

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 6 月 1 日 (01.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/057288 A1

(51) 国際特許分類:

C07K 7/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉田 修 (YOSHIDA, Osamu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/021564

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日:

2005 年 11 月 24 日 (24.11.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-344238

2004 年 11 月 29 日 (29.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市中種区不老町 1 番 Aichi (JP). 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 有本 博一 (ARIMOTO, Hirokazu) [JP/JP]; 〒9818555 宮城県仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1 Miyagi (JP). 路 軍 (LU, Jun) [CN/US]; 60607 イリノイ州シカゴ、アパートメント 3 エム、サウス・ミラー・ストリート 815 番 Illinois (US). 山野 佳則 (YAMANO, Yoshinori) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

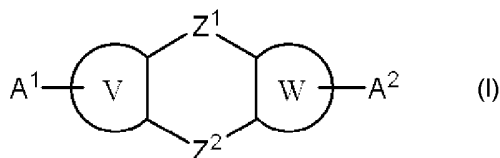
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLYCOPEPTIDE ANTIBIOTIC DIMER DERIVATIVES

(54) 発明の名称: グリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体

glycopeptide antibiotic; (Sac-NH) part is an amino sugar or a sugar chain part containing an amino sugar; X¹, X², and X³ each independently represents 1) a single bond, 2) a heteroatom (group) selected from the group consisting of -N=, =N-, -NR¹-, -O-, -S-, etc., or 3) optionally substituted alkylene or alkenylene; Ar represents a carbocycle, heterocycle, single bond, etc.; and Y represents -NR²CO-, -CONR²-, a single bond, etc.]. These derivatives have antibacterial activity against vancomycin-resistant bacteria.(57) Abstract: Novel glycopeptide antibiotic dimer derivatives. The derivatives are represented by the formula (X) [wherein A¹ and A² each independently represents the formula (aglycon moiety of glycopeptide antibiotic derivative)-(Sac-NH)-X¹-Ar-X²-Y-X³- (wherein the (aglycon moiety of glycopeptide antibiotic) is the part obtained by removing the sugar moiety from a known

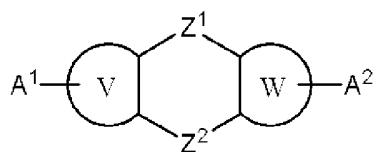
[続葉有]



(57) 要約:

本発明は新規なグリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体を提供する。

これらの誘導体は、式:



[式中、 A^1 および A^2 はそれぞれ独立して、式:

(グリコペプチド抗生物質誘導体アグリコン部分) $-(\text{Sac}-\text{NH})-\text{X}^1-\text{Ar}-\text{X}^2-\text{Y}-\text{X}^3-$ [式中、(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)は、公知のグリコペプチド抗生物質から糖部分を除いた部分; (Sac-NH) 部分はアミノ糖またはアミノ糖を含む糖鎖部分; X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立して1) 単結合、2) $-\text{N}=\text{}$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 等からなる群から選択されるヘテロ原子基等 3] 置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン; Arは炭素環、ヘテロ環、または単結合等; Yは、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ 、単結合等]で示される。これらの誘導体は、バンコマイシン耐性の細菌に対する抗菌活性をもっている。

明 細 書

グリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体

技術分野

[0001] 本発明はグリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] グリコペプチド抗生物質は、様々な微生物により産生される複雑な多環ペプチド構造を有する抗生物質であり、大部分のグラム陽性菌に対して有効な抗菌剤を提供する。近年、ペニシリン、セファロスポリンなどに耐性の細菌が現れ、多耐性およびメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)感染は医療現場において重要な問題を招いている。バンコマイシンのようなグリコペプチド抗生物質は典型的に、このような微生物に対して有効であり、そしてバンコマイシンはMRSAおよび他の耐性菌感染の最後のツール薬物となっている。

しかし、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)など、特定の微生物はバンコマイシンに対する耐性を現し始めている。VREは保有する遺伝子のタイプによって耐性の機構や程度が異なり、それはVan A, B, C, D, E, G等の耐性に関与する遺伝子に依存する。この中で例えば、Van B型 VREには、バンコマイシンと同じグリコペプチド系の抗生物質であるテイコプラニンが有効である。一方、Van A型のVREは臨床上、特に対策を必要とする菌種であるが、このような耐性株に有効なグリコペプチド系抗生物質で上市に至ったものは無い。また最近では、VREの耐性を獲得したMRSA (VRSA)も発見されている。従って、改善された活性や選択性を有するグリコペプチド誘導体を開発する必要がある。バンコマイシンおよび他のグリコペプチドの多数の抗生物質は公知である。例えば以下の特許文献1-6参照。そして、グリコペプチド抗生物質のダイマーも特許文献7に記載されている。

[0003] 特許文献1:特開昭61-251699公報

特許文献2:特開平7-258289公報

特許文献3:国際公開WO96/30401パンフレット

特許文献4:国際公開WO00/39156パンフレット

特許文献5:特開2000-302687公報

特許文献6:国際公開WO2004/44222パンフレット

特許文献7:EP0801075B1

発明の開示

発明が解決しようとする課題

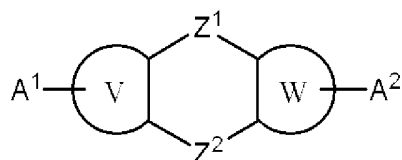
[0004] 本発明は、従来のグリコペプチド抗生物質に比べて増大し改善された特性を有するグリコペプチド抗生物質の新規なダイマー誘導体に関する。本発明の特定のグリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体、特にバンコマイシン誘導体のダイマー誘導体はバンコマイシン自体と比較して増大した抗菌活性を示す。

課題を解決するための手段

[0005] 即ち、本発明は、

(1) 式:

[化1]



[式中、

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、

1) 単結合、

2) $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^6-$ (ここに、 R^6 は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレンであり;

VおよびW環はそれぞれ独立して、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環であり;

A^1 および A^2 はそれぞれ独立して、式:

1) (グリコペプチド抗生物質アグリコン部分) $-(\text{Sac}-\text{NH})-\text{X}^1-\text{Ar}-\text{X}^2-\text{Y}-\text{X}^3$
 —、または

2) (グリコペプチド抗生物質のC末端残基) $-\text{X}^1-\text{Ar}-\text{X}^2-\text{Y}-\text{X}^3-$ 、

[式中、

(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)は、公知のグリコペプチド抗生物質から糖部分を除いた部分、(グリコペプチド抗生物質のC末端残基)は公知のグリコペプチド抗生物質からペプチド鎖C末端のOH基を除いた部分をそれぞれ表し；

(Sac—NH)部分は、アミノ糖またはアミノ糖を含む糖鎖の部分であり；

X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立して、

1) 単結合

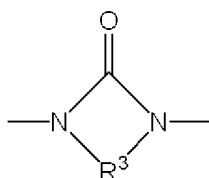
2) $-\text{N}=$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは；

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン；

Arは、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環、または単結合；

Yは、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ (ここに、 R^2 は水素または低級アルキル)、単結合、または式：

[化2]



(式中、 R^3 はアルキレン)

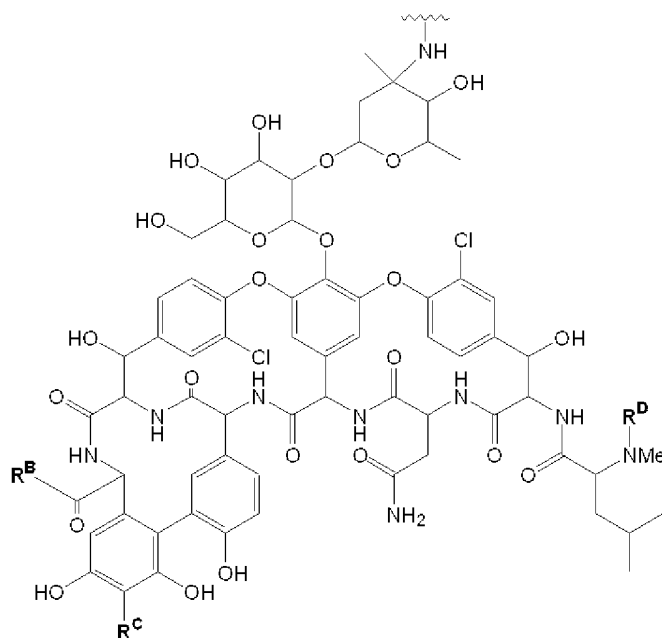
で示される基；

ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、ArおよびYが同時に単結合となることはない]

で示される基である]

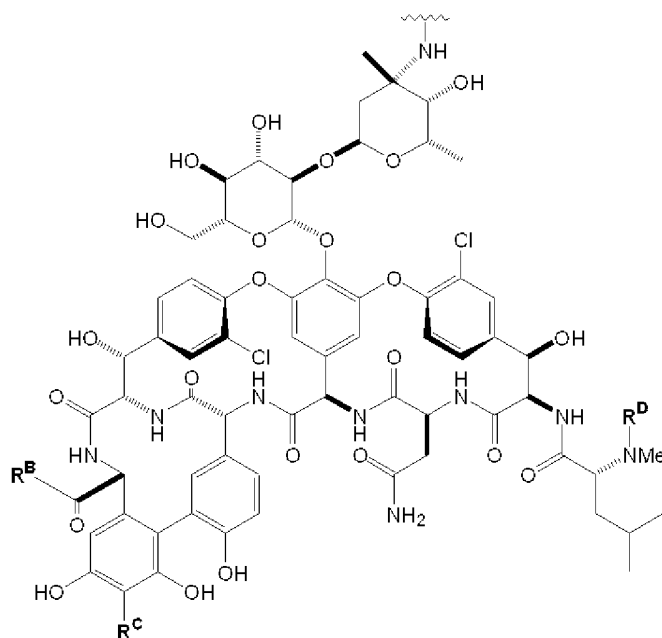
で示される化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩；

[0006] 好ましくは、「(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)－(Sac－NH)」が、式：
[化3]



で示される基、より好ましくは式：

[化4]



(式中、

R^B は、 $-OH$ または $-NHR^5$ (ここに、 R^5 は水素または置換されていてもよいアルキル)；

R^C は、水素または置換されていてもよいアルキル;および

R^D は、水素または低級アルキル)

で示される基;

X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立して、

1) 単結合

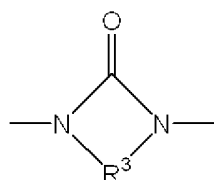
2) $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン;

Arは、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環、または単結合;

Yは、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ (ここに、 R^2 は水素または低級アルキル)、単結合、または式:

[化5]



(式中、 R^3 はアルキレン)

で示される基;

ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、ArおよびYが同時に単結合となることはない]

で示される基である化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

;および

[0007] (2) 上記本発明の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物、好ましくは抗菌剤に関する。

また、上記の(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分) $-(Sac-NH)$ で示される基において、N末端部分 $(-NHCO-CH(NMeR^D)CH_2CH(Me)_2)$ が脱ロイシン化されて $-NH_2$ に変換されている化合物および該アミノ基がアシル化された化合物も

本発明の範囲内である。

発明の効果

- [0008] 本発明のグリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、MRSAを含むブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、腸炎球菌等種々の細菌に対して抗菌活性を示す。特に、本化合物はそれら由来のバンコマイシン耐性型菌に対しても有効であり、またバンコマイシン耐性型腸炎球菌やバンコマイシン耐性型MRSA (VRSA) に対しても有効である。よって、髄膜炎、敗血症、肺炎、関節炎、腹膜炎等、気管支炎、膿胸等、種々の細菌感染症を治療または予防するのに有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0009] (1)化合物

本発明化合物の説明のため、本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独でまたは他の用語と一緒にあって同一の意義を有する。

「グリコペプチド抗生物質アグリコン部分」とは、糖基で必要に応じて置換される多環ペプチドコアにより特徴付けられる公知のグリコペプチド抗生物質から糖部分を除いた部分を意味する。「糖部分」は1箇所またはそれ以上、除かれていてもよいが、好ましくは1箇所だけ除かれる。例えばグリコペプチド抗生物質誘導体がバンコマイシンである場合のアグリコン部分とは、アミノ糖を含む糖鎖(ジサッカライド)部分、即ち、 α -L-バンコサミニル- β -D-グルコピラノースを除いた部分を意味するが、 α -L-バンコサミニルのみを除いた部分も含まれる。さらには、バンコマイシンのペプチド鎖N末の修飾体、具体的にはN-メチル-D-ロイシンが除去された脱Leu誘導体およびそのアシル体が公知であり(Expert Opin. Ther. Patents(2004)14, 141~173頁)、これらバンコマイシン誘導体から上記に従って「糖部分」を除いた部分もまた、アグリコン部分に該当する。

「グリコペプチド抗生物質のC末端残基」とは、公知のグリコペプチド抗生物質からペプチド鎖C末端カルボキシル基のOH基を除いて得られるアシル基部分を意味する。

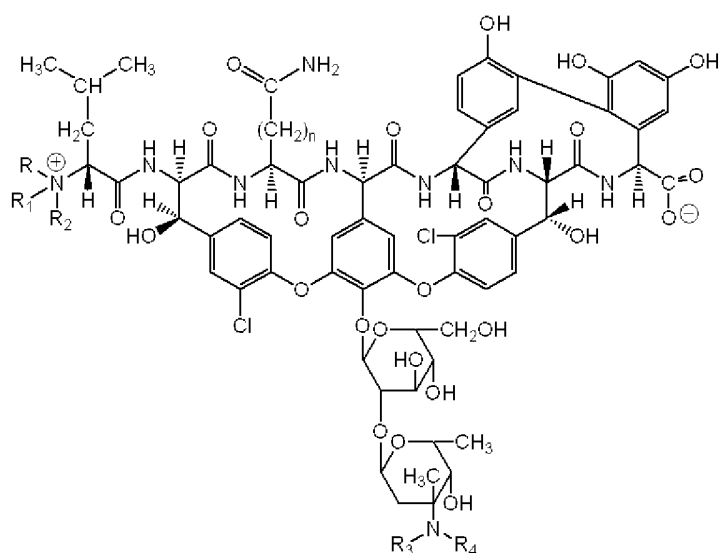
その他、公知のグリコペプチド抗生物質誘導体としては、特開昭61-251699公報、

特開平7-258289公報、国際公開WO96/30401パンフレット、国際公開WO00/39156パンフレット、特開2000-302687公報、国際公開WO2004/44222パンフレット；米国特許第4, 639, 433号；同第4, 643, 987号；同第4, 497, 802号；同第4, 698, 327号；同第5, 591, 714号；同第5, 840, 684号；および同第5, 843, 889号；EP0802199；EP0801075；EP0667353；WO97/28812；WO97/38702；WO98/52589；WO98/52592；ならびにJ. Am. Chem. Soc. , 1996, 118, 13107~13108；J. Am. Chem. Soc. , 1997, 119, 12041~12047；およびJ. Am. Chem. Soc. , 1994, 116, 4573~4590に開示されている誘導体が挙げられる。

[0010] 具体的には、

式：

[化6]



で示される化合物またはその医薬上許容される塩(特開昭61-251699公報)：

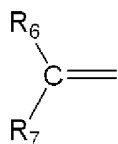
[式中、RおよびR₁は独立して水素またはメチル、

R₂およびR₃は独立して水素または、式R₆R₇CH-で示される基であり、ここでR₆およびR₇は独立してR₅、R₅-(C₁-C₅)-アルキルまたはR₅-(C₂-C₅-アルケニル)であり、ここでR₅は水素、C₁-C₁₀-アルキル、C₂-C₁₀-アルケニル、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₅-C₁₂-シクロアルケニル、フェニル、ナフトチル、インデニル、テトラリニル、デカリニル、アダマンチル、環内に3~8個の原子を含む単環式異項環系または6~11個の原子を含む2環式異項環系であり(但し、環

系内の少なくとも一つの原子は炭素であり、環系内の少なくとも一つの原子は、O、N およびSから選択されるヘテロ原子であり、 R_5 は一つまたはそれ以上のヒドロキシ、ニトロ、 C_1-C_{10} -アルコキシ、 C_1-C_{10} -アルキル、フェニル、 C_1-C_6 -アルキルチオ、ニトリル、ハロゲン、 C_2-C_4 -アシルアミノ、アミノ、 C_1-C_4 -ジアルキルアミノ基で置換されていてもよい)、

R_4 は水素であるか、または R_1 と R_2 、および／または R_3 と R_4 は一緒になって式:

[化7]

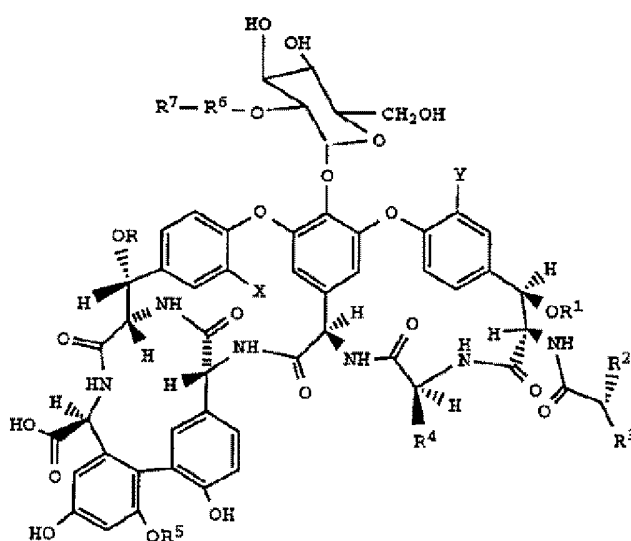


(式中、 R_6 および R_7 は R_5 、 $R_5-(C_1-C_5$ -アルキル)または $R_5-(C_2-C_5$ -アルケニル)である)で示される基を表してもよく、

n は1または2であり、但し、(i) R_2 および R_3 のうち少なくとも一つは水素以外のものであり、(ii) n が2の場合 R は水素であり、(iii) R がメチルで、 R_3 が水素である場合 R_2 はメチルではなく、(iv) R および R_1 が両方とも水素である場合、 R_2 は水素またはメチルで n は1である];

[0011] 式:

[化8]



で示される化合物またはその塩(特開平7-258289公報):

[式中、

XおよびYは各々独立に水素またはクロロであり、

Rは、水素、4-エピ-バンコサミニル、アクチノサミニルまたはリストサミニルであり、

R¹は水素またはマンノースであり、

R²は、-NH₂、-NHCH₃または-N(CH₃)₂であり、

R³は、-CH₂CH(CH₃)₂、[p-OH, m-Cl]フェニル、p-ラムノース-フェニル、[p-ラムノース-ガラクトース]フェニル、[p-ガラクトース-ガラクトース]フェニルまたは[p-CH₃O-ラムノース]フェニルであり、

R⁴は、-CH₂(CO)NH₂、ベンジル、[p-OH]フェニルまたは[p-OH, m-Cl]フェニルであり、

R⁵は水素またはマンノースであり、

R⁶は、4-エピ-バンコサミニル、L-アコサミニル、L-リストサミニルまたはL-アクチノサミニルであり、

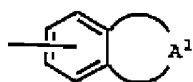
R⁷は、(C₂~C₁₆)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₁~C₁₂)アルキル-R⁸、(C₁~C₁₂-アルキル)-ハロ、(C₂~C₆-アルケニル)-R⁸、(C₂~C₆-アルキニル)-R⁸、(C₁~C₁₂-アルキル)-O-R⁸であって、R⁶のアミノ基に結合しており、

R⁸は、a) 非置換多環アリールまたは(i)ヒドロキシ、(ii)ハロ、(iii)ニトロ、(iv) (C₁~C₆)-アルキル、(v) (C₁~C₆)-アルケニル、(vi) (C₁~C₆)-アルキニル、(vii) (C₁~C₆)-アルコキシ、(viii)ハロ-(C₁~C₆)-アルキル、(ix)ハロ-(C₁~C₆)-アルコキシ、(x)カルボ-(C₁~C₆)-アルコキシ、(xi)カルボベンジルオキシ、(xii) (C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されたカルボベンジルオキシ、(xiii)式: -S(O)_{n'}R⁹[式中、n'は0~2である。R⁹は(C₁~C₆)-アルキル、フェニルまたは(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されたフェニルである]で示される基および(xiv)式: -C(O)N(R¹⁰)₂[式中、各R¹⁰置換基は独立に水素、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、フェニルか、または(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されたフェニルである]で示される基から構成される群から独立に選択される置換基1個またはそれ以上で置換された多環アリール、

b) 非置換ヘテロアリールまたは(i)ハロ、(ii) (C₁~C₆)-アルキル、(iii) (C₁~C₆)-

—アルコキシ、(iv) ハロ—($C_1 \sim C_6$)—アルキル、(v) ハロ—($C_1 \sim C_6$)—アルコキシ、(vi) フェニル、(vii) チオフェニル、(viii) ハロ、($C_1 \sim C_6$)—アルキル、($C_1 \sim C_6$)—アルケニル、($C_1 \sim C_6$)—アルキニル、($C_1 \sim C_6$)—アルコキシまたはニトロで置換されたフェニル、(ix) カルボ—($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、(x) カルボベンジルオキシ、(xi) ($C_1 \sim C_6$)—アルキル、($C_1 \sim C_6$)—アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されたカルボベンジルオキシ、(xii) 前記で定義された式: $-S(O)_n R^9$ で示される基、(xiii) 前記で定義された式: $-C(O)N(R^{10})_2$ で示される基および(xiv) チエニルから構成される群から独立に選択される置換基1個またはそれ以上で置換されたヘテロアリール、
c) 式:

[化9]



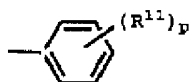
[式中、

A^1 は、 $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O-$ 、 $-O-C(A^2)_2-O-$ 、 $-C(A^2)_2-O-$ または $-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$ である。各 A^2 —置換基は水素、($C_1 \sim C_6$)—アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよび($C_4 \sim C_{10}$)—シクロアルキルから独立に選ばれる]

で示される基、

d) 式:

[化10]



[式中、

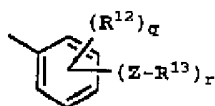
p は1から5であり、 R^{11} は、(i) 水素、(ii) ニトロ、(iii) ヒドロキシ、(iv) ハロ、(v) ($C_1 \sim C_8$)—アルキル、(vi) ($C_1 \sim C_6$)—アルコキシ、(vii) ($C_9 \sim C_{12}$)—アルキル、(viii) ($C_2 \sim C_9$)—アルキニル、(ix) ($C_9 \sim C_{12}$)—アルコキシ、(x) ($C_1 \sim C_3$)—アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ—($C_1 \sim C_3$)—アルコキシまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルチオで置換された($C_1 \sim C_3$)—アルコキシ、(xi) ($C_2 \sim C_5$)—アルケニルオキシ、(xii) ($C_1 \sim C_{13}$)—アルキニルオキシ、(xiii) ハロ—($C_1 \sim C_6$)—アルキル、(xiv) ハロ—($C_1 \sim C_6$)—ア

ルコキシ、(xv) $(C_2 \sim C_6)$ －アルキルチオ、(xvi) $(C_2 \sim C_{10})$ －アルカノイルオキシ、
 (xvii) カルボキシ－ $(C_2 \sim C_4)$ －アルケニル、(xviii) $(C_1 \sim C_3)$ －アルキルスルホニ
 ルオキシ、(xix) カルボキシ－ $(C_1 \sim C_3)$ －アルキル、(xx) N －[ジ $(C_1 \sim C_3)$ アルキ
 ル]アミノ－ $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、(xxi) シアノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシおよび(xxii
)ジフェニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルから構成される群から独立に選択される。但し、
 R^{11} が $(C_1 \sim C_8)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ －アルコキシまたはハロである時は、 p は2に
 等しいか、2より大きくなければならないものとする。また、 R^7 が $(C_1 \sim C_3)$ －アルキル
 － R^8 である時は、 R^{11} は水素、 $(C_1 \sim C_8)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ －アルコキシまたは
 ハロではないものとする]

で示される基、

e) 式:

[化11]



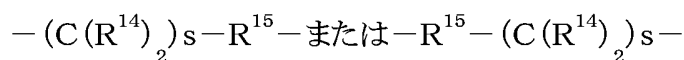
[式中、

q は0から4までであり、

R^{12} は、(i) ハロ、(ii) ニトロ、(iii) $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、(iv) $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキ
 シ、(v) ハロ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、(vi) ハロ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシおよび(vii)
 ヒドロキシおよび(vii) $(C_1 \sim C_6)$ －チオアルキルから構成される群から独立に選択さ
 れ、

r は1から5であるが、但し、 q と r との合計は5よりも大きくはないものとし、

Z は、(i) 一重結合、(ii) 非置換、またはヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルまたは $(C_1$
 $\sim C_6)$ －アルコキシで置換された二価の $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、(iii) 二価の $(C_2 \sim C_6$
 $)$ －アルケニル、(iv) 二価の $(C_2 \sim C_6)$ －アルキニル、または(v) 式:



[式中、 s は0～6であり、各 R^{14} 置換基は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルまたは $(C_4 \sim C$
 $_{10})$ －シクロアルキルから独立に選択され、 R^{15} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2$
 $-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim$

C_6 —アルキル) —および—C(O)NH—、—NHC(O)—、—N=N—から選択される]
]で示される基から構成される群から選択される基であり、

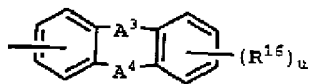
R^{13} は、(i) $(C_4 \sim C_{10})$ —ヘテロシクリル、(ii) ヘテロアリール、(iii) 非置換、または $(C_1 \sim C_6)$ —アルキルで置換された $(C_4 \sim C_{10})$ —シクロアルキルまたは(iv) 非置換、またはハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ —アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ —アルコキシ、ハロ— $(C_1 \sim C_3)$ —アルコキシ、ハロ— $(C_1 \sim C_3)$ —アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ —アルコキシフェニル、フェニル、フェニル— $(C_1 \sim C_3)$ —アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルコキシフェニル、フェニル— $(C_1 \sim C_3)$ —アルキニルおよび $(C_1 \sim C_6)$ —アルキルフェニルから独立に選択された置換基1個から5個で置換されたフェニルから構成される群から独立に選択される]

で示される基、

f) 非置換 $(C_4 \sim C_{10})$ —シクロアルキル、または(i) $(C_1 \sim C_6)$ —アルキル、(ii) $(C_1 \sim C_6)$ —アルコキシ、(iii) $(C_1 \sim C_6)$ —アルケニル、(iv) $(C_1 \sim C_6)$ —アルキニル、(v) $(C_4 \sim C_{10})$ —シクロアルキル、(vi) フェニル、(vii) フェニルチオ、(viii) ニトロ、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルカノイルオキシまたはカルボシクロアルコキシにより置換されたフェニルおよび(ix) 式: $-Z-R^{13}$ (式中、Zおよび R^{13} は前記と同義である) で示される基から構成される群から独立に選択される置換基1個またはそれ以上で置換された $(C_4 \sim C_{10})$ —シクロアルキルおよび

g) 式:

[化12]



[式中、

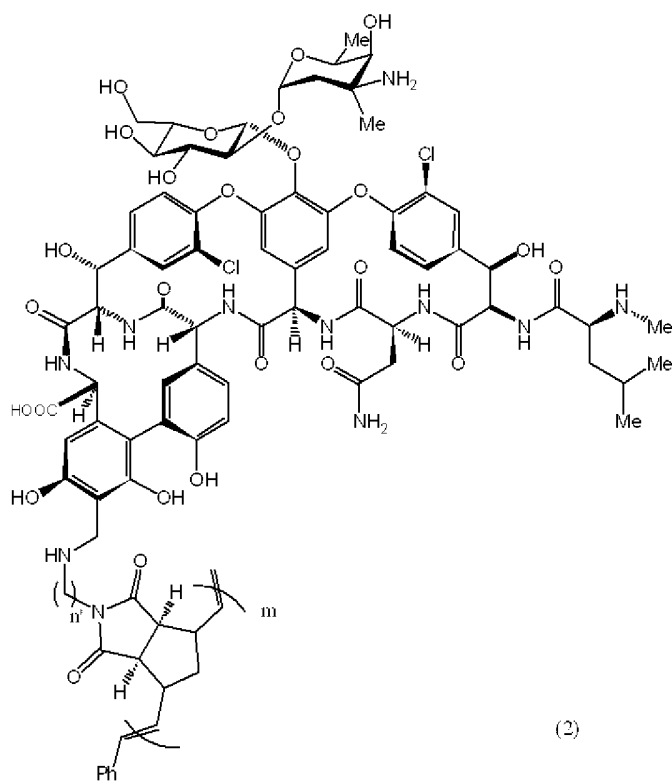
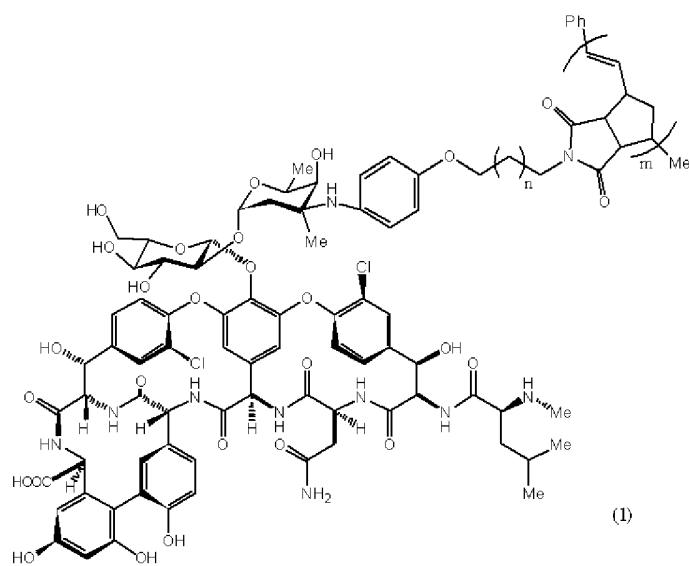
A^3 および A^4 は、(i) 結合、(ii) —O—、(iii) —S(O)t— (式中、tは0から2までである)、(iv) $-C(R^{17})_2-$ (式中、各 R^{17} 置換基は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルコキシから独立に選択されるか、または両 R^{17} 置換基を合わせてOである)、(v) $-N(R^{18})_2-$ (式中、各 R^{18} 置換基は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ —アルキニル、 $(C_4 \sim C_{10})$

ーシクロアルキル、フェニルか、またはニトロ、ハロまたは(C₁～C₆)ーアルカノイルオキシで置換されたフェニルから独立に選択されるか、または両R¹⁸置換基を合わせて(C₄～C₁₀)ーシクロアルキルである)から各々独立に選択され、R¹⁶は前記で定義したR¹²またはR¹³であり、uは0～4である]

で示される基から構成される群から選択される];

[0012] 式(1)および(2):

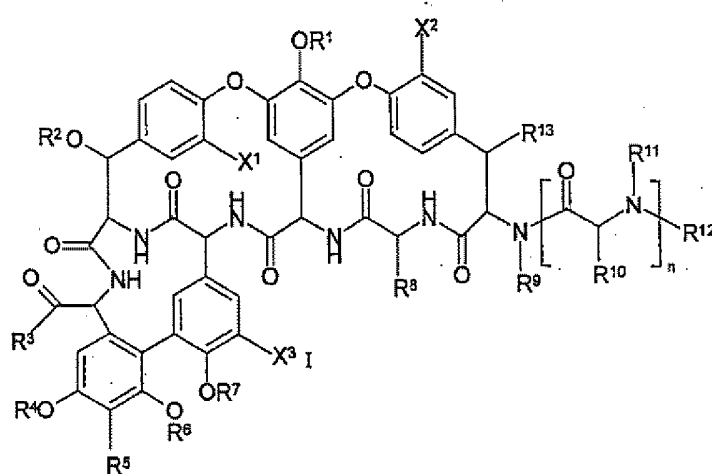
[化13]



[式中、 n は0から10までの整数、 n' は1から12までの整数、また m は2から60までの整数を表す]で示される化合物(特開2000-302687公報):あるいは

[0013] 式I:

[化14]



の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、立体異性体およびプロドラッグ（特開2002-533472公報）：

〔式中、

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式および $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ；または必要に応じて $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で置換されたサッカリド基からなる群から選択され；

R^2 は、水素、または必要に応じて $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で置換されたサッカリド基であり；

R^3 は、 $-OR^c$ または $-NR^cR^c$ であり；

R^4 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-C(O)R^d$ および必要に応じて $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で置換されたサッカリド基からなる群から選択され；

R^5 は、水素、ハロ、 $-CH(R^c)-NR^cR^c$ 、 $-CH(R^c)-NR^cR^e$ および $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ からなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-C(O)R^d$ および必要に応じて $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で置換されたサッカリド基からなる群から選択されるか、または R^5 お

よび R^6 は、それぞれが結合している原子と一緒に連結して、 $-NR^c-R^a-Y-R^b-$
(Z) で必要に応じて置換された複素環式環を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、
置換アルキニル、 $-R^a-Y-R^b-(Z)$ および $-C(O)R^d$ からなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、
置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シク
ロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群から選択され；

R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、
置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シク
ロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群から選択され；

R^{10} は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル
、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シ
クロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群から選択される
か、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素および窒素原子と一緒に結合して、
複素環式環を形成し；

R^{12} は、水素、アルキル、置換アルキルおよび $-C(O)OR^d$ からなる群から選択され
；

R^{13} は、水素または $-OR^{14}$ からなる群から選択され；

R^{14} は、水素、 $-C(O)R^d$ およびサッカリド基から選択され；

各 R^a は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニ
レンおよび置換アルキニレンからなる群から独立して選択され；

各 R^b は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニ
レンおよび置換アルキニレンからなる群から独立して選択され；

各 R^c は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニ
ル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換
シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式および $-C(O)R^d$ からなる群
から独立して選択され；

各 R^d は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群から独立して選択され;

R^e は、サッカリド基であり;

X^1 、 X^2 および X^3 は、水素またはクロロから独立して選択され;

各 Y は、酸素、硫黄、 $-S-S-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^cC(O)-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^cSO_2-$ 、 $-C(O)NR^c-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NR^c-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-P(O)(OR^c)O-$ 、 $-P(O)(OR^c)NR^c-$ 、 $-OP(O)(OR^c)O-$ 、 $-OP(O)(OR^c)NR^c-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-NR^cC(O)O-$ 、 $-NR^cC(O)NR^c-$ 、 $-OC(O)NR^c-$ および $-NR^cSO_2NR^c-$ からなる群から独立して選択され;

各 Z は、水素、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環式から独立して選択され;

n は、0、1または2であり;および

x は、1または2であり、ただし、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 のうち少なくとも1つは、式 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ の置換基を有し;さらに、ただし、

(i) Y が $-NR^c-$ であり、 R^c が1~4個の炭素原子のアルキルであり、 Z が水素であり、および R^b がアルキレンである場合、 R^b は少なくとも5個の炭素原子を含み;

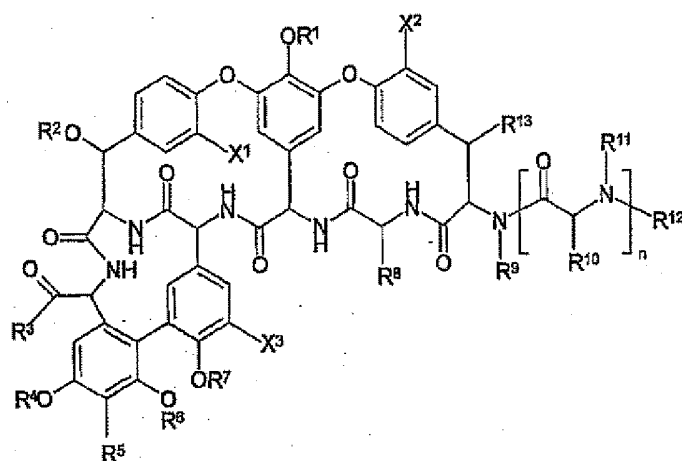
(ii) Y が $-C(O)NR^c-$ であり、 Z が水素であり、および R^b がアルキレンである場合、 R^b は少なくとも5個の炭素原子を含み;

(iii) Y が硫黄であり、 Z が水素であり、および R^b がアルキレンである場合、 R^b は少なくとも7個の炭素原子を含み;および

(iv) Y が酸素であり、 Z が水素であり、および R^b がアルキレンである場合、 R^b は少なくとも11個の炭素原子を含む];

[0014] 式I:

[化15]



(I)

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体またはプロドラッグ(特開2003-531869公報):

[式中、

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式および $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ からなる群より選択されるか;または R^1 は、 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 R^f 、 $-C(O)R^f$ もしくは $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で必要に応じて置換されたサッカリド基であり;

R^2 は、水素、または $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 R^f 、 $-C(O)R^f$ もしくは $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で必要に応じて置換されたサッカリド基であり;

R^3 は、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-NR^cR^e$ 、もしくは $-O-R^e$ であるか;または R^3 は、1以上のホスホノ基を含む窒素結合置換基、酸素結合置換基もしくは硫黄結合置換基であり;

R^4 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-C(O)R^d$ および $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 R^f 、 $-C(O)R^f$ もしくは $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で必要に応じて置換されたサッカリド基からなる群より選択され;

R^5 は、水素、ハロ、 $-CH(R^c)-NR^cR^c$ 、 $-CH(R^c)-NR^cR^e$ 、 $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-CH(R^c)-R_x$ 、 $-CH(R^c)-NR^c-R^a-C(=O)-R_x$ お

よび1以上のホスホノ基を含む置換基からなる群より選択され;

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ 、 $-C(O)R^d$ および $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で必要に応じて置換されたサッカリド基からなる群より選択されるか、または R^5 および R^6 は連結されて、これらが結合する原子と共に $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ で必要に応じて置換された複素環式環を形成し得;

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ および $-C(O)R^d$ からなる群より選択され;

R^8 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群より選択され;

R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群より選択され;

R^{10} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群より選択されるか;または R^8 および R^{10} は、連結されて $-Ar^1-O-Ar^2-$ を形成し、ここで、 Ar^1 および Ar^2 は、独立してアリーレンまたはヘテロアリーレンであり;

R^{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群より選択されるか、または R^{10} および R^{11} は連結されて、これらが結合する炭素原子および窒素原子と共に複素環式環を形成し;

R^{12} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(NH)R^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ および $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ からなる

る群より選択されるか、または R^{11} および R^{12} は連結されて、これらが結合する窒素原子と共に複素環式環を形成し;

R^{13} は、水素または $-OR^{14}$ からなる群より選択され;

R^{14} は、水素、 $-C(O)R^d$ およびサッカリド基から選択され;

各 R^a は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレンおよび置換アルキニレンからなる群から独立して選択され;

各 R^b は、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレンおよび置換アルキニレンからなる群より独立して選択され、但し、 R^b は、Zが水素である場合には共有結合ではなく;

各 R^c は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式および $-C(O)R^d$ からなる群より独立して選択され;

各 R^d は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群より独立して選択され;

R^e は、サッカリド基であり;

各 R^f は、独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式であり;

R^x は、N結合アミノサッカリドまたはN結合複素環式であり、 X^1 、 X^2 および X^3 は、水素または塩素から独立して選択され;

各Yは、酸素、硫黄、 $-S-S-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^cC(O)-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^cSO_2-$ 、 $-C(O)NR^c-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NR^c-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-P(O)(OR^c)O-$ 、 $-P(O)(OR^c)NR^c-$ 、 $-OP(O)(OR^c)O-$ 、 $-OP(O)(OR^c)NR^c-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-NR^cC(O)O-$ 、 $NR^cC(O)NR^c-$ 、 $-OC(O)NR^c-$ 、 $-C(=O)-$ および $-NR^cSO_2NR^c-$ からなる群より独

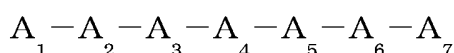
立して選択され;

各Zは、水素、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環式から独立して選択され;

nは、0、1または2であり;および

xは、1または2である];

[0015] 式:



で示されるグリコペプチド(特開2002-520422公報):

[式中、

各ダッシュは、共有結合を表し;

A₁基は、修飾または非修飾α-アミノ酸残基、アルキル、アリール、アラルキル、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロ環、ヘテロ環-カルボニル、ヘテロ環-アルキル、ヘテロ環-アルキル-カルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、グアニジニル、カルバモイルまたはキサントイルを含み;

A₂~A₇基のそれぞれは、修飾または非修飾α-アミノ酸残基を含み、ここで(i) A₁基は、A₂基上のアミノ基に結合し、(ii) A₂、A₄およびA₆基のそれぞれは、芳香族側鎖を有し、この芳香族側鎖は、2つ以上の共有結合により共に架橋しており、および(iii) A₇基は、末端カルボキシル、エステル、アミドまたはN-置換アミド基を有し;および

A₁~A₇基の1つ以上は、グリコシド結合を介して、それぞれ1つ以上の糖残基を有する1つ以上のグリコシド基に結合しており、ここで、少なくとも1つの該糖残基は、式: YXR、N⁺(R₁)=CR₂R₃、N=PR₁R₂R₃、N⁺R₁R₂R₃またはP⁺R₁R₂R₃の1つ以上の置換基を有するように修飾された二糖である:

[式中、

Y基は、単結合、O、NR₁またはSであり;

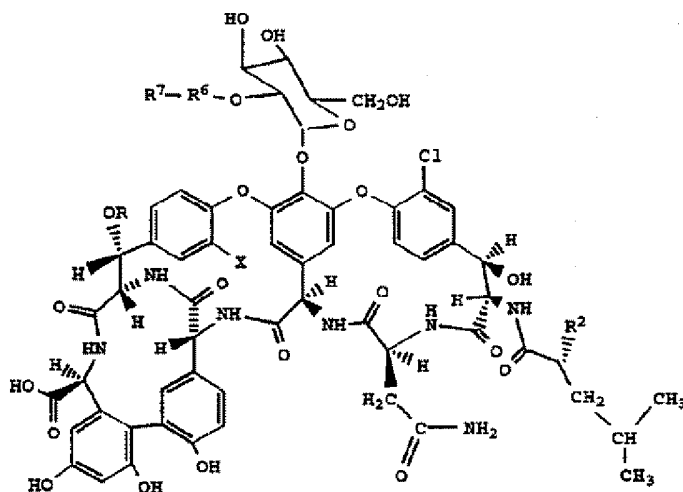
X基は、O、NR₁、S、SO₂、C(O)O、C(O)S、C(S)O、C(S)S、C(NR₁)O、C(O)NR₁またはハロ(この場合、YおよびRは存在しない)であり;および

R、R₁、R₂およびR₃は、独立して、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルカノ

イル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロ環、ヘテロ環－カルボニル、ヘテロ環－アルキル、ヘテロ環－アルキル－カルボニル、アルキルスルホニルまたはアリアルスルホニル;および任意のその薬学的に許容しうる塩である(ただし、式:YXRの少なくとも1つの置換基は、ヒドロキシルではなく;XおよびYは、両方ともOではなく;XおよびYは、それぞれ、SおよびO、またはOおよびSではなく;および2つ以上の該置換基が存在するならば、これらは同一であっても異なってもよい)が;ただし、 A_4 が、N-置換アミノヘキソース残基を有するグルコース残基を有する二糖に結合しているとき、該グルコース残基は、少なくとも1つの該置換基:YXR、 $N^+(R_1)=CR_2R_3$ 、 $N=PR_1R_2R_3$ 、 $N^+R_1R_2R_3$ または $P^+R_1R_2R_3$ を有するように修飾されている]];

[0016] 式:

[化16]



の化合物、またはその塩(特開平11-502534公報):

[式中、

Xは水素またはクロロであり;

Rは4-エピ-バンコサミニルまたは式 $-R^a-R^{7a}$ で表される基、ただし R^a は4-エピ-バンコサミニルであり、 R^{7a} はあとで定義されるもので R^a のアミノ基に結合するものである;

R^2 は $-NHCH_3$ または $-N(CH_3)R^{7b}$ であり、ここに R^{7b} はあとで定義されるものである;

R^6 は4-エピ-バンコサミニルであり;

R^7 は下に定義するもので R^6 のアミノ基に結合しており;および

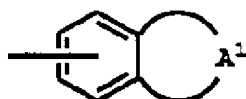
R^7 、 R^{7a} および R^{7b} はおのおの独立して水素、 C_{2-16} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、(C_{1-12} アルキル)– R^8 、(C_{1-12} アルキル)–ハロ、(C_{2-6} アルケニル)– R^8 、(C_{2-6} アルキニル)– R^8 および(C_{1-12} アルキル)–O– R^8 から選ばれ、ただし R^7 、 R^{7a} および R^{7b} は全てが水素ではないものとし、 R^8 は以下から成る群から選ばれたものである:

a) 置換されてないか、または次のものから成る群から独立に選ばれた1つ若しくはそれ以上の置換基で置換された多環状アリール基、(i)ヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)ニトロ、(iv) C_{1-6} アルキル、(v) C_{1-6} アルケニル、(vi) C_{1-6} アルキニル、(vii) C_{1-6} アルコキシ、(viii)ハロ–(C_{1-6} アルキル)、(ix)ハロ–(C_{1-6} アルコキシ)、(x)カルボ–(C_{1-6} アルコキシ)、(xi)カルボベンジルオキシ、(xii) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されたカルボベンジルオキシ、(xiii)式–S(O) n' – R^9 で表される基、ここに n' は0~2であり、 R^9 は C_{1-6} アルキル、フェニルまたは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、若しくはニトロで置換されたフェニルおよび(xiv)式–C(O)N(R^{10})₂で表される基、ここに各々の R^{10} は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニルまたは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、若しくはニトロで置換されたフェニル;

b) 無置換の、または次のものから成る基から独立して選択された1つ若しくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロアリール基(i)ハロゲン、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) C_{1-6} アルコキシ、(iv)ハロ–(C_{1-6} アルキル)、(v)ハロ–(C_{1-6} アルコキシ)、(vi)フェニル、(vii)チオフェニル、(viii)ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、またはニトロで置換されたフェニル、(ix)カルボ–(C_{1-6} アルコキシ)、(x)カルボベンジルオキシ、(xi) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されたカルボベンジルオキシ、(xii)上で定義された式–S(O) n' – R^9 で表される基、(xiii)上で定義された式–C(O)N(R^{10})₂で表される基および(xiv)チエニル;

c) 次の式で表される基

[化17]



ただし A^1 は $-\text{OC}(A^2)_2\text{C}(A^2)_2\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(A^2)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(A^2)_2\text{O}-$ または $-\text{C}(A^2)_2\text{C}(A^2)_2\text{C}(A^2)_2\text{C}(A^2)_2-$ であり、各 A^2 置換基は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{4-10} シクロアルキルから成る群から選ばれたものである；

d) 次の式で表される基

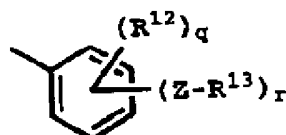
[化18]



ただし p は1～5であり；および R^{11} は次のものから成る群から独立に選ばれる(i) 水素、(ii) ニトロ、(iii) ヒドロキシ、(iv) ハロゲン(v) C_{1-8} アルキル、(vi) C_{1-8} アルコキシ、(vii) C_{9-12} アルキル、(viii) C_{2-9} アルキニル、(ix) C_{9-12} アルコキシ、(x) C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロー- C_{1-3} アルコキシまたは C_{1-4} アルキルチオで置換された C_{1-3} アルコキシ、(xi) C_{2-5} アルケニルオキシ、(xii) C_{1-13} アルキニルオキシ、(xiii) ハロー- C_{1-6} アルキル、(xiv) ハロー- C_{1-6} アルコキシ、(xv) C_{2-6} アルキルチオ、(xvi) C_{2-10} アルカノイルオキシ、(xvii) カルボキシ- (C_{2-4} アルケニル)、(xviii) C_{1-3} アルキルスルフォニルオキシ、(xix) カルボキシ- (C_{1-3} アルキル)、(xx) $\text{N}-[\text{ジ}(\text{C}_{1-3}$ アルキル)アミノ- (C_{1-3} アルコキシ)、(xxi) シアノー- (C_{1-6} アルコキシ)および(xxii) ジフェニル- (C_{1-6} アルキル)、ただし R^{11} が C_{1-9} アルキル、 C_{1-8} アルコキシまたはハロゲンの場合は、 p は2またはそれ以上でなければならない、または R^7 が C_{1-3} アルキル- R^8 の場合は、 R^{11} は水素、 C_{1-9} アルキル、 C_{1-8} アルコキシまたはハロゲンではない；

e) 次の式で表される基

[化19]



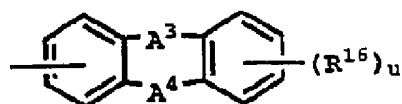
ただし q は0～4であり； R^{12} は次のものから成る群から独立に選ばれたものであり、(i) ハロゲン、(ii) ニトロ、(iii) C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシ、(v) ハロー- (C_{1-6} アルキル)、(vi) ハロー- (C_{1-6} アルコキシ)、(vii) ヒドロキシおよび(viii) C_{1-6} チオアルキル； r は1～5であり、ただし q と r の和は5より大きくはなく； Z は次のものから成る群から選ば

れたものであり、(i) 単結合、(ii) 無置換の、またはヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} アルコキシで置換された2価の C_{1-6} アルキル、(iii) 2価の C_{2-6} アルケニル、(iv) 2価の C_{2-6} アルキニル、または(v) 式 $-(C(R^{14})_2)_sR^{15}$ —または $-R^{15}(C(R^{14})_2)_s-$ で表される基、ただしsは0~6であり、各々の R^{14} 置換基は独立して水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{4-10} シクロアルキルから選ばれ、および R^{15} は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)—、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ および $-N=N-$ から選ばれ; および R^{13} は以下のものから成る群から独立に選ばれたものである: (i) C_{4-10} ヘテロ環、(ii) ヘテロアリール、(iii) 無置換の、または C_{1-6} アルキルで置換された C_{4-10} シクロアルキルおよび(iv) 無置換の、または次から独立に選ばれた1~5個の置換基で置換されたフェニル: ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ- C_{1-3} アルコキシ、ハロ- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシフェニル、フェニル、フェニル- $(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{1-6} アルコキシフェニル、フェニル- $(C_{1-3}$ アルキニル) および C_{1-6} アルキルフェニル;

f) 無置換の、または次から成る群から独立に選ばれた1つまたはそれ以上で置換された C_{4-10} シクロアルキル: (i) C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-6} アルコキシ、(iii) C_{1-6} アルケニル、(iv) C_{1-6} アルキニル、(v) C_{4-10} シクロアルキル、(vi) フェニル、(vii) フェニルチオ、(viii) ニトロ、ハロ、 C_{1-6} アルカノイルオキシまたはカルボシクロアルコキシで置換されたフェニルおよび(ix) 式 $-ZR^{13}$ で表される基、ただしZおよび R^{13} は上記のとおり; および

g) 次の式

[化20]



で表される基、ただし A^3 および A^4 は各々独立して次から選ばれる: (i) 結合、(ii) $-O-$ 、(iii) $-S(O)_t-$ 、ここでtは0~2、(iv) $-C(R^{17})_2-$ 、ここで R^{17} は各々独立して水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれるか、または両方の R^{17} 置換基が合体してOとなる、(v) $-N(R^{18})_2-$ 、ただし R^{18} は各々独立して水素、

C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{4-10} シクロアルキル、フェニル、並びにニトロ、ハロ、若しくは C_{1-6} アルカノイルオキシで置換されたフェニル、または両方の R^{18} 置換基が合体して C_{4-10} シクロアルキルとなる; R^{16} は上で定義した R^{12} または R^{13} であり;およびuは0~4であり、ただし同一化合物においてRが4-エピ-バンコサミニルで R^2 が $-NH(CH_3)_3$ である化合物を除く]。

[0017] グリコペプチド抗生物質のより具体的な例として例えば、バンコマイシン、テイコプラニン、リストマイシン、リストセチン、アクタプラニン、アクチノイジン(Actinoidin)、アルダシン、アボパルシン、アズレオマイシン(Azureomycin)、バルヒマイシン(Balhimycin)、クロロオリエンチシン(Chloroorienticin)、クロロポリスポリン(Chloropolysporin)、デカプラニン(Decaplanin)、N-デメチルバンコマシニン(demethylvancomycin)、エレモマイシン(Eremomycin)、ガラカルジン(Galacardin)、ヘルベカルジン(Helvecardin)、イズペプチン(Izupeptin)、キブデリン(Kibdelin)、マンノペプチン(Mannopeptin)、オリエンチシン(Orienticin)、パルボジシン(Parvodicin)、シンモニシン(Synmonicin)、などが挙げられる。

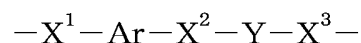
[0018] 糖部分とは、モノサッカリドまたはポリサッカリド(例:ジサッカリド)部分を意味し、アミノ糖、アミノ糖を含む糖鎖、またはそれ以外の糖もしくは糖鎖の部分を包含する。好ましくは、アミノ糖部分またはアミノ糖を含む糖鎖(好ましくはジサッカリド)部分を意味する。例えば、バンコマイシンの場合には、フェノール部分に付加したジサッカリド部分、即ち α -L-バンコサミニル- β -D-グルコピラノース部分を意味するが、 α -L-バンコサミニル部分のみを指す場合もある。代表的な糖部分として例えば、D-グルコース、D-マンノース、D-キシロース、D-ガラクトース、バンコサミン、3-デスメチルバンコサミン、3-エピ-バンコサミン、4-エピ-バンコサミン、アコサミン、アクチノサミン、ダウノサミン、3-エピ-ダウノサミン、リストサミン、N-メチル-D-グルカミン、D-グルクロン酸、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン、シアル酸、2-O-(α -L-バンコサミニル)- β -D-グルコピラノース、2-O-(3-デスメチル- α -L-バンコサミニル)- β -D-グルコピラノース、スクロース、ラクトース、またはマルトース)が挙げられる。

[0019] 「Sac-NH」部分は、グリコペプチド抗生物質誘導体において公知のアミノ糖部分

またはアミノ糖を含む糖鎖部分を意味する。「アミノ糖部分」とは、アミノ基または置換アミノ基を有するモノサッカリド基を表す。代表的なアミノ糖部分には、L-バンコサミニル、3-デスメチル-バンコサミニル、3-エピ-バンコサミニル、4-エピ-バンコサミニル、4-ケト-バンコサミニル、アコサミニエル、アクチノサミニル、ダウノサミニル、3-エピ-ダウノサミニル、リストサミニル、N-メチル-D-グルカミニル、N-アセチル-D-グルコサミル、またはN-アシル-D-グルコサミルなどが挙げられる。アクチノサミニル、アコサミニエル、4-エピ-バンコサミニル、4-ケト-バンコサミニル、リストサミニル、またはバンコサミニルが好ましい。またアミノ糖を含む糖鎖部分としては、 α -L-バンコサミニル- β -D-グルコピラノース、3-デスメチル- α -L-バンコサミニル- β -D-グルコピラノースなどが例示される。

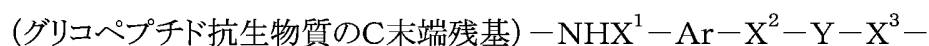
[0020] 以上、要するに「(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)-(Sac-NH)」は、アミノ糖部分を末端に有するグリコペプチド抗生物質である。

従って、本発明のグリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体は、アミノ糖を末端に有する公知のグリコペプチド抗生物質のそのアミノ基に、式：



で示される連結部分が結合している抗生物質モノマー部分であって、3環性縮合環の外側の2つの環(上記式におけるVおよびW環)を各々独立して包含するものが、Z₁およびZ₂を介して互いに結合して構成される。本発明ダイマーの特徴は、3環性縮合環を含む点にある。

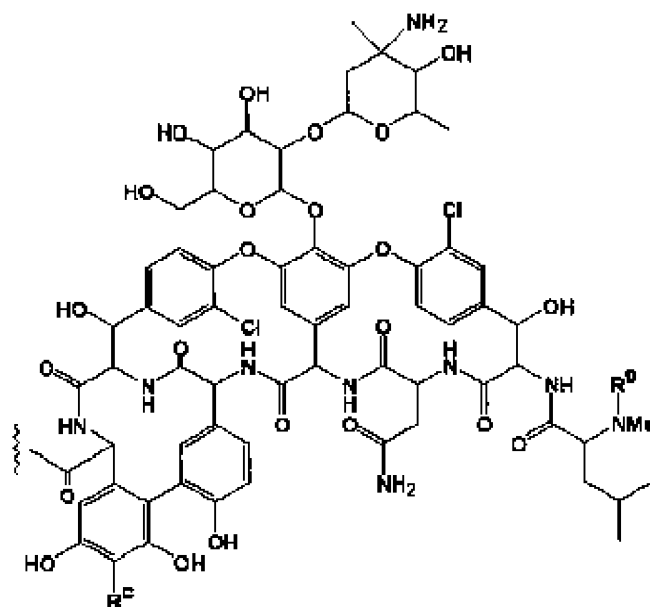
本発明はさらに、下式



で示される抗生物質モノマー部分がそれぞれ独立して選択され、上記と同様に3環性縮合環を介して結合した二量体をも包含する。この場合、X¹としては、単結合、アルキレン、アルケニレンが好ましい。

グリコペプチド抗生物質のC末端残基としては、好ましくは式：

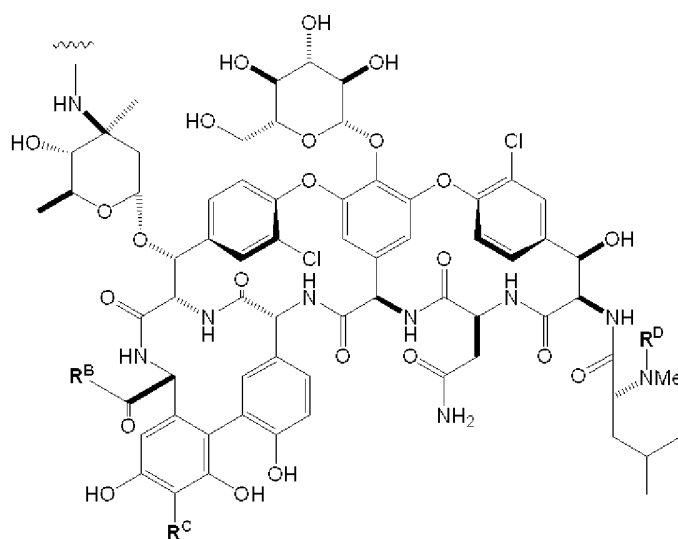
[化21]



で示される。また上記式においてN末端部分(−NHCO−CH(NMeR^D)CH₂CH(Me)₂)が脱ロイシン化されて−NH₂に変換されている化合物および該アミノ基がアシル化された化合物も本発明の範囲内である。

さらに本発明は、A¹およびA²はそれぞれ独立して、式：(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)−(Sac−NH)−X¹−Ar−X²−Y−X³−で示され、(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)−(Sac−NH)−が式：

[化22]



で示される基である化合物およびさらにN末端部分(−NHCO−CH(NMeR^D)CH

$\text{CH}(\text{Me})_2$ が脱ロイシン化されて $-\text{NH}_2$ に変換されている化合物および該アミノ基がアシル化された化合物も提供する。該アミノ基のアシル化とは、例えば、 $-\text{NHCO}$ R (Rは置換されていてもよいアルキル等(置換基の例:アミノ基、ヘテロ環))に変換されることを包含する。

[0021] 「低級アルキル」は、炭素数1～6個の直鎖状または分枝状の飽和炭化水素鎖のモノラジカルを意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

[0022] Z^1 、 Z^2 、 X^1 、 X^2 および X^3 の定義における「連結基」とは、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基からなる連結基を意味し、例えば $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^1\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^1\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}-$ 、 $-\text{OSO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ 等を意味する。

[0023] 3環性縮合環の中央の環を形成する Z^1 および Z^2 は特に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $=\text{N}-$ 、等が好ましい。

[0024] 「アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状または分枝状の飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～4個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンが挙げられる。好ましくはメチレンである。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状の不飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味し、例えば、ビニレン、プロペニレンまたはブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレンまたはプロペニレンが挙げられる。

[0025] 「置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン」とは、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有するアルキレンまたはアルケニレンを表し、ここに、置換基は以下からなる群から選択される:置換されていてもよいアルキル(例えば、メチ

ル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル(例:カルバモイルメチル)、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル(例:ジメチルカルバモイルエチル)、ヒドロキシアルキル、ヘテロサイクルアルキル(例:モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル)、アルコキシカルボニルアルキル(例:エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル)、モノまたはジアルキルアミノアルキル(例:ジメチルアミノエチル)等)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、i-プロポキシエチル等)、アシル(例えば、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピロニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル(例:メトキシエチルカルボニル)、アルキルカルバモイルアルキルカルボニル(例:メチルカルバモイルエチルカルボニル)、アルコキシカルボニルアセチル等)、置換されていてもよいアリールカルボニル(例えば、ベンゾイル、トルオイル等))、置換されていてもよいアラールキル(例えば、ベンジル、4-F-ベンジル等)、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル等)、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル等)、アルキルで置換されていてもよいアリール(例えば、4-メチルフェニル等)、アルキルアミノスルホニル(例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、アルキルアミノカルボニル(例えば、ジメチルアミノカルボニル等)、アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニル等)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、置換されていてもよいスルファモイル(例えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等)、アルキルカルボニルアミノ(例:メチルカルボニルアミノ)、ヘテロサイクル(例:モルホリノ、テトラヒドロピラニル)、置換されていてもよいアミノ(例:モノまたはジアルキルアミノ(例:ジメチルアミノ)、ホルミルアミノ)。

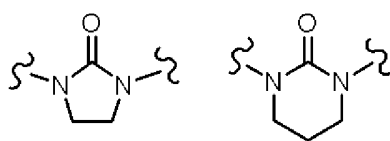
[0026] 従って、「同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在しているもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン」とは、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^1-$ （ここに、 R^1 は水素または低級アルキル）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択される同一もしくは異なるヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在しているもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレンを意味する。ここで「介在」とは、ヘテロ原子基がアルキレンまたはアルケニレンを構成する炭素原子間に存在する場合および、該炭素原子とAr、Y、V環またはW環の間に存在する場合のいずれをも意味する。例えば、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $CH_2-N=CH-$ 、 $-CH_2-O-CH=N-CH_2-$ や $-O-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-O-$ 、 $-CH=CH-O-CH_2-$ 、 $CH_2-NH-CH=CH-$ 、 $-O-CH=CH-O-$ などが例示される。

X^1 は好ましくは、C1～C3アルキレンである。

X^2 は好ましくは、単結合、OまたはNHが介在しているもよいC1～C3アルキレンである。

Yは好ましくは、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NMeCO-$ 、 $-CONMe-$ または以下の基である。

[化23]



Q1

Q2

X^3 は好ましくは、単結合、C1～C3アルキレン、OまたはNHである。

[0027] VおよびW環ならびにArの定義における「不飽和結合を有しているもよい炭素環」とは、炭素数3～10のシクロアルキル、炭素数3～10のシクロアルケニルまたはアリールを意味する。

「シクロアルキル」は例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6

のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は例えば、シクロプロペニル(例えば、1-シクロプロペニル)、シクロブテニル(例えば、1-シクロブテニル)、シクロペンテニル(例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「アリール」は単環芳香族炭化水素基(フェニル)および多環芳香族炭化水素基(例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニルまたはナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)が挙げられる。

[0028] VおよびW環ならびにArの定義における「不飽和結合を有していてもよいヘテロ環」とは、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールを意味する。

「ヘテロサイクル」とは、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基および縮合芳香族複素環式基を意味する。単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任

意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノ

ル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)またはフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

[0029] VおよびW環ならびにArの定義における「不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環」の置換されていてもよい置換基としては、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、アラルキル、アラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバモイルオキシ、ヘテロ環基(ヘテロサイクルまたはヘテロアリール)、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環低級アルキル、ヘテロ環低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、アリールカルバモイルオキシ、 SCO_2R 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{OR}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{SR}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{OR}$ 、 $\text{SC}(=\text{O})\text{SR}$ 、 $\text{SC}(=\text{S})\text{SR}$ 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $\text{SC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{SC}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{NHR}$ 、 $\text{SC}(=\text{O})\text{NHR}$ 、 $\text{SC}(=\text{S})\text{NHR}$ 、 OSO_2NHR 、 OSO_2NHPh 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 、 $\text{SC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $\text{SC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NHR}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_2$ (Rは低級アルキル)が例示される。上記置換されていてもよいアミノとしては、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルカルバモイルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{OR}$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{SR}$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$ (Rは低級アルキル)が例示される。

上記置換基は、より具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ビニル、アリル、プロパルギル、OH、メキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ、ビニルオキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシ、ベンジルオキシ、2,3,4-ピコリルオキシ、フルフリルオキシ、チオフエンメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、トリアゾリルメチルオキシ、チアゾリルメチルオキシ、オキサゾリルメチルオキシ、イソオキサゾリルメチルオキシ、フェニルエチルオキシ、2,3,4-ピリジルエチルオキシ、フリルエチルオキシ、チオフエンエチルオキシ、イミダゾリルエチルオキシ、ピラゾリルエチルオキシ、トリアゾリルエチルオキシ、チアゾリルエチルオキシ、オキサゾリルエチルオキシ、イソオキサゾリルエチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルメチルオキシ、[1,3]ジオキソラン-2-イルメチルオキシ、 OCO_2Me 、 NHCO_2Me 、 OCONHMe 、 NHCONHMe 、 NHCOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 OCONHPh 、 SCO_2Me 、 OC(=S)OMe 、 OC(=O)SMe 、 C(=S)OMe 、 SC(=O)SMe 、 SC(=S)SMe 、 NHC(=O)SMe 、 NHC(=S)OMe 、 NHC(=S)SMe 、 OC(=S)NH_2 、 SC(=O)NH_2 、 SC(=S)NH_2 、 OC(=S)NHMe 、 SC(=O)NHMe 、 SC(=S)NHMe 、 OSO_2NHMe 、 OSO_2NHPh 、 OC(=S)NMe_2 、 SC(=O)NMe_2 、 SC(=S)NMe_2 、 NHC(=S)Me 、 C(=S)NH_2 、 C(=S)NHMe 、 C(=S)NMe_2 、 NO_2 、 NH_2 、 NHMe 、 NMe_2 、 NHEt 、 NEt_2 、 $\text{NH(CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$ 、ピペラジニル、ピペリジニル、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、CN等である。

これらの置換基は、各環上に、好ましくは1～3個置換し得る。

[0030] VおよびW環ならびにArの定義における「不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環」の上記置換基のなかで、好ましい置換基は、低級アルキル、ニトロ、アラールキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、およびヘテロ環基である。

「アラールキルオキシ」とは、上記「アリール」が置換した上記「アルキル」が酸素原子

に置換している基を意味し、例えば、ベンジルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、フェネチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

「低級アルコキシ」とは、上記「低級アルキル」が酸素原子に置換している基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アリールオキシ」とは、上記「アリール」が酸素原子に置換している基を意味する。

[0031] 「置換されていてもよいアミノ」は、置換または非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換または非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル（例：カルバモイルメチル）、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル（例：ジメチルカルバモイルエチル）、ヒドロキシアルキル、ヘテロサイクルアルキル（例：モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル）、アルコキシカルボニルアルキル（例：エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル）、モノまたはジアルキルアミノアルキル（例：ジメチルアミノエチル）等）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、*i*-プロポキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピロニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル（例：メトキシエチルカルボニル）、アルキルカルバモイルアルキルカルボニル（例：メチルカルバモイルエチルカルボニル）、アルコキシカルボニルアセチル等）、置換されていてもよいアリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、トルオイル等）、置換されていてもよいアラールキル（例えば、ベンジル、4-F-ベンジル等）、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチル

スルホニル等)、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル等)、アルキルで置換されていてもよいアリール(例えば、4-メチルフェニル等)、アルキルアミノスルホニル(例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、アルキルアミノカルボニル(例えば、ジメチルアミノカルボニル等)、アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニル等)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、置換されていてもよいスルファモイル(例えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等)、アルキルカルボニルアミノ(例:メチルカルボニルアミノ)、ヘテロサイクル(例:モルホリノ、テトラヒドロピラニル)、置換されていてもよいアミノ(例:モノまたはジアルキルアミノ(例:ジメチルアミノ)、ホルミルアミノ)等が挙げられる。上記置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

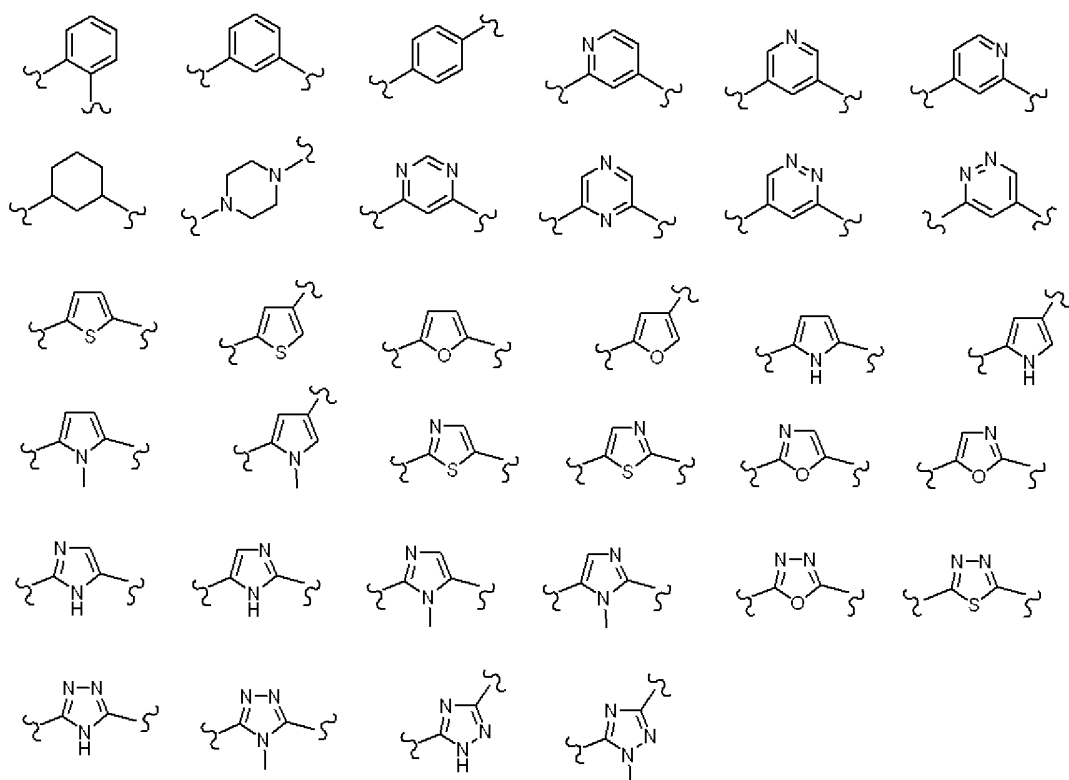
「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ基は、アルキレン(例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン)等で置換され、アミノ基の窒素原子と共に、O、S原子を含有してもよい環を形成していてもよい。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクル(、好ましくは5～7員環であり、また好ましくは飽和である)を形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子はオキソで置換されていてもよい。例えば、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、チアジナン-2-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピロリジノ、1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

VおよびWは、好ましくはそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリールまたは、置換されていてもよくかつ環内に2重結合を2本有する炭素環である。

Arは、好ましくは以下に示す環である。特に好ましくはフェニレンである。また別の好ましい態様において、Arは単結合である。

[化24]



Z^1 および Z^2 は好ましくは、それぞれ独立して $-O-$ または $-N=$ である。特に好ましくは $(Z^1, Z^2) = (-O-, -N=)$ 、 $(-N=, -O-)$ である。

[0032] A^1 および A^2 における式： $-X^1-Ar-X^2-Y-X^3-$ で示される基の好ましい態様を以下に示す。

- (1) $-CH_2-Ph-CONR-$
- (2) $-CH_2-Ph-NRCO-$
- (3) $-CH_2-Ph-CH_2-CONR-$
- (4) $-CH_2-Ph-CH_2-NRCO-$
- (5) $-CH_2-Ph-X-CONR-$
- (6) $-CH_2-Ph-X-NRCO-$
- (7) $-CH_2-Ph-Q-$
- (8) $-CH_2-Het-CONR-$
- (9) $-CH_2-Het-NRCO-$
- (10) $-CH_2-Ph-CONR-CH_2-$
- (11) $-CH_2-Ph-NRCO-CH_2-$

- (12) $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CONR}-\text{CH}_2-$
 (13) $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NRCO}-\text{CH}_2-$
 (14) $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{X}-\text{CONR}-\text{CH}_2-$
 (15) $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{X}-\text{NRCO}-\text{CH}_2-$
 (16) $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{Q}-\text{CH}_2-$
 (17) $-\text{CH}_2-\text{Het}-\text{CONR}-\text{CH}_2-$
 (18) $-\text{CH}_2-\text{Het}-\text{NRCO}-\text{CH}_2-$
 (19) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{CONR}-$
 (20) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{NRCO}-$
 (21) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CONR}-$
 (22) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NRCO}-$
 (23) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{X}-\text{CONR}-$
 (24) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{X}-\text{NRCO}-$
 (25) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-\text{Q}-$
 (26) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}-\text{CONR}-$
 (27) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}-\text{NRCO}-$

[上記式中、Ph=フェニル; R=水素または低級アルキル; X=OまたはNH; Qは前記のQ1またはQ2を示す; Hetは、芳香族ヘテロ環(好ましくは5または6員); mは2または3]

[0033] R^{B} 、 R^{C} 、 R^{D} における化学修飾としては、例えば特開2001-163898号に記載の置換基が挙げられる。具体的には以下に例示される。

R^{B} は、以下の(2-1)～(2-7)からなる群から選択される:

(2-1) ヒドロキシ:

(2-2) 置換基を有していてもよいモノまたはジアルキルアミノ(ただし、(2-4)を除く)であり、ここに2つのアルキルは結合して環を形成してもよく、該置換基は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、ヒドロキシ、グアニジノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、シアノで置換されていてもよいカルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル、モノまたはジアリールカルバモイル、アリー

ル、アルキルアミドもしくはアリアルアミド、アルキルウレアもしくはアリアルウレア、 $-(C=O)N^--N^+(R^X)_3$ 、 $-N^+(R^X)_2(CH_2)_{2m}COOR^Y$ 、 $-N^+(R^X)_2(CH_2)_{2m}N^+(R^X)_3$ 、 $-SO_2-OR^Y$ (ここで、 m は1~3であり、 R^X は、C1~C3アルキルであり、そして R^Y は、水素またはC1~C3アルキルである)、もしくは $-P=O(OR^Y)_2$ (ここで、 R^Y は、水素もしくはC1~C3アルキルである)、またはその組み合わせであり、ここで、該置換基中のアルキルはさらに、アルキルオキシカルボニルもしくはアリアルオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよく、また該置換基中のアリアル環はさらに、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アミノで置換されていてもよいアルキル、もしくはアシル化されていてもよいヒドロキシアルキルまたはチオアルキル、またはその組み合わせで置換され得る;

(2-3) アミノまたはヒドロキシで置換されていてもよいシクロアルキルアミノ;

(2-4) 二置換メチルアミノ $-NHCHR^6R^7$ であり、ここで、 R^6 は、カルボキシ、置換基を有していてもよいアルキルオキシカルボニル、カルバモイル、もしくは置換基を有していてもよいモノアルキルカルバモイル、もしくは置換基を有していてもよいシクロアルキルカルバモイルから選択され、ここで、該置換基は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、カルボキシ、ヒドロキシ、 $-(C=O)N^--N^+(R^X)_3$ 、 $-(CH_2)_{2m}COOR^X$ (ここで、 m は、1~3であり、 R^X は、C1~C3アルキルである)で置換されていてもよいアリアル、 $-N^+(R^X)_2(CH_2)_{2m}COOR^Y$ (ここで、 R^Y は、水素またはC1~C3アルキルである)、もしくは $-N^+(R^X)_2(CH_2)_{2m}N^+(R^X)_3$ 、またはその組み合わせであり、 R^7 は、C1~C3アルキルで窒素が置換されていてもよいインドールもしくはチオインドール、またはイミダゾリルである;

(2-5) トリペプチド $R-A^1-A^2-A^3-$: ここで、 A^1 、 A^2 、および A^3 はそれぞれ任意のアミノ酸単位であり、 R は、該トリペプチドのカルボキシ末端の、ヒドロキシ、アミノもしくは置換基を有していてもよいモノまたはジアルキルアミノを表し、該置換基は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、グアニジノ、もしくはアリアルである;

(2-6) 置換基を有していてもよいヒドラジノまたはヒドロキサム酸であり、該置換基は、アルキル、もしくはさらにアルキルで置換されていてもよいアリアルアルキルである;

および

(2-7)置換基を有していてもよいアルコキシであり、該置換基は、さらにニトロ、ヒドロキسام酸、もしくはアルキルで置換されていてもよいアリアルカルボニルである；

ただし、(2-2)～(2-7)において、存在するアリアル環はヘテロ原子を含むことができ、そして存在する炭素-炭素一重結合は、ヘテロ原子で、または-O(P=O)(OR^F)O-（ここで、R^Fは、水素、アルキルオキシカルボニルまたはアリアルオキシカルボニルである）、およびイミノから選択されるヘテロ基で中断されていることがある。

R^Bは好ましくは、-OH、-NHR⁵、または-NR⁵R⁶（ここに、R⁵およびR⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、糖残基、または置換されていてもよい複素環基（ヘテロサイクルまたはヘテロアリアル））である。

置換されていてもよいアルキルの置換基としては、好ましくは、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、トリアルキルアミン、アミノ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、SO₃H、PO₃H₂、置換されていてもよいカルバモイル、4級アンモニウム基、置換されていてもよい複素環基（ヘテロサイクルまたはヘテロアリアル）、置換されていてもよい複素環チオ、グアニジノが例示される。

[0034] R^Cは、以下の(3-1)～(3-4)からなる群から選択される：

(3-1)水素；

(3-2)アルキル、シクロアルキルまたはアルキレンで置換されていてもよいアミノメチルであり、該アルキル、シクロアルキルおよびアルキレンはそれぞれ置換基を有していてもよく、該置換基は、アルキルオキシカルボニルまたはアリアルオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルで置換されていてもよいアリアル、ヒドロキシ、グアニジノ、-O-(P=O)(OH)₂、カルボキシ、-N⁺(R^X)₂(CH₂)_mN⁺(R^X)₃、もしくは-(C=O)-N⁻-N⁺(R^X)₃（ここで、mは1～3であり、R^Xは、C1～C3アルキルである）、またはその組み合わせであって、ここで、該モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ置換基中のアルキルは、さらにアミノで置換されていることがある；

(3-3)置換基を有していてもよいアルキニルであり、該置換基は、アルキルオキシカルボニルまたはアリアルオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ、またはアリ

ールである;および

(3-4)ハロゲン;

ただし、(3-2)および(3-3)において、存在するアリール環はヘテロ原子を含むことができ、そして存在する炭素-炭素一重結合は、ヘテロ原子で、または-O(P=O)(OR^J)O- (ここで、R^Jは、水素、アルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルである)、アミド、およびイミノから選択されるヘテロ基で中断されていることがある。

R^Cは、好ましくは水素または置換されていてもよいアルキルである。置換されていてもよいアルキルの置換基は好ましくは、前記-NHR⁵であるか、R⁵における置換されていてもよいアルキルの置換基が例示される。

[0035] R^Dは、以下の(4-1)~(4-6)からなる群から選択される:

(4-1)水素;

(4-2)置換基を有していてもよいアルキルであり、該置換基は、アルキルオキシカルボニル、アミノ、アルキル化されていてもよいアリール、アリールカルボニル、カルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイルまたはモノまたはジアリールアルキルカルバモイルまたはその組み合わせであり、ここで、該置換基中のアルキルまたはアリールは、さらにアルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよい;

(4-3)置換基を有していてもよいアルキルオキシカルボニルであって、該置換基は、アルキル化されていてもよいアリールである;

(4-4)アリールアミドまたはアリールチオアミド;

(4-5)アルキル化されていてもよいアミノまたはアミジノ;および

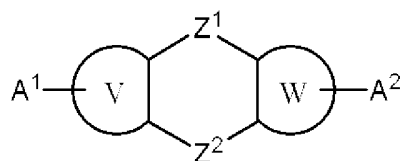
(4-6)ニトロソ;ただし、(4-2)~(4-5)において、存在するアリール環はヘテロ原子を含み得、そして、存在する炭素-炭素一重結合はヘテロ原子で中断されていることがある。

R^Dは好ましくは水素である。

[0036] 本発明の好ましい化合物は以下のカテゴリーに分類できる:

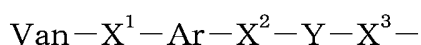
式:

[化25]



において、

1) A^1 および A^2 がそれぞれ独立して、式：



で示される基である化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；

2) Z^1 および Z^2 がそれぞれ独立して、 $-\text{N}=\$ 、 $=\text{N}-$ または $-\text{O}-$ である化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；

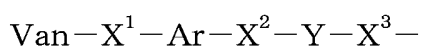
3) VおよびW環がそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいシクロアルキルである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；

4) Arが、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；

5) X^1 が、 $-\text{N}=\$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ （ここに、 R^1 は水素または低級アルキル）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレンであり；

X^2 、 X^3 、ArおよびYが同時に単結合である化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩；

6) A^1 および A^2 がそれぞれ独立して、式：

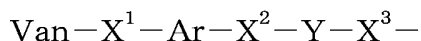


[ここに、 X^1 は低級アルキレン；Arは置換されていてもよいベンゼン環； X^2 は $-\text{N}=\$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ （ここに、 R^1 は水素または低級アルキル）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在していてもよい]

くかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン;Yは、 $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$;X³は単結合である]

で示される基である化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩;

7) A¹およびA²がそれぞれ独立して、式:



[ここに、X¹は低級アルキレン;Arは置換されていてもよいベンゼン環;X²は $-\text{N}=$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ (ここに、R¹は水素または低級アルキル)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン;Yは、 $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$;X³は単結合である]

で示される基であり、

Z¹およびZ²がそれぞれ独立して、 $-\text{N}=$ 、 $=\text{N}-$ または $-\text{O}-$;

VおよびW環がそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいシクロアルキルである化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩;

8) アミノ糖部分が、L-バンコサミニル、3-デスマチル-バンコサミニル、3-エピ-バンコサミニル、4-エピ-バンコサミニル、4-ケト-バンコサミニル、アコサミニエール、アクチノサミニル、ダウノサミニル、3-エピ-ダウノサミニル、リストサミニル、N-メチル-D-グルカミニル、N-アセチル-D-グルコサミル、またはN-アシル-D-グルコサミルである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0037] 上記1) - 8)の各カテゴリーは任意に2つまたはそれ以上の組み合わせをもって化合物を構成することができる。

[0038] 本発明は、上記化合物、その製薬上許容される塩およびそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

[0039] 「製薬上許容される」とは、予防上または治療上有害ではないことを意味する。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩

、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

[0040] (2) 一般的製造法

以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではなく、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。

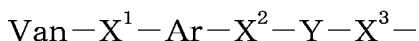
モノマーの合成

本発明ダイマー誘導体を製造するにはまず、本発明化合物を構成するモノマー化合物を製造する。モノマー化合物は、バンコマイシンまたはその公知の誘導体を原料に用いて、アミノ糖のアミノ部分、またはC末端部分(R^B)、レゾルシノール部分(R^C)、もしくはN末端部分のメチルアミノ部分(R_D)等を種々化学修飾することにより合成できる。また文献(例:Expert Opin. Ther.Patents(2004)14, 141~173頁)記載の方法に準じて、N末端部分を脱ロイシン化して $-NH_2$ に変換したり、さらにそれをアシル化してもよい。当該化学修飾は、例えば、特開平7-258289号、WO00/39156

号、特開平2001-163898号等に記載の方法に準じて行えばよい。詳しくは以下の通りである。

1) アミノ糖のアミノ部分の修飾

代表的には、バンコマイシンを原料に用いて、アミノ糖のアミノ部分に、式：



で示される側鎖に対応する種々のアルデヒドを所望により塩基存在下で反応させ、中間体であるシッフ塩基を形成し、これが続いて還元することによりN-アルキル化して、目的の2級アミンを形成させればよい。

詳細には、シッフの塩基の形成反応は、所望により窒素またはアルゴンのような不活性雰囲気下に、ジメチルホルムアミドまたはメタノールのような極性溶媒またはそれらの混合溶媒中で、所望により塩基存在下、約25℃から約100℃の温度で実施する。この反応は通常、室温～100℃、好ましくは約60℃から約80℃の温度で、約30分から2時間行われる。使用する塩基としては、アルキルアミン(例：ジイソプロピルエチルアミン)などが例示される。

次に中間体のシッフ塩基を、好ましくは単離せずに、水素化金属錯体により還元するか接触還元すればよい。水素化金属錯体としては、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素金属が使用できる。接触還元は、グラブトリー触媒、ウイルクソン触媒、パラジウム炭、白金炭またはロジウム炭のような均一系または不均一系触媒の存在下、水素を使用して行われる。還元反応は約25℃から約100℃の温度で約1～24時間行われる。好ましくは、水素化シアノホウ素ナトリウムの過剰量(例：3～5モル当量)用い、上記溶媒中で、約60℃から約80℃で実施される。

[0041] 2) R^B部分の修飾

代表的には、バンコマイシンを原料に用いて、C末端であるカルボン酸部分を常法によりアミド化することにより、R^B=-NHR⁴である各種アミド誘導体に変換できる。またC末端に「NH₂-X¹-Ar-X²-Y-X³-」で示される部分構造を有するアミノ体を反応させてもよい。

[0042] 3) R^C部分の修飾

代表的には、バンコマイシンを原料に用いて、レゾルシノール部分を常法によりアルキル化すればよい。

[0043] 4) R^D部分の修飾

代表的には、バンコマイシンを原料に用いて、N末端部分のメチルアミン部分を常法によりN-アルキル化すればよい。

[0044] ダイマーの合成

上記のようにして、一旦、モノマーを合成し、次に、化学構造が同一または異なるモノマーを原料に用い、そのアミノ糖のアミノ側鎖またはC末端に結合する側鎖の末端に結合する環(VおよびW環)の部分で互いに縮合させることにより3環性縮合環を形成させて、ダイマー化すればよい。

3環性縮合環の形成は好ましくは、例えばモノマーの末端の環(本発明ダイマーにおけるVおよびW環に相当)上に置換基として、少なくともアミノ、ヒドロキシ、チオール、カルボニルなどの反応性官能基またはそれらが置換したアルキル基等を有するモノマーを原料に用い、例えばそれらの基を2ヶ所で縮合させることにより、連結部分(本発明ダイマーにおけるZ₁およびZ₂に相当)が形成される。また別の態様においては、当該連結部分は炭素鎖であってもよい。この連結部分としては、-O-、-NH-、-N=、-S-、-SO-、-SO₂-または、それらが介在していてもよく、置換されていてもよいアルキレンやアルケニレン等が例示される。該連結部分は、-CONH-、-COO-等も含む。

好ましくは、同一構造のモノマーを原料に使用する。またダイマー化させるモノマーの末端に結合する環(VおよびW環)上の前記反応性官能基は、好ましくは互いに隣接した位置に存在する。反応性官能基として好ましくは、アミノおよびヒドロキシである。よって特に好ましいモノマーは、本発明ダイマーにおけるVおよびW環に相当する部分が、互いに隣接するアミノおよびヒドロキシで置換された環である化合物である。但し、該アリールまたはヘテロアリールは、さらに別の置換基で置換されていてもよい。

反応溶媒としては、アルコール(例:メタノール)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等が使用できる。

反応温度は、通常、0～100℃、好ましくは室温～50℃である。

反応時間は、通常、数時間～数十時間である。

また当該反応は、副反応を制御するため、所望により直射光が当たらない条件で行うのが好ましい。

[0045] (3) 医薬組成物

本発明はまた、本発明の新規なグリコペプチドダイマー誘導体を含有する医薬組成物を含む。従って、好ましくは製薬上許容される塩の形態のグリコペプチド化合物は、細菌感染の治療処置および予防処置のための経口または非経口投与用に処方され得る。

経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。抗菌薬としては、特に経口剤、静脈注射剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる(例えば混合する)ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(液体媒質中の固体)、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

[0046] 当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注

射のために本発明化合物を4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、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、低融点ワックス、ココアバターである。

[0047] 液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.1mg～7000mg、好ましくは、約0.5mg～2000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.1mg～1000mg、好ましくは、約0.5mg～500mgを投与する。

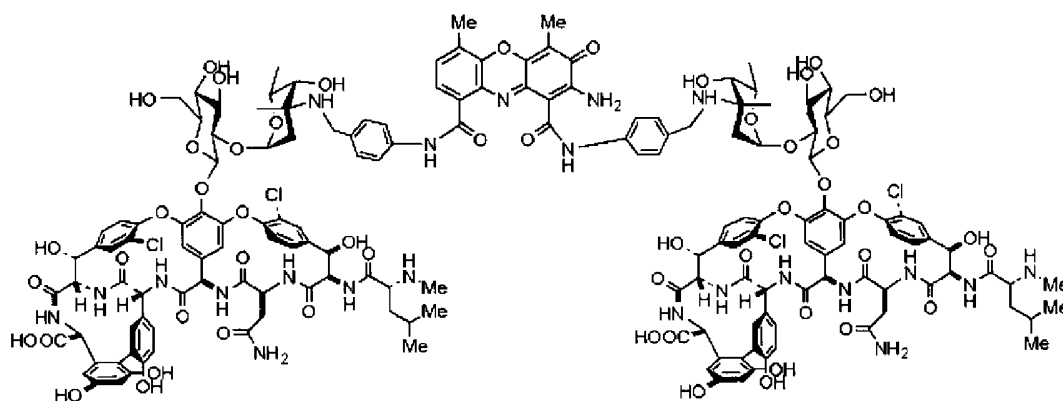
実施例

[0048] 以下に本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はいかなる意味においてもこれら実施例に制限されるものではない。

以下の実施例に示すすべてのMSデータは、平均モル重量により計算している(C = 12.0107, H = 1.0079, O = 15.9994, N = 14.0067, Cl = 35.4527, P = 30.9738, Na = 22.9898)。

実施例1

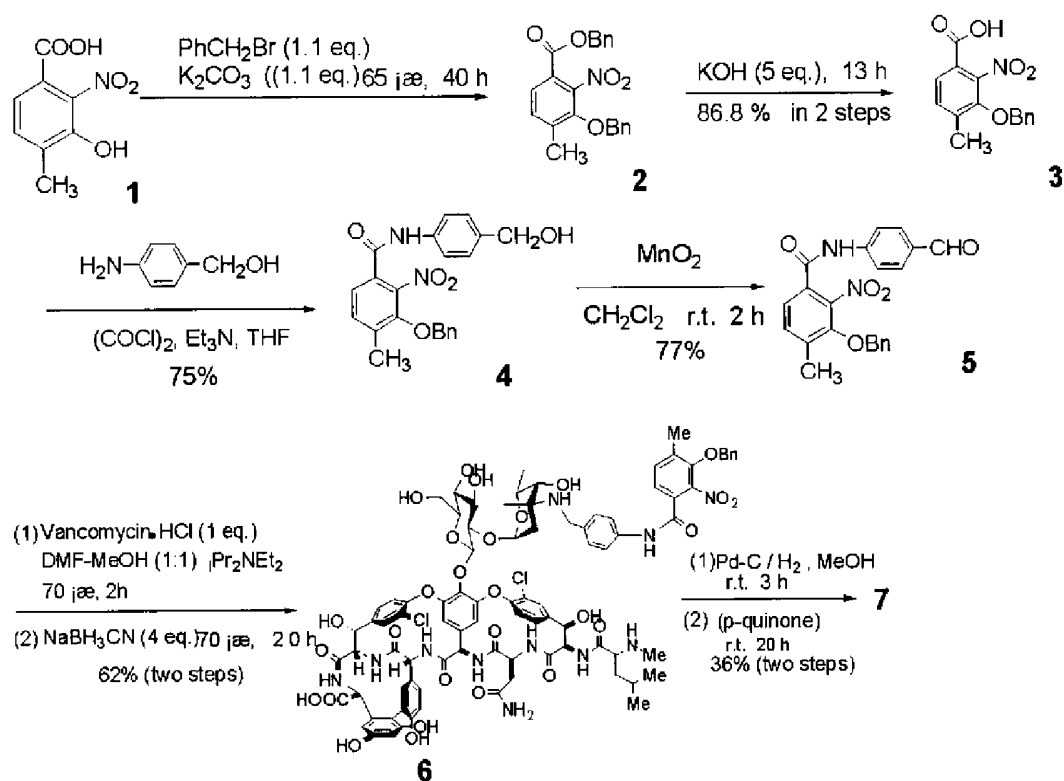
[化26]



7

[0049] まずカルボン酸誘導体3からアルデヒド誘導体5を製造し、それをバンコマイシンと反応させてバンコマイシン誘導体モノマーを製造し、次いでダイマーを製造した。

[化27]



[0050] カルボン酸誘導体3

4-メチル-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸1 (Aldrich) 3.943g (20.0mmol) の乾燥DMF40mL溶液に、臭化ベンジル4.98mL (42mmol) および細かい粉末炭酸カリウム5.8g (42mmol) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、65℃にて40時間攪拌した。得られた溶液を水および酢酸エチルに注ぐことにより反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出(3x40mL)した。酢酸エチル層を集め、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去して粘性黄色油状物2を得た。

$R_f = 0.87$ (酢酸エチル:エタノール= 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.76 (d, $J = 8.00$, 1H), 7.42 (m, 11H), 5.33 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

[0051] 粗製のエステル2を、水酸化カリウム5.6g (100mmol)、THF20mL、水20mLおよびメタノール30mLを用いて加水分解した。TLC分析により出発物質が完全に消費されたことが示されるまで、反応物を攪拌した(約16時間)。反応物を酸性にし、クロロホルムで抽出(3x30mL)した。クロロホルム層を集め、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去し、淡黄色粉末を得た。これを酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、白色結晶4.984g (86%)を得た。

$R_f = 0.60$ (酢酸エチル:エタノール= 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.82 (d, 1H, $J = 8.04\text{Hz}$), 7.38–7.43 (m, 6H), 4.98 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

[0052] 化合物4

化合物3 (0.574g, 2mmol)、塩化オキサリル0.226mL (2.6mmol, 1.3当量)、ジクロロメタン20mLおよびDMF2滴の混合物を40分間加熱還流した。ジクロロメタンおよび過剰の塩化オキサリルを蒸留し、粘性黄色油状物を得た。得られた残渣をTHFに溶解し、4-アミノベンジルアルコール(和光)0.246g (2mmol)、トリエチルアミン0.348mL (2.5mmol) およびTHF10mLを含む、氷浴中にて0℃まですべて冷却しておいた丸底フラスコ(100mL)に素早く移した。酸塩化物の添加後、溶液を0℃にて30分間攪拌した。この溶液を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水

溶液を含むフラスコに注ぐことにより反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出(3x30mL)した。酢酸エチル抽出物を集め、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去し、生成物を淡黄色固体として得た。これを酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、白色結晶0.588g(75%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 7.60Hz), 7.34 (d, 2H, J = 7.60Hz), 7.36–7.45 (m, 7H), 5.02 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

[0053] 化合物5

化合物4(0.588g)、二酸化マンガン(MnO₂)3gおよびジクロロメタン20mLの混合物を室温にて3時間攪拌し、TLC分析により出発物質が完全に消費されていることを確認した。溶媒を減圧留去し、淡黄色固体0.46g(77%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 9.95 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J = 8.32Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.32Hz), 7.39–7.45 (m, 7H), 5.03 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

[0054] 化合物6

ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)0.114mL(2当量)をバンコマイシン0.495g(0.333mmol, 1当量)のDMF／メタノール(1:1, 20mL)溶液に加え、アルデヒド化合物5(0.13g, 0.333mmol, 1当量)を加えた。溶液を70℃にて2時間加熱した後、室温まで冷した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.0836g(1.332mmol, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晚常温まで冷却した。次いで、ジエチルエーテル400mLに注いだ。白色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物6(0.376g, 62%)を白色固体として得た。

R_f = 0.45 (アセトニトリル:水:TFA= 1:1:0.01).

MS (MALDI-TOF, CHCA) C₈₈H₉₃Cl₂N₁₁NaO₂₈ [M+Na]⁺として:

計算値1846.63, 実測値1846.15.

[0055] 化合物7

化合物6(65.5mg, 0.036mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウムー炭素触媒55mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン7.0mg(0.06

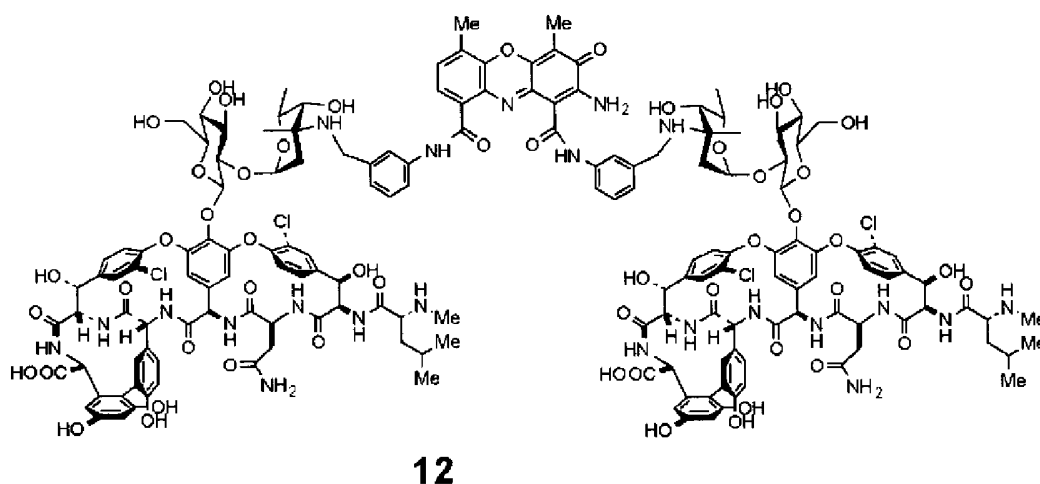
5mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いでジエチルエーテル50mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R =43.44分)により精製し、化合物7(25.8mg、40%)を桃色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{162}H_{172}ClN_4NaO_{52}$ $[M+Na]^+$ として:

計算値3424.02, 実測値3424.77.

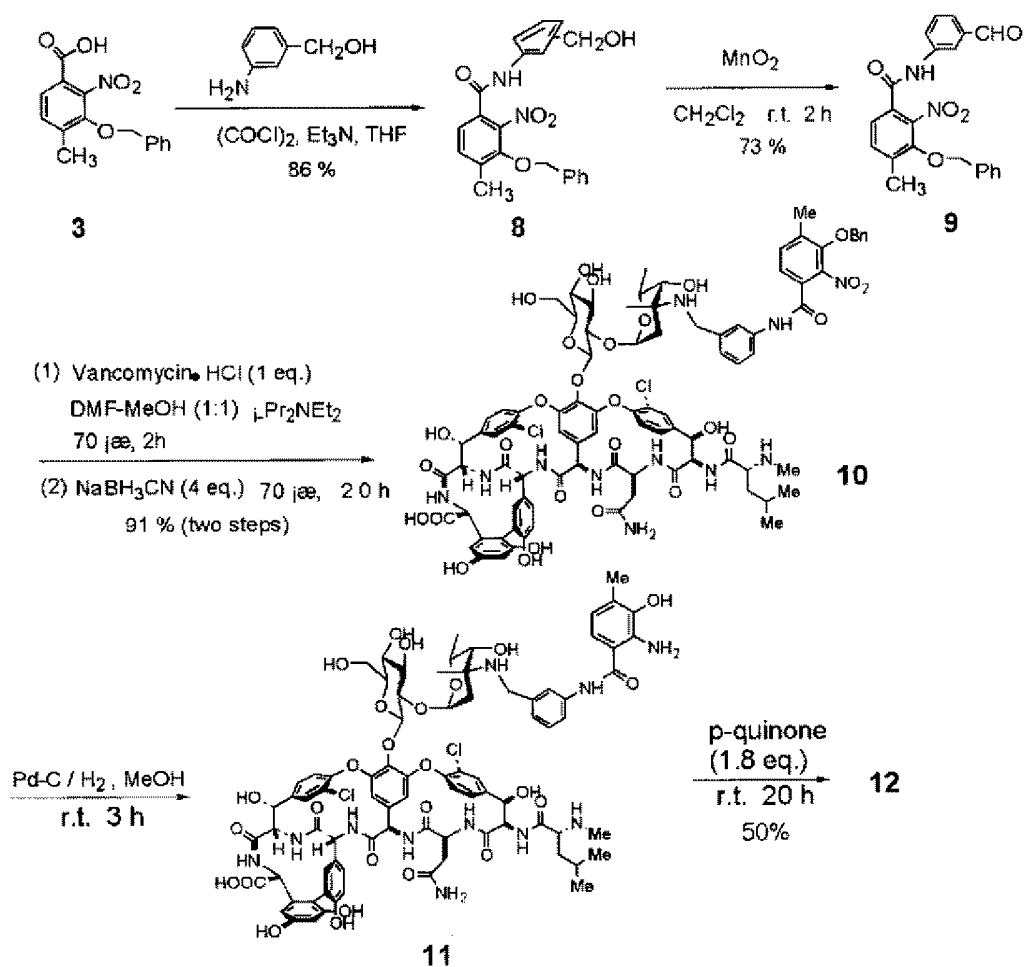
[0056] 実施例2

[化28]



実施例1と同様にして化合物12を製造した。

[化29]



[0057] 化合物8

実施例1にて製造したカルボン酸誘導体3 (0.574g, 2mmol)、塩化オキサリルO . 226mL (2.6mmol, 1.3当量)、ジクロロメタン20mLおよびDMF2滴の混合物を40分間加熱還流した。ジクロロメタンおよび過剰の塩化オキサリルを蒸留し、粘性黄色油状物を得た。得られた残渣をTHFに溶解し、3-アミノベンジルアルコール (和光) 0.246g (2mmol)、トリエチルアミン0.348mL (2.5mmol) およびTHF10mLを含む、氷浴中にて0℃まですべて冷却しておいた丸底フラスコ (100mL) に素早く移した。酸塩化物の添加後、溶液を0℃にて30分間攪拌した。この溶液を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を含むフラスコに注ぐことにより反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出 (3x30mL) した。酢酸エチル抽出物を集め、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去し、生成物を淡黄色固体として得た。これをカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、

化合物8(0.678g, 86%)を得た。

R_f = 0.62 (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃): 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36–7.45 (m, 9H), 7.19 (d, 1H, J = 7.60Hz), 5.03 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0058] 化合物9

化合物8(0.678g)、二酸化マンガン(MnO₂) 3.07gおよびジクロロメタン20mLの混合物を室温にて2時間攪拌し、TLC分析により出発物質が完全に消費されていることを確認した。溶媒を減圧留去し、粗生成物(0.554g)を得、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、化合物9(0.491g, 73%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 10.01 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 7.60Hz), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 8.00Hz), 7.54 (t, 1H, J = 8.00Hz), 7.37–7.45 (m, 7H), 5.03 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0059] 化合物10

ジイソプロピルエチルアミン(DIEA) 0.114mL(2当量)をバンコマイシン0.495g(0.333mmol, 1当量)のDMF/メタノール(1:1, 20mL)溶液に加え、アルデヒド化合物9(0.13g, 0.333mmol, 1当量)を加えた。溶液を70℃にて2時間加熱した後、室温まで冷した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.0836g(1.332mmol, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晚常温まで冷却した。次いで、ジエチルエーテル400mLに注いだ。白色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物10(0.565g, 93%)を白色固体として得た。

R_f = 0.51 (アセトニトリル:水:TFA= 1:1:0.01)。

MS (MALDI-TOF, CHCA) C₈₈H₉₃Cl₂N₁₁NaO₂₈ [M+Na]⁺として:

計算値1846.63, 実測値1846.37。

[0060] 化合物11

実施例2で製造した化合物10(51.8mg, 0.028mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウム-炭素触媒50mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノール化合物11を得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{81}H_{89}ClN_2NaO_{26}$ $[M+Na]^+$ として:

計算値1726.53, 実測値1726.67.

[0061] 化合物12

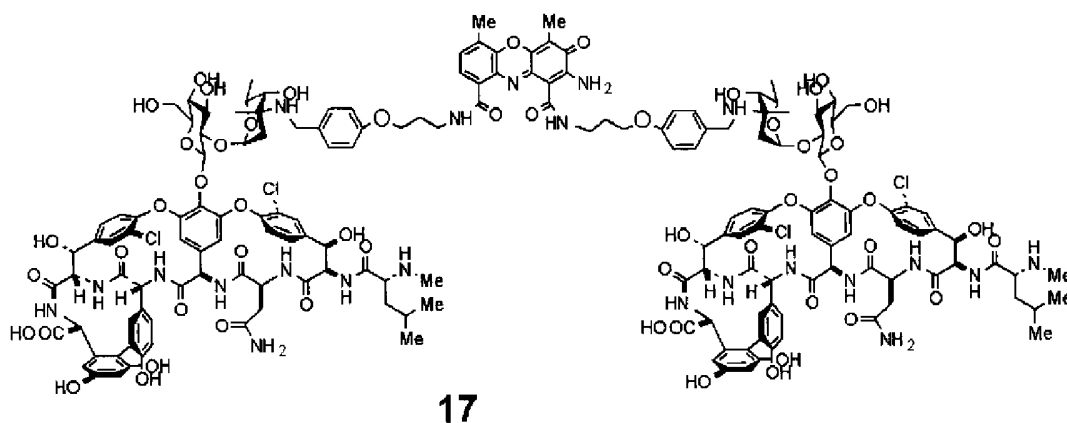
アミノフェノール化合物11のメタノール3mL溶液に、メタノール0.5mL中のp-キノン5.7mg(0.053mmol)を加えた。混合物を室温にて直射光を避けて22時間攪拌した。次いでジエチルエーテル50mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC(Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R =35.33分)により精製し、化合物12(25.9mg, 50%)を桃色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{162}H_{172}Cl_4N_4NaO_{52}$ $[M+Na]^+$ として:

計算値3424.02, 実測値3424.16.

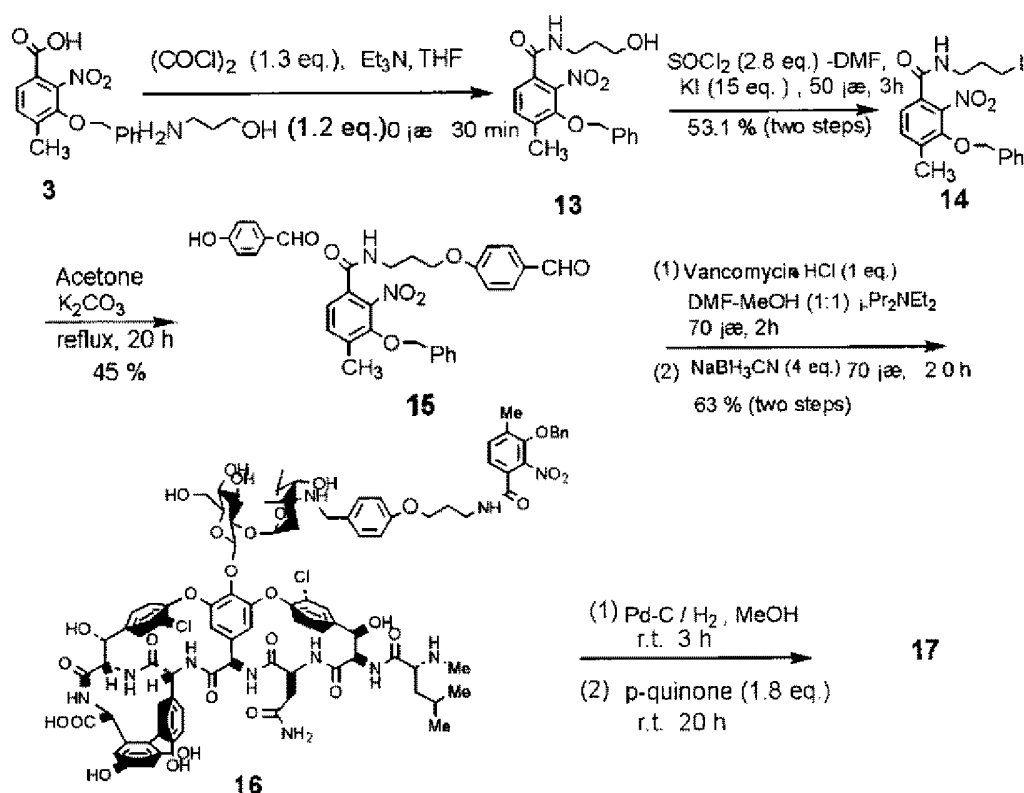
[0062] 実施例3

[化30]



実施例1と同様にして化合物17を製造した。

[0063] [化31]



[0064] 化合物13

実施例1にて製造したカルボン酸誘導体3 (2.87g, 10.0mmol)、塩化オキサリル1.13mL (1.3当量)、ジクロロメタン80mLおよびDMF2滴の混合物を40分間加熱還流した。ジクロロメタンおよび過剰の塩化オキサリルを蒸留し、粘性黄色油状物を得た。得られた残渣をTHFに溶解し、3-アミノ-1-プロパノール0.92mL (12mmol, 1.2当量)、トリエチルアミン3.48mL (25mmol, 2.5当量)およびTHF80mLを含む、氷浴中にて0℃まですべて冷却しておいた丸底フラスコ(250mL)に素早く移した。酸塩化物の添加後、溶液を0℃にて30分間攪拌した。この溶液を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を含むフラスコに注ぐことにより反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出(3x40mL)した。酢酸エチル抽出物を集め、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去し、生成物を淡黄色油状物として得た。この粗製物質をさらに精製せずに次の反応に用いた。

$R_f = 0.65$ (酢酸エチル:エタノール=4:1)。

$^1\text{H NMR}$ 7.28–7.42 (m, 7H), 4.98 (s, 2H), 3.73 (t, 2H, $J = 5.60\text{Hz}$), 3.55 (q, 2H, $J =$

5.60Hz), 2.36 (s, 3H), 1.77 (m, 2H).

[0065] 化合物14

攪拌した塩化チオニル(2.04mL, 28mmol)のDMF10mL溶液に、アルゴン雰囲気下0℃にてヨウ化カリウム(24.5g, DMF70mL中0.15mol)およびアルコール化合物13(DMF30mL中10mmol)をシリンジで加えた。反応混合物を50℃にて3時間攪拌した後、水でクエンチし、エーテルで抽出(3x100mL)した。集めたエーテル抽出物をチオ硫酸ナトリウム水溶液および水でうまく洗浄した。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去し、生成物を淡黄色固体として得た。これを酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、淡黄色結晶2.41g(53.1%, 2工程)を得た。

^1H NMR 7.36–7.43 (m, 6H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.40\text{Hz}$), 4.99 (s, 2H), 3.51 (q, 2H, $J = 6.40\text{Hz}$), 3.24 (t, 2H, $J = 6.40\text{Hz}$), 2.38 (s, 3H), 2.12 (m, 2H).

[0066] 化合物15

4-ヒドロキシベンズアルデヒド0.336g(2.75mmol)のアセトン10mL溶液に、無水炭酸カリウム0.345g(2.5mmol)および化合物14(1.135g, 2.5mmol)を加えた。反応物を20時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却した後、水200mLに注いだ。ろ過し、生成物を白色固体として得、カラムクロマトグラフィー(5%メタノール／クロロホルム)により精製し、化合物15(0.504g, 45%)を得た。

$R_f = 0.50$ (クロロホルム:メタノール= 95:5).

^1H NMR(CDCl_3): 9.89 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, $J = 8.40\text{Hz}$), 7.27–7.41 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J = 8.40\text{Hz}$), 4.99 (s, 2H), 4.17 (t, 2H, $J = 6.00\text{Hz}$), 3.64 (t, 2H, $J = 6.00\text{Hz}$), 2.38 (s, 3H), 2.15 (m, 3H).

[0067] 化合物16

ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)0.114mL(2当量)をバンコマイシン0.495g(0.333mmol, 1当量)のDMF／メタノール(1:1, 20mL)溶液に加え、アルデヒド化合物15(0.149g, 0.333mmol, 1当量)を加えた。溶液を70℃にて2時間加熱した後、室温まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.0836g(1.332mmol, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晚常温まで冷

却した。次いで、ジエチルエーテル400mLに注いだ。白色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物16(0.396g、63%)を白色固体として得た。

$R_f = 0.34$ (アセトニトリル:水:TFA= 1:1:0.01).

MS (MALDI, CHCA) $C_{91}H_{99}ClN_2NaO_{29}$ $[M+Na]^+$ として計算値1904.71, 実測値1905.04.

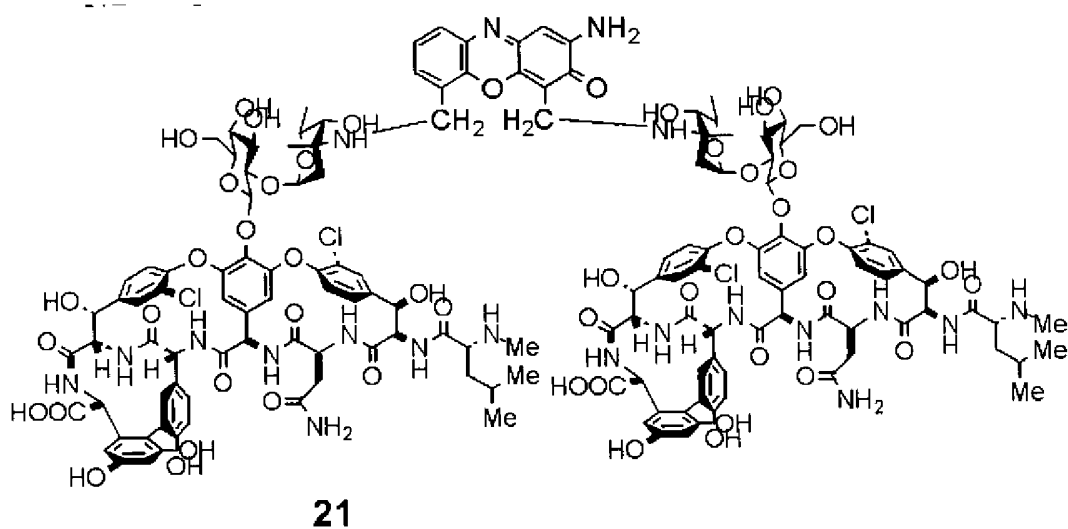
[0068] 化合物17

化合物16(54mg、0.029mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウム-炭素触媒50mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン5.7mg(0.053mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いでジエチルエーテル50mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R =34.81分)により精製し、化合物17(31.3mg、62%)を桃色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{168}H_{184}ClN_4NaO_{54}$ $[M+Na]^+$ として:
計算値3540.18, 実測値3541.15.

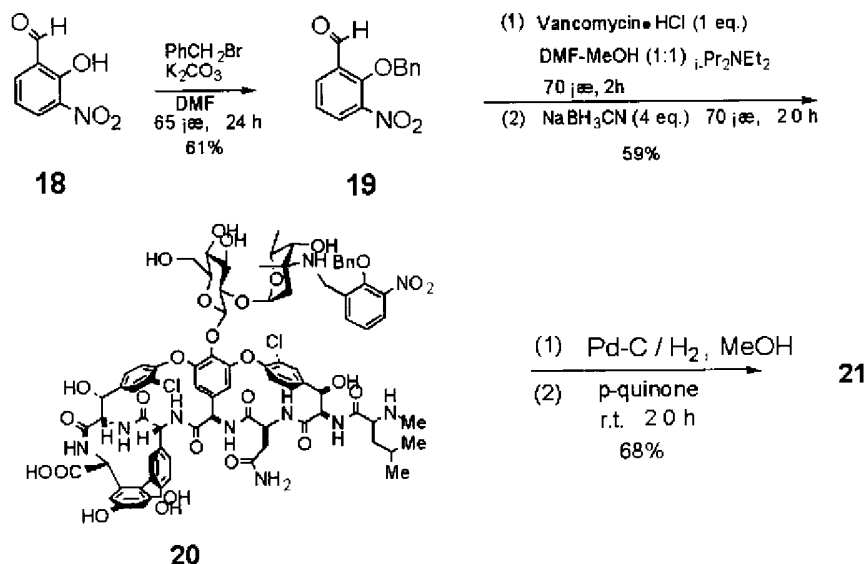
[0069] 実施例4

[化32]



実施例1と同様にして化合物21を製造した。

[化33]



[0070] 化合物19

2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド18 (Aldrich) 0.334g (2mmol) の乾燥 DMF 3mL 溶液に、臭化ベンジル 0.24mL (2mmol) および細かい粉末炭酸カリウム 276mg (2mmol) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、 65°C にて24時間攪拌した。溶液を水およびクロロホルムに注ぐことにより反応を停止させた。生成物をクロロホルムで抽出 (3x300mL) した。クロロホルム層を集め、水/塩酸およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧留去して粗製の黄色固体を得た。生成物をPTLC (50%酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、化合物19 (0.31g, 61%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3): 10.18 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.08 (d, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.36–7.40 (m, 6H), 5.19 (s, 2H).

[0071] 化合物20

ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) 0.114mL (2当量) をバンコマイシン 0.495g (0.333mmol, 1当量) の DMF/メタノール (1:1, 20mL) 溶液に加え、アルデヒド化合物19 (0.0857g, 0.333mmol, 1当量) を加えた。溶液を 70°C にて3時間加熱した後、室温まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.084g (1.332mmol

, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晩常温まで冷却した。次いで、ジエチルエーテル300mLに注いだ。沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物をHPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R =34.21分)により精製し、化合物20(335mg, 59%)を淡緑色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{80}H_{86}ClN_2NaO_{27}$ $[M+Na]^+$ として:

計算値1713.49, 実測値1714.07.

[0072] 化合物21

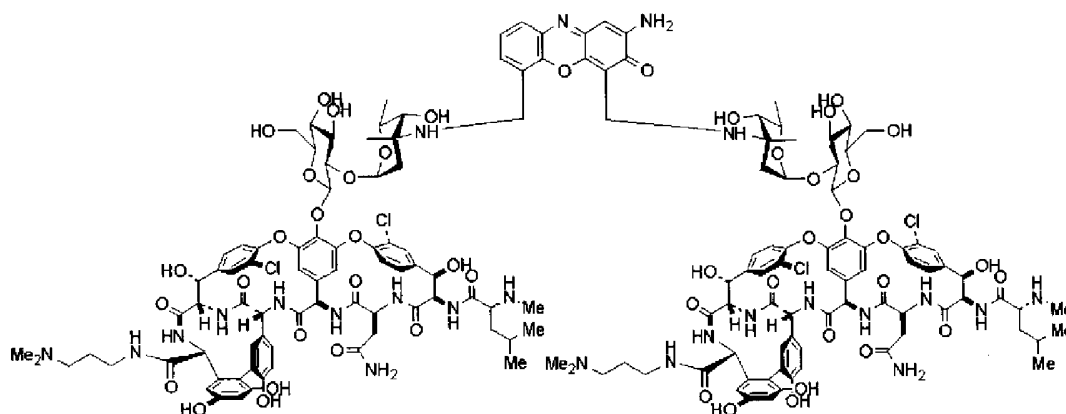
化合物20(61.1mg, 0.036mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウム-炭素触媒55mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン7.0mg(0.065mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いでジエチルエーテル100mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R =21.82分)により精製し、化合物21(40.7mg, 68%)を桃色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{146}H_{158}ClN_4NaO_{50}$ $[M+Na]^+$ として:

計算値3157.72, 実測値3157.38.

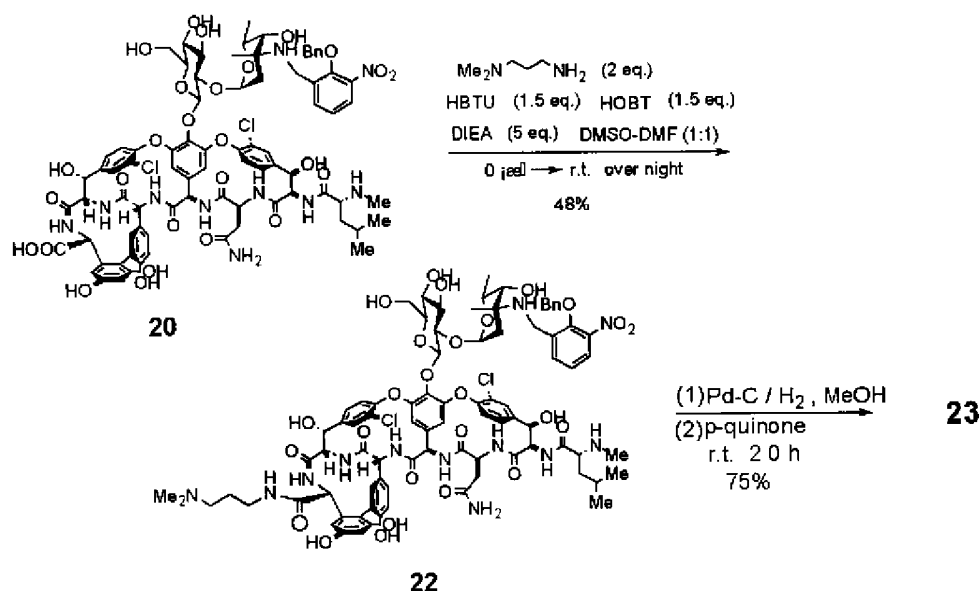
[0073] 実施例5

[化34]



化合物23を以下の反応式により製造した。

[化35]



[0074] 化合物22

実施例4にて製造した化合物20 (168.9mg, 0.10mmol)を乾燥ジメチルスルホキシド(DMSO)2mLに溶解した。これに、乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)2mLおよび3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(ナカライ)25.2 μL (0.2mmol)を加えた。混合物を0°Cまで冷却し、DMF0.5mL中のHBTU(TCI)56.8mg (0.15mmol, 1.5当量)およびHOBT(和光)20.3mg (0.15mmol, 1.5当量)を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン(DIEA)85.6 μL (0.5mmol, 5.0当量)を加えた。次いで反応物を室温まで昇温し、一晚(約12時間)攪拌した。反応混合物をジクロロメタン80mLに注いだ。得られた沈殿物をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、減圧乾燥した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速3mL/分, UV:215nm, t_R =17.33分)により精製し、化合物22 (85.4mg, 48%)を淡色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $\text{C}_{85}\text{H}_{98}\text{ClN}_2\text{NaO}_{26}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として:

計算値1797.60, 実測値1797.87.

[0075] 化合物23

化合物22 (40mg, 0.0226mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウム-炭

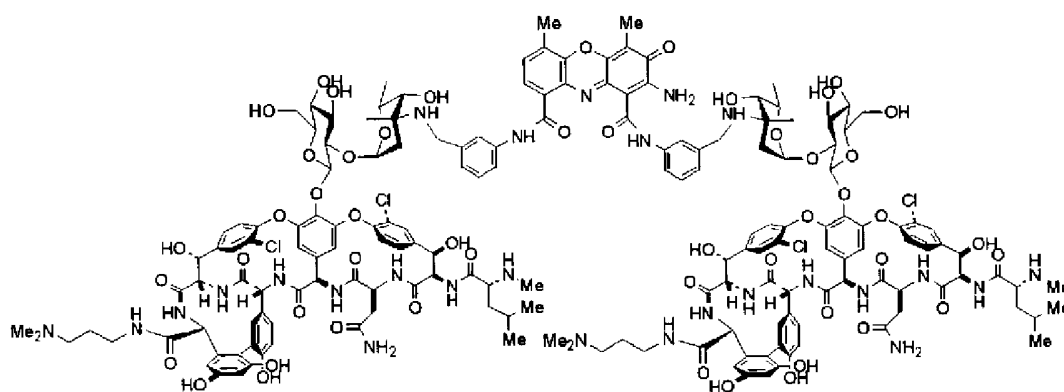
素触媒39mgの存在下、接触還元し(約2時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン5.0mg(0.046mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いでジエチルエーテル50mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC(Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R =20.33分)により精製し、化合物23(27.9mg、75%)を桃色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{156}H_{182}ClN_4NaO_{48}$ $[M+Na]^+$ として:

計算値3326.05, 実測値3324.35.

[0076] 実施例6

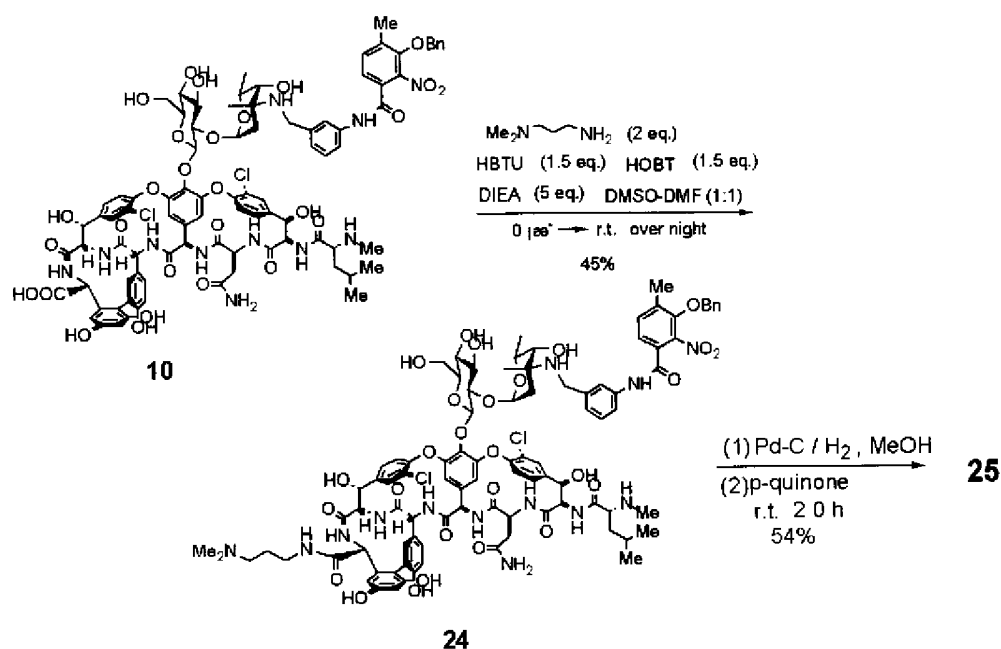
[化36]



25

実施例5と同様にして化合物25を製造した。

[化37]



化合物24

実施例2にて製造した化合物10(364.2mg, 0.2mmol)を乾燥ジメチルスルホキシド(DMSO)4mLに溶解した。これに、乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)4mLおよび3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(ナカライ)50.4 μL (0.4mmol, 2当量)を加えた。混合物を 0°C まで冷却し、DMF0.5mL中のHBTU(TCI)113.6mg(0.3mmol, 1.5当量)およびHOBT(和光)40.5mg(0.3mmol, 1.5当量)を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン(DIEA)171 μL (1mmol, 5.0当量)を加えた。次いで反応物を室温まで昇温し、一晚(約12時間)撹拌した。反応混合物をジクロロメタン200mLに注いだ。得られた沈殿物をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、減圧乾燥した。沈殿物を逆相HPLC(Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, $t_{\text{R}}=18.63$ 分)により精製し、化合物24(45.5mg, 45%)を淡色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $\text{C}_{93}\text{H}_{105}\text{ClN}_2\text{NaO}_{27}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として:

計算値1930.80, 実測値1931.59.

[0077] 化合物25

化合物24(50mg, 0.026mmol)のメタノール4mL溶液を、10%パラジウム-炭素触媒43mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。

還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン5.0mg(0.046 mmol)をろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いでジエチルエーテル100mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC(Develosil ODS-HG-5, Φ 20mmx250mm, アセトニトリル:水:TFA=1:2:0.1%, 流速3mL/分, UV:215nm, t_R = 17.13分)により精製し、化合物25(25.5mg, 54%)を桃色固体として得た。

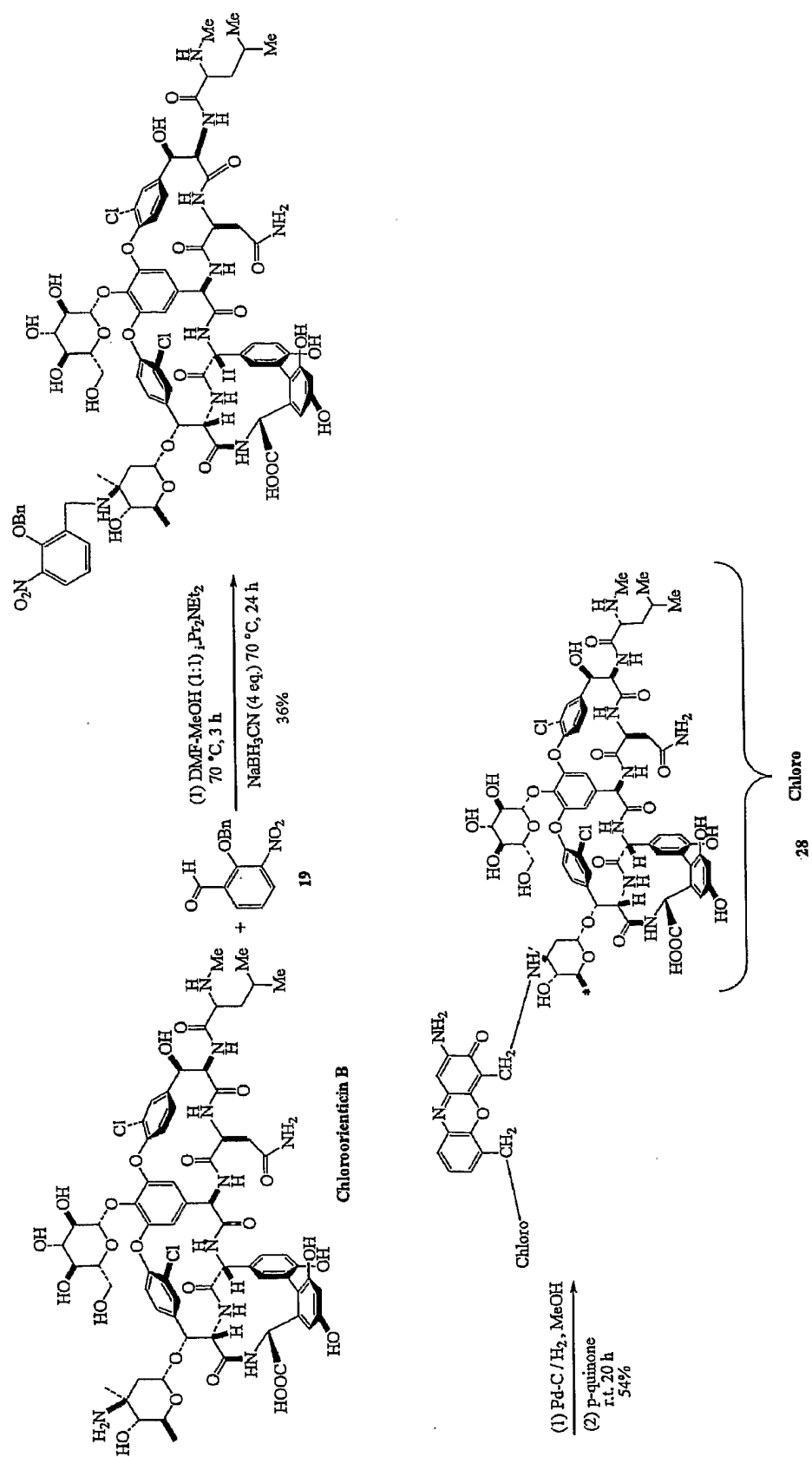
MS (MALDI-TOF, CHCA) $C_{172}H_{196}ClN_4NaO_{50}$ $[M+Na]^+$ として:
計算値3592.34, 実測値3592.04.

ESI-MS (Positive): 計算値($M+2H^+$)/2: 1783.6252, 実測値: 1785.5622.

[0078] 実施例7

化合物28

[化38]



化合物27

ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) 0. 114mL (2当量) を、ジメチルホルムアミド (DMF) / メタノール (MeOH) 1:1 (20mL) 中のクロロオリエンチシン B0. 495g (0. 333 mmol, 1当量) およびアルデヒド19 (0. 0857g, 0. 333mmol, 1当量) の溶液に加えた。溶液を70℃にて3時間加熱した後、室温まで冷やした。シアノ水素化ホウ素ナ

トリウム (NaBH_3CN) 0.084g (1.332mmol, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晚常温まで冷却した。次いでジエチルエーテル (Et_2O) 300mLに注いだ。沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物をHPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20 mmx250 mm, アセトニトリル:水:トリフルオロ酢酸 (TFA) = 1:2:0.1%, 流速3mL/分, UV:215nm)により精製し、化合物27 (110.2mg, 36%)を淡黄色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $\text{C}_{80}\text{H}_{86}\text{ClN}_2\text{NaO}_{27}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として:
計算値1713.49, 実測値1713.94.

[0079] 化合物28

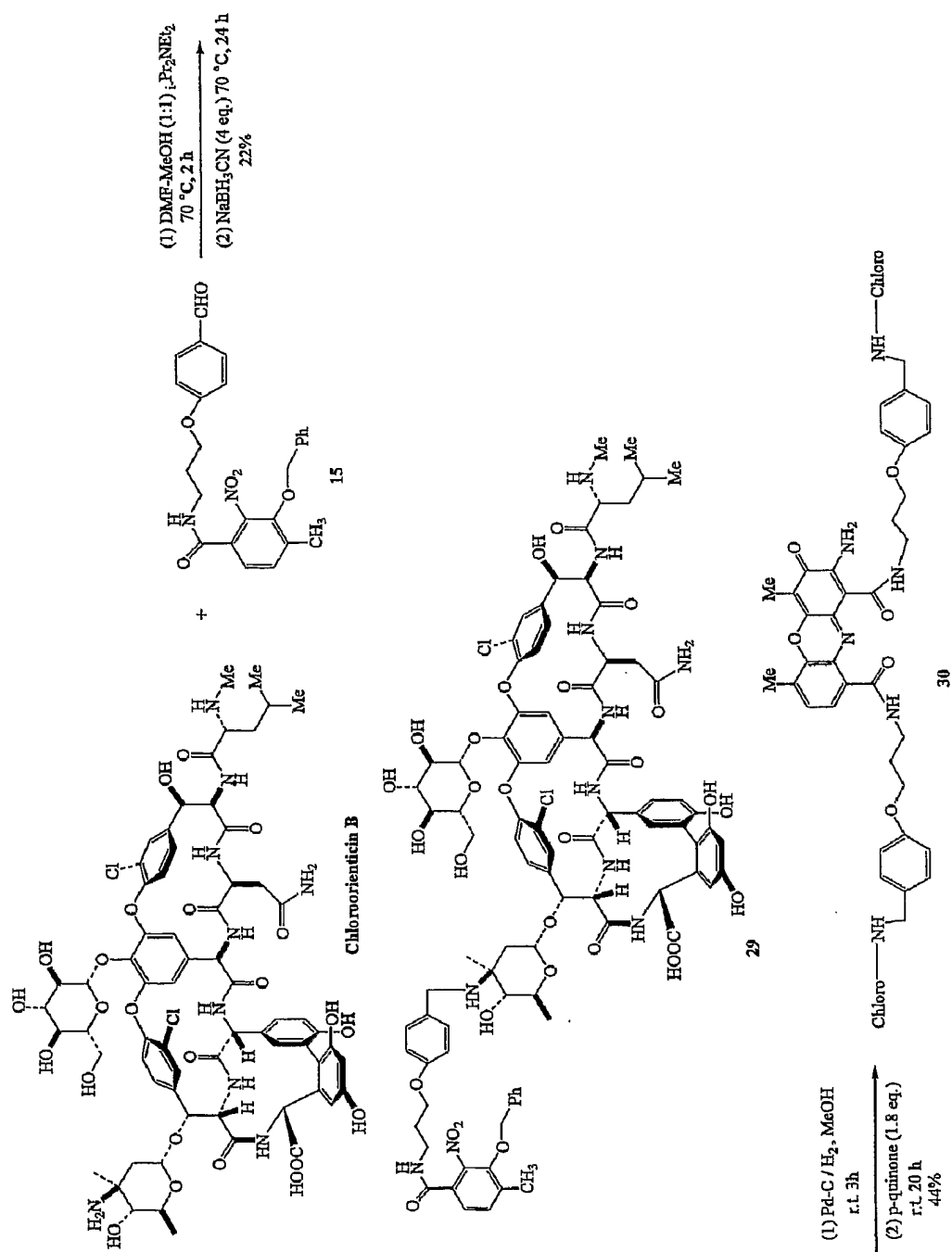
化合物27 (40mg, 0.0237mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウム-炭素触媒34mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン5.0mg (0.046mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いで Et_2O 100mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20 mmx250 mm, アセトニトリル:水:TFA = 1:2:0.1%, 流速2mL/分, UV:215nm, t_R = 21.82分)により精製し、化合物28 (21mg, 54%)を桃色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) $\text{C}_{146}\text{H}_{158}\text{ClN}_4\text{NaO}_{50}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として:
計算値3157.72, 実測値3157.89.

[0080] 実施例8

化合物30

[化39]



化合物29

DIEAO. 114mL (2当量)を、DMF/MeOH1:1 (20mL) 中のクロロオリエンチシン B0. 495g (0. 333mmol, 1当量) およびアルデヒド15 (0. 149g, 0. 333mmol, 1当量) の溶液に加えた。溶液を70℃にて2時間加熱した後、室温まで冷やした。NaBH₃CNO. 0836g (1. 332mmol, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晚常温まで冷却した。次いで、Et₂O400mLに注いだ。白色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物29 (0. 135g, 22%)を白色固体として得た。

MS (MALDI, CHCA) C₉₁ H₉₉ Cl₂ N₁₁ NaO₂₉ [M+Na]⁺として:

計算値1904.71, 実測値1904.95.

[0081] 化合物30

化合物26 (46. 9mg, 0. 025mmol) のメタノール3mL溶液を、10%パラジウムー炭素触媒34mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0. 5mL中のp-キノン7mg (0. 065mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌した。次いでEt₂O50mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20 mmx250 mm, アセトニトリル:水:TFA=1:1:0. 1%, 流速4mL/分, UV:215nm, t_R=10. 37分)により精製し、化合物30 (25. 4mg, 44%)を桃色固体として得た。

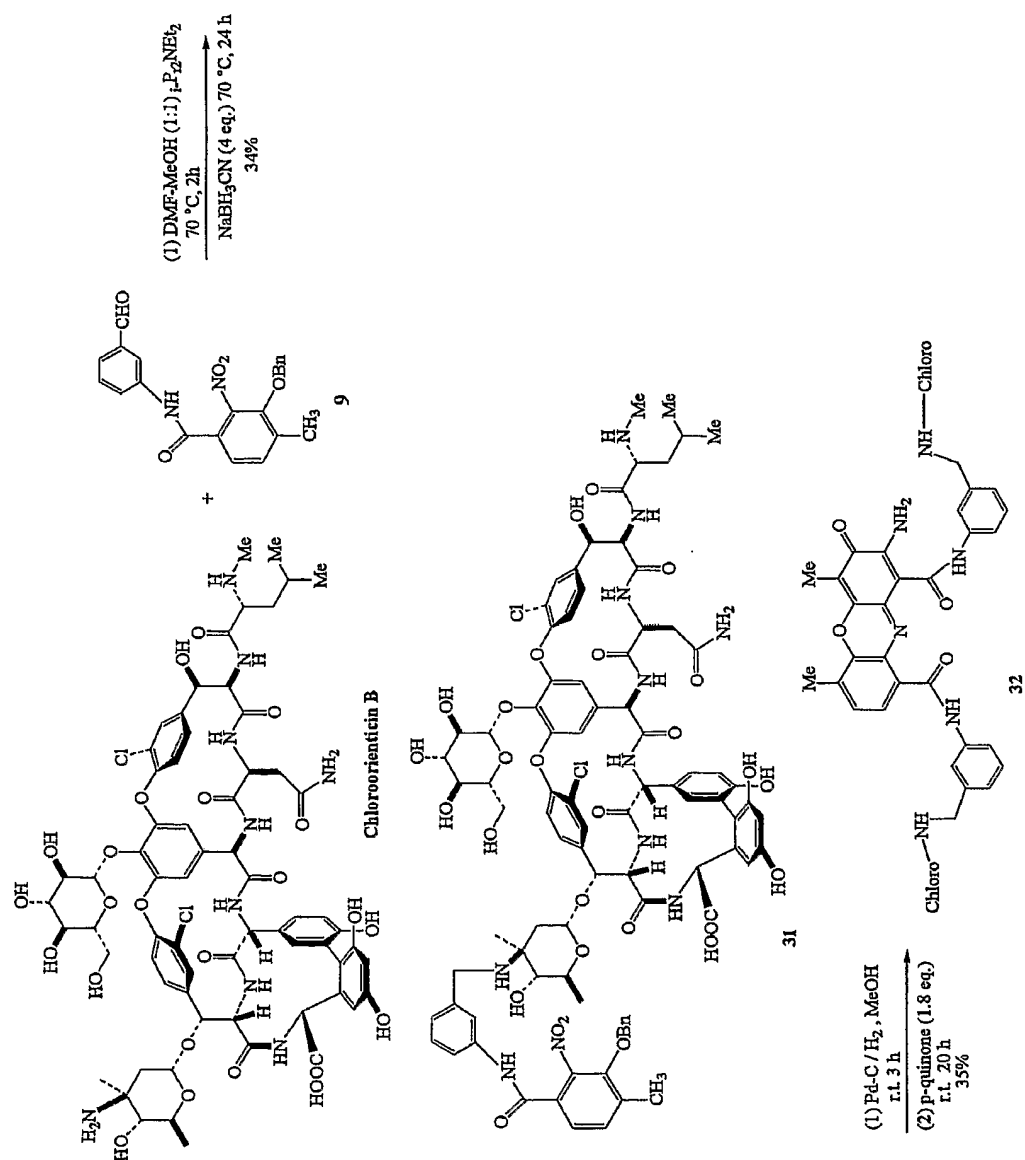
MS (MALDI-TOF, CHCA) C₁₆₈ H₁₈₄ Cl₄ N₂₂ NaO₅₄ [M+Na]⁺として:

計算値3540.18, 実測値3540.25.

[0082] 実施例9

化合物32

[化40]



化合物31

DIEA 0.114mL (2当量)を、DMF/MeOH 1:1 (20mL)中のクロロオリエンチシン B0.495g (0.333mmol, 1当量)およびアルデヒド9 (0.13g, 0.333mmol, 1当量)の溶液に加えた。溶液を70℃にて2時間加熱した後、室温まで冷やした。NaBH₃CN 0.0836g (1.332mmol, 4当量)を加えた後、反応混合物を70℃にてさらに24時間攪拌し、一晩室温まで冷却した。次いで、Et₂O 400mLに注いだ。白色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物31 (0.205g, 34%)を白色固体として得た。

MS (MALDI-TOF, CHCA) C₈₈H₉₃Cl₂N₁₁NaO₂₈ [M+Na]⁺として:

計算値1846.63, 実測値1846.64.

[0083] 化合物32

化合物31 (85mg, 0.047mmol)のメタノール3mL溶液を、10%パラジウム-炭素触媒71mgの存在下、接触還元し(約3時間)、対応するアミノフェノールを得た。還元終了時点で、触媒をろ別し、メタノール0.5mL中のp-キノン9.0mg (0.084mmol)を得られたろ液に加えた。混合物を室温にて直射光を避けて24時間攪拌し

た。次いでEt₂O 50mLに注いだ。桃色沈殿物を遠心分離により分離した。沈殿物を逆相HPLC (Develosil ODS-HG-5, Φ 20 mmx250 mm, アセトニトリル:水:TFA=1:1:0.1%, 流速3mL/分, UV:215nm, $t_R = 11.42$ 分)により精製し、化合物32 (27.4mg, 35%)を桃色固体として得た。

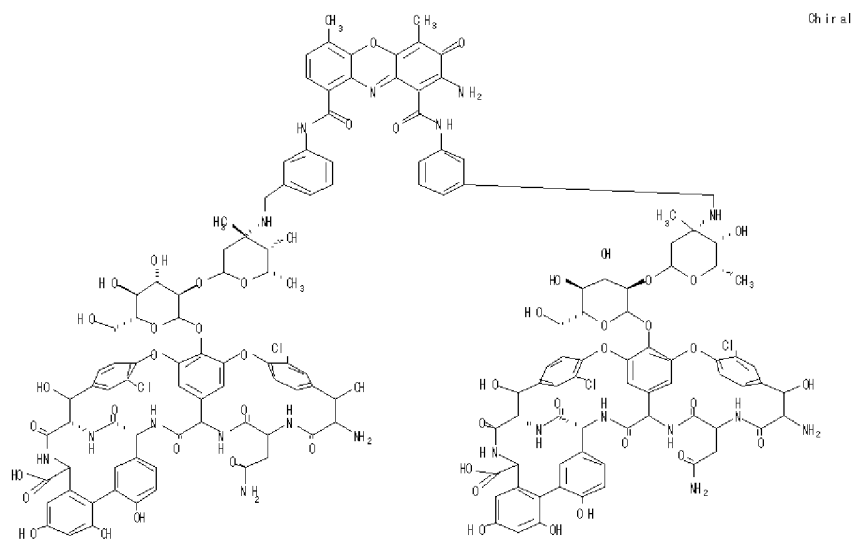
MS (MALDI-TOF, CHCA) C₁₆₂H₁₇₂ClN₄NaO₅₂ [M+Na]⁺として:

計算値3424.02, 実測値3426.09.

[0084] 同様に、アミノ糖部分にアミド型側鎖を有する脱Leu体(N末端がアミノ基である化合物)を合成した後、ダイマー化することにより、実施例10および11の化合物を得た。尚、脱Leu体は、例えばフェニルイソチオシアネートを用いて、バンコマイシンまたはその誘導体のN末端部分を切断する(エドマン分解)ことにより得られる。

実施例10

[化41]



$[M+2H]^{2+} = 1572.6$

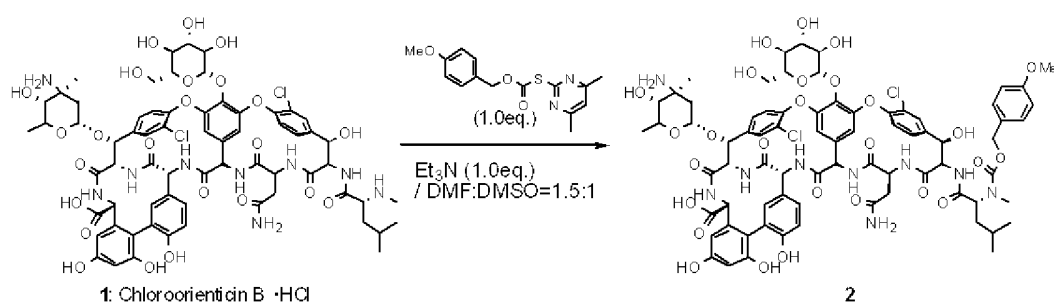
元素分析 C₁₄₈H₁₄₆Cl₄N₂₀O₅₀ · 4HCl · 26H₂O

計算値: C: 47.26%, H: 5.41%, N: 7.45%, Cl: 7.54%, O: 32.33%

実測値: C: 47.07%, H: 5.17%, N: 7.67%, Cl: 7.66%

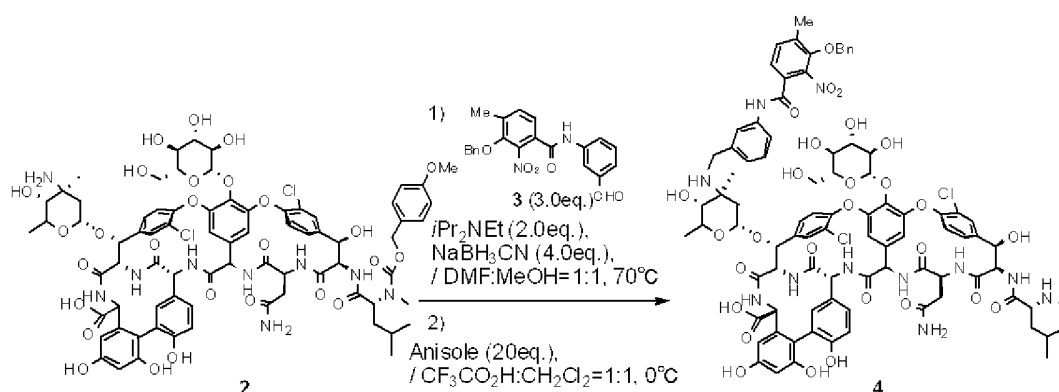
実施例11

[化42]



クロロオリエンチシンB 20.0g(12.4mmol)をジメチルホルムアミド150ml、ジメチルスルホキシド100mlに溶解し、窒素ガス気流下室温にてトリエチルアミン1.8ml(12.9mmol)を滴下して加えた。その後、S-P-メキシベンジルオキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン3.93g(12.9mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。その後、反応液を真空ポンプにて減圧濃縮し、得られた残渣液を氷冷下攪拌した5%食塩水中に滴下して加えた。更に1N塩酸を滴下して加え、反応液のpH≒3へと調整し、氷冷下で1時間攪拌した。その後、生じた白色沈殿物を濾取し、蒸留水で洗浄後、乾燥させた。得られた濾取物を酢酸エチル400ml中にサスペンドさせ、室温で2時間攪拌した。その後、沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥させ、化合物2(20.8g, 93%収率)を白色固体として得た。

[化43]

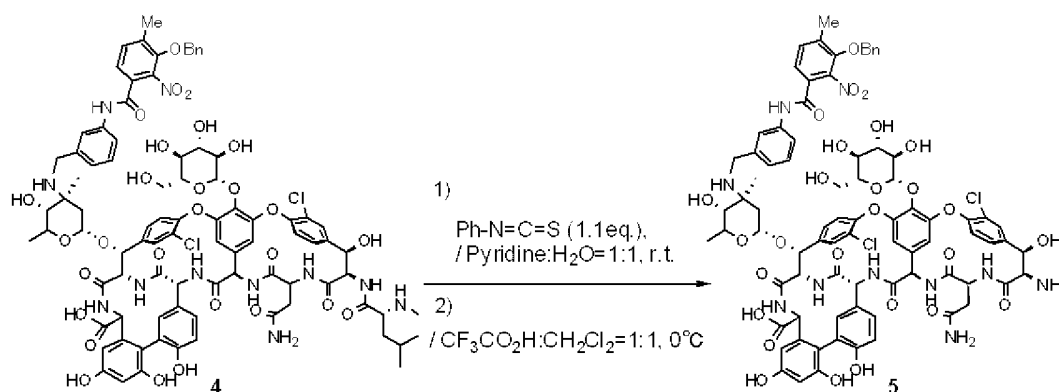


化合物2 2.18g(1.2mmol)をジメチルホルムアミド40mlとメタノール40mlに溶解し、窒素ガス気流下室温にてアルデヒド3 1.405g(3.60mmol)を加え、更にジイソプロピルエチルアミン0.42ml(2.41mmol)を滴下して加えた。反応液を70℃にて2時間攪拌後、いったん室温まで冷却し、水素化シアノホウ素ナトリウム318mg(4.8mmol)を加えた後、再度70℃にて18時間攪拌した。その後反応液を室温まで冷却して減圧濃縮し、得ら

れた残渣液を氷冷下攪拌した5%食塩水400ml中に滴下して加えた。更に1N塩酸を滴下して加え、反応液のpH≒3へと調整し、氷冷下で1時間攪拌した。その後、生じた白色沈殿物を濾取し、蒸留水で洗浄後、乾燥させた。得られた濾取物を酢酸エチル100ml中にサスペンドさせ、室温で6時間攪拌した。その後、沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥させ、白色固体化合物(2.38g, 100%収率)を得た。

次に、得られた白色個体2.38g(1.2mmol)をジクロロメタン25ml中に懸濁させ、窒素ガス気流下、アニソール2.6ml(23.9mmol)を滴下して加えた。次に反応液を0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸25ml(325mmol)を滴下して加えた。氷冷下で80分攪拌後、反応液にトルエン30mlを加え、40℃以上の熱をかけないようにして減圧濃縮した。得られた残渣の中に酢酸エチル100mlを加え、氷冷下で1時間攪拌後、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させた。濾取物をODSカラムクロマトグラフィー(固定相;Merck社製 Lobar LiChroprepRP-18、移動相;アセトニトリル/希塩酸系)で精製した後、凍結乾燥を行うことにより、化合物4 (780mg、55%収率)を白色非晶質固体として得た。

[化44]

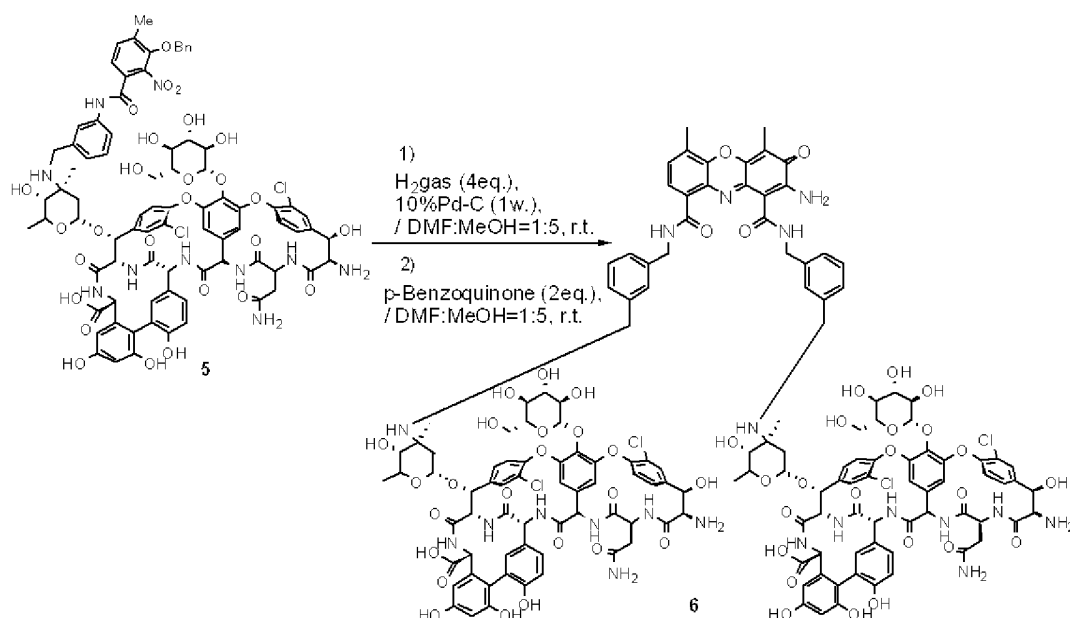


化合物4 440mg(0.241mmol)をピリジン5ml、水5mlに溶解し、室温にてフェニルイソチオシアネート32 μ l(0.267mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。その後、反応溶液にメタノール20mlを加えて減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル50mlを加え、室温にて30分攪拌した。生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、肌色固体化合物(472mg、100%)を得た。

得られた肌色固体化合物 472mg(0.241mmol)をジクロロメタン5mlに懸濁させ、0℃ま

で冷却した。次に窒素ガス気流下、氷冷下でトリフルオロ酢酸5mlを加え、0℃で40分攪拌した。その後反応液にトルエン10mlを加え、40℃以上の熱をかけないようにして減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル50mlを加え、氷冷下で30分攪拌した。その後、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥させた。濾取物をODSカラムクロマトグラフィー(固定相;Merck社製 Lobar LiChroprepRP-18、移動相;アセトニトリル/希塩酸系)で精製した後、凍結乾燥を行うことにより、化合物5 (206mg、58%収率)を白色非晶質固体として得た。

[化45]



脱N末端型化合物5 169 mg(0.099 mmol)をジメチルホルムアミド3ml、メタノール15mlに溶解し、室温で10%パラジウムカーボン粉末170 mgを加え、水素ガス気流下1.5時間接触還元を行った。次にパラジウムカーボン粉末を濾去し、メタノールで洗いこんだ後、得られた濾液に室温にてパラベンゾキノン22mg(0.20mmol)を加え、遮光した状態で17時間攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル90 mlを加えて室温で30分攪拌した。生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥させた。茶色濾取物をODSカラムクロマトグラフィー(固定相;Merck社製 Lobar LiChroprepRP-18、移動相;アセトニトリル/希塩酸系)で精製した後、凍結乾燥を行うことにより、ダイマー型化合物6 (58mg、46%収率)を橙色非晶質固体として得た。

$[M+2H]^{2+} = 1572$

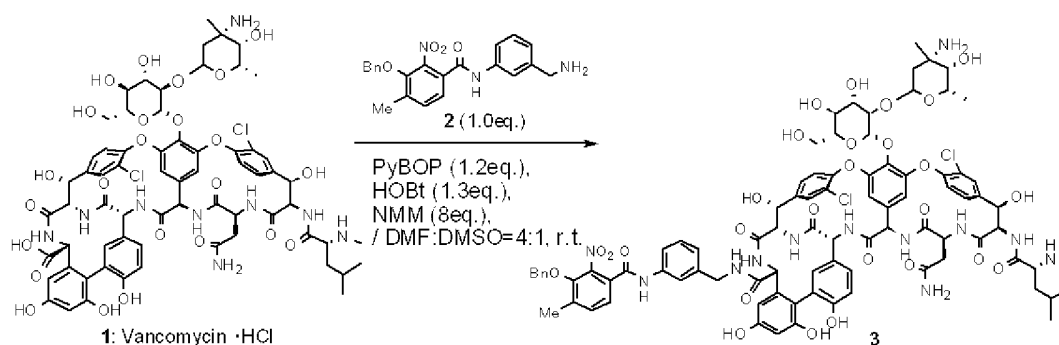
元素分析 $\text{C}_{148}\text{H}_{146}\text{Cl}_4\text{N}_{20}\text{O}_{50} \cdot 4\text{HCl} \cdot 25\text{H}_2\text{O}$

計算値: C: 47.49%, H: 5.39%, N: 7.48%, Cl: 7.58%, O: 32.06%,

実測値: C: 47.60%, H: 5.40%, N: 7.54%, Cl: 7.47%

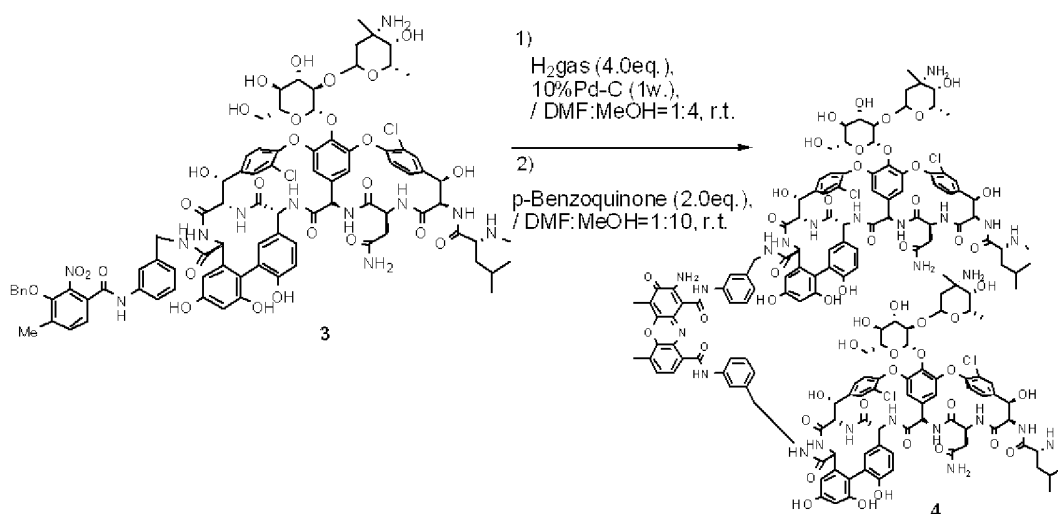
実施例12

[化46]



塩酸バンコマイシン 569mg(0.383mmol)をジメチルホルムアミド32ml、ジメチルスルホキシド8mlに溶解し、窒素ガス気流下室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール112mg(0.83mmol)とPyBOP 400mg(0.77mmol)を加えた。更にN-メチルモルホリン0.58ml(5.22mmol)を加え、室温で35分攪拌した。その後、アミン化合物2 150mg(0.383mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。その後、反応液を真空ポンプにて減圧濃縮し、得られた残渣液を氷冷下攪拌した7%食塩水中に滴下して加え、氷冷下で10分間攪拌した。その後、生じた白色沈殿物を濾取し、蒸留水で洗浄後、乾燥させた。その後、得られた濾取物を酢酸エチル100ml中にサスペンドさせ、室温で1時間攪拌した。その後、沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥させた。濾取物をODSカラムクロマトグラフィー(固定相;Merck社製 Lobar LiChroprepRP-18、移動相;アセトニトリル/希塩酸系)で精製した後、凍結乾燥を行うことにより、化合物3(323mg, 46%)を淡黄色固体として得た。

[化47]



C末端アミド化合物3 100mg(0.054 mmol)をジメチルホルムアミド1ml、メタノール4mlに溶解し、室温で10%パラジウムカーボン粉末90 mgを加え、水素ガス気流下2時間接触還元を行った。次にパラジウムカーボン粉末を濾去し、メタノール6mlで洗いこんだ後、得られた濾液に室温にてパラベンゾキノン9mg(0.083mmol)を加え、遮光した状態で19時間攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル100mlを加えて氷冷下で30分攪拌した。生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥させ、ダイマー型化合物4 (74mg、100%収率)を橙色非晶質固体として得た。

$$[M+2H]^{2+} = 1698$$

元素分析 C₁₆₂ H₁₇₄ Cl₄ N₂₄ O₅₀ · 4.9HCl · 40H₂O

計算値: C: 45.27%, H: 6.07%. N: 7.82%, Cl: 7.34%, O: 33.50%,

実測値: C: 45.04%, H: 6.14%. N: 7.81%, Cl: 7.08%

試験例1

抗菌活性のインビトロ測定

(試験方法)

当業者に周知の陽イオン調整ミューラーヒントン液体培地を用いた微量液体希釈法により、本発明化合物のいくつかについて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。用いた菌株は次のとおりである:

(結果)

本発明の化合物は、バンコマイシン耐性菌を含む種々の細菌に対して強い抗菌活

性を示した。特に以下の表に示すように、バンコマイシン耐性型 (VRE VanA) の腸炎球菌に対しては、既存薬よりも顕著に強い活性を示した。

[表1]

菌株No.	実施例 1 の 化合物 7	実施例 2 の 化合物 1 2	実施例 3 の 化合物 1 7
<i>E. faecalis</i> SR7914 (VRE : VanA)	2	8	2
<i>E. faecium</i> SR7917 (VRE : VanA)	2	8	2

菌株No.	実施例 4 の 化合物 2 1	VCM	TEIC
<i>E. faecalis</i> SR7914 (VRE : VanA)	8	> 64	> 64
<i>E. faecium</i> SR7917 (VRE : VanA)	32	> 64	> 64

表中、VCMはバンコマイシンを、TEICはテイコプラニンを意味する。

[0085] 製剤例

以下に示す製剤例1～8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

用量 (mg／カプセル)	
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

[0086] 製剤例2

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

用量 (mg／錠剤)	
活性成分	250

セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

[0087] 製剤例3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	<u>74. 00</u>
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、－30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0088] 製剤例4

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	<u>1mg</u>
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で

乾燥してNo. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

[0089] 製剤例5

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

[0090] 製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

[0091] 製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.

精製水を加え合計 5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

[0092] 製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分 100mg

飽和脂肪酸グリセリド 1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

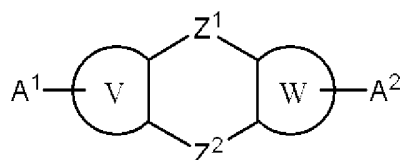
産業上の利用可能性

[0093] 本発明のグリコペプチドダイマー誘導体、その製薬上許容される塩およびそれらの溶媒和物は、医療処置において有用であり、抗菌活性を含む生体活性を示す。従って、本発明は、感染性疾患、特に、動物においてグラム陽性微生物によって引き起こされる疾患を処置するための方法を提供し、本発明の化合物は、特にメチシリン耐性ブドウ球菌によって引き起こされる感染を処置するのに有用である。また、この化合物は、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)を含む、腸球菌による感染を処置するのに有用である。このような疾患の例には、重篤なブドウ球菌性の感染、例えば、ブドウ球菌心内膜炎およびブドウ球菌敗血症がある。

請求の範囲

[1] 式:

[化1]



〔式中、

Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、

1) 単結合、

2) $-N=$, $=N-$, $-NR^6-$ (ここに、R⁶は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレンであり;

VおよびW環はそれぞれ独立して、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環であり;

A¹およびA²はそれぞれ独立して、下式

1) (グリコペプチド抗生物質アグリコン部分) $-(Sac-NH)-X^1-Ar-X^2-Y-X^3-$ 、または

2) (グリコペプチド抗生物質のC末端残基) $-X^1-Ar-X^2-Y-X^3-$ 、

〔式中、

(グリコペプチド抗生物質アグリコン部分)は、公知のグリコペプチド抗生物質から糖部分を除いた部分、(グリコペプチド抗生物質のC末端残基)は公知のグリコペプチド抗生物質からペプチド鎖C末端のOH基を除いた部分をそれぞれ表し;

(Sac-NH)部分は、アミノ糖またはアミノ糖を含む糖鎖の部分であり;

X¹、X²およびX³はそれぞれ独立して、

1) 単結合

2) $-N=$, $=N-$, $-NR^1-$ (ここに、R¹は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$

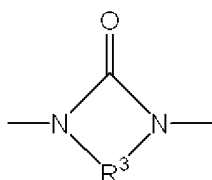
—、—SO—および—SO₂—からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン;

Arは、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環、または単結合;

Yは、—NR²CO—、—CONR²—(ここに、R²は水素または低級アルキル)、単結合、または式:

[化2]



(式中、R³はアルキレン)

で示される基;

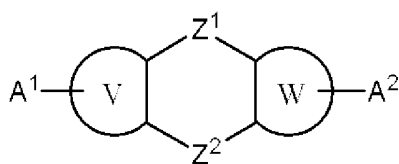
ただし、X¹、X²、X³、ArおよびYが同時に単結合となることはない]

で示される基である。]

で示される化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩。

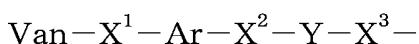
[2] 式:

[化3]



[式中、Z¹、Z²、VおよびW環は請求項1における定義と同意義であり;

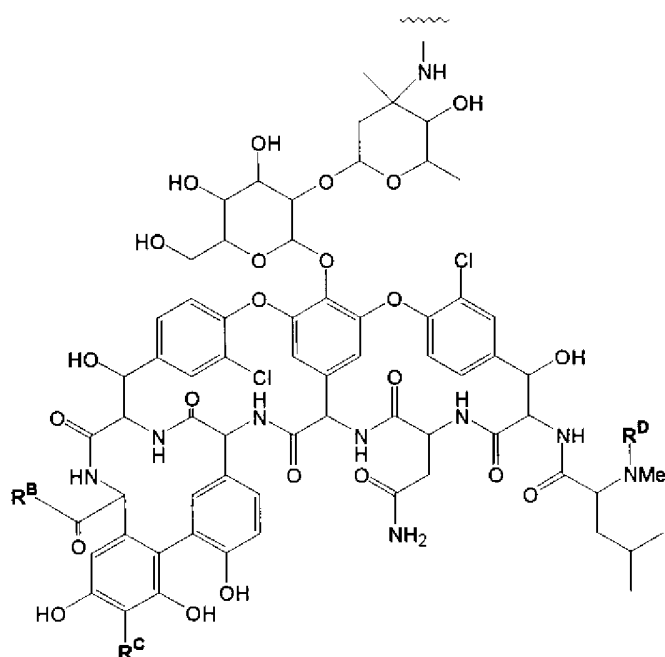
A¹およびA²はそれぞれ独立して、式:



[式中、

Vanは、式:

[化4]



(式中、

R^Bは、-OHまたは-NHR⁵(ここに、R⁵は水素または置換されていてもよいアルキル);

R^Cは、水素または置換されていてもよいアルキル;および

R^Dは、水素または低級アルキル)

で示される基:

X^1, X^2 および X^3 はそれぞれ独立して、

1) 単結合

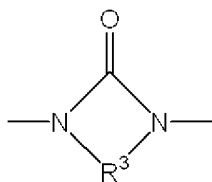
2) $-\text{N}=\text{}$, $=\text{N}-$, $-\text{NR}^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン；

Arは、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環、または単結合；

Yは、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ (ここに、 R^2 は水素または低級アルキル)、単結合、または式:

[化5]

(式中、 R^3 はアルキレン)

で示される基；

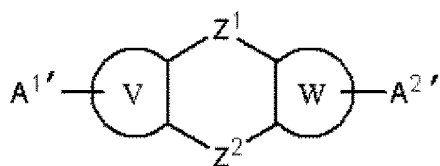
ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、ArおよびYが同時に単結合となることはない]

で示される基である]

で示される、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[3] 式：

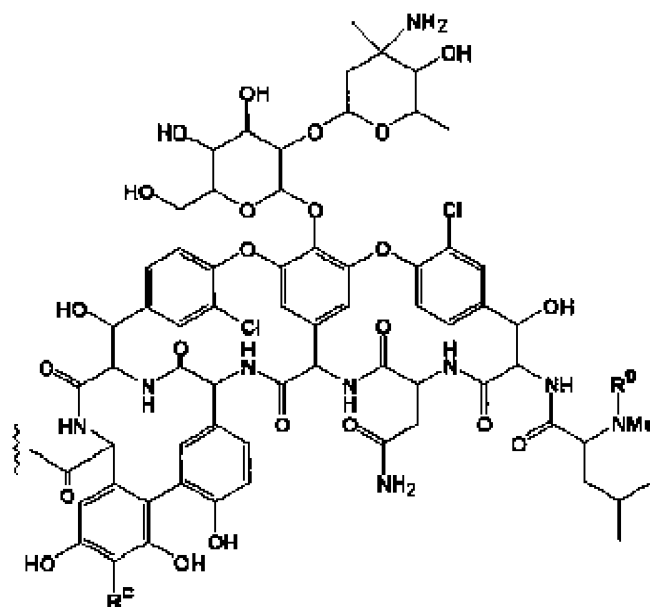
[化6]

[式中、 Z^1 、 Z^2 、VおよびW環は請求項1における定義と同意義であり； $A^{1'}$ および $A^{2'}$ はそれぞれ独立して、式：

[式中、

 Van' は、式：

[化7]



(式中、

R^C は、水素または置換されていてもよいアルキル;および

R^D は、水素または低級アルキル)

で示される基;

X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立して、

1) 単結合

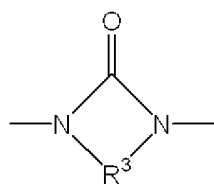
2) $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン;

Ar は、置換されていてもよくかつ不飽和結合を有していてもよい炭素環またはヘテロ環、または単結合;

Y は、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ (ここに、 R^2 は水素または低級アルキル)、単結合、または式:

[化8]



(式中、 R^3 はアルキレン)

で示される基；

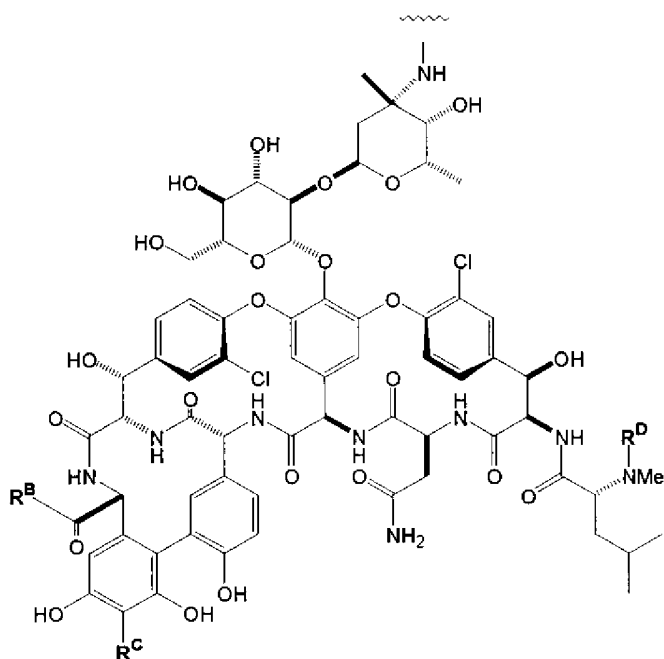
ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、ArおよびYが同時に単結合となることはない]

で示される基である]

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[4] Vanが式：

[化9]



[式中、各記号は請求項2における定義と同意義である]。

で示される、請求項2に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[5] Z^1 および Z^2 がそれぞれ独立して、 $-N=$ 、 $=N-$ または $-O-$ である、請求項1から3までのいずれか記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[6] VおよびW環がそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されてい

てもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいシクロアルキルである、請求項1から4までのいずれか記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

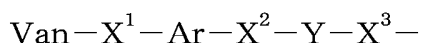
[7] Arが、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1から5までのいずれか記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[8] X^1 が2) $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは;

3) 同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が、1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレンであり;

X^2 、 X^3 、ArおよびYが同時に単結合である、請求項1から6までのいずれか記載の化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩。

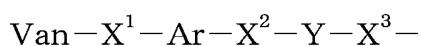
[9] A^1 および A^2 がそれぞれ独立して、式:



[式中、 X^1 は低級アルキレン; Arは置換されていてもよいベンゼン環; X^2 は $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、あるいは同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン; Yは、 $-NHCO-$ または $-CONH-$; X^3 は単結合である]

で示される基である、請求項2から6までのいずれか記載の化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩。

[10] A^1 および A^2 がそれぞれ独立して、式:



[式中、 X^1 は低級アルキレン; Arは置換されていてもよいベンゼン環; X^2 は $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^1-$ (ここに、 R^1 は水素または低級アルキル)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択されるヘテロ原子基、またはそれらの連結基、

あるいは同一もしくは異なる該ヘテロ原子基が1個もしくはそれ以上介在していてもよくかつ置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン; Yは、 $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$; X^3 は単結合である]

で示される基であり、

Z^1 および Z^2 がそれぞれ独立して、 $-\text{N}=$ 、 $=\text{N}-$ または $-\text{O}-$;

VおよびW環がそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいシクロアルキルである、請求項2から6までのいずれか記載の化合物、その溶媒和物、またはそれらの製薬上許容される塩。

- [11] アミノ糖部分が、L-バンコサミニル、3-デスメチル-バンコサミニル、3-エピ-バンコサミニル、4-エピ-バンコサミニル、4-ケト-バンコサミニル、アコサミニエル、アクチノサミニル、ダウノサミニル、3-エピ-ダウノサミニル、リストサミニル、N-メチル-D-グルカミニル、N-アセチル-D-グルコサミル、またはN-アシル-D-グルコサミルである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [12] 請求項1から10までのいずれか記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K7/00 (2006.01), **A61K38/00** (2006.01), **A61P31/04** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K7/00 (2006.01), **A61K38/00** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 801075 B (ELI LILLY AND CO.), 07 July, 1999 (07.07.99), Full text & WO 97/38702 A	1-12
A	Sengupta, Sisir K.; Madhavarao, Madulla S.; Kelly, Christine; Blondin, Joanne, Tetracyclic chromophoric analogs of actinomycin D: synthesis, structure elucidation and interconvertibility from one form to another, antitumor activity, and structure-activity relationships, Journal of Medicinal Chemistry (1983), 26(11), 1631-7	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2005 (14.12.05)

Date of mailing of the international search report
27 December, 2005 (27.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021564

<With respect to subject matter for search>

The terms "aglycon moiety of glycopeptide antibiotic," "C-terminated residue of glycopeptide antibiotic," and "Sac-NH part" given in the claims are unclear as to what compounds the derivatives include besides those specified therein, even when the statements in the description are investigated. The terms enable the inclusion of an extremely wide range of various compounds. It is difficult to make a complete search with respect to all the compounds. On the other hand, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds of claims 1, 5-8, 11, and 12.

Consequently, claims 1, 5-8, 11, and 12 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

Therefore, with respect to claims 1, 5-8, 11, and 12, an international search through prior-art documents was made for the compounds specified in the description within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07K7/00 (2006.01), A61K38/00 (2006.01), A61P31/04 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07K7/00 (2006.01), A61K38/00 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 801075 B (ELI LILLY AND COMPANY) 1999.07.07, 文献全体 & WO 97/38702 A	1-12
A	Sengupta, Sisir K.; Madhavarao, Madulla S.; Kelly, Christine; Blondin, Joanne, Tetracyclic chromophoric analogs of actinomycin D: synthesis, structure elucidation and interconvertibility from one form to another, antitumor activity, and structure-activity relationships, Journal of Medicinal	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.12.2005

国際調査報告の発送日

27.12.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

8615

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	Chemistry (1983), 26(11), 1631-7	

<調査の対象について>

請求の範囲に記載された「グリコペプチド抗生物質アグリコン部分」、「グリコペプチド抗生物質のC末端残基」及び「Sac-NH部分」なる文言は、明細書の記載を検討しても、そこに具体的に記載されたもの以外に、いかなる化合物を包含し、また、包含しないか明確であるとはいえないし、また、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し得るものであるので、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲1、5-8、11、12の発明の化合物の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1、5-8、11、12及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1、5-8、11、12の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。