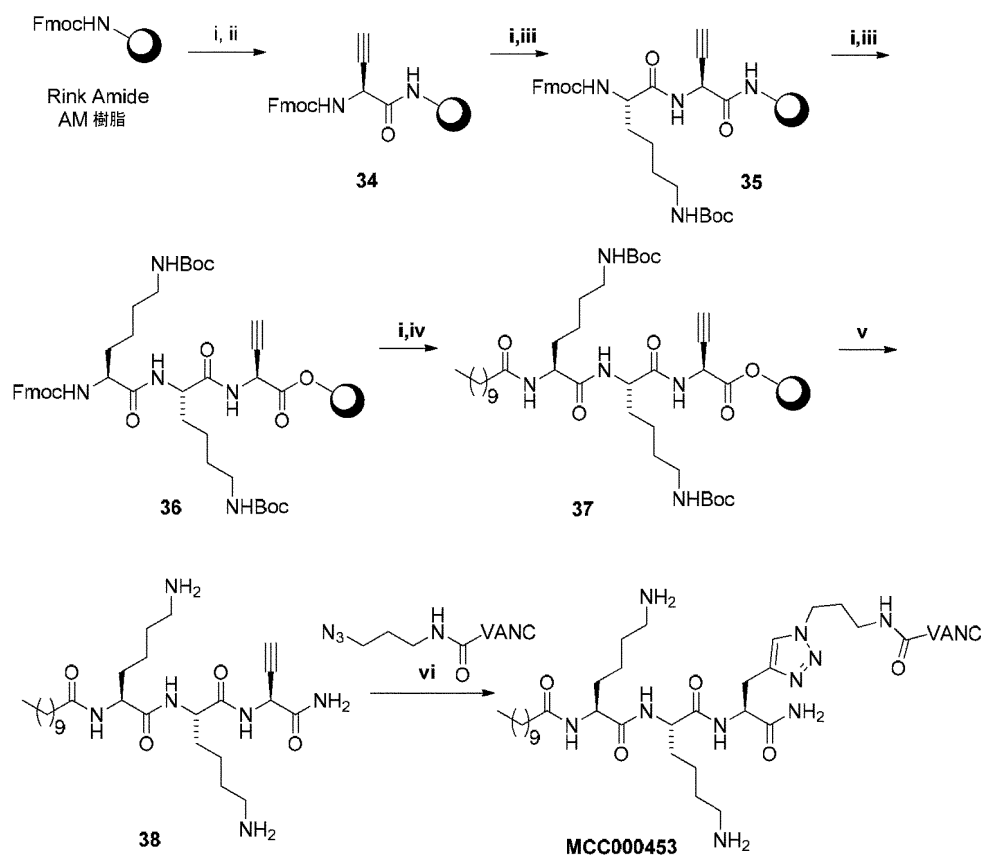
2%TFA、5%トリエチルシランの乾燥DCM溶液20mLを、バンコマイシン誘導体 (200mg)に加えた。溶液を室温で30分間攪拌したままにした。溶媒を蒸発させ、真空中で乾燥させ、最終生成物MCCOOO344を分取HPLCにより精製した。

【0214】

実施例9. トリアゾールリンカーを有する化合物の合成：MCCOOO453を製造する、液相グリコペプチドカップリングを含む固相合成

40

【化 18】



【0215】

スキーム10試薬及び条件：i) DMF中20%ピペリジン、室温；ii) Fmoc-L-プロパルギルグリシン-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温；iii) Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、HBTU、DIPEA、DMF、室温；iv) ウンデカン酸、HBTU、DIPEA、DMF、室温；v) 20%TFA、5%TES、DCM；vi) CuSO_4 、NaAsc、DMF、 H_2O 。

【0216】

Rink Amide AM樹脂のFmoc脱保護：

Rink Amide AM樹脂（ローディング0.81mmol/g、300mg）を、DMF中20%ピペリジン（6.0ml）により処理し、室温で30分間振とうし、Fmoc保護基を除去した。樹脂から液体を排出し、DMF（×3）、MeOH（×3）、及びDCM（×3）で洗浄した。

【0217】

Fmoc-L-プロパルギルグリシンによるRink Amide AM樹脂のローディング：

Fmoc-L-プロパルギルグリシンをDMF（4.5ml、0.5M）に溶解させた。HBTUのDMF溶液（1.5ml、0.5M）を加え、それに続いてDIPEA（0.5M最終濃度）を加えた。溶液を室温で10分間静置し、次いで先にDMFで3回洗浄した樹脂に加えた。次いで、樹脂を室温で一晩振とうし、液体を排出し、DMF（×3）、MeOH（×3）、及びDCM（×3）で洗浄した。

【0218】

Fmoc脱保護：

樹脂を、DMF中20%ピペリジン（6.0ml）により処理し、室温で30分間振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF（×3）、MeOH（×3）、及びDCM（×3）で洗浄した。

【0219】

Fmoc-L-Lys(Boc)-OHとのペプチドカップリング：

Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (703 mg) の DMF 溶液 (3.0 ml、0.5 M) を調製した。これに、HBTU の DMF 溶液 (3.0 ml、0.5 M) を加え、それに続いて DIPEA (523 μ l) を加えた。溶液を室温で 10 分間静置し、次いで先に DMF で 3 回洗浄した樹脂に加えた。次いで、樹脂を室温で 1 時間振とうし、液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。

【0220】

Fmoc 脱保護：

樹脂を DMF 中 20% ピペリジン (6.0 ml) により処理し、室温で 30 分間振とうした。樹脂から液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。

10

【0221】

ウンデカン酸とのカップリング：

ウンデカン酸 (279 mg) の DMF (3.0 ml) 溶液を、HBTU の DMF 溶液 (3.0 ml、0.5 M) 及び DIPEA (523 μ l) と混合した。溶液を室温で 10 分間静置し、次いで、先に DMF で 3 回洗浄した樹脂に加えた。樹脂を室温で 1 時間振とうし、液体を排出し、DMF ($\times 3$)、MeOH ($\times 3$)、及び DCM ($\times 3$) で洗浄した。樹脂を真空中で乾燥させた。

【0222】

Rink Amide AM 樹脂の切断及び Boc 脱保護：

20% TFA、5% トリエチルシランの DCM 溶液 (0.5 ml) を調製し、樹脂に加え、30 分間静置した。樹脂を、濾過により除き、DCM ($\times 3$) 及びアセトニトリル ($\times 3$) で洗浄した。溶媒を真空中で除去した。残渣を、1:1 の ACN/H₂O に溶解させ、凍結乾燥した。1 mg の試料を 1.0 ml のアセトニトリルに溶解させ、0.45 μ m シリンジフィルターに通して濾過し、LCMS により分析した： R_t 6.38 分、ELSD により 90%、 $(M+H)^+$ 537.3、 $(M+2H)^2+$ 269.2。

20

【0223】

アジドアルキルアミンバンコマイシンの調製：

バンコマイシンアジド誘導体の液相カップリング（「クリック」反応）：

バンコマイシンアジドアナログ (1.5 mg、1 μ mol) を H₂O に溶解させた。この溶液に、CuSO₄·5H₂O (0.5 mg、2 μ mol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (1 mg、5 μ mol) を加えた。生じた溶液を、ペプチド (0.5 mg、1 μ mol) の DMF (250 μ l) 溶液に加え、次いで、マイクロ波中で 80℃ で 10 分間加熱した。0.125 ml の溶液を、0.375 ml の 1:1 ACN/H₂O と混合し、0.45 μ m シリンジフィルターに通して濾過し、LCMS により分析した： R_t 5.522 分、ELSD により 70%、 $(M+2H)^2+$ 1034.3、 $(M+3H)^3+$ 690、 $(M+4H)^4+$ 517.7。粗生成物を水/ACN に溶解させ、島津分取 HPL を利用して、凍結乾燥により精製すると、白色粉末、1.3 mg が生じ、切断したペプチドの量に基づき 16% であった。LCMS： R_t 5.57 95% (ELSD) $[M+2H]^2+$ 1033.8、 $[M+3H]^3+$ 690.2、 $[M+4H]^4+$ 517.8。

30

【0224】

実施例 10. 合成した化合物のまとめ

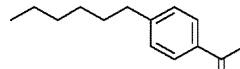
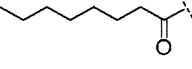
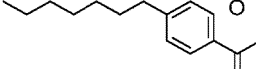
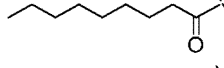
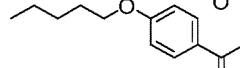
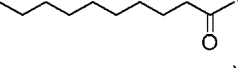
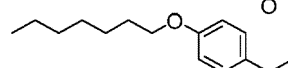
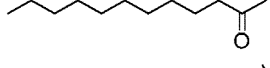
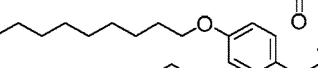
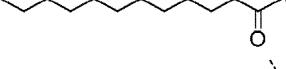
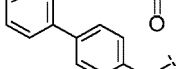
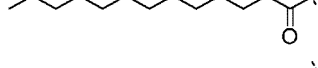
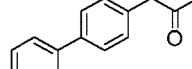
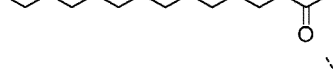
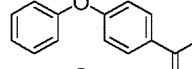
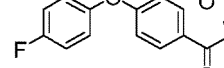
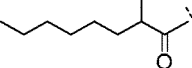
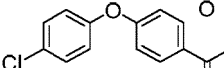
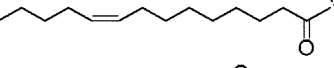
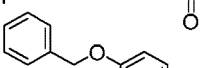
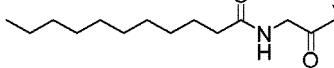
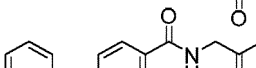
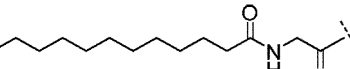
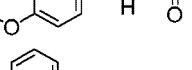
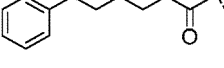
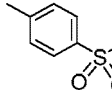
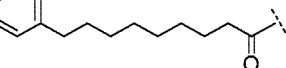
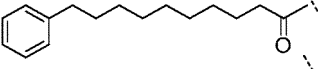
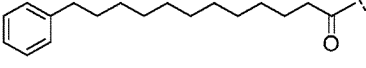
化合物を、上述の経路又はその変形体の 1 つ以上により合成した。合成の分野の通常の技量を有する化学者は、使用される試薬の変更により（アミド結合形成のための代りのカップリング試薬の取り換えなど）、又は保護基の装着、種類、及び除去の順序を変えることにより、又は成分が組み立てられる順序を変えることにより、述べられた手順を変更しても、所望の生成物が製造されることを認識するであろう。

40

【0225】

【表 1】

表1:要素X略語に対応する構造

	nC2CO		C6PhCO
	nC7CO		C7PhCO
	nC8CO		C5OPhCO
	nC9CO		C7OPhCO
	nC10CO		C9OPhCO
	nC11CO		4-Ph-PhCO
	nC12CO		4-Ph-PhC1CO
	nC13CO		4-PhO-PhCO
	nC14CO		4-(4-F-PhO)-PhCO
	2-Bu-nC7CO		4-(4-Cl-PhO)-PhCO
	9Z-nC13CO		4-BnO-PhCO
	nC10CO-G		(4-PhO-PhCO)-G
	nC11CO-G		PhOC3CO
	PhC5CO		4-Me-PhSO2
	PhC8CO-		
	PhC9CO		
	PhC11CO		

【 0 2 2 6 】

10

20

30

40

【表 2】

	nC10CH2			
	(nC4CH2)2			
	(nC9CH2)2			
	4-PhO-PhCH2		4-NH2-PhCO	
	(2-NH2-nC9CO)-		4-MeNH-PhCO	
	(nC7-Pip-4-CO)		4-nC7NH-PhCO	10
	(nC9-Pip-4-CO)		4-Cl-PhCO	
	(nC11-Pip-4-CO)		cHexCH2CO	
	(1-nC9-Pro)		4-nC5-cHexCO	20
	(C9-2-Pip-CO)		3-OH-C9-CO	
			3,5-Me2-C7CO	
				30

【 0 2 2 7 】

【表 3】

表2:化合物構造のまとめ

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000080	nC ₁₀ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000082	nC ₁₀ CO-	-GSKKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000173	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH- COCH ₂ NH-	Va
MCC_000174	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000175	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000194	(4-PhO-PhCO)-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000214	(4-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000217	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000223	nC ₁₃ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000224	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000225	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH- COCH ₂ NH-	Va
MCC_000226	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000227	nC ₁₃ CO-	-DLys-DLys-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000228	nC ₁₃ CO-	-OO-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000229	nC ₁₀ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000230	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000231	(nC ₁₀ CO)-K(CO- nC ₁₀)-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000292	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000309	nC ₁₀ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000310	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000316	[(4-PhO-PhCO) - K(4-PhO-PhCO)]-	-KKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000343	nC ₁₃ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000344	nC ₁₀ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000345	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000346	nC ₁₀ CO-G-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000347	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000348	nC ₁₁ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000349	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va

【表 4】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000350	nC ₁₂ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000367	nC ₁₀ CO-	-KKK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000380	nC ₁₃ CO-	-GSKKK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000381	(4-PhO-PhCO)-G-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000453	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONH ₂)-CH ₂ -(1,3- トリアゾール)-(CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_000455	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000489	nC ₇ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000490	[nC ₇ CO-K(nC ₇ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000491	nC ₈ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000492	nC ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000493	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000494	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000495	nC ₁₄ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000496	(2-Bu-nC ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000497	[(2-Bu-nC ₇ CO)- K(2-Bu-nC ₇ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000498	(9Z-nC ₁₃ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000499	nC ₆ PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000500	nC ₇ PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000501	nC ₅ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000502	[nC ₅ OPhCO- K(nC ₅ OPhCO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000503	nC ₇ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000504	nC ₉ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000505	PhOC ₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000506	[PhOC ₃ CO- K(PhOC ₃ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000507	PhC ₅ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000508	[PhC ₅ CO- K(PhC ₅ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000509	PhC ₈ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000510	PhC ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000511	PhC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000512	(4-Ph-PhC ₁ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000513	[(4-Ph-PhC ₁ CO)- K(4-Ph-PhC ₁ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va

【表 5】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000514	[4-(4-F-PhO)- PhCO]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000515	{[4-(4-Cl-PhO)- PhCO-K[4-(4-F- PhO)-PhCO]]-}	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000516	[4-(4-Cl-PhO)- PhCO]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000517	{[4-(4-Cl-PhO)- PhCO]-K[4-(4-Cl- PhO)-PhCO]]-}	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000518	(4-BnO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000519	[(4-BnO-PhCO)- K(4-BnOPhCO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000520	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000521	PhC ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000522	[4-(4-F-PhO)- PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000523	nC ₉ OPhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000546	[nC ₇ CO-K(nC ₇ CO)]-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000547	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000601	[(C ₉ OPhCO)- K(C ₉ OPhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000602	[(C ₅ OPhCO)- K(C ₅ OPhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000603	[(PhOC ₃ CO)- K(PhOC ₃ CO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000604	[(PhOC ₃ CO)- K(PhOC ₃ CO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000605	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000606	[(4-BnO-PhCO)- K(4-BnOPhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000607	[(4-BnO-PhCO)- K(4-BnOPhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000627	nC ₁₃ CO-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000628	nC ₁₃ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000629	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000630	[(4-PhO-PhCO)-	-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va

【0230】

10

20

30

40

【表 6】

化合物 番号	X	W	L	V*
	K(4-PhO-PhCO)-			
MCC_000635	nC ₁₃ CO-	-KKK-	(S)-NHCH(CO ₂ Me)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000647	4-PhO-PhCO-	-GKK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000648	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000649	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₃ NH-	Vb
MCC_000650	(4-F-PhO-PhCO)- K(4-F-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000651	(4-F-PhO-PhCO)- K(4-F-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000652	(4-Ph-PhCH ₂ CO)- K(4-Ph-PhCH ₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000653	(4-Ph-PhCH ₂ CO)- K(4-Ph-PhCH ₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000654	(nC ₇ CO)-K(nC ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000655	(nC ₇ CO)-K(nC ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000656	(Ph-C ₁₁ CO)-K(Ph- C ₁₁ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000657	(Ph-C ₁₁ CO)-K(Ph- C ₁₁ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000736	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000737	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(R)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000742	nC ₁₀ CH ₂ -	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000744	4-PhO-PhCH ₂ -	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000764	4-MePh-SO ₂ -	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000766	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-DLys-DLys-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000767	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-DLys-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000768	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-OO-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000769	(nC ₁₂ CO)- K(nC ₁₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000770	(nC ₁₂ CO)- K(nC ₁₂ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000771	(nC ₁₃ CO)- K(nC ₁₃ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va

【表 7】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_000772	(nC ₁₃ CO)- K(nC ₁₃ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000773	(2-Bu-C ₇ CO)-K(2- Bu-C ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000774	(2-Bu-C ₇ CO)-K(2- Bu-C ₇ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000775	(PhC ₅ CO)- K(PhC ₅ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000776	(PhC ₅ CO)- K(PhC ₅ CO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vb
MCC_000777	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-OO-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000778	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KO-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000779	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-OK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000782	nC ₁₀ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000783	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000784	nC ₁₃ CO-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000785	nC ₁₀ CO-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000786	nC ₁₃ CO-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000787	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000903	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHEt)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000904	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CONHBn)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000924	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-K-Dap-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000925	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-Dap-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000926	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-Dap-Dap-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000927	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-K-Dab-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000928	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-Dab-K-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000929	[(4-PhO-PhCO)- K(4-PhO-PhCO)]-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vc
MCC_000930	[(4-PhO-PhCO)-	-KK-	(S)-NHCH(CONHMe)(CH ₂) ₄ NH-	Vd

【0 2 3 2】

10

20

30

40

【表 8】

化合物 番号	X	W	L	V*
	K (4-PhO-PhCO) -			
MCC_000931	[(4-PhO-PhCO) - K (4-PhO-PhCO)] -	-KK-	(S)-NHCH (CONHMe) (CH ₂) ₄ NH-	Ve
MCC_000936	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	-NHCH ₂ CO-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000937	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000938	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KKK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000939	nC ₁₀ CO-	-KK-	-NH (CH ₂) ₂ NH-	Va
MCC_000940	[(4-PhO-PhCO) - K (4-PhO-PhCO)] -	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000974	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000975	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000976	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_000977	nC ₁₂ CO-	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000978	nC ₁₁ CO-	-KK-	-NH (CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_000979	nC ₁₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) -CH ₂ - (1, 3- トリアゾール) - (CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_000980	nC ₁₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) -CH ₂ - (1, 3- トリアゾール) - (CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_000981	nC ₁₁ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) -CH ₂ - (1, 3- トリアゾール) - (CH ₂) ₃ -NH-	Va
MCC_004812	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-K-	(S)-NHCH (CONHMe) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004815	nC ₁₀ CH ₂ -	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004817	(nC ₁₁ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004818	(nC ₁₁ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004819	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004820	(nC ₇ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004821	4-nC ₇ NH-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004822	4-MeNH-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004823	4-NH ₂ -PhCO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004825	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-K-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004827	(2-NH ₂ -nC ₉ CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004828	(nC ₄ CH ₂) ₂ -	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004829	nC ₁₀ CO-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Vc
MCC_004830	(nC ₉ -Pip-2-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CONH ₂) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004831	(1-nC ₉ -Pro)-	-KK-	(S)-NHCH (CO ₂ H) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004832	(nC ₉ -Pip-2-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CO ₂ H) (CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_004833	(nC ₉ -Pip-4-CO)-	-KK-	(S)-NHCH (CO ₂ H) (CH ₂) ₄ NH-	Va

【表 9】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_004901	(nC ₄ CH ₂) ₂ —	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_004921	nC ₈ CH ₂ —	—KK—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_004965	nC ₉ CO—	—K—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_004966	nC ₉ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005041	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NH(1,4-cHex)NH—	Va
MCC_005042	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NHCH ₂ (1,4-cHex)CH ₂ NH—	Va
MCC_005043	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NHCH ₂ (1,4-Ph)CH ₂ NH—	Va
MCC_005044	nC ₁₀ CO—	—KK—	—NHCH ₂ (1,3-Ph)CH ₂ NH—	Va
MCC_005061	nC ₉ CO—	—K—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005062	nC ₁₀ CO—	—K—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005063	nC ₁₁ CO—	—K—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005064	nC ₉ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005066	nC ₁₀ CO—	—KKK—	(S)—NHCH(CONH ₂)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005084	nC ₉ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va
MCC_005085	nC ₁₀ CO—	—KK—	—ピペリジン-4-CH ₂ NH—	Va
MCC_005121	nC ₉ CO—	—K(Me) ₂ —	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005122	nC ₁₀ CO—	—K(Me)—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005123	nC ₉ CO—	—KKK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005124	3,5-Me ₂ C ₇ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005125	nC ₁₀ CO—	—K(Me) ₂ —	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005126	nC ₁₀ CO—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Vc
MCC_005141	nC ₁₀ CO—	—K(Me)K(Me)—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005145	nC ₁₀ CO—	—Arg—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005146	nC ₁₀ CO—	—His—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005161	nC ₈ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005162	nC ₉ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005163	nC ₁₀ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005164	nC ₇ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005165	nC ₈ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005166	nC ₉ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005181	nC ₉ CO—	—KKK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005182	nC ₁₀ CO—	—KKK—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005183	nC ₇ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₂ NH—	Va
MCC_005194	nC ₉ CO(Me)—	—KK—	(S)—NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH—	Va
MCC_005196	nC ₇ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va
MCC_005198	nC ₁₀ CO—	—K—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va
MCC_005199	nC ₈ CO—	—KK—	—NH(CH ₂) ₃ NH—	Va

【表 10】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_005200	nC ₉ CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005201	nC ₉ CO-	-KKK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005202	nC ₇ CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005203	nC ₈ CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005222	nC ₇ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005223	nC ₈ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005224	nC ₁₁ CO-	-K-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005225	nC ₇ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005226	nC ₈ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005361	4-nC ₅ O-PhCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005362	4-Cl-PhCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005363	cHexCH ₂ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005364	4-PhO-PhCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005365	PhOC ₃ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005388	nC ₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005481	nC ₉ CO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005482	nC ₉ CO-	-Arg-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005483	3-OH-C ₉ CO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005484	nC ₉ CO-	-Arg-	-ピペリジン-4-CH ₂ NH-	Va
MCC_005485	4-nC ₅ -cHexCO-	-KK-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005486	nC ₉ CO-	-K-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005487	nC ₉ CO-	-Arg-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_005488	nC ₉ CO-	-K-	-ピペリジン-4-CH ₂ NH-	Va
MCC_005489	nC ₉ CO-	-KK-	-ピペリジン-4-CH ₂ NH-	Va
MCC_005501	PhOC ₃ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005502	cHexCH ₂ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005503	4-nC ₅ -cHexCO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005504	4-nC ₅ O-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005505	4-Cl-PhCO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005506	3S-OH-C ₉ CO-	-KK-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005507	nC ₉ CO-	-Arg-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_005530	nC ₉ CO-	-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007219	4-Cl-PhCO-	-K(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007221	4-PhO-PhCO-	-K(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007328	nC ₉ CO-	-K[-(CH ₂) ₅]-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007330	nC ₉ CO-	-K(Et) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007336	nC ₈ CO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va

【0235】

【表 1 1】

化合物 番号	X	W	L	V*
MCC_007337	nC ₁₀ CO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007338	nC ₈ CO-	-K(Me) ₂ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007339	nC ₉ CO-	-K(Me) ₂ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007340	nC ₁₀ CO-	-K(Me) ₂ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007379	nC ₉ CO-	-K[(CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂]-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007385	nC ₈ CO-	-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007386	nC ₈ CO-	-K(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007387	nC ₁₀ CO-	-Arg(Me) ₂ -	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va
MCC_007388	nC ₈ CO-	-K(Me) ₃ -	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007407	4-PhO-PhCO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007408	4-CF ₃ -PhCO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007409	インドール-3-CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007410	2-Ph-ピリジン-4- CO-	-K-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007412	4-PhO-PhCO-	-Arg-	-NH(CH ₂) ₃ NH-	Va
MCC_007413	4-PhO-PhCO-	-Arg-	(S)-NHCH(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ NH-	Va

*Va = -CO-バンコマイシン, Vb = -CO-デスバンコサミンバンコマイシン, *Vc = -CO-バンコマイシンアグリコン, Vd = -CO-A40926

(<http://aac.asm.org/content/31/12/1961.abstract>), Ve = -CO-テラバンシン

【0 2 3 6】

10

20

30

【表 1 2】

表3:合成された化合物の特性化

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_000080	6.26	[M+2H] ²⁺ 936.8	[M+2H] ²⁺ C ₈₉ H ₁₂₁ C ₁₂ N ₁₃ O ₂₇ 936.8930	936.8940
MCC_000082	5.39	[M+2H] ²⁺ 1136.9	[M+3H] ³⁺ C ₁₀₆ H ₁₅₄ C ₁₂ N ₁₉ O ₃₂ 758.34560	758.3480
MCC_000173	7.20	[M+2H] ²⁺ 1036.0	[M+2H] ²⁺ C ₉₈ H ₁₃₉ C ₁₂ N ₁₇ O ₂₈ 1035.8	1035.9671
MCC_000174	5.70	[M+2H] ²⁺ 1001.3	[M+2H] ²⁺ C ₉₅ H ₁₃₃ C ₁₂ N ₁₅ O ₂₈ 1000.9411	1000.9431
MCC_000175	6.20	[M+2H] ²⁺ 1021.9	[M+2H] ²⁺ C ₉₈ H ₁₃₉ C ₁₂ N ₁₅ O ₂₈ 1021.9645	1021.9729
MCC_000194	5.00	[M+2H] ²⁺ 1079.3	[M+2H] ²⁺ C ₁₀₃ H ₁₃₃ C ₁₂ N ₁₇ O ₃₀ 1078.9378	1078.9442
MCC_000213	7.10	[M+2H] ²⁺ 873.5	[M+2H] ²⁺ C ₈₃ H ₁₀₉ C ₁₂ N ₁₁ O ₂₆ 872.846	872.8456
MCC_000214	5.90	[M+2H] ²⁺ 1014.8	[M+2H] ²⁺ C ₉₇ H ₁₂₁ C ₁₂ N ₁₅ O ₂₉ 1014.8916	1014.8879
MCC_000217	6.70	[M+2H] ²⁺ 1177.3	[M+2H] ²⁺ C ₁₁₆ H ₁₃₉ C ₁₂ N ₁₇ O ₃₂ 1176.9653	1176.9643
MCC_000223	5.90	[M+2H] ²⁺ 1086.9	[M+2H] ²⁺ C ₁₀₄ H ₁₄₉ C ₁₂ N ₁₇ O ₂₉ 1086.0120	1086.0111
MCC_000224	6.30	[M+2H] ²⁺ 1028.3	[M+2H] ²⁺ C ₉₉ H ₁₄₂ C ₁₂ N ₁₆ O ₂₇ 1028.4798	1028.4800

10

20

30

40

【表 1 3】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_000225	5.72	[M+2H] ²⁺ 1029.3	[M+2H] ²⁺ C97H136Cl2N16O29 , 1176.96	1176.9647
MCC_000226	6.02	[M+2H] ²⁺ 1007.8	[M+4H] ⁴⁺ C96H138N16O27Cl2 504.2318	504.2328
MCC_000227	5.96	[M+2H] ²⁺ 1007.9	[M+4H] ⁴⁺ C96H138N16O27Cl2 504.2318	504.2330
MCC_000228	5.90	[M+2H] ²⁺ 994.2	[M+4H] ⁴⁺ C94H134N16O27Cl2 497.2240	497.2240
MCC_000229	5.50	[M+2H] ²⁺ 1065.8	[M+2H] ²⁺ C101H143Cl2N17O29 1064.4886	1064.9847
MCC_000230	6.00	[M+2H] ²⁺ 1241.3	[M+2H] ²⁺ C122H151Cl2N19O33 1241.01218	1241.0154
MCC_000231	6.80	[M+2H] ²⁺ 1149.8	[M+2H] ²⁺ C112H163Cl2N17O30 1149.0643	1149.0627
MCC_000292	5.57	[M+2H] ²⁺ 1007.8	[M+4H] ⁴⁺ C96H138N16O27Cl2 504.2318	504.2315
MCC_000309	5.30	[M+2H] ²⁺ 1071.3	[M+2H] ²⁺ C109H146Cl2N18O28 1071.5044	1071.9729
MCC_000310	6.10	[M+2H] ²⁺ 1185.2	[M+2H] ²⁺ C117H142Cl2N18O31 1183.4811	1183.4809
MCC_000316	5.90	[M+2H] ²⁺ 1247.8	[M+2H] ²⁺ C123H154Cl2N20O32 1247.5296	1247.5337
MCC_000343	5.50	[M+2H] ²⁺ 1092.4	[M+2H] ²⁺ C105H152Cl2N18O28	1092.5257

10

20

30

40

【表 1 4】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
			1092.5279	
MCC_000344	5.59	[M+2H] ²⁺ 964.93	[M+2H] ²⁺ C92H129C12N15O26 964.9297	964.9300
MCC_000345	6.04	[M+2H] ²⁺ 985.95	[M+2H] ²⁺ C95H135C12N15O26 985.9520	985.9534
MCC_000346	5.43	[M+2H] ²⁺ 1093.5	[M+3H] ³⁺ C103H149C12N18O30 730.00	729.3349
MCC_000347	5.96	[M+2H] ²⁺ 1007.8	[M+3H] ³⁺ C96H136C12N15O28 672.30	672.3013
MCC_000348	5.57	[M+2H] ²⁺ 1071.9	[M+2H] ²⁺ C102H147C12N17O29 1071.9958	1072.0001
MCC_000349	6.09	[M+2H] ²⁺ 1014.8	[M+3H] ³⁺ C97H138C12N15O28 676.97	676.9732
MCC_000350	5.74	[M+2H] ²⁺ 1078.9	[M+3H] ³⁺ C103H150C12N17O29 676.97	719.6715
MCC_000453	5.57	[M+2H] ²⁺ 1033.8	[M+4H] ⁴⁺ C97H137C12N19O27 517.4822	517.4899
MCC_000455	5.40	[M+2H] ²⁺ 1000.3	[M+4H] ⁴⁺ C95H136N16O27C12 500.7279	500.7277
MCC_000489	5.04	[M+2H] ²⁺ 986.4	[M+3H] ³⁺ C93H131N16O27C12 657.9577	657.9586
MCC_000490	6.28	[M+2H] ²⁺ 1051.7	[M+2H] ²⁺ C101H146N16O28C12 525.2462	525.2469
MCC_000491	5.24	[M+2H] ²⁺ 995.2	[M+4H] ⁴⁺ C94H134C12N16O27 497.8375	497.2240

10

20

30

40

【表 1 5】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_000492	5.38	[M+2H] ²⁺ 1001.8	[M+4H] ⁴⁺ C95H136Cl2N16O27 501.2732	500.7279
MCC_000493	5.59	[M+2H] ²⁺ 1015.7	[M+2H] ²⁺ C97H138Cl2N16O27 1014.47	1014.4642
MCC_000494	5.87	[M+2H] ²⁺ 1021.4	[M+4H] ⁴⁺ C98H142Cl2N16O27 511.7931	511.2396
MCC_000495	6.04	[M+2H] ²⁺ 1036.3	[M+3H] ³⁺ C100H145Cl2N16O27 691.4059	690.6609
MCC_000496	5.54	[M+2H] ²⁺ 1015.7	[M+3H] ³⁺ C97H139Cl2N16O27 676.643	676.6452
MCC_000497	6.63	[M+2H] ²⁺ 1105.4	[M+3H] ³⁺ C109H161Cl2N16O28 737.367	737.3676
MCC_000498	5.77	[M+2H] ²⁺ 1028.58	[M+3H] ³⁺ C99H141Cl2N16O27 685.32	685.3171
MCC_000499	6.058	[M+2H] ²⁺ 1017.43	[M+4H] ⁴⁺ C98H134Cl2N16O27 509.226	509.2240
MCC_000500	5.61	[M+2H] ²⁺ 1026.2	[M+3H] ³⁺ C99H135Cl2N16O27 683.302	683.3014
MCC_000501	5.34	[M+2H] ²⁺ 1018.3	[M+4H] ⁴⁺ C97H132Cl2N16O28 509.72	509.7188
MCC_000502	6.52	[M+2H] ²⁺ 1113.8	[M+3H] ³⁺ C109H145Cl2N16O30 742.654	742.6588
MCC_000503	5.60	[M+2H] ²⁺ 1034.2	[M+3H] ³⁺ C99H135Cl2N16O28 688.634	688.6331
MCC_000504	5.94	[M+2H] ²⁺	[M+2H] ²⁺	1046.4616

10

20

30

40

【 0 2 4 0 】

【表 1 6】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
		1048.2	C101H138Cl2N16O28 1046.46	
MCC_000505	4.93	[M+2H] ²⁺ 1004.3	[M+4H] ⁴⁺ C95H128Cl2N16O28 502.712	502.7110
MCC_000506	5.91	[M+2H] ²⁺ 1085.9	[M+3H] ³⁺ C105H137Cl2N16O30 723.97	723.9682
MCC_000507	5.18	[M+2H] ²⁺ 1011.7	[M+3H] ³⁺ C97H131N16O27Cl2 673.9577	673.9543
MCC_000508	6.45	[M+2H] ²⁺ 1098.3	[M+3H] ³⁺ C109H145Cl2N16O28 731.996	731.9925
MCC_000509	5.59	[M+2H] ²⁺ 1032.3	[M+4H] ⁴⁺ C100H138Cl2N16O27 516.234	516.2318
MCC_000510	5.74	[M+2H] ²⁺ 1039.8	[M+4H] ⁴⁺ C101H140N16O27Cl2 519.7357	519.7378
MCC_000511	6.06	[M+2H] ²⁺ 1053.8	[M+3H] ³⁺ C103H143N16O27Cl2 701.9890	701.9863
MCC_000512			[M+3H] ³⁺ C99H127Cl2N16O27 680.612	680.6139
MCC_000513	6.40	[M+2H] ²⁺ 1118.8	[M+3H] ³⁺ C98H124Cl2FN16O28 687.273	687.2705
MCC_000514	5.25	[M+2H] ²⁺ 1031.2	[M+3H] ³⁺ C98H124N16O28FC12 687.2705	687.2732
MCC_000515	6.48	[M+2H] ²⁺ 1137.8	[M+4H] ⁴⁺ C111H132Cl2F2N16O30 569.218	569.2155

【 0 2 4 1】

【表 17】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_000516	5.35	[M+2H] ²⁺ 1039.7	[M+3H] ³⁺ C98H124C13N16O28 692.594	692.5940
MCC_000517	6.69	[M+2H] ²⁺ 1155.6	[M+3H] ³⁺ C111H131C14N16O30 769.264	769.2652
MCC_000518	5.20	[M+2H] ²⁺ 1028.4	[M+3H] ³⁺ C99H127C12N16O28 685.946	685.9455
MCC_000519	6.45	[M+2H] ²⁺ 1134.7	[M+2H] ²⁺ C113H136C12N16O30 1133.44	1133.4487
MCC_000520	5.10	[M+2H] ²⁺ 1041.9	[M+3H] ³⁺ C100H144C12N17O27 694.99	694.9926
MCC_000521	6.04	[M+3H] ³⁺ 646.3	[M+3H] ³⁺ C94H126C12N15O25 644.944	644.9470
MCC_000522	5.57	[M+2H] ²⁺ 960.2	[M+3H] ³⁺ C91H111C12FN15O26 639.574	639.5723
MCC_000523	6.29	[M+2H] ²⁺ 976.3	[M+3H] ³⁺ C94H126C12N15O26 650.278	650.2786
MCC_000546	6.63	[M+2H] ²⁺ 977.93		
MCC_000547	5.89	[M+2H] ²⁺ 942.91		
MCC_000599	6.88	[M+2H] ²⁺ 1049.3	[M+2H] ²⁺ C104H117C12N13O30 1048.86	1048.8698
MCC_000600	6.92	[M+2H] ²⁺ 1055.8	[M+2H] ²⁺ C105H120C12N14O29 1055.38	1055.3856
MCC_000601	6.95	[M+2H] ²⁺	[M+3H] ³⁺	822.7292

10

20

30

40

【0242】

【表 18】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
		1235.3	C123H173C12N18O31 822.7219	
MCC_000602	6.20	[M+2H] ²⁺ 1179.3	[M+2H] ²⁺ C115H156C12N18O31 1177.5202	1177.5275
MCC_000603	5.64	[M+2H] ²⁺ 1150.1	[M+3H] ³⁺ C111H149C12N18O31 766.65926	766.6666
MCC_000604	5.93	[M+2H] ²⁺ 1077.8	[M+3H] ³⁺ C104H136C12N17O29 718.96106	718.9683
MCC_000605	6.19	[M+2H] ²⁺ 951.8		
MCC_000606	6.04	[M+2H] ²⁺ 1199.2		
MCC_000607	6.04	[M+2H] ²⁺ 1126.3		
MCC_000610	6.81	[M+2H] ²⁺ 900.8	[M+2H] ²⁺ C87H118C12N12O25 900.38	900.3849
MCC_000614	7.00	[M+2H] ²⁺ 894.3	[M+4H] ⁴⁺ C86H116N11O26C12 596.2485	596.5810
MCC_000627	5.10	[M+2H] ²⁺ 965.7	[M+3H] ³⁺ C93H131C12N14O26 643.29	643.2907
MCC_000628	6.46	[M+2H] ²⁺ 959.7	[M+3H] ³⁺ C92H128C12N13O27 638.944	638.9468
MCC_000629	6.55	[M+2H] ²⁺ 1114.09	[M+3H] ³⁺ C110H130C12N15O31 742.278	742.2806
MCC_000630	6.35	[M+2H] ²⁺ 1119.8	[M+2H] ²⁺ C111H131C12N15O31 1119.94	1119.9251
MCC_000635	5.68	[M+2H] ²⁺ 1093.5	[M+4H] ⁴⁺ C105H155C12N17O29	547.0133

【0243】

【表 19】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
			547.0060	
MCC_000647	5.25	[M+2H] ²⁺ 1049.7	[M+2H] ²⁺ C100H127Cl2N17O29 1049.9103	1049.9176
MCC_000648	5.98	[M+2H] ²⁺ 1023.3	[M+3H] ³⁺ C98H141Cl2N16O27 681.3098	681.3171
MCC_000649	6.27	[M+2H] ²⁺ 949.9	[M+3H] ³⁺ C91H128Cl2N15O25 633.6116	633.6189
MCC_000650	6.02	[M+2H] ²⁺ 1203.7	[M+4H] ⁴⁺ C117H144Cl2F2N18O31 601.2319	601.2392
MCC_000651	6.3	[M+2H] ²⁺ 1129.8	[M+2H] ²⁺ C110H129Cl2F2N17O29 1129.9165	1129.9238
MCC_000652	6.07	[M+2H] ²⁺ 1181.4	[M+2H] ²⁺ C119H148Cl2N18O29 1181.494	1181.5013
MCC_000653	6.35	[M+2H] ²⁺ 1111.2	[M+2H] ²⁺ C112H135Cl2N17O27 1109.9467	1109.9540
MCC_000654	5.81	[M+2H] ²⁺ 1114.9	[M+2H] ²⁺ C107H156Cl2N18O29 1113.5253	1113.5326
MCC_000655	6.1	[M+2H] ²⁺ 1042.8	[M+2H] ²⁺ C100H143Cl2N17O27 1041.978	1041.9853
MCC_000656	7.04	[M+2H] ²⁺ 1247.4	[M+2H] ²⁺ C127H180Cl2N18O29 1245.6192	1245.6265
MCC_000657	7.39	[M+2H] ²⁺ 1175.8	[M+3H] ³⁺ C120H168Cl2N17O27 783.0479	783.0552
MCC_000736	6.11	[M+2H] ²⁺	[M+3H] ³⁺	784.6509

10

20

30

40

【0244】

【表 2 0】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
		1177.8	C116H143N18O31Cl2 784.65	
MCC_000737	6.14	[M+2H] ²⁺ 1185.2	[M+3H] ³⁺ C117H145N18O31Cl2 789.323	789.3228
MCC_000742	5.29	[M+2H] ²⁺ 1001.8	[M+3H] ³⁺ C96H139N16O26Cl2 667.315	667.3136
MCC_000744	4.14	[M+2H] ²⁺ 1014.4	[M+2H] ²⁺ C98H127N16O27Cl2 676.604	676.6040
MCC_000764	4.63	[M+2H] ²⁺ 1000.4	[M+4H] ⁴⁺ C92H124N16O28Cl2S 500.6962	500.6982
MCC_000766			[M+4H] ⁴⁺ C117H146Cl2N18O31 592.2439	592.2431
MCC_000767	5.14	[M+2H] ²⁺ 1185.8	[M+4H] ⁴⁺ C117H146Cl2N18O31 592.2375	592.2439
MCC_000768	6.09	[M+2H] ²⁺ 1184.8	[M+4H] ⁴⁺ C117H146Cl2N18O31 592.2439	592.2460
MCC_000769	6.79	[M+2H] ²⁺ 1185.4	[M+3H] ³⁺ C117H177Cl2N18O31 789.40236	789.4096
MCC_000770	7.19	[M+2H] ²⁺ 1111.9	[M+2H] ²⁺ C110H163Cl2N17O27 1112.0562	1112.0635
MCC_000771	6.96	[M+2H] ²⁺ 1198.9	[M+4H] ⁴⁺ C119H182Cl2N18O29 599.3096	599.3169
MCC_000772	7.33	[M+2H] ²⁺ 1127.3	[M+3H] ³⁺ C112H168Cl2N17O27 551.0479	551.0552

【 0 2 4 5】

【表 2 1】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_000773	6.42	[M+2H] ²⁺ 1170.9	[M+4H] ⁴⁺ C115H174Cl2N18O29 585.29395	585.3012
MCC_000774	6.71	[M+2H] ²⁺ 1098.4	[M+3H] ³⁺ C108H160Cl2N17O27 732.3604	732.3677
MCC_000775	6.13	[M+2H] ²⁺ 1163.2	[M+4H] ⁴⁺ C115H158Cl2N18O29 581.26265	581.2699
MCC_000776	6.40	[M+2H] ²⁺ 1089.9	[M+3H] ³⁺ C108H144Cl2N17O27 726.98533	726.9926
MCC_000777	5.1	[M+2H] ²⁺ 1170.7	[M+3H] ³⁺ C115H141Cl2N18O31 779.9733	779.9790
MCC_000778	5.05	[M+2H] ²⁺ 1176.8	[M+4H] ⁴⁺ C116H144Cl2N18O31 588.7325	588.7400
MCC_000779	5.17	[M+2H] ²⁺ 1177.8	[M+3H] ³⁺ C116H143Cl2N18O31 784.6509	784.6490
MCC_000782	5.49	[M+2H] ²⁺ 987.8	[M+3H] ³⁺ C93H128N16O27Cl2 657.9501	657.9577
MCC_000783	5.93	[M+2H] ²⁺ 1008.3	[M+3H] ³⁺ C96H134N16O27Cl2 671.9660	671.9733
MCC_000784	5.98	[M+2H] ²⁺ 1017.3	[M+3H] ³⁺ C97H136N16O27Cl2 676.63790	676.6452
MCC_000785	5.32	[M+2H] ²⁺ 1029.4	[M+3H] ³⁺ C98H139N17O27Cl2 686.3134	686.3207
MCC_000786	5.72	[M+2H] ²⁺ 1049.9	[M+3H] ³⁺ C101H145N17O27Cl2	700.3364

10

20

30

40

【表 2 2】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
			700.3291	
MCC_000787			[M+4H] ⁴⁺ C119H147N19O31Cl2 603.0045	603.0045
MCC_000903	5.63	[M+2H] ²⁺ 1015.5	[M+3H] ³⁺ C97H139Cl2N16O27 676.6452	676.6470
MCC_000904	6.03	[M+3H] ³⁺ 698.2		
MCC_000924	5.30	[M+2H] ²⁺ 1162.4	[M+3H] ³⁺ C114H139Cl2N18O31 775.3071	775.3040
MCC_000925			[M+3H] ³⁺ C114H139Cl2N18O31 775.3071	775.3040
MCC_000926	5.36	[M+2H] ²⁺ 1142.7	[M+3H] ³⁺ C111H133Cl2N18O31 761.2915	761.2930
MCC_000927	5.17	[M+2H] ²⁺ 1169.4	[M+3H] ³⁺ C115H141Cl2N18O31 779.9790	779.9770
MCC_000928	5.38	[M+2H] ²⁺ 1169.9	[M+3H] ³⁺ C115H141Cl2N18O31 779.9790	779.9760
MCC_000929	5.51	[M+2H] ²⁺ 1032.7	[M+3H] ³⁺ C104H122Cl2N17O24 687.6070	686.9413
MCC_000930	5.91	[M+2H] ²⁺ 1324.9	[M+3H] ³⁺ C134H158Cl2N17O36 883.6805	883.6846
MCC_000931	5.40	[M+2H] ²⁺ 1338.0	[M+4H] ⁴⁺ C131H177Cl2N20O34P 668.7957	668.7954
MCC_000936	5.92	[M+3H] ³⁺ 686.4	[M+5H] ⁵⁺ C98H142Cl2N17O27	411.7922

10

20

30

40

【0 2 4 7】

【表 2 3】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
			411.794	
MCC_000937	5.94	[M+3H] ³⁺ 667.1	[M+5H] ⁵⁺ C96H139Cl2N16O26 400.387	400.3879
MCC_000938	5.53	[M+3H] ³⁺ 710.4	[M+5H] ⁵⁺ C102H151Cl2N18O27 426.006	426.0069
MCC_000939	6.34	[M+2H] ²⁺ 958.9	[M+3H] ³⁺ C91H128Cl2N15O26 638.951	638.9505
MCC_000940	5.38	[M+2H] ²⁺ 1142.8	[M+4H] ⁴⁺ C113H139Cl2N17O30 570.981	570.9807
MCC_000955	6.80	[M+2H] ²⁺ 908.8	[M+2H] ²⁺ C88H120Cl2N12O25 907.3927	907.3910
MCC_000956	6.85	[M+2H] ²⁺ 823.3	[M+2H] ²⁺ C80H106Cl2N10O23 822.3399	822.3360
MCC_000957	6.18	[M+2H] ²⁺ 769.8	[M+3H] ³⁺ C73H85Cl2N10O23 513.1717	513.1740
MCC_000972			[M+2H] ²⁺ C83H110Cl2N12O25 872.357	872.3536
MCC_000974			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C98H140Cl2N16O27 1021.4720	1021.4675
MCC_000975			(ES) m/z [M+3H] ³⁺ C97H139Cl2N16O27 676.6452	676.6477
MCC_000976			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C96H136Cl2N16O27 1007.4563	1007.4560

10

20

30

40

【表 2 4】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_000977			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C94H133Cl2N15O26 978.9456	978.9412
MCC_000978			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C93H131Cl2N15O26 971.9378	971.9376
MCC_000979			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C100H141Cl2N19O27 1054.9805	1054.9774
MCC_000980			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C99H139Cl2N19O27 1047.9727	1047.9718
MCC_000981			(ES) m/z [M+2H] ²⁺ C98H137Cl2N19O27 1040.9649	1040.9630
MCC_004812	6.28	[M+2H] ²⁺ 977.5	[M+3H] ³⁺ C94H132Cl2N15O26 652.2943	652.2970
MCC_004815	5.13	[M+2H] ²⁺ 993.5	[M+2H] ²⁺ 95H136N16O26Cl2 993.455	993.4589
MCC_004817	6.25	[M+2H] ²⁺ 1056	[M+4] ⁴⁺ C102H149Cl2N17O27 528.5041	528.5040
MCC_004818	6.33	[M+2H] ²⁺ 1049.9	[M+4] ⁴⁺ C101H147Cl2N17O27 525.0002	525.0000
MCC_004819	5.47	[M+2H] ²⁺ 1035.9	[M+4H] ⁴⁺ C99H143Cl2N17O27 517.9924	517.9940
MCC_004820	4.89	[M+2H] ²⁺ 1021.5	[M+3H] ³⁺ C97H138Cl2N17O27 680.9770	680.9750
MCC_004821	6.55	[M+2H] ²⁺ 1024.4	[M+3H] ³⁺ C98H134Cl2N17O27 683.6332	683.6300

【0 2 4 9】

【表 2 5】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_004822	4.60	[M+2H] ²⁺ 982.4	[M+4H] ⁴⁺ C92H123Cl2N17O27 491.9532	491.9510
MCC_004823	4.27	[M+2H] ²⁺ 977.3	[M+4H] ⁴⁺ C91H121Cl2N17O27 488.4493	488.4520
MCC_004825	5.43	[M+2H] ²⁺ 971.0	[M+4H] ⁴⁺ C93H131Cl2N15O26 485.9686	485.9680
MCC_004827	4.82	[M+2H] ²⁺ 1001.9	[M+3H] ³⁺ C94H134Cl2N17O27 667.6332	667.6360
MCC_004828	4.82	[M+2H] ²⁺ 987.9	[M+4H] ⁴⁺ C94H136N16O26Cl2 493.731	493.7292
MCC_004829	6.08	[M+2H] ²⁺ 849.4	[M+2H] ²⁺ C82H111Cl2N15O20 847.8748	847.8740
MCC_004830	4.97	[M+2H] ²⁺ 1035.4		
MCC_004831	5.11	[M+2H] ²⁺ 1029.4	[M+2H] ²⁺ C98H138Cl2N16O28 1028.4616	1028.4600
MCC_004832	5.16	[M+2H] ²⁺ 1034.9	[M+3H] ³⁺ C99H141Cl2N16O28 690.6487	690.6520
MCC_004833	5.24	[M+2H] ²⁺ 1036.4,	[M+3H] ³⁺ C99H141Cl2N16O28 690.6487	690.6500
MCC_004901			[M+4H] ⁴⁺ C94H135Cl2N15O27 493.9752	493.9775
MCC_004921				
MCC_004965	7.30	[M+2H] ²⁺	[M+3H] ³⁺	620.261

10

20

30

40

【表 2 6】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
		929.8	C88H120Cl2N13O27 620.2592	
MCC_004966	6.67	[M+2H] ²⁺ 995.2	[M+4H] ⁴⁺ C94H133Cl2N15O28 497.4700	497.47
MCC_005041	6.74	[M+2H] ²⁺ 986.0	[M+4H] ⁴⁺ C95H135Cl2N15O26 492.977	492.9764
MCC_005042	7.31	[M+3H] ³⁺ 666.7	[M+4H] ⁴⁺ C97H139Cl2N15O26 499.985	499.9843
MCC_005043	6.87	[M+2H] ²⁺ 995.5	[M+4H] ⁴⁺ C97H133Cl2N15O26 498.475	498.4725
MCC_005044	7.98	[M+2H] ²⁺ 996.9	[M+4H] ⁴⁺ C97H133Cl2N15O26 498.475	498.4725
MCC_005061			[M+3H] ³⁺ C88H121Cl2N14O26 619.9312	619.933
MCC_005062			[M+3H] ³⁺ C89H123Cl2N14O26 624.6031	624.6048
MCC_005063			[M+3H] ³⁺ C90H125Cl2N14O26 629.2750	629.273
MCC_005064			[M+4H] ⁴⁺ C94H134Cl2N16O27 497.2240	497.2236
MCC_005066	5.31	[M+2H] ²⁺ 959.7	[M+4H] ⁴⁺ C101H149Cl2N18O28 426.4028	426.4018
MCC_005084	4.54	[M+2H] ²⁺ 985.3	[M+4H] ⁴⁺ C91H129Cl2N15O26 479.4647	479.466

【0 2 5 1】

【表 2 7】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_005085	5.87	[M+2H] ²⁺ 944.2	[M+4H] ⁴⁺ C95H135Cl2N15O26 492.9764	492.978
MCC_005121	5.93	[M+2H] ²⁺ 943.7	[M+3H] ³⁺ C90H124Cl2N13O27 629.6030	629.603
MCC_005122	5.15	[M+2H] ²⁺ 1059.2	[M+3H] ³⁺ C90H124Cl2N13O27 629.6030	629.605
MCC_005123	5.36	[M+2H] ²⁺ 993.8	[M+4H] ⁴⁺ C100H145Cl2N17O29 529.4937	529.493
MCC_005124	7.83	[M+2H] ²⁺ 950.7	[M+4H] ⁴⁺ C94H133Cl2N15O28 497.4700	497.471
MCC_005125	7.83	[M+2H] ²⁺ 950.7	[M+3H] ³⁺ C91H126Cl2N13O27 634.2749	634.277
MCC_005126	6.25	[M+2H] ²⁺ 849.7	[M+3H] ³⁺ C82H111Cl2N14O21 565.9136	565.915
MCC_005141	5.57	[M+2H] ²⁺ 1016.2	[M+4H] ⁴⁺ C97H139Cl2N15O28 507.9817	507.982
MCC_005145	7.92	[M+2H] ²⁺ 952.2	[M+3H] ³⁺ C89H122Cl2N15O27 634.2665	634.266
MCC_005146	7.93	[M+2H] ²⁺ 941.2	[M+3H] ³⁺ C89H117Cl2N14O27 627.9191	627.92
MCC_005161	6.47	[M+2H] ²⁺ 881.1	[M+4H] ⁴⁺ C83H112Cl2N13O25 586.9084	586.907
MCC_005162	5.6	[M+2H] ²⁺ 886.7	[M+3H] ³⁺ C84H114Cl2N13O25 591.579	591.579

10

20

30

40

【 0 2 5 2 】

【表 2 8】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
			591.5803	
MCC_005163	5.75	[M+2H] ²⁺ 895.1	[M+3H] ³⁺ C85H116Cl2N13O25 596.2522	596.25
MCC_005164	4.92	[M+2H] ²⁺ 938.6	[M+4H] ⁴⁺ C88H123Cl2N15O26 468.9530	468.953
MCC_005165	5.07	[M+2H] ²⁺ 945.2	[M+4H] ⁴⁺ C89H125Cl2N15O26 472.4569	472.458
MCC_005166	5.26	[M+2H] ²⁺ 950.7	[M+4H] ⁴⁺ C90H127Cl2N15O26 475.9608	475.961
MCC_005181	4.89	[M+3H] ³⁺ 677.4	[M+4H] ⁴⁺ C96H139Cl2N17O27 507.9845	507.99
MCC_005182	5.05	[M+2H] ²⁺ 1023.7	[M+4H] ⁴⁺ C97H141Cl2N17O27 511.4884	511.49
MCC_005183	5.24	[M+2H] ²⁺ 872.7	[M+3H] ³⁺ C82H110Cl2N13O25 582.2365	582.239
MCC_005194	5.79	[M+2H] ²⁺ 936.7	[M+3H] ³⁺ C89H122Cl2N13O27 624.9311	624.932
MCC_005196	5.01	[M+2H] ²⁺ 943.7	[M+4H] ⁴⁺ C89H125Cl2N15O26 472.4569	472.458
MCC_005198	5.93	[M+2H] ²⁺ 902.1	[M+3H] ³⁺ C86H118Cl2N13O25 600.9241	600.921
MCC_005199	5.20	[M+2H] ²⁺ 951.6	[M+4H] ⁴⁺ C90H127Cl2N15O26 475.9608	475.959
MCC_005200	5.73	[M+2H] ²⁺	[M+3H] ³⁺	596.247

【 0 2 5 3 】

【表 2 9】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
		895.6	C85H116Cl2N13O25 596.2522	
MCC_005201	5.03	[M+2H] ²⁺ 1023.2	[M+4H] ⁴⁺ C97H141Cl2N17O27 511.4884	511.486
MCC_005202	5.37	[M+2H] ²⁺ 879.8	[M+3H] ³⁺ C83H112Cl2N13O25 586.9084	586.906
MCC_005203	5.56	[M+2H] ²⁺ 886.7	[M+3H] ³⁺ C84H114Cl2N13O25 591.5803	591.577
MCC_005222	6.56	[M+2H] ²⁺ 1221.4	[M+4H] ⁴⁺ C86H116Cl2N13O27 610.913	610.9155
MCC_005223	6.56	[M+2H] ²⁺ 1230.7	[M+4H] ⁴⁺ C87H118Cl2N13O27 615.589	615.5874
MCC_005224	8.25	[M+2H] ²⁺ 1259.4	[M+4H] ⁴⁺ C90H124Cl2N13O27 629.603	629.603
MCC_005225	5.64	[M+2H] ²⁺ 981.2	[M+4H] ⁴⁺ C92H129Cl2N15O28 490.462	490.4622
MCC_005226	6.07	[M+2H] ²⁺ 988.2	[M+4H] ⁴⁺ C93H131Cl2N15O28 493.968	493.9661
MCC_005361	5.25	[M+2H] ²⁺ 977.7	[M+4H] ⁴⁺ C93H125Cl2N15O27 488.4556	488.457
MCC_005362	4.90	[M+2H] ²⁺ 950.9	[M+4H] ⁴⁺ C88H114Cl3N15O26 475.4276	475.427
MCC_005363	4.89	[M+2H] ²⁺ 942.9	[M+4H] ⁴⁺ C89H123Cl2N15O26 471.9530	471.951

【 0 2 5 4 】

【表 3 0】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_005364	5.22	[M+2H] ²⁺ 979.4	[M+4H] ⁴⁺ C94H119Cl2N15O27 489.9439	489.943
MCC_005365	4.97	[M+2H] ²⁺ 963.6	[M+4H] ⁴⁺ C91H121Cl2N15O27 481.4478	481.446
MCC_005388	4.72	[M+2H] ²⁺ 944.9	[M+4H] ⁴⁺ C87H119Cl2N15O28 472.9426	472.944
MCC_005481	7.32	[M+2H] ²⁺ 907.7	[M+3H] ³⁺ C85H116Cl2N15O25 605.586	605.5876
MCC_005482	6.33	[M+2H] ²⁺ 986.5	[M+4H] ⁴⁺ C91H129Cl2N19O26 493.47	493.4678
MCC_005483	4.17	[M+2H] ²⁺ 965.7	[M+4H] ⁴⁺ C91H129Cl2N15O27 483.464	483.4634
MCC_005484	7.50	[M+2H] ²⁺ 928.5	[M+3H] ³⁺ C88H120Cl2N15O25 618.932	618.9313
MCC_005485	5.47	[M+2H] ²⁺ 971.6	[M+4H] ⁴⁺ C93H131Cl2N15O26 485.971	485.9686
MCC_005486	5.40	[M+2H] ²⁺ 971.7	[M+4H] ⁴⁺ C91H129Cl2N17O26 486.468	486.4662
MCC_005487	5.40	[M+2H] ²⁺ 973.1	[M+4H] ⁴⁺ C91H129Cl2N17O26 486.469	486.4662
MCC_005488	5.86	[M+2H] ²⁺ 914.5	[M+3H] ³⁺ C88H120Cl2N13O25 609.594	609.596
MCC_005489	6.23	[M+2H] ²⁺ 978.2	[M+4H] ⁴⁺ C94H133Cl2N15O26 489.474	489.4725

10

20

30

40

【表 3 1】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
MCC_005501	1.54	[M+2H] ²⁺ 998.4	[M+4H] ⁴⁺ C94H125C12N15O29 499.4531	499.4530
MCC_005502	1.52	[M+2H] ²⁺ 979.4	[M+4H] ⁴⁺ C92H127C12N15O28 489.9583	489.9559
MCC_005503	1.76	[M+2H] ²⁺ 1007.4	[M+4H] ⁴⁺ C96H135C12N15O28 503.9739	503.9762
MCC_005504	1.69	[M+2H] ²⁺ 1012.4	[M+4H] ⁴⁺ C96H129C12N15O29 506.4609	506.4623
MCC_005505	1.51	[M+2H] ²⁺ 986.5	[M+4H] ⁴⁺ C91H118C13N15O28 493.4329	493.4313
MCC_005506	1.62	[M+2H] ²⁺ 1002.4	[M+4H] ⁴⁺ C94H133C12N15O29 501.4687	501.4697
MCC_005507	3.30	[M+2H] ²⁺ 1022.70	[M+4H] ⁴⁺ C94H133C12N19O28 511.4731	511.4728
MCC_005530	3.81	[M+2H] ²⁺ 944.50	[M+3H] ³⁺ C88H120C12N15O27 629.5946	629.594
MCC_007219	5.55	[M+2H] ²⁺ 936.8	[M+3H] ³⁺ C87H109C13N13O27 624.2202	629.2196
MCC_007221	5.89	[M+2H] ²⁺ 965.3	[M+3H] ³⁺ C93H114C12N13O28 643.5752	643.5736
MCC_007328	11.54	[M+2H] ²⁺ 963	[M+3H] ³⁺ C93H128C12N13O27 642.9468	642.9471
MCC_007330	9.16	[M+2H] ²⁺ 957.4	[M+3H] ³⁺ C92H128C12N13O27 638.9474	638.9474

10

20

30

40

【表 3 2】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
			638.9468	
MCC_007336	7.06	[M+2H] ²⁺ 901.8	[M+3H] ³⁺ C84H114Cl2N15O25 600.9157	600.9170
MCC_007337	7.95	[M+2H] ²⁺ 916.3	[M+3H] ³⁺ C86H118Cl2N15O25 610.2595	610.2574
MCC_007338	7.93	[M+2H] ²⁺ 901.4	[M+3H] ³⁺ C86H118Cl2N13O25 600.9241	600.9260
MCC_007339	7.94	[M+2H] ²⁺ 909.4	[M+3H] ³⁺ C87H120Cl2N13O25 605.5960	605.5964
MCC_007340	8.10	[M+2H] ²⁺ 914.5	[M+3H] ³⁺ C88H122Cl2N13O25 610.2678	610.2680
MCC_007379	9.26	[M+2H] ²⁺ 965.8	[M+3H] ³⁺ C92H126Cl2N13O28 643.6065	643.6089
MCC_007385	3.50	[M+2H] ²⁺ 937.6	[M+3H] ³⁺ C87H118Cl2N15O27 624.9227	624.9202
MCC_007386	3.90	[M+2H] ²⁺ 937.4	[M+3H] ³⁺ C89H122Cl2N13O27 624.9311	624.9307
MCC_007387	4.20	[M+2H] ²⁺ 965.90	[M+3H] ³⁺ C91H126Cl2N15O27 643.6103	643.6127
MCC_007388	9.06	[M+2H] ²⁺ 951.90	[M+3H] ³⁺ C91H127Cl2N13O27 634.2749	634.2765
MCC_007407	1.98	[M+2H] ²⁺ 915.20	[M+3H] ³⁺ C88H106Cl2N13O26 610.2244	610.2239
MCC_007408	3.64	[M+2H] ²⁺	[M+3H] ³⁺	602.2125

【0 2 5 7】

【表 3 3】

化合物 番号	HPLC 保持時間 (分)	MS (ES) m/z	HRMS (ES) m/z	
			計算値	実測値
		903.40	C83H101Cl2F3N13O25 602.2115	
MCC_007409	2.72	[M+2H] ²⁺ 888.90	[M+3H] ³⁺ C84H103Cl2N14O25 592.5526	592.5552
MCC_007410	3.35	[M+2H] ²⁺ 908.6	[M+3H] ³⁺ C87H105Cl2N14O25 605.2245	605.2244
MCC_007412	7.11	[M+2H] ²⁺ 929.8	[M+3H] ³⁺ C88H106Cl2N15O26 619.5598	619.5601
MCC_007413	7.30	[M+2H] ²⁺ 965.8	[M+3H] ³⁺ C91H110Cl2N15O28 643.5668	643.5656

10

20

【0 2 5 8】

抗菌活性の決定

化合物の抗菌活性を、スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) (MRSA ATCC 43300、GISA NRS17、VISA NRS1、MRSA 臨床分離株、ダプトマイシン耐性臨床分離株)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) (MDR ATCC 700677)、エンテロコッカス・

30

【0 2 5 9】

全化合物を、1 mM濃度のストック溶液から160 µg/ml水溶液に調製した。

【0 2 6 0】

MICアッセイ：

化合物を、標準的な抗生物質と共に、96ウェルノンバインディングサーフェイスプレート (NBS, Corning) のウェルにわたって連続的に2倍希釈した。標準は64 µg/ml～0.03 µg/mlであり、化合物は8 µg/ml～0.003 µg/mlであり、最終体積はウェルあたり50 µLであった。グラム陽性細菌を、ミュラー (Muller) ヒント

40

【0 2 6 1】

MBCアッセイ：

最小殺菌濃度 (MBC) を決定するために、MIC値を決定した後に、30 µlのレサ

50

ズリン（0.01%）を、96ウェルプレート各ウェルに加えた。次いで、化合物を37℃でさらに18～24時間インキュベートした。青く発色したウェルは死んだ微生物を示し、ピンクの発色のあるウェルは生きている微生物を示す。MBC値は、青い発色のウェルの最低濃度により決定した。

【0262】

検出及び分析：

MICを24時間のインキュベーションで目視で決定し、MICを、インキュベーション後に増殖が全く見られない最低濃度と定義した。MICとMBCの両方を、目視検査のみで決定した。

【0263】

10

生物学的結果のまとめ

上記で測定された抗菌活性を、3つの代表的な細菌株に対して以下の表にまとめる。

【0264】

【表 3 4】

表4:化合物の最小発育阻止濃度(MIC)

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (<i>Staph. aureus</i>) ATCC43300	S. ニューモニエ (<i>S. pneumoniae</i>) ATCC 700677	E. フェシウム (<i>E. faecium</i>) ATCC51559
MCC_000080	xxx	xxx	x
MCC_000174	xxxxx	xxxxx	x
MCC_000194	xxx	xxx	x
MCC_000214	xxx	xxx	x
MCC_000217	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000223	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000224	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000225	xxx	xxx	x
MCC_000226	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000227	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000228	xxxxxx	xxxxxx	xxxx
MCC_000229	xxxxx	xxx	xxxx
MCC_000230	xxxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000231	xx	xx	x
MCC_000292	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000309	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000310	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000316	xxxxxx	xxxxxx	xxxx
MCC_000343	xxxxxx	xxxxxx	xxxx
MCC_000344	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000345	xxxxxx	xxxxxx	xxxx
MCC_000346	xxxxx	xxxxx	x
MCC_000347	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_000348	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000349	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000350	xxxxxx	xxxxxx	xxx

10

20

30

40

【表 3 5】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (Staph. aureus) ATCC43300	S. ニューモニエ (S. pneumoniae) ATCC 700677	E. フェシウム (E. faecium) ATCC51559
MCC_000367	xxxx	xxx	x
MCC_000380	xxxx	xxxxx	
MCC_000381	xxx	xx	x
MCC_000453	xxxx	xxxx	xx
MCC_000455	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000489	xx	xxx	x
MCC_000490	xxxx	xxxxx	x
MCC_000491	xxx	xxx	x
MCC_000492	xxxxx	xxxxxx	x
MCC_000493	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000494	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000495	xxxx	xxxxx	xxx
MCC_000496	xxxx	xxx	x
MCC_000497	xxx	xxx	xxx
MCC_000498	xx	xx	x
MCC_000499	xxxx	xxxx	xx
MCC_000500	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000501	xxxx	xxxxx	x
MCC_000502	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000503	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000504	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000505	xxx	xx	x
MCC_000506	xxx	xxx	x
MCC_000507	xxx	xxx	x
MCC_000508	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000509	xxxx	xxxxx	xx
MCC_000510	xxxx	xxxxxx	xx
MCC_000511	xxxxx	xxxxx	xxx

【表 3 6】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (Staph. aureus) ATCC43300	S. ニューモニエ (S. pneumoniae) ATCC 700677	E. フェシウム (E. faecium) ATCC51559
MCC_000512	xxx	xxx	x
MCC_000513	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000514	xxx	xxx	x
MCC_000515	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000516	xxxxxxx	xxxxxx	x
MCC_000517	xxxxx	xxxxxxx	xxx
MCC_000518	xxx	xxx	x
MCC_000519	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000520	xxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000521	xxx	xxx	x
MCC_000522	xx	xx	x
MCC_000523	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000546	xxx	xxx	x
MCC_000547	xxx	xxx	x
MCC_000601	x	x	x
MCC_000602	xxxxxx	xxxxxx	xxxxx
MCC_000603	xxx	xxx	x
MCC_000604	xx	xx	x
MCC_000605	xxxxx	xxx	x
MCC_000606	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000607	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000627	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000628	xxxxx	xxxxx	x
MCC_000629	xx	xx	x
MCC_000630	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_000635	xxxxxx	xxxxxx	xxxxxx
MCC_000647	xxx	xxx	x
MCC_000648	xxxxxx	xxxxxx	xxx

【表 3 7】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロкокカス・ アウレウス (Staph. aureus) ATCC43300	S. ニューモニエ (S. pneumoniae) ATCC 700677	E. フェシウム (E. faecium) ATCC51559
MCC_000649	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_000650	xxxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000651	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_000652	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000653	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000654	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_000655	xxxxx	xxxxx	x
MCC_000656	x	x	x
MCC_000657	x	x	x
MCC_000736	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000737	xxxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000742	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000744	xxx	xxx	x
MCC_000764	xx	xx	x
MCC_000766	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000767	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000768	xxxxxx	xxxxxx	x
MCC_000769	x	x	x
MCC_000770	x	x	x
MCC_000771	x	x	x
MCC_000772	x	x	x
MCC_000773	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000774	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000775	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000776	xxxxx	xxx	xx
MCC_000777	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000778	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000779	xxxxxx	xxxxxx	xxx

【表 3 8】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (Staph. aureus) ATCC43300	S. ニューモニエ (S. pneumoniae) ATCC 700677	E. フェシウム (E. faecium) ATCC51559
MCC_000782	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_000783	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000784	xxxxxx	xxxxxx	xxxxx
MCC_000785	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000786	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000787	xxxxxx	xxxxx	xxx
MCC_000903	xxxxx	xxxxx	x
MCC_000904	x	x	x
MCC_000924	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000925	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000926	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000927	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000928	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000929	xxx	xxx	xx
MCC_000930	x	x	x
MCC_000931	xx	xx	xxx
MCC_000936	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000937	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000938	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_000939	xxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000940	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_000974	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000975	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000976	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000977	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000978	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000979	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_000980	xxxxxx	xxxxxx	xxx

【表 3 9】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (Staph. aureus) ATCC43300	S. ニューモニエ (S. pneumoniae) ATCC 700677	E. フェシウム (E. faecium) ATCC51559
MCC_000981	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_004812	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004815	xxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_004817	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004818	xxxxx	xxxxx	xxx
MCC_004819	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004820	xxxxx	xxx	x
MCC_004821	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004822	xxx	xx	x
MCC_004823	xx	xx	x
MCC_004825	xxxxx	xxx	xxx
MCC_004827	xxxxx	xxx	x
MCC_004828	xxxxx	xxx	x
MCC_004829	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004830	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004831	xxxxx	xxx	xx
MCC_004832	xxxxx	xxx	xx
MCC_004833	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_004901	xxx	xx	x
MCC_004921	xxxxx	xxxxx	x
MCC_004965	xxx	xxx	x
MCC_004966	xxx	xxx	x
MCC_005041	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005042	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_005043	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_005044	xxxxxx	xxxxxx	xxx
MCC_005061	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005062	xxxxx	xxxxx	x

【表 4 0】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロкокカス・ アウレウス (<i>Staph. aureus</i>) ATCC43300	S. ニューモニエ (<i>S. pneumoniae</i>) ATCC 700677	E. フェシウム (<i>E. faecium</i>) ATCC51559
MCC_005063	xxxxxx	xxxxxx	xx
MCC_005064	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005066	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005084	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005085	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005121	xxx		
MCC_005122	xxxxx	xxx	x
MCC_005123	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005124	xxx	xxx	x
MCC_005125	xxx	xxxxx	x
MCC_005126	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005141	xxxxx	xxx	x
MCC_005145	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005146	xxx	xxx	x
MCC_005161	xxxxx	xxx	x
MCC_005162	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005163	xxxxxx	xxxxx	x
MCC_005164	xxx	xxx	x
MCC_005165	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005166	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005181	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_005182	xxxxxx	xxxxx	xx
MCC_005183	xxx	xxx	x
MCC_005194	xxx	xxx	x
MCC_005196	xxx	xxx	xx
MCC_005198	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005199	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005200	xxxxx	xxxxx	xx

【表 4 1】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (<i>Staph. aureus</i>) ATCC43300	S. ニューモニエ (<i>S. pneumoniae</i>) ATCC 700677	E. フェシウム (<i>E. faecium</i>) ATCC51559
MCC_005201	xxxx	xxxx	xx
MCC_005202	xxx	xxx	x
MCC_005203	xxx	xxx	x
MCC_005222	xx	xx	x
MCC_005223	xxx	xx	x
MCC_005224	xxxx	xxxx	xx
MCC_005225	xx	xx	x
MCC_005226	xxx	xxx	x
MCC_005361	xxxx	xxxx	xx
MCC_005362	xxx	xxx	xx
MCC_005363	xxx	xxx	x
MCC_005364	xxxxx	xxxx	xx
MCC_005365	xxx	xxx	x
MCC_005388	xx	x	x
MCC_005481	xxxxx	xxxx	x
MCC_005482	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005483	xxxx	xxxx	x
MCC_005484	xxxxx	xxxxx	x
MCC_005485	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_005486	xxxxx	xxxx	xx
MCC_005487	xxxxx	xxxx	xxx
MCC_005488	xxxx	xxxx	xx
MCC_005489	xxxx	xxxx	xx
MCC_005501	xx	xx	x
MCC_005502	xx	xx	x
MCC_005503	xxxx	xxxx	xx
MCC_005504	xxx	xxx	x
MCC_005505	xx	xx	x

【表 4 2】

化合物	MIC (mg/L)		
	x = >4, xx = 1-4, xxx = 0.1 - <1, xxxx = 0.01 - <0.1, xxxxx = < 0.01		
	スタフィロコッカス・ アウレウス (Staph. aureus) ATCC43300	S. ニューモニエ (S. pneumoniae) ATCC 700677	E. フェシウム (E. faecium) ATCC51559
MCC_005506	xxx	xxx	x
MCC_005507	xxxx	xxxx	x
MCC_005530	xxxx	xxx	x
MCC_007219	xx	x	x
MCC_007221	xxx	xx	x
MCC_007328	xxx	xxx	x
MCC_007330	xxx	xxx	x
MCC_007337	xxxxx	xxxxx	xx
MCC_007338	xxx	xxx	x
MCC_007339	xxxx	xxxx	xx
MCC_007340	xxxxx	xxxx	xx
MCC_007379	xx	xx	x
MCC_007385	xxx	xxx	x
MCC_007386	xx	xx	x
MCC_007387	xxxx	xxxx	x
MCC_007388	xxx	xx	x
MCC_007407	xxxx	xxxx	x
MCC_007408	xxxx	xxx	x
MCC_007409	xxx	xxx	x
MCC_007410	xxx	xxx	x
MCC_007412	xxxx	xxxx	x
MCC_007413	xxx	xxx	x

【0 2 7 3】

ヒト血漿中の化合物の安定性

ヒト血漿安定性アッセイを、Di, L.;Kerns, E. H.;Hong, Y.;Chen, H. Development and application of high throughput plasma stability assay for drug discovery(International Journal of Pharmaceutics 2005, 297, 110-119、改変あり)に記載の方法に従って実施した。

【0 2 7 4】

簡単に言うと、試験化合物(20 μM)を1 mMストック溶液から調製した。ヒト血漿試料(200 μl)を、使用前に、160 μlのリン酸緩衝食塩水(PBS、pH 7.

10

20

30

40

50

4) で 50 % v / v の濃度に希釈した。次いで、溶液をボルテックスにかけ、37℃の振とう器に置き、10分間穏やかに振とうした。次いで、40 µl の試験化合物を血漿試料に加え、ボルテックスにかけた。反応時間 t = 0 時間で、50 µl の試料を直ちにエッペンドルフチューブに移し、150 µl の冷アセトニトリルでクエンチした。残りの血漿溶液をインキュベートし、37℃で振とうした。他の試料を、0、1、3、6、及び24時間の時点で回収し、そのために50 µl のアリコートを除き、150 µl の冷アセトニトリルでクエンチした。全試料を4℃の冷蔵庫に10分間置き、次いで3000 rpmで15分間遠心分離した。上清(100 µl)をLCMS分析用のガラスバイアルインサートに移した。0時間の時点での試料に対する、各個別の時点で残っている試験化合物のパーセンテージを報告した。

10

【0275】

プロトコル：

化学薬品：DMSO、アセトニトリル、及びリン酸緩衝食塩水(PBS pH 7.4、等張性)。

血漿：ヒト血漿(貯蔵された正常なヒト血漿ヘパリン抗凝固剤50 mL (IPLA-2N-04ロットIR09-1001、元々はInnovative Research製であり、BioCoreにより輸入された)。

消耗品：エッペンドルフチューブ(ユーカトロピン及びバンコマイシン)、低結合エッペンドルフチューブ(化合物用)、及びAgilentガラスHPLCバイアル及びインサート。

20

装置：37℃振とう器、ボルテクサー、遠心分離機、及びLC-MS。

ストック溶液：

全化合物は100%の水中(20 µMに等しい400 µLアッセイ体積中の40 µL)

ユーカトロピン：100% DMSO中300 µg / mL (23 µMに等しい400 µLアッセイ体積中の10 µL)。

【0276】

血漿安定性アッセイ手順

緩衝液のみの対照試料の調製：

化合物：40 µL のバンコマイシン誘導体溶液を、それぞれエッペンドルフチューブ中の160 µL のPBS (pH 7.4) に加えた。600 µL の冷アセトニトリルを加え、チューブをボルテックスにかけ、LC-MS分析用のガラスバイアルに移した。

30

【0277】

50%血漿とPBS緩衝液の時間0、1、3、6、及び24時間での血漿安定性プロトコル：

ユーカトロピン：200 µL の血漿と190 µL の緩衝剤をボルテックスにかけ、37℃で10分間振とうした。次いで、10 µL のユーカトロピン溶液を加え、チューブをボルテックスにかけた。50 µL のアリコート直ちにエッペンドルフチューブに移し、150 µL の冷アセトニトリルを加え、チューブを4℃の冷蔵庫に10分間移した。次いで、残りの血漿溶液をインキュベーターに移し、37℃で振とうした。チューブを冷蔵庫から取り出し、3000 rpmで15分間遠心分離し、100 µL の上清をLC-MS分析用のガラスバイアルインサートに移した。50 µL のアリコートを、上記の通り、1、2、3、6、及び24時間で処理し、5 µL を、分析のためにトリプル四重極MSシステムに注入した。

40

バンコマイシン誘導体：200 µL の血漿と160 µL の緩衝剤をボルテックスにかけ、37℃で10分間振とうした。次いで、40 µL の化合物を加え、試料を上記の通り処理した。

【0278】

【表 4 3】

表5: 50%ヒト血漿との24時間のインキュベーション後に残っている化合物

化合物		50%ヒト血漿中のインキュベーション後に残っている化合物の%				
		0時間	1時間	3時間	6時間	24時間
MCC_000095	バンコマイシン	100	176	145	149	65
MCC_000080	nC10CO-K-K (Vanc) -OH	100	101	101	100	89
MCC_000082	nC10CO-GSKKK-K (Vanc) -OH	100	136	252	241	73
MCC_000199	nC13CO-GSKKKC (SEtNH-Vanc) -OH	100	119	nd	82	18
MCC_000214	(4-PhO-PhCO) -KK-K (Vanc) -OH	100	101	nd	107	111
MCC_000217	(4-PhO-PhCO) -K (4-PhO-PhCO) -KK-K (Vanc) -OH	100	107	nd	103	99
MCC_000223	nC13CO-KKK-K (Vanc) -OH	100	174	164	170	139
MCC_000535	nC13CO-KKK-C (SS-nEt-NH-Vanc) -OH	100	77	64	51	3
MCC_000226	nC13CO-KKG-NHC2NH-Vanc	100	98	137	85	87
MCC_000227	nC13CO-kkG- NHC2NH -Vanc	100	102	102	93	94
MCC_000229	nC10CO-KKK-K (Vanc) -OH	100	87	87	83	93

【0 2 7 9】

グルタチオン存在下での化合物の安定性

生理学的濃度のグルタチオンの存在下での化合物の安定性を以下のプロトコルに従って評価した：20 μ Lの1 mMの試験化合物のストック溶液を、プラスチックHPLCインサート中の180 μ Lのグルタチオン（還元型）PBS溶液に加え、溶液に、100 μ Mの化合物及び5 mMか0.5 mMのいずれかのグルタチオンの最終濃度を与えた。試料をHPLCサンプリングラックに置き、1時間に1回の間隔で10時間までサンプリングした。注入の直前に試料を調製するように注意を払った。次いで、化合物の減少に関して、UV面積を時間に対してプロットした。0時間での総バンコマイシン誘導体に対して、パーセンテージをプロットした。結果を図1に示す。

【0 2 8 0】

マウス中の化合物の薬物動態プロファイル

インビボ実験アッセイ：体重が25～35 gの7～9週齢の雄のCD1マウス（SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Shanghai, China）を、試験に使用する前におよそ3日間順化させた。動物を、National Research CouncilのGuide for the Care and Use of Laboratory Animalsに従って、順化及びインライフ試験の間群飼する。温度及び相対湿度を毎日モニターしながら、動物室の環境を制御する（目標条件：温度18～26℃、相対湿度30～70%、12時間人工光及び12時間暗がり）。製剤投与の前およそ16時間、動物に餌を与えず、次いで投薬の4時間後にCertified Rodent Diet（カタログ番号M-01 F、Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.）に自由にアクセスさせた。水を、動物に自由に与える前に、オートクレーブにかける。化合物の製剤を、投薬日の朝に調製した。IV群の製剤を、動物に投薬する前に、0.22 μ mのフィルターで濾過した。用量製剤調製の後に、二連の50 μ Lアリコート、用量確認のために各用量製剤から除いた

。

【0281】

試験した各化合物に関して、3匹のマウスには、 2 mg/kg の投与量（遊離塩基濃度に基づく）を与え、投与体積 2 ml/kg で、 1 mg/mL の脱イオン水中に製剤された試験物品を使用して、施設のSOPに従い尾静脈により各動物に投与して静脈内に（IV）投薬した。追加の3匹のマウスには、 10 mg/kg の投与量を与え、 5 ml/kg の投与体積で、 2 mg/mL の脱イオン水中に製剤された試験物品を使用して、施設のSOPに従い各動物の背中に皮下ボラスにより各動物に投与して皮下に（SC）投薬した。

【0282】

全動物を、最後の試験時点で安楽死させた（ $100\%\text{ CO}_2$ を、動物ボックスに導入した）。 10

【0283】

試料回収：血漿試料を、各用量投与の後、以下の目標時間で回収した：

IVサンプリング時点（投薬後の時間）：0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、24。

SCサンプリング時点（投薬後の時間）：0、0.25、0.5、1、2、4、8、24

。

【0284】

最初のいくつかの時点では、およそ $30\text{ }\mu\text{L}$ の血液を、顎下腺又は伏在静脈を介して得た。最後の時点では、マウスが麻酔にかかっている間に（ $100\%\text{ CO}_2$ を動物ボックスに導入）、心臓穿刺により試料を得た。全血液試料を、 $2\text{ }\mu\text{L}$ の K2-EDTA （ 0.5 M ）を抗凝固剤として含む予冷したプラスチックマイクロ遠心チューブに移し、遠心分離まで濡れた氷上に置いた。収集した血液試料を、回収の30分以内に、 $7,000\text{ rpm}$ 、 4°C で約10分間遠心分離した。遠心分離後、血漿を、あらかじめラベルを貼り予冷した別のポリプロピレンマイクロ遠心チューブに移し、次いで、ドライアイス上で急速冷凍し、LC/MSMS分析まで $-70\pm 10^\circ\text{C}$ で保存した。 20

【0285】

試料分析：

投薬製剤確認：製剤のアリコートを、二連で各用量製剤の中心の位置で収集した。LC-UV法を、6つの校正標準からなる校正曲線により開発した。用量製剤試料中の試験化合物の濃度を、LC-UV法により決定した。分析単位の受入基準：6つの校正標準のうち少なくとも5つが、正常値の 20% 以内でなくてはならない。 30

【0286】

血漿試料：試験に使用した動物血漿中の試験物品の定量的な決定のためのLC-MS/MS法を、内部標準により決定した。マウス血漿中の化合物のベンチトップ安定性を、中QCの濃度で、三連で、0、2時間に、室温で決定した。安定性を、 $T2/T0$ 試料の平均ピーク面積比を利用して決定した。平均ピーク面積比が $80\%\sim 120\%$ 以内である場合、血漿中の試験物品は、室温で2時間安定であると考えられる。標準曲線は、 3 ng/mL 以下の目標LLOQで、LC-MS/MS法の8つの非ゼロ校正標準からなる。1セットのQC試料は、3つの濃度レベル（低、中、及び高）からなる。試料分析を、1セットの校正標準及び2セットのQC試料と同時に、LC-MS/MS法を利用して実施した。血漿バイオ分析単位の受入基準：最低で6つの校正標準が、その公称濃度の $\pm 20\%$ 以内に逆算され；且つ6つのQC試料のうち最低4つが、その公称濃度の $\pm 20\%$ 以内に逆算される。分析物干渉：単一のブランクマトリックス中の平均計算濃度がLLOQの 0.5 倍以下でなくてはならない。キャリアオーバー：最高標準注入の直後の単一のブランクマトリックス中の平均計算キャリアオーバー濃度はLLOQ以下でなくてはならない。 40

【0287】

データ分析：個別の動物の血漿濃度対時間データを、WinNonLinノンコンパートメントモデル（Phoenix WinNonlin 6.2.1, Pharsight, Mountain View, CA）により分析した。

薬物動態パラメーター C_0 、 $T_{1/2}$ 、 CL 、 Vdss 、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_0 50

—last、AUC0—inf、%F、MRT0—last、MRT0—inf、及び血漿濃度対時間プロファイルのグラフを誘導し、図2に表す。

【0288】

ネズミ大腿部感染モデルにおける化合物の効能

概要：成体（8週齢）の雌のCD1マウスを、感染の4日前及び1日前の2回のシクロホスファミドの注射により、好中球減少にさせた。10⁵ cfu MRSA（Strain ATCC 43300）の接種物を、全マウスの左右両方の大腿部に筋肉内注射した。感染開始の2時間後に、食塩水、バンコマイシン、又は本発明の化合物を、腰部に皮下注射した。さらに2時間後、50 µLの血液試料を、尾部の出血から得て、抗生物質化合物の存在に関して分析した。感染後24時間で、マウスを安楽死させ、追加の血液試料を化合物分析のために回収した。次いで、大腿部を取り除き、秤量し、一定体積の食塩水中でホモジナイズした。ホモジネート溶液を濾過し、希釈し、寒天プレートの上に播種し、それを一晚37℃でインキュベートした。コロニー数を利用して、大腿部ホモジネート中のcfu、cfu／大腿部、及びcfu／大腿部のgに到達した。

10

【0289】

化合物調製：シクロホスファミド水和物（Sigma）を滅菌食塩水に溶解させて30 mg／mLの濃度にした。同様に、バンコマイシン（Sigma）及びMCC化合物も滅菌食塩水に溶解させて、それぞれ60 mg／mL及び18.5 mg／mLの最終濃度にした。全化合物を低結合エッペンドルフチューブ中に調製し、使用まで-20℃に保った。

20

【0290】

インビボ実験アッセイ：8週齢の雌の非近交系CD1マウス（UQBR—AIBN）を、実験感染の4日前（150 mg／kg）及び1日前（100 mg／kg）の2回のシクロホスファミド腹腔内注射により好中球減少にした。MRSAを使用する感染モデルを、食塩水中の対数増殖早期細菌MRSA懸濁液（およそ2×10⁶ cfu／mL）50 µLの両大腿部筋肉への筋肉内注射により確立した。2時間後、バンコマイシン（200 mg／kg）又は本発明の化合物（25 mg／kg）の単回投与を、皮下注射により肩甲骨間に（首の後ろの領域）投与した。未処置の動物には、同体積の食塩水（Baxter）を与えた。マウスを、投薬の間及びその後に、正常な挙動（すなわち、身づくろい、食べること、飲むこと、睡眠、及び警戒）の徴候に関してモニターした。食塩水／抗生物質処置の2時間後、0.05 mLの血液を、尾の切断により収集した。MRSA感染の24時間後、マウスを安楽死させ、血液を、図1に概説した通り、心臓から心臓穿刺により（食塩水群）又は尾の切断により（バンコマイシン及びMCC化合物処置群）収集した。各マウスで、脚を尻と膝で切ることにより両大腿部を無菌で収集し、10 mLの冷滅菌食塩水に入れて、各大腿部の個々の重量を記録した。

30

【0291】

注射用MRSA溶液の調製：MRSA二次培養細菌分離株（ATCC 43300）を、-80℃の保管庫から取り出し、一晚（O／N）の増殖のために新たに寒天プレート上に播種した。一晚培養調製物から、単一のコロニーを10～12 mLのミュラーヒントンブロス（MHB）に希釈し、37℃で一晩にインキュベートした。100 µLの一晩二次培養物を10 mLのMHBに加えることにより対数期の二次培養物を得て、さらに2～3時間インキュベートした。最後に、細菌懸濁液のOD600値を決定し、ミリリットルあたりのコロニー形成単位（cfu／mL）を外挿した。細菌細胞懸濁液の食塩水への完全な希釈液を、洗浄（3220 x g 10分間）により得て、食塩水中のOD600を決定した。次いで、2×10⁶ cfu／mL溶液（50 µL中105 cfu／大腿部）を得るために、懸濁液を、それに応じて希釈した。

40

【0292】

注射したMRSA溶液の定量化：MRSA注射液に存在する実際のcfu／mLと、OD600読み取り値に基づき推定されたcfu／mLを相関させることができるように、MRSA注射液からの標準的なプレートカウントを実施した。そのため、10 µLの注射用MRSA懸濁剤を、10～1000倍に希釈し、各希釈液を寒天プレートに播種し、3

50

7℃で24時間インキュベートした。2×106 c f u / m Lで推定された溶液から、18 c f u / 10 μ Lが1:1000希釈で見いだされ、実際の注射用MRSA溶液に1.8×106 c f u / m Lの最終濃度を与えた。

【0293】

血清試料調製：血液試料を、食塩水／バンコマイシン／MCC処置の2時間後（尾の切断）及び22時間後（心臓穿刺又は尾の切断）に、リチウムヘパリンMicrovette（登録商標）（Sardest）を使用して、又はヘパリンコートされたシリンジを使用して採取した。全試料を4℃に保ち、10000 x gで15分間で沈降させた。血清を回収し、使用まで-80℃に保った。

【0294】

10

大腿部ホモジネート及びCFU決定：大腿部を、200 mMプローブを使用するPolytron MR2500E（全てKinematica）を利用して20000 r p mで15秒間ホモジナイズした。ホモジネート溶液を、100 μ mのポアサイズのフィルター（BD）を使用して濾過し、1 m lの濾液溶液を氷上に置き、段階希釈を手早く実施し（1:10及び1:100）、適切な普通寒天プレート（Bactolaboratories）上に播種し、37℃で一晩インキュベートした。翌日コロニーをカウントし、c f u / 大腿部及びc f u / 大腿部のグラムを、プレートカウント及び希釈係数に基づいて計算した。

【0295】

代表的な結果を、以下の表6にまとめた結果と共に図3に示す。

【0296】

20

【表 4 4】

表6: ネズミ大腿部感染モデルにおける化合物の効能

化合物	投与量 (mg/kg)	平均減少 26時間後の <u>log Δcfu MRSA/大腿部</u>
		x = 0-2 xx = 2-4 xxx = 4-6 xxxx = >6
バンコマイシン	200	xxxx
バンコマイシン	25	x
ダプトマイシン	50	xxxx
MCC_000080	25	xxxxx
MCC_000080	10	xxxx
MCC_000174	25	xxxx
MCC_000174	10	xxxx
MCC_000174	5	xxxx
MCC_000214	50	xxxx
MCC_000310	25	x
MCC_000344	25	xxxx
MCC_000347	10	xxxxx
MCC_000455	25	xxxx
MCC_000742	25	xx
MCC_004833	10	xx
MCC_004965	10	xx
MCC_004966	10	xxxxx
MCC_005084	10	xxxx
MCC_005125	10	xxxx
MCC_005145	25	xxxxx
MCC_005145	10	xxxxx
MCC_005161	10	xxxx
MCC_005162	10	xxxx
MCC_005165	10	xxxx
MCC_005166	10	xxxx
MCC_005181	10	xx
MCC_005200	10	xx

10

20

30

40

【表 4 5】

化合物	投与量 (mg/kg)	平均減少
		26時間後の <u>log Δcfu MRSA/大腿部</u> x = 0-2 xx = 2-4 xxx = 4-6 xxxx = >6
MCC_005201	10	xx
MCC_005202	10	xx
MCC_005203	10	xxx
MCC_005223	10	x
MCC_005226	10	x
MCC_005362	50	xxx
MCC_005362	10	x
MCC005363	50	xxx
MCC005364	10	xx
MCC005365	50	xx
MCC005481	10	xxx
MCC005483	10	xxx
MCC005489	10	xxx
MCC005530	10	xxx
MCC007221	10	x
MCC007336	10	xxxx
MCC007338	10	xx
MCC007407	10	xxx
MCC007412	10	x
MCC007413	10	x

10

20

30

【0298】

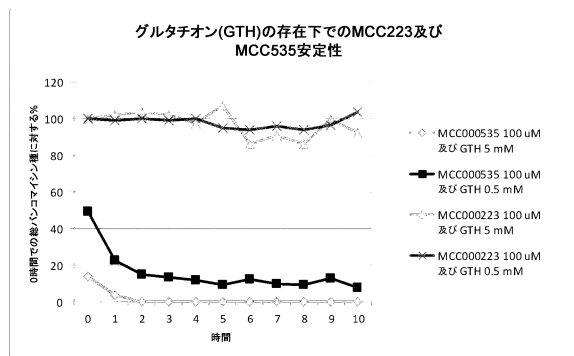
ネズミの肺感染生存モデル（S. ニューモニエ（*S. pneumoniae*））における化合物の効能

体重が 22 ± 2 gである10匹の雄の特定病原体不在ICRマウスの群を使用した。20 μ LのBHIに懸濁させたLD90～100の投与量（ 2.96×10^6 CFU/マウス）のストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）（ATCC 6301）の気管内接種により、急性肺炎を誘発させた。ビヒクル（10 ml/kg）、バンコマイシン、及び25 mg/kgの試験物質を、感染2時間後にそれぞれ皮下に投与した。死亡率を、接種後10日間毎日記録した。ビヒクル対照群に対する50パーセント以上の（ $\geq 50\%$ ）生存率の増加は、有意な抗感染活性を示す。結果を図4に表す。

40

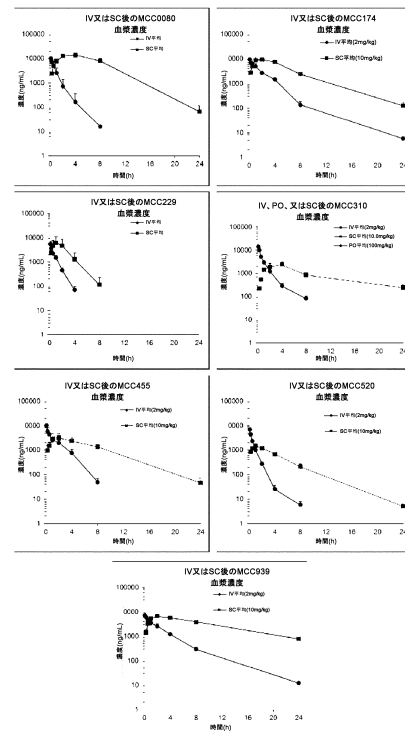
【図 1】

グルタチオン(GTH)の存在下でのS-S結合(MCC535)とC-結合(MCC223)アナログの安定性の比較

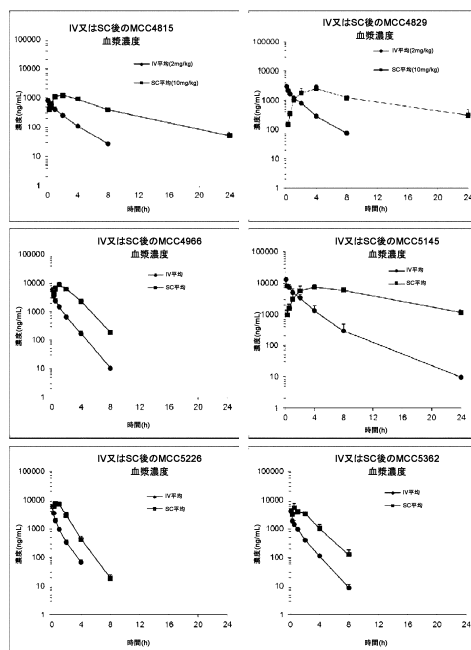


【図 2 - 1】

MCC080, MCC174, MCC229, MCC310, MCC455, MCC520, MCC939, MCC4815, MCC4829, MCC4966, MCC5145, MCC5226, 及びMCC5362の薬物動態プロファイル

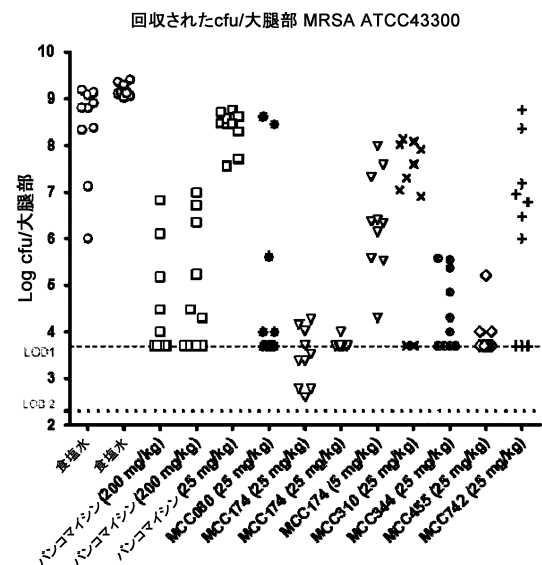


【図 2 - 2】



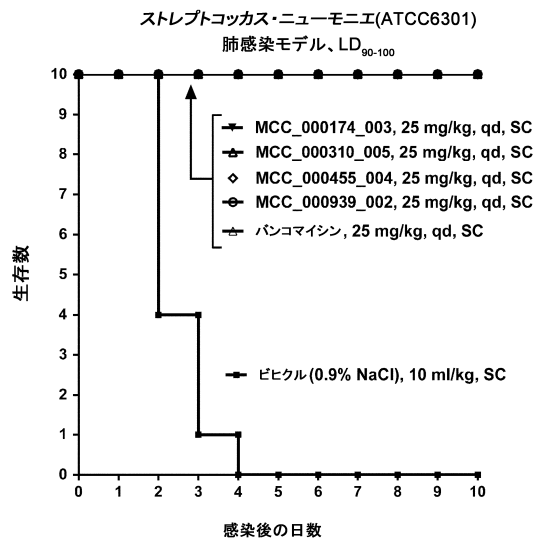
【図 3】

ネズミ大腿部感染モデルにおけるMRSAに対するMCC080, MCC174, MCC310, MCC344, MCC455, 及びMCC742の効能



【図 4】

マウス肺感染生存モデルにおけるS.ニューモニエに対するMCC174、MCC310、MCC455、及びMCC939の効能



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/62	(2017.01)	A 6 1 K 47/62
A 6 1 K 38/14	(2006.01)	A 6 1 K 38/14
A 6 1 K 38/12	(2006.01)	A 6 1 K 38/12

(72)発明者 クーパー, マシュー
オーストラリア国, クイーンズランド州 4072, ブリズベン, ザ ユニバーシティ オブ ク
イーンズランド, カーモディ ロード 306, クイーンズランド バイオサイエンス プリシン
クト

(72)発明者 ブラスコヴィッチ, マーク
オーストラリア国, クイーンズランド州 4072, ブリズベン, ザ ユニバーシティ オブ ク
イーンズランド, カーモディ ロード 306, クイーンズランド バイオサイエンス プリシン
クト

審査官 金田 康平

(56)参考文献 国際公開第2004/022101 (WO, A1)
特表2009-529530 (JP, A)
特表2002-503708 (JP, A)
特表2001-501601 (JP, A)
特表2012-506419 (JP, A)
特表2004-513132 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07K 1/00-19/00
A61K47/00-47/69
A61K38/00-38/58
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPI (S
TN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)