

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-536200

(P2007-536200A)

(43) 公表日 平成19年12月13日(2007. 12. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 7/54 (2006. 01)	C O 7 K 7/54 Z N A	4 C O 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)	A 6 1 K 37/02	4 H O 4 5
A 6 1 P 13/02 (2006. 01)	A 6 1 P 13/02 1 O 5	
A 6 1 P 13/12 (2006. 01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 31/04 (2006. 01)	A 6 1 P 31/04	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 166 頁)		

(21) 出願番号	特願2006-520201 (P2006-520201)	(71) 出願人	506018606
(86) (22) 出願日	平成16年6月28日 (2004. 6. 28)		ミジェニックス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月13日 (2006. 2. 13)		カナダ国 プイ6エス 2エル2 プリテ
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/021039		イッシュ コロンビア, バンクーバー,
(87) 国際公開番号	W02005/000878		ウェスブルック モール 3650,
(87) 国際公開日	平成17年1月6日 (2005. 1. 6)		ビーシー リサーチ ビルディング
(31) 優先権主張番号	60/488, 331	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成15年7月17日 (2003. 7. 17)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/564, 912		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成16年4月23日 (2004. 4. 23)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 リポペプチド抗生物質誘導体の組成物およびその使用方法

(57) 【要約】

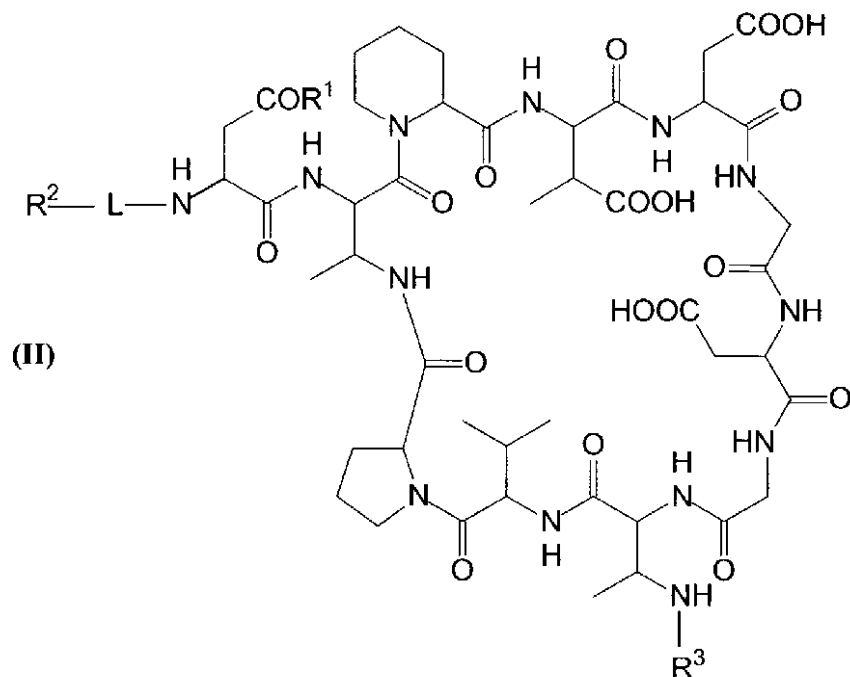
本発明は、微生物に対して抗生物質活性を示すリポペプチド抗生物質の誘導体、そのような抗生物質誘導体および類縁体を合成するための方法および化合物、ならびに種々の内容、例えば微生物感染の処置および防止における化合物の使用法を提供する。本発明は、例えば一次感染部位、一次疾患状態から生じる二次的感染、または外来性物質に関わる感染症の処置または防止において使用するための、リポペプチド誘導体、特にアンホマイシンまたはアスパルトシンの誘導体、ならびにこのようなリポペプチドの組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I I) :

【化 1】



10

20

〔式中、

 R^1 はOHまたは NH_2 であり；

L は少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-R' C(=O)-$ 、 $-R' OC(=O)(NR')$ および $-O-PhC(=O)-$ から選択され；

R^2 は $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ および $-C(=NR^4)NR^4R^4$ から選択され；

30

R^3 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 NR^5R^5 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-C(=S)NR^5R^5$ 、 $-C(=NR^5)NR^5R^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^5C(=O)$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

40

R^4 は独立して (C_7-C_{10}) アルキル、 $(C_{17}-C_{26})$ アリールアルキルおよび17～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^5 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価

50

不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R' は独立して R³ または R⁵ について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である]

による、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

R¹ が OH である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹ が NH₂ である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

R² が -C(=O)OR⁵ または -C(=O)R⁵ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R² が -C(=O)R⁵ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R² が -C(=O)NHR⁴、-C(=S)NHR⁴ または -C(=NR⁴)NHR⁴ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R² が -C(=O)NHR⁴ である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

20

R³ がグリシン、β-アラニン、サルコシン、リジンまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つのアミノ酸である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

前記少なくとも1つのアミノ酸が、グリシン-リジンまたはサルコシン-リジンから選択される2つのアミノ酸である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

前記少なくとも1つのアミノ酸がグリシンである、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

前記少なくとも1つのアミノ酸がβ-アラニンである、請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

30

前記化合物が表6Dの化合物91、あるいは表16の化合物331または332である、請求項5に記載の化合物。

【請求項13】

Lが、p-アミノフェニルアセチル、(p-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここでnは1または2である)、m-アミノフェニルアセチル、(m-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここでnは1または2である)、o-アミノフェニルアセチル、(o-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここでnは1または2である)、GABA、p-アミノ安息香酸(PABA)、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、m-ヒドラジノ安息香酸、o-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミル、L-BBT Aまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つの少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項14】

Lがp-アミノフェニルアセチル、PABA、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミルまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つのアミノ酸である、請求項4に記載の化合物。

【請求項15】

R⁵ が炭素原子10~15個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族部分またはヒドロキシ脂肪族部分である、請求項14に記載の化合物。

50

【請求項 16】

前記化合物が表 6 D の化合物 86、表 7 の化合物 87 または 280、あるいは表 8 の化合物 89 である、請求項 14 または 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が表 7 の化合物 280 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^3 が Gly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap、hLys またはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 1 に記載の化合物。

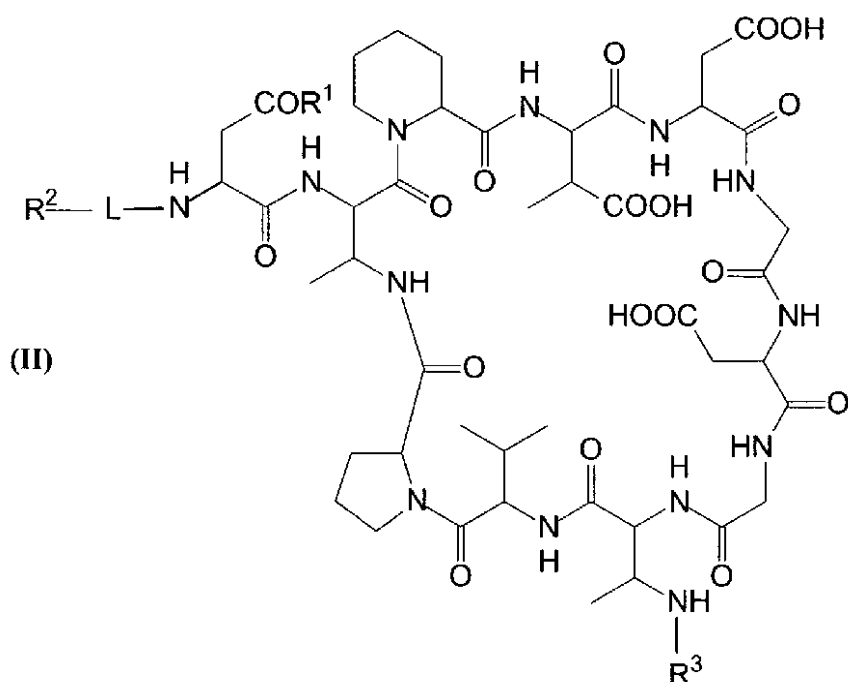
【請求項 19】

前記 R^3 が少なくとも 1 つの保護基を更に含む、請求項 1、13 および 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

構造式 (II) :

【化 2】



[式中、

R^1 は OH または NH_2 であり；

L は少なくとも 1 つのアミノ酸、少なくとも 1 つの置換アミノ酸、 $-R' C(=O)-$ および $-R' OC(=O)(NR')$ から選択され；

R^2 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $NR^5 R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4 R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4 R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4 R^4$ 、 $-R^5 C(=O)$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-PO_3 H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルから選択され；

R^3 は水素であり；

R^4 は独立して $(C_7 - C_{10})$ アルキル、 $(C_{17} - C_{26})$ アリールアルキルおよび 17 ~ 26 員のヘテロアリールアルキル、炭素原子 7 ~ 25 個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも 1 つのアミノ酸および少なくとも 1 つの置換アミノ酸から選択され；

R^5 は独立して水素、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、5 ~ 1

0 員のヘテロアリール、(C₆ - C₂₆) アリールアルキルおよび 6 ~ 26 員のヘテロアリールアルキル、炭素原子 5 ~ 25 個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも 1 つのアミノ酸、少なくとも 1 つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R' は独立して R² または R⁵ について定義した同じかまたは異なる置換基の 1 つ以上である]

による抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 21】

R¹ が OH である、請求項 20 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

R¹ が NH₂ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R² が -C(=O)NHR⁴、-C(=S)NHR⁴ または -C(=NR⁴)NHR⁴ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

R² が -C(=O)R⁵ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 25】

R⁵ が 10 ~ 20 員のヘテロアリールアルキル、あるいは炭素原子 5 ~ 17 個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分である、請求項 24 に記載の化合物。

20

【請求項 26】

L がグリシン、サルコシン、フェニルグリシン、フェニルアラニン、O-メチルアスパラギン酸、O-tert-ブチルアスパラギン酸、p-アミノ安息香酸(PABA)、m-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノフェニルプロパン酸、(p-アミノフェニルプロパン酸)_n (ここで n は 1 または 2 である)、および L-BBTA、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸(Apa)、p-アミノトランス-桂皮酸またはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つの少なくとも 1 つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 27】

前記化合物が表 3 の化合物 103、105、106、107、112、115、116、118、311、313、314、315、316、317、344、345、346、358、359 または 360 である、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 28】

前記化合物が表 6D の化合物 104、108、109、111、113、122、119、281、293、294、296、297、300、301、303、310、312 または 361 である、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

前記化合物が表 6D の化合物 108 である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記化合物が表 6D の化合物 198 である、請求項 28 に記載の化合物。

40

【請求項 31】

前記化合物が表 6B の化合物 110、表 6C の化合物 117、表 7 の化合物 21、85、282、283、284、285 または 123、あるいは表 8 の化合物 120 である、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

前記化合物が表 7 の化合物 85 である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

前記化合物が表 14 の化合物 374、337、305、320 または 319 である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 34】

50

R^2 が $-C(=O)NHR^4$ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^4 が炭素原子 8～16 個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

前記化合物が表 4 の化合物 286、321、304、254、307、295 または 291 である、請求項 34 または 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

前記化合物が表 6 A の化合物 288、306、290、362、289、292、287 または 302 である、請求項 34 または 35 に記載の化合物。

10

【請求項 38】

L が少なくとも 1 つの少なくとも 1 つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 39】

前記少なくとも 1 つの少なくとも 1 つのアミノ酸または置換アミノ酸が、p-アミノ安息香酸 (PABA)、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、o, o-ジアミノ安息香酸、o, m-ジアミノ安息香酸、o, p-ジアミノ安息香酸、m, p-ジアミノ安息香酸、m, m-ジアミノ安息香酸、o-アミノフェニル酢酸、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸 (Apa)、アミノチアゾール酢酸またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 38 に記載の化合物。

20

【請求項 40】

前記少なくとも 1 つの少なくとも 1 つのアミノ酸または置換アミノ酸が m, m-ジアミノ安息香酸またはアミノチアゾール酢酸である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

前記化合物が表 14 の化合物 305、320、319 または 337 である、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸が m-アミノ安息香酸または o-アミノ安息香酸である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 43】

30

前記化合物が表 6 A の化合物 306、362、292 または 302 である、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸が p-アミノ安息香酸 (PABA) である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 45】

前記化合物が表 7 の化合物 282、283、284、85、285 または 123、あるいは表 6 A の化合物 288、290、289 または 287 である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

40

R^2 が $-C(=O)OR^5$ または $-C(=O)R^5$ である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 47】

R^2 が $-C(=O)R^5$ であり、そして前記化合物が表 7 の化合物 282、283、284、85 または 285 である、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

R^2 が $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ または $-C(=NR^4)NHR^4$ である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 49】

R^2 が $-C(=O)NHR^4$ であり、そして前記化合物が表 6 A の化合物 288、290、289 または 287 である、請求項 48 に記載の化合物。

50

【請求項 50】

R³ が Gly、β-アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap および hLys から選択される少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項20に記載の化合物。

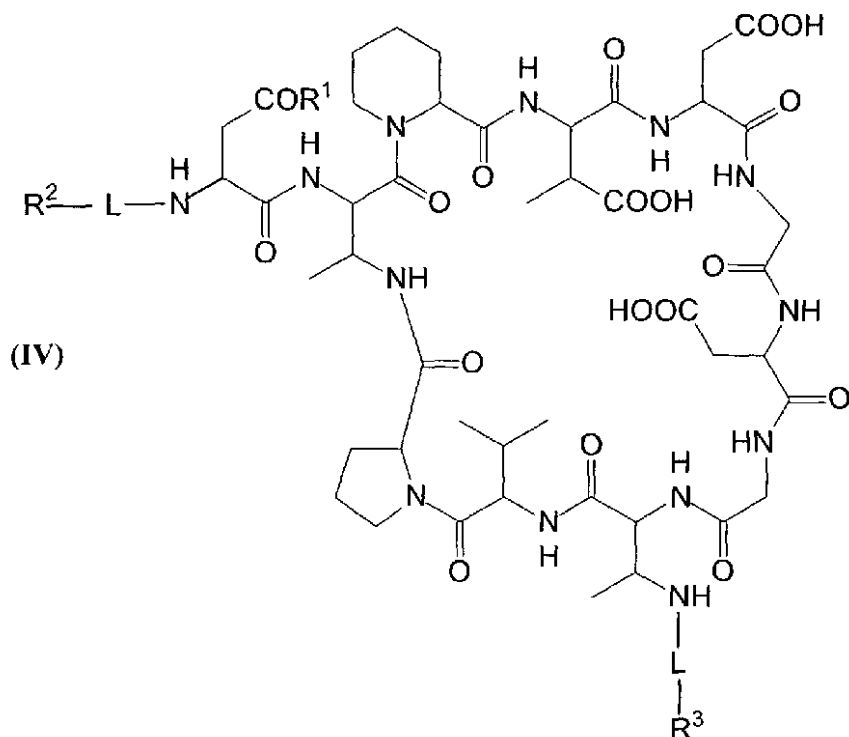
【請求項 5 1】

前記 R³ が少なくとも 1 つの保護基を更に含む、請求項 20、39 および 50 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

構造式 (I V) :

【化 3】



10

20

30

「式中、

R^1 は OH または NH_2 であり ;

Lは独立して少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-C(=O)-$ 、 $-R'C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR')-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-PhC(=O)-$ および $-NR'C(=O)-$ から選択されるが、ただしDab⁹におけるLは $-C(=O)-$ であり；

R^2 は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10 員のヘテロアリール、置換 5～10 員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26 員のヘテロアリールアルキル、置換 6～26 員のヘテロアリールアルキル、少なくとも 1 つのアミノ酸、および少なくとも 1 つの置換アミノ酸から選択され；

$$R^3 \text{ は } -C(=O)OR^4, -C(=O)NR^4R^4, -C(=S)NR^4R^4, -C$$

50

(=NR⁴)NR⁴R⁴、-C(=O)H、-R⁴C(=O)、-CO₂H、置換(C₁-C₂₅)アルキル、置換(C₁-C₂₅)ヘテロアルキル、置換(C₅-C₁₀)アリール、置換(C₅-C₁₅)アリールアリール、置換(C₅-C₁₅)ビアリール、置換5~10員のヘテロアリール、置換(C₆-C₂₆)アリールアルキル、置換6~26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択されるが、ただし、R³は-C(=O)-、-C(=S)-または-C(NR⁴)-の少なくとも1つを含有し；

R⁴は独立して水素、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₅-C₁₀)アリール、5~10員のヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキルおよび6~26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5~25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R'は独立してR²、R³またはR⁴について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である]

による抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項53】

R¹がOHである、請求項52に記載の化合物。

【請求項54】

R¹がNH₂である、請求項52に記載の化合物。

【請求項55】

R³が-C(=O)-または-C(=S)-の少なくとも1つを有する、請求項52に記載の化合物。

【請求項56】

R³が-C(=O)-である、請求項52に記載の化合物。

【請求項57】

前記化合物が表12の化合物210、373、223、237、235または81である、請求項56に記載の化合物。

【請求項58】

R³がGly、β-アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、DapおよびhLysから選択される少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項52に記載の化合物。

【請求項59】

少なくとも1つのLおよびR³が更に少なくとも1つの保護基を含む、請求項52または58に記載の化合物。

【請求項60】

前記化合物が表1の化合物3である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項61】

前記化合物が表10の化合物4である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項62】

前記化合物が表13の化合物60である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項63】

前記化合物が表16の化合物128である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項64】

前記化合物が表1の化合物147である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項65】

前記化合物が表10の化合物199である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な

10

20

30

40

50

塩。

【請求項 6 6】

前記化合物が表 4 の化合物 2 5 3 である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6 7】

前記化合物が表 4 の化合物 2 7 8 である抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6 8】

請求項 1、2 0 または 5 2 に記載の抗生物質化合物および薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤を含む、薬学的組成物。

10

【請求項 6 9】

微生物感染を処置するための方法であって、該方法は、請求項 1、2 0 または 5 2 に記載の化合物を処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項 7 0】

微生物感染を処置するための方法であって、該方法は、請求項 6 8 に記載の薬学的組成物を処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項 7 1】

微生物感染の処置のための方法において使用するための、請求項 1、2 0 または 5 2 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

微生物感染の処置のための方法において使用するための、請求項 6 8 に記載の薬学的組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は一般的に感染症の処置に関し、より詳細には、リポペプチド抗生物質の誘導体を含むリポペプチド抗生物質誘導体組成物の製造のための方法および化合物、ならびにその処置上の使用に関する。

【背景技術】

30

【0 0 0 2】

(発明の背景)

健常な宿主の免疫応答に加えて、現在、抗生物質を用いる処置用法は開発途上国における大部分の感染症の処置の第 1 の過程である。グラム陽性細菌に対して効果的な抗生物質の重要なクラスはリポペプチド抗生物質である。一般的に、リポペプチド抗生物質は親油性のフラグメントでアシル化された環状のペプチドコアまたは環状のデプシペプチドコアのいずれかを有する。親油性のフラグメント（例えば不飽和脂肪酸）は長さにおいて多様であり、そしてこの長さは特定のリポペプチドの活性に影響する場合がある。

【0 0 0 3】

しかしながら、抗生物質の広範な使用により、これらおよび他の抗生物質に対する薬剤耐性は、数種の以前には処置可能であった疾患を抑制することに関して、全世界中でますます共通した問題点となっている。例えば、グラム陽性薬剤耐性生物による感染症、例えばバンコマイシン耐性 *Enterococcus* (VRE) およびメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) によるものが生じている。更にまた、院内感染（即ち病院内で生じるもの）の主因は現在はグラム陽性球菌であり、そして複数の抗生物質に対して耐性を有する細菌はますます一般的になってきている。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

現在の抗生物質療法に対して耐性である微生物の菌株が急増しているとすれば、新しい

50

抗生物質よび新しい作用機序を有する抗生物質の開発の必要性がなお存続している。本発明はこのような必要性を満足するものであり、他の関連する利点も提供する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

(要旨)

簡単に述べると、本発明は、例えば一次感染部位、一次疾患状態から生じる二次的感染、または外来性物質に関わる感染症の処置または防止において使用するための、リポペプチド誘導体、特にアンホマイシンまたはアスパルトシンの誘導体、ならびにこのようなリポペプチドの組成物を提供する。

【0006】

1つの局面において、本発明はアンホマイシン系またはアスパルトシン系のリポペプチド抗生物質を提供し、ここで抗生物質は環状ペプチドの「コア」および親油性の置換基を含む。環状ペプチドコアにはアミン基を伴った側鎖を有するアミノ酸またはその誘導体1つ以上が包含され、これは典型的にはコアのマクロ環状ペプチドの9位にある。1つの実施形態においては、コアマクロ環状ペプチドの9位のアミノ酸はD a b⁹である。マクロ環状ペプチドコアはまた少なくとも1つのアミノ末端環外アミノ酸を含み、これは典型的にはA s pまたはA s nである。別の実施形態においては、アミノ末端環外アミノ酸はコアペプチドの環状部分と親油性置換基の間に位置する。

【0007】

別の局面において、本発明は構造 (I I a) $R^2 - L - R - R^3$ により特徴付けられる抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩を提供し、ここでRはアンホマイシンまたはアスパルトシンのコア環状ペプチドであり； R^1 はRコア環状ペプチドのアミノ酸1位にあるOHまたはNH₂であり；Lは少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-R' C(=O)-$ 、 $-R' OC(=O)(NR')$ および $-O-PhC(=O)-$ から選択され； R^2 は $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ および $-C(=NR^4)NR^4R^4$ から選択され； R^3 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 NR^5R^5 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-C(=S)NR^5R^5$ 、 $-C(=NR^5)NR^5R^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^5C(=O)$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、置換 $(C_5 - C_{10})$ アリール、 $(C_5 - C_{15})$ アリールアリール、置換 $(C_5 - C_{15})$ アリールアリール、 $(C_5 - C_{15})$ ビアリール、置換 $(C_5 - C_{15})$ ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキル、置換 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、ならびに少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され； R^4 は独立して $(C_7 - C_{10})$ アルキル、 $(C_{17} - C_{26})$ アリールアルキルおよび17～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され； R^5 は独立して水素、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして； R' は独立して R^3 または R^5 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である。

10

20

30

40

50

【0008】

特定の実施形態において、本開示は R^1 がOHであるか R^1 は NH_2 である上記した化合物のいずれかを提供する。別の実施形態においては、上記した化合物のいずれかは $-C(=O)OR^5$ または $-C(=O)R^5$ であるか、または $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ または $-C(=NR^4)NHR^4$ である R^2 を有する。別の実施形態においては R^3 がグリシン、 β -アラニン、サルコシン、リジンまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つのアミノ酸であるか、あるいはGly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、Glab、Sar、Orn、Dap、hLysまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つのアミノ酸である上記した化合物が提供される。関連する実施形態においては、 R^3 アミノ酸はグリシン-リジンまたはサルコシン-リジンから選択される2アミノ酸を包含する。特定の実施形態においては R^3 が更に少なくとも1つの保護基を含む上記化合物のいずれかが提供される。一部の実施形態においては上記化合物の何れかにおいて、Lがp-アミノフェニルアセチル、(p-アミノフェニルプロパノイル) $_n$ (ここでnは1または2である)、m-アミノフェニルアセチル、(m-アミノフェニルプロパノイル) $_n$ (ここでnは1または2である)、o-アミノフェニルアセチル、(o-アミノフェニルプロパノイル) $_n$ (ここでnは1または2である)、GABA、p-アミノ安息香酸(PABA)、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、m-ヒドラジノ安息香酸、o-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミル、L-BBTAまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つの少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である。特定の実施形態においては R^2 および R^3 は場合により炭素原子10~15個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分で置換されている。一部の実施形態においては、表6Dの化合物91、表16の化合物331または332、表6Dの化合物86、表7の化合物87または280、または表8の化合物89のような特定の化合物が提供される。

【0009】

更に別の局面において、本発明は構造(IIa) $R^2-L-R-R^3$ により特徴付けられる抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩を提供し、ここでRはアンホマイシンまたはアスパルトシンのコア環状ペプチドであり； R^1 はRコア環状ペプチドのアミノ酸1位にあるOHまたは NH_2 であり；Lは少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-R'C(=O)-$ および $-R'OC(=O)(NR')$ から選択され； R^2 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 NR^5R^5 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-R^5C(=O)$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルから選択され； R^3 は水素であり； R^4 は独立して (C_7-C_{10}) アルキル、 $(C_{17}-C_{26})$ アリールアルキルおよび17~26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7~25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され； R^5 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5~10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキルおよび6~26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5~25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして； R' は独立して R^2 または R^5 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である。

【0010】

特定の実施形態においては、本開示は R^1 がOHであるか R^1 は NH_2 である上記した

化合物のいずれかを提供する。別の実施形態においては、上記した化合物のいずれかは—C(=O)R⁵、—C(=O)NHR⁴、—C(=S)NHR⁴または—C(=NR⁴)NHR⁴であるR²を有する。別の実施形態においては、R⁵が10～20員のヘテロアリールアルキル、あるいは炭素原子5～17個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分であるか、またはR⁴が炭素原子8～16個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分である上記した化合物の何れかが提供される。一部の実施形態においては、Lはグリシン、サルコシン、フェニルグリシン、フェニルアラニン、O-メチルアスパラギン酸、O-t-ブチルアスパラギン酸、p-アミノ安息香酸(PABA)、m-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノフェニルプロパン酸、(p-アミノフェニルプロパン酸)_n(ここでnは1または2である)およびL-BBT A、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸(Apa)、p-アミノトランス-桂皮酸、o-アミノ安息香酸、o, o-ジアミノ安息香酸、o, m-ジアミノ安息香酸、o, p-ジアミノ安息香酸、m, p-ジアミノ安息香酸、m, m-ジアミノ安息香酸、o-アミノフェニル酢酸、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸(Apa)、アミノチアゾール酢酸またはそれらの任意の組み合わせのような少なくとも1つの少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である。更に別の実施形態においては、R³がGly、β-アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、DapまたはhLysである上記した化合物の何れかが提供される。更に別の実施形態においては、R³は更に少なくとも1つの保護基を含む。更に別の実施形態においては上記した化合物は表3の化合物103、105、106、107、112、115、116、118、311、313、314、315、316、317、344、345、346、358、359または360；表6Dの化合物104、108、109、111、113、122、119、281、293、294、296、297、300、301、303、310、312または361；表6Cの化合物117；表7の化合物21、85、282、283、284、285または123；表8の化合物120；表14の化合物305、320、319、337、374、337、305、320または319；表4の化合物286、321、304、254、307、295または291化合物；表6Aの化合物288、306、290、362、289、292、287または302を包含する。

【0011】

更に別の局面において、本発明は構造(IVa) R²—L—R—L—R³により特徴付けられる抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩を提供し、ここでRはアンホマイシンまたはアスパルトシンのコア環状ペプチドであり；R¹はRコア環状ペプチドのアミノ酸1位にあるOHまたはNH₂であり；Lは独立して少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、—C(=O)—、—R'C(=O)—、—SO₂—、—C(=S)—、—P(=O)—、—OP(=O)—、—OC(=O)—、—R'OC(=O)(NR')—、—NHCH(=O)—、—O—PhCH(=O)—および—NR'C(=O)—から選択されるが、ただしDab⁹におけるLは—C(=O)—であり；R²は—OR⁴、—SR⁴、NR⁴R⁴、—CN、—NO₂、—N₃、—C(=O)OR⁴、—C(=O)R⁴、—C(=O)NR⁴R⁴、—C(=S)NR⁴R⁴、—C(=NR⁴)NR⁴R⁴、—C(=O)H、—R⁴C(=O)、—SO₂R⁴、—S(=O)R⁴、—P(=O)(OR⁴)₂、—P(=O)(OR⁴)、—CO₂H、—SO₃H、—PO₃H、ハロゲン、トリハロメチル、(C₁—C₂₅)アルキル、置換(C₁—C₂₅)アルキル、(C₁—C₂₅)ヘテロアルキル、置換(C₁—C₂₅)ヘテロアルキル、(C₅—C₁₀)アリール、置換(C₅—C₁₀)アリール、(C₅—C₁₅)アリールアリール、置換(C₅—C₁₅)アリールアリール、(C₅—C₁₅)ビアリール、置換(C₅—C₁₅)ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、(C₆—C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆—C₂₆)アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、ならびに少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；R³は—C(=O)

OR^4 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-CO_2H$ 、置換(C_1-C_{25})アルキル、置換(C_1-C_{25})ヘテロアルキル、置換(C_5-C_{10})アリール、置換(C_5-C_{15})アリールアリール、置換(C_5-C_{15})ビアリール、置換5~10員のヘテロアリール、置換(C_6-C_{26})アリールアルキル、置換6~26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択されるが、ただし、 R^3 は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-C(NR^4)-$ の少なくとも1つを含有し； R^4 は独立して水素、(C_1-C_{10})アルキル、(C_5-C_{10})アリール、5~10員のヘテロアリール、(C_6-C_{26})アリールアルキルおよび6~26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5~25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして； R' は独立して R^2 、 R^3 または R^4 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である。

10

【0012】

特定の実施形態においては、本開示は R^1 がOHであるか R^1 は NH_2 である上記した化合物のいずれかを提供する。別の実施形態においては、上記した化合物のいずれかは $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ である R^3 を有する。別の実施形態においては、上記した化合物の何れかは表12の化合物210、373、223、237、235または81を包含する。特定の実施形態においては、 R^3 はGly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap、hLysから選択される少なくとも1つの少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である。更に別の実施形態においては、 R^3 は更に少なくとも1つの保護基を含む。

20

【0013】

更に別の局面において、本発明は表1の化合物3；表10の化合物4；表13の化合物60；表16の化合物128；表1の化合物147；表10の化合物199；表4の化合物253；表4の化合物278のような抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0014】

別の局面において、上記した化合物は構造的に純粋であるか、あるいはそれらは構造的に異なる化合物1つ以上の混合物を含む組成物の形態であってよい。特定の実施形態においては、本発明の化合物は遊離の酸または塩基の形態であるか、あるいは塩、例えば薬学的に受容可能な塩の形態であってよい。更に別の実施形態においてはコア環状ペプチドは β -異性体、アンヒドロ異性体またはジアンヒドロ異性体である。

30

【0015】

更に別の局面において本発明は上記した化合物の何れかを含有する薬学的組成物を提供する。一部の実施形態においては、組成物は本発明の化合物1つ以上および薬学的にまたは生理学的に受容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含む。担体、賦形剤および希釈剤の厳密な性質は組成物の所望の用途に応じて異なり、そして環境または産業上の使用のために適当であるか受容可能な程度から、獣医科用の使用のために適当であるか受容可能な程度まで、ヒトでの使用（例えば、薬学的な適用である）のために適当であるか受容可能な程度までの範囲となる。

40

【0016】

更に別の実施形態においては、本発明は本発明の化合物の合成方法を提供する。1つの実施形態においては、本発明の化合物は、親化合物を適切に保護されたアミノ酸のような適切に保護された試薬に環外のアミノ酸のアミノ末端アミノ基またはマクロ環状Dab⁹残基の β 窒素に試薬を結合させるのに適する条件下で反応させることにより培養物から単離された親アンホマイシン系またはアスパルトシン系のリポペプチドから製造してよい。特定の実施形態においては、保護基を除去することにより、リンカーを伴うか伴わない特定のアミノ末端置換基、リンカーを伴うか伴わない特定のDab⁹置換基、およびこれら

50

の何れかの組み合わせを有する本発明の化合物としてよい。一部の実施形態においては、このような親抗生物質はそのマクロ環状ペプチドコアまたは親油性置換基の構造に関して相互に異なっている化合物の混合物である。特定の実施形態においては、得られた本発明のアミノ末端またはD a b⁹誘導体は親抗生物質混合物を含む化合物の構造および相対的な量によりその構造および相対的な量が推定できる化合物の混合物として得られる。別の特定の実施形態においては、親抗生物質混合物を含む成分化合物を相互に分離して単離した後に、マクロ環状D a b⁹残基の誘導体化を行う。或いは、分離および単離はアミノ末端アミノ酸またはD a b⁹の誘導体化反応の生成物に対して、何れかの保護基の除去の前後に行うことにより本発明の構造的に純粋なアミノ末端アミノ酸またはD a b⁹誘導体およびこれらの何れかの組み合わせを得てよい。

10

【0017】

別の関連の局面において、親抗生物質のアミノ末端における脂肪酸部分の構造は未知である。特定の実施形態においては、親油性脂肪酸部分を除去し、特定の構造を有する場合によりリンカー基Lを解して結合した親油性の置換基、アミノ酸置換基およびこれらの組み合わせで置き換えることにより、リンカーを伴うか伴うことなく厳密に決定された置換基を有する本発明のアミノ末端アミノ酸またはD a b⁹誘導体を得る。1つの実施形態においては、親抗生物質混合物は、マクロ環状D a b⁹残基のβアミノ基において保護基、脱脂質化することにより脱脂質化された中間体とし、次にこの脱脂質化中間体をアシル化条件下に所望の親油性の置換基と反応させることにより厳密に決定された親油性部分を有する合成抗生物質とする。別の実施形態においては、この合成抗生物質は上記した方法に従って誘導体化して本発明のD a b⁹誘導体としてよい。

20

【0018】

上記した合成経路により保護された中間体化合物が得られ、そしてこれらの中間体は本発明の別の特徴を構成する（本明細書に記載したとおり保護基を有するもの）。

【0019】

別の局面において、本発明はグラム陽性細菌のような微生物の生育を抑制する方法を提供する。方法は一般的には微生物の生育を抑制するのに効果的な量の本発明の化合物（または受容可能なその塩）1つ以上に微生物を接触させることを包含する。方法は、微生物の生育が抑制される微生物活動抑制作用を達成するために、あるいは微生物が殺傷される殺微生物作用を達成するために実施してよい。

30

【0020】

関連する局面において、本発明はヒト、植物または動物のような被験体における微生物感染、例えばグラム陽性細菌により誘発されるものを処置または防止するための方法を提供する。特定の実施形態においては、方法は感染症を処置または防止するのに効果的な量の本発明の化合物または組成物1つ以上を被験体に投与することを包含する。化合物または組成物は感染の性質に応じて全身投与するか局所適用してよい。特定の実施形態においては、本発明の化合物および組成物は、皮膚および皮膚構造の感染症（合併症の感染症も含む）または肺炎を処置または防止するために使用される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

40

（発明の詳細な説明）

上記したとおり、本発明は感染性疾患を処置または防止するための抗生物質リポペプチド誘導体の使用および製造のための組成物および方法を提供する。従って本発明は一般的に、種々の状況（例えば院内感染、ざ瘡および血管内貫通に関わる感染症、例えば皮下注射針、カテーテルおよびその他の医療器具）において生じるグラム陽性細菌、例えばEnterococcusおよびStreptococcusのようなグラム陽性細菌の関与する感染症を処置または防止するために有用である。本発明において使用するために適するリポペプチド誘導体ならびに代表的な組成物および処置用途を以下に詳述する。

【0022】

本発明を詳述する前に、これを更に理解しやすくするために以後使用する特定の用語の

50

【 0 0 2 3 】

10

20

30

40

50

リアミノ安息香酸、*o*, *m*, *m*ートリアミノ安息香酸、*o*, *o*, *m*ートリアミノ安息香酸)、ヒドラジノ安息香酸(例えばジヒドラジノ安息香酸、トリヒドラジノ安息香酸、*o*ーヒドラジノ安息香酸、*m*ーヒドラジノ安息香酸、*p*ーヒドラジノ安息香酸、*o*, *o*ージヒドラジノ安息香酸、*o*, *m*ージヒドラジノ安息香酸、*o*, *p*ージヒドラジノ安息香酸、*m*, *m*ージヒドラジノ安息香酸、*m*, *p*ージヒドラジノ安息香酸、*o*, *o*, *m*ートリヒドラジノ安息香酸、*o*, *o*, *p*ートリヒドラジノ安息香酸、*o*, *m*, *p*ートリヒドラジノ安息香酸、*m*, *m*, *p*ートリヒドラジノ安息香酸、*o*, *m*, *m*ートリヒドラジノ安息香酸、*o*, *o*, *m*ートリヒドラジノ安息香酸)、ホモフェニルアラニン(*h o m o P h e*または*h P h e*)、 β ーシアノアラニン(β ーシアノー*A l a*)、チロシンのメチルまたはエチルアリールエーテル(それぞれ*T y r (M e)*または*T y r (E t)*)、アミノイソ酪酸(*A i b*、別名 α , α ージメチルグリシン)、*S*ーメチルシステイン(*M e C y s*)、*N*, *N*´ージメチルアルギニン($(M e)_2 A r g$)、ヒドロキシプロリン(*H y p*)、シトルリン(*C i*)、*N*, *N*, *N*ートリメチルリジンまたは*N*, *N*, *N*ー($C H_3$)₃ーリジンまたは γ , γ , γ ートリメチルリジン($(M e)_3 L y s$)、ホモリジン(*h o m o L y s*または*h L y s*)、5ーアミノペンタン酸またはアミノ吉草酸(5ー*A v e*)、(*S*)ー3ーベンゾ[*b*]チオフェンー3ーイルーアミノプロパン酸(*L*ー*B B T A*)、ピログルタミン酸(*p G l u*)、アミノオクタン酸、アミノノナン酸、アミノデカン酸、アミノウンデカン酸、アミノドデカン酸、7ーアミノヘプタン酸、8ーアミノオクタン酸、9ーアミノノナン酸、10ーアミノデカン酸、11ーアミノウンデカン酸、12ーアミノドデカン酸、3ーまたは4ーメルカプトプロリン誘導体、*N*⁵ーアセチルー*N*⁵ーヒドロキシー*L*ーオルニチン、 α ー*N*ーヒドロキシアミノ酸等を包含する。抗生物質リポペプチド類縁体またはその誘導体は上記したアミノ酸の1つまたは組み合わせ、あるいは場合により置換された上記アミノ酸の1つまたは組み合わせを包含する。

【0025】

本明細書においては、「*A T C C*」とは*A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n*, *M a n a s s a s, V A 2 0 1 0 8* (www.atcc.orgも参照)を指し、そして「*N R R L*」とは*A g r i c u l t u r e R e s e a r c h S e r v i c e C u l t u r e C o l l e c t i o n*, *M i c r o b i a l G e n o m i c s a n d B i o p r o c e s s i n g R e s e a r c h U n i t*, *N a t i o n a l C e n t e r f o r A g r i c u l t u r e U t i l i z a t i o n R e s e a r c h*, *P e o r i a, I L 6 1 6 0 4* (nrnl.ncaur.usda.govも参照)を指す。

【0026】

本記載において、何れかの濃度の範囲、パーセントの範囲、比の範囲または整数の範囲は、特段の記載が無い限り、記載した範囲に含まれる何れかの整数、そして、適宜、その分数(例えばある整数の110分の1および100分の1)の値を含むものとする。本明細書においては、「約」または「より本質的になる」とは $\pm 15\%$ を意味する。代替(例えば「または」)の使用は選択肢の何れか一方、両方または何れかの組み合わせを意味するものとする。更に、本明細書に記載した構造および置換基の種々の組み合わせから誘導される個々の成分または成分の群は各々の化合物および化合物の群が個々に記載されている場合と同様の程度にまで本出願により開示されている。即ち、特定の構造または特定の置換基の選択は本発明の範囲内である。

【0027】

本明細書においては、「アルキル」という用語は、親アルカン、アルケンまたはアルキンの単一の炭素原子から1水素原子を除去することにより誘導された、飽和または不飽和の分枝鎖、直鎖または環状の1価の炭化水素基を指す。典型的なアルキル基はメチル;エチル類、例えばエタニル、エテニル、エチニル;プロピル類、例えばプロパンー1ーイル、プロパンー2ーイル、シクロプロパンー1ーイル、プロパー1ーエンー1ーイル、プロパー1ーエンー2ーイル、プロパー2ーエンー1ーイル(アリール)、シクロプロパー1ーエンー1ーイル;シクロプロパー2ーエンー1ーイル、プロパー1ーインー1ーイル、

プロパー 2-イン-1-イル等；ブチル類、例えばブタン-1-イル、ブタン-1-イル、2-メチル-プロパン-1-イル、2-メチル-プロパン-2-イル、シクロブタン-1-イル、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパン-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1, 3-ジエン-1-イル、ブタ-1, 3-ジエン-2-イル、シクロブタ-1-エン-1-イル、シクロブタ-1-エン-2-イル、シクロブタ-1, 3-ジエン-1-イル、ブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イル等を包含する。

【0028】

「アルキル」という用語は、典型的には、炭素原子 1～25 個、より好ましくは 5～20 個、そして最も好ましくは 10～18 個を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を包含するものとする。アルキルは何れかの程度または水準の飽和度を有してよく、即ち炭素-炭素の単結合のみを有する基、炭素-炭素二重結合 1 つ以上を有する基、炭素-炭素三重結合 1 つ以上を有する基および炭素-炭素の単結合、二重結合および三重結合の複合物を有する基であってよい。飽和の特定の水準が意図される場合は、「アルカニル」、「アルケニル」および「アルキニル」という表現を用いる。「低級アルキル」という表現は炭素原子 1～8 個を含むアルキルを指す。アルキル基は置換または未置換であってよい。

【0029】

「アルカニル」とは飽和の分枝鎖、直鎖または環状のアルキル基を指す。典型的なアルカニル基にはメタニル；エタニル；プロパニル類、例えばプロパン-1-イル、プロパン-2-イル（イソプロピル）、シクロプロパン-1-イル等；ブタニル類、例えばブタン-1-イル、ブタン-2-イル（s-ブチル）、2-メチル-プロパン-1-イル（イソブチル）、2-メチル-プロパン-2-イル（t-ブチル）、シクロブタン-1-イル等が包含される。

【0030】

「アルケニル」とは親アルケンの単一の炭素原子から 1 水素原子を除去することにより誘導された炭素-炭素二重結合少なくとも 1 つを有する不飽和の分枝鎖、直鎖または環状のアルキル基またはその組み合わせを指す。基は二重結合についてはシスまたはトランスの何れかであってよい。典型的なアルケニル基はエテニル；プロペニル類、例えばプロパン-1-エン-1-イル、プロパン-1-エン-2-イル、プロパン-2-エン-1-イル（アリール）、プロパン-2-エン-2-イル、シクロプロパン-1-エン-1-イル；シクロプロパン-2-エン-1-イル；ブテニル類、例えばブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパン-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1, 3-ジエン-1-イル、ブタ-1, 3-ジエン-2-イル、シクロブタ-1-エン-1-イル、シクロブタ-1-エン-3-イル、シクロブタ-1, 3-ジエン-1-イル等を包含する。アルケニル基は置換または未置換であってよい。

【0031】

「アルキニル」とは親アルキンの単一の炭素原子から 1 水素原子を除去することにより誘導される炭素-炭素三重結合少なくとも 1 つを有する不飽和の分枝鎖、直鎖または環状のある基を指す。典型的なアルキニル基はエチニル；プロピニル類、例えばプロパン-1-イン-1-イル、プロパン-2-イン-1-イル等；ブチニル類、例えばブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イル等を包含する。

【0032】

「アルキルジイル」とは親アルカン、アルケンまたはアルキンの 2 つの異なる炭素原子の各々から 1 水素原子を除去することにより、あるいは親アルカン、アルケンまたはアルキンの単一の炭素原子から 2 水素原子を除去することにより誘導される飽和または不飽和の分枝鎖、直鎖または環状の 2 価の炭化水素基を指す。2 つの 1 価の残基中心または 2 価の残基の中心の各原子価が同じかまたは異なる原子と結合を形成できる。典型的なアルキルジイル基はメタンジイル；エチルジイル類、例えばエタン-1, 1-ジイル、エタン-

10

20

30

40

50

1, 2-ジイル、エタン-1, 1-ジイル、エテン-1, 2-ジイル；プロピルジイル類、例えばプロパン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-2, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、プロパン-1-エン-1, 1-ジイル、プロパン-1-エン-1, 2-ジイル、プロパン-2-エン-1, 2-ジイル、プロパン-1-エン-1, 3-ジイル、シクロプロパン-1-エン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-2-エン-1, 2-ジイル、シクロプロパン-2-エン-1, 1-ジイル、プロパン-1-イン-1, 3-ジイル等；ブチルジイル類、例えばブタン-1, 1-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-2, 2-ジイル、2-メチルプロパン-1, 1-ジイル、2-メチルプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル；シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1-エン-1, 1-ジイル、ブタン-1-エン-1, 2-ジイル、ブタン-1-エン-1, 3-ジイル、ブタン-1-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロパン-1-エン-1, 1-ジイル、ブタン-1-エン-1, 3-ジイル、ブタン-1-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロパン-1-エン-1, 1-ジイル、ブタン-1-エン-1, 3-ジイル、ブタン-1-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロパン-1-エン-1, 1-ジイル、2-メタニリデンプロパン-1, 1-ジイル、ブタン-1, 3-ジエン-1, 1-ジイル、ブタン-1, 3-ジエン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 3-ジエン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 3-ジエン-1, 4-ジイル、シクロブタン-1-エン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1-エン-1, 3-ジイル、シクロブタン-2-エン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジエン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジエン-1, 3-ジイル、ブタン-1-イン-1, 3-ジイル、ブタン-1-イン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイン-1, 4-ジイル等を包含する。特定の水準の飽和度が意図される場合は、命名法に従ったアルカニルジイル、アルケニルジイルまたはアルキニルジイルを使用する。好ましい実施形態においては、アルキルジイル基は(C₁-C₄)アルキルジイルである。同様に好ましいものは残基中心が末端炭素原子にある飽和非環状アルカニルジイル基、例えばメタンジイル(メタノ)；エタン-1, 2-ジイル(エタノ)；プロパン-1, 3-ジイル(プロパノ)；ブタン-1, 4-ジイル(ブタノ)等(後に定義するアルキレノ類とも称する)である。

【0033】

「アルキレノ」とは、直鎖の親アルカン、アルケンまたはアルキンの2末端炭素原子の各々から2水素原子を除去することにより誘導した末端1価残基中心2つを有する直鎖のアルキルジイル基を指す。典型的なアルキレノ基ハメタノ；エチレノ類、例えばエタノ、エテノ、エチノ；プロピレノ類、例えばプロパノ、プロパ[1]エノ、プロパ[1, 2]ジエノ、プロパ[1]イノ等；ブチレノ類、例えばブタノ、ブタ[1]エノ、ブタ[2]エノ、ブタ[1, 3]ジエノ、ブタ[1]イノ、ブタ[2]イノ、ブタ[1, 3]ジイノ等を包含する。特定の水準の飽和度が意図される場合は、命名法に従ったアルカノ、アルケノまたはアルキノを使用する。好ましい実施形態においてはアルキレノ基は(C₁-C₆)または(C₁-C₄)アルキレノである。同様に好ましいものは直鎖の飽和アルカノ基、例えばメタノ、エタノ、プロパノ、ブタノ等である。

【0034】

「ヘテロアルキル、ヘテロアルカニル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルカニル、ヘテロアルキルジイルおよびヘテロアルキレノ」とは、炭素原子の1つ以上(および関連する水素原子)が各々独立して同じかまたは異なるヘテロ原子またはヘテロ原子群で置き換えられている、それぞれアルキル、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アルキルジイルおよびアルキレノを指す。これらの群に包含できる典型的なヘテロ原子またはヘテロ原子群は-O-、-S-、-Se-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-O-S-O-、-O-NR'-、-NR'-、-NR'-NR'-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR'-、-PH-、-P(=O)₂-、-O-P(=O)₂-、-SH₂-、-S(=O)₂-、-SnH₂-等およびこれらの組み合わせ、例えば-NR'-S(=O)₂-を包含し、ここで各R'は独立して本明細書において定義する水素、アルキル、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよ

びヘテロアリールアルキルから選択される。

【0035】

「アリール」とは親芳香族環系の単一の炭素原子から1水素原子を除去することにより誘導される1価の芳香族炭化水素基を指す。典型的なアリール基はアセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオラントレン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a sーインダセン、sーインダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンター2, 4ージエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレン等から誘導された基を包含する。好ましい実施形態においては、アリール基は(C₅ーC₁₄)アリールであり、(C₅ーC₁₀)がより好ましい。特に好ましいアリールはシクロペンタジエニル、フェニルおよびナフチルである。アリール基は置換または未置換であってよい。

10

【0036】

「アリールアルキル」とは炭素原子、典型的には末端またはs p³炭素原子に結合している水素原子の1つがアリール基で置き換えられている非環式のアルキル基を指す。典型的なアリールアルキル基はベンジル、2ーフェニルエタンー1ーイル、2ーフェニルエタンー1ーイル、ナフチルメチル、2ーナフチルエタンー1ーイル、2ーナフチルエタンー1ーイル、ナフトベンジル、2ーナフトフェニルエタンー1ーイル等を包含する。特定のアルキル部分が意図される場合は、命名法に従ったアリールアルカニル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルを使用する。好ましい実施形態においては、アリールアルキル基は(C₆ーC₂₀)アリールアルキルであり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は(C₁ーC₆)であり、そしてアリール部分は(C₅ーC₁₄)である。特に好ましい実施形態においては、アリールアルキル基は(C₆ーC₁₃)であり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は(C₁ーC₃)であり、そしてアリール部分は(C₅ーC₁₀)である。

20

【0037】

「ヘテロアリール」とは、単環または縮合環(即ち原子の隣接対を共有している環)であってよい親の複素芳香環の単一の原子から1水素原子を除去することにより誘導される1価の複素芳香族基を指す。典型的なヘテロアリール基はアクリジン、アルシンドール、カルバゾール、βーカルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサジン、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、チアゾール、キサンテン等を包含する。好ましい実施形態においては、ヘテロアリール基は5ー14員のヘテロアリールであり、5ー10員のヘテロアリールが特に好ましい。最も好ましいヘテロアリール基はチオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンから誘導される。ヘテロアリール基は置換または未置換であってよい。

30

40

【0038】

「ヘテロアリールアルキル」とは炭素原子、典型的には末端またはs p³炭素原子に結合している水素原子の1つがヘテロアリール基で置き換えられている非環式のアルキル基を指す。特定のアルキル部分が意図される場合は、命名法に従ったヘテロアリールアルカニル、ヘテロアリールアルケニルまたはヘテロアリールアルキニルを使用する。好ましい実施形態においては、ヘテロアリールアルキル基は6ー20員のヘテロアリールアルキルであり、例えばヘテロアリールアルキルのアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は1ー6員であり、そしてヘテロアリール部分は5ー14員のヘテロアリールである。特

50

に好ましい実施形態においては、ヘテロアリールアルキルは6～13員のヘテロアリールアルキルであり、例えばアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は1～3員であり、そしてヘテロアリール部分は5～10員のヘテロアリールである。

【0039】

「アシル」基とはC(=O)-R'基を指し、ここでR'は好ましくは水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、場合によりアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロおよび置換アミノ酸の1つ以上により置換されているアリール、場合によりアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロおよび置換アミノ酸の1つ以上により置換されているヘテロアリール（環炭素を介して結合）、ならびに場合によりアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロおよび置換アミノ酸の1つ以上により置換されているヘテロ非環式（環炭素を介して結合）から選択される。アシル基はアルデヒド、ケトン、酸、酸ハライド、エステルおよびアミドを包含する。好ましいアシル基はカルボキシ基、例えば酸およびエステルである。エステルはアミノ酸エステル誘導体を包含する。アシル基はアシル基の何れかの末端において、即ちCまたはR'を介して化合物の骨格に結合してよい。アシル基がR'を介して結合する場合は、Cは別の置換基、例えば水素、アルキル等を担持する。

10

【0040】

「置換された」とは、水素原子1つ以上が同じかまたは異なる置換基で各々独立して置き換えられている基を指す。典型的な置換基は-X、-R^{1 3}、-O-、=O、-OR-、-SR^{1 3}、-S-、=S、-NR^{1 3}R^{1 3}、=NR^{1 3}、CX₃、-CF₃、-C₂N、-OCN、-SCN、-NO、NO₂、=N₂、-N₃、-S(=O)₂O-、-S(=O)₂OH、-S(=O)₂R^{1 3}、-OS(=O)₂O-、-OS(=O)₂OH、-OS(=O)₂R^{1 3}、-P(=O)(O⁻)₂、-P(=O)(OH)(O⁻)、-OP(=O)₂(O⁻)、-C(=O)R^{1 3}、-C(=S)R^{1 3}、-C(=O)OR^{1 3}、-C(=O)O⁻、-C(=S)OR^{1 3}、-NR^{1 3}-C(=O)-N(R^{1 3})₂、-NR^{1 3}-C(=S)-N(R^{1 3})₂、および-C(=NR^{1 3})NR^{1 3}R^{1 3}を包含し、ここで各Xは独立してハロゲンであり；各R^{1 3}は独立して水素、ハロゲン、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアリール、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルNR^{1 4}R^{1 4}、-C(=O)R^{1 4}および-S(=O)₂R^{1 4}であり；そして各R^{1 4}は独立して水素、アルキル、アルカニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアリール、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。置換1つ以上を有するか有さないアリール含有置換基はパラ(p-)、メタ(m-)またはオルト(o-)位、またはこれらの何れかの組み合わせにおいて結合してよい。

20

30

【0041】

「薬学的に受容可能な塩」とは薬学的に受容可能な親化合物の所望の生理学的活性を保有する本発明の化合物の塩を指す。このような塩は(1)酸付加塩、即ち無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等から形成されたもの；または無機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクター2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等から形成されたもの；または(2)親化合物中に存在する酸性のプロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等で置き換えられた場合に形成される塩；を包含する。

40

50

【0042】

別の局面において、上記した化合物の何れかはアスパルトシンから誘導されたコアペプチドを有してよい。天然に存在するアスパルトシンはアシル末端領域においてのみ天然に存在するアンホマイシンとは異なる。一般的に、本発明の化合物は天然に存在するアシル末端を有するか、または異なる（非天然）アシル末端がアンホマイシンまたはアスパルトシンのコアペプチドに結合してよい。アスパルトシンのコアペプチドを有する本発明の誘導体リポペプチド化合物はアンホマイシンコアペプチドの誘導体を作成するために使用される方法と同様または同一のものにより作成され、そして、原料入手元においてのみ異なっており、それは異なる *Streptomyces* 種から誘導される（例えば *Streptomyces canus* はアンホマイシンを生産し、*Streptomyces griseus* はアスパルトシンを生産する）。本明細書においては、本発明のリポペプチド誘導体の合成の何れかの一般的説明、「アンホマイシン系」とは特段の記載が無い限り、本発明の範囲を改変することなく「アスパルトシン系」と互換とみなす。

10

【0043】

以下の置換基はまた、本明細書においては、シクロヘキシル（*cHex* または *cHexyl*）、ピコリン酸（*Pla*）、2-ピラジンカルボン酸（*Pca*）、アセチル（*Ac*）、コハク酸（*Suc*）等、略記する。実施例に記載した化合物の名称において、「あんほまいしん」（または「アスパルトシン」）の前に記載する置換基は、アシル末端またはアミノ酸のような置換基がコアペプチドのアミノ末端に結合していることを示し、「アンホマイシン-9-」の後に記載されている置換基はペプチドコアの *Dab*⁹ 位に置換基が結合していることを示す。更にまた、短い形態 *C_n*（例えば *C₁₀*、*C₁₂*、*C₁₅*）は炭素原子 *n* 個とともにアシル末端のような直鎖炭素鎖を含む化合物を指す。アシル末端の例において、*C_n* の記載は以下の例示される構造式、即ち $C_n = CH_3 - (CH_2)_i - C(=O) -$ ただし式中 $i = n - 2$ によりアシル末端を等しく記載することが出来る。特定の実施例においては、アシル末端に関する *C₁₅* の記載は構造式 $CH_3 - (CH_2)_{13} - C(=O) -$ を指す。上記したとおり、化合物の名称における小文字イタリックの「*o*」、「*m*」または「*p*」とはオルト、メタおよびパラの置換位置をそれぞれ指す。*Ph* とは、本明細書においては、フェニル環を指し、そして *OSu* とはスクシンイミド活性化化合物、例えばアミノ酸（例えば *Ala-OSu*）を指し、これは本明細書に記載する反応（例えば実施例1参照）により製造できるか、あるいは市販品（例えば *Bachem California Inc., Torrance, CA*）を購入できる。

20

30

【0044】

（リポペプチド抗生物質およびその誘導体）

上記した通り、本発明はリポペプチド抗生物質誘導体、その薬学的に受容可能な塩およびその使用を提供する。本発明のリポペプチド抗生物質誘導体は「コア環状ペプチド」（本明細書においては「コアマクロ環状ペプチド」とも称する）およびアミノ末端親油性置換基を含む。「コア環状ペプチド」とはアミノ末端親油性置換基が除去された後に残存する親油性抗生物質の環状ペプチド部分または環状デシペプチド部分を指し、これは環外アミノ酸1つ以上を含んでよい。本発明のリポペプチド抗生物質誘導体は、本明細書に記載する通り、コア環状ペプチドに（1）直接（例えばアミドまたはアミノ親油性置換基の場合）、（2）介在環外アミノ酸1つ以上を介して、あるいは（3）「リンカー」（*L*）を介してコア環状ペプチドに直接または介在環外アミノ酸を介して結合した親油性置換基を有してよい。好ましい実施形態においては、「コア環状ペプチド」は *A1437*、アスパルトシンまたはアンホマイシンから、より好ましくはアスパルトシンまたはアンホマイシンから誘導される。

40

【0045】

一般的なアンホマイシン型のリポペプチド抗生物質にはアンホマイシン（グルママイシン）（*Heinemann et al., 1953, Antibiot. Chemot. j. 3: 1239-1242*; *Fujino et al., 1965, Bull. Chem. Soc. Jap. 38: 515*; *Bodanszky et al., 197*

50

3, J. Am. Chem. Soc. 95:2352; Shibata et al., 米国特許3, 160, 561); アスパルトシン (Shay et al., 米国特許3, 057, 779; Shay et al., 1960, Antibiotics Ann. 194; Hausman et al., 1964, Antimicrob. Ag. Chemother. 352; Hausman et al., 1969, J. Antibiotics 22:207; Martin et al., 1960, J. Am. Chem. Soc. 2079); クリスタロマイシン (Gauze et al., 1957, Antibiotiki 2:9-14); 抗生物質A1437 (Hammann et al., EP0629636B1; Hammann et al., 米国特許6, 194, 383; Lattrell et al., 米国特許5, 629, 288); フリウリマイシン (Vertesy et al., 2000, J. Antibiotics 53:816); ツシマイシン (Shoji et al., 1968, J. Antibiotics 21:439; Nishimura et al., 米国特許3, 781, 420); およびザオマイシン (Hinuma, 1954, J. Antibiotics 7(4):134-136; Kuroya, 1960, Antibiotics Ann. 194; Kuroya, JP8150) が包含される。アンホマイシン型リポペプチド抗生物質はその抗生物質活性をグラム陽性細菌、例えば *Streptococcus*、*Staphylococcus* および *Enterococcus* に対して示し、そして、親油性脂肪酸でそのアミノ末端においてアシル化されたマクロ環状「コア」ペプチドよりなる。

10

20

【0046】

本発明の化合物と組み合わせて使用できる、あるいは本発明の方法で誘導体化することが有用である他のリポペプチド抗生物質の例は、ラスパルトマイシン (Umezawa et al., 米国特許3, 639, 582; Naganawa et al., 1968, J. Antibiot. 21, 55; Naganawa et al., 1970, J. Antibiot., 23, 423)、ブレビスチン (Shoji et al., 1976, J. Antibiotics, 29, 380)、クレキシンA (Shoji et al., 1976, J. Antibiotics, 29, 1268)、クレキシンB (Shoji et al., 1976, J. Antibiotics, 29, 1275)、ダプトマイシン (Debono et al., 1988, J. Antibiotics, 41, 1093)、抗生物質A-30912 (Hoehn et al., 米国特許5, 039, 789)、抗生物質A-54145 (Hukada et al., 米国特許5, 039, 789; Boeck et al., 1990, J. Antibiotics, 43, 587) および抗生物質A-21978C (Debono et al., 1988, J. Antibiotics, 41, 1093) を包含する。

30

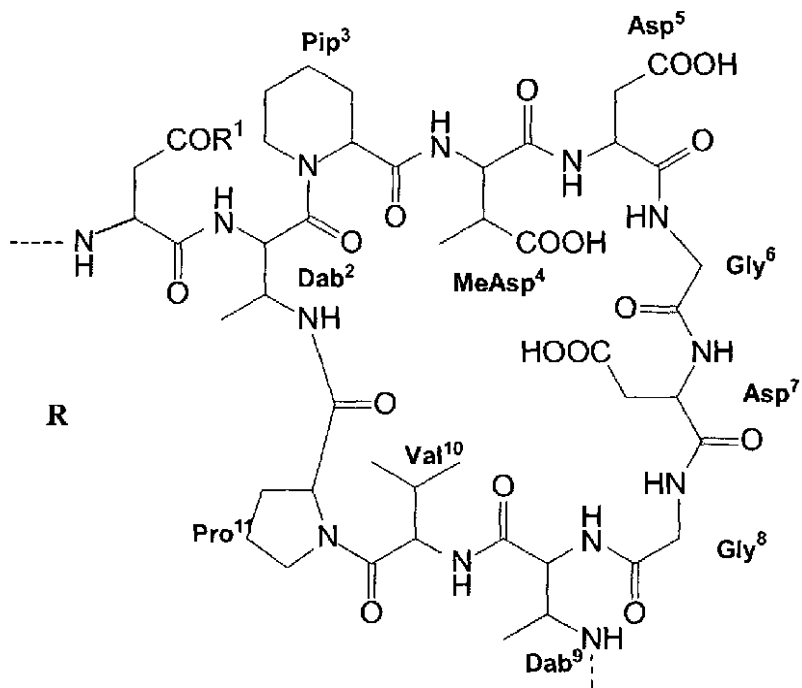
【0047】

本明細書においては、「アンホマイシンリポペプチド抗生物質」または「アスパルトシンリポペプチド抗生物質」とはDab残基のような第1アミノ基を有する側鎖および脂肪酸部分のような親油性置換基を有するアミノ酸を含むマクロ環状ペプチドコアを含む抗生物質を指す。アンホマイシンまたはアスパルトシンコアマクロ環状ペプチドは一般的にはAsnまたはAspである環外少なくとも1つのアミノ酸を含む。環外アミノ酸は環状ペプチドと親油性置換基との間、あるいは環状ペプチドと結合親油性置換基を有するリンカーとの間に挟まることができる。本発明の特定の局面において、Rハアンホマイシンまたはアスパルトシンのコア環状ペプチドを指し、これは下記の通り示される。

40

【0048】

【化 4】



10

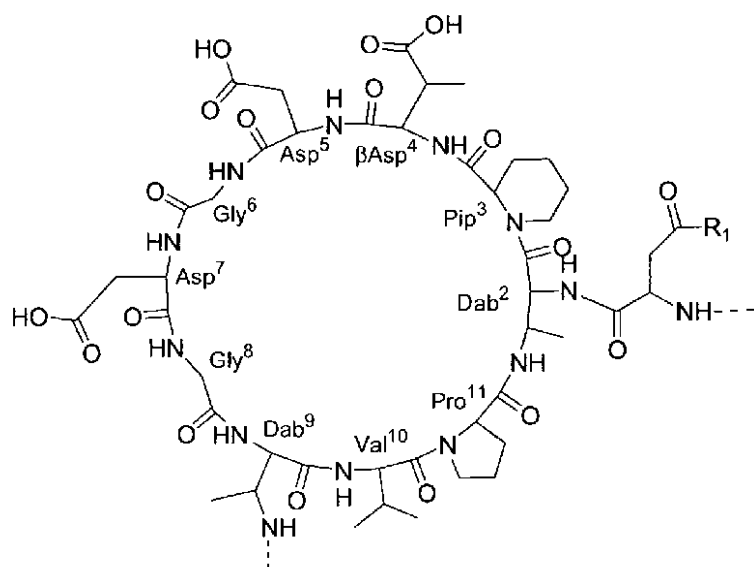
20

【0049】

上記したコア環状ペプチド部分において、環外アミノ酸から生じている破線は、例えばリンカーL、別の環外アミノ酸1つ以上、親油性置換基またはこれらの何れかの組み合わせの結合位置を示す。残基Dab⁹から生じている破線は例えばリンカーL、別の環外アミノ酸1つ以上、親油性置換基またはこれらの何れかの組み合わせの結合位置を示す。或いは、上記コア環状ペプチド部分は等価および互換なものとして、以下の通り示す（ここではコア環状ペプチドのアミノ末端は図中右側になる）。

【0050】

【化 5】



40

【0051】

特定の実施形態においては、コア環状ペプチド部分のR₁は-OHとなり（即ち環外ア

50

ミノ酸が Asp となる)、そしてそのような化合物は IUPAC 名 (CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, Weast, R. C, (ed) およびその参考文献) により以下の通り、即ち、3-アミノ-N-[16-(1-アミノエチル)-31-(1-カルボキシエチル)-22, 28-ビス-(カルボキシメチル)-13-イソプロピル-4-メチル-2, 6, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-デカオキソ-1, 5, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-デカアザトリシクロ [32. 4. 0. 0^{7, 11}] オクタトリアコンター-3-イル] -スクシナミン酸と呼称できる。

【0052】

このペプチドの3環のマクロ環状コアは2, 6, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-デカオキソ-1, 5, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-デカアザトリシクロ [32. 4. 0. 0^{7, 11}] オクタトリアコンタンと命名され、ここにおいて、Pro¹¹ は1つの環を示し、Pip³ は別の環を示し、そして環状ペプチドの環状ラクタムコアは3番目の31員の環を示す。3環コアの窒素の各々の位置は1, 5, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 および 32 位にある。3環コアのカルボニルの各々の位置は2, 6, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 および 33 位にある、窒素とカルボニルは一緒になって環状ペプチドコアのアミド結合を示す。3, 7, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 および 34 位の炭素はコア環状ペプチドを構成しているアミノ酸の α -炭素である。4位の炭素原子はDab² の側鎖の β 炭素であり、これはリポペプチドのカルボキシ末端と環化することにより環状ラクタムを形成する。

10

20

【0053】

Dab² の β -メチル側鎖は4位にあり、「4-メチル」と称される。Dab² の α -窒素は3位の「3-アミノ」置換基と称される。「N-[「部および」]-スクシナミン酸」部はAsp¹ アミノ酸示し(即ちR₁が-OHの場合)を示し、これは例えばアシル末端(即ちAsp¹ 位において)の置換の位置であることが出来る。 β -Asp⁴ の側鎖は3環コアの31位における「1-カルボキシエチル」と称される。Asp⁵ および Asp⁷ の側鎖はそれぞれ3環コアの28および22位における「ビス-カルボキシメチル」と称される。Val¹⁰ の側鎖は3環コアの13位における「イソプロピル」と称される。最後に、Dab⁹ 側鎖は3環コアの16位における「1-アミノエチル」と称され、これはDab⁹ 置換基の置換の位置であることが出来る。名称は「スクシナミン酸」が「スクシンアミド」と置き換えられる以外は、R₁がNH₂である(即ち環外アミノ酸がAsnである)コア環状リポペプチドに対して同一である。

30

【0054】

例示すれば、化合物C₁₅-アンホマイシン-9-(β -Ala)は「3-(ペンタデカノイル)アミノ-N-[16-[1-(3-アミノプロピオニルアミノ)-エチル]-31-(1-カルボキシエチル)-22, 28-ビス-(カルボキシメチル)-13-イソプロピル-4-メチル-2, 6, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-デカオキソ-1, 5, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-デカアザトリシクロ [32. 4. 0. 0^{7, 11}] オクタトリアコンター-3-イル]-スクシナミン酸」と呼称でき、ここで2つの置換基、アシル末端C₁₅基(「ペンタデカノイル」と称する)およびDab⁹ β -Ala基([「1-(3-アミノプロピオニルアミノ)-エチル」]と称する)は明示を目的として太線で示した。

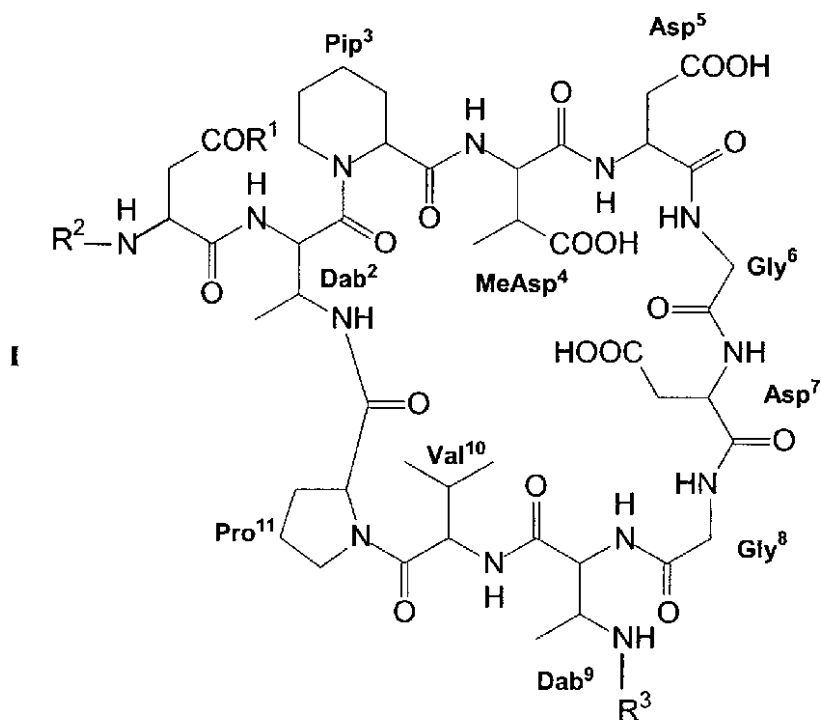
40

【0055】

1つの実施形態においては、アンホマイシン系リポペプチド抗生物質は下記構造式I:

【0056】

【化 6】



10

20

〔式中、

R^1 はOHまたは NH_2 であり；そして、

R^2 および R^3 の各々は独立して水素、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、アミノ酸または置換アミノ酸から選択される〕により特徴づけられる。一部の例示的な独立して選択される置換基は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルを包含し；ここで R^4 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{16}) アリールアルキルおよび6～16員のヘテロアリールアルキル、炭素原子6～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択されるが；ここで R^2 および R^3 は共に水素ではありえない。

30

40

【0057】

特定の実施形態においては、 R^1 がOHまたは NH_2 であり； R^2 が水素であり；そして R^3 が保護基を有するもの、例えば保護されたアミノ酸 Gly、Sar、 β -アラニン

50

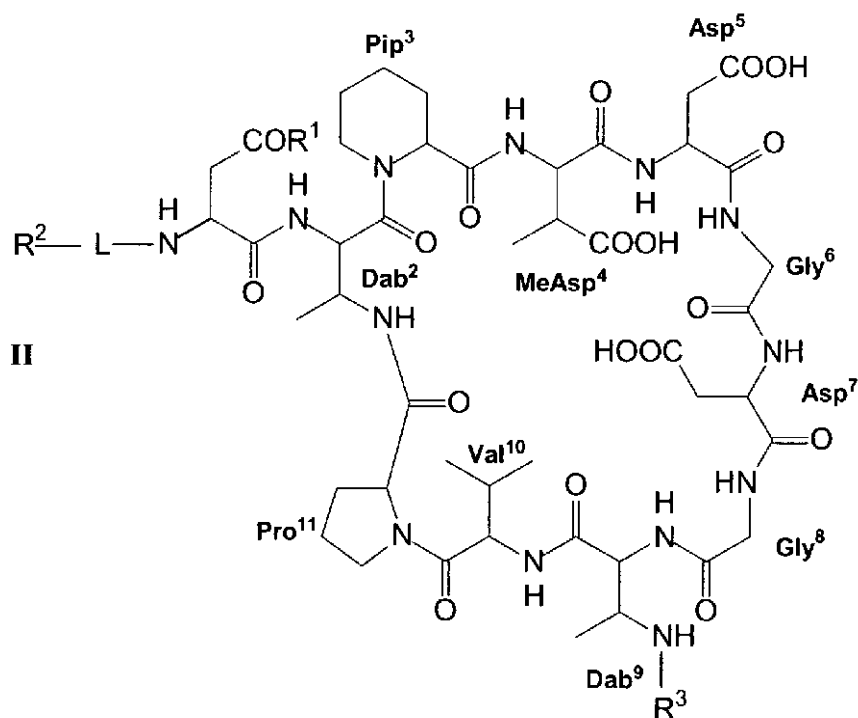
、Gly-LysまたはSar-Lysである構造（I）の中間体が提供される。

【0058】

別の実施形態においては、アンホマイシン系リポペプチド抗生物質は下記構造式II：

【0059】

【化7】



10

20

[式中、

R^1 はOHまたは NH_2 であり；

Lは少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-C(=O)-$ 、 $-R'C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR')$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-Ph$ 30
 $C(=O)-$ または $-NR'C(=O)-$ から選択され；そして、

R^2 および R^3 の各々は独立して水素、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、ならびに少なくとも1つの置換アミノ酸から選択される] により特徴づけられる。一部の例示的な独立して選択される置換基は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルを包含し；ここで R^4 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5～10員のヘテロアリール、(50

C₆ - C₁₆) アリールアルキルおよび6～16員のヘテロアリールアルキル、炭素原子6～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され；そしてR' およびR'' の各々は独立してR²、R³ またはR⁴ について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上であるが；ここでR² およびR³ は共に水素ではありえない。

【0060】

好ましい実施形態においては、構造 (I I) において、式中、

R¹ はOHまたはNH₂ であり；

Lは少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、-R' C(=O)-、-R' OC(=O)(NR')- および-O-PhC(=O)-から選択され、ここでR' は独立してR³ またはR⁵ について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上であり；

R² は独立して-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NHR⁴、-C(=O)NR⁴R⁴、-C(=S)NHR⁴、-C(=S)NR⁴R⁴、-C(=NR⁴)NHR⁴ および-C(=NR⁴)NR⁴R⁴ から選択され；

R³ は独立して-OR⁵、-SR⁵、NR⁵R⁵、-CN、-NO₂、-N₃、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁵、-C(=S)NR⁵R⁵、-C(=NR⁵)NR⁵R⁵、-C(=O)H、-R⁵C(=O)、-SO₂R⁵、-S(=O)R⁵、-P(=O)(OR⁵)₂、-P(=O)(OR⁵)、-CO₂H、-SO₃H、-PO₃H、ハロゲン、トリハロメチル、(C₁-C₂₅)アルキル、置換(C₁-C₂₅)アルキル、(C₁-C₂₅)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₂₅)ヘテロアルキル、(C₅-C₁₀)アリール、置換(C₅-C₁₀)アリール、(C₅-C₁₅)アリールアリール、置換(C₅-C₁₅)アリールアリール、(C₅-C₁₅)ビアリール、置換(C₅-C₁₅)ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆-C₂₆)アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、ならびに少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；そして、

ここでR⁴ は独立して(C₇-C₁₀)アルキル、(C₁₇-C₂₆)アリールアルキルおよび17～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；そしてここで各R⁵ は独立して水素、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₅-C₁₀)アリール、5～10員のヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択される。

【0061】

特定の実施形態において、R² は-C(=O)OR⁵ または-C(=O)R⁵ であるか、または-C(=O)NHR⁴、-C(=S)NHR⁴ または-C(=NR⁴)NHR⁴ である。更に別の実施形態において、R³ はグリシン、β-アラニン、サルコシン、リジンまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つのアミノ酸であるか、あるいはGly、β-アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap、hLysまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも1つのアミノ酸である。関連する実施形態において、R³ アミノ酸はグリシン-リジンまたはサルコシン-リジンのような2アミノ酸である。好ましくは、R³ はアミノ酸グリシンまたはβ-アラニンである。特定の実施形態においては

、 R^2 および R^3 は場合により炭素原子 10～15 個の鎖長を有する直鎖飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分で置換されている。構造 (I I) 中間体が好ましいような特定の実施形態においては、 R^3 が本明細書に記載した少なくとも 1 つの保護基を含む上記した化合物の何れかが提供される。

【0062】

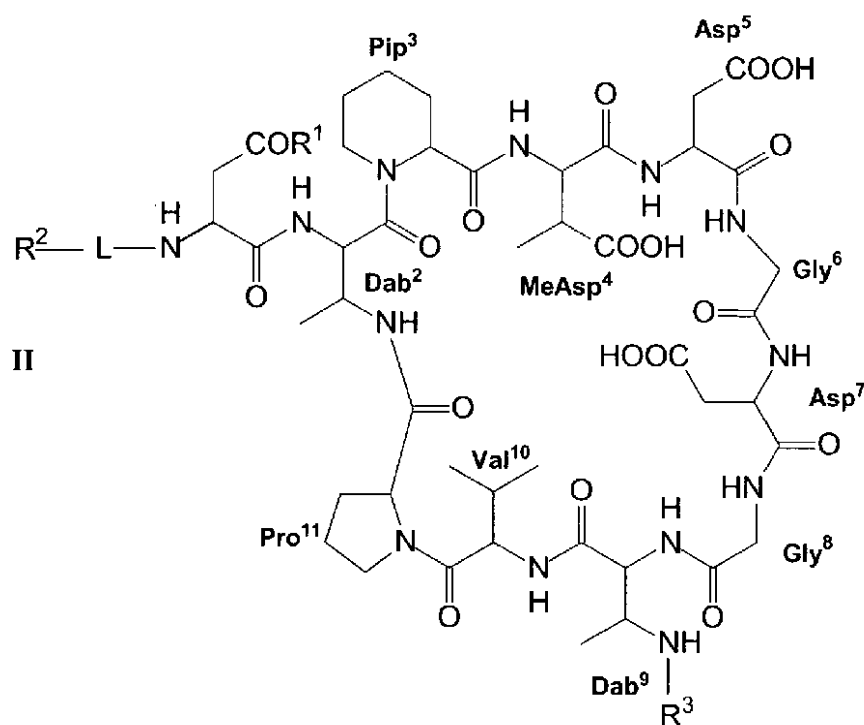
一部の実施形態においては構造 (I I) の L は少なくとも 1 つの少なくとも 1 つのアミノ酸または置換アミノ酸である。例えばアミノ酸または置換アミノ酸は p-アミノフェニルアセチル、(p-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、m-アミノフェニルアセチル、(m-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、o-アミノフェニルアセチル、(o-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、GABA、p-アミノ安息香酸 (PABA)、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、m-ヒドラジノ安息香酸、o-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミル、L-BBTA またはそれらの任意の組み合わせであってよい。好ましくは L は p-アミノフェニルアセチル、PABA、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミルまたはそれらの任意の組み合わせである。特定の実施形態においては、本発明の開示は例えば微生物感染の処置または防止において有用な特定の抗生物質リポペプチド化合物を提供する。構造 (I I) の化合物の例示される誘導体は化合物 91、331、332、86、87、280 または 89 を包含する。好ましい実施形態においては、本発明は化合物 280 を提供する。

【0063】

更に別の実施形態においては、アンホマイシン系リポペプチド抗生物質は下記構造式 I I :

【0064】

【化 8】



[式中、

R^1 は OH または NH_2 であり；

L は少なくとも 1 つのアミノ酸、少なくとも 1 つの置換アミノ酸、 $-R' C(=O)-$ および $-R' OC(=O)(NR')$ から選択され、ここで R' は独立して R^2 または

R^5 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上であり；

R^2 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 NR^5R^5 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-R^5C(=O)$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルから選択され；

R^3 は水素であり；

R^4 は独立して $(C_7 - C_{10})$ アルキル、 $(C_{17} - C_{26})$ アリールアルキルおよび17～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；そしてここで R^5 は独立して水素、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択される] により特徴付けられる。

10

【0065】

特定の実施形態において、 R^2 は $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ または $-C(=NR^4)NHR^4$ である。別の実施形態において、 R^5 は10～20員のヘテロアリールアルキルまたは炭素原子5～17個の鎖長を有する直鎖飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分である。更に別の実施形態においては、 R^4 は炭素原子8～16個の鎖長を有する直鎖飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分である。一部の実施形態においては、Lはグリシン、サルコシン、フェニルグリシン、フェニルアラニン、O-メチルアスパラギン酸、O-tert-ブチルアスパラギン酸、p-アミノ安息香酸(PABA)、m-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノフェニルプロパン酸、(p-アミノフェニルプロパン酸)_n (ここでnは1または2である) およびL-BBTA、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸(Apa)、p-アミノトランス-桂皮酸、o-アミノ安息香酸、o, o-ジアミノ安息香酸、o, m-ジアミノ安息香酸、o, p-ジアミノ安息香酸、m, p-ジアミノ安息香酸、m, m-ジアミノ安息香酸、o-アミノフェニル酢酸、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸(Apa)、アミノチアゾール酢酸またはそれらの任意の組み合わせである。好ましくはLはm-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、m, m-ジアミノ安息香酸。アミノチアゾール酢酸またはPABAであり、最も好ましくはLはPABAである。

20

30

【0066】

更に別の実施形態において、 R^3 はGly、β-アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、DapまたはhLysから選択される少なくとも1つのアミノ酸である。或いは、構造(II)誘導体の中間体を提供する場合は、 R^3 は更に少なくとも1つの保護基を含む。

40

【0067】

好ましい実施形態においては、本明細書の抗生物質化合物はグラム陽性細菌により誘発されたもののような微生物感染を処置または防止することができる。例示される化合物には、21、85、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、115、116、117、118、119、120、122、123、254、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、295、295、296、297、300、301、302、303、304、305、306、307、310、311、312、313、314、315、316、317、319、320、321、337、344、345、346、358、359、360、361、362および374を包含する。特

50

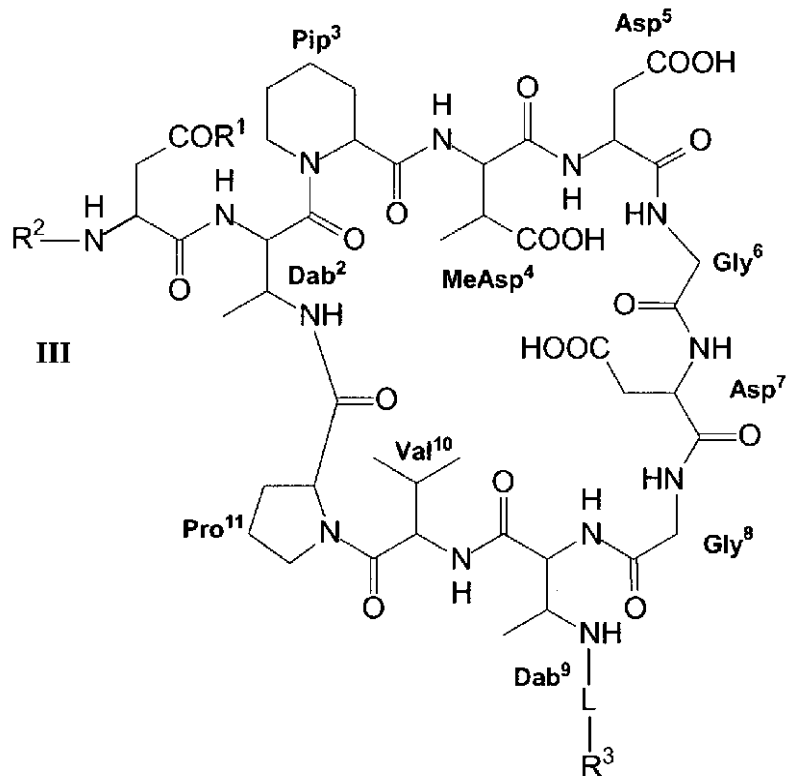
定の好ましい実施形態においては、本発明のリポペプチド誘導体は化合物 85 または 108 または 119 を包含する。

【0068】

別の実施形態においては、アンホマイシン系リポペプチド抗生物質は下記構造式 III :

【0069】

【化9】



10

20

[式中、

R^1 は OH または NH_2 であり；

30

L は少なくとも 1 つのアミノ酸、少なくとも 1 つの置換アミノ酸、 $-C(=O)-$ 、 $-R'C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR')$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-P h C(=O)-$ または $-NR'C(=O)-$ から選択され；そして、

R^2 および R^3 の各々は独立して水素、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10 員のヘテロアリール、置換 5～10 員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26 員のヘテロアリールアルキル、置換 6～26 員のヘテロアリールアルキル、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸および置換された天然および非天然のアミノ酸から選択される] により特徴づけられる。一部の例示的な独立して選択される置換基は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$

40

50

、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルを包含し；ここで R^4 は独立して水素、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキルおよび6～16員のヘテロアリールアルキル、炭素原子6～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され；そして R' および R'' の各々は独立して R^2 、 R^3 または R^4 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上であるが；ここで R^2 および R^3 は共に水素ではありえない。

【0070】

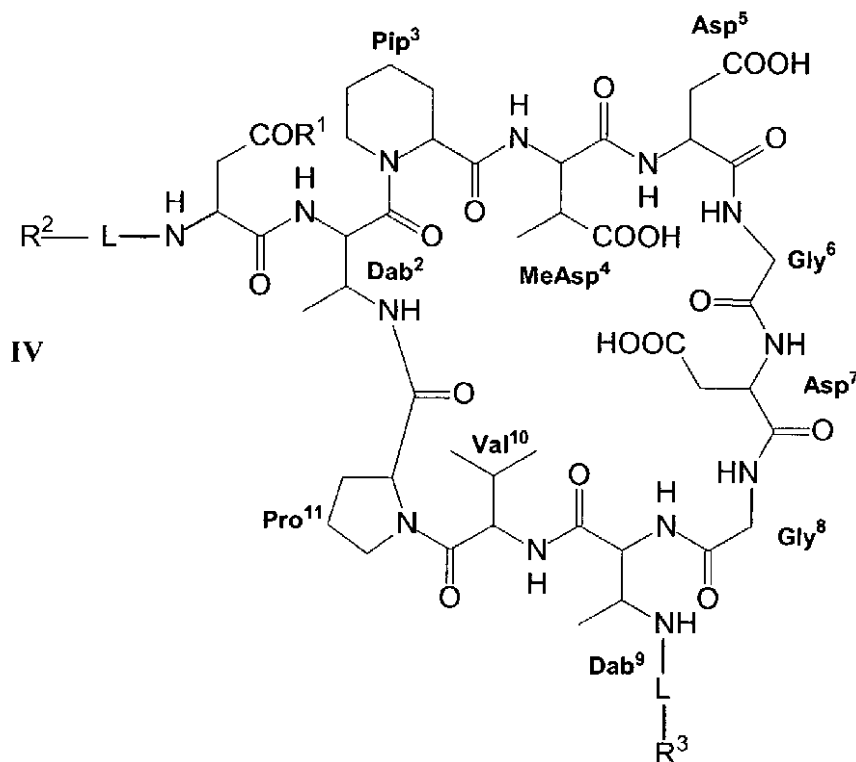
特定の実施形態においては、 R^1 がOHまたは NH^2 であり；LはGlyおよびSarから選択されるアミノ酸であり； R^2 は水素であり；そして R^3 は保護基を有するアミノ酸、例えばLysであるような構造(III)の中間体が提供される。

【0071】

別の実施形態においては、アンホマイシン系リポペプチド抗生物質は下記構造式IV：

【0072】

【化10】



[式中、

R^1 はOHまたは NH_2 であり；

Lは少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-C(=O)-$ 、 $-R'C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)R'-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR')$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-PhC(=O)-$ または $-NR'C(=O)-$ から選択され；そして、

R^2 および R^3 の各々は独立して水素、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ ヘ

テロアルキル、(C₅ - C₁₀) アリール、置換 (C₅ - C₁₀) アリール、(C₅ - C₁₅) アリールアリール、置換 (C₅ - C₁₅) アリールアリール、(C₅ - C₁₅) ビアリール、置換 (C₅ - C₁₅) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、(C₆ - C₂₆) アリールアルキル、置換 (C₆ - C₂₆) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸または置換されたアミノ酸から選択される] により特徴づけられる。一部の例示的な独立して選択される置換基は -OR⁴、-SR⁴、NR⁴R⁴、-CN、-NO₂、-N₃、-C(=O)OR⁴、-C(=O)R⁴、-C(=O)NR⁴R⁴、-C(=S)NR⁴R⁴、-C(=NR⁴)NR⁴R⁴、-C(=O)H、-R⁴C(=O)、-SO₂R⁴、-S(=O)R⁴、-P(=O)(OR⁴)₂、-P(=O)(OR⁴)、-CO₂H、-SO₃H、-PO₃H、ハロゲンおよびトリハロメチルを包含し；ここでR⁴は独立して水素、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₅ - C₁₀) アリール、5～10員のヘテロアリール、(C₆ - C₁₆) アリールアルキルおよび6～16員のヘテロアリールアルキル、炭素原子6～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され；そしてR'は独立してR²、R³またはR⁴について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上であるが；ここでR²およびR³は共に水素ではありえない。

10

【0073】

20

好ましい実施形態においては、構造 (IV) のアンホマイシン系またはアスパルトシン系のリポペプチド抗生物質において、R¹はOHまたはNH₂であり；

Lは独立して少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、-C(=O)-、-R'C(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-P(=O)-、-OP(=O)-、-OC(=O)-、-R'OC(=O)(NR')-、-NHC(=O)-、-O-PhC(=O)-および-NR'C(=O)-から選択されるが、ただしDab⁹におけるLは-C(=O)-であり、ここでR'は独立してR²、R³またはR⁴について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上であり；

R²は-OR⁴、-SR⁴、NR⁴R⁴、-CN、-NO₂、-N₃、-C(=O)R⁴、-C(=O)OR⁴、-C(=O)NR⁴R⁴、-C(=S)NR⁴R⁴、-C(=NR⁴)NR⁴R⁴、-C(=O)H、-R⁴C(=O)、-SO₂R⁴、-S(=O)R⁴、-P(=O)(OR⁴)₂、-P(=O)(OR⁴)、-CO₂H、-SO₃H、-PO₃H、ハロゲン、トリハロメチル、(C₁ - C₂₅) アルキル、置換 (C₁ - C₂₅) アルキル、(C₁ - C₂₅) ヘテロアルキル、置換 (C₁ - C₂₅) ヘテロアルキル、(C₅ - C₁₀) アリール、置換 (C₅ - C₁₀) アリール、(C₅ - C₁₅) アリールアリール、置換 (C₅ - C₁₅) アリールアリール、(C₅ - C₁₅) ビアリール、置換 (C₅ - C₁₅) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、(C₆ - C₂₆) アリールアルキル、置換 (C₆ - C₂₆) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、ならびに少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

40

R³は-C(=O)OR⁴、-C(=O)NR⁴R⁴、-C(=S)NR⁴R⁴、-C(=NR⁴)NR⁴R⁴、-C(=O)H、-R⁴C(=O)、-CO₂H、置換 (C₁ - C₂₅) アルキル、置換 (C₁ - C₂₅) ヘテロアルキル、置換 (C₅ - C₁₀) アリール、置換 (C₅ - C₁₅) アリールアリール、置換 (C₅ - C₁₅) ビアリール、置換5～10員のヘテロアリール、置換 (C₆ - C₂₆) アリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択されるが、ただし、R³は-C(=O)-、-C(=S)-または-C(NR₄)-の少なくとも1つを含有し；

ここで各々のR⁴は独立して水素、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₅ - C₁₀) アリール、5～10員のヘテロアリール、(C₆ - C₂₆) アリールアルキルおよび6～26

50

員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択される。

【0074】

特定の実施形態においては、本発明の開示は R^1 がOHであるか、 R^1 が NH_2 である構造(IV)のリポペプチド誘導体化合物を提供する。別の実施形態においては R^3 は $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ である。別の好ましい実施形態においては、抗生物質活性を有する化合物が提供される。例示される化合物は81、210、223、235、237または373を包含する。特定の実施形態においては、 R^3 はGly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、Gda、Sar、Orn、DapおよびhLysから選択される少なくとも1つのアミノ酸または置換されたアミノ酸である。構造(IV)の中間体が好ましいような特定の実施形態においては、Lまたは R^3 の少なくとも1つが更に本明細書に記載した少なくとも1つの保護基を含む上記した化合物が提供される。

10

【0075】

別の実施形態においては、化合物3、4、60、128、147、199、253または278のような抗生物質リポペプチド誘導体化合物およびその薬学的に受容可能な塩が提供される。これらの誘導体または本明細書に記載したものの何れかは更に薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤と共に処方してよい。

20

【0076】

特定の実施形態においては本開示発明のリポペプチド誘導体化合物は構造的に純粋であるか、あるいはそれらは構造的に異なる化合物1つ以上の混合物を含む組成物の形態であってよい。特定の実施形態においては、本発明の化合物は遊離の酸または塩基の形態、あるいは塩、例えば薬学的に受容可能な塩の形態であってよい。更に別の実施形態においては、コア環状ペプチドは β 異性体、アンヒドロ異性体またはジアンヒドロ異性体である。

【0077】

便宜上、アンホマイシコア環状ペプチドの誘導体は以下の通り略記する。

【0078】

(Ia) $R^2 - R - R^3$;

(IIa) $R^2 - L - R - R^3$;

(IIIa) $R^2 - R - L - R^3$; ならびに

(IVa) $R^2 - L - R - L - R^3$;

30

[式中、Rはアンホマイシコア環状ペプチド(R^1 が結合している1位における環外アミノ酸を包含する)であり、 R^2 および R^3 は本明細書に記載した何れかの置換基であってよく、例えば水素、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、置換 $(C_5 - C_{10})$ アリール、 $(C_5 - C_{15})$ アリールアリール、置換 $(C_5 - C_{15})$ アリールアリール、 $(C_5 - C_{15})$ ビアリール、置換 $(C_5 - C_{15})$ ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキル、置換 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、アミノ酸および置換アミノ酸等が包含されるが、ただし R^2 および R^3 が共に水素ではない。場合により R^2 および R^3 は当業者の知る窒素との共有結合を形成できる化学官能基の何れかを含む本明細書に記載したリンカーL部分を介してコア環状ペプチドに結合させてよい。例示される連結基Lはアミド、イミド、ススホンアミド、スルホンイミド、アミジン、カーボネート、カーバメート、チオ尿素、尿素等を包含できる。特定の実施形態においては、Lはアミノ酸1つ以上、置換アミノ酸1つ以上、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR'R')$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-PhC(=O)-$ および $-NR'C(=O)-$ から

40

50

選択され；そして各 R' は独立して R^2 、 R^3 または R^4 について定義した同じかまたは異なる置換基の 1 つ以上である。

【0079】

当業者の知る通り、培地から単離したりポペプチド抗生物質（例えばアンホマイシン、アスパルトシン）は典型的には、自身のマクロ環状コア（後に定義）または親油性置換基（例えば脂肪酸部分）の構造に関して異なる化合物の混合物を含む。混合物を含む種々の異なる化合物を、本明細書に記載する通り相互に分離し、そしてサブ混合物または構造的に純粋な化合物の何れかとして単離してよい。本明細書においては、「リポペプチド抗生物質」に言及する場合は、これは取り分け、産生菌株により天然に生産された混合物、並びにそのサブ混合物または単離または誘導された構造的に純粋な化合物を包含するものとする。

10

【0080】

更にまた、コア環状ペプチドは β 異性体、アンヒドロ異性体およびジアンヒドロ異性体を含むように修飾できる。例えば、アンホマイシンまたはアスパルトシンのコア環状ペプチドの Asp-Gly 対（それぞれ 5, 6 および 7, 8 位）を α 連結から β 連結に修飾できる。修飾においては、連続するペプチド骨格はアスパルテート残基の α 酸から β 酸に変化する。得られる β 異性体は立体化学における可能な変化を考慮しなければ、以下の 3 種の可能な構造の修飾、即ち (a) 5, 6- β と 7, 8- α 、(b) 5, 6- α と 7, 8- β または (c) 5, 6- β と 7, 8- β の 1 つ以上を含むことができる。これらのアンホマイシンまたはアスパルトシンコア環状ペプチドの β 異性体の各々は全 α アンホマイシンコア環状ペプチドとして同じ分子量を有する。同様に、アンホマイシンコア環状ペプチドの Asp-Gly 対（それぞれ 5, 6 および 7, 8 位）は水分子が失われてアンヒドロ異性体またはジアンヒドロ異性体が生じるように修飾することができる。2 種の可能なモノアンヒドロ異性体は水 1 分子の損失により形成できる。両方の位置を修飾する場合は、水 2 分子の損失によりジアンヒドロ異性体が形成できる。個々のアスパルテート残基の立体化学の修飾と同様、 β 異性体およびアンヒドロ異性体の組み合わせも可能である。従って、本明細書においては、「リポペプチド抗生物質」に言及する場合は、このような修飾された構造の何れか、またはその組み合わせも同様に包含するものとする。例示されるアンホマイシンコア環状ペプチドの β 異性体は図 1 に示す通りである。例示されるアンホマイシンコア環状ペプチドのアンヒドロおよびジアンヒドロ異性体は図 2 に示す。

20

30

【0081】

「構造的に純粋」とは組成物を構成する個々の分子の各々の実質的パーセンテージが、例えば 95%~100% のオーダーであり、そして好ましくは約 95%、96%、97%、98%、99% 以上が同じオーダーにおいて、そして同じ結合により相互に結合した同じ数量および種類の原子を含有するような化合物の組成を指す。本明細書においては、「構造的に純粋」とは異なる幾何異性体または異なる光学異性体を相互に区別することを意図しない。例えば本明細書においては、シス-およびトランス-ブター 2, 3-エンはラセミ混合物の場合と同様、構造的に純粋と考える。組成物がかなりのパーセンテージの単一の幾何異性体または光学異性体を含むことを意図する場合は、「幾何学的に純粋」および「光学的またはエナンチオマー的に純粋」という呼称をそれぞれ使用する。

40

【0082】

「構造的に純粋」という表現はまた分子の種々の互変異体型またはイオン化状態、または平衡現象または他の可逆的相互変換の結果として生じる分子の他の形態の間を区別することを意図しない。即ち、例えば有機酸の組成物はカルボキシル基の一部がプロトン化 ($-COOH$) されており、別の一部が脱プロトン化 ($-COO^-$) されていてよい場合であっても構造的に純粋である。同様に、特段の記載が無い限り、ケトおよびエノールの互変異体の混合物を含む組成物も構造的に純粋とみなす。

【0083】

一部の実施形態においては、本発明の化合物は培養物から生産された親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質のリポペプチド誘導体である。このような親アンホマイシン型リ

50

ポペプチド抗生物質の例はアンホマイシン（グルママイシン）、アスパルトシン、クリスタロマイシン、フリウリマイシン、ツシマイシンおよびザオマイシンを包含する。当業者の知る通り、これらの実施形態において、式（I）～（IV）における環外アミノ酸および親油性置換基 R^2 の構造は産生菌株および培養条件により大部分が推定される。やはり当業者の知る通り、これらの実施形態において親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質は環外アミノ酸または親油性置換基 R^2 の構造に関して相互に異なる化合物の混合物を含んでよい。本発明の化合物の合成に関して後に詳述するとおり、本発明の所望の化合物は出発物質として使用される親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質の適切な選択により得てよい。例えば培養物から単離したアスパルトシン、アンホマイシン、ザオマイシンおよびツシマイシンの長生物は化合物の混合物を含むが、それらはすべて同じアンホマイシン型のマクロ環状コア R 、即ち R^1 が OH であるアンホマイシン型環状ペプチドコアを共有していると考えられるべきである。同様に、フリウリマイシンの製造においては、混合物の成分は全て同じアンホマイシン型環状ペプチドコア R 、即ち R^1 が NH_2 であるアンホマイシン型環状ペプチドコアを共有していると考えられるべきである。即ち、これら夫々の抗生物質混合物を含む化合物はその親油性置換基（即ち脂肪酸部分）の構造に関してのみ相互に異なると考えられる。或いは、抗生物質 A 1437 は自身のアンホマイシン型マクロ環状コアおよび脂肪酸部分の構造に関して相互に異なる化合物の混合物を含む（例えば米国特許 6, 194, 383 参照）。

10

【0084】

これらの種々の親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質の全ては本発明の所望のリポペプチド抗生物質（例えば特定の親油性置換基または Dab^9 置換を有する）を製造するための出発物質として使用してよい。本発明の構造的に純粋なリポペプチド誘導体は、後に詳述するとおり、コアマクロ環状ペプチドの誘導体化の前に親アンホマイシン系リポペプチド抗生物質出発物質の成分化合物を分離および単離することによるか、あるいは得られた混合物の成分化合物を誘導体化の後に分離することにより、得てよい。

20

【0085】

更にまた、多くの場合において、このような親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質の脂肪酸部分の厳密な構造は未知である。特定の構造の脂肪酸部分を有する本発明の化合物は親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質出発物質を脱脂質化し、そして脱脂質化された中間体を特定の構造を有する脂肪酸または他の置換基（例えば親油性置換基）と反応させることにより得てよい。得られた生成物は場合により例えば Dab^9 残基において誘導体化してよく、これにより、アミノ末端において特定の親油性置換基を有する本発明の Dab^9 誘導体を得られる。或いは、親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質の誘導体化により製造された本発明の Dab^9 誘導体を脱脂質化し、そして Dab^9 誘導体化脱脂質化中間体を特定の構造の脂肪酸または他の置換基と反応させてよい。

30

【0086】

適切な脂肪酸部分の製造における使用のため、あるいはコアマクロ環状ペプチドへの適切な脂肪酸の結合のために適する脂肪酸は当該分野で知られている（例えばそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる *Rompp Chemie Lexicon*, Prof. Falbe and Prof. Regitz, 9th Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; および *Hawley 3rd Edition*, Van Nostrand Reinhold Company, New York 参照）。1つの実施形態においては、脂肪酸は基地のアンホマイシン型リポペプチド抗生物質の脂肪酸部分と同一である脂肪酸部分を有する本発明の化合物を与えるように選択する。このような脂肪酸は当業者がよく知るものである。代表例は例えば参照により本明細書に組み込まれる米国特許 6, 194, 383（特に 5～8 コラム参照）に記載されている。

40

【0087】

しかしながら、脂肪酸は基地のアンホマイシン型リポペプチド抗生物質の脂肪酸に相当する必要は無い。適当な脂肪酸は未分枝鎖および飽和（例えばカプロン、エナント、カプ

50

リル、ペラルゴン、カプリン、ウンデカン、ラウリン、トリデカン、ミリスチン、ペンタデカン、パルミチン、マルガリン、ステアリン、ノナデカン、アラキジ、ベヘン、リグノセリン、ペンタコセン酸等）；分枝鎖の飽和（例えばイソ酪酸、イソ吉草酸、イソパルミチン酸等、大美相当するアンテイソ配置の酸、そしてメトキシまたはヒドロキシ置換を含んでいるもの）；モノエン酸（例えばオブツシリン酸、ラウロレイン酸、リンデル酸、ミリストレイン酸、フィセテリン酸、ツズイック酸、パルミトレイン酸、ペトロセリン酸、オレイン酸、ヴァセニック酸、ガドレイン酸、ゴンドイック酸、セトレイン酸、エルカ酸、ネルボン酸等）；ポリエン（例えばリノレン酸、 γ -リノレン酸、アラキジ酸、ステアリドン酸等、およびメチレン介在ポリエン類、ポリエチレン介在ポリエン類、コンジュゲート脂肪酸およびハロゲン化脂肪酸）を包含する。また参照により参照により本明細書に組み込まれる米国特許 6, 194, 383 も参照できる。

10

【0088】

特定の好ましい実施形態においては、脂肪酸は炭素原子 6～25 個、好ましくは炭素原子 10～20 個の鎖長を有する脂肪酸部分またはヒドロキシ脂肪酸部分である。脂肪酸またはヒドロキシ脂肪酸は分枝鎖または直鎖、飽和または一価不飽和または多価不飽和のもの、およびこれらの組み合わせであってよい。1つの実施形態において、脂肪酸は好ましくはイソまたはアンテイソ配置の直鎖または 1 分枝鎖の炭素原子 10 または 18 個を含む飽和または 1 不飽和脂肪酸である。別の実施形態においては、脂肪酸は、好ましくはイソまたはアンテイソ配置の、直鎖または 1 分枝鎖の炭素原子 10 または 18 個を含む飽和または 1 不飽和のヒドロキシ脂肪酸である。特定の実施形態においてはヒドロキシ脂肪酸は鎖の 2、3 位または末端においてヒドロキシル化されている。

20

【0089】

特定の局面において、例えば構造 (I) - (III) を有する化合物において示す通り、 R^2 （例えば親油性置換基）は Asp または Asn のアミノ末端アミノ基に直接連結してよく、そして R^3 置換基は Dab⁹ の β アミノ基に直接連結してよく、ここで R^2 および R^3 は独立して水素、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、置換 $(C_1 - C_{25})$ ヘテロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、置換 $(C_5 - C_{10})$ アリール、 $(C_5 - C_{15})$ アリールアリール、置換 $(C_5 - C_{15})$ アリールアリール、 $(C_5 - C_{15})$ ビアリール、置換 $(C_5 - C_{15})$ ビアリール、5～10 員のヘテロアリール、置換 5～10 員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキル、置換 $(C_6 - C_{26})$ アリールアルキル、6～26 員のヘテロアリールアルキル、置換 6～26 員のヘテロアリールアルキル、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸および置換された天然および非天然のアミノ酸から選択され；ここで R^2 および R^3 は共に水素ではない。一部の例示的な独立して選択される置換基は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルを包含し；ここで R^4 は独立して水素、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_5 - C_{10})$ アリール、5～10 員のヘテロアリール、 $(C_6 - C_{16})$ アリールアルキルおよび 6～16 員のヘテロアリールアルキル、炭素原子 6～25 個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の、飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも 1つのアミノ酸、少なくとも 1つの置換アミノ酸およびこれらの何れかの組み合わせを包含する。

30

40

【0090】

構造 (I) ~ (IV) の化合物において、 R^1 は $-OH$ または $-NH_2$ であってよく、これはアミノ末端環外アミノ酸がそれぞれ Asp 残基または Asn 残基であることを意味する。アミノ末端環外アミノ酸が Asp または Asn であるかどうかは、当業者の知る通り、本発明のリポペプチド誘導体または特定の親油性置換基および／または Dab⁹ 置換基を有する本発明の誘導体の合成において出発物質として使用される親アンホマイシン系

50

リポペプチド抗生物質の選択に依存している。例えばアミノ末端環外アミノ酸がA s pであるリポペプチド誘導体はアンホマイシン、アスパルトシン、ツシマイシンまたは抗生物質A 1 4 3 7のA s p画分から製造してよい。アミノ末端環外アミノ酸がA s nである本発明のリポペプチド誘導体はフリウリマイシンまたは抗生物質A 1 4 3 7のA s n画分から製造してよい。抗生物質A 1 4 3 7のA s pおよびA s n画分は例えば参照により本明細書に組み込まれる米国特許6, 194, 383に記載されている方法に従って培養抗生物質A 1 4 3 7の調製物から単離してよい。

【0091】

特定の他の局面において、構造式(I)～(IV)の誘導体抗生物質化合物は水素、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸および置換された天然および非天然のアミノ酸を包含する R^3 置換基を有してよい。一部の例示的な独立して選択される置換基は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲンおよびトリハロメチルを包含し；ここで R^4 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{16}) アリールアルキルおよび6～16員のヘテロアリールアルキル、炭素原子6～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の、飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびこれらの何れかの組み合わせ、一級アミン基、二級アミン基、アミノ酸1つ以上および置換アミノ酸1つ以上を包含する。1つの好ましい実施形態においてはD a b⁹のβアミノ基は R^3 置換基に直接結合することにより式 $-NHR^3$ を有する第1または二級アミンを形成し、ここで R^3 は水素、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸および置換された天然および非天然のアミノ酸およびこれらの何れかの組み合わせである。別の好ましい実施形態において、一級アミンおよび二級アミン基は、本明細書に記載し、そして例えば化合物構造(III)および(IV)に示す通り、任意の連結部分を介してマクロ環状D a b⁹残基から隔てられてよい。本発明は部分的にはアミノ末端環外アミノ酸において、マクロ環状D a b⁹残基において、あるいは両方の位置において誘導体化されたアンホマイシン系リポペプチド抗生物質がそれらの誘導元である親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質と実質的に同様な抗生物質特性を保持しているが、改変された溶解特性を有することができるという意外な発見に基づいている。例えばこれにより、誘導元の親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質と比較して

進歩した処置特性またはスペクトルを有するアンホマイシン系リポペプチド抗生物質誘導体が得られる。

【0092】

理論に制約されないが、コアマクロ環状ペプチドに R^2 および R^3 の何れかまたは両方を結合する任意の連結部分は、約 $1 \text{ \AA}$ ～ 約 $10 \text{ \AA}$ の範囲のコア環状ペプチドに由来する付加された置換基を分離するのに十分な数量の原子を導入するために好ましい場合がある。典型的には、連結基は連結基が結合しているアミノ末端環外アミノ酸のアミノ窒素原子または Dab^9 の β 窒素原子と一緒に本発明の化合物が使用される生理学的条件に対して安定である連結をもたらすような部分である。適当な連結の例は、アミド、イミド、スルホンアミド、スルホンイミド、アミジン、カーボネート、カーバメート、チオ尿素、尿素等を包含する。従って、適当な連結基の例はアミノ酸 1 つ以上、置換アミノ酸 1 つ以上、アミノ酸 1 つ以上と置換アミノ酸 1 つ以上の組み合わせ、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=S)NH-$ および $-C(=O)O-$ 基を包含する。

10

【0093】

R^2 または R^3 置換基とコア環状ペプチドの間に特定の所望の間隔を得るために必要な原子の厳密な数は、特に連結部分を含む原子（例えば N、O、S、C 等）および結合（例えば単結合、2 重、3 重結合等）の種類に応じたものであることを当業者は認識することになり、従って、適切な間隔を得るために必要に応じて別の置換基を選択することになる。例えば別のスペーサー置換基は存在してもしなくてもよく、そして実質的には間隔を得るのに適する炭素またはヘテロ原子の何れの組み合わせも包含する。特定の実施形態においては、リンカー L は更に、親水性または疎水性で長短の剛性、半剛性または可撓性であるスペーサー部分を含んでよい。例えばスペーサーを含んでよい適当な基は $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-O-$ 、 $-C(=NH)-$ 等を包含する。間隔を得るのに適する他のスペーサーは当該分野で知られており、アルキル、ヘテロアルキル、非環式ヘテロ原子架橋、アリール、アリールアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールーヘテロアリール、置換ヘテロアリールーヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールーヘテロアルキル等を包含する。即ち、スペーサーは単結合、二重結合、三重結合または芳香族炭素ー炭素結合、窒素ー窒素結合、炭素ー窒素、炭素ー酸素結合または炭素ーイオウ結合を包含してよく、従って、カルボニル、エーテル、チオエーテル、カルボキシアミド、スルホンアミド、尿素、ウレタン、ヒドラジン等のような官能基を含んでよい。

20

30

【0094】

当業者のよく知る上記およびその他の基は適当なスペーサーまたは複合リンカーースペーサーを形成するために複数の組み合わせにおいて使用してよい。更に、スペーサーは場合により本明細書に記載した同じかまたは異なる置換基の 1 つ以上で置換されていてよい。適当なリンカーまたはスペーサーを選択することは当業者の能力の範囲内である。例えば合成のリンカーまたはスペーサーが望まれる場合は、これは剛性の多不飽和アルキルまたはアリール、ビアリール、ヘテロアリール等であってよい。可撓性のリンカーまたはスペーサーが望まれる場合は、これは $Gly-Gly-Gly$ のような可撓性ペプチドまたは可撓性飽和アルカニルまたはヘテロアルカニルのであってよい。親水性のリンカーまたはスペーサーは例えばポリアルコールまたはポリエーテル、例えばポリアルキレングリコールであってよい。疎水性リンカーまたはスペーサーは例えばアルキルまたはアリール類であってよい。

40

【0095】

構造式 (I) ～ (IV) の誘導体の特定の好ましい実施形態においては、置換基 R^2 および R^3 はその末端カルボキシル基を介して環外アミノ酸のアミノ末端アミノ基またはマクロ環状 Dab^9 残基の β アミノ基にそれぞれ連結することによりアミド結合を形成するようなアミノ酸 1 つ以上であってよい。そのようなアミノ酸は α 、 β および γ アミ

50

ノ酸を包含する。アミノ酸は場合により側鎖部分、例えば20種の遺伝子的にコードされたアミノ酸またはその類縁体の1つの側鎖部分を含んでよい。特定の好ましい実施形態においては、置換基はグリシン、プロリン、ピペコリン酸、サルコシン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、アスパラギン、チロシン、トリプトファン、ロイシン、アラニン、イソロイシン、バリン、グルタミン、スレオニン、 β -アラニン、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、 β -メチルアスパルテート、シクロヘキシルアラニン、イソニペコチン酸、オルニチンおよび6-アミノヘキサン酸から選択されるアミノ酸である。他の好ましい実施形態においては、1つより多いアミノ酸置換基、例えばグリシン-ロイシン、グリシン-リジン、リジン-グリシン、グリシン-ロイシン、プロリン-グリシン、(β -アラニン)-(6-アミノヘキサン酸)、(β -アラニン)-オルニチン、(β -アラニン)-リジン、グリシン-アラニン、(6-アミノヘキサン酸)-グリシン、グリシン-(6-アミノヘキサン酸)、グリシン-グリシン-グリシン、グリシン-リジン-グリシン、グリシン-グリシン-リジン、グリシン-リジン-リジン、リジン-リジン-リジン、リジン-リジン、グリシン-バリン、プロリン-リジン、グリシン-オルニチン、グリシン-(2,3-ジアミノ酪酸)、グリシン-(2,3-ジアミノプロピオン酸)、グリシン-ホモリジン、サルコシン-(6-アミノヘキサン酸)、サルコシン-リジンが付加される。アミノ酸における何れかのキラル中心はRまたはS配置であってよい。適当なアミノ酸の例は20種の遺伝子的にコードされたアミノ酸を包含し; Fasman, CRC Practical Handbook at Biochemistry and Molecular Biology, 1989, CRC Press, Inc., Boca Raton, FLの4~60ページに記載されている種々のアミノ酸、ならびに上出のFasman, 1989の69ページに記載されている α , β -不飽和アミノ酸を包含する。他の適当なアミノ酸は当業者の知る通りである。

【0096】

(合成方法)

本発明の化合物は数種の異なる合成経路により市販の出発物質または従来合成または生合成方法により製造される出発物質を用いて合成してよい。2種の一般的な合成方法を図3に示す。

【0097】

スキーム(I)において、RおよびR¹は構造式(I)~(IV)において前記したとおり定義される。スキーム(I)によれば、親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質(または抗生物質の混合物)10を、特に説明された実施例においてはFmoc-保護グリシンである適切に保護された反応体12とカップリングさせることによりDab⁹保護中間体(または中間体の混合物)14を得る。保護された反応体は本明細書に記載された置換基の何れかであってよく、例えば親油性置換基、他の有機置換基の1つ以上のアミノ酸(天然、非天然、置換体等)等を包含する。抗生物質(または抗生物質の混合物)10のような一級アミンを反応体12のようなカルボン酸にカップリングさせてアミド結合を生成するための反応条件は当該分野で知られており、何れかの標準的な合成方法の何れかのテキストまたはペプチドおよび蛋白の合成に関する文献に記載されている。例えばMarch, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4th ed., 1992; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1999; Bodanzsky, Principles of Peptide Synthesis Springer Verlag, 1984; Boranzsky, Practice of Peptide Synthesis, Springer Verlag, 1984; Lloyd-Williams et al., Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, CRC Press, 1997 (特にpp. 105-114参照); および Atherton & Sheppard, Solid Phase Peptide Sy

nt h e s i s : A P r a c t i c a l A p p r o a c h , I R L P r e s s , 1989 参照を参照できる。当該分野で知られた方法においてイソシアネート（尿素を与える）および本明細書に例示される他の物のような代替できる反応基を使用できる。

【0098】

次に保護された中間体14を脱保護してDab⁹誘導体（または誘導体の混合物）16を得る。Fmoc保護基を使用した方法を例示しているが、他の保護基も使用してよいことは当業者の知る通りである。更にまた、一部の例においては、反応体12は保護を必要としてよい他または追加の官能基を含んでよい。広範囲の種類の異なる官能基を保護するための基、並びにそれらの除去の条件は当該分野でよく知られており、当業者の知る通りである。広範囲の官能基を選択的に保護するための特定の指針は例えばGreene & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, 1999 ("Greene & Wuts")に記載されている。好ましい保護基は容易に除去できるものである。一級アミンを保護するための好ましい基はt-ブチルオキシカルボニル("t-Boc")、9-フルオレニルメトキシカルボニル("Fmoc")およびベンジルオキシカルボニル("Z")である。親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質10が個々の成分の混合物である場合は、当業者の知る通り、誘導体16の混合物が生成し、そして個々に、部分的にまたは完全に単離または精製することができ、これにより、本明細書に記載した種々のR¹基を有する多くの独立した誘導体16が得られる。この方法により製造した代表的な誘導体16は表16および実施例367、378、369、370、371および372に記載する通りである。

【0099】

親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質10は抗生物質を生産することがわかっている微生物の培養物から単離することにより得てよい。アンホマイシン型リポペプチド抗生物質を生産するための微生物はよく知られており、得られた抗生物質を単離、そして場合により更に精製するための条件も同様である。例えば、アンホマイシン（グルママイシン）を生産するための菌株は*Streptomyces canus* (ATCC番号12237; Heinmann et al., 1953, *Antibiot. Chemother.* 3:1239-1242も参照)および*Streptomyces zaomyceticus* (ATCC番号13876; Shibata等への米国特許3,160,561も参照)を包含する。アスパルトシンを生産する菌株は*Streptomyces griseus*の下位種であるスプリアリス(ATCC番号13733; Shay等への米国特許3,057,779も参照)および*Streptomyces violaceus* (Rossi-Doria) Waksman (ATCC番号13734; 米国特許3,057,779も参照)を包含する。クリスタロマイシンを生産するための菌株は*Streptomyces violaceoniger*の変異体である*crystallomycini* (Gauze et al., 1957, *Antibiotiki* 12(6):9-14)を包含する。抗生物質A1437を生産するための菌株は*Actinoplanes* sp. (DSM番号7358; Hammann等への米国特許6,194,383も参照)を包含する。フリウリマイシンを生産する菌株は*Actinoplanes friuliensis* (HAG番号010964)を包含する。ツシマイシンを生産するための菌株は*Streptomyces pseudogriseolous* OkamiおよびUmezawa(ATCCシュードグリセオルス番号21139および番号21140; Nishimura等への米国特許3,781,420も参照)および*Streptomyces pseudogriseolus*の下位種である*glucofementans* NishimuraおよびOtsuka(ATCC番号21141; Nishimura等への米国特許3,781,420も参照)を包含する。ザオマイシンを生産するための菌株は*Streptomyces zaomyceticus* Hinuma(NRRL番号B-2038)を包含する。培養して種々のリポペプチド抗生物質を単離するための条件は本明細書に記載する通りでありそして、上記引用した特許および参考文献、並びにこれらの種々の抗生物質に関連して以前に言及した種々の参考文献に

記載されている。

【0100】

以下の記載はバイオリアクター中の醗酵を用いたアンホマイシン系リポペプチド化合物の製造のための例示的方法である。アンホマイシン系リポペプチドは700リットルのステンレス製バイオリアクター中の醗酵により製造できる。アンホマイシンの生化学的合成は水道水100ml中1.0%デキストロース、0.5%糖蜜、1.0%バクトペプトンおよび0.1%CaCO₃よりなる培地に*Streptomyces griseus* ssp. *spiralis* (NRRL B-3290; BSP-M707)のスラントから孢子および菌糸体を植菌することにより行う。植菌した培地を約48時間約180回転/分(RPM)でロータリーシェーカー上で約28℃の温度でインキュベートすることにより実質的で均質な菌体生育が得られる。この種培地(10ml)を2Lフラスコ中の同じ培地400mlに移植し、これを同じ条件下にインキュベートし、次に16リットルのファーマンター中の同じ培地9.6リットルに添加し、48時間、200rpm、5Lpm通気後に第3段階の種培地を得る。この最終接種段階を用いて滅菌前にpH7.1に調整した1g/L CaCO₃、10g/L Gradma糖蜜(イオウ非含有)、10g/L Difcoバクトペプトンおよび20g/L ベイカーデキストロースを含有する培地500リットルに接種する。醗酵は必要に応じて消泡剤MazudF204を添加しながら攪拌速度200rpm、通気量125Lpm、28℃で実施する。醗酵ブ罗斯は114時間後に採取する。

10

【0101】

醗酵後、アンホマイシン系リポペプチドの粗生成物を得るための以下の例示的方法を使用できる。醗酵ブ罗斯の菌体および他の固体は遠心分離により除去することができ、そして上澄み(470L)を塩酸でpH3.3に調整し、2時間14℃で放置する。形成した沈殿を遠心分離で除き、廃棄する。傾瀉物をpH7.0に調整し、硫酸アンモニウムを添加して粗製の抗生物質複合体を沈殿させる。沈殿は遠心分離により沈降させ、水に溶解し、pH7.0に調整し、次に凍結乾燥してアンホマイシン系リポペプチド複合体5~7%を含有する固体2058gを得る。

20

【0102】

アンホマイシン系リポペプチドを更に精製するために、例示されるキレート操作法を以下の通り使用する。アンホマイシン系リポペプチド複合体5~7%を含有する暗色の粗製の調整物68.3グラムを蒸留水500mlに溶解し、pH7.0に調整しながら攪拌することにより水溶性を最大にする。一部の不溶性物質が形成するが、これは遠心分離により除去し、次に残存する傾瀉物pH3.5に調整する。アンホマイシン系リポペプチド複合体は連続2回の1-ブタノール抽出(500ml、300ml)により抽出し、そして合わせたブタノール相に水600mlを添加する。得られた2相系を攪拌し、1N水酸化ナトリウムでpH8.0とし、水相中のナトリウム塩としてアンホマイシン系リポペプチド複合体を得る。塩化カルシウム(2.642g)を分離した水相に添加し、アンホマイシン系リポペプチドをキレートとして連続2回の抽出(500ml、250ml)により1-ブタノール中に抽出する。カルシウムを除去するために、1-ブタノール相を合わせ、水900mlと混合し、pH3.0に調整し、水相から分離し、そして水150mlで洗淨する。アンホマイシン系リポペプチド複合体を含有する1-ブタノール相を水500mlと合わせ、pH7.0に調整する。一部の残存色素を除去するために、抗生物質複合体を含有する水相をpH3.0に調整し、1-ブタノール500mlと混合する。1-ブタノール相を分離し、水150mlで洗淨し(pH2~3)、水500mlと合わせ、次に混合物をpH7.0に調整する。部分的なナトリウム塩としてアンホマイシン系リポペプチド複合体を含有する水相を真空下に蒸発させることにより残留する1-ブタノールを除去し、凍結乾燥して白色粉末3.6gを得る。精製された複合体のHPLC分析を用いて複合体のピーク9.4~10.6分の215nmの%面積によりアンホマイシン形リポペプチドの純度を測定する(好ましくは約85%~約95%の純度、より好ましくは約90%~約95%の純度)。使用するHPLCシステムはProdigy(登録商標)5μ

30

40

50

ODS (2) カラムであり、溶離は勾配 10 % から 75 % アセトニトリルの 8 分勾配とし、pH 7.2、0.05 M リン酸塩緩衝液で行う。

【0103】

前述したとおり、大部分の場合において、培養物から単離されたアンホマイシン型リポペプチド抗生物質または抗生物質の混合物 10 は R^1 および環状ペプチドコア R の構造に関して異なる化合物の混合物である。例えば、アンホマイシンは R^1 がイソおよびアンターイソ C_{12} および C_{13} 脂肪酸の混合物である化合物 10 の混合物である。アスパルトシンは R^1 がイソおよびアンターイソ C_{13} および C_{14} 脂肪酸の混合物である化合物 10 の混合物である。ツシマイシンは R^1 がイソおよびアンターイソ C_{14} および C_{15} 脂肪酸の混合物である化合物 10 の混合物である。アンホマイシン、アスパルトシンおよびツシマイシンにおいて、コア環状ペプチドは環外アスパラギン酸アミノ酸を介して R^1 に連結している。フリウリマイシンは R^1 がイソおよびアンターイソ C_{13} および C_{15} の脂肪酸の混合物である化合物 10 の混合物である。フリウリマイシンにおいて、コア環状ペプチドは環外アスパラギン酸アミノ酸を介して R^1 に連結している。抗生物質 A1437 は R^1 がイソおよびアンターイソ C_{13} 、 C_{14} および C_{15} の脂肪酸の混合物であり、そして環外アミノ酸はアスパラギン酸またはアスパラギンの何れかであることができる化合物 11 の複合体混合物である。多くの場合において、より高値または低値の収量で混合物の化合物 1 つ以上を生産するために有用である培養条件は知られている（例えば J. Biotechnology 7: 283-292, 1988）、このような方法を本発明と組み合わせて使用することにより所定のモル比の脂肪酸部分を有する Dab⁹ 誘導体の混合物を得てよい。

【0104】

培養物から単離したアンホマイシン型リポペプチド抗生物質（または抗生物質の混合物）10 は混合物の種々の成分をあらかじめ分離および単離することなくスキーム (I) において直接使用してよく、或いは、それらは、脂肪酸に関して、あるいは抗生物質 A1437 の場合は環外アミノ酸（例えばアスパラギン酸またはアスパラギン）に関してまず構造的に純粋な化合物またはサブ画分またはサブ混合物に分離してよい。抗生物質調製物の個々の成分またはサブ混合物を分離するための方法は当該分野でよく知られている。特定の適当な方法は例えば米国特許 6,194,383（特にカラム 10~12）および後述する実施例のセクションに記載されている。

【0105】

一部の場合において、アンホマイシン系リポペプチド抗生物質（または抗生物質の混合物）10 の脂肪酸部分の構造は未知である。特定の場合においては、脂肪酸部分またはマクロ環状 Dab⁹ 位のようなアミノ末端において特定の置換基を有する本発明の誘導体化合物を有することが望まれる場合がある。他の場合においては、例えば親油性置換基に関して構造的に純粋、幾何的に純粋または光学的に純粋な誘導体を有することが望まれる場合がある。従って、培養した抗生物質調製物の成分を単離するよりはむしろ、特定の脂肪酸部分または本明細書に記載した N 末端に共有結合することができる何れかの他の部分であってよい特定の置換基で培養抗生物質（または抗生物質の混合物）10 の天然の脂肪酸部分を置き換えることがより好都合または望ましい場合がある。スキーム (I) に示す通り、これは数種の合成手法により達成してよい。

【0106】

第 1 の手法によれば、アンホマイシン型リポペプチド抗生物質（または抗生物質の混合物）10 をまずマクロ環状 Dab⁹ 残基の β アミノ基において保護することにより保護された中間体（または中間体の混合物）18 とする。ここでも、図示した保護基は Fmoc であるが、当業者の知る通り他の一般的に知られたアミノ保護基も使用してよい。次に保護された中間体（または中間体の混合物）18 を脱脂質化するか脱アシル化することにより保護されたアンホマイシン型マクロ環状コア 20 とする。次に保護されたコア 20 を反応性の基 22、例えばカルボン酸と、やはり標準的な化学手法を用いてカップリングさせることにより保護されたアンホマイシン型リポペプチド抗生物質 24 とする。当業者の知

る通り、N末端と反応できる何れかの反応性の基を用いて本明細書に記載した他のリポペプチド抗生物質24とする。

【0107】

例示されるカルボン酸22において、そのカルボニル-C(=O)-と組み合わせられた R_x は構造(I)または(III)の R^2 または構造(II)または(IV)の R^2-L の何れかを示す。概すれば、このカルボン酸は以下の例示される操作法(後述する実施例1参照)により活性化し、精製してよい。カルボン酸を不活性雰囲気下に乾燥ジメチルホルムミド(DMF)に溶解し、ヒドロキシスクシンイミドを添加し、次にアイスバス中で冷却する。次に、ジシクロヘキシルカルボジイミドを10分間隔で2等分量で反応混合物10に添加し、その後混合物をなお氷上に置きながら攪拌し、室温にもどし、次に少なくとも2時間攪拌する。次に得られた粗生成物を真空下に濃縮し、イソプロパノールおよびヘキサンで再結晶することにより精製し、これにより良好な収率と比較的に清浄な活性化エステルを得ることができる。

10

【0108】

保護されたコアマクロ環状ペプチドに活性化カルボン酸を添加することは以下の例示される操作法(実施例も参照)により達成してよい。保護されたアンホマイシン系コアペプチド20(例えばアンホマイシン-9-Fmoc)を水に溶解し、次にジメチルホルムミドで希釈する。重炭酸ナトリウムの溶液をゆっくりに添加し、次に混合物をアイスバス中で冷却する。DMF中のアシル活性化エステルの予め溶解した溶液をなお氷上で反応混合物に添加し、次に反応混合物を室温で少なくとも6時間攪拌する。ペペリジンを添加し、反応混合物を更に1時間攪拌する。反応混合物を濾過し、不溶物を更にジメチルホルムミドで洗浄し、濾液を乾燥するまで真空下に濃縮する。クロロホルム中メタノール(または酢酸エチル中メタノール)の勾配系を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより良好な全体的収率および純度において所望のアシル末端カップリングアンホマイシンが得られる。

20

【0109】

次に保護された抗生物質24を脱保護して化合物26とし、試薬12と反応させ、得られた保護Dab⁹誘導体28を脱保護の後Dab⁹誘導体30とする。マクロ環状Dab⁹残基への置換基の付加は以下の例示される操作法(後述する実施例も参照)により達成してよい。アシルカップリングアンホマイシンをジメチルホルムミドに懸濁し、重炭酸ナトリウムを添加し、次にアイスバス中で冷却する。スクシンイミド活性化カルボン酸をジメチルホルムミドに予め溶解し、なお氷上で反応混合物に添加し、次に反応混合物を室温で少なくとも6時間攪拌する。得られた粗生成物を真空下に濃縮し、次に必要に応じて標準的な脱保護条件に付す。水中アセトニトリルの勾配系を用いたC18プレパックB&J固相カラムによる最終精製により良好な収率および純度で清浄な生成物が得られる。

30

【0110】

親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質(または抗生物質の混合物)10が同じアンホマイシン型マクロ環状コア、例えばアンホマイシン、アスパルトシン、フリウリマイシン、ツシマイシンまたはザオマイシンを全て共有している化合物の混合物である場合、本方法を用いて、親アンホマイシン型リポペプチド抗生物質10の種々の脂肪酸画分を相互に単離する必要なく、構造的に純粋である本発明のDab⁹誘導体を合成してよい。脱脂質化(または脱アシル化)により種々の脂肪酸および同じ保護されたアンホマイシン型マクロ環状コア19を含む混合物が得られる。保護されたマクロ環状コア19は、この混合物から、高速液体クロマトグラフィー、向流抽出、遠心分離、濾過、沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、アフィニティークロマトグラフィー等のような何れかの当該分野で知られた方法を用いて、高純度で容易に単離してよい。特定の保護されたマクロ環状コアを単離するために直接使用してよい、あるいは日常的に採用されている特定の操作法は各々が参照により本明細書に組み込まれるDebono et al., 1988, J. Antibiotics 41:1093および米国特許5,039,789(例えばコラム30~34参照)に記載されている。親アンホマイシン型リポペプチド抗

40

50

生物質 10 を脱脂質化／脱アシル化および再アシル化するために直接使用してよい別の化学的操作法は参照により本明細書に組み込まれる L a t t r e l l 等への米国特許 5, 6 2 9, 2 8 8 に記載されている。

【0111】

好ましい経路において、保護された D a b⁹ 誘導体 14 を脱脂質化／脱アシル化して重要な中間体としての保護されたアンホマイシン型マクロ環状コア 19 を得る。中間体 19 は本明細書に記載した種々の D a b⁹ 置換基を有してよい。中間体 19 を更に反応性の基 22 と反応させることにより得られた保護 D a b⁹ 誘導体 28 は、脱保護の後、D a b⁹ 誘導体 30 となる。この好ましい経路はマクロ環状 D a b⁹ の β アミノ基を別途保護する必要が無く、そしてより少ない全体的工程数で D a b⁹ 誘導体 30 が得られる点において 10 好都合である。

【0112】

一般的に、保護されたアンホマイシン型リポペプチド抗生物質（または抗生物質の混合物）18 または保護された D a b⁹ 誘導体（または誘導体の混合物）14 の脂肪酸部分は酵素を用いて切断してよい。酵素は例えば分解酵素、例えばペプチダーゼ、エステラーゼまたはチオラーゼであってよく、これらの多くの例が当該分野に存在している。好ましくはは酵素はデアシラーゼである。

【0113】

例示的实施形態において、切断工程には適切な培地中にデアシラーゼを生産する微生物を培養すること、ならびに保護された D a b⁹ 誘導体（または誘導体の混合物）14 または保護された抗生物質（または抗生物質の混合物）18 をデアシラーゼを含有する培地と接触させることが包含される。デアシラーゼを生産する微生物は当該分野でよく知られている。好ましい実施形態においては、微生物 *Actinoplanes utahensis* (NRRL 番号 12052) は適当なデアシラーゼを生産する。 20

【0114】

そのような酵素を培養するための育成中の接種菌、種菌用培地、生育培地および培養条件は当該分野でよく知られており、そして、*Actinoplanes utahensis* (NRRL 番号 12052) のための例示される方法は Boeck et al., 1988, J. Antibiol. 41:1085; Debono et al., 1988, J. Antibiotics 41:1093; 米国特許 4, 524, 135 (例えばコラム 22~23 参照) および米国特許 5, 039, 789 (例えばコラム 29 の 9~63 行参照) に記載されている。 30

【0115】

1 つの実施形態において、化合物 14 または 18 はこれらを *Actinoplanes utahensis* (NRRL 番号 12052) を含む培地と約 29°C の温度で約 4~16 時間接触させることにより脱脂質化される。反応はクロマトグラフィーまたは他の日常的手法によりモニタリングしてよく、これにより必要に応じてインキュベーションの時間を短縮または延長してよい。化合物 14 または 18 を脱脂質化する別の方法は Debono et al., 1988, J. Antibiotics 41:1093; 米国特許 5, 039, 789 (例えばコラム 29~34 参照) お呼び米国特許 5, 629, 288 40 に記載されている。

【0116】

スキーム (I) はアミド結合を介してマクロ環状 D a b⁹ 誘導体に置換基 R⁶ が結合している本発明の特定の D a b⁹ 誘導体を説明しているが、当業者の知る通り、説明されているスキームの日常的变化により他の結合を含む D a b⁹ 誘導体を合成してよい。更にまた置換基 R³ は保護を必要とする別の官能基を含んでよい。保護基の実体は、特に保護すべき官能基および分子上に存在する他の保護基に応じて変動し、そして、当業者には自明のものである。上記した Greene & Wutz を参考にしてよい。

【0117】

スキーム (I) はアミド結合を介して N 末端に置換基 R² または R² - L が結合した本 50

発明の特定の Dab^9 誘導体を説明しているが、当業者の知る通り、説明されているスキームの日常的变化により他の結合を含む誘導体を合成してよい。更にまた置換基 R^2 または R^2-L は保護を必要とする別の官能基を含んでよい。保護基の実体は、特に保護すべき官能基および分子上に存在する他の保護基に応じて変動し、そして、当業者には自明のものである。上記した *Greene & Wutz* を参考にしてよい。

【0118】

本発明の誘導体化合物は標準的な手法、例えば、高速液体クロマトグラフィー、向流抽出、遠心分離、濾過、沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、アフィニティークロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー等を用いて単離および精製してよい。特定の単離方法は後述する実施例に記載されている。本発明の種々の親抗生物質、
10
コア環状化合物、中間体化合物または誘導体抗生物質化合物のいずれも、参照により本明細書に組み込まれる *WO 02/055537* に記載されている抽出精製方法を用いて単離および精製してよい。例えば *HPLC* 精製は本発明の誘導体リボペプチド抗生物質化合物を製造するために使用される方法の大部分に対して、*Waters Symmetry-Prep C18* または *C8* カラム ($7\mu m$ 、 $19 \times 150 mm$) を用いた *BioCAD* (登録商標) *SprintTM Perfusion Chromatography* (登録商標) システム上で実施できる。更に、純度の分析は 996 光ダイオード検出器 (*Waters, Milford, MA*) を用いながら *Waters 2695* 分離システム上の *Spherisorb* (登録商標) *S3* カラム (*ODS2*、 $2.0 \times 100 mm$) を用いて
20
実施できる。例えば *Milli-Q* (登録商標) 水中の $40\% \sim 80\%$ のアセトニトリルの一次勾配溶離を $40^\circ C$ のカラム温度で 15 分間に渡り $0.25 mL/分$ (各溶離剤とも 0.1% トリフルオロ酢酸を含有) で使用し、そしてデータは例えば *Millennium 32TM* クロマトグラフィーマネージャー *V4* ソフトウェア (*Waters, Milford, MA*) で処理することができる。

【0119】

当業者の知る通り、本発明の誘導体化合物の多く、並びに本明細書に記載した種々の化合物の物質種は互変異性、立体配座の異性化、幾何異性または光学異性の現象を示す場合がある。明細書および請求項の図は可能な互変異体、立体配座の異性体、光学異性体または幾何異性体の1つのみを示しているため、本発明は、本明細書に記載した用途の1つ以上を有する化合物の何れの互変異体、立体配座の異性体、光学異性体または幾何異性体並
30
びにこのような種々の形態の混合物も包含するものとする。

【0120】

更に、種々の例示したアンホマイシン型マクロ環状コアのキラル中心の厳密な光学的立体配置は特定しないが、構造の説明はこれらのコアを説明する簡略化された方法を意図しており、限定する意図は無い。特定の光学的立体配置は既知または未知に関わらず、アンホマイシン型リボペプチド抗生物質のマクロ環状コアにより保有されるものである。

【0121】

また、本発明のリボペプチド誘導体の誘導元である種々の親アンホマイシン型リボペプチド抗生物質を含むペプチドマクロ環のこれらの構造は正しいと考えられるが、一部の場
40
合は後に誤りが判明すると考えられる。ここでもまた、構造の説明は種々の化合物を説明するための簡略化された方法を意図しており、限定する意図は無い。開示された誘導体化合物において、ペプチドマクロ環の構造は特定の誘導体の誘導元である親アンホマイシン型リボペプチド抗生物質により保有されるものである。

【0122】

(リボペプチド誘導体の特徴付け)

本発明のリボペプチドは一般的に、インビボおよびインビトロの試験において測定した場合、従来のアンホマイシン型リボペプチド抗生物質が示すものと同様のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性を示す。更に、開示したリボペプチド誘導体の多くが、従来のアンホマイシン型リボペプチド抗生物質と比較して驚くほど進歩した処置能力を示す (例えば低減された毒性、進歩した活性スペクトル、ならびに増強された薬物動態/薬力学的性質
50

）を示し、本発明のアミノ末端またはDab⁹誘導体を特に処置用途（例えば全身投与）のため、あるいは例えばグラム陽性細菌（例えばStaphylococcus spp.、Streptococcus spp.、Enterococcus spp.）により誘発される感染症に対抗するための望ましい投薬用法のために適するものとしている。

【0123】

本開示の抗生物質リポペプチド化合物は例えば標準的なNCCLS細菌抑制試験または最小阻害濃度（MIC）試験のような当該分野で知られたインビトロのスクリーニング試験を用いて活性であることを識別してよい。例えばNational Committee on Clinical Laboratory Standards "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing", NCCLS Document M100-S5 Vol. 14, No. 16, December 1994; "Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically—Third Edition," Approved Standard M7-A3, National Committee for Clinical Standards, Villanova, PA ("Approved Standard M7-A3")を参照できる。抗生物質化合物は約64 µg/ml未満のMICを示す場合に活性であるとみなされる。特定の好ましい実施形態においては、化合物は細菌（特にグラム陽性細菌）のような微生物に対して約64 µg/ml未満、約32 µg/ml未満、約16 µg/ml未満、または約4 µg/ml未満のMICを有する。特定の実施形態においては、低毒性または多大な抗生物質活性（例えば4 µg/ml未満または16 µg/ml未満）を示す抗生物質リポペプチド化合物が抗生物質耐性微生物を含む全身感染症の処置または防止において使用するのに好ましい。別の実施形態においては、本開示の抗生物質リポペプチド化合物は局所感染症（例えば皮膚感染症）の処置または防止において使用するのに好ましい。特定の投与経路に関わる抗生物質活性を明らかにするために適する特定のインビトロおよびインビボの試験は実施例に記載する通りである。

【0124】

本会時のリポペプチド誘導体化合物の特性を明確化するために有用な例示的薬物動態パラメーターはリポペプチド誘導体の後抗菌効果（PAE）である。例えば、 $10^6 \sim 10^7$ のml当たりコロニー形成単位（CFU/ml）の初期菌数を有する細菌培養物に特定の時間リポペプチド誘導体の特定の濃度を投与し、そして平行（コントロール）培養物は未投与とする。投与後、リポペプチド誘導体を培養物より除去し（例えば新しいリポペプチド誘導体非含有培地中1:1000に希釈することによる）、そして未投与の培養物を同様に処理する。次に培養物を更にインキュベートし、経時的に細菌の生育をモニタリングする。従って、未投与コントロールと比較した場合にリポペプチド誘導体投与培養物において $\log_{10}$ だけCFU数を増大させるために必要な時間（分または時間で測定できる）としてPAEを定義する。背景要因として、また理論に制約されないが、測定可能なPAEを有するリポペプチド誘導体は抗生物質投与に対抗して生存し、抗生物質が分解、除去または濾去されて循環系から除かれた後は再生するような細菌を除去するための追加的な時間を宿主の免疫系に対して与えると考えられる。より長いPAEは抗生物質療法の臨床転帰に影響する（即ち、感染症の処置のために低用量のリポペプチド誘導体を使用してよく、或いは、投薬の頻度を低減できる）。

【0125】

本開示のリポペプチド誘導体化合物の抗生物質特性の別の尺度は殺傷曲線の測定を包含する。殺傷曲線の実験は一般的に被験化合物の種々の濃度（例えば化合物のMICの倍数濃度）に微生物を曝露することを包含する。微生物は対数成長期の培養物であるか、または24時間まで特定の宿主の組織（例えば肺）内にあった後に被験化合物に曝露してよい。選択された時点において、化合物が細菌の生育を抑制するか、殺傷するために必要な時

間に対して一般的に計測された生存微生物の力価に対して各培養物または組織の試料を分析することができる。微生物学の分野においては、化合物が24時間似ないに細菌細胞の99.9%を殺傷できる場合にその化合物は殺菌性とみなされる（例えばN C C L S g u i d e l i n e M 2 6 - A、V o l . 1 9 N 番号18参照）。

【0126】

種々のインビボのモデルを用いて本開示のリポペプチド誘導体化合物の抗生物質特性を評価してよい。例えば、本開示の抗生物質化合物は *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae* および *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性細菌により起こるか、これに関連する感染症または疾患のような微生物感染に対抗してマウスを保護する化合物の能力を測定することにより薬効を試験してよい。概すれば、マウスを LD_{50} 用量より高値（50%致死用量、例えば2~3 LD_{50} ）の細菌接種により（例えば腹腔内（i. p.））個体別に感染させる。 LD_{50} はマウスのような感染集団の50%を殺傷するために必要な細菌の用量である。感染後の特定の時間の後、マウスに本開示のリポペプチド誘導体を個体別に例えば静脈内（i. v.）投与する。次にマウスを特定の時間に渡り（例えば数日~1週間以上）被験リポペプチド誘導体が致命的全身感染からマウスを保護できたか、あるいは他の感染の症状の発生に対抗してほごできたかどうかについてモニタリングする。

【0127】

本開示の抗生物質ペプチドの例えば薬効を評価するために使用してよい別のインビボのモデルは、以下の通り、即ち（A）細菌感染を経鼻（i. n.）投与により行う肺感染症（肺炎）のマウス（ネズミ）モデル；（B）清浄または好中球減少（免疫無防備状態）マウスにおいて細菌感染を筋肉内（i. m.）投与により行うネズミ大腿筋肉モデル；および（C）複合的なネズミ大腿筋肉モデル（i. m. 感染）／肺（i. n.）感染、を包含する。一般的に、本発明の各リポペプチド誘導体の ED_{50} （50%有効用量）を測定する。本明細書においては、 ED_{50} とは（a）感染した動物（例えばi. p. および肺炎モデルにおいて）を50%保護するか、または（b）投与後24時間において最大対数減少の50%をもたらす（例えば大腿筋肉および肺組織モデルにおいて）ための有効用量を意味する。特定の実施形態においては、 ED_{50} 値は約0.1 mg/kg ~ 約50 mg/kg、または約0.15 mg/kg ~ 約30 mg/kg、または約0.2 mg/kg ~ 約15 mg/kg、または約0.25 mg/kg ~ 約10 mg/kg の範囲となる。

【0128】

更に別の例示されるインビボのモデルを用いて本開示の抗生物質化合物の薬物動態および薬力学的パラメーターを特性化することができる。測定できる一部のパラメーターは化合物のインビボの半減期、消失速度およびクリアランス、分布容量および生体利用性を包含する。例えば、概すれば、化合物をマウスまたはラットに単回 i. v. または経口（p. o.）用量として投与できる。種々の時点（1分~72時間の範囲）において投与動物から採決し、エクスピボ血漿中のリポペプチド誘導体の濃度を例えば質量スペクトル検出と組み合わせた液体クロマトグラフィー（LC/MS）により定量することができる。定量後、薬物動態パラメーターは当該分野で知られた方法、例えば単指数分解による1コンパートメントモデルおよび直線回帰分析を用いて計算することができる（例えば *Fantini et al., Antimicrob. Agents Chemother.* 35:1413, 1991 参照）。

【0129】

（処方物および組成物）

本開示の抗生物質を含む薬学的組成物は従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ製造、粉碎、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥の工程を用いて製造してよい。薬学的組成物は従来の態様において、薬学的に使用できる処方物中への活性な抗生物質リポペプチド誘導体の配合を容易にする1種以上の薬理学的に受容可能な担体、希釈剤、賦形剤または補助剤を用いて処方してよい。単一の抗生物質リポペプチド誘導体、複数の抗生物質リポペプチド誘導体、または1種以上の工業的または生物学的に活性な薬剤と組み合わせた抗生

物質リポペプチド誘導体を薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と共に処方することによりそれぞれ本発明の工業用および医薬品としての組成物を生成してよい。

【0130】

処置用途の薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤は医薬品分野で知られており、本明細書、ならびに例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro, ed., 18th Edition, 1990)およびCRC Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients, CRC Press LLC (S. C. Smolinski, ed., 1992)に記載されている。特定の実施形態においては、抗生物質リポペプチド誘導体は薬学的または生理学的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に処方してよく、水性、例えば水溶液またはマンニトール溶液（例えば約1%～約20%）、疎水性（例えば油脂または脂質）またはこれらの組み合わせ（例えば油性または水性の乳液）である。特定の実施形態においては、本明細書に記載した薬学的組成物の何れも滅菌してよい。

【0131】

感染症を処置または防止するのに十分な抗生物質リポペプチドの量を有する本発明の処方物は例えば局所（例えばクリーム、軟膏、皮膚パッチ、点眼液、点耳液、ドロップ、シャンプー）の適用または投与に適している。投与の他の経路は、例えば経口、非経腸、舌下、膀胱洗浄、膣、肛門、腸内の座剤、経鼻または吸入投与である。本明細書においては、非経腸という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、腹内、腹腔内、関節内、眼内または眼球後、耳内、くも膜下腔内、体腔内、脳室内、脊髄内、肺内または経肺、滑液包内および尿管内の注射または注入の手法を包含する。本開示の薬学的組成物は内部に含有されている抗生物質リポペプチドが被験体への組成物の投与意より生体利用性となることができるように処方する。投与後の血清および他の組織中のリポペプチドの濃度は種々の十分確立された手法、例えば細菌系、クロマトグラフィー系または抗体（例えばELISA）系の試験によりモニタリングできる。特定の実施形態においては、抗生物質リポペプチド誘導体は本明細書に記載したとおり、動物あるいはヒトのようなそれを必要としている標的部分に局部使用するために処方物される。他の実施形態においては、抗生物質リポペプチド誘導体は動物またはヒトのようなそれを必要としている被験体（例えばグラム陽性細菌感染症を有するもの）に非経腸投与するために処方物される。

【0132】

適切な処方物は当業者の知る通り選択された投与経路により異なる。例えば局所投与に関する例示的实施形態においては、本開示の抗生物質リポペプチド誘導体は溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液、ペースト等に処方してよい。全身用の処方物も別の実施形態であり、これは注射、例えば皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、腹腔内注射による投与のために設計されたもの、並びに、経皮、経粘膜、経口、鼻内または肺内投与のために設計されたものを包含する。1つの実施形態においては、全身用処方物は滅菌されている。注射のための実施形態においては、本会時の抗生物質リポペプチド誘導体は水溶液中、好ましくは生理学的に適合性のある溶液または緩衝液、例えばハンクス溶液、リンゲル溶液、マンニトール溶液または生理食塩水緩衝液中に処方してよい。特定の実施形態においては、本明細書に記載した組成物の何れも懸濁剤、安定化剤または分散剤のような処方物用助剤を含有してよい。或いは、抗生物質リポペプチド誘導体は使用前に適当なベヒクル（例えば滅菌発熱物質非含有の水）で希釈再調製するための固体（例えば粉末）の形態であってよい。経粘膜投与のための実施形態においては、透過すべき障壁に対して適切である浸透剤、可溶化剤または皮膚柔軟剤を処方物中使用してよい。例えば1-ドデシルヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オン（Azone（登録商標））、オレイン酸、プロピレングリコール、メントール、ジエチレングリコールエトキシグリコールモノエチルエーテル（Transcutol（登録商標））、ポリソルベートポリエチレンソルビタンモノラウレート（Tween（登録商標）-20）および薬剤7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン（ジアゼパム）、イソプロピルミ

リストートおよび当該分野で知られている他のこのような浸透剤、可溶化剤または皮膚柔軟剤を本開示の組成物のいずれかにおいて使用してよい。

【0133】

別の実施形態においては、抗生物質リポペプチド誘導体は、処置すべき被験体または患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、ドラジェ剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等の形態で薬学的に受容可能なキャリアと共に処方することができる。粉末、カプセルまたは錠剤のような経口用固体処方物の特定の実施形態においては、適当な賦形剤は充填剤、例えば糖類（例えば乳糖、スクロース、マンニトール、ソルビトール）；セルロース調製品、例えばトウモロコシ澱粉、コムギ澱粉、コメ澱粉、バレイショ澱粉、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはポリビニルピロリドン（PVP）；顆粒化剤；または結合剤を包含する。場合により、錠剤崩壊剤、例えば交差結合ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸（またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム）を添加してよい。所望により、固体の剤型は標準的な手法を用いて糖衣錠とするか、腸溶性コーティングを施してよい。懸濁液、エリキシルまたは溶液のような経口液体調製物の一部の実施形態においては、適当な担体、賦形剤または希釈剤は水、グリコール、油脂、アルコールまたはこれらの組み合わせを包含する。更にまた、フレーバー剤、保存料、増粘剤、湿潤剤、着色剤等を添加してよい。口内投与の実施形態においては、組成物は例えば当該分野で知られ本明細書に記載した錠剤またはロゼンジ剤の形態をとってよい。

10

【0134】

吸入による投与の実施形態においては、本開示により使用する化合物は鼻内投与のためのドロップの形態、または適当な高圧ガス（例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガス）を有する加圧バックまたはネブライザーから生じるエアロゾルスプレーの形態で好都合に送達されるように処方してよい。特定の実施形態においては、ドロップまたはエアロゾルの組成物は滅菌されている。加圧エアロゾルの場合は、用量単位は計量された量を送達するための弁により決定してよい。吸入器または吸引器において使用するための例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは化合物の粉末混合物および適当な粉末基剤、例えば乳糖または澱粉を含有するように処方してよい。

20

【0135】

別の実施形態においては、抗生物質リポペプチド誘導体は例えば従来の座剤用基剤、例えばカカオ脂または他のグリセリドを含有する直腸または腔用の組成物、例えば座剤または貯留用浣腸に処方してよい。

30

【0136】

本明細書に記載した処方物に加えて、抗生物質リポペプチド誘導体はまたデポ調製物に処方してよい。例えば本開示の抗生物質リポペプチド誘導体は長時間に渡り活性を与えることができるような緩徐放出処方物の形態であってよい。このような長時間作用性の処方物は移植（例えば皮下または筋肉内）により、あるいは筋肉内注射により投与してよい。特定の実施形態においては、化合物は適当な重合体（ポリ（ラクチド）、ポリ（グリセリド）、ポリ（カプロラクトン）およびこれらのブレンド物を含む）、疎水性物質（乳液の形態であることができる生理学的に受容可能な油脂を含む）、イオン交換樹脂または貧溶性の誘導体（例えば貧溶性の塩）とともに処方してよい。

40

【0137】

或いは、他の医薬品送達系を使用してよい。特定の実施形態においては、化合物は送達ベヒクルとしてリポソームまたはエマルジョンを用いて処方する。特定の有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）も使用してよい。更に、抗生物質リポペプチド誘導体は処置薬を含有する固体または半固体の重合体（例えばサーモペースト）の半透過性マトリックスのような除放性の系を用いて送達してよい。除放性カプセルは、その化学的性質に応じて、数日間、数週間、または約100日間まで、化合物を放出してよい。

【0138】

50

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体のカルボキシル基の一部は賛成であるか、あるいは置換基 R^2 、 R^3 、 R^4 およびリンカー L は酸性または塩基性の置換基を含む場合があるため、抗生物質リポペプチド誘導体は遊離の酸、遊離の塩基として、または薬学的に受容可能な塩として、上記した処方物の何れかに含有されてよい。薬学的に受容可能な塩は遊離の酸または塩基の抗生物質活性を実質的に保持でき、そして、それぞれ塩基または酸との反応により調製されるようなものである。適当な酸および塩基は当業者のよく知る通りである。医薬品の塩は相当する遊離の塩基または酸の形態よりも水性および他のプロトン性の溶媒中でより高い溶解性を示す傾向がある。

【0139】

リポペプチド組成物は単回用量単位（例えば錠剤、カプセル、注射またはゲル）として被験体に投与してよく、或いは、組成物は複数の用量単位（例えばエアロゾルまたは注射用形態）で投与してよい。例えば抗生物質リポペプチド処方物を滅菌し、日常的に計量された分与を行うために選択された大きさの単回用のプラスチックラミネートのパウチまたはプラスチックチューブ内に充填してよい。1つの例においては、容器は、感染症を処置または防止するために、被験体に対して、あるいは標的表面または被験体内の限定された領域に対し、抗生物質リポペプチド組成物（例えばドロップ、ゲルまたは注射形態）0.5 ml を分与すると推定される大きさを有してよい。標的表面は、例えば、皮膚感染（例えば壊死性の筋膜炎または他の合併した皮膚感染症）の近接部であってよく、その場合、標的表面の面積は感染の程度により異なる。

【0140】

抗生物質リポペプチド組成物は存在する種々の薬学的に受容可能な賦形剤の量および数に応じて種々の形態で提供される。例えばリポペプチド組成物は固体、半固体、液体、ローション、クリーム、軟膏、セメント、ペースト、ゲルまたはエアロゾルの形態であってよい。好ましい実施形態においてはリポペプチド処方物は液体またはゲルの形態である。本明細書に記載したリポペプチド処方物の組成物中で使用するのに適する薬学的に受容可能な賦形剤は、例えば増粘剤、緩衝剤、溶媒、湿潤剤、保存料、キレート剤（例えば EDTA または EGTA）、油性の化合物、皮膚柔軟剤、抗酸化剤、アジュバント等を包含する。本開示の抗生物質リポペプチド誘導体またはその組成物と共に使用するのに適する例示的緩衝剤はモノカルボン酸塩またはジカルボン酸塩化合物（例えば酢酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩または酒石酸塩）を包含する。例示される保存料は安息香酸、ベンジルアルコール、フェノキシエタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン等を包含する。これらの賦形剤の各々の機能は、本発明の文脈内において相互に排他的ではない。例えば、グリセリンは溶媒として、または湿潤剤として、または増粘剤として使用してよい。

【0141】

（産業上の用途および治療上の用途）

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体は微生物（例えばグラム陽性細菌）の生育を抑制するため、あるいは殺傷するための広範な用途において使用できる。例えば抗生物質リポペプチド誘導体は食品、化粧品、医薬または他の栄養含有材を含む種々の材料のための殺菌剤または保存料として使用してよい。抗生物質リポペプチド誘導体はまた被験体、例えばヒト、植物または動物、そして好ましくはヒト（免疫無防備状態または免疫応答性の被験体を含む）において微生物感染に関わるか、これを伴うか、またはこれにより誘発された疾患を処置または防止するために使用することもできる。例えば本開示の抗生物質リポペプチド誘導体は種々の臨床状態、例えば合併症の皮膚および皮膚構造の感染症（例えば壊死性の筋膜炎）、手術創の感染症、腹内感染症、尿路感染症または腎盂腎炎、院内感染、地域の後天性の感染症（例えば肺炎）、感染性心内膜炎等を軽減、処置または防止するために有用である。

【0142】

特定の実施形態においては、本開示の活性の抗生物質化合物はグラム陽性細菌、例えば *Streptococcus*（例えば *S. pyogenes*、*Streptococcus*

s pneumoniae、Viridans Streptococcus）、Staphylococci（例えばStaphylococcus aureus、S. pneumoniae、コアグラゼ陰性Ataphylococci）およびEnterococci（例えばE. faecalis、E. faecium）並びに抗生物質耐性の微生物、例えばメチシリン耐性Staphylococcus aureus（MRSA）、メチシリン耐性Staphylococcus epidermidis（MRSE）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、バンコマイシン中等度耐性Staphylococcus aureus（VISA）、ペニシリン耐性Streptococcus pneumoniae（PRSP）、ペニシリン中等度耐性Streptococcus pneumoniae（PISP）または多剤耐性（MDR）微生物に対して活性である。本開示の抗生物質化合物が活性を有する一部の別の例示されるグラム陽性微生物には、Bacillus spp.、Corynebacterium spp.、類ジフテリア、Listeria spp. 等が包含される。 10

【0143】

殺菌剤または保存料として工業用に使用するためには、抗生物質リポペプチド誘導体は単独で、または同じかまたは異なる抗生物質リポペプチド誘導体との混合物として、または他の抗生物質剤（例えば抗カビ剤、抗ウィルス剤、抗細菌剤）と組み合わせて、所望の組成物に添加することができる。抗生物質リポペプチド誘導体は、本明細書に記載する通り、化合物そのものとして供給してよく、あるいは種々の薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と組み合わせ、混合または添加混合してよい。 20

【0144】

微生物感染またはそれに関係する疾患を処置または防止するために処置上使用する場合、本開示の抗生物質リポペプチド誘導体は、単独で、同じかまたは異なる抗生物質リポペプチド誘導体の複数（例えば2種以上）として、他の抗生物質剤と組み合わせて、あるいは他の薬学的に活性な物質と組み合わせて投与または適用できる。抗生物質リポペプチド誘導体はそれ自体、または薬学的組成物として投与できる。特定の医薬品処方物は本明細書に記載する通り所望の投与様式により異なり、そして当業者の知る通りである。

【0145】

本開示の抗生物質リポペプチド誘導体またはその組成物の処置効果は良好な処置結果に基づくものであり、感染に関与する、またはそれに関連する微生物の100%の除去を必要としない。例えば宿主の生存、感染の緩解または起因菌の根絶を可能にする感染部位における抗生物質活性のある水準を達成することで十分である。その他の面では健康である個体の場合のように宿主の防御が最大効果を示す場合は、最小限の抗生物質作用で十分である場合がある。例えば1対数（10のファクター）だけ生物負荷を低減することで感染を抑制する宿主の防御が可能となる場合がある。特定の実施形態においては、臨床的処置の成功は対数期の作用よりも早期の細菌殺傷作用の増強により多く依存する場合が多く、その理由はこれにより宿主の防御機序の活性化のための時間が得られるためである。このことは例えば致命的な急性の感染症（例えば壊死性の筋膜炎）または重篤な慢性の感染症（例えば感染性心内膜炎）の場合に望まれる。 30

【0146】

本開示の抗生物質リポペプチド誘導体またはその組成物は特定の用途または適応症に応じて変動する意図される目的を達成するために有効な量で使用できる。例えば殺菌剤または保存料として使用するためには、抗生物質リポペプチド誘導体またはその組成物の抗生物質有効量を殺菌または保存すべき材料に適用または添加する。「抗生物質有効量」とは標的微生物の生育を抑制するか、またはそれに対して致死性である本発明の抗生物質リポペプチド誘導体または組成物の量を意味する。実際の量は特定の標的微生物および用途により異なるが、殺菌剤または保存料として使用する場合は、抗生物質リポペプチド誘導体またはその組成物は通常は比較的少量を殺菌または保存すべき材料に添加または適用する。典型的には抗生物質リポペプチド誘導体は殺菌剤溶液または保存すべき材料の約5重量%未満、好ましくは約1重量%未満、より好ましくは約0.1重量%未満となる。当業者 40 50

は例えば本明細書に記載したインビトロまたはインビボの試験を用いた予定外の実験を行うことなく、特定の用途または適応症のための特定の抗生物質リポペプチド誘導体の抗生物質有効量を決定することができると考えられる。

【0147】

本明細書においては、「抑制する」および「殺傷する」という用語は、統計学的に有意な態様において（即ち抗生物質的に有効である）微生物の生育または生存の少なくとも1つの特徴またはマーカーを低減、抑制、減衰、防止、根絶、駆逐または改変するのに十分な量における、または期間に渡る、所望の組成物または化合物の投与を指す。細菌の生育または生存の抑制は、例えば抗生物質リポペプチド誘導体への曝露の前の細菌のコロニー形成単位（CFU）の数を、抗生物質リポペプチド誘導体への曝露の後の細菌CFUの数と比較しながら（インビトロまたはインビボで）測定することにより調べてよい。

【0148】

微生物の感染の処置または防止における使用のためには、本発明の抗生物質リポペプチド誘導体およびその組成物は処置有効量で投与または適用する。本明細書においては、「処置有効量」とは微生物の感染の症状を軽減するか、感染を軽減、処置または防止するために有効な量を意味する。処置有効量の決定は本明細書に記載する通り当業者の能力の範囲内である。殺菌剤および保存料の場合は、微生物感染の処置または防止のための局所投与のための処置有効量は例えば本明細書に記載するインビトロおよびインビボの試験を用いて決定できる。処置は感染が目視可能な間、あるいは感染が目視不可能な場合に適用してよい。本明細書においては、「処置する」、「防止する」および「軽減する」という用語は、統計学的に有意な態様において（即ち処置上有効である）微生物の生育または生存の少なくとも1つの特徴またはマーカーを処置、抑制、減衰、軽減、低減、防止または改変するのに十分な量における、または期間に渡る、所望の組成物または化合物の処置的投与を指す。

【0149】

本発明の組成物および方法は合併症および非合併症の皮膚または皮膚構造の感染症の処置または防止において処置上有効である。例示される合併症および非合併症の皮膚感染症は膿瘍、毛嚢炎、フルンケル症（フルンケルまたは膿）、膿瘡、丹毒、蜂巣炎、急性、爪周囲炎、疔、壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性熱傷性皮膚感染症、結節性リンパ管炎、隔壁前蜂巣炎または眼窩周囲蜂巣炎を包含する。本明細書に記載したリポペプチド処方物は、罹患領域に対してクリーム、ローション、軟膏またはゲル（または包帯の一部またはこれにコーティングした形態のもの）として、または注射溶液、乳液、懸濁液等として局所適用してよい。リポペプチド処方物は1日に複数回、1日1回、またはより少ない頻度（例えば一週間に1回以下）で投与してよく、そして、処置期間は患部が存在する限り、あるいは再発を防止するために継続してよい。或いは、リポペプチド組成物は合併症の皮膚または皮膚構造の感染症を処置または防止するための経口または全身投与のために処方してよい。特定の実施形態においては、抗生物質化合物およびその組成物は、合併症の皮膚感染を処置または防止するために有効な量の抗生物質化合物またはその組成物を処置の必要な被験体に投与することにより、微生物感染、例えば合併症の皮膚または皮膚構造の感染を処置または防止するための方法において使用するために提供される。

【0150】

本発明の組成物および方法は合併症の腹部内の感染症の処置または防止において処置上有効である。背景として、合併症の腹部内の間鮮創は臨床慣行における問題であり、そして大きな病院内の労力、例えば救急業務、撮影業務、手術時間、検査業務、抗生物質療法およびさまざまな居ウロキナーゼの院内医療を費やしている。結果は診断の迅速性および適切な処置により、そして、抗感染療法の適時性および有効性により、大きく影響を受ける。術後（院内）感染は一般的に、より耐性の高い細菌叢により起こり、これには *Pseudomonas aeruginosa*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、*Enterococci* および *Candida spp.*、が含まれる。これらの感染症については、適切な実験的療法が死亡率の低下において重要であると

考えられることから、複合的な多剤の用法が推奨される。しかしながら、これらの感染症は臨床研究の必要な領域であり続けている。特定の実施形態においては本開示のリポペプチド抗生物質化合物およびその組成物は、*Staphylococcus aureus* に起因するか、これが関連しているもののような合併症の腹部内感染症を含む微生物感染を処置または防止するための方法において使用するために提供される。

【0151】

本発明の組成物および方法は合併症の尿路感染症または腎盂腎炎の処置または防止において処置上有効である。背景として、合併症の尿路感染症（cUTI）は発熱、悪寒、倦怠感、横腹痛および背部痛の全身および局所の兆候および症状の発生を等張とする男女の臨床症候群として定義され、尿路の機能的または解剖学的な異常の存在下、あるいはカテーテル設置下において生じる。腎盂腎炎は発熱、悪寒、横腹痛、嘔気または嘔吐により臨床上顕在化する全身性の上行性尿路感染症として定義され、尿中から単離される病原体と同じものによる菌血症を伴う場合が多い。多くの場合において、cUTIおよび腎盂腎炎は*Enterobacteriaceae* および他の起因菌、例えば*Enterococcus* spp.、および*Pseudomonas* spp. により起こる。特定の実施形態においては、本開示のリポペプチド抗生物質化合物およびその組成物は合併症の尿路感染症または腎盂腎炎のような微生物感染の処置または防止のための方法において使用するために提供される。

10

【0152】

本明細書においては、「合併症を併発する」感染症とは、罹患の過程または事象が重複して感染の症状および進行を悪化させている疾患の状態を指し、合併症は疾患または感染症から、あるいは独立した原因から生じるものであるが、「合併症」とは疾患または感染の本質的部分ではない。

20

【0153】

本発明の組成物および方法の処置上の価値の別の例は院内感染の処置におけるものである。例えば*Staphylococcus aureus* による感染は膿瘍疹性の患部または感染創傷をもたらす場合があり、そして、心臓手術、血液透析、整形外科的手術および好中球減少症の後の感染症発生率の増大に関わっており、それらは疾患誘発性および医原性である。*Staphylococci* spp. を鼻内または鼻外に保有していることは、患者または病院勤務者の鼻腔または鼻外部位に生息する同じ*Staphylococcus* の菌株の病院での蔓延をもたらす可能性がある。鼻内生息の根絶には最大の注意が払われているが、処置の結果は一般的に満足できるものではない。バシトラシン、テトラサイクリンおよびクロロヘキシジのような局所用抗生物質物質の使用は根絶とは逆に鼻内生息の抑制をもたらす。特定の実施形態においては、院内感染（例えば院内肺炎）、地域の後天性の肺炎（すなわち*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Mycoplasma* のような病院環境の外部で通常は検出される生物により起こるもの）、薬剤耐性細菌（例えばVREおよびMRSA）が原因の感染症、心内膜炎（急性または亜急性）等の処置または防止の方法において使用するための抗生物質化合物およびその組成物が提供される。

30

【0154】

全身投与のためには、処置有効用量はインビトロまたはインビボの試験からまず推定できる。例えば細胞培養において決定したMICを含む循環抗生物質リポペプチド誘導体濃度が達成されるようなある用量を動物モデルにおいて処方する。初期用量はまた、当該分野で知られた手法を用いて、インビボのデータ、例えば動物モデルから推定できる。当業者は動物のデータに基づいてヒトへの投与を容易に旨適化できる。或いは、初期用量は、既知アンホマイシン型リポペプチド抗生物質（例えばアンホマイシン、アスパルトシン、クリスタロマイシン、抗生物質A1437、フリウリマイシン、グルママイシン、ツシマイシンおよびザオマイシン）の投与用量から、特定の抗生物質リポペプチド誘導体のMICを既知の抗生物質剤のものと比較し、初期用量を相応に調整することにより、決定できる。旨適用量はこれらの初期値から日常的な旨適化により得てよい。

40

50

【0155】

用量および投与間隔は処置効果を維持するために十分である活性な抗生物質リポペプチド誘導体1種以上の血漿中濃度を得るために個別に調節してよい。一般的に、注射により投与するための患者の用量は約0.1～約200mg/kg/日の範囲であり、好ましくは約1.5～約15mg/kg/日である。特定のリポペプチド誘導体の実施形態においては、処置有効な血清中濃度は一日当たり1回投薬によるか、あるいは各日複数回投薬を特定の期間に渡り行うことにより、達成してよい。他の実施形態においては、処置有効な血清中濃度はより低頻度の投薬計画において、例えば2日に1回、1週間に2回、1週間に1回またはより長い時間間隔の投薬で、またはこれらの組み合わせにより達成される場合もある。例えば組み合わせによる投薬計画を用いて処置有効な用量に到達してよく、例えば1日以上複数回投与、その後より低頻度、例えば2日に1回、1週間に2回または1週間以上で1回等を行ってよい。

【0156】

局所投与または選択的取り込みの場合は、抗生物質リポペプチド誘導体の有効な局所濃度は血漿中濃度には関係しない。予定外の実験を行うことなく処置有効な局所用量を当業者は旨適化できる。投与される抗生物質リポペプチド誘導体の量は、種々の要因のうち、特に処置すべき被験体、被験体の体重、疾患の重症度、投与様式および担当医の判断により変動する。

【0157】

抗生物質療法は感染が検出可能である間に、あるいはそれらが検出できない場合においても、間歇的に反復してよい。処置は単独で、あるいは他剤、例えば他の抗生物質または抗生物質剤、または本開示の他の抗生物質リポペプチド誘導体と組み合わせて提供してよい。

【0158】

好ましくは、本明細書に記載した抗生物質リポペプチド誘導体の処置有効用量は多大な毒性をもたらすことなく処置の利益を与えるものである。抗生物質リポペプチド誘導体の毒性は細胞培養または実験動物において標準的な薬学的操作法を用いながら、例えばLD₅₀（集団の50%に対して致死性である用量）またはLD₁₀₀（集団の100%に対して致死性である用量）を測定することにより調べることができる。毒性の別の尺度は最大耐容性用量（MTD）であり、これは死亡例や致命的毒性を伴わない用量水準として測定される。毒性作用と処置効果の間の用量の比が処置指数である。高い処置指数を示す抗生物質リポペプチド誘導体が好ましい。これらの細胞培養試験および動物試験から得られるデータはヒト被験体において使用する場合に毒性ではない用量範囲を設定する際に使用できる。本明細書に記載した抗生物質リポペプチド誘導体の用量は好ましくは毒性が全くまたはほとんどない有効用量を含む循環濃度の範囲内である。この範囲内で、使用する用量および投与経路に応じて用量は変動する。厳密な処方物、投与経路および用量は患者の状態や必要性を鑑みながら個々の医師により選択される（例えばFinglet al., 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 1参照）。

【0159】

例えば、急性毒性を調べるためには、MTDを測定するために、本発明のリポペプチド抗生物質を動物モデル、例えばSwissCD1マウスにおいて試験することができる。特定の実施形態においては、特定の化合物の毒性を試験するために使用される動物は実験開始時において約5～6週齢であり、体重は22～26gである。リポペプチドは静脈内に、例えば尾部静脈内に、約50～約500mg/kg、または約75～約250mg/kg、または約100～約200mg/kgの範囲の用量で、あるいは100mg/kg以下の用量範囲で投与してよい。動物は一般的には投与直後、投与後1～2時間、投与後5～8時間、そしてその後は1日1回観察する。観察にはマウスの活動の水準、並びに投薬の身体的副作用の有無が含まれる。動物の体重は第0日（投与直後）および第7日に記録する。アンホマイシンおよびアスパルトシンについて観察されたMTDは約100mg

／kgであった。即ち、アンホマイシンおよびアスパルトシンより大きいMTDを有するリポペプチド誘導体（即ち被験体が検出可能または非検出可能な副作用を有する以前にも化合物のより大量に耐用できる）はアンホマイシンおよびアスパルトシンより低毒性であると考えられる。特定の実施形態においては、本開示のリポペプチド化合物の毒性（MTD）は100mg／kg以下であるが、別の実施形態においては化合物は200mg／kg以下のMTDを有する。例えば、本開示の特定の例示的リポペプチド抗生物質誘導体は200～400mg／kg（i. v.）の範囲に至るまでは急性毒性（MTD）を示さない（例えば化合物4、199、278および280）。特定の他の実施形態においては、本開示のリポペプチドは約50mg／kg～約200mg／kg（i. v.）の範囲で毒性（MTD）を示す（例えば化合物3、85、108および119）。 10

【0160】

本明細書において言及および／または出願データシートにおいて列挙した全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許の出版物は参照により全体が本明細書に組み込まれる。以上本発明を記載したが、以下の実施例は本発明を説明することを意図しており、限定するものではない。

【実施例】

【0161】

本明細書に記載した方法において使用した出発物質および試薬を購入するために使用した供給元のリストはSigma Aldrich（およびFluka）（Oakville, Ontario）、Advabced Chemtsch（Louisville, Kentucky）、Bachem（Torrance, California）、Lancaster（Windham, New Hampshire）、Chem-Impe x International（Wooddale, Illinois）およびAcros（Morris Plains, New Jersey）を包含する。 20

【0162】

（実施例1）

活性化された酸の製造

当該分野で知られている通り、種々のカルボン酸の何れかを以下の反応または同様のものにおいて活性化してよい。限定しない例示として、ペンタデカン酸の活性化スクシンイミドエステルの製造を記載する。ペンタデカン酸（1.07g、4.4ミリモル）を乾燥ジメチルホルムミド（DMF）22mlに溶解した。ヒドロキシスクシンイミド（0.52g、4.2ミリモル）を添加し、混合物をアイスバス中で冷却した。ジシクロヘキシルカルボジイミド（1.07g、5.2ミリモル）を反応混合物に10分間隔で2等分して添加し、その後、混合物を約4℃で20分間攪拌した。混合物を室温に戻し、6時間以上攪拌した。得られた粗生成物を真空下に濃縮し、イソプロパノールと共に再溶解することにより精製し、次に生成物をヘキサンで結晶化させ、比較的清浄なペンタデカン酸スクシンイミド-1-イルエステル（1.32g、3.9ミリモル）を得た。上記した通り、種々のカルボン酸を用いてC₁₀～C₂₅脂肪酸のような活性化スクシンイミドエステルを生成することができる。 30

【0163】

（実施例2）

C₁₅-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc（2.0g、1.5ミリモル、79%純度）を水10mlに溶解し、次にDMF100mlで希釈した。重炭酸ナトリウムの1M溶液（7.5ml）をゆっくり混合物に添加し、次にアイスバス中で冷却した。DMF15ml中の実施例1の化合物ペンタデカン酸スクシンイミド-1-イルエステル（1.32g、3.9ミリモル）の予め溶解した溶液をなお氷上に有る反応混合物にゆっくり添加し、次に反応混合物を室温で少なくとも8時間攪拌放置した。ピペリジン（20ml、20% v/v）を反応混合物に添加し、混合物を更に1時間攪拌した。全ての固体を濾過し、不溶性物質を更にDMF（約15ml）で洗浄し、次に濾液を乾燥するまで真空下に濃縮した。酢酸エ 40 50

チル中メタノールの勾配系（４０％メタノールを純品まで、２０％毎漸増）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物（１．３４ｇ、６７％収率）を得た：７５％純度、MS（MALDI）： $C_{60}H_{97}N_{13}O_{20}$ （M）の計算値：１３２０、測定値：１３２０。HPLC（勾配、３０分かけて水中５％アセトニトリル＋０．１％トリフルオロ酢酸～９５％アセトニトリル）による精製も可能である。

【０１６４】

（実施例３）

C_{15} －アンホマイシン－９－Gly

実施例２の化合物 C_{15} －アンホマイシン（５２ｍｇ、０．０３９ミリモル）をDMF 2.5mlに懸濁し、次に１Ｍ重炭酸ナトリウム１９７μl（水中、０．２０ミリモル）を添加した。反応混合物をアイスバス中で冷却した。DMF 0.5ml中のスクシンイミド活性化N－t－ブトキシカルボニルグリシン（１．５等量、実施例１における化合物ペンタデカン酸スクシンイミド－１－イルエステルに関して記載した通り調製）の予め溶解した溶液をなお氷上に有る反応混合物にゆっくり添加し、次に反応混合物を室温で少なくとも８時間攪拌放置した。真空下に濃縮し、生成物を標準的条件下３０分間ジオキサン中４Ｍ塩酸３mlで脱保護し、次に溶媒を真空下に濃縮して標題化合物を得た。標題化合物はHPLC（勾配、３０分間かけて水中２５％アセトニトリル＋０．１％トリフルオロ酢酸～９５％アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥した（３４ｍｇ、６３％収率）：８９％純度、MS（MALDI）： $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ （M）の計算値：１３７８、測定値：１３７７。

【０１６５】

（実施例４）

C_{15} －アンホマイシン－９－Gly-Lys

実施例２の化合物 C_{15} －アンホマイシン（３０ｍｇ、０．０２３ミリモル）をDMF 2mlに懸濁し、次に１Ｍ重炭酸ナトリウム１１５μl（水中、０．１２ミリモル）を添加した。反応混合物をアイスバス中で冷却した。DMF 0.5ml中のスクシンイミド活性化N－（２－N－t－ブトキシカルボニル－６－（９H－フルオレン－９－イル－メトキシカルボニル）リジニル）グリシン（１．５等量、実施例１における化合物ペンタデカン酸スクシンイミド－１－イルエステルに関して記載した通り調製）の予め溶解した溶液をなお氷上に有る反応混合物にゆっくり添加し、次に反応混合物を室温で約１２時間攪拌放置した。ピペリジン（０．４ml、２０％v/v）を反応混合物に添加し、混合物を１時間攪拌し、次に真空下に濃縮した。粗生成物を更に１時間ジオキサン中４Ｍ塩酸２mlと混合し、次に真空下に濃縮して得られた標題化合物をHPLC（勾配、３０分間かけて水中２５％アセトニトリル＋０．１％トリフルオロ酢酸～９５％アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥した（１４ｍｇ、４１％収率）：８０％純度、MS（MALDI）： $C_{68}H_{112}N_{16}O_{22}$ （M）の計算値：１５０６、測定値：１５０５。

【０１６６】

（実施例５）

C_{15} －アンホマイシン－９－LEU

実施例２の化合物 C_{15} －アンホマイシン（３０ｍｇ、０．０２３ミリモル）をDMF 2mlに懸濁し、次に１Ｍ重炭酸ナトリウム１１４μl（水中、０．１１ミリモル）を添加した。反応混合物をアイスバス中で冷却した。DMF 0.5ml中のスクシンイミド活性化２－N－（９H－フルオレン－９－イル－メトキシカルボニル）ロイシン（１．５等量、実施例１における化合物ペンタデカン酸スクシンイミド－１－イルエステルに関して記載した通り調製）の予め溶解した溶液をなお氷上に有る反応混合物にゆっくり添加し、次に反応混合物を室温で約８時間攪拌放置した。ピペリジン（４００ml、２０％v/v）を添加し、更に１時間攪拌し、次に反応混合物を真空下に蒸発させて標題化合物を得た。標題化合物はHPLC（勾配、３０分間かけて水中２５％アセトニトリル＋０．１％トリフルオロ酢酸～９５％アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥した（５ｍｇ、１５％収率）：７４％純度、MS（MALDI）： $C_{66}H_{108}N_{14}O_{21}$ （M）の計算値

: 1 4 3 4、測定値: 1 4 3 3。

【0 1 6 7】

(実施例 6)

C₁₀ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、48 % 収率): 89 % 純度、MS (MALDI): C₅₅H₈₇N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1250、測定値: 1249。

【0 1 6 8】

(実施例 7)

C₁₁ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびウンデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、10 % 収率): 88 % 純度、MS (MALDI): C₅₆H₈₉N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1264、測定値: 1263。

【0 1 6 9】

(実施例 8)

C₁₂ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびドデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3 mg、15 % 収率): 87 % 純度、MS (MALDI): C₅₇H₉₁N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1278、測定値: 1277。

【0 1 7 0】

(実施例 9)

C₁₃ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびトリデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (8 mg、41 % 収率): 80 % 純度、MS (MALDI): C₅₈H₉₃N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1292、測定値: 1291。

【0 1 7 1】

(実施例 10)

C₁₄ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびテトラデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7 mg、35 % 収率): 95 % 純度、MS (MALDI): C₅₉H₉₅N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1306、測定値: 1305。

【0 1 7 2】

(実施例 11)

C₁₆ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびヘキサデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (11 mg、54 % 収率): 96 % 純度、MS (MALDI): C₆₁H₉₉N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1355、測定値: 1334。

【0 1 7 3】

(実施例 12)

C₁₇ - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015 ミリモル) およびヘプタデカン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、49 % 収率): 94 % 純度、MS (MALDI): C₆₂H₁₀₁N₁₃O₂₀ (M) の計算値: 1349、測定値: 1348。

10

20

30

40

50

【0174】

(実施例13)

 C_{18} -アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (20 mg、0.015ミリモル) およびオクタデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (5 mg、24%収率) : 92%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{103}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1363、測定値 : 1362。

【0175】

(実施例14)

オレオイル-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (18.5 mg、0.014ミリモル) およびオクタデカ-9-エン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (12 mg、63%収率) : 98%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{101}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1361、測定値 : 1360。

【0176】

(実施例15)

 $CH_3-(CH_2)_{11}-O-p-PH-C(=O)$ -アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.022ミリモル) および4-ドデシルオキシ安息香酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (5 mg、16%収率) : 88%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{97}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1385、測定値 : 1384。

【0177】

(実施例16)

 $CH_3-(CH_2)_{15}-O-p-PH-C(=O)$ -アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.022ミリモル) およびp-ヘキサデカノオキシ安息香酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (4 mg、12%収率) : 70%純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{105}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1441、測定値 : 1440。

【0178】

(実施例17)

 $HO-(CH_2)_{15}-C(=O)$ -アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.022ミリモル) および16-ヒドロキシヘキサデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8 mg、26%収率) : 85%純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{99}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1351、測定値 : 1351。

【0179】

(実施例18)

 $CH_3-(CH_2)_9-O-p-PH-C(=O)$ -アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.023ミリモル) およびp-デカノオキシ安息香酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8 mg、26%収率) : 69%純度、MS (MALDI) : $C_{62}H_{93}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1356、測定値 : 1355。

【0180】

(実施例19)

 $CH_3-(CH_2)_7-O-p-PH-C(=O)$ -アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.023ミリモル) およびp-オクチルオキシ安息香酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8 mg、27%収率) : 85%純度、MS (MALDI) : $C_{60}H_{89}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1328、測定値 : 1327。

【0181】

10

20

30

40

50

(実施例 20)

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{11} - \text{NH} - \text{スクシニル} - \text{アンホマイシン}$

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.023 ミリモル) および N-ドデシル-スクシナミン酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (8 mg、26 % 収率) : 83 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{61}\text{H}_{98}\text{N}_{14}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1363。

【0182】

(実施例 21)

$\text{C}_{12} - \text{P} - \text{ヒドラジノ安息香酸} - \text{アンホマイシン}$

アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.023 ミリモル) および 4-(N'-トリデカノイルヒドラジノ)-安息香酸を実施例 2 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (4 mg、12 % 収率) : 70 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{65}\text{H}_{99}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1427、測定値 : 1426。

【0183】

(実施例 22)

$\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン} - \text{GABA}$

実施例 2 の化合物 $\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン}$ (26 mg、0.020 ミリモル) および (S)-2,4-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (11 mg、40 % 収率) : 85 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{64}\text{H}_{104}\text{N}_{14}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1406、測定値 : 1405。

【0184】

(実施例 23)

$\text{C}_{14} - \text{アンホマイシン} - 9 - \text{GLY}$

実施例 10 の化合物 $\text{C}_{14} - \text{アンホマイシン}$ (20 mg、0.015 ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニルグリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、10 % 収率) : 87 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{61}\text{H}_{98}\text{N}_{14}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1365。

【0185】

(実施例 24)

$\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - \text{SAR}$

実施例 2 の化合物 $\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン}$ (40 mg、0.030 ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (24 mg、57 % 収率) : 100 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{63}\text{H}_{102}\text{N}_{14}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1392、測定値 : 1391。

【0186】

(実施例 25)

$\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - \text{AHX}$

実施例 2 の化合物 $\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン}$ (40 mg、0.030 ミリモル) および 6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (25 mg、58 % 収率) : 92 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{66}\text{H}_{108}\text{N}_{14}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1434、測定値 : 1433。

【0187】

(実施例 26)

$\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - \text{INA}$

実施例 2 の化合物 $\text{C}_{15} - \text{アンホマイシン}$ (45 mg、0.034 ミリモル) および N

ー t-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (11 mg、23% 収率) : 89% 純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1432、測定値 : 1431。

【0188】

(実施例 27)

C_{15} -アンホマイシン-9-(P-NO₂-PHE)

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N-
ー t-ブトキシカルボニル-p-ニトロフェニルアラニンを実施例 3 に記載の方法におい
て使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、26% 収率) : 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{106}N_{15}O_{23}$ (M) の計算値 : 1513、測定値 : 1512。

10

【0189】

(実施例 28)

C_{15} -アンホマイシン-9-GLY-PHE

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N-
ー (N-
ー t-ブトキシカルボニルフェニルアラニン) グリシンを実施例 3 に記載の方法に
おいて使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、26%
収率) : 77% 純度、MS (MALDI) : $C_{71}H_{109}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1525、測定値 : 1524。

20

【0190】

(実施例 29)

C_{15} -アンホマイシン-9-GLU

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および (S)-
2-
ー t-ブトキシカルボニルアミノペンタンジ酸 5-
ー t-ブチルエステルを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、30% 収率) : 92% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{104}N_{14}O_{23}$ (M) の計算値 : 1450、測定値 : 1449。

【0191】

(実施例 30)

C_{15} -アンホマイシン-9-(p-F-PHE)

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N-
ー t-ブトキシカルボニル p-フルオロフェニルアラニンを実施例 3 に記載の方法におい
て使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、27% 収率)
: 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{105}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1486、測定値 : 1485。

30

【0192】

(実施例 31)

C_{15} -アンホマイシン-9-(β-CHA)

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N-
ー t-ブトキシカルボニル-β-シクロヘキシルアラニンを実施例 3 に記載の方法におい
て使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (4 mg、12% 収率)
: 83% 純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{112}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1474、測定値 : 1473。

40

【0193】

(実施例 32)

C_{15} -アンホマイシン-9-HPHE

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および (S)-
2-
ー t-ブトキシカルボニルアミノ-4-フェニル酪酸を実施例 3 に記載の方法に
おいて使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、27%

50

収率) : 90% 純度、MS (MALDI) : $C_{70}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1482、測定値 : 1481。

【0194】

(実施例33)

C_{15} - アンホマイシン-9-GLY-GLY-GLY

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30mg、0.023ミリモル) および (N-tert-ブトキシカルボニルグリシニル) グリシニルグリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (13mg、38% 収率) : 89% 純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{106}N_{16}O_{23}$ (M) の計算値 : 1492、測定値 : 1491。

10

【0195】

(実施例34)

C_{15} - アンホマイシン-9-C(=O)-(CH₂)₁₀-NH₂

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30mg、0.023ミリモル) および 11-tert-ブトキシカルボニルアミノウンデカン酸を実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9mg、26% 収率) : 74% 純度、MS (MALDI) : $C_{71}H_{118}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1504、測定値 : 1503。

【0196】

(実施例35)

C_{15} - アンホマイシン-9-(β-CYANO-ALA)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30mg、0.023ミリモル) および (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノプロピオン酸を実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (7mg、22% 収率) : 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{101}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1417、測定値 : 1416。

20

【0197】

(実施例36)

C_{15} - アンホマイシン-9-ILE

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (40mg、0.030ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニルイソロイシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (13mg、30% 収率) : 77% 純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1434、測定値 : 1433。

30

【0198】

(実施例37)

C_{15} - アンホマイシン-9-GLY-VAL

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30mg、0.023ミリモル) および (N-tert-ブトキシカルボニルバリニル) グリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (10mg、30% 収率) : 96% 純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{109}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1477、測定値 : 1476。

40

【0199】

(実施例38)

C_{15} - アンホマイシン-9-ASN

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (40mg、0.030ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニルアスパラギンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (18mg、41% 収率) : 100% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{103}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1435、測定値 : 1434。

50

【0200】

(実施例39)

 C_{15} －アンホマイシン－9－TYR

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン(40mg、0.030ミリモル)およびN－t－ブトキシカルボニルチロシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(4mg、9%収率)：89%純度、MS(MALDI)： $C_{69}H_{106}N_{14}O_{22}$ (M)の計算値：1484、測定値：1483。

【0201】

(実施例40)

 C_{15} －アンホマイシン－9－TRP

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン(40mg、0.030ミリモル)およびN－t－ブトキシカルボニルトリプトファンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(9mg、20%収率)：92%純度、MS(MALDI)： $C_{71}H_{107}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値：1507、測定値：1506。

【0202】

(実施例41)

 C_{15} －アンホマイシン－9－PHG

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン(40mg、0.030ミリモル)および(S)－t－ブトキシカルボニルアミノフェニルグリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(10mg、23%収率)：97%純度、MS(MALDI)： $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値：1454、測定値：1453。

【0203】

(実施例42)

 C_{15} －アンホマイシン－9－GLY－GLY

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびN－(t－ブトキシカルボニルグリニル)グリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(9mg、28%収率)：98%純度、MS(MALDI)： $C_{64}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値：1435、測定値：1434。

【0204】

(実施例43)

 C_{15} －アンホマイシン－9－GLN

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン(38mg、0.029ミリモル)およびN－t－ブトキシカルボニルグルタミンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7mg、17%収率)：88%純度、MS(MALDI)： $C_{65}H_{105}N_{15}O_{22}$ (M)の計算値：1449、測定値：1448。

【0205】

(実施例44)

 C_{15} －アンホマイシン－9－THR

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン(41mg、0.031ミリモル)および(2S, 3S)－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－3－ヒドロキシ酪酸を実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7mg、16%収率)：74%純度、MS(MALDI)： $C_{64}H_{104}N_{14}O_{22}$ (M)の計算値：1422、測定値：1421。

【0206】

(実施例45)

10

20

30

40

50

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - PRO - GLY

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) および N - (N - t - ブトキシカルボニルグリシニル) プロリンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12 mg、40 % 収率) : 84 % 純度、MS (MALDI) : C₆₇ H₁₀₇ N₁₅ O₂₂ (M) の計算値 : 1475、測定値 : 1474。

【0207】

(実施例 46)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - GLY - LEU

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) および N - (N - t - ブトキシカルボニルロイシニル) グリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (8 mg、26 % 収率) : 98 % 純度、MS (MALDI) : C₆₈ H₁₁₁ N₁₅ O₂₂ (M) の計算値 : 1491、測定値 : 1490。

【0208】

(実施例 47)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - TYR (ET)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N - t - ブトキシカルボニル - O - エチルチロシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7 mg、20 % 収率) : 74 % 純度、MS (MALDI) : C₇₁ H₁₁₀ N₁₄ O₂₂ (M) の計算値 : 1512、測定値 : 1511。

【0209】

(実施例 48)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - GLY - SUC

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (35 mg、0.027 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り N - t - ブトキシカルボニルグリシンに付した。HPLC で精製した後、中間体を凍結乾燥した。第 2 工程において、この中間体を室温で 1 時間 DMF (3 ml) 中のジイソプロピルエチルアミン (DIEA、1 ml) の存在下に N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート (10.4 mg、0.041 ミリモル) と混合し、次に真空下に蒸発させ、標題化合物を粗生成物として得た。粗生成物を HPLC (勾配、30 分間かけて水中 25 % アセトニトリル + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ~ 95 % アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥した (9 mg、23 % 収率) : 93 % 純度、MS (MALDI) : C₆₆ H₁₀₄ N₁₄ O₂₄ (M) の計算値 : 1478、測定値 : 1477。

【0210】

(実施例 49)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - GLY - AC

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (35 mg、0.027 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り N - t - ブトキシカルボニルグリシンにカップリングした。HPLC で精製した後、中間体を凍結乾燥した。第 2 工程において、この中間体を室温で 1 時間 DMF (3 ml) 中の DIEA (1 ml) の存在下に無水酢酸 (25 μL) と混合し、次に真空下に蒸発させ、標題化合物を粗生成物として得た。粗生成物を HPLC (勾配、30 分間かけて水中 25 % アセトニトリル + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ~ 95 % アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥した (4 mg、11 % 収率) : 89 % 純度、MS (MALDI) : C₆₄ H₁₀₂ N₁₄ O₂₂ (M) の計算値 : 1419、測定値 : 1420。

【0211】

(実施例 50)

C₁₃ - アンホマイシン - 9 - GABA

10

20

30

40

50

実施例 9 の化合物 C_{13} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および γ - N - t - ブトキシカルボニル - アミノブタン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、38% 収率) : 100% 純度、MS (MALDI) : $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1378、測定値 : 1377。

【0212】

(実施例 51)

 C_{14} - アンホマイシン - 9 - GLY - LYS

実施例 10 の化合物 C_{14} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および (N, N' - ビス - t - ブトキシカルボニルリジン) グリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC (勾配、水中 20 ~ 45% アセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸) で精製し、凍結乾燥した (10 mg、35% 収率) : 94% 純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{110}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1492、測定値 : 1491。

10

【0213】

(実施例 52)

 C_{15} - アンホマイシン - 9 - TYR (ME)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N - t - ブトキシカルボニル - O - メチルチロシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3 mg、9% 収率) : 67% 純度、MS (MALDI) : $C_{70}H_{108}N_{14}O_{22}$ (M) の計算値 : 1498、測定値 : 1497。

20

【0214】

(実施例 53)

 C_{13} - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例 9 の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20 mg、0.015 ミリモル) および N - (t - ブトキシカルボニル) グリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12 mg、59% 収率) : 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{60}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1349、測定値 : 1348。

30

【0215】

(実施例 54)

 C_{13} - アンホマイシン - 9 - (β - ALA)

実施例 9 の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20 mg、0.015 ミリモル) および N - (t - ブトキシカルボニル) β - アラニンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12 mg、58% 収率) : 93% 純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1363。

【0216】

(実施例 55)

 C_{13} - アンホマイシン - 9 - SAR

実施例 9 の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20 mg、0.015 ミリモル) および N - (t - ブトキシカルボニル) サルコシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12 mg、58% 収率) : 95% 純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1363。

40

【0217】

(実施例 56)

 C_{13} - アンホマイシン - 9 - AHX

実施例 9 の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20 mg、0.015 ミリモル) および 6

50

ー t-ブトキシカルボニル-アミノヘキサン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (18 mg、84% 収率) : 98% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1406、測定値 : 1405。

【0218】

(実施例 57)

C_{12} -アンホマイシン-9-GABA

実施例 8 の化合物 C_{12} -アンホマイシン (25 mg、0.020 ミリモル) および N- (t-ブトキシカルボニル-アミノブタン酸) を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (15 mg、58% 収率) : 97% 純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1363。

10

【0219】

(実施例 58)

C_{12} -アンホマイシン-9-GLY

実施例 8 の化合物 C_{12} -アンホマイシン (25 mg、0.020 ミリモル) および N- (t-ブトキシカルボニル) グリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、40% 収率) : 96% 純度、MS (MALDI) : $C_{59}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1335、測定値 : 1334。

20

【0220】

(実施例 59)

C_{14} -アンホマイシン-9-(β -ALA)

実施例 10 の化合物 C_{14} -アンホマイシン (107 mg、0.082 ミリモル) および N- (t-ブトキシカルボニル) β -アラニンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (66 mg、59% 収率) : 94% 純度、MS (MALDI) : $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1378、測定値 : 1377。

【0221】

(実施例 60)

C_{14} -アンホマイシン-9-SAR

実施例 10 の化合物 C_{14} -アンホマイシン (22 mg、0.017 ミリモル) および N- (t-ブトキシカルボニル) サルコシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7 mg、30% 収率) : 89% 純度、MS (MALDI) : $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1378、測定値 : 1377。

30

【0222】

(実施例 61)

C_{14} -アンホマイシン-9-AHX

実施例 10 の化合物 C_{14} -アンホマイシン (22 mg、0.017 ミリモル) および 6- (t-ブトキシカルボニル) アミノヘキサン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、38% 収率) : 87% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1420、測定値 : 1419。

40

【0223】

(実施例 62)

C_{14} -アンホマイシン-9-GABA

実施例 10 の化合物 C_{14} -アンホマイシン (22 mg、0.017 ミリモル) および γ -N- (t-ブトキシカルボニル) アミノブタン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (4 mg、17% 収率) : 88

50

%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1329、測定値 : 1391。

【0224】

(実施例63)

C_{13} - アンホマイシン - 9 - ALA

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニルアラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9 mg、40%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1363。

10

【0225】

(実施例64)

C_{13} - アンホマイシン - 9 - (D-ALA)

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および D-N-tert-ブトキシカルボニルアラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (13 mg、57%収率) : 89%純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1364、測定値 : 1363。

【0226】

(実施例65)

C_{13} - アンホマイシン - 9 - (D-PRO)

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および D-N-tert-ブトキシカルボニルプロリンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (11 mg、47%収率) : 90%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1390、測定値 : 1389。

20

【0227】

(実施例66)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (D-ALA)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および D-N-tert-ブトキシカルボニルアラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (10 mg、43%収率) : 85%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1392、測定値 : 1391。

30

【0228】

(実施例67)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (D-PRO)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および D-N-tert-ブトキシカルボニルプロリンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (11 mg、47%収率) : 77%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1418、測定値 : 1417。

40

【0229】

(実施例68)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - GLY-GABA

第1工程において、実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (38 mg、0.029ミリモル) を実施例3の方法に記載の通り N-tert-ブトキシカルボニルグリシンにカップリングした。中間体をHPLCで精製した後、凍結乾燥した。第2工程において、この中間体および γ -N-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸を実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (13 mg、31%

50

収率) : 74% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{105}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1449、測定値 : 1448。

【0230】

(実施例69)

C_{15} -アンホマイシン-9-GLY-(D-ALA)

第1工程において、実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(24mg、0.018ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルグリシンスクシンイミドにまずカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製した。第2工程において、この精製された中間体およびD-N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(9mg、37%収率) : 75%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{105}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1449、測定値 : 1448。 10

【0231】

(実施例70)

C_{15} -アンホマイシン-9-(β-ALA)-AHX

第1工程において、実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(25mg、0.018ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルβ-アラニンにまずカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製した。第2工程において、この精製された中間体および6-N-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸を実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(21mg、74%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{113}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1505、測定値 : 1504。 20

【0232】

(実施例71)

C_{15} -アンホマイシン-9-GABA-VAL

第1工程において、実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(25mg、0.019ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りγ-N-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸にまずカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびN-tert-ブトキシカルボニルバリンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(15.6mg、55%収率) : 92%純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{113}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1505、測定値 : 1504。 30

【0233】

(実施例72)

C_{15} -アンホマイシン-9-GABA-AHX

第1工程において、実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(25mg、0.019ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りγ-N-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸にまずカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体および6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸を実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(12.8mg、44%収率) : 100%純度、MS (MALDI) : $C_{70}H_{115}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1519、測定値 : 1518。 40

【0234】

(実施例73)

C_{12} -アンホマイシン-9-(β-ALA)

実施例8の化合物 C_{12} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニルβ-アラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(21.8mg、71%収率) : 86%純度、MS (MALDI) : $C_{60}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1349、測定値 : 1348。

【0235】

(実施例74)

 C_{12} -アンホマイシン-9-SAR

実施例8の化合物 C_{12} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニル-サルコシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(19.7mg、64%収率):78%純度、MS(MALDI): $C_{60}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1349、測定値:1348。

【0236】

(実施例75)

 C_{16} -アンホマイシン-9-SAR

実施例11の化合物 C_{16} -アンホマイシン(30mg、0.022ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニル-サルコシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(18.5mg、58%収率):85%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1406、測定値:1405。

【0237】

(実施例76)

 C_{10} -アンホマイシン-9-(β -ALA)

実施例6の化合物 C_{10} -アンホマイシン(30mg、0.024ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニル- β -アラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLC(勾配、水中20~45%アセトニトリル+0.1%トリフルオロ酢酸)で精製し、凍結乾燥した(14.2mg、47%収率):86%純度、MS(MALDI): $C_{58}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1321、測定値:1320。

【0238】

(実施例77)

 C_{10} -アンホマイシン-9-SAR

実施例6の化合物 C_{10} -アンホマイシン(30mg、0.024ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニル-サルコシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(18.4mg、61%収率):78%純度、MS(MALDI): $C_{58}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1321、測定値:1320。

【0239】

(実施例78)

 C_{17} -アンホマイシン-9-SAR

実施例12の化合物 C_{17} -アンホマイシン(30mg、0.022ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニル-サルコシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(20mg、62%収率):83%純度、MS(MALDI): $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1420、測定値:1419。

【0240】

(実施例79)

 C_{16} -アンホマイシン-9-(β -ALA)

実施例11の化合物 C_{16} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびN-tert-ブトキシカルボニル- β -アラニンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(17.8mg、56%収率):93%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1406、測定値:1405。

【0241】

10

20

30

40

50

(実施例 80)

C_{17} -アンホマイシン-9-(β -ALA)

実施例 12 の化合物 C_{17} -アンホマイシン (30 mg、0.022 ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニル- β -アラニンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (13.9 mg、43% 収率) : 86% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1420、測定値 : 1419。

【0242】

(実施例 81)

C_{15} -アンホマイシン-9-GLY- C_6

実施例 3 の化合物 C_{15} -アンホマイシン-9-Gly (21 mg、0.014 ミリモル) および ヘキサン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、9% 収率) : 98% 純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{110}N_{14}O_{22}$ (M) の計算値 : 1476、測定値 : 1477。

【0243】

(実施例 82)

C_{15} -アンホマイシン-9-ALA

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (20 mg、0.015 ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニル-アラニンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (6.3 mg、30% 収率) : 78% 純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1392、測定値 : 1391。

【0244】

(実施例 83)

$CH_3-(CH_2)_{15}-NH-C(=O)-$ アンホマイシン-9-GLY

実施例 249 の化合物 $CH_3-(CH_2)_{15}-NH-C(=O)-$ アンホマイシン (20 mg、0.0147 ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニル-グリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、9.5% 収率) : 66% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1421、測定値 : 1420。

【0245】

(実施例 84)

$CH_3-(CH_2)_{15}-SO_2-$ アンホマイシン-9-GLY

実施例 99 の化合物 $C_{16}-SO_2-Gly$ -アンホマイシン (30 mg、0.022 ミリモル) および N-tert-ブトキシカルボニル-グリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (5 mg、16% 収率) : 81% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{107}N_{15}O_{23}S$ (M) の計算値 : 1499、測定値 : 1498。

【0246】

(実施例 85)

C_{12} -PABA-アンホマイシン

第 1 工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.022 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り p-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸にカップリングした。第 2 工程において、第 1 工程からのこの中間体を不活性雰囲気下に 3 時間 DIEA (20 μ L、0.11 ミリモル) の存在下、DMF (5 ml) 中のドデカノイルクロリド (7 μ l、0.033 ミリモル) と混合し、標題化合物を得た。標題化合物を真空下に濃縮し、HPLC (勾配、30 分にわたり水中 25% アセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸 ~ 95% アセトニトリル) で精製し、凍結乾燥した (13.2 mg) : 93% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1398、測定値 : 1397。

10

20

30

40

50

【0247】

(実施例86)

 C_{12} - (PAPA) - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例119の化合物 C_{12} - (p-アミノフェニルアセチル) - アンホマイシン (30mg、0.023ミリモル) およびN-tert-ブトキシカルボニルグリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (5mg、15%収率) : 81%純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{101}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1469、測定値 : 1468。

【0248】

(実施例87)

 C_{12} - PABA - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例271の化合物アンホマイシン - 9 - (N-Fmoc-Glycyl) (11.3mg) をDMF 0.2ml、水0.02mlおよび1M重炭酸ナトリウム0.03mlに溶解した。N-ドデカノイル-p-アミノ安息香酸スクシンイミド-1-イルエステル (7mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を室温で攪拌しながら60分間に渡り漸増量で2回添加した。更に20分間攪拌した後、反応混合物を酢酸アンモニウム約300mgを含有するメタノール5mlで希釈した。標題化合物はSephadex LH-20カラム (2.5x42cm) 上、メタノールを用いて2ml/分で溶離し、凍結乾燥した (9.5mg) : 88%純度、MS (FAB) : $C_{66}H_{99}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1455、測定値 : 1454。

10

20

【0249】

(実施例88)

 CH_3 - $(CH_2)_{11}$ - O - p - Ph - C (=O) - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例15の化合物 CH_3 - $(CH_2)_{11}$ - O - p - Ph - C (=O) - アンホマイシン (30mg、0.021ミリモル) およびN-tert-ブトキシカルボニルグリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (7mg、27%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{100}N_{14}O_{22}$ (M) の計算値 : 1442、測定値 : 1441。

【0250】

(実施例89)

 C_{12} - (p-トランス-シンナミル) - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例120の化合物 C_{12} - (p-アミノ-トランス-シンナミル) - アンホマイシン (30mg、0.021ミリモル) およびN-tert-ブトキシカルボニルグリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (7mg、23%収率) : 85%純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{101}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1481、測定値 : 1480。

30

【0251】

(実施例90)

CH_3 - $(CH_2)_{11}$ - O - p - Ph - C (=O) - GLY - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例121の化合物 CH_3 - $(CH_2)_{11}$ - O - p - Ph - C (=O) - GLY - アンホマイシン (30mg、0.021ミリモル) およびN-tert-ブトキシカルボニルグリシンを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6.5mg、19%収率) : 88%純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{103}N_{15}O_{23}$ (M) の計算値 : 1499、測定値 : 1498。

40

【0252】

(実施例91)

 C_{14} - PABA - GLY - アンホマイシン - 9 - GLY

実施例271の化合物アンホマイシン - 9 - (N-Fmoc-Glycyl) (11.3mg)

50

3 mg) および N-ドデカノイル-p-アミノベンゾイルグリシンスクシンイミド-1-イルエステル (6.3 mg、実施例 276 における調製に従い、実施例 1 で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を実施例 3 に記載の方法において使用し、標題化合物を得た (6.8 mg) : 86% 純度、MS (FAB) : $C_{68}H_{102}N_{16}O_{23}$ (M) の計算値 : 1512、測定値 : 1512。

【0253】

(実施例 92)

$CH_3 - (CH_2)_{11} - NH - C(=O) - \text{アンホマイシン} - 9 - GLY$

実施例 271 の化合物アンホマイシン-9-(N-Fmoc-Glycyl) (8.6 mg、0.023 ミリモル) を DMF 0.2 ml および水 0.2 ml に溶解し、次にドデシルイソシアネート 0.002 ml を添加した。混合物を 30℃ で攪拌し、HPLC でモニタリングした。30 分後、ピペリジン 0.01 ml を添加し、室温で混合した。40 分後、反応混合物を酢酸アンモニウム約 300 mg を含有するメタノール 5 ml で希釈した。標題化合物は Sephadex LH-20 カラム (2.5 x 42 cm) 上、メタノールを用いて 2 ml / 分で溶離した。標題化合物含有画分を合わせ、溶媒を真空下に除去した。蒸留水 2 ml に標題化合物を再溶解下の地、試料を凍結乾燥した (5.5 mg) : 77% 純度、MS (FAB) : $C_{60}H_{97}N_{15}O_{21}$ (M+Na)⁺ の計算値 1386、測定値 : 1386。

【0254】

(実施例 93)

$C_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - AHX - GLY$

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 $C_{15} - \text{アンホマイシン}$ (38 mg、0.029 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り 6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸とカップリングした。得られた中間体を HPLC で精製し凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体および N-tert-ブトキシカルボニルグリシンを実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12.7 mg、30% 収率) : 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1491、測定値 : 1490。

【0255】

(実施例 94)

$C_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - GABA - GABA$

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 $C_{15} - \text{アンホマイシン}$ (25 mg、0.019 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り γ -N-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸とカップリングした。得られた中間体を HPLC で精製した。第 2 工程において、この精製された中間体および γ -N-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3.7 mg、9% 収率) : 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1491、測定値 : 1490。

【0256】

(実施例 95)

$C_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - HPRO$

実施例 2 の化合物 $C_{15} - \text{アンホマイシン}$ (23 mg、0.017 ミリモル) および (S)-N-tert-ブトキシカルボニルピペコリン酸を実施例 3 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3.2 mg、13% 収率) : 70% 純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1432、測定値 : 1431。

【0257】

(実施例 96)

$C_{15} - \text{アンホマイシン} - 9 - (D-PIP)$

実施例 2 の化合物 $C_{15} - \text{アンホマイシン}$ (175 mg、0.133 ミリモル) および 50

(R)-N-tert-butyloxycarbonyl-picolinic acidを実施例3に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(60mg、32%収率)：77%純度、MS(MALDI)： $C_{66}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値：1432、測定値：1431。

【0258】

(実施例97)

$CH_3-(CH_2)_{11}-NH-C(=O)-\text{アンホマイシン}-9-(\beta-ALA)$

実施例273の化合物アンホマイシン-9-(N-Fmoc- $\beta-ALA$)(58mg)およびドデシルイソシアネートを実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た(20.7mg)：91%純度、MS(FAB)： $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値：1379、測定値：1379。

10

【0259】

(実施例98)

$CH_3-(CH_2)_{11}-NH-C(=O)-\text{アンホマイシン}-9-SAR$

実施例272の化合物アンホマイシン-9-(N-Fmoc-Sar)(62mg)およびドデシルイソシアネートを実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た(12.2mg)：80%純度、MS(FAB)： $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値：1379、測定値：1380。

【0260】

(実施例99)

$CH_3-(CH_2)_{15}-SO_2-GLY-\text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg、0.022ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りN-tert-butyloxycarbonyl-griselinとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体を不活性雰囲気下DMF 10mlに溶解した。ペンタデカンスルホニルクロリド(13.7mg、0.044ミリモル)を添加し、混合物を一夜攪拌し、得られた標題化合物をHPLC(勾配、30分に渡り水中25%アセトニトリル+0.1%トリフルオロ酢酸~95%アセトニトリル)で精製し、凍結乾燥した(5mg)：89%純度、MS(MALDI)： $C_{63}H_{104}N_{14}O_{22}S$ (M)の計算値：1442、測定値：1441。

20

30

【0261】

(実施例100)

$CH_3-(CH_2)_9-SO_2-PHE-\text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg、0.022ミリモル)をN-tert-butyloxycarbonyl-phenyl-alanineとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体を実施例99の方法に記載の通りデカンスルホニルクロリドとカップリングさせ、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7mg、21%収率)：91%純度、MS(MALDI)： $C_{64}H_{98}N_{14}O_{22}S$ (M)の計算値：1448、測定値：1447。

40

【0262】

(実施例101)

$CH_3-(CH_2)_9-SO_2-GLY-\text{アンホマイシン}-9-LYS$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg、0.022ミリモル)をN-tert-butyloxycarbonyl-griselinと、そして次に、第2工程において実施例99の方法に記載の通りデカンスルホニルクロリドとカップリングさせ、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第3工程において、第2の中間体を実施例4の方法に記載の通り2-N-tert-butyloxycarbonyl-6-(9H-fluorenyl-9-yl-methyl-oxycarbonyl)lysineとカップリングさせ、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(2mg、5.7%収率)：83%純度、MS(MALDI)： $C_{65}H_{111}$

50

$C_{10}H_{16}O_3S$ (M) の計算値：1514、測定値：1513。

【0263】

(実施例102)

$CH_3-(CH_2)_9-SO_2-GLY$ -アンホマイシン-9-GLY

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg、0.022ミリモル) をN-tert-ブトキシカルボニルグリシンと、そして次に、第2工程において実施例99の方法に記載の通りデカンスルホニルクロリドとカップリングさせ、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第3工程において、第2の中間体を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせ、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6mg、18%収率)：78%純度、MS (MALDI)： $C_{61}H_{99}N_{15}O_{23}S$ (M) の計算値：1443、測定値：1442。

10

【0264】

(実施例103)

C_{12} -GLY-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (16.3mg) を実施例3の方法に記載したとおりN-ドデカノイル-グリシンスクシンイミド-1-イルエステル (7.3mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) とカップリングさせ、標題化合物を得た (10.5mg)：90%純度、MS (FAB)： $C_{59}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値：1335、測定値：1336。

20

【0265】

(実施例104)

C_{12} -(p-APA)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (11.1mg) およびN-オクタノイルアミノフェニル酢酸スクシンイミド-1-イルエステル (7.8mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た (7.1mg)：85%純度、MS (FAB)： $C_{61}H_{90}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値：1355、測定値：1355。

【0266】

(実施例105)

C_{14} -GLY-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (26mg、0.020ミリモル) を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびテトラデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6.4mg、24%収率)：92%純度、MS (MALDI)： $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値：1364、測定値：1363。

30

【0267】

(実施例106)

C_{16} -GLY-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (26mg、0.020ミリモル) を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびヘキサデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9.7mg、35%収率)：96%純度、MS (MALDI)： $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値：1392、測定値：1391。

40

【0268】

(実施例107)

C_{18} -GLY-アンホマイシン

50

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (26 mg、0.020ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りN-tertブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびオクタデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8.2 mg、29%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1420、測定値 : 1419。

【0269】

(実施例108)

C_{12} - (p-アミノフェニルプロパノイル) - アンホマイシン

10

アンホマイシン-9-Fmoc (10.6 mg) およびN-ドデカノイル-p-アミノフェニルプロパン酸スクシンイミド-1-イルエステル (6.1 mg、実施例2744における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た (6.3 mg) : 93%純度、MS (FAB) : $C_{66}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1426、測定値 : 1426。

【0270】

(実施例109)

C_{12} - (p-アミノフェニルプロパノイル)₂ - アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.022ミリモル)を実施例3の方法に記載の通り4-tertブトキシカルボニルアミノフェニルプロパン酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体を実施例3の方法に記載の通り4-tertブトキシカルボニルアミノフェニルプロパン酸とカップリングさせた。得られた第2の中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第3工程において、この精製された第2の中間体およびドデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (1.5 mg、4%収率) : 86%純度、MS (MALDI) : $C_{75}H_{109}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1573、測定値 : 1572。

20

【0271】

(実施例110)

CH_3 - $(CH_2)_9$ - O - p - PH - C(=O) - GLY - アンホマイシン-9 - GLY

30

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg、0.022ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りN-tertブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体およびp-デカンオキソ安息香酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8.9 mg、28%収率) : 88%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{96}N_{14}O_{22}$ (M) の計算値 : 1414、測定値 : 1413。

【0272】

(実施例111)

C_{12} - (M-APA) - アンホマイシン

40

アンホマイシン-9-Fmoc (11 mg) およびN-ドデカノイル-m-アミノフェニル酢酸スクシンイミド-1-イルエステル (6.6 mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た (8.5 mg) : 86%純度、MS (FAB) : $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1412、測定値 : 1412。

【0273】

(実施例112)

C_{15} - [ASP - (OTBU)] - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (16.3 g) を実施例3の方法に記載の通りN-ペン

50

タデカノイルーOーtーブチルーアスパルテートスクシンイミドー1ーイルエステル（7．2mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる）とカップリングさせ、標題化合物を得た（10．6mg）：68％純度、MS（FAB）：C₆₈H₁₁₀N₁₄O₂₃（M）の計算値：1492、測定値：1492。

【0274】

（実施例113）

C₁₀ー（MーAPA）ーアンホマイシン

第1工程において、アンホマイシンー9ーFmoc（30mg、0．022ミリモル）を実施例3の方法に記載の通り3ーtーブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体およびpーデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（18．9mg、26％収率）：93％純度、MS（MALDI）：C₆₃H₉₄N₁₄O₂₁（M）の計算値：1384、測定値：1383。

10

【0275】

（実施例114）

（CH₃ー（CH₂）₇）（CH₃ー（CH₂）₅）CHーC（=O）ーGLYーアンホマイシン

アンホマイシンー9ーFmoc（30mg、0．022ミリモル）を実施例3の方法に記載の通りNー（2ーヘキシルデカノイル）グリシンスクシンイミドー1ーイルエステル（7．0mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる）とカップリングさせ、標題化合物を得た（14．4mg）：84％純度、MS（FAB）：C₆₁H₉₉N₁₃O₂₀（M）の計算値：1335、測定値：1335。

20

【0276】

（実施例115）

C₁₅ーPHGーアンホマイシン

アンホマイシンー9ーFmoc（16．3mg）を実施例3の方法に記載の通りNーペンタデカノイルフェニルアラニンスクシンイミドー1ーイルエステル（9．9mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる）とカップリングさせ、標題化合物を得た（6．3mg）：75％純度、MS（FAB）：C₆₈H₁₀₄N₁₄O₂₁（M）の計算値：1454、測定値：1454。

30

【0277】

（実施例116）

C₁₅ー（DーPHE）ーアンホマイシン

第1工程において、アンホマイシンー9ーFmoc（30mg、0．022ミリモル）を実施例3の方法に記載の通りDーNーtーブトキシカルボニルフェニルアラニンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体およびペンタデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（11mg、33％収率）：60％純度、MS（MALDI）：C₆₉H₁₀₆N₁₄O₂₁（M）の計算値：1468、測定値：1467。

40

【0278】

（実施例117）

PHーOー（CH₂）₁₁ーGLYーアンホマイシン

アンホマイシンー9ーFmoc（16．3mg）を実施例3の方法に記載の通りNー（11ーフェノキシウンデカノイル）グリシンスクシンイミドー1ーイルエステル（7．5mg、実施例276における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる）とカップリングさせ、標題化合物を得た（12．4mg）：87％純度、MS

50

(FAB) : $C_{64}H_{96}N_{14}O_{22}$ (M) の計算値 : 1414、測定値 : 1414。

【0279】

(実施例118)

C_{10} - (L-BBTA) - アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg、0.022ミリモル) を実施例3の方法に記載の通り (S)-3-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体およびデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (4mg、12%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1454、測定値 : 1453。 10

【0280】

(実施例119)

C_{12} - (p-APA) - アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg、0.022ミリモル) を実施例3の方法に記載の通り 4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体およびドデカン酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (10mg、31%収率) : 75%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1412、測定値 : 1411。 20

【0281】

(実施例120)

C_{12} - (p-アミノトランス-シンナミル) - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (11.1mg) および N-ドデカノイル-p-アミノトランス-桂皮酸スクシンイミド-1-イルエステル (7.8mg、実施例274における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た (7.4mg) : 84%純度、MS (FAB) : $C_{66}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1424、測定値 : 1424。

【0282】

(実施例121)

CH_3 - (CH_2)₁₁ - O - p-PH-C(=O) - GLY - アンホマイシン-9-GLY

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg、0.022ミリモル) を実施例3の方法に記載の通り N-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体および p-ドデカンオキソ安息香酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (10mg、30%収率) : 86%純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{100}N_{14}O_{22}$ (M) の計算値 : 1442、測定値 : 1441。 40

【0283】

(実施例122)

CH_3 - (CH_2)₉ - (p-APA) - アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg、0.022ミリモル) を実施例3の方法に記載の通り 4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体およびデカノイル酸を実施例2に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (3mg、7%収率) : 62%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1384、測定値 : 1383。 50

【0284】

(実施例123)

 C_{12} - PABA - GLY - アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (15.8 mg) および N- (N-ドデカノイル-p-アミノベンゾイル) グリシンスクシンイミド-1-イルエステル (6.3 mg、実施例276における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる) を実施例3に記載の方法において使用し、標題化合物を得た (7.6 mg) : 82% 純度、MS (FAB) : $C_{66}H_{99}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1455、測定値 : 1455。

【0285】

(実施例124)

 C_{15} - アンホマイシン-9- (D-ORN)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27 mg、0.020ミリモル) および (D)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) -アミノペンタン酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (13 mg、44% 収率) : 85% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{107}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1435、測定値 : 1434。

【0286】

(実施例125)

 C_{14} - アンホマイシン-9-GLY-LYS

実施例10の化合物 C_{14} - アンホマイシン (100 mg、0.077ミリモル) および N- (2-N-tert-ブトキシカルボニル-6- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) リジニル) グリシンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (60.5 mg、54% 収率) : 85% 純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{110}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1492、測定値 : 1491。

【0287】

(実施例126)

 C_{14} - アンホマイシン-9-LYS

実施例10の化合物 C_{14} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および 2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-N- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) リジニルを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9 mg、38% 収率) : 77% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{107}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1435、測定値 : 1434。

【0288】

(実施例127)

 C_{14} - アンホマイシン-9-ORN

実施例10の化合物 C_{14} - アンホマイシン (22 mg、0.017ミリモル) および 6-N-tert-ブトキシカルボニル-2-N- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) オルニチンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (7 mg、30% 収率) : 78% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1421、測定値 : 1420。

【0289】

(実施例128)

 C_{13} - アンホマイシン-9-GLY-LYS

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (25 mg、0.019ミリモル) および N- (2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-N- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) リジニル) グリシンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (13 mg、46% 収率) : 93% 純度、MS

10

20

30

40

50

(MALDI) : $C_{66}H_{108}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1478、測定値 : 1477。

【0290】

(実施例129)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - LYS

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) および 2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) リジンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9mg、30%収率) : 99%純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{109}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1449、測定値 : 1448。

10

【0291】

(実施例130)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - ORN

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) および 6-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) オルニチンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (10mg、34%収率) : 98%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{107}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1435、測定値 : 1434。

【0292】

(実施例131)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - GDA B

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) および (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノ酪酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9mg、31%収率) : 96%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1421、測定値 : 1420。

20

【0293】

(実施例132)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - DAP

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) および (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノプロピオン酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9mg、31%収率) : 73%純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1407、測定値 : 1406。

30

【0294】

(実施例133)

C_{13} - アンホマイシン - 9 - LYS

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20mg、0.015ミリモル) および 2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) リジンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8mg、37%収率) : 97%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1421、測定値 : 1420。

40

【0295】

(実施例134)

C_{13} - アンホマイシン - 9 - ORN

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20mg、0.015ミリモル) および 6-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) オルニチンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9mg、42%収率) : 86%純度、MS (MALDI) : C_6

50

${}^3\text{H}_{103}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1407、測定値：1406。

【0296】

(実施例135)

C_{13} - アンホマイシン-9-GDAB

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20mg、0.015ミリモル) および (S) - 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノ酪酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (12mg、57%収率) : 92%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{62}\text{H}_{101}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1393、測定値：1392。

【0297】

(実施例136)

C_{13} - アンホマイシン-9-DAP

実施例9の化合物 C_{13} - アンホマイシン (20mg、0.015ミリモル) および (S) - 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノプロピオン酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (9mg、43%収率) : 93%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{61}\text{H}_{99}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1379、測定値：1378。

。

【0298】

(実施例137)

C_{12} - アンホマイシン-9-LYS

実施例8の化合物 C_{12} - アンホマイシン (25mg、0.020ミリモル) および 2-N-*t*-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) リジンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (14mg、53%収率) : 100%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{63}\text{H}_{103}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1407、測定値：1407。

【0299】

(実施例138)

C_{12} - アンホマイシン-9-GDAB

実施例8の化合物 C_{12} - アンホマイシン (25mg、0.020ミリモル) および (S) - 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノ酪酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6mg、23%収率) : 100%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{61}\text{H}_{99}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1379、測定値：1378。

【0300】

(実施例139)

C_{14} - アンホマイシン-9-GDAB

実施例10の化合物 C_{14} - アンホマイシン (22mg、0.017ミリモル) および (S) - 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノ酪酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6mg、26%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{63}\text{H}_{103}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1407、測定値：1406。

【0301】

(実施例140)

C_{14} - アンホマイシン-9-DAP

実施例10の化合物 C_{14} - アンホマイシン (22mg、0.017ミリモル) および (S) - 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノプロピオン酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6mg、26%収率) : 70%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{62}\text{H}_{101}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値：1393、測定値：13

10

20

30

40

50

92。

【0302】

(実施例141)

C₁₆－アンホマイシン－9－GLY－LYS

実施例11の化合物C₁₆－アンホマイシン(30mg、0.022ミリモル)およびN－(2－N－t－ブトキシカルボニル－6－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル)リジニル)グリシンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(4.5mg、13%収率)：79%純度、MS(MALDI)：C₆₉H₁₁₄N₁₆O₂₂(M)の計算値：1520、測定値：1519。

10

【0303】

(実施例142)

C₁₇－アンホマイシン－GLY－LYS

実施例12の化合物C₁₇－アンホマイシン(30mg、0.022ミリモル)およびN－(2－N－t－ブトキシカルボニル－6－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル)リジニル)グリシンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(5.2mg、15%収率)：82%純度、MS(MALDI)：C₇₀H₁₁₆N₁₆O₂₂(M)の計算値：1534、測定値：1533。

20

【0304】

(実施例143)

C₁₂－アンホマイシン－9－GLY－LYS

実施例8の化合物C₁₂－アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびN－(2－N－t－ブトキシカルボニル－6－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル)リジニル)グリシンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(3.4mg、10%収率)：80%純度、MS(MALDI)：C₆₅H₁₀₆N₁₆O₂₂(M)の計算値：1464、測定値：1463。

【0305】

(実施例144)

C₁₅－アンホマイシン－9－SAR－ORN

実施例24の化合物C₁₅－アンホマイシン－9－Sar(27mg、0.020ミリモル)および6－N－t－ブトキシカルボニル－2－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル)オルニチンを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(5mg、16%収率)：89%純度、MS(MALDI)：C₆₈H₁₁₂N₁₆O₂₂(M)の計算値：1506、測定値：1505。

30

【0306】

(実施例145)

C₁₅－アンホマイシン－9－SAR－GDAB

実施例24の化合物C₁₅－アンホマイシン－9－Sar(27mg、0.020ミリモル)および(S)－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－4－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル)アミノ酪酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(5.8mg、19%収率)：92%純度、MS(MALDI)：C₆₇H₁₁₀N₁₆O₂₂(M)の計算値：1492、測定値：1491。

40

【0307】

(実施例146)

C₁₅－アンホマイシン－9－SAR－DAP

実施例24の化合物C₁₅－アンホマイシン－9－Sar(27mg、0.020ミリモル)および(S)－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－3－(9H－フルオレン－9

50

ーイルメトキシカルボニル) アミノプロピオン酸を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (4. 7 m g、1 6 % 収率) : 8 3 % 純度、M S (M A L D I) : C_{6 6} H_{1 0 8} N_{1 6} O_{2 2} (M) の計算値 : 1 4 7 8、測定値 : 1 4 7 7。

【0308】

(実施例 1 4 7)

C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (β - A L A)

実施例 2 の化合物 C_{1 5} - アンホマイシン (2 5 0 m g、0. 1 8 9 ミリモル) および N - t - ブトキシカルボニル - β - アラニンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (2 6. 1 m g、1 0 % 収率) : 9 1 % 純度、M S (M A L D I) : C_{6 3} H_{1 0 2} N_{1 4} O_{2 1} (M) の計算値 : 1 3 9 2、測定値 : 1 3 9 1。

10

【0309】

(実施例 1 4 8)

C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (β - A L A) - O R N

実施例 1 4 7 の化合物 C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (β - A L A) (3 5 m g、0. 0 2 5 ミリモル) および 6 - N - t - ブトキシカルボニル - 2 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) オルニチンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (9. 1 m g、2 3 % 収率) : 9 7 % 純度、M S (M A L D I) : C_{6 8} H_{1 1 2} N_{1 6} O_{2 2} (M) の計算値 : 1 5 0 6、測定値 : 1 5 0 5。

20

【0310】

(実施例 1 4 9)

C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (β - A L A) の β 異性体

標題化合物は実施例 1 4 7 に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物 (アンホマイシンコアペプチド β 異性体) である。標題化合物は H P L C で精製し、凍結乾燥した (8. 8 m g、3 % 収率) : 8 6 % 純度、M S (M A L D I) : C_{6 3} H_{1 0 2} N_{1 4} O_{2 1} (M) の計算値 : 1 3 9 2、測定値 : 1 3 9 1。

【0311】

(実施例 1 5 0)

C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (β - A L A) の β 異性体

標題化合物は実施例 1 4 7 に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物 (アンホマイシンコアペプチドアンヒドロ異性体) である。標題化合物は H P L C で精製し、凍結乾燥した (1 8. 4 m g、7 % 収率) : 8 0 % 純度、M S (M A L D I) : C_{6 3} H_{1 0 0} N_{1 4} O_{2 0} (M) の計算値 : 1 3 7 4、測定値 : 1 3 7 3。

30

【0312】

(実施例 1 5 1)

C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (D - P R O) - (D - L Y S)

実施例 6 4 の化合物 C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - (D - P r o) (6 0 m g、0. 0 4 2 ミリモル) および (D) - 2 - N - t - ブトキシカルボニル - 6 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) リジンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (1. 8 m g、3 % 収率) : 9 3 % 純度、M S (M A L D I) : C_{7 1} H_{1 1 6} N_{1 6} O_{2 2} (M) の計算値 : 1 5 4 6、測定値 : 1 5 4 5。

40

【0313】

(実施例 1 5 2)

C_{1 5} - アンホマイシン - 9 - G L Y - (D - L Y S)

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 C_{1 5} - アンホマイシン (2 4 m g、0. 0 1 8 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り N - t - ブトキシカルボニルグリシンとカップリングした。得られた中間体を H P L C で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、こ

50

の精製された中間体および (D) - 6 - N - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) - 2 - N - (t - ブトキシカルボニル) リジンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (16 mg、58% 収率) : 82% 純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{112}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1506、測定値 : 1505。

【0314】

(実施例 153)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - GLY - ORN

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (24 mg、0.018 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り N - t - ブトキシカルボニルグリシンとカップリングした。得られた中間体を H P L C で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体および 2 - N - t - ブトキシカルボニル - 6 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) オルニチンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (18 mg、66% 収率) : 68% 純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{110}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1492、測定値 : 1491。

【0315】

(実施例 154)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - GLY - GDAB

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (24 mg、0.018 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り N - t - ブトキシカルボニルグリシンとカップリングした。得られた中間体を H P L C で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体および (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) - アミノ酪酸を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (9.6 mg、34% 収率) : 80% 純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{108}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1478、測定値 : 1477。

【0316】

(実施例 155)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (β - ALA) - LYS

第 1 工程において、実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り N - t - ブトキシカルボニル - β - アラニンとカップリングした。得られた中間体を H P L C で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体および 2 - N - t - ブトキシカルボニル - 6 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) リジンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (19 mg、61% 収率) : 84% 純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{114}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1520、測定値 : 1519。

【0317】

(実施例 156)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - GABA - LYS

第 1 工程において、化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) を実施例 3 の方法に記載の通り γ - N - t - ブトキシカルボニルアミンブタン酸とカップリングした。得られた中間体を H P L C で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体および 2 - N - t - ブトキシカルボニル - 6 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) リジンを実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (19.2 mg、66% 収率) : 95% 純度、MS (MALDI) : $C_{70}H_{116}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1534、測定値 : 1533。

【0318】

(実施例 157)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - GLY - DAP

第1工程において、実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (22 mg、0.017 ミリモル) を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体および (S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8.7 mg、36%収率) : 73%純度、MS (MALDI) : C₆₅H₁₀₆N₁₆O₂₂ (M) の計算値 : 1464、測定値 : 1463。

10

【0319】

(実施例 158)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - GLY - HLYS

第1工程において、実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (35 mg、0.027 ミリモル) を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体および (S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) ヘプタン酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6.8 mg、17%収率) : 91%純度、MS (MALDI) : C₆₉H₁₁₄N₁₆O₂₂ (M) の計算値 : 1520、測定値 : 1519。

20

【0320】

(実施例 159)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - GABA - GDAB

第1工程において、化合物C₁₅ - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) を実施例3の方法に記載の通りγ-N-tert-ブトキシカルボニルアミンブタン酸とカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体および (S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) アミノ酪酸を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (17.2 mg、46%収率) : 76%純度、MS (MALDI) : C₆₈H₁₁₂N₁₆O₂₂ (M) の計算値 : 1506、測定値 : 1505。

30

【0321】

(実施例 160)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - PRO

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (45 mg、0.034 ミリモル) およびN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) プロリンを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (11 mg、23%収率) : 85%純度、MS (MALDI) : C₆₅H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) の計算値 : 1418、測定値 : 1417。

40

【0322】

(実施例 161)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - AIB

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および2-N-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-2,2-ジメチルグリシンを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (8 mg、25%収率) : 82%純度、MS (MALDI) : C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) の計算値 : 1406、測定値 : 1405。

【0323】

(実施例 162)

50

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - M E C Y S

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (40 mg、0.030 ミリモル) および (S) - 2 - (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) - アミノ - 3 - メチルスルファニルプロピオン酸を実施例 5 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、23% 収率) : 98% 純度、MS (MALDI) : C₆₄ H₁₀₄ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1438、測定値 : 1437。

【0324】

(実施例 163)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - N V L

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (40 mg、0.030 ミリモル) および (S) - 2 - (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) - アミノペンタン酸を実施例 5 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、21% 収率) : 97% 純度、MS (MALDI) : C₆₅ H₁₀₆ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1420、測定値 : 1419。

【0325】

(実施例 164)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - A B U

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (40 mg、0.030 ミリモル) および (S) - 2 - (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) - アミノブタン酸を実施例 5 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (11 mg、25% 収率) : 92% 純度、MS (MALDI) : C₆₄ H₁₀₄ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1406、測定値 : 1405。

【0326】

(実施例 165)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - C I T

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (40 mg、0.030 ミリモル) および (S) - 2 - (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) - 5 - ウレイドペンタン酸を実施例 5 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (11 mg、25% 収率) : 89% 純度、MS (MALDI) : C₆₆ H₁₀₈ N₁₆ O₂₂ (M) の計算値 : 1478、測定値 : 1477。

【0327】

(実施例 166)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (M E)₂ A R G

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (40 mg、0.030 ミリモル) および (S) - 2 - (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) - N, N' - メチルアルギニンを実施例 5 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、4% 収率) : 87% 純度、MS (MALDI) : C₆₈ H₁₁₃ N₁₇ O₂₁ (M) の計算値 : 1505、測定値 : 1504。

【0328】

(実施例 167)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - H Y P

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および (S) - 4 - ヒドロキシーピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - (9H-フルオレン-9-イルメチル) エステルを実施例 5 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12 mg、37% 収率) : 71% 純度、MS (MALDI) : C₆₅ H₁₀₄ N₁₄ O₂₂ (M) の計算値 : 1434、測定値 : 1433。

【0329】

(実施例 168)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (p - A P A)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (35 mg、0.027 ミリモル) および 4 50

－N－（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル）アミノフェニル酢酸を実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（4mg、10%収率）：90%純度、MS（MALDI）： $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ （M）の計算値：1454、測定値：1453。

【0330】

（実施例169）

C_{15} －アンホマイシン－9－VAL

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（27mg、0.020ミリモル）およびN－（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル）バリンを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（6mg、21%収率）：64%純度、MS（MALDI）： $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ （M）の計算値：1420、測定値：1419。

10

【0331】

（実施例170）

C_{15} －アンホマイシン－9－(ME)₃LYS

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（31mg、0.023ミリモル）および〔（S）－5－カルボキシ－5－（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニルアミノ）－ペンチル〕－トリメチル－アンモニウムを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（8mg、23%収率）：87%純度、MS（MALDI）： $C_{69}H_{116}N_{15}O_{21}$ （M）の計算値：1492、測定値：1491。

20

【0332】

（実施例171）

C_{15} －アンホマイシン－9－NLE

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（27mg、0.020ミリモル）および（S）－2－（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニルアミノ）ヘキサン酸を実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（10mg、34%収率）：95%純度、MS（MALDI）： $C_{66}H_{108}N_{14}O_{21}$ （M）の計算値：1434、測定値：1433。

【0333】

（実施例172）

C_{15} －アンホマイシン－9－LYS

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（26mg、0.019ミリモル）および6－ホルミル－N－2－（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル）リジンを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（10mg、343%収率）：88%純度、MS（MALDI）： $C_{67}H_{109}N_{15}O_{22}$ （M）の計算値：1477、測定値：1476。

30

【0334】

（実施例173）

C_{15} －アンホマイシン－9－（β－ALA）－（5－AVA）

実施例147の化合物 C_{15} －アンホマイシン－9－（β－ALA）（33mg、0.025ミリモル）および5－（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニルアミノ）ペンタン酸を実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（8mg、21%収率）：83%純度、MS（MALDI）： $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ （M）の計算値：1491、測定値：1490。

40

【0335】

（実施例174）

C_{15} －アンホマイシン－9－（β－ALA）－VAL

第1工程において、化合物 C_{15} －アンホマイシン（26mg、0.019ミリモル）を実施例3の方法に記載の通りN－t－ブトキシカルボニルβアラニンとカップリングし

50

た。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)バリンを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(10mg、35%収率):76%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M)の計算値:1491、測定値:1490。

【0336】

(実施例175)

C_{15} -アンホマイシン-9-(β -ALA)-VALの β 異性体

標題化合物は実施例174に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物(アンホマイシンコアペプチド β 異性体)である。標題化合物はHPLCで精製し、凍結乾燥した(2.2mg、7%収率):91%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M)の計算値:1491、測定値:1490。

【0337】

(実施例176)

C_{15} -アンホマイシン-9-(5-AVA)-(β -ALA)

第1工程において、化合物 C_{15} -アンホマイシン(36mg、0.028ミリモル)を実施例3の方法に記載の通り5-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸とカップリングした。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびN-tert-ブトキシカルボニル- β -アラニンを実施例5に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(10.8mg、27%収率):99%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M)の計算値:1491、測定値:1490。

【0338】

(実施例177)

Fmoc-グリシン樹脂(GR)の製造

ジクロロメタン(DCM、20ml)中のN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)グリシン(1.45g、4.8ミリモル)およびDIEA(2.83ml、16ミリモル)の溶液を2-クロロトリチルアミン樹脂(2.11g、4ミリモル)と混合した。室温で2時間攪拌した後、樹脂を濾過し、DCM:メタノール:DIEA(17:2:1)のカクテルで3回、次に2回ずつDCM、DMFそして最後にDCMで各々2回洗浄した。GR樹脂は放置して乾燥させた(4.5g、4ミリモル)。

【0339】

(実施例178)

Fmoc-リジン(BOC)樹脂(KR)の製造

実施例177の方法に記載の通り2-クロロトリチルアミン樹脂(2.11g、4ミリモル)および2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)リジンを使用して標題化合物KR(4.5g、4ミリモル)を得た。

【0340】

(実施例179)

Fmoc-サルコシン樹脂(SR)の製造

実施例177の方法に記載の通り2-クロロトリチルアミン樹脂(2.11g、4ミリモル)およびN-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)サルコシンを使用して標題化合物SR(4.5g、4ミリモル)を得た。

【0341】

(実施例180)

Fmoc-グリシン-リジン(BOC)-OH(GK)の製造

実施例178の樹脂KR(0.75g、0.67ミリモル)をDMF(5ml)およびピペリジン(1ml、20%v/v)中に懸濁した。混合物を30分間攪拌した後、樹脂を濾過し、DMFで洗浄した(2回、各々5ml)。樹脂をDMF 8mlに懸濁した。N-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)グリシン(1.57g、3.35

ミリモル)、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.27 g、3.35ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.51 g、3.35ミリモル) および *N*-メチルモルホリン 0.74 ml (6.7ミリモル) を添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。濾過後、樹脂をDMFで洗浄した (2回、5ml)。樹脂からの脱離は酢酸：テトラフルオロエタン：DCM (2：2：6) の混合物 5ml を用いて行った。2時間後、脱離した樹脂を濾過し、生成物を含有する濾液を真空下に濃縮し、比較的清浄な標題化合物 (GK) を粉末として得た (240mg)。

【0342】

(実施例181)

Fmoc-D-ロイシン-グリシン-OH (DLG) の製造

実施例177の化合物GR (0.75 g、0.67ミリモル) および *N*-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ロイシンを実施例180の方法に記載の通り使用して標題化合物dLG (154mg) を得た。

【0343】

(実施例182)

6-Fmoc-アミノヘキサノイル-グリシン-OH (AG) の製造

実施例177の化合物GR (0.75 g、0.67ミリモル) および 6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸を実施例180の方法に記載の通り使用して標題化合物AG (163mg) を得た。

【0344】

(実施例183)

6-Fmoc-アミノヘキサノイル-サルコシン-OH (AS) の製造

実施例179の化合物SR (0.75 g、0.67ミリモル) および 6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸を実施例180の方法に記載の通り使用して標題化合物AS (161mg) を得た。

【0345】

(実施例184)

Fmoc-リジン (BOC)-サルコシン-OH (KS) の製造

実施例179の化合物SR (0.75 g、0.67ミリモル) および 2-N-*t*-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)リジンを実施例180の方法に記載の通り使用して標題化合物KS (201mg) を得た。

【0346】

(実施例185)

Fmoc-リジン (BOC)-グリシン-グリシン-OH (KGG) の製造

実施例177の樹脂GR (0.75 g、0.67ミリモル) をDMF (5ml) およびピペリジン (1ml、20% v/v) 中に懸濁した。混合物を30分間攪拌した後、樹脂を濾過し、DMFで洗浄した (2回、各々5ml)。樹脂をDMF 8ml に懸濁した。*N*-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)グリシン (1.57 g、3.35ミリモル)、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.27 g、3.35ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.51 g、3.35ミリモル) および *N*-メチルモルホリン 0.74 ml (6.7ミリモル) を添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。濾過後、樹脂をDMF (2回、5ml) で洗浄し、DMF 5ml に懸濁した。2-N-*t*-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)リジン (1.57 g、3.35ミリモル)、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.27 g、3.35ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.51 g、3.35ミリモル) および *N*-メチルモルホリン 0.74 ml (6.7ミリモル) を添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。濾過後、樹脂をDMFで洗浄した (2回、5ml)。樹脂からの脱離は酢酸：テトラフル

10

20

30

40

50

オロエタン：DCM（2：2：6）の混合物 5 ml を用いて行った。2 時間後、脱離した樹種を濾去し、生成物を含有する濾液を真空下に濃縮し、比較的清浄な標題化合物（KGG）を粉末として得た（170 mg）。

【0347】

（実施例 186）

Fmoc-グリシン-リジン（BOC）-グリシン-OH（GKG）の製造

樹脂 KGR（0.67 ミリモル）を DMF（5 ml）およびピペリジン（1 ml、20 % v/v）中に懸濁した。混合物を 30 分間攪拌した後、樹脂を濾過し、DMF で洗浄した（2 回、各々 5 ml）。樹脂を DMF 8 ml に懸濁した。N-（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル）グリシン（1.0 g、3.35 ミリモル）、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（1.27 g、3.35 ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.51 g、3.35 ミリモル）および N-メチルモルホリン 0.74 ml（6.7 ミリモル）を添加し、混合物を室温で 6 時間攪拌した。濾過後、樹脂を DMF で洗浄した（2 回、5 ml）。樹脂からの脱離は酢酸：テトラフルオロエタン：DCM（2：2：6）の混合物 4 ml を用いて行った。2 時間後、脱離した樹種を濾過し、生成物を含有する濾液を真空下に濃縮し、比較的清浄な標題化合物（GKG）を粉末として得た（180 mg）。

10

【0348】

（実施例 187）

Fmoc-リジン（BOC）-リジン（BOC）-グリシン-OH（KKG）の製造

樹脂 KGR（0.67 ミリモル）を DMF（5 ml）およびピペリジン（1 ml、20 % v/v）中に懸濁した。混合物を 30 分間攪拌した後、樹脂を濾過し、DMF で洗浄した（2 回、各々 5 ml）。樹脂を DMF 8 ml に懸濁した。2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル）リジン（1.5 g、3.35 ミリモル）、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（1.27 g、3.35 ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.51 g、3.35 ミリモル）および N-メチルモルホリン 0.74 ml（6.7 ミリモル）を添加し、混合物を室温で 6 時間攪拌した。濾過後、樹脂を DMF で洗浄した（2 回、5 ml）。樹脂からの脱離は酢酸：テトラフルオロエタン：DCM（2：2：6）の混合物 4 ml を用いて行った。2 時間後、脱離した樹種を濾過し、生成物を含有する濾液を真空下に濃縮し、比較的清浄な標題化合物（KKG）を粉末として得た（310 mg）。

20

30

【0349】

（実施例 188）

Fmoc-リジン（BOC）-リジン（BOC）-OH（KK）の製造

実施例 178 の化合物 KR（0.75 g、0.67 ミリモル）および 2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル）リジンを実施例 187 の方法に記載の通り使用して標題化合物 KK（350 mg）を得た。

【0350】

（実施例 189）

Fmoc-リジン（BOC）-リジン（BOC）-リジン（BOC）-OH（KKK）の製造

実施例 187 の方法に記載の通り、2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル）リジンの実施例 178 の化合物 KR（0.75 g、0.67 ミリモル）との 2 回のカップリングを用いて標題化合物 KKK（350 mg）を得た。

40

【0351】

（実施例 190）

C₁₅-アンホマイシン-9-GLY-LYS-GLY

実施例 2 の化合物 C₁₅-アンホマイシン（25 mg、0.019 ミリモル）および実

50

施例 186 のペプチド G K G を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (20 mg、68% 収率) : 77% 純度、M S (M A L D I) : $C_{70}H_{115}N_{17}O_{23}$ (M) の計算値 : 1563、測定値 : 1562

。

【0352】

(実施例 191)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - G L Y - L Y S - L Y S

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および実施例 187 のペプチド K K G を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (16 mg、52% 収率) : 74% 純度、M S (M A L D I) : $C_{74}H_{124}N_{18}O_{23}$ (M) の計算値 : 1634、測定値 : 1633

。

【0353】

(実施例 192)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - G L Y - G L Y - L Y S

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および実施例 185 のペプチド K G G を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (20 mg、54% 収率) : 88% 純度、M S (M A L D I) : $C_{70}H_{115}N_{17}O_{23}$ (M) の計算値 : 1563、測定値 : 1562

。

【0354】

(実施例 193)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - L Y S - G L Y

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および実施例 180 のペプチド G K を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (18 mg、63% 収率) : 91% 純度、M S (M A L D I) : $C_{68}H_{112}N_{16}O_{22}$ (M) の計算値 : 1506、測定値 : 1505。

【0355】

(実施例 194)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - L Y S - L Y S

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および実施例 188 のペプチド K K を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (7 mg、23% 収率) : 72% 純度、M S (M A L D I) : $C_{72}H_{121}N_{17}O_{22}$ (M) の計算値 : 1577、測定値 : 1576。

【0356】

(実施例 195)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - L Y S - L Y S - L Y S

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および実施例 189 のペプチド K K K を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (18 mg、56% 収率) : 91% 純度、M S (M A L D I) : $C_{78}H_{133}N_{19}O_{23}$ (M) の計算値 : 1705、測定値 : 1704

。

【0357】

(実施例 196)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - G L Y - (D - L E U)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および実施例 181 のペプチド d L G を実施例 4 に記載の方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (5.4 mg、19% 収率) : 83% 純度、M S (M A L D I) : $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1491、測定値 : 1490。

10

20

30

40

50

【0358】

(実施例197)

 C_{15} －アンホマイシン－9－GLY－AHX

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（25mg、0.019ミリモル）および実施例182のペプチドAGを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（4.1mg、15%収率）：98%純度、MS（MALDI）： $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ （M）の計算値：1491、測定値：1490。

【0359】

(実施例198)

 C_{15} －アンホマイシン－9－SAR－AHX

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（25mg、0.019ミリモル）および実施例183のペプチドASを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（3.5mg、12%収率）：98%純度、MS（MALDI）： $C_{69}H_{113}N_{15}O_{22}$ （M）の計算値：1505、測定値：1504。

【0360】

(実施例199)

 C_{15} －アンホマイシン－9－SAR－LYS

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（25mg、0.019ミリモル）および実施例184のペプチドKSを実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（2.5mg、9%収率）：84%純度、MS（MALDI）： $C_{69}H_{114}N_{16}O_{22}$ （M）の計算値：1520、測定値：1519。

【0361】

(実施例200)

 C_{15} －アンホマイシン－9－DAP－（ β －N－（ β －ALA））

化合物 C_{15} －アンホマイシン（30mg、0.023ミリモル）および（S）－3－[（9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル）－ β －アラニル]アミノ－2－tertブトキシカルボニルアミノプロピオン酸（後者の化合物は実施例180に記載の方法を用いて製造）を実施例4に記載の方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（2.8mg、7%収率）：85%純度、MS（MALDI）： $C_{66}H_{108}N_{16}O_{22}$ （M）の計算値：1478、測定値：1477。

【0362】

(実施例201)

 C_{15} －アンホマイシン－9－ C_6

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（27mg、0.020ミリモル）をDMF 1ml中に懸濁し、次に1M重炭酸ナトリウム102 μ l（水中、0.10ミリモル）を添加した。反応混合物をアイスバス中で冷却した。DMF 0.5ml中のスクシンイミド活性化ヘキサン酸（1.5等量、実施例1の化合物ペンタデカン酸スクシンイミド－1－イルエステルに関して記載したとおり製造）の予め溶解した溶液をなお氷上にある反応混合物にゆっくり添加し、次に反応混合物を室温で少なくとも8時間攪拌し、標題化合物の粗生成物を得た。この粗生成物を真空下に濃縮し、HPLC（勾配、30分間かけて水中25%アセトニトリル＋0.1%トリフルオロ酢酸～95%アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥した（5mg、17%収率）：80%純度、MS（MALDI）： $C_{66}H_{107}N_{13}O_{21}$ （M）の計算値：1419、測定値：1418。

【0363】

(実施例202)

 C_{15} －アンホマイシン－9－PLA

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（30mg、0.023ミリモル）およびピコリン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLC

10

20

30

40

50

で精製し、凍結乾燥した（10 mg、31%収率）：100%純度、MS（MALDI）： $C_{66}H_{100}N_{14}O_{21}$ （M）の計算値：1426、測定値：1425。

【0364】

（実施例203）

C_{15} －アンホマイシン－9－PCA

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（30 mg、0.023ミリモル）および2－ピラジンカルボン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（11 mg、34%収率）：97%純度、MS（MALDI）： $C_{65}H_{99}N_{15}O_{21}$ （M）の計算値：1427、測定値：1426。

【0365】

（実施例204）

C_{15} －アンホマイシン－9－（カルボニル－LEU）

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（30 mg、0.023ミリモル）およびN－カルバモイルロイシンを実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（12 mg、36%収率）：100%純度、MS（MALDI）： $C_{67}H_{109}N_{15}O_{22}$ （M）の計算値：1477、測定値：1476。

【0366】

（実施例205）

C_{15} －アンホマイシン－9－ C_8

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（24 mg、0.018ミリモル）およびオクタン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（4 mg、15%収率）：85%純度、MS（MALDI）： $C_{68}H_{111}N_{13}O_{21}$ （M）の計算値：1447、測定値：1446。

【0367】

（実施例206）

C_{15} －アンホマイシン－9－cヘキシル

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（27 mg、0.020ミリモル）およびシクロヘキサンカルボン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（8 mg、27%収率）：86%純度、MS（MALDI）： $C_{67}H_{107}N_{13}O_{21}$ （M）の計算値：1431、測定値：1430。

【0368】

（実施例207）

C_{15} －アンホマイシン－9－ C_4

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（24 mg、0.018ミリモル）および酪酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（6 mg、24%収率）：70%純度、MS（MALDI）： $C_{64}H_{103}N_{13}O_{21}$ （M）の計算値：1391、測定値：1390。

【0369】

（実施例208）

C_{15} －アンホマイシン－9－（2－ノルボルナンアセチル）

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（27 mg、0.020ミリモル）および2－ノルボルナン酢酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（8 mg、27%収率）：91%純度、MS（MALDI）： $C_{69}H_{109}N_{13}O_{21}$ （M）の計算値：1457、測定値：1456。

【0370】

（実施例209）

C_{15} －アンホマイシン－9－（N－ベンゾイル－TYR－PABA）

実施例2の化合物 C_{15} －アンホマイシン（27 mg、0.020ミリモル）および（

10

20

30

40

50

S) - 4 - [2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (4 mg、11% 収率) : 91% 純度、MS (MALDI) : $C_{83}H_{115}N_{15}O_{24}$ (M) の計算値 : 1707、測定値 : 1706。

【0371】

(実施例 210)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - ((S) - (+) - 5 - オキソ - 2 - テトラヒドロフランカルボニル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および (S) - (+) - 5 - オキソ - 2 - テトラヒドロフランカルボン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (6 mg、22% 収率) : 80% 純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{101}N_{13}O_{23}$ (M) の計算値 : 1433、測定値 : 1433。

【0372】

(実施例 211)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - フェニルプロピニル

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) およびフェニルプロピオン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3 mg、10% 収率) : 70% 純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{101}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1449、測定値 : 1448。

【0373】

(実施例 212)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (カルバモイル - β - ALA)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N - カルバモイル β - アラニンを実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (14 mg、43% 収率) : 99% 純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{103}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1435、測定値 : 1434。

【0374】

(実施例 213)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - アクリル

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) およびアクリル酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3 mg、10% 収率) : 95% 純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{99}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1375、測定値 : 1374。

【0375】

(実施例 214)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (1 - ナフチルアセチル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および 1 - ナフチル酢酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、27% 収率) : 93% 純度、MS (MALDI) : $C_{72}H_{105}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1489、測定値 : 1488。

【0376】

(実施例 215)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (4 - フェノキシベンゾイル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および 4 - フェノキシ安息香酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (5 mg、15% 収率) : 87% 純度、MS (MALDI) : $C_{73}H_{105}N_{13}O_{22}$ (M) の計算値 : 1517、測定値 : 1516。

【0377】

10

20

30

40

50

(実施例 2 1 6)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (2 - ナフチルアセチル)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および 2 - ナフチル酢酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (5 mg、15 % 収率) : 84 % 純度、MS (MALDI) : C₇₂ H₁₀₅ N₁₃ O₂₁ (M) の計算値 : 1489、測定値 : 1488。

【0378】

(実施例 2 1 7)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (2 - フリル)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および フラン - 2 - カルボン酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、31 % 収率) : 80 % 純度、MS (MALDI) : C₆₅ H₉₉ N₁₃ O₂₂ (M) の計算値 : 1415、測定値 : 1414。

【0379】

(実施例 2 1 8)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - クロトニル

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および ブター - 2 - エン酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7 mg、22 % 収率) : 91 % 純度、MS (MALDI) : C₆₄ H₁₀₁ N₁₃ O₂₁ (M) の計算値 : 1389、測定値 : 1388。

【0380】

(実施例 2 1 9)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (3, 4 - (メチレンジオキシ) フェニルアセチル)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および 3, 4 - (メチレンジオキシ) フェニル酢酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (11 mg、33 % 収率) : 90 % 純度、MS (MALDI) : C₆₉ H₁₀₃ N₁₃ O₂₃ (M) の計算値 : 1483、測定値 : 1482。

【0381】

(実施例 2 2 0)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - C₁₀

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (24 mg、0.018 ミリモル) および デカン酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (10 mg、37 % 収率) : 80 % 純度、MS (MALDI) : C₇₀ H₁₁₅ N₁₃ O₂₁ (M) の計算値 : 1475、測定値 : 1474。

【0382】

(実施例 2 2 1)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (γ - オキソ - 5 - アセナフテンブタニル)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (24 mg、0.018 ミリモル) および γ - オキソ - 5 - アセナフテンブタン酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7 mg、25 % 収率) : 77 % 純度、MS (MALDI) : C₇₆ H₁₀₉ N₁₃ O₂₂ (M) の計算値 : 1557、測定値 : 1556。

【0383】

(実施例 2 2 2)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - ヒドロシンナミル

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (24 mg、0.018 ミリモル) および ヒドロ桂皮酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (6 mg、23 % 収率) : 76 % 純度、MS (MALDI) : C₆₉ H₁₀₅ N₁₃ O₂₁ (M) の計算値 : 1453、測定値 : 1452。

【0384】

(実施例223)

 C_{15} -アンホマイシン-9-(α -ケトブチル)

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(23mg、0.018ミリモル)および α -ケト酪酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(9mg、37%収率):87%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{101}N_{13}O_{22}$ (M)の計算値:1405、測定値:1404。

【0385】

(実施例224)

 C_{15} -アンホマイシン-9-ゲラニル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(23mg、0.018ミリモル)および3,7-ジメチルーオクター-2,6-ジエン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(3mg、12%収率):88%純度、MS(MALDI): $C_{70}H_{111}N_{13}O_{21}$ (M)の計算値:1471、測定値:1470。

10

【0386】

(実施例225)

 C_{15} -アンホマイシン-9-(O-アニシル)

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(24mg、0.018ミリモル)および2-メトキシ安息香酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(9mg、34%収率):85%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{103}N_{13}O_{22}$ (M)の計算値:1455、測定値:1454。

20

【0387】

(実施例226)

 C_{15} -アンホマイシン-9-フェニルアセチル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(25mg、0.019ミリモル)およびフェニル酢酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(6mg、22%収率):94%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{103}N_{13}O_{21}$ (M)の計算値:1439、測定値:1438。

【0388】

(実施例227)

 C_{15} -アンホマイシン-9-(2-ブチニル)

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(23mg、0.018ミリモル)およびブター-2-イン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7mg、29%収率):84%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{99}N_{13}O_{21}$ (M)の計算値:1387、測定値:1386。

30

【0389】

(実施例228)

 C_{15} -アンホマイシン-9-(3,5-ビス(CF₃)フェニルアセチル)

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(23mg、0.018ミリモル)および3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル酢酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(8mg、26%収率):85%純度、MS(MALDI): $C_{70}H_{101}N_{13}O_{21}$ (M)の計算値:1575、測定値:1574。

40

【0390】

(実施例229)

 C_{15} -アンホマイシン-9-(3,4-メチレンジオキシシンナミル)

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(23mg、0.018ミリモル)および3,4-メチレンジオキシ桂皮酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(5mg、18%収率):81%純度、M

50

S (MALDI) : $C_{70}H_{103}N_{13}O_{23}$ (M) の計算値 : 1495、測定値 : 1494。

【0391】

(実施例230)

C_{15} - アンホマイシン-9 - (トランス-シンナミル)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (24 mg、0.018ミリモル) およびトランス-桂皮酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6 mg、23%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{69}H_{103}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1451、測定値 : 1450。

【0392】

(実施例231)

C_{15} - アンホマイシン-9 - アセトキシアセチル

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (23 mg、0.018ミリモル) およびアセトキシ酢酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (1 mg、4%収率) : 85%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{101}N_{13}O_{23}$ (M) の計算値 : 1421、測定値 : 1420。

【0393】

(実施例232)

C_{15} - アンホマイシン-9 - (1-アダマンタニルカルボニル)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023ミリモル) および1-アダマンタニルカルボン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (5 mg、15%収率) : 93%純度、MS (MALDI) : $C_{71}H_{111}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1483、測定値 : 1482。

【0394】

(実施例233)

C_{15} - アンホマイシン-9 - (4-コチニカルボニル)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (30 mg、0.023ミリモル) および4-コチニカルボン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (18 mg、52%収率) : 94%純度、MS (MALDI) : $C_{71}H_{107}N_{15}O_{22}$ (M) の計算値 : 1523、測定値 : 1522。

【0395】

(実施例234)

C_{15} - アンホマイシン-9 - (4-フルオロベンゾイル)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019ミリモル) および4-フルオロ安息香酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (7 mg、25%収率) : 82%純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{103}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1457、測定値 : 1456。

【0396】

(実施例235)

C_{15} - アンホマイシン-9 - (S-アセチルチオグリコリル)

実施例2の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019ミリモル) およびS-アセチルチオグリコール酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (2 mg、7%収率) : 95%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{101}N_{13}O_{22}$ (M) の計算値 : 1437、測定値 : 1436。

【0397】

(実施例236)

C_{15} - アンホマイシン-9 - (4-ブトキシベンゾイル)

10

20

30

40

50

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) および 4-ブトキシ安息香酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (4 mg、13% 収率) : 78% 純度、MS (MALDI) : $C_{71}H_{109}N_{13}O_{22}$ (M) の計算値 : 1497、測定値 : 1496。

【0398】

(実施例 237)

C_{15} - アンホマイシン-9- (6-オキソヘプタノイル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) および 6-オキソヘプタン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (9 mg、30% 収率) : 98% 純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{107}N_{13}O_{22}$ (M) の計算値 : 1447、測定値 : 1446。

10

【0399】

(実施例 238)

C_{15} - アンホマイシン-9-オレエート

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) および オクタデカ-9-エン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (12 mg、37% 収率) : 94% 純度、MS (MALDI) : $C_{78}H_{129}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1585、測定値 : 1584

。

【0400】

20

(実施例 239)

C_{15} - アンホマイシン-9- (4-ペンチルベンゾイル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (24 mg、0.019 ミリモル) および 4-ペンチル安息香酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3 mg、11% 収率) : 74% 純度、MS (MALDI) : $C_{72}H_{111}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1495、測定値 : 1494。

【0401】

(実施例 240)

C_{15} - アンホマイシン-9- (3-フェノキシベンゾイル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および 3-フェノキシ安息香酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (5 mg、17% 収率) : 87% 純度、MS (MALDI) : $C_{73}H_{105}N_{13}O_{22}$ (M) の計算値 : 1517、測定値 : 1516。

30

【0402】

(実施例 241)

C_{15} - アンホマイシン-9- (C(=O) - (CH₂)₂ - ピペリジン)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および 3-ピペリジン-1-イル-プロピオン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (8.5 mg、31% 収率) : 84% 純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{110}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1460

40

、測定値 : 1459。

【0403】

(実施例 242)

C_{15} - アンホマイシン-9- (N, N' - ジメチル - GABA)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および N, N' - ジメチル-γ-アミノブタン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (6.2 mg、23% 収率) : 98% 純度、MS (MALDI) : $C_{66}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1434

、測定値 : 1433。

【0404】

50

(実施例 2 4 3)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (N - エチル - G L Y)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (42 mg、0.032 ミリモル) および N - エチルグリシンを実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (5.2 mg、12 % 収率) : 80 % 純度、M S (M A L D I) : C₆₄ H₁₀₄ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1406、測定値 : 1405。

【0405】

(実施例 2 4 4)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - S A R - (N, N - ジメチル - G L Y)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.023 ミリモル) および N , N - ジメチルグリシンを実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (9 mg、32 % 収率) : 99 % 純度、M S (M A L D I) : C₆₇ H₁₀₉ N₁₅ O₂₂ (M) の計算値 : 1477、測定値 : 1476

。

【0406】

(実施例 2 4 5)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (N - ベンジル - G L Y)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (55 mg、0.042 ミリモル) および N - ベンジルグリシンを実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (5 mg、8 % 収率) : 78 % 純度、M S (M A L D I) : C₆₉ H₁₀₆ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1468、測定値 : 1467。

【0407】

(実施例 2 4 6)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (N, N - ジエチル - β - A L A)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (26 mg、0.020 ミリモル) および N , N - ジエチル β - アラニンを実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (19.2 mg、67 % 収率) : 91 % 純度、M S (M A L D I) : C₆₇ H₁₁₀ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1447、測定値 : 1447。

【0408】

(実施例 2 4 7)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - C₁₀

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (30 mg、0.024 ミリモル) および デカン酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (7 mg、22 % 収率) : 79 % 純度、M S (M A L D I) : C₆₅ H₁₀₅ N₁₃ O₂₁ (M) の計算値 : 1405、測定値 : 1404。

【0409】

(実施例 2 4 8)

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - (N - メチル - G A B A)

実施例 2 の化合物 C₁₅ - アンホマイシン (23 mg、0.017 ミリモル) および N - t - ブトキシカルボニル - 4 - メチル - γ - アミノブタン酸を実施例 2 0 1 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を H P L C で精製し、凍結乾燥した (5.2 mg、21 % 収率) : 88 % 純度、M S (M A L D I) : C₆₅ H₁₀₆ N₁₄ O₂₁ (M) の計算値 : 1420、測定値 : 1420。

【0410】

(実施例 2 4 9)

C H₃ - (C H₂)₁₅ - N H - C (= O) - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - F m o c (50 mg、0.038 ミリモル、79 % 純度) を不活性雰囲気下室温で D M F 5 m l に溶解した。1 - イソシアナト - ペンタデカン (8.8 mg、0.06 ミリモル) および D I E A (26 μ l、0.15 ミリモル) を反応混合物に

10

20

30

40

50

添加し、混合物を一夜攪拌した。ピペリジン（1 ml、20 % v / v）を反応混合物に添加し、混合物を更に3時間攪拌した。全固体を濾過し、不溶物を更にDMF（約2 ml）で洗浄し、次に濾液を乾燥するまで真空下に濃縮した。HPLC（勾配、30分間かけて水中25 % アセトニトリル + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ~ 95 % アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥することにより標題化合物を得た（21 mg、40 % 収率）：94 % 純度、MS（MALDI）：C₆₂H₁₀₂N₁₄O₂₀（M）の計算値：1364、測定値：1363。

【0411】

（実施例250）

C₁₅ - アンホマイシン - 9 - p G L U

10

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシンおよびピログルタミン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（13.1 mg、30 % 収率）：86 % 純度、MS（MALDI）：C₆₅H₁₀₂N₁₄O₂₂（M）の計算値：1432、測定値：1434。

【0412】

（実施例251）

CH₃ - (CH₂)₁₁ - NH - C(=O) - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - Fmoc（30 mg、0.022ミリモル）および1 - イソシアナト - ヘキサデカンを実施例249に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（2 mg、7 % 収率）：77 % 純度、MS（MALDI）：C₅₈H₉₄N₁₄O₂₀（M）の計算値：1307、測定値：1306。

20

【0413】

（実施例252）

CH₃ - (CH₂)₇ - NH - C(=O) - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - Fmoc（50 mg、0.011ミリモル）およびオクタニルイソシアネートを実施例249に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（8 mg、17 % 収率）：85 % 純度、MS（MALDI）：C₅₄H₈₆N₁₄O₂₀（M）の計算値：1252、測定値：1251。

【0414】

（実施例253）

CH₃ - (CH₂)₁₃ - NH - C(=O) - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - Fmoc（51 mg、0.011ミリモル）およびテトラデカンイソシアネートを実施例249に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（23 mg、45 % 収率）：77 % 純度、MS（MALDI）：C₆₀H₉₈N₁₄O₂₀（M）の計算値：1336、測定値：1336。

30

【0415】

（実施例254）

CH₃ - (CH₂)₁₁ - NH - C(=O) - GLY - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - Fmoc（15.8 mg）およびドデカンアミジルグリシンスクシンイミド - 1 - イルエステル（12.8 mg、実施例275における調製に従い、実施例1で調製したスクシンイミジルエステルを用いる）を実施例3に記載した方法において使用し、標題化合物を得た（13.2 mg）：93 % 純度、MS（FAB）：C₆₀H₉₇N₁₅O₂₁（M）の計算値：1365、測定値：1365。

40

【0416】

（実施例255）

C₁₅ - アンホマイシン - C(=O) - NH - N - ブチル

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン（30 mg、0.023ミリモル）を不活性雰囲気下でDMF 2 ml中に懸濁し、次に1 - イソシアナト - ブタン約4 μL（0.035ミリモル）を添加した。混合物を一夜攪拌し、次に真空下に濃縮し、得られた標題化合物をHPLC（勾配、30分間かけて水中25 % アセトニトリル + 0.1 % トリフルオロ

50

酢酸～95%アセトニトリル)により精製し、凍結乾燥した(2mg、6%収率):87%純度、MS(MALDI): $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1420、測定値:1419。

【0417】

(実施例256)

C_{15} -アンホマイシン-C(=O)-NH-シクロヘキシル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)および1-イソシアナト-シクロヘキサンを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(3mg、9%収率):70%純度、MS(MALDI): $C_{67}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1446、測定値:1445。 10

【0418】

(実施例257)

C_{15} -アンホマイシン-C(=O)-NH-フルフリル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)および2-イソシアナトメチル-フランを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(3mg、9%収率):73%純度、MS(MALDI): $C_{66}H_{102}N_{14}O_{22}$ (M)の計算値:1444、測定値:1443。

【0419】

(実施例258)

C_{15} -アンホマイシン-C(=O)-NH-2-フルオロベンジル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)および2-フルオロベンジルイソシアネートを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(2mg、6%収率):93%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{103}FN_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1472、測定値:1471。

【0420】

(実施例259)

C_{15} -アンホマイシン-C(=O)-NH-m-CF₃-フェニル 30

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびm-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(5mg、15%収率):95%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{101}F_3N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1508、測定値:1507。

【0421】

(実施例260)

C_{15} -アンホマイシン-C(=O)-NH-p-CF₃-フェニル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびp-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(4mg、12%収率):86%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{101}F_3N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1508、測定値:1507。 40

【0422】

(実施例261)

C_{15} -アンホマイシン-C(=O)-NH-3-フルオロフェニル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)および3-フルオロフェニルイソシアネートを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(4mg、12%収率):86%純度、MS(MALDI): $C_{67}H_{101}FN_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1458、測定 50

値：1457。

【0423】

(実施例262)

C₁₅ - アンホマイシン - (D-SER)

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) をDMF 1ml中に懸濁し、次に1M重炭酸ナトリウム300μL (水中、0.20ミリモル) を添加した。反応混合物をアイスバス中で冷却した。DMF 0.5ml中のスクシンイミド活性化(D) - 3 - O - t - ブチル - 2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) セリン (1.5等量、実施例1の化合物ペンタデカン酸スクシンイミド - 1 - イルエステルに関して記載したとおり製造) の予め溶解した溶液をなお氷上に有る反応混合物にゆっくり添加した。次に反応混合物を室温で約12時間攪拌した。ピペリジン (0.5ml、20% v/v) を添加し、反応混合物を1時間攪拌し、次に真空下に濃縮した。粗生成物を更に1時間カクテル (46:46:2:2トリフルオロ酢酸:DCM:水:トリイソプロピルシラン) 2mlと混合し、次に真空下に濃縮して得られた標題化合物をHPLC (勾配、30分間かけて水中25%アセトニトリル+0.1%トリフルオロ酢酸~95%アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥した (8mg、28%収率): 81%純度、MS (MALDI): C₆₃H₁₀₂N₁₄O₂₂ (M) の計算値: 1408、測定値: 1407。

【0424】

(実施例263)

C₁₅ - アンホマイシン - (D-TYR)

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) および (D) - O - t - ブチル - N - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル) チロシンを実施例262に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (12mg、39%収率): 77%純度、MS (MALDI): C₆₉H₁₀₆N₁₄O₂₂ (M) の計算値: 1484、測定値: 1486。

【0425】

(実施例264)

C₁₅ - アンホマイシン - (D-TRP)

実施例2の化合物C₁₅ - アンホマイシン (27mg、0.020ミリモル) および (D) - 3 - [2 - カルボキシ - 2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - エチル] - インドール - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例262に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (11mg、36%収率): 80%純度、MS (MALDI): C₇₁H₁₀₇N₁₅O₂₁ (M) の計算値: 1507、測定値: 1506。

【0426】

(実施例265)

C₁₃ - アンホマイシン - 9 - GLU

実施例9の化合物C₁₃ - アンホマイシン (25mg、0.019ミリモル) をDMF 1ml中に懸濁し、次に1M重炭酸ナトリウム300μL (水中、0.20ミリモル) を添加した。反応混合物をアイスバス中で冷却した。DMF 0.5ml中のスクシンイミド活性化(L) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジ酸5 - t - ブチルエステル (1.5等量、実施例1の化合物ペンタデカン酸スクシンイミド - 1 - イルエステルに関して記載したとおり製造) の予め溶解した溶液を反応混合物にゆっくり添加し、アイスバスを除去した後、反応混合物を室温で約12時間攪拌し、次に真空下に濃縮した。粗生成物を更に1時間カクテル (46:46:2:2トリフルオロ酢酸:DCM:水:トリイソプロピルシラン) 2mlと混合し、次に真空下に濃縮して標題化合物を得た。標題化合物をHPLC (勾配、30分間かけて水中25%アセトニトリル+0.1%トリフルオロ酢酸~95%アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥した (8mg、30%収率): 86%純度、MS (MALDI): C₆₃H₁₀₀N₁₄O₂₃ (M) の計算値: 1422

、測定値：1421。

【0427】

（実施例266）

C₁₅－アンホマイシン－9－（4－ヒドロキシベンジル）

実施例2の化合物C₁₅－アンホマイシン（38mg、0.029ミリモル）をDMF 2.5mlに懸濁し、次に氷酢酸70μl（pH～4－5）を添加した。DMF 1mlに予め溶解した4－ヒドロキシベンズアルデヒド（37mg、0.303ミリモル）を反応混合物に添加し、混合物を約24時間攪拌した。二等分したナトリウムシアノボロハイドライド（合計40mg、0.637ミリモル）を1時間かけて添加し、次に更に5時間攪拌した後に溶媒を真空下に除去し、標題化合物を得た。標題化合物をHPLC（勾配、30分間かけて水中25%アセトニトリル＋0.1%トリフルオロ酢酸～95%アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥した（14mg、34%収率）：99%純度、MS（MALDI）：C₆₇H₁₀₁N₁₃O₂₂（M）の計算値：1441、測定値：1440。

10

【0428】

（実施例267）

C₁₅－アンホマイシン－9－N，N－ジ－（p－ヒドロキシベンジル）

標題化合物は実施例20に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物（ジアルキル）である。標題化合物はHPLCで精製し、凍結乾燥した（4mg、9%収率）：93%純度、MS（MALDI）：C₇₄H₁₀₉N₁₃O₂₂（M）の計算値：1533、測定値：1533。

20

【0429】

（実施例268）

C₁₅－アンホマイシン－9－（N，N－ジメチルグリシン）

実施例24の化合物C₁₅－アンホマイシン－9－Sar（15mg、0.011ミリモル）およびホルムアルデヒドを実施例20に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（9.5mg、59%収率）：98%純度、MS（MALDI）：C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₁（M）の計算値：1406、測定値：1405。

【0430】

（実施例269）

CH₃－（CH₂）₉－SO₂－GLY－アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン－9－Fmoc（30mg、0.022ミリモル）を実施例3の方法に記載の通りN－t－ブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体を不活性雰囲気下DMF 10mlに溶解した。デカンスルホニルクロリド（13.7mg、0.044ミリモル）を添加し、混合物を一夜攪拌し、得られた標題化合物をHPLC（勾配、30分間かけて水中25%アセトニトリル＋0.1%トリフルオロ酢酸～95%アセトニトリル）により精製し、凍結乾燥した（5mg）：89%純度、MS（MALDI）：C₅₇H₁₉₂N₁₄O₂₂S（M）の計算値：1357、測定値：1357。

30

40

【0431】

（実施例270）

CH₃－（CH₂）₁₅－SO₂－PHE－アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン－9－Fmoc（30mg、0.022ミリモル）をN－t－ブトキシカルボニルフェニルアラニンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程においてこの精製された中間体を実施例99の方法に記載の通りペンタデカンスルホニルクロリドとカップリングさせ、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した（7mg、21%収率）：91%純度、MS（MALDI）：C₇₀H₁₁₀N₁₄O₂₂S（M）の計算値：1532、測定値：1532。

50

【0432】

(実施例271)

アンホマイシン-9-(N-FMOC-GLY)の製造

アンホマイシン-9-(N-Fmoc-Glycyl)複合体(1.25g、上記した通り醗酵により製造)をリン酸アンモニウム緩衝液(0.2M、pH7.2)に溶解し、可溶化デアシラーゼ酵素1250mlと合わせ、9日間28℃でインキュベート内においた。生成物を硫酸アンモニウム438gと合わせ、1N塩酸でpH3.5に調整し、次に濾過して沈殿した生成物を除去した。沈殿を1-ブタノール約170mlおよび水170mlと合わせ、水相を廃棄し、1-ブタノール相を水ですすいだ。次に1-ブタノール相を水と混合し、pH5.0に合わせた。1-ブタノール相の抽出を反復し、合わせた水相を真空下に蒸発させ、残存ブタノールを除去した。残存する水相を凍結乾燥して白色粉末として粗生成物500mgを得た。粗製のアンホマイシン-9-(N-Fmoc-グリシン)(400mg)をpH6.6のリン酸ナトリウム緩衝液10mlに溶解し、0.45ミクロンのPVDFメンブレンを通して濾過した。濾液をDelta-Pak C18ラジアルパックカラム(2.5x21cm、Waters Corp.)に注入した。生成物はアセトニトリル修飾リン酸ナトリウム緩衝液の溶離剤(室温で5ml/分の流量で120分に渡り22~28%アセトニトリル)を用いて溶離した。生成物含有画分(分析用HPLCで測定)をあわせ、次にアセトニトリルを真空下に蒸発させた。蒸発した試料をEnvichrom-P樹脂(Supelco)に吸着させることにより脱塩し、樹脂は蒸留水8mlですすぎ、生成物は60%アセトニトリル20mlを用いて樹脂から脱離させた。アセトニトリルを真空下に蒸発させ、残存する生成物の溶液を凍結乾燥して標題化合物107mgを得た(HPLCによれば95%純度、215nmにおけるUV面積)。

【0433】

(実施例272)

アンホマイシン-9-(N-FMOC-SAR)の製造

アンホマイシン-9-(N-Fmoc-サルコシル)複合体(2g)を実施例271に記載の通り3日間インキュベートした後に変換して標題化合物を得た(911mg)。

【0434】

(実施例273)

アンホマイシン-9-(N-FMOC-β-ALA)の製造

アンホマイシン-9-(N-Fmoc-β-アラニン)複合体(2g)を実施例271に記載の通り3日間インキュベートした後に変換して標題化合物を得た(1267mg)。

【0435】

(実施例274)

p-(N-ドデカノイルアミノ)-安息香酸の製造

4-アミノ安息香酸(0.94g、6.85ミリモル)をピリジン5mlに溶解し、ドデカノイルクロリド(1.58ml、6.85ミリモル)を添加した。混合物を4時間室温で攪拌した。水(50ml)で希釈して生成物を沈殿させ、濾過し、乾燥して標題化合物1.96gを得た。

【0436】

(実施例275)

N-ドデカアミドグリシンの製造

グリシン(0.40g、5.25ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミン0.91ml(5.25ミリモル)をDMF4mlおよび水6mlに溶解した。テトラヒドロフランml中のドデシルイソシアネート(0.72ml、3.0ミリモル)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水(40ml)を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで2回洗浄した。水相を6N塩酸で酸性化し、得られた沈殿を濾過し、次に乾燥して標題化合物575mgを得た。

【0437】

(実施例 276)

p-ードデシルオキシベンゾイルグリシンの製造

テトラヒドロフラン 4 ml 中の 4-ードデシルオキシ安息香酸 (0.47 g、1.53 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン 0.27 ml (1.55 ミリモル) の溶液に、フルオロ-N, N, N, N-テトラメチルホラミジニウムヘキサフルオロホスフェート (0.41 g、1.54 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。この混合物に、テトラヒドロフラン 5 ml および塩化メチレン 5 ml 中の塩酸グリシンエチルエステル (0.45 g、3.2 ミリモル) および DIEA (0.53 ml、3.04 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を室温で数時間攪拌し、次に 1 N 塩酸 50 ml で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上に乾燥した。真空下に蒸発させ、ヘキサンで磨砕し、生成物 (0.44 g) を得た。生成物をメタノール 10 ml およびテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム 3 ml で処理し、次に室温で 1 時間攪拌した。数分後、粘稠な沈殿が形成した。混合物を水 (20 ml) で希釈し、次に 40 °C に加温して均質にした。混合物を 1 N 塩酸 5 ml で酸性化し、沈殿を濾過し、乾燥し、標題化合物 0.34 g を得た。

10

【0438】

(実施例 277)

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{アンホマイシン} - 9 - \text{GLY} - \text{LYS}$

実施例 253 の化合物 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{アンホマイシン}$ (50 mg) およびスクシンイミド活性化 N-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)リジニル)グリシン (58 mg、実施例 1 に記載の通り製造) を実施例 3 に記載した方法において使用し、標題化合物を得た (16 mg、28 % 収率) : 80 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{68}\text{H}_{113}\text{N}_{17}\text{O}_2$ (M) の計算値 : 1521、測定値 : 1520。

20

【0439】

(実施例 278)

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{アンホマイシン} - 9 - (\beta - \text{ALA})$

実施例 253 の化合物 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{アンホマイシン}$ (30 mg) および N-(tert-ブトキシカルボニル)β-アラニンを実施例 3 に記載した方法において使用し、標題化合物を得た (8 mg、25 % 収率) : 70 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{63}\text{H}_{103}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1407、測定値 : 1406。

30

【0440】

(実施例 279)

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{アンホマイシン} - 9 - \text{GLY}$

実施例 253 の化合物 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{アンホマイシン}$ (40 mg) および N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンを実施例 3 に記載した方法において使用し、標題化合物を得た (8 mg、31 % 収率) : 74 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{62}\text{H}_{101}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1393、測定値 : 1392。

【0441】

(実施例 280)

$\text{C}_{12} - \text{PABA} - \text{アンホマイシン} - 9 - (\beta - \text{ALA})$

実施例 85 の化合物 $\text{C}_{12} - \text{p-アミノベンゾイル} - \text{アンホマイシン}$ (80 mg) および N-(tert-ブトキシカルボニル)β-アラニンを実施例 3 に記載した方法において使用し、標題化合物を得た (4 mg、4 % 収率) : 73 % 純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{67}\text{H}_{101}\text{N}_{15}\text{O}_{22}$ (M) の計算値 : 1469、測定値 : 1468。

40

【0442】

(実施例 281)

$\text{C}_{16} - (\text{p-APA}) - \text{アンホマイシン}$

第 1 工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (40 mg) を実施例 3 の方法に記載の通り 4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られ

50

た中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびヘキサデカン酸を実施例2に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7.4mg、17%収率):83%純度、MS(MALDI): $C_{69}H_{106}N_{14}O_{21}S$ (M)の計算値:1468、測定値:1467。

【0443】

(実施例282)

C_8 -PABA-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(45mg)を実施例3の方法に記載の通りp-N-tertブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りオクタノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(13.3mg、28%収率):70%純度、MS(MALDI): $C_{60}H_{88}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1341、測定値:1340。

【0444】

(実施例283)

C_{10} -PABA-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(45mg)を実施例3の方法に記載の通りp-N-tertブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(7.8mg、16%収率):91.4%純度、MS(MALDI): $C_{62}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1369、測定値:1368。

【0445】

(実施例284)

C_{11} -PABA-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(25mg)を実施例3の方法に記載の通りp-N-tertブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りウンデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(1.7mg、6%収率):93%純度、MS(MALDI): $C_{63}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1384、測定値:1382。

【0446】

(実施例285)

C_{13} -PABA-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(45mg)を実施例3の方法に記載の通りp-N-tertブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りトリデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(2mg、4%収率):75%純度、MS(MALDI): $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1412、測定値:1411。

【0447】

(実施例286)

$CH_3-(CH_2)_{10}-NH-C(=O)-(\beta-ALA)$ -アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例3の方法に記載の通りN-tertブトキシカルボニルβ-アラニンとカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りウンデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た(7mg、23%収率):91%純度、MS(MALDI): $C_{60}H_{97}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値:1365、測定値:1364。

【0448】

(実施例287)

$CH_3-(CH_2)_{15}-NH-C(=O)-(p-フェニルアセチル)$ -アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(47mg)を実施例3の方法に記載

載の通り p-N-t-ブトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りヘキサデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (6.3 mg、12%収率) : 90%純度、MS (MALDI) : $C_{70}H_{109}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1497、測定値 : 1495。

【0449】

(実施例288)

$CH_3 - (CH_2)_7 - NH - C(=O) - (p\text{-フェニルアセチル}) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (47 mg) を実施例3の方法に記載の通り p-N-t-ブトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りオクタニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (6.3 mg、24%収率) : 84%純度、MS (MALDI) : $C_{62}H_{93}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1384、測定値 : 1383。

【0450】

(実施例289)

$CH_3 - (CH_2)_{13} - NH - C(=O) - (p\text{-フェニルアセチル}) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (47 mg) を実施例3の方法に記載の通り p-N-t-ブトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りテトラデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (4.3 mg、8%収率) : 81%純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1469、測定値 : 1467。

【0451】

(実施例290)

$CH_3 - (CH_2)_{10} - NH - C(=O) - (p\text{-フェニルアセチル}) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (47 mg) を実施例3の方法に記載の通り p-N-t-ブトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りウンデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (5.4 mg、11%収率) : 79%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1427、測定値 : 1425。

【0452】

(実施例291)

$CH_3 - (CH_2)_{13} - NH - C(=O) - (GABA) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (40 mg) を実施例3の方法に記載の通り N-t-ブトキシカルボニル-γ-アミノ酪酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りテトラデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (3 mg、7.4%収率) : 95%純度、MS (MALDI) : $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1421、測定値 : 1422。

【0453】

(実施例292)

$CH_3 - (CH_2)_{13} - NH - C(=O) - (m\text{-フェニルアセチル}) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (75 mg) を実施例3の方法に記載の通り m-N-t-ブトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工

10

20

30

40

50

程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りテトラデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た(3.8mg、5%収率):90%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値:1469、測定値:1469。

【0454】

(実施例293)

C_{10} -(m-アミノベンゾイル)-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(47mg)を実施例3の方法に記載の通りm-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(8.6mg、19.2%収率):86.8%純度、MS(MALDI): $C_{62}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1369、測定値:1370。

10

【0455】

(実施例294)

C_{10} -(m-アミノベンゾイル)-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(47mg)を実施例3の方法に記載の通りm-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りウンデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(12.1mg、26.7%収率):85.2%純度、MS(MALDI): $C_{63}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1384、測定値:1384。

20

【0456】

(実施例295)

CH_3 -(CH_2)₁₃-NH-C(=O)-(β -ALA)-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(40mg)を実施例3の方法に記載の通りN-tert-ブトキシカルボニル- β -アラニンとカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りテトラデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た(8mg、19.7%収率):73.9%純度、MS(MALDI): $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値:1407、測定値:1408。

30

【0457】

(実施例296)

C_{12} -(m-アミノベンゾイル)-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(47mg)を実施例3の方法に記載の通りm-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りドデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(3.5mg、7.6%収率):97%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1398、測定値:1399。

【0458】

40

(実施例297)

C_{13} -(m-アミノベンゾイル)-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(47mg)を実施例3の方法に記載の通りm-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りトリデカノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(3.8mg、8.2%収率):96%純度、MS(MALDI): $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1412、測定値:1413。

【0459】

(実施例298)

50

ボロネートーピナコールエステル樹脂

Wang 樹脂 (1.38 g、0.94 meq/g、1.30 ミリモル反応性部位) を 1 時間 DCM (DCM) 中で膨潤させた。溶媒を廃棄し、ビーズを新しい DCM (5 ml) に懸濁した。このスラリーに、4-カルボキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (1 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン (20 mg) および HOBt (90 mg) を添加した。次に溶液を 20 分間攪拌し、DIPC (700 μ l、4.0 ミリモル) を未希釈で添加した。次に溶液を 24 時間室温で攪拌した。反応混合物を傾瀉し、ビーズを DMF、DMSO/H₂O、MeOH および DCM で洗浄した。樹脂の負荷量は定量的であると推定された。

【0460】

10

(実施例 299)

4'-オクチル-ビフェニル-4-カルボキシル-アンホマイシン

A 部：実施例 PRE-1476 からの樹脂結合ボロネートピナコールエステルの試料 (112 mg、0.94 ミリモル/g、0.105 ミリモル) を 30 分間 DME 中で膨潤させた。溶媒を廃棄し、新しい DME 300 μ l と交換した。このスラリーに、4-N-オクチルプロモベンゼン (100 μ l；大過剰量)、PdCl₂(dppf)-DCM (9 mg、0.0105 ミリモル) および CsCO₃ (200 μ l、2 M (水性)、0.42 ミリモル) を添加した。反応容器を密封し、3 時間 80 °C に過熱した。次に溶液を廃棄し、ビーズを H₂O、MeOH、DMF、DMSO および DCM で洗浄した。次にビーズを 1 時間 250 μ l DCM/750 μ l TFA に懸濁した。この工程からの溶液を収集し、濃縮して油状物とした。次に脂質化したビフェニルカルボン酸を MeOH から結晶化し、濾過し、冷 MeOH で洗浄し、真空下に乾燥した。

20

B 部：脂質化ビフェニルカルボン酸 (6.5 mg、0.0209 ミリモル)、HOBt (3.52 mg、0.23 ミリモル) および DIPC (3.6 μ l、0.23 ミリモル) を 200 μ l DMF 中にあわせ、1.5 時間攪拌した。この溶液に 200 μ l DMSO 中のアンホマイシン-9-Fmoc (22 mg、0.0167) および DIEA (50 μ l；大過剰量) のスラリーを添加し、反応混合物を 40 分間室温で攪拌した。この時点で溶液を Et₂O に注ぎ込み、得られた固体を遠心分離して収集した。固体を DMF 中 20% ピペリジン 1 ml 中に再溶解し、室温で 1 時間放置した後、Et₂O を添加し、得られた個体を遠心分離して収集した。固体を Et₂O で洗浄し、真空下に乾燥した。粗製の固体を RP-HPLC で精製し、生成物を凍結乾燥により単離し、標題化合物を得た (0.56 mg、2.4% 収率)：67.3% 純度、MS (MALDI)：C₆₆H₉₃N₁₃O₂₀ (M) の計算値：1389、測定値：1389。

30

【0461】

(実施例 300)

C₁₃ - (p-APA) - アンホマイシン

第 1 工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg) を実施例 3 の方法に記載の通り 4-N-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体を HPLC で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体およびトリデカン酸を実施例 2 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、6.8% 収率)：95% 純度、MS (MALDI)：C₆₆H₁₀₀N₁₄O₂₁S (M) の計算値：1426、測定値：1427。

40

【0462】

(実施例 301)

C₁₄ - (p-APA) - アンホマイシン

第 1 工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg) を実施例 3 の方法に記載の通り 4-N-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体を HPLC で精製し、凍結乾燥した。第 2 工程において、この精製された中間体およびテトラデカン酸を実施例 2 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物

50

物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(1mg、3.4%収率):93%純度、MS(MALDI): $C_{67}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1440、測定値:1441。

【0463】

(実施例302)

$CH_3-(CH_2)_{15}-NH-C(=O)-(m\text{-フェニルアセチル})\text{-アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例3の方法に記載の通りm-N-トクトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りヘキサデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た(2.4mg、7.8%収率):72%純度、MS(MALDI): $C_{70}H_{109}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値:1497、測定値:1497。

10

【0464】

(実施例303)

$C_{14}-(m\text{-APA})\text{-アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例3の方法に記載の通りm-トクトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびテトラデカン酸を実施例2に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(6.5mg、21.8%収率):74%純度、MS(MALDI): $C_{67}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1440、測定値:1441。

20

【0465】

(実施例304)

$CH_3-(CH_2)_{10}-NH-C(=O)-GABA\text{-アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(40mg)を実施例3の方法に記載の通りN-トクトキシカルボニル-γ-アミノ酪酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りウンデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た(2mg、5.1%収率):83.6%純度、MS(MALDI): $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値:1379、測定値:1380。

30

【0466】

(実施例305)

$N,N'\text{-ジ-}C_8-(m,m\text{-ジアミノベンゾイル})\text{-アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例3の方法に記載の通りm,m-N,N'-ジ-トクトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例85の方法に記載の通りオクタノイルクロリドと混合し、標題化合物を得た(3.7mg、11%収率):99.5%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{103}N_{15}O_{22}$ (M)の計算値:1483、測定値:1484。

40

【0467】

(実施例306)

$CH_3-(CH_2)_7-NH-C(=O)-(m\text{-フェニルアセチル})\text{-アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例3の方法に記載の通りm-N-トクトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りオクタニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た(4.7mg、16.4%収率):89%純度、MS(MALDI): $C_{62}H_{93}N_{15}O_{21}$ (M)の計算値:1384、測定値:13

50

85。

【0468】

(実施例307)

$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{GLY} - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (35mg) を実施例3の方法に記載の通りN-tertブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りテトラデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (13mg、36.6%収率) : 70.9%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{62}\text{H}_{101}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1393、測定値 : 1394。

10

【0469】

(実施例308)

1-ドデシル-1H-(1,2,3)-トリアゾール-4-カルボン酸

プロピオール酸 (46μl、0.7419ミリモル) および1-アジドドデカン (156.8mg、0.7419ミリモル) の混合物を14時間キャップ付きバイアル中で120℃に加熱し、白色の結晶固体として標題のトリアゾール (189.3mg、91%収率) を得た。生成物は更に精製することなく使用した。

【0470】

(実施例309)

1-ドデシル-1H-(1,2,3)-トリアゾール-4-カルボキシル-アンホマイシン

20

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (47mg) を実施例3の方法に記載の通り実施例308からの1-ドデシル-1H-(1,2,3)-トリアゾール-4-カルボン酸とカップリングさせて標題化合物を得た (1.3mg、2.9%収率) : 83%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{60}\text{H}_{94}\text{N}_{16}\text{O}_{20}$ (M) の計算値 : 1359、測定値 : 1361。

【0471】

(実施例310)

$\text{C}_{15} - (\text{m-APA}) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg) を実施例3の方法に記載の通りm-tertブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびテトラデカン酸を実施例2に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (1.1mg、3%収率) : 79%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{68}\text{H}_{104}\text{N}_{14}\text{O}_{21}$ (M) の計算値 : 1454、測定値 : 1455。

30

【0472】

(実施例311)

$\text{C}_{13} - (\text{ASP} - (\text{OME})) - \text{アンホマイシン}$

アンホマイシン-9-Fmoc (30mg) を実施例112の方法に記載の通りN-トリデカノイル-O-メチル-アスパルテートスクシンイミド-1-イルエステル (39mg) とカップリングさせて標題化合物を得た (3.7mg、12%収率) : 93%純度、MS (MALDI) : $\text{C}_{63}\text{H}_{100}\text{N}_{14}\text{O}_{23}$ (M) の計算値 : 1422、測定値 : 1421。

40

【0473】

(実施例312)

$\text{C}_{15} - (\text{p-APA}) - \text{アンホマイシン}$

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg) を実施例3の方法に記載の通り4-N-tertブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびペンタデカン酸を実施例2に記載した方法において使用し、得られた標題化合物

50

物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(1.7mg):73.9%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1454、測定値:1457。

【0474】

(実施例313)

C_{15} -(ASP-(OME))-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc(66mg)を実施例112の方法に記載の通りN-ペンタデカノイル-O-メチル-アスパルテートスクシンイミド-1-イルエステルとカップリングさせて標題化合物を得た(14.3mg):91%純度、MS(MALDI): $C_{65}H_{104}N_{14}O_{23}$ (M)の計算値:1450、測定値:1450。

【0475】

(実施例314)

C_{11} -(ASP-(OTBU))-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc(60mg)を実施例112の方法に記載の通りN-ウンデカノイル-O-tert-ブチル-アスパルテートスクシンイミド-1-イルエステルとカップリングさせて標題化合物を得た(16.6mg):85%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{102}N_{14}O_{23}$ (M)の計算値:1436、測定値:1437。

【0476】

(実施例315)

C_{13} -(ASP-(OTBU))-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc(58mg)を実施例112の方法に記載の通りN-トリデカノイル-O-tert-ブチル-アスパルテートスクシンイミド-1-イルエステルとカップリングさせて標題化合物を得た(20.5mg):93%純度、MS(MALDI): $C_{66}H_{106}N_{14}O_{23}$ (M)の計算値:1464、測定値:1465。

【0477】

(実施例316)

C_{11} -(ASP-(OME))-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc(66mg)を実施例112の方法に記載の通りN-ウンデカノイル-O-メチル-アスパルテートスクシンイミド-1-イルエステルとカップリングさせて標題化合物を得た(10.1mg):92%純度、MS(MALDI): $C_{61}H_{96}N_{14}O_{23}$ (M)の計算値:1393、測定値:1394。

【0478】

(実施例317)

C_{15} -(ASP-(OME))-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例112の方法に記載の通りN-ペンタデカノイル-O-メチル-アスパルテートスクシンイミド-1-イルエステルとカップリングさせて標題化合物を得た(15.3mg、45%収率):93%純度、MS(ESI): $C_{65}H_{104}N_{14}O_{23}$ (M)の計算値:1450、測定値:1451。

【0479】

(実施例318)

C_{15} -アンホマイシン-9-C(=O)-NH-(o-CF₃-フェニル

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(30mg、0.023ミリモル)およびo-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを実施例255に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7mg、21.9%収率):96%純度、MS(MALDI): $C_{68}H_{101}F_3N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1508、測定値:1510。

【0480】

(実施例319)

N, N'-ジ-C₆-(m, m-ジアミノベンゾイル)-アンホマイシン

第1工程において、N, N'-ジ-C₆-(m, m-ジアミノ安息香酸)を実施例274の方法に記載の通り、m, m-ジアミノ安息香酸およびヘキサノイルクロリドから製造

10

20

30

40

50

した。第2工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg) を実施例299 (B部)の方法に記載の通りN, N'-ジ-C₆-(m, m-ジアミノ安息香酸)とカップリングさせ、標題化合物を得た (8.6 mg、20%収率) : 95%純度、MS (MALDI) : C₆₄H₉₅N₁₅O₂₂ (M) の計算値 : 1427、測定値 : 1428。

【0481】

(実施例320)

N, N'-ジ-C₁₂-(m, m-ジアミノベンゾイル)-アンホマイシン

第1工程において、N, N'-ジ-C₁₂-(m, m-ジアミノ安息香酸) を実施例274の方法に記載の通り、m, m-ジアミノ安息香酸およびドデカノイルクロリドから製造した。第2工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg) を実施例299 (B部)の方法に記載の通りN, N'-ジ-C₁₂-(m, m-ジアミノ安息香酸)とカップリングさせ、標題化合物を得た (1.7 mg、4%収率) : 94%純度、MS (MALDI) : C₇₆H₁₁₉N₁₅O₂₂ (M) の計算値 : 1595、測定値 : 1596。

10

【0482】

(実施例321)

CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-(β-ALA)-アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30 mg) を実施例3の方法に記載の通りN-ト-プトキシカルボニル-β-アラニンとカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りオクタニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (5 mg、18%収率) : 89.5%純度、MS (MALDI) : C₅₇H₉₁N₁₅O₂₁ (M) の計算値 : 1322、測定値 : 1323。

20

【0483】

(実施例322)

(4-フェニルベンゾイル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例299 (B部)の方法に記載の通り4-フェニル安息香酸とカップリングさせて標題化合物を得た (8.8 mg、13%収率) : 97.6%純度、MS (MALDI) : C₅₈H₇₇N₁₃O₂₀ (M) の計算値 : 1276、測定値 : 1277。

【0484】

(実施例323)

(2-(フェニルメチル)-ベンゾイル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例299 (B部)の方法に記載の通り2-(フェニルメチル)安息香酸とカップリングさせて標題化合物を得た (15.3 mg、22%収率) : 95.7%純度、MS (MALDI) : C₅₉H₇₉N₁₃O₂₀ (M) の計算値 : 1290、測定値 : 1291。

30

【0485】

(実施例324)

N, N-ジエチル-PABA-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例299 (B部)の方法に記載の通りp-N, N-ジエチルアミノ安息香酸とカップリングさせて標題化合物を得た (15.1 mg、22%収率) : 98.4%純度、MS (MALDI) : C₅₆H₈₂N₁₄O₂₀ (M) の計算値 : 1271、測定値 : 1272。

40

【0486】

(実施例325)

(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例299 (B部)の方法に記載の通り3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸とカップリングさせて標題化合物を得た (7.9 mg、11.4%収率) : 89.2%純度、MS (MALDI) : C₅₇H₈₃N₁₃O₂₃ (M) の計算値 : 1318、測定値 : 1319。

【0487】

50

(実施例 3 2 6)

(4-*t*-ブチルベンゾイル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例 2 9 9 (B 部) の方法に記載の通り 4-*t*-ブチル安息香酸とカップリングさせて標題化合物を得た (9.2 mg、13.4% 収率) : 91.5% 純度、MS (MALDI) : $C_{56}H_{81}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1256、測定値 : 1257。

【0488】

(実施例 3 2 7)

(3-(フェノキシ)-ベンゾイル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例 2 9 9 (B 部) の方法に記載の通り 3-(フェノキシ)安息香酸とカップリングさせて標題化合物を得た (5.9 mg、8.7% 収率) : 92% 純度、MS (MALDI) : $C_{58}H_{77}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1292、測定値 : 1293。

【0489】

(実施例 3 2 8)

C_{15} -アンホマイシン-9-(D-DAP)

実施例 2 の化合物 C_{15} -アンホマイシン (27 mg、0.020 ミリモル) および (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-アミノプロピオン酸を実施例 4 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7 mg、12% 収率) : 88.5% 純度、MS (MALDI) : $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1407、測定値 : 1407。

【0490】

(実施例 3 2 9)

$CH_3-(CH_2)_{13}-NH-C(=O)$ -アンホマイシンの β 異性体

標題化合物は実施例 2 5 3 に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物 (即ち β 異性体はアンホマイシンコアペプチドを指す) である。MS および HPLC 分析を用いて同定した標題化合物は HPLC で精製し、凍結乾燥した (4 mg、1.6% 収率) : 97.5% 純度、MS (MALDI) : $C_{60}H_{98}N_{14}O_{20}$ (M) の計算値 : 1336、測定値 : 1336。

【0491】

(実施例 3 3 0)

$CH_3-(CH_2)_{10}-NH-C(=O)-(GABA)$ -アンホマイシンの β 異性体

標題化合物は実施例 3 0 4 に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物 (即ち β 異性体はアンホマイシンコアペプチドを指す) である。MS および HPLC 分析を用いて同定した標題化合物は HPLC で精製し、凍結乾燥した (2 mg、5% 収率) : 99.9% 純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1379、測定値 : 1379。

【0492】

(実施例 3 3 1)

LYS-GLY-アンホマイシン-9- C_{15}

第 1 工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (70 mg) を実施例 2 9 9 (B 部) の方法に記載の通り Boc-Lys (Boc)-Gly (Chem Impex) とカップリングさせて Boc-Lys (Boc)-Gly-アンホマイシンを得た。第 2 工程において、ペンタデカン酸を実施例 2 9 9 (B 部) の方法に記載の通り Boc-Lys (Boc)-Gly-アンホマイシンにカップリングさせて Boc-Lys (Boc)-Gly-アンホマイシン-9- C_{15} を得た。この生成物を標準的条件下 (4 N 塩酸/ジオキサン) に脱保護し、実施例 2 9 9 (B 部) の方法に記載の通り後処理した後に標題化合物を得た (14 mg、17.5% 収率) : 90% 純度、MS (MALDI) : $C_{68}H_{11}$

10

20

30

40

50

${}^2\text{N}_{16}\text{O}_{22}$ (M) の計算値：1506、測定値：1507。

【0493】

(実施例332)

L Y S - G L Y - アンホマイシン - 9 - C₁₃

第1工程において、アンホマイシン - 9 - Fmoc (70mg) を Boc - Lys (Boc) - Gly とカップリングさせ、その後第2工程においてトリデカン酸とカップリングさせ、最後に実施例331の方法に記載の通り脱保護して標題化合物を得た (11mg、17.8%収率)：89%純度、MS (MALDI)：C₆₆H₁₀₈N₁₆O₂₂ (M) の計算値：1478、測定値：1479。

【0494】

(実施例333)

(11 - (フェノキシ)ウンデカノイル) - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - Fmoc (100mg) を実施例299 (B部) の方法に記載の通り11 - (フェノキシ)ウンデカン酸とカップリングさせて標題化合物を得た (33.7mg、36.8%収率)：94%純度、MS (MALDI)：C₆₂H₉₃N₁₃O₂₁ (M) の計算値：1356、測定値：1357。

【0495】

(実施例334)

N - C₁₂ - ((1S, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシルカルボン酸)

第1工程において、4 - アミノシクロヘキシルカルボン酸 (1.12ml) を DMF (5ml) に溶解し、DIEA (0.824ml) を添加し、次に混合物を0℃に冷却した。ドデカノイルクロリド (3.64ml) を添加し、混合物を1.5時間攪拌した。混合物をEtOAc中に抽出し、HCl (1M (水性)) で3回洗浄し、その後NaCl (飽和) で4回洗浄し、MgSO₄ 上に乾燥した。得られた固体を熱ヘキサンで磨砕し、次に濾過し、ヘキサンで洗浄することにより得られた小型針状血漿を更に精製または特性化することなくその後利用した。

【0496】

(実施例335)

C₁₂ - ((1S, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシルカルボニル) - アンホマイシン

第1工程においてN - C₁₂ - ((1S, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシルカルボン酸) を実施例334の方法に記載の通りドデカノイルクロリドおよび(1S, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシルカルボン酸から製造した。第2工程において、アンホマイシン - 9 - Fmoc (100mg) を実施例299 (B部) の方法に記載の通りN - C₁₂ - ((1S, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシルカルボン酸とカップリングさせて標題化合物を得た (16mg、21.5%収率)：76.7%純度、MS (MALDI)：C₆₄H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) の計算値：1404、測定値：1405。

【0497】

(実施例336)

(2 - ドデカノイルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸

第1工程において、(2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを実施例334の方法に記載の通りドデカノイルクロリドとカップリングさせて粗製の固体として(2 - ドデカノイルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得た。第2工程において、(2 - ドデカノイルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルの粗製の固体をTHF/H₂O中のLiOH (2倍過剰) を用いて脱保護し、粗製の固体として得られた標題化合物を更に精製または特性化することなく直接使用した。

【0498】

(実施例337)

(2 - ドデカノイルアミノ - チアゾール - 4 - イル) アセチル - アンホマイシン

アンホマイシン - 9 - Fmoc (100mg) を実施例299 (B部) の方法に記載の通り(2 - ドデカノイルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸 (実施例336で製造し

10

20

30

40

50

た粗製の固体)とカップリングさせて標題化合物を得た(8.1mg、9.2%収率): 89%純度、MS(MALDI): $C_{64}H_{99}N_{15}O_{21}S$ (M)の計算値: 1447、測定値: 1448。

【0499】

(実施例338)

8-ドデシルオキシキノリン-2-カルボン酸

第1工程において、ドデシルブロミド(767μL、3.2ミリモル)、NaI(478mg、3.2ミリモル)およびNaH(76mg、3.2ミリモル)をDMF(乾燥、10ml)中で攪拌している8-ヒドロキシキノリン-2-カルボン酸メチルエステル(2.11ミリモル)の溶液に添加し、そして赤色の反応混合物を一夜攪拌した。ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去して得られた粗製の物質をDCM中に回収し、水で洗淨し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過した。得られた溶液を蒸発乾固し、所望の中間体である8-ドデシルオキシキノリン-2-カルボン酸メチルエステルをHPLC(アイソクラティック、75%アセトニトリル、25%水)により収量169mg(約14%収率)で得た。この中間体を次に実施例336の方法において記載したとおりTHF/ H_2O 中LiOHで脱保護し、得られた標題化合物を更に精製や特性化することなく利用した。

10

【0500】

(実施例339)

(8-ドデシルオキシキノリン-2-カルボニル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc(30mg)を実施例2の方法に記載の通り8-ドデシルオキシキノリン-2-カルボン酸(実施例338で製造)とカップリングさせて標題化合物を得た(24.5mg、37%収率): 95%純度、MS(MALDI): $C_{67}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値: 1436、測定値: 1437。

20

【0501】

(実施例340)

(8-ドデシルオキシキノリン-2-カルボニル)-アンホマイシンのβ異性体

標題化合物は実施例339に記載の方法を用いて得られたものであり、その反応の二次生成物(即ちβ異性体はアンホマイシンコアペプチドを指す)である。MSおよび分析用HPLC分析を用いて同定した標題化合物はHPLCで精製し、凍結乾燥した(7.1mg、11%収率): 95%純度、MS(MALDI): $C_{67}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値: 1436、測定値: 1437。

30

【0502】

(実施例341)

C_{15} -アンホマイシン-9-PHE

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(57mg、0.043ミリモル)およびスクシニミド活性化N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアミンを実施例3に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(57mg、5.5%収率): 85.5%純度、MS(MALDI): $C_{69}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値: 1468、測定値: 1470。

40

【0503】

(実施例342)

C_{15} -アンホマイシン-9- C_{15}

実施例2の化合物 C_{15} -アンホマイシン(57mg、0.0438ミリモル)およびペンタデカン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(2mg、3.6%収率): 87.7%純度、MS(MALDI): $C_{75}H_{125}N_{13}O_{21}$ (M)の計算値: 1545、測定値: 1547。

【0504】

(実施例343)

C_{15} -アンホマイシン-9-([2-(2-メトキシエトキシ)-エトキシ] -ア

50

セチル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (40 mg、0.031 ミリモル) および [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - 酢酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (3 mg、7.9 % 収率) : 87 % 純度、MS (MALDI) : $C_{67}H_{109}N_{13}O_{24}$ (M) の計算値 : 1481、測定値 : 1484。

【0505】

(実施例 344)

C_{10} - SAR - アンホマイシン

第 1 工程において N - デカノイルサルコシンスクシンイミド - 1 - イルエステルを実施例 274 の方法に記載の通りデカノイルクロリドおよびサルコシンから製造し、実施例 1 に記載の通りスクシンイミジルエステルに変換した。第 2 工程において、アンホマイシン - 9 - Fmoc (25 mg) を実施例 3 の方法に記載の通り N - デカノイルサルコシンスクシンイミド - 1 - イルエステルとカップリングさせ、標題化合物を得た (11 mg、42.3 % 収率) : 99.1 % 純度、MS (MALDI) : $C_{58}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1321、測定値 : 1323。

【0506】

(実施例 345)

C_{14} - SAR - アンホマイシン

第 1 工程において N - テトラデカノイルサルコシンスクシンイミド - 1 - イルエステルを実施例 274 の方法に記載の通りテトラデカノイルクロリドおよびサルコシンから製造し、実施例 1 に記載の通りスクシンイミジルエステルに変換した。第 2 工程において、アンホマイシン - 9 - Fmoc (40 mg) を実施例 3 の方法に記載の通り N - テトラデカノイルサルコシンスクシンイミド - 1 - イルエステルとカップリングさせ、標題化合物を得た (1 mg、2.4 % 収率) : 80.9 % 純度、MS (MALDI) : $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1378、測定値 : 1380。

【0507】

(実施例 346)

C_8 - SAR - アンホマイシン

第 1 工程において N - オクタノイルサルコシンスクシンイミド - 1 - イルエステルを実施例 274 の方法に記載の通りデカノイルクロリドおよびサルコシンから製造し、実施例 1 に記載の通りスクシンイミジルエステルに変換した。第 2 工程において、アンホマイシン - 9 - Fmoc (40 mg) を実施例 3 の方法に記載の通り N - オクタノイルサルコシンスクシンイミド - 1 - イルエステルとカップリングさせ、標題化合物を得た (1.9 mg、3.1 % 収率) : 98.2 % 純度、MS (MALDI) : $C_{56}H_{88}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1293、測定値 : 1295。

【0508】

(実施例 347)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - C_{12}

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および ドデカン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7.3 mg、27 % 収率) : 87.8 % 純度、MS (MALDI) : $C_{72}H_{119}N_{13}O_{21}$ (M) の計算値 : 1503、測定値 : 1505。

【0509】

(実施例 348)

C_{15} - アンホマイシン - 9 - (11 - フェノキシウンデカノイル)

実施例 2 の化合物 C_{15} - アンホマイシン (25 mg、0.019 ミリモル) および 11 - フェノキシウンデカン酸を実施例 201 に記載した方法において使用し、得られた標題化合物を HPLC で精製し、凍結乾燥した (7.9 mg、27 % 収率) : 75.2 % 純度、MS (MALDI) : $C_{77}H_{121}N_{13}O_{22}$ (M) の計算値 : 1581、測定

値：1583。

【0510】

(実施例349)

C₁₅-アンホマイシン-9-(3-フラン-2-イル-アクリロイル)

実施例2の化合物C₁₅-アンホマイシン(25mg、0.019ミリモル)および3-フラン-2-イル-アクリル酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(13mg、48.1%収率)：94%純度、MS(MALDI)：C₆₇H₁₀₁N₁₃O₂₂(M)の計算値：1441、測定値：1442。

【0511】

(実施例350)

C₁₅-アンホマイシン-9-(3-(ベンゼンスルホニル)プロピオノイル)

実施例2の化合物C₁₅-アンホマイシン(26mg、0.020ミリモル)および3-(ベンゼンスルホニル)プロピオン酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(7.3mg、27%収率)：92.6%純度、MS(MALDI)：C₆₉H₁₀₅N₁₃O₂₃(M)の計算値：1517、測定値：1519。

【0512】

(実施例351)

C₁₅-アンホマイシン-9-(4-(ピレン-2-イル)ブチロイル)

実施例2の化合物C₁₅-アンホマイシン(26mg、0.020ミリモル)および4-(ピレン-2-イル)酪酸を実施例201に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(9.3mg、12.2%収率)：90.4%純度、MS(MALDI)：C₈₀H₁₁₁N₁₃O₂₁(M)の計算値：1591、測定値：1591。

【0513】

(実施例352)

C₁₅-アンホマイシン-9-SUC

実施例2の化合物C₁₅-アンホマイシン(38mg)および無水コハク酸(30mg)をDMFに溶解し、次にDIPEA(1等量)を添加し、混合物を一夜振とうした。この反応の後処理によりHPLCおよび凍結乾燥後に標題化合物が得られた(6mg、14.6%収率)：99.1%純度、MS(MALDI)：C₆₄H₁₀₁N₁₃O₂₃(M)の計算値：1421、測定値：1423。

【0514】

(実施例353)

C₁₅-アンホマイシン-9-PRO-LYS

実施例2の化合物C₁₅-アンホマイシン(24mg、0.018ミリモル)を実施例3の方法に記載の通りスクシンイミド活性化(α -N-Fmoc- ϵ -N'-t-ブトキシカルボニルリジル)プロリンとカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥し、次に実施例2に記載の通りピペリジンで脱保護(脱保護および単離/精製の工程のみを使用)し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した(6.1mg、22.6%収率)：88.9%純度、MS(MALDI)：C₇₁H₁₁₆N₁₆O₂₂(M)の計算値：1546、測定値：1548。

【0515】

(実施例354)

BOC-アンホマイシン

化合物アンホマイシン-9-Fmoc(151.2mg、0.11ミリモル)を水(5ml)に溶解し、NaOH(1M)を用いてpHを約12に調整しながら0℃(アイスバス中)で攪拌した。アセトニトリル中に溶解したジ-*t*-ブチルジカーボネート(185.6mg)を0℃で攪拌しながら添加し、そして、得られた混合物を反応が終了するまで

10

20

30

40

50

(一夜) 攪拌した。次にDMF中ピペリジン(20% v/v)を添加することによりDab⁹位におけるFmoc基を除去し、実施例2の方法に記載の通り標題化合物を製造した(脱保護および単離/精製の工程のみを使用)。得られた生成物は直接使用した。

【0516】

(実施例355)

アンホマイシン-9-(β-ALA)

Boc-アンホマイシン(20mg、実施例354に記載の通り製造)を実施例3の方法に記載の通りBoc-β-Ala-OSu(Bachem AG, Switzerland)とカップリングさせ、標題化合物を得た(9.2mg、16.4%収率): 94.1%純度、MS(MALDI): C₄₈H₇₄N₁₄O₂₀(M)の計算値: 1167、測定値: 1169。 10

【0517】

(実施例356)

アンホマイシン-9-SAR

Boc-アンホマイシン(20mg、実施例354に記載の通り製造)を実施例3の方法に記載の通りBoc-サルコシン-OSu(Bachem AG, Switzerland)とカップリングさせ、標題化合物を得た(11.3mg、57.9%収率): 81.5%純度、MS(MALDI): C₄₈H₇₄N₁₄O₂₀(M)の計算値: 1167、測定値: 1169。 20

【0518】

(実施例357)

GLY-アンホマイシン-9-Fmoc

アンホマイシン-9-Fmoc(176.5mg、0.134ミリモル)を実施例3の方法において記載する通りスクシンイミド活性化N-tert-ブトキシカルボニルグリシンとカップリングさせて得られた標題化合物(160.2mg)を更に精製または特性化することなくその後の反応に直接使用した。

【0519】

(実施例358)

C₆-GLY-アンホマイシン-9-Fmoc

実施例357の通り製造したGly-アンホマイシン-9-Fmoc(25mg、0.018ミリモル)を実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化n-ヘキサン酸とカップリングさせ、標題化合物を得た(7.9mg、31.7%収率): 83.9%純度、MS(MALDI): C₅₃H₈₂N₁₄O₂₁(M)の計算値: 1251、測定値: 1253。 30

【0520】

(実施例359)

C₈-GLY-アンホマイシン-9-Fmoc

実施例357の通り製造したGly-アンホマイシン-9-Fmoc(25mg、0.018ミリモル)を実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化n-オクタン酸とカップリングさせ、標題化合物を得た(3.7mg、16.1%収率): 82%純度、MS(MALDI): C₅₅H₈₆N₁₄O₂₁(M)の計算値: 1279、測定値: 1281。 40

【0521】

(実施例360)

C₁₀-GLY-アンホマイシン-9-Fmoc

実施例357の通り製造したGly-アンホマイシン-9-Fmoc(25mg、0.018ミリモル)を実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化n-デカン酸とカップリングさせ、標題化合物を得た(8.7mg、37.8%収率): 91.7%純度、MS(MALDI): C₅₇H₉₀N₁₄O₂₁(M)の計算値: 1307、測定値: 1309。 50

【0522】

(実施例361)

 C_8 - (m-APA) - アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg) を実施例3の方法に記載の通りm-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸とカップリングさせた。得られた中間体をHPLCで精製し、凍結乾燥した。第2工程において、この精製された中間体およびオクタン酸を実施例2に記載した方法において使用し、得られた標題化合物をHPLCで精製し、凍結乾燥した (6.9mg、18%収率) : 72%純度、MS (MALDI) : $C_{61}H_{90}N_{14}O_{21}$ (M) の計算値 : 1355、測定値 : 1357。

【0523】

10

(実施例362)

 CH_3 - (CH₂)₁₀ - NH - C(=O) - (m-フェニルアセチル) - アンホマイシン

第1工程において、アンホマイシン-9-Fmoc (30mg) を実施例3の方法に記載の通りm-N-tert-ブトキシカルボニル-フェニル酢酸とカップリングさせた。第2工程において、第1工程からのこの中間体を実施例3の方法に記載の通りウンデカニルイソシアネートと混合し、標題化合物を得た (2.3mg、1.5%収率) : 82%純度、MS (MALDI) : $C_{65}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) の計算値 : 1427、測定値 : 1429。

【0524】

20

(実施例363)

1-アダマンタン-C(=O)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmoc を実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化アダマンタン-1-カルボン酸とカップリングさせ標題化合物を得た (4.1mg) : 90%純度、MS (FAB) : $C_{56}H_{83}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1258、測定値 : 1259。

【0525】

(実施例364)

(10-メチル-ウンデカ-2-エノイル) - アンホマイシン

アンホマイシン複合体はStreptomyces・カヌスの醗酵により製造し、その後液体クロマトグラフィー (LC) およびMSに付し、標題化合物と同定した。アンホマイシン複合体において同定後、標題化合物をHPLCで精製し、誘導体リポペプチド抗生物質の製造のために直接使用した (2.0mg) : 98%純度、MS (FAB) : $C_{57}H_{89}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1276、測定値 : 1277。

30

【0526】

(実施例365)

(10-メチル-ドデカ-2-エノイル) - アンホマイシン

アンホマイシン複合体は実施例364に記載の通り製造して分析した。標題化合物をHPLCで精製し、誘導体リポペプチド抗生物質の製造のために直接使用した (11.0mg) : 97%純度、MS (FAB) : $C_{58}H_{91}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1290、測定値 : 1291。

40

【0527】

(実施例366)

(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル) - アスパルトシン

アスパルトシン複合体はStreptomyces・グリセウスの醗酵により製造し、実施例364に記載の通り分析した。標題化合物をHPLCで精製し、誘導体リポペプチド抗生物質の製造のために直接使用した (10.0mg) : 96%純度、MS (MALDI) : $C_{60}H_{95}N_{13}O_{20}$ (M) の計算値 : 1319、測定値 : 1319。

【0528】

(実施例367)

50

(10-メチルードデカ-2-エノイル)-アンホマイシン-9-GLY

実施例365で製造した化合物(10-メチルードデカ-2-エノイル)-アンホマイシンを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化Fmoc-グリシンとカップリングさせ標題化合物を得た(10.5mg):84%純度、MS(FAB): $C_{60}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1347、測定値:1348。

【0529】

(実施例368)

(10-メチルードデカ-2-エノイル)-アンホマイシン-9-SAR

実施例365で製造した化合物(10-メチルードデカ-2-エノイル)-アンホマイシンを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化Fmoc-サルコシンとカップリングさせ標題化合物を得た(10.6mg):89%純度、MS(FAB): $C_{61}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1362、測定値:1362。

10

【0530】

(実施例369)

(10-メチルードデカ-2-エノイル)-アンホマイシン-9-(β-ALA)

実施例365で製造した化合物(10-メチルードデカ-2-エノイル)-アンホマイシンを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化Fmoc-β-アラニンとカップリングさせ標題化合物を得た(10.9mg):86%純度、MS(FAB): $C_{61}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1362、測定値:1362。

【0531】

20

(実施例370)

(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル)-アスパルトシン-9-GLY

実施例366で製造した化合物(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル)-アスパルトシンを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化Fmoc-グリシンとカップリングさせ標題化合物を得た(10.5mg):80%純度、MS(FAB): $C_{62}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1376、測定値:1376。

【0532】

(実施例371)

(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル)-アスパルトシン-9-SAR

実施例365で製造した化合物(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル)-アスパルトシンを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化Fmoc-サルコシンとカップリングさせ標題化合物を得た(11.6mg):91%純度、MS(FAB): $C_{63}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1390、測定値:1390。

30

【0533】

(実施例372)

(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル)-アスパルトシン-9-(β-ALA)

実施例365で製造した化合物(12-メチル-テトラデカ-2-エノイル)-アスパルトシンを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化Fmoc-β-アラニンとカップリングさせ標題化合物を得た(11.8mg):91%純度、MS(FAB): $C_{63}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1390、測定値:1390。

40

【0534】

(実施例373)

(12-アセチルアミノドデカノイル)-アンホマイシン

アンホマイシン-9-Fmocを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化12-アセチルアミノドデカン酸とカップリングさせ標題化合物を得た(11mg):78%純度、MS(FAB): $C_{59}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M)の計算値:1335、測定値:1336。

【0535】

(実施例374)

(12-アミノドデコイル)-アンホマイシン

50

アンホマイシン-9-Fmocを実施例2の方法に記載の通りスクシンイミド活性化N-Fmoc-12-アミノドデカン酸とカップリングさせ標題化合物を得た(5mg): 84%純度、MS(FAB): C₅₇H₉₂N₁₄O₂₀(M)の計算値: 1293、測定値: 1293。

【0536】

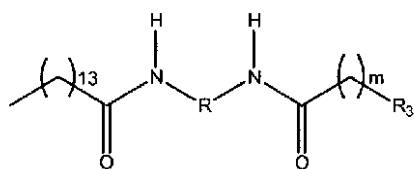
(実施例375)

本明細書に記載した抗生物質リポペプチド誘導体のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について以下の通り試験した。本明細書の抗生物質リポペプチド誘導体の最小阻害濃度(MIC)はNCCLSガイドラインM7-A6(2003)を用いたが、被験化合物を希釈するために倍々連続希釈を用いるという多少の変更を加えた。ブロス相マイクロ希釈法を用いた。18~24時間血液寒天プレートから単離したStaphylococcus aureus(MSSA)のコロニーを用いて0.625mMカルシウム添加カチオン調整Mueller-Hintonブロス(CAMHB)に接種した。96穴プレート中、10⁵コロニー形成単位(CFU)/ml培地を有する細菌懸濁液90μlの容量を本発明の各化合物の漸増濃度の10μlに添加した(各隣接ウェルで濃度が倍加されるように約0.125μg/ml~約64μg/mlの範囲)。培地のみを含有する陰性コントロールおよび培地のみとともに細菌を含有する陽性生育コントロールも使用した。MICは24時間約37℃でプレートをインキュベートした後に測定した。本発明の数種の抗生物質リポペプチド誘導体の活性は表1~16に示す通りである。MICは細菌の生育を完全に阻害する被験抗生物質化合物の最低濃度として記録した。しかしながら、ある範囲のMICは複数回試験された化合物についてある範囲の活性を示す。全てのMICの値の単位はμg/mlであり、天然のアンホマイシン複合体は上記したとおり培養されたMSSAに対して約1.4μg/mlのMICを有する。表1~16において、Rはβ異性体、アンヒドロ、ジアンヒドロまたはこれらの何れかの組み合わせの形態であることができるアンホマイシンまたはアスパルトシンのコア環状ペプチドである。当業者の知る通り、表1~16の各々の構造において示した1位の環外アミノ酸のアミノ基およびDab⁹のアミノ基はコア環状ペプチドへの置換基の結合部位を単に説明しているのみであり、ヒドラジノ基の場合のように中断されてはならない(即ち便宜上であるが表示したアミノ基は実際に本明細書に記載する通り構造Rの一部である)。更にまた、当業者の知る通り、表1~16に示す構造および置換基の種々の組み合わせから誘導された個々の化合物、または化合物の群は、各化合物または化合物の群が個々に示される場合と同様の程度まで本出願により開示されるものである。

【0537】

【表 1】

表 1.



化合物番号	m	R ₃	MIC
3	1	-NH ₂	0.25-2
147	2	-NH ₂	0.25-1
22	3	-NH ₂	1-2
25	5	-NH ₂	1
34	11	-NH ₂	32-64
207	2	-CH ₃	16
201	4	-CH ₃	32
205	6	-CH ₃	16
220	8	-CH ₃	2
347	10	-CH ₃	>64
342	13	-CH ₃	>64
348	9	-O-フェニル	>64

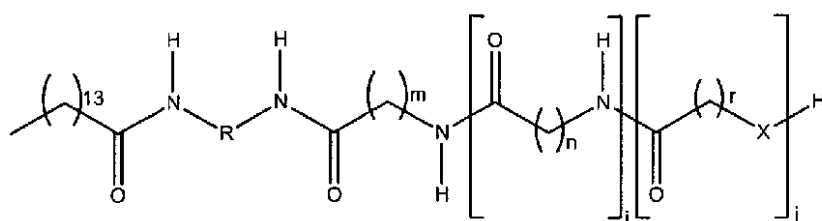
10

20

【0 5 3 8】

【表 2】

表 2.



30

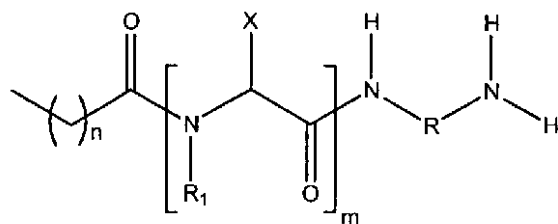
化合物番号	m	i	n	j	r	X	MIC
33	1	1	1	1	1	-NH-	0.5-1
42	1	1	1	0	-	-NH-	1
68	1	1	2	0	-	-NH-	2
70	2	1	5	0	-	-NH-	2
72	3	1	5	0	-	-NH-	8
197	1	1	5	0	-	-NH-	0.25-0.5
173	2	1	4	0	-	-NH-	1
176	4	1	2	0	-	-NH-	4
93	5	1	1	0	-	-NH-	4
94	3	1	3	0	-	-NH-	2
212	2	0	-	1	0	-NH-	1
81	1	0	-	1	4	-CH ₂ -	32
49	1	0	-	1	0	-CH ₂ -	4

40

【0 5 3 9】

【表 3】

表 3.



化合物番号	n	m	X (立体化学)	R ₁	MIC
6	8	0	-	-H	32-64
7	9	0	-	-H	32-64
8	10	0	-	-H	4-8
9	11	0	-	-H	0.5-1
10	12	0	-	-H	1
2	13	0	-	-H	0.5-4
11	14	0	-	-H	0.5
12	15	0	-	-H	1-2
13	16	0	-	-H	2
358	4	1	-H	-H	>64
359	6	1	-H	-H	>64
360	8	1	-H	-H	>64
103	10	1	-H	-H	8-16
105	12	1	-H	-H	0.5
106	14	1	-H	-H	0.5
107	16	1	-H	-H	2
346	6	1	-H	-CH ₃	>64
344	8	1	-H	-CH ₃	>64
345	12	1	-H	-CH ₃	64
115	13	1	-フェニル (L)	-H	2
116	13	1	-ベンジル (D)	-H	1
118	8	1	-CH ₂ -(3-ベンゾ[b]チオフェン) (L)	-H	2
316	9	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (L)	-H	>64
311	11	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (L)	-H	8
313	13	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (L)	-H	0.5-1
317	13	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (D)	-H	1
314	9	1	-CH ₂ -C(=O)-OtBu (L)	-H	8
315	11	1	-CH ₂ -C(=O)-OtBu (L)	-H	1
112	13	1	-CH ₂ -C(=O)-OtBu (L)	-H	0.5

10

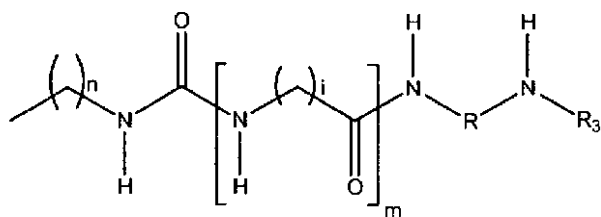
20

30

【 0 5 4 0 】

【表 4】

表 4.



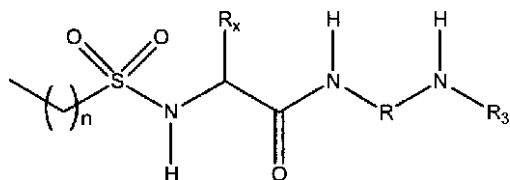
化合物番号	n	i	m	R ₃	MIC
252	7	-	0	-H	32
286	10	2	1	-H	2
321	7	2	1	-H	>64
304	10	3	1	-H	4
330 [†]	10	3	1	-H	>64 [†]
251	11	-	0	-H	2
254	11	1	1	-H	2-4
92	11	-	0	-Gly	0.25-0.5
97	11	-	0	-β-Ala	0.25
98	11	-	0	-Sar	0.5
253	13	-	0	-H	0.5-1
329 [†]	13	-	0	-H	4 [†]
277	13	-	0	-Gly-Lys	0.5-1
278	13	-	0	-β-Ala	0.5
279	13	-	0	-Gly	0.5
307	13	1	1	-H	0.5
295	13	2	1	-H	0.5
291	13	3	1	-H	2
249	15	-	0	-H	2-4
83	15	-	0	-Gly	2

†は、コアがコアペプチドのβ異性体であることを示す

【0 5 4 1】

【表 5】

表 5.



化合物番号	n	R ₃	R _x (立体化学)	MIC
269	9	-H	-H	4-8
100	9	-H	-ベンジル (L)	4
102	9	-Gly	-H	8
101	9	-Lys	-H	32
99	15	-H	-H	0.5-1
270	15	-H	-ベンジル (L)	16-32
84	15	-Gly	-H	2-4

【0 5 4 2】

10

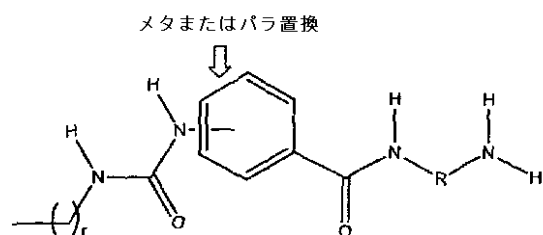
20

30

40

【表 6-1】

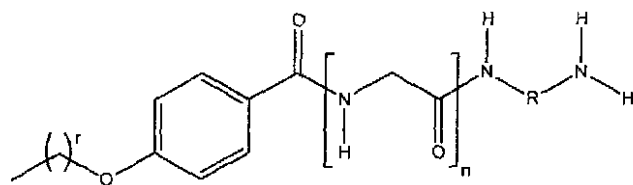
表 6A.



化合物番号	r	メタ/パラ	MIC
288	7	<i>p</i>	16
306	7	<i>m</i>	16
290	10	<i>p</i>	1
362	10	<i>m</i>	0.5
289	13	<i>p</i>	2
292	13	<i>m</i>	1
287	15	<i>p</i>	4
302	15	<i>m</i>	4

10

表 6B.

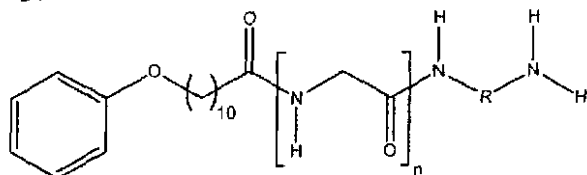


化合物番号	r	n	MIC
18	9	0	0.5-1
15	11	0	2-4
19	7	0	0.5
16	15	0	2-4
110	9	1	0.5

20

30

表 6C.



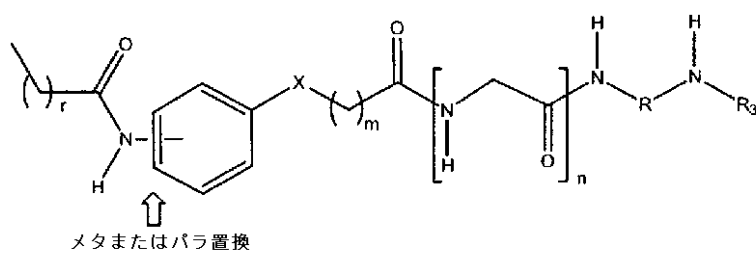
化合物番号	n	MIC
117	1	8
333	0	1

40

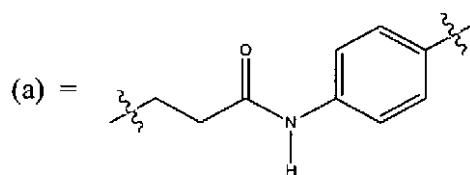
【0 5 4 3】

【表 6 - 2】

表 6D.



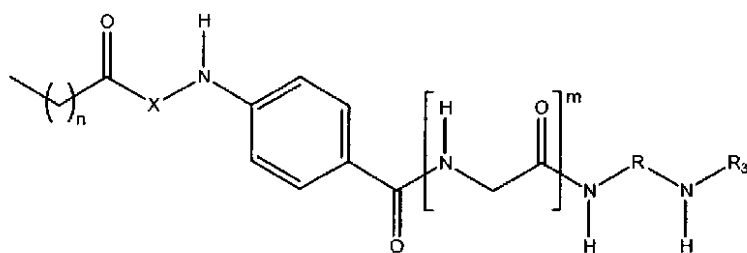
化合物番号	r	メタ/パラ	X	m	n	R ₃	MIC
361	6	<i>m</i>	-	1	0	-H	>64
113	8	<i>m</i>	-	1	0	-H	16
111	10	<i>m</i>	-	1	0	-H	0.5-1
303	12	<i>m</i>	-	1	0	-H	0.5
310	13	<i>m</i>	-	1	0	-H	1
312	13	<i>p</i>	-	1	0	-H	1
104	6	<i>p</i>	-	1	0	-H	2
122	8	<i>p</i>	-	1	0	-H	8
119	10	<i>p</i>	-	1	0	-H	0.25
300	11	<i>p</i>	-	1	0	-H	0.25
301	12	<i>p</i>	-	1	0	-H	2
281	14	<i>p</i>	-	1	0	-H	2
86	10	<i>p</i>	-	1	0	-Gly	0.25
91	10	<i>p</i>	-	0	1	-Gly	2
108	10	<i>p</i>	-	2	0	-H	0.5
109	10	<i>p</i>	(a)	2	0	-H	2
293	8	<i>m</i>	-	0	0	-H	2
294	9	<i>m</i>	-	0	0	-H	0.5
296	10	<i>m</i>	-	0	0	-H	0.25
297	11	<i>m</i>	-	0	0	-H	0.25



【 0 5 4 4 】

【表 7】

表 7.



化合物番号	n	X	m	R ₃	MIC
282	6	-	0	-H	32
283	8	-	0	-H	2
284	9	-	0	-H	16
85	10	-	0	-H	2-4
285	11	-	0	-H	0.25
21	10	-NH-	0	-H	1
87	10	-	0	-Gly	0.25-0.5
123	10	-	1	-H	1
91	10	-	1	-Gly	2
280	10	-	0	-β-Ala	1

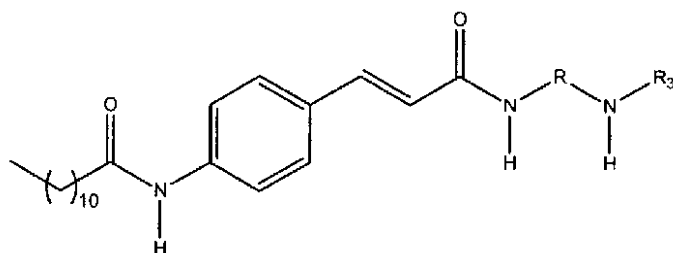
10

20

【 0 5 4 5 】

【表 8】

表 8.



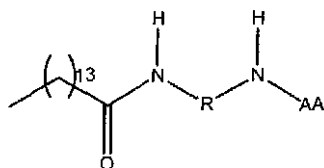
30

化合物番号	R ₃	MIC
120	-H	0.5
89	-Gly	0.5-1

【 0 5 4 6 】

【表 9】

表 9.

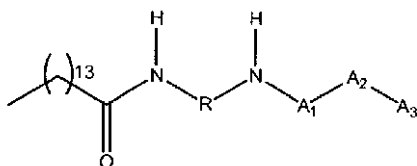


化合物番号	アミノ酸 (AA)	MIC	化合物番号	アミノ酸 (AA)	MIC
3	-Gly	0.25-2	166	-N,N'-ジメチル-Arg	32
22	-GABA	1-2	170	-N,N,N-(Me) ₃ -Lys	2
161	-Aib	8	171	-Nle	8
160	-Pro	4	262	-D-Ser	4
26	-Ina	4	263	-D-Tyr	32
5	-Leu	16-32	264	-D-Trp	8
24	-Sar	0.5-1	124	-D-Orn	4
25	-Ahx	1	212	-カルバモイル-(β-Ala)	1
27	-p-ニトロ-Phe	32-64	172	-N-ホルミル-Leu	16
341	-Phe	>64	52	-Tyr(Me)	16
29	-Glu	1	130	-Orn	1
38	-Asn	2	132	-Dap	2
39	-Tyr	32-64	328	-D-Dap	2
40	-Trp	32-64	242	-N,N-ジメチル-GABA	1-2
167	-Hyp	4-8	245	-N-ベンジル-Gly	1
168	-Apa	32-64	147	-β-Ala	0.25-1
43	-Gln	8-16	82	-Ala	2
44	-Thr	2-4	96	-D-Pip	1
30	-p-F-Phe	32-64	129	-Lys	1
31	-β-Cha	16	131	-gDab	1
32	-hPhe	8	66	-D-Ala	4
35	-β-シアノアラニン	8-16	67	-D-Pro	1-2
204	-カルバモイル-Leu	16	243	-N-エチル-Gly	0.5-1
36	-Ile	8-16	246	-N,N-ジエチル-β-Ala	2
169	-Val	4	268	-N,N-ジメチル-Gly	1
41	-Phg	4	95	-Pip	2
162	-MeCys	8	48	-Gly-Suc	8
163	-Nvl	8	49	-Gly-Ac	4
164	-Abu	4	2	-H (非AAコントロール)	4
165	-Cit	4			

【0547】

【表 10】

表 10.

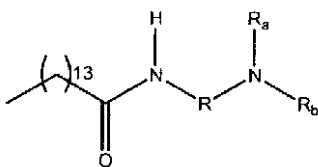


化合物番号	A ₁	A ₂	A ₃	MIC	化合物番号	A ₁	A ₂	A ₃	MIC
28	-Gly-	-Phe	-	2	33	-Gly-	-Gly-	-Gly	0.5-1
4	-Gly-	-Lys	-	1-2	37	-Gly-	-Val	-	2-4
42	-Gly-	-Gly	-	1	45	-Pro-	-Gly	-	32
46	-Gly-	-Leu	-	1	191	-Gly-	-Lys-	-Lys	8
190	-Gly-	-Lys-	-Gly	1	193	-Lys-	-Gly	-	4-8
192	-Gly-	-Gly-	-Lys	0.5-1	195	-Lys-	-Lys-	-Lys	4
194	-Lys-	-Lys	-	2	152	-Gly-	-(D-Lys)	-	2
68	-Gly-	-GABA	-	2	153	-Gly-	-Orn	-	2
69	-Gly-	-(D-Ala)	-	1	154	-Gly-	-gDab	-	4
70	-β-Ala-	-Ahx	-	2	155	-β-Ala-	-Lys	-	8
174	-β-Ala-	-Val	-	2	72	-GABA-	-Ahx	-	8
71	-GABA-	-Val	-	4	157	-Gly-	-gDab	-	4-8
156	-GABA-	-Lys	-	1	197	-Gly-	-Ahx	-	0.25-0.5
198	-Sar-	-Ahx	-	4	199	-Sar-	-Lys	-	0.5-1
144	-Sar-	-Orn	-	4	145	-Sar-	-gDab	-	2
146	-Sar-	-Dap	-	2	200	-Dap-	-β-N-(β-Ala)	-	1
158	-Gly-	-hLys	-	1-2	148	-β-Ala-	-Orn	-	0.5-1
159	-GABA-	-gDab	-	0.5-1	173	-Ahx-	-Gly	-	1
176	-5-Ava-	-(β-Ala)	-	4	93	-Ahx-	-Gly	-	4
94	-GABA-	-GABA	-	2	353	-Pro-	-Lys	-	>64
209	-PABA-	-ベンジル Tyr	-	8	151	-(D-Pro)-	-(D-Lys)	-	16

【0548】

【表 11】

表 11.



化合物番号	R _a	R _b	MIC
266	-p-ヒドロキシフェニル	-H	8-16
267	-p-ヒドロキシフェニル	-p-ヒドロキシフェニル	8

【0549】

10

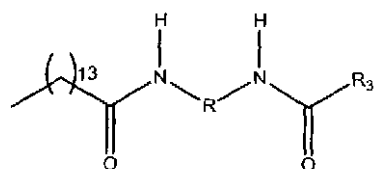
20

30

40

【表 1 2】

表 12.

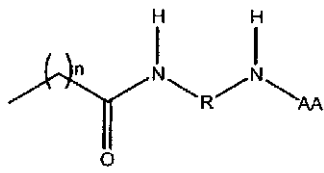


化合物番号	R ₃	MIC	化合物番号	R ₃	MIC
206		8	208		4
210		2	213		2
373		>64	343		64
352		>64	318		64
349		64	350		64
218		8	224		8
223		16	237		16
232		4	227		32
238		1-2	231		8
241		1-2	351		>64
235		2	81		32

【0 5 5 0】

【表 1 3】

表 13.



		AA									
		-Gly	-β-Ala	-GABA	-Sar	-Orn	-(D-Orn)	-Dap	-gDab	-Gly-Lys	-Gly-(D-Lys)
n	8	-	76/16	-	77/32	-	-	-	-	-	-
	10	58/4-8	73/2-4	57/16	74/4	-	-	-	138/32	143/2-4	-
	11	53/8	54/2-4	50/1	55/1	134/32	-	136/4	135/8	128/1	-
	12	23/8-16	59/0.5-1	62/0.5-1	60/0.5	127/4	-	140/32	139/4	125/1-2	-
	13	3/0.25-2	147/0.25-1	22/1-2	24/0.5-1	130/1	124/4	132/2	131/1	4/1-2	152/2
	14	-	79/1	-	75/1	-	-	-	-	141/2	-
	15	-	80/0.5-1	-	78/1	-	-	-	-	142/32	-

化合物番号 / MIC

G l y = グリシン、β - A l a = β - アラニン、G A B A = γ - アミノ酪酸
S a r = サルコシン、O r n = オルニチン、D a p = 2, 3 - ジアミノプロパン酸、
g D a b = 2, 4 - ジアミノブタン酸、G l y - L y s = グリシン - リジン

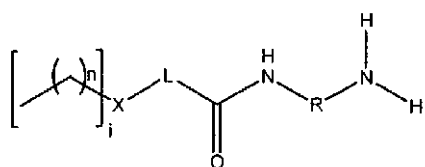
【 0 5 5 1 】

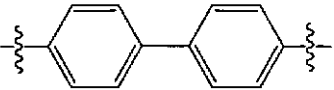
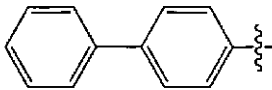
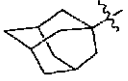
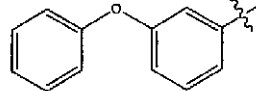
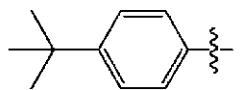
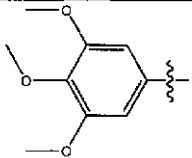
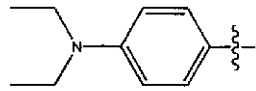
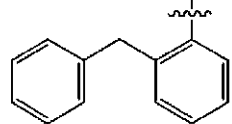
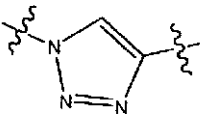
10

20

【表 1 4 - 1】

表 14.



化合物番号	n	i	m	X	L	MIC
299	6	1	-	-CH ₂ -		0.25
322	-	0	-	-		>64
374	0	1	-	-C(=O)NH-	-(CH ₂) ₁₁ -	>64
375	-	0	-	-	H ₂ N-(CH ₂) ₁₁ -	>64
336	-	0	-	-		>64
327	-	0	-	-		>64
326	-	0	-	-		>64
325	-	0	-	-		>64
324	-	0	-	-		>64
323	-	0	-	-		>64
309	10	1	-	-CH ₂ -		1

10

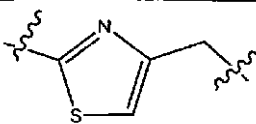
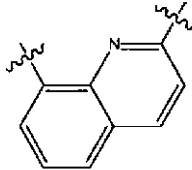
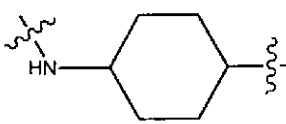
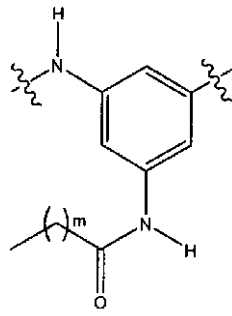
20

30

40

【0 5 5 2】

【表 1 4 - 2】

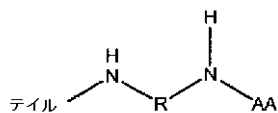
化合物番号	n	i	m	X	L	MIC
337	13	1	-	-NH-		0.25-1
339	11	1	-	-O-		0.5
340 [†]	11	1	-	-O-		4 [†]
335	10	1	-	-CH ₂ -		4
305	6	1	6	-C(=O)-		1
320	10	1	10			2
319	4	1	4			64

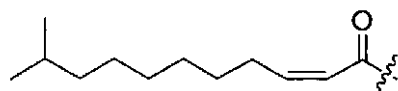
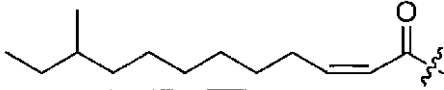
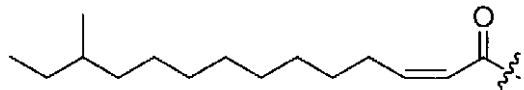
† は、コアがコアペプチドのβ異性体であることを示す。

【0 5 5 3】

【表 1 5】

表15.

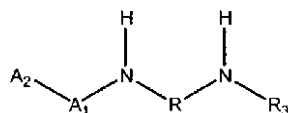


化合物番号	Tail	AA	MIC
364		-H	4-8
365		-H	0.5-1
367		-Gly	1-2
368		-Sar	1-2
369		-(β-Ala)	1-2
366		-H	0.125-0.25
370		-Gly	0.25-0.5
371		-Sar	0.5
372		-(β-Ala)	0.25-0.5

【0554】

【表16】

表16.



化合物番号	A ₂	A ₁	R ₃	MIC
4	-	C ₁₅ -	-Gly-Lys	1-2
128	-	C ₁₃ -	-Gly-Lys	1
331	Lys-	-Gly-	-C ₁₅	>64
332	Lys-	-Gly-	-C ₁₃	>64
147	-	C ₁₅ -	-(β-Ala)	0.25-1
24	-	C ₁₅ -	-Sar	0.5-1
355	-	-	-(β-Ala)	>64
356	-	-	-Sar	>64

10

。【0555】

(実施例376)

20

MIC試験における化合物の比較

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体の種々の培地条件におけるグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について試験した。抗生物質リポペプチド誘導体の平均阻害濃度(MIC)を実施例376に記載の通り測定した。使用した種々の培地は表17に示す。MICは生育を完全に阻害する抗生物質剤の最低濃度として記録し、表18に示した。

【0556】

本発明の一部のリポペプチド抗生物質誘導体は種々の試験条件下で他の化合物よりも良好で広範なスペクトルのグラム陽性細菌に対する活性を示す。特定の実施形態においては尿素リンカーによりアミノ末端のアミノ酸に結合した特定の親油性置換基を有する化合物は直鎖の炭素末端として直接結合した親油性置換基を有する化合物(即ちDab⁹置換基を有さないもの)と比較して意外にも高値の活性を有していた。例えば化合物2または化合物11と比較した場合の化合物253が例である。別の実施形態においては、Dab⁹位においてジペプチド(グリシン-リジン)を付加することで特に培地EまたはFにおけるStaphylococcus aureusに対して意外な活性上昇を有する化合物が生成した(例えば化合物2と比較した場合の化合物199)。血清中およびブロス中のStaphylococcus aureusに対するMICを増大させるDab⁹置換の別の例は化合物12と比較した場合の化合物80である。更に、Dab⁹置換基により異なるブロスおよび血清中のMICの相対的な相違は本発明の化合物誘導体と比較した場合の既知の化合物の意外で独特な相違点を明確化している(例えば化合物88と比較した場合の化合物15、ならびに化合物147と比較した場合の化合物2)。更にまた、MICの特徴に置ける意外な変化がDab⁹構造のわずかな変化の結果として観察された(例えばDvsL-アミノ酸)。例えば化合物67と比較した場合の化合物160、および化合物4と比較した場合の化合物69である。最後に、カルシウムの作用における相違は意外であり、一部のDab⁹誘導体で観察されたとおり、ブロスのMICに対して高値である(化合物92と比較した場合の化合物251、化合物97と比較した場合の化合物98)。

30

40

【0557】

【表 17】

表 17. 化合物のMIC試験に使用した菌株および培地

	種	菌株	表現型	使用した培地
A	<i>Enterococcus faecium</i>	EFM0101	VRE, MDR	0.625mMカルシウムを 補充したCAMHB
B	<i>Enterococcus faecalis</i>	EFS0004	VSE	CAMHB
C	<i>Enterococcus faecalis</i>	EFS0004	VSE	0.625mMカルシウムを 補充したCAMHB
D	<i>Enterococcus faecalis</i>	EFS0004	VSE	0.625mMカルシウムおよび 30%ウシ血清を補充した CAMHB
E	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0017	MSSA	0.625mMカルシウムを 補充したCAMHB
F	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0017	MSSA	0.625mMカルシウムおよび 30%ウシ血清を補充した CAMHB
G	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0031	VISA	0.625mMカルシウムを 補充したCAMHB
H	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0065	MRSA	0.625mMカルシウムを 補充したCAMHB
I	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SEP0375	MRSE	0.625mMカルシウムを 補充したCAMHB
J	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPN0002	PISP	0.625mMカルシウムおよび 3%溶血ウシ血液を補充した CAMHB
K	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPN0023	PRSP	0.625mMカルシウムおよび 3%溶血ウシ血液を補充した CAMHB
L	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPN0032	PSSP	0.625mMカルシウムおよび 3%溶血ウシ血液を補充した CAMHB
M	<i>Streptococcus pyogenes</i>	SPY0001	PenS	0.625mMカルシウムおよび 3%溶血ウシ血液を補充した CAMHB

略語：CAMHB（カチオン調整ミューラー-ヒントンプロス）、VRE（バンコマイシン耐性Enterococci）、MDR（多剤耐性）、VSE（バンコマイシン感受性Enterococci）、MSSA（メチシリン感受性S. aureus）、VISA（バンコマイシン中等度耐性S. aureus）、MRSA（メチシリン耐性S. aureus）、MRSE（メチシリン耐性S. epidermidis）、PISP（ペニシリン中等度耐性S. pneumoniae）、PRSP（ペニシリン耐性S. pneumoniae）、PSSP（ペニシリン感受性S. pneumoniae）およびPenS（ペニシリン感受性）。

【表 18】

表 18. 広域スペクトル比較データ

化合物番号	MIC												
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
251	4	8	4	32	2	8	4	2	2	0.5	1	1	2
15	2-4	2-4	1-4	>64	2-4	32	4-8	2-8	2-4	≦0.125-1	≦0.125-0.5	0.25-1	0.5-2
2	4	2	1	64	4	8	8	4	4	≦0.125	≦0.125	0.5	1
160	8	16	8	>64	4	>64	16	4	4	0.5	0.25	2	2
4	1	1-4	1-2	>64	0.5-1	4	8	1-4	1-2	0.25	0.25	0.25-0.5	0.25
11	0.5-1	0.5	0.5-1	64	0.5	8-16	2-4	2-4	1	0.25	≦0.125	0.25	0.25-0.5
12	0.5-1	0.5-1	1	64	1-2	32-64	4-8	1-2	2	0.25	≦0.125	0.25-0.5	0.5
67	2	2-4	2	64	1-2	8-16	8	2	2	0.5	0.5	0.5	0.5-1
69	4	8	4	>64	1	32	8	2	4	1	1	2	1
199	0.5-1	1-2	1-2	64	0.25-1	4-8	4-8	1-2	0.5-1	0.25	0.25	0.25-0.5	0.25
80	0.5-1	0.5-1	0.5-1	64	0.5-1	16-32	8	2	1-2	≦0.125	≦0.125	0.25	0.25-0.5
88	0.25-0.5	0.5-1	0.25-0.5	>64	0.5-1	32-64	2-4	0.5-1	0.5-1	0.25	≦0.125	0.25	0.25-0.5
147	0.5-1	2	0.5-1	32	0.25-0.5	2	2	1	0.5-1	≦0.125	≦0.125	≦0.125	≦0.125
92	1-2	6-16	2-4	64	0.25-0.5	8	4	1-2	0.5-1	0.25	≦0.125	0.25	0.25
253	0.5-1	1	0.5-1	16-32	0.5-1	2-4	2-4	1-2	1	≦0.125	≦0.125	≦0.125	0.25
97	2	64	4	64	0.25	16	4	1	1	≦0.125	0.25	≦0.125	0.5
98	2	32	4	>64	0.5	16	4	1	1	≦0.125	0.25	0.5	0.5

A - M は、表 17 で定義した培地条件を表す。

(実施例 377)

リポペプチド誘導体の殺菌活性

殺傷曲線実験は 10^6 CFU/ml の濃度まで 0.625 mM Ca+2 を添加したカチオン調整 Mueller-Hinton ブロス中に懸濁した対数器まで生育した *Staphylococcus aureus* (SAU0017) および *Enterococcus faecalis* (EFS0004) の菌体の両方を用いて実施した。次に培養物を

10

20

30

40

50

種々の濃度（即ちMICの倍数濃度）のリポペプチド誘導体に曝露し、約37℃でインキュベートした。約0時間～約24時間の所定の時点で各培養物の試料の生菌数力価（CFU/ml）を分析し、各化合物が細菌を殺傷するのに必要な時間について比較した。NCCLSガイドラインM26-A（第19巻N番号18）に基づけば、化合物は24時間後に菌体の99.9%を殺傷すれば殺菌性とみなされる。

【0559】

一般的に細菌増殖抑制性であるバンコマイシン（図4Aおよび5A参照）とはコントロール的に本開示のリポペプチド誘導体は*Enterococcus faecalis*（図4）および*Staphylococcus aureus*（図5）に対して24時間以内に全て殺菌性であった。例えば化合物3、85、4、128、60、119、199、147、253、278および280は急速に殺菌性を示し、一般的には6時間以内に*Staphylococcus aureus*および／または*Enterococcus faecalis*の菌の $\geq 99.9\%$ を殺傷した（一般的に化合物のMICの2倍希釈内の濃度）。一部の化合物（例えば108および75）は約2～約4時間ないに殺菌性であった。本開示のリポペプチド抗生物質誘導体は高度に殺菌性であり、これは潜在的処置有効性のパラメーターの1つである。

10

【0560】

（実施例378）

リポペプチド誘導体の後抗菌効果

後抗菌効果（PAE）実験を薬剤の除去より前1時間にリポペプチド誘導体の種々の濃度（0.5x未満～4x超の倍数度のMIC）に曝露した対数期の*Staphylococcus aureus*を用いて実施した。リポペプチド化合物の除去後は、菌数価を毎時測定して細菌の再生育をモニタリングした。PAE期間は抗生物質曝露菌体が未曝露の菌体と比較してCFU/mlで $\log_{10}$ の増大を達成するために必要な時間の差として定義する。

20

【0561】

【表19】

表19. 後抗菌効果(時間)

化合物*	0.5xMIC	1xMIC	2xMIC	4xMIC
4	0.6	0.7	1.9	3.0
147	1.6	1.6	1.9	1.0
278	1.5	2.6	2.2	3.2
280	2.5	1.5	1.9	2.4

30

* 使用したMICは、化合物4および147には1μg/mL、化合物278および280には2μg/mLであった。

化合物4、147、278および280は0.6時間（1時間0.5xMIC曝露）～3.2時間（1時間4xMIC曝露）の範囲の長期抗生物質作用を示した。本開示のリポペプチド誘導体において観察された急速な殺菌特性および長期のPAEは多くの知られた抗細菌化合物より優れた利点を示している。

40

【0562】

（実施例379）

リポペプチド誘導体のインビトロの半減期

本開示の抗生物質リポペプチド誘導体の単回iv投与後の、測定可能であり薬効の測定に役立つ薬物動態パラメーターは化合物の全身半減期である。概すれば、被験化合物を1mg/ml（w/v）の濃度まで5%マンニトール溶液（後にpH調整）に溶解した。Swiss CD1マウス（5～6週齢、雌）またはSprague Dawleyラット（

50

雄)の側方尾部静脈への単回静脈内注射を用いて最終用量10mg/kgでリポペプチド誘導体を投与した。種々の時点(マウスでは約4分~約24時間、ラットでは48または72時間)にマウスをとさつし、採血した。エキスピボの血漿中のリポペプチド誘導体の濃度を液体クロマトグラフィー(LC)/質量スペクトル検出(MS)を用いて定量した。表19に示す通り、本開示のリポペプチド誘導体はiv投与後にマウスおよびラットにおいて非常に長い半減期を示した。

【0563】

【表20】

表20. インビボでの種々のリポペプチド誘導体化合物の半減期

Cmpd*	4	147	278	280	128	253	3	60	85	119	199	108
Mice†	45.1	481	447	345	11.9	309	399	248	310	253	371	273
Rat†	65.3	275	425	424								

* Cmpdとは「化合物番号」をいう。

† 値は分単位である；類似の酸性リポペプチドであるダプトマイシンは、54分(10mg/kgでの皮下投与)~108分(すなわち、20mg/kgでの投与)の半減期を有する(Safdar et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:63, 2004; Louie et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:845, 2001)を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0564】

(実施例380)

感染からの保護のインビボマウスモデル

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体の腹腔内(i.p.)ネズミモデルにおけるグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について試験した(即ち、細菌をip注射し、リポペプチド化合物を静脈内(i.v.)投与した)。マウスはStaphylococcus aureus、Streptococcus pneumoniaeまたはEnterococcus faecalisに感染させたが、これらの調製は、Staphylococcus aureus Smith(SAU0017、ATCC19636)はトリプチケース大豆ブロス上で一夜培養して生育させ、回収し、次に5%ムチン(Sigma Chemical Co.,)を含有する新しい培地中に懸濁し；Streptococcus pneumoniae(SPN0032、ATCC10813)は血液寒天プレート上に一夜生育させ、0.9%滅菌食塩水に再懸濁し；そしてE. faecalis EF50040(臨床単離株)は血液心灌注ブロス上に一夜培養して生育させ、洗浄し、0.9%食塩水に再懸濁し、等容量の滅菌糞ラット抽出液と混合した。SwissCD1マウスは各々以下の用量、即ちStaphylococcus aureusは 10^6 CFU/マウス；Streptococcus pneumoniaeは 10^2 CFU/マウス；またはE. faecalisは $10^7 \cdot 5$ CFU/マウスで細菌をip感染させた。感染直後(E. faecalis)または感染後2時間(Staphylococcus aureusおよびStreptococcus pneumoniae)のいずれかにマウスに以下の組成物、即ち(1)約0.1mg/kg~約10mg/kgの用量範囲の5%マンニトール溶液中に処方したリポペプチド誘導体；(2)10ml/kgの容量の5%マンニトールベヒクルのみ；または(3)リポペプチド誘導体化合物と同じ用量の既知の親リポペプチド抗生物質、例えばアンホマイシンまたはアスパルトシン、または他の抗生物質、例えばバンコマイシン、の何れかをiv投与した。マウスを観察し、投与後7日間死亡例を記録した。各化合物のED₅₀をReed and Munch(Am. J. Hyg. 27:493, 1938)の方法を用いて計算した。意外にも、これらのリポペプチド化合物の数種は親化合物アンホマイシンまたはアスパルトシンと同等または

それより優れた活性を示した。更にまた、アンホマイシンは当該分野で毒性であることが知られている (Tisch et al., Antibiotics Ann. 55:1011, 1954 はアンホマイシンが 177 mg/kg の LD_{50} を有することを示しており、また Heinemann et al., Antibiotics Chemother. 3:1239, 1953 も参照できる)。

【0565】

【表21】

表21. マウスにおけるリポペプチド誘導体 ED_{50} (mg/kg)*

化合物	<i>S. aureus</i> (SAU0017)	<i>S. pneumoniae</i> (SPN0032)	<i>E. faecalis</i> (EFS0040)
バンコマイシン	0.9 - 2.4	1.75	2
アンピシリン	-	-	4.2
アンホマイシン	5.4	2.0	-
アスパルトシン	5.4	0.65	-
4	6.2	-	-
147	6.5	0.65	0.8
278	7.1	-	5.3
280	6.5	-	2.1
128	6.2	-	-
253	4.8	-	-
3	4.9	1.3	-
60	≤ 10	-	-
85	6.5	-	5.7
119	7.6	-	-
199	8	-	≤ 3
108	6.5	-	-

* 一定の範囲で示した結果は、複数の実験結果を反映している

10

20

30

40

50

【0566】

(実施例381)

インビボの肺感染モデル

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について、鼻内 (i. n.) ネズミ肺感染モデルにおいて試験した (即ち細菌を in 接種し、リポペプチド化合物を i v 投与した)。Streptococcus pneumoniae (SPN0032、ATCC1081) は5%ヒツジ血液寒天プレート上に24時間37℃で生育させ、採取し、次に0.9%滅菌食塩水に再懸濁した。8匹のSwiss CD1マウスの群を2%イソフルランで沈静化し、調製した細菌接種物50μlを鼻腔内に滴加してin感染させた (即ち約 10^6 CFU/マウスの用量)。感染後3時間、24時間および48時間にマウスの群に (1) 約 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、 3 mg/kg または 10 mg/kg の用量の5%マンニトール溶液中に処方したリポペプチド誘導体; (2) 10 ml/kg の容量の5%マンニトールベヒクルのみ; または (3) リポペプチド化合物と同じ用量の既知の抗生物質、例えばバンコマイシンを i v 投与した。マウスを観察し、投与後10日間死亡例を記録した。各化合物の ED_{50} (mg/kg) をReed and Meunch (Am. J. Hyg. 27:493, 1938) の方法を用いて計算した。表22に示す通り、代表的な化合物4、147、278および280は i v 投与後に約 1.0 mg/kg ~ 約 2.5 mg/kg の範囲できわめて効果的な ED_{50} 値を示した。

【0567】

【表 2 2】

表 22. *S. pneumoniae* による肺 (肺炎様) 感染

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)*
バンコマイシン	3.0 - 4.3
4	1.3
147	2.3
278	2.2
280	1.8

* 一定の範囲で示した結果は、複数の実験結果を反映している

10

。

【0 5 6 8】

(実施例 3 8 2)

好中球減少症マウスにおけるインピボの肺感染モデル

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について、鼻内 (i. n.) 免疫無防備ネズミ肺感染モデルにおいて試験した (即ち細菌を i n 接種し、リポペプチド化合物を i v 投与した)。Streptococcus pneumoniae (SPN0002) は 5 % ヒツジ血液寒天プレート上に 24 時間 37℃ で生育させ、採取し、次に 0. 9 % 滅菌食塩水に再懸濁した。感染の第 4 日および 1 日に 3 ~ 4 匹の Swiss CD1 マウスの群にシクロホスファミド (Sigma Chemical Co., ; 150 mg/kg、i p) を投与することにより好中球減少症とした。18 ~ 24 時間において、各マウスに調製細菌接種物 50 μl を鼻腔に滴加することにより i n 感染させた (即ち約 5×10^6 CFU/マウスの用量)。感染後 18 ~ 24 時間において、マウスの群に (1) 約 1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg または 30 mg/kg の用量の 5 % マンニトール溶液中に処方したリポペプチド誘導体; (2) 10 ml/kg の容量の 5 % マンニトールベヒクルのみ; または (3) リポペプチド化合物と同じ用量の既知の抗生物質、例えばアンピシリンを i v 投与した。抗生物質投与の 18 ~ 24 時間後、マウスを屠殺し、肺を採取した。血液寒天プレート上にホモジネートを塗抹し、37℃ で 24 時間インキュベートし、そして次に CFU を計数することにより肺を試料化した。E_{K i l l} (殺傷作用; 即ち初回投与時における CFU 計数と比較した場合の log₁₀ CFU/肺減少) および E_{M A X} (最大減少作用; 即ち 24 時間におけるコントロールの CFU と比較した場合の log₁₀ CFU/肺の減少) を各化合物に付き計算した。

20

30

【0 5 6 9】

感染後 18 ~ 24 時間に投与した場合、リポペプチド誘導体は未投与マウスと比較した場合の投与マウスの肺における CFU の減少により測定したところ用量依存的な抗生物質作用を示していた。最高用量 (30 mg/kg) においては、例えば化合物 147 は 4. 0 の log₁₀ CFU/肺減少 (p < 0. 001) を示していたのに対し、アンピシリンは同等の 2. 58 の log₁₀ CFU/肺減少を示していた。これらの化合物の E_{K i l l} はそれぞれ 3. 2 および 1. 8 の log₁₀ CFU/肺減少であった。従って、本実施例および実施例 3 8 1 は本開示のリポペプチド抗生物質誘導体が肺炎のような急性の肺感染症に対して処置上有効であることを示している。

40

【0 5 7 0】

(実施例 3 8 3)

好中球減少症マウスにおけるインピボの局所組織感染モデル

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について

50

、筋肉内（i. m.）ネズミ大腿感染モデルにおいて試験した（即ち細菌をi m注射し、リポペプチド化合物をi v投与した）。Staphylococcus aureus（SAU0017）は5%ヒツジ血液寒天プレート上に24時間37℃で生育させ、採取し、次に0.9%滅菌食塩水に再懸濁した。感染の第4日および-1日に3~4匹のSwiss CD1マウスの群にシクロホスファミド（Sigma Chemical Co.、；150mg/kg、i p）を投与することにより好中球減少症とした。第0日において、トリプチケース大豆ブロス中のStaphylococcus aureus Smith（SAU0017、ATCC19636）を用いて各大腿へのi m注射により動物に接種した（ 10^5 CFU/大腿）。感染2時間後、マウスの群に（1）約1mg/kg~約80mg/kgの用量の5%マンニトール溶液中に処方したリポペプチド誘導体；（2）10ml/kgの容量の5%マンニトールベヒクルのみ；または（3）リポペプチド化合物と同じ用量の既知の抗生物質、例えばバンコマイシンをi v投与した。抗生物質投与の24時間後、マウスを屠殺して大腿を採取した。血液寒天プレート上にホモジネートを塗抹し、37℃で24時間インキュベートし、そして次にCFUを計数することにより大腿を試料化した。ED₅₀およびE_{MAX}は非直線回帰法を用いて求めた。24時間に渡り大腿において細菌増殖抑制作用を達成する抗生物質の用量を別の等式から推定した。E_{Kill}は投与開始時および投与24時間後（計算上の最大作用に相当）における計数値の差として計算した。

【0571】

【表23】

表23. S. aureusによる大腿感染

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
バンコマイシン	4.9 - 1.6
3	6.1
4	4.9 - 6.9
128	7.6
147	1.1 - 1.8
278	6.4
280	5.3

* 一定の範囲で示した結果は、複数の実験結果を反映している

表23に示されている通り、代表的な化合物3、4、128、147、278および280は約1mg/kg~約80mg/kgの範囲のED₅₀値を示した。同じ実験において、同じくこれらの代表的化合物は約-2.8log~約-4.6logの範囲の最大作用（投与後24時間における感染組織の細菌数の対数減少）を示し、典型的な抑制用量（24時間において感染組織に細菌増殖抑制作用をもたらすために必要な用量）は約1mg/kg~約11mg/kgであった。従って、本実施例は本開示のリポペプチド抗生物質誘導体が急性の局所感染症に対して処置上有効であることを示している。

【0572】

（実施例384）

インビボの複合的肺大腿筋肉感染モデル

本発明の抗生物質リポペプチド誘導体のグラム陽性細菌に対する抗生物質活性について、複合i m/i nネズミ大腿/肺感染モデルにおいて試験した（即ち細菌をi mおよびi n接種し、リポペプチド化合物をi v投与した）。Streptococcus pneumoniae（SPN0032、ATCC10813）は5%ヒツジ血液寒天プレート上に24時間37℃で生育させ、採取し、次に0.9%滅菌食塩水に再懸濁した。3~4匹のSwiss CD1マウスの群を2%イソフルランで沈静化し、調製細菌接種物50μ

1を鼻腔内に滴加してi n感染させた（即ち約 10^6 CFU／マウスの用量）。i n接種の直後、各マウスに調製細菌接種物0.1mlを各大腿に注射した（即ち約 10^5 CFU／マウスの用量）。感染後4時間において、マウスの群に（1）約0.16mg/kg、0.32mg/kg、0.63mg/kg、1.25mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kgまたは10mg/kgの用量の5%マンニトール溶液中に処方したリポペプチド誘導体；（2）10ml/kgの容量の5%マンニトールベヒクルのみ；または（3）リポペプチド化合物と同じ用量の既知の抗生物質、例えばバンコマイシンをi v投与した。抗生物質投与の24時間後、マウスを屠殺し、大腿および肺を採取した。血液寒天プレート上にホモジネートを塗抹し、37℃で24時間インキュベートし、そして次にCFUを計数することにより大腿および肺を試料化した。ED₅₀ およびE_{MAX} は非直線回帰法を用いて求めた。24時間に渡り大腿において細菌増殖抑制作用を達成する抗生物質の用量を別の等式から推定した。E_{K i l l} は投与開始時および投与24時間後（計算上の最大作用に相当）における計数値の差として計算した。

10

【0573】

*Streptococcus pneumoniae*を用いた肺および大腿筋肉の組織の感染の複合ネズミモデルにおいて、代表的な化合物147、278および280は肺組織に対しては約0.25mg/kg～約1.5mg/kgの範囲のED₅₀を、そして、大腿筋肉組織に対しては約1mg/kg～約2mg/kgの範囲のED₅₀を示した。同じ実験において、肺組織に対しては、同じくこれらの代表的化合物は約-3.6log～約-4.4logの範囲の最大作用を示し、典型的な抑制用量は約0.4mg/kg～約1.5mg/kgであった。更にまた、同じ実験において、大腿筋肉組織に対しては、同じくこれらの代表的化合物は約-5.4log～約-6logの範囲の最大作用を示し、典型的な抑制用量は約1mg/kg～約2mg/kgであった。従って、本実施例は本開示のリポペプチド抗生物質誘導体が急性の全身感染、例えば菌血症に対して処置上有効であることを示している。

20

【図面の簡単な説明】

【0574】

【図1】図1は、本発明の誘導体リポペプチド抗生物質化合物の例示されるβ異性体を示す。

【図2】図2は、本発明の誘導体リポペプチド抗生物質化合物の例示されるアンヒドロおよびジアンヒドロ異性体を示す。

30

【図3】図3は、本発明の誘導体リポペプチド抗生物質化合物を製造するための2つの一般的な合成方法を示す（スキーム1）。

【図4A】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4B】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4C】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4D】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

40

【図4E】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4F】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4G】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4H】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図4I】図4A～4Iは、*Enterococcus faecalis*に対する種々

50

のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 A】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 B】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 C】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 D】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 E】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。 10

【図 5 F】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 G】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 H】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 I】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 5 J】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。 20

【図 5 K】図 5 A～5 Kは、*Staphylococcus aureus* に対する種々のリポペプチド誘導体の殺傷曲線を示す。

【図 1】

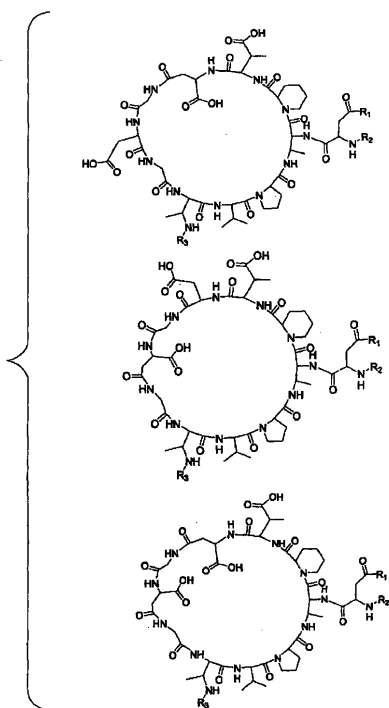


FIG. 1

【図 2】

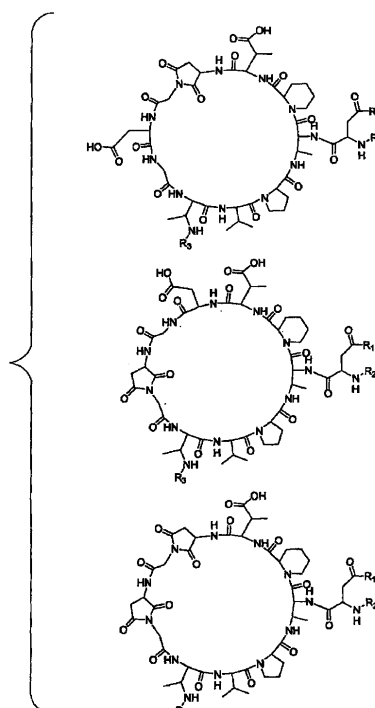


FIG. 2

【図 3】

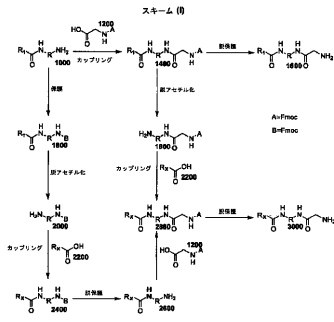


FIG. 3

【図 4 A】

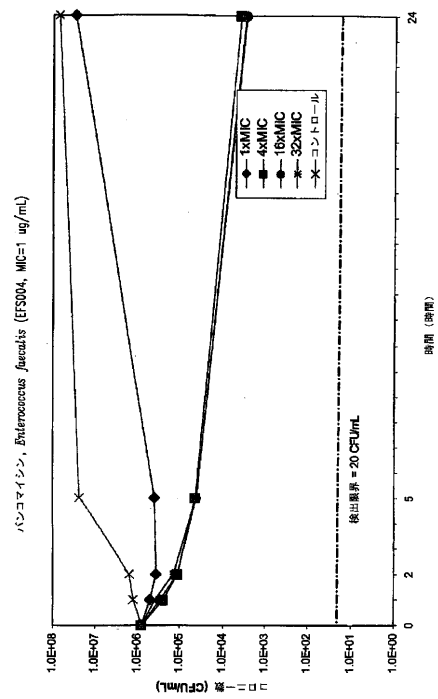


FIG. 4A

【図 4 B】

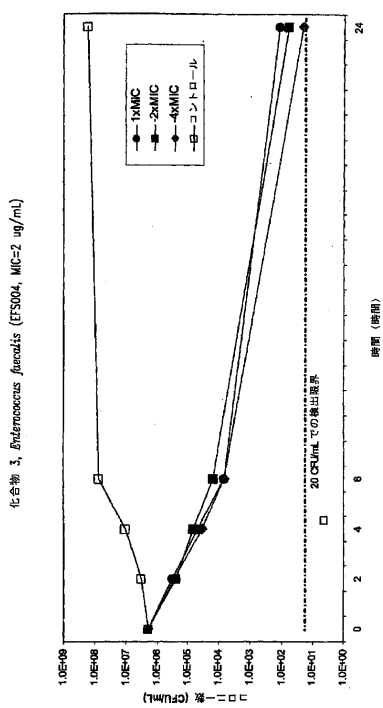


FIG. 4B

【図 4 C】

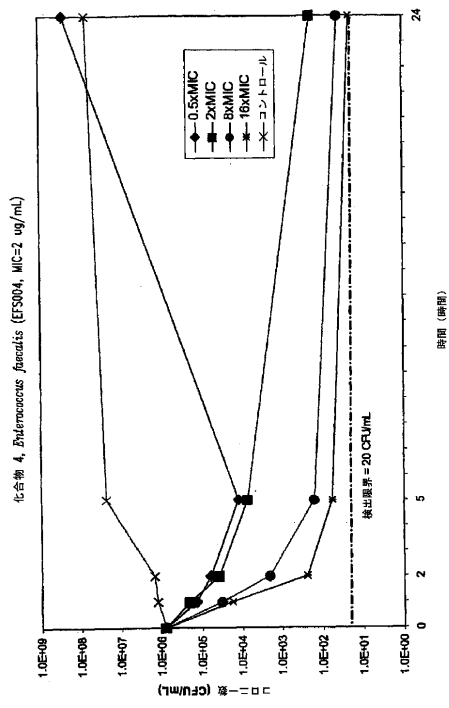


FIG. 4C

【図 4 D】

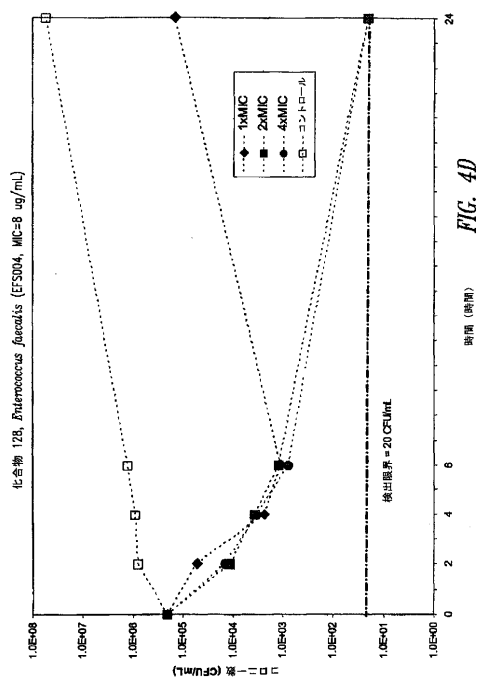


FIG. 4D

【図 4 E】

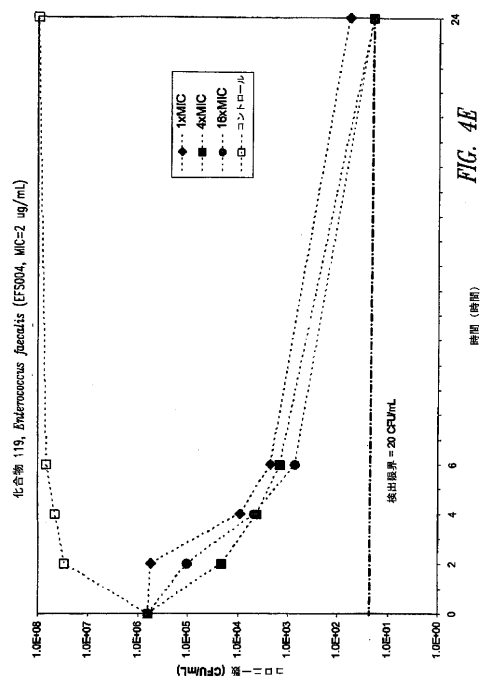


FIG. 4E

【図 4 F】

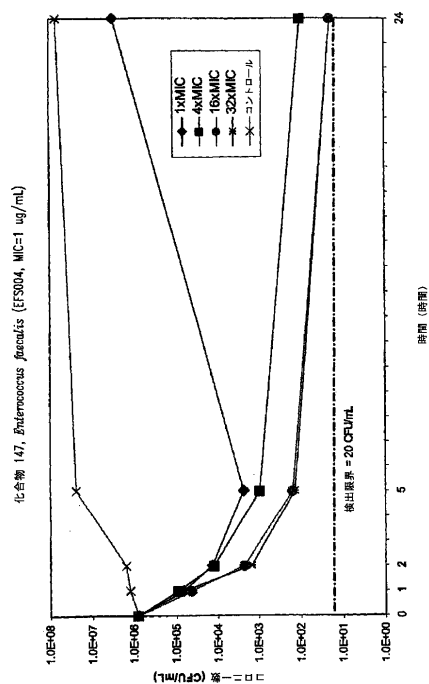


FIG. 4F

【図 4 G】

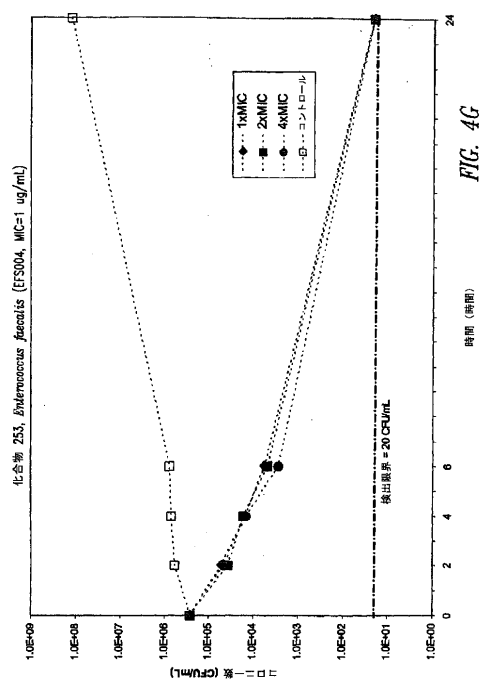


FIG. 4G

【図 4 H】

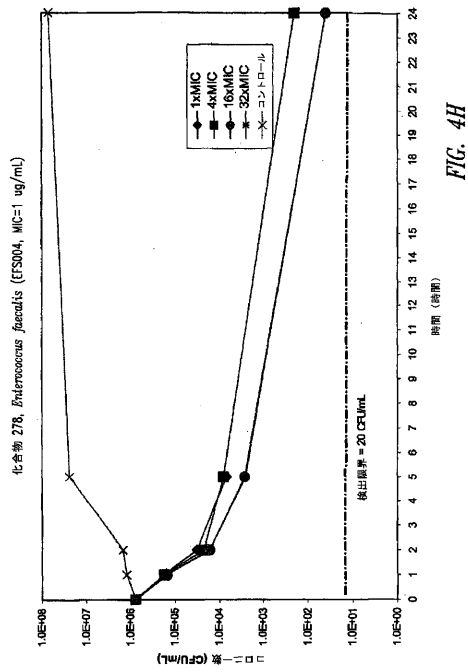


FIG. 4H

【図 4 I】

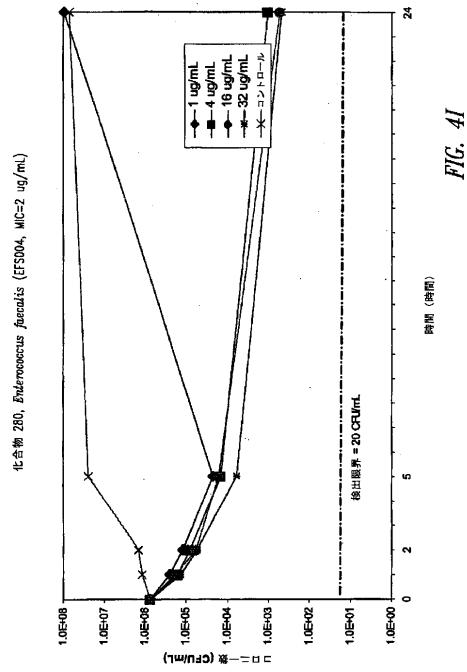


FIG. 4I

【図 5 A】

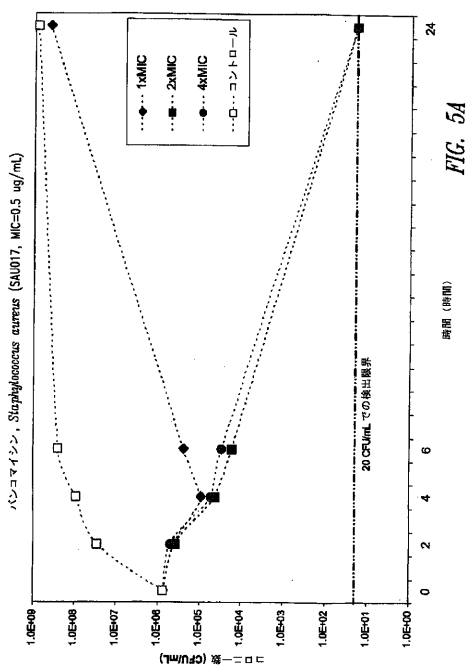


FIG. 5A

【図 5 B】

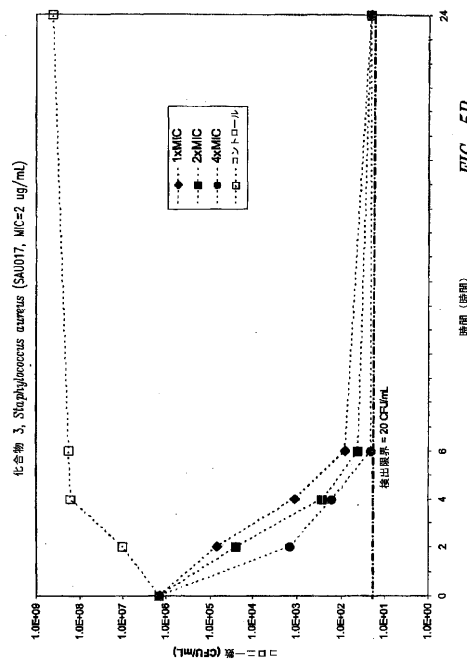


FIG. 5B

【図 5 C】

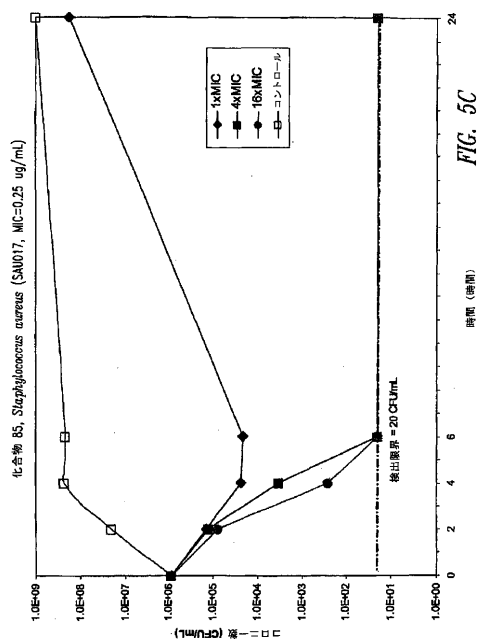


FIG. 5C

【図 5 D】

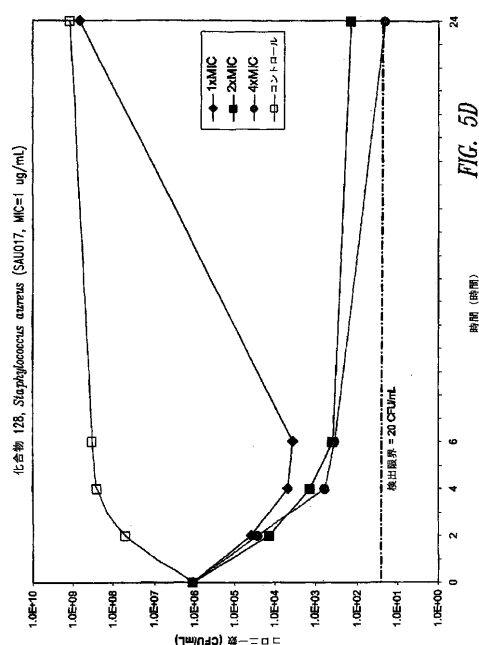


FIG. 5D

【図 5 E】

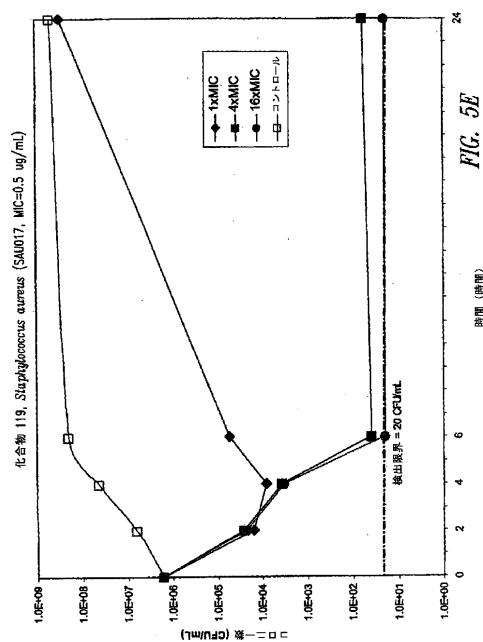


FIG. 5E

【図 5 F】

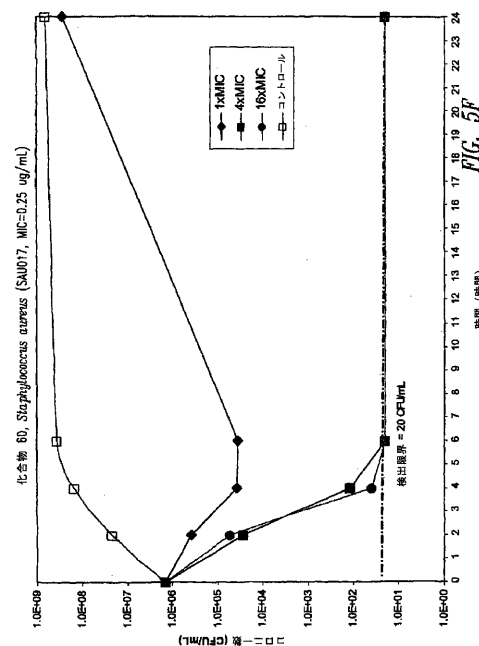
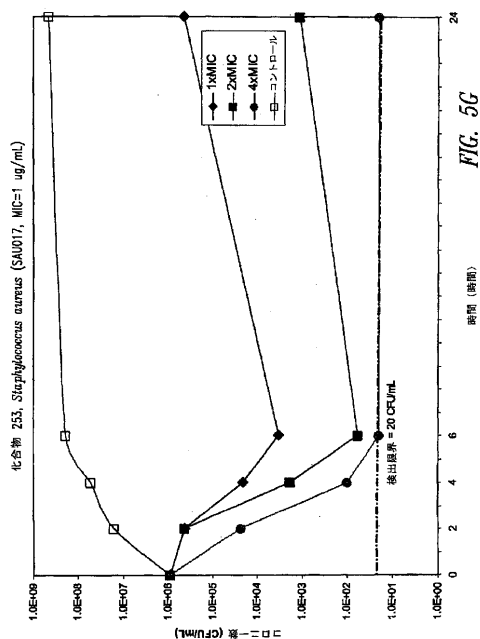
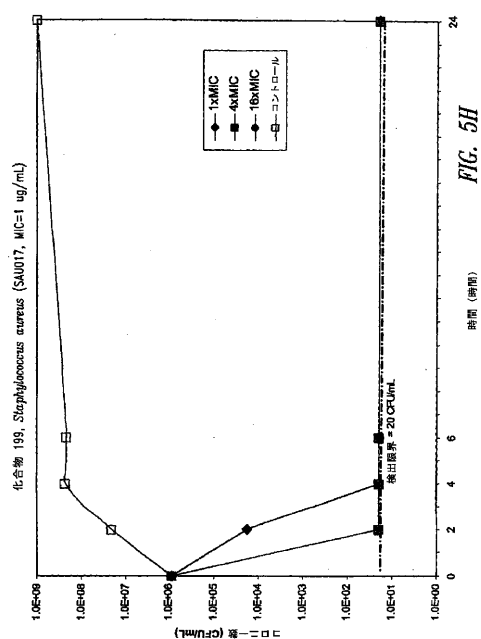


FIG. 5F

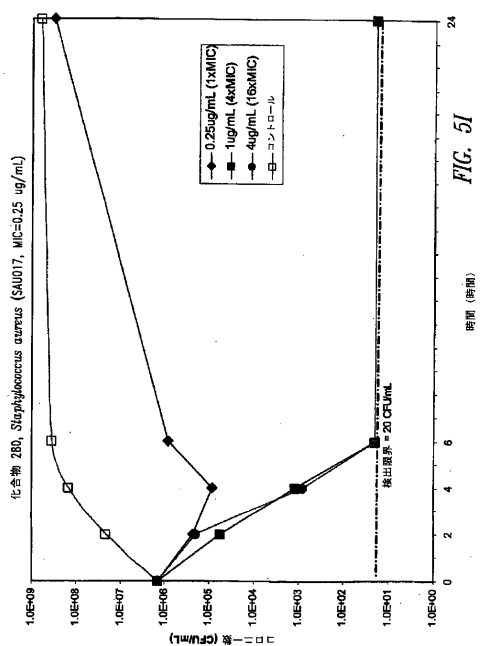
【図 5 G】



【図 5 H】



【図 5 I】



【図 5 J】

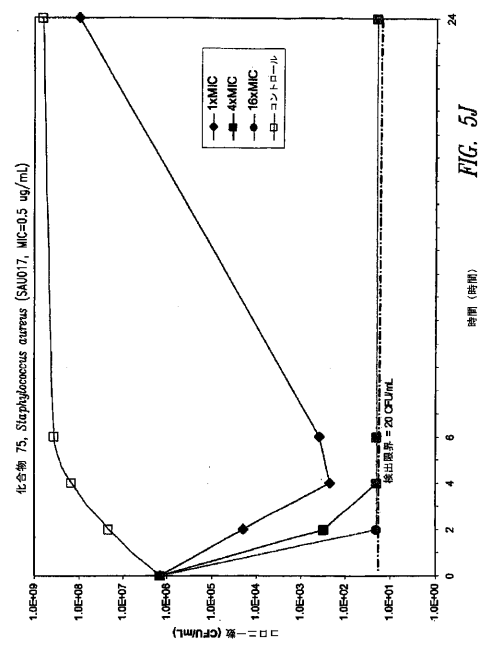
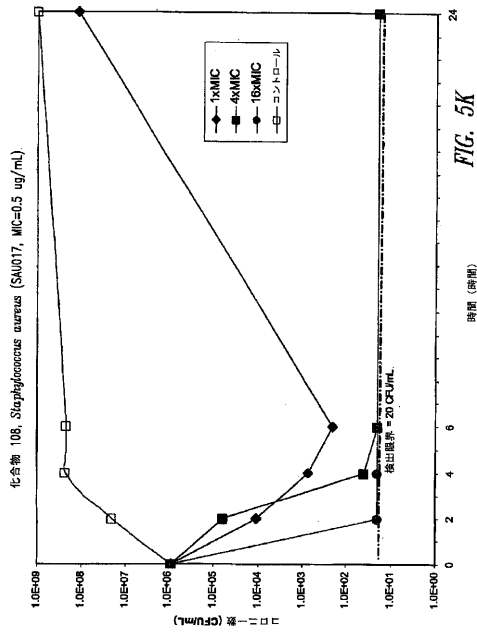


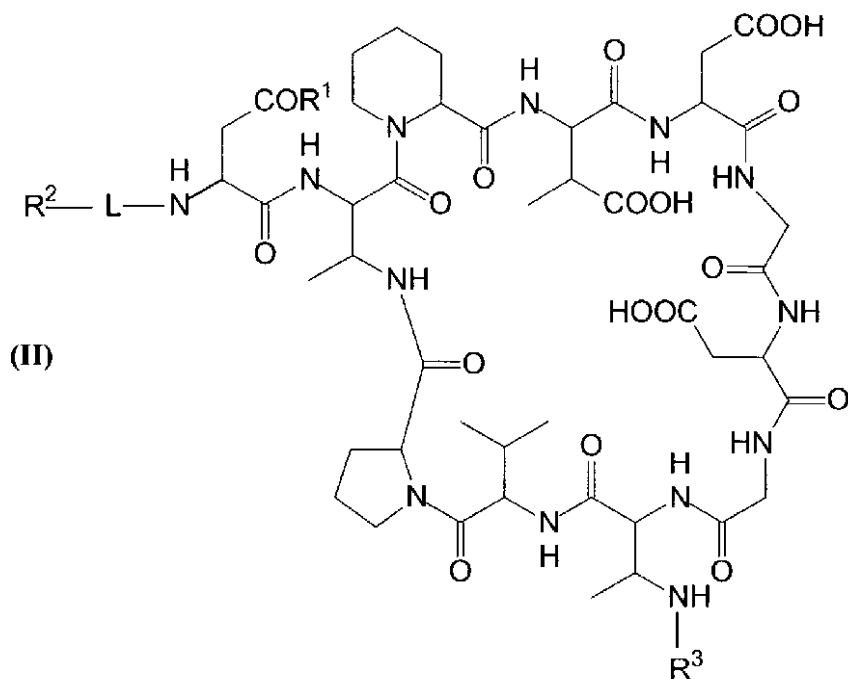
FIG. 5K



構造式 (I I) :

構造式 (I I) :

【化 1】



[式中、

R^1 はOHまたは NH_2 であり；

L は少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-R' C(=O)-$ 、 $-R' OC(=O)(NR')$ —および $-O-PhC(=O)-$ から選択され；

R^2 は $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ および $-C(=NR^4)NR^4R^4$ から選択され；

R^3 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 NR^5R^5 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-C(=S)NR^5R^5$ 、 $-C(=NR^5)NR^5R^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^5C(=O)$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^4 は独立して (C_7-C_{10}) アルキル、 $(C_{17}-C_{26})$ アリールアルキルおよび17～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^5 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R' は独立して R³ または R⁵ について定義した同じかまたは異なる置換基の 1 つ以上である]

による、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

R¹ が OH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が NH₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R² が -C(=O)OR⁵ または -C(=O)R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R² が -C(=O)R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² が -C(=O)NHR⁴、-C(=S)NHR⁴ または -C(=NR⁴)NHR⁴ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R² が -C(=O)NHR⁴ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ がグリシン、β-アラニン、サルコシン、リジンまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸が、グリシン-リジンまたはサルコシン-リジンから選択される 2 つのアミノ酸である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸がグリシンである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸が β-アラニンである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物が表 6 D の化合物 91、あるいは表 16 の化合物 331 または 332 である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 13】

L が、p-アミノフェニルアセチル、(p-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、m-アミノフェニルアセチル、(m-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、o-アミノフェニルアセチル、(o-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、GABA、p-アミノ安息香酸 (PABA)、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、m-ヒドラジノ安息香酸、o-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミル、L-BBTA またはそれらの任意の組み合わせから選択される 少なくとも 1 つのアミノ酸または少なくとも 1 つの置換アミノ酸 である、請求項 1~11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

L が p-アミノフェニルアセチル、PABA、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミルまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁵ が炭素原子 10~15 個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族部分またはヒドロキシ脂肪族部分である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物が表 6 D の化合物 86、表 7 の化合物 87 または 280、あるいは表 8 の化合物 89 である、請求項 14 または 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が表 7 の化合物 280 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^3 が Gly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap、hLys またはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 1 に記載の化合物。

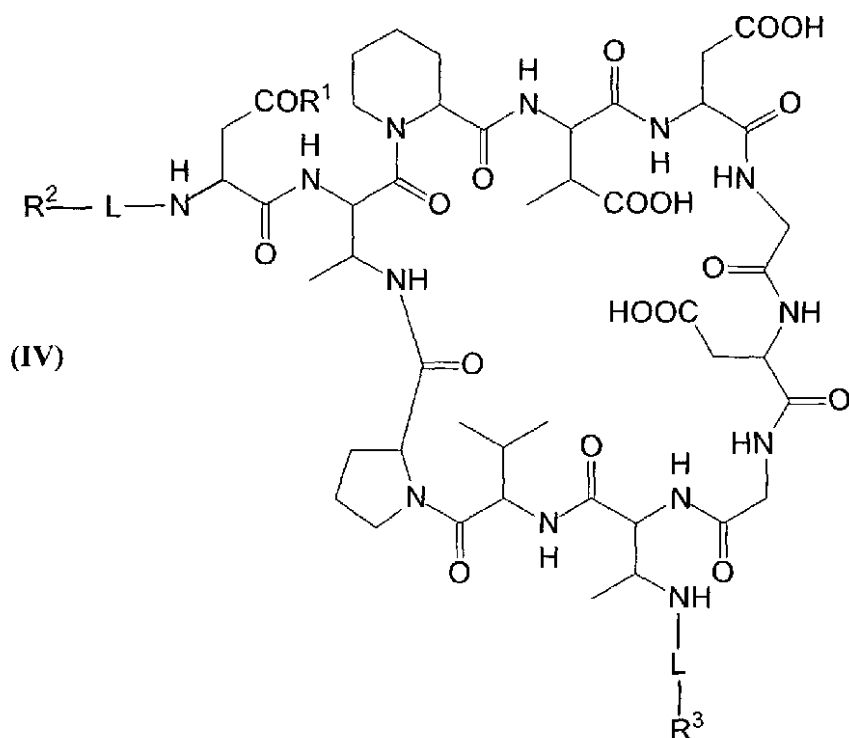
【請求項 19】

前記 R^3 が少なくとも 1 つの保護基を更に含む、請求項 1、13 および 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

構造式 (IV) :

【化 3】



[式中、

R^1 は OH または NH_2 であり；

L は独立して少なくとも 1 つのアミノ酸、少なくとも 1 つの置換アミノ酸、 $-C(=O)-$ 、 $-R'C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR')$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-PhC(=O)-$ および $-NR'C(=O)-$ から選択されるが、ただし Dab⁹ における L は $-C(=O)-$ であり；

R^2 は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10 員のヘテロアリール、置換 5～10 員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26 員のヘテロアリールアルキル、置換 6～26 員のヘテロアリールアルキル、少

なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^3 は $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-CO_2H$ 、置換(C_1-C_{25})アルキル、置換(C_1-C_{25})ヘテロアルキル、置換(C_5-C_{10})アリール、置換(C_5-C_{15})アリールアリール、置換(C_5-C_{15})ビアリール、置換5～10員のヘテロアリール、置換(C_6-C_{26})アリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択されるが、ただし、 R^3 は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-C(=NR^4)-$ の少なくとも1つを含有し；

R^4 は独立して水素、(C_1-C_{10})アルキル、(C_5-C_{10})アリール、5～10員のヘテロアリール、(C_6-C_{26})アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R' は独立して R^2 、 R^3 または R^4 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である]

による抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項21】

R^1 がOHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

R^1 がNH₂である、請求項20に記載の化合物。

【請求項23】

R^3 が $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ の少なくとも1つを有する、請求項20に記載の化合物。

【請求項24】

R^3 が $-C(=O)-$ である、請求項20に記載の化合物。

【請求項25】

前記化合物が表12の化合物210、373、223、237、235または81である、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

R^3 が Gly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap および hLys から選択される少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項20に記載の化合物。

【請求項27】

少なくとも1つのLおよび R^3 が更に少なくとも1つの保護基を含む、請求項20または26に記載の化合物。

【請求項28】

表1の化合物3である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項29】

表10の化合物4である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項30】

表13の化合物60である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項31】

表16の化合物128である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項32】

表1の化合物147である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項33】

表10の化合物199である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項34】

表 4 の化合物 2 5 3 である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 5】

表 4 の化合物 2 7 8 である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 6】

請求項 1 または 2 0 に記載の抗生物質化合物および薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 3 7】

微生物感染の処置を必要とする被験体において微生物感染を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 または 2 0 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 3 8】

微生物感染の処置を必要とする被験体において微生物感染を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 3 6 に記載の薬学的組成物を処置を含む、組成物。

【請求項 3 9】

微生物感染の処置のための方法において使用するための、請求項 1 または 2 0 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

微生物感染の処置のための方法において使用するための、請求項 3 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

微生物感染の処置のための医薬の調製のための化合物の使用であって、請求項 1 または 2 0 に記載の化合物を含む、使用。

【請求項 4 2】

前記微生物感染が、グラム陽性細菌によって引き起こされる、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記グラム陽性細菌が、*Streptococcus*、*Staphylococcus*、*Enterococcus*、*Bacillus*、*Corynebacterium*、類ジフテリアおよび *Listeria* から選択される、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記グラム陽性細菌が、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* または *Viridans Streptococcus* である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記グラム陽性細菌が、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis* またはコアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記グラム陽性細菌が、*Enterococcus faecalis* または *Enterococcus faecium* である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 7】

前記グラム陽性細菌が、薬物耐性である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 8】

前記薬物耐性細菌が、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、ペニシリン中等度耐性 *Streptococcus pneumoniae* または多剤耐性 *Streptococcus* である、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 4 9】

前記薬物耐性細菌が、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis*、バンコマイシン中等度 *Staphylococcus aureus* または多剤耐性 *Staphylococcus* である、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記薬物耐性細菌が、バンコマイシン耐性 Enterococcus または多剤耐性 Enterococcus である、請求項 47 に記載の使用。

【請求項 51】

前記微生物感染が、合併症もしくは非合併症の皮膚感染；手術創の感染症；腹内感染症；尿路感染症；腎盂腎炎；院内感染；院内肺炎；地域の後天性の感染症；地域の後天性の肺炎および感染性心内膜炎から選択される、請求項 41 に記載の使用。

【請求項 52】

前記合併症もしくは非合併症の皮膚感染が、膿痂疹、毛囊炎、フルンケル症、膿瘡、丹毒、蜂巣炎、急性爪周囲炎、疔、壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性熱傷性皮膚感染症、結節性リンパ管炎、隔壁前蜂巣炎または眼窩周囲蜂巣炎である、請求項 51 に記載の使用。

【請求項 53】

前記医薬が、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤をさらに含む、請求項 41 ～ 52 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2007536200000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 8 月 1 日 (2007.8.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

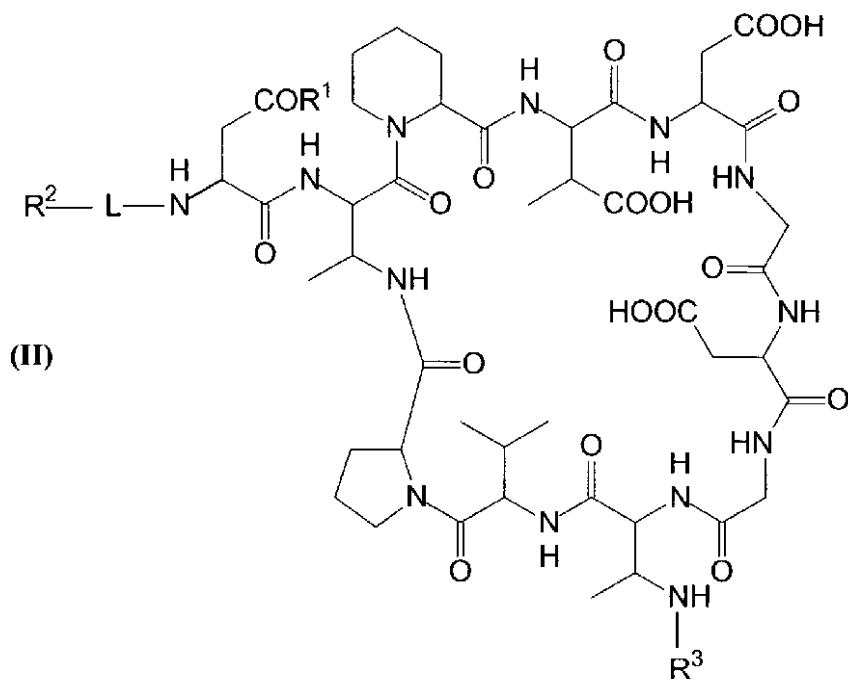
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I I)：

【化 1】



[式中、

R^1 はOHまたは NH_2 であり；

Lは少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸、 $-R' C(=O)-$ 、 $-R' OC(=O)(NR')$ および $-O-PhC(=O)-$ から選択され；

R^2 は $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NHR^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NHR^4$ および $-C(=NR^4)NR^4R^4$ から選択され；

R^3 は $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 NR^5R^5 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-C(=S)NR^5R^5$ 、 $-C(=NR^5)NR^5R^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^5C(=O)$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-P(=O)(OR^5)_2$ 、 $-P(=O)(OR^5)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、置換 (C_1-C_{25}) ヘテロアルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10員のヘテロアリール、置換5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26員のヘテロアリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^4 は独立して (C_7-C_{10}) アルキル、 $(C_{17}-C_{26})$ アリールアルキルおよび17～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子7～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^5 は独立して水素、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、5～10員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R' は独立して二価形態で R³ または R⁵ について定義した同じかまたは異なる置換基の 1 つ以上である]

による、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

R¹ が OH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が NH₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R² が -C(=O)OR⁵ または -C(=O)R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R² が -C(=O)R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² が -C(=O)NHR⁴、-C(=S)NHR⁴ または -C(=NR⁴)NHR⁴ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R² が -C(=O)NHR⁴ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ がグリシン、β-アラニン、サルコシン、リジンまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸が、グリシン-リジンまたはサルコシン-リジンから選択される 2 つのアミノ酸である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸がグリシンである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つのアミノ酸が β-アラニンである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物が表 6 D の化合物 91、あるいは表 16 の化合物 331 または 332 である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 13】

L が、p-アミノフェニルアセチル、(p-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、m-アミノフェニルアセチル、(m-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、o-アミノフェニルアセチル、(o-アミノフェニルプロパノイル)_n (ここで n は 1 または 2 である)、GABA、p-アミノ安息香酸 (PABA)、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-ヒドラジノ安息香酸、m-ヒドラジノ安息香酸、o-ヒドラジノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミル、L-BBTA またはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸または少なくとも 1 つの置換アミノ酸である、請求項 1~11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

L が p-アミノフェニルアセチル、PABA、m-アミノ安息香酸、o-アミノ安息香酸、p-アミノトランス-シンナミル、m-アミノトランス-シンナミル、o-アミノトランス-シンナミルまたはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁵ が炭素原子 10~15 個の鎖長を有する直鎖飽和脂肪族部分またはヒドロキシ脂肪族部分である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物が表 6 D の化合物 86、表 7 の化合物 87 または 280、あるいは表 8 の化合物 89 である、請求項 14 または 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が表 7 の化合物 280 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^3 が Gly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap、hLys またはそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸である、請求項 1 に記載の化合物。

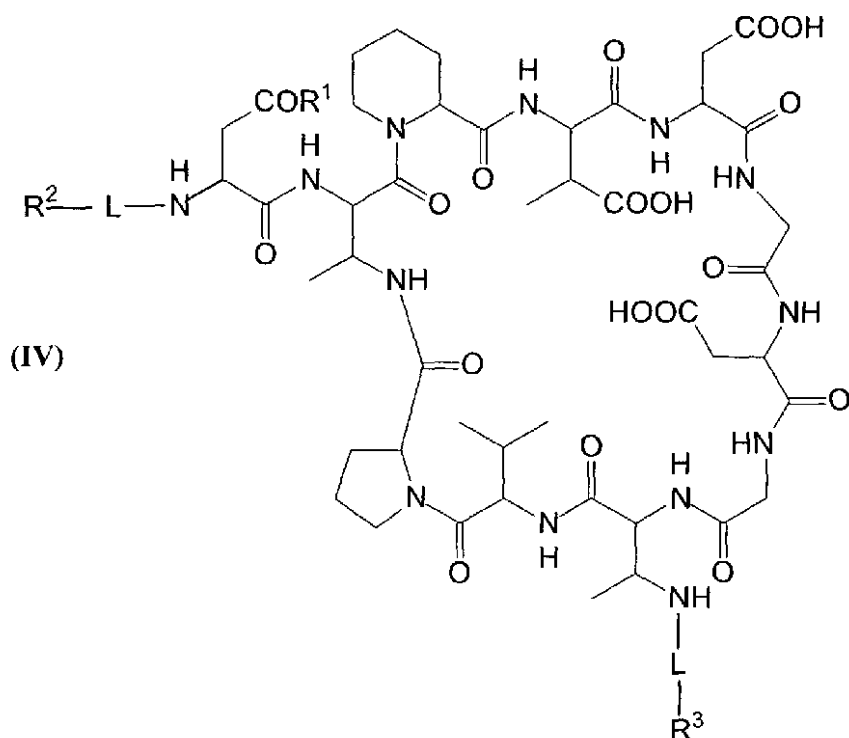
【請求項 19】

前記 R^3 が少なくとも 1 つの保護基を更に含む、請求項 1、13 および 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

構造式 (IV)：

【化 3】



[式中、

R^1 は OH または NH_2 であり；

L は独立して少なくとも 1 つのアミノ酸、少なくとも 1 つの置換アミノ酸、 $-C(=O)-$ 、 $-R'C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-OP(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-R'OC(=O)(NR')$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-PhC(=O)-$ および $-NR'C(=O)-$ から選択されるが、ただし Dab⁹ における L は $-C(=O)-$ であり；

R^2 は $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 NR^4R^4 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-C(=S)NR^4R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^4R^4$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-R^4C(=O)$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-P(=O)(OR^4)_2$ 、 $-P(=O)(OR^4)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 (C_1-C_{25}) アルキル、置換 (C_1-C_{25}) アルキル、 (C_5-C_{10}) アリール、置換 (C_5-C_{10}) アリール、 (C_5-C_{15}) アリールアリール、置換 (C_5-C_{15}) アリールアリール、 (C_5-C_{15}) ビアリール、置換 (C_5-C_{15}) ビアリール、5～10 員のヘテロアリール、置換 5～10 員のヘテロアリール、 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、置換 (C_6-C_{26}) アリールアルキル、6～26 員のヘテロアリールアルキル、置換 6～26 員のヘテロアリールアルキル、少

なくとも1つのアミノ酸、および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択され；

R^3 は —C(=O)OR^4 、 —C(=O)NR^4R^4 、 —C(=S)NR^4R^4 、 $\text{—C(=NR}^4\text{)NR}^4R^4$ 、 —C(=O)H 、 $\text{—R}^4\text{C(=O)}$ 、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、置換($C_1\text{—}C_{25}$)アルキル、置換($C_1\text{—}C_{25}$)ヘテロアルキル、置換($C_5\text{—}C_{10}$)アリール、置換($C_5\text{—}C_{15}$)アリールアリール、置換($C_5\text{—}C_{15}$)ビアリール、置換5～10員のヘテロアリール、置換($C_6\text{—}C_{26}$)アリールアルキル、置換6～26員のヘテロアリールアルキル、少なくとも1つのアミノ酸および少なくとも1つの置換アミノ酸から選択されるが、ただし、 R^3 は —C(=O)— 、 —C(=S)— または $\text{—C(=NR}^4\text{)—}$ の少なくとも1つを含有し；

R^4 は独立して水素、($C_1\text{—}C_{10}$)アルキル、($C_5\text{—}C_{10}$)アリール、5～10員のヘテロアリール、($C_6\text{—}C_{26}$)アリールアルキルおよび6～26員のヘテロアリールアルキル、炭素原子5～25個の鎖長を有する分枝鎖または直鎖の飽和または一価不飽和または多価不飽和の脂肪族またはヒドロキシ脂肪族部分、一級アミンおよび二級アミン、少なくとも1つのアミノ酸、少なくとも1つの置換アミノ酸およびそれらの任意の組み合わせから選択され、そして；

R' は独立して二価形態で R^2 、 R^3 または R^4 について定義した同じかまたは異なる置換基の1つ以上である]

による抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項21】

R^1 がOHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

R^1 がNH₂である、請求項20に記載の化合物。

【請求項23】

R^3 が —C(=O)— または —C(=S)— の少なくとも1つを有する、請求項20に記載の化合物。

【請求項24】

R^3 が —C(=O)— である、請求項20に記載の化合物。

【請求項25】

前記化合物が表12の化合物210、373、223、237、235または81である、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

R^3 が Gly、 β -アラニン、GABA、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、Lys、gDab、Sar、Orn、Dap および hLys から選択される少なくとも1つのアミノ酸または置換アミノ酸である、請求項20に記載の化合物。

【請求項27】

少なくとも1つのLおよび R^3 が更に少なくとも1つの保護基を含む、請求項20または26に記載の化合物。

【請求項28】

表1の化合物3である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項29】

表10の化合物4である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項30】

表13の化合物60である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項31】

表16の化合物128である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項32】

表1の化合物147である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項33】

表10の化合物199である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項34】

表 4 の化合物 2 5 3 である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 5】

表 4 の化合物 2 7 8 である、抗生物質化合物およびその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 6】

請求項 1 または 2 0 に記載の抗生物質化合物および薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 3 7】

微生物感染の処置を必要とする被験体において微生物感染を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 または 2 0 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 3 8】

微生物感染の処置を必要とする被験体において微生物感染を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 3 6 に記載の薬学的組成物を処置を含む、組成物。

【請求項 3 9】

微生物感染の処置のための方法において使用するための、請求項 1 または 2 0 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

微生物感染の処置のための方法において使用するための、請求項 3 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

請求項 1 または 2 0 に記載の化合物を含む微生物感染の処置のための医薬の調製のための化合物の使用。

【請求項 4 2】

前記微生物感染が、グラム陽性細菌によって引き起こされる、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記グラム陽性細菌が、*Streptococcus*、*Staphylococcus*、*Enterococcus*、*Bacillus*、*Corynebacterium*、類ジフテリアおよび *Listeria* から選択される、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記グラム陽性細菌が、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* または *Viridans Streptococcus* である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記グラム陽性細菌が、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis* またはコアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記グラム陽性細菌が、*Enterococcus faecalis* または *Enterococcus faecium* である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 7】

前記グラム陽性細菌が、薬物耐性である、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 8】

前記薬物耐性細菌が、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、ペニシリン中等度耐性 *Streptococcus pneumoniae* または多剤耐性 *Streptococcus* である、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 4 9】

前記薬物耐性細菌が、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis*、バンコマイシン中等度 *Staphylococcus aureus* または多剤耐性 *Staphylococcus* である、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記薬物耐性細菌が、バンコマイシン耐性 *Enterococcus* または多剤耐性 *Enterococcus* である、請求項 47 に記載の使用。

【請求項 51】

前記微生物感染が、合併症もしくは非合併症の皮膚感染；手術創の感染症；腹内感染症；尿路感染症；腎盂腎炎；院内感染；院内肺炎；地域の後天性の感染症；地域の後天性の肺炎および感染性心内膜炎から選択される、請求項 41 に記載の使用。

【請求項 52】

前記合併症もしくは非合併症の皮膚感染が、膿痂疹、毛囊炎、フルンケル症、膿瘡、丹毒、蜂巣炎、急性爪周囲炎、疔、壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性熱傷性皮膚感染症、結節性リンパ管炎、隔壁前蜂巣炎または眼窩周囲蜂巣炎である、請求項 51 に記載の使用。

【請求項 53】

前記医薬が、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤をさらに含む、請求項 41 ～ 52 のいずれか 1 項に記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/021039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07K7/56	A61K38/12 A61P31/04
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)		
IPC 7 C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 629 288 A (HAMMANN PETER ET AL) 13 May 1997 (1997-05-13) Abstract; col. 1, l. 20-col. 3, l. 15; compounds 46, 50 and 52; example 69.	1-19, 52-72
X	WO 02/05837 A (INTRABIOTICS PHARMACEUTICALS I) 24 January 2002 (2002-01-24) p. 4, paragraph 1-3; p. 30. compounds 58, 60 and 62.	1-19, 52-72
Y	US 6 194 383 B1 (HAMMANN PETER ET AL) 27 February 2001 (2001-02-27) cited in the application Abstract; col. 2, l. 32-60	1-19, 52-72
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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		Date of mailing of the international search report
14 December 2004		11.04.05
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-8018		Authorized officer Lopez Garcia, F

Form: PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/021039

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 03/057724 A (MICROLOGIX BIOTECH INC ; FARDIS MARIA (US)) 17 July 2003 (2003-07-17) Abstract; p. 12, l. 1-5; Table 1 at p. 43. ----- 	1-19, 52-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/021039

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 69, 70 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-19, 52-67 (completely); 68-72 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004/021039

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-19, 52-67 (completely); 68-72 (partially)

Compounds of formulae II or IV according to claims 1 or 52, respectively.

Inventions 2-40: claims 20-51 (completely), 68-72 (partially)

Compounds of formula II according to claim 20, divided as follows:

Inventions 2-21: R1=OH, L= amino acid and each R2 defined in claim 20 corresponds to a different invention.

Invention 22: R1=NH2 and L and R2 are any of the groups disclosed in claim 20.

Inventions 23-38: R1=OH or NH2, L is R'(C=O) and each R2 defined in claim 20 corresponds to a different invention.

Inventions 39: R1=OH or NH2, L is R'O(C=O)(NR') and R2 is any of the groups disclosed in claim 20.

Invention 40: R1=OH or NH2, L is OPhC(=O) and R2 is any of the groups disclosed in claim 20.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US2004/021039

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5629288	A	13-05-1997	DE 4411025 A1	05-10-1995
			AT 219499 T	15-07-2002
			AU 696566 B2	10-09-1998
			AU 1611095 A	12-10-1995
			CA 2145826 A1	01-10-1995
			CN 1111640 A	15-11-1995
			CZ 9500779 A3	18-10-1995
			DE 59510246 D1	25-07-2002
			DK 688789 T3	14-10-2002
			EP 0688789 A1	27-12-1995
			ES 2178657 T3	01-01-2003
			FI 951468 A	01-10-1995
			HK 1012017 A1	07-02-2003
			HU 71584 A2	28-12-1995
			IL 113160 A	11-04-1999
			JP 7278186 A	24-10-1995
			MA 23490 A1	01-10-1995
			NO 951198 A	02-10-1995
			NZ 270828 A	28-10-1996
			OA 10142 A	18-12-1996
			PL 307914 A1	02-10-1995
			PT 688789 T	29-11-2002
			RU 2141970 C1	27-11-1999
			ZA 9502555 A	21-12-1995
WO 0205837	A	24-01-2002	AU 7594301 A	30-01-2002
			AU 7893301 A	30-01-2002
			CA 2450372 A1	24-01-2002
			CA 2450747 A1	24-01-2002
			EP 1309336 A1	14-05-2003
			EP 1311281 A1	21-05-2003
			JP 2004529065 T	24-09-2004
			JP 2004528268 T	16-09-2004
			WO 0205837 A1	24-01-2002
			WO 0205838 A1	24-01-2002
			US 6511962 B1	28-01-2003
			US 2004242467 A1	02-12-2004
			US 2002028771 A1	07-03-2002
			US 2002132762 A1	19-09-2002
			US 2002035063 A1	21-03-2002
US 6194383	B1	27-02-2001	AT 174604 T	15-01-1999
			AT 198209 T	15-01-2001
			AU 672691 B2	10-10-1996
			AU 6462094 A	15-12-1994
			CA 2125376 A1	09-12-1994
			CY 2190 A	08-11-2002
			CZ 9401381 A3	15-12-1994
			DE 59407475 D1	28-01-1999
			DE 59409616 D1	25-01-2001
			DK 629636 T3	23-08-1999
			DK 864584 T3	05-02-2001
			EP 0629636 A1	21-12-1994
			EP 0864584 A1	16-09-1998
			ES 2127312 T3	16-04-1999
			ES 2153224 T3	16-02-2001
			FI 942660 A	09-12-1994
			GR 3029591 T3	30-06-1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 キャメロン, デール アール.

カナダ国 ブイ6エックス 2エル5 ブリティッシュ コロンビア, リッチモンド, ナンバー4 ロード 2640

(72)発明者 ボイド, ビンセント エー.

カナダ国 ブイ6エス 2エル2 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェストブルック モール 3650

(72)発明者 リーズ, リチャード エー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10901, サファーン, マーゲット アン レーン 7

(72)発明者 カラン, ウィリアム ブイ.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10965, パール リバー, ハーディング ストリート 27

(72)発明者 ボーダーズ, ドナルド ビー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10901, サファーン, ヘザーヒル レーン 13

(72)発明者 スガルビ, パウロ ダブリュー. エム.

カナダ国 ブイ7エー 5エー4 ブリティッシュ コロンビア, リッチモンド, アロースミス ドライブ 9420

(72)発明者 ワコウィッチースガルビ, シャーリー エー.

カナダ国 ブイ7エー 5エー4 ブリティッシュ コロンビア, リッチモンド, アロースミス ドライブ 9420

(72)発明者 ノドウェル, マシュー

カナダ国 ブイ5エル 3ティー7 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, コットン ドライブ 1346, アpartment 8

(72)発明者 チェン, ユチェン

カナダ国 ブイ6ティー 1アール7 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, アケイディア ロード 2225, アpartment ナンバー101

(72)発明者 チャ, チ

カナダ国 ブイ5ジェイ 5エム6 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ブラー アベニュー 7633

(72)発明者 ドゥグール, ドミニク

カナダ国 ブイ6ジェイ 1ジェイ6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ダブリュー 2エヌディー アベニュー 2025, アpartment ナンバー109

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA07 BA01 BA08 BA18 BA28 BA32 DA43 NA14 ZA811

ZA821 ZB351 ZB352

4H045 AA10 AA30 BA16 BA33 DA83 EA20 FA30 FA40 GA25