

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年11月28日(28.11.2024)



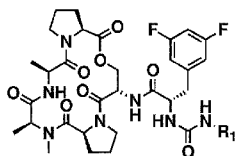
(10) 国際公開番号

WO 2024/242056 A1

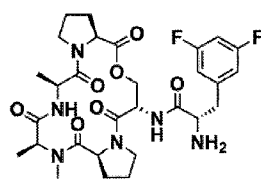
- (51) 国際特許分類:
C07K 7/54 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/018354
- (22) 国際出願日: 2024年5月17日(17.05.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2023-083850 2023年5月22日(22.05.2023) JP
- (71) 出願人: 学校法人近畿大学 (KINKI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5778502 大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 田邊 元三(TANABE Genzoh); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP). 石川 文洋 (ISHIKAWA Fumihiro); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号 学校法人近畿大学 薬学部内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 廣 幸 正 樹 (HIROKOH Masaki); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満3丁目1番6号 辰野西天満ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE COMPOUND AND ANTIBACTERIAL AGENT COMPRISING SAME

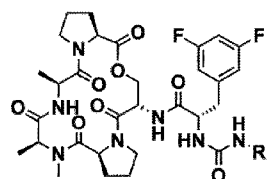
(54) 発明の名称: 環状ペプチド化合物とそれを含む抗菌剤



... (1)



化合物 (23)
AA



化合物 (1) ~ 化合物 (22)、化合物 (24)
CC

AA Compound (23)
BB Isocyanate
CC Compounds (1) to (22) and (24)

(57) Abstract: It has been reported that acyldepsipeptides (ADEPs) disrupt intracellular protein degradation system complexes so as to exhibit strong antibacterial activities against various pathogenic bacteria including drug-resistant bacteria. In practice, however, it is hard to say that the antibacterial activities are sufficient. It has been confirmed that various cyclic peptide compounds represented by formula (1) according to the present invention exhibit extremely high antibacterial activities compared with ADEP1 and the like.

KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約：アシルデプシペプチド類 (A D E P s) は、細胞内タンパク質分解装置複合体を攪乱することで、薬剤耐性菌を含むさまざまな病原菌に強力な抗菌活性を示すことが報告されていた。しかし、実際には抗菌活性が十分であるとは言い難かった。本発明に係る(1)式で表される種々の環状ペプチド化合物は、A D E P 1等と比較しても非常に高い抗菌活性を示すことが確認された。

明 細 書

発明の名称：環状ペプチド化合物とそれを含む抗菌剤

技術分野

[0001] 本発明は、細菌に対して高い抗菌活性を有する環状ペプチド化合物に関するものである。

背景技術

[0002] 2005年、*Streptomyces hawaiiensis*から単離されたアシルデプシペプチド類（ADEPs）が、細胞内タンパク質分解装置複合体を攪乱することで、薬剤耐性菌を含むさまざまな病原菌に強力な抗菌活性を示すことが報告された（非特許文献1、非特許文献2）。その作用機序は、以下に基づく。

[0003] 1) ADEPsのClpPへの結合によるATPase-ClpPタンパク質間相互作用の阻害。

2) ClpP制御機構の破綻。

3) ADEPs-ClpP複合体による細胞分裂に関与するタンパク質FtsZの分解。

4) 細胞死。

[0004] ADEPsの特異な作用機序のため、ADEPsの構造活性相関（SAR）研究が精力的に行われている。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Brotz-Oesterhelt et al., Nat. Med. 2005, 11, 1082;

非特許文献2：Conlon et al., Nature 2013, 503, 365

非特許文献3：Griffith et al. ACS Infect. Dis., 2019, 5, 1915

非特許文献4: Yangxiong et al., ACS Med. Chem. Lett., 2017, 8, 1171-1176

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、それらSAR研究の多くは、デプシペプチド骨格の最適化に限定されている。一方、ADEP側鎖部は、多くのコバレントドラッグにみられる求電子的な反応基 α , β -不飽和カルボニルを有している。

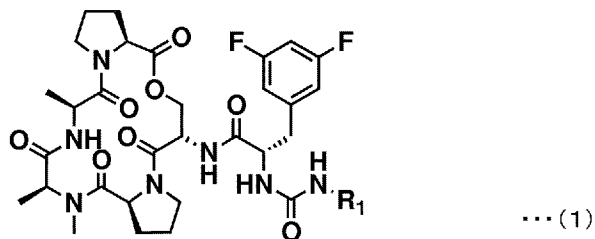
[0007] α , β -不飽和カルボニル基は、代謝安定性の低い一因となっているにも関わらず、そのSAR研究は、わずか1例報告されているのみである（非特許文献3）。また唯一市販されているADEP1は*in vivo*において切れ味鋭い抗菌活性を有しているとは言い難い（*Bacillus subtilis* strain 168: IC₅₀=0.2mg/mL: 非特許文献1）。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は上記の課題に鑑みて想到されたものであり、側鎖部のSAR研究により、代謝安定性が改善した高活性誘導体の創製を行い、新たな抗菌剤を得た。

[0009] より具体的にまず本発明に係る環状ペプチド化合物は、(1)式の構造を有する環状ペプチド化合物である。

[0010] [化1]



[0011] ここでR₁は、フェニル基、ナフチル基、シクロヘキシル基、アダマンタン基、C₃~C₁₈までの直鎖アルキル基、および何れかの水素が置換され

たフェニル基（置換された官能基がC3～18までの直鎖アルキル基、C1～C3までのアルコキシル基、ハロゲン基、C1～C3までのペルフルオロアルキル基、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、シクロペンチル基の少なくとも1つである）の何れかである。

発明の効果

[0012] 陽性コントロールADEP1、compound1および本化合物群を用いて*B. subtilis* ATCC6051、*Staphylococcus epidermidis* ATCC12228および*B. cereus* ATCC11778を対象に抗菌試験を行い以下の結果を得た。

[0013] (1) *B. subtilis* ATCC6051に対しては、化合物(3)、化合物(4)、化合物(5)、化合物(6)、化合物(7)、化合物(8)がADEP1と比較して32倍、128倍、4倍、4倍、4倍、16倍の高い抗菌活性を示した。

[0014] また、化合物(3)、化合物(4)、化合物(9)はcompound1と比較して6倍、26倍、3倍高い抗菌活性を示した。一方、化合物(5)、化合物(6)、化合物(7)はcompound1と同適度の抗菌活性を示した。

[0015] (2) *S. epidermidis* ATCC12228に対しては、化合物(3)がADEP1より32倍高い抗菌活性を示した。また、化合物(3)はcompound1と比較して2倍高い抗菌活性を示した。

[0016] (3) *B. cereus* ATCC11778に対しては、化合物(3)、化合物(5)、化合物(14)、化合物(16)はADEP1と比較して、2倍高い抗菌活性を示した。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]本発明に係る環状ペプチド化合物の反応式を表すものである。

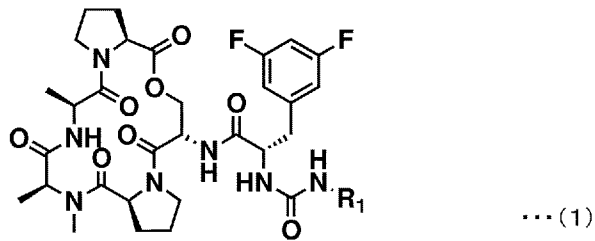
[図2]本発明に係る環状ペプチド化合物の出発材料の合成を示す公知の反応式である。

発明を実施するための形態

[0018] 以下に本発明に係る新規環状ペプチド化合物とそれを有効成分として含有する抗菌剤について実施例を示しながら説明を行う。なお、以下の説明は本発明の一実施の形態および一実施例についての例示であって、本発明は以下の説明に限定されるものではない。本発明の趣旨を逸脱しない限りにおいて、以下の実施の形態は変更することができる。

[0019] 本発明は以下の（１）式の構造を有する環状ペプチド化合物である。

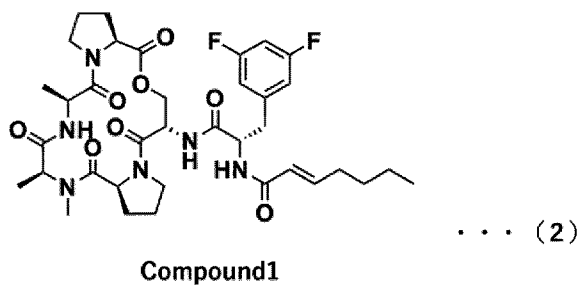
[0020] [化2]



[0021] ここでR₁は、フェニル基、ナフチル基、シクロヘキシル基、アダマンタン基、C₃～C₁₈までの直鎖アルキル基、および何れかの水素が置換されたフェニル基（置換された官能基がC₃～C₁₈までの直鎖アルキル基、C₁～C₃までのアルコキシル基、ハロゲン基、C₁～C₃までのペルフルオロアルキル基、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、シクロペンチル基の少なくとも1つである）の何れかである。なお、Cは炭素を表し、Cの後の数字は炭素の数を示す。

[0022] （１）式の環状ペプチド化合物は、（２）式に示すcompound 1を親化合物としSAR研究による新規物質を得た。

[0023] [化3]



[0024] なお、compound 1を親化合物としたのは、合成が容易であり、高活性を示す合成化合物の一つであり、陽性コントロールとして多くの研究に活用されているという実績があるからである。

[0025] 本発明に係る環状ペプチド化合物は、compound 1側鎖部の構造展開により、側鎖構造の異なるcompound 1誘導体を合成した。

[0026] 本発明に係る環状ペプチド化合物は、図1で示す反応式で合成することができる。つまり、合成した化合物(23)と官能基R1が結合したイソシアネートをカップリング反応させることで得ることができる。なお、化合物(23)(図1参照)は非特許文献4に開示された方法によって合成したものである。反応式を図2に示しておく。図2を参照し、(S6)の物質においてRが水素の場合が化合物(23)である。

[0027] つまり、本発明に係る環状ペプチド化合物は、化合物(23)と官能基R1を有するイソシアネートをカップリング反応させる工程によって製造することができる。

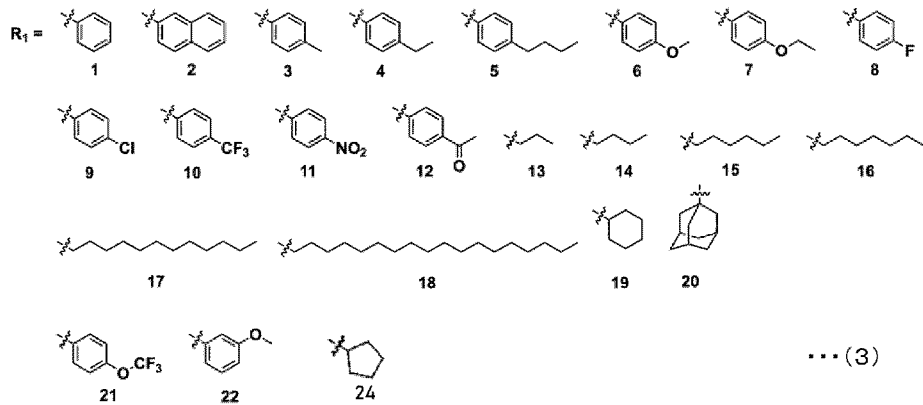
[0028] また、本発明は、上記化合物の少なくとも一種を有効成分として含めた抗菌剤も提供することができる。本発明に係る抗菌剤は、静脈内、皮下、若しくは筋肉内注射による投与を行うことができる。さらに、本発明に係る抗菌剤は、液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル化剤、貼付剤、エアゾール剤といった外用剤に製剤化し、非経口投与してもよい。外用剤とする際には、水、低級アルコール、溶解補助剤、界面活性剤、乳化安定剤、ゲル化剤、粘着剤、その他必要とされる基剤成分を配合することができる。また、血管膨張剤、副腎皮質ホルモン、角質溶解剤、保湿剤、殺菌剤、抗酸化剤、清涼化剤、香料、色素といった添加剤を適宜配合してもよい。

実施例

[0029] 以下に本発明に係る環状ペプチド化合物とその抗菌作用について実施例を示しながら説明する。(3)式に示す23個の官能基を有するイソシアネートを準備し(23)式の化合物とカップリング反応を行った。

[0030]

[化4]



[0031] (3) 式中の番号は官能基番号を示し、官能基 1 はフェニル基、官能基 2 はナフチル基、官能基 3 はトリル基、官能基 4 はエチルフェニル基、官能基 5 はブチルフェニル基、官能基 6 は p メトキシフェニル基、官能基 7 はエトキシフェニル基、官能基 8 はフルオロフェニル基、官能基 9 はクロロフェニル基、官能基 10 はトリフルオロフェニル基、官能基 11 はニトロフェニル基、官能基 12 はアセトフェニル基、官能基 13 は C 3 の直鎖アルキル基、官能基 14 は C 4 の直鎖アルキル基、官能基 15 は C 6 の直鎖アルキル基、官能基 16 は C 7 の直鎖アルキル基、官能基 17 は C 12 の直鎖アルキル基、官能基 18 は C 18 の直鎖アルキル基、官能基 19 はシクロヘキシル基、官能基 20 はアダマンタン基、官能基 21 はトリフルオロメトキシ基、官能基 22 は m メトキシフェニル基、官能基 24 はシクロペンチル基である。

[0032] (3) 式中の各官能基を (1) 式の R 1 とする化合物をそれぞれ化合物 (1) 乃至化合物 (22) および化合物 (24) とする。すなわち、官能基の番号で化合物を区別する。なお、EtOAc は酢酸エチル、EtOH はエタノールを表わす。以下に各化合物の合成手順を示す。

[0033] (化合物 (1) の製造方法)

化合物 (23) (66 mg, 0.090 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸フェニル (12 μ L, 0.11 mmol) およびトリ

エチルアミン (45 μ L, 0.32 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物 (1) を黄色結晶として得た (43 mg、化合物 (23) に対する収率65%)。

[0034] 化合物 (1) について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0035] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.51 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.27 (dd-like, $J=\text{ca. } 8.6, 7.4$ Hz, 2H), 6.99 (tt, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (br d, $J=\text{ca. } 10.0$ Hz, 1H), 6.78 (dd-like, $J=7.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.67 (tt, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd-like, $J=\text{ca. } 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.93 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J=11.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J=9.0, 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.5, 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.63 (ddd-like, $J=12.0, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=11.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J=11.5, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J=12.0, 9.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=13.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.3, 9.0$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 2.04–1.94 (m, 3H), 1.94–1.85

(m, 2H), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0036] ^{13}C -NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 172.3, 172.0, 171.8, 170.7, 170.1, 164.7, 163.0 (dd, J=247, 12.9 Hz), 154.7, 139.9 (d, J=9.1 Hz), 139.6, 128.9, 122.2, 118.3, 112.5 (dd, J=20.1, 3.8 Hz), 102.5 (t, J=25.3 Hz), 64.9, 59.5, 56.7, 56.3, 55.3, 51.1, 48.0, 47.2, 46.5, 39.8, 30.96, 30.91, 30.6, 23.1, 21.2, 17.5, 15.6.

[0037] HRMS (ESI+) : [M+Na]⁺ calcd for C₃₆H₄₃F₂N₇NaO₈, 762.3039; found, 762.3026. 以上であり、化合物(1)であることを確認した。

[0038] (化合物(2)の製造方法)

化合物(23) (94 mg, 0.13 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸 1-ナフチル (22 μ L, 0.15 mmol) およびトリエチルアミン (64 μ L, 0.46 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(2) を赤色油状物質として得た (22 mg、化合物(23) に対する収率 22%) 。

[0039] 化合物(2) について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0040] ^1H -NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 8.62 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H),

7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 6.80 (d, $J=7.7, 2.0$ Hz, 2H), 6.66 (tt, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.19 (dd-like, $J=8.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.98 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J=11.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.79 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.60 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.61–4.56 (m, 1H), 4.50 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.6, 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=11.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.64–3.60 (m, 2H), 3.55 (ddd, $J=11.5, 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J=12.0, 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=13.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=13.3, 8.8$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 2.04–1.88 (m, 4H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.54 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0041] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.4, 171.9, 171.8, 170.8, 170.1, 165.0, 162.9 (dd, $J=247, 12.4$ Hz), 155.3, 140.0 (t, $J=9.0$ Hz), 134.3, 134.1, 128.6, 126.0, 125.9, 125.7, 125.6, 123.2, 120.9, 116.8, 112.6 (d, $J=23.0$ Hz), 102.4 (t, $J=24.9$ Hz), 64.8, 59.5, 56.8, 56.3, 55.4, 51.2, 48.1, 47.4, 46.6, 39.6, 31.0, 30.9, 30.6, 23.1, 21.2, 17.5, 15.6.

[0042] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 812.3195; found, 812.3178. 以上であ

り、化合物（２）であることを確認した。

[0043] （化合物（３）の製造方法）

化合物（２３）（７９ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸ｐ－トリル（１６μＬ，０．１３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５４μＬ，０．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１６時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ＝１５：１）により精製し、化合物（３）を黄色結晶として得た（１４ｍｇ、化合物（２３）に対する収率１７％）。

[0044] 化合物（３）について、¹H-NMR、¹³C-NMR、質量分析（High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS）の測定を行った結果を以下に示す。

[0045] ¹H-NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 8.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (br d, J=ca. 10.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.76 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 2H), 6.64 (tt, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.16 (dd-like, J=ca. 8.3, 3.0 Hz, 1H), 4.92 (dq, J=9.5, 6.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=11.7, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.55 (ddd, J=10.0, 10.0, 1.8 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J=11.5, 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J=11.9, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.55 (dd, J=11.7, 10.0 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=11.9, 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.9

2 (dd, $J=13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 3H), 1.93–1.83 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0046] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.3, 172.0, 171.9, 170.7, 170.1, 164.7, 162.9, (dd, $J=247, 12.4$ Hz), 154.8, 140.0 (t, $J=9.0$ Hz), 137.0, 131.6, 129.4, 118.4, 112.6 (dd, $J=20.1, 3.9$ Hz), 102.3 (t, $J=25.0$ Hz), 64.9, 59.5, 56.7, 56.3, 55.0, 51.1, 48.0, 47.1, 46.6, 39.8, 30.91, 30.89, 30.6, 23.1, 21.2, 20.7, 17.4, 15.6.

[0047] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 776.3195; found, 776.3192. 以上であり、化合物(3)であることを確認した。

[0048] (化合物(4)の製造方法)

化合物(23) (76 mg, 0.10 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-エチルフェニル (14 μL , 0.12 mmol) およびトリエチルアミン (52 μL , 0.37 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(4)を白色結晶として得た (38 mg、化合物(23)に対する収率47%)。

[0049] 化合物(4)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0050] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.52 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (br d, $J=\text{ca. } 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=7.4, 2.3\text{ Hz}$, 2H), 6.66 (tt, $J=9.0, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 5.15 (dd-like, $J=\text{ca. } 8.3, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.85 (dd, $J=12.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (br d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.49–4.44 (m, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.5, 7.9, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.63 (ddd, $J=12.0, 8.6, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 3.58 (dd, $J=12.0, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J=12.0, 9.5, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (dd, $J=13.3, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (dd, $J=13.3, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.59 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 2.04–1.94 (m, 3H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.53 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.20 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H).

[0051] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 172.3, 172.0, 171.8, 170.7, 170.1, 164.6, 163.5 (dd, $J=247, 12.6\text{ Hz}$), 154.8, 140.0 (t, $J=9.1\text{ Hz}$), 138.2, 137.1, 128.2, 118.5, 112.6 (d, $J=20.1\text{ Hz}$), 102.4 (t, $J=25.2\text{ Hz}$), 64.9, 59.5, 56.7, 56.3, 55.3, 51.1, 48.0, 47.2, 46.5, 39.8, 30.94, 30.90, 30.6, 28.2, 23.

1, 21. 2, 17. 5, 15. 7, 15. 6.

[0052] HRMS (ESI+) : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{38}H_{47}F_2N_7NaO_8$, 790. 3352; found, 790. 3333. 以上であり、化合物(4)であることを確認した。

[0053] (化合物(5)の製造方法)

化合物(23) (66 mg, 0. 090 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-ブチルフェニル (19 μ L, 0. 11 mmol) およびトリエチルアミン (45 μ L, 0. 32 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(5)を白色結晶として得た (28 mg、化合物(23)に対する収率40%)。

[0054] 化合物(5)について、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0055] 1H -NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 8. 52 (d, $J=9. 5$ Hz, 1H), 7. 84 (s, 1H), 7. 36 (br d, $J=ca. 10. 0$ Hz, 1H), 7. 32 (d, $J=8. 4$ Hz, 2H), 7. 08 (d, $J=8. 4$ Hz, 2H), 6. 78 (dd, $J=7. 5, 2. 2$ Hz, 2H), 6. 66 (tt, $J=8. 9, 2. 2$ Hz, 1H), 5. 84 (d, $J=8. 0$ Hz, 1H), 5. 17 (dd-like, $J=8. 3, 3. 0$ Hz, 1H), 4. 92 (dq, $J=9. 5, 6. 6$ Hz, 1H), 4. 83 (dd, $J=11. 8, 1. 8$ Hz, 1H), 4. 77 (q, $J=6. 9$ Hz, 1H), 4. 54 (ddd, $J=10. 0, 10. 0, 1. 8$ Hz, 1H), 4. 57-4. 51 (m, 1H), 4. 47 (br d, $J=8. 4$ Hz, 1H), 3. 78 (ddd, $J=11. 6, 7. 8, 5. 0$ Hz, 1H), 3. 66 (dd, $J=11. 8, 10. 0$ Hz, 1H), 3. 6

1 (ddd-like, $J = ca. 12.0, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 11.5, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J = 12.0, 10.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 3H), 1.94–1.84 (m, 2H), 1.58–1.54 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.38–1.30 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0056] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.4, 171.94, 171.90, 170.6, 170.2, 165.1, 162.9 (dd, $J = 247, 12.4$ Hz), 155.0, 140.1 (t, $J = 9.1$ Hz), 137.0, 136.9, 128.8, 118.6, 112.6 (br d, $J = ca. 20.6$ Hz), 102.3 (t, $J = 25.3$ Hz), 64.8, 59.5, 56.8, 56.3, 54.8, 51.2, 48.0, 47.2, 46.6, 39.4, 34.9, 33.7, 30.91, 30.88, 30.6, 23.1, 22.3, 21.2, 17.4, 15.6, 13.9.

[0057] HRMS (ESI+) : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 818.3665; found, 818.3643. 以上であり、化合物(5)であることを確認した。

[0058] (化合物(6)の製造方法)

化合物(23) (76 mg, 0.10 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N, N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-メトキシフェニル (16 μL , 0.12 mmol) およびトリエチルアミン (52 μL , 0.37 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー

(EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物 (6) を白色結晶として得た (26 mg、化合物 (23) に対する収率 34%)。

[0059] 化合物 (6) について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0060] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.52 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (br d, $J=\text{ca. } 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.78 (dd, $J=7.6, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.67 (tt, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (dd-like, $J=8.3, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (dd, $J=11.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.49–4.45 (m, 1H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (dd, $J=11.8, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (ddd, $J=12.0, 8.5, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (ddd, $J=11.4, 7.4, 7.4\text{ Hz}$, 1H), 3.40 (ddd, $J=12.0, 9.9, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J=13.4, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 2.93 (dd, $J=13.4, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 2.04–1.94 (m, 3H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H) .

[0061] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 172.4, 172.0, 171.9, 170.6, 170.1, 164.9, 162.9 (dd, $J=$

248, 12.6 Hz), 155.2, 155.1, 140.1 (t, J=8.9 Hz), 132.5, 120.4, 114.2, 112.6 (dd, J=20.7, 3.8 Hz), 102.4 (t, J=25.1 Hz), 64.8, 59.5, 56.7, 56.3, 55.5, 55.1, 51.2, 48.0, 47.2, 46.6, 39.6, 30.94, 30.89, 30.6, 23.1, 21.2, 17.4, 15.6.

[0062] HRMS (ESI+): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{37}H_{45}F_2N_7NaO_9$, 792.3145; found, 792.3081. 以上であり、化合物(6)であることを確認した。

[0063] (化合物(7)の製造方法)

化合物(23) (76 mg, 0.10 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸 4-エトキシフェニル (19 μ L, 0.13 mmol) および トリエチルアミン (56 μ L, 0.40 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(7)を黄色結晶として得た (14 mg、化合物(23)に対する収率 16%)。

[0064] 化合物(7)について、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0065] 1H -NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 8.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.14 (br d, J=ca. 10.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.76 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 2H), 6.65 (tt, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.16 (dd-like, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.92 (dq, J=9.5, 6.6 Hz, 1H), 4.

8.4 (dd, $J=11.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.52 (ddd-like, $J=ca. 8.7, 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.99 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.77 (ddd, $J=11.5, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.63 (ddd-like, $J=ca. 11.9, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=11.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.41 (ddd, $J=11.9, 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 2H), 2.04–1.94 (m, 3H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0066] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.3, 172.0, 171.9, 170.6, 170.1, 164.7, 162.9 (dd, $J=247, 12.5$ Hz), 155.0, 154.5, 140.0 (t, $J=9.1$ Hz), 132.6, 120.2, 114.9, 112.6 (dd, $J=20.1, 3.8$ Hz), 102.3 (t, $J=25.4$ Hz), 64.9, 63.7, 59.5, 56.7, 56.3, 55.1, 51.1, 48.0, 47.2, 46.5, 39.8, 30.92, 30.89, 30.6, 23.1, 21.2, 17.4, 15.6, 14.9.

[0067] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_9$, 806.3301; found, 806.3286. 以上であり、化合物(7)であることを確認した。

[0068] (化合物(8)の製造方法)

化合物(23) (87 mg, 0.12 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶

解後、イソシアン酸4-フルオロフェニル (16 μ L, 0.14 mmol) およびトリエチルアミン (60 μ L, 0.43 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物 (8) を白色結晶として得た (18 mg、化合物 (23) に対する収率20%)。

[0069] 化合物 (8) について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.53 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (br d, $J=\text{ca. } 10.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.9, 4.8$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J=8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.75 (dd, $J=7.6, 2.2$ Hz, 2H), 6.63 (tt, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.17 (dd-like, $J=8.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.93 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=11.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.59–4.55 (m, 1H), 4.56 (ddd-like, $J=\text{ca. } 10.0, 10.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.47 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J=11.7, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.61 (ddd-like, $J=\text{ca. } 11.9, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.57 (ddd, $J=11.7, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=11.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J=11.9, 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=13.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 3H), 1.95–1.85 (m, 2H)

), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0071] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.3, 171.94, 171.88, 170.8, 170.1, 164.9, 162.9 (dd, J=247, 12.6 Hz), 158.2 (d, J=239 Hz), 154.9, 139.9 (t, J=9.1 Hz), 135.5, 119.9 (d, J=7.2 Hz), 115.4 (d, J=22.0 Hz), 112.6 (dd, J=20.1, 3.8 Hz), 102.3 (t, J=24.9 Hz), 65.0, 59.5, 56.8, 56.3, 54.9, 51.2, 48.0, 47.1, 46.6, 39.8, 30.93, 30.89, 30.6, 23.1, 21.2, 17.5, 15.6.

[0072] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_7\text{NaO}_8$, 780.2945; found, 780.2925. 以上であり、化合物(8)であることを確認した。

[0073] (化合物(9)の製造方法)

化合物(23) (88 mg, 0.12 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-クロロフェニル (22 mg, 0.14 mmol) およびトリエチルアミン (60 μL , 0.43 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(9)を無色油状物質として得た (47 mg、化合物(23)に対する収率50%)。

[0074] 化合物(9)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0075] ^1H -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 8.49 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.9 Hz, 2H

), 7.23 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.20 (br d, $J=ca. 10.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=7.6, 2.2$ Hz, 2H), 6.66 (tt, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.16 (dd-like, $J=8.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.93 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=11.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.51 (ddd-like, $J=ca. 8.6, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.6, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=11.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.57 (ddd, $J=11.6, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J=12.0, 9.8, 3.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.4, 8.6$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 3H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0076] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.3, 171.9, 171.8, 170.8, 170.1, 164.9, 162.9 (dd, $J=247, 12.4$ Hz), 154.9, 139.8 (t, $J=8.9$ Hz), 138.2, 130.9, 128.9, 127.0, 119.4, 112.6 (dd, $J=20.6, 3.8$ Hz), 102.4 (t, $J=25.1$ Hz), 64.9, 59.5, 56.8, 56.3, 55.0, 51.2, 48.0, 47.1, 46.6, 39.7, 30.93, 30.89, 30.6, 23.1, 21.2, 17.4, 15.6.

[0077] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 796.2649; found, 796.2625. 以上

であり、化合物（9）であることを確認した。

[0078] 化合物（10）の製造方法

化合物（23）（75 mg, 0.10 mmol）を、テトラヒドロフラン（1 mL）およびN,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-（トリフルオロメチル）フェニル（18 μ L, 0.12 mmol）およびトリエチルアミン（51 μ L, 0.37 mmol）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc : EtOH = 15 : 1）により精製し、化合物（10）を白色結晶として得た（14 mg、化合物（23）に対する収率18%）。

[0079] 化合物（10）について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析（High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS）の測定を行った結果を以下に示す。

[0080] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.50 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (br s, 1H), 7.13 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 2H), 6.75 (dd, $J=7.5, 2.1\text{ Hz}$, 2H), 6.65 (tt, $J=8.9, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 5.84 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.17 (dd-like, $J=8.4, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (dd, $J=11.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (ddd-like, $J=\text{ca. } 8.7, 8.6, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (br d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.4, 7.4, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (ddd, $J=11.9, 8.6, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (ddd, $J=11.4, 7.4, 7.4\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J=11.8, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.

3.7 (ddd, $J=11.9, 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.41–2.35 (m, 1H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 3H), 1.96–1.87 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0081] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.2, 172.0, 171.8, 170.9, 170.1, 164.7, 162.9 (dd, $J=247, 12.4$ Hz), 154.6, 143.8, 139.8 (t, $J=8.9$ Hz), 138.4, 121.8, 120.5 (q, $J=255$ Hz), 119.1, 112.6 (dd, $J=20.4, 3.8$ Hz), 102.4 (t, $J=25.1$ Hz), 65.0, 59.5, 56.7, 56.3, 55.1, 51.2, 48.0, 47.2, 46.6, 39.8, 31.0, 30.9, 30.6, 23.2, 21.2, 17.5, 15.6.

[0082] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{K}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{F}_5\text{KN}_7\text{O}_8$, 846.2652; found, 846.2852. 以上であり、化合物(10)であることを確認した。

[0083] (化合物(11)の製造方法)

化合物(23) (60 mg, 0.082 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-ニトロフェニル (16 mg, 0.098 mmol) およびトリエチルアミン (41 μL , 0.30 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(11)を黄色結晶として得た (15 mg、化合物(23)に対する収率24%)。

[0084] 化合物(11)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った

結果を以下に示す。

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (br d, $J=ca. 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=7.3, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.68 (tt, $J=8.9, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (dd-like, $J=8.5, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.87 (dd, $J=11.9, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (ddd-like, $J=ca. 8.8, 7.6, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (ddd, $J=11.6, 7.8, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.62–3.57 (m, 2H), 3.56 (dd, $J=11.9, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.36 (ddd, $J=12.0, 9.6, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (dd, $J=13.4, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 2.94 (dd, $J=13.4, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.42–2.35 (m, 1H), 2.20–2.14 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 3H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.54 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H).

[0086] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 172.1, 171.9, 171.6, 171.1, 170.1, 164.6, 163.0 (dd, $J=247, 12.4\text{ Hz}$), 153.8, 145.9, 142.0, 139.4 (t, $J=9.1\text{ Hz}$), 125.3, 117.2, 112.6 (br d, $J=23.6\text{ Hz}$), 102.6 (t, $J=25.1\text{ Hz}$), 65.1, 59.6, 56.8, 56.3, 55.1, 51.2, 48.0, 47.2, 46.6, 39.7, 31.0, 30.9, 30.6, 23.2, 21.2, 17.4, 15.6.

[0087] HRMS (ESI+) : [M+K]⁺ calcd for C₃₆H₄₂F₂N₈NaO₁₀, 807.2890; found, 807.2883. 以上であり、化合物(11)であることを確認した。

[0088] (化合物(12)の製造方法)

化合物(23) (79 mg, 0.11 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸 4-アセチルフェニル (21 mg, 0.13 mmol) および トリエチルアミン (54 μL, 0.39 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(12)を黄色油状物質として得た (12 mg、化合物(23)に対する収率 14%)。

[0089] 化合物(12)について、¹H-NMR、¹³C-NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0090] ¹H-NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 8.49 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.32 (br d, J=ca. 10.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=7.5, 2.3 Hz, 2H), 6.66 (tt, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.17 (dd-like, J=8.3, 3.0 Hz, 1H), 4.95 (dq, J=9.5, 6.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=11.7, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.56 (ddd-like, J=10.0, 10.0, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (ddd-like, J=ca. 8.7, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 4.48 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J=11.5, 9.7, 3.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J=11.5, 8.5, 8.5 Hz, 1H), 3.58 (d

d, $J=11.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J=11.5, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J=11.5, 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=13.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.42–2.35 (m, 1H), 2.19–2.13 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 3H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.54 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0091] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 197.0, 172.2, 171.9, 171.7, 170.9, 170.1, 164.9, 162.9 (dd, $J=247, 12.4$ Hz), 154.3, 144.2, 139.7 (t, $J=8.6$ Hz), 131.1, 129.9, 117.2, 112.6 (br d, $J=23.9$ Hz), 102.5 (t, $J=25.1$ Hz), 64.9, 59.6, 56.8, 56.3, 55.1, 51.2, 48.0, 47.1, 46.6, 39.7, 31.0, 30.9, 30.6, 26.3, 23.1, 21.2, 17.5, 15.6.

[0092] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{K}]^+$ calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_9$, 804.3145; found, 804.3140. 以上であり、化合物(12)であることを確認した。

[0093] (化合物(13)の製造方法)

化合物(23) (83 mg, 0.12 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸プロピル (13 μL , 0.14 mmol) およびトリエチルアミン (58 μL , 0.42 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 2) により精製し、化合物(13)を褐色油状物質として得た (12 mg、化合物(23)に対する収率15%)。

[0094] 化合物(13)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (Hig

h-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0095] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.53 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (br d-like, $J=\text{ca. } 5.8\text{ Hz}$, 2H), 6.66 (br t-like, $J=\text{ca. } 9.0\text{ Hz}$, 1H), 6.63–6.68 (br, 1H), 5.55 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 5.39 (br s-like, 1H), 5.15 (dd-like, $J=\text{ca. } 8.0, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (br d-like, $J=\text{ca. } 11.7\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (br dd-like, $J=\text{ca. } 10.0, 10.0$, 1H), 4.45 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (ddd-like, $J=\text{ca. } 8.8, 7.7, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (ddd, $J=11.5, 8.0, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.62–3.55 (m, 2H), 3.52 (ddd, $J=11.4, 7.4, 7.4\text{ Hz}$, 1H), 3.40 (ddd, $J=11.5, 9.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 3.21–3.15 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=13.3, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=13.3, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 2H), 2.06–1.91 (m, 6H), 1.52 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.54–1.47 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H).

[0096] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 172.4, 172.0, 171.9, 170.3, 170.1, 164.7, 162.9 (dd, $J=246, 12.4\text{ Hz}$), 157.6, 112.4 (dd, $J=20.3, 2.9\text{ Hz}$), 102.3 (t, $J=26.0\text{ Hz}$), 64.8, 59.4, 56.6, 56.3, 55.4, 51.0, 47.9, 47.0, 46.

5, 41.9, 39.8, 30.9, 30.7, 23.6, 23.1, 21.2, 17.4, 15.6, 11.4. (The signal due to the ipso-carbon of the 3,5-difluorophenyl moiety was not observed at around 140 ppm.)

[0097] HRMS (ESI+) : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{33}H_{45}F_2N_7NaO_8$, 728.3195; found, 728.3179. 以上であり、化合物(13)であることを確認した。

[0098] (化合物(14)の製造方法)

化合物(23) (117 mg, 0.16 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸ブチル (21 μ L, 0.20 mmol) およびトリエチルアミン (82 μ L, 0.59 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(14)を褐色油状物質として得た (13 mg、化合物(23)に対する収率11%)。

[0099] 化合物(14)について、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0100] 1H -NMR ($CDCl_3$) (化学シフト) : 8.26 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.90 (br d, $J=ca. 10.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=7.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (tt, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.15 (dd-like, $J=ca. 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.87 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=11.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.52 (ddd-like, $J=ca. 8.9, 7.3, 5.1$ Hz, 1H)

, 4.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.48 (dddd-like, $J=ca. 10.0, 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.6, 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.67 (ddd, $J=12.1, 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=11.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J=11.6, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J=12.1, 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.05 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=13.3, 8.9$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.18–2.11 (m, 1H), 2.04–1.91 (m, 5H), 1.54 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.37–1.24 (m, 2H), 1.36 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

[0101] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.6, 171.9, 169.8, 169.5, 169.1, 164.7, 158.4, 163.0 (dd, $J=246, 12.4$ Hz), 140.2 (t, $J=9.1$ Hz), 158.4, 112.5 (dd, $J=21.2, 3.8$ Hz), 103.0 (t, $J=24.8$ Hz), 64.3, 59.0, 56.7, 56.2, 55.5, 51.5, 47.7, 46.8, 46.6, 40.7, 38.2, 32.2, 30.9 (2C), 30.4, 23.1, 21.2, 20.0, 17.5, 15.5, 13.8.

[0102] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 742.3352; found, 742.3339. 以上であり、化合物(14)であることを確認した。

[0103] (化合物(15)の製造方法)

化合物(23) (109 mg, 0.15 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に

溶解後、イソシアン酸ヘキシル（26 μ L, 0.18 mmol）およびトリエチルアミン（76 μ L, 0.55 mmol）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc : EtOH = 20 : 1）により精製し、化合物（15）を褐色結晶として得た（12 mg、化合物（23）に対する収率11%）。

[0104] 化合物（15）について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析（High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS）の測定を行った結果を以下に示す。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.57 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.17 (br d, $J=ca. 10.0$ Hz, 1H), 6.73 (br d, $J=ca. 7.5$ Hz, 2H), 6.64 (tt, $J=9.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.16 (dd-like, $J=ca. 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.88 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=11.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.52 (ddd, $J=10.0, 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.48–4.41 (m, 1H), 4.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 3.62–3.57 (m, 1H), 3.60 (dd, $J=11.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J=11.6, 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J=11.5, 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.23–3.16 (m, 2H), 2.91 (br d-like, $J=ca. 6.7$, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.21–2.11 (m, 2H), 2.06–2.01 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 4H), 1.52 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.36–1.26 (m, 6H), 1.30 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=6.1$ Hz, 3H).

[0106] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.5, 172.0 (2C), 170.3, 170.1, 164.9, 162.9 (dd, $J=24.6, 12.4\text{ Hz}$), 157.6, 140.4 (t, $J=9.6\text{ Hz}$), 112.5 (dd, $J=21.2, 3.8\text{ Hz}$), 102.2 (t, $J=24.8\text{ Hz}$), 64.9, 59.4, 56.6, 56.3, 55.1, 51.0, 47.9, 47.0, 46.5, 40.2, 39.7, 31.6, 30.9 (2C), 30.6, 30.4, 26.6, 23.1, 22.6, 21.2, 17.4, 15.6, 14.0.

[0107] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 770.3659; found, 770.3660. 以上であり、化合物(15)であることを確認した。

[0108] (化合物(16)の製造方法)

化合物(23) (135 mg, 0.19 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸ヘプチル (36 μL , 0.23 mmol) およびトリエチルアミン (45 μL , 0.68 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(16)を白色結晶として得た (14 mg、化合物(23)に対する収率14%)。

[0109] 化合物(16)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0110] ^1H -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 8.57 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (br d, $J=\text{ca. } 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=8.0, 2.1\text{ Hz}$, 2H), 6.62 (tt, $J=8.9, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 5.58 (br d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.18 (dd-like, $J=8.3,$

3. 0 Hz, 1 H), 4. 88 (d q, J=9. 5, 6. 6 Hz, 1 H), 4. 82 (d d, J=11. 7, 1. 6 Hz, 1 H), 4. 77 (q, J=6. 9, Hz, 1 H), 4. 55 (d d d-like, J=ca. 7. 1, 6. 4, 5. 2 Hz, 1 H), 4. 53 (d d d, J=10. 0, 10. 0, 1. 6 Hz, 1 H), 4. 45 (b r d, J=ca. 8. 5 Hz, 1 H), 3. 76 (d d d, J=11. 5, 8. 0, 5. 0 Hz, 1 H), 3. 64 (d d, J=11. 7, 10. 0 Hz, 1 H), 3. 59 (d d d, J=12. 1, 8. 7, 8. 7 Hz, 1 H), 3. 57 (d d d-like, J=ca. 11. 5, 6. 9, 6. 9 Hz, 1 H), 3. 40 (d d d, J=12. 1, 9. 6, 2. 7 Hz, 1 H), 3. 23-3. 15 (m, 2 H), 2. 92 (d d, J=12. 6, 7. 1 Hz, 1 H), 2. 88 (d d, J=12. 6, 5. 2 Hz, 1 H), 2. 79 (s, 3 H), 2. 40-2. 33 (m, 1 H), 2. 20-2. 11 (m, 2 H), 2. 05-1. 90 (m, 6 H), 1. 52 (d, J=6. 9 Hz, 3 H), 1. 51-1. 46 (m, 2 H), 1. 34-1. 22 (m, 8 H), 1. 29 (d, J=6. 6 Hz, 3 H), 0. 87 (t, J=6. 9 Hz, 3 H).

[0111] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172. 5, 172. 0, 171. 92, 170. 3, 170. 1, 165. 1, 162. 7 (d d, J=246, 12. 4 Hz), 157. 7, 140. 5 (t, J=9. 1 Hz), 112. 6 (d d, J=21. 1, 3. 8 Hz), 102. 0 (t, J=24. 9 Hz), 64. 9, 59. 3, 56. 7, 56. 2, 54. 6, 51. 1, 47. 9, 47. 0, 46. 6, 40. 2, 39. 4, 31. 7, 30. 84, 30. 81, 30. 6, 30. 3, 29. 0, 26. 8, 23. 1, 22. 5, 22. 1, 17. 3, 15. 6, 14. 0.

[0112] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 784. 3821; found, 784. 3821. 以上であり、化合物 (16) であることを確認した。

[0113] (化合物 (17) の製造方法)

化合物 (23) (98 mg, 0.14 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸ドデシル (40 μ L, 0.16 mmol) およびトリエチルアミン (68 μ L, 0.49 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 2) により精製し、化合物 (17) を白色結晶として得た (16 mg、化合物 (23) に対する収率 15%)。

[0114] 化合物 (17) について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0115] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.56 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (br d, $J=\text{ca. } 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=7.5, 2.3\text{ Hz}$, 2H), 6.63 (tt, $J=9.0, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 5.57 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 5.46 (br t-like, $J=\text{ca. } 5.0\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (dd-like, $J=\text{ca. } 8.3, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.83 (dd, $J=11.7, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (dd-like, $J=\text{ca. } 10.0, 10.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (dt-like, $J=\text{ca. } 7.9, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (ddd, $J=11.6, 7.8, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.62 (dd, $J=11.7, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.59 (ddd, $J=11.8, 8.5, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (ddd, $J=11.6, 7.3, 7.3\text{ Hz}$, 1H), 3.40 (ddd, $J=11.8, 10.0, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 3.23–3.15 (m, 2H), 2.90 (d-like, $J=\text{ca. } 6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.

2.0–2.11 (m, 2H), 2.05–2.01 (m, 1H), 2.01–1.89 (m, 4H), 1.52 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 18H), 1.30 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[0116] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.5, 171.97, 171.95, 170.3, 170.1, 165.9, 162.8 (dd, $J=247.6, 12.4$ Hz), 157.7, 140.4 (t, $J=9.1$ Hz), 112.5 (dd, $J=20.1, 3.8$ Hz), 102.2 (t, $J=24.9$ Hz), 64.9, 59.4, 56.6, 56.2, 55.0, 51.1, 47.9, 47.0, 46.5, 40.2, 39.6, 31.9, 30.9, 30.6, 30.4, 29.66, 29.62, 29.60, 29.4, 29.3, 26.9, 23.1, 22.7, 21.2, 17.4, 15.6, 14.1.

[0117] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_8$, 832.4779; found, 832.4746. 以上であり、化合物(17)であることを確認した。

[0118] (化合物(18)の製造方法)

化合物(23) (130 mg, 0.18 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸オクタデシル (75 μL , 0.22 mmol) およびトリエチルアミン (91 μL , 0.65 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 2) により精製し、化合物(18)を白色結晶として得た (55 mg、化合物(23)に対する収率33%)。

[0119] 化合物(18)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.56 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (br d, $J=\text{ca. } 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$, 2H), 6.64 (tt, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 5.53 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.45 (br t-like, $J=\text{ca. } 6.0$, 1H), 5.16 (dd-like, $J=\text{ca. } 8.5, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (dd, $J=11.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.53 (dddd, $J=10.0, 10.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (dt-like, $J=7.8, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (ddd, $J=11.9, 8.0, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.59 (dd, $J=11.6, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (ddd, $J=11.9, 6.9, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.40 (ddd, $J=12.0, 9.9, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 3.23–3.16 (m, 2H), 2.91 (d-like, $J=\text{ca. } 6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.39–2.33 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 2H), 2.05–2.01 (m, 1H), 2.01–1.88 (m, 4H), 1.52 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.35–1.22 (m, 30H), 1.29 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.88 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H).

[0121] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 172.5, 172.01, 171.97, 170.2, 170.0, 164.9, 162.8 (dd, $J=246, 12.4\text{ Hz}$), 157.6, 140.5 (t, $J=9.1\text{ Hz}$), 112.6 (dd, $J=20.1, 3.8\text{ Hz}$), 102.1 (t, $J=24.8\text{ Hz}$), 65.0, 59.4, 56.6, 56.2, 54.9, 51.0, 47.9, 47.0, 46.5, 40.2, 39.6, 31.9, 30.88, 30.84, 30.6, 30.5, 29.7, 29.62

, 29.60, 29.4, 29.3, 27.0, 23.1, 22.7, 21.2, 17.4, 15.6, 14.1.

[0122] HRMS (ESI+) : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{48}H_{75}F_2N_7NaO_8$, 938.5543; found, 938.5541. 以上であり、化合物(18)であることを確認した。

[0123] (化合物(19)の製造方法)

化合物(23) (106 mg, 0.15 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸シクロヘキシル (22 μ L, 0.18 mmol) およびトリエチルアミン (74 μ L, 0.53 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(19)を白色結晶として得た (12 mg、化合物(23)に対する収率11%)。

[0124] 化合物(19)について、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0125] 1H -NMR (CDCl₃) (化学シフト) : 8.54 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=7.6, 2.3$ Hz, 2H), 6.66 (tt, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.63 (br d, $J=ca. 10.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 5.14 (dd-like, $J=8.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.89 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=11.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.52 (ddd-like, $J=10.0, 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.45 (br d, $J=ca. 8.6$ Hz, 1H), 4.33 (ddd-like, $J=ca. 8.5, 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J=11.3, 7.9, 5.0$ Hz, 1H)

, 3.63–3.57 (m, 2H), 3.59 (dd, $J=11.8, 10.0$, 1H), 3.51 (ddd, $J=11.6, 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.44–3.39 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=13.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=13.4, 8.5$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.20–2.12 (m, 2H), 2.06–2.00 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 6H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.52 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.39–1.30 (m, 2H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.20–1.06 (m, 3H).

[0126] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.3, 171.9, 171.8, 170.1, 170.0, 164.6, 162.8 (dd, $J=248, 12.4$ Hz), 156.6, 140.3 (t, $J=8.6$ Hz), 112.3 (dd, $J=21.2, 3.8$ Hz), 102.2 (t, $J=24.8$ Hz), 64.7, 59.3, 56.5, 56.3, 55.4, 51.0, 48.7, 47.9, 47.2, 46.4, 39.7, 33.9, 33.8, 30.94, 30.88, 30.7, 24.9, 23.1, 21.2, 17.4, 15.7.

[0127] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 768.3508; found, 768.3503. 以上であり、化合物(19)であることを確認した。

[0128] (化合物(20)の製造方法)

化合物(23) (133 mg, 0.19 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸アダマンチル (33 mg, 0.19 mmol) およびトリエチルアミン (93 μL , 0.67 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 30 : 1) により精製し、化合物(20)を白色結晶と

して得た (12 mg、化合物 (23) に対する収率 33%)。

[0129] 化合物 (20) について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.56 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (br d, $J=\text{ca. } 10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=7.5, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.65 (tt, $J=8.9, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 5.47 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.15 (dd-like, $J=8.3, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (dq, $J=9.5, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.83 (dd, $J=11.7, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (ddd, $J=10.0, 9.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.46 (br d, $J=\text{ca. } 8.3\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (ddd-like, $J=\text{ca. } 8.5, 7.7, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (ddd, $J=11.6, 8.0, 5.1\text{ Hz}$), 3.64 (dd-like, $J=\text{ca. } 11.6, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 3.65–3.61 (m, 1H), 3.52 (ddd, $J=11.6, 6.4, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.49–3.44 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=13.2, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (dd, $J=13.2, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 2H), 2.09–2.05 (m, 3H), 2.06–2.02 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 10H), 1.68–1.66 (m, 6H), 1.52 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.32 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)。

[0131] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 172.5, 171.99, 171.97, 170.3, 170.1, 164.9, 162.9 (dd, $J=247, 12.4\text{ Hz}$), 156.5, 140.5 (t, $J=9.1\text{ Hz}$)

z), 112.5 (dd, $J=21.1, 3.8$ Hz), 102.2 (t, $J=24.9$ Hz), 64.8, 59.4, 56.6, 56.2, 55.0, 51.0, 50.7, 47.9, 47.2, 46.5, 42.5, 39.6, 36.5, 30.9 (2C), 30.7, 29.5, 23.1, 21.2, 17.4, 15.6.

[0132] HRMS (ESI+): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{40}H_{53}F_2N_7NaO_8$, 820.3821; found, 820.3811. 以上であり、化合物(20)であることを確認した。

[0133] (化合物(21)の製造方法)

化合物(23) (81 mg, 0.11 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸4-(トリフルオロメトキシ)フェニル (20 μ L, 0.13 mmol) およびトリエチルアミン (56 μ L, 0.40 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc:EtOH=15:1) により精製し、化合物(21)を白色結晶として得た (3.5 mg、化合物(23)に対する収率4%)。

[0134] 化合物(21)について、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0135] 1H -NMR ($CDCl_3$) (化学シフト): 8.50 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.00 (br d, $J=ca. 10.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=7.5, 2.3$ Hz, 2H), 6.67 (tt, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.16 (dd-like, $J=8.4, 3.1$ Hz, 1H), 4.93 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.

8.6 (dd, $J=11.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.55 (ddd-like, $J=10.0, 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.475 (ddd-like, $J=ca. 8.9, 7.6, 4.7$ Hz, 1H), 4.478 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=11.5, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J=11.9, 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=11.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.58–3.54 (m, 1H), 3.38 (ddd, $J=11.9, 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=13.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.3, 8.9$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.19–2.13 (m, 2H), 2.06–1.96 (m, 3H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.54 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0136] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172.2, 172.0, 171.8, 170.9, 170.1, 164.6, 163.0 (dd, $J=247, 12.4$ Hz), 154.6, 143.8, 139.7 (t, $J=9.1$ Hz), 138.4, 121.8, 120.5 (q, $J=256.1, 256.1, 256.1$ Hz), 119.1, 112.6 (dd, $J=20.3, 3.8$ Hz), 102.5 (t, $J=22.9$ Hz), 65.0, 59.5, 56.7, 56.3, 55.2, 51.2, 48.0, 47.2, 46.6, 39.8, 31.0, 30.9, 30.6, 23.1, 21.2, 17.5, 15.6.

[0137] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{F}_5\text{N}_7\text{NaO}_8$, 846.2862; found, 846.2858. 以上であり、化合物(21)であることを確認した。

[0138] (化合物(22)の製造方法)

化合物(23) (80 mg, 0.11 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶

解後、イソシアン酸3-メトキシフェニル (17 μ L, 0.13 mmol) およびトリエチルアミン (55 μ L, 0.39 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物 (22) を白色結晶として得た (4.0 mg、化合物 (23) に対する収率5%)。

[0139] 化合物 (22) について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (化学シフト) : 8.55 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.19–8.15 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.97–6.83 (m, 1H), 6.86–6.83 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=7.5, 2.3$ Hz, 2H), 6.73 (br d, $J=\text{ca. } 10.0$ Hz, 1H), 6.67 (tt, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd-like, $J=8.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.92 (dq, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J=11.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.56 (ddd-like, $J=\text{ca. } 10.0, 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.43 (ddd, $J=8.9, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (ddd, $J=11.5, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.70 (ddd, $J=12.4, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=11.9, 10.0$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J=11.7, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.41 (ddd, $J=12.4, 9.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=13.3, 8.9$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 3H),

1. 94–1. 83 (m, 2H), 1. 53 (d, $J=7. 1$ Hz, 3H),
1. 37 (d, $J=6. 6$ Hz, 3H).

[0141] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172. 5, 172. 0, 171. 6, 170. 2, 170. 0, 164. 7, 163. 0 (dd, $J=247, 12. 4$ Hz), 154. 7, 147. 9, 140. 2 (t, $J=9. 1$ Hz), 129. 2, 121. 8, 121. 2, 118. 8, 112. 5 (d, $J=20. 1$ Hz), 110. 3, 102. 4 (t, $J=24. 8$ Hz), 64. 7, 59. 3, 56. 6, 56. 3, 55. 8, 55. 6, 51. 1, 48. 0, 47. 0, 46. 5, 39. 5, 30. 92, 30. 90, 30. 6, 23. 1, 21. 3, 17. 5, 15. 6.

[0142] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_9$, 792. 3145; found, 792. 3116. 以上であり、化合物(22)であることを確認した。

[0143] (化合物(24)の製造方法)

化合物(23) (106 mg, 0. 15 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) および N, N -ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒に溶解後、イソシアン酸シクロヘキシル (22 μL , 0. 18 mmol) およびトリエチルアミン (74 μL , 0. 53 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : EtOH = 15 : 1) により精製し、化合物(24)を白色結晶として得た (12 mg、化合物(23)に対する収率11%)。

[0144] 化合物(24)について、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、質量分析 (High-resolution electrospray ionization mass spectrometry, HR-ESI-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

[0145] ^1H -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 8. 55 (d, $J=9. 5$ Hz, 1H), 7. 32 (br d, $J=\text{ca. } 10. 0$ Hz, 1H), 6. 74 (dd, $J=7. 6, 2. 3$ Hz, 2H), 6. 64 (tt, $J=9$

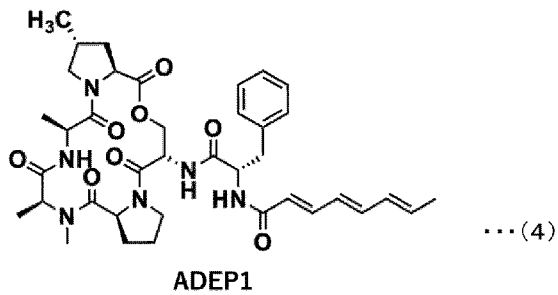
. 0, 2. 3 Hz, 1H), 5. 49 (d, $J=7. 8$ Hz, 1H), 5. 45 (br d, $J=ca. 7. 0$ Hz, 1H), 5. 16 (dd-like, $J=8. 5, 3. 2$ Hz, 1H), 4. 87 (dq, $J=9. 5, 6. 6$ Hz, 1H), 4. 84 (dd, $J=11. 9, 1. 8$ Hz, 1H), 4. 78 (q, $J=6. 9$ Hz, 1H), 4. 53 (dddd-like, $J=ca. 10. 0, 10. 0, 1. 8$ Hz, 1H), 4. 45 (d, $J=8. 5$ Hz, 1H), 4. 10 (dddd-like, $J=ca. 8. 5, 7. 7, 5. 4$ Hz, 1H), 3. 76 (ddd, $J=11. 5, 7. 8, 5. 0$ Hz, 1H), 3. 63–3. 54 (m, 2H), 3. 59 (dd-like, $J=ca. 11. 9, 10. 0$, 1H), 3. 41 (ddd, $J=11. 5, 9. 6, 3. 0$ Hz, 1H), 2. 92 (dd, $J=13. 2, 8. 5$ Hz, 1H), 2. 90 (dd, $J=13. 2, 5. 4$ Hz, 1H), 2. 79 (s, 3H), 2. 39–2. 32 (m, 1H), 2. 20–2. 12 (m, 2H), 2. 05–1. 88 (m, 2H), 1. 72–1. 62 (m, 2H), 1. 61–1. 54 (m, 2H), 1. 47–1. 40 (m, 1H), 1. 51 (d, $J=6. 9$ Hz, 3H), 1. 38–1. 31 (m, 1H), 1. 29 (d, $J=6. 6$ Hz, 3H).

[0146] ^{13}C -NMR (CDCl_3) (化学シフト) : 172. 5, 172. 02, 171. 98, 170. 3, 170. 1, 164. 8, 162. 8 (dd, $J=249, 12. 5$ Hz), 157. 2, 140. 5 (t, $J=8. 7$ Hz), 112. 6 (dd, $J=20. 2, 2. 9$ Hz), 102. 8 (t, $J=25. 1$ Hz), 65. 0, 59. 3, 56. 6, 56. 2, 54. 7, 51. 7, 51. 1, 47. 9, 47. 1, 46. 5, 39. 5, 33. 55, 33. 46, 30. 9, 30. 8, 30. 7, 23. 62, 23. 59, 23. 1, 21. 1, 17. 4, 15. 6.

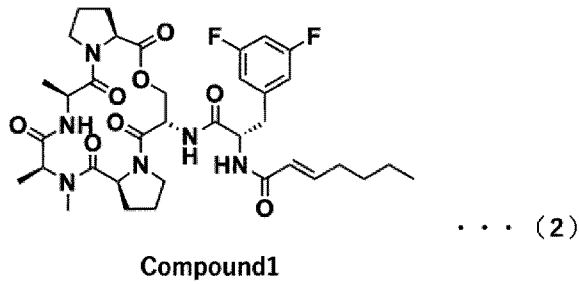
[0147] HRMS (ESI+) : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{F}_2\text{N}_7\text{NaO}_8$, 768. 3508; found, 768. 3503. 以上であり、化合物(24)であることを確認した。

[0148] 以上の化合物（１）から化合物（２２）、化合物（２４）およびCompound 1とADEP1を用いて、上記の３種の細菌に対し、常法に従い最小発育阻止濃度を求めた。結果を表１に示す。なお、ADEP1は（４）式で表される構造をしている。また、compound 1（（２）式）および本発明の化合物（（１）式、）の一般式、および化合物（１）から化合物（２２）および化合物（２４）の官能基の部分（（３）式）を再掲しておく。

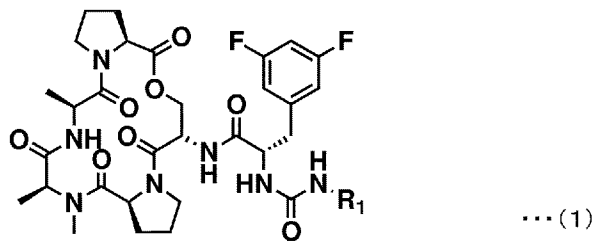
[0149] [化5]



[0150] [化6]

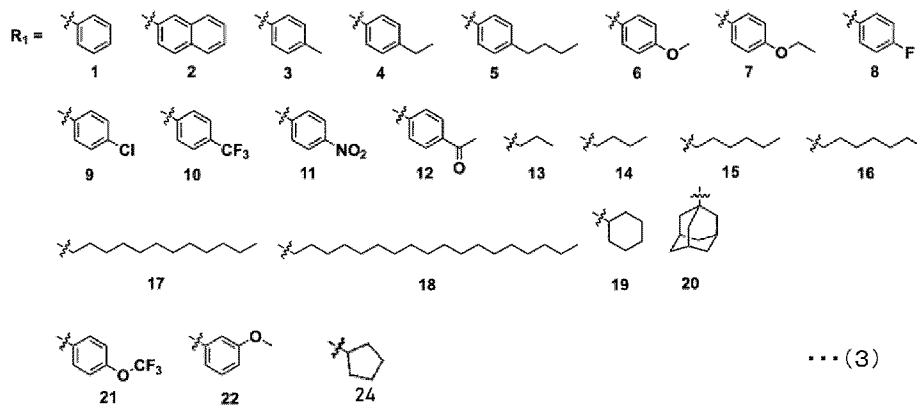


[0151] [化7]



[0152]

[化8]



[0153]

[表1]

	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6051	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	<i>Bacillus cereus</i> ATCC11778
1	5	10	20
2	1.25	10	20
3	0.0781	0.625	1.25
4	0.01953	1.25	2.5
5	0.625	2.5	1.25
6	0.625	1.25	10
7	0.625	2.5	10
8	2.5	10	>20
9	0.15625	2.5	5
10	1.25	10	5
11	1.25	5	5
12	20	>20	>20
13	>20	>20	>20
14	1.25	5	1.25
15	>20	>20	>20
16	1.25	10	1.25
17	>20	>20	>20
18	>20	>20	>20
19	2.5	5	2.5
20	>20	>20	>20
24	>20	20	20
Compound 1	0.5	1.25	0.3125
ADEPI	2.5	20	2.5

単位は ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

[0154] 表1を参照して、*B. subtilis* ATCC6051に対しては、

化合物（３）、化合物（４）、化合物（５）、化合物（６）、化合物（７）、化合物（９）がA D E P 1と比較して3 2倍、1 2 8倍、4倍、4倍、4倍、1 6倍の高い抗菌活性を示した。また、化合物（３）、化合物（４）、化合物（９）はc o m p o u n d 1と比較して6倍、2 6倍、3倍高い抗菌活性を示した。一方、化合物（５）、化合物（６）、化合物（７）はc o m p o u n d 1と同適度の抗菌活性を示した。

[0155] S. e p i d e r m i d i s ATCC 1 2 2 2 8に対しては、化合物（３）がA D E P 1より3 2倍高い抗菌活性を示した。また、化合物（３）はc o m p o u n d 1と比較して2倍高い抗菌活性を示した。

[0156] B. c e r e u s ATCC 1 1 7 7 8に対しては、化合物（３）、化合物（５）、化合物（1 4）、化合物（1 6）はA D E P 1と比較して、2倍高い抗菌活性を示した。

[0157] また、化合物（６）と化合物（2 2）は、ベンゼン環に結合しているメトキシ基の位置がメタとパラの違いであるが、ほとんど抗菌活性は同じであることから、フェニル基に結合する末端の官能基の位置はほぼ抗菌活性に影響を与えないと考えられる。

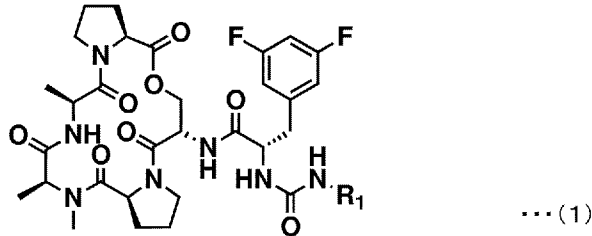
産業上の利用可能性

[0158] 本発明に係る環状ペプチド化合物は、種々の細菌に対する抗菌効果を有し、抗菌剤として提供することもできる。また、本発明に係る環状ペプチド化合物を活用した細胞生物学、分子生物学、生化学研究により、微生物におけるタンパク質分解システムを解明する研究ツールとしてだけでなく、新しい作用機序をもつ創薬シーズとしての有用性も有する。

請求の範囲

[請求項1] (1) 式の構造を有する環状ペプチド化合物。

[化100]



ここでR₁は、フェニル基、ナフチル基、シクロヘキシル基、アダマンタン基、C₃～C₁₈までの直鎖アルキル基、および何れかの水素が置換されたフェニル基（置換された官能基がC₃～C₁₈までの直鎖アルキル基、C₁～C₃までのアルコキシル基、ハロゲン基、C₁～C₃までのペルフルオロアルキル基、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、シクロペンチル基の何れかである。

[請求項2] 前記直鎖アルキル基の炭素は3、4、6、7、12、18の何れかであり、

前記置換された官能基のうち、

前記アルキル基の炭素が1、2、4の何れかであり、

前記アルコキシル基は炭素が1、2の何れかであり、

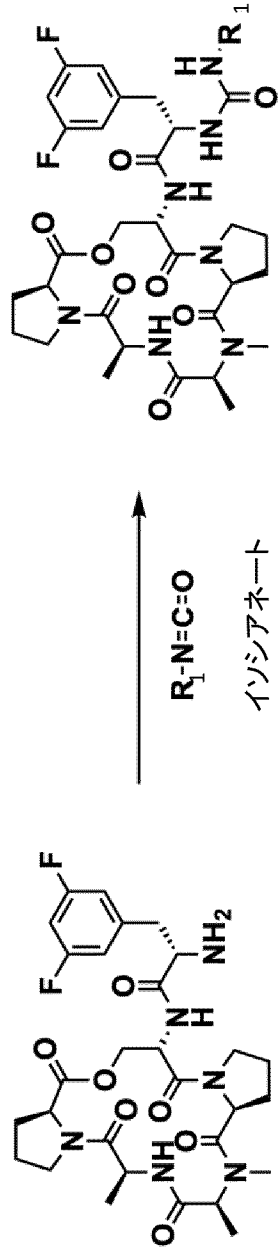
前記ハロゲン基がフッ素若しくは塩素であり、

前記ペルフルオロアルキル基の炭素は1である

請求項1に記載の環状ペプチド化合物。

[請求項3] 請求項1または2に記載された何れかの環状ペプチド化合物を含む抗菌剤。

[図1]

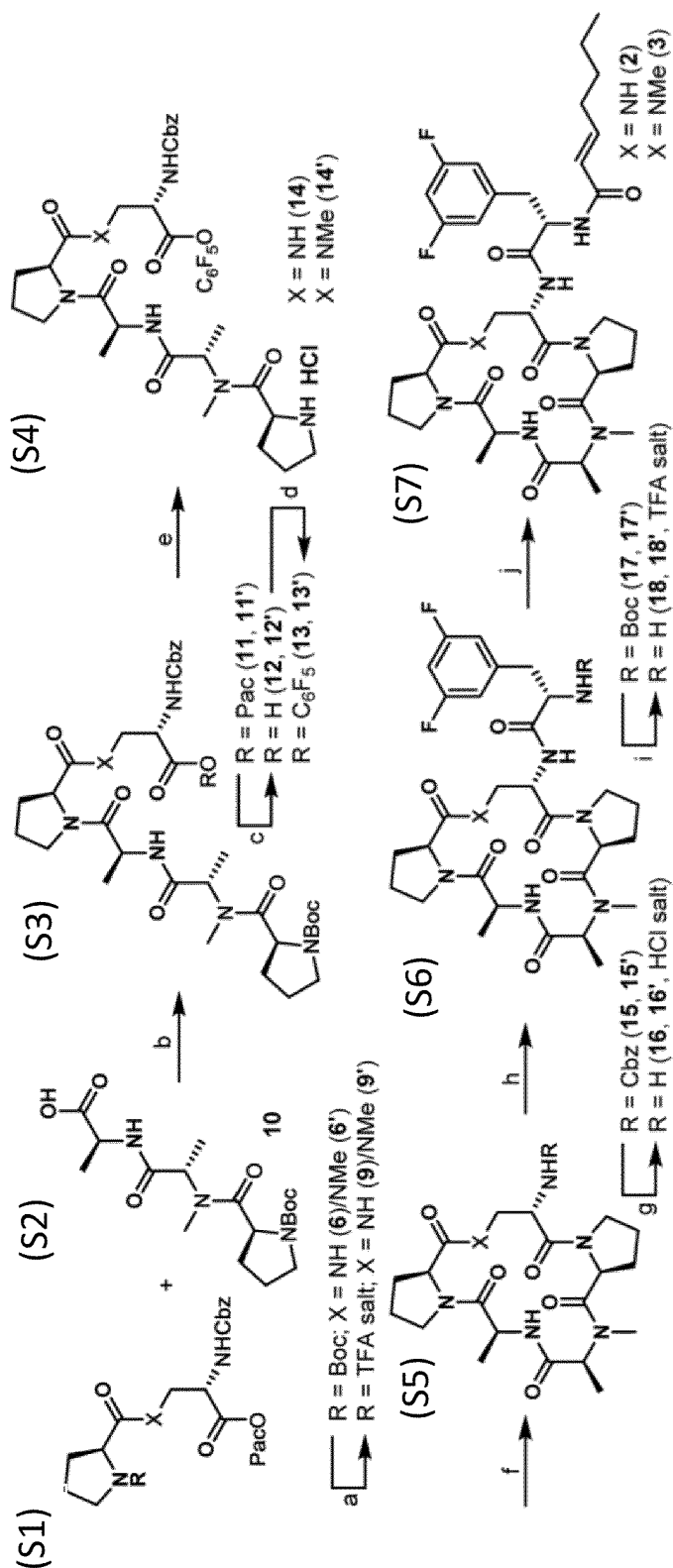


化合物 (1) ~ 化合物 (22)、化合物 (24)

化合物 (23)



Scheme 2. Fragment Assembly and Synthesis of ADEP Analogs 2 and 3^{4a}



^{4a}(a) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (b) HATU, DIPEA, DMF, 73% (11), 93% (11'). (c) Zn, 70% aq. AcOH. (d) C₆F₅OH, EDC-HCl, CH₂Cl₂. (e) 4 M HCl in dioxane. (f) 1 M aq. NaHCO₃:CH₂Cl₂, 61% (15), 78% (15') over four steps. (g) Pd/C, 1 atm H₂, CH₃OH, aq. HCl, 98% (16), 98% (16'). (h) Boc-Phe (3,5-F₂)-OH, HATU, DIPEA, DMF. (i) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (j) (E)-Hept-2-enoic acid, HATU, DIPEA, DMF, 76% (2), 51% (3) over 4 steps; Pac = Phenacyl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/018354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07K 7/54</i> (2006.01)i; <i>A61K 38/15</i> (2006.01)i; <i>A61P 31/04</i> (2006.01)i; <i>C07B 61/00</i> (2006.01)i FI: C07K7/54; A61P31/04; A61K38/15; C07B61/00 300		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K7/54; A61K38/15; A61P31/04; C07B61/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/031871 A1 (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL) 05 March 2015 (2015-03-05) claims, paragraphs [0008], [0115], formula, paragraphs [0356]-[0371], examples, tables 3, 4	1-3
X	WO 2016/141351 A1 (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL) 09 September 2016 (2016-09-09) claims, paragraphs [0008], [0117], formulas, paragraphs [0687]-[0702], examples, tables 5, 6	1-3
A	JP 2005-510468 A (BAYER HEALTHCARE AG) 21 April 2005 (2005-04-21)	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 July 2024		Date of mailing of the international search report 30 July 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2024/018354

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2015/031871	A1	05 March 2015	US	2016/0200770	A1	
				US	2018/0127469	A1	
				US	2020/0270311	A1	

WO	2016/141351	A1	09 September 2016	US	2018/0079784	A1	
				US	2019/0048040	A1	
				US	2020/0031872	A1	

JP	2005-510468	A	21 April 2005	US	2005/0107288	A1	
				WO	2003/024996	A2	
				EP	1430075	A2	
				CA	2460646	A1	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07K 7/54(2006.01)i; A61K 38/15(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i FI: C07K7/54; A61P31/04; A61K38/15; C07B61/00 300</p>										
<p>B. 調査を行った分野</p>										
<p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07K7/54; A61K38/15; A61P31/04; C07B61/00</p>										
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2024年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年
日本国実用新案公報	1922 - 1996年									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年									
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)</p>										
<p>C. 関連すると認められる文献</p>										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	WO 2015/031871 A1 (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL) 05.03.2015 (2015 - 03 - 05) Claims, 0008, 0115, formula, 0356-0371, Examples, Table 3, Table 4	1-3								
X	WO 2016/141351 A1 (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL) 09.09.2016 (2016 - 09 - 09) Claims, 0008, 0117, formula, 0687-0702, Examples, Table 5, Table 6	1-3								
A	JP 2005-510468 A (バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼルシャフト) 21.04.2005 (2005 - 04 - 21)	1-3								
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p>										
<p>国際調査を完了した日 16.07.2024</p>		<p>国際調査報告の発送日 30.07.2024</p>								
<p>名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>権限のある職員（特許庁審査官） 岡部 佐知子 41 4149 電話番号 03-3581-1101 内線 3488</p>								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/018354

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2015/031871	A1	05.03.2015	US	2016/0200770	A1	
				US	2018/0127469	A1	
				US	2020/0270311	A1	

WO	2016/141351	A1	09.09.2016	US	2018/0079784	A1	
				US	2019/0048040	A1	
				US	2020/0031872	A1	

JP	2005-510468	A	21.04.2005	US	2005/0107288	A1	
				WO	2003/024996	A2	
				EP	1430075	A2	
				CA	2460646	A1	
