

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5946292号  
(P5946292)

(45) 発行日 平成28年7月6日 (2016.7.6)

(24) 登録日 平成28年6月10日 (2016.6.10)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A O 1 N 43/10 (2006.01)

A O 1 N 43/10

F

A O 1 P 3/00 (2006.01)

A O 1 P 3/00

C O 7 D 333/44 (2006.01)

C O 7 D 333/44

C S P

請求項の数 2 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2012-43480 (P2012-43480)  
 (22) 出願日 平成24年2月29日 (2012.2.29)  
 (65) 公開番号 特開2013-180952 (P2013-180952A)  
 (43) 公開日 平成25年9月12日 (2013.9.12)  
 審査請求日 平成27年1月21日 (2015.1.21)

(73) 特許権者 504137912  
 国立大学法人 東京大学  
 東京都文京区本郷七丁目3番1号  
 (73) 特許権者 501481492  
 株式会社ゲノム創薬研究所  
 東京都文京区本郷3-24-17ネクスト  
 ビル102号室  
 (74) 代理人 100125748  
 弁理士 高橋 徳明  
 (72) 発明者 関水 和久  
 東京都文京区本郷七丁目3番1号 東京大  
 学アントレプレナープラザ402号室 株  
 式会社ゲノム創薬研究所内

最終頁に続く

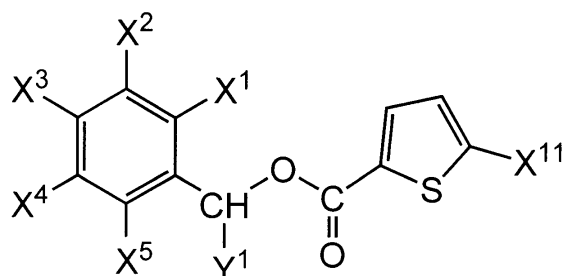
(54) 【発明の名称】 新規化合物及び該新規化合物よりなる抗菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1) で表わされ、 $ED_{50}$  が 82 以下である化合物を含有することを特徴とする感染症治療剤。

【化 1】



(1)

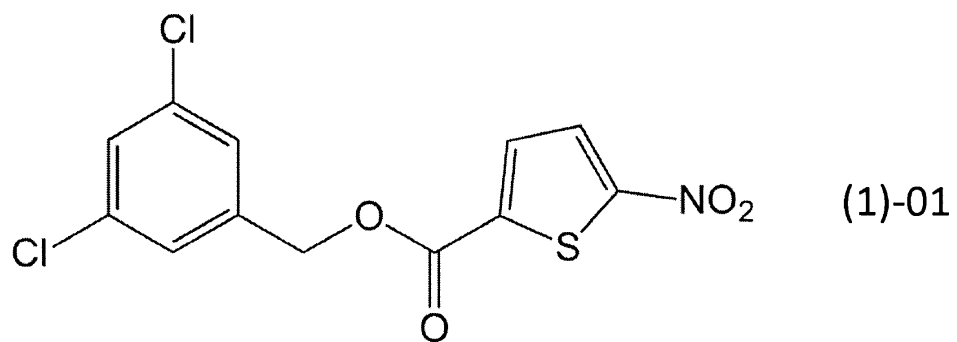
10

〔式 (1) 中、 $X^1 \sim X^5$  が、それぞれ独立に、H、F、Cl 又はメチル基であり、 $X^1 \sim X^5$  のうち少なくとも 1 個は F 又は Cl であり、 $X^1 \sim X^5$  のうちの 2 個又は 3 個が H であり、 $Y^1$  は H であり、 $X^{11}$  はニトロ基である。〕

【請求項 2】

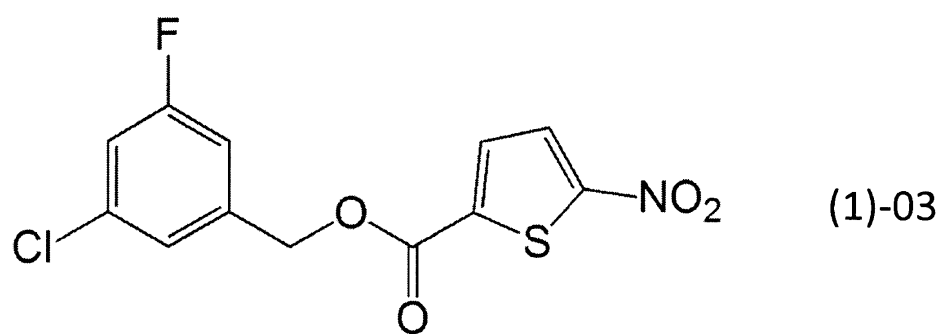
上記式 (1) で表される化合物が、下記式 (1) - 01、(1) - 03、(1) - 09、(1) - 11 又は (1) - 12 で表される化合物である請求項 1 に記載の感染症治療剤

【化 2】



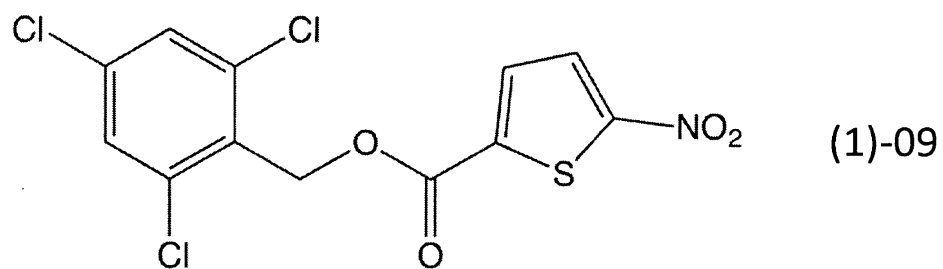
10

【化 3】



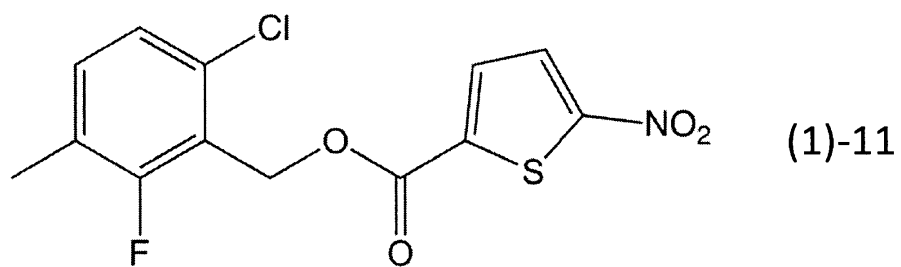
20

【化 4】



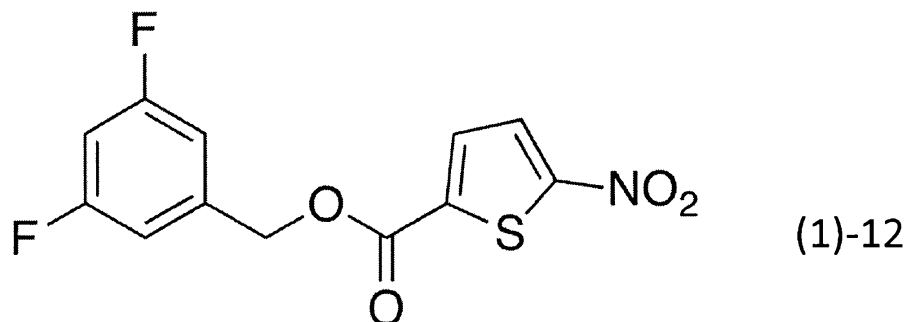
30

【化 5】



40

## 【化 6】



10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は新規化合物及び該新規化合物よりなる抗菌剤や感染症治療剤に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

新規化合物や抗菌剤の探索は活発に行なわれている。特に、抗菌剤に対する耐性菌の出現により、新規な抗菌剤の種類を増やすことが望まれている。また、耐性菌に対する作用機序が既存の抗菌剤と異なることが期待できる新規な抗菌剤の選択肢を更に増やすことも望まれている。

20

## 【0003】

更には、哺乳動物に投与したときに、該哺乳動物における体内動態が好適で、該哺乳動物の感染症を好適に治療できる実用的な抗菌剤が望まれている。

従来、最小発育阻止濃度（MIC）で評価したインビトロにおける抗菌活性を中心に抗菌剤が選択されており、治療効果を含めた評価によって抗菌剤が選択された例はほとんどなく、最後に治療効果の篩が残っているため、実用化へのハードルが高いという問題があった。

## 【0004】

30

一方、本発明者は、抗菌剤の探索に好適に用いられる、カイコ（カイコガの幼虫）を実験動物とする「カイコ黄色ブドウ球菌感染モデル」（特許文献1、2）を構築し、その検討を進めていた。

そして、本発明者は、新規な環状ペプチド化合物を見出し（特許文献3等）、それが抗菌剤として優れていることを見出し、更に、新規な化学構造を有する化合物、抗菌剤、感染症治療剤等の探索を進めていた。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0005】

【特許文献1】WO2005/116269

40

【特許文献2】特開2007-327964号公報

【特許文献3】特開2012-006917号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

本発明は上記背景技術に鑑みてなされたものであり、その課題は、種々の用途に適用可能性を有する新規な化合物を提供することにある。

また、かかる新規な化合物からなる抗菌剤を提供することにより、更には、かかる抗菌剤の中でも体内動態が良好で治療効果に優れた感染症治療剤を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

50

## 【 0 0 0 7 】

本発明者は、上記の課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、ニトロ基若しくはアルデヒド基が特定の位置に1つだけ置換したフラン環、チオフェン環又はピラゾール環を有し、該環の特定の位置に結合したカルボキシル基のエステル化合物若しくはアミド化合物が新規化合物であり、更に、例えば抗菌剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

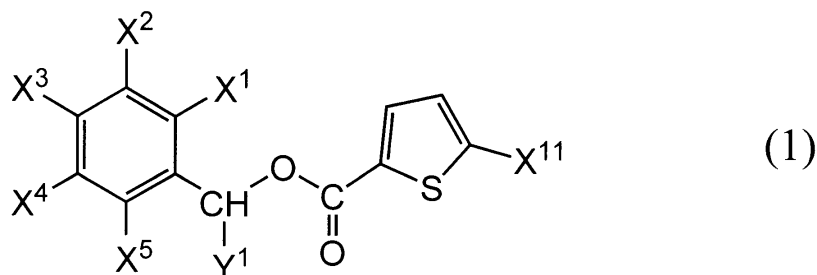
## 【 0 0 0 8 】

すなわち、本発明は、下記式(1)ないし式(7)よりなる群から選ばれた少なくとも1つの式で表わされるものであることを特徴とする化合物を提供するものである。

## 【 0 0 0 9 】

10

## 【化1】

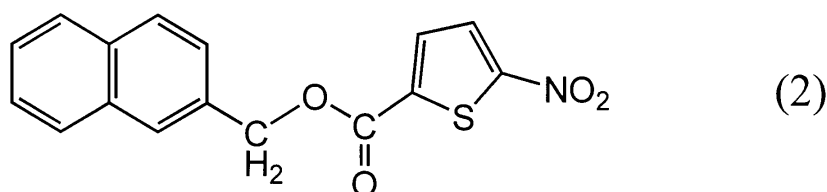


[式(1)中、 $X^1 \sim X^5$ はそれぞれ独立に、H、F、Cl、Br、メチル基、ジメチルアミノ基又はトリフルオロメトキシ基を表し、 $X^1 \sim X^5$ のうちの $n$ 個( $n$ は2、3又は4)はHであり、 $Y^1$ はH又はメチル基を表し、 $X^{11}$ はニトロ基又はアルデヒド基を表す。]

20

## 【 0 0 1 0 】

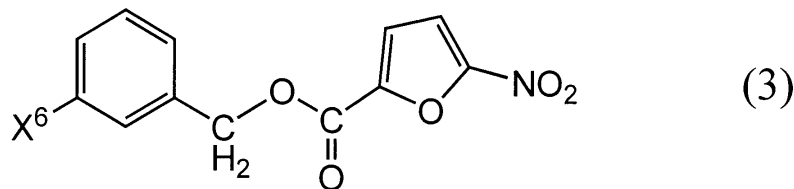
## 【化2】



30

## 【 0 0 1 1 】

## 【化3】

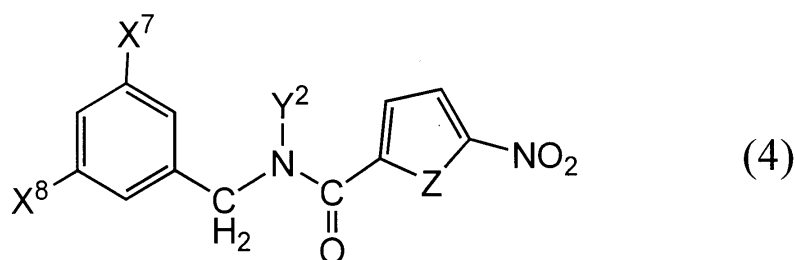


[式(3)中、 $X^6$ はCl又はBrを表す。]

40

## 【 0 0 1 2 】

## 【化4】

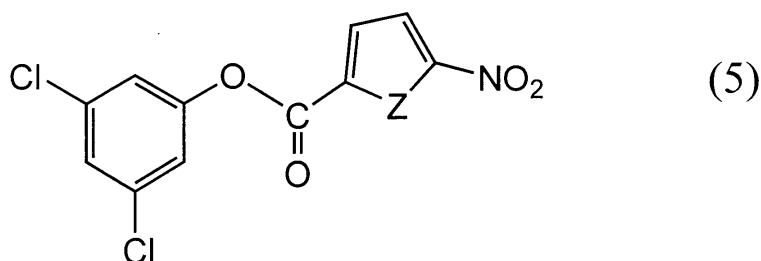


50

[ 式 ( 4 ) 中、 $X^7 \sim X^8$  はそれぞれ独立に、H 又は Cl を表し、 $Y^2$  は H 又はメチル基を表し、Z は O 又は S を表す。 ]

【 0 0 1 3 】

【 化 5 】

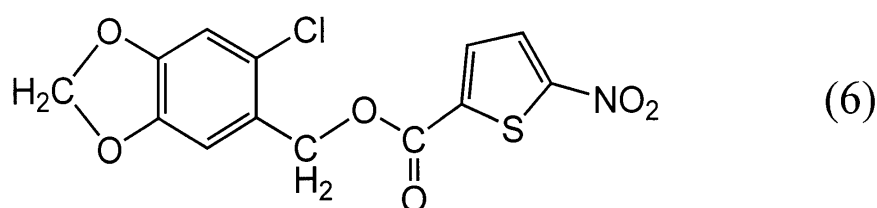


10

[ 式 ( 5 ) 中、Z は O 又は S を表す。 ]

【 0 0 1 4 】

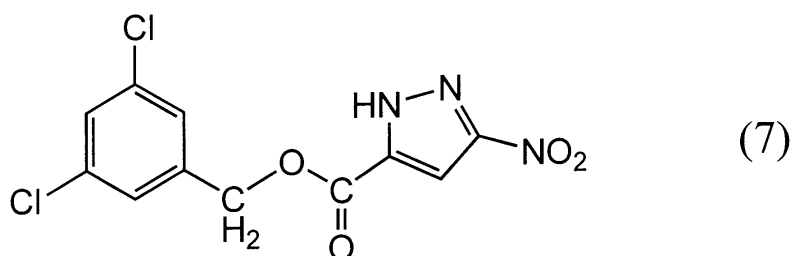
【 化 6 】



20

【 0 0 1 5 】

【 化 7 】



30

【 0 0 1 6 】

また、本発明は、上記の化合物よりなることを特徴とする抗菌剤を提供するものである。

【 0 0 1 7 】

また、本発明は、上記の化合物であって、上記式 ( 1 ) において、 $X^1 \sim X^5$  が、それぞれ独立に、H、F、Cl 又はメチル基であり、 $X^1 \sim X^5$  のうち少なくとも1個はF又はClであり、 $X^1 \sim X^5$  のうちの2個又は3個がHであり、 $Y^1$  はHであり、 $X^{11}$  はニトロ基である化合物よりなることを特徴とする感染症治療剤を提供するものである。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 8 】

本発明は、種々の用途に適用可能性を有する新規な化合物を提供する。

本発明の化合物は、黄色ブドウ球菌の最小発育阻止濃度 ( 以下、「MIC」と略記することがある ) が  $50 \mu\text{g} / \text{mL}$  以下であったことから、少なくとも抗菌剤として有用である。

【 0 0 1 9 】

更に、前記特許文献に記載の「カイコ黄色ブドウ球菌感染モデル」を用いて、哺乳類における体内動態も考慮した抗菌治療活性を評価した結果、かかる抗菌剤の中でも体内動態が良好で治療効果に優れたものがあったことから、抗菌治療剤としても有用なものがある。

【 発明を実施するための形態 】

50

## 【 0 0 2 0 】

以下、本発明について説明するが、本発明は、以下の具体的態様に限定されるものではなく、技術的思想の範囲内で任意に変形することができる。

## 【 0 0 2 1 】

本発明は、前記式(1)ないし式(7)よりなる群から選ばれた少なくとも1つの式で表わされるものであることを特徴とする化合物である。

## 【 0 0 2 2 】

「前記式(1)ないし式(7)よりなる群」から選ばれた式で表される化合物群の化学構造は、何れも、ニトロ基若しくはアルデヒド基が、特定の位置、すなわち、「フラン環を構成する酸素原子の隣の炭素原子、チオフェン環を構成するイオウ原子の隣の炭素原子、又は、ピラゾール環を構成する窒素原子の隣の炭素原子」に1つだけ置換した、フラン環、チオフェン環又はピラゾール環を有している。

10

そして、「フラン環を構成する酸素原子の隣の炭素原子、チオフェン環を構成するイオウ原子の隣の炭素原子、又は、ピラゾール環を構成する窒素原子」の隣の炭素原子であって、上記ニトロ基若しくはアルデヒド基が結合していない方の炭素原子にカルボキシル基残基が結合している。

そして、「前記式(1)ないし式(7)よりなる群」から選ばれた式で表される化合物群は、何れもカルボン酸エステル又はカルボン酸アミドである。

カルボキシル基と反応してカルボン酸エステル又はカルボン酸アミドを形成するアルコール、フェノール又はアミン化合物は、何れもベンゼン環若しくはナフタリン環を有している。

20

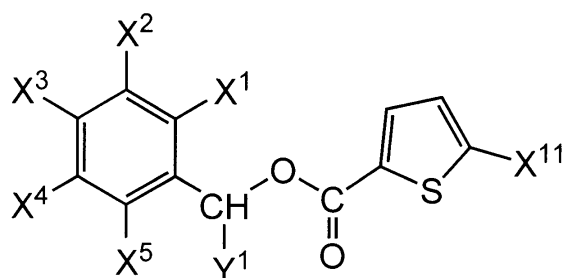
## 【 0 0 2 3 】

よって、前記式(1)ないし式(7)よりなる群から選ばれた式で表される化合物は、何れも単一性を満たす一群の化合物である。

## 【 0 0 2 4 】

式(1)で表わされる化合物を以下に示す。

## 【化 8】



30

(1)

[式(1)中、X<sup>1</sup> ~ X<sup>5</sup>はそれぞれ独立に、H、F、Cl、Br、メチル基、ジメチルアミノ基又はトリフルオロメトキシ基を表し、X<sup>1</sup> ~ X<sup>5</sup>のうちのn個(nは2、3又は4)はHであり、Y<sup>1</sup>はH又はメチル基を表し、X<sup>11</sup>はニトロ基又はアルデヒド基を表す。]

## 【 0 0 2 5 】

40

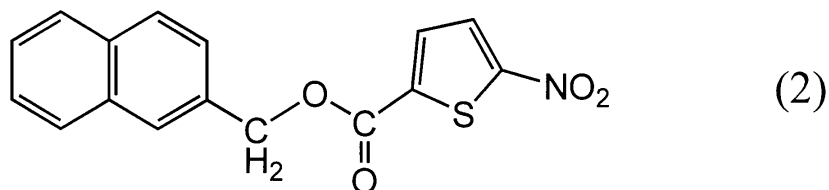
式(1)中、X<sup>1</sup> ~ X<sup>5</sup>はそれぞれ独立に、H、F、Cl、Br、メチル基、ジメチルアミノ基又はトリフルオロメトキシ基を表すが、抗菌活性の観点から、MICが小さい点で、特に好ましくは後記する化合物番号(1) - 01 ~ (1) - 15で表される化合物である。

X<sup>1</sup> ~ X<sup>5</sup>のうちのn個(nは2、3又は4)はHであるが、抗菌活性の観点からは、nは特に好ましくは3又は4である。

## 【 0 0 2 6 】

式(2)で表わされる化合物を以下に示す。

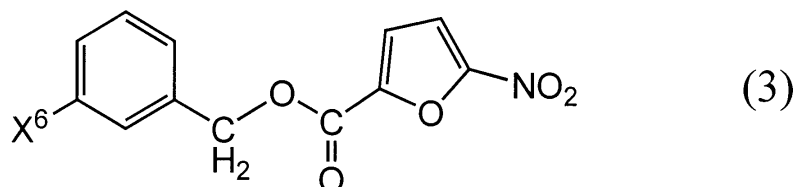
【化 9】



【 0 0 2 7 】

式 (3) で表わされる化合物を以下に示す。

【化 1 0】

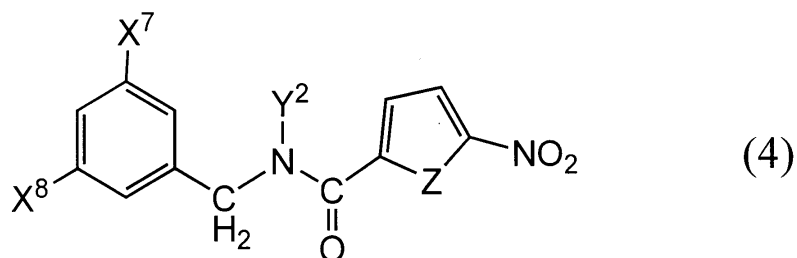
[ 式 (3) 中、X<sup>6</sup> は C l 又は B r を表す。 ]

抗菌活性の観点からは、M I C が小さいことから、特に好ましくは後記する化合物番号 (3) - 1、(3) - 2 で表される化合物である。

【 0 0 2 8 】

式 (4) で表わされる化合物を以下に示す。

【化 1 1】



[ 式 (4) 中、X<sup>7</sup> ~ X<sup>8</sup> はそれぞれ独立に、H 又は C l を表し、Y<sup>2</sup> は H 又はメチル基を表し、Z は O 又は S を表す。 ]

【 0 0 2 9 】

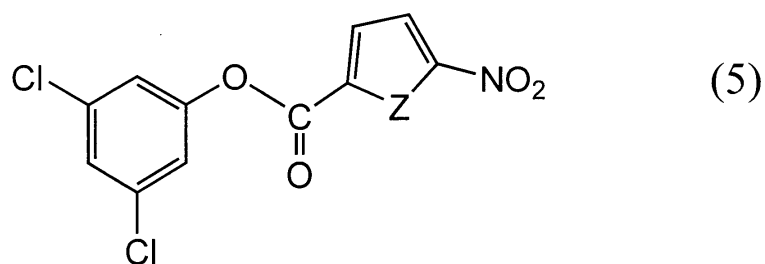
式 (4) 中、X<sup>7</sup> ~ X<sup>8</sup> はそれぞれ独立に、H 又は C l を表すが、抗菌活性の観点から、何れか 1 つは C l であることが好ましく、Y<sup>2</sup> は H であることが好ましい。

抗菌活性の観点からは、M I C が小さいことから、特に好ましくは後記する化合物番号 (4) - 0 1 ~ (4) - 0 4 で表される化合物である。

【 0 0 3 0 】

式 (5) で表わされる化合物を以下に示す。

【化 1 2】



[ 式 (5) 中、Z は O 又は S を表す。 ]

【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

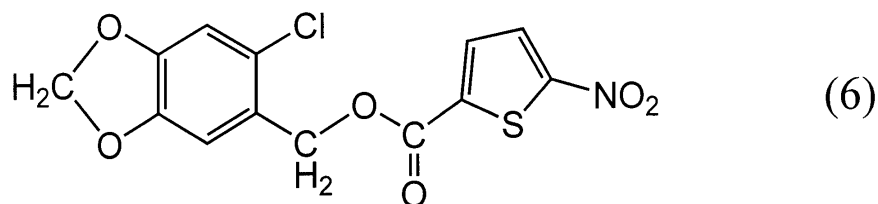
50

式(5)中、Zは抗菌活性の観点から、Sであることが好ましい。すなわち、特に好ましくは後記する化合物番号(5)-1、(5)-2で表される化合物である。

【0032】

式(6)で表わされる化合物を以下に示す。

【化13】

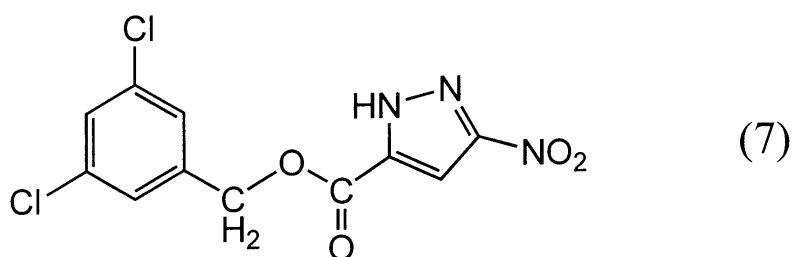


10

【0033】

式(7)で表わされる化合物を以下に示す。

【化14】



20

【0034】

本発明の上記した化合物は新規性があり、また、種々の用途に使用できる可能性がある。

。

本発明の上記した化合物は、黄色ブドウ球菌に対するMICを測定したところ、50 μg/mL以下であり、抗菌性が確認された。また、化合物No.(1)-1について抗菌スペクトルを求めたところ、耐性菌を含む複数の菌において抗菌性が確認された。

従って、上記の本発明に係る化合物は、少なくとも産業上の利用可能性があり、特に、抗菌剤や感染症治療剤として有用である。

【0035】

30

MICの測定方法は、CLSI(旧NCCLS米国臨床検査標準委員会)に基づく微量検体希釈法による。MICの測定において、試験化合物は、全て0.9%NaClで希釈して用いる。

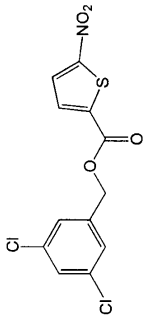
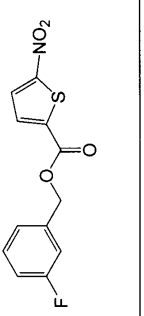
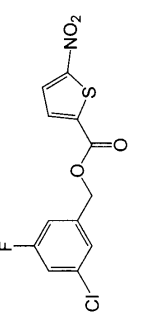
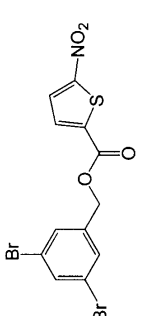
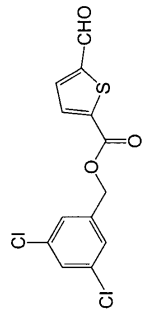
【0036】

メチシリン感受性黄色ブドウ球菌に対するMICの測定結果を、以下の表1~5に記載するが、何れも、MICは50 μg/mL以下であり、抗菌性が確認された。

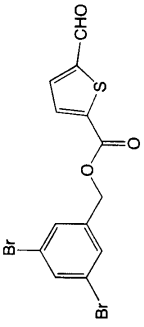
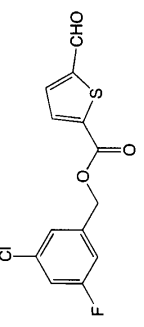
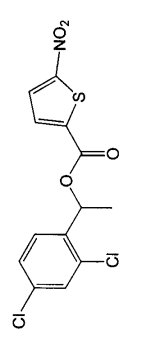
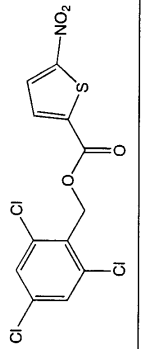
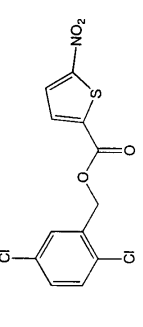
【0037】



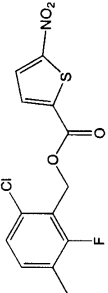
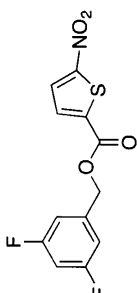
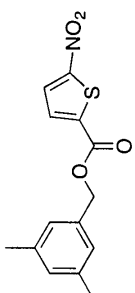
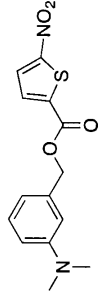
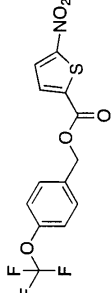
【表 1】

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	治療効果 ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/g larva}$ )	構造解析結果	融点 (°C)
(1)-01		3.1	22	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.89 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.19, 155.86, 137.95, 137.60, 135.45, 132.25, 128.98, 127.94, 126.65, 66.17. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> S: C, 43.39; H, 2.12; N, 4.22; Found: C, 43.21; H, 2.31; N, 4.07.	111. 8–112. 7
(1)-02		0.4	>87	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.87 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J$ = 7.9, 7.9, 5.6 Hz, 1H), 7.20 (bd, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J$ = 9.5, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J$ = 8.4, 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 162.88, 160.35, 155.68, 138.07, 137.13, 132.05, 130.43, 127.97, 123.82, 115.76, 115.22, 67.01. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>4</sub> S: C, 51.24; H, 2.87; N, 4.98; Found: C, 51.16; H, 2.98; N, 4.95.	76. 2–77. 9
(1)-03		0.4	17	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.89 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.11 (ddd, $J$ = 7.9, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J$ = 9.1, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 162.7, 155.8, 160.20, 138.29, 137.62, 135.57, 132.24, 127.96, 124.09, 116.60, 113.62, 66.22. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> ClFNO <sub>4</sub> S: C, 45.65; H, 2.23; N, 4.44; Found: C, 45.67; H, 2.38; N, 4.37.	92. 6–93. 1
(1)-04		6.3	>100	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.88 ppm (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.74 (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, $J$ = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.21, 155.87, 138.47, 137.62, 134.48, 132.29, 130.06, 127.98, 123.31, 66.03. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> S: C, 34.23; H, 1.68; N, 3.33; Found: C, 33.90; H, 1.97; N, 2.93.	115. 2–119. 0
(1)-05		25	>100	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.99 ppm (s, 1H), 7.88 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J$ = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 183.21, 161.00, 148.20, 140.15, 138.37, 135.34, 134.98, 133.88, 128.74, 126.46, 65.76. Anal. calcd for C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: C, 49.54; H, 2.56; Found: C, 49.49; H, 2.67.	94. 0–97. 0

【表 2】

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	治療効果 ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/g larva}$ )	構造解析結果	融点 (°C)
(1)-06		25	>100	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.99 ppm (s, 1H), 7.88 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J$ = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 183.21, 160.99, 148.20, 140.13, 138.86, 134.98, 134.24, 133.89, 129.86, 123.21, 65.60. Anal. calcd for C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: C, 38.64; H, 2.00; Found: C, 38.65; H, 2.18.	89. 1–91. 3
(1)-07		50	>100	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.99 ppm (s, 1H), 7.89 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.09 (ddd, $J$ = 8.5, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (bd, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 183.21, 162.71, 160.99, 148.19, 140.16, 138.72, 135.44, 134.98, 133.86, 123.89, 116.35, 113.42, 65.81. Anal. calcd for C <sub>13</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: C, 52.27; H, 2.70; Found: ***	80. 0–85. 1
(1)-08		1.6	>160	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.88 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.43 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (dd, $J$ = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.38 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 1.66 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 159.52, 155.60, 138.17, 137.04, 134.62, 132.83, 132.01, 129.70, 128.00, 127.77, 127.55, 71.22, 20.92. Anal. calcd for C <sub>13</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S: C, 45.10; H, 2.62; N, 4.05; Found: C, 44.94; H, 2.63; N, 3.91.	200. 2–201. 8
(1)-09		1.6	32	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.86 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.70 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 5.60 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.19, 155.73, 137.71, 137.57, 136.29, 132.13, 129.07, 128.68, 127.93, 62.21.	
(1)-10		3.1	>180	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.89 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.46 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.16, 155.82, 137.70, 134.16, 133.02, 132.24, 132.07, 130.94, 130.10, 129.94, 127.99, 64.60.	

【表 3】

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	治療効果 ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/g larva}$ )	構造解析結果	融点 (°C)
(1)-11		1.6	82	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.85 ppm (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J$ = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J$ = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 5.55 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.32, 160.16, 155.59, 138.17, 136.21, 132.88, 132.36, 131.96, 127.90, 120.32, 113.80, 59.37, 20.10.	
(1)-12		3.1	81	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.89 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 5.34 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 164.19, 162.16, 160.21, 155.84, 138.45, 137.66, 132.25, 127.99, 111.00, 110.84, 104.20, 66.33.	
(1)-13		6.3	>210	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.85 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.03 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.54, 155.49, 138.65, 138.44, 134.60, 131.79, 130.46, 127.94, 126.34, 68.12, 21.25.	
(1)-14		25		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.85 ppm (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J$ = 7.9, 7.4 Hz, 1H), 6.77 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.98 (s, 6H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.53, 155.43, 150.69, 138.70, 135.55, 131.73, 129.49, 127.92, 116.56, 112.84, 112.33, 68.59, 40.54.	
(1)-15		6.3		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.87 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.37, 155.67, 149.48, 138.04, 133.42, 132.02, 130.06, 127.93, 121.23, 120.40, 66.93.	

【表 4】

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	治療効果 ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/g}$ larva)	構造解析結果	融点 (°C)
(2)-01		1.6	>105	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.91 – 7.84 ppm (m, 5H), 7.73 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 5.54 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.50, 155.53, 138.42, 133.30, 133.11, 132.09, 131.86, 128.68, 128.04, 127.93, 127.75, 126.63, 126.53, 125.81, 68.15. Anal. calcd for C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> : C, 61.33; H, 3.54; N, 4.47; Found: C, 61.09; H, 3.67; N, 4.42.	103.7 – 104.1
(3)-01		12.5	>87	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.44 ppm (bs, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 5H), 5.36 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 156.68, 152.59, 144.44, 136.48, 134.63, 130.09, 129.04, 128.67, 126.70, 119.31, 111.51, 66.86. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub> : C, 51.17; H, 2.86; N, 4.97; Found: C, 51.02; H, 2.95; N, 4.90.	84.1 – 85.2
(3)-02		12.5	>220	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.59 ppm (bs, 1H), 7.51 (bd, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (bd, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, $J$ = 3.4 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, $J$ = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 156.67, 152.62, 144.46, 136.79, 131.99, 131.59, 130.36, 127.19, 122.75, 119.31, 111.48, 66.79. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>3</sub> : C, 44.20; H, 2.47; N, 4.30; Found: C, 44.12; H, 2.66; N, 4.28.	81.9 – 82.3
(4)-01		3.1	>105	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.38 ppm (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.62 (d, $J$ = 6.2 Hz, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 156.26, 151.28, 147.71, 139.08, 134.75, 130.17, 128.17, 128.06, 126.09, 116.37, 112.45, 42.96. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : C, 51.35; H, 3.23; N, 9.98; Found: C, 51.32; H, 3.37; N, 9.97.	99.7 – 101.2
(4)-02		6.3	>170	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.86 ppm (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.61 (d, $J$ = 5.7 Hz, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 159.94, 154.40, 144.13, 139.04, 134.80, 130.26, 128.26, 128.13, 128.06, 126.15, 126.13, 43.78. Anal. calcd for C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C, 48.57; H, 3.06; N, 9.44; Found: C, 48.45; H, 3.14; N, 9.40.	101.8 – 102.3

【表 5】

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	治療効果 ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/g larva}$ )	構造解析結果	融点 (°C)
(4) - 03		50	>105	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.78 ppm (bs, 1H), 7.45 – 7.18 (m, 6H), 4.75 (s, 2H), 3.13 (bs, 3H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 163.20, 153.50, 143.97, 135.74, 129.07, 128.02, 127.49, 53.42, 35.66. Anal. calcd for C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: C, 56.51; H, 4.38; N, 10.14; Found: C, 56.43; H, 4.36; N, 10.11.	73.0 – 75.3
(4) - 04		25	>190	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.87 ppm (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, $J$ = 1.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 6.44 (bs, 1H), 4.59 (d, $J$ = 5.6 Hz, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.02, 154.12, 145.84, 143.70, 140.46, 135.53, 128.26, 128.08, 126.34, 43.30.	
(5) - 01		50	>105	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.50 ppm (d, $J$ = 3.4 Hz, 1H), 7.43 (d, $J$ = 3.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J$ = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 154.42, 152.97, 150.14, 143.21, 135.62, 127.22, 120.83, 120.50, 111.49. Anal. calcd for C <sub>11</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S: C, 43.74; H, 1.67; N, 4.64; Found: C, 43.71; H, 1.90; N, 4.54.	104.2 – 105.0
(5) - 02		50	>220	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.94 ppm (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.88 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J$ = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 158.34, 156.59, 150.48, 136.37, 135.61, 133.45, 128.04, 127.17, 120.58. Anal. calcd for C <sub>11</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S: C, 41.53; H, 1.58; N, 4.40; Found: C, 41.47; H, 1.73; N, 4.36.	116.2 – 117.0
(6) - 01		3.1	>240	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.86 ppm (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.37 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 160.38, 155.62, 148.82, 146.87, 138.22, 131.95, 127.95, 126.76, 125.36, 110.27, 110.22, 102.13, 65.42.	
(7) - 01		1.6	>210	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 11.74 ppm (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, $J$ = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm **, 157.45, 137.33, 135.56, 135.36, 129.25, 126.90, 105.18, 66.39. Anal. calcd for C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : C, 41.80; H, 2.23; N, 13.29; Found: C, 41.72; H, 2.32; N, 13.37.	160.0 – 160.5 157.3 – 158.3

【 0 0 4 2 】

抗菌剤として用いる場合には、抗菌剤に、それぞれの用途に通常用いられている配合剤等を加えることができる。

10

20

30

40

50

## 【0043】

抗菌剤を哺乳動物に投与した際、哺乳動物における該抗菌剤の体内動態によっては、該哺乳動物に治療効果を示さない場合がある。

MICによって評価した抗菌活性を基準に選択された抗菌剤について、治療効果を含めた評価によって更に検討した。

治療効果も含めて抗菌剤をスクリーニングする方法については、本発明者による「カイク黄色ブドウ球菌感染モデル」を用いた。

## 【0044】

「カイク黄色ブドウ球菌感染モデル」は、カイクを実験動物とし、その評価方法は特許文献1、特許文献2等に記載されているので、それに従って評価した。

治療効果も含めた抗菌剤のスクリーニングは、「治療効果」( $ED_{50}$ )を指標にして行なわれる。「治療効果」( $ED_{50}$ )の測定方法は、具体的には以下である。

## 【0045】

$ED_{50}$ の測定において、試験化合物は、全て0.9%NaClで希釈して用いる。

感染したカイクに対する $ED_{50}$ を求める場合には、 $3 \times 10^7$ 個の黄色ブドウ球菌をカイク血液中に注射後、更に、種々の濃度の試験化合物の溶液を0.05mL注射する。

注射2日後に生存個体数が半数となる試験化合物の濃度を、測定点に近似曲線を当てはめることによって求め、その値をカイク1gあたりの試験化合物 $\mu g$ 数に換算する。

本発明における「治療効果」( $ED_{50}(\mu g/g)$ )は、上記のようにして求めたものとして定義される。

## 【0046】

「治療効果」( $ED_{50}$ )の測定結果を表1～5に併せて記載する。 $ED_{50}$ が低く、治療効果が認められるものは、感染症治療剤として用いられ得る。表1～5において、 $ED_{50}$ が82( $\mu g/g$ )以下のものは、感染症治療剤として有用である。

## 【0047】

従って、本発明の好ましい別の形態は、上記の化合物であって、上記式(1)において、 $X^1 \sim X^5$ が、それぞれ独立に、H、F、Cl又はメチル基であり、 $X^1 \sim X^5$ のうち少なくとも1個はF又はClであり、 $X^1 \sim X^5$ のうちの2個又は3個がHであり、 $Y^1$ はHであり、 $X^{11}$ はニトロ基である化合物よりなることを特徴とする感染症治療剤である。

## 【0048】

上記の感染症治療剤には、通常、製剤化する際に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を、適宜、剤形等に応じて、薬理効果を損なわない範囲内で選択して用いる。

剤形は、投与の目的や方法に応じて適宜選択すればよく、例えば、粉末、顆粒、カプセル、錠剤、液剤等の経口投与用；注射剤、経静脈剤、坐剤、経皮、経鼻、経腸、吸入剤等の非経口投与用；の何れにも本発明の化合物は用いることができる。

経口投与のための賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、デンプン、ポリビニルピロリドン等、公知の賦形剤を用いることができ、液剤とする場合は、本発明の化合物に、不活性な溶媒、例えば、精製水、エタノール等と共に、薬学的に許容される乳剤、懸濁剤、可溶化剤、甘味剤、pH調整剤、芳香剤、防腐剤等を含有させて用いることができる。

## 【0049】

注射剤として用いる場合は、注射用の蒸留水や生理食塩水のような無菌の水性液剤を用いることができ、非水性の液剤としては、オリーブ油等の植物油；エタノール、ポリエチレングリコール、ブチレングリコール等のアルコール類等を用いることができる。更に、等張化剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、シクロデキストリン等の溶解補助剤を含んでいてもよい。

## 【実施例】

## 【0050】

以下、実施例、試験例及び検討例に基づき本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例等の具体的範囲に限定されるものではない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 1 】

## 実施例 1

< 本発明の化合物の基本構造を有する化合物の取得 >

東京大学オープン創薬オープンイノベーションセンターから受領した 1 0 3 8 7 3 個の化合物から、抗菌活性 ( M I C ) を指標とした探索を実施し、黄色ブドウ球菌に対し、抗菌活性を有する化合物 3 3 8 3 個を得た。

## 【 0 0 5 2 】

それについて、前記した「カイコ黄色ブドウ球菌感染モデル」を用いて、治療効果 ( E D <sub>50</sub> ) を評価したところ、治療効果を示す化合物の基本構造を見いだした。

## 【 0 0 5 3 】

< 有機合成 >

次いで、その基本構造を基に、新たに約 6 0 種類の化合物を有機合成した。有機合成は、常法のエステル化反応を含んで全体として常法に従って行なった。

## 【 0 0 5 4 】

< 抗菌活性と治療効果の評価と化合物のスクリーニング >

次に、黄色ブドウ球菌における抗菌活性として M I C 、及び、前記した「カイコ黄色ブドウ球菌感染モデル」を利用した治療効果 E D <sub>50</sub> を指標として、有機合成して得られた化合物についてスクリーニングを実施した。

その結果、種々の利用可能性の考えられる新規な化合物を見出した。また、抗菌活性を示す新規な化合物を見出した。更に、カイコに対して延命効果を示す新規な化合物、すなわち、感染症治療剤を見出した。

## 【 0 0 5 5 】

本関連化合物の抗菌活性の発現には、フラン環若しくはチオフェン環に結合したニトロ基又はアルデヒド基が必要であり、治療効果の発現にはニトロ基が必要であった。

また、治療効果の発現にはチオフェン環が必要であった。

一方、抗菌活性が同等でも、治療効果を示すためにはベンゼン環の修飾が必要であり、ベンゼン環のメタ位の修飾が最も効果的であった。

## 【 0 0 5 6 】

前記の表 1 ~ 5 に記載の化合物が、黄色ブドウ球菌における M I C が 5 0 μ g / m L 以下であり抗菌活性を示した。

また、化合物番号 ( 1 ) - 0 1 、 ( 1 ) - 0 3 、 ( 1 ) - 0 9 、 ( 1 ) - 1 1 及び ( 1 ) - 1 2 については、E D <sub>50</sub> が低く治療効果も示した。

## 【 0 0 5 7 】

## 比較例 1

化合物番号 R 0 1 ~ R 1 4 について、実施例 1 同様に、抗菌活性 ( M I C ) を測定した。結果を以下の表 6 ~ 8 に示す。

本発明の化合物と類似した化学構造を有していても、本発明の式 ( 1 ) ~ ( 7 ) の何れの式でも表されない化合物では、抗菌活性が見られなかった。

## 【 0 0 5 8 】

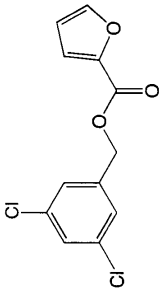
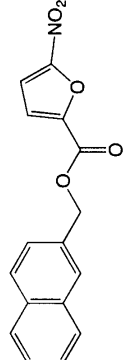
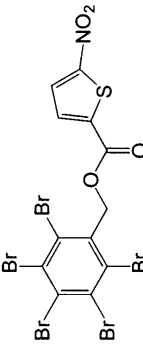
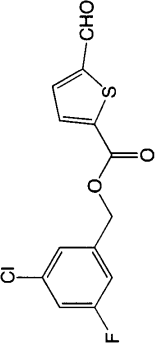
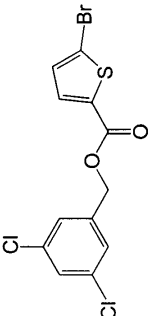
10

20

30

【表 6】

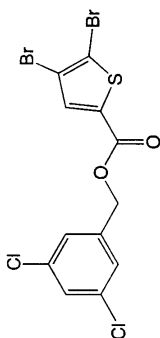
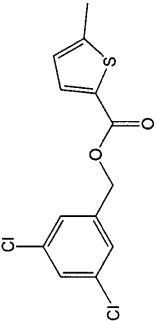
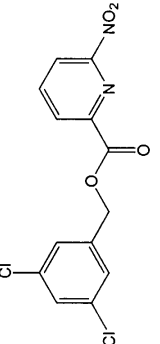
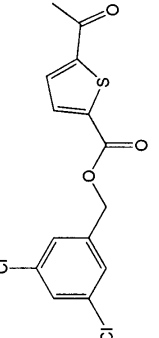
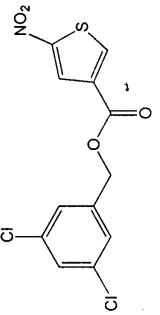
表 6

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	構造解析結果	融点( $^{\circ}\text{C}$ )
R01		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.61 ppm (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 158.13, 146.81, 144.06, 138.93, 135.25, 128.54, 126.50, 118.77, 112.03, 64.81. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3$ : C, 53.17; H, 2.97; Found: C, 52.88; H, 2.97.	33. 8–35. 2
R02		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.92 ppm (bs, 1H), 7.90–7.84 (m, 3H), 7.56–7.50 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 156.86, 152.54, 144.75, 133.33, 133.11, 131.94, 128.65, 128.20, 128.06, 127.73, 126.65, 126.51, 125.99, 119.05, 111.44, 68.03.	175. 4–176. 5
R03		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.86 ppm (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 160.04, 155.89, 137.37, 135.78, 132.31, 131.45, 129.82, 128.80, 127.93, 71.87. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{Br}_3\text{NO}_4$ : C, 21.91; H, 0.61; N, 2.13; Found: C, 21.73; H, 0.90; N, 1.92.	201. 8–203. 2
R04		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.64 ppm (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 160.68, 138.84, 138.17, 135.29, 133.67, 131.00, 128.59, 127.46, 126.38, 65.24. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_2$ : C, 44.82; H, 2.19; Found: C, 44.56; H, 2.25.	75. 0–76. 4
R05		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.60 ppm (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 160.57, 138.83, 135.29, 134.32, 133.96, 131.11, 128.59, 126.37, 121.08, 65.25. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2$ : C, 39.37; H, 1.93; Found: C, 39.20; H, 2.00.	70. 1–71. 2



【表 7】

表 7

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	構造解析結果	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
R06		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.63 ppm (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 159.82, 138.43, 135.97, 133.36, 133.48, 128.76, 126.50, 119.88, 115.24, 65.62. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 32.39; H, 1.36; Found: C, 32.23; H, 1.46.	126.3–126.8
R07		>200	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.67 ppm (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 161.65, 148.78, 139.37, 135.17, 134.52, 130.16, 128.32, 126.56, 126.22, 64.75, 15.80. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 51.84; H, 3.35; Found: C, 51.54; H, 3.32.	44.3–45.2 46.5–47.3
R08		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.49 ppm (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (bs, 2H), 7.35 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 162.88, 156.40, 147.16, 141.42, 138.26, 135.34, 130.12, 128.83, 126.82, 121.30, 66.44. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 47.73; H, 2.47; N, 8.56; Found: C, 47.64; H, 2.59; N, 8.50.	99.0–100.0
R09		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.81 ppm (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 190.72, 161.15, 149.30, 138.82, 138.55, 135.33, 134.01, 131.69, 128.69, 126.44, 65.61, 27.04. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 51.08; H, 3.06; Found: C, 50.71; H, 3.10.	119
R10		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.30 ppm (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 160.47, 152.39, 138.38, 137.60, 135.40, 132.13, 128.86, 128.22, 126.6, 65.66. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ : C, 43.39; H, 2.12; N, 4.22; Found: C, 43.18; H, 2.29; N, 4.10.	

【表 8】

化合物番号	構造式	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) MSSA	構造解析結果	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
R11		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.78 ppm (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 161.90, 161.08, 139.39, 138.60, 138.02, 135.33, 133.65, 133.15, 128.68, 126.45, 65.55, 52.66. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 48.71; H, 2.92; Found:	101.1 – 102.0
R12		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.86 ppm (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J = 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.81 (s, 6H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 161.09, 160.43, 155.58, 138.40, 136.92, 131.90, 127.96, 106.25, 100.44, 67.82, 55.43.	
R13		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.00 ppm (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.07 (s, 3H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 160.25, 155.86, 155.19, 140.90, 140.86, 137.53, 132.31, 128.85, 127.99, 66.57, 44.49.	
R14		>400	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.07 ppm (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 166.53, 160.31, 155.69, 139.59, 137.94, 132.05, 130.48, 130.03, 127.93, 67.08, 52.23.	

表 8

【 0 0 6 1 】

実施例 2

&lt; 抗菌スペクトラム &gt;

10

20

30

40

50

化合物番号 ( 1 ) - 0 1 について抗菌スペクトラムを測定した。結果を表 9 に示す。

【 0 0 6 2 】

【表 9】

表 9

Microorganisms	化合物番号 (1)-1	MIC (µg/mL)	
		Vancomycin	Gentamicin
Methicillin susceptible <i>S. aureus</i> MSSA1	1.6	0.4	1.6
Methicillin resistant <i>S. aureus</i> MRSA3	6.3	0.8	>200
Methicillin resistant <i>S. aureus</i> MRSA4	1.6	0.8	200
<i>Bacillus subtilis</i>	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Bacillus cereus</i>	0.8	0.8	0.4
<i>Listeria monocytogenes</i>	>200	0.8	0.2
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3.1	0.4	0.4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	>200	0.2	6.3
<i>Escherichia coli</i> (W3110)	>200	>200	1.6

【 0 0 6 3 】

MSSA1：黄色ブドウ球菌

MRSA3：OX，FL，KM，TC，EM耐性黄色ブドウ球菌

MRSA4：OX，FL，KM，CP，CPLX耐性黄色ブドウ球菌

【 0 0 6 4 】

OX：オキサシリン、FL：フロモキエフ、KM：カナマイシン、

TC：テトラサイクリン、CP：クロラムフェニコール、EM：エリスロマイシン

CPLX：シプロフロキサシン

【 0 0 6 5 】

その結果、耐性菌 ( MRSA ) を含む黄色ブドウ球菌、バチラス属、*Streptococcus sanguinis* に対して抗菌活性を示すこと、リステリア等のグラム陽性菌、及び大腸菌には抗菌活性を示さないことが判った。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 6 6 】

本発明の新規な化合物は、抗菌活性と治療効果があり、耐性菌にも効果を有するものがあることから、新たな抗菌剤及び感染症治療剤として広く利用可能であり、その他の用途にも利用可能性を有している。

10

20

30

---

フロントページの続き

- (72)発明者 大和田智彦  
東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
- (72)発明者 浜本洋  
東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 米国特許第02989530(US,A)  
国際公開第2005/007625(WO,A1)  
Molecular Simulation, 2009年, V35, P1185-1200  
Journal of the American Pharmaceutical Association, 1954年, V.XLIII, P602-605  
Chemical Biology & Drug Design, 2006年, V68, P213-219  
BULLETIN OF THE JAPANESE SOCIETY OF SCIENTIFIC FISHERIES, 1969年, V.35, P289-292

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D, A61K, A01N  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)  
JDream(III)