

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5372505号  
(P5372505)

(45) 発行日 平成25年12月18日(2013.12.18)

(24) 登録日 平成25年9月27日(2013.9.27)

(51) Int.Cl.

F 1

CO7C 323/52	(2006.01)	CO7C 323/52	C S P
CO7D 235/14	(2006.01)	CO7D 235/14	
CO7D 295/08	(2006.01)	CO7D 295/08	Z
CO7D 233/88	(2006.01)	CO7D 233/88	
CO7D 235/30	(2006.01)	CO7D 235/30	A

請求項の数 8 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-524308 (P2008-524308)  
 (86) (22) 出願日 平成18年7月26日 (2006.7.26)  
 (65) 公表番号 特表2009-502974 (P2009-502974A)  
 (43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)  
 (86) 國際出願番号 PCT/AT2006/000318  
 (87) 國際公開番号 WO2007/014409  
 (87) 國際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)  
 審査請求日 平成21年7月15日 (2009.7.15)  
 (31) 優先権主張番号 0515995.9  
 (32) 優先日 平成17年8月3日 (2005.8.3)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 507421957  
 ナブリヴァ セラピュティクス アクチエ  
 ンゲゼルシャフト  
 オーストリア共和国, アー-1112 ヴ  
 イエナ, レーバーシュトラー-20  
 (74) 代理人 110000338  
 特許業務法人原謙三国際特許事務所  
 (72) 発明者 マング, ローズマリー  
 オーストリア, アー-1220 ウィーン  
 , レグラーガッセ 3/204  
 (72) 発明者 ベルナー, ハインツ  
 オーストリア, アー-1180 ウィーン  
 , ゲヤーガッセ 2ア-

審査官 上村 直子

最終頁に続く

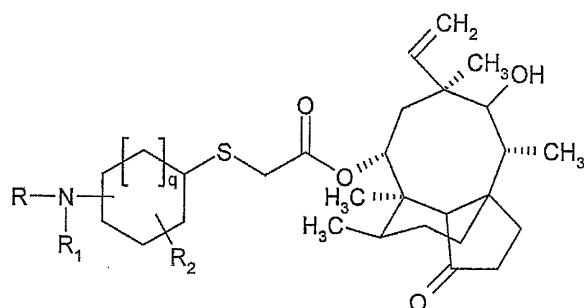
(54) 【発明の名称】 抗菌活性を示すブレウロムチリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I<sub>P</sub>

【化1】

I<sub>P</sub>

10

(式中、

R は水素又は (C<sub>1</sub> - 8) アルキルを示し、R<sub>1</sub> は(C<sub>3</sub> - 1,2) シクロアルキル、非置換の (C<sub>1</sub> - 8) アルキル、又は、

ヒドロキシル基；

20

ハロゲン；

- (C<sub>1</sub> - 6) アルキルオキシカルボニル；
- (C<sub>1</sub> - 4) アルキルアミノカルボニル；
- (C<sub>3</sub> - 8) シクロアルキルもしくはシクロヘキシリ；
- (C<sub>6</sub> - 18) アリール；または

3 ~ 7員環の複素環基であり、N、O、及びSからなる群から選ばれる、1 ~ 4個のヘテロ原子を含み、他の環と縮環されていてもよい複素環基；に置換された(C<sub>1</sub> - 8)アルキルを示し、

R<sub>2</sub> は水素又は(C<sub>1</sub> - 4)アルキルを示し、

q は0、1又は2から選ばれる数を示し；及び、

- N(RR<sub>1</sub>) 基は、シクロアルキル環の位置3または位置4にある)

で表される化合物、または

14-O-[((3-(モルホリン-4-イル)-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-{[(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-シクロ펜タ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、もしくは

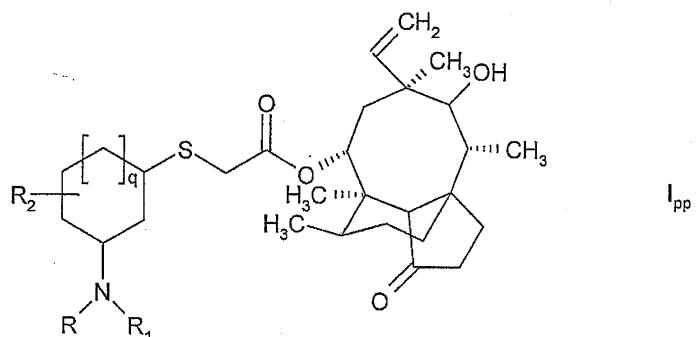
14-O-{[(3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-シクロ펜タ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン

である化合物。

【請求項2】

一般式 I<sub>pp</sub>

【化2】



(式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及びq は請求項1に定義されている)

で表される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

14-O-[(3-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン、

14-O-{[(3-メチルアミノ-シクロ펜タ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、

14-O-{[(3-エチルアミノ-シクロ펜タ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、

14-O-{[(3-エチルアミノ-1-メチル-シクロ펜タ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、

14-O-{[(3-エチルアミノ-2-メチル-シクロ펜タ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、

14-O-{[(3-エチルアミノ-シクロヘキサニルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-{[(3-(sec-ブチルアミノ)-シクロ펜タ-1-イルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、

10

20

30

40

50

14-O-[((3-(sec-ブチルアミノ)-シクロヘキサン-1-イル)-スル  
ファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-[((1-(sec-ブチルアミノ)-シクロヘプタン-3-イル)-スル  
ファニル)-アセチル]-ムチリン、

14 - 0 - { [ 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - シクロペンタ - 1 - イルスルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14 - 0 - { [ 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - シクロヘキサン - 1 - イルスルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14 - O - { [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ ) - シクロヘキサン - 1 - イルスルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14 - 0 - { [ ( 3 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - シクロペンタ - 1 - イル ) - スルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14-O-[3-(2-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-シクロペンタ-1-イルスルファニル]-アセチル}-ムチリン、

14-O-[((3-(1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14 - 0 - [ ( ( 3 - ( 1 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - シクロヘキサン - 1 - イル ) - スルファニル ) - アセチル ] - ムチリン、

14 - 0 - { [ 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチルアミノ ) - シクロペンタ - 1 - イルスルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14 - 0 - { [ 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス - ヒドロキシメチル - エチルアミノ ) - シクロペンタ - 1 - イルスルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14-O-[((3-(メトキシカルボニル-メチルアミノ)-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-O-[((3-(エトキシカルボニル-メチルアミノ)-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-0-[((3-(イソプロポキシカルボニル-メチルアミノ)-シクロペント-1-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14 - 0 - { [ 3 - ( メトキシプロピオニル - 2 - アミノ ) - シクロペンタ - 1 - イル - スルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14 - 0 - { [ 3 - ( イソプロポキシプロピオニル - 2 - アミノ ) - シクロペンタ - 1 - イル - スルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14-0-[ (3-メチルカルバモイルメチルアミノ-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、

14-0-[((3-(1-シクロヘキシリル)-アミノ)-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニル]-アセチル]-ムチリン、

14-0-[((3-(フェニルエチル)-アミノ)-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニル]-アセチル]-ムチリン、

14-0-[((3-(フェニルエチル)-アミノ)-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニル]-アセチル]-ムチリン、

14-0- { [ 3 - ( 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチルアミノ ) - シクロベ  
ンタ - 1 - イルスルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14-0- { [ (3-ジメチルアミノ-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル]-アセチル }-ムチリン、

14-0- { [ (3-シエチルアミノ-シクロヘンタ-1)-イル)-スルファニル]-アセチル }-ムチリン、

14-0-[((3-シエチルアミノ-シクロヘプタン-1-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン、

14-0- { [ (3-シクロプロピルアミノ-シクロヘンタ-1-イル)-スルフォニア  
ル]-アセチル }-ムチリン、

14-O- { [ ( 3 - シクロプロピルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イル ) - スルファニル ] - アセチル } - ムチリン、

14-O- [ ( ( 3 - ( モルホリン - 4 - イル ) - シクロヘキサン - 1 - イル ) - スルファニル ) - アセチル ] - ムチリン、

14-O- { [ ( 3 - ( 1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ ) - シクロペンタ - 1 - イル ) - スルファニル ] - アセチル } - ムチリン、及び、

14-O- { [ ( 3 - ( 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルアミノ ) - シクロペンタ - 1 - イル ) - スルファニル ] - アセチル } - ムチリンからなる群より選ばれることを特徴とする請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

10

塩及び / 又は溶媒和物状であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

医薬品として用いられることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

微生物によって媒介される病気を治療するための薬剤の調合における、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの医薬品賦形剤と合わせた、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

20

【請求項 8】

他の薬剤活性剤をさらに含むことを特徴とする請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、例えばプレウロムチリンなどの有機化合物に関する。

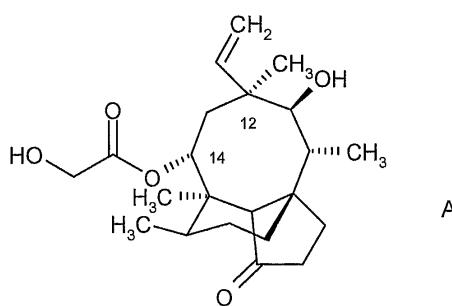
【0002】

プレウロムチリン、すなわち式 A に表される化合物は、

【0003】

30

【化 1】



【0004】

40

天然の抗生物質であり、例えば、担子菌類である、 *Pleurotus mutillus* 及び *P. passalckerianus* から得られる ( 例えば The Merck Index の 13 版の 7617 項参照 ) 。

【0005】

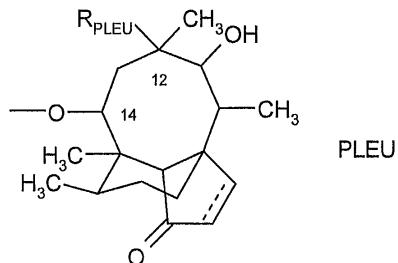
発明者らは、興味深い活性を有するプレウロムチリンを新しく発見した。

【0006】

本発明に係るプレウロムチリンは、式 P L E U に記載したムチリン環系の基本的な構造要素を有するプレウロムチリンを含む。

【0007】

## 【化2】



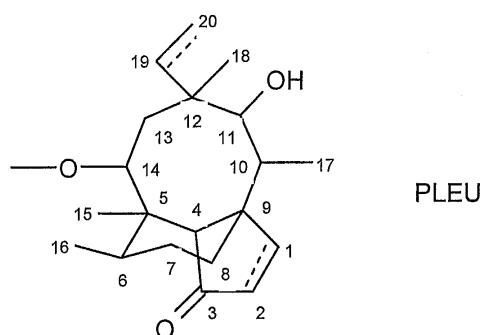
## 【0008】

10

(式中、R<sub>PLEU</sub>は、ビニル基又はエチル基を示し、破線は結合又は非結合を示す)  
本明細書では、以下の付番方式を用いる。

## 【0009】

## 【化3】



## 【0010】

20

19と20との間にある(及び1と2との間にある)破線は、結合又は非結合を示す。  
式A又は式PLEUの化合物において、環系の位置4、7、及び/又は8にある水素原子は、重水素と置換され得る。1と2との間の破線が非結合である(1と2との間が単結合である)場合、環系は、位置1及び/又は2において、例えばハロゲン、重水素、又はヒドロキシル基によってさらに置換され得る。位置14における-O-基は、好ましくは置換されたカルボニル基によって、さらに置換される。

30

## 【0011】

一形態において、本発明は、14-O-[(モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ]-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン、14-O-[(シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ]-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン、14-O-[(ヘテロサイクル-N-イル-シクロアルキル)-スルファニル-若しくは-オキシ]-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン、14-O-[(モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキル]-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ]-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン、14-O-[(シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ]-アセチル]-ムチリン、14-O-[(シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ]-アセチル]-ムチリン、14-O-[(ヘテロサイクル-N-イル-シクロアルキル)-スルファニル-若しくは-オキシ]-アセチル]-ムチリン、及び、14-O-[(モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ]-アセチル]-ムチリン、14-O-[(シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ]-アセチル]-ムチリン、14-O-[(ヘテロサイクル-N-イル-シクロアルキル)-スルファニル-若しくは-オキシ]-アセチル]-ムチ

40

50

リン、14-0-[((モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ)-アセチル]-ムチリン、14-0-[((シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ)-アセチル]-ムチリン、及び、14-0-[((ヘテロサイク- $N$ -イル-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ)-アセチル]-ムチリン、さらに好ましくは、14-0-[((モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ)-アセチル]-ムチリン、14-0-[((シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ)-アセチル]-ムチリン、及び、14-0-[((ヘテロサイク- $N$ -イル-シクロアルキル)-スルファニル-若しくは-オキシ)-アセチル]-ムチリンからなる群より選ばれる、例えばプレウロムチリンなどの化合物を提供する。

## 【0012】

本発明の好適な実施形態によれば、化合物は、14-0-[((モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、14-0-[((シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル)-アセチル]-ムチリン、又は、14-0-[((ヘテロサイク- $N$ -イル-シクロアルキル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリンである。

## 【0013】

上述の化合物において、  
 ・シクロアルキルは、例えば( $C_5$  -  $7$ )シクロアルキルを含む( $C_4$  -  $8$ )シクロアルキル基などの、( $C_3$  -  $1$   $2$ )のシクロアルキルであり、  
 ・ヘテロサイクリルは、3~7員環、好ましくは5~6員環の複素環基であり、N、O、及びS、好ましくはN及びOから選ばれる1~4個、好ましくは2個のヘテロ原子を含むものを包含し、例えばフェニルを含む( $C_6$  -  $1$   $2$ )アリールなどの、他の環/系と縮環されてもよく、

・“ヘテロサイク- $N$ -イル-シクロアルキル”は、5~7員環であり、少なくとも1つが窒素ヘテロ原子であるN、O、及びSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロサイクリルを意味し、当該窒素ヘテロ原子は、例えばモルホリン-1-イルなどのシクロアルキルと結合しており、

・アルキルは、例えば( $C_1$  -  $4$ )アルキルなどの( $C_1$  -  $8$ )アルキルであることが好ましく、

・アルキルは、非置換のアルキル及び置換されたアルキルを含み、例えば、非置換のアルキル、又は、以下の1つ以上に置換されたアルキル：

例えば1つか2つのヒドロキシリル基；

ハロゲン；

例えば( $C_1$  -  $6$ )アルキルオキシカルボニルなどの例えば1つのアルキルオキシカルボニル；

例えば( $C_1$  -  $4$ )アルキルアミノカルボニルなどの例えば1つのアルキルアミノカルボニル；

例えば( $C_3$  -  $8$ )シクロアルキルやシクロヘキシリルなどの例えば1つのシクロアルキル；

例えば( $C_6$  -  $1$   $8$ )アリールやフェニルなどの例えば1つのアニール；

3~7員環、好ましくは5~6員環の複素環基であり、N、O、及びS、好ましくはN及びOから選ばれる1~4個、好ましくは2個のヘテロ原子を含むものを包含するヘテロサイクリルであって、例えばフェニルなどの( $C_6$  -  $1$   $8$ )アリール、例えばイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール、及びベンズイミダゾール-2-イルなどのイミダゾリルなどの、他の環/系と縮環されていてもよい、例えば1つのヘテロサイクリル、であって、なお、14-0-[((ヘテロサイク- $N$ -イル-シクロアルキル)-スルファニル-若しくは-オキシ)-アセチル，-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-

10

20

30

40

50

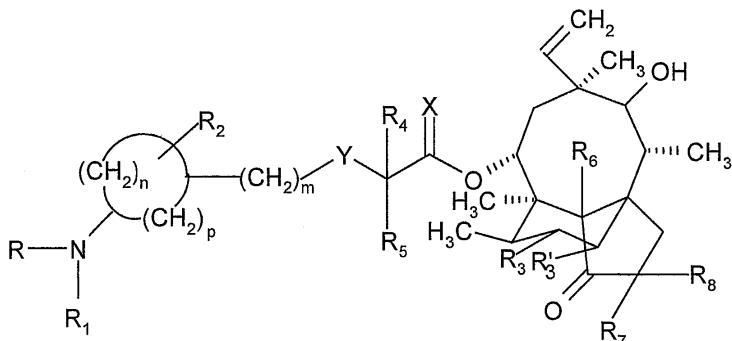
ムチリン、若しくは 14-O-[((ヘテロサイク-N-イル-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリンの場合には、ヘテロサイクリル基は、ヘテロサイクリル窒素原子を介してシクロアルキルと結合している。

## 【0014】

本発明に係る好ましい化合物は、一般式 I の化合物である。

## 【0015】

## 【化4】



10

## 【0016】

(式中、

20

R は水素又は (C<sub>1</sub> - 8) アルキルを示し、R<sub>1</sub> は、

- 例えは (C<sub>5</sub> - 7) シクロアルキルを含む (C<sub>4</sub> - 8) シクロアルキルなどの (C<sub>3</sub> - 2) シクロアルキルを含むシクロアルキル、
- 非置換の (C<sub>1</sub> - 8) アルキル、又は、
- 1 つ以上に置換された (C<sub>1</sub> - 8) アルキル：

好ましくは 1 つか 2 つのヒドロキシル基；

ハロゲン；

好ましくは 1 つの例えは (C<sub>1</sub> - 6) アルキルオキシカルボニルなどのアルキルオキシカルボニル；

30

好ましくは 1 つの例えは (C<sub>1</sub> - 4) アルキルアミノカルボニルなどのアルキルアノカルボニル；好ましくは 1 つの例えはシクロヘキシルなどの (C<sub>3</sub> - 8) シクロアルキル；好ましくは 1 つの例えはフェニルなどの (C<sub>6</sub> - 1 - 8) アリール；

3 ~ 7 員環、好ましくは 5 ~ 6 員環の複素環基であり、N、O、及びS、好ましくはN及びOから選ばれる 1 ~ 4 個、好ましくは 2 個のヘテロ原子を含むものを包含するヘテロサイクリルであって、例えはフェニルなどの (C<sub>6</sub> - 1 - 8) アリール、例えはイミダゾール-2-イルなどのイミダゾリル、及び例えはベンズイミダゾール-2-イルなどのベンズイミダゾールなどのうち、好ましくは 1 つの他の環 / 系と縮環されていてもよいヘテロサイクリル、

40

を示し、

X は硫黄、酸素、又は N R<sub>1</sub> O (R<sub>1</sub> O は水素又は (C<sub>1</sub> - 8) アルキルを示す) を示し；

Y は硫黄又は酸素を示し；

R<sub>2</sub> は水素、又は、例えは (プレウロ) ムチリンなどの従来的な有機的置換基及び (C<sub>1</sub> - 4) アルキルやハロゲン元素などの従来的な化学的置換基などである、置換基を含む 1 つ以上の置換基を示し；R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は互いに独立的に水素又は (C<sub>1</sub> - 8) アルキルを示し；R<sub>3</sub> 及び R<sub>3</sub>' は水素、重水素、又はハロゲンを示し；R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、及び R<sub>8</sub> は互いに独立的に水素、ハロゲン、又は重水素を示し；

50

mは0～4から選ばれる数を示し、  
 nは0～10から選ばれる数を示し、及び、  
 pは0～10から選ばれる数を示し；  
 なお、nプラスpは少なくとも1であり、好ましくは13未満であり、例えば3～5を含む3～8などである)

好ましい実施形態によれば、式Iの化合物において、

- R及びR<sub>1</sub>は上記で定義した通りであり、
- R<sub>2</sub>は水素又は(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>)アルキルを示し、
- R<sub>3</sub>は水素を示し、
- R<sub>3</sub>'は水素を示し、
- R<sub>4</sub>は水素を示し、
- R<sub>5</sub>は水素を示し、
- R<sub>6</sub>は水素を示し、
- R<sub>7</sub>は水素を示し、
- Xは酸素を示し、
- Yは硫黄を示し、
- mは0～4から選ばれる数を示し、さらに好ましくは、mは0を示し、
- nは0～8から選ばれる数を示し、さらに好ましくは、例えば2又は3などの0～7を示し、
- pは0～8から選ばれる数を示し、さらに好ましくは、例えば1などの0～7を示しており；

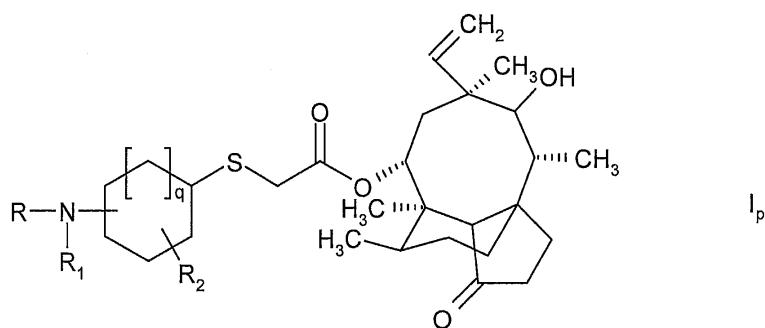
なお、nプラスpは少なくとも2であり、好ましくは9未満であり、さらに好ましくは、nプラスpは3又は4である。例えば、ここで定義された各単置換基は、好ましい置換基であり、他の置換基に対して独立的である。

【0017】

本発明に係るさらに好ましい化合物は、式I<sub>p</sub>の化合物であり、

【0018】

【化5】



【0019】

例えば式I<sub>p</sub>などの化合物がある。

【0020】

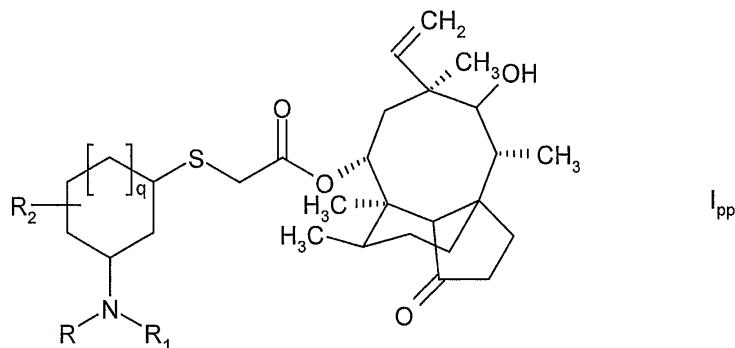
10

20

30

40

## 【化6】



10

## 【0021】

(式中、R及びR<sub>1</sub>は上記で定義した通りであり、  
R<sub>2</sub>は水素又は(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>)アルキルを示し、また、  
qは0、1及び2から選ばれる数を示す)

式I<sub>p</sub>、例えば式I<sub>pp</sub>の化合物において、-N(RR<sub>1</sub>)基は、シクロアルキル環系の任意の位置にあり、好ましくは、位置3または4にあり、さらに好ましくは、位置3にある。

## 【0022】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、化合物は：例えば14-O-[ (3(R<sup>\*</sup>)) - デジエチルアミノ - シクロヘキサン - 1(S<sup>\*</sup>) - イル) - スルファニルアセチル] - ムチリン及び14-O-[ (3(R<sup>\*</sup>)) - デジエチルアミノ - シクロヘキサン - 1(R<sup>\*</sup>) - イル) - スルファニルアセチル] - ムチリンなどの14-O-[ (3 - デジエチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イル) - スルファニルアセチル] - ムチリン；例えば14-O-{ [ (3(R/S)) - メチルアミノ - シクロペンタ - 1(R/S) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの14-O-{ [ (3 - メチルアミノ - シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン；例えば14-O-{ [ (3(R/S)) - エチルアミノ - シクロペンタ - 1(R/S) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの14-O-{ [ (3 - エチルアミノ - シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン；例えば14-O-{ [ (3(R/S)) - エチルアミノ - 1 - メチル - シクロペンタ - 1(R/S) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの14-O-{ [ (3 - エチルアミノ - 1 - メチル - シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン；例えば14-O-{ [ (3(R/S)) - エチルアミノ - 2 - メチル - シクロペンタ - 1(R/S) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの14-O-{ [ (3 - エチルアミノ - 2 - メチル - シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン；例えば14-O-{ [ (3(S)) - エチルアミノ - シクロヘキサン - 1(R) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン及び14-O-{ [ 3(R) - エチルアミノ - シクロヘキサン - 1(R) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの14-O-{ [ (3 - エチルアミノ - シクロヘキサン - 1(R) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン；例えば14-O-{ [ 3(R/S) - ((S) - sec - プチルアミノ) - シクロペンタ - 1(R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン及び14-O-{ [ 3(R/S) - ((R) - sec - プチルアミノ) - シクロペンタ - 1(R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの14-O-{ [ 3 - (sec - プチルアミノ) - シクロペンタ - 1 - イルフルファニル] - アセチル} - ムチリン；例えば14-O-[ ((3(S\*)) - (sec - (R) プチルアミノ) - シクロヘキサン - 1(R\*) - イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリン、14-O-[ ((3(S\*)) - (sec - (R) プチルアミノ) - シクロヘキサン - 1(S\*) - イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリン、14-O-[ (3 - (S\*) - (sec - (S) プチルアミノ) - シクロヘキサン - 1(S\*) - イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリン及び14-O-[ (3 - (S\*) - (sec - (S) -

20

30

40

50

) - ブチルアミノ) - シクロヘキサン - 1 (R\*) - イル) - スルファニル) - アセチル  
 ] - ムチリンなどの 14 - O - [ ((3 - (sec - ブチルアミノ) - シクロヘキサン -  
 1 - イル) - スルファニル) - アセチル] - ムチリン; 例えば 14 - O - [ 1 - (R /  
 S) - (sec - (R) - ブチルアミノ) - シクロヘプタン - 3 (R / S) - イル) - ス  
 ルファニル) - アセチル] - ムチリンなどの 14 - O - [ ((1 - (sec - ブチルアミ  
 ノ) - シクロヘプタン - 3 - イル) - スルファニル) - アセチル] - ムチリン; 例えば 1  
 4 - O - { [ 3 (R / S) - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチルアミノ) - シクロペ  
 タ - 1 (R / S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - { [ 3  
 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 - イルスルファニル  
 ] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - { [ 3 (R / S) - (2, 2, 2 - トリフ  
 ルオロ - エチルアミノ) - シクロヘキサン - 1 (R / S) - イルスルファニル] - アセチ  
 ル} - ムチリンなどの 14 - O - { [ 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチルアミノ)  
 - シクロヘキサン - 1 - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O  
 - { [ 3 (R / S) - (2, 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - シクロヘキサン - 1 (R  
 / S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - { [ 3 - (2, 2  
 - ジフルオロ - エチルアミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルスルファニル] - アセチル}  
 - ムチリン; 例えば 14 - O - { [ (3 (R / S) - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ)  
 - シクロペニタ - 1 (R / S) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの  
 14 - O - { [ (3 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 - イル) -  
 スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - { [ 3 (R / S) - (2 - ( 10  
 S) - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S) - イルスルファニル  
 ] - アセチル} - ムチリン及び 14 - O - { [ 3 (R / S) - (2 - (R) - ヒドロキシ  
 - プロピルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S) - イルスルファニル] - アセチル} -  
 ムチリンなどの 14 - O - { [ 3 - (2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - シクロペニタ  
 - 1 - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - [ ((3 (R / S)  
 ) - (1 (S) - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 ( 20  
 R / S) - イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリンなどの 14 - O - [ ((3 -  
 (1 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 - イル) - ス  
 ルファニル] - アセチル] - ムチリン; 例えば 14 - O - [ ((3 (R / S) - (1 (S)  
 ) - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - シクロヘキサン - 1 (R / S) -  
 イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリンなどの 14 - O - [ ((3 - (1 - イソ  
 プロピル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - シクロヘキサン - 1 - イル) - スルファニ  
 ル] - アセチル] - ムチリン; 例えば 14 - O - { [ 3 (R / S) - (2 - ヒドロキシ -  
 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S) - イ  
 ルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - { [ 3 - (2 - ヒドロキシ -  
 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 - イルスルファ  
 ニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - { [ 3 (R / S) - (2 - ヒドロキシ -  
 1, 1 - ビス - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S) - イ  
 ルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - { [ 3 - (2 - ヒドロキシ -  
 1, 1 - ビス - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - シクロペニタ - 1 - イルスルファニ  
 ル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - [ ((3 (R / S) - (メトキシカルボ  
 ニル - メチルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S) - イル) - スルファニル] - アセチ  
 ル] - ムチリンなどの 14 - O - [ ((3 - (メトキシカルボニル - メチルアミノ) - シ  
 クロペニタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリン; 例えば 14 - O - [ ( 30  
 ((3 (R / S) - (エトキシカルボニル - メチルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S)  
 ) - イル) - スルファニル] - アセチル] - ムチリンなどの 14 - O - [ ((3 - (エト  
 キシカルボニル - メチルアミノ) - シクロペニタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチ  
 ル] - ムチリン; 例えば 14 - O - [ ((3 (R / S) - (イソプロポキシカルボニル  
 - メチルアミノ) - シクロペニタ - 1 (R / S) - イル) - スルファニル] - アセチル]  
 - ムチリンなどの 14 - O - [ ((3 - (イソプロポキシカルボニル - メチルアミノ) 40  
 50

- シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル) - アセチル] - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ 3 ( S \* ) - ( メトキシプロピオニル - 2 ( S ) - アミノ) - シクロペンタ - 1 ( R \* ) - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ 3 - ( メトキシプロピオニル - 2 - アミノ) - シクロペンタ - 1 - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ 3 ( R \* ) - ( イソプロポキシプロピオニル - 2 ( S ) - アミノ) - シクロペンタ - 1 ( R \* ) - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ 3 ( R \* ) - ( イソプロポキシプロピオニル - 2 ( R ) - アミノ) - シクロペンタ - 1 ( R \* ) - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ 3 ( S \* ) - ( イソプロポキシプロピオニル - 2 ( S ) - アミノ) - シクロペンタ - 1 ( R \* ) - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 及び 14 - O - {[ 3 ( S \* ) - ( イソプロポキシプロピオニル - 2 - アミノ) - シクロペンタ - 1 ( R \* ) - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ 3 - ( イソプロポキシプロピオニル - 2 - アミノ) - シクロペンタ - 1 - イル - スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ ( 3 ( R / S ) - メチルカルバモイルメチルアミノ - シクロペンタ - 1 ( R / S ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ ( 3 - メチルカルバモイルメチルアミノ - シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ ( ( 3 - ( ( 1 ( R ) - シクロヘキシルエチル) - ( S \* ) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン及び 14 - O - {[ ( ( 3 - ( ( 1 ( R ) - シクロヘキシルエチル) - ( S \* ) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ ( ( 3 - ( 1 - シクロヘキシルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ ( ( 3 - ( ( S ) - フェニルエチル) - ( R \* ) - アミノ) - シクロペンタン - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ ( ( 3 - ( ( S ) - フェニルエチル) - ( S \* ) - アミノ) - シクロペンタン - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 及び 14 - O - {[ ( ( 3 - ( ( R ) - フェニルエチル) - ( R \* ) - アミノ) - シクロペンタン - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ ( ( 3 - ( フェニルエチル) - アミノ) - シクロペンタン - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ ( ( 3 ( R \* ) - ( ( S ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ ( ( 3 ( S \* ) - ( ( S ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ ( ( 3 ( S \* ) - ( ( R ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ ( ( 3 ( R \* ) - ( ( R ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ ( ( 3 ( R \* ) - ( ( R ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 14 - O - {[ ( ( 3 ( S \* ) - ( ( R ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 及び 14 - O - {[ ( ( 3 ( S \* ) - ( ( R ) - フェニルエチル) - アミノ) - シクロヘキサン - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ ( ( 3 - ( フェニルエチル) - アミノ) - シクロペンタ - 1 - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ ( ( 3 ( R / S ) - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチルアミノ) - シクロペンタ - 1 ( R / S ) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリンなどの 14 - O - {[ 3 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチルアミノ) - シクロペンタ - 1 - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン; 例えば 14 - O - {[ ( 3 ( S \* ) - ジメチルアミノ - シクロペンタ - 1 ( R \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - ムチリン、 及び 4 - O - {[ ( 3 ( S \* ) - ジメチルアミノ - シクロペンタ - 1 ( S \* ) - イル) - スルファニル] - アセチル} - 50

ムチリンなどの14-O- { [ (3-ジメチルアミノ-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；例えば14-O- { [ (3(S\*)-ジメチルアミノ-シクロペンタ-1(S\*)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン、及び14-O- { [ (3(S\*)-ジメチルアミノ-シクロペンタ-1(R\*)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリンなどの14-O- { [ (3-ジエチルアミノ-シクロペンタ-1)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；例えば14-O- [ ( (3(R/S)-ジエチルアミノ-シクロヘプタン-1(R/S)-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリンなどの14-O- { [ (3-ジエチルアミノ-シクロヘプタン-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；例えば14-O- { [ (3(R/S)-シクロプロピルアミノ-シクロペンタ-1(R/S)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリンなどの14-O- { [ (3-シクロプロピルアミノ-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；例えば14-O- { [ (3(S)-シクロプロピルアミノ-シクロヘキサン-1(R)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン及び14-O- { [ (3(R)-シクロプロピルアミノ-シクロヘキサン-1(R)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリンなどの14-O- { [ (3-シクロプロピルアミノ-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；例えば14-O- { [ (3(R\*)-(モルホリン-4-イル)-シクロヘキサン-1(S\*)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン及び14-O- { [ (3(R\*)-(モルホリン-4-イル)-シクロヘキサン-1(R\*)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリンなどの14-O- { [ (3-(モルホリン-4-イル)-シクロヘキサン-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；例えば14-O- { [ (3(R/S)-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-シクロペンタ-1(R/S)-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリンなどの14-O- { [ (3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリン；及び、例えば14-O- { [ (3(R/S)-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-シクロペンタ-1(R/S)-イルスルファニル]-アセチル}-ムチリンなどの14-O- { [ (3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-シクロペンタ-1-イル)-スルファニル]-アセチル}-ムチリンからなる群より選ばれ、例えば、塩酸塩などの塩の形態などである。

〔 0 0 2 3 〕

本発明により提供される化合物は、ここでは「本発明の（による）化合物」とも表される。本発明の化合物は、上述したムチリン-14-イル酢酸エステルを含み、式I、I<sub>p</sub>若しくはI<sub>p,p</sub>の化合物を含む。本発明の化合物は、遊離、塩、溶媒和物等の任意の形態の化合物を含む。

【 0 0 2 4 】

他の一形態として、本発明では、塩及び／又は溶媒和物の形態の本発明の化合物が提供される。

〔 0 0 2 5 〕

このような塩には、例えば、調合、分離、精製の目的で、医薬品として容認できない塩が含まれるが、医薬品として容認できる塩が含まれることが好ましい。

〔 0 0 2 6 〕

本発明の化合物の塩には、塩基塩若しくは酸付加塩が含まれる。医薬品として容認できる塩基塩には、トリメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；ナトリウム、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、及びN-メチル-D-グルカミン等の、1級、2級及び3級のアミンの塩を含む有機塩基との塩、が含まれる。酸付加塩には、例えば、水素フマル酸、フマル酸、酒石酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、マレイン酸、ナフタリン-1,5-スルホン酸、塩酸、重水素化塩酸(deuterochloric acid)等の酸と、上記本発明の化合物との塩が含まれる。上記酸としては塩酸が好ましい。

## 【0027】

遊離した形態の本発明の化合物は、対応する塩の形態の化合物に変換され得る。逆の場合もまた同じである。遊離した形態若しくは塩の形態で、溶媒和物である形態での本発明の化合物は、非溶媒和物の形態での、遊離した形態若しくは塩の形態での対応する化合物に変換され得る。逆の場合もまた同じである。

## 【0028】

本発明の化合物は、光学異性体、ジアステレオマー、シス/トランス配座異性体等の異性体、並びにその混合物の形態で存在し得る。本発明の化合物は、例えば、不斉炭素原子を含み得る。また、光学異性体若しくはジアステレオマー、並びにラセミ化合物等のこれらの混合物の形態で存在し得る。任意の不斉炭素原子における置換基は、(R)-、(S)-若しくは(R,S)立体配置で、好ましくは(R)-若しくは(S)-立体配置で存在し得る。

## 【0029】

例えば、式I<sub>p,p</sub>の化合物では、側鎖の硫黄原子に取り付けられた、シクロアルキル環の炭素原子、並びにN(RR<sub>1</sub>)基が取り付けられた、シクロアルキル環の炭素原子の両方が不斉炭素原子である。従って、このような不斉炭素原子に取り付けられる置換基は、(R)及び(S)の混合物を含む、(R)及び(S)の立体配置で存在し得る。例えば、式I<sub>p,p</sub>の化合物におけるR<sub>2</sub>が水素以外である場合、R<sub>2</sub>が取り付けられる炭素原子は不斉炭素であり、R<sub>2</sub>は(R)及び(S)の混合物を含む、(R)及び(S)の立体配置で存在し得る。

10

20

## 【0030】

例えば、式Iの化合物におけるR<sub>1</sub>が、置換されたアルキルであり、当該置換基がこのようなアルキルの側鎖の炭素原子に取り付けられている場合、このような置換基が取り付けられる炭素原子は不斉炭素原子であり、このような置換基は、(R)及び(S)の混合物を含む、(R)及び(S)の立体配置で存在し得る。上記ムチリン環の不斉炭素に取り付けられる置換基の立体配置は、天然のブレウロムチリンと同じであることが好ましい。

## 【0031】

異性体混合物は、必要に応じて、例えば、従来の方法と同様に、純粹な異性体が得られるように分離され得る。本発明には、任意の異性体の形態及び任意の異性体の混合物としての本発明の化合物が含まれる。本発明には、互変異性体としてが存在し得る場合には、本発明の化合物の互変異性体もまた含まれる。

30

## 【0032】

本発明の化合物、並びにこれら生成物の中間体等のここで記載される任意の化合物は、例えば、従来の方法と同様に、又はここで規定しているように、必要に応じて作製され得る。

30

## 【0033】

他の一形態として、本発明は、14-O-[((モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン；14-O-[((シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン；14-O-[((ヘテロサイク- N-イル-シクロアルキル)-スルファニル-若しくは-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン；14-O-[((モノ-若しくはジアルキルアミノ)-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくはアルキル-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン；14-O-[((シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ)-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン；若しくは14-O-[((ヘテロサイク- N-イル-シクロアルキル)-アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ)-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリン、それぞれ

40

50

の製造方法を提供する。

【0034】

上記方法は、

a. 14-O-[ (シクロアルカノン-スルファニル-若しくはシクロアルカノン-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン若しくは14-O-[ (シクロアルカノン-アルキルスルファニル-若しくはシクロアルカノン-アルキル-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリンそれを、ヘテロ原子として少なくとも1つの窒素原子を含有するヘテロサイクリックアミンを含むアミン等のアミンと、チタンイソプロポキシド存在下で反応させる工程

b. 得られた上記混合物を、無水エタノール等の乾燥した有機溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理し、水を加える工程 10

c. 14-O-[ ( (モノ-若しくはジアルキルアミノ) -シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン；14-O-[ ( (シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ) -シクロアルキルスルファニル-若しくは-シクロアルキル-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン；14-O-[ ( (ヘテロサイクル-N-イル-シクロアルキル) -スルファニル-若しくは-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン；14-O-[ ( (モノ-若しくはジアルキルアミノ) -シクロアルキル) -アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン；14-O-[ ( (シクロアルキル-若しくはヘテロサイクリルアミノ) -シクロアルキル) -アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン；若しくは14-O-[ ( (ヘテロサイクル-N-イル-シクロアルキル) -アルキルスルファニル-若しくは-アルキル-オキシ) -アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ] -ムチリン、それぞれを上記反応混合物から分離する工程 20

を含む。

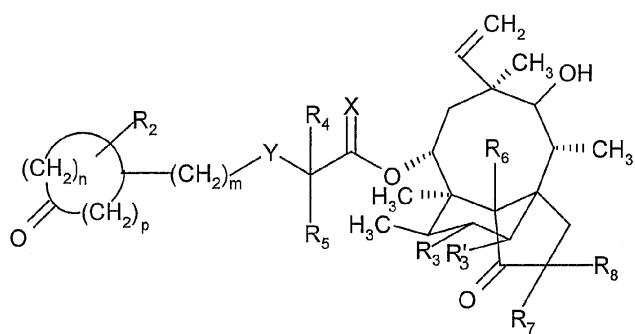
【0035】

他の形態として、本発明は、以下の工程を含む、式Iの化合物の製造方法を提供する。

a. 式II 30

【0036】

【化7】



40

【0037】

(式中、X、Y、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R'<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、n及びpは上述と同義である)

の化合物を、式-N(R)(R<sub>1</sub>)のアミン(ここで、R及びR<sub>1</sub>は上述と同義である)と、チタンイソプロポキシド存在下で反応させる工程

b. 工程aで得られた上記混合物を、無水エタノール等の乾燥した有機溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理し、水を加える工程

b. 式Iの化合物(ここで、X、Y、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R'<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、n及びpは上述と同義である)を上記反応混合物から分離する工程 50

例えば、式IIの化合物のような、14-O-[（シクロアルカノン-スルファニル-若しくはシクロアルカノン-オキシ）-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリンは、必要に応じて得ることができる。例えば、トリエチルアミン等のアミン存在下で、シクロアルカノンを、14-O-[（メルカブト-若しくはヒドロキシ）-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリンと反応させ、得られた反応混合物から、式IIの化合物等の14-O-[（シクロアルカノン-スルファニル-若しくはシクロアルカノン-オキシ）-アセチル、-チオアセチル若しくは-イミノ-オキシ]-ムチリンを分離することにより得ることができる。

【0038】

本発明による化合物又は本発明の化合物の作製での中間体は、例えば、W00204414に開示されている方法と同様の方法により得られ得る。

10

【0039】

本発明により提供される方法で得られる化合物は、例えば、従来の方法と同様の方法により対応する塩に変換され得る。例えば、酸や、金属塩基若しくは有機塩基のような塩基でそれぞれで処理して、酸付加塩、又は塩基付加塩それぞれを得ることができ、逆の場合もまた同じである。本発明により提供される方法で得られる、塩の形態の化合物は、例えば、従来の方法と同様の方法により、遊離した塩基の形態の対応する化合物に変換され得る。例えば、塩基付加塩を得る場合には、酸による処理により、そして酸付加塩を得る場合には塩基による処理により変換され得る。

【0040】

20

本発明の上記化合物は薬理活性を示すため医薬として有用である。

【0041】

例えば、本発明の上記化合物は、マイコプラズマ（Mycoplasms）、グラミジア及び絶対嫌気性菌（obligatory anaerobes）（例えば、バクテロイデス・フラジリス、クロストリジウム・ディフィシレ、フゾバクテリウム類、及びプロピオン酸菌属類）に対する抗菌活性のみならず、グラム陽性菌（例えば、スタヒロコッカス・アウレウス等のコアグラーーゼ陽性ブドウ球菌；表皮ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌等のコアグラーーゼ陰性ブドウ球菌；及び化膿連鎖球菌、肺炎連鎖球菌等の連鎖球菌；腸球菌・フェシウム（Enterococcus faecium）等の腸球菌；及びリステリア菌）、並びに、グラム陰性バクテリア（例えば、カタラリス菌等のモラクセラ、ヘモフィルス・インフルエンザ等のヘモフィルス、レジオネラ・ニューモフィラ等のレジオネラ、淋菌等のナイセリア）に対する抗菌活性等の抗菌性を示す。

30

【0042】

好気性菌に対するインピトロ活性は、CLSI (the Clinical and Laboratory Standards Institute) (前のNCCLS) 文献 (M7-A7 Vol. 26, No. 2 : "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for bacteria that Grow Aerobically -Approved Standard; Seventh Edition (2006) ) に従って、寒天希釀試験若しくはマイクロダイリューション試験により測定され、上記インピボ活性は、スタヒロコッカス・アウレウスに対する敗血症マウスモデルにより試験した。

【0043】

40

よって、本発明の化合物は、バクテリア等の病原菌によって媒介する病気の治療及び予防に適している。治療され得る病気には、例えば、ピロリ菌等のヘリコバクター属により仲介する病気、ヒト（型）結核菌により媒介する病気が含まれる。また、治療され得る病気には、にきび等を含む炎症を病原菌が媒介する、通常の炎症性疾患も含まれる。

【0044】

他の形態としては、本発明は、医薬品に使用される、本発明の化合物を提供する。例えば、抗嫌気性の抗生物質等の抗菌薬に使用されることが好ましい。

【0045】

他の形態として、本発明は、にきび治療に使用される、本発明の化合物を提供する。

【0046】

50

更なる形態としては、本発明は、細菌性等の病原菌により媒介する病気の治療用の薬剤の調整に使用される、本発明の化合物を提供する。上記病気としては、例えば、

- ・ブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌から選択されるバクテリアにより媒介する病気
- ・モラクセラ、ヘモフィルス、レジオネラ、ナイセリアから選択されるバクテリアにより媒介する病気
- ・ヘリコバクター属により媒介する病気
- ・ヒト(型)結核菌により媒介する病気
- ・マイコプラズマ(Mycoplasms)、クラミジア属、絶対嫌気性菌により媒介する病気等、にきびの治療のためのもの

が挙げられる。

10

【0047】

更なる形態としては、本発明は、病原菌により媒介する病気の治療方法を提供する。上記方法には、本発明の化合物(例えば、医薬組成の形態で)の有効量を、治療が必要とされる対象に投与することが含まれる。

【0048】

更なる形態としては、本発明は、にきびの治療方法を提供する。上記方法には、本発明の化合物(例えば、医薬組成の形態で)の有効量を、治療が必要とされる対象に投与することが含まれる。

【0049】

治療には、治療と予防とが含まれる。

20

【0050】

抗菌薬及びにきび治療のため、適切な投薬量は、もちろん、例えば、採用する本発明の化合物の化学的性質及び薬物動態データ(pharmakokinetic data)、個体差、投薬方法、治療される状態の性質及び重症性により変化する。しかしながら、通常、人間等の大型哺乳類で満足のいく結果を得るために、本発明の化合物の望まれる一日投与量は約0.5mg~3gの範囲内であり、例えば、一日4回に分けて、都合よく投与できる。

【0051】

本発明の化合物は、任意の従来の手段により投与され得る。例えば、コーティングされた若しくはコーティングされていない錠剤、カプセル、注射剤若しくは検査液の形態で、アンプル剤、水薬瓶の形態で、クリーム、ゲル、ペースト、粉末吸入、泡、チンキ剤、口紅、ドロップ、スプレーの形態で、又は坐薬の形態で、エリスロマイシン(例えば、クラリスロマイシン若しくはアジスロマイシン)等のマクロライドと同様の方法により、鼻投与、口腔投与、直腸投与、経口投与を含む経腸で、静脈内投与、筋内投与、皮下投与を含む非経口で、又は経皮、鼻内への注入、気管内投与を含む局所投与により投与され得る。

30

【0052】

上記本発明の化合物は、医薬品として容認できる塩の形態(例えば、酸付加塩若しくは金属塩)、又は遊離した形態、状況に応じて溶媒和物の形態、で投与され得る。塩の形態の上記本発明の化合物は、遊離した形態での化合物、状況に応じて溶媒和した形態での化合物と同じオーダーの活性を示す。

【0053】

40

上記本発明の化合物は、単独若しくは1以上の他の医薬活性剤との組合せにより、本発明に従って薬品治療に用いられ得る。このような他の医薬活性剤には、例えば、他の抗生素質、及び抗炎症薬が含まれ、本発明の化合物がにきびの治療に用いられる場合には、にきびに対する活性剤が更に含まれる。

【0054】

組合せには、2以上の医薬活性剤が同じ処方によるものである固定した組合せ；2以上の医薬活性剤が別々の処方によるものである、同じパッケージで(例えば、共投与のための使用説明書と共に)販売されるキット；並びに、医薬活性剤が別々にパッケージされているが、同時投与若しくは逐次投与のための説明書が与えられる自由な組合せ、が含まれる。

50

## 【0055】

他の形態としては、本発明は、遊離した形態、若しくは医薬品として容認できる塩の形態、及び／又は溶媒和物の形態での上記本発明の化合物を、担体若しくは希釈等の、少なくとも1つの医薬品賦形剤（例えば、フィラー、バインダー、崩壊剤、フローコンディシヨナー、滑剤、糖類及び甘味料、香料、防腐剤、安定剤、潤滑剤及び／又は乳化剤、可溶化剤、浸透圧を構成するための塩及び／又は緩衝剤を含有する）と関連させて含む医薬組成物を提供する。

## 【0056】

他の形態としては、本発明は、更に他の医薬活性剤を含む、本発明による医薬組成物を提供する。

10

## 【0057】

このような医薬組成物は、混合、造粒、コーティング、溶解、凍結乾燥の工程等の従来の方法と同様に製造され得る。単位投薬形態 (unit dosage form) は、例えば、1 mg ~ 約 100 mg のように、約 0.5 mg ~ 約 1000 mg とされ得る。

## 【0058】

本発明の化合物は、加えて、獣医用薬剤として適している。獣医用薬剤としては、例えば、細菌の予防若しくは治療における獣医用活性化合物（例えば、鳥類、豚及び子牛等の動物の細菌性疾患）、人工授精用の希釈液に用いられる獣医用活性化合物、及びエッグ・ディッピング技術 (egg - dipping technique) に用いられる獣医用活性化合物がある。

## 【0059】

20

他の形態として、本発明は、獣医用薬剤として用いられる本発明の化合物を提供する。

## 【0060】

更なる形態として、本発明は、獣医用薬剤として有用な獣医用組成物の作製のための本発明の化合物を提供する。

## 【0061】

他の形態として、本発明は、例えば、獣医用組成物の形態で、本発明の化合物の有効量をこのような治療を必要としている対象に投与することを含む、細菌の予防若しくは治療（細菌性疾患等）のための獣医用の方法を提供する。

## 【0062】

獣医用薬剤としての本発明の上記活性化合物の使用において、投薬量は、もちろん、動物の大きさ及び年齢、望む効果によって変化する。例えば、予防的治療では、比較的少ない投薬量が長い期間（例えば、1 ~ 3 週間）投与されるであろう。飲料水中での好ましい用量は、0.0125 ~ 0.05 g / d1 (weight by volume)（特に 0.0125 ~ 0.025 g / d1）であり、食品中では 20 ~ 400 g / メートルトン、好ましくは 20 ~ 200 g / メートルトンである。獣医用薬剤としての本発明の活性化合物は、例えば、経口若しくは非経口製剤の形態で、飲料水中で雌鳥に投与すること、食品中で豚に投与すること、経口若しくは非経口で子牛に投与することが好ましい。

30

## 【0063】

以下の実施例では、全ての温度は摂氏温度（）であり、補正はされていない。

## 【0064】

40

〔実施例 1 塩酸塩の形態の 14 - O - [ (3 (R<sup>\*)</sup>) - ジエチルアミノ - シクロヘキサン - 1 (S<sup>\*)</sup>) - イル) - スルファニルアセチル] - ムチリン、並びに塩酸塩の形態の 14 - O - [ (3 - (R<sup>\*)</sup>) - ジエチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - (R<sup>\*)</sup>) - イル) - スルファニルアセチル] - ムチリン〕

（A. 14 - O - メルカプトアセチル - ムチリン）

チオ尿素 15.2 g 及びブレウロムチリン - 22 - O - トシレート 106.4 g とアセトン 250 ml の混合物を還流下で 1.5 時間加熱し、得られた混合物から溶媒を蒸発させ、残渣にヘキサン 100 ml を加える。そして、沈殿を形成させ、分離した。分離した沈殿物 12.2 g のエタノール 20 ml 及び水（90 に加熱）35 ml の混合溶液に、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 4.7 g の水 25 ml 及び CCl<sub>4</sub> 100 ml 溶液を加える。得られる

50

上記混合物を還流下で2時間加熱する。上記有機層を分離し、乾燥し、溶媒を蒸発させ乾燥させる。14-O-メルカプトアセチル-ムチリンが得られる。この14-O-メルカプトアセチル-ムチリンは、更に精製せずに、更なる反応工程に使用し得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : ABX-system (n<sub>A</sub> = 3.15, n<sub>B</sub> = 3.22, n<sub>x</sub> = 1.92, 2H, H<sub>22</sub>, J=15.8Hz, J=8.2Hz). MS m/e : 417 (M<sup>+</sup> + Na)

(B. 14-O-[ (シクロヘキサン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン)

シクロヘキサン-1.92g、14-O-メルカプトアセチルムチリン7.88g、及びトリエチルアミン0.5m1の混合物を、ピリジン中で25、15時間攪拌する。得られた上記混合物に、エチルアセテートを加え、得られる混合物を1N塩酸で抽出し、食塩水で繰り返し洗浄した。上記有機層から、溶媒を蒸発させ乾燥した。14-O-[ (シクロヘキサン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリンが得られる。この化合物は、更に精製せずに、更なる反応工程に使用し得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.22 (m, 1H, SCH), AB-system : (n<sub>A</sub> = 3.29, n<sub>B</sub> = 3.37, 2H, H<sub>22</sub>, J=14.8Hz). MS m/e : 513 (M<sup>+</sup> + Na)

(B1.14-O-[ (シクロヘプタノン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン)

適切な開始原料を使用して、実施例1の工程Bと同様に作製する。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : AB-system : (n<sub>A</sub> = 3.32, n<sub>B</sub> = 3.22, 2H, H<sub>22</sub>, J=14.8Hz), 3.15 (m, 1H, SCH), AB-system : (n<sub>A</sub> = 2.75, n<sub>B</sub> = 2.62, 2H, COCH<sub>2</sub>CHS, J=14Hz)

14-O-[ (シクロヘプタノン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリンは実施例1では使用しないが、他の実施例では開始原料として用いる。

#### 【0065】

(B2.14-O-[ (シクロペンタノン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン)

適切な開始原料を使用して、実施例1の工程Bと同様に作製する。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.6 (m, 1H, SCH), AB-system : (n<sub>A</sub> = 3.25, n<sub>B</sub> = 3.17, 2H, H<sub>22</sub>, J=14.8Hz), AB-system : (n<sub>A</sub> = 2.55, n<sub>B</sub> = 2.2, 2xm, 2H, CHCH<sub>2</sub>CO)

14-O-[ (シクロペンタノン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリンは実施例1では使用しないが、他の実施例では開始原料として用いる。

#### 【0066】

(C. 塩酸塩の形態の14-O-[ (3(R<sup>\*)</sup>-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1(S<sup>\*)</sup>-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン、並びに塩酸塩の形態の14-O-[ (3-(R<sup>\*)</sup>-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1-(R<sup>\*)</sup>-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン)

14-O-[ (シクロヘキサン-3(R/S)-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン5.39g、ジエチルアミン803mg、チタン(IV)イソプロポキシド3.9gの混合物を25で1~8時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム456mg及び無水エタノール10m1を加えた。上記反応混合物を3時間25に保った。水10m1を加え、得られる混合物を酢酸エチルで抽出する。上記有機層を乾燥し、溶媒を蒸発させ乾燥させた。上記蒸発残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ(Et<sub>2</sub> / MeOH 1:1)にかけて、14-O-[ (3(R<sup>\*)</sup>-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1(S<sup>\*)</sup>-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン1.58g、並びに14-O-[ (3-(R<sup>\*)</sup>-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1-(R<sup>\*)</sup>-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン2.81gを得た。14-O-[ (3(R<sup>\*)</sup>-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1(S<sup>\*)</sup>-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリン及び14-O-[ (3-(R<sup>\*)</sup>-ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1-(R<sup>\*)</sup>-イル)-スルファニルアセチル]-ムチリンの塩酸塩は、エーテル中で上記遊離アミンを0.1N塩酸で処理することにより得られる。

#### 【0067】

10

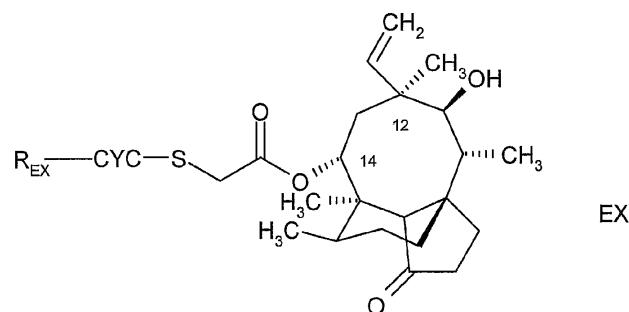
20

30

40

50

適切な開始原料を使用して、実施例で上述した方法と同様に式 EX  
 【0068】  
 【化8】

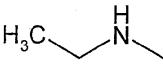
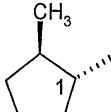
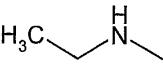
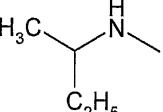


10

【0069】  
 (式中、CYC及びR<sub>EX</sub>は、以下の表1で定義される)  
 の化合物が得られる。  
 【0070】

【表1】

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
1a		C6	1 4 -O- [(3 (R*) -ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1 (S*) -イル) -スルファニルアセチル] -ムチリン: 10.05 (b, 1H, NH <sup>+</sup> ), 6.15 (dd, 1H, H <sub>19</sub> , J=17.6Hz, J=11.2Hz), 5.6 (d, 1H, H <sub>14</sub> , J=8.2Hz), 5.05 (m, 2H, H <sub>20</sub> ), AB-System: $\nu_A$ =3.44, $\nu_B$ =3.33 (2H, SCH <sub>2</sub> , J=14.9Hz), 3.05, 3.2 (2xb, 5H, NCH <sub>2</sub> , NCH), 2.8 (b, 1H, SCH), 2.4 (b, 1H, H <sub>4</sub> ), 1.34 (s, 3H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>15</sub> ), 1.25 (t, 6H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=8.2Hz), 1.05 (s, 1H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>18</sub> ), 0.81 (d, 3H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>17</sub> , J=6.9Hz), 0.63 (m, 3H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>16</sub> ). MS m/e: 548(MH <sup>+</sup> ). 1 4 -O- [(3 (R*) -ジエチルアミノ-シクロヘキサン-1 (R*) -イル) -スルファニルアセチル] -ムチリン: 9.5 (b, 1H, NH <sup>+</sup> ), 3.35 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.05, 3.18 (2xb, 5H, NCH <sub>2</sub> , NCH), 1.25 (t, 6H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=8.2Hz), MS m/e: 548(MH <sup>+</sup> )	10
1b				20
2		C5	1 4 -O- {[ (3 (R/S) -メチルアミノ-シクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファニル] -アセチル} -ムチリン: 8.8 (b, 2H, NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.55 (m, 1H, NCH), 3.15 (m, 1H, SCH), MS m/e: 492 (M <sup>+</sup> )	
3		C5	1 4 -O- {[ (3 (R/S) -エチルアミノ-シクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファニル] -アセチル} -ムチリン: 8.8 (b, 2H, NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.55, 3.35 (2xm, 1H, NCH), 3.15 (m, 1H, SCH), 2.88 (q, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.2Hz), 1.18 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.2Hz), MS m/e: 506 (MH <sup>+</sup> )	30
4			1 4 -O- {[ (3 (R/S) -エチルアミノ-1-メチル-シクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファニル] -アセチル} -ムチリン: 8.8 (b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.6 (m, 1H, NCH), 2.9 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3.35 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 1.3 (s, 3H, SCCH <sub>3</sub> ), MS m/e: 520 (MH <sup>+</sup> )	40

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
5			14-O- {[(3 (R/S) -エチルアミノ-2-メチルシクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファンイル] -アセチル} -ムチリン: 8.3-8.9 (b,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 2.7, 2.85, 3.1(3xm,4H, SCH,NCH, NCH <sub>2</sub> ), 3.35(m,2H, H <sub>22</sub> ), 1.2(m,6H,NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CCH <sub>3</sub> ), MS m/e: 520(MH <sup>+</sup> )	
6a		C6	14-O- {[3 -エチルアミノ-シクロヘキシルスルファンイル] -アセチル} -ムチリン: 8.6(b,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.3(m,4H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,H <sub>22</sub> ), 2.95(m,2H,NCH,SCH), 1.18 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), MS m/e: 520(MH <sup>+</sup> )	10
6b			14-O- {[3 (S) -エチルアミノ-シクロヘキサン-1 (R) -イルスルファンイル] -アセチル} -ムチリン+1S 3R-ジアステレオマー: 8.65(b,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.35(m,2H, H <sub>22</sub> ), 2.95, 2.75(2xm,3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,NCH, SCH), 1.18 (t, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), MS m/e: 520(MH <sup>+</sup> )	20
6c			14-O- {[3 (R) -エチルアミノ-シクロヘキサン-1 (R) -イルスルファンイル] -アセチル} -ムチリン+1S 3S-ジアステレオマー: 8.6(b,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.40 - 3.15 (m,4H, H <sub>22</sub> ,NCH, SCH), 2.93 (q, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.17 (t, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), MS m/e: 520(MH <sup>+</sup> )	
7a		C5	14-O- {[3 - (R/S) - ((S) - s e c - プチルアミノ) -シクロペンタ-1 (R/S) -イルスルファンイル] -アセチル} -ムチリン: 8.75, 8.6(2xb,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.15, 3.6(2xb,2H,NCH, NCHCH <sub>3</sub> ), 3.05 (b,1H,SCH), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz), 0.88 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), MS m/e: 534(MH <sup>+</sup> )	30
7b			14-O- {[3 - (R/S) - ((R) - s e c - プチルアミノ) -シクロペンタ-1 (R/S) -イルスルファンイル] -アセチル} -ムチリン: 8.85, 8.65(2xb, 2H, NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.15, 3.6, 3.7(3xb,2H,NCH, NCHCH <sub>3</sub> ), 3.3(m,2H,H <sub>22</sub> ), 3.02(b,1H,SCH), 1.18(m,3H, CH <sub>3</sub> CH) 0.88 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), MS m/e: 534(MH <sup>+</sup> )	40

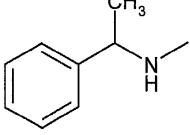
EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
8a		C6	14-O- [(3- (S*) - (sec- (R) - プチルアミノ) - シクロヘキサン-1- (R*) - イル) - スルファニル) - アセチル] - ムチリン: 3.3(b,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.3(m,2H,H <sub>22</sub> ) 3.1,3.2(2xb,2H,2xNCH), 2.75 (b,1H,SCH), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH,4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , J=8.4Hz)	
8b			14-O- [(3- (S*) - (sec- (R) - プチルアミノ) - シクロヘキサン-1- (S*) - イル) - スルファニル-アセチル] - ムチリン: 8.55(b,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.4(m, 2H, H <sub>22</sub> ) 3.15 (b,1H,SCH), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , J=8.4Hz)	10
8c			14-O- [(3- (S*) - (sec- (S) - プチルアミノ) - シクロヘキサン-1- (S*) - イル) - スルファニル-アセチル] - ムチリン: 8.45, (b,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.4(m,2H,H <sub>22</sub> ) 3.05 (b,1H, SCH), 3.2 (b,1H,NCH), 1.18(d, 3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , J=8.4Hz)	20
8d			14-O- [(3- (S*) - (sec- (S) - プチルアミノ) - シクロヘキサン-1- (R*) - イル) - スルファニル-アセチル] - ムチリン: 8.45, 8.55 (2xb,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.35, v <sub>B</sub> = 3.42, H <sub>22</sub> , J=14.5Hz), 3.15 (b,1H,SCH), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , J=8.4Hz)	30
9		C7	14-O- [1- ((R/S) - (sec- (R) - プチルアミノ) - シクロヘプタン-3 (R/S) - イル) - スルファニル-アセチル] - ムチリン: 8.65, 8.55 (2xb,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 3.4-3.45(m,3H,H <sub>11</sub> , H <sub>22</sub> ), 2.9(b,1H,SCH), 3.1-3.3(m,3H,NCH,NCHCH <sub>3</sub> ), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz), 0.9(m,3H,CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )	
10		C5	14-O- {[3 (R/S) - (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) - シクロヘプタ-1 (R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン: 9.9(b,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 8.55, 3.7, 4.0(3xb, 3H,NCH <sub>2</sub> ,NCH), 3.3(m,2H, H <sub>22</sub> ), 3.1 (m,1H, SCH)	40

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
11		C6	14-O- {[3 (R/S) - (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) - シクロヘキサン-1 (R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン: 3.1 - 3.3 (m, 5H, H <sub>22</sub> , NCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ), 2.35, 2.65, 2.78 (3xm, 2H, NCH, SCH), MS m/e: 574(MH <sup>+</sup> ), 596(MNa <sup>+</sup> )	
12		C6	14-O- {[3 (R/S) - (2, 2-ジフルオロエチルアミノ) - シクロヘキサン-1 (R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン: 5.7 - 6.05 (m, 1H, NCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> ), 3.1 - 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 2.85 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> ), 2.35, 2.65, 2.74 (3xm, 2H, NCH, SCH), MS m/e: 556(MH <sup>+</sup> ), 578(MNa <sup>+</sup> )	10
13		C5	14-O- {[ (3 (R/S) - (2-ヒドロキシエチルアミノ) - シクロヘキサン-1 (R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン: 8.2-8.7 (b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 5.15 (b, 1H, CH <sub>2</sub> OH), 3.6 (m, 2H, CH <sub>2</sub> OH), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.1 (m, 1H, SCH), 2.9 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH), MS m/e: 522(MH <sup>+</sup> )	20
14a		C5	14-O- {[3 (R/S) - (2 - (S) - ヒドロキシプロピルアミノ) - シクロヘキサン-1 (R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン: 8.5-8.9 (2xb, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 5.3 (d, 1H, OH, J = 4.4Hz), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.9 (m, 1H, CHOH), AB-system (v <sub>A</sub> = 2.9, v <sub>B</sub> = 2.7, 2H, NCH <sub>2</sub> CH), 3.1 (m, 1H, SCH), 2.4 (m, 1H, NCH), 1.1 (d, 3H, CHCH <sub>3</sub> )	30
			14-O- {[3 (R/S) - (2 - (R) - ヒドロキシプロピルアミノ) - シクロヘキサン-1 (R/S) - イルスルファニル] - アセチル} - ムチリン: 8.6-8.75 (2xb, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.9 (m, 1H, CHOH), AB-system (v <sub>A</sub> = 2.9, v <sub>B</sub> = 2.7, 2H, NCH <sub>2</sub> CH), 3.1 (m, 1H, SCH), 2.4 (m, 1H, NCH), 1.1 (d, 3H, CHCH <sub>3</sub> )	

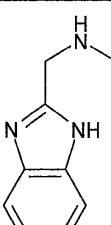
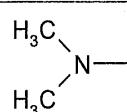
EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
15		C5	14-O- [((3 (R/S) - (1 (S) -イソプロピル-2-ヒドロキシエチルアミノ) -シクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファニル) -アセチル] -ムチリン: 8.35, 8.75 (2xb, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 5.3 (b, 1H, OH), 3.55-3.7 (b, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 2.9, 3.0, 3.3 (3xb, 2xNCH, SCH), 3.25 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 1.0 (m, 6H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), MS m/e: 550(MH <sup>+</sup> ). 10	
16		C6	14-O- [((3 (R/S) - (1 (S) -イソプロピル-2-ヒドロキシエチルアミノ) -シクロヘキサン-1 - (R/S) -イル) -スルファニル) -アセチル] -ムチリン: 8.05, 8.35 (2xb, 2H, NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 5.3 (b, 1H, OH), 3.65 (b, 2H, CH <sub>2</sub> OH), AB-system (v <sub>A</sub> = 3.35, v <sub>B</sub> = 3.42, H <sub>22</sub> , J=14.5Hz), 3.18 (b, 2H, NCHCH <sub>2</sub> , NCH), 2.7 (b, 1H, SCH), 1.18 (d, 3H, CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz), 0.9, 1.0 (2xd, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH, J=6.7Hz). 20	
17		C5	14-O- {[3 (R/S) - (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチルアミノ) -シクロペンタ-1 (R/S) -イルスルファニル] -アセチル} -ムチリン: 4.25 (b, 2H, OH), 3.25 (m, 1H, NCH), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.12 (s, 4H, CH <sub>2</sub> OH), 3.05 (b, 1H, SCH), 0.85 (s, 3H, CCH <sub>3</sub> )	
18		C5	14-O- {[3 (R/S) - (2-ヒドロキシ-1-ビス-2-ヒドロキシメチルエチルアミノ) -シクロペンタ-1 (R/S) -イルスルファニル] -アセチル} -ムチリン: 8.2 (b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.6 (s, 6H, CH <sub>2</sub> OH), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.1 (m, 1H, SCH), MS m/e: 582(MH <sup>+</sup> ). 30	
19		C5	14-O- [((3 (R/S) - (メトキシカルボニルメチルアミノ) -シクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファニル) -アセチル] -ムチリン: 9.38 (b, 1H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.98 (bs, 2H, COCH <sub>2</sub> N), 3.72 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.25 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.12, 3.44, 3.62 (3xm, 2H, NCH, SCH), MS m/e: 550(MH <sup>+</sup> ). 40	

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
20		C5	14-O-[((3(R/S)-(エトキシカルボニルメチル-アミノ)-シクロペンタ-1(R/S)-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン: 9.35 (b, 1H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 4.2 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J = 6.8Hz), 3.95(s, 2H, COCH <sub>2</sub> N), 3.98b, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 3.25(m, 2H, H <sub>22</sub> ) 3.12, 3.44, 3.62 (3xm, 2H, NCH, SCH), 1.25(t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), J = 6.8Hz), MS m/e: 564(MH <sup>+</sup> )	10
21		C5	14-O-[((3(R/S)-(イソプロポキシカルボニル-メチル-アミノ)-シクロペンタ-1(R/S)-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン: 9.35 (2xb, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.98b, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 3.25(m, 2H, H <sub>22</sub> , J = 14.5Hz), 3.15, 3.45, 3.6 (3xm, 2H, NCH, SCH), 1.25(d, 6H, OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J = 6.5Hz), MS m/e: 578(MH <sup>+</sup> )	
22		C5	14-O-{[3(S*)-(メトキシプロピオニル-2(S)-アミノ)-シクロペンタ-1(R*)-イル-スルファニル]-アセチル}-ムチリン: 9.3, 9.55 (2xb, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.1 (m, 1H, NCHCH <sub>3</sub> ), 3.55 (m, 1H, NCH), 3.75 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.12 (m, 1H, SCH), MS m/e: 564 (M <sup>+</sup> )	20
23a		C5	14-O-{[3(R*)-(イソプロポキシプロピオニル-2(S)-アミノ)-シクロペンタ-1(R*)-イル-スルファニル]-アセチル}-ムチリン + 1 S*3 S*ジアステレオマー: 9.25, 9.6 (2xb, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 5.05 (m, 3H, COOCH, H <sub>20</sub> ), 4.05 (b, 1H, COCHN), 3.65 (m, 1H, NCH), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 1.25 (m, 6H, OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.45 (d, 3H, NCHCH <sub>3</sub> ), MS m/e: 592(MH <sup>+</sup> )	30
23b			14-O-{[3(R*)-(イソプロポキシプロピオニル-2(R)-アミノ)-シクロペンタ-1(R*)-イル-スルファニル]-アセチル}-ムチリン + 1 S*3 S*ジアステレオマー: 9.25, 9.55 (2xb, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 5.05 (m, 3H, COOCH, H <sub>20</sub> ), 4.05 (b, 1H, COCHN), 3.65 (m, 1H, NCH), 3.3 (m, 2H,	40

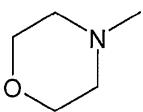
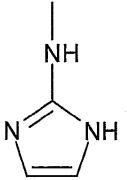
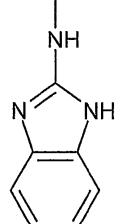
EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ
23c			H <sub>22</sub> ), 1.25(m, 6H, OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.45(d,3H, NCHCH <sub>3</sub> ), MS m/e: 592(MH <sup>+</sup> ) 14-O-{ [3 (S*) - (イソプロポキシプロピオニル-2 (R)-アミノ) -シクロヘキサン-1 (R*) -イル-スルファニル] -アセチル} -ムチリン+1 S*3 R*ジアステレオマー: 9.3, 9.6 (2xb,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> , 5.05(m,3H,COOCH, H <sub>20</sub> ), 4.0 (b,1H,COCHN), 3.3(m,2H, H <sub>22</sub> ), 3.15(b,1H,SCH), 1.25(m, 6H, OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.45(d,3H, NCHCH <sub>3</sub> ), MS m/e: 592(MH <sup>+</sup> ) 10
23d			14-O-{ [3 (S*) - (イソプロポキシプロピオニル-2 (S)-アミノ) -シクロヘキサン-1 (R*) -イル-スルファニル] -アセチル} -ムチリン+1 S*3 R*ジアステレオマー: 9.3, 9.6 (2xb,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> , 4.95(m,3H,COOCH, H <sub>20</sub> ), 4.0 (b,1H,COCHN), 3.3(m,2H, H <sub>22</sub> ), 3.15(b,1H,SCH), 1.25(m, 6H, OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.45(d,3H, NCHCH <sub>3</sub> ), MS m/e: 592(MH <sup>+</sup> ) 20
24		C5	14-O-{ [(3 (R/S) -メチルカルバモイルメチル-アミノ) -シクロヘキサン-1 (R/S) -イル] -スルファニル] -アセチル} -ムチリン: 9.1, 8.4 (2xb,3H, NH, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.6(bs,2H,COCH <sub>2</sub> N), 3.1 (b,1H, SCH), 2.62(d,3H,NCH <sub>3</sub> , J=4.6Hz), MS m/e: 549(MH <sup>+</sup> ) 30
25a		C6	14-O- [((3 - ((1 - (R) -シクロヘキシル-エチル) - (S) -アミノ) -シクロヘキサン-1 - (R) -イル) -スルファニル) -アセチル] -ムチリン+ R S-ジアステレオマー: 8.05,8.45 (2xb,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.35, v <sub>B</sub> = 3.42, H <sub>22</sub> , J=14.5Hz ), 3.05,3.2 (2xb,2H, NCHCH <sub>3</sub> , NCH), 2.75 (b,1H,SCH), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz) 40
25b			14-O- [((3 - ((1 - (R) -シクロヘキシル-エチル) - (S) -アミノ) -シクロヘキサン-1 - (S) -イル) -スルファニル) -アセチル] -ムチリン+ R S-ジアステレオマー: 8.05,8.45 (2xb,2H,NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.35, v <sub>B</sub> = 3.42, H <sub>22</sub> , J=14.5Hz ), 3.05,3.2 (2xb,2H, NCHCH <sub>3</sub> , NCH), 2.75 (b,1H,SCH), 1.18(d,3H,CH <sub>3</sub> CH, 4.4Hz)

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ
25c			<p>チリン+SS-ジアステレオマー: 8.05, 8.45 (2xb, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), AB-system(v<sub>A</sub>=3.35, v<sub>B</sub>=3.42, H<sub>22</sub>, J=14.5Hz), 3.18 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH<sub>3</sub>CH, 4.4Hz)</p> <p>14-O- [(3-((1-(R)-シクロヘキシリ-エチル)- (S*)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン: 8.15, 8.55 (2xb, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), AB-system(v<sub>A</sub>=3.35, v<sub>B</sub>=3.42, H<sub>22</sub>, J=14.5Hz), 3.18, 3.05(b, 2H, NCHCH<sub>2</sub>, NCH), 2.75 (b, 1H, SCH), 1.12(d, 3H, CH<sub>3</sub>CH, 4.4Hz)</p>
25d			<p>14-O- [(3-((1-(R)-シクロヘキシリ-エチル)- (S*)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル)-スルファニル)-アセチル]-ムチリン: 8.35, 8.65 (2xb, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), AB-system(v<sub>A</sub>=3.38, v<sub>B</sub>=3.28, H<sub>22</sub>, J=14.5Hz), 3.25(b, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.15 (b, 1H, SCH), 1.2(d, 3H, CH<sub>3</sub>CH, 4.4Hz)</p>
26a		C5	<p>14-O- [(3-((S)-フェニルエチル)- (R*)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル]-ムチリン: 9.25, 9.35, 9.55 (3xb, 2H, (NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom.H), AB-system(v<sub>A</sub>=3.22, v<sub>B</sub>=3.32, H<sub>22</sub>, J=15Hz), 3.05, 3.15 (2xb, 2H, SCH, NCH), 1.52 (d, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCH<sub>3</sub>N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH<sup>+</sup>)</p>
26b			<p>14-O- [(3-((S)-フェニルエチル)- (S*)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル]-ムチリン: 9.25, 9.9.7 (2xb, 2H, (NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom.H), 3.22(m, 2H, H<sub>22</sub>), 4.3 (b, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHN), 1.52(d, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCH<sub>3</sub>N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH<sup>+</sup>)</p>
26c			<p>14-O- [(3-((R)-フェニルエチル)- (R*)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル]-ムチリン: 9.25, 9.35, 9.55 (3xb, 2H, (NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>), 7.4, 7.6 (2xm, 5H,</p>

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ
26d			arom.H), 3.22 (m,2H,H <sub>22</sub> ), 4.3 (b,1H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 3.05,3.2(2xb,2H, SCH,NCH), 1.52(d,3H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH <sup>+</sup> ) 14-O- [(3-((R)-フェニルエチル)- (S*)-アミノ)-シクロヘキサン-1- (S*)-イル) -スルファニル)-アセチル] -ムチリン: 9.3, 9.75 (2xb,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4,7.6 (2xm,5H, arom.H), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.18, v <sub>B</sub> = 3.30, H <sub>22</sub> , J=14.5Hz), 4.3 (b,1H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 1.58(d,3H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH <sup>+</sup> ). 10
27a		C6	14-O- [(3- (R*)- ((S)-フェニルエチル)アミノ)-シクロヘキサン-1- (R*)-イル) -スルファニル)-アセチル] -ムチリン: 8.95,9.3(2xb,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4, 7.6 (2xm,5H, arom. H), 3.15(s,2H,H <sub>22</sub> ), 4.5(b,1H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 3.35(m, 1H, NCH), 2.9(b,1H, SCH), 1.55(d, 3HC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz) 20
27b			14-O- [(3- (S*)- ((S)-フェニルエチル)アミノ)-シクロヘキサン-1- (R*)-イル) -スルファニル)-アセチル] -ムチリン: 8.8,9.0 (2xb,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4,7.6(2xm,5H,arom.H), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.35, v <sub>B</sub> = 3.4, 2H, H <sub>22</sub> , J= 14Hz),4.45(b,1H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN),3.18(b,2H, SCH, NCH), 1.55(d,3H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz) 30
27c			14-O- [(3- (S*)- ((R)-フェニルエチル)アミノ)-シクロヘキサン-1- (R*)-イル) -スルファニル)-アセチル] -ムチリン: 9.0,9.5 (2xb,2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4,7.6(2xm,5H,arom.H), 3.29 (s,2H,H <sub>22</sub> ), 4.45(b,1H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 2.65(b,2H, SCH,NCH), 1.55(d,3H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz)
27d			14-O- [(3- (R*)- ((R)-フェニルエチル)アミノ)-シクロヘキサン-1- (R*)-イル) -スルファニル)-アセチル] -ムチリン: 8.95,9.45 (2xb,2H,(NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4,7.6 (2xm,5H,arom. H), 3.29 (s,2H,H <sub>22</sub> ),4.55 (b,1H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 2.9 (b,1H,SCH), 40

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ
27e			1.55 (d,3H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz) 1.4-O- [(3-(R*)-((R)-フェニルエチル)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル)-スルファニル]-アセチル] -ムチリン 9.15,9.45 (2xb,2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4,7.6 (2xm,5H, arom.H), AB-system (v <sub>A</sub> = 3.38, v <sub>B</sub> = 3.42, H <sub>22</sub> , J=14Hz), 4.55(b,1H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 2.6 (b,2H, NCH, SCH), 1.55(d, 3HC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz) 10
27f			1.4-O- [(3-(S*)-((R)-フェニルエチル)-アミノ)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル)-スルファニル-アセチル] -ムチリン: 9.0,9.35 (2xb,2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.4,7.6(2xm,5H, arom.H), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.12, v <sub>B</sub> = 3.25, H <sub>22</sub> , J=15Hz), 4.5 (b,1H,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN), 2.9(b,1H, SCH), 1.55(d,3HC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> N, J=6.5Hz) 20
28	 e	C5	1.4-O- {[3(R/S)-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミノ)-シクロペンタ-1(R/S)-イルスルファニル]-アセチル} -ムチリン: 9.9 (b,2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 7.65,7.3(2xm,4H, arom.H), 3.7, 3.85 (2xm,1H, NCH), 3.45(d,2H, NCH <sub>2</sub> , J=5.9Hz), 3.3(m,2H, H <sub>22</sub> ), 3.45, 3.15 (2xm,1H, SCH), MS m/e: 608(MH <sup>+</sup> )
29a		C5	1.4-O- {[ (3(S*)-ジメチルアミノ-シクロペンタ-1(R*)-イル)-スルファニル]-アセチル} -ムチリン+ 1 (S*) 3 (R*) ジアステレオマー: 10.02 (b,1H, NH <sup>+</sup> ), 3.48(m,1H, NCH), 3.2(m,1H, SCH), 2.7(s,6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), MS m/e: 506 (M <sup>+</sup> ) 30
29b			1.4-O- {[ (3(S*)-ジメチルアミノ-シクロペンタ-1(S*)-イル)-スルファニル]-アセチル} -ムチリン+ 1 (R*) 3 (R*) ジアステレオマー: 10.2 (b,1H, NH <sup>+</sup> ), 3.65(m,1H, NCH), 3.25(m,1H, SCH), 2.7(s,6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), MS m/e: 506 (M <sup>+</sup> ) 40

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ	
30a		C5	14-O- {[(3 (S*) -ジメチルアミノ-シクロペンタ-1 (R*) -イル) -スルファニル]-アセチル} -ムチリン+1 (S*) 3 (R*) ジアステレオマー: 10.0 (b, 1H, NH <sup>+</sup> ), 3.6 (b, 1H, NCH), 3.02-3.15 (2xb, 4H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.15 (bt, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ). MS m/e: 534 (M <sup>+</sup> )	
30b			14-O- {[(3 (S*) -ジメチルアミノ-シクロペンタ-1 (S*) -イル) -スルファニル]-アセチル} -ムチリン+1 (R*) 3 (R*) ジアステレオマー: 10.3 (b, 1H, NH <sup>+</sup> ), 3.71 (m, 1H, NCH), AB-system (ν <sub>A</sub> = 3.28, ν <sub>B</sub> = 3.35, H <sub>22</sub> , J=14.5Hz), 3.05-3.15 (2xb, 4H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.15 (t, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , J=4.4Hz). MS m/e: 534 (M <sup>+</sup> )	10
31		C7	14-O- [(3- (R/S) -ジエチルアミノ-シクロヘプタン-1 (R/S) -イル) -スルファニルアセチル] -ムチリン: 10.05 (b, 1H, N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>+</sup> ), 3.3-3.5 (m, 3H, H <sub>11</sub> , H <sub>22</sub> ), 3.05, 3.12, 3.2 (3xb, 5H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , NCH), 1.95 (b, 1H, SCH), 1.24, 1.28 (2xt, 6H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J= 8.2Hz)	20
32		C5	14-O- { [(3- (R/S) -シクロプロピルアミノ-シクロペンタ-1 (R/S) -イル) -スルファニル]-アセチル} -ムチリン: 9.1 (b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.15, 3.55, 3.65 (3xm, 2H, 2xNCH), 3.3 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 2.65 (b, 1H, SCH), 0.7, 0.9 (2xm, 4H, Cyclopropyl-H).	30
33a		C6	14-O- { [(3- (S) -シクロプロピルアミノ-シクロヘキサン-1 (R) -イル) -スルファニル]-アセチル} -ムチリン+1 S 3 R -ジアステレオマー: 9.0 (b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.33 (m, 2H, H <sub>22</sub> ), 2.68, 2.75, 3.08 (3xm, 3H, 2xNCH, SCH), 0.73, 0.85 (2xm, 4H, Cyclopropyl-H), MS m/e: 532 (MH <sup>+</sup> ).	
33b			14-O- { [(3- (R) -シクロプロピルアミノ-シクロヘキサン-1 (R) -イル) -スルファニル]-アセチル} -ムチリン+1 S 3 S -ジアステレオマー: 8.9 (b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 3.2-3.35 (m, 4H, H <sub>22</sub> , NCH, SCH), 2.65 (m, 1H, NCH), 0.74, 0.83 (2xm,	40

EX	R <sub>EX</sub>	CYC	データ
34a		C6	4H, Cyclopropyl-H), MS m/e: 532(MH <sup>+</sup> ). 14-O-[(3-(R*)-(モルホリン-4-イル)-シクロヘキサン-1-(S*)-イル)-スルファニル]-アセチル] -ムチリン: 10.5(b, 1H, NH <sup>+</sup> ), 3.8-3.45(m, 4H, H <sub>22</sub> , NCH, SCH), 3.75, 3.95(2xb, 4H, OCH <sub>2</sub> ), 3.05, 3.25(2xb, 4H, NCH <sub>2</sub> )
34b			14-O-[(3-(R*)-(モルホリン-4-イル)-シクロヘキサン-1-(R*)-イル)-スルファニル]-アセチル] -ムチリン: 10.5(b, 1H, NH <sup>+</sup> ), AB-system(v <sub>A</sub> = 3.35, v <sub>B</sub> = 3.4, 2H, H <sub>22</sub> , J=14Hz) 3.75, 3.95(2xb, 4H, OCH <sub>2</sub> ), 3.15, 3.25 (2xb, 4H, NCH <sub>2</sub> ), 3.05(b, 1H, NCH) 10
35		C5	114-O-[(3-(R/S)-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-シクロヘキサン-1-(R/S)-イルスルファニル]-アセチル] -ムチリン: 12.0(s, 2H, imidazole-NH), 8.1 (m, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 6.9(s, 2H, imidazole-H), 3.85, 4.0(2xm, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H <sub>22</sub> ), 3.1 (m, 1H, SCH), MS m/e: 544(MH <sup>+</sup> ) 20
36		C5	14-O-[(3-(R/S)-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-シクロヘキサン-1-(R/S)-イルスルファニル]-アセチル] -ムチリン: 12.6(b, 2H, (NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> ), 9.1(d, 1H, NH, J=7.5Hz), 7.4, 7.2(2xm, 4H, arom.H), 4.1(m, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H <sub>22</sub> ), 2.6 (m, 1H, SCH), MS m/e: 594(MH <sup>+</sup> ) 30

## 【0071】

表1では、以下の通りである。

- ・列“EX”には、番号例が示される。
- ・リストにされた全化合物において、置換基“R<sub>E</sub>X”は、対応するシクロアルキルの位置3にある。
- ・“CYC”はシクロアルキレンを意味し、列“CYC”には、対応するシクロアルキレンの員環数及び任意的なシクロアルキル置換(C5、C6、又はC7)のそれぞれは、R<sub>E</sub>X置換基の傍らにある、非置換のシクロヘキサン、シクロヘキシレン、又はシクロヘプチレンのそれぞれを意味する)が示される。

- ・全化合物は遊離した形態又は塩酸塩の形態で得られる。
- ・“データ”列には、(d<sub>6</sub>-ジメチルスルホキシド中、400または500メガヘルツで測定された)H<sup>1</sup>-核磁気共鳴分析、及び任意的な質量分析(MS-ESI)が示され；また、遊離した形態からデータが得られた例11及び12を除いて、表された全データは、列EXに対応する化合物の塩酸塩から得られる。
- ・例1aには、トリサイクリックムチリンのH<sup>1</sup>-核磁気共鳴分析のデータが示される。残りの例には、ムチリン環のデータに関して大きな変化がない限り、C-14側鎖のデータのみが示される。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/215 (2006.01)	A 61K 31/215
A 61K 31/4184 (2006.01)	A 61K 31/4184
A 61K 31/5375 (2006.01)	A 61K 31/5375
A 61K 31/4168 (2006.01)	A 61K 31/4168
A 61P 31/00 (2006.01)	A 61P 31/00
A 61P 31/04 (2006.01)	A 61P 31/04
A 61P 31/06 (2006.01)	A 61P 31/06
A 61P 17/10 (2006.01)	A 61P 17/10
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00

(56)参考文献 特表2003-506354 (JP, A)

国際公開第2004/011431 (WO, A1)

国際公開第2004/089886 (WO, A1)

国際公開第2003/082260 (WO, A2)

特表2004-502755 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )