

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 2 月 20 日 (20.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/014136 A1(51) 国際特許分類⁷: C07H 17/08, 17/00,
17/02 // A61K 31/7052, A61P 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08081

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 7 日 (07.08.2002)

(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 2001-240263 2001 年 8 月 8 日 (08.08.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 朝賀 俊文 (ASAKA,Toshifumi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo

(JP). 真中 晃 (MANAKA,Akira) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 谷川 哲也 (TANIKAWA,Tetsuya) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 杉本 智洋 (SUGIMOTO,Tomohiro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 島崎 洋一 (SHIMAZAKI,Yuichi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 正和 (SATO,Masakazu) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

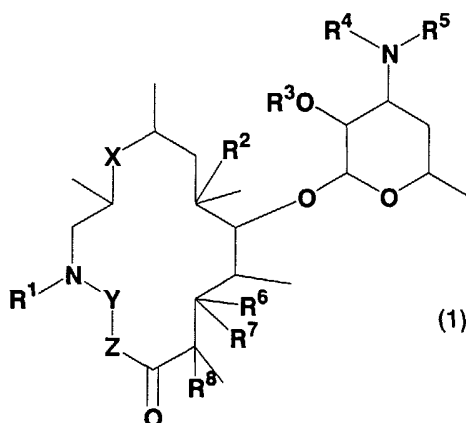
(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA,Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,

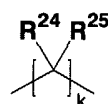
[続葉有]

(54) Title: 11a-AZALIDE COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 1 1 a-アザライド化合物及びその製造方法



(1)



(14)

(57) Abstract: 11a-Azalide compounds represented by the following general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof: (1) wherein R¹ represents hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, etc.; R² represents hydrogen, hydroxy, etc.; R³ represents hydrogen, acetyl, etc.; R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, etc.; R⁶ represents hydrogen, hydroxy, etc.; R⁷ represents hydrogen, or R⁶ and R⁷ form together carbonyl, etc.; R⁸ represents hydrogen, halogeno, etc.; X represents carbonyl, etc.; Y represents a group of the following general formula (14): (14) (wherein k is an integer of 2 to 4; and R²⁴ and R²⁵ are the same or different and each represents hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, etc.); and Z represents oxygen, etc. These compounds are useful as novel antibiotics showing an antibacterial effect not only on the existing erythromycin-sensitive strains but also on erythromycin-tolerant strains (for example, tolerant pneumococci and streptococci).

[続葉有]



WO 03/014136 A1



NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

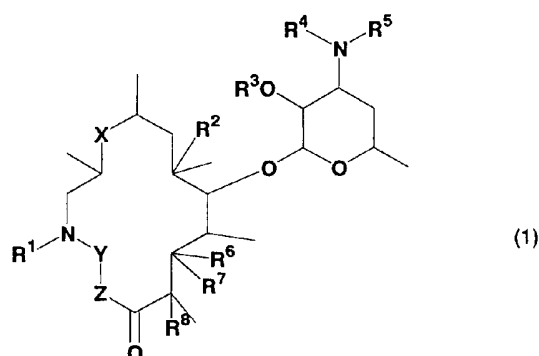
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

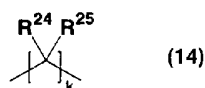
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基など、 R^2 は水素原子、水酸基など、 R^3 は水素原子、アセチル基など、 R^4 、 R^5 はそれぞれ水素原子、炭素原子 1 ～ 10 のアルキル基など、 R^6 は水素原子、水酸基など、 R^7 は水素原子、 R^6 と R^7 は一緒になってカルボニル基など、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子など、 X はカルボニル基など、 Y は式 (14)



(式中、 k は 2 ～ 4 の整数を示し、 R^{24} 及び R^{25} は同一又は異なって、水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基などを示す。) で表される基など、 Z は酸素原子などを示す。) で表される基を示す。) で表される 1,1-アザライド化合物又はその医学上許容される塩ならびにその製造方法であり、従来のエリスロマイシン感受性菌のみならず、エリスロマイシン耐性菌 (たとえば耐性肺炎球菌及びレンサ球菌) に対しても抗菌力を有する新たな抗生物質として有用である。

明細書

1 1 aーアザライド化合物及びその製造方法

技術分野

本発明は、抗生物質新規マクロライド系化合物に関し、更に詳しくはエリスロマイシン誘導体の 1 1 aーアザライド化合物及びその製造方法に関する。

従来技術

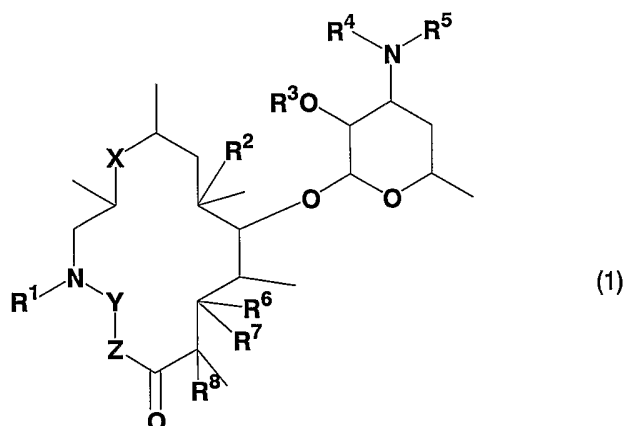
酸に対する不安定性を改善する目的で、多くの誘導体が検討されてきた。1 5 員環マクロライド化合物に関しては、米国特許 5631354 号等に見られるような含窒素誘導体が報告されており、分子内転位反応による環拡大反応の適用により合成されている。また、エリスロマイシン誘導体の環開裂を行なった後、部分構造の修飾を行なって再開環したマクロライド系化合物も報告されている (Tetrahedron Lett. 1993 年、34 巻、5385 ページ、Tetrahedron Lett. 1995 年、36 巻、3215 ページ) が、工程数が極めて多い点が問題点として挙げられる。

発明の開示

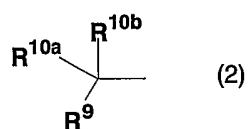
本発明の目的は、従来のエリスロマイシン感受性菌のみならず、エリスロマイシン耐性菌 (たとえば耐性肺炎球菌及びレンサ球菌) に対しても抗菌力を有する新たな抗生物質を提供することにある。

本発明者らは、エリスロマイシン誘導体の抗菌力について種々検討し、ある種の新規 1 1 aーアザライド化合物が、抗菌力を有することを見出した。本化合物の合成法は、エリスロマイシン誘導体の 1 1, 1 2 位炭素-炭素結合を酸化的に切断し、部分構造変換を行なった後分子内環化を行なうものであり、短工程、良収率で種々の 1 1 aーアザライド化合物の合成が可能である。

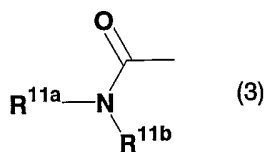
すなわち、本発明は式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、シアノメチル基、炭素原子数 2 ～ 6 のアルケニル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、アリールアルケニル基、任意の基で置換されたアリールアルケニル基、アリールアルキニル基又は任意の基で置換されたアリールアルキニル基、式 (2)

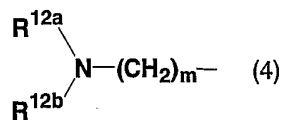


(式中、 R^9 は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基又は (ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル基を示し、 R^{10a} 及び R^{10b} は共に水素原子を示すか、一緒になってオキシ基又はイミノ基を示す。) で表される基、式 (3)



(式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～

10のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基又は式(4)



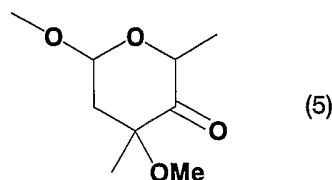
(式中、 m は2～4の整数を表し、 R^{12a} 及び R^{12b} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数1～10のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は一緒になってフタロイル基を示す。) で表される基を示し、

R^2 は水素原子、水酸基、炭素原子数1～10のアルコキシ基、ハロメチルオキシ基、炭素原子数3～6のアルケニルオキシ基、炭素原子数3～6のアルキニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールアルケニルオキシ基、アリールアルキニルオキシ基、任意の基で置換されたアラルキルオキシ基、任意の基で置換されたアリールアルケニルオキシ基又は任意の基で置換されたアリールアルキニルオキシ基を示し、

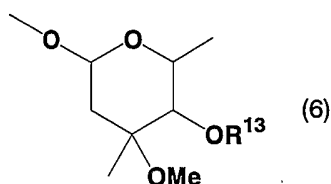
R^3 は水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数1～6のトリアルキルシリル基を示し、

R^4 、 R^5 はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、

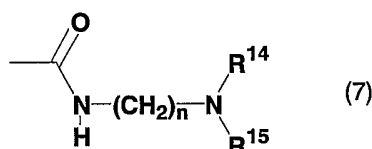
R^6 は水素原子、水酸基、式(5)



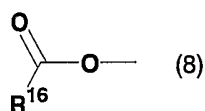
で表される基、式(6)



(式中 R^{13} は水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、炭素原子数 1 ～ 6 のトリアルキルシリル基、式 (7)



(式中、 n は 2 ～ 4 の整数を示し、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ同一又は異なって炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、アリール基又は任意の基で置換されたアリール基を示す。) で表される基を示す。) で表される基又は式 (8)



(式中、 R^{16} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基を示す。) で表される基を示し、

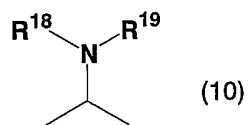
R^7 は水素原子を示すか、又は R^6 と R^7 は一緒になってオキソ基を示し、

R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を示し、

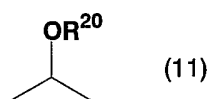
X はカルボニル基、式 (9)



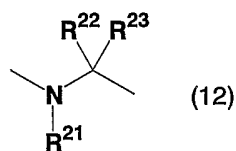
(式中、 R^{17} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基、式 (10)



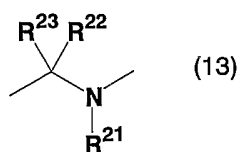
(式中、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基、式 (11)



(式中、 R^{20} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基又は炭素原子数 3 ～ 18 のトリアルキルシリル基を示す。) で表される基、式 (12)



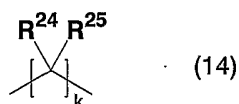
(式中、 R^{21} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、 R^{22} 及び R^{23} は共に水素原子を示すか、一緒になってオキシ基を示す。) で表される基又は式 (13)



(式中、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} はそれぞれ前記と同意義である。) で表される基を示

し、

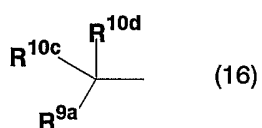
Y は式 (14)



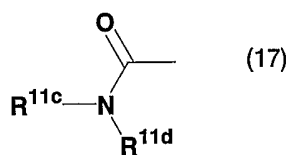
(式中、k は 2 ～ 4 の整数を示し、 R^{24} 及び R^{25} は同一又は異なって、水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素原子数 2 ～ 10 のアルケニル基、炭素原子数 2 ～ 10 のアルキニル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、アリールアルケニル基、任意の基で置換されたアリールアルケニル基、アリールアルキニル基、任意の基で置換されたアリールアルキニル基、式 (15)



(式中、p は 1 ～ 6 の整数を表し、 R^{26} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、式 (16)



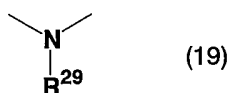
(式中、 R^{9a} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基を示し、 R^{10c} 及び R^{10d} は共に水素原子を示すか、一緒になってオキシ基又はイミノ基を示す。) で表される基、式 (17)



(式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基及び任意の基で置換されたアリール基を示す。) で表される基又は式 (18)

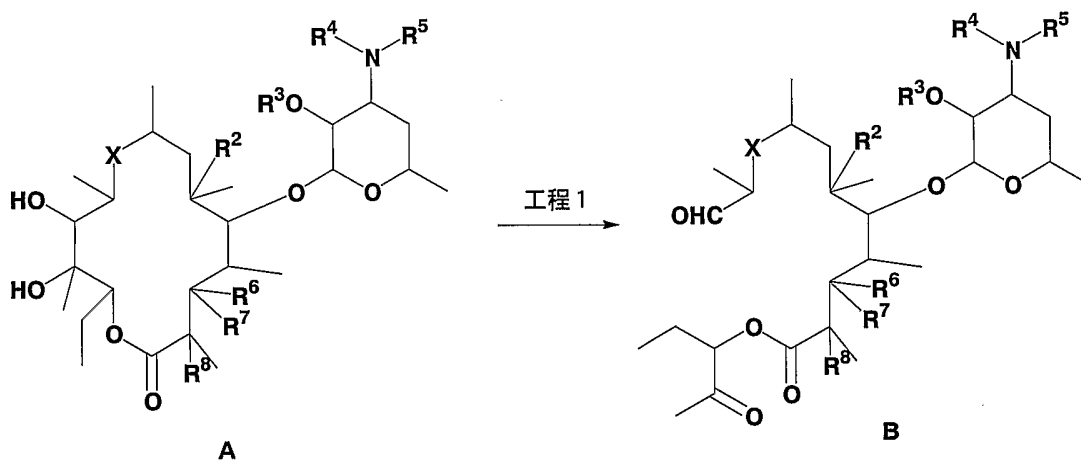


(式中、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示し、 p は前記と同意義である。) で表される基を示し、 Z は酸素原子又は式 (19)



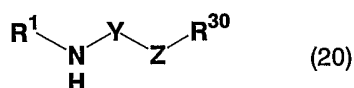
(式中 R^{29} は水素原子又は炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基を示す。) で表される基を示す。) で表される 11a-アザライド化合物又はその医学上許容される塩である。

また、本発明は、工程 1；下記式 A で示される 14 員環エリスロマイシン誘導体の化合物 A を酸化剤共存下、反応させて、化合物 B を合成する工程

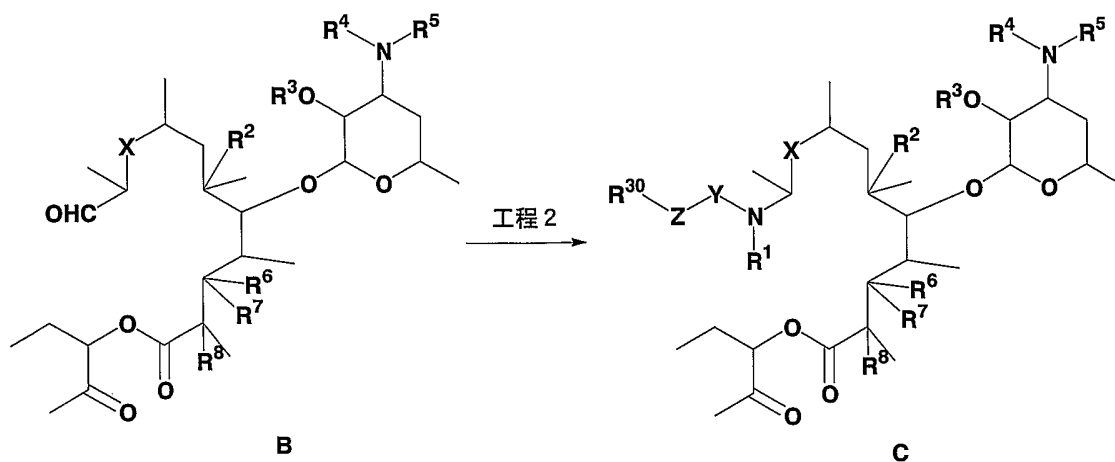


(式中、X、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は前記と同意義である。)

工程 2 ; 化合物 B の末端アルデヒド部分を、式 (20)

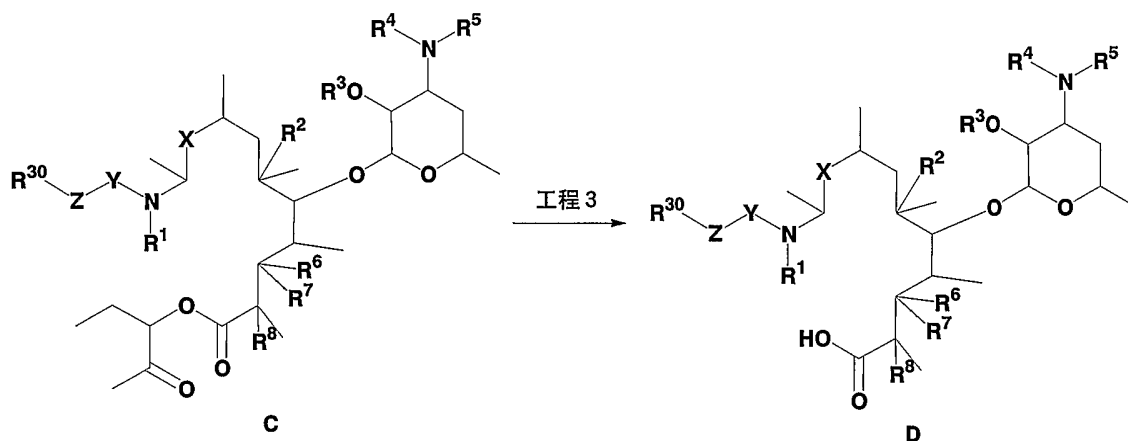


(式中、Y、Z 及び R¹ は前記と同意義であり、R³⁰ は水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1～6 のトリアルキルシリル基を示す。) と還元剤の共存下、反応させて、化合物 C を得る工程



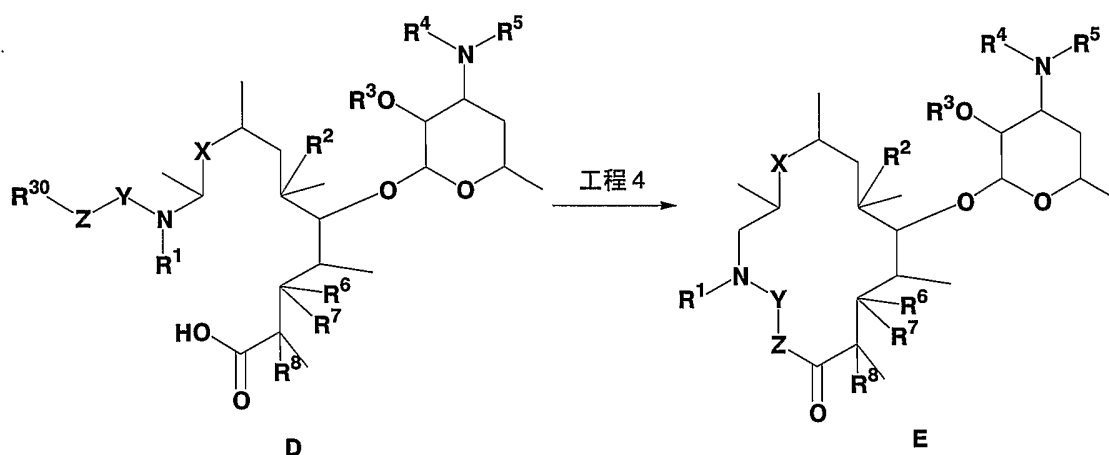
(式中、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及び R³⁰ は前記と同義である。)

工程3：化合物Cを、加水分解して、化合物Dを得る工程



(式中、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及び R³⁰ は前記と同意義である。)

工程 4：化合物 D を分子内閉環反応により、1,1a-アザライド化合物 E を得る工程



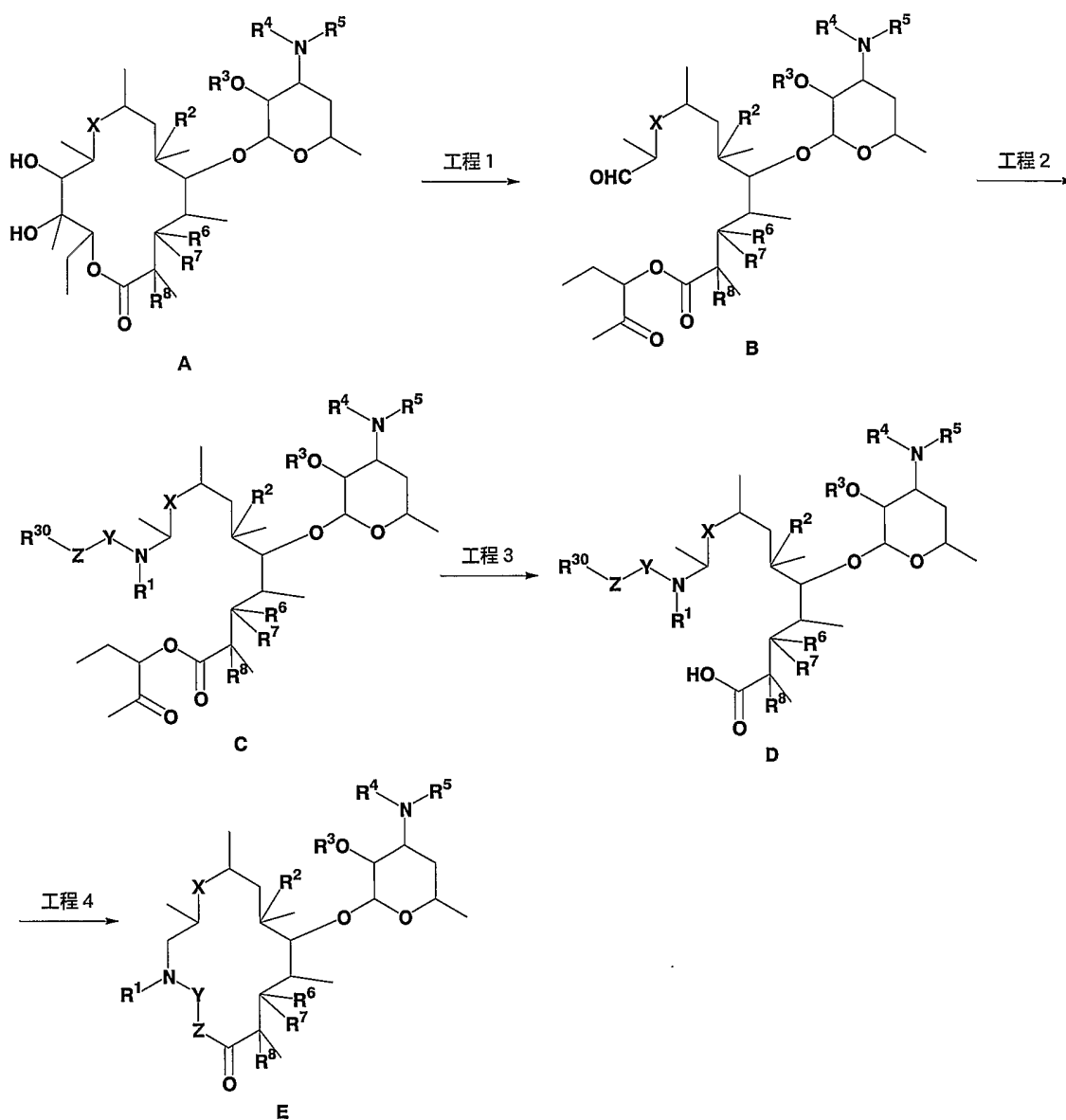
(式中、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は前記と同意義であ

る。)

で示される 4 つの工程からなる新規な 1,1-アザライド化合物の製造方法である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物は、下記反応スキームに示した工程により製造することができる。
また反応スキームの式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^{30} は前記と同意義である。

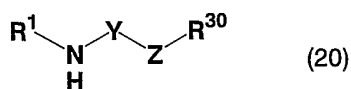


[工程 1]

化合物Aを四酢酸鉛、過ヨウ素酸塩等の酸化剤を用い、極性又は非極性溶媒中攪拌することにより、化合物Bを得る。化合物Bは後処理、精製することなく次工程で用いることができる。

[工程 2]

化合物Bを式 (20)



で表される化合物と、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリドなどのヒドリド還元剤を、極性又は非極性溶媒中攪拌することにより、化合物Cを得る。

[工程3]

化合物Cの（1-アセチル）-n-プロピルエステルを、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等の塩基を用い、水又はアルコール、THF等との混合溶媒中攪拌することにより、化合物Dを得る。

[工程4]

化合物Dの R^{30} が水素原子以外の場合は、酸、塩基等による加水分解あるいは水素化分解等の通常の脱保護により、 R^{30} が水素原子の誘導体へと導く。この化合物を、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下ジフェニルホスホリルアジド、1-エチル-3-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩等の脱水縮合剤を作用させる方法、あるいは2, 4, 6-トリクロロ安息香酸クロリド等の酸クロリドと極性又は非極性溶媒中処理した後、4-(ジメチルアミノ)ピリジンなどの塩基を室温又は加熱下作用させることにより、化合物Eで表される発明化合物へと導く。

化合物Eの R^6 が前記式(5)又は(6)で表される基を示し、 R^7 が水素原子の場合は、例えば米国特許 5631354 号、米国特許第 5591837 号及び米国特許第 5523399 号に記した方法により、式(1)中の R^6 がクラジノース誘導体以外の発明化合物へと導くことができる。

本発明において炭素原子数1~10のアルキル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数1~10のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピ

ル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、*n*-ヘキシル基又はシクロヘキシル基である。炭素原子数 1～10 のアルコキシ基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数 1～10 のアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基又はシクロヘキシルオキシ基である。炭素原子数 2～10 のアルケニル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数 2～10 のアルケニル基であり、例えばビニル基、アリール基、クロチル基、3-メチル-2-ブテニル基、ホモアリール基又はシクロヘキセン-1-イル基である。炭素原子数 2～10 のアルキニル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数 2～10 のアルキニル基であり、例えばアセチレニル基、プロパルギル基、2-ブチニル基又は 3-ブチニル基である。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。アリール基とは、芳香環、複数の環が縮合した芳香環又はヘテロ原子を環上に有する芳香環置換基であり、例えばフェニル基、ナフチル基、アントラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、キノリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基である。アラルキル基とは、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、ピリジルプロピル基又はキノリルメチル基である。炭素原子数 3～6 のアルケニルオキシ基とは、例えばアリルオキシ基、ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基又はヘキセニルオキシ基である。炭素原子数 3～6 のアルキニルオキシ基とは、例えばプロパルギルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基又はヘキシニルオキシ基である。アリールアルケニルオキシ基とは、例えば 3-フェニルプロペニルオキシ基、3-(1-ナフチル)プロペニルオキシ基又は 3-(3-キノリル)プロペニルオキシ基である。アリールアルキニルオキシ基とは、例えば 3-フェニルプロパルギルオ

キシ基、3-[5-(2-ピリジル)チオフェン-2-イル]プロパルギルオキシ基又は3-[3-(2-ピリジル)イソキサゾール-5-イル]プロパルギルオキシ基である。「任意の基で置換された」とは、アリール基、アラルキル基等に含まれている芳香環が、例えば炭素原子数1~10のアルキル基、炭素原子数1~10のアルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、炭素原子数1~10のアルコキシカルボニル基、アセチル基、カルバモイル基、炭素原子数1~10のアルキル基で1~2個置換されたカルバモイル基、アミノ基、フェニル基、イミダゾリル基、ニトロ基、メルカプト基、炭素原子数1~10のアルキルチオ基、メタンスルホニル基、アミノスルホニル基、炭素原子数1~10のアルキル基で1~2個置換されたアミノスルホニル基、ハロゲン原子1~5個で置換されたフェニル基及び炭素原子数1~10のアルキル基、アリール基又はアラルキル基で1~2個置換されたアミノ基から選ばれる基で1~5個の任意の組み合わせで置換されたことを示す。炭素原子数1~6のトリアルキルシリル基とは、例えばトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリ(イソプロピル)基、*t*-ブチルジメチルシリル基又は*t*-ブチルジフェニルシリル基である。

上記 R^2 の定義中、任意の基で置換されたアラルキルオキシ基とは、好ましくは3-(3-キノリル)プロペニルオキシ基であり、任意の基で置換されたアリールアルキニルオキシ基とは、3-[5-(2-ピリジル)チオフェン-2-イル]プロパルギルオキシ基、3-[5-(2-ピリミジル)チオフェン-2-イル]プロパルギルオキシ基、3-[3-(2-ピリジル)イソキサゾール-5-イル]プロパルギルオキシ基である。

上記式(7)中の n で定義される整数は、好ましくは2であり、 R^{14} 及び R^{15} の定義中「炭素原子数1~6のアルキル基、アラルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基」とは、好ましくは R^{14} がエチル基であり、 R^{15} が1-(2-メトキシ)フェネチル基である。

上記式(8)中に示される R^{16} の定義中、任意の基で置換されたアラルキル基とは、好ましくは4-ニトロベンジル基、2-ピリジルメチル基又は3-ピリジルメチル基である。

上記式(10)中に示される R^{18} 、 R^{19} 、及び上記式(11)中に示される R^{20} は、好ましくは水素原子である。

上記式(14)中の k で定義される整数は、好ましくは2であり、上記式(15)及び(16)中の p で定義される整数は、好ましくは1である。

上記式(15)中に示される R^{26} は、好ましくはアリール基及び任意の基で置換されたアリール基であり、更に好ましくは、無置換もしくは任意の基で置換されたフェニル基である。

上記式(18)中に示される R^{27} 及び R^{28} の定義中、「任意の基で置換されたアラルキル基」とは、好ましくは5-(4-フルオロ)フェニルピリジン-3-イルメチル基である。

実施例

下記に実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1 (9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-9-ジヒドロ-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) (9S)-9, 2', 4"-オートリス(トリエチルシリル)-9-ジヒドロエリスロマイシンA 1.00g を塩化メチレン 15ml に溶解し、氷冷下90%四酢酸鉛 467mg(0.973mmol)を加えて20分攪拌した。エタノールアミン 113mg(1.85mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 295mg(1.39mmol)を順次添加し、室温に昇温して4時間攪拌した。さらに反応混合物に37%ホルムアルデヒド水溶液 477mg(4.64mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 295mg(1.39mmol)を加

えて1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50:1）にて精製し、(2R, 3S, 4S, 5R, 6S, 8R, 9S, 10R)-3-クラジノシルオキシ-5-デソサミニルオキシ-6-ヒドロキシ-11-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノ)-2, 4, 6, 8, 10-ペンタメチル-9, 2', 4"-トリス(トリエチルシリルオキシ)ウンデカン酸 1-(R)-エチル-2-オキソプロピルエステルを 990mg 得た。

MS (ESI) $m/z = 1136.0$ $[M+H]^+$

(2) 上記(1)で得た化合物 990mg(0.872mmol)をテトラフィードロフラン（以下THFと略す。）30ml、エタノール 10ml、水 10ml に溶解し、水酸化リチウム・一水和物 55mg(1.31mmol)を加えて6時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和後、THF、エタノールを減圧留去し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20:1）にて精製してカルボン酸 600mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 1051.8$ $[M+H]^+$

(3) 上記(2)で得た化合物 590mg(0.561mmol)をTHF 10ml に溶解し、トリエチルアミン 62mg(0.617mmol)、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド 144mg(0.589mmol)を順次加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物をトルエン 50ml で希釈し、これを4-ジメチルアミノピリジン（以下DMAPと略す。）1.43g(14.03mmol)のトルエン溶液 50ml に加熱還流下30分かけて滴下した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン=20:1）にて精製して環化体 320mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 1033.9$ $[M+H]^+$

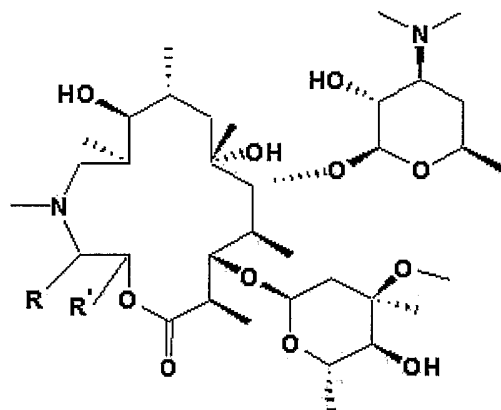
(4) 上記(3)で得た化合物 1.6g(1.55mmol)をTHF 20mlに溶解し、70%フッ化水素・ピリジン錯体を加えて18時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和後、THFで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1)にて精製して標記化合物 520mgを得た。

MS (ESI) $m/z = 691.4$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.83 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 0.98 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.09 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.17-1.34 (m, 2 H) 1.20 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.24 (s, 6 H) 1.27 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 1.31 (d, $J=6.37$ Hz, 3 H) 1.54-1.64 (m, 3 H) 1.65-1.75 (m, 1 H) 1.81-1.91 (m, 1 H) 1.98 (dd, $J=15.08, 6.68$ Hz, 1 H) 2.13-2.21 (m, 1 H) 2.26-2.44 (m, 1 H) 2.31 (s, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 2.51-2.66 (m, 2 H) 2.83-2.92 (m, 1 H) 2.94-3.01 (m, 1 H) 3.04 (t, $J=9.33$ Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.34-3.41 (m, 1 H) 3.49-3.55 (m, 1 H) 3.57-3.66 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.82 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 4.03-4.13 (m, 2 H) 4.27-4.36 (m, 1 H) 4.42 (t, $J=4.04$ Hz, 1 H) 4.52 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 4.79-4.83 (m, 1 H) 6.91 (s, 1H)

実施例2～10 実施例1(1)中のエタノールアミンの代わりに、対応するミノアルコールを試薬として用い、実施例1(1)～(4)と同様の操作を行って実施例2～10の化合物を得、表1に示した。

表 1



実施例	R	R'	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
2	Me	H	705.3	(300 MHz, CDCl ₃) : 0.79 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.88 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.05-1.37 (m, 2 H) 1.09 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.51 (dd, J=15.08, 4.97 Hz, 1 H) 1.56-1.97 (m, 2 H) 2.02 (dd, J=15.08, 7.31 Hz, 1 H) 2.08-2.54 (m, 5 H) 2.32 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.62 (m, 1 H) 2.95-3.08 (m, 2 H) 3.14 (m, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.37 (dd, J=10.41, 7.15 Hz, 1 H) 3.44 (dd, J=8.78, 2.41 Hz, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.77 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 3.93-4.16 (m, 3 H) 3.97 (dd, J=12.20, 4.74 Hz, 1 H) 4.40 (t, J=4.97 Hz, 1 H) 4.46-4.48 (m, 2 H) 4.76 (d, J=4.04 Hz, 1 H)

表 1 続き

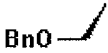
3		H	705.5	(500 MHz, CDCl ₃) 0.78 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 0.94 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.14-1.44 (m, 2 H) 1.17 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.26 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.57 (dd, J=14.65, 4.88 Hz, 1 H) 1.70 (m, 1 H) 1.81 (m, 1 H) 1.94 (dd, J=14.65, 9.16 Hz, 1 H) 2.04 (m, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.24-2.50 (m, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.59 (m, 1 H) 2.65 (dd, J=12.51, 3.36 Hz, 1 H) 3.01 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 3.06 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.38 (dd, J=10.38, 7.32 Hz, 1 H) 3.53-3.60 (m, 2 H) 3.72 (bs, 1 H) 3.83 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 3.88 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 4.00 (m, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.35 (m, 1 H) 4.46 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.56 (s, 1 H) 4.73 (dd, J=4.58, 2.75 Hz, 1 H)
4		H	811.7	(300 MHz, CDCl ₃) 0.77 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.03-1.37 (m, 2 H) 1.10 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.26 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.57 (dd, J=14.84, 4.90 Hz, 1 H) 1.67 (m, 1 H) 1.73-2.01 (m, 3 H) 2.23-2.39 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.31 (s, 6 H) 2.44-2.64 (m, 3 H) 2.85 (dd, J=12.59, 3.73 Hz, 1 H) 3.01 (m, 1 H) 3.12-3.31 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.31-3.46 (m, 2 H) 3.53-3.63 (m, 3 H) 3.72 (m, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 3.98-4.11 (m, 2 H) 4.16 (m, 1 H) 4.36 (dd, J=5.67, 1.79 Hz, 1 H) 4.45 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 4.55 (s, 1 H) 4.71 (dd, J=4.74, 2.56 Hz, 1 H) 7.26-7.39 (m, 5 H)

表 1 続き

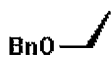
5	H		705.5	(500 MHz, CDCl ₃) 0.77 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 0.92 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.10-1.36 (m, 2 H) 1.15 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.25 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.30 (d, J=6.09 Hz, 3 H) 1.51 (dd, J=15.23, 4.87 Hz, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 1.76-1.92 (m, 2 H) 1.98 (dd, J=14.77, 8.07 Hz, 1 H) 2.11 (dd, J=12.18, 2.74 Hz, 1 H) 2.16-2.37 (m, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.61-2.73 (m, 3 H) 2.81 (m, 1 H) 3.00 (t, J=9.59 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.31-3.34 (m, 2 H) 3.39 (dd, J=10.05, 7.31 Hz, 1 H) 3.66 (m, 1 H) 3.86 (d, J=3.96 Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.45 (m, 1 H) 4.56 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 4.78 (m, 2 H) 5.25 (m, 1 H)
6	H		705.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.77 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.87 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.06-1.39 (m, 15 H) 1.09 (d, J=5.28 Hz, 3 H) 1.12 (d, J=5.28 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.54 (dd, J=14.92, 4.82 Hz, 1 H) 1.60-1.99 (m, 3 H) 2.17-2.72 (m, 7 H) 2.26 (s, 3 H) 2.34 (s, 6 H) 3.01 (m, 1 H) 3.25-3.47 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.53-3.67 (m, 2 H) 3.77 (m, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.43 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.60 (s, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 4.85 (m, 1 H)
7	H		811.5	(500 MHz, CDCl ₃) 0.77 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 0.88-1.37 (m, 5 H) 0.94 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.30 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.51 (dd, J=14.92, 4.87 Hz, 1 H) 1.64-1.87 (m, 3 H) 1.96 (dd, J=14.62, 7.92 Hz, 1 H) 2.13 (dd, J=12.18, 2.44 Hz, 1 H) 2.16-2.39 (m, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.60-2.77 (m, 2 H) 2.80 (m, 1 H) 2.87 (dd, J=13.40, 10.96 Hz, 1 H) 3.01 (t, J=8.98 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.30-3.35 (m, 2 H) 3.39 (dd, J=10.20, 7.46 Hz, 1 H) 3.47 (d, J=5.18 Hz, 2 H) 3.65 (m, 1 H) 3.91 (d, J=3.96 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.49 (d, J=11.88 Hz, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 4.58 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 4.82 (d, J=4.26 Hz, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.25-7.38 (m, 5 H)

表 1 続き

8	H	BnO 	811.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.77 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.94 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.11-1.38 (m, 5 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.30 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.51 (dd, J=15.23, 5.13 Hz, 1 H) 1.62-1.88 (m, 2 H) 1.96 (dd, J=14.69, 7.38 Hz, 1 H) 2.13 (dd, J=12.67, 2.72 Hz, 1 H) 2.19-2.41 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.54-2.93 (m, 4 H) 3.01 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.29-3.43 (m, 2 H) 3.47 (d, J=4.82 Hz, 2 H) 3.65 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.46-4.56 (m, 3 H) 4.58 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.82 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.24-7.39 (m, 5 H)
9	Me 	Et 	733.5	(500 MHz, CDCl ₃) 0.74 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 0.86-0.90 (m, 6 H) 1.07 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.11-1.36 (m, 8 H) 1.20 (s, 3 H) 1.22 (d, J=7.94 Hz, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.40-1.76 (m, 5 H) 1.82 (m, 1 H) 2.02 (dd, J=15.26, 9.77 Hz, 1 H) 2.14-2.39 (m, 3 H) 2.34 (s, 9 H) 2.48 (t, J=11.90 Hz, 1 H) 2.71 (m, 1 H) 2.82-3.04 (m, 3 H) 3.21 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.42 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.91 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.35 (m, 1 H) 4.57 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 5.00 (m, 1 H)
10	Bn ₂ N 	H	900.8	(300 MHz, CDCl ₃) 0.79 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.87 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.01-1.41 (m, 18 H) 1.26 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.44 (dd, J=14.69, 4.74 Hz, 1 H) 1.56-1.88 (m, 1 H) 1.89-2.04 (m, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.16-2.57 (m, 6 H) 2.24 (s, 6 H) 2.79-2.92 (m, 2 H) 3.08-3.56 (m, 7 H) 3.26 (s, 3 H) 3.61-3.75 (m, 3 H) 3.84 (d, J=13.52 Hz, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.37-4.54 (m, 3 H) 4.66 (dd, J=4.74, 1.94 Hz, 1 H) 7.21-7.37 (m, 10 H)

実施例 11 (9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-9-ジヒドロ-11a-メチル-11a-ホモ-13a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) (9S)-9, 2', 4''-O-トリス(トリエチルシリル)-9-ジヒドロエ

リスロマイシンA 1.00g (0.927mmol) と 3-アミノ-1-プロパノール 139mg(1.85mmol)を原料に用い、実施例1の(1)と同様の操作を行って11-(N-3-ヒドロキシプロピル-N-メチル)アミノ体 880mgを得た。

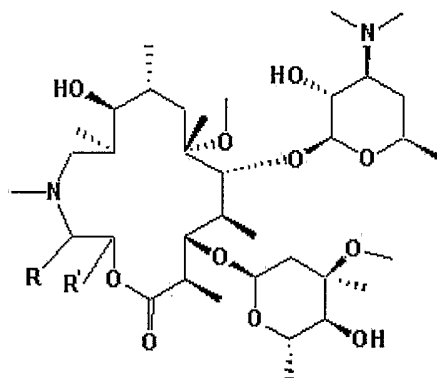
(2) 上記(1)で得た化合物 880mg(0.765mmol)を用い、実施例1の(2)、(3)、(4)と同様の操作を行って、標記化合物を得た。

MS(ESI) $m/z = 705.4$ $[M+H]^+$

NMR(500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.80 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 0.88-1.49 (m, 7 H) 1.03 (d, J=7.61 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=7.61 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.31 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.56 (dd, J=15.23, 4.87 Hz, 1 H) 1.64-1.79 (m, 3 H) 1.83 (dd, J=14.62, 9.14 Hz, 1 H) 2.03-2.54 (m, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.78-2.96 (m, 2 H) 3.02 (t, J=8.83 Hz, 1 H) 3.27 (dd, J=11.73, 7.46 Hz, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.47-3.58 (m, 3 H) 3.72 (d, J=5.79 Hz, 1 H) 3.92 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.43 (t, J=2.59 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=4.57 Hz, 1 H)

実施例12～28 実施例1(1)の原料として(9S)-9, 2', 4"-オートリス(トリエチルシリル)-9-ジヒドロ-6-オ-メチルエリスロマイシンAを用い、対応するアミノアルコールを試薬に用いて、実施例1(1)～(2)と同様の操作を行い実施例12～28の化合物を得、表2に示した。

表 2



実施例	R	R'	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
12	H	H	705.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.77 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.87 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.15-1.27 (m, 10 H) 1.18 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.54 (dd, J=15.15, 4.90 Hz, 1 H) 1.61-1.69 (m, 2 H) 1.71-1.83 (m, 2 H) 1.83-1.96 (m, 2 H) 2.11 (dd, J=12.43, 4.51 Hz, 1 H) 2.15-2.55 (m, 10H) 2.29 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.79 (ddd, J=13.48, 10.22, 3.34 Hz, 1 H) 2.86-2.96 (m, 1 H) 3.01 (t, J=9.95 Hz, 1 H) 3.17-3.26 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.41-3.53 (m, 1 H) 3.59-3.67 (m, 1 H) 3.74 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 3.95 (dt, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 4.02-4.14 (m, 2 H) 4.25 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 4.28-4.38 (m, 1 H) 4.41 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.90 (d, J=4.66 Hz, 1 H)
13	BnO 	H	825.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.79 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.04-1.38 (m, 2 H) 1.13 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.42-1.83 (m, 3 H) 1.95 (m, 1 H) 2.12 (m, 1 H) 2.21-2.64 (m, 5 H) 2.26 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.95-3.27 (m, 4 H) 3.21 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.36-3.55 (m, 3 H) 3.57-3.65 (m, 2 H) 3.83 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 3.95 (dd, J=11.97, 9.01 Hz, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.24 (dd, J=11.89, 3.03 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 4.81 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 7.25-7.38 (m, 5 H)

表 2 続き

14	BnO 	H	825.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.73 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.85 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.00-1.93 (m, 5 H) 1.10 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.53 (dd, J=15.15, 4.90 Hz, 1 H) 1.58-1.93 (m, 3 H) 2.17-2.60 (m, 6 H) 2.29 (s, 6 H) 2.48 (s, 3 H) 2.88-3.05 (m, 2 H) 3.08 (m, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.37 (dd, J=9.48, 6.99 Hz, 1 H) 3.41-3.55 (m, 2 H) 3.58 (dd, J=9.71, 4.43 Hz, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 3.74 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.16 (d, J=3.89 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.28 (m, 1 H) 4.41 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.47 (m, 2 H) 4.91 (d, J=4.66 Hz, 1 H) 7.26 (m, 5 H)
15	BnO (CH ₂) ₂ 	H	839.7	(300 MHz, CDCl ₃) 0.82 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.91 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.04-1.36 (m, 2 H) 1.13 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.43-1.90 (m, 5 H) 1.93 (m, 1 H) 2.06-2.39 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.45-2.64 (m, 3 H) 2.95-3.39 (m, 4 H) 3.22 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.39-3.66 (m, 3 H) 3.53 (t, J=6.45 Hz, 2 H) 3.79-3.88 (m, 2 H) 4.03-4.18 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 4.46 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 4.82 (m, 1 H) 7.25-7.38 (m, 5 H)
16	BnO (CH ₂) ₂ 	H	839.7	(300 MHz, CDCl ₃) 0.75 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.86 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.02-1.37 (m, 5 H) 1.10 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.54 (dd, J=15.23, 4.82 Hz, 1 H) 1.61-1.97 (m, 4 H) 2.11-2.53 (m, 7 H) 2.29 (s, 6 H) 2.40 (s, 3 H) 2.89-3.10 (m, 3 H) 3.15 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.41-3.65 (m, 4 H) 3.74 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 3.94-4.16 (m, 3 H) 4.27 (m, 1 H) 4.42 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 4.91 (d, J=4.51 Hz, 1 H) 7.24-7.38 (m, 5 H)

表 2 続き

17		H	853.7	(300 MHz, CDCl ₃) 0.75 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.86 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 0.94-1.36 (m, 7 H) 1.10 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.48-1.96 (m, 6 H) 2.12-2.54 (m, 6 H) 2.29 (s, 6 H) 2.40 (s, 3 H) 2.79-3.06 (m, 3 H) 3.14-3.26 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.41-3.54 (m, 4 H) 3.63 (m, 1 H) 3.74 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 3.96-4.13 (m, 3 H) 4.29 (m, 1 H) 4.42 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 4.90 (m, J=4.66 Hz, 1 H) 7.24-7.38 (m, 5 H)
18		H	928.6	(300 MHz, CDCl ₃) 0.88 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=7.77 Hz, 3 H) 0.99-1.32 (m, 11 H) 1.07 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.23 (s, 6 H) 1.47-1.84 (m, 2 H) 1.95 (m, 1 H) 2.08 (m, 1 H) 2.16-2.49 (m, 4 H) 2.27 (s, 6 H) 2.37 (s, 3 H) 2.57-2.83 (m, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 2.97 (t, J=9.87 Hz, 1 H) 3.19 (m, 1 H) 3.24-3.50 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.62 (d, J=5.91 Hz, 1 H) 3.85-3.94 (m, 2 H) 4.00 (m, 1 H) 4.08 (d, J=15.08 Hz, 1 H) 4.33 (d, J=16.94 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.52 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 4.80 (d, J=4.66 Hz, 1 H) 4.91-5.01 (m, 2 H) 7.11-7.19 (m, 4 H) 7.22-7.38 (m, 6 H)
19		H	914.6	(300 MHz, CDCl ₃) 0.79 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.88 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.07-1.32 (m, 5 H) 1.11 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.26 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.50 (dd, J=15.31, 4.74 Hz, 1 H) 1.55-1.76 (m, 2 H) 1.88-2.65 (m, 9 H) 2.03 (s, 3 H) 2.27 (s, 6 H) 2.90-3.07 (m, 3 H) 3.10-3.57 (m, 6 H) 3.17 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.61-3.73 (m, 3 H) 3.81 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.40-4.47 (m, 2 H) 4.85 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 7.20-7.36 (m, 10 H)

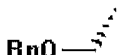
表 2 続き

20		H	745.5	(500 MHz, CDCl ₃) 0.81 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.09-1.30 (m, 2 H) 1.13 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.52 (dd, J=14.65, 4.88 Hz, 1 H) 1.61-1.82 (m, 2 H) 1.92-2.05 (m, 2 H) 2.08-2.39 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.46-2.61 (m, 3 H) 2.92 (m, 1 H) 2.96-3.05 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.23 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.42 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.83 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=11.60, 3.05 Hz, 1 H) 4.42 (bs, 1 H) 4.45 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 5.05-5.08 (m, 2 H) 5.77 (m, 1 H)
21	H	BnO 	825.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.70 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.82 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.14-1.35 (m, 2 H) 1.17 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.23 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.31 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.52 (dd, J=14.92, 4.82 Hz, 1 H) 1.59-1.92 (m, 5 H) 1.97 (dd, J=12.20, 3.50 Hz, 1 H) 2.18-2.61 (m, 9 H) 2.30 (s, 6 H) 2.81-2.96 (m, 2 H) 3.01 (t, J=9.56 Hz, 1 H) 3.10 (s, 1 H) 3.17-3.27 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.42-3.55 (m, 3 H) 3.59 (dd, J=8.47, 2.41 Hz, 1 H) 3.72 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.35 (d, J=6.37 Hz, 1 H) 4.39 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 4.92 (d, J=4.51 Hz, 1 H) 5.26-5.36 (m, 1 H) 7.24-7.37 (m, 5 H)
22	H	BnO 	825.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.93 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.94 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.10-1.36 (m, 2 H) 1.14 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.16 (s, 3 H) 1.19 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.24 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.60-1.72 (m, 2 H) 1.77-1.91 (m, 1 H) 1.93 (m, 1 H) 2.16-2.34 (m, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.43-2.55 (m, 3 H) 2.87-3.03 (m, 3 H) 3.18-3.28 (m, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.42-3.53 (m, 2 H) 3.54-3.60 (m, 2 H) 3.88 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 4.03-4.14 (m, 1 H) 4.41-4.48 (m, 2 H) 4.57 (d, J=11.97 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 4.91-5.01 (m, 1 H) 7.24-7.37 (m, 5 H)

表 2 続き

23	H	PhO 	811.4	(500 MHz, CDCl ₃) 0.73 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 0.84 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 0.93-1.39 (m, 5 H) 1.09 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=7.94 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.31 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.53 (dd, J=14.95, 5.19 Hz, 1 H) 1.65 (m, 1 H) 1.72-1.91 (m, 2 H) 2.03 (dd, J=12.21, 3.66 Hz, 1 H) 2.21-2.51 (m, 5 H) 2.30 (s, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 2.61 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.93-3.04 (m, 3 H) 3.12 (bs, 1 H) 3.22 (dd, J=10.38, 7.32 Hz, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.47 (m, 1 H) 3.61 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 3.72 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.35 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.93 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 5.46 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.55, 7.32 Hz, 2 H)
24	H	PhO 	811.4	(500 MHz, CDCl ₃) 0.92-1.38 (m, 17 H) 1.14 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.55-1.71 (m, 2 H) 1.82-2.34 (m, 5 H) 2.29 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.42-2.56 (m, 3 H) 2.59 (dd, J=14.04, 3.66 Hz, 1 H) 2.84 (t, J=8.85 Hz, 1 H) 2.93-3.19 (m, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.24 (m, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.35 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 3.46-3.58 (m, 2 H) 3.91 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.01-4.08 (m, 2 H) 4.18 (dd, J=10.38, 3.66 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 5.04 (m, 1 H) 6.87 (d, J=7.94 Hz, 1 H) 6.95 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 7.27-7.28 (m, 2 H)
25	H	BnO(CH ₂) ₂ 	839.6	(300 MHz, CDCl ₃) 0.86-1.37 (m, 2 H) 0.91-0.96 (m, J=6.61, 6 H) 1.13 (d, J=7.15 Hz, 6 H) 1.20 (s, 3 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.49 (dd, J=14.69, 5.21 Hz, 1 H) 1.61-2.05 (m, 5 H) 2.14-2.55 (m, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.85 (dd, J=13.52, 7.77 Hz, 1 H) 2.90-3.07 (m, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.27 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.42-3.55 (m, 6 H) 3.89 (d, J=6.37 Hz, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.36 (m, 1 H) 4.43 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 4.51 (m, 1 H) 4.79 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 4.94 (m, 1 H) 7.30-7.35 (m, 5 H)

表 2 続き

26	H		781.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.90-1.02 (m, 6 H) 1.05-1.40 (m, 2 H) 1.07 (s, 3 H) 1.14 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=5.75 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=5.75 Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.62-1.71 (m, 1 H) 1.72-1.82 (m, 1 H) 1.84-2.09 (m, 3 H) 2.22-2.34 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.43-2.59 (m, 3 H) 2.85-2.94 (m, 1 H) 2.99-3.08 (m, 1 H) 3.14-3.36 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.41-3.55 (m, 2 H) 3.63-3.73 (m, 1 H) 3.91-4.10 (m, 2 H) 4.47 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 4.51 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 5.66 (dd, J=9.40, 3.65 Hz, 1 H) 7.23-7.40 (m, 5 H)
27			853.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.75 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.86-0.90 (m, 6 H) 1.04-1.40 (m, 5 H) 1.13 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.24 (d, J=5.91 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.41-1.99 (m, 6 H) 2.04-2.42 (m, 4 H) 2.29 (s, 6 H) 2.35 (s, 3 H) 2.50 (m, 1 H) 2.65 (m, 1 H) 2.90-3.06 (m, 3 H) 3.18-3.26 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.42-3.68 (m, 5 H) 3.79 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 4.11 (m, 1 H) 4.42 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 4.91 (m, 1 H) 4.95 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 7.27-7.39 (m, 5 H)
28			747.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.74 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.84 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 0.88 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 0.93-1.32 (m, 2 H) 1.09 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 1.11 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (d, J=7.93 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.23 (d, J=5.28 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.42-1.96 (m, 6 H) 2.06-2.37 (m, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.43-2.55 (m, 2 H) 2.70 (t, J=11.35 Hz, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.01 (m, 1 H) 3.15-3.34 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.42-3.55 (m, 2 H) 3.77 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.41 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 4.93 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 5.07 (m, 1 H)

実施例 29 (9S, 12R) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-12-ヒドロキシメチル-9-ジヒドロ-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例1の(1)と同様にして(9S)-9, 2', 4''-O-トリス(トリエチルシリル)-9-ジヒドロエリスロマイシンA 4.50g(4.17mmol)と(2S)-2-アミノ-3-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシプロパン-1-オール 104mg(1.39mmol)から11-{(1S)-N-[1-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシメチル]-2-ヒドロキシエチル]-N-メチル} アミノ体 6.24gを得た。

(2) 上記(1)で得られた化合物 6.20g(4.42mmol)を用いて、実施例1の(2)、(3)、(4)と同様の操作により標記化合物 1.48gを得た。

MS(ESI) $m/z = 721.3$ $[M+H]^+$

NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.01 (d, $J=7.32$ Hz, 6 H) 1.10 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.12-1.32 (m, 8 H) 1.16 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.34 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.53 (dd, $J=15.26, 4.88$ Hz, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 1.86 (m, 1 H) 1.93 (m, 1 H) 2.05 (dd, $J=14.04, 4.88$ Hz, 1 H) 2.21 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.31 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.49-2.59 (m, 2 H) 2.66-2.78 (m, 2 H) 3.02 (m, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.33 (m, 1 H) 3.50 (dd, $J=10.99, 5.49$ Hz, 1 H) 3.56-3.68 (m, 5 H) 3.96-4.06 (m, 2 H) 4.40-4.44 (m, 2 H) 4.51 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 4.58 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 4.69 (s, 1 H)

実施例 30 (9S, 12R) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-12-ヒドロキシメチル-9-ジヒドロ-6-O-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

実施例13で得た化合物 280mg(0.34mmol)をメタノールに溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭の存在下水素を作用させた。反応液を濾過後、減圧留去し、得

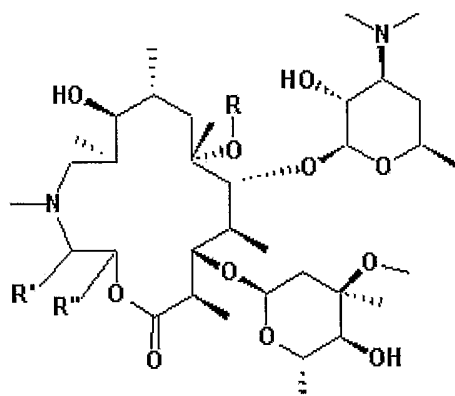
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：25%アンモニア水＝10:1:0.1）にて精製して標記化合物 200mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 735.5$ $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96-0.10 (m, 6 H) 1.05 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.18-1.36 (m, 8 H) 1.24 (s, 3 H) 1.28 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.58 (dd, $J=15.31, 4.90$ Hz, 1 H) 1.67 (m, 1 H) 1.81-2.11 (m, 3 H) 2.18-2.62 (m, 5 H) 2.21 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.84-3.22 (m, 5 H) 3.27 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.43-3.57 (m, 5 H) 3.78 (d, $J=6.22$ Hz, 1 H) 3.97-4.12 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 4.87 (d, $J=4.66$ Hz, 1 H)

実施例 3 1 ～ 3 4 対応する試薬を用い、実施例 3 0 と同様の操作を行って実施例 3 1 ～ 3 4 の化合物を得、表 3 に示した。

表 3



実施例	R	R'	R''	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
31	Me	HO	H	735.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.95-0.99 (m, 6 H) 1.08 (d, J=7.62 Hz, 3 H) 1.18-1.44 (m, 8 H) 1.27 (s, 3 H) 1.31 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.56-1.71 (m, 2 H) 1.77-1.92 (m, 2 H) 2.00-2.78 (m, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.88-3.59 (m, 8 H) 3.29 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.65-3.83 (m, 3 H) 3.93 (m, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 4.52 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.93 (m, 1 H)
32	Me	HO(CH ₂) ₂	H	749.6	(300 MHz, CDCl ₃) 0.80 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 0.92-1.37 (m, 8 H) 1.13 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.52 (dd, J=15.15, 4.74 Hz, 1 H) 1.58-2.02 (m, 6 H) 2.06-2.54 (m, 3 H) 2.29 (s, 9 H) 2.92-3.07 (m, 3 H) 3.09-3.55 (m, 5 H) 3.22 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.63-3.83 (m, 2 H) 3.97-4.20 (m, 4 H) 4.24-4.46 (m, 3 H) 4.58 (d, J=10.57 Hz, 1 H) 4.84 (d, J=4.51 Hz, 1 H)
33	H	H	HO	721.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.73 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.80 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 0.84-1.40 (m, 5 H) 1.07 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.27 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.43-1.99 (m, 6 H) 2.19-2.42 (m, 4 H) 2.32 (s, 6 H) 2.59-2.70 (m, 2 H) 2.80 (dd, J=13.06, 3.89 Hz, 1 H) 2.93-3.14 (m, 3 H) 3.24 (m, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.41-3.65 (m, 4 H) 3.73 (m, 1 H) 3.85-3.94 (m, 2 H) 4.07 (s, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 4.39-4.42 (m, 2 H) 4.50 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 4.93 (m, 1 H)

表 3 続き

34	Me	H		735.7	(300 MHz, CDCl ₃) 0.75 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.86 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.15-1.39 (m, 17 H) 1.55 (dd, J=15.08, 4.97 Hz, 1 H) 1.61 (m, 1 H) 1.73-1.96 (m, 4 H) 2.02 (dd, J=12.20, 3.96 Hz, 2 H) 2.14-2.42 (m, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43-2.64 (m, 2 H) 2.76-2.89 (m, 1 H) 2.93-3.07 (m, 2 H) 3.14-3.37 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.40-3.65 (m, 3 H) 3.66-3.78 (m, 2 H) 4.02-4.16 (m, 1 H) 4.31 (d, J=5.60 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=4.51 Hz, 1 H) 5.09-5.19 (m, 1 H)
----	----	---	---	-------	---

実施例 3 5 (9 S, 1 3 R) - 1 1 a - アザ - 1 3 - デエチル - 1 2 - デメチル - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 1 3 - [4 - (4 - フェニル) フェニル] オキシメチル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 1 1 a - メチル - 1 1 a - ホモエリスロマイシン A の合成

(1) 実施例 2 2 の化合物の前駆体である 9, 2', 4'' - トリス (トリエチルシリル) 体 0.34g (0.32mmol) を原料に用い、THF 溶媒にて実施例 3 0 と同様の操作を行って、脱ベンジル体を得た。

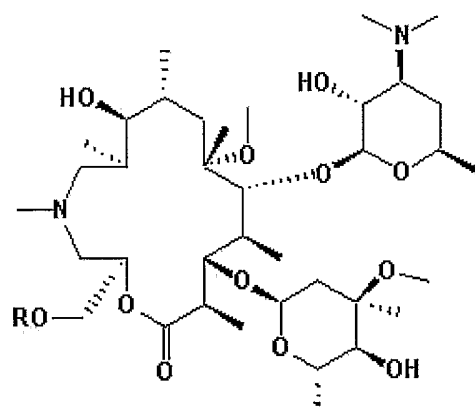
(2) 上記 (1) で得た化合物 0.34g (0.32mmol) を THF 7mL に溶解した後、氷冷下にてトリフェニルホスフィン 0.25g (0.95 mmol)、4 - フェニルフェノール 0.16g (0.94mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.16g, 0.92mmol) を順次加え、室温にて 2 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルを加え析出した固体を濾別し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:10) にて粗精製し粗生成物 0.40g を得た。この粗生成物 0.40g を用いて、実施例 1 の (4) と同様の操作を行い標記化合物 101mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 887.5 [M+H]^+$

NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 0.97 (d, $J=6.37$ Hz, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.08–1.40 (m, 2 H) 1.15 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.19 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.25 (d, $J=4.66$ Hz, 3 H) 1.27 (d, $J=4.66$ Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.62–1.72 (m, 1 H) 1.81–2.14 (m, 4 H) 2.19–2.36 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.42–2.67 (m, 3 H) 2.61 (dd, $J=14.22, 4.27$ Hz, 1 H) 2.79–2.90 (m, 1 H) 2.97–3.07 (m, 1 H) 3.09–3.36 (m, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.42–3.61 (m, 3 H) 3.91 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 4.01–4.13 (m, 2 H) 4.23 (dd, $J=10.57, 3.57$ Hz, 1 H) 4.47 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 4.50–4.61 (m, 1 H) 4.79 (d, $J=4.20$ Hz, 1 H) 5.01–5.10 (m, 1 H) 6.90–6.98 (m, 2 H) 7.27–7.34 (m, 1 H) 7.37–7.45 (m, 2 H) 7.46–7.56 (m, 4 H)

実施例 3 6 ～ 4 2 対応するフェノールを試薬に用い、実施例 3 5 (1) と (2) と同様の操作を行って実施例 3 6 ～ 4 2 の化合物を得、表 4 に示した。

表 4



実施例	R	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
36		856.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.91-1.41 (m, 14 H) 1.11 (s, 3 H) 1.13 (d, J=7.77 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.44-1.80 (m, 2 H) 1.87 (m, 1 H) 1.99 (m, 1 H) 2.12-2.64 (m, 7 H) 2.30 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.83-3.55 (m, 7 H) 3.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.86 (d, J=6.68 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=9.79, 6.22 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=9.87, 4.43 Hz, 1 H) 4.26 (m, 1 H) 4.32 (m, 1 H) 4.45 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=3.58 Hz, 1 H) 5.08 (m, 1 H) 7.23 (dd, J=7.77, 2.49 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.47 Hz, 1 H) 7.73 (t, J=2.33 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=7.69, 1.63 Hz, 1 H)
37		856.2	(300 MHz, CDCl ₃) 0.99 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 1.08-1.43 (m, 2 H) 1.13 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.17 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.61-2.05 (m, 4 H) 2.15-2.66 (m, 6 H) 2.29 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.86-3.13 (m, 2 H) 3.07 (dd, J=13.99, 6.68 Hz, 1 H) 3.17-3.43 (m, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.43-3.57 (m, 2 H) 3.85 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 3.98-4.12 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=9.40, 6.45 Hz, 1 H) 4.17 (dd, J=10.41, 4.35 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=10.72, 3.42 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=4.66 Hz, 1 H) 5.01-5.11 (m, 1 H) 6.93-7.06 (m, 2 H) 8.16-8.23 (m, 2 H)

表 4 続き

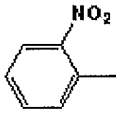
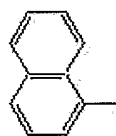
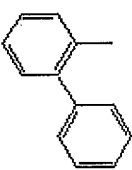
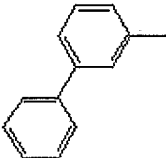
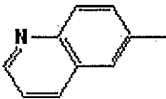
38		856.2	(300 MHz, CDCl ₃) 0.96-1.00 (m, 6 H) 1.06-1.40 (m, 11 H) 1.12 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.45-2.02 (m, 4 H) 2.13-2.69 (m, 6 H) 2.28 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.73 (dd, J=14.30, 6.06 Hz, 1 H) 2.86-3.55 (m, 7 H) 3.25 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.87 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 3.97-4.10 (m, 2 H) 4.24 (dd, J=10.57, 3.89 Hz, 1 H) 4.35 (m, 1 H) 4.44 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=4.82 Hz, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=8.47, 0.85 Hz, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.85 (dd, J=8.08, 1.71 Hz, 1 H)
39		861.2	(300 MHz, CDCl ₃) 0.93-1.06 (m, 6 H) 1.08-1.44 (m, 2 H) 1.14 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 6 H) 1.37 (s, 3 H) 1.61-1.73 (m, 1 H) 1.83-2.08 (m, 4 H) 2.15-2.39 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 2.43-2.60 (m, 3 H) 2.63-2.78 (m, 1 H) 2.73 (dd, J=13.99, 4.51 Hz, 1 H) 2.95-3.10 (m, 1 H) 3.12-3.35 (m, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.41-3.62 (m, 3 H) 3.89 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=9.40, 6.29 Hz, 1 H) 4.20 (dd, J=10.65, 4.59 Hz, 1 H) 4.36 (dd, J=10.49, 2.88 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.49-4.59 (m, 1 H) 4.76 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 5.22-5.31 (m, 1 H) 6.77 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.31-7.52 (m, 4 H) 7.76-7.81 (m, 1 H) 8.18-8.23 (m, 1 H)
40		887.4	(200 MHz, CDCl ₃) 0.89-1.40 (m, 26 H) 1.58-2.00 (m, 4 H) 2.08-2.66 (m, 8 H) 2.19 (s, 3 H) 2.28 (s, 6 H) 2.80-3.00 (m, 3 H) 3.11-3.57 (m, 5 H) 3.15 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.83 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 3.98-4.22 (m, 3 H) 4.24-4.34 (m, 1 H) 4.43 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 4.91-5.02 (m, 1 H) 6.92-7.10 (m, 2 H) 7.22-7.44 (m, 5 H) 7.46-7.56 (m, 2 H)

表 4 続き

41		887.3	(300 MHz, CDCl ₃) 0.91-1.01 (m, 6 H) 1.11-1.40 (m, 2 H) 1.15 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.22 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.25 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.62-1.71 (m, 1 H) 1.82-1.93 (m, 2 H) 1.97-2.10 (m, 2 H) 2.17-2.35 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.42-2.66 (m, 2 H) 2.61 (dd, J=13.99, 4.20 Hz, 1 H) 2.73-2.83 (m, 1 H) 2.97-3.07 (m, 1 H) 3.12-3.27 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.42-3.62 (m, 3 H) 3.91 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=9.56, 6.14 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=10.26, 3.57 Hz, 1 H) 4.25 (dd, J=10.49, 3.34 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.58-4.67 (m, 1 H) 4.78 (d, J=4.66 Hz, 1 H) 5.02-5.10 (m, 1 H) 6.85 (dd, J=7.77, 2.18 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.15-7.21 (m, 1 H) 7.29-7.38 (m, 2 H) 7.39-7.46 (m, 2 H) 7.52-7.60 (m, 2 H)
42		862.3	(300 MHz, CDCl ₃) 0.92-1.04 (m, 6 H) 1.07-1.41 (m, 11 H) 1.14 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.62-1.70 (m, 1 H) 1.78-1.94 (m, 2 H) 1.97-2.05 (m, 1 H) 2.08-2.16 (m, 1 H) 2.16-2.36 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.42-2.70 (m, 3 H) 2.65 (dd, J=14.07, 5.05 Hz, 1 H) 2.75-2.84 (m, 1 H) 2.96-3.06 (m, 1 H) 3.11-3.37 (m, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.43-3.56 (m, 3 H) 3.89 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 4.03 (dt, J=15.47, 6.18 Hz, 1 H) 4.19 (dd, J=10.49, 3.96 Hz, 1 H) 4.33 (dd, J=10.41, 3.26 Hz, 1 H) 4.41-4.51 (m, 1 H) 4.46 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 5.07-5.15 (m, 1 H) 7.08 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.32-7.39 (m, 2 H) 7.97-8.07 (m, 2 H) 8.78 (dd, J=4.27, 1.63 Hz, 1 H)

実施例 43 (9S, 13R) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-13-[4-(4-フェノキシ)フェニル]オキシメチル-9-ジヒドロ-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

実施例 35 (1) で得た化合物 504mg(0.47mmol)、4-フェノキシフェノール 0.26g(1.4mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン、N, N, N', N'-テトラメチ

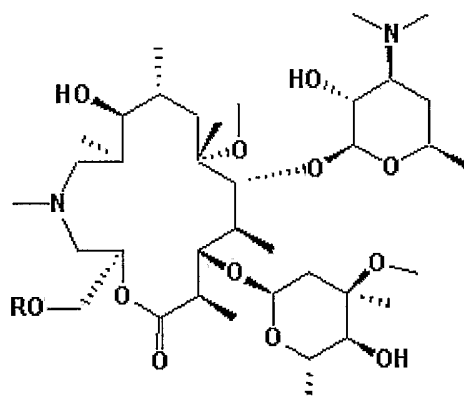
ルアゾジカルボキシアミド 0.23g (1.4mmol) を用い、実施例 3 5 と同様の操作を行って標記化合物 191mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 903.6$ $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.96 (d, $J=6.84$ Hz, 6 H) 1.05–1.33 (m, 2 H) 1.08 (s, 3 H) 1.15 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.19 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.20 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.25 (d, $J=5.91$ Hz, 3 H) 1.26 (d, $J=5.75$ Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.61–1.71 (m, 2 H) 1.81–1.93 (m, 2 H) 1.95–2.04 (m, 1 H) 2.09–2.35 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.42–2.64 (m, 2 H) 2.59 (dd, $J=13.60, 4.43$ Hz, 1 H) 2.89 (t, $J=9.33$ Hz, 1 H) 2.96–3.17 (m, 2 H) 3.18–3.37 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.43–3.58 (m, 2 H) 3.90 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 3.99–4.11 (m, 2 H) 4.17 (dd, $J=10.41, 3.42$ Hz, 1 H) 4.47 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 4.49 (m, 1 H) 4.79 (d, $J=4.51$ Hz, 1 H) 4.99–5.07 (m, 1 H) 6.82–6.99 (m, 6 H) 7.01–7.09 (m, 1 H) 7.25–7.33 (m, 2 H)

実施例 4 4 及び 4 5 対応するフェノールを試薬に用い、実施例 4 3 と同様の操作を行って実施例 4 4 及び 4 5 の化合物を得、表 5 に示した。

表 5



実施例	R	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
44		861.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.87 (s, 3 H) 0.97 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 1.07-1.40 (m, 2 H) 1.14 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.24 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.62-1.72 (m, 1 H) 1.82-1.96 (m, 2 H) 1.98-2.10 (m, 2 H) 2.14-2.36 (m, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.42-2.79 (m, 4 H) 2.64 (dd, J=13.91, 4.27 Hz, 1 H) 2.97-3.09 (m, 1 H) 3.12-3.36 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.42-3.60 (m, 2 H) 3.91 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=9.56, 6.29 Hz, 1 H) 4.17 (dd, J=10.57, 3.73 Hz, 1 H) 4.32 (dd, J=10.72, 3.26 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.75 (d, J=4.51 Hz, 1 H) 5.06-5.15 (m, 1 H) 7.08-7.14 (m, 2 H) 7.30-7.38 (m, 1 H) 7.39-7.47 (m, 1 H) 7.67-7.79 (m, 3 H)
45		877.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.98 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=4.51 Hz, 3 H) 1.06-1.42 (m, 2 H) 1.10 (s, 3 H) 1.14 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.61-2.05 (m, 5 H) 2.14-2.66 (m, 6 H) 2.29 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.85-3.15 (m, 4 H) 3.17-3.57 (m, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.88 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 3.99-4.15 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=10.72, 3.57 Hz, 1 H) 4.31-4.42 (m, 1 H) 4.46 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=4.66 Hz, 1 H) 5.01-5.11 (m, 1 H) 6.94-7.05 (m, 2 H) 7.16-7.22 (m, 2 H) 7.24-7.34 (m, 2 H) 7.75 (m, 1 H)

実施例 46 (9S, 13R) - 11a - アザ - 13 - デエチル - 12 - デメチル - 11, 12 - ジデオキシ - 13 - ベンジルアミノカルボニルオキシメチル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 11a - メチル - 11a - ホモエリスロマイシン A の合成

(1) 実施例 35 (1) で得た化合物 0.56g (0.52mmol) をジクロロメタン 6ml に溶解した後、N, N' - カルボニルジイミダゾール (以下 C D I と略す。) 0.25g (1.54 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン:トリエチルアミン=10:22:0.1) にて精製して 13 - (イミダゾリルカルボニル) オキシメチル体 0.47g を得た。

(2) 上記 (1) で得られた化合物 208mg (0.18mmol) をジクロロメタン 4ml 及びアセトニトリル 4ml に溶解した後、ベンジルアミン 57mg (0.53mmol) を加え室温にて 5 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去して標記化合物の 9, 2', 4'' - トリス (トリエチルシリル) 体 273mg を得た。

(3) 上記 (2) で得られた化合物 273mg を用いて、実施例 1 の (4) と同様の操作を行い標記化合物 118mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 868.4 [M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 0.93 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 1.05-1.38 (m, 2 H) 1.11 (d, $J=4.35$ Hz, 3 H) 1.13 (d, $J=5.28$ Hz, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.20 (d, $J=6.37$ Hz, 3 H) 1.24 (d, $J=5.75$ Hz, 4 H) 1.32 (s, 3 H) 1.61-1.70 (m, 1 H) 1.74-1.89 (m, 2 H) 1.91-2.03 (m, 1 H) 2.13-2.34 (m, 2 H) 2.24 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.38-2.55 (m, 3 H) 2.77 (d, $J=9.01$ Hz, 1 H) 2.94 (dd, $J=13.37, 7.62$ Hz, 1 H) 3.07-3.31 (m, 1 H) 3.17-3.31 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.27 (s,

3 H) 3.40-3.53 (m, 2 H) 3.54-3.75 (m, 1 H) 3.84-3.97 (m, 1 H) 3.87 (s, 1 H)
 3.99-4.10 (m, 1 H) 4.13-4.24 (m, 1 H) 4.27 (d, J=4.97 Hz, 1 H) 4.32-4.45 (m,
 3 H) 4.65-4.73 (m, 1 H) 4.91-5.01 (m, 1 H) 7.22-7.38 (m, 5 H)

実施例 47 (9S, 12S) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチ
 ル-11, 12-ジデオキシ-12-アミノメチル-9-ジヒドロ-6-オ-メチ
 ル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例 13 で得られる化合物の前駆体である 9, 2', 4'' -O-トリス(トリエチルシリル) - 12-ベンジルオキシメチル誘導体 25.3g(21.7mmol)を用いて実施例 30 と同様の操作を行うことで 12-ヒドロキシメチル体 23.3g を得た。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 3.01g(2.79mmol)をトルエンに懸濁してフェニル-p-ニトロフェニルホスホリルアジド 1.78g(5.59mmol)、1, 7-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー 7-セン 510mg(3.35mmol)を加えて 50℃にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧留去したのちに得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1) にて精製してアジドメチル体 2.86g を得た。これを用いて実施例 1 (4) と同様の操作を行い、脱トリエチルシリル体 1.89g を得た。

(3) 上記 (2) で得た化合物 20.4g(18.9mmol)を THF-水の混合溶媒に溶解し、トリフェニルホスフィン 5.95g(22.7mmol)を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1) にて精製して標記化合物 10.4g を得た。

MS (ESI) $m/z = 734.5$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.89 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.14-1.31 (m, 5 H) 1.19 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.23

(s, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.55 (dd, J=15.15, 4.90 Hz, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 1.83 (m, 1 H) 1.93-2.16 (m, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H) 2.31 (s, 6 H) 2.43-2.67 (m, 3 H) 2.77-2.92 (m, 3 H) 2.95 (dd, J=7.31, 2.95 Hz, 1 H) 3.01 (d, J=9.48 Hz, 1 H) 3.22 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.45-3.58 (m, 2 H) 3.80 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 3.98 (dd, J=11.73, 7.85 Hz, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.18 (m, J=9.95 Hz, 1 H) 4.26 (m, 1 H) 4.47 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.84 (d, J=4.20 Hz, 1 H)

実施例 48 (9S, 12S) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-12-ベンジルアミノメチル-9-ジヒドロ-6-
O-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

実施例 47 で得た化合物 500mg (0.694mmol) をメタノールに溶解し、ベンズアルデヒド 73.6mg (0.694mmol)、ナトリウムシアノボロヒドリド 218mg (3.47mmol) を順次加え室温で攪拌した。反応液にクロロホルム、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=30:1:0.1) にて精製して標記化合物 170mg を得た。

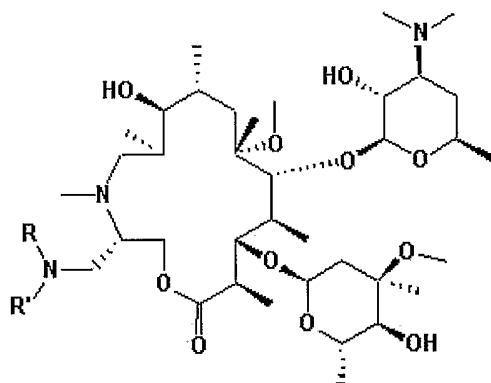
MS (ESI) $m/z = 824.3$ $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 0.92 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.05-1.31 (m, 2 H) 1.09 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.23 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.54 (dd, J=15.00, 4.74 Hz, 1 H) 1.66-1.74 (m, 2 H) 1.81 (m, 1 H) 1.93-2.18 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.20-2.54 (m, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.60 (dd, J=12.90, 7.31 Hz, 1 H) 2.72 (dd, J=12.05, 7.54 Hz, 1 H) 2.79 (m, 1 H) 2.89-3.08 (m, 3 H) 3.21 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.39 (bs, 1 H) 3.43-3.58 (m, 2 H)

3.76 (d, J=13.21 Hz, 1 H) 3.81 (d, J=13.37 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.95 (dd, J=11.58, 9.09 Hz, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=11.81, 2.80 Hz, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.47 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.84 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 7.21-4.34 (m, 5 H)

実施例 4 9 ～ 5 3 対応するアルデヒドを試薬に用い、実施例 4 8 と同様の操作を行って実施例 4 9 ～ 5 3 の化合物を得、表 6 に示した。

表 6



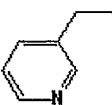
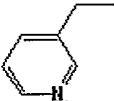
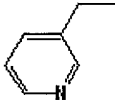
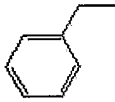
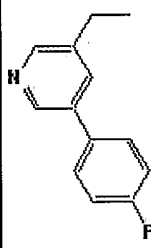
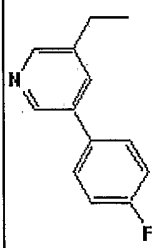
実施例	R	R'	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
49	Et	Et	790.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.80 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 0.89-1.01 (m, 9 H) 1.09-1.36 (m, 8 H) 1.12 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.52 (dd, J=14.92, 4.97 Hz, 1 H) 1.62-1.83 (m, 2 H) 1.91 (m, 1 H) 2.06-2.62 (m, 11 H) 2.24 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.68-3.04 (m, 4 H) 3.18-3.85 (m, 4 H) 3.22 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.83 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 3.95 (dd, J=11.66, 7.93 Hz, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.39 (dd, J=11.66, 2.80 Hz, 1 H) 4.45 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.86 (bd, J=3.89 Hz, 1 H)
50	Et		853.4	(300 MHz, CDCl ₃) 0.82 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.91 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 0.99-1.45 (m, 8 H) 1.11 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.53 (dd, J=15.00, 4.74 Hz, 1 H) 1.59-1.84 (m, 2 H) 1.89-2.66 (m, 11 H) 2.19 (s, 3 H) 2.28 (s, 6 H) 2.90-3.09 (m, 3 H) 3.17 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.39-3.71 (m, 5 H) 3.78-3.87 (m, 2 H) 4.09 (m, 1 H) 4.35-4.47 (m, 3 H) 4.87 (m, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.65 (m, 1 H) 8.47-8.53 (m, 2 H)

表 6 続き

51			916.5	(300 MHz, CDCl ₃) 0.82-0.96 (m, 6 H) 1.07-1.47 (m, 5 H) 1.10 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.27 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.54 (dd, J=15.08, 4.82 Hz, 1 H) 1.59-1.79 (m, 2 H) 1.88-2.15 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 2.15-2.65 (m, 7 H) 2.27 (s, 6 H) 2.89-3.24 (m, 4 H) 3.16 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.38-3.55 (m, 5 H) 3.57-3.85 (m, 4 H) 4.07 (m, 1 H) 4.22 (dd, J=5.91, 3.73 Hz, 1 H) 4.32 (m, 1 H) 4.41-4.48 (m, 2 H) 4.91 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 7.26-7.30 (m, 2 H) 7.70-7.74 (m, 2 H) 8.52 (dd, J=4.82, 1.55 Hz, 2 H) 8.54 (d, J=2.02 Hz, 2 H)
52	Me		838.3	(300 MHz, CDCl ₃) 0.81 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.09-1.32 (m, 2 H) 1.12 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.52 (dd, J=15.31, 4.90 Hz, 1 H) 1.59-1.80 (m, 2 H) 1.89-2.70 (m, 9 H) 2.17 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.94-3.07 (m, 3 H) 3.18-3.63 (m, 6 H) 3.20 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.79-3.87 (m, 2 H) 4.09 (m, 1 H) 4.37 (dd, J=11.81, 2.80 Hz, 1 H) 4.41-4.49 (m, 2 H) 4.84 (m, J=3.73 Hz, 1 H) 7.21-7.32 (s, 5 H)
53			1104.7	(300 MHz, CDCl ₃) 0.87 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.92 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.03-1.31 (m, 5 H) 1.07 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.22 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.28 (s, 3 H) 1.44-1.76 (m, 4 H) 1.89-2.74 (m, 8 H) 2.11 (s, 3 H) 2.31 (s, 6 H) 2.86-3.01 (m, 2 H) 3.08-3.49 (m, 4 H) 3.11 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.52 (d, J=13.68 Hz, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 3.76 (d, J=6.22 Hz, 1 H) 3.85 (d, J=14.77 Hz, 2 H) 4.02 (m, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.43 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.57 (dd, J=11.58, 1.94 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=8.63 Hz, 4 H) 7.52-7.59 (m, 4 H) 7.94 (t, J=1.79 Hz, 2 H) 8.51 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 8.70 (d, J=2.18 Hz, 2 H)

実施例 54 (9S, 12S) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-12-ベンゾイルアミノメチル-9-ジヒドロ-6-
-O-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例 47 (2) で得た化合物 1.89g(2.49mmol)をアセトンに溶解し、無水酢酸 350mg(2.98mmol)を加え室温にて 24 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮して 2'-アセチル体 1.82g を得た。

(2) 上記 (1) で得た化合物 1.77g(2.21mmol)を用い、実施例 30 と同様の操作を行って 12-アミノメチル体 1.11g を得た。

(3) 上記 (2) で得た化合物 50mg を塩化メチレン 1ml に溶解し、塩化ベンゾイル 0.008ml、トリエチルアミン 0.014ml を順次加え室温で 30 分攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげクロロホルムで抽出し、有機層を 1%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮の後得られた粗生成物をメタノール 30ml に溶解し、室温で 16 時間、さらに加熱還流下 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール 25%アンモニア水溶液 = 90 : 10 : 0.2) により精製して、標題化合物 24mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 838.4$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.86-1.37 (m, 5 H) 0.96 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.00 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.07 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.19 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.28 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.46-1.74 (m, 2 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01-2.09 (m, 2 H) 2.21-2.40 (m, 5 H) 2.26 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.48 (m, 1 H) 2.60 (dd, $J=12.82, 7.94$ Hz, 1 H) 2.86-3.06 (m, 3 H) 3.13 (m, 1 H) 3.19-3.39 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.48-3.61 (m, 3 H) 3.79

(d, J=6.71 Hz, 1 H) 3.99-4.10 (m, 2 H) 4.13-4.23 (m, 2 H) 4.49 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 7.01 (m, 1 H) 7.42-7.52 (m, 3 H) 7.81 (d, J=7.32 Hz, 2 H)

実施例 5 5 (9 S, 1 2 S) - 1 1 a - アザ - 1 3 - デエチル - 1 2 - デメチル - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 1 2 - (2 - ピリジル) アセチルアミノメチル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 1 1 a - メチル - 1 1 a - ホモエリスロマイシン A の合成

実施例 5 4 (1) で得た化合物 50mg を塩化メチレン 1ml に溶解し、2 - ピリジル酢酸・塩酸塩 16mg、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 25mg、トリエチルアミン 0.014ml を順次加え室温で 4 5 分攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげクロロホルムで抽出し、有機層を 1 % 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮の後得られた粗生成物をメタノール 30ml に溶解し、室温で 1 6 時間、さらに加熱還流下 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム - メタノール 2 5 % アンモニア水溶液 = 9 0 : 1 0 : 0. 2) により精製して、標題化合物 12mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 853.4$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.82 (d, J=6.09 Hz, 3 H) 0.92 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 1.02-1.36 (m, 5 H) 1.08 (d, J=7.61 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.28 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.52-1.81 (m, 3 H) 1.93-2.09 (m, 2 H) 2.15-2.52 (m, 7 H) 2.20 (s, 3 H) 2.30 (bs, 6 H) 2.75 (m, 1 H) 2.89-3.05 (m, 3 H) 3.17-3.41 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.46-3.54 (m, 2 H) 3.73 (s, 2 H) 3.78 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.01-4.14 (m, 2 H) 4.19 (m, 1 H) 4.47 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 4.83 (d, J=4.57 Hz, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.26

(m, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.65 (m, 1 H) 8.56 (dd, J=4.87, 1.83 Hz, 1 H)

実施例 5 6 (9 S, 1 3 R) - 1 1 a - アザ - 1 3 - デエチル - 1 2 - デメチル - 1 1, 1 2 - ジデオキシ - 1 3 - (3 - アミノ) フェノキシメチル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 1 1 a - メチル - 1 1 a - ホモエリスロマイシン A の合成

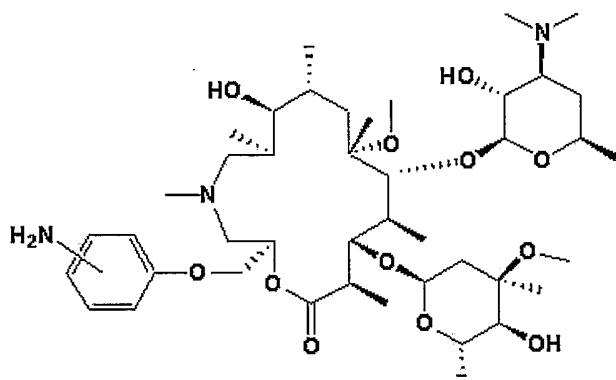
実施例 3 6 で得た化合物 4.55g(5.31mmol)を 2 - プロパノール-水の混合溶媒に溶解し、鉄粉 3.0g(53.1mmol)、塩化アンモニウム 568mg(10.6mmol)を加えて加熱還流下攪拌した。反応混合物を濾過した後母液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1) により精製して、標題化合物 2.31g を得た。

MS (ESI) $m/z = 826.5$ $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$;) δ (ppm) : 0.86-1.39 (m, 8 H) 0.95 (d, J=7.15 Hz, 6 H) 1.04 (s, 3 H) 1.14 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.61-1.71 (m, 2 H) 1.78-2.62 (m, 9 H) 2.29 (s, 9 H) 2.87 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 2.92-3.33 (m, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.42-3.75 (m, 4 H) 3.91 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=10.26, 3.73 Hz, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.47 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.56 (m, 1 H) 4.76 (d, J=4.51 Hz, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 6.20-6.32 (m, 3 H) 7.02 (t, J=8.08 Hz, 1 H)

実施例 5 7 及び 5 8 対応する原料を用い、実施例 5 6 と同様の操作を行って実施例 5 7 及び 5 8 の化合物を得、表 7 に示した。

表 7



実施例	置換	ESI MS (M+H)	¹ H-NMR, δ (ppm)
57	p-	826.3	(300 MHz, CDCl ₃) 0.87-1.41 (m, 14 H) 1.07 (s, 3 H) 1.09 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.56 (m, 1 H) 1.69-2.84 (m, 10 H) 2.30 (s, 3 H) 2.51 (s, 6 H) 2.89-3.38 (m, 4 H) 3.22 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.43-3.69 (m, 3 H) 3.78-4.14 (m, 4 H) 4.41-4.54 (m, 2 H) 4.85 (m, 1 H) 5.05 (m, 1 H) 6.59-6.84 (m, 4 H)
58	o-	826.3	(300 MHz, CDCl ₃) 0.96 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.02-1.37 (m, 2 H) 1.05 (s, 3 H) 1.12 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=5.91 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.76-1.90 (m, 4 H) 1.94-2.04 (m, 2 H) 2.10-2.42 (m, 9 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.50-2.65 (m, 3 H) 2.86-2.94 (m, 1 H) 3.00-3.11 (m, 2 H) 3.15-3.36 (m, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.44-3.55 (m, 2 H) 3.73 (s, 2 H) 3.90 (d, J=6.22 Hz, 1 H) 3.99-4.10 (m, 3 H) 4.17 (dd, J=10.41, 3.11 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 5.13-5.22 (m, 1 H) 6.63-6.82 (m, 4 H)

実施例 59 (9S, 13R) - 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-13-(3-ベンゾイルアミノ)フェノキシメチル-9-ジヒドロ-6-オ-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

実施例 56 で得た化合物と塩化ベンゾイルを原料に用い、実施例 54 (3) と同様の操作を行って、標題化合物を得た。

MS (ESI) $m/z = 930.3$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.92-0.99 (m, 6 H) 1.00-1.48 (m, 8 H) 1.05 (s, 3 H) 1.13 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.48-2.66 (m, 11 H) 2.27 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.84-3.35 (m, 4 H) 3.23 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.40-3.75 (m, 3 H) 3.82-4.12 (m, 3 H) 4.21 (m, 1 H) 4.42-4.51 (m, 2 H) 4.77 (m, 1 H) 5.05 (m, 1 H) 7.33 (m, 1 H) 7.40-7.60 (m, 6 H) 7.73 (m, 1 H) 7.89 (m, 1 H)

実施例 60 (9S, 13R) - 11a - アザ - 13 - デエチル - 12 - デメチル - 11, 12 - ジデオキシ - 13 - (2 - ベンゾイルアミノ) フェノキシメチル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 11a - メチル - 11a - ホモエリスロマイシン A の合成

実施例 57 で得た化合物を原料に用い、実施例 54 (3) と同様の操作を行って標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z = 930.3 [M+H]⁺

NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.93-1.43 (m, 18 H) 1.04 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.62-2.58 (m, 10 H) 2.30 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.82-3.54 (m, 7 H) 3.13 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.85 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 3.94-4.37 (m, 4 H) 4.43 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=4.66 Hz, 1 H) 5.36 (m, 1 H) 6.99-7.10 (m, 3 H) 7.46-7.58 (m, 4 H) 7.96-8.06 (m, 2 H)

実施例 61 (9S, 13R) - 11a - アザ - 13 - デエチル - 12 - デメチル - 11, 12 - ジデオキシ - 13 - (3 - ベンジルアミノ) フェノキシメチル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 11a - メチル - 11a - ホモエリスロマイシン A の合成

実施例 56 で得た化合物とベンズアルデヒドを原料に用い、実施例 48 と同様の

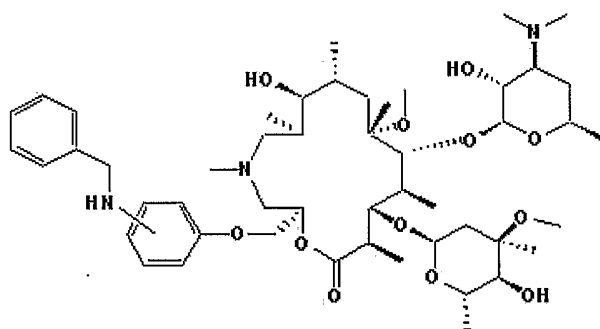
操作を行って標題化合物を得た。

MS (ESI) $m/z = 916.5$ $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88-1.38 (m, 9 H) 0.90-0.96 (m, 6 H) 1.03 (s, 3 H) 1.14 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.69 (m, 1 H) 1.77-2.13 (m, 3 H) 2.16-2.63 (m, 5 H) 2.28 (s, 3 H) 2.31 (s, 6 H) 2.84-3.35 (m, 6 H) 3.22 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.42-3.66 (m, 3 H) 3.87-4.17 (m, 6 H) 4.29 (s, 1 H) 4.47 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 4.57 (m, 1 H) 4.78 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 6.15-6.30 (m, 3 H) 7.04 (m, 1 H) 7.19-7.38 (m, 5 H)

実施例 6 2 及び 6 3 対応する試薬を用い、実施例 6 1 と同様の操作を行って実施例 6 2 及び 6 3 の化合物を得、表 8 に示した。

表 8



実施例	置換	ESI MS (M+H)	$^1\text{H-NMR}$, δ (ppm)
62	<i>p</i> -	916.5	(300 MHz, CDCl_3) 0.78-1.43 (m, 9 H) 0.90-0.97 (m, 6 H) 1.04 (s, 3 H) 1.14 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.67 (m, 1 H) 1.78-2.37 (m, 5 H) 2.28 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.41-2.61 (m, 4 H) 2.88 (m, 1 H) 3.00 (m, 1 H) 3.10 (dd, $J=14.61, 7.46$ Hz, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.42-3.64 (m, 3 H) 3.88-4.12 (m, 4 H) 4.27 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 4.56 (s, 1 H) 4.78 (d, $J=4.51$ Hz, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 6.56 (d, $J=8.86$ Hz, 2 H) 6.73 (d, $J=8.86$ Hz, 2 H) 7.19-7.38 (m, 5 H)
63	<i>o</i> -	916.6	(300 MHz, CDCl_3) 0.72-1.41 (m, 9 H) 0.96 (d, $J=6.68$ Hz, 6 H) 1.06 (s, 3 H) 1.24 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 1.27 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.65-2.02 (m, 3 H) 2.12-2.59 (m, 7 H) 2.29 (s, 3 H) 2.31 (s, 6 H) 2.86-3.07 (m, 3 H) 3.17-3.55 (m, 4 H) 3.23 (s, 6 H) 3.85 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 4.00-4.11 (m, 2 H) 4.16 (m, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 4.44 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 4.78 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 5.19 (m, 1 H) 6.55 (dd, $J=7.85, 1.32$ Hz, 1 H) 6.62 (m, 1 H) 6.74 (m, 1 H) 6.82 (m, 1 H) 7.21-7.39 (m, 5 H)

実施例 64 (9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-9-デオキソ-9-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例 1 の (1) と同様にして (9S)-2', 4''-O-ビス(トリエチル

シリル)－9－N－ベンジルオキシカルボニル－9－アミノエリスロマイシンA 4.23g (3.85mmol) とエタノールアミン 470mg (7.70mmol) から 11－(N－2－ヒドロキシエチル－N－メチル)アミノ体 3.53g を得た。

(2) 上記(1) で得られた化合物 3.53g (3.06mmol) を用いて、実施例1の(2)、(3)、(4) と同様の操作により標記化合物 470mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 824.4$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.98 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.01–1.36 (m, 2 H) 1.07–1.09 (m, 6 H) 1.14 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.21 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.22 (s, 6 H) 1.29 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.50 (dd, $J=14.95, 4.58$ Hz, 1 H) 1.62–2.33 (m, 7 H) 2.20 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.39–2.55 (m, 4 H) 2.70–2.85 (m, 2 H) 3.01 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.46–3.71 (m, 3 H) 3.56 (d, $J=6.71$ Hz, 1 H) 4.00–4.08 (m, 2 H) 4.19–4.29 (m, 2 H) 4.45 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 4.69 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H) 5.05–5.13 (m, 3 H) 7.28–7.39 (m, 5 H)

実施例65 (9S)－11a－アザ－13－デエチル－12－デメチル－11, 12－ジデオキシ－9－デオキソ－9－アミノ－11a－メチル－11a－ホモエリスロマイシンAの合成

実施例64で得られた化合物 360mg (0.437mmol) をメタノール 5ml に溶解し、5% パラジウム－活性炭 100mg を加え水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過した後母液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1) にて精製し標記化合物 300mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 690.3$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.99 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.08 (d, $J=7.32$ Hz, 6 H) 1.13–1.33 (m, 4 H) 1.19 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H)

1.31 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 1.40 (dd, J=14.65, 5.49 Hz, 1 H) 1.57 (dd, J=15.26, 4.88 Hz, 1 H) 1.61-1.71 (m, 2 H) 1.86 (m, 1 H) 2.06-2.54 (m, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.70-2.90 (m, 3 H) 3.02 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 3.27 (dd, J=9.77, 7.32 Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.51-3.60 (m, 3 H) 4.06 (m, 1 H) 4.11-4.19 (m, 2 H) 4.24 (dd, J=6.10, 1.83 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=6.71 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=4.88 Hz, 1 H)

実施例 66 (9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-9-デオキシ-9-ジメチルアミノ-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

実施例 65 で得られた化合物 100mg(0.145mmol)を塩化メチレン 5ml に溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液 477mg(4.64mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 295mg(1.39mmol)を加えて1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1) にて精製して標記化合物 80mg を得た。

MS(ESI) $m/z = 718.4$ $[M+H]^+$

NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.97 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 1.18-1.46 (m, 11 H) 1.28 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.54 (dd, J=15.23, 4.87 Hz, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 1.94-2.38 (m, 7 H) 2.18 (s, 3 H) 2.30 (s, 12 H) 2.44-2.75 (m, 5 H) 3.02 (d, J=9.44 Hz, 1 H) 3.28 (dd, J=10.36, 7.31 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.49 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.98-4.08 (m, 2 H) 4.31-4.38 (m, 2 H) 4.47 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=4.57 Hz, 1 H) 4.73 (s, 1 H)

実施例 67 (9S、12S) - 11a - アザ - 13 - デエチル - 12 - デメチル - 11, 12 - ジデオキシ - 9 - デオキソ - 9 - アミノ - 12 - ベンジルオキシメチル - 11a - メチル - 11a - ホモエリスロマイシン A の合成

対応するアミノアルコールを原料に用い、実施例 64、65 と同様の操作を行って標記化合物を得た。

MS (ESI) $m/z = 811.5$, $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.95 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.05 (m, 6 H) 1.15-1.31 (m, 8 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.30 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.55 (dd, $J=15.23$, 4.82 Hz, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 1.74-1.88 (m, 2 H) 2.06-2.37 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.42-2.56 (m, 2 H) 2.67-2.82 (m, 3 H) 3.02 (m, 1 H) 3.14-3.35 (m, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.45 (m, 1 H) 3.50-3.63 (m, 3 H) 4.04 (m, 1 H) 4.14-4.24 (m, 3 H) 4.43-4.54 (m, 3 H) 4.74 (m, 1 H) 7.25-7.38 (m, 5 H)

実施例 68 (9S) - 11a - アザ - 13 - デエチル - 12 - デメチル - 11, 12 - ジデオキシ - 9 - デオキソ - 9 - アミノ - 11a - メチル - 11a - ホモエリスロマイシン A 4'' - [2 - [エチル[(1S) - 1 - (2 - メトキシフェニル) エチル]アミノ]エチル]カーバメートの合成

(1) 実施例 64 (2) で得られた化合物 190mg (0.219mmol) をアセトン 5ml に溶解し、無水酢酸 67mg (0.656mmol) を加えて 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、粗生成物として 2' - O - アセチル体を 210mg 得た。

MS (ESI) $m/z = 888.7$ $[M+H]^+$

(2) 上記 (1) で得た化合物 100mg (0.115mmol) を THF 5ml、DMF 1ml の混

合溶媒に溶解して、CDI 50mg (0.345mmol)、水素化ナトリウム 8mg (60%、油性、0.345mmol)を氷冷下に加え2時間攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えた後酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液で分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン：トリエチルアミン＝10:10:0.2）にて精製して4''-オーイミダゾリルカルボニル体 90mgを得た。

(3) 上記(2)で得た化合物 90mg (0.094mmol)をアセトニトリル 0.8ml、THF 0.2mlに溶解し、N¹-エチル-N¹-[(1S)-(2-メトキシフェニル)エチル]エタン-1,2-ジアミン 17mgを加えて室温で6日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン：トリエチルアミン＝10:10:0.2）にて精製して粗生成物として4''-オ-カーバメート体 60mgを得た。これをメタノール 10mlに溶解し室温で12時間攪拌後、5%パラジウム-活性炭 20mgを加え水素雰囲気下で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、母液を減圧濃縮して、標記化合物を 20mg得た。

MS (ESI) m/z = 938.9 [M+H]⁺

NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86-2.16 (m, 24 H) 1.04 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.23 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.16-2.91 (m, 14 H) 2.37 (s, 3 H) 2.39 (s, 6 H) 2.92-3.49 (m, 7 H) 3.28 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.00-4.52 (m, 4 H) 4.54 (m, 1 H) 4.85 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 6.96 (m, 1 H) 7.22-7.46 (m, 2 H)

実施例69 (9S)-11a-アザ-11a-ベンジル-13-デエチル-12-デメチル-11,12-ジデヒドロキシ-9-ジヒドロ-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) (9S)-9-ジヒドロ-9,2',4''-オ-トリス(トリエチルシリル)

エリスロマイシンA 12.99g(12.0mmol)を塩化メチレン 130ml に溶解し、氷冷下 90%四酢酸鉛 6.23g(12.6mmol)を加え 30分攪拌した。2-アミノエタノール 1.47g(24.1mmol)を加え 5分攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 4.0g(18.1mmol)を加え 1時間攪拌した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて 3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後減圧濃縮して無色油状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：25%アンモニア水=21：1：0.1）により精製して(2R, 3S, 4S, 5R, 6S, 8R, 9S, 10R)-3-クラジノシルオキシ-5-デソサミニルオキシ-6-ヒドロキシ-11-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2, 4, 6, 8, 10-ペンタメチル-9, 2', 4"-トリス(トリエチルシリルオキシ)ウンデカン酸 1-(R)-エチル-2-オキソプロピルエステル 8.79gを得た。

MS(ESI) $m/z = 1122.0$ $[M+H]^+$

(2) 上記(1)で得た化合物 1.27g(1.13mmol)を塩化メチレン 20ml に溶解しベンズアルデヒド 0.18g(1.77mmol)を加えた後、氷冷下にてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 0.38g(1.70mmol)を加え室温にて 16時間攪拌した。反応後氷冷下にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルにて希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮して無色油状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン=1:5）により精製してN-ベンジル体 1.04gを得た。

MS(ESI) $m/z = 1211.9$ $[M+H]^+$

(3) 上記(2)で得た化合物 4.15g(3.42mmol)を用い、実施例1の(2)と同様の操作を行ってカルボン酸 3.20gを得た。

MS(ESI) $m/z = 1128.0$ $[M+H]^+$

(4) 上記(3)で得た化合物 0.74g(0.66mmol)を用い、実施例1の(3)と同様の操作を行ってラクトン誘導体 0.53g を得た。

MS(ESI) $m/z = 1110.0$ $[M+H]^+$

(5) 上記(4)で得た化合物 0.359g(0.32mmol)を用い、実施例1の(4)と同様の操作を行なって標記化合物 21mg を得た。

MS(ESI) $m/z = 767.6$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.83 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 0.97 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.10 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.22 (d, $J=3.89$ Hz, 6 H) 1.14-1.34 (m, 2 H) 1.25 (d, $J=6.06$ Hz, 6 H) 1.30 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.55 (dd, $J=15.00, 4.59$ Hz, 1 H) 1.63-1.80 (m, 2 H) 1.91-2.10 (m, 2 H) 2.13-2.22 (m, 1 H) 2.23-2.51 (m, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.53-2.72 (m, 2 H) 2.89-3.06 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.30-3.43 (m, 2 H) 3.48 (dd, $J=8.39, 2.18$ Hz, 1 H) 3.54-3.65 (m, 1 H) 3.77 (d, $J=3.58$ Hz, 1 H) 3.87-3.98 (m, 2 H) 4.04-4.14 (m, 1 H) 4.24-4.35 (m, 1 H) 4.43 (t, $J=4.04$ Hz, 1 H) 4.51 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.23-7.37 (m, 5 H)

実施例70 (9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデヒドロキシ-9-ジヒドロ-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例69(4)で得た化合物 3.10g(2.79mmol)を酢酸エチル 60ml に溶解し、5%パラジウム活性炭 1g を加え、1気圧の水素雰囲気下室温にて60時間攪拌した。反応混合物を濾過し、母液を減圧濃縮して脱ベンジル体 2.68g を得た。

MS(ESI) $m/z = 1019.9$ $[M+H]^+$

(2) 上記(1)で得た化合物 0.266g(0.24mmol)をTHF 2ml に溶解し、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド-THF溶液 0.84ml(1mol/l, 0.84mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し水、飽和食塩

水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：25%アンモニア水＝16：1：0.1）により精製して標記化合物 79mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 677.3$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.01 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.05 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.07 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.18–1.30 (m, 2 H) 1.20 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.22 (d, $J=3.66$ Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.58 (dd, $J=15.26$, 4.88 Hz, 1 H) 1.64–1.71 (m, 1 H) 1.75–1.86 (m, 2 H) 1.92 (dd, $J=14.04$, 4.27 Hz, 1 H) 2.06–2.14 (m, 1 H) 2.23–2.42 (m, 4 H) 2.30 (s, 6 H) 2.51 (ddd, $J=12.36$, 10.22, 4.27 Hz, 1 H) 2.61 (dd, $J=11.90$, 3.97 Hz, 1 H) 2.68–2.76 (m, 1 H) 2.80 (ddd, $J=13.58$, 7.48, 2.14 Hz, 1 H) 2.85 (dd, $J=11.90$, 8.24 Hz, 1 H) 2.92 (ddd, $J=13.28$, 6.26, 1.83 Hz, 1 H) 3.04 (t, $J=9.46$ Hz, 1 H) 3.26–3.36 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 3.52–3.61 (m, 2 H) 3.63 (d, $J=6.10$ Hz, 1 H) 3.96–4.09 (m, 2 H) 4.29 (dd, $J=3.97$, 2.75 Hz, 1 H) 4.47 (m, 1 H) 4.53 (d, $J=6.71$ Hz, 1 H) 4.72–4.83 (m, 1 H) 4.76 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H)

実施例 71 (9S) – 11a – アセチル – 11a – ザー 13 – デエチル – 12 – デメチル – 11, 12 – ジデヒドロキシ – 9 – ジヒドロ – 11a – ホモエリスロマイシン A の合成

(1) 実施例 70 の (1) で得た化合物 0.256g (0.25mmol) をアセトン 3ml に溶解し、無水酢酸 38mg (0.37mmol) を加え室温にて 24 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮して 11a – アセチル体 0.30g 得た。

MS (ESI) $m/z = 1061.8$ $[M+H]^+$

(2) 上記(1)で得た化合物 0.30g をメタノールに溶解し、5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物を実施例1の(4)と同様の操作によって標記化合物 85mg を得た。

MS(ESI) $m/z = 719.4$ $[M+H]^+$

NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.08 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.16 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.18-1.28 (m, 2 H) 1.21 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.23 (m, 6 H) 1.23 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.33 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.52 (dd, $J=15.26, 4.88$ Hz, 1 H) 1.68 (m, 1 H) 1.78-1.90 (m, 1 H) 1.96 (m, 1 H) 2.02 (dd, $J=13.43, 4.27$ Hz, 1 H) 2.05-2.14 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.21 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H) 2.26-2.39 (m, 2 H) 2.30 (s, 6 H) 2.48 (ddd, $J=12.21, 10.38, 3.66$ Hz, 1 H) 2.57 (ddd, $J=14.04, 7.32, 2.44$ Hz, 1 H) 3.01 (t, $J=9.46$ Hz, 1 H) 3.16 (ddd, $J=14.50, 9.31, 1.83$ Hz, 1 H) 3.23-3.38 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 3.45 (m, 1 H) 3.50 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 3.52-3.62 (m, 2 H) 3.69 (dd, $J=14.65, 3.05$ Hz, 1 H) 3.94 (m, $J=16.48$ Hz, 1 H) 4.02 (m, 1 H) 4.13 (ddd, $J=12.06, 4.12, 2.14$ Hz, 1 H) 4.41 (ddd, $J=11.75, 9.61, 1.83$ Hz, 1 H) 4.45 (m, 1 H) 4.48 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 4.57 (m, 1 H)

実施例72 (9S)-11a-(N-ベンジルオキシカルボニル-β-アラニル)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデヒドロキシ-9-ジヒドロ-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例70の(1)で得た化合物 0.10g (0.10mmol) を塩化メチレン 2ml に溶解し、N-ベンジルオキシカルボニル-β-アラニン 66mg (0.30mmol)、1-エチル-3-(N, N-ジメチルアミノ) プロピルカルボジイミド・塩酸塩 56mg (0.29mmol) 及びDMAP 12mg (0.10mmol) を加えて室温にて24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、3%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後減圧濃縮して無色油状

残渣 0.15g を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝1：2）により精製して 11a-β-アラニルアミド体 0.12g を得た。

MS (ESI) $m/z = 1246.9$ $[M+H]^+$

(2) 上記 (1) で得られた化合物 0.12g (0.10mmol) を実施例 30 および実施例 1 (4) と同様の操作により標記化合物 53mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 882.5$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.98 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.08 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.18-1.29 (m, 2 H) 1.21 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.23 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.32 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.46 (dd, $J=15.26, 4.88$ Hz, 1 H) 1.64-1.71 (m, 2 H) 1.86-2.02 (m, 2 H) 2.03-2.12 (m, 1 H) 2.16-2.38 (m, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.48 (ddd, $J=12.06, 10.22, 3.97$ Hz, 1 H) 2.53-2.61 (m, 2 H) 2.98-3.05 (m, 1 H) 3.18-3.25 (m, 1 H) 3.27-3.32 (m, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.37 (s, 1 H) 3.41-3.59 (m, 6 H) 3.62 (dd, $J=15.26, 3.66$ Hz, 1 H) 3.67-3.71 (m, 1 H) 3.83-3.91 (m, 1 H) 3.98-4.05 (m, 1 H) 4.09-4.16 (m, 1 H) 4.35-4.43 (m, 2 H) 4.44-4.50 (m, 2 H) 4.57 (s, 1 H) 5.05-5.13 (m, 1 H) 5.08 (s, 1 H) 5.54-5.60 (m, 1 H) 7.28-7.39 (m, 5 H)

実施例 73 (9S)-11a-アリル-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデヒドロキシ-9-ジヒドロ-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 実施例 70 の (1) で得た化合物 0.14g (0.14mmol) を THF 3ml 及び DMF 3ml に溶解し、氷冷下炭酸カリウム 23mg (0.17mmol) 及びアリルブロミド 50mg (0.41mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後減圧濃縮して無色油状残渣 0.11g を得た。これをシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝1：5）により精製して11a-アシル体 81mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 1059.8$ $[M+H]^+$

(2) 上記(1) で得られた化合物 81mg を用い、実施例1の(4)と同様の操作により標記化合物 27mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 717.4$ $[M+H]^+$

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.81 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 0.97 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H) 1.09 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.16-1.34 (m, 2 H) 1.19 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.25 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.29 (d, $J=6.10$ Hz, 3 H) 1.56 (dd, $J=14.65, 4.88$ Hz, 1 H) 1.59-1.74 (m, 2 H) 1.84-1.94 (m, 1 H) 1.99 (dd, $J=14.65, 7.32$ Hz, 1 H) 2.14-2.20 (m, 1 H) 2.23-2.40 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.44-2.51 (m, 2 H) 2.55-2.65 (m, 1 H) 2.90-3.08 (m, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.31-3.40 (m, 2 H) 3.49 (dd, $J=8.55, 2.44$ Hz, 1 H) 3.55-3.63 (m, 1 H) 3.73-3.81 (m, 2 H) 4.02-4.12 (m, 2 H) 4.32 (ddd, $J=11.90, 8.85, 3.05$ Hz, 1 H) 4.43 (t, $J=3.97$ Hz, 1 H) 4.51 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.78 (dd, $J=4.58, 1.53$ Hz, 1 H) 5.17-5.24 (m, 2 H) 5.81-5.91 (m, 1 H)

実施例74 (9S)-11a-シアノメチル-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11,12-ジデヒドロキシ-9-ジヒドロ-6-O-メチル-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(9S)-9-ジヒドロ-9,2',4"-オートリス(トリエチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシンA 4.52g(4.37mmol)及びブロモアセトニトリル 1.57g(13.1mmol)を用い、実施例69(1)及び73と同様の操作を行って標記化合物 1.21g を得た。

MS (ESI) $m/z = 730.4$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.89 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 0.93 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.09 (d, $J=7.46$ Hz, 3 H) 1.14–1.32 (m, 2 H) 1.18 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.23 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.29 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.56 (dd, $J=15.08, 4.82$ Hz, 1 H) 1.62–1.90 (m, 2 H) 1.91–2.02 (m, 2 H) 2.17–2.49 (m, 5 H) 2.28 (s, 6 H) 2.72–2.93 (m, 4 H) 3.01 (t, $J=9.87$ Hz, 1 H) 3.15–3.36 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.40–3.62 (m, 3 H) 3.68–3.78 (m, 3 H) 3.90–3.99 (m, 1 H) 4.00–4.11 (m, 2 H) 4.35 (ddd, $J=12.12, 8.24, 3.42$ Hz, 1 H) 4.42 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 4.87 (d, $J=4.51$ Hz, 1 H)

実施例 75 (9S) – 11a – {2 – [N, N – ビス (3 – ピリジルメチル) アミノ] エチル} – 11a – アザ – 13 – デエチル – 12 – デメチル – 11, 12 – ジデヒドロキシ – 9 – ジヒドロ – 11a – ホモエリスロマイシン A の合成

(1) 実施例 70 で得た化合物 1.41g(2.08mmol) とフタルイミドアセトアルデヒド 0.40g(2.5mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 0.67g(3.15mmol) を用い、実施例 48 と同様の操作を行って、フタルイミドエチルアミノ誘導体 1.29g を得た。

(2) 上記 (1) で得られた化合物 0.3 g (0.35mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 12.4mg (0.39mmol) を加え室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルムを加え析出した粉末を濾別した。母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム – メタノール 25% アンモニア水溶液 = 9:3:0.1) により精製してアミノエチル体 0.11g を得た。

(3) 上記 (2) で得た化合物 62mg(0.086mmol) とニコチンアルデヒド 39mg(0.26mmol) ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 55mg(0.26mmol) を用い、実施例 66 と同様の操作を行って、標記化合物 42mg を得た。

MS (FAB) $m/z = 902.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

NMR(500MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.75 (d, $J=6.70$ Hz, 3 H) 0.92 (d, $J=7.31$ Hz, 3

H) 1.08 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.11-1.34 (m, 2 H) 1.14 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.21 (s, 6 H) 1.24 (d, J=6.09 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.53 (dd, J=15.08, 5.03 Hz, 1 H) 1.68 (m, 1 H) 1.71-1.79 (m, 1 H) 1.94 (dd, J=14.77, 7.16 Hz, 1 H) 2.10-2.66 (m, 10 H) 2.31 (s, 6 H) 2.75-2.92 (m, 2 H) 3.00 (m, 1 H) 3.26-3.38 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.42 (dd, J=8.53, 2.44 Hz, 1 H) 3.54-3.67 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.73 (d, J=4.26 Hz, 1 H) 3.80 (s, 1 H) 3.89-3.95 (m, 1 H) 4.02 (m, 1 H) 4.20-4.12 (m, 1 H) 4.38 (t, J=3.96 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.74 (d, J=3.65 Hz, 1 H) 6.33 (brs, 1H) 7.26 (dd, J=7.92, 4.87 Hz, 2 H) 7.70 (dt, J=7.84, 1.71 Hz, 2 H) 8.47-8.59 (m, 4 H)

実施例 76 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジ
デオキシ-6-O-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンA
9-[O-(ベンジル)オキシム]の合成

(1) 2', 4''-O-ビス(トリエチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシンA ベンジルオキシム 2.20g(1.85mmol)とエタノールアミン 226mg(3.70mmol)を原料に用い、実施例1の(1)と同様の操作を行なって11-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチル)アミノ体 1.16gを得た。

(2)上記(1)で得られた化合物 1.14g(1.00mmol)を用い、実施例1の(2)、(3)、(4)と同様の操作により標記化合物 120mgを得た。

MS(ESI) m/z= 808.5 [M+H]⁺

NMR(500MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.02-1.31 (m, 2 H) 1.04 (d, J=7.61 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 1.12 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.22 (d, J=6.09 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.27 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.56 (dd, J=15.38, 5.03 Hz, 1 H) 1.62 (m, 1 H) 1.93 (dd, J=14.77, 5.94 Hz, 1 H) 2.16-2.52 (m, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.29 (s, 6 H) 2.62-2.70 (m, 2 H) 2.78 (m,

1 H) 2.83 (dd, J=12.79, 6.70 Hz, 1 H) 3.01 (t, J=9.75 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.19-3.35 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.49 (m, 1 H) 3.70 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 3.89 (dd, J=6.09, 1.52 Hz, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 4.46 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=4.57 Hz, 1 H) 5.04-5.07 (m, 2 H) 7.22-7.38 (m, 5 H)

実施例 77 (9S)-9a, 11a-ジアザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジデオキシ-9-デオキソ-11a-メチル-9a-ホモ-11a-ホモエリスロマイシンAの合成

(1) 9a-アザ-9-デオキソ-9a-ホモエリスロマイシン A 36.8g(50.1mmol)を塩化メチレンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ベンジルオキシカルボニルクロリド 18.8g(110mmol)を加えて、0℃で2時間攪拌した。反応液を分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1) にて精製して11a, 2'-O-ビス (ベンジルオキシカルボニル) 体 35.4gを得た。

(2) 上記(1)で得た化合物 35.4g (35.3mmol) をメタノールに溶解し20時間加熱還流下攪拌した。溶媒を減圧留去して9a-O-ベンジルオキシカルボニル体 27.7gを得た。

(3) 上記(2)で得た化合物 27.6g (31.8mmol) をDMFに溶解し、イミダゾール 19.5g(286mmol)、トリエチルシリルクロライド 14.4g(95.3mmol)を順次加え40時間攪拌した。反応液に蒸留水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1) にて精製して2', 4"-O-ビス (トリエチル

シリル) 体 34.5g を得た。

(4) 上記(3)で得られた化合物 15.0g(13.7mmol)を用い、実施例1(1)、(2)、(3)、(4)と同様の操作を行うことで環化体 1.01g を得た。

(5) 上記(4)で得られた化合物 980mg(1.19mmol)を用い、実施例30と同様の操作を行うことで脱ベンジルオキシカルボニル体を粗生成物として得た。これを塩化メチレンに溶解し、37%ホルマリン水溶液 1.22g とナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 378mg を加えて0.5時間攪拌した。反応液にクロロホルム、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1)にて精製して標記化合物 690mg を得た。

MS(ESI) $m/z = 704.3$ $[M+H]^+$

NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.92 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 0.98 (d, $J=6.37$ Hz, 3 H) 1.08-1.41 (m, 2 H) 1.12 (d, $J=7.46$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.21 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 1.28 (s, 3 H) 1.30 (d, $J=6.37$ Hz, 3 H) 1.51 (dd, $J=15.15, 4.90$ Hz, 1 H) 1.60-1.80 (m, 6 H) 2.02 (s, 1 H) 2.12 (s, 3 H) 2.15-2.39 (m, 4 H) 2.29 (s, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.43-2.56 (m, 1 H) 2.69 (dd, $J=7.07, 3.34$ Hz, 1 H) 2.73-2.84 (m, 2 H) 2.95-3.05 (m, 1 H) 3.23 (dd, $J=10.18, 7.54$ Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.42-3.55 (m, 1 H) 3.46 (s, 1 H) 3.63 (d, $J=7.77$ Hz, 1 H) 4.02-4.14 (m, 2 H) 4.17-4.26 (m, 1 H) 4.45 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 4.71-4.78 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H)

実施例78 (9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-5-O-デソサミニル-11, 12-ジデオキシ-9-ジヒドロ-6-O-[3-(3-キノリルプロペニル)]-11a-メチル-11a-ホモエリスロノライド A

の合成

(1) (9S) - 5 - O - デソサミニル - 9 - ジヒドロ - 6 - O - [3 - (3 - キノリルプロペニル)] エリスロノライド A 11, 12 - カルボネート 4.86g (6.30mmol) をジオキサンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた脱カルボネート体を用い、実施例77(3)と同様の操作を行うことで3, 9, 2' - オートリス (トリエチルシリル) 体 7.16g を得た。

(2) 上記(1)で得られた化合物 1.22g (1.12mmol) を用い、実施例1(1)、(2)、(3)、(4)と同様の操作を行うことで標記化合物 300mg を得た。

MS (ESI) $m/z = 700.5$ $[M+H]^+$

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.76 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 0.90 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 0.94-1.42 (m, 2 H) 1.12 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.21 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 1.29 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.49 (m, 1 H) 1.79 (m, 1 H) 1.92-2.13 (m, 3 H) 2.17-2.53 (m, 3 H) 2.22 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.63-2.79 (m, 3 H) 3.27 (dd, $J=10.18, 7.38$ Hz, 1 H) 3.32-3.48 (m, 2 H) 4.01-4.29 (m, 5 H) 4.43 (d, $J=2.33$ Hz, 1 H) 4.70 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 6.53 (m, 1 H) 6.80 (d, $J=16.01$ Hz, 1 H) 7.55 (dd, $J=8.00, 6.92$ Hz, 1 H) 7.68 (m, 1 H) 7.81 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=1.71$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 8.99 (d, $J=2.18$ Hz, 1 H)

実施例79 (9S) - 11a - アザ - 13 - デエチル - 12 - デメチル - 5 - O - デソサミニル - 11, 12 - ジデオキシ - 3 - デオキシ - 3 - オキソ - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチル - 11a - メチル - 11a - ホモエリスロノライド A

の合成

(1) 実施例1(1)の原料として(9S) - 9, 2', 4'' - オートリス(トリ

エチルシリル)-9-ジヒドロ-6-O-メチルエリスロマイシンAを用い、実施例1(1)、(2)、(3)と同様の操作を行い9, 2', 4"-O-トリス(トリエチルシリル)体を得た。

(2) 上記(1)で得た化合物 10.0g(9.54mmol)を1 M塩酸 50ml、エタノール 100mlに溶解し、60℃で2時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、水層を酢酸エチルで洗浄し、さらに20%水酸化ナトリウム水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し(9S)-11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-5-O-デソサミニル-11, 12-ジデオキシ-9-ジヒドロ-6-O-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロノライド A 5.42gを得た。

(3) 上記(2)で得た化合物 5.40g(9.88mmol)を用い実施例77(1)と同様の操作を行い9, 2'-O-ビス(ベンジルオキシカルボニル)体 4.81gを得た。

(4) 上記(3)で得た化合物 4.75g(5.83mmol)を塩化メチレンに溶解し、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン 3.72g(8.74mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=30:1:0.1)にて精製して3-オキソ体 5.00gを得た。

(5) 上記(4)で得た化合物 4.97g(6.11mmol)を用いて実施例30と同様の操作を行い標記化合物 1.06gを得た。

MS(ESI) $m/z = 545.3$ $[M+H]^+$

NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.71 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 0.83 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 0.86 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.00 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 1.16-1.33 (m, 2 H) 1.21 (d, $J=5.91$ Hz, 3 H) 1.22 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.26 (d, $J=5.13$ Hz, 3 H) 1.28

(s, 3 H) 1.36 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.37 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.60-2.58 (m, 9 H) 2.28 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.31 (s, 6 H) 2.64 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.94 (s, 3 H) 3.22 (dd, J=10.26, 7.46 Hz, 1 H) 3.34 (dd, J=10.41, 7.31 Hz, 1 H) 3.38-3.56 (m, 3 H) 3.87-4.07 (m, 3 H) 4.26 (d, J=5.91 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=7.46 Hz, 1 H)

実施例 80 11a-アザ-13-デエチル-12-デメチル-11, 12-ジ
デオキシ-6-O-メチル-11a-メチル-11a-ホモエリスロマイシンA
の合成

(1) 実施例 79 (1) で得た化合物 3.50g(3.34mmol)をTHFに溶解しテトラ-
n-ブチルアンモニウムフルオリド-THF溶液 6.68ml (1mol/l、6.68mmol) 加
えて24時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで分液した。
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=
30:1:0.1) にて精製して9-O-トリエチルシリル体 1.44g を得た。

(2) 上記の (3) で得た化合物 1.40g(1.71mmol)を用い、実施例 71 (1) と同
様の操作を行い2'-O-アセチル体 1.35g を得た。

(3) 上記の (2) で得た化合物 1.30g(1.51mmol)を塩化メチレンに溶解し、氷冷
下、ピリジン 1.08g(13.6mmol)、トリホスゲン 671mg(2.26mmol)、ベンジルアルコ
ール 1.63g(15.1mmol)を順に加え、1時間攪拌した。反応液に蒸留水を加えた後、
クロロホルムで分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留
去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタ
ノール:25%アンモニア水=10:1:0.1) にて精製して2'-O-アセチル-4"
-O-ベンジルオキシカルボニル体 1.60g を得た。

(4) 上記の (3) で得た化合物 1.55g(1.56mmol)を用い、実施例 1 (4) と同様

の操作を行い 脱トリエチルシリル体 1.16g を得た。

(5) 上記の(4) で得た化合物 1.13g(1.28mmol)を用い、実施例79(4)と同様の操作を行い 9-オキソ体 810mg を得た。

(6) 上記(5) で得た化合物 800mg(0.91mmol)を用いて実施例30と同様の操作を行い標記化合物 280mg を得た。

MS(ESI) $m/z = 703.6$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.89-1.33 (m, 17 H) 1.25 (s, 3 H) 1.29 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.44-1.71 (m, 2 H) 2.03-2.60 (m, 6 H) 2.29 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.64-2.82 (m, 4 H) 2.96-3.12 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.21 (m, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.77 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 3.90-4.10 (m, 3 H) 4.18 (m, 1 H) 4.46 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 4.78 (d, $J=4.82$ Hz, 1 H)

実施例81 (3R, 4S, 5S, 6R, 7S, 9R, 10S, 11R)-4-[[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル- α -L-リボ-ヘキソピラノシル) オキシ]-7, 10-ジヒドロキシ-3, 5, 7, 9, 11, 13-ヘキサメチル-7-メトキシ-6-{[3, 4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-キシロ-ヘキサピラノシル] オキシ}-1, 13-ジアザシクロペンタデカン-2-オンの合成

(1) 原料として(9S)-9, 2', 4''-O-トリス(トリエチルシリル)-9-ジヒドロ-6-O-メチルエリスロマイシンA 21.5g(19.7mmol)、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルアミン・塩酸塩 5g(21.7mmol) 及び酢酸ナトリウム 1.78g(21.7mmol)を用い、実施例1(1)と同様の操作を行って(2R, 3S, 4S, 5R, 6S, 8R, 9S, 10R)-3-クラジノシルオキシ-5-デソサミニルオキシ-6-メトキシ-11-[N-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル-N-メチルアミノ]-2, 4, 6, 8, 10-ペンタメチル-9, 2',

4”-トリス(トリエチルシリルオキシ)ウンデカン酸 1-(R)-エチル-2-オキソプロピルエステルの粗生成物を得た。この化合物をTHFに溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭を加えた後水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、母液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:アセトン-ヘキサン-トリエチルアミン=10:10:0.2)により精製して、(2R, 3S, 4S, 5R, 6S, 8R, 9S, 10R)-3-クラジノシルオキシ-5-デソサミニルオキシ-6-メトキシ-11-[N-(2-アミノエチル)-N-メチルアミノ]-2, 4, 6, 8, 10-ペンタメチル-9, 2’, 4”-トリス(トリエチルシリルオキシ)ウンデカン酸 1-(R)-エチル-2-オキソプロピルエステル 15.6gを得た。

(2) 上記(1)で得た化合物を原料 15.6g(13.6mmol)を原料に用い、実施例1(2)と同様の操作を行ってカルボン酸誘導体の粗生成物を得た。この化合物をTHF(150ml)とDMF(150ml)に溶解し、さらにジフェニルホスホリルアジド 5.9ml(27.2mmol)及びトリエチルアミン 3.8ml(27.2mmol)を加え室温で15時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ酢酸エチルで抽出、有機層を合わせて5%水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮の後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール25%アンモニア水溶液=190:10:0.2)により精製し、減圧濃縮した粗生成物を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮してラクタム体 6.4gを得た。

(3) 上記(2)で得た化合物 1.4g(1.3mmol)を原料に用い、実施例1(4)と同様の操作を行って標記化合物 0.67gを得た。

MS(ESI) $m/z = 704.6$ $[M+H]^+$

NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.76 (d, $J=6.68$ Hz, 3 H) 0.87 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.01-1.32 (m, 11 H) 1.23 (s, 3 H) 1.27 (d, $J=6.22$ Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H)

1.53 (dd, J=15.23, 4.82 Hz, 1 H) 1.60-1.96 (m, 3 H) 2.12-2.63 (m, 8 H) 2.29 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.99 (dd, J=10.41, 9.48 Hz, 1 H) 3.06-3.24 (m, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.26 (s, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.47 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 3.72 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 3.94-4.09 (m, 4 H) 4.39 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=4.51 Hz, 1 H) 6.58 (bd, J=4.51 Hz, 1 H)

実施例 82 (3R, 4S, 5S, 6R, 7S, 9R, 10S, 11R) - 4 - [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - α - L - リボ - ヘキサピラノシル) オキシ] - 7, 10 - ジヒドロキシ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 - ヘプタメチル - 7 - メトキシ - 6 - {[3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - β - D - キシロ - ヘキサピラノシル] オキシ} - 1, 13 - ジアザシクロペンタデカン - 2 - オンの合成

(1) 原料として (9S) - 9, 2', 4'' - オートリス(トリエチルシリル) - 9 - ジヒドロ - 6 - O - メチルエリスロマイシンA 3.83g(3.5mmol)、試薬としてN - ベンジル - N - メチルエチレンジアミン 0.59g(3.5mmol)を用い、実施例 11(1)と同様の操作を行って (2R, 3S, 4S, 5R, 6S, 8R, 9S, 10R) - 3 - クラジノシルオキシ - 5 - デソサミニルオキシ - 6 - メトキシ - 11 - {N - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノエチル)] - N - メチルアミノ} - 2, 4, 6, 8, 10 - ペンタメチル - 9, 2', 4'' - トリス(トリエチルシリルオキシ)ウンデカン酸 1 - (R) - エチル - 2 - オキソプロピルエステル 1.75g を得た。

(2) 上記(1)で得た化合物 1.75g を THF 30ml に溶解し、20%水酸化パラジウム - 活性炭を加えた後水素雰囲気下で 17 時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、母液を減圧濃縮し脱ベンジル体の粗生成物を得た。これを実施例 81(2)、(3)と同様の操作により、標記化合物 0.53g へと導いた。

MS(ESI) m/z = 718.4 [M+H]⁺

NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.78 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.86 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.11 (d, J=7.31 Hz, 3 H) 1.14-1.37 (m, 2 H) 1.24 (s, 6 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 2 H) 1.31 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.50-2.04 (m, 5 H) 2.05-2.82 (m, 9 H) 2.29 (s, 6 H) 2.30 (s, 6 H) 2.91 (s, 3 H) 2.96-3.55 (m, 4 H) 3.03 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 3.89 (m, 1 H) 4.07 (m, 1 H) 4.34 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 4.57 (m, 1 H) 5.00 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=4.51 Hz, 1 H)

実施例 8 3 (3 R, 4 S, 5 S, 6 R, 7 S, 9 R, 10 S) - 4 - [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - α - L - リボ - ヘキソピラノシル) オキシ] - 7, 10 - ジヒドロキシ - 3, 5, 7, 9, 11, 13 - ヘキサメチル - 7 - メトキシ - 6 - {[3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - β - D - キシロ - ヘキサピラノシル] オキシ} - 1, 13 - ジアザシクロヘキサデカン - 2 - オンの合成

対応する試薬を用い、実施例 8 1 と同様の操作を行って標記化合物を得た。

MS(ESI) m/z = 718.4 [M+H]⁺

NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.80 (d, J=6.68 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.09-1.32 (m, 2 H) 1.16 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.37 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.48 (dd, J=15.31, 4.90 Hz, 1 H) 1.61-1.78 (m, 4 H) 1.91-2.00 (m, 1 H) 2.07-2.18 (m, 1 H) 2.20-2.35 (m, 6 H) 2.28 (s, 6 H) 2.39-2.55 (m, 4 H) 2.64 (dd, J=6.84, 2.95 Hz, 1 H) 2.98 (t, J=10.03 Hz, 1 H) 3.15-3.26 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.36 (s, 1 H) 3.39-3.53 (m, 2 H) 3.77 (d, J=9.33 Hz, 1 H) 3.81-3.87

(m, 1 H) 4.02-4.13 (m, 1 H) 4.31-4.34 (m, 1 H) 4.43 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=4.20 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H)

試験例 1 (インビトロ抗菌活性)

本発明品の各種試験菌に対するインビトロ抗菌力は、微量液体希釈法 (NCCLS 法) に準じて測定した。検体として実施例 68 の化合物、比較薬剤 1 : クラリスロマイシン、比較薬剤 2 : アジスロマイシンを用いた。その結果を MIC 値 (微生物生育最小阻止濃度 mcg/ml) で表し、表 9 に示した。

表 9

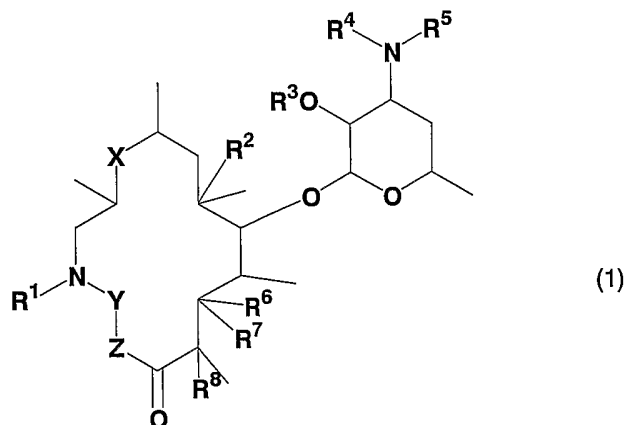
	比較薬剤 1	比較薬剤 2	実施例 68
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619 株	0.03	0.06	0.12
<i>S. pneumoniae</i> 205 株	>100	>100	0.5

産業上の利用可能性

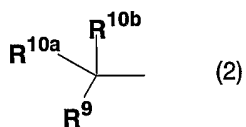
本発明の化合物は、従来のエリスロマイシン感受性菌のみならず、エリスロマイシン耐性菌 (たとえば耐性肺炎球菌及びレンサ球菌) に対しても抗菌力を有する新たな抗生物質として有用であり、また、本発明の製造方法は、エリスロマイシン誘導体の 11, 12 位炭素-炭素結合を酸化的に切断し、部分構造変換を行なった後分子内環化を行ない、短工程、良収率で種々の 11a-アザライド化合物を合成できるという有用なものである。

請求の範囲

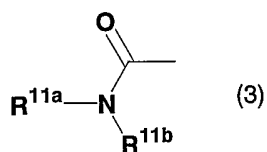
1. 式 (1)



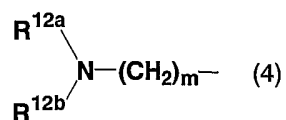
(式中、 R^1 は水素原子、炭素原子数 1～10 のアルキル基、シアノメチル基、炭素原子数 2～6 のアルケニル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、アリールアルケニル基、任意の基で置換されたアリールアルケニル基、アリールアルキニル基又は任意の基で置換されたアリールアルキニル基、式 (2)



(式中、 R^9 は水素原子、炭素原子数 1～10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、炭素原子数 1～10 のアルコキシ基又は (ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル基を示し、 R^{10a} 及び R^{10b} は共に水素原子を示すか、一緒になってオキシ基又はイミノ基を示す。) で表される基、式 (3)



(式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基又は式 (4)



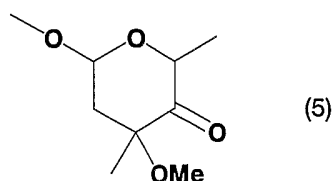
(式中、 m は 2 ～ 4 の整数を表し、 R^{12a} 及び R^{12b} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は一緒になってフタロイル基を示す。) で表される基を示し、

R^2 は水素原子、水酸基、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基、ハロメチルオキシ基、炭素原子数 3 ～ 6 のアルケニルオキシ基、炭素原子数 3 ～ 6 のアルキニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールアルケニルオキシ基、アリールアルキニルオキシ基、任意の基で置換されたアラルキルオキシ基、任意の基で置換されたアリールアルケニルオキシ基又は任意の基で置換されたアリールアルキニルオキシ基を示し、

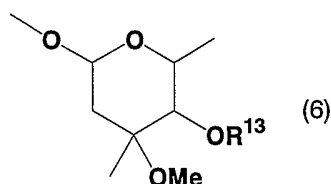
R^3 は水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1 ～ 6 のトリアルキルシリル基を示し、

R^4 、 R^5 はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、

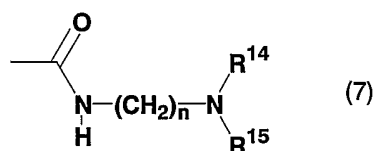
R^6 は水素原子、水酸基、式 (5)



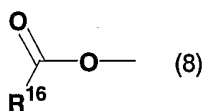
で表される基、式 (6)



(式中 R^{13} は水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、炭素原子数 1～6 のトリアルキルシリル基、式 (7)



(式中、 n は 2～4 の整数を示し、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ同一又は異なって炭素原子数 1～10 のアルキル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、アリール基又は任意の基で置換されたアリール基を示す。) で表される基を示す。) で表される基又は式 (8)

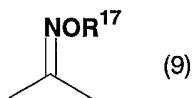


(式中、 R^{16} は水素原子、炭素原子数 1～10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1～10 のアルコキシ基を示す。) で表される基を示し、

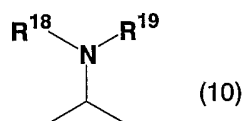
R^7 は水素原子を示すか、又は R^6 と R^7 は一緒になってオキソ基を示し、

R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を示し、

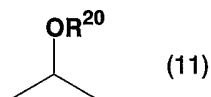
X はカルボニル基、式 (9)



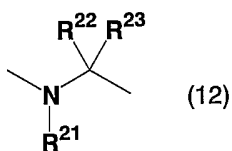
(式中、 R^{17} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基、式 (10)



(式中、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基、式 (11)

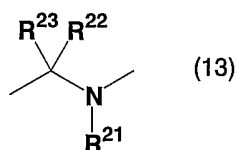


(式中、 R^{20} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基又は炭素原子数 3 ～ 18 のトリアルキルシリル基を示す。) で表される基、式 (12)



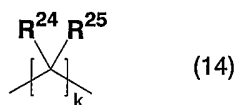
(式中、 R^{21} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、 R^{22} 及び R^{23} は共に水素原子を示すか、一緒になってオキシ基を示す。) で表される基又は

式 (13)



(式中、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} はそれぞれ前記と同意義である。) で表される基を示し、

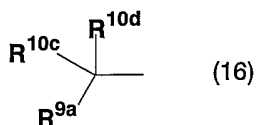
Y は式 (14)



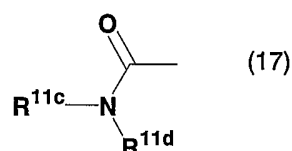
(式中、 k は 2 ～ 4 の整数を示し、 R^{24} 及び R^{25} は同一又は異なって、水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素原子数 2 ～ 10 のアルケニル基、炭素原子数 2 ～ 10 のアルキニル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、アリールアルケニル基、任意の基で置換されたアリールアルケニル基、アリールアルキニル基、任意の基で置換されたアリールアルキニル基、式 (15)



(式中、 p は 1 ～ 6 の整数を表し、 R^{26} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基、式 (16)



(式中、 R^{9a} は水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1 ～ 10 のアルコキシ基を示し、 R^{10c} 及び R^{10d} は共に水素原子を示すか、一緒になってオキソ基又はイミノ基を示す。) で表される基、式 (17)

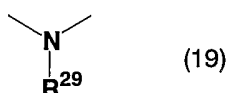


(式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示す。) で表される基及び任意の基で置換されたアリール基を示す。) で表される基又は式 (18)



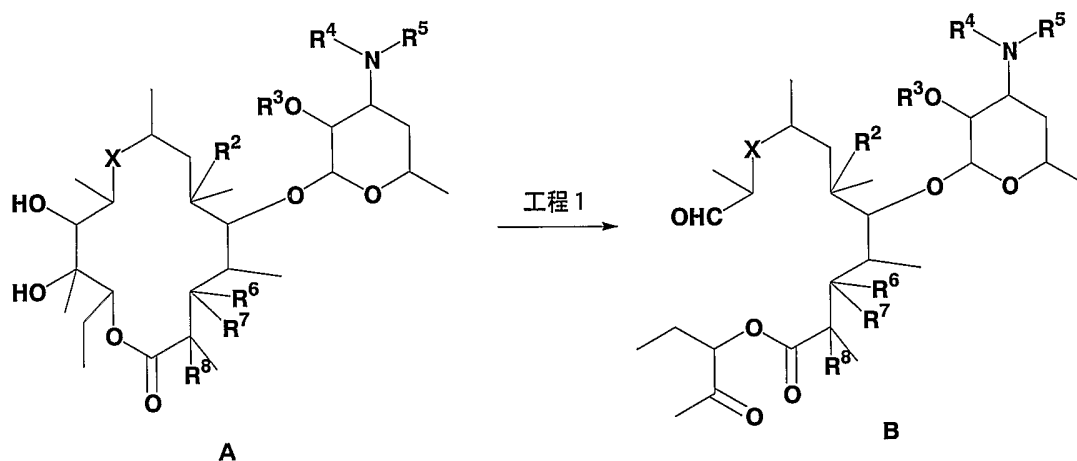
(式中、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ同一又は異なって水素原子、炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、アリール基、任意の基で置換されたアリール基、アラルキル基又は任意の基で置換されたアラルキル基を示し、 p は前記と同意義である。) で表される基を示し、

Z は酸素原子及び式 (19)



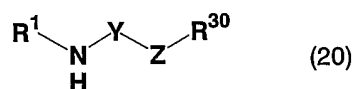
(式中 R^{29} は水素原子又は炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基を示す。) で表される基を示す。) で表される 11a-アザライド化合物又はその医学上許容される塩。

2. 工程 1 ; 下記式 A で示される 14 員環エリスロマイシン誘導体の化合物 A を酸化剤共存下、反応させて、化合物 B を合成する工程

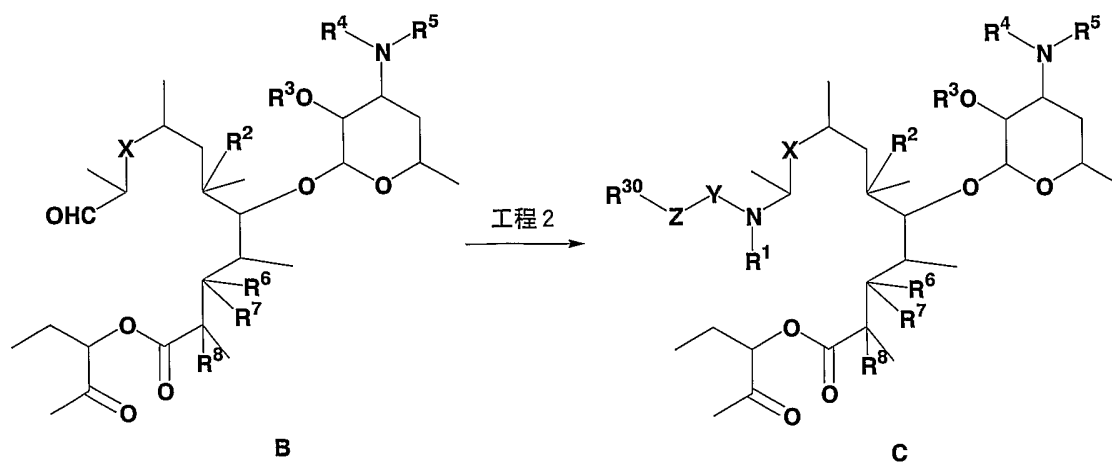


(式中、X、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は前記と同意義である。)

工程 2 ; 化合物 B の末端アルデヒド部分を、式 (20)

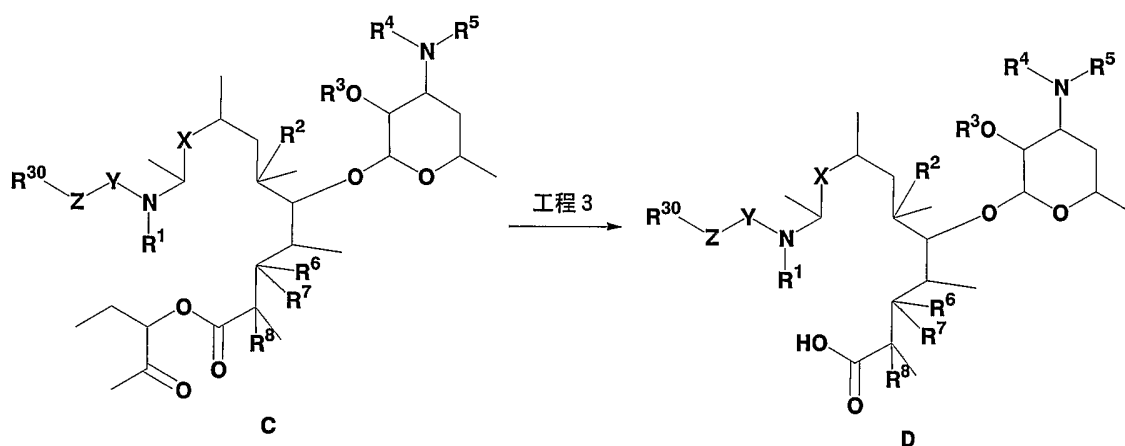


(式中、Y、Z 及び R¹ は前記と同意義であり、R³⁰ は水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、アラルキル基、任意の基で置換されたアラルキル基又は炭素原子数 1 ~ 6 のトリアルキルシリル基を示す。) と還元剤の共存下、反応させて、化合物 C を得る工程



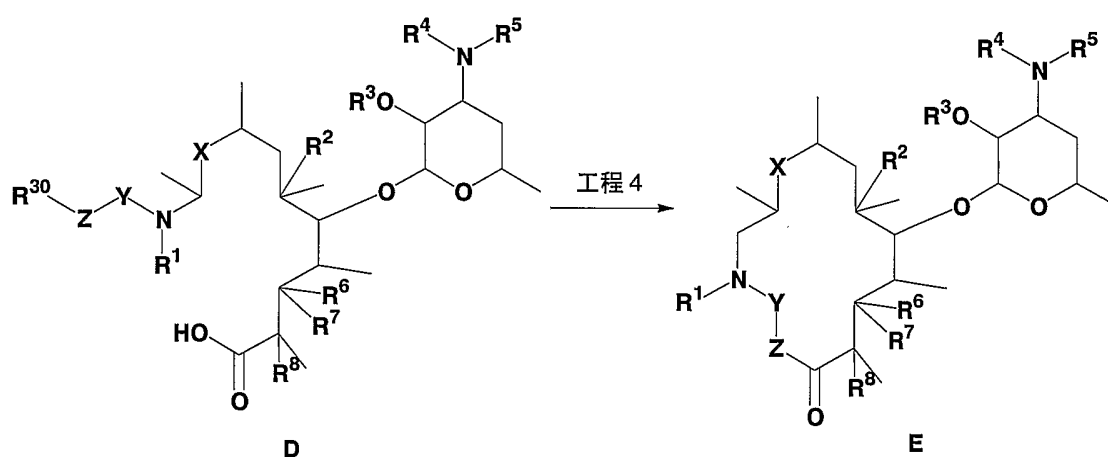
(式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^{30} は前記と同意義である。)

工程 3：化合物 C を、加水分解して、化合物 D を得る工程



(式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^{30} は前記と同意義である。)

工程 4：化合物 D を分子内閉環反応により、1,1a-アザライド化合物 E を得る工程



(式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記と同意義であ

る。)

で示される 4 つの工程からなる請求項 1 記載の 1,1-アザライド化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08081

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H17/08, 17/00, 17/02//A61K31/7052, A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H17/00-17/02, 17/08

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)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), WPI (DIALOG), JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/31097 A1 (Pfizer Products Inc.), 02 June, 2000 (02.06.00), & AU 200010686 A & BR 9915480 A & CN 1326460 A & CZ 200101754 A3 & EP 1131331 A1 & HU 200104313 A2 & KR 2001086043 A & MX 2001005055 A1 & US 6329345 B1 & NO 200102464 A & SK 200100663 A3	1, 2
A	EP 895999 A1 (Pfizer Products Inc.), 10 February, 1999 (10.02.99), & BR 9802851 A & CA 2244519 A & CA 2244519 C & JP 11-116593 A & MX 9806329 A1 & US 6025350 A & US 6300316 B1	1

☒ 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 document but published on or after the international filing date

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

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

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

"I" 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
29 November, 2002 (29.11.02)

Date of mailing of the international search report
17 December, 2002 (17.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08081

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 6-247996 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September, 1994 (06.09.94), & JP 3227871 B2	1
A	WADDELL, Sherman T. et al., Chimeric Azalides with Simplified Western Portions, Tetrahedron Letters, 20 August, 1993 (20.08.93), Vol.34, No.34, pages 5385 to 5388	2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/08, 17/00, 17/02 // A61K31/7052, A61P31/04

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. Cl⁷ C07H17/00-17/02, 17/08

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)

REGISTRY (STN) C A p l u s (STN) MEDLINE (STN) BIOSIS (STN)
WPI (DIALOG) JICSTファイル (JOIS)

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	WO 00/31097 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2000.06.02 & AU 200010686 A & BR 9915480 A & CN 1326460 A & CZ 200101754 A3 & EP 1131331 A1 & HU 200104313 A2 & KR 2001086043 A & MX 2001005055 A1 & US 6329345 B1 & NO 200102464 A & SK 200100663 A3	1, 2

☒ 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

29.11.02

国際調査報告の発送日

17.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

内田 俊生



4C

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
A	EP 895999 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 1999.02.10 & BR 9802851 A & CA 2244519 A & CA 2244519 C & JP 11-116593 A & MX 9806329 A1 & US 6025350 A & US 6300316 B1	1
A	JP 6-247996 A (大正製薬株式会社) 1994.09.06 & JP 3227871 B2	1
A	WADDELL, Sherman T. et al., Chimeric Azalides with Simplified Western Portions, Tetrahedron Letters, August 20, 1993, Volume 34, Number 34, pages 5385-5388	2