

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4990456号
(P4990456)

(45) 発行日 平成24年8月1日(2012.8.1)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | |
|------------|-----------|------------|
| C07K 7/08 | (2006.01) | C07K 7/08 |
| A61K 38/00 | (2006.01) | A61K 37/02 |
| A61P 31/04 | (2006.01) | A61P 31/04 |

請求項の数 3 (全 80 頁)

(21) 出願番号 特願2001-544761 (P2001-544761)
 (86) (22) 出願日 平成12年12月15日 (2000.12.15)
 (65) 公表番号 特表2003-517004 (P2003-517004A)
 (43) 公表日 平成15年5月20日 (2003.5.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2000/034118
 (87) 國際公開番号 WO2001/044272
 (87) 國際公開日 平成13年6月21日 (2001.6.21)
 審査請求日 平成19年12月10日 (2007.12.10)
 (31) 優先権主張番号 60/170,943
 (32) 優先日 平成11年12月15日 (1999.12.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501120775
 キューピスト ファーマシューティカルズ
 , インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 421, レキントン, ハイデン アベニ
 ュー 65
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

前置審査

最終頁に続く

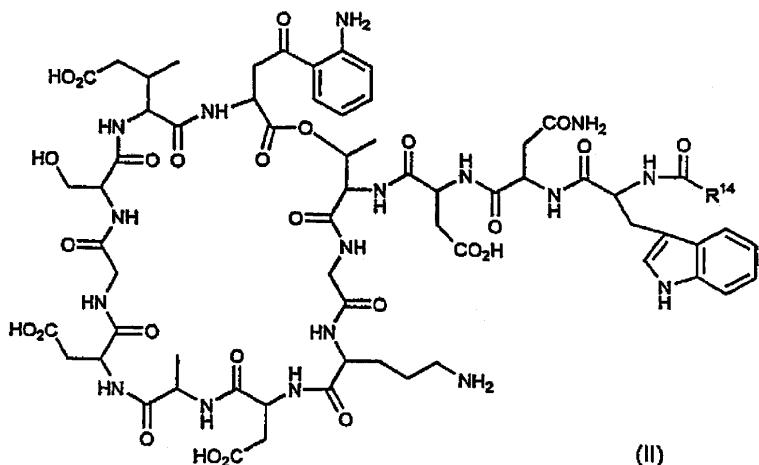
(54) 【発明の名称】 抗菌剤としてのダブトマイシンアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

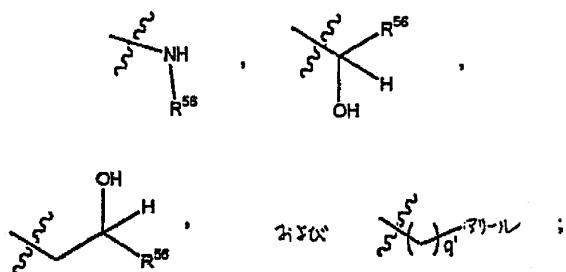
【請求項1】

式(I)を有する化合物であつて：

【化1】

ここで、R^{1~4}は、以下：

【化2】



からなる群より選択され、ここで、R^{5~6}は、置換された直鎖C₈-C₁₄アルキル基又は無置換の直鎖C₈-C₁₄アルキル基であり、そしてここでq'は、0~3である、化合物。

10

【請求項2】

以下から選択される、請求項1に記載の化合物：

【表1】

| 化合物番号 | R ¹⁴ |
|-------|-----------------|
| 45 | |
| 37 | |
| 46 | |
| 38 | |
| 47 | |
| 39 | |

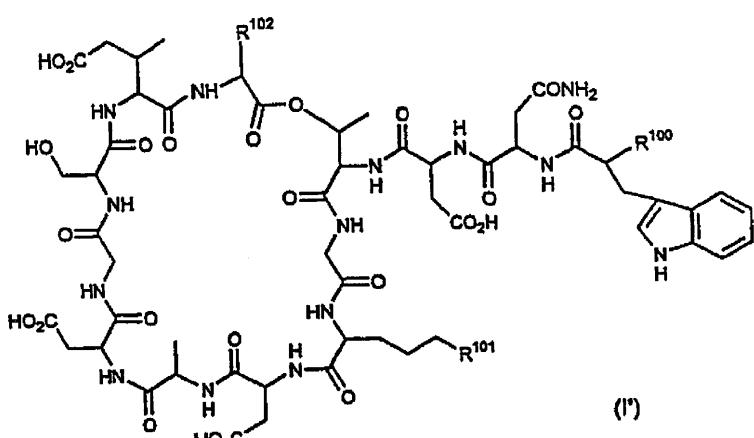
20

【請求項3】

式(I')を有する化合物又はその塩であつて：

【化3】

30



40

ここで、R^{1~0~0}、R^{1~0~1}およびR^{1~0~2}が、以下から選択される、化合物：

【表2】

| 化合物 番号 | R ¹⁰⁰ | R ¹⁰¹ | R ¹⁰² |
|-----------|---|------------------|------------------|
| 72 | | NHBoc | |
| 73 | | NHBoc | |
| 74 | | NHBoc | |
| 109 | NHCOCHCH(CH ₂) ₇ CH ₃ | NHBoc | |
| 110 | NHCOCHCH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NHBoc | |
| 111 | NHCOCHCH(CH ₂) ₇ CH ₃ | NH ₂ | |
| 112 | NHCOCHCH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NH ₂ | |

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、新規のリポペプチド化合物に関する。本発明はまた、これら化合物の薬学的組成物および抗菌性化合物としてのこれらの化合物の使用方法に関する。本発明はまた、これらの新規リポペプチド化合物およびこれらの化合物の生成に使用する中間体を生成する方法に関する。

20

【0002】

(発明の背景)

グラム陽性感染症の発生率の急速な増加（耐性菌により引き起こされるものを含む）は、新規クラスの抗生物質の開発への興味を新たに起こさせた。A-21978Cリポペプチドを含む有用な抗生物質としての能力を示してきた化合物のクラスは、例えば、米国特許RE32,233号；同RE32,455号；同RE32,311号；同RE32,310号；同4,482,487号；同4,537,717号；および同5,912,226号に記載された。欧州特許出願EP-A-095295は、抗菌特性を有する環状ペプチドの誘導体および半合成手段によりこれらの抗菌性誘導体を生成する方法に関する。

30

Debonoら、1988、J. Antibiot. 41: 1093-1105は、酵素的改変および化学的改変により生成されたA-21978Cのいくつかのアナログを記載する。ダプトマイシン(daptomycin)(このクラスのメンバー)は、重篤な疾患および生命を脅かす疾患を引き起こす臨床的に関連のあるグラム陽性細菌に対してインビトロおよびインビボで抗菌活性能力を有する。これらの細菌として、耐性病原体(例えば、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、メチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)、グリコペプチド中間体感受性Staphylococcus aureus(GISA)、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)、およびペニシリン耐性Streptococcus pneumoniae(PRSA))が挙げられ、これらに対する治療的代替物はほとんどない(例えば、Tallyら、1999、Exp. Opin. Invest. Drugs 8:1223-1238を参照のこと)。

40

【0003】

ダプトマイシンのような抗菌剤が提供する所見にも関わらず、新規抗生物質に対する必要性が存続する。多くの病原体は、一般的に使用される抗生物質に繰り返し曝されてきた。この曝露は、広範なスペクトルの抗生物質に対して耐性の変異体抗菌性種の選択をもたらした。抗生物質の能力および有効性の損失が、抗生物質の無効性を与える耐性メカニズムにより引き起こされ、続いて、実質的に治療不可能な生命を脅かす感染を引き起こし得る。新しい抗生物質が市場に参入すると、病原体はこれらの新しい薬物に対して耐性または中

50

間の耐性を生じ得るので、これらの新生種と戦うための新しい抗菌剤の流れに対する要求を効率的に作り出す。さらに抗菌活性を示す化合物は、現在の静菌性 (bacteriostatic) 化合物を超える利点を提供する。従って、新規の合成抗菌剤は、「野生」病原体だけでなく、中間の薬物耐性病原体および薬物耐性病原体を処置するのにも有用であることが期待される。なぜなら、病原体は、新規の抗菌剤に曝露されていないからである。さらに、新しい抗菌剤は、異なる型の病原体に対して異なる効果を示し得る。

【0004】

(発明の要旨)

本発明は、薬物耐性細菌を含む広範なスペクトルの細菌に対して抗菌活性を有する新規のリポペプチド化合物によってこの問題に取り組む。さらに、本発明の化合物は、抗菌活性を示す。

10

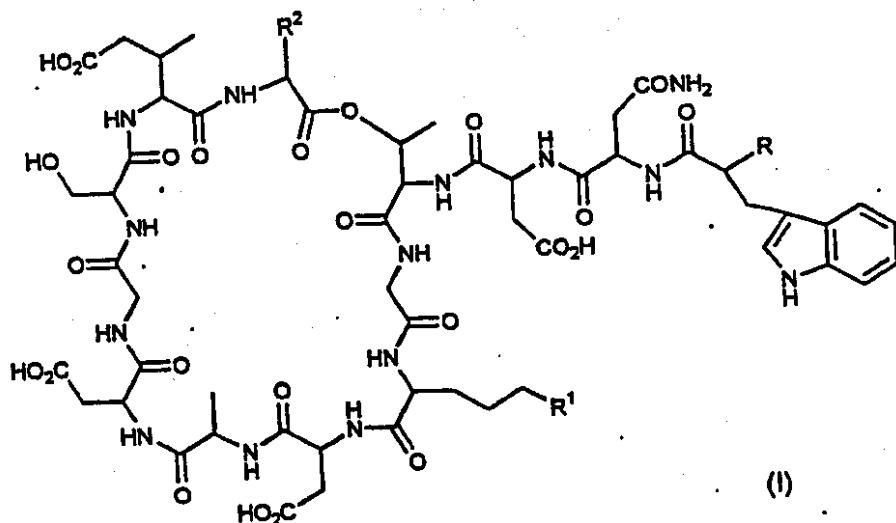
【0005】

本発明は、1つの局面において、式Iの抗菌性化合物：

【0006】

【化27】

20



30

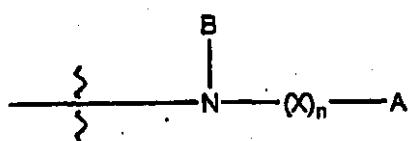
およびこれらの塩を含み、

ここでRは：

【0007】

【化28】

10



30

40

ここで、 X および X' は、独立して $C = O$ 、 $C = S$ 、 $C = NH$ 、 $C = NR^X$ 、 $S = O$ または SO_2 から選択され；

ここで、 n は、0 または 1 であり；

ここで、 R^X は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、アルコキシ、カルボキシ、または、カルボアルコキシから選択され；

ここで、 B は、 $X' R^Y$ 、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；そして

ここで、 R^Y は、ヒドリド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヒドロキシリルから選択される。

50

【0008】

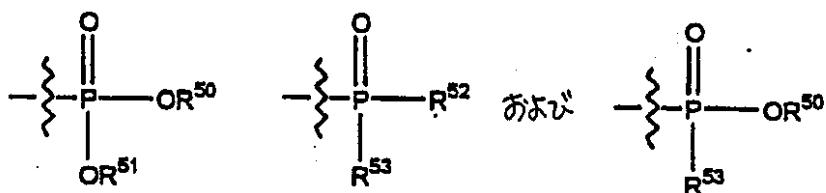
1つの局面において、Aは、H、NH₂、NHR^A、NR^AR^B、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

ここで、R^AおよびR^Bは、独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはカルボアルコキシから選択され；ここで、nが0、次いでAがさらに、

【0009】

【化29】

10



20

から選択され：

ここで各R⁵⁰～R⁵³は独立して(C₁～C₁₅)アルキルから選択され；ただし、BがH、そしてXがC=Oである場合、次いでAが、

(a) 1つの置換基NHC(O)R^Dで置換されたピリジニル環

(b) 1つの置換基NHC(O)R^Dで置換された(C₅～C₆)飽和シクロアルキル環

(ここでR^Dが(C₁～C₁₇)不飽和アルキルまたは(C₂～C₁₇)不飽和アルケニル)以外であり；そして

BがH、そしてnが0である場合、次いでAは、Hではない。

【0010】

別の局面において、Aがアリールであり；

ただし、BがHであり、そしてXがC=Oである場合、Aが以下のいずれかで置換されたフェニル環以外であり：

(a) -O-((C₈～C₁₅)非置換アルキル)、ここで前記フェニル環が、ハロ、ニトロ、(C₁～C₃)アルキル、ヒドロキシリル、(C₁～C₃)アルコキシまたは(C₁～C₃)アルキルチオから選択された1つの置換基と必要に応じてさらに置換され得；または

(b) -NHC(O)R^D、ここでフェニル環が、アミノ、ニトロ、(C₁～C₃)アルキル、ヒドロキシリル、(C₁～C₃)アルコキシ、ハロ、メルカプト、(C₁～C₃)アルキルチオ、カルバミルまたは(C₁～C₃)アルキルカルバミルから独立して選択された1～2の置換基で必要に応じてさらに置換され得；ここでR^Dは、前記に規定されたようである。

【0011】

40

50

本発明の第3の局面において、Aがアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシまたはアリールオキシであり；

ただし、BがHであり、そしてXがC=Oである場合に、Aが以下、

(a) - (C₁ ~ C₁₆ 非置換アルキル) - NH₂

(b) - (C₁ ~ C₁₀ 非置換アルキル) - NHCO(OR^D)、ここでR^Dが、前記に規定されたようであり；

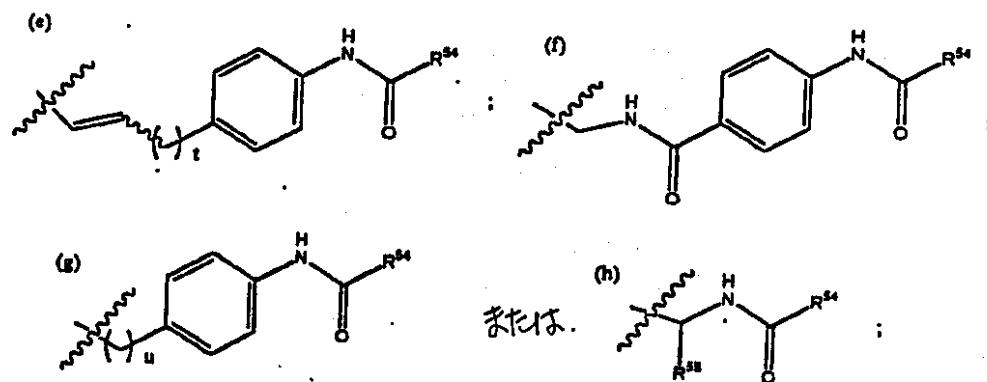
(c) - (C₁ ~ C₁₈)アルキル、必要に応じて最大1つのヒドロキシル、カルボキシル、またはC₁ ~ C₃アルコキシ、または1 ~ 3のハロ置換基で置換され；

(d) - (C₄ ~ C₁₈)非置換アルケニル；

【0012】

10

【化30】



以外であり；

ここで、R⁵⁴は、C₁ ~ C₁₇非置換アルキルまたはC₂ ~ C₁₇非置換アルケニルから選択され；ここでR⁵⁵は、ハロ、ニトロ、C₁ ~ C₃非置換アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₃非置換アルコキシ、C₁ ~ C₃非置換アルキルチオ、カルバミル、またはC₁ ~ C₃非置換アルキルカルバミルから選択される基で必要に応じて置換されたヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、メルカブトメチル、メルカブトエチル、メチルチオエチル、2-チエニル、3-インドールメチル、フェニルから選択され；またはハロ、ニトロ、C₁ ~ C₃非置換アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₃非置換アルコキシ、C₁ ~ C₃非置換アルキルチオ、カルバミル、またはC₁ ~ C₃非置換アルキルカルバミルから選択される基で必要に応じて置換されたベンジルであり；ここでtが0または1、およびここでuが1 ~ 3の整数であり；そして

BがHであり、そしてXがC=Oである場合に、Aと共にXが、カルバミン酸アミノ保護基を形成せず；そして

BがHであり、そしてnが0である場合に、AがC₄ ~ C₁₄の置換されたアルキル以外である。

【0013】

第4の局面において、BおよびAが共に5 ~ 7員のヘテロサイクリックまたはヘテロアリール環を形成する。

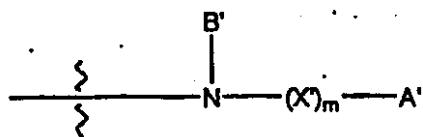
【0014】

40

50

ここで R^1 が、
 【0015】
 【化31】

10



20

であり；
 ここで、 X' および X''' が $C = O$ 、 $C = S$ 、 $C = NH$ 、 $C = NR^{X''}$ 、 $S = O$ または SO_2 から独立して選択され；

ここで m が 0 または 1 であり；

ここで $R^{X''}$ がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボアルコキシから選択され；

ここで B' が、 $X'''R^{Y'}$ 、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり；

ここで、 $R^{Y'}$ が、ヒドリド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヒドロキシリルから選択され；

ここで、 A' が、H、 NH_2 、 $NHR^{A''}$ 、 $NR^{A'}R^{B'}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

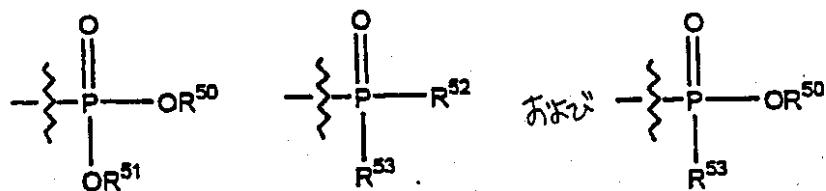
ここで、 $R^{A''}$ および $R^{B'}$ がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはカルボアルコキシから独立して選択され；

ここで、 m が 0 である場合、 A' がさらに、

【0016】
 【化32】

30

40



10

20

から選択され：

ここで各 R⁵⁰ ~ R⁵³ は独立して (C₁ ~ C₁₅) アルキルから選択され；

あるいは、B' および A' が、一緒に 5 ~ 7 員の複素環式環またはヘテロアリール環を形成する。

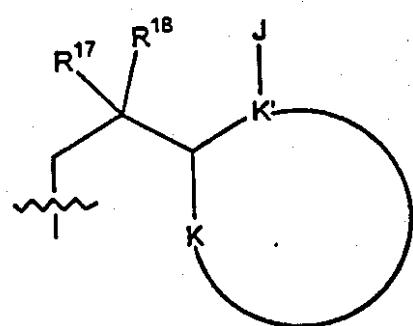
【0017】

ここで、R² は、

【0018】

【化32A】

30



40

であり；

ここで、K および K' は、一緒に、C₃ ~ C₇ シクロアルキル環またはヘテロシクリル環

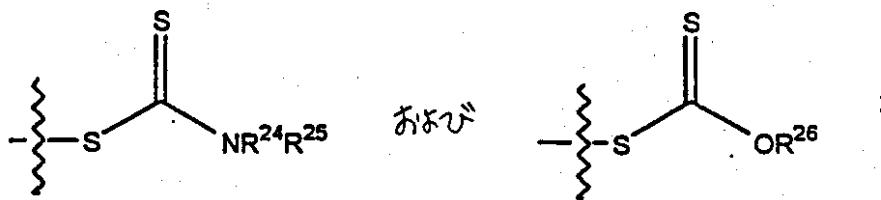
50

あるいはC₅ ~ C₁₀アリール環またはヘテロアリール環を形成し；ここで、Jは、ヒドリド、アミノ、NHR^J、NR^JR^K、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ヒドロキシリル、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、スルフィニル、スルホニル、アジド、シアノ、ハロ、

【0019】

【化32B】

10



20

からなる群より選択され；

ここで、R²⁴、R²⁵、およびR²⁶のそれぞれは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；またはR²⁴およびR²⁵が一緒に5~8員のヘテロシクリル環を形成し；

30

ここで、R^JおよびR^Kは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルから独立して選択されるか；

あるいは、Jは、R¹⁷と一緒に、5~8員のヘテロシクリル環またはシクロアルキル環を形成するか；

あるいは、Jは、R¹⁷およびR¹⁸の両方と一緒に、5~8員のアリール環、シクロアルキル環、ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

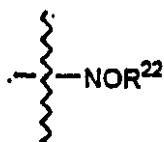
ここで各R¹⁷およびR¹⁸がヒドリド、ヒドロキシリル、ハロ、アルコキシ、アミノ、チオ、スルフィニル、スルホニルおよび

【0020】

【化33】

40

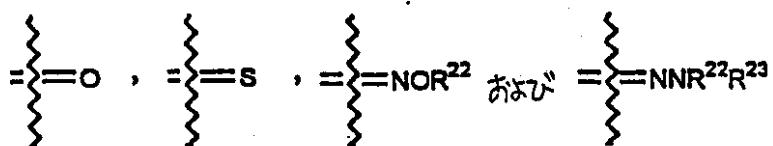
10



20

からなる群より独立して選択され；または
 ここで、R¹～R⁷およびR¹～R⁸は、一緒になって、ケタール、チオケタール、
 【0021】
 【化34】

30



40

からなる基を形成し得、
 ここで、各R²～R²～R³がヒドリドおよびアルキルからなる群より独立して選択さ
 れる。
 【0022】
 別の実施形態において、本発明はまた、式Iの化合物を含む薬学的組成物およびその使用
 方法を提供する。

50

【 0 0 2 3 】

さらなる実施形態において、本発明は、式 I の化合物およびそれらの薬学的組成物を製造する方法を提供する。

【 0 0 2 4 】

なおさらなる実施形態において、本発明は、式 I の化合物調製のための中間体として有用な化合物を提供する。

【 0 0 2 5 】

なおさらなる実施形態において、本発明は、式 I の化合物を使用してヒトにおける細菌感染を処置する方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

10

(発明の詳細な説明)

(定義)

分子という用語は、本出願中で使用される場合、他に明記しない限り、それらの一般的な意味を有する。

【 0 0 2 7 】

用語「ヒドリド」は、単一の水素原子(H)を示す。

【 0 0 2 8 】

用語「アシル」は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基に結合されたカルボニルラジカルとして規定され、例えば、限定しないが、アセチルおよびベンゾイルのようなラジカルが挙げられる。

20

【 0 0 2 9 】

用語「アミノ」は、ヒドリド、アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびスルホニルからなる群より独立して選択される 2 つの置換基を含む窒素ラジカルを示す。用語アミノのサブセットは、(1) NH₂ ラジカルを示す、用語「非置換アミノ」、(2) ヒドリド基およびアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択される置換基を含む窒素ラジカルとして規定される、用語「一置換アミノ」、および(3) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される 2 つの置換基を含む窒素ラジカルとして規定される、用語「二置換アミノ」である。好ましい一置換アミノラジカルは、「低級一置換アミノ」ラジカルであり、置換基は、低級アルキル基である。好ましい二置換アミノラジカルは、「低級二置換アミノ」ラジカルであり、置換基は、低級アルキルである。

30

【 0 0 3 0 】

用語「アシルオキシ」は、アシル基に隣接した酸素ラジカルを示す。

【 0 0 3 1 】

用語「アシルアミノ」は、アシル基に隣接した窒素ラジカルを示す。

【 0 0 3 2 】

用語「カルボアルコキシ」は、アルコキシ基またはアリールオキシ基に隣接したカルボニルラジカルとして規定される。

40

【 0 0 3 3 】

用語「カルボキシアミド」は、アミノ基に隣接したカルボニルラジカルを示す。

【 0 0 3 4 】

用語「ハロ」は、ブロモラジカル、クロロラジカル、フルオロラジカル、またはヨードラジカルとして規定される。

【 0 0 3 5 】

用語「チオ」は、二価の硫黄原子に結合したヒドリド、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される置換基を含むラジカル(例えは、メチルチオおよびフェニルチオ) を示す。

【 0 0 3 6 】

50

用語「アルキル」は、他に明示しない限り、1個～約20個の炭素原子を有する直鎖または分子鎖の飽和ラジカルとして規定される。好ましいアルキルラジカルは、1個～約5個の炭素原子を有する「低級アルキル」ラジカルである。1つ以上の水素原子はまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、オキソ、グアニジノ、ホルミル、およびアミノ酸側鎖から選択される置換基によって置換され得る。アルキル基の例としては、限定しないが、メチル、tert-ブチル、イソプロピル、およびメトキシメチルが挙げられる。用語アルキルのサブセットは、(1)置換基を有さないアルキル基として定義される「非置換アルキル」、(2)(a)1つ以上の水素原子が、アシル、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、N-スルホニルカルボキシアミド、N-アシルアミノスルホニルから選択される置換基によって置換されるか、または(b)2つ以上の水素原子が、それぞれ、ヒドロキシル、カルボキシ、C₁～C₃アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、オキソまたはグアニジノから独立して選択される置換基によって置換されるアルキルラジカルを示す、「置換アルキル」；ならびに(3)(a)1つのプロトンがヒドロキシル、カルボキシC₁～C₃アルコキシ、非置換アミノ、アシルアミノ、またはアシルアミノフェニルから選択される基によって置換されるか、または(b)1つから3つのプロトンがハロ置換基によって置換されるアルキルラジカルを示す、用語「選択置換アルキル」である。
10
20

【0037】

用語「アルケニル」は、2個～約20個の炭素原子、好ましくは、3個～約10個の炭素原子を有し、そして少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分枝鎖のラジカルとして規定される。1つ以上の水素原子がまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、ホルミル、オキソおよびグアニジノから選択される置換基によって置換され得る。不飽和炭化水素鎖の二重結合部分は、シスまたはトランスの配置のいずれかであり得る。アルケニル基の例としては、限定しないが、エチレニルまたはフェニルエチレニルが挙げられる。
30

【0038】

用語「アルキニル」は、2個～約10個の炭素原子を有し、そして少なくとも1つの炭素-炭素3重結合を含む直鎖または分枝鎖のラジカルを示す。1つ以上の水素原子がまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、ホルミル、オキソおよびグアニジノから選択される置換基によって置換され得る。アルキニル基の例としては、限定しないが、プロピニルが挙げられる。
40

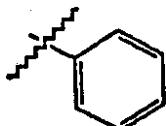
【0039】

用語「アリール」または「アリール環」は、5個～14個の環員を有する单一または縮合した炭素環式環系の芳香族ラジカルを示す。好ましい実施形態において、環系は、6個～10個の環員を有する。1つ以上の水素原子がまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、アジド、アルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、およびホルミルから選択される置換基によって置換され
50

得る。アリール基の例としては、限定しないが、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テルフェニルが挙げられる。用語アリールのサブセットは、(1)式：

【0040】

【化35】



10

の化合物を示す、用語「フェニル」、(2)1つ以上のプロトンがアシル、アミノ、アシルオキシ、アジド、アルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、N-スルホニルカルボキシアミド、およびN-アシルアミノスルホニルから選択される置換基によって置換されるフェニルラジカルとして規定される、用語「置換フェニル」、(3)1つの水素原子がアシルアミノ基で置換されるフェニルラジカルを示す、用語「アシルアミノフェニル」である。1つ以上のさらなる水素原子がまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、アジド、アルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、N-スルホニルカルボキシアミド、およびN-アシルアミノスルホニルから選択される置換基によって置換され得る。

20

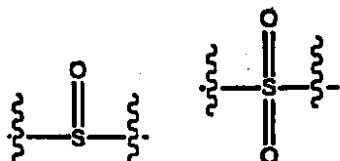
【0041】

「ヘテロアリール」または「ヘテロアリール環」は、5個～15個の環員を有する、单一または縮合した複素環式環系に、O、N、S、

30

【0042】

【化36】



40

または

から選択される1個～4個の、ヘテロ原子またはヘテロ基を含む芳香族ラジカルを示す。好ましい実施形態において、ヘテロアリール環系は、6個～10個の環員を有する。1つ以上の水素原子がまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、チオカルボニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、お

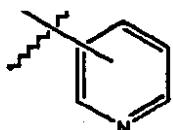
50

およびホルミルから選択される置換基によって置換され得る。ヘテロアリール基の例としては、限定しないが、ピリジニル基、チアゾリル基、チアジアゾイル基、イソキノリニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾイル基、トリアゾリル基、およびピロリル基が挙げられる。用語ヘテロアリールのサブセットは、(1)式：

【0043】

【化37】

10



の化合物を示す、用語「ピリジニル」、(2)1つ以上のプロトンが、アシル、アミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、N-スルホニルカルボキシアミド、およびN-アシルアミノスルホニルから選択される置換基によって置換されるピリジニルラジカルとして規定される、用語「置換ピリジニル」および(3)1つの水素原子がアシルアミノ基によって置換されるピリジニルラジカルを示す、用語「アシルアミノピリジニル」であり、さらに、1つ以上のさらなる水素原子が、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、チオカルボニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニル、N-スルホニルカルボキシアミド、およびN-アシルアミノスルホニルから選択される置換基によって置換され得る。

20

【0044】

用語「シクロアルキル」または「シクロアルキル環」は、3個～12個の環員を有する单一または縮合した炭素環式環系の飽和または部分不飽和炭素環式環として規定される。好ましい実施形態において、シクロアルキルは、3個～7個の環員を有する環系である。1つ以上の水素原子がまた、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニルおよびホルミルから選択される置換基によって置換され得る。シクロアルキル基の例としては、限定しないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

30

【0045】

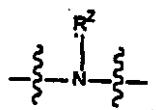
用語「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「ヘテロシクリル環」は、3個～12個の環員を有する单一または縮合した複素環式環系に、O、N、NH、

40

【0046】

【化38】

10



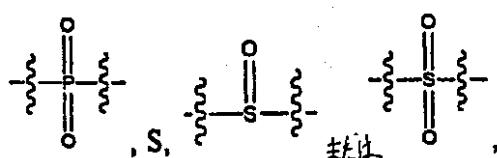
20

(ここで、 R^Z が、 R^X について規定された通りであるか、

【0047】

【化39】

30



40

である)から選択される、1個~4個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、飽和、または部分不飽和環として規定される。好ましい実施形態において、ヘテロシクリルは、3個~7個の環員を有する環系である。1つ以上の水素原子がまた、アシル、アミノ、アシリアルミノ、アシリルオキシ、オキソ、チオカルボニル、イミノ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキシアミド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルフィニル、スルホニルおよびホルミルから選択される置換基

50

によって置換され得る。ヘテロシクリル基の例としては、限定しないが、モルホリニル、ピペリジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

【0048】

用語「アルコキシ」は、アルキル基、シクロアルキル基、またはヘテロシクリル基で置換された酸素含有ラジカルを示す。例としては、限定しないが、メトキシ、*t* e r t - プトキシ、ベンジルオキシ、およびシクロヘキシリオキシが挙げられる。

【0049】

用語「アリールオキシ」は、アリールまたはヘテロアリール基で置換された酸素含有ラジカルを示す。例としては、限定しないが、フェノキシが挙げられる。

【0050】

用語「アミノ酸側鎖」は、天然または非天然のアミノ酸由来の任意の側鎖（R基）を示す。

【0051】

用語「スルフィニル」は、オキソ置換基およびアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基からなる群より選択される第2置換基で置換された4価の硫黄ラジカルとして規定される。

【0052】

用語「スルホニル」は、2つのオキソ置換基およびアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基から選択される第3置換基で置換された6価の硫黄ラジカルとして規定される。

【0053】

用語「カルバメートアミノ保護基」は、アミノ基に結合した場合、カルバメートを形成する認識されたアミノ保護基として規定される。カルバメートアミノ保護基の例としては、Theodora W. Greeneによる、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley and Sons、New York、1981に見出され得る。カルバメートアミノ保護基の例としては、ベンジルオキカルボニル、*t* - プトキシカルボニル、*t* - アミルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、クロロベンジルオキシカルボニル、ニトロベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0054】

本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）の塩は、酸付加塩および塩基付加塩を含む。好ましい実施形態において、塩は、式Iの化合物の薬学的に受容可能な塩である。用語「薬学的に受容可能な塩」は、アルカリ金属塩を形成するためおよび遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために通常使用される塩を包含する。塩の性質は、重要ではないが、ただし、塩は薬学的に受容可能である。本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）の適切な薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製され得る。このような無機酸の例としては、限定しないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族（arylaliphatic）、複素環式、カルボキシルおよびスルホンのクラスの有機酸から選択され得、この例としては、限定しないが、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、エンボン酸（embonic）（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、メシル（mesylic）酸、シクロヘキシリアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルゲン（algenic）酸、-ヒドロキシ酪酸、マロン酸、ガラクチン（galactic）酸、およびガラクトロン酸が挙げられる。本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）の適切な薬学的に受容可能な塩基付加塩としては、限定しないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作製される金属塩またはN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、リジンおよびプロカインから作製される有

10

20

30

40

50

機塩が挙げられる。これらの塩の全てが、例えば、本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）を適切な酸または塩基で処理することによって、本発明の対応する化合物（好ましくは、式Iの化合物）から従来の手段によって調製され得る。

【0055】

本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）は、1つ以上の不斉炭素原子を有し得、従って、光学異性体の形態ならびにそのラセミまたは非ラセミ混合物の形態で存在し得る。本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）は、単一の異性体としてまたは立体化学異性体形態の混合物として本発明で使用され得る。ジアステレオマー（すなわち、重ね合わせ不可能な立体化学異性体）は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華のような従来の手段によって分離され得る。光学異性体は、例えば、光学活性な酸または塩基での処理によるジアステレオマーの塩の形成によって、従来のプロセスに従ってラセミ混合物の分割により得られ得る。適切な酸の例としては、限定しないが、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびショウノウスルホン酸が挙げられる。ジアステレオマーの混合物は、結晶化、続いてこれらの塩からの光学活性塩基の遊離によって分離され得る。光学活性異性体の分離のための代替のプロセスとしては、エナンチオマーの分離を最大化するために最適に選択されたキラルカラムクロマトグラフィーの使用が挙げられる。なお別の利用可能な方法としては、活性化された形態または光学的に純粋なイソシアネット中で、本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）を光学的に純粋な酸と反応させることによる、共有結合ジアステレオマー分子の合成を含む。合成されたジアステレオマーは、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華のような従来の手段によって分離され得、次いで、加水分解されてエナンチオマー的に純粋な化合物を得られ得る。本発明の光学的に活性な化合物（好ましくは、式Iの化合物）は、光学的に活性な開始物質を使用することによって、同様に得られ得る。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステルまたは塩の形態であり得る。10

【0056】

本発明はまた、単離された化合物を包含する。単離された化合物とは、混合物中に存在する、少なくとも10%、好ましくは少なくとも20%、より好ましくは少なくとも50%、そして最も好ましくは少なくとも80%の化合物を表す化合物をいう。好ましい実施形態において、化合物、その薬学的に受容可能な塩、またはこの化合物を含む薬学的組成物は、本明細書に記載されるような従来の生物学的アッセイで試験した場合、検出可能な（すなわち、統計的に有意な）抗菌活性を示す。20

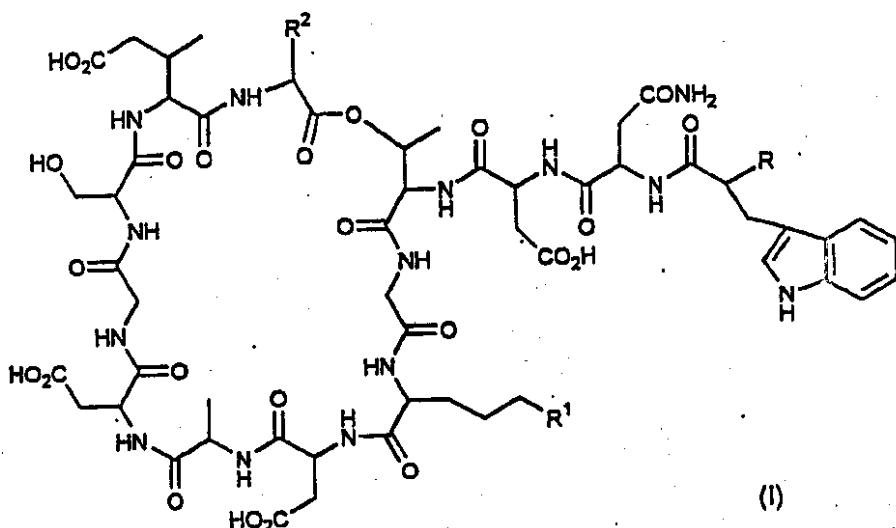
【0057】

（リポペプチド化合物）

本発明は、式（I）の化合物：

【0058】

【化40】



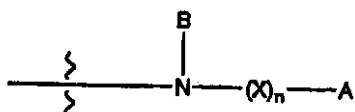
20

およびその塩を提供し、

ここで、Rは：

【0059】

【化41】



40

であり、ここで、XおよびX'は、独立して、C=O、C=S、C=NH、C=N R^X、
S=OまたはSO₂から選択され；

ここで、nは0または1であり；

ここで、R^Xは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボアルコキシから選択され；

50

ここで、Bは、X"R^Y、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；そして

ここで、R^Yは、ヒドリド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヒドロキシリルから選択される。

【0060】

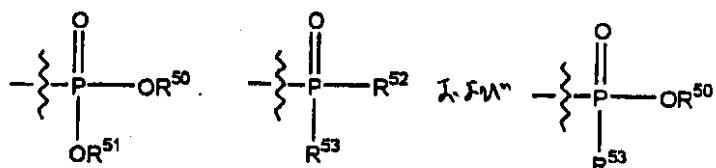
1つの局面において、Aは、H、NH₂、NHR^A、NR^AR^B、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

ここで、R^AおよびR^Bは、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはカルボアルコキシから選択され；

ここで、nが0である場合には、Aは、さらに以下：

【0061】

【化42】



10

20

30

からなる群から選択され、ここで、R⁵⁰～R⁵³の各々は、独立して、C₁～C₁₅アルキルから選択され；

但し、BがHであり、そしてXがC=Oである場合には、Aは、以下：

(a) 1つのNHC(O)R^D置換基で置換されたピリジニル環；

(b) 1つのNHC(O)R^D置換基で置換された(C₅～C₆)の飽和シクロアルキル環であって、ここで、R^Dは、(C₁～C₁₇)の非置換アルキルまたは(C₂～C₁₇)の非置換アルケニルである、(C₅～C₆)の飽和シクロアルキル環、

以外であり；そして

BがHであり、そしてnが0である場合、AはHではない。

【0062】

別の局面において、Aは、アリールであり；

但し、BがHであり、そしてXがC=Oである場合には、Aは、以下：

(a) -O-((C₈～C₁₅)非置換アルキル)であって、ここで、このフェニル環が、ハロ、ニトロ、(C₁～C₃)アルキル、ヒドロキシリ、(C₁～C₃)アルコキシ、または(C₁～C₃)アルキルチオから選択される1つの置換基でさらに必要に応じて置換され得る、-O-((C₈～C₁₅)非置換アルキル)；または

(b) -NHC(O)R^Dであって、ここで、このフェニル環が、アミノ、ニトロ、(C₁～C₃)アルキルチオから選択される1つの置換基でさらに必要に応じて置換され得る、-NHC(O)R^D；または

40

50

$C_1 \sim C_3$) アルキル、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_3$) アルコキシ、ハロ、メルカプト、($C_1 \sim C_3$) アルキルチオ、カルバミルまたは($C_1 \sim C_3$) アルキルカルバミルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でさらに必要に応じて置換され得る、 $-NHCOOR^D$ 、

のいずれかで置換されたフェニル環以外である。

【0063】

本発明の第 3 の局面において、A は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシまたはアリールオキシであり；

但し、B が H であり、そして X が $C=O$ である場合には、A は、以下：

(a) - ($C_1 \sim C_{16}$ 非置換アルキル) - NH₂；

10

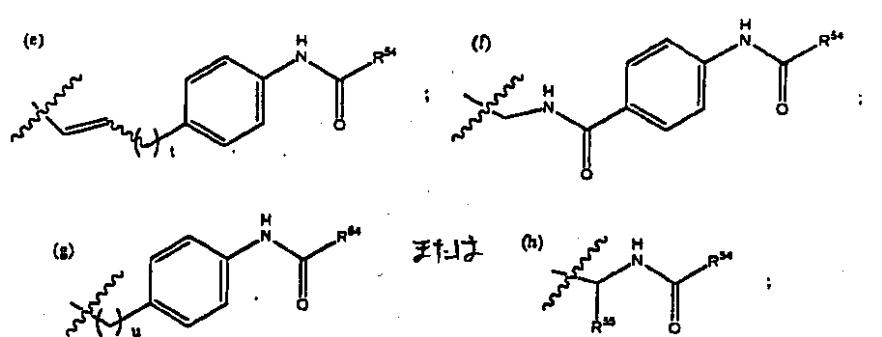
(b) - ($C_1 \sim C_{10}$ 非置換アルキル) - NHCOOR^D、ここで、R^D は、先に定義された通りであり；

(c) 1 つまでのヒドロキシル、カルボキシルもしくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、または 1 ~ 3 個のハロ置換基で必要に応じて置換された、- ($C_1 \sim C_{18}$) アルキル；

(d) - $C_4 \sim C_{18}$ の非置換アルケニル；

【0064】

【化 4 3】



以外であり、

ここで、R^{5~4} は、 $C_1 \sim C_{17}$ - 非置換アルキルまたは $C_2 \sim C_{17}$ 非置換アルケニルから選択され；R^{5~5} は、ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、メルカプトメチル、メルカプトエチル、メチルチオエチル、2 - チエニル、3 - インドールメチル、フェニル(ハロ、ニトロ、 $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ 非置換アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルキルチオ、カルバミルもしくは $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルキルカルバミルから選択される基で必要に応じて置換される)であるか；またはハロ、ニトロ、 $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルキルチオ、カルバミルまたは $C_1 \sim C_3$ - 非置換アルキルカルバミルから選択される基で必要に応じて置換される、ベンジルから選択され、；ここで、t は、0 または 1 であり；そしてここで、u は、1 ~ 3 の整数であり；そして B が H であり、そして X が $C=O$ である場合には、X は、A と一緒にになって、カルバメートアミノ保護基を形成せず；そして

40

50

BがHであり、そしてn=0である場合には、Aは、C₄~C₁₄の非置換アルキルでない。

【0065】

第4の局面において、BおよびAは、一緒に、5~7員の複素環式環またはヘテロアリール環を形成する。

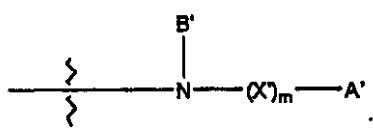
【0066】

ここで、R¹は、

【0067】

【化44】

10



20

であり、ここで、X'およびX''は、独立して、C=O、C=S、C=NH、C=N R^{X'}、S=OまたはSO₂から選択され；

ここで、mは0または1であり；

ここで、R^{X'}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボアルコキシから選択され；

ここで、B'は、X''、R^{Y'}、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

ここで、R^{Y'}は、ヒドリド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヒドロキシリルから選択され；

ここで、A'は、H、NH₂、NHR^{A'}、NR^{A'}R^{B'}、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

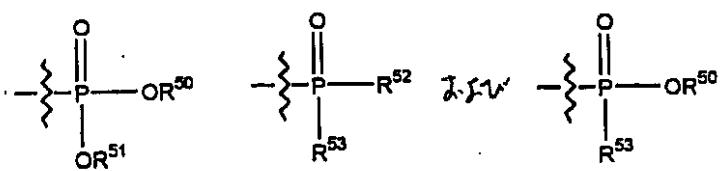
ここで、R^{A'}およびR^{B'}は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはカルボアルコキシから選択され；

ここで、mが0である場合には、A'は、さらに以下：

【0068】

【化45】

40



10

20

から選択され、ここで、 $R^{50} \sim R^{53}$ の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルから選択され；

あるいは、ここで、B' および A' は、一緒になって、5 ~ 7 員の複素環式環またはヘテロアリール環を形成する。

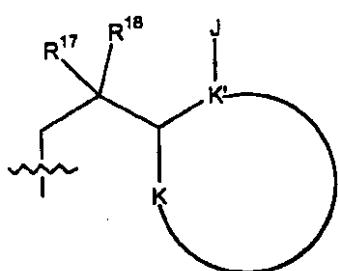
【0069】

ここで、 R^2 は、

【0070】

【化46】

30



40

であり、

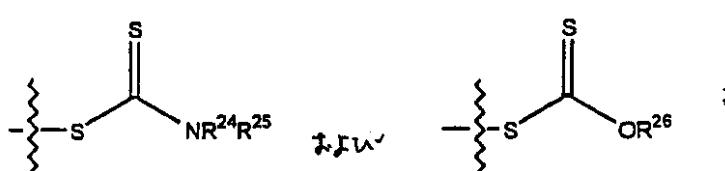
ここで、K および K' は、一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル環またはヘテロシク

50

リル環あるいはC₅ ~ C₁₀アリール環またはヘテロアリール環を形成し；ここで、Jは、ヒドリド、アミノ、NHR^J、NR^JR^K、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、スルフィニル、スルホニル、アジド、シアノ、ハロ、

【0071】

【化47】



10

からなる群より選択され、ここで、R^{2~4}、R^{2~5}、およびR^{2~6}の各々は、独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択されるか；またはR^{2~4}およびR^{2~5}が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環を形成し；

30

ここで、R^JおよびR^Kは、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルから選択されるか；

あるいは、ここで、Jは、R^{1~7}と一緒にになって、5~8員のヘテロシクリル環またはシクロアルキル環を形成するか；

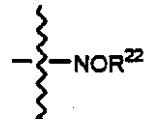
あるいは、ここで、Jは、R^{1~7}とR^{1~8}との両方と一緒にになって、5~8員のアリール環、シクロアルキル環、ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

ここで、R^{1~7}およびR^{1~8}の各々は、独立して、ヒドリド、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、チオ、スルフィニル、スルホニルおよび

【0072】

【化48】

40



10

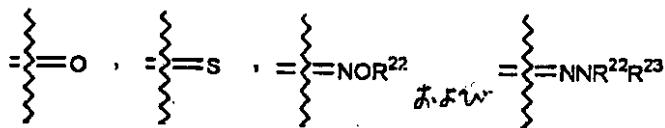
20

からなる群より選択されるか；または

ここで、R^{1~7}およびR^{1~8}が一緒になって、ケタール、チオケタール、

【0073】

【化49】



30

40

からなる群より選択され、ここで、R^{2~2}およびR^{2~3}の各々は、独立して、ヒドリドおよびアルキルからなる群より選択される。

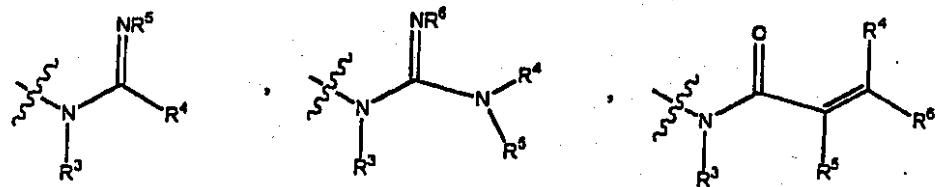
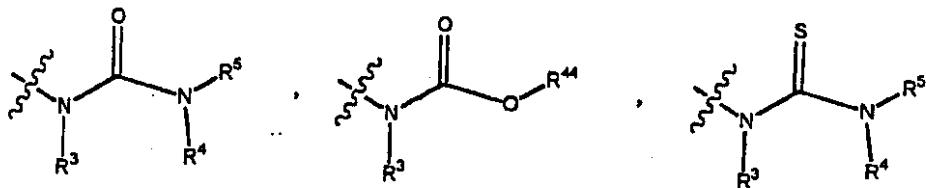
【0074】

本発明の好ましい実施形態において、Rは、

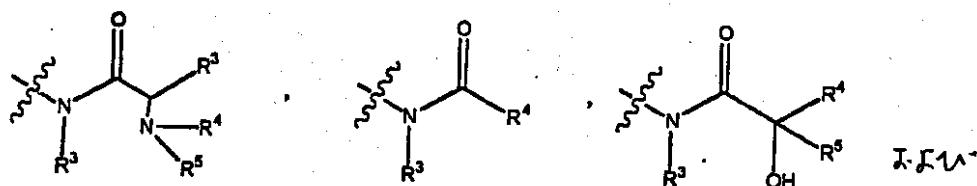
【0075】

【化50】

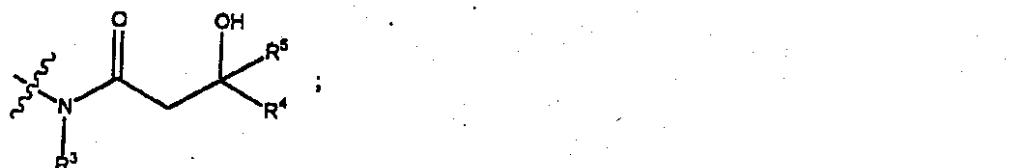
50



10



20



30

から選択され、ここで、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の各々は、独立して、ヒドリド、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択され、そしてここで、 R^4 は、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される。

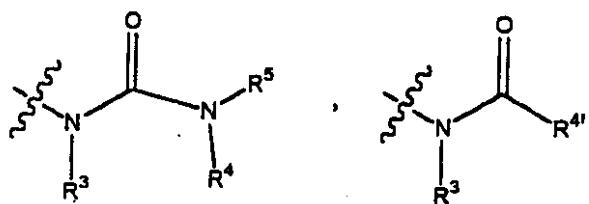
【0076】

本発明のより好ましい実施形態において、 R は、

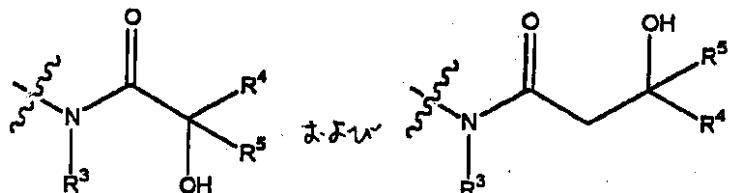
【0077】

【化51】

40



10



20

から選択され、ここで、R⁴ は、アルキル、アリール - 置換アルキル、置換フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、必要に応じて置換される (C₈ ~ C₁₄) - 直鎖アルキルおよび

【0078】

【化52】



30

からなる群より選択され；ここで、R⁷ がアルキル基である。

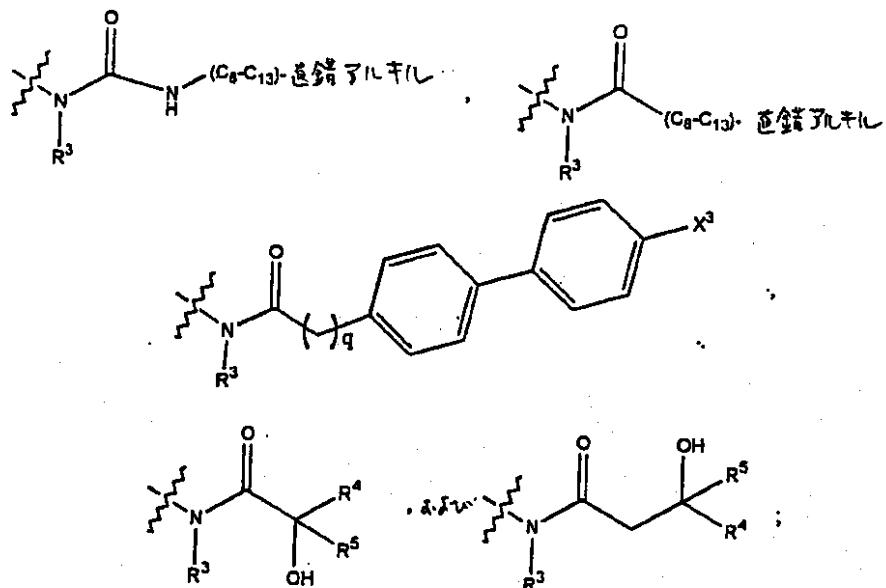
【0079】

本発明のなあさらに好ましい実施形態において、R は、

【0080】

【化53】

40



10

20

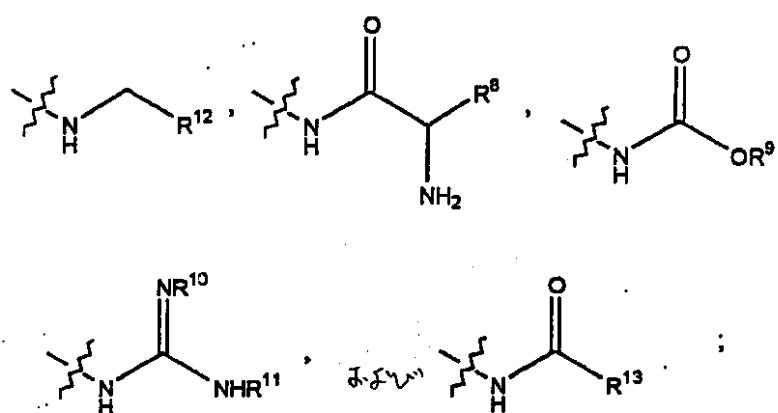
であり、ここで、X³は、クロロまたはトリフルオロメチルであり、そしてここで、qが0または1である。

【0081】

本発明の好ましい実施形態において、R¹は、

【0082】

【化54】



30

40

の群より選択され、R⁸は、アミノ酸側鎖から選択され、ここで、このアミノ酸側鎖は、天然のアミノ酸側鎖または天然には存在しないアミノ酸側鎖であり得；ここで、R⁹、R¹⁰およびR¹¹の各々は、ヒドリド、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され；ここで、R¹²は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリー

50

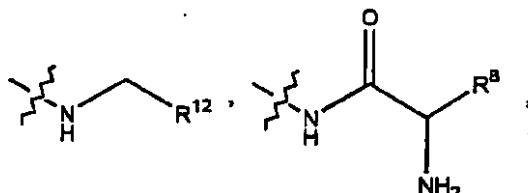
ル、およびアルキルからなる群より選択され、そしてここで、 $R^{1\sim 3}$ は、(C₁~C₃-アルキル) およびアリールから選択される。

【0083】

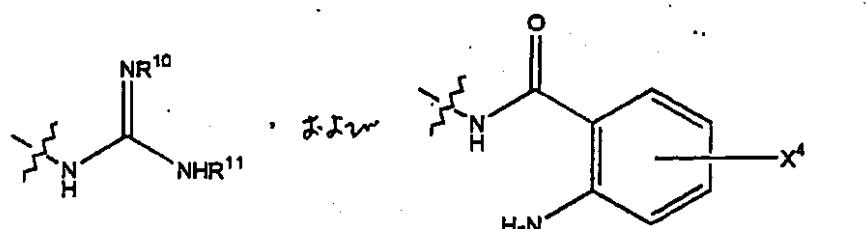
本発明のより好ましい実施形態において、 R^1 は、

【0084】

【化55】



10



20

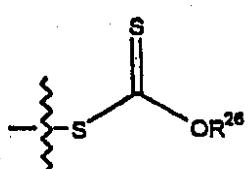
からなる群より選択され、ここで、ここで、 R^8 は、トリプトファン側鎖およびリジン側鎖から選択され；ここで、 $R^{1\sim 0}$ および $R^{1\sim 1}$ の各々は、独立して、ヒドリドおよびアルキルから選択され；ここで、 $R^{1\sim 2}$ は、イミダゾリル、N-メチルイミダゾリル、インドリル、キノリニル、ベンジルオキシベンジル、およびベンジルピペリデニルベンジルから選択され；そしてここで、 X^4 は、フルオロ、およびトリフルオロメチルから選択される。

【0085】

R^2 の好ましい実施形態において、J は、ヒドリド、アミノ、アジド、および

【0086】

【化56】



30

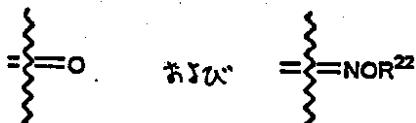
40

からなる群から選択され、ここで $R^{1\sim 7}$ および $R^{1\sim 8}$ は、一緒に、ケタール、

50

【0087】

【化57】



10

からなる群から選択される基を形成し、

あるいは、 R^{18} がヒドリドの場合、 R^{17} はヒドロキシルである。あるいは、Jは、 R^{17} と一緒に、ヘテロシクリル環を形成する。

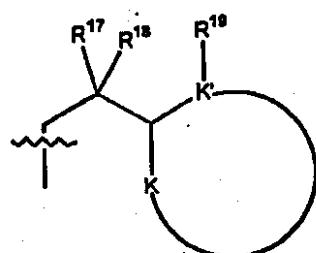
【0088】

本発明のより好ましい実施形態において、 R^2 は、以下：

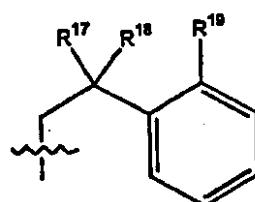
20

【0089】

【化58】



おひび



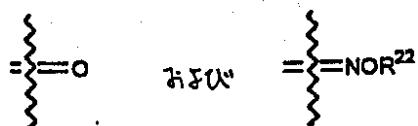
30

から選択され、ここで R^{17} および R^{18} は、一緒に以下：

【0090】

【化59】

40



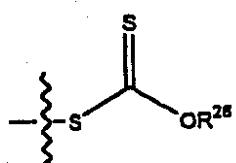
10

から選択される基を形成し、ここで R²⁻² は、H およびアルキルからなる群から選択され
；ここで R¹⁻⁹ は、ヒドリド、アミノ、アジドおよび

【0091】

【化60】

20



30

からなる群から選択される。

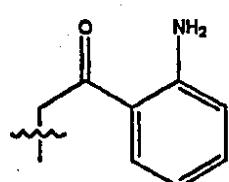
【0092】

本発明のなより好ましい実施形態において、R² は、以下：

【0093】

【化61】

40



である。

【0094】

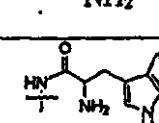
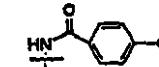
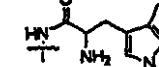
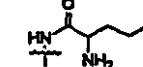
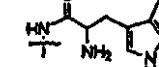
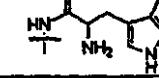
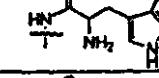
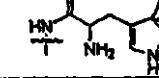
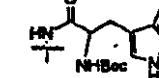
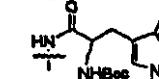
50

表Ⅰは、式Ⅰの例示的な化合物を提供する。

【0095】

【表5】

表Ⅰ

| 化合物 番号 | R | R ¹ | R ² | マス スペクトル マス 番号 | 合成 実施例 番号 |
|-----------|--|---|---|-------------------------|-----------------|
| 1 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ | NH ₂ |  | 1622.8 | 1 |
| 2 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ | NH ₂ |  | 1665 | 2 |
| 3 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ |  |  | 1951 | 3 |
| 5 |  |  |  | 1867 | 3 |
| 6 |  |  |  | 1935 | 3 |
| 7 | NH(CH ₂) ₃ CH ₃ |  |  | 1779 | 3a |
| 8 | NHCO(CH ₂) ₈ CO ₂ CH ₃ |  |  | 1851 | 3 |
| 9 | NHCO(CH ₂) ₆ CO ₂ CH ₃ |  |  | 1823 | 3 |
| 10 | NHCO(CH ₂) ₆ NHBoc |  |  | 1980 | 3 |
| 11 | NHCO(CH ₂) ₇ NHBoc |  |  | 1894 | 3 |

10

20

30

40

表 I-7(2)

| | | | | | |
|----|--|-----------------|--|--------|----|
| 12 | NHCO(CH ₂) ₁₀ NHBoc | | | 1936 | 3 |
| 13 | NHCO(CH ₂) ₁₁ NHBoc | | | 1950 | 3 |
| 17 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ | | | 1865 | 3b |
| 18 | | NH ₂ | | 1696 | 1a |
| 19 | | NH ₂ | | 1668 | 1 |
| 20 | | | | 1807 | 3 |
| 21 | | | | 1841 | 3 |
| 22 | | | | 1864 | 3 |
| 23 | | | | 1843 | 3 |
| 24 | | | | 1882 | 3 |
| 25 | | | | 1823.3 | 4 |
| 34 | | | | 1738 | 3 |
| 35 | | | | 1862 | 3 |
| 36 | | | | 1962 | 3 |
| 40 | | NH ₂ | | 1736 | 1 |

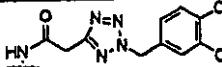
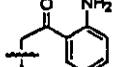
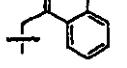
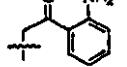
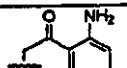
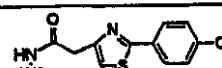
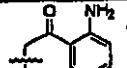
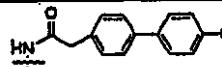
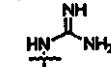
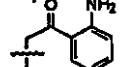
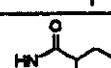
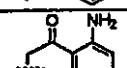
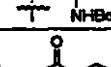
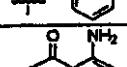
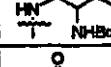
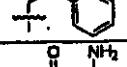
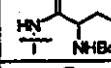
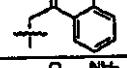
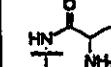
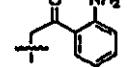
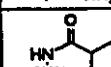
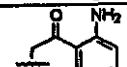
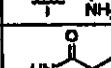
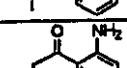
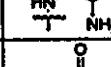
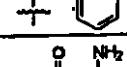
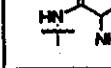
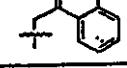
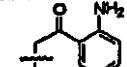
10

20

30

40

表1-7-2

| | | | | | |
|----|---|---|---|--------|----|
| 41 |  | NHBoc |  | 1836 | 1 |
| 43 |  | NHBoc |  | 1624 | 1 |
| 44 |  | NHBoc |  | 1675 | 1 |
| 48 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ | NH ₂ |  | 1665 | 2a |
| 49 |  | NH ₂ |  | 1703 | 1 |
| 50 |  |  |  | 1738.8 | 3 |
| 56 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ |  |  | 1950 | 4 |
| 57 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ |  |  | 1992 | 4 |
| 58 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ |  |  | 2006 | 4 |
| 62 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ |  |  | 1750 | 4 |
| 63 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ |  |  | 1792 | 4 |
| 64 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ |  |  | 1806 | 4 |
| 69 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ |  |  | 1808 | 4 |
| 70 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ |  |  | 1759 | 4 |
| 71 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ |  |  | 1650 | 3 |
| 75 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ |  |  | 1706.9 | 3 |

10

20

30

40

表 III

| | | | | | |
|-----|--|-----------------|--|--------|----|
| 76 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ | | | 1780.9 | 4a |
| 77 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ | | | 1701.8 | 4a |
| 78 | NHCONH(CH ₂) ₇ CH ₃ | | | 1807.9 | 4a |
| 87 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ | | | 1757.9 | 4a |
| 88 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ | | | 1864 | 4a |
| 89 | NHCONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃ | | | 1837 | 4a |
| 100 | | NH ₂ | | 1635.7 | 1 |
| 106 | | | | 1832 | 4 |
| 108 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ | | | 1801 | 4 |
| 113 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ | | | 1743 | 4a |
| 114 | NHCONH(CH ₂) ₁₀ CH ₃ | | | 1822 | 4b |
| 115 | | NHBoc | | 1828.8 | 1 |
| 116 | | NH ₂ | | 1729 | 1 |
| 117 | NHCONH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NHBoc | | 1636.6 | 2b |
| 118 | NHCONH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NH ₂ | | 1636.6 | 2b |
| 119 | NHCONH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NHBoc | | 1650.1 | 2c |
| 120 | NHCONH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NH ₂ | | 1650.2 | 2c |

10

20

30

40

表 I-7-34

| | | | | | |
|-----|---|-----------------|--|------|---|
| 123 | NHCOCH ₂ S(CH ₂) ₁₁ CH ₃ | NH ₂ | | 1709 | 1 |
| 124 | NHCOCH ₂ S(CH ₂) ₁₀ CH ₃ | NH ₂ | | 1695 | 1 |
| 125 | NHCOCH ₂ S(CH ₂) ₉ CH ₃ | NH ₂ | | 1681 | 1 |

10

20

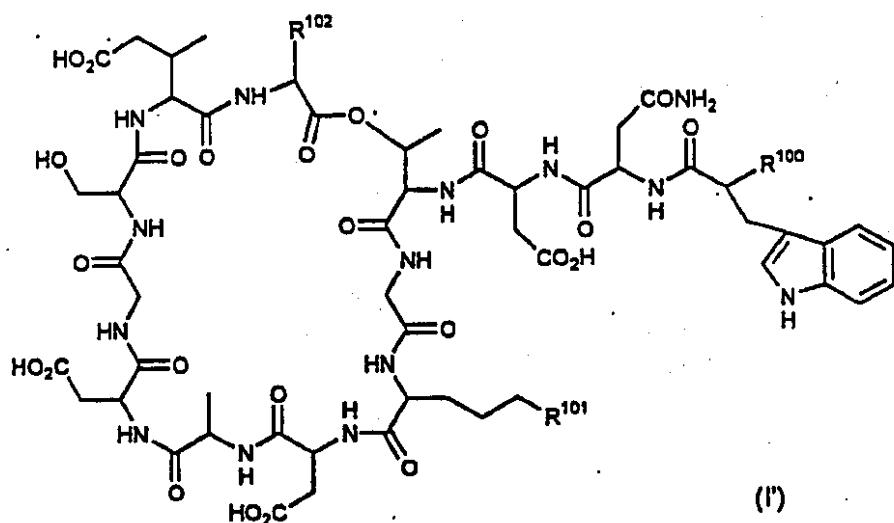
式 I の好ましい化合物は、化合物 2、化合物 3、化合物 18、化合物 48、化合物 89、化合物 116、化合物 118 および化合物 120 である。

【0096】

他の好ましい化合物は、式(I')の化合物、

【0097】

【化62】



20

30

40

を含み、ここで、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} は、表II：

【0098】

【表6】

表Ⅱ

| 化合物 番号 | R^{100} | R^{101} | R^{102} | マス スペクトル | 合成 実施形 態番号 |
|-----------|---|-----------------|-----------|-------------|------------------|
| 72 | | NHBoc | | 1764.5 | 1 |
| 73 | | NHBoc | | 1792.5 | 1 |
| 74 | | NHBoc | | 1820.5 | 1 |
| 109 | NHCOCHCH(CH ₂) ₇ CH ₃ | NHBoc | | 1651.8 | 1b |
| 110 | NHCOCHCH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NHBoc | | 1679.9 | 1b |
| 111 | NHCOCHCH(CH ₂) ₇ CH ₃ | NH ₂ | | 1680 | 1b |
| 112 | NHCOCHCH(CH ₂) ₉ CH ₃ | NH ₂ | | 1680 | 1b |

10

20

において定義される。

【0099】

好ましい実施形態に従って、本発明は、式(I)の化合物およびその塩の、1つ以上の結晶形態を提供する。

【0100】

(リポペプチド中間体)

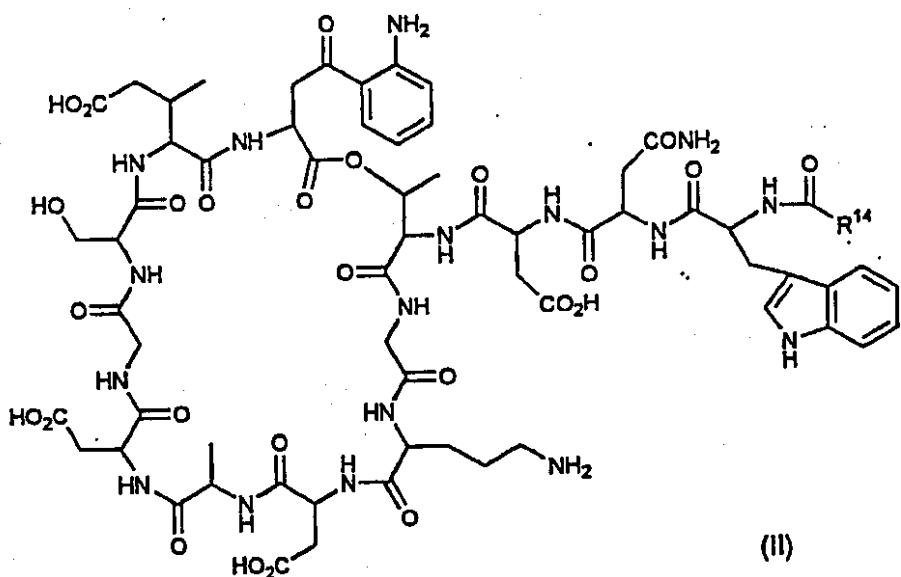
本発明はまた、式Iの化合物の調製のための中間体として特に有用な化合物を提供する。

これらの化合物はまた、上記のような抗菌特性を有し得る。本発明の1つの局面において、式IIの化合物が提供される:

30

【0101】

【化63】



20

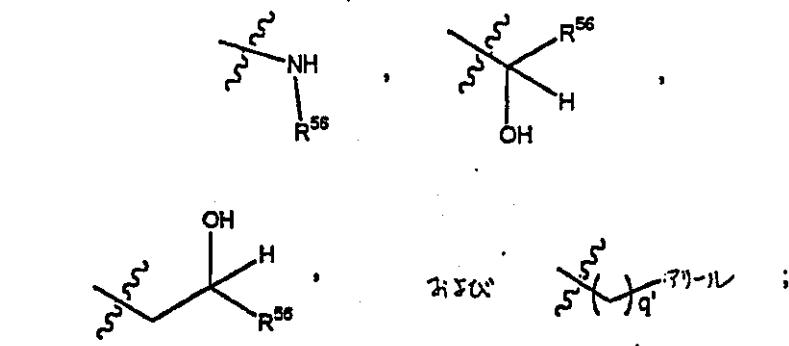
30

40

ここで、R^{1~4}は、以下：

【0102】

【化64】



10

からなる群から選択され、ここで R⁵⁶ は、必要に応じて置換された直鎖 C₈ ~ C₁₄ アルキル基であり、そしてここで、q' は 0 ~ 3 である。

【0103】

20

化合物 1、2、18、48、116、118 および 120 は、抗菌性化合物としてならびに本発明の化合物の合成における中間体としての両方に有用である。

【0104】

化合物 72、73 および 74、ならびに表 I II における式 (II) 化合物は、抗菌性化合物としてならびに本発明の化合物の合成における中間体として有用である他の好ましい化合物である。

【0105】

【表 7】

30

表Ⅴ

| 化合物番号 | R ¹⁴ |
|-------|-----------------|
| 45 | |
| 37 | |
| 46 | |
| 38 | |
| 47 | |
| 39 | |

40

表 I V は、本発明の化合物の合成における中間体として有用である、×の組の式 (III) 化合物を提供する。

【0106】

50

【表 8】

表 IV

| 化合物番号 | R ¹⁴ |
|-------|--|
| 150 | (CH ₂) ₇ CH ₃ |
| 151 | (CH ₂) ₈ CH ₃ |
| 152 | (CH ₂) ₉ CH ₃ |
| 153 | (CH ₂) ₁₀ CH ₃ |
| 154 | (CH ₂) ₁₁ CH ₃ |
| 155 | (CH ₂) ₁₂ CH ₃ |

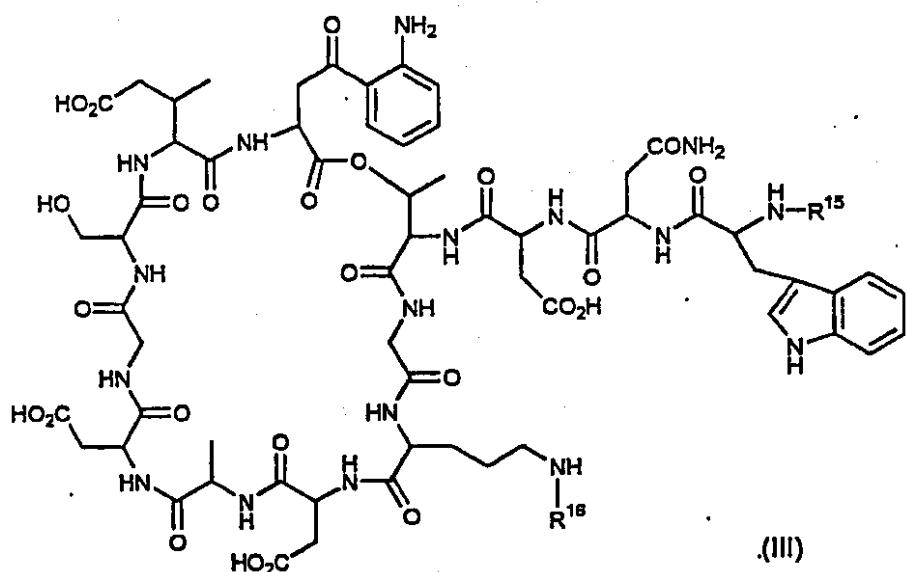
10

本発明の別の局面において、式 I の化合物の調製のための有用な中間体として、および／または抗菌性化合物として、式 I I I の化合物が提供される：

【0107】

20

【化65】



20

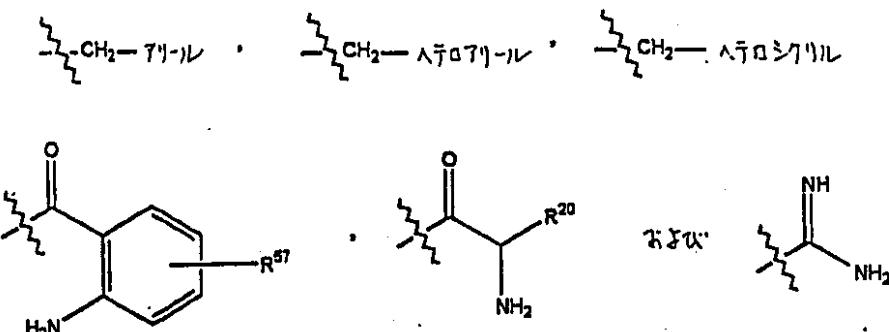
30

40

ここで R^{15} は、ヒドリドおよびカルバメートアミノ保護基（好ましくは *tert*-ブトキシカルボニル基）から選択され；ここで R^{16} は、以下：

【0108】

【化66】



からなる群から選択され、ここで R^{57} は、ハロまたはハロ置換アルキル基（好ましくはフルオロまたはトリフルオロメチル基）であり；ここで R^{20} は、アミノ酸側鎖（好ましくは、リジンまたはトリプトファン側鎖）である。

【0109】

20

（リポペプチド化合物薬学的組成物およびその使用方法）

本発明の別の目的は、リポペプチド化合物またはその塩、ならびにリポペプチド化合物またはその塩を含む薬学的組成物または薬学的処方物を提供することである。

【0110】

30

リポペプチド化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、疾患（特に、細菌感染）の治療的または予防的な処置のために、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与または非経口的投与のために処方され得る。経口投与または非経口的投与について、本発明のリポペプチド化合物は、従来の薬学的キャリアおよび賦形剤と混合されて、錠剤、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハなどの形態で使用され得る。本発明の化合物を含む組成物は、約 0.1 ~ 約 99 重量%、およびより一般的には約 10 ~ 約 30 % の活性化合物を含む。

【0111】

30

本明細書中で開示される薬学的調製物は、標準的な手順に従って調製され、そして感染を減少、予防、または除去するために選択される投薬量で投与される（ヒトの治療のための種々の抗菌剤の投与方法の一般的な記載として、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA ならびに Goodman および Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York, NY (これらの内容は、本明細書中に参考として援用される) を参照のこと）。本発明の組成物（好ましくは式 I の化合物）は、制御された（例えば、カプセル）かまたは徐放性の送達系（例えば、生物腐食性 (bioerodable) マトリックス）を使用して送達され得る。本発明の組成物（好ましくは、式 I の組成物）の投与に適切な、薬物送達のための例示的な遅延放出送達系は、米国特許第 4,452,775 号 (Kent に対して発行)、同第 5,239,660 号 (Leonard に対して発行)、同第 3,854,480 号 (Zaffaroni に対して発行) に記載される。

40

【0112】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、1つ以上の無毒性の薬学的に受容可能なキャリアおよび / または希釈剤および / またはアジュバントおよび / または賦形剤（本明細書中では、集合的に「キャリア」材料といわれる）、ならびに所望の場合には他の活性成分と

50

関連して、本発明の1つ以上の化合物（好ましくは、式Iの化合物）を含む。この組成物は、通常のキャリアおよび賦形剤（例えば、コーンスタークまたはゼラチン、ラクトース、ショ糖、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウムおよびアルギン酸）を含み得る。この組成物は、クロスカルメロース（cross carmellose）ナトリウム、微結晶性セルロース、コーンスターク、グリコール酸デンプンナトリウムおよびアルギン酸を含み得る。

【0113】

含まれ得る錠剤結合剤は、アカシア、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン（Povidone）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ショ糖、デンプンおよびエチルセルロースである。

10

【0114】

使用され得る滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウムまたは他の金属ステアリン酸塩、ステアリン酸、シリコーン流体、滑石、蠍、油およびコロイド状シリカが挙げられる。

【0115】

矯味矯臭剤（例えば、ペパーミント、冬緑樹の油、チェリーの味付けなど）もまた、使用され得る。剤形の外観をより美しくするため、または製品の同定を助けるために、着色剤を添加することもまた所望され得る。

【0116】

経口使用について、固体処方物（例えば、錠剤およびカプセル剤）は、特に有用である。徐放性または腸溶性の調製物もまた、所望され得る。小児科および老人性の適用について、懸濁液、シロップおよび噛むことができる錠剤が特に適切である。経口投与について、この薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態である。この薬学的組成物は、好ましくは治療有効量の活性成分を含む投薬量単位の形態で作製される。このような投薬量単位の例は、錠剤およびカプセルである。治療目的について、この錠剤およびカプセルは、活性成分に加えて、以下のような従来のキャリアを含み得る：例えば、結合剤（例えば、アカシアゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、またはトラガント）；充填剤（例えば、リン酸カルシウム、グリシン、ラクトース、トウモロコシのデンプン、ソルビトール、またはショ糖）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、または滑石）；崩壊剤（例えば、ジャガイモのデンプン）、矯味矯臭剤または着色剤、あるいは受容可能な湿潤剤。一般に水性または油性の溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態である経口液体調製物は、従来の添加剤（例えば、懸濁剤、乳化剤、非水性薬剤（non-aqueous agent）、保存剤、着色剤および矯味矯臭剤）を含み得る。液体調製物のための添加剤の例としては、アカシア、アーモンド油、エチルアルコール、分画されたやし油、ゼラチン、グルコースシロップ、グリセリン、硬化食用脂、レシチン、メチルセルロース、メチルまたはプロピルpara-ヒドロキシベンゾエート、プロピレングリコール、ソルビトール、またはソルビン酸が挙げられる。

20

30

30

【0117】

静脈内（IV）使用について、本発明に従うリポベプチド化合物は、通常使用される静脈内流体のいずれかに溶解または懸濁され得、そして注入によって投与され得る。静脈内流体としては、生理学的な生理食塩水またはリンガー溶液が挙げられるがこれらに限定されない。静脈内投与は、限定しないが、シリンジ、ミニポンプまたは静脈内ラインを使用することによって達成され得る。

40

【0118】

非経口的投与のための処方物は、水性または非水性の等張性滅菌注入溶液または懸濁液の形態であり得る。これらの溶液または懸濁液は、経口投与のための処方物における使用のために言及したキャリアのうちの1つ以上を有する滅菌された粉末または顆粒から調製され得る。この化合物は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または種々の緩衝液中に溶解され得る。

50

【 0 1 1 9 】

筋肉内調製物について、リポペプチド化合物の滅菌処方物またはこの化合物の適切な溶解性塩形態（例えば、塩酸塩）は、薬学的希釈剤（例えば、注入のための水（W F I）、生理学的生理食塩水または5%グルコース）中に溶解され、そして投与され得る。この化合物の適切な不溶性形態は、水性ベースまたは薬学的に受容可能な油ベースの懸濁液（例えば、オレイン酸エチルのような長鎖脂肪酸のエステル）として調製され、そして投与され得る。

【 0 1 2 0 】

リポペプチド化合物の静脈内処方物、筋肉内処方物または非経口（parental）処方物の用量は、ボーラスとしてかまたはゆっくりとした注入によって投与され得る。ボーラスは、30分未満で投与される用量である。好ましい実施形態において、ボーラスは、15分未満または10分未満で投与される。より好ましい実施形態において、ボーラスは、5分未満で投与される。なおより好ましい実施形態において、ボーラスは1分以下で投与される。注入は、30分以上の速度で投与される用量である。好ましい実施形態において、この注入は、1時間またはそれ以上である。別の実施形態において、注入は実質的に一定である。

10

【 0 1 2 1 】

局所使用について、本発明の化合物はまた、皮膚、または鼻および咽喉の粘膜への適用に適切な形態で調製され得、そして、クリーム、軟膏、液体スプレーまたは吸入剤、ロゼンジ、あるいは咽喉塗布剤の形態を取り得る。このような局所処方物は、この活性成分の表面浸透を促進するために、ジメチルスルホキシド（DMSO）のような化合物をさらに含み得る。

20

【 0 1 2 2 】

眼または耳への適用について、本発明の化合物は、軟膏、クリーム、ローション、塗布剤または粉末として、疎水性または親水性の基剤中に処方された液体または半液体の形態で存在し得る。

【 0 1 2 3 】

直腸投与について、本発明の化合物は、カ力オ脂、蛹または他のグリセリドのような従来のキャリアと混合された坐剤の形態で投与され得る。

【 0 1 2 4 】

30

あるいは、本発明の化合物は、送達の時点で、薬学的に受容可能な適切なキャリア中で再形成するための粉末の形態であり得る。別の実施形態において、この化合物の単位剤形は、滅菌された密封シールされたアンプルまたは滅菌のシリング中の、適切な希釈剤中のこの化合物、または好ましくはその塩の溶液であり得る。単位投与量におけるこの化合物の濃度は、使用される化合物およびその溶解性、ならびに医師によって所望される用量に依存して、例えば約1パーセント～約50パーセントで変化し得る。この組成物が投薬量単位を含む場合、各投薬量単位は、好ましくは1～500mgの活性物質を含む。成体ヒトの処置について、用いられる投薬量は、投与の経路および頻度に依存して、好ましくは1日当たり5mg～10gにわたる。

【 0 1 2 5 】

40

別の局面において、本発明は、微生物（好ましくは、細菌）の増殖を阻害するための方法を提供し、この方法は、本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）のこの生物への侵入およびこの微生物への侵入を可能にする条件下で、この生物体をこの化合物と接触させる工程を包含する。このような条件は、当業者に公知であり、そして実施例において例示される。この方法は、インビオまたはインビトロで、微生物細胞を治療有効量の本発明の化合物（好ましくは式Iの化合物）と接触させる工程を包含する。

【 0 1 2 6 】

本発明のこの局面に従って、本明細書中に開示される新規な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア中に置かれ、そして薬物送達の公知の方法に従って、レシピエント被験体（好ましくはヒト）に送達される。一般に、インビオで本発明の組成物を送達するための本發

50

明の方法は、当該分野で認識されたプロトコルの薬物を本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）に置換しただけの実質的な手順改変を用いて、薬剤を送達するための当該分野で認識されたプロトコルを利用する。同様に、培養物中の細胞を処置するため（例えば、細胞培養物の細菌混入のレベルを除去または減少させるため）の、特許請求した組成物を使用するための方法は、当該分野で認識されたプロトコルで使用される薬剤を本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）に置換しただけの実質的な手順改変を用いて、抗菌剤で細胞培養物を処置するための当該分野で認識されたプロトコルを用いる。

【0127】

1つの実施形態において、本発明は、被験体における感染（特に、グラム陽性細菌によって引き起こされる感染）を、治療有効量の式Iに従うリポペプチド化合物で処置するための方法を提供する。抗菌剤を送達するための例示的な手順は、Rogersに発行された米国特許第5,041,567号、およびPCT特許出願EP94/02552（公開番号WO 95/05384）に記載される（これらの文書の内容全体は、その全体において本明細書中で参考として援用される）。本明細書中で使用される場合、句「治療有効量」は、発症を予防するか、症状を緩和するか、または細菌感染の進行を停止させる、本発明の化合物の量を意味する。用語「処置」は、感染の発生の予防および感染の制御または除去の両方のために、被験体に、本発明の化合物（好ましくは、式Iの化合物）の治療有効量を投与することとして定義される。用語「被験体」は、本明細書中で使用される場合、哺乳動物、植物、または細胞培養物として定義される。好ましい実施形態において、被験体は、リポペプチド化合物の処置を必要とするヒト患者または他の動物患者である。

10

【0128】

この方法は、被験体に本発明の化合物の有効な用量を投与する工程を包含する。有効な用量は、一般に、式Iのリポペプチド化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、約0.1mg/kgと100mg/kgとの間である。好ましい用量は、式Iのリポペプチド化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、約0.1～約50mg/kgである。より好ましい用量は、式Iのリポペプチド化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、約1～25mg/kgである。細胞培養物についての有効な用量は、通常は0.1μg/mLと1000μg/mLとの間、より好ましくは0.1μg/mLと200μg/mLとの間である。

20

【0129】

30

式Iの化合物は、1日1回の用量または1日当たり複数の用量で投与され得る。処置レジメンは、長期（例えば、数日または2～4週間）にわたる投与を必要とし得る。投与される用量当たりの量または投与される総量は、感染の性質および重症度、患者の年齢および全身的健康、この化合物および感染に関与する微生物に対する患者の耐性などの要因に依存する。患者へのダブトマイシン（リポペプチド化合物クラスの別のメンバー）の投与方法は、1998年9月25日出願の米国仮出願番号60/101,828および1999年3月24日出願の60/125,750に対して利益を主張する、1999年9月24日出願の米国出願番号09/406,568に開示される。

【0130】

40

本発明に従うリポペプチド化合物はまた、患者または動物の食餌または飼料において投与され得る。総食事摂取の一部として投与される場合、使用される化合物の量は、食餌の1重量%未満であり得、そして好ましくは0.5重量%以下であり得る。動物のための食餌は、通常の食品であり得、これにこの化合物が添加され得るか、またはこの化合物は、ブレミックスに添加され得る。

【0131】

本発明の方法は、必要とする被験体に、式Iのリポペプチド化合物またはその薬学的組成物を、細菌感染を減少または除去するのに有効な量で投与する工程を包含する。この化合物は、経口的に、非経口的に、吸入によって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、舌下的に、腔内に、あるいは移植されたレザバ、外部ポンプ、またはカテーテルによって投与され得る。この化合物は、眼（ophthalmic）の使用またはエアロゾル化した使用のた

50

めに調製され得る。本発明の化合物は、肺炎または他の肺に基づく感染の処置のためのエアロゾルとして投与され得る。好ましいエアロゾル送達ビヒクルは、無水または乾燥した粉末吸入器である。式Iのリポペプチド化合物またはその薬学的組成物はまた、膿瘍、室または関節に直接注入または投与され得る。非経口的投与としては、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、槽、鞘内、肝臓内、病変内および頭蓋内の注射または注入が挙げられる。好ましい実施形態において、リポペプチド化合物は、静脈内、皮下的、または経口的に投与される。式Iに従うリポペプチド化合物を細胞培養物に投与するための好ましい実施形態において、この化合物は、栄養培地中に投与され得る。

【0132】

本発明の方法は、任意の型の細菌（特にグラム陽性細菌）によって引き起こされるかまたは悪化された細菌感染を有する被験体を処置するために使用され得る。1つの実施形態において、リポペプチド化合物またはその薬学的組成物は、本発明の方法に従って患者に投与される。好ましい実施形態において、細菌感染は、グラム陽性細菌によって引き起こされるかまたは悪化され得る。これらのグラム陽性細菌としては、メチシリン感受性およびメチシリン耐性のブドウ球菌（*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, コアグラーゼ陰性ブドウ球菌を含む）、グリコペプチド媒介感受性 *S. aureus* (GISA)、ペニシリン感受性およびペニシリン耐性の連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. avium*, *S. bovis*, *S. lactis*, *S. sangius* ならびに *Streptococci C群*, *Streptococci G群* および *viridans streptococci* を含む）、腸球菌（*Enterococcus faecalis* および *E. faecium* のようなバンコマイシン感受性およびバンコマイシン耐性の菌株を含む）、*Clostridium difficile*, *C. clostridiiforme*, *C. innocuum*, *C. perfringens*, *C. ramosum*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium aerofaciens*, *E. lentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *P. magnus*, *P. micros*, *P. prevotii*, *P. productus*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*, *Moraxella spp.* (*M. catarrhalis* を含む) および *Escherichia spp.* (*E. coli* を含む) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0133】

好ましい実施形態において、古典的な「耐性」菌株に対する式Iのリポペプチド化合物の抗菌活性は、インビトロ実験において、古典的な「感受性」菌株に対する活性に匹敵する。別の好ましい実施形態において、感受性菌株に対する、本発明に従うリポペプチド化合物の最小阻止濃度（MIC）値は、代表的にはバンコマイシンの値と同様またはそれよりも低い。従って、好ましい実施形態において、本発明のリポペプチド化合物またはその薬学的組成物は、本発明の方法に従って、他の化合物（バンコマイシンまたはダプトマイシンを含む）に耐性である細菌感染を示す患者に投与される。さらに、グリコペプチド抗生物質とは異なり、リポペプチド化合物は、グラム陽性生物に対して、迅速な濃度依存性殺菌活性を示す。従って、好ましい実施形態において、本発明に従うリポペプチド化合物またはその薬学的組成物は、本発明の方法に従って、迅速に作用する抗生物質治療を必要とする患者に投与される。

【0134】

本発明の方法は、身体における任意の器官または組織の任意の細菌感染について使用され

10

20

30

40

50

得る。好ましい実施形態において、細菌感染は、グラム陽性の細菌によって引き起こされる。これらの器官または組織としては、骨格筋、皮膚、血流、腎臓、心臓、肺および骨が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の方法は、これらに限定されないが、皮膚および軟部組織の感染、菌血症および尿路感染症を処置するために使用され得る。本発明の方法は、地域 (community) 後天性呼吸器感染（中耳炎、静脈洞炎、慢性の気管支炎および肺炎（薬物耐性の *S. pneumoniae* または *H. influenzae* によって引き起こされる肺炎を含む）が挙げられるがこれらに限定されない）を処置するために使用され得る。本発明の方法はまた、異なる型のグラム陽性細菌を含むか、またはグラム陽性およびグラム陰性の細菌両方を含む、混合感染を処置するために使用され得る。これらの型の感染としては、腹腔内感染および産科 / 婦人科の感染が挙げられる。本発明の方法はまた、心内膜炎、腎炎、敗血症性関節炎、腹腔内敗血症、骨感染および関節感染、ならびに骨髄炎が挙げられるがこれらに限定されない感染を処置するために使用され得る。好ましい実施形態において、上記の疾患の任意は、本発明に従うリポペプチド化合物またはその薬学的組成物を使用して処置され得る。

【0135】

本発明の方法はまた、1つ以上の他の抗菌 (antimicrobial) 剤（例えば、抗菌 (antibacterial) 剤（抗生物質））または抗真菌剤の投与と同時に実施され得る。1つの局面において、この方法は、本発明に従う1より多くのリポペプチド化合物を投与することによって実施され得る。別の実施形態において、この方法は、本発明に従うリポペプチド化合物を、ダプトマイシンのような別のリポペプチド化合物と共に投与することによって実施され得る。

【0136】

本発明の化合物と同時投与され得る抗菌剤およびそれらのクラスとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ペニシリンおよび関連の薬物、カルバペネム (carbapenem)、セファロスポリンおよび関連の薬物、アミノグリコシド、バシトラシン、グラミシジン、ムピロシン、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、フジシン酸ナトリウム、リンコマイシン、クリンダマイシン、マクロライド、ノボビシン、ポリミキシン、リファマイシン、スペクチノマイシン、テトラサイクリン、パンコマイシン、テイコプラニン、ストレプトグラミン (streptogramin)、葉酸代謝拮抗薬（スルホンアミド、トリメトブリムおよびその組み合わせ、およびピリメタミンを含む）、合成抗菌剤（ニトロフラン、メタンアミンマンデル酸塩およびメタンアミン馬尿酸塩を含む）、ニトロイミダゾール、キノロン、フルオロキノロン、イソニアジド、エタンプトール、ピラジナミド、パラ-アミノサリチル酸 (PAS)、サイクロセリン、カブレオマイシン、エチオナミド、プロチオニアミド、チアセタゾン、バイオマイシン、グリコペプチド、グリシルサイクリン、ケトリド、オキサゾリジノン、イミペネム、アミカシン、ネチルマイシン、ホスホマイシン、ゲンタマイシン、セフトリアキソン、Ziracin、LY 333328、CL 331002、HMR 3647、Linezolid、Synercid、AztreonamおよびMetronidazole、Epiroprim、OCA-983、GV-143253、Sanfetrinemナトリウム、CS-834、Biapenem、A-99058.1、A-165600、A-179796、KA 159、Dyamicin A、DX8739、DU6681；Cefluprenam、ER 35786、Cefoselis、Sanfetrinem celexetil、HGP-31、Cefpirome、HMR-3647、RU-59863、Mersacidin、KP 736、Rifalazil；Kosan、AM 1732、MEN 10700、Lenapenem、BO 2502A、NE-1530、PR 39、K130、OPC 20000、OPC 2045、Veneprim、PD 138312、PD 140248、CP 111905、Sulopenem、リチペナムアコキシル (ritipenam acoxyl)、RO-65-5788、Cyclothialidine、Sch-40832、SEP-132613、ミカコシジン (micacocidin) A、SB-275833、SR-15402、SU 50

N A 0 0 2 6 , T O C 3 9 、カルモナム、C e f o z o p r a n 、C e f e t a m e t P i v o x i l および T 3 8 1 1 。

【 0 1 3 7 】

好みの実施形態において、本発明に従う化合物と共に同時投与され得る抗菌剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イミペネン、アミカシン、ネチルマイシン、ホスホマイシン、ゲンタマイシン、セフトリアキソン、テイコプラニン、Z i r a c i n 、 L Y 3 3 3 3 2 8 、 C L 3 3 1 0 0 2 、 H M R 3 6 4 7 、 L i n e z o l i d 、 S y n e r c i d 、 A z t r e o n a m および M e t r o n i d a z o l e 。

【 0 1 3 8 】

本発明に従う化合物と同時投与され得る抗真菌剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：C a s p o f u n g e n 、 V o r i c o n a z o l e 、 S e r t a c o n a z o l e 、 I B - 3 6 7 、 F K - 4 6 3 、 L Y - 3 0 3 3 6 6 、 S c h - 5 6 5 9 2 、 S i t a f l o x a c i n 、 D B - 2 8 9 ポリエン（例えば、A m p h o t e r i c i n 、 N y s t a t i n 、 P r i m a r i c i n ）；アゾール（例えば、F l u c o n a z o l e 、 I t r a c o n a z o l e および K e t o c o n a z o l e ）；アリルアミン（例えば、N a f t i f i n e および T e r b i n a f i n e ）；ならびに代謝拮抗剤（例えば、F l u c y t o s i n e ）。他の抗真菌剤としては、F o s t e l r a 、 D r u g D i s c o v e r y T o d a y 5 : 2 5 - 3 2 (2 0 0 0) （本明細書中で参考として援用される）に開示される抗真菌剤が挙げられるが、これに限定されない。F o s t e l r a は、C o r y n e c a n d i n 、 M e r - W F 3 0 1 0 、 F u s a c a n d i n s 、 A r t r i c h i t i n / L L 1 5 G 2 5 6 、 S o r d a r i n s 、 C i s p e n t a c i n 、 A z o x y b a c i l l i n 、 A u r e o b a s i d i n および K h a f r e f u n g i n を含む抗真菌化合物を開示する。

【 0 1 3 9 】

リポペプチド化合物は、細菌感染が根絶されるかまたは減少されるまで、この方法に従つて投与され得る。一実施形態において、リポペプチド化合物は、3日から6ヶ月の期間投与される。好みの実施形態において、リポペプチド化合物は、7日から56日間投与される。より好みの実施形態において、リポペプチド化合物は、7日から28日間投与される。さらに好みの実施形態において、リポペプチド化合物は、7日から14日間投与される。リポペプチド化合物は、このように所望される場合、より長いかまたは短い期間投与され得る。

【 0 1 4 0 】

（リポペプチド化合物の合成のための一般的な手順）

式Iのリポペプチド化合物を、以下のように生成し得る。本発明のリポペプチド化合物は、ダブトマイシンを出発点として使用して半合成的に生成し得るか、または全合成アプローチによって生成し得る。

【 0 1 4 1 】

本発明に従う半合成アプローチについて、ダブトマイシンは、当該分野で公知の任意の方法によって調製され得る。例えば、米国特許第4,885,243号および同第4,874,843号を参照のこと。ダブトマイシンは、そのアシル化状態で使用され得るか、またはダブトマイシンは、本明細書中で記載されるように、その使用の前に脱アシル化され得る。ダブトマイシンは、米国特許第4,482,487号に記載されるようなA c t i n o p l a n e s u t a h e n s i s を使用して脱アシル化され得る。あるいは、ダブトマイシンは、以下のように脱アシル化され得る。

【 0 1 4 2 】

ダブトマイシン（5.0g）を水（25ml）に溶解し、そして5M水酸化ナトリウムを用いてpHを9に調整した。ジ-tert-ブチルジカルボネート（1.5g）を添加し、そしてこの混合物を、反応が完了するまで（4時間）5M水酸化ナトリウムを用いてpH9に維持した。このpHを7に調整し、そしてこの混合物をB o n d e s i l の40μC 8樹脂カラムに充填した。このカラムを水で洗浄し、そして生成物をこのカラムから

10

20

30

40

50

エタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、B O C 保護ダプトマイシンを黄色の粉末として得た。

【0143】

デアシラーゼ酵素の調製は、組換え*S t r e p t o m y c e s l i v i d a n s*（これは、*A c t i n o p l a n e s u t a h e n s i s* デアシラーゼ酵素を発現する）から生成した。エチレングリコール（400 μl）中のこの酵素を、水（100 ml）中のB O C - 保護ダプトマイシン（1 g）（pH 7～8）に添加した。72時間インキュベーションした後、この混合物を、Bondesilの40 μ C 8樹脂カラムに充填した。このカラムを水で洗浄し、そして生成物をこのカラムから水中10%アセトニトリルで溶離した。この生成物をエバボレートして、脱アシル化B O C 保護ダプトマイシンを黄色の粉末として得た。10

【0144】

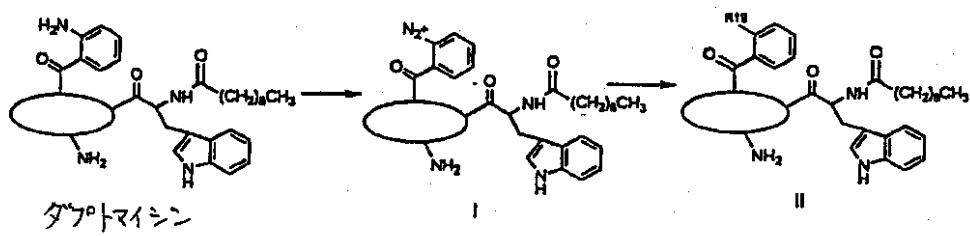
（キヌレニン誘導体）

（スキーム1）

【0145】

【化67】

10



30

40

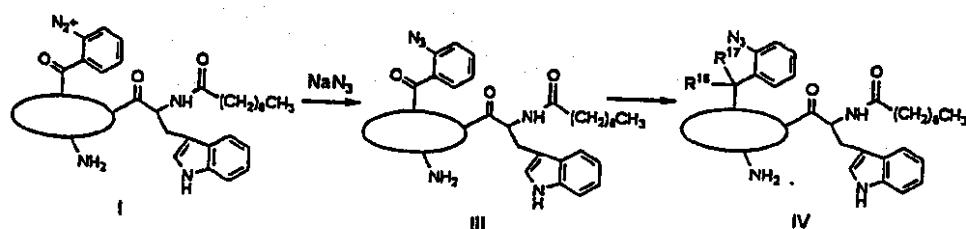
ダプトマイシンは、芳香族アミノ基を、亜硝酸ナトリウム／塩酸またはイソアミルニトリルのような試薬を用いてジアゾニウム塩化合物Ⅰに変換することによって、R2位で修飾を有するアナログに変換され得る。当業者に公知の化学を使用しそして開示の教示に従つて、このジアゾニウム基は、次いで、アジ化ナトリウム、エチルキサントゲン酸カリウムまたは塩化銅のような試薬によって置換されて、誘導体の化合物Ⅱ（ここで、R19は、上記で定義されたとおりである）を生成する。

(スキーム2)

【0146】

【化68】

10



30

さらに、化合物Ⅰは、アジド源（典型的には、アジ化ナトリウム）との反応によって、アジド化合物ⅠⅡに変換され得る。次いで、当業者に公知の化学（例えば、還元オキシム形成、脱離基へのケタール化変換、および置換）を使用してケトン基への修飾が行われて、式ⅠⅤの化合物（ここで、R¹⁷およびR¹⁸は上記で定義された通りである）が得られ得る。

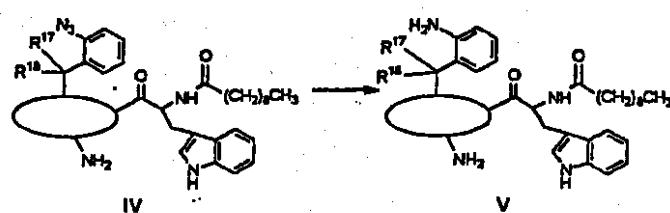
（スキーム3）

【0147】

【化69】

40

10



20

30

40

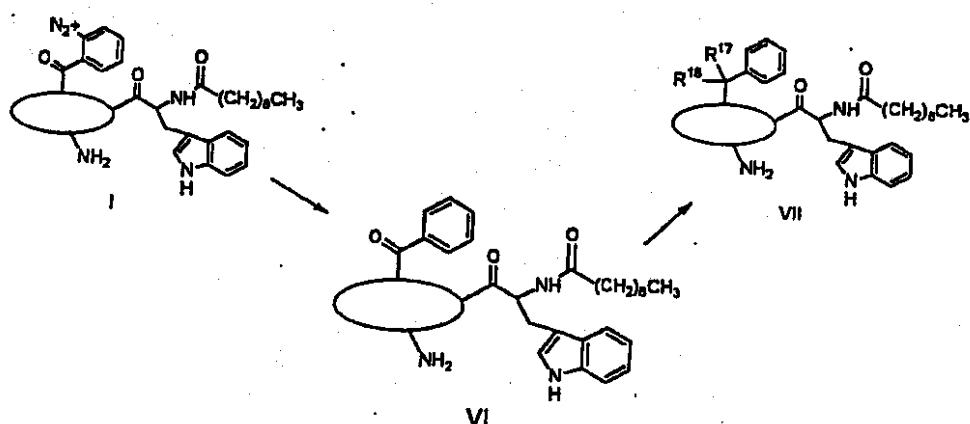
化合物Ⅴはまた、当業者に公知の化学を使用し、そして開示の教示に従って（例えば、トリフェニルホスフィンおよび水、または臭化水素ナトリウムのような還元試薬との反応）、アジド基をアミンに還元することによって、化合物Ⅴに変換され得、ここで、R₁₇およびR₁₈は上記で定義された通りである。

(スキーム4)

【0148】

【化70】

10



20

30

40

さらに、化合物Iは、次亜リン酸で還元することによって、化合物VIに変換され得る。次いで、スキーム2で使用される化学と類似の当業者に公知の化学を使用して、ケトン基への修飾が行われ得、ここで、 R^{17} および R^{18} は上記で定義された通りである。

【0149】

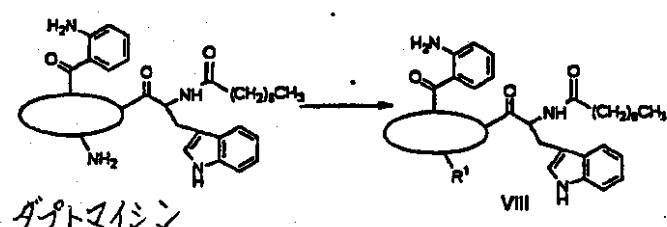
(オルニチン誘導体)

(スキーム1)

【0150】

【化71】

10



30

40

ダプトマイシンは、試薬（例えば、イソシアネート、イソチオシアネート、活性化エカルボン酸、酸クロリド、スルホニルクロリドまたは活性化スルホンアミド、容易に置換可能な基を有する複素環、イミデート、ラクトン）でオルニチンの芳香族アミノ基を処理することによって、またはアルデヒドで還元的に処理することによって、R¹位で修飾を有するアナログに変換されて、化合物VIII（ここで、R¹は上記で定義された通りである）が得られる。

【0151】

（トリプトファンアミン誘導体）

（スキーム1）

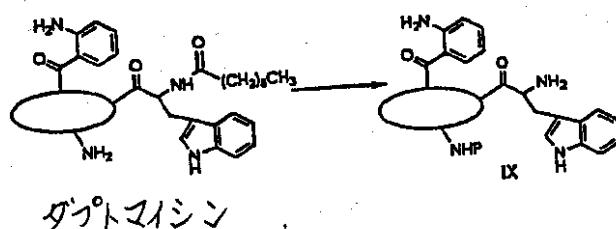
【0152】

50

【化72】

10

20



30

40

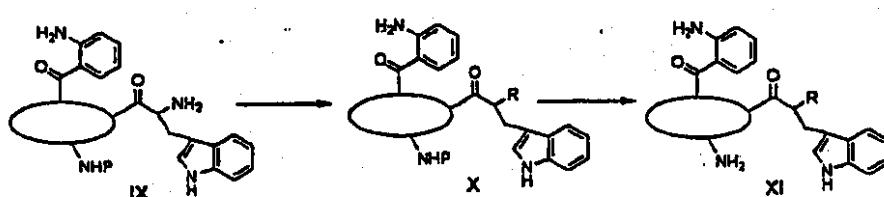
ダプトマイシンは、当業者に公知の適切なアミノ保護基（P）でオルニチンのアミンをまざ保護することによって、そして開示の教示に従って、化合物IXに変換され得る。次いで、トリプトファンのデシル側鎖は、ダプトマイシンを脱アシリル化し得る酵素（例えば、上記のような酵素）を使用して除去される。

(スキーム2)

【0153】

【化73】

10



30

40

化合物IXは、試薬（例えば、イソシアネート、イソチオシアネート、活性化エステル、酸クロリド、スルホニルクロリドまたは活性化スルホンアミド、容易に置換可能な基を有する複素環、イミデート、ラクトン）を用いて、トリプトファンのアミンにおいて修飾され得るか、またはアルデヒドで還元的に修飾されて、化合物Xが得られ得る。化合物Xは、本発明の開示に従う当業者に公知の手順に従って、脱保護されて、化合物XIが生成され得、ここで、Rは上記で定義された通りである。

【0154】

オルニチンアミンR¹、トリプトファンアミンRまたはキヌレニン側鎖R²への上記の修飾は、独立して組み合わされて、3つ全てまでの部位で修飾されたさらなる化合物を生じ得る。これらの修飾を達成するために、この分子中の特定の官能基を保護する必要があり

50

得る。これらの官能基の保護は、本発明の開示に従って、当業者の技能の範囲内であるべきである。例えば、Greene(前出)を参照のこと。

【0155】

(リポペプチド化合物の固体支持体合成)

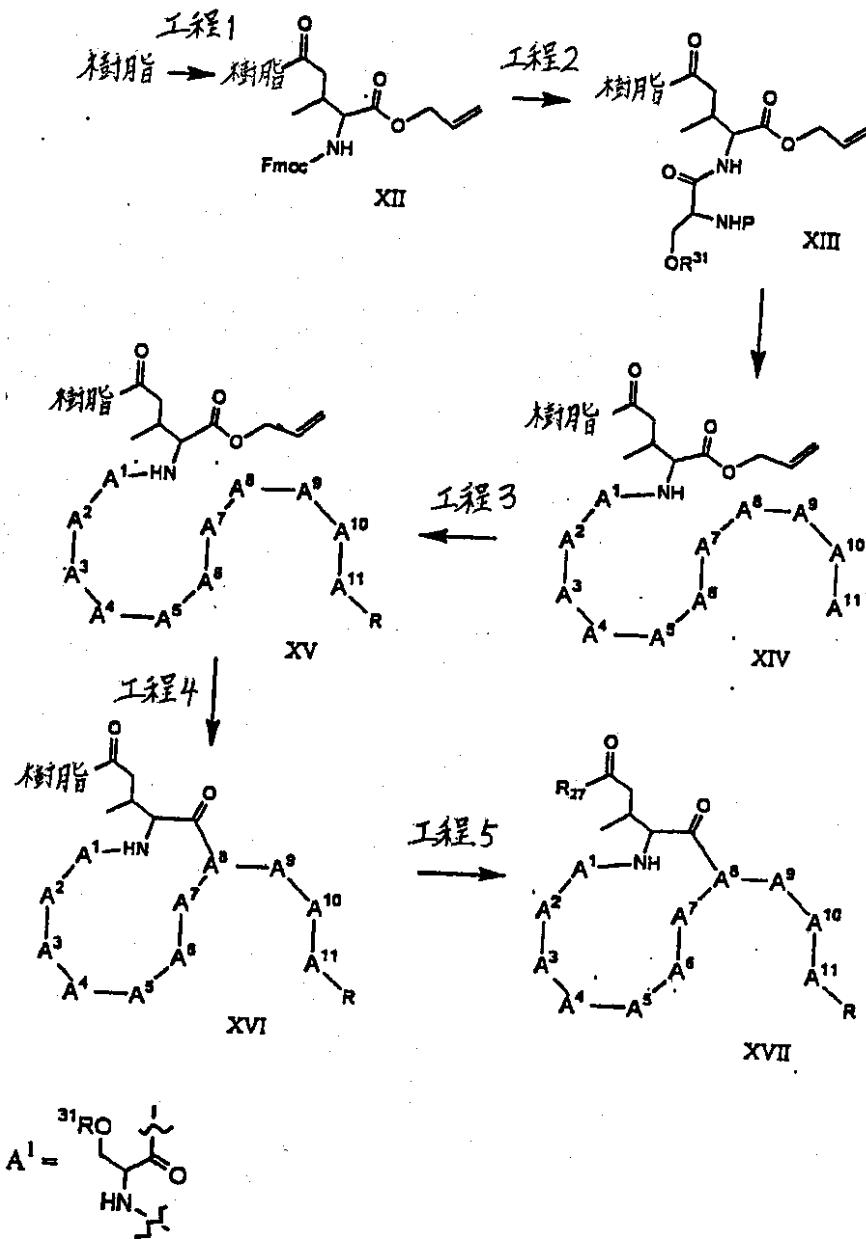
本発明の代替の実施形態において、式Iのリポペプチド化合物は、以下に概説するように固体支持体上で合成され得る。工程1において、適切なN-保護MeGlu(OH)-Oアリルエステルを、適切な樹脂に結合して、化合物XI Iを得る。化合物XI Iのアミノ基を脱保護し、続いてこのアミノ基を適切に保護されたセリル誘導体(A1)と結合して化合物XI I Iを得、ここで、Pは適切な保護基である。このペプチドカップリングブロセス(すなわち、アミノ基の脱保護)、続く適切に保護されたアミノ酸とのカップリングを、所望の数のアミノ酸が樹脂に結合されるまで繰り返す。以下に示されるスキームにおいて、11個のアミノ酸を結合して、化合物XI Vを得た。追加の活性化R基、R^{*}を化合物XI Vに付加して、化合物X Vを得る。工程4において、化合物X Vを環化して、化合物X V Iを得る。続いて、工程5において、化合物X V Iを樹脂から除去して、リポペプチド化合物X V I Iを得る。10

【0156】

(リポペプチド化合物の全合成についての合成スキーム)

【0157】

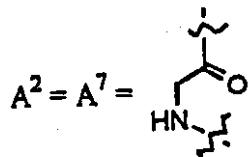
【化74】



ここで、 A^1 は、適切に保護されたセリン誘導体であり、 $R^{3\sim 1}$ は、下記のような適切な切斷可能なヒドロキシル保護基である。

【0158】

【化75】



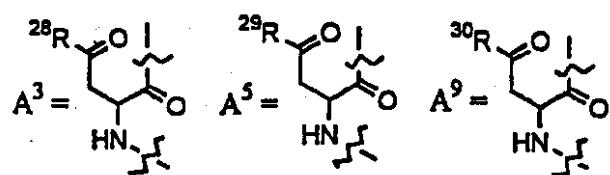
10

ここで、 A^2 および A^7 は、下記のような適切に保護されたグリシン誘導体である。

【0159】

【化76】

20



30

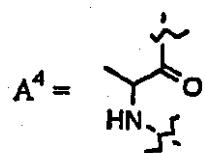
ここで、 A^3 、 A^5 および A^9 は、下記のような適切に保護されたアスパラギン酸誘導体であり、ここで、 ^{28}R 、 ^{29}R および ^{30}R は、切断可能な保護基、好ましくは、t-ブチル基である。

【0160】

【化77】

40

10



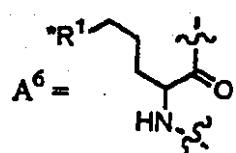
20

ここで、 A^4 は、下記のような適切に保護されたアラニン誘導体である。

【0161】

【化78】

10



20

30

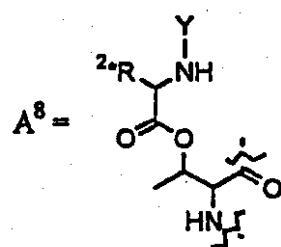
40

ここで、 A^6 は、下記のような適切に保護されたオルニチン誘導体、または誘導体化されたオルニチンであり、ここで $*R^1$ は、前記の R^1 であるか、あるいは続く脱保護の際に R^1 を生成する保護された形態の R^1 である。

【0162】

【化79】

10



20

30

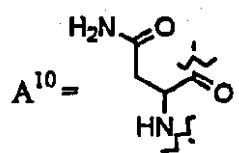
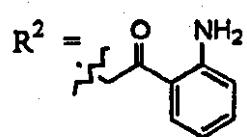
40

ここで、 A^8 は、下記のような適切に保護されたデプシペプチドであり、Yは、他の保護基をインタクトなままにする条件下で切断可能な保護基であり（すなわち、Alloc）；そしてここで、 $^*R^2$ は、前記のような R^2 であるか、あるいは続く脱保護の際に R^2 を生成する保護された形態の R^2 である。好ましくは、 $^*R^2$ は、キヌレニン、または置換キヌレニン側鎖、最も好ましくは

【0163】

【化80】

10



20

30

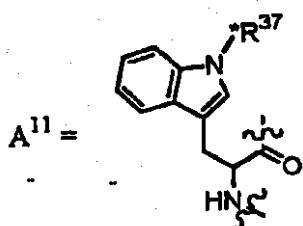
40

であり、ここで、 A^{10} は、下記のような適切に保護されたアスパラギン誘導体である。

【0164】

【化81】

10



20

30

40

ここで、 A^{11} は、下記のような適切に保護されたトリプトファン誘導体であり、ここで、 R^{37} は、ヒドリドまたは適切な保護基であり、好ましくは、 t -ブトキシカルボニルである。

【0165】

アミノ官能基および側鎖官能基の両方を、それらを成長ペプチド鎖に結合する前に適切に保護しなければならないことが当業者に理解される。適切な保護基は、ペプチド合成において有用であることが公知の任意の基であり得る。保護基のこのような組み合わせは周知である。例えば、「Synthesis Notes」、Novabiochem Catalog and Peptide Synthesis Handbook (1999)、S1~S93頁、およびその中で引用される参考文献を参照のこと、本願の開示に

50

従って、保護基の選択およびそれらを使用する方法は、当業者に公知である。

【0166】

側鎖官能基上の保護基の選択は、ペプチドの樹脂からの最後の除去と同時に切断される保護基を生じるかまたは生じず、これはそれぞれ、天然のアミノ酸官能基またはそれらの保護された誘導体を与える。

【0167】

以下の一般的な手順は、式 I の化合物の固体支持体合成を例示するために役立つ。

【0168】

(工程 1：適切な N 保護 MeGlu(OH) - O アリルエステルの樹脂へのカップリング)

10

樹脂に対してそれぞれ 5 モル当量の、適切な N 保護 MeGlu(OH) - O アリルエステル、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) および 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) を、ジメチルホルムアミド (DMF；5 ml / g 樹脂) 中で 30 分間攪拌する。適切に官能化された樹脂または固体支持体 (Wang、Safety Catch、Rink、Knorr、PAL または PAM 樹脂が挙げられるが、これらに限定されない) を添加し、この得られた懸濁液を 16 時間攪拌する。次いで、樹脂 - N 保護 MeGlu(OH) - O アリルエステルを濾過し、乾燥し、そしてカップリングを繰り返す。次いで、N 保護基を、以下のカップリング工程で示される適切な条件を使用して除去する。

【0169】

20

(工程 2：(A) アミノ酸と N - 9 - フルオレニルメトキカルボニル (Fmoc) 保護基との一般的なカップリングサイクル)

樹脂 - AA (ここで、樹脂 - AA は、成長アミノ酸鎖に結合した樹脂として定義される) に対して、それぞれ 5 モル当量の、適切に保護された Fmoc アミノ酸、DIC および HOAt (DMF 中 0.5 M 溶液) を、樹脂 - AA に、十分な DMF と共に添加して、規定容量を得る。この混合物を 1 時間振盪し、濾過し、そしてカップリングを繰り返す。第 2 のカップリングの後、樹脂を DMF で 2 回、メタノールで 2 回、再び DMF で 2 回洗浄する。N - メチルピロリジン中 20 % ピペリジンの溶液の 1 規定容量中で、5 分間この樹脂生成物を攪拌し、樹脂を濾過し、そしてこの樹脂を再び N - メチルピロリジン中 20 % ピペリジン中で 20 分間攪拌することによって、新たにカップリングされたアミノ酸 A¹⁻¹ の Fmoc 基を脱保護する。この樹脂を、DMF で 2 回、メタノールで 2 回、再び DMF で 2 回洗浄する。

30

【0170】

(工程 2 (B) : N - tert - プトキシ - カルボニル (N - Boc) 保護基とアミノ酸の一般的なカップリングサイクル)

樹脂 - AA に対して、それぞれ 5 モル当量の、適切に保護された N - Boc アミノ酸、DIC および HOAt (DMF 中 0.5 M 溶液) を、樹脂 - AA に、十分な DMF と共に添加して、規定容量を得る。この混合物を 1 時間振盪し、濾過し、そしてカップリングを繰り返す。反復カップリングの後、この樹脂を、DMF で 2 回、メタノールで 2 回、再び DMF で 2 回洗浄する。次いで、CH₂C₁₂ : トリフルオロ酢酸 (TFA) (1 : 1) の 1 規定容量中で 15 分間樹脂を攪拌し、濾過し、そして CH₂C₁₂ : TFA (1 : 1) の 1 規定容量中でさらに 15 分間攪拌することによって、新たにカップリングされたアミノ酸 A¹⁻¹ の Boc 基を脱保護する。この樹脂を、CH₂C₁₂ 中過剰のジイソプロピルエチルアミン (DIEA) で洗浄し、次いで、DMF で 2 回洗浄し、メタノールで 2 回洗浄し、再び DMF で 2 回洗浄することによって中和する。

40

【0171】

(工程 3 : 末端アミンカップ反応)

1 規定容量の DMF 中の、樹脂 X V に対して 10 モル当量の、R^{*} を含む適切な試薬 (例えば、活性化エステル、イソシアネート、チオイソシアネート、無水物、酸クロリド、クロロホルメート、またはそれらの反応性塩) を、樹脂 X IV に添加し、そして 25 時間攪

50

拌する。この得られた樹脂X Vを、D M Fで2回、メタノールで2回、再びD M Fで2回洗浄する。

【0172】

(工程4：環化)

乾燥樹脂X Vを、アルゴン雰囲気下に置き、そして、C H₂C l₂：酢酸：N - メチルモルホリン(40:2:1)1m l / 0.1mm o lペプチド基質中P d (P Ph₃)₄ 125mg / 0.1mm o lペプチド基質の溶液で処理する。この混合物を周囲温度で3時間攪拌し、濾過し、D M Fで2回、メタノールで2回、再びD M Fで2回洗浄する。樹脂に対してそれぞれ5モル当量の、D I CおよびH O A t (D M F中0.5M)を、十分なD M Fと共にこの樹脂に添加して、規定容量を得る。この反応物を17時間振盪し、濾過し、そしてD M Fで2回、メタノールで2回、再びD M Fで2回洗浄して、樹脂X V Iを得る。

10

【0173】

(工程5：リポペプチドの切断および単離)

所望のリポペプチドを、樹脂X V Iから切断し、そして単離して化合物を得、ここで、R²⁷はO HまたはN H₂である。F m o c化学を使用する場合、乾燥樹脂をC H₂C l₂：T F A：エタンジオール(E D T)：トリイソプロピルシラン(T I S)(16:22:1:1)の1m l / 0.1mm o lペプチド基質中に懸濁し、そして周囲温度で6~8時間攪拌する。この樹脂を濾過し、1当量の冷却T F Aで洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下でエバポレートする。次いで、ジエチルエーテルを添加することによって、粗生成物X V I Iを沈殿させ、そして遠心分離によって単離する。この生成物を、分取用逆相H P L Cによってさらに精製し得る。

20

【0174】

N - B o c化学を使用する場合、乾燥樹脂を、フッ化水素(H F)：アニソール：ジメチルスルフィド(D M S)(10:1:1)に懸濁し、そして0°で2時間攪拌する。揮発物を窒素流下でエバポレートする。次いで、この樹脂をT F Aで抽出し、濾過し、そしてT F Aで2回洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下でエバポレートする。次いで、ジエチルエーテルを添加することによって、粗生成物を沈殿させ、そして遠心分離によって単離する。この生成物を、分取用逆相H P L Cによってさらに精製し得る。

30

【0175】

樹脂がS a f e t y C a t c h樹脂である場合、R²⁷=O RまたはN R Hである。乾燥樹脂X V IをN - メチルプロリジン(N M P)またはジメチルスルホキシド(D M S O)(8m l / g樹脂)に懸濁し、5当量のD I P E A(樹脂置換に対して)および24当量のヨードアセトニトリルまたはプロモアセトニトリル(樹脂置換に対して)を添加する。この懸濁液を、不活性雰囲気下、周囲温度で24時間攪拌する。この樹脂を濾過し、テトラヒドロフラン(T H F)およびD M S Oで洗浄する。エステルの場合、次いで、この樹脂を、T H F中のアルコール、ヒドロキシドまたはアルコキシド(樹脂置換に対して20当量)で20時間処理する。この樹脂を濾過し、T H Fおよび水で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下でエバポレートする。ジエチルエーテルを添加することによって、粗生成物を沈殿させ、そして遠心分離によって単離する。この生成物を、分取用逆相H P L Cによってさらに精製し得る。アミドについて、次いで、この樹脂を、T H F中の第1級アミンまたは第2級アミン(樹脂置換に対して20当量)で12~40時間、不活性雰囲気下、穏やかに還流しながら処理する。この樹脂を濾過し、T H Fおよび水で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下でエバポレートする。次いで、ジエチルエーテルを添加することによって粗生成物を沈殿させ、そして遠心分離によって単離する。この生成物を、分取用逆相H P L Cによってさらに精製し得る。

40

【0176】

本発明をより十分に理解し得るために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみの目的のためであり、いずれの方法でも本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

50

【0177】

(実施例1 - 化合物1、19、40~44、49、72~74、100、115~116および123~125の調製)

ダプトマイシン(5.0g)を、水(25ml)に溶解し、そして5Mの水酸化ナトリウムを使用して、pH9に調整した。ジ-tert-ブチルジカーボネット(1.5g)を添加し、そしてこの混合物を、5M水酸化ナトリウムで、反応が完了するまで(4時間)pH9を維持するように調整した。pHを7に調整し、そしてこの混合物をBondesil 40μ C8樹脂カラムに充填した。このカラムを水で洗浄し、そして生成物をこのカラムからメタノールで溶出した。メタノールをエバボレートして、BOC保護されたダプトマイシンを黄色粉末として得た(5.08g)。

10

【0178】

デアシラーゼ酵素の調製物を、組換え*Streptomyces lividans*(これは、*Actinoplanes utahensis*デアシラーゼ酵素を発現する)から生成した。エチレングリコール(400μl)中のこの酵素を、水(100ml)中のBOC保護ダプトマイシン(1g)(pH7~8)に添加した。72時間インキュベーションした後、この混合物を、Bondesilの40μ C8樹脂カラムに充填した。このカラムを水で洗浄し、そして生成物をこのカラムから水中10%アセトニトリルで溶離した。この生成物をエバボレートして、脱アシル化BOC保護ダプトマイシン(440mg)を黄色の粉末として得た。

20

【0179】

脱アシル化BOC保護ダプトマイシン(100mg)およびオクチルイソシアネート(20μl)を、乾燥ジメチルホルムアミド(5ml)中、室温で24時間攪拌した。溶媒をエバボレートして、黄色粉末の残渣を得、これをトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン/トリイソプロピルシラン/エタンジチオール(11/8/0.5/0.5)(2ml)の混合物中で2時間攪拌した。エバボレーションによって黄色残渣を得、これをIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムでの分取用HPLCで精製した。このカラムを、5mMリン酸アンモニウム緩衝液中36%アセトニトリルで、20ml/分で溶離した。収集した画分を凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水(5ml)に溶解し、Bondesil 40μ C8樹脂カラムに適用した。このカラムを水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、化合物1を淡黄色の固体として得た(30mg)。

30

【0180】

類似の様式で、化合物19、40~44、49、72~74、100、115~116および123~125を、開示の教示に従い、試薬の適切な交換によって、上記の実施例に詳述されるようにして、当業者が調製し得る。

【0181】

(実施例1a - 化合物18、37~39、45~47の調製)

脱アシル化BOC保護ダプトマイシン(100mg)および4-クロロ-4-ビフェニル酢酸ペンタフルオロフェニルエステル(32mg)を、乾燥ジメチルホルムアミド(3ml)中、室温で2日間にわたって攪拌した。この混合物をIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムにローディング充填し、そして5mMリン酸アンモニウム緩衝液中の37%アセトニトリルで20ml/分で溶出させた。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥させた残渣を水(5ml)に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノールのエバボレーションによって、BOC保護中間体を淡黄色固体(41mg)として得た。

40

【0182】

BOC保護中間体(40mg)をトリフルオロ酢酸(2ml)およびアニソール(0.1ml)中で室温で2時間にわたって攪拌した。減圧下での溶媒の除去によって残渣を得て、これをIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムにローディング充填し、

50

そして 5 mM リン酸アンモニウム緩衝液中の 37% アセトニトリルを 20 mL / 分で使用して溶出させた。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した残渣を水 (5 mL) に溶解し、そして Bondesil 40 μ C8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノールのエバポレーションによって、化合物 18 を淡黄色固体 (10 mg) として得た。

【0183】

類似の様式で、化合物 37 ~ 39 および 45 ~ 47 は、試薬の適切な置換によって、上記の実施例において詳述した開示の教示に従って当業者によって調製され得る。

【0184】

(実施例 1 b - 化合物 110、112、109 および 111 の調製)

10

Boc 保護ダプトマイシン, - トリデセノイルアミド (化合物 110) を、脱アシリ化 Boc 保護ダプトマイシン, - トリデセノイルペントフルオロフェノールエステルから、実施例 1 および 1 a に従って調製した。乾燥ジクロロメタン (8 mL)、トリフルオロ酢酸 (11 mL) およびエタンジチオール (0.25 mL) 中の化合物 110 (0.21 g) を、室温で 3 時間にわたって攪拌した。減圧下での濃縮によって淡褐色オイルを得て、これを IBSIL - C8 5 μ 250 × 20.2 mm カラムで精製し、そして 40 分間かけた 5 mM リン酸アンモニウム中の 30 ~ 60% アセトニトリル勾配を用いて 25 mL / 分で溶出した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した残渣を水 (5 mL) に溶解し、そして Bondesil 40 μ C8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノールのエバポレーションによって、化合物 112 (53.8 mg) を淡黄色固体として得た。

20

【0185】

類似の様式で、化合物 109 および 111 は、試薬の適切な置換によって、上記の実施例において詳述した開示の教示に従って当業者によって調製され得る。

【0186】

(実施例 2 - 化合物 2 の調製)

乾燥ジメチルホルムアミド (3 mL) 中のドデシルイソシアネート (0.507 g) を、乾燥ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の脱アシリ化 Boc 保護ダプトマイシン (3.14 g) に添加した。この混合物を、室温で、窒素下で攪拌した。7 時間後、この混合物を、10% アセトニトリル - 水、続いて 50% アセトニトリル - 水を用いて Bondesil 40 μ C8 樹脂カラムで精製した。所望の画分を凍結乾燥して、Boc 保護ダプトマイシンドデシルウレア (3.38 g) を淡黄色綿毛状固体として得た。

30

【0187】

乾燥ジクロロメタン (20 mL)、トリフルオロ酢酸 (22 mL) およびエタンジチオール (0.5 mL) 中の Boc 保護ダプトマイシンドデシルウレア (2.42 g) を、4 時間にわたって室温で攪拌した。この混合物を淡褐色オイルになるまで濃縮し、次いでメタノールおよびジエチルエーテルで粉碎した。混合物を遠心分離した後、黄色の残渣を IBSIL - C8 5 μ 250 × 20.2 mm カラムにローディング充填し、そして 40 分間かけた 5 mM リン酸アンモニウム中の 30 ~ 60% アセトニトリルの勾配で 25 mL / 分で溶出した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した残渣を水 (5 mL) に溶解し、そして Bondesil 40 μ C8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノールのエバポレーションによって、化合物 2 (2.53 g) を淡黄色固体として得た。

40

【0188】

(実施例 2 a - 化合物 48 の調製)

乾燥ジメチルホルムアミド (1 mL) 中のウンデシルイソシアネート (0.197 g) を、乾燥ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の脱アシリ化 Boc 保護ダプトマイシン (1.62 g) に添加した。この混合物を、室温で、窒素下で 7 時間にわたって攪拌した。次いで、この混合物を、10% アセトニトリル - 水、続いて 50% アセトニトリル - 水を用いて Bondesil 40 μ C8 樹脂カラムで精製した。所望の画分を凍結乾燥して

50

、Boc保護ダプトマイシンウンデシルウレア(1.58g)を淡黄色綿毛状の固体として得た。

【0189】

乾燥ジクロロメタン(20ml)、トリフルオロ酢酸(22ml)および5%アニソール中のBoc保護ダプトマイシンウンデシルウレア(1.58g)を4時間にわたって攪拌した後、乾燥するまでエバボレートした。残渣をIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムにローディング充填し、そして40分間かけた5mMリン酸アンモニウム中の30~60%アセトニトリル勾配を用いて25ml/分で溶出した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した残渣を水(5ml)に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出した。メタノールのエバボレーションによって、化合物48(136.5mg)を淡黄色固体として得た。
10

【0190】

(実施例2b-化合物117および118の調製)

乾燥ジメチルホルムアミド(0.2ml)中のノニルイソシアネート(40.6mg)を、乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)中の脱アシリ化Boc保護ダプトマイシン(313.2mg)に添加した。この混合物を、室温で窒素下で攪拌した。7時間後、この混合物をIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムで精製し、そして40分間かけた5mMリン酸アンモニウム中の30~60%アセトニトリル勾配を用いて25ml/分で溶出させた。所望の化合物を含む画分を21分に収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した残渣を水(5ml)に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノールのエバボレーションによって、化合物117(158.8mg)を淡黄色固体として得た。
20

【0191】

乾燥ジクロロメタン(5ml)、トリフルオロ酢酸(2ml)およびエタンジチオール(0.05ml)中の化合物117(58.9mg)。この混合物を2時間にわたって室温で攪拌し、その後、乾燥するまでエバボレートした。残渣をIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムにローディング充填し、そして40分間かけた5mMリン酸アンモニウム中の30~60%アセトニトリル勾配を用いて25ml/分で溶出させた。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した残渣を水(5ml)に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノールのエバボレーションによって、化合物118(11.2mg)を淡黄色固体として得た。
30

【0192】

(実施例2c-化合物119および120の調製)

乾燥ジメチルホルムアミド(0.2ml)中のデシルイソシアネート(0.44g)を、乾燥ジメチルホルムアミド(20ml)中の脱アシリ化Boc保護ダプトマイシン(3.13g)に添加した。この混合物を室温で窒素下で攪拌した。7時間後、この混合物を、10%アセトニトリル-水、続いて50%アセトニトリル-水を用いたBondesil 40μ C8樹脂カラムで精製した。所望の画分を凍結乾燥して、化合物119(1.73g)を淡黄色固体として得た。
40

【0193】

乾燥ジクロロメタン(20ml)、トリフルオロ酢酸(22ml)およびエタンジチオール(0.5ml)中の化合物119(1.73g)を、4時間にわたって室温で攪拌し、その後、乾燥するまでエバボレートした。残渣をメタノールおよびジエチルエーテルで粉碎し、次いでIBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラムにローディング充填し、そして40分間かけた5mMリン酸アンモニウム中の30~60%アセトニトリル勾配を用いて25ml/分で溶出させた。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥させた。凍結乾燥した残渣を水(5ml)に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶出させた。メタノール
50

のエバボレーションによって、化合物 120 (359.8 mg) を淡黄色固体として得た。

【0194】

(実施例 3 - 化合物 3、5~6、8~13、20~24、34~36、50、71 および 75 の調製)

ダプトマイシン (250 mg) および N - t B o c - L - リトリプトファン - p - ニトロフェニルエステル (144 mg) を、乾燥ジメチルホルムアミド (3 ml) 中、室温で 2 日間攪拌した。この混合物を I B S I L - C 8 5 μ 250 × 20 . 2 mm カラムに充填し、そして 5 mM リン酸アンモニウム緩衝液中 37% アセトニトリルで、20 ml / 分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、Bondesil 40 μ C 8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、N - B o c トリプトファンダプトマイシンを淡黄色の固体 (130 mg) として得た。

【0195】

デアシラーゼ酵素の調製物を、組換え *S treptomyces lividans* (これは、*Actinoplanes utahensis* デアシラーゼ酵素を発現する) から生成した。エチレンギリコール (400 μl) 中のこの酵素を、HPLC 等級の水 (20 ml) 中の N - B o c トリプトファンダプトマイシン (100 mg) の溶液に添加した。水酸化ナトリウム (1 M) を用いて、この溶液を pH 8.5 に調整した。この混合物を 24 時間攪拌した。この混合物を、C 8 樹脂プラグカラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、残渣を得、この残渣を、I B S I L - C 8 5 μ 250 × 20 . 2 mm カラムに充填し、そして 5 mM リン酸アンモニウム緩衝液中 37% アセトニトリルで、20 ml / 分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、Bondesil 40 μ C 8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、脱アシリル化 N - B o c トリプトファンダプトマイシンを淡黄色の固体 (42 mg) として得た。

【0196】

脱アシリル化 N - B o c トリプトファンダプトマイシン (20 mg) を、乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温で攪拌した。ウンデシルイソシアネート (2.25 mg) を、この溶液に添加した。周囲温度で 24 時間攪拌した後に、この混合物を水 (10 ml) で希釈し、そして Bondesil 40 μ C 8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、N - B o c トリプトファンダプトマイシンのウンデシルウレアを淡黄色の固体 (21 mg) として得た。

【0197】

N - B o c トリプトファンダプトマイシンウンデシルウレア (21 mg) を、トリフルオロ酢酸 (2 ml) およびアニソール (0.1 ml) 中、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して残渣を得、この残渣を I B S I L - C 8 5 μ 250 × 20 . 2 mm カラムに充填し、そして 5 mM リン酸アンモニウム緩衝液中 37% アセトニトリルで、20 ml / 分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、Bondesil 40 μ C 8 樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、化合物 3 を淡黄色の固体として得た (0.8 mg)。

【0198】

類似の様式で、化合物 5~6、8~13、20~24、34~36、50、71 および 75 を、開示の教示に従い、試薬の適切な交換によって、上記の実施例に詳述されるようにして、当業者が調製し得る。

【0199】

(実施例 3a - 化合物 7 の調製)

脱アシリル化 N - B o c トリプトファンダプトマイシン (50 mg) および ノンアルデヒド

10

20

30

40

50

(nonaldehyde) (4.1 mg) を、乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温で攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.6 mg) をこの溶液に添加した。この混合物を24時間攪拌し、次いでIBSIL-C8 5 μ 250×20.2 mmカラムに充填し、そして5 mMリン酸アンモニウム緩衝液中37%アセトニトリルで、20 ml/分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、そしてBondesil 40 μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、ノニルアミノN-Bocトリプトファンダブトマイシンを淡黄色の固体として得た (14 mg)。

【0200】

10

ノニルアミノN-Bocトリプトファンダブトマイシン (14 mg) を、トリフルオロ酢酸 (2 ml) およびアニソール (0.1 ml) 中、室温で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して残渣を得、この残渣をIBSIL-C8 5 μ 250×20.2 mmカラムに充填し、そして5 mMリン酸アンモニウム緩衝液中37%アセトニトリルで、20 ml/分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、Bondesil 40 μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、化合物7を淡黄色の固体として得た (5 mg)。

【0201】

20

(実施例3b - 化合物17の調製)

脱アシル化N-Bocトリプトファンダブトマイシン (50 mg) を、乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温で攪拌した。ドデシルイソシアネート (6.0 mg) をこの溶液に添加した。この混合物を24時間攪拌した。この混合物をIBSIL-C8 5 μ 250×20.2 mmカラムに充填し、そして5 mMリン酸アンモニウム緩衝液中37%アセトニトリルで、20 ml/分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、Bondesil 40 μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、N-Bocトリプトファンダブトマイシンのドデシルウレアを淡黄色の固体として得た (27 mg)。

【0202】

30

N-Bocトリプトファンダブトマイシンドデシルウレア (25 mg) を、トリフルオロ酢酸 (2 ml) およびアニソール (0.1 ml) 中、室温で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して残渣を得、この残渣をIBSIL-C8 5 μ 250×20.2 mmカラムに充填し、そして5 mMリン酸アンモニウム緩衝液中37%アセトニトリルで、20 ml/分で溶離した。所望の化合物を含む画分を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、Bondesil 40 μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールで溶離した。メタノールをエバボレートして、化合物17を淡黄色の固体として得た (4.3 mg)。

【0203】

40

(実施例4 - 化合物69、25、56~58、62~64、70、106および108の調製)

実施例1および1aに従いオクチルイソシアネートを使用することによって脱アシル化Boc保護ダブトマイシン (daptomycin) から合成されたダブトマイシンオクチル尿素 (60 mg)、およびN-tBoc-L-トリプトファン-p-ニトロフェニルエステル (31 mg) を、乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 中で、室温で2日間攪拌した。この混合物を、IBSIL-C8 5 μ 250×20.2 mmカラム上にロードし、そして5 mM リン酸アンモニウム緩衝液中の37%アセトニトリルを用いて、20 ml/分で溶出した。所望の化合物を含む分画を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水 (5 ml) に溶解し、そしてBondesil 40 μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールを用いて溶出した。メタノールの蒸発によっ

50

て、淡黄色の固体（29mg）としてアシル化中間体を得た。

【0204】

アシル化中間体（25mg）を、トリフルオロ酢酸（2ml）およびアニソール（0.1ml）中、室温で2時間攪拌した。減圧下での蒸発によって残渣を得、これを、IBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラム上にロードし、5mM リン酸アンモニウム緩衝液中の37%アセトニトリルを用いて20ml/分で溶出した。所望の化合物を含む分画を収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水（5ml）に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂カラムに適用し、水で洗浄し、そしてメタノールを用いて溶出した。メタノールの蒸発によって、淡黄色の固体（5mg）として化合物69を得た。

10

【0205】

類似の様式で、化合物25、56～58、62～64、70、106および108は、適切な試薬の置換によって上記実施例に詳述されるように、当業者によって調製され得る。

【0206】

（実施例4a - 化合物89、76～78、87～88および113の調製）

実施例1および1aに従いドデシルイソシアネートを使用することによって脱アシル化Boc保護ダブトマイシンから合成されたダブトマイシンドデシル尿素（200mg）、および乾燥ジメチルホルムアミド（1.0ml）中の2-イミダゾールカルボキシアルデヒド（2-imidazole carboxaldehyde）（21mg）を、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム（152mg）に添加した。この混合物を、調製HPLCによる精製前に、室温で24時間攪拌した。この混合物を、IBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラム上にロードし、そして5mM リン酸アンモニウム緩衝液中の30～60%アセトニトリル勾配を用いて、25ml/分で30分かけて溶出した。所望の画分を21分に収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水（3ml）に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂（500mg）のプラグに適用した。Bondesil樹脂を水（10ml）で洗浄し、次いで、その生成物をメタノール（10ml）を用いて溶出した。メタノールの蒸発によって、淡黄色の固体（15mg）として化合物89を得た。

20

【0207】

類似の様式で、化合物76～78、87～88および113は、適切な試薬の置換によって上記実施例に詳述されるような開示の教示に従って、当業者によって調製され得る。

30

【0208】

（実施例4b - 化合物114の調製）

実施例1および1aに従いウンデシルイソシアネートを使用することによって脱アシル化Boc保護ダブトマイシンから合成されたダブトマイシンウンデシル尿素（100mg）、および乾燥ジメチルホルムアミド（0.6ml）中の5-メトキシインドール-3-カルボキシアルデヒド（5-methoxyindole-3-carboxaldehyde）（11mg）を、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム（76mg）に添加した。この混合物を、調製HPLCによる精製前に、室温で24時間攪拌した。この混合物を、IBSIL-C8 5μ 250×20.2mmカラム上にロードし、そして5mM リン酸アンモニウム緩衝液中の30～60%アセトニトリル勾配を用いて、25ml/分で30分かけて溶出した。所望の画分を21分に収集し、そして凍結乾燥した。この凍結乾燥した残渣を、水（2ml）に溶解し、そしてBondesil 40μ C8樹脂（500mg）のプラグに適用した。Bondesil樹脂を水（10ml）で洗浄し、次いで、その生成物をメタノール（10ml）を用いて溶出した。メタノールの蒸発によって、淡黄色の固体（10mg）として化合物114を得た。

40

【0209】

（実施例5）

式Iに従う化合物を、全ての試験を37で実施した以外は臨床実験室標準全国委員会（National Committee for Clinical Laboratory

50

ry Standards) (N C C L S 文書、M 7 - A 5、Vol. 20, No. 2、2000) によって記載された標準的な手順に従って、生物のパネルに対して抗菌性活性に関して試験した。化合物を、100%ジメチルスルホキシドに溶解し、そして細菌増殖培地中、最終反応濃度(0.1 μg/mL ~ 100 μg/mL)まで希釈した。全ての場合において、細胞と共にインキュベートされたジメチルスルホキシドの終濃度は、1%以下である。最小阻害濃度(M I C)計算に関して、2倍希釈の化合物を、100 μLの培地(50 mg/L Ca²⁺補充されたMueller-Hinton Broth)の最終容積で、5 × 10⁴ 細菌細胞を含むマイクロタイプレートのウェルに添加した。細菌細胞の光学濃度(OD)(これは、細菌細胞の成長および増殖を測定する)を、市販のプレートリーダーを用いて測定した。MIC値を、試験生物の増殖を阻害する最も低い化合物濃度として規定する。本発明の代表的な化合物のMIC(μg/ml)値を、表V Iに列挙する。
10

【0210】

(実施例6)

化合物2のインビオ抗菌性活性(表IVを参照のこと)を、19~23 gの体重の雌C D - 1マウス(Charles River Lab, MA)を、メチシリン耐性S. aureus(MRSA)接種原を腹腔内感染することによって確立した。この接種原を、メチシリン耐性S. aureus(ATCC43300)から調製した。MRSA接種原を、Mueller-Hinton(MH)培地中、37℃で18時間培養した。600 nmでの光学濃度(OD₆₀₀)を、一晩培養した培養物の1:10希釈から決定した。細菌(8 × 10⁸ cfu)を、6%ブタの胃のムチン(Sigma M-2378)を含む20 mlのリン酸緩衝化生理食塩水(Sigma P-0261)に添加した。群1~5の動物を、0.5 mlの接種原(2 × 10⁷ cfu/マウスに等しい)を用いて注射し、これは、処置無しでは約100%の動物の死を引き起こす用量である。群6の動物は、接種原を受けなかった。
20

【0211】

試験化合物(10 mg)を、10.0 mlの50 mMリン酸緩衝液に溶解し、1 mg/ml(pH = 7.0)の溶液を得た。この溶液を、4倍(1.5 ml ~ 6 ml)でビヒクルを用いて連続希釈し、0.25、0.063、および0.016 mg/mlの溶液を得た。全ての溶液を、0.2 μm Nalgeneシリングフィルターを用いてフィルターにかけた。細菌接種のすぐ後、群1の動物は、緩衝液(試験化合物なし)を用いて皮下注射(s.c.)され、そして群2~5は、試験化合物を、それぞれ1.0、2.5、0.63、および0.16 mg/mlで皮下注射によって与えられた。群6の動物は、化合物2 1.0 mg/kgのみを皮下注射された。これらの注射を、それぞれの群に対して、接種後4時間に1回反復した。各回での注射容量は、10 ml/kg体重であった。インビオ効果試験の結果を、表IVに要約し、これは、化合物2に関し得られる結果の代表的な例を提供する。50%有効用量(ED₅₀)を、接種後7日間生存しているマウスの数に基づいて計算する。本発明の他の代表的な化合物のml/kgでのED₅₀を、表Vに列挙する。
30

【0212】

(表V)

【0213】

【表9】
40

| 群 | マウスの数 | 接種 | 処理 | 生存(7日) |
|---|-------|--|-----------------------------|--------|
| 1 | 5 | MRSA #43300 2x10 ⁷ cfu/マウス | リノ酸緩衝液 10 ml/kg, s.c. x2 | 0/5 |
| 2 | 5 | MRSA #43300 2x10 ⁷ cfu/マウス | 化合物2 10 mg/kg, s.c. x2 | 5/5 |
| 3 | 5 | MRSA #43300 2x10 ⁷ cfu/マウス | 化合物2 2.5 mg/kg, s.c. x2 | 5/5 |
| 4 | 5 | MRSA #43300 2x10 ⁷ cfu/マウス | 化合物2 0.63 mg/kg, s.c. x2 | 5/5 |
| 5 | 5 | MRSA #43300 2x10 ⁷ cfu/マウス | 化合物2 0.16 mg/kg, s.c. x2 | 1/5 |
| 6 | 5 | なし | 化合物2 10 mg/kg s.c. x2 | 5/5 |

10

20

30

40

化合物2のED₅₀は、0.43 ml/kgであると計算される。

【0214】

ED₅₀を、類似の様式で本発明の他の化合物に関して決定した。

【0215】

(表V I)

【0216】

【表10】

| 化合物 番号 | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) <i>S. aureus</i> | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) <i>E. faecalis</i> | ED_{50} (mg/kg) |
|-----------|--|--|---|
| 1 | ++ | + | |
| 2 | +++ | ++ | +++ |
| 3 | +++ | +++ | ++ |
| 5 | ++ | ++ | |
| 6 | + | | |
| 7 | + | + | |
| 8 | ++ | + | |
| 9 | ++ | + | |
| 10 | ++ | + | |

10

20

30

40

表VIの続き

| | | | |
|----|-----|-----|-----|
| 11 | + | + | |
| 12 | + | + | |
| 13 | ++ | + | |
| 17 | +++ | +++ | |
| 18 | +++ | ++ | +++ |
| 19 | | | |
| 20 | + | | |
| 21 | + | | |
| 22 | + | | |
| 23 | ++ | | |
| 24 | +++ | + | |
| 25 | ++ | + | |
| 34 | +++ | ++ | |
| 35 | ++ | + | |
| 36 | + | | |
| 37 | ++ | + | |
| 38 | +++ | ++ | |
| 39 | +++ | +++ | |
| 40 | + | | |
| 41 | | | |
| 43 | | | |
| 44 | ++ | + | |
| 45 | +++ | ++ | |
| 46 | ++ | + | |
| 47 | +++ | +++ | |
| 48 | +++ | +++ | +++ |
| 49 | ++ | ++ | |
| 50 | +++ | ++ | |
| 56 | ++ | + | |
| 57 | ++ | ++ | |

10

20

30

40

表 VI の続き

| | | | |
|-----|-----|-----|--|
| 58 | ++ | ++ | |
| 62 | ++ | + | |
| 63 | +++ | ++ | |
| 64 | +++ | ++ | |
| 69 | +++ | + | |
| 70 | | | |
| 71 | +++ | + | |
| 72 | +++ | + | |
| 73 | +++ | ++ | |
| 74 | +++ | ++ | |
| 75 | +++ | ++ | |
| 76 | ++ | + | |
| 77 | +++ | + | |
| 78 | ++ | + | |
| 87 | +++ | ++ | |
| 88 | +++ | ++ | |
| 89 | +++ | +++ | |
| 100 | + | | |
| 106 | ++ | + | |
| 108 | | ++ | |
| 109 | ++ | + | |
| 110 | +++ | ++ | |
| 111 | +++ | ++ | |
| 112 | +++ | +++ | |
| 113 | ++ | ++ | |
| 114 | +++ | +++ | |
| 115 | ++ | + | |
| 116 | +++ | ++ | |
| 117 | ++ | + | |
| 118 | +++ | +++ | |

10

20

30

40

表Vの結果

| | | | |
|-----|-----|------|--|
| 119 | +++ | ++ | |
| 120 | +++ | +++ | |
| 123 | ++ | | |
| 124 | ++ | +++. | |
| 125 | ++ | +++ | |

10

20

ここで、「+++」は、化合物が $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満のMIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) または $1\text{mg}/\text{kg}$ 未満のED₅₀を有することを示し；

「++」は、化合物が、それぞれ、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ より大きいMIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) または $1\text{mg}/\text{kg}$ より大きいED₅₀ (mg/kg) を有するが、それぞれ、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満または $10\text{mg}/\text{kg}$ 未満であることを示し；

「+」は、化合物が、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ より大きいMIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) または $10\text{mg}/\text{kg}$ より大きいED₅₀ を有することを示し；そして

ここで、空欄は、MIC または ED₅₀ が決定されなかったことを示す。

【0217】

本明細書中に引用される全ての刊行物および特許出願は、各個々の刊行物または特許出願が参考として援用されることが詳細かつ個々に示されるかのように、本明細書中に参考として援用される。上記の本発明は、明確な理解を目的として例示および実施例によっていくらか詳細に記載しているが、特定の変更および改変が添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく本発明に対してなされ得ることは、本発明の教示を考慮して当業者に容易に明らかである。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ヒル, ジェイソン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02466, オーバーンデイル, ウッドバイン テラス
41
- (72)発明者 パール, イアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, オーク ロード 29
- (72)発明者 モリトコ,マイケル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01701, フラミンガム, ナンバー 2510, ウ
オルセスター ロード 1296
- (72)発明者 シードレッキ, ジム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01803, バーリントン, ウィン ストリート 99
- (72)発明者 ュ, シャン ヤン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01821, ビレリカ, ハージーン ロード 47
- (72)発明者 シルバーマン, ジャレッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02146, ブルックライン, ピーコン ストリート
1496, アパートメント 1
- (72)発明者 ケイス, デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, レイク ストリート 64
- (72)発明者 フィン, ジョン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01775, ストウ, ヘリテイジ レーン 16
- (72)発明者 クリストンセン, デイル
アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27502, アペックス, ミント ヒル ドライブ 2
26
- (72)発明者 ラザロヴァ, ツヴェテリナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02146, ブルックライン, パークウェイ ロード
32
- (72)発明者 ワトソン, アラン ディー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, バラード テラス 15
- (72)発明者 チャン, ヤン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02167, シャロン, ムーズ ヒル 361

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第00095295(EP, A1)
特開昭58-213744(JP, A)
米国特許第04537717(US, A)
J. Antibiotics, 1988, Vol.41. No.8, pp.1093-1105
TALLY F P, EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, 英国, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., 1
999年 8月, V8 N8, P1223-1228

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00-19/00
MEDLINE/CAplus/BIOSIS/WPIDS(STN)
REGISTRY(STN)