

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年2月2日(02.02.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/018528 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 15/12 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01) C07H 15/234 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/072400
- (22) 国際出願日: 2016年7月29日(29.07.2016)
- (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 2015-151250 2015年7月30日(30.07.2015) JP
- (71) 出願人: 公益財団法人 微生物化学研究会(MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION) [JP/JP]; 〒1410021 東京都品川区上大崎三丁目14番23号 Tokyo (JP). Meiji Seikaファルマ株式会社(MEIJ SEIKA PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 高橋 良昭(TAKAHASHI Yoshiaki); 〒1410021 東京都品川区上大崎三丁目14番23号 公益財団法人 微生物化学研究会内 Tokyo (JP). 梅村 英二郎(UMEMURA Eijiro); 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社内 Kanagawa (JP). 井田 孝志(IDA Takashi); 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社内

Kanagawa (JP). 五十嵐 雅之(IGARASHI Masayuki); 〒1410021 東京都品川区上大崎三丁目14番23号 公益財団法人 微生物化学研究会内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 永井 浩之, 外(NAGAI Hiroshi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1丁目6番6号 日本生命丸の内ビル 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

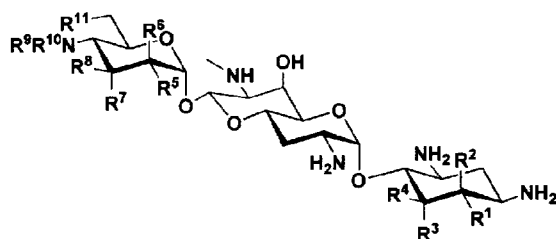
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) Title: NOVEL AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC EFFECTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA

(54) 発明の名称: 多剤耐性菌に有効な新規アミノグリコシド抗生物質



(I)

(57) Abstract: Disclosed are: a compound represented by general formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt; a pharmaceutical composition containing the compound, the pharmaceutically acceptable salt or the solvate; a use of the compound, the pharmaceutically acceptable salt or the solvate for the prevention or treatment of infectious diseases; and a method for preventing or treating infectious diseases using the compound, the pharmaceutically acceptable salt or the solvate. The compound represented by general formula (I) has an antibacterial activity against both gram-positive bacteria and gram-negative bacteria, and is therefore useful for the prevention or treatment of infectious diseases induced by these bacteria.

(57) 要約: 以下の一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物、ならびにそれらを含む医薬組成物、感染症の予防または治療のためのそれらの使用、それらを用いた感染症の予防または治療方法が開示される。一般式 (I) で表される化合物は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の双方に対して抗菌活性を有しており、これらの菌による感染症の予防または治療において有用である。



WO 2017/018528 A1

WO 2017/018528 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：多剤耐性菌に有効な新規アミノグリコシド抗生物質 関連出願の参照

[0001] 本特許出願は、先に出願された日本国における特許出願である特願2015-151250号（出願日：2015年7月30日）に基づく優先権の主張を伴うものである。この先の特許出願における全開示内容は、引用することにより本明細書の一部とされる。

技術分野

[0002] 本発明は、新規なアミノグリコシド抗生物質、および当該アミノグリコシド抗生物質を含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0003] アミノグリコシド抗生物質は β -ラクタム薬やキノロン薬と同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌の双方に対して抗菌活性を有する抗生物質であるが、これらを含めて耐性菌までを広くカバーするものは既存の医薬品には見られず、また、以下に示す通り、開発にも困難をきたしている。

[0004] 近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、「MRSA」とする）による感染症例は国内外を問わず急速に増加し、MRSAは临床上において重篤な感染症の起因菌として問題になっており、その治療剤の検討がなされている。

[0005] メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対しては、アミノグリコシド抗生物質の一種であるジベカシンの1位のアミノ基が、アミノヒドロキシブチリル酸（HABA）でアシル化された（S）-1-N-（4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル）ジベカシン（アルベカシン）が有効であると報告されており（非特許文献1）、事実、アルベカシンは1990年末よりMRSA感染症の特効薬として日本国内で使用されている。

[0006] しかしながら、アルベカシンはMRSA感染症治療薬として使用され始めてから20年以上が経過し、アルベカシンに対して耐性を示すMRSAが出

現し、臨床上の問題になっている。

[0007] また、最近、MRSAをはじめとするグラム陽性菌のみならず、大腸菌、肺炎桿菌、セラチア、アシネトバクター、緑膿菌等のグラム陰性菌にも多剤耐性菌が増加している。これらの細菌は、従来のアミノグリコシド剤、 β -ラクタム剤及びニューキノロン剤にも耐性を示すものが多く、これらはしばしば難治性の感染症を引き起こす。

[0008] 多剤耐性の大腸菌や多剤耐性のアシネトバクターなどの多剤耐性のグラム陰性菌に対しては、アミノグリコシド抗生物質の一種であるシソミシンの1位のアミノ基が、アミノヒドロキシブチリル酸(HABA)でアシル化され、さらに6'位のアミノ基がアルキル化された(S)-1-N-(4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-6'-N-ヒドロキシエチルシソミシン(プラゾミシン)が有効であると報告されている(特許文献1)。

[0009] しかしながら、プラゾミシンは多剤耐性グラム陰性菌の一部に有効性を示すものの、メチラーゼを産生する耐性グラム陰性菌には無効であり基礎抗菌力や安全性に関しても十分とは言えない。

[0010] さらに、アプラマイシンが殆どのアミノグリコシド系抗生物質が無効であるカルバペネム耐性グラム陰性菌に中程度に有効であることが記述されている(非特許文献2)。このアプラマイシンの5位、6位または6''位水酸基を化学修飾した化合物が開示され(特許文献2、3および4)、さらに、アプラマイシンの1位または4''位のアミノ基を化学修飾した化合物が開示されているが(特許文献5および6)、いずれの化合物も耐性菌に対する有効性についての明確な開示がなされていない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第2009/067692号

特許文献2：特開昭57-72998号公報

特許文献3：特開昭57-72999号公報

特許文献4：米国特許第4379917号明細書

特許文献5：米国特許第4 4 2 4 3 4 5号明細書

特許文献6：米国特許第4 3 6 0 6 6 5号明細書

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Kondo, S. et al., The Journal of Antibiotics, Vol. 26, pp. 412-415, 1973

非特許文献2：J Antimicrob Chemother, Vol. 66, pp. 48-53, 2011

発明の概要

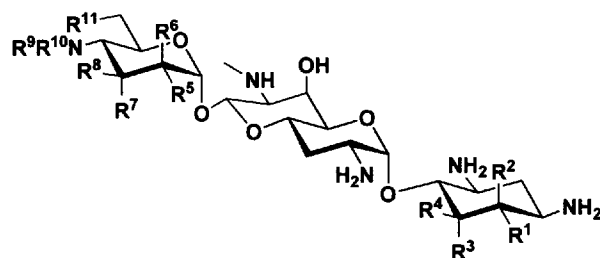
[0013] 本発明は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の双方に対して抗菌活性を有し、特に、多剤耐性を示すグラム陽性菌およびグラム陰性菌に有効な新規アミノグリコシド抗生物質を提供することを目的とする。

[0014] 本発明者らは、アミノグリコシド抗生物質の一種であるアプラマイシンの誘導体を鋭意探索したところ、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌活性を有する化合物を見出した。また、これらの化合物は、MRSAや多剤耐性グラム陰性菌などの耐性菌に対しても有効であることが判明した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

[0015] すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 一般式 (I)：

[化1]



(I)

[式中、

R¹は水素原子、または水酸基を示し、

R²は水素原子、またはアミノ基を示し、

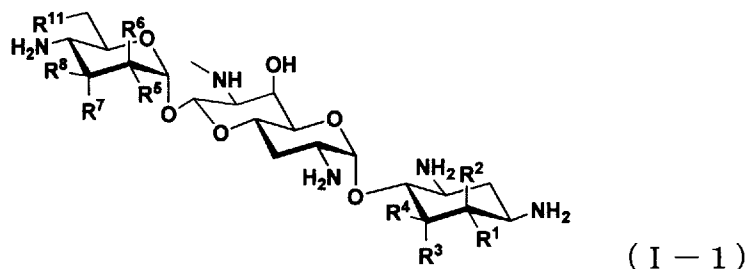
R^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
ここで、 R^1 と R^4 は一緒になって二重結合を形成してもよく、
 R^5 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
 R^6 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
 R^7 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
 R^8 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
 R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{1-6} アルキル基、グアニジノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アミジノ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基、グリシル基、サルコシル基、 L -アラニル基、 D -アラニル基、 L -セリル基、 D -セリル基、 β -アラニル基、 L -イソセリル基、または D -イソセリル基を示し、および
 R^{11} は水素原子、水酸基、またはフッ素原子を示し、
ただし、
(i) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} が水素原子の場合（アプラマイシン）、
(ii) R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} が水素原子の場合（5,6-ジデオキシアプラマイシン）、
(iii) R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} が水素原子の場合（5-デオキシアプラマイシン）、
(iv) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} が水素原子の場合（6''-デオキシアプラマイシン）、
(v) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 が水素原子、 R^9 及び R^{10} のどちらか一方が水素原子、他方がエチル基または2-アミノエチル基の場合
を除く]

で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの

溶媒和物。

(2) 一般式 (I-1) :

[化2]



[式中、

R¹は水素原子、または水酸基を示し、

R²は水素原子、またはアミノ基を示し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁴は水素原子、ハロゲン原子、またはアミノ基を示し、

ここで、R¹とR⁴は一緒になって二重結合を形成してもよく、

R⁵は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁶は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁷は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁸は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、および

R¹¹は水素原子、水酸基、フッ素原子を示し、

ただし、

(i) R⁵、R⁸、R¹¹が水酸基、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷が水素原子の場合 (5,6-ジデオキシアプラマイシン)、

(ii) R¹、R⁵、R⁸、R¹¹が水酸基、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷が水素原子の場合 (5-デオキシアプラマイシン)、

(iii) R¹、R⁴、R⁵、R⁸が水酸基、R²、R³、R⁶、R⁷、R¹¹が水素原子の場合 (6''-デオキシアプラマイシン)

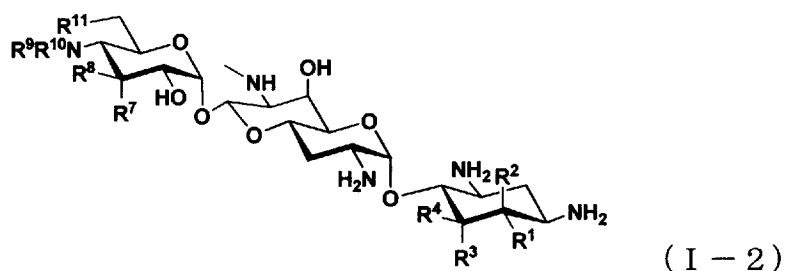
を除く]

で表される、(1)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、ま

たはそれらの溶媒和物。

(3) 一般式 (I-2) :

[化3]



[式中、

R¹は水素原子、または水酸基を示し、

R²は水素原子、またはアミノ基を示し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁴は水素原子、ハロゲン原子、またはアミノ基を示し、

ここで、R¹とR⁴は一緒になって二重結合を形成してもよく、

R⁷は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁸は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアミノ-C₁₋₆アルキル基を示し、
、

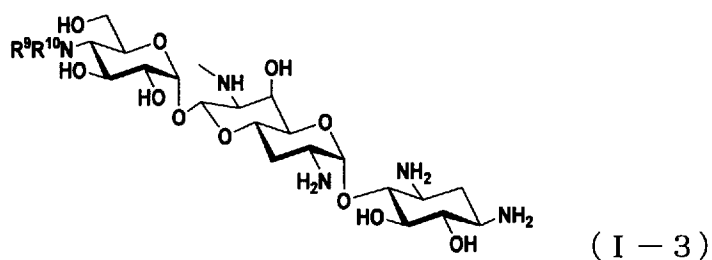
R¹⁰はC₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、グアニジノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基、アミジノ基、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基、グリシル基、サルコシル基、L-アラニル基、D-アラニル基、L-セリル基、D-セリル基、β-アラニル基、L-イソセリル基、またはD-イソセリル基を示し、および

R¹¹は水素原子、または水酸基を示す]

で表される、(1)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

(4) 一般式 (I-3) :

[化4]



[式中、

R^9 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアミノ- C_{1-6} アルキル基を示し、

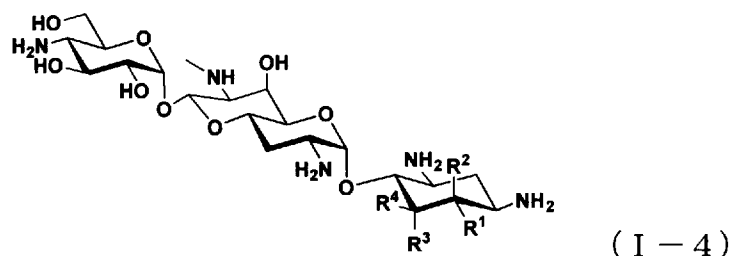
、

R^{10} はメチル基、 C_{3-6} アルキル基、アミノ- C_{3-6} アルキル基、グアニジノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アミジノ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基、グリシル基、サルコシル基、L-アラニル基、D-アラニル基、L-セリル基、D-セリル基、 β -アラニル基、L-イソセリル基、またはD-イソセリル基を示す]

で表される、(1)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

(5) 一般式 (I-4) :

[化5]



[式中、

R^1 は水素原子、または水酸基を示し、

R^2 は水素原子、またはアミノ基を示し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁴は水素原子、ハロゲン原子、またはアミノ基を示し、および
ここで、R¹とR⁴は一緒になって二重結合を形成してもよく、
ただし、

(i) R¹、R²、R³、R⁴が水素原子の場合（5,6-ジデオキシアプラマイシン）
、

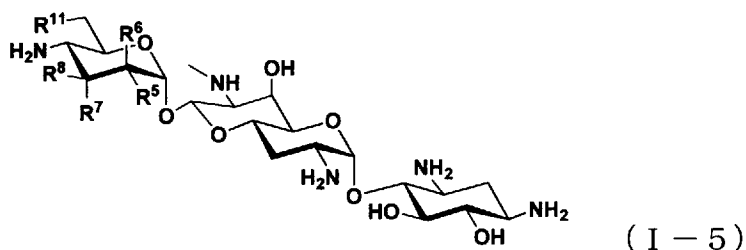
(ii) R¹が水酸基、R²、R³、R⁴が水素原子の場合（5-デオキシアプラマイシン）

を除く]

で表される、(1)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

(6) 一般式 (I-5) :

[化6]



[式中、

R⁵は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁶は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁷は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁸は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、および

R¹¹は水素原子、水酸基、フッ素原子を示し、

ただし、

(i) R⁵、R⁸、R¹¹が水酸基、R⁶、R⁷が水素原子の場合（アプラマイシン）
、

(ii) R⁵、R⁸が水酸基、R⁶、R⁷、R¹¹が水素原子の場合（6''-デオキシアプラマイシン）

を除く]

で表される、(1)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

(7) 4''-N-メチルアラマイシン、
4''-N-(3-アミノプロピル)アラマイシン、
4''-N-((1-アミノシクロペンチル)メチル)アラマイシン、
4''-N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)アラマイシン、
4''-N,N-ビス(2-アミノエチル)アラマイシン、
4''-N-(シス-1,4-4-アミノシクロヘキシル)アラマイシン、
4''-N-(トランス-1,4-4-アミノシクロヘキシル)アラマイシン、
4''-N-(アゼチジン-3-イル)アラマイシン、
4''-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)アラマイシン、
4''-デアミノ-4''-グアニジノアラマイシン、
4''-N-グアニジノエチルアラマイシン、
5-エピアラマイシン、
5-デオキシ-5-エピ-5-フルオロアラマイシン、
6-デオキシ-5-エピアラマイシン、
5,6-ジデオキシ-5-フルオロアラマイシン、
5-アミノ-5-デオキシ-5-エピアラマイシン、
5-アミノ-5-デオキシアアラマイシン、
6-アミノ-5,6-ジデオキシ-5,6-ジエピ-5-フルオロアラマイシン、
5-アミノ-5,6-ジデオキシアアラマイシン、
2''-アミノ-2''-デオキシ-2'',3''-ジエピアラマイシン、
3''-アミノ-3''-デオキシアアラマイシン、
3''-エピアラマイシン、
2'',3''-ジエピアラマイシン、

6" -デオキシ-6" -フルオロアブラマイシン、
3" , 6" -ジデオキシアブラマイシン、
5, 6" -ジデオキシアブラマイシン、
5, 3" -ジデオキシアブラマイシン、
3" -デオキシ-5 -エピアブラマイシン、
5, 3" -ジデオキシ-5 -エピ-5 -フルオロアブラマイシン、
6, 3" -ジデオキシ-5 -エピアブラマイシン、
5, 6, 3" -トリデオキシアブラマイシン、
5 -アミノ-5, 3" -ジデオキシ-5 -エピアブラマイシン、
5, 2" -ジデオキシ-5, 3" -ジエピ-5 -フルオロアブラマイシン、
5, 3" -ジエピアブラマイシン、
6, 6" -ジデオキシ-5 -エピアブラマイシン、
5 -エノ-5, 6, 6" -トリデオキシアブラマイシン、
5, 6, 6" -トリデオキシアブラマイシン、
5 -デオキシ-4" -N -メチルアブラマイシン、
4" -N - (2 -アミノエチル) -5 -デオキシアブラマイシン、
4" -N - (3 -アミノプロピル) -5 -デオキシアブラマイシン、
5 -デオキシ-4" -N - (1, 3 -ジアミノプロパン-2 -イル) アブラ
マイシン、
4" -デアミノ-5 -デオキシ-4" -グアニジノアブラマイシン、
5 -エピ-4" -N -メチルアブラマイシン、
4" -N - (2 -アミノエチル) -5 -エピアブラマイシン、
4" -N - (3 -アミノプロピル) -5 -エピアブラマイシン、
4" -N - (1, 3 -ジアミノプロパン-2 -イル) -5 -エピアブラマイ
シン、
4" -デアミノ-5 -エピ-4" -グアニジノアブラマイシン、
4" -デアミノ-5 -デオキシ-5 -エピ-5 -フルオロ-4" -グアニジ
ノアブラマイシン、

5, 6-ジデオキシ-4''-N-メチルアラマイシン、
4''-N-(2-アミノエチル)-5, 6-ジデオキシアアラマイシン、
4''-N-(3-アミノプロピル)-5, 6-ジデオキシアアラマイシン、
4''-N-(1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)-5, 6-ジデオキシアアラマイシン、
4''-デアミノ-5, 6-ジデオキシ-4''-グアニジノアラマイシン、
6-デオキシ-5-エピ-4''-N-メチルアラマイシン、
4''-N-(2-アミノエチル)-6-デオキシ-5-エピアラマイシン、
、
4''-N-(3-アミノプロピル)-6-デオキシ-5-エピアラマイシン、
、
4''-デアミノ-6-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノアラマイシン、
、
4''-N-(1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)-5, 6''-ジデオキシアアラマイシン、
4''-デアミノ-5, 6''-ジデオキシ-4''-グアニジノアラマイシン、
、
4''-デアミノ-5, 3''-ジデオキシ-4''-グアニジノアラマイシン、
、
4''-N-グリシルアラマイシン、
4''-N-サルコシルアラマイシン、
4''-N-(L-アラニル)アラマイシン、
4''-N-(D-アラニル)アラマイシン、
4''-N-(L-セリル)アラマイシン、
4''-N-(D-セリル)アラマイシン、
4''-N-(β -アラニル)アラマイシン、
4''-N-(L-イソセリル)アラマイシン、
5-エピ-4''-N-グリシルアラマイシン、

5-エピ-4''-N-サルコシルアラマイシン、
4''-N-(L-アラニル)-5-エピアラマイシン、
5-エピ-4''-N-(L-セリル)アラマイシン、
4''-N-(β-アラニル)-5-エピアラマイシン、
5-エピ-4''-N-(L-イソセリル)アラマイシン、
5-エピ-4''-N-(D-イソセリル)アラマイシン、
6-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシルアラマイシン、
6-デオキシ-5-エピ-4''-N-サルコシルアラマイシン、
4''-N-(β-アラニル)-6-デオキシ-5-エピアラマイシン、
6-デオキシ-5-エピ-4''-N-(L-イソセリル)アラマイシン、
5-アミノ-4''-デアミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノ
アラマイシン、
5-アミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシルアラマイシン
、
5-アミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-N-(L-イソセリル)アラ
マイシン、
4''-デアミノ-3''-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノアラマイ
シン、
4''-デアミノ-5, 3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロ-4''-
グアニジノアラマイシン、または
2''-デオキシ-5, 3''-ジエピアラマイシン

である、(1)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または
その溶媒和物。

(8) (1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容
可能な塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

(9) 感染症を予防または治療するための、(8)に記載の医薬組成物。

(10) 前記感染症が、敗血症、感染性心内膜炎、皮膚科領域感染症、外科
感染症、整形外科領域感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、腸管感染症、腹

膜炎、髄膜炎、眼科領域感染症、または耳鼻科領域感染症である、(8) または(9)に記載の医薬組成物。

(11) 前記感染症が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、または緑膿菌によって引き起こされるものである、(8)～(10)のいずれかに記載の医薬組成物。

(12) 療法に使用するための、(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

(13) 感染症の予防または治療において使用するための、(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

(14) 感染症の予防または治療を目的とする薬剤の製造のための、(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(15) 感染症の予防または治療における、(1)～(7)に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(16) 他の薬剤(例えば抗菌剤)と組合せて使用される、(15)に記載の使用。

(17) 感染症を予防または治療する方法であって、治療上有効量の、(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる方法。

(18) (1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる、抗菌剤。

[0016] 本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまでの幅広い抗菌スペクトラムを有している点で有利である。また、既存の抗生物質では対処できない、多剤耐性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌活性を有している点で有利である。特に、MRSAや多剤耐性グラム陰性菌などが引き起

こす重篤な感染症の予防または治療に有用である点で有利である。

発明の具体的説明

[0017] 以下、本発明の化合物について具体的に説明する。

[0018] 定義

本発明の化合物において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0019] 本発明の化合物において、 C_{1-6} アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、または分枝鎖状のアルキル基を意味する。アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基などが挙げられる。

[0020] 本発明の化合物において、アミノ- C_{1-6} アルキル基とは、1～3個の水素原子がアミノ基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基を意味し、置換の位置には特に制限はない。アミノ- C_{1-6} アルキル基としては、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基、アミノペンチル基、アミノヘキシル基、1,3-ジアミノプロパニル基などが挙げられる。

[0021] 本発明の化合物において、グアニジノ- C_{1-6} アルキル基とは、1～2個の水素原子がグアニジノ基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基を意味し、置換の位置には特に制限はない。グアニジノ- C_{1-6} アルキル基としては、例えば、グアニジノメチル基、グアニジノエチル基、グアニジノプロピル基などが挙げられる。

[0022] 本発明の化合物において、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル基とは、1～2個の水素原子がアミノ基で置換された炭素数3～7の環状のアルキル基を意味

し、置換の位置には特に制限はない。アミノ-C₃₋₇シクロアルキル基としては、アミノシクロプロピル基、アミノシクロブチル基、アミノシクロペンチル基、アミノシクロヘキシル基、アミノシクロヘプチル基などが挙げられる。

[0023] 本発明の化合物において、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基とは、上記アミノ-C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基を意味する。アミノ-C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基としては、アミノシクロプロピルメチル基、アミノシクロブチルメチル基、アミノシクロペンチルメチル基、アミノシクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

[0024] 本発明の化合物において、C₁₋₆アルキルで置換されてもよいアゼチジノ基とは、無置換または上記C₁₋₆アルキル基で置換されたアゼチジノ基を意味する。C₁₋₆アルキルで置換されたアゼチジノ基としては、N-メチルアゼチジノ基、N-エチルアゼチジノ基、N-プロピルアゼチジノ基、N-イソプロピルアゼチジノ基などが挙げられる。

[0025] 本発明の化合物において、「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基を有していてもよく、無置換でもよいことを意味する。

[0026] アミノグリコシド抗生物質

本発明の化合物は、上述の一般式(1)、(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)または(1-5)で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物である。

[0027] 一つの実施態様では、上述の一般式(1)におけるR⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立に、水素原子、C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、グアニジノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基、アミジノ基、またはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基を示す。

[0028] 一つの実施態様では、上述の一般式(1-2)におけるR¹⁰は、C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、グアニジノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル

基、アミジノ基、または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基を示す。

[0029] 一つの実施態様では、上述の一般式（1-3）における R^{10} は、メチル基、 C_{3-6} アルキル基、アミノ- C_{3-6} アルキル基、グアニジノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アミジノ基、または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基を示す。

[0030] 本発明の化合物は、塩として存在することができる。その塩としては例えば薬学的に許容可能な非毒性塩が挙げられる。それらの塩の具体例としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩のような無機酸塩、酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、酪酸塩、マレイン酸塩、プロピオン酸塩、蟻酸塩、リンゴ酸塩のようなカルボン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩等が挙げられ、好ましい例としては硫酸塩などの無機酸塩が挙げられる。

[0031] 本発明の化合物は、溶媒和物として存在することができる。好ましい溶媒和物としては、水和物およびエタノール和物が挙げられる。

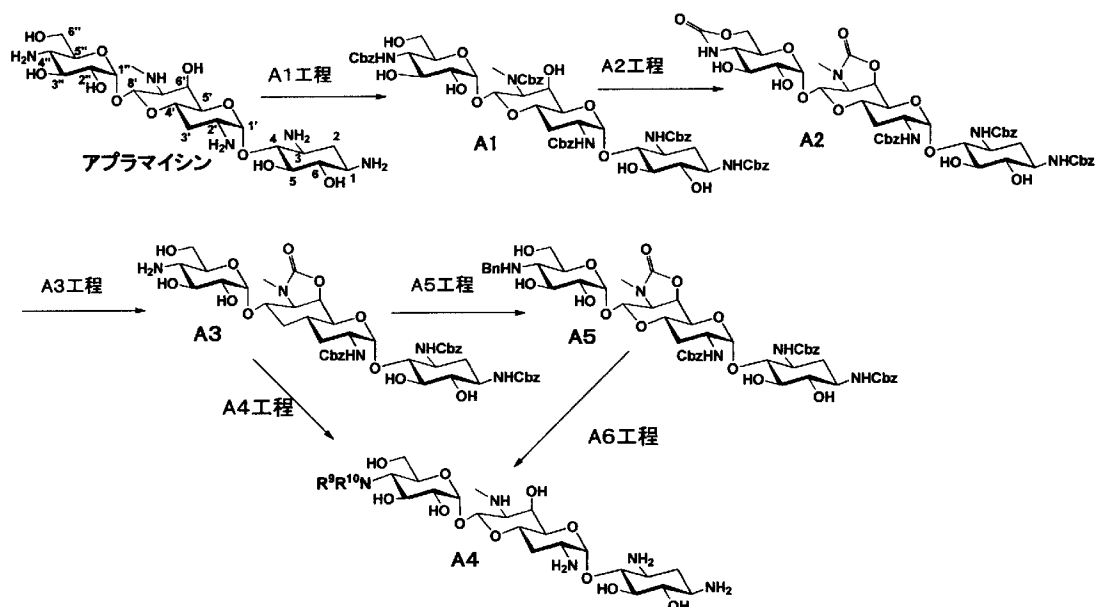
[0032] アミノグリコシド抗生物質の製造方法

本発明の化合物は、以下のA～Uの方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0033] A法

A法は、アプラマイシンの4”位に置換基を導入し、次いで脱保護することにより、一般式（A4）で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。なおA1～A3工程はUS2013/0165395 A1に記載された方法に従った。

[化7]



[0034] 第A4工程

第A4工程は、式(A3)で表される化合物の4''位のアミノ基をアルキル化又はアミジノ化後、脱保護し、一般式(A4)で表される化合物を製造する工程である。この工程はモノアルキル化には種々のケトンを経存在下に式(A3)と還元試薬との反応、ジアルキル化には種々のアルデヒドを経存在下に式(A3)と還元試薬との反応、またアミジノ化には塩基存在下アミジノ化試薬を反応させることにより達成される。

[0035] 本工程で使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ボラン-2-メチルピリジン-2-コンプレックスなどが挙げられ、好ましくは、水素化シアノホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。アミジノ化には1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメタンスルホニル)グアニジン(グッドマン試薬)、N,N'-ジ(tert-ブトキシカルボニル)チオ尿素、tert-ブチル-(Z)-((tert-ブトキシカルボニル)イミノ)(1H-

ピラゾール-1-イル)メチル)カルバメートなど挙げられ、好ましくはグッドマン試薬であり、塩基は好ましくはトリエチルアミンである。何れの反応も反応温度は10℃～90℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

[0036] ベンジルオキシカルボニル基は水素および接触還元触媒と反応させることによって除去することができる。使用される接触還元触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などを挙げることができ、好ましくは、パラジウム-炭素である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、またはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は10℃～30℃であり、反応時間は通常1～24時間である。サイクリックカルバメートは塩基による加水分解で除去することが出来る。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。反応温度は20℃～110℃であり、反応時間は通常0.5～48時間である。

[0037] 第A5工程

第A5工程は、式(A3)で表される化合物の4”位のアミノ基のモノアルキル化の為に、ベンジル基を導入し、式(A5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式(A3)の化合物とベンズアルデヒド及び水素化ホウ素ナトリウムを反応させることにより達成される。工程A5で使用される溶媒としてはメタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶剤が挙げられ、好ましくはメタノールである。反応温度は10℃～20℃で行われる。反応時間は1～2時間である。

[0038] 第A6工程

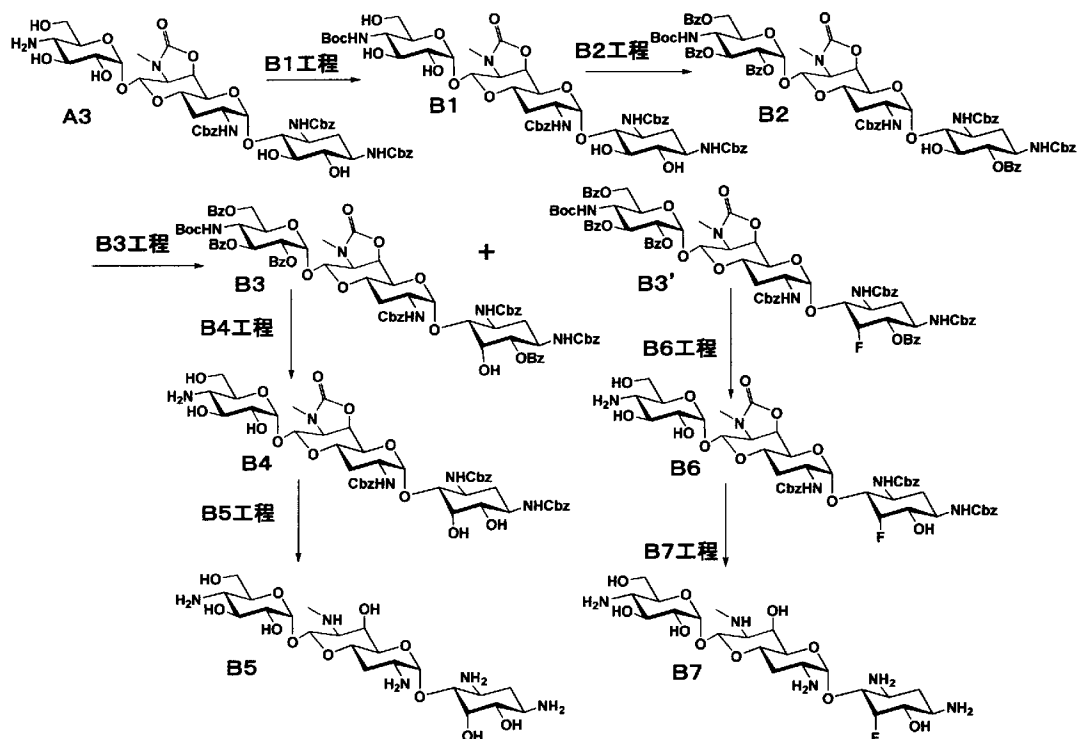
第A6工程は、式(A5)で表される化合物の4”位のベンジル化されたアミノ基をアルキル化後、脱保護し、一般式(A4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、種々のアルデヒドを酸存在下、式(A5)の化合物と還元試薬との反応により達成される。

[0039] 本工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールおよびこれらの混合溶剤が挙げられる。還元試薬としては水素化シアノホウ素ナトリウムやボラン-2-メチルピリジン コンプレックスが挙げられる。ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートの脱保護は前述の第A4工程と同様の条件で行うことができる。

[0040] B法

B法は、アプラマイシンの5位の水酸基のみ遊離した化合物の5位を化学修飾し、次いで脱保護することにより、式(B5)及び式(B7)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化8]



[0041] 第B1工程

第B1工程は、式(A3)で表される化合物の4''位のアミノ基にt-ブトキシカルボニル基を導入し、式(B1)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式(A3)の化合物と二炭酸ジ-t-ブチルを反応させることにより達成される。

[0042] 本工程で使用される溶媒としては、水、N，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶剤が挙げられ、好ましくは水とN，N－ジメチルホルムアミドとの混合溶剤である。使用される塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンを挙げることができ、好ましくはトリエチルアミンである。反応温度は0℃～40℃で行われる。反応時間は1～3時間である。

[0043] 第B2工程

第B2工程は、式（B1）で表される化合物の6位、2”位、3”位及び6”位水酸基にベンゾイル保護基を選択的に導入し、式（B2）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式（B1）の化合物とベンゾイルクロライドとを反応させることにより達成される。

[0044] 本工程で使用される溶媒としてはピリジン、N，N－ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～5時間である。

[0045] 第B3工程

第B3工程は、式（B2）で表される化合物の5位の水酸基をエピ化またはエピフルオロ化して式（B3）及び式（B3'）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式（B2）で表される化合物と三フッ化ジエチルアミノ硫黄（DAST）と反応させることにより達成される。

[0046] 本工程で使用される溶媒としてはトルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくは塩化メチレンである。反応温度は－5℃～5℃で行われる。反応時間は1～5時間である。

[0047] 第B4工程

第B4工程は、式（B3）で表される化合物のベンゾイル基及びt－ブト

キシカルボニル基を除去し、式（B 4）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式（B 3）で表される化合物と塩基とを反応させて水酸基の保護基を除去し、次いで得られた化合物を酸と反応させて4”位アミノ基の保護基を除去することにより達成される。

[0048] 水酸基の保護基を除去する工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくはメタノールとクロロホルムの混合溶媒である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～5時間で行われる。

[0049] 4”位アミノ基の保護基を除去する工程で使用される溶媒としては、酢酸エチル、塩化メチレン、アセトニトリル、アセトン、メタノールなどが挙げられ、好ましくは、メタノールである。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は通常0℃～50℃で行われる。反応時間は1～5時間である。

[0050] 第B 5工程

第B 5工程は式（B 4）で表される化合物のベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートを除去し、式（B 5）で表される化合物を製造する工程である。ベンジルオキシカルボニル基は水素および接触水素還元触媒と反応させることによって除去することができる。使用される接触水素還元触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などを挙げることができ、好ましくは、パラジウム-炭素である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、またはこれらの有機溶剤と水との混合溶媒である。反応温度は10℃

～30℃であり、反応時間は通常1～24時間である。サイクリックカルバメートは塩基による加水分解で除去することが出来る。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。反応は90℃～110℃の温度で、反応時間は通常0.5～1時間である。

[0051] 第B6工程

第B6工程は、式(B3')で表される化合物のベンゾイル基及びt-ブトキシカルボニル基を除去し、式(B6)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B4工程と同様の条件で行うことができる。

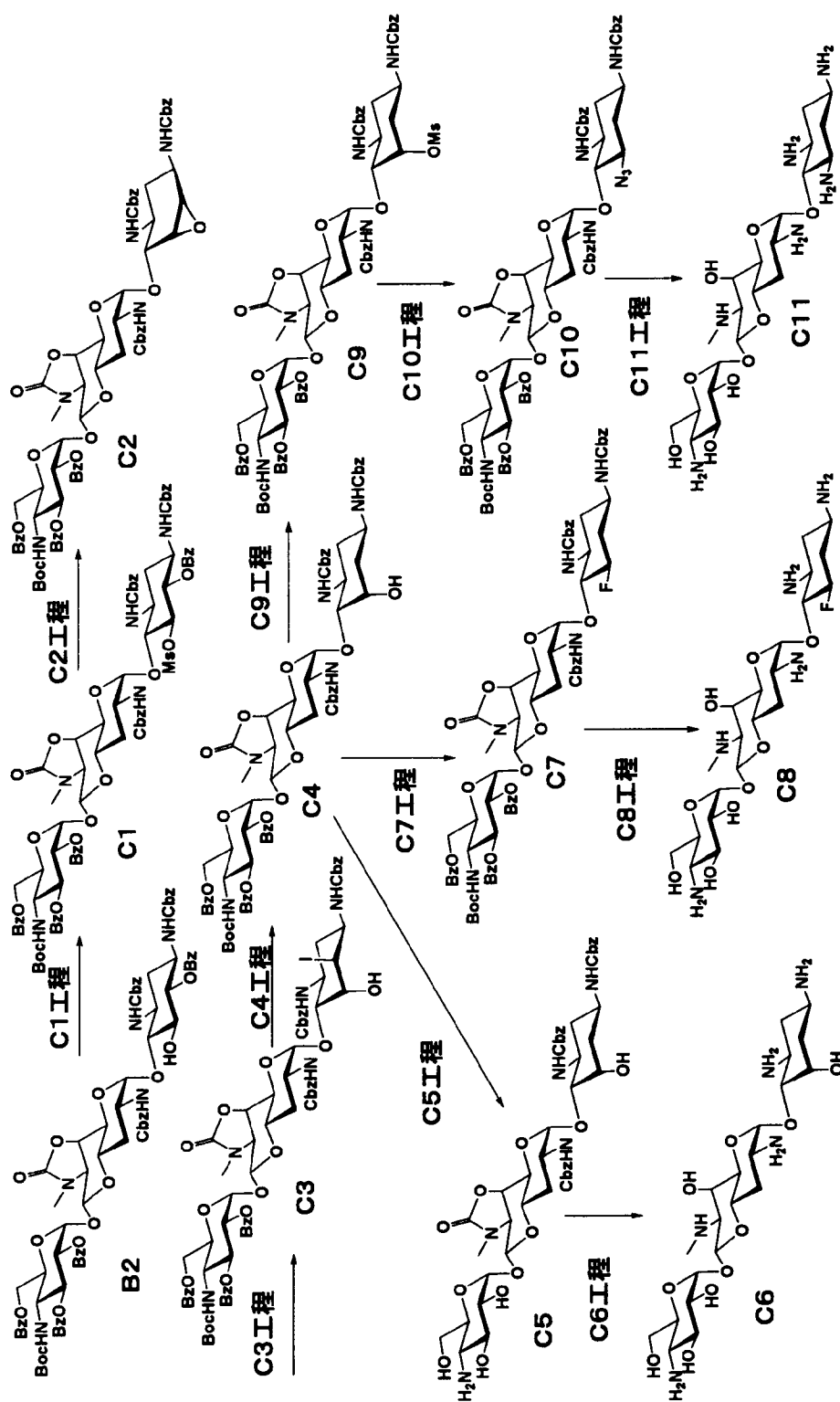
[0052] 第B7工程

第B7工程は式(B6)で表される化合物のベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートを除去し、式(B7)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B5工程と同様の条件で行うことができる。

[0053] C法

C法は、アプラマイシンの5位に脱離基を導入後、5,6-アンヒドロ中間体を經由し6-デオキシ-5-エピ体さらに6-デオキシ-5-フルオロ体及び5-アジド-6-デオキシ体を得、次いで脱保護することにより、式(C6)、(C8)及び(C11)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化9]



[0054] 第C 1 工程

第C 1工程は、式（B 2）で表される化合物の5位水酸基にメタンスルホニル基を導入し、式（C 1）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式（B 2）の化合物とメタンスルホニルクロライドとを反応させることにより達成される。

[0055] 本工程で使用される溶媒としてはピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくは塩化メチレンである。使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～2時間である。

[0056] 第C 2工程

第C 2工程は、式（C 1）で表される化合物のベンゾイル基を除去と同時に5位及び6位をアンヒドロ化（エポキシ化）後、2''位、3''位及び6''位水酸基にベンゾイル保護基を導入し、式（C 2）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式（C 1）で表される化合物と塩基を反応させた後、塩基存在下、ベンゾイルクロライドと反応させることにより達成される。

[0057] 脱ベンゾイル及びアンヒドロ化で使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはクロロホルムである。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどがあげられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～5時間で行われる。

[0058] ベンゾイル化は前述の第B 2工程と同様の条件で行うことができる。

[0059] 第C 3工程

第C 3工程は、式（C 2）で表される化合物のエポキシドを開裂させ、式（C 3）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式（C 2）で表される化合物を酸性バッファー存在下、ヨウ化ナトリウムと反応させる

ことにより達成される。

本工程で使用される溶媒としてはアセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはアセトンである。使用される酸性バッファーとしては、5%酢酸ナトリウム酢酸溶液などが挙げられる。反応温度は60℃～100℃で行われる。反応時間は1～6時間である。

[0060] 第C4工程

第C4工程は、式(C3)で表される化合物のヨードを還元して式(C4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式(C3)で表される化合物と2,2'－アゾビス(イソブチロニトリル)存在下、水素化トリブチルスズと反応させることにより達成される。

[0061] 本工程で使用される溶媒としてはトルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはジオキサンである。反応温度は60℃～100℃で行われる。反応時間は3～8時間である。

[0062] 第C5工程

第C5工程は、式(C4)で表される化合物のベンゾイル基及びt－ブトキシカルボニル基を除去し、式(C5)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B4工程と同様の条件で行うことができる。

[0063] 第C6工程

第C6工程は式(C5)で表される化合物のベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートを除去し、式(C6)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B5工程と同様の条件で行うことができる。

[0064] 第C7工程

第C7工程は式(C4)で表される化合物の5位をエピフルオロ化し、式(C7)で表される化合物を製造する工程である。エピフルオロ化は前述の第B3工程と同様の条件で行うことができる。

[0065] 第C8工程

第C 8工程は式（C 7）で表される化合物の保護基を除去し、式（C 8）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B 4 及び第B 5 工程と同様の条件で行うことができる。

[0066] 第C 9 工程

第C 9 工程は式（C 4）で表される化合物の5 位水酸基をメタンスルホニル化し、式（C 9）で表される化合物を製造する工程である。メタンスルホニル化は前述の第C 1 工程と同様の条件で行うことができる。

[0067] 第C 1 0 工程

第C 1 0 工程は、式（C 9）で表される化合物の5 位をアジド化して式（C 1 0）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式（C 9）で表される化合物とアジ化ナトリウムとを反応させることにより達成される。本工程で使用される溶媒としてはアセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはN，N－ジメチルホルムアミドである。反応温度は6 0℃～1 0 0℃で行われ、反応時間は1～6時間である。

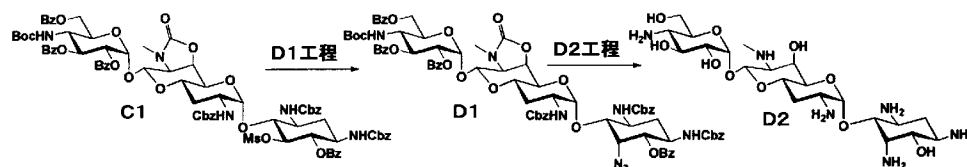
[0068] 第C 1 1 工程

第C 1 1 工程は式（C 1 0）で表される化合物の保護基を除去し、式（C 1 1）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B 4 及びB 5 工程と同様の条件で行うことができる。

[0069] D 法

D 法は、C 法の式（C 1）で示される化合物の5 位をアジド化後、還元及び脱保護することにより、式（D 2）で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化10]



[0070] 第D 1 工程

第D 1 工程は、式（C 1）で表される化合物の5位をアジド化して式（D 1）で表される化合物を製造する工程である。アジド化は前述の第C 1 0 工程と同様の条件で行うことができる。

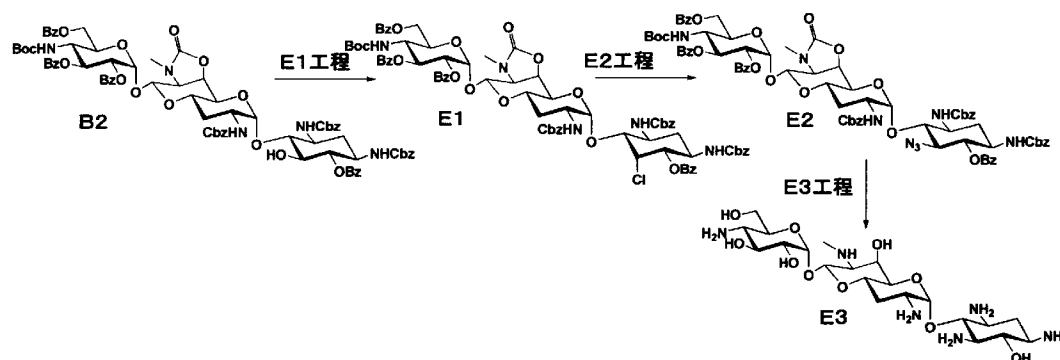
[0071] 第D 2 工程

第D 2 工程は式（D 1）で表される化合物の保護基を除去し、式（D 2）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B 4 及びB 5 工程と同様の条件で行うことができる。

[0072] E 法

E 法は、B 法の式（B 2）で示される化合物の5位をクロロ化後、アジド化及び脱保護することにより、式（E 3）で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化11]



[0073] 第E 1 工程

第E 1 工程は、式（B 2）で表される化合物の5位をクロロ化して式（E 1）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式（B 2）の化合物と塩化スルフルルとを反応させることにより達成される。

[0074] 本工程で使用される溶媒としてはピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロルエタンなどが挙げられ、好ましくは塩化メチレンである。使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンである。

る。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～2時間である。

[0075] 第E2工程

第E2工程は、式(E1)で表される化合物の5位をアジド化して式(E2)で表される化合物を製造する工程である。アジド化は前述の第C10工程と同様の条件で行うことができる。

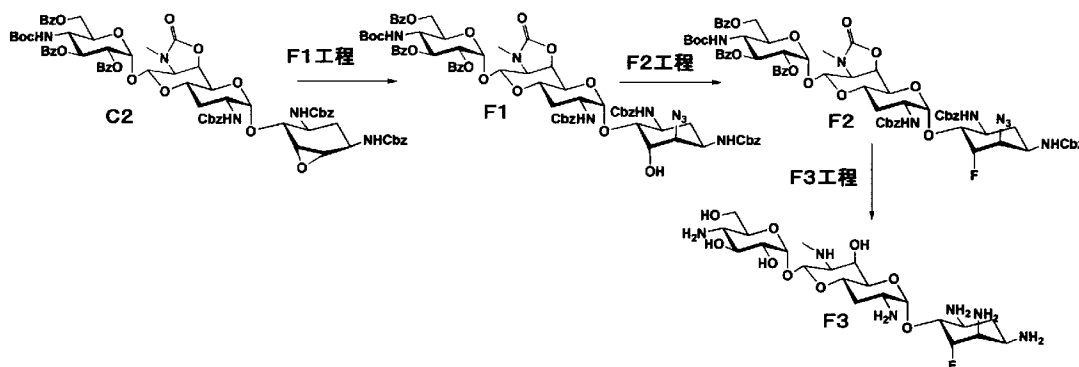
[0076] 第E3工程

第E3工程は式(E2)で表される化合物の保護基を除去し、式(E3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B4及びB5工程と同様の条件で行うことができる。

[0077] F法

F法は、C法の共通中間体である式(C2)で示される化合物の6位をアジド化後、5位をフルオロ化し脱保護することにより、式(F3)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化12]



[0078] 第F1工程

第F1工程は、式(C2)で表される化合物のエポキシドを開裂させアジドと水酸基に変換し式(F1)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式(C2)で表される化合物を塩化アンモニウム存在下にアジ化ナトリウムと反応させることにより達成される。

[0079] 本工程で使用される溶媒としてはアセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはN,N-

ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～100℃で行われる。反応時間は1～6時間である。

[0080] 第F2工程

第F2工程は式(F1)で表される化合物の5位をフルオロ化し、式(F2)で表される化合物を製造する工程である。フルオロ化は前述の第B3工程と同様の条件で行うことができる。

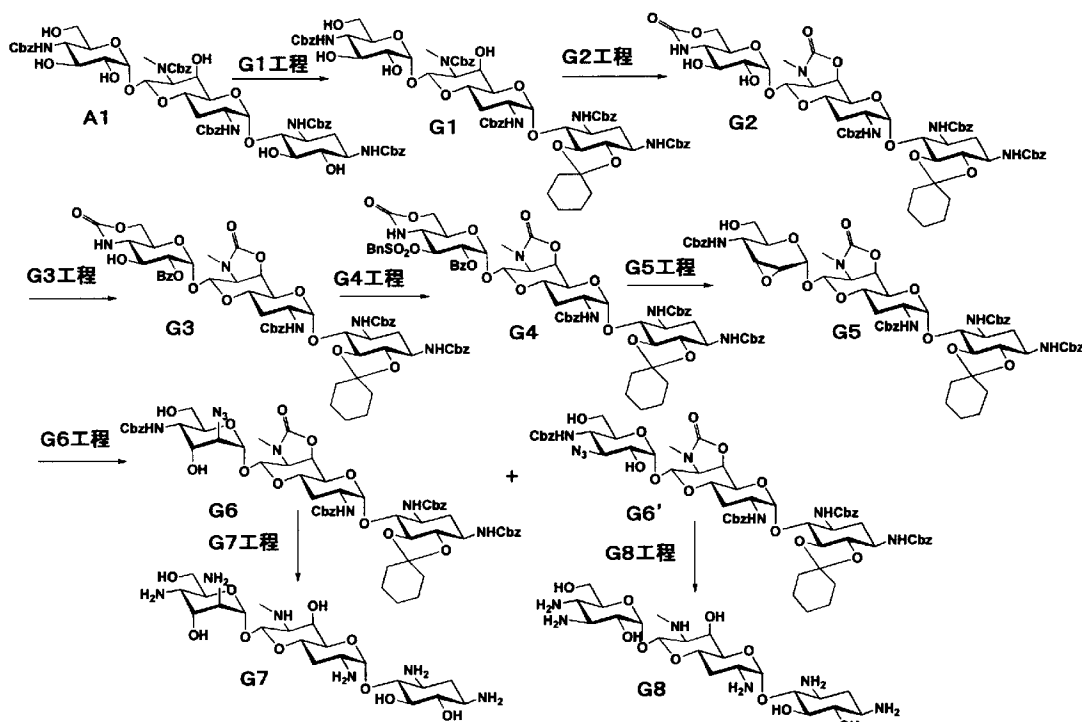
[0081] 第F3工程

第F3工程は式(F2)で表される化合物の保護基を除去し、式(F3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B4及びB5工程と同様の条件で行うことができる。

[0082] G法

G法は、アプラマイシンより4工程で得られた3”位の水酸基のみ遊離した式(G3)の化合物の3”位に脱離基を導入後、2”，3”-アンヒドロ中間体を經由して、3”-アジド-3”-デオキシ体及び2”-アジド-2”，3”-ジェピー-2”-デオキシ体を得、次いで脱保護することにより、式(G7)及び式(G8)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化13]



[0083] 第G1工程

第G1工程は、式(A1)で表される化合物の5位、6位水酸基に保護基を導入し、式(G1)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、酸存在下、式(A1)で表される化合物と1,1-ジメトキシシクロヘキサンを反応させることにより達成される。

本工程で使用される溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は20℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

[0084] 第G2工程

第G2工程は、式(G1)で表される化合物の6'位と7'位及び4''位

と6''位をサイクリックカルバメート化し、式(G2)で表される化合物を製造する工程である。サイクリックカルバメート化は前述の第A2工程と同様の条件で行うことができる。

[0085] 第G3工程

第G3工程は、式(G2)で表される化合物の2''位水酸基にベンゾイル保護基を選択的に導入し、式(G3)で表される化合物を製造する工程である。ベンゾイル保護基の導入は前述の第B2工程と同様の条件で行うことができる。

[0086] 第G4工程

第G4工程は、式(G3)で表される化合物の3''位水酸基にベンジルスルホニル基を導入し、式(G4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式(G3)の化合物とベンジルスルホニルクロリドとを反応させることにより達成される。

本工程で使用される溶媒としてはピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。反応温度は-20℃～室温で行われる。反応時間は0.5～1時間である。

[0087] 第G5工程

第G5工程は、式(G4)で表される化合物のベンゾイル基を除去と同時に2''位及び3''位をアンヒドロ化(エポキシ化)し、式(G5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式(G4)で表される化合物と塩基を反応させることにより達成される。

[0088] アンヒドロ化で使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはクロロホルムである。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどがあげられ、好ましくは、

ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～5時間で行われる。

[0089] 第G6工程

第G6工程は、式(G5)で表される化合物のエポキシドを開裂させアジドと水酸基に変換し、式(G6)及び式(G6')で表される化合物を製造する工程である。アジド化は前述の第F1工程と同様の条件で行うことができる。

[0090] 第G7工程

第G7工程は式(G6)で表される化合物の保護基を除去し、式(G7)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式(G6)で表される化合物の酸加水分解により水酸基の保護基を除去し、次いで得られた化合物を接触還元とアルカリ加水分解によりアミノ基の保護基を除去することにより達成される。酸加水分解に使用される酸としては、1N塩酸、1N硫酸、80%酢酸水溶液、80%ギ酸水溶液などが挙げられ、好ましくは80%酢酸水溶液である。反応温度は30℃～80℃で行われる。反応時間は1～3時間で行われる。アミノ基の保護基の除去は前述の第B5工程と同様の条件で行うことができる。

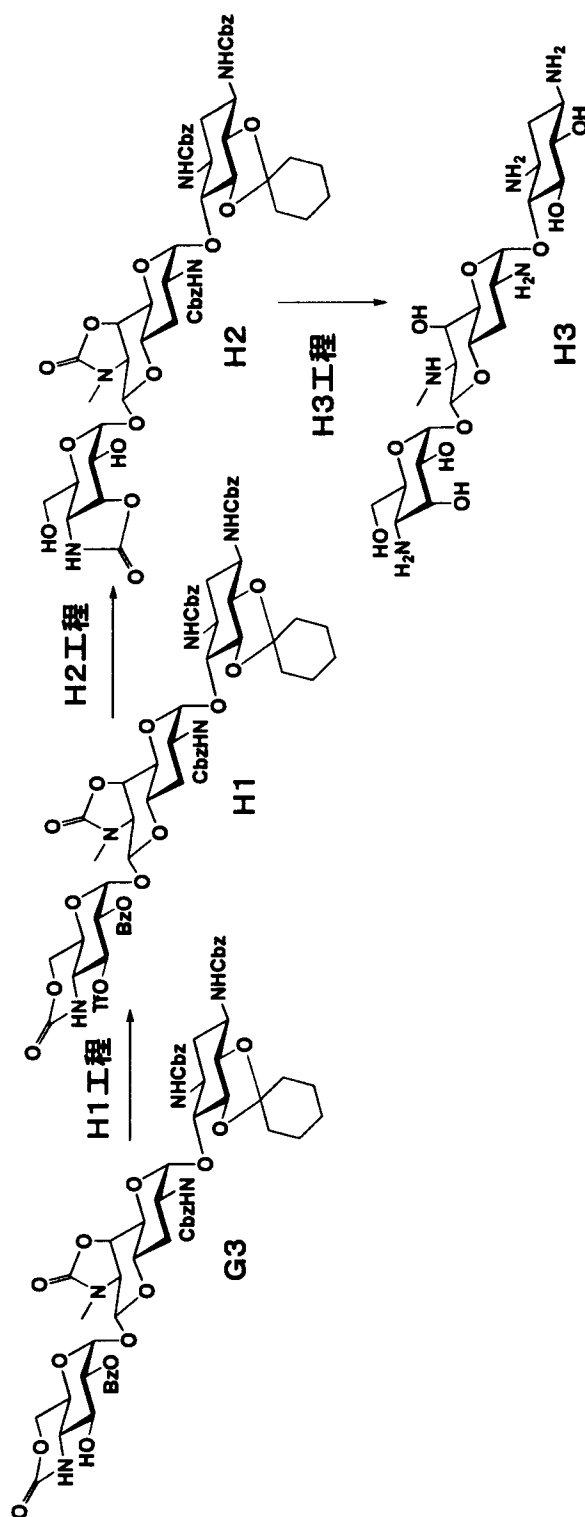
[0091] 第G8工程

第G8工程は式(G6')で表される化合物の保護基を除去し、式(G8)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第G7工程と同様の条件で行うことができる。

[0092] H法

H法は、アプラマイシンより4工程で得られた、3"位の水酸基のみ遊離した式(G3)で示される化合物の3"位に脱離基を導入後、3"位の水酸基を反転、次いで脱保護することにより、式(H3)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化14]

[0093] 第H1工程

第H1工程は、式(G3)で表される化合物の3”位水酸基にトリフルオロメタンスルホニル基を導入し、式(H1)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式(G3)の化合物と無水トリフルオロメタンスルホン酸とを反応させることにより達成される。

本工程で使用される溶媒としてはピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくは塩化メチレンである。使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。反応温度は-10℃～5℃で行われる。反応時間は0.5～1時間である。

[0094] 第H2工程

第H2工程は、式(H1)で表される化合物の3”位水酸基をエピ化させ、4”位とサイクリックカルバメート化して式(H2)で表される化合物を製造する工程である。この工程のエピ化は式(H1)で表される化合物と酢酸セシウムを反応後、塩基処理により達成される。本工程で使用される溶媒としてはジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられ好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は50℃～80℃で行われる。反応時間は1～3時間で行われる。サイクリックカルバメート化に使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～3時間で行われる。

[0095] 第H3工程

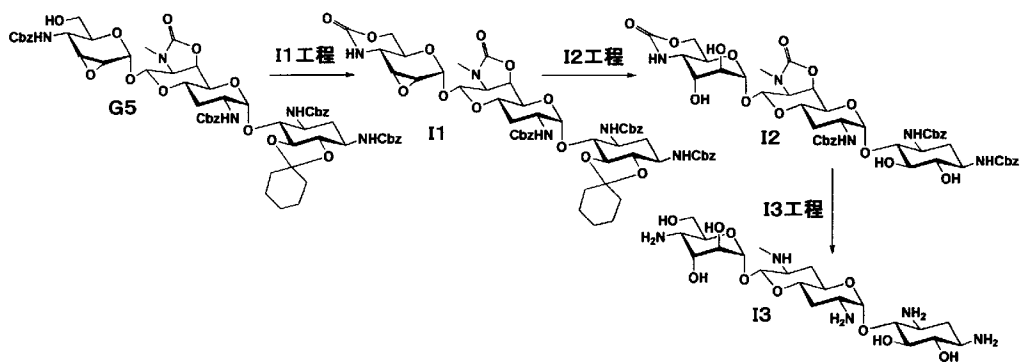
第H3工程は式(H2)で表される化合物の保護基を除去し、式(H3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第G7工程と同様の条件で行うことができる。

[0096] I法

I法は、アプラマイシンより6工程で得られた式(G5)で示される化合

物のエポキシドをジアキシャル開裂させて、2'', 3''-ジエピ体を得、次いで脱保護することにより、式(13)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化15]



[0097] 第11工程

第11工程は、式(G5)で表される化合物の4''位と6''位をサイクリックカルバメート化し、式(11)で表される化合物を製造する工程である。サイクリックカルバメート化は前述の第A2工程と同様の条件で行うことができる。

[0098] 第12工程

第12工程は式(11)で表される化合物を酸加水分解により2'', 3''-ジエピ化し、式(12)で表される化合物を製造する工程である。酸加水分解に使用される酸としては、1N塩酸、1N硫酸、80%酢酸水溶液、80%ギ酸水溶液などが挙げられ、好ましくは80%酢酸水溶液である。反応温度は30℃～80℃で行われる。反応時間は1～3時間で行われる。

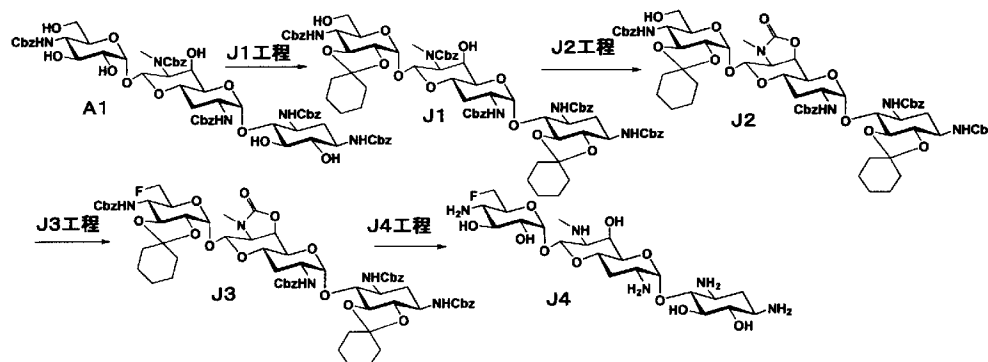
[0099] 第13工程

第13工程は式(12)で表される化合物のベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートを除去し、式(13)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第B5工程と同様の条件で行うことができる。

[0100] J法

J法は、アプラマイシンより3工程で得られた式(A1)で示される化合物の6''位をフルオロ化、次いで脱保護することにより、式(J4)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化16]



[0101] 第J1工程

第J1工程は、式(A1)で表される化合物の5位、6位及び2''位、3''位水酸基に保護基を導入し、式(J1)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、酸存在下、式(A1)で表される化合物と1,1-ジメトキシシクロヘキサンを反応させることにより達成される。

[0102] 本工程で使用される溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は40℃～60℃で20～40 Torrの減圧下で行われる。反応時間は1～8時間である。

[0103] 第J2工程

第J2工程は、式(J1)で表される化合物の6'位と7'位をサイクリックカルバメート化し、式(J2)で表される化合物を製造する工程である。サイクリックカルバメート化は前述の第A2工程と同様の条件で行うことができる。

[0104] 第 J 3 工程

第 J 3 工程は式 (J 2) で表される化合物の 6'' 位をフルオロ化し、式 (J 3) で表される化合物を製造する工程である。フルオロ化は前述の第 B 3 工程と同様の条件で行うことができる。

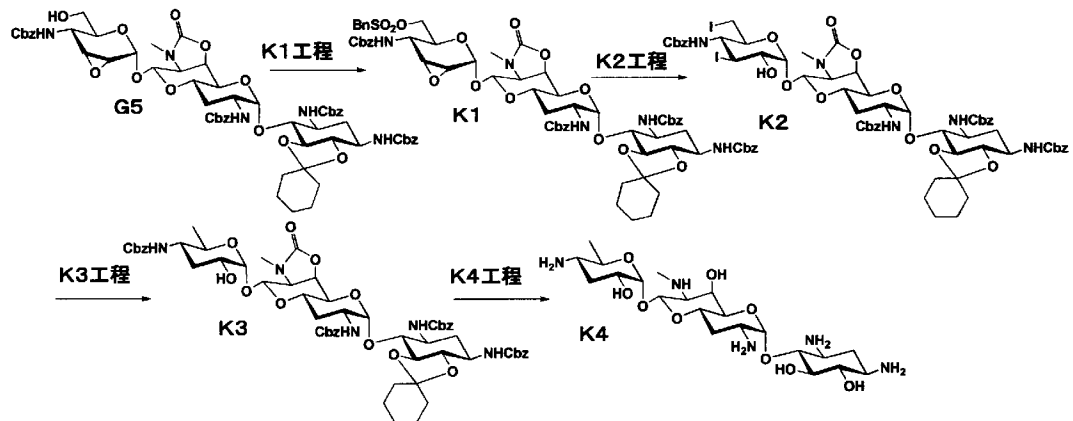
[0105] 第 J 4 工程

第 J 4 工程は式 (J 3) で表される化合物の保護基を除去し、式 (J 4) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 G 7 工程と同様の条件で行うことができる。

[0106] K 法

K 法は、アプラマイシンより 6 工程で得られた式 (G 5) で示される化合物の 6'' 位水酸基にベンジルスルホニル基を導入後、3'' 位及び 6'' 位をヨード化、還元次いで脱保護することにより、式 (K 4) で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化17]

[0107] 第 K 1 工程

第 K 1 工程は、式 (G 5) で表される化合物の 6'' 位水酸基にベンジルスルホニル基を導入し、式 (K 1) で表される化合物を製造する工程である。ベンジルスルホニル化は前述の第 G 4 工程と同様の条件で行うことができる。

[0108] 第 K 2 工程

第K 2工程は、式（K 1）で表される化合物のエポキシドを開裂させヨードと水酸基に変換し、更に6”位のベンジルスルホニルオキシ基をヨードに変換し、式（K 2）で表される化合物を製造する工程である。ヨード化は前述の第C 3工程と同様の条件で行うことができる。

[0109] 第K 3工程

第K 3工程は、式（K 2）で表される化合物のヨードを還元して式（K 3）で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第C 4工程と同様の条件で行うことができる。

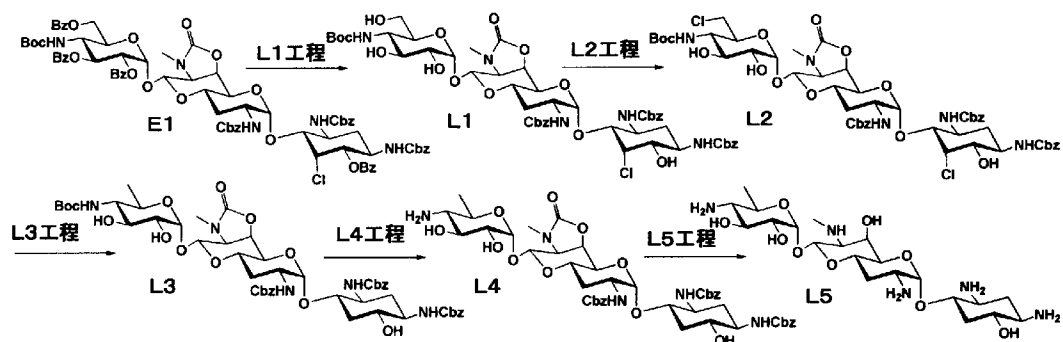
[0110] 第K 4工程

第K 4工程は式（K 3）で表される化合物の保護基を除去し、式（K 4）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第G 7工程と同様の条件で行うことができる。

[0111] L法

L法は、アプラマイシンより6工程で得られた式（E 1）で示される化合物の6”位水酸基を選択的にクロロ基に置換し、還元後に脱保護することにより、式（L 5）で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化18]



[0112] 第L 1工程

第L 1工程は、式（E 1）で表される化合物のベンゾイル基を除去し式（L 1）で表される化合物を製造する工程である。脱ベンゾイル化は前述の第

G 5 工程と同様の条件で行うことができる。

[0113] 第 L 2 工程

第 L 2 工程は、式 (L 1) で表される化合物の 6" 位水酸基を選択的にクロロ基に置換して、式 (L 2) で表される化合物を製造する工程である。この工程は式 (L 1) で表される化合物をトリフェニルホスフィン及び四塩化炭素との反応により達成される。本工程で使用される溶媒としてはジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、テトラヒドロフランなどが挙げられ好ましくは N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は 40℃～90℃で行われる。反応時間は 1～6 時間で行われる。

[0114] 第 L 3 工程

第 L 3 工程は、式 (L 2) で表される化合物の 5 位及び 6" 位のクロロ基を還元して式 (L 3) で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第 C 4 工程と同様の条件で行うことができる。

[0115] 第 L 4 工程

第 L 4 工程は式 (L 3) で表される化合物の 4" 位の t-ブトキシカルボニル基を除去し、式 (L 4) で表される化合物を製造する工程である。この工程で使用される溶媒としては、酢酸エチル、塩化メチレン、アセトニトリル、アセトン、メタノールなどが挙げられ、好ましくは、メタノールである。使用される酸としては p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は通常 0℃～50℃で行われる。反応時間は 1～2 時間である。

[0116] 第 L 5 工程

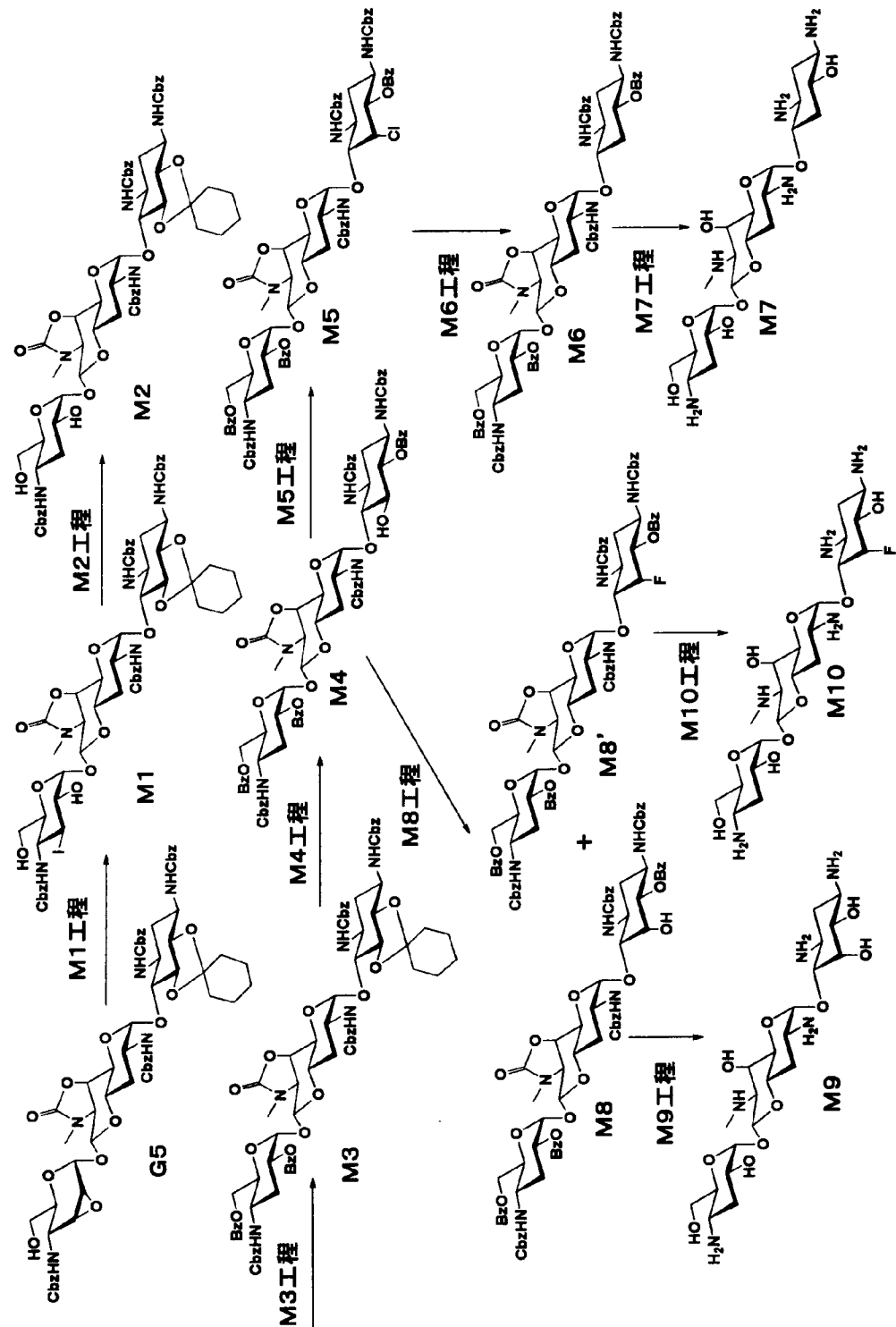
第 L 5 工程は式 (L 4) で表される化合物の保護基を除去し、式 (L 5) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 G 7 工程と同様の条件で行うことができる。

[0117] M 法

M 法は、アブラマイシンより 6 工程で得られた式 (G 5) で示される化合物を経由し 3" -デオキシ体を得、これを 5-OH 体に誘導した後に、これ

を5-デオキシ体、5-エピ体及び5-エピフルオロ体にそれぞれ変換し、次いで脱保護することにより、式(M7)、式(M9)及び式(M10)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化19]



[0118] 第M1工程

第M1工程は、式(G5)で表される化合物のエポキシドを開裂させヨー

ドと水酸基に変換し、式（M1）で表される化合物を製造する工程である。

ヨード化は前述の第C3工程と同様の条件で行うことができる。

[0119] 第M2工程

第M2工程は、式（M1）で表される化合物のヨードを還元して、式（M2）で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第C4工程と同様の条件で行うことができる。

[0120] 第M3工程

第M3工程は、式（M2）で表される化合物の2”位及び6”位の水酸基をベンゾイル化し、式（M3）で表される化合物を製造する工程である。ベンゾイル化は前述の第B2工程と同様の条件で行うことができる。

[0121] 第M4工程

第M4工程は、式（M3）で表される化合物の5, 6位を脱シクロヘキシリデン化後、6位を選択的にベンゾイル化し、式（M4）で表される化合物を製造する工程である。脱シクロヘキシリデンに用いられる酸としては、1N塩酸、1N硫酸、80%酢酸水溶液、80%ギ酸水溶液などが挙げられ、好ましくは80%酢酸水溶液である。反応温度は30℃～80℃で行われる。反応時間は1～3時間で行われる。ベンゾイル化は前述の第B2工程と同様の条件で行うことができる。

[0122] 第M5工程

第M5工程は、式（M4）で表される化合物の5位をクロロ化して、式（M5）で表される化合物を製造する工程である。クロロ化は前述の第E1工程と同様の条件で行うことができる。

[0123] 第M6工程

第M6工程は、式（M5）で表される化合物の5位のクロロ基を還元して、式（M6）で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第C4工程と同様の条件で行うことができる。

[0124] 第M7工程

第M7工程は式（M6）で表される化合物の保護基を除去し、式（M7）

で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基処理により式（M6）で表される化合物の水酸基の保護基を除去し、次いで得られた化合物を接触還元とアルカリ加水分解処理を行ってアミノ基の保護基を除去することにより達成される。水酸基の保護基の除去は前述の第B4工程、アミノ基の保護基を除去は第B5工程と同様の条件で行うことができる。

[0125] 第M8工程

第M8工程は、式（M4）で表される化合物の5位の水酸基をエピ化またはエピフルオロ化して、式（M8）及び式（M8'）で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第B3工程と同様の条件で行うことができる。

[0126] 第M9工程

第M9工程は式（M8）で表される化合物の保護基を除去し、式（M9）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第M7工程と同様の条件で行うことができる。

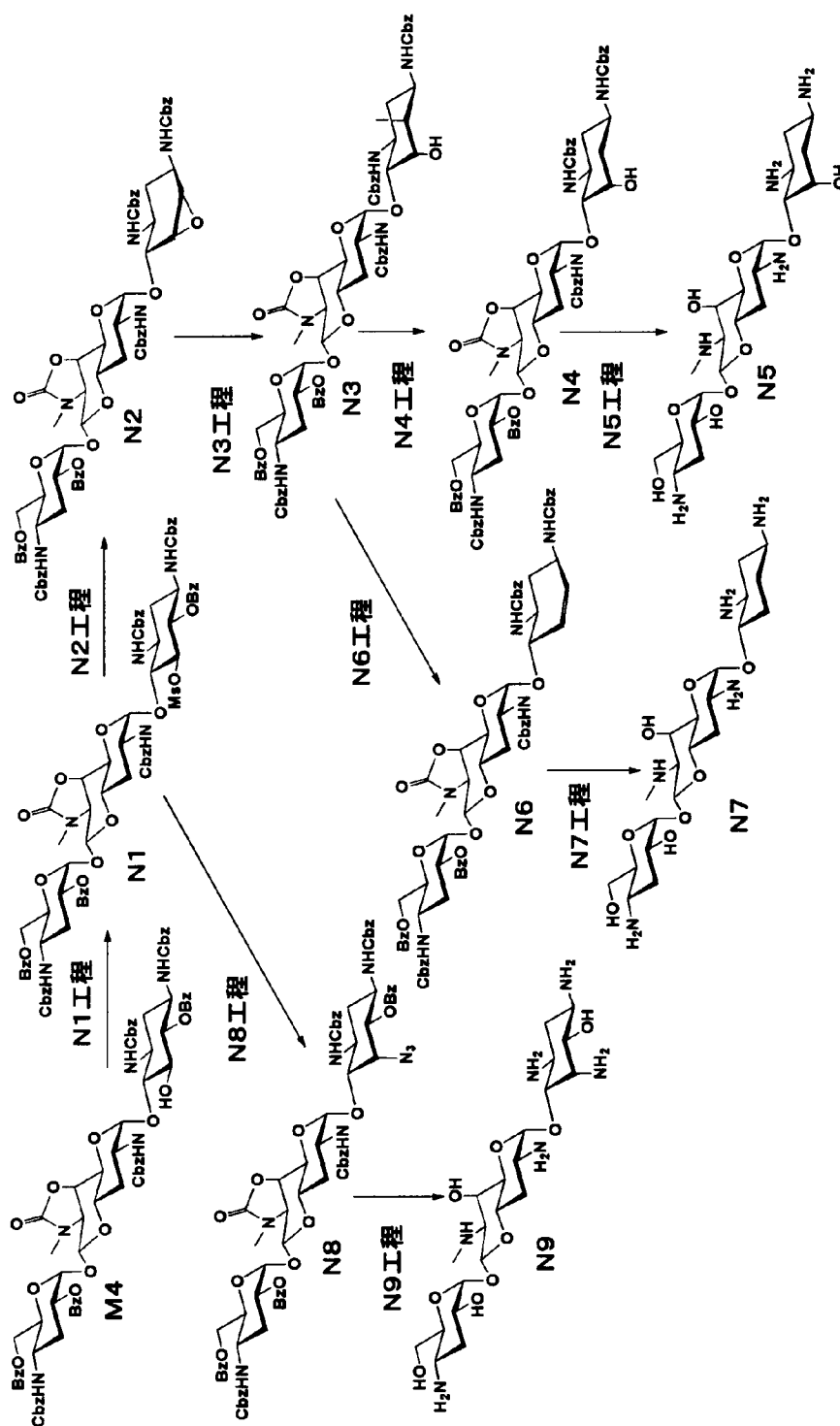
[0127] 第M10工程

第M10工程は式（M8'）で表される化合物の保護基を除去し、式（M10）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第M7工程と同様の条件で行うことができる。

[0128] N法

N法は、アプラマイシンより10工程で得られた式（M4）で示される化合物を経由し、5-エピ-6-デオキシ体、5,6-ジデオキシ体及び5-エピアミノ体へとそれぞれ誘導し、次いでこれらを脱保護することにより、式（N5）、式（N7）及び式（N9）で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化20]



[0129] 第N1工程

第N1工程は、式(M4)で表される化合物の5位水酸基にメタンスルホ

ニル基を導入し、式（N 1）で表される化合物を製造する工程である。メタンスルホニル化は前述の第C 1工程と同様の条件で行うことができる。

[0130] 第N 2工程

第N 2工程は、式（N 1）で表される化合物のベンゾイル基を除去と同時に5位及び6位をアンヒドロ化（エポキシ化）後、2''位及び6''位水酸基にベンゾイル保護基を導入し、式（N 2）で表される化合物を製造する工程である。エポキシ化及びベンゾイル化は前述の第C 2工程と同様の条件で行うことができる。

[0131] 第N 3工程

第N 3工程は、式（N 2）で表される化合物のエポキシドを開裂させヨードと水酸基に変換し、式（N 3）で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第C 3工程と同様の条件で行うことができる。

[0132] 第N 4工程

第N 4工程は、式（N 3）で表される化合物の6位のヨードを還元して、式（N 4）で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第C 4工程と同様の条件で行うことができる。

[0133] 第N 5工程

第N 5工程は式（N 4）で表される化合物の保護基を除去し、式（N 5）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第M 7工程と同様の条件で行うことができる。

[0134] 第N 6工程

第N 6工程は、式（N 3）で表される化合物の5位水酸基をベンジルスルホニル化した後、水を添加し脱離反応により式（N 6）で表される化合物を製造する工程である。ベンジルスルホニル化は前述の第G 4工程と同様の条件で行うことができる。水を添加後の反応温度は40℃～90℃で行われる。反応時間は1～5時間で行われる。

[0135] 第N 7工程

第N 7工程は式（N 6）で表される化合物の保護基を除去し、2重結合の

還元を行って、式（N 7）で表される化合物を製造する工程である。本工程は前述の第M 7 工程と同様の条件で行うことができる。

[0136] 第N 8 工程

第N 8 工程は、式（N 1）で表される化合物の5 位をアジド化して、式（N 8）で表される化合物を製造する工程である。アジド化は前述の第C 1 0 工程と同様の条件で行うことができる。

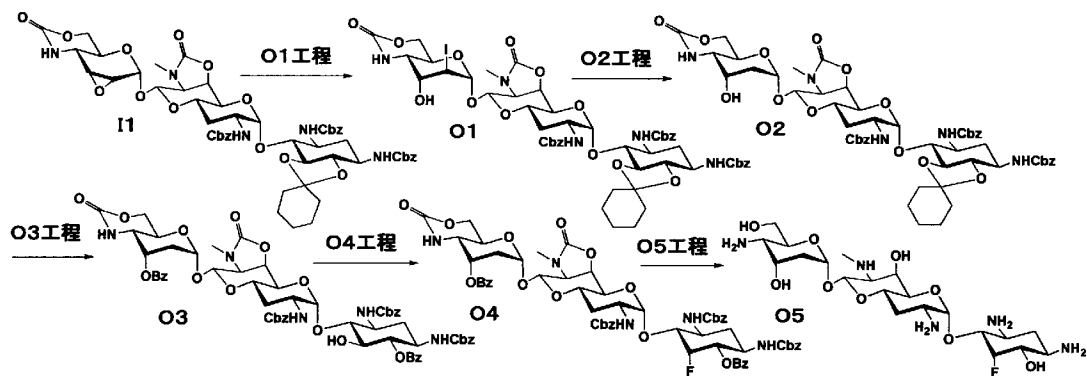
[0137] 第N 9 工程

第N 9 工程は式（N 8）で表される化合物の保護基を除去し、式（N 9）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去とアジド基のアミノ基への変換は前述の第M 7 工程と同様の条件で行うことができる。

[0138] O 法

O 法は前述の式（I 1）で示される化合物から、式（O 5）で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化21]



[0139] 第O 1 工程

第O 1 工程は、式（I 1）で表される化合物のエポキシドを開裂させヨードと水酸基に変換し、式（O 1）で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第C 3 工程と同様の条件で行うことができる。

[0140] 第O 2 工程

第O 2 工程は、式（O 1）で表される化合物の2'' 位のヨードを還元して、式（O 2）で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第C 4

工程と同様の条件で行うことができる。

[0141] 第O3工程

第O3工程は、式(O2)で表される化合物の5, 6位を脱シクロヘキシリデン化後、6位及び3''位を選択的にO-ベンゾイル化し、式(O3)で表される化合物を製造する工程である。脱シクロヘキシリデン及びベンゾイル化は前述の第M4工程と同様の条件で行うことができる。

[0142] 第O4工程

第O4工程は、式(O3)で表される化合物の5位の水酸基をエピフルオリ化により置換して、式(O4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第B3工程と同様の条件で行うことができる。

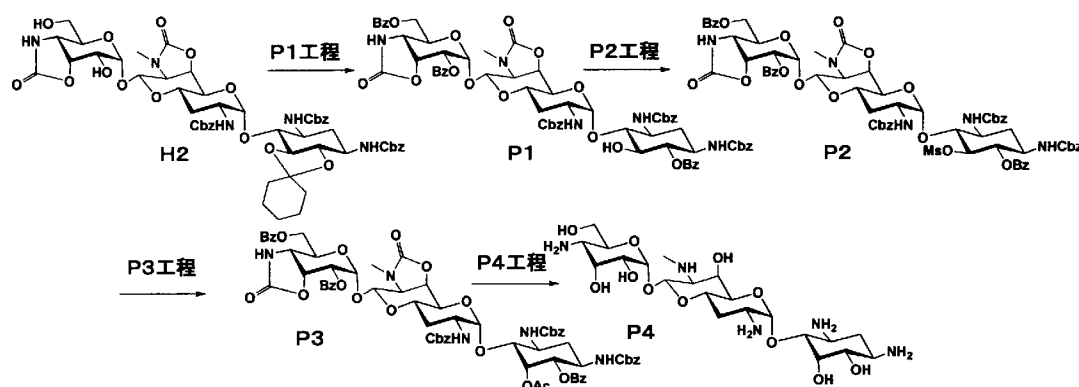
[0143] 第O5工程

第O5工程は式(O4)で表される化合物の保護基を除去し、式(O5)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第M7工程と同様の条件で行うことができる。

[0144] P法

P法は、アプラマイシンより5工程で得られた式(H2)で示される化合物から5位の反転を経て、式(P4)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化22]



[0145] 第P1工程

第P1工程は、式(H2)で表される化合物の5, 6位を脱シクロヘキシ

リデン化後、6位、2''位及び6''位の水酸基を選択的にベンゾイル化し、式(P1)で表される化合物を製造する工程である。脱シクロヘキシリデン化及びベンゾイル化は前述の第M4工程と同様の条件で行うことができる。

[0146] 第P2工程

第P2工程は、式(P1)で表される化合物の遊離の5位水酸基にメタンスルホニル基を導入し、式(P2)で表される化合物を製造する工程である。メタンスルホニル化は前述の第C1工程と同様の条件で行うことができる。

[0147] 第P3工程

第P3工程は、式(P2)で表される化合物の5位を反転させて、式(P3)で表される化合物を製造する工程である。反応は式(P2)で表される化合物と酢酸セシウムとの反応により達成される。本工程で使用される溶媒としてはジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられ好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は80℃～100℃で行われる。反応時間は3～6時間で行われる。

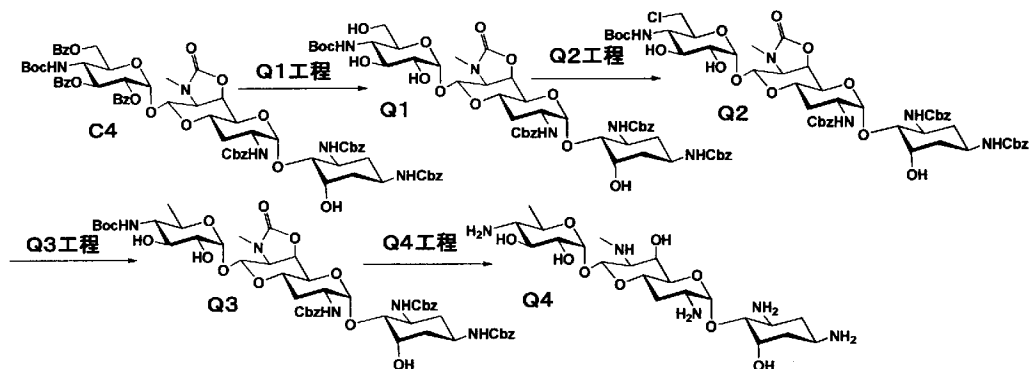
[0148] 第P4工程

第P4工程は式(P3)で表される化合物の保護基を除去し、式(P4)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第M7工程と同様の条件で行うことができる。

[0149] Q法

Q法は、アプラマイシンより9工程で得られた式(C4)で示される化合物の6''位水酸基を選択的にクロロ化、還元次いで脱保護することにより、式(Q4)で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化23]

[0150] 第Q 1 工程

第Q 1 工程は、式（C 4）で表される化合物のベンゾイル基を除去し、式（Q 1）で表される化合物を製造する工程である。脱ベンゾイル化は前述の第L 1 工程と同様の条件で行うことができる。

[0151] 第Q 2 工程

第Q 2 工程は、式（Q 1）で表される化合物の6'' 位水酸基を選択的にクロロ化し、式（Q 2）で表される化合物を製造する工程である。クロロ化は前述の第L 2 工程と同様の条件で行うことができる。

[0152] 第Q 3 工程

第Q 3 工程は、式（Q 2）で表される化合物の6'' 位のクロロ基を還元して式（Q 3）で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第L 3 工程と同様の条件で行うことができる。

[0153] 第Q 4 工程

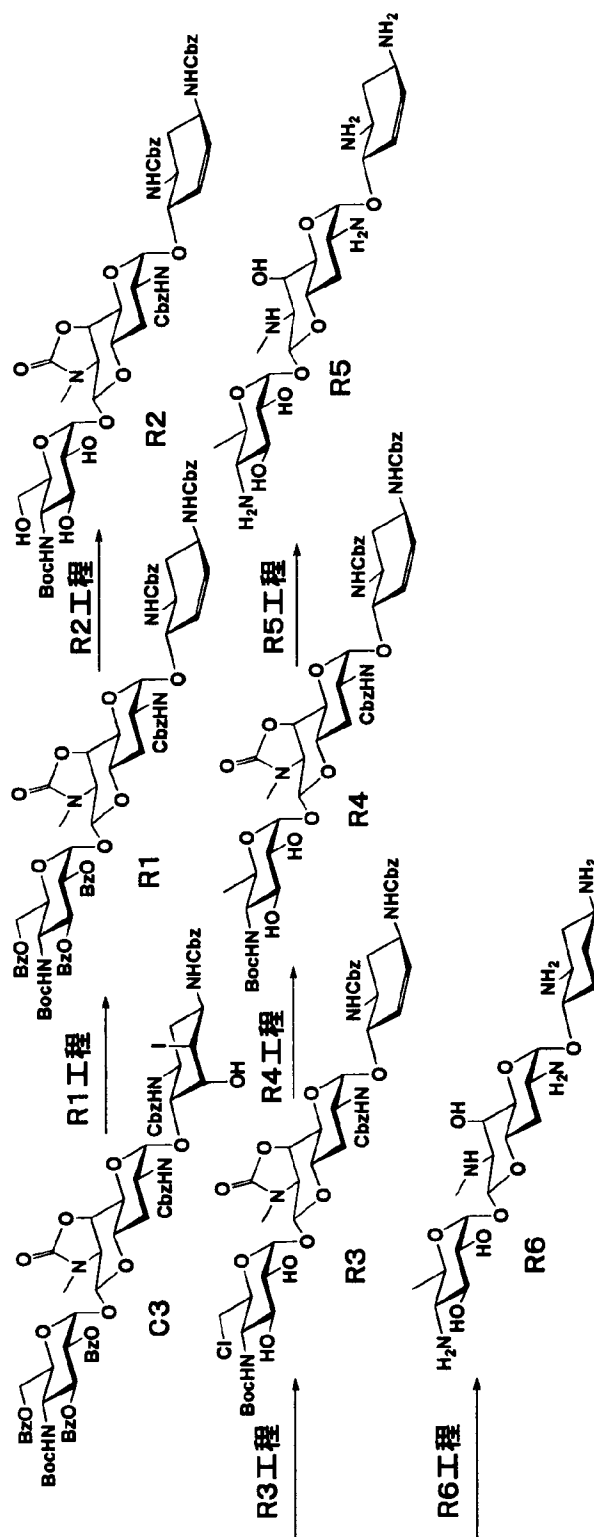
第Q 4 工程は式（Q 3）で表される化合物の保護基を除去し、式（Q 4）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第L 4 及びB 5 工程と同様の条件で行うことができる。

[0154] R 法

R 法は、アプラマイシンより8 工程で得られた式（C 3）で示される化合物から5, 6-ジデオキシー-5-エノ体を経由し6'' 位水酸基を選択的にクロロ化、還元次いで脱保護することにより、式（R 5）で示される化合物を

製造する方法と、この化合物の5，6位を水素添加することにより、式（R6）で示される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化24]



[0155] 第 R 1 工程

第 R 1 工程は、式 (C 3) で表される化合物の 5 位水酸基をベンジルスルホニル化した後、水を添加し脱離反応により式 (R 1) で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第 N 6 工程と同様の条件で行うことができる。

[0156] 第 R 2 工程

第 R 2 工程は、式 (R 1) で表される化合物のベンゾイル基を除去し、式 (R 2) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式 (R 1) で表される化合物と塩基を反応させることにより達成される。脱ベンゾイル化は前述の第 G 5 工程と同様の条件で行うことができる。

[0157] 第 R 3 工程

第 R 3 工程は、式 (R 2) で表される化合物の 6'' 位水酸基を選択的にクロロ化し、式 (R 3) で表される化合物を製造する工程である。クロロ化は前述の第 L 2 工程と同様の条件で行うことができる。

[0158] 第 R 4 工程

第 R 4 工程は、式 (R 3) で表される化合物の 6'' 位のクロロ基を還元して、式 (R 4) で表される化合物を製造する工程である。還元は前述の第 L 3 工程と同様の条件で行うことができる。

[0159] 第 R 5 工程

第 R 5 工程は式 (R 4) で表される化合物の t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートを除去し、式 (R 5) で表される化合物を製造する工程である。t-ブトキシカルボニル基の除去は前述の第 L 4 工程と同様の条件で行うことができる。ベンジルオキシカルボニル基の除去は液体アンモニア中、金属ナトリウムと反応させることにより達成される。反応温度は -70℃ ~ -30℃ であり、反応時間は通常 1 ~ 2 時間である。サイクリックカルバメートは塩基による加水分解で除去することが出来る。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。反応は 90℃ ~ 110℃ の温度で、通常は 0.5 ~ 1 時間で完結する。

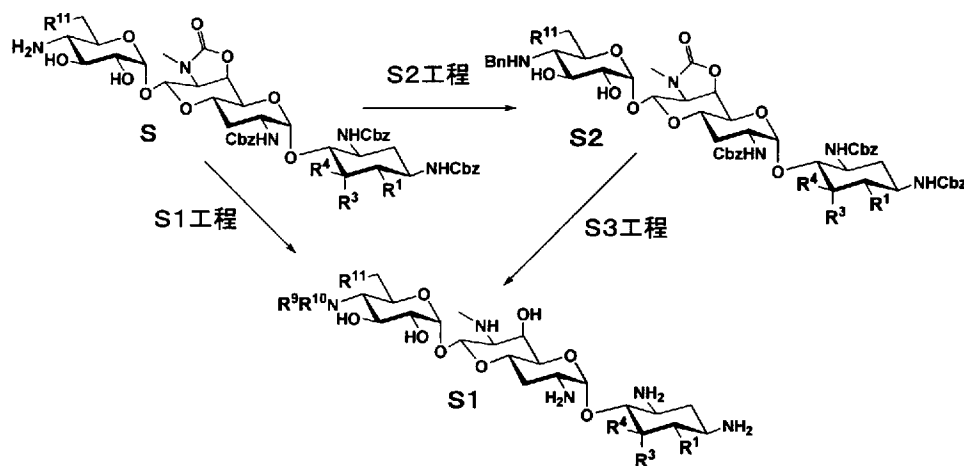
[0160] 第 R 6 工程

第 R 6 工程は式 (R 5) で表される化合物の 5, 6 位に水素添加し、式 (R 6) で表される化合物を製造する工程である。水素添加は水素および接触水素還元触媒と反応させることによって達成される。使用される接触水素還元触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などを挙げることができ、好ましくは酸化白金である。使用される溶媒は好ましくは水である。反応温度は 10℃～30℃であり、反応時間は通常 1～2 時間である。

[0161] S 法

S 法は、一般式 (S) で表される化合物の 4'' 位のアミノ基に置換基を導入し、次いで脱保護することにより、一般式 (S 1) で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化25]



[0162] 第 S 1 工程

第 S 1 工程は、一般式 (S) で表される化合物の 4'' 位のアミノ基をアルキル化又はアミジノ化後、脱保護し、一般式 (S 1) で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第 A 4 工程と同様の条件で行うことができる。

[0163] 第 S 2 工程

第 S 2 工程は、一般式 (S) で表される化合物の 4'' 位のアミノ基のモノ

アルキル化の為に、アミノ基にあらかじめベンジル基を導入し、一般式（S 2）で表される化合物を製造する工程である。ベンジル化は前述の第 A 5 工程と同様の条件で行うことができる。

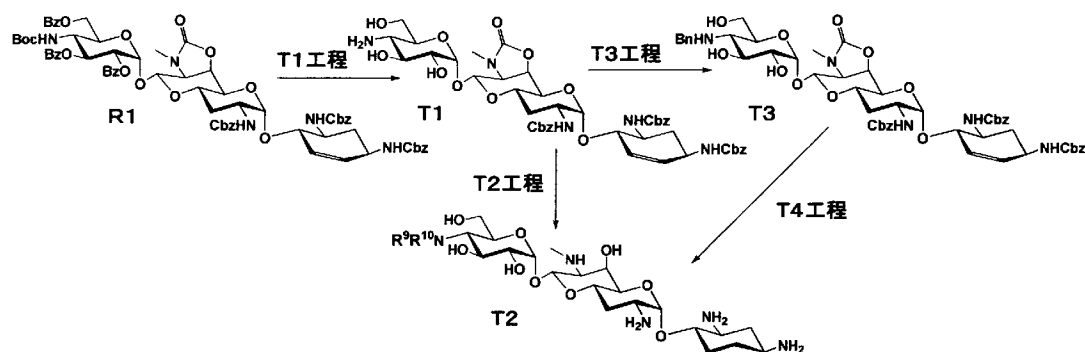
[0164] 第 S 3 工程

第 S 3 工程は、一般式（S 2）で表される化合物の 4'' 位のアミノ基をアルキル化後、脱保護し、一般式（S 1）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、前述の第 A 6 工程と同様の条件で行うことができる。

[0165] T 法

T 法は、アプラマイシンより 9 工程で得られた式（R 1）で示される化合物を用い、この 4'' 位のアミノ基に置換基を導入し、次いで脱保護することにより、一般式（T 2）で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化26]



[0166] 第 T 1 工程

第 T 1 工程は、式（R 1）で表される化合物のベンゾイル基及び t-ブトキシカルボニル基を除去し、式（T 1）で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 B 4 工程と同様の条件で行うことができる。

[0167] 第 T 2 工程

第 T 2 工程は、式（T 1）で表される化合物の 4'' 位の遊離のアミノ基をアルキル化又はアミジノ化後、脱保護し、一般式（T 2）で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第 A 4 工程と同様の条件で行うこ

とができる。

[0168] 第T3工程

第T3工程は、式(T1)で表される化合物の4"位のアミノ基のモノアルキル化の為に、あらかじめベンジル基を導入して、式(T3)で表される化合物を製造する工程である。ベンジル化は前述の第A5工程と同様の条件で行うことができる。

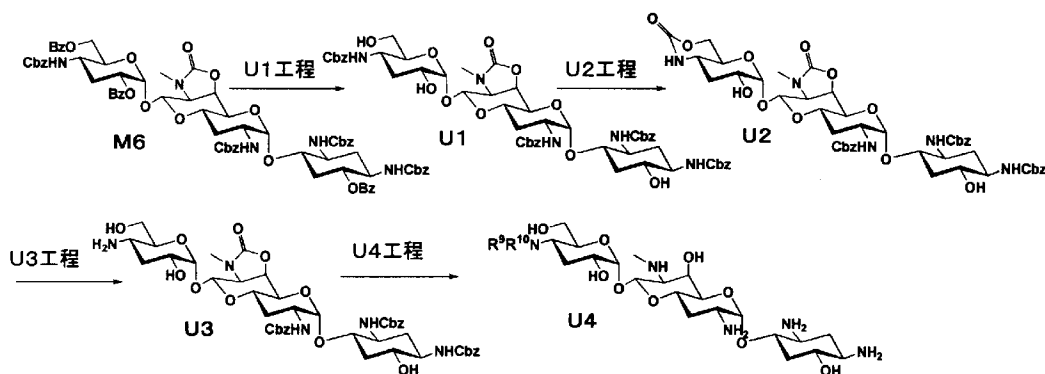
[0169] 第T4工程

第T4工程は、式(T3)で表される化合物の4"位のベンジル化されたアミノ基をアルキル化後、ベンジル基を脱保護し、一般式(T2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、前述の第A6工程と同様の条件で行うことができる。

[0170] U法

U法は、アプラマイシンより12工程で得られた、式(M6)で示される化合物を用い3工程で4"位のアミノ基遊離体を得、このアミノ基に置換基を導入し、次いで脱保護することにより、一般式(U4)で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化27]



[0171] 第U1工程

第U1工程は、式(M6)で表される化合物のベンゾイル基を除去し、式(U1)で表される化合物を製造する工程である。脱ベンゾイル化は前述の第L1工程と同様の条件で行うことができる。

[0172] 第U 2 工程

第U 2 工程は、式（U 1）で表される化合物の4”位と6”位をサイクリックカルバメート化し、式（U 2）で表される化合物を製造する工程である。サイクリックカルバメート化は前述の第A 2 工程と同様の条件で行うことができる。

[0173] 第U 3 工程

第U 3 工程は、式（U 2）で表される化合物の4”位と6”位のサイクリックカルバメートを加水分解し、4”位のアミノ基及び6”位の水酸基を遊離させ、式（U 3）で表される化合物を製造する工程である。脱カルバメート化は前述の第A 3 工程と同様の条件で行うことができる。

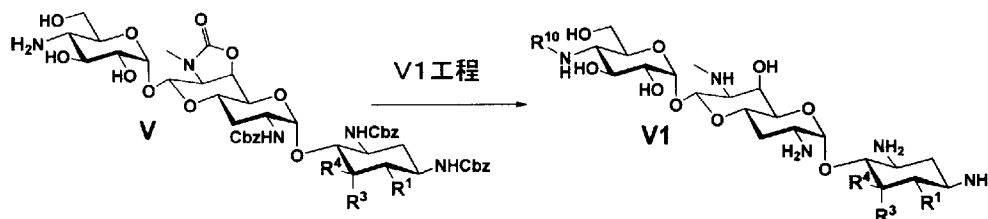
[0174] 第U 4 工程

第U 4 工程は、式（U 3）で表される化合物の4”位のアミノ基をアルキル化又はアミジノ化後、脱保護し、一般式（U 4）で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第A 4 工程と同様の条件で行うことができる。

[0175] V 法

V 法は、一般式（V）で表される化合物の4”位のアミノ基をアミド化し、次いで脱保護することにより、一般式（V 1）で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化28]

[0176] 第V 1 工程

第V 1 工程は、一般式（V）で表される化合物の4”位のアミノ基をアシル化後、脱保護し、一般式（V 1）で表される化合物を製造する工程である。

。この工程は塩基存在下、一般式（V）の化合物と種々のアミノ酸保護体の活性エステルとを反応させたのち脱保護することにより達成される。

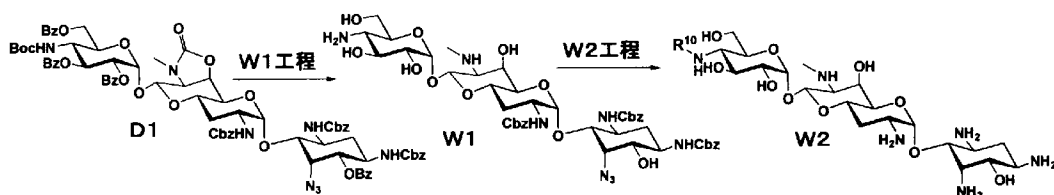
[0177] 本工程で使用される活性エステルとしてはN-ヒドロキシアミン系、S-アルキル、S-フェニル系等が挙げられるが好ましくはN-ヒドロキシアミン系のN-ヒドロキシスクシンイミドエステルである。塩基は好ましくはトリエチルアミンである。何れの反応も反応温度は10℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

[0178] t-ブトキシカルボニル基及びp-メトキシベンジルオキシカルボニル基の除去は前述の第L4工程と同様の条件で行うことができる。ベンジルオキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートの除去は前述の第A4工程と同様の条件で行う事が出来る。

[0179] W法

W法は、式（D1）で表される化合物のベンジルオキシカルボニル基以外の保護基を除去後、4''位のアミノ基に置換基を導入し、次いで脱保護することにより、一般式（W2）で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化29]



[0180] 第W1工程

第W1工程は式（D1）で表される化合物のベンゾイル基、t-ブトキシカルボニル基及びサイクリックカルバメートを除去し、式（W1）で表される化合物を製造する工程である。ベンゾイル基及びサイクリックカルバメートは塩基による加水分解で除去することが出来る。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。反応は10℃～100℃の温度で、通常は0.5～16時間で完結する。t-ブトキシカルボニル基の除去は前

述の第L 4 工程と同様の条件で行うことができる。

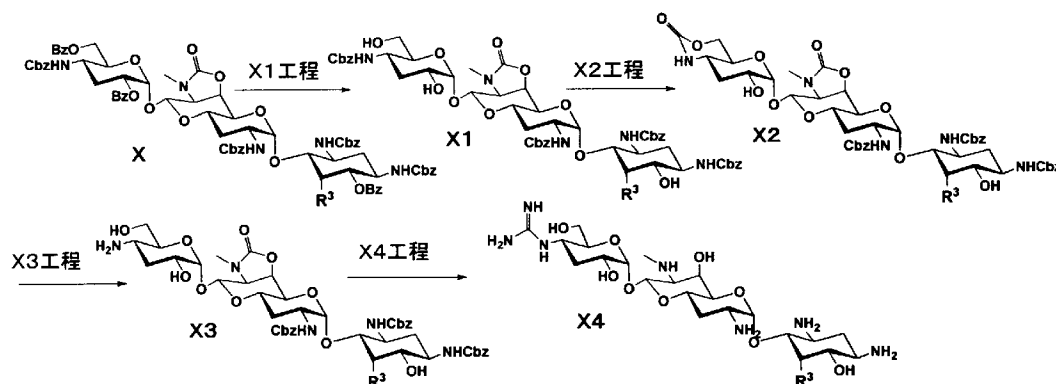
[0181] 第W 2 工程

第W 2 工程は、一般式（W 1）で表される化合物の4” 位のアミノ基をアシル化又はアミジノ化後、脱保護し、一般式（W 2）で表される化合物を製造する工程である。この工程のアミジノ化及び脱保護は前述の第A 4 工程、アシル化は前述の第V 1 工程、と同様の条件で行うことができる。

[0182] X 法

X 法は、一般式（X）で示される化合物を用い、U 法と同様にして一般式（X 4）で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化30]



[0183] 第X 1 工程

第X 1 工程は、一般式（X）で表される化合物のベンゾイル基を除去し、式（X 1）で表される化合物を製造する工程である。脱ベンゾイル化は前述の第L 1 工程と同様の条件で行うことができる。

[0184] 第X 2 工程

第X 2 工程は、式（X 1）で表される化合物の4” 位と6” 位をサイクリックカルバメート化し、式（X 2）で表される化合物を製造する工程である。サイクリックカルバメート化は前述の第A 2 工程と同様の条件で行うことができる。

[0185] 第X 3 工程

第X3工程は、式(X2)で表される化合物の4''位と6''位のサイクリックカルバメートを加水分解し、4''位のアミノ基及び6''位の水酸基を遊離させ、式(X3)で表される化合物を製造する工程である。脱カルバメート化は前述の第A3工程と同様の条件で行うことができる。

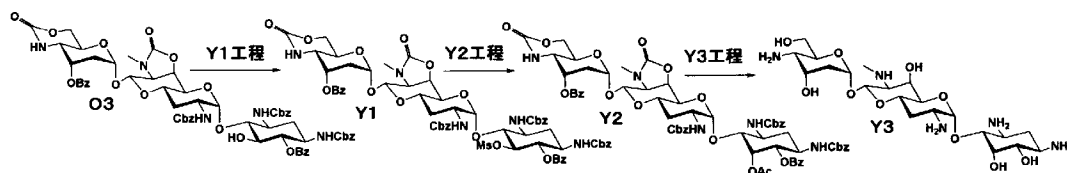
[0186] 第X4工程

第X4工程は、式(X3)で表される化合物の4''位のアミノ基をアルキル化又はアミジノ化後、脱保護し、一般式(X4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は前述の第A4工程と同様の条件で行うことができる。

[0187] Y法

Y法は、式(O3)で示される化合物を用い、P法と同様にして式(Y3)で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。

[化31]



[0188] 第Y1工程

第Y1工程は、式(O3)で表される化合物の遊離の5位水酸基にメタンスルホニル基を導入し、式(Y1)で表される化合物を製造する工程である。メタンスルホニル化は前述の第C1工程と同様の条件で行うことができる。

[0189] 第Y2工程

第Y2工程は、式(Y1)で表される化合物の5位を反転させて、式(Y2)で表される化合物を製造する工程である。この反応は前述の第P3工程と同様の条件で行う事ができる。

[0190] 第Y3工程

第Y3工程は式(Y2)で表される化合物の保護基を除去し、式(Y3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第M7工程と同様の条件で行うことができる。

[0191] 本発明の化合物およびその製造工程で得られる上述の化合物は、通常の前製操作により精製単離することができる。精製単離法としては、例えば、分液操作法、蒸留法、昇華法、沈殿法、結晶化法、順相または逆相のシリカゲルを充填剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー法、Amberlite CG-50、Dowex 50W X 2またはCM-セファデックスC-25等のイオン交換樹脂を用いたカラムクロマトグラフィー法、セルロース等を用いたカラムクロマトグラフィー法、分取薄層クロマトグラフィー法あるいは高速液体クロマトグラフィー法等を用いることができる。なお、上述の製造工程において得られる化合物は単離精製を行うことなしに適宜後続の工程に用いることもできる。

[0192] アミノグリコシド抗生物質の用途

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩またはそれらの溶媒和物は、病原性細菌のうち、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまでの幅広い抗菌スペクトラムを有する。また、本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩またはそれらの溶媒和物は、感染症の起因菌(MRSA、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌等)に対して優れた抗菌活性を有し、したがって、抗菌剤として用いることができる。

[0193] よって、本発明の他の態様によれば、本発明の化合物を含んでなる抗菌剤が提供される。さらに、本発明の別の態様によれば、抗菌剤の製造のための、本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩またはそれらの溶媒和物の使用が提供される。

[0194] 本発明の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物は、上述の通り、感染症の予防または治療において、抗菌剤または医薬として有利に利用することができる。したがって、本発明の別の態様によれば、感染症を予防または治療する方法であって、治療上有効量の、本発明の

化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる方法が提供される。治療対象となる感染症としては、好ましくは細菌感染症であり、例えば、敗血症、感染性心内膜炎、皮膚科領域感染症、外科感染症、整形外科領域感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、腸管感染症、腹膜炎、髄膜炎、眼科領域感染症、または耳鼻科領域感染症を挙げることができ、好ましくは、皮膚化膿疾患、熱傷・術創二次感染、肺炎、気管支内感染症、結核、腎盂腎炎、腸炎（食中毒を含む）、結膜炎、または中耳炎等を挙げることができる。ここで、予防または治療の対象とされる動物は、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。また、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物の投与量は、用法、病原菌の種類、患者の年齢、性別、体重、疾患の重篤度等に応じて当業者により適宜決定されるが、ヒトに経口投与する場合には、例えば、成人一人当たり一日に0.1～1000mg/kg、静脈投与の場合には同じく0.01～100mg/kgの範囲内で投与することができる。

[0195] 本発明のさらなる態様によれば、以下の発明が提供される。

（１）療法に使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

（２）感染症の予防または治療において使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

（３）感染症の予防または治療を目的とする薬剤の製造のための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

（４）感染症の予防または治療における、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

[0196] 本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩またはそれらの溶媒和物は、既存の抗生物質では対処できない、多剤耐性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌活性を有している。本発明の化合物、またはそ

これらの薬学的に許容可能な塩またはそれらの溶媒和物は、特に、MRSAや多剤耐性グラム陰性菌などが引き起こす重篤な感染症の予防または治療に有用である。

[0197] 本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩またはそれらの溶媒和物は、所望により薬学的に許容可能な添加剤等を含む、医薬組成物として、動物に投与することができる。したがって、本発明の別の態様によれば、本発明の化合物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる組成物、とりわけ、医薬組成物が提供される。

[0198] 本発明の医薬組成物は、病原菌や疾患の種類、患者の性質等に応じて、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与、眼局所投与、経肺投与）のいずれかの投与経路で、ヒトを含め全ての哺乳動物に投与することができる。従って、本発明の医薬組成物は、投与経路に応じて適当な製剤形態とすることができ、かかる製剤としては、例えば、主として静注、筋注等に用いられる注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、シロップ剤、トローチ剤等の経口剤、軟膏剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、眼軟膏剤、皮膚粘膜吸収剤、外皮用剤、吸入剤、坐剤等の非経口投与の外用剤、その他乾燥粉末または霧状化エアロゾル処方物等のいずれかの製剤形態に調整することができる。

[0199] 上記製剤は、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、界面活性化剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等の添加剤を用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤の具体例としては、注射剤、点眼剤、点耳剤および点鼻剤にあつては、水性あるいは用時溶解型の剤形を構成しうる溶解剤または溶解補助剤（注射用蒸留水、生理食塩水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、トウモロコシ油、ゴマ油等）、pH調整剤（無機酸付加塩：オルトリン酸三ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等、有機酸性塩：クエン酸ナトリウム等、有機塩基性塩：L-リジン、L-アルギニン等）、等張化剤（塩化ナトリウム、ブドウ糖、グリセリン等）、緩衝剤（塩化ナトリ

ウム、塩化ベンザルコニウム、クエン酸ナトリウム等)、界面活性剤(モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80等)、分散剤(D-マンニトール等)、安定化剤(抗酸化剤:アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等、キレート剤:クエン酸、酒石酸等)等が挙げられる。また、眼軟膏剤、皮膚粘膜吸収剤および外皮用剤にあつては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動パラフィン、綿布等)が挙げられる。また、液状の吸入剤にあつては、pH調整剤(クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等)、等張化剤(塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、クエン酸ナトリウム等)および緩衝剤(塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、クエン酸ナトリウム等)等が挙げられ、粉末吸入剤にあつては、キャリアーとしての乳糖等が挙げられる。また、経口投与剤および坐剤にあつては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(セラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、可塑剤(グリセリン、ポリエチレングリコール等)、基質(カカオ脂、ポリエチレングリコール、ハードファット等)等が挙げられる。

[0200] また、本発明の医薬組成物は、感染症の治療または予防の効果を高めることを勘案すれば、本発明の化合物の他に、臨床的に有用な1つ以上の既存の抗菌剤(例えば、 β -ラクタム系抗菌剤(カルバペネム類、セファロsporin類、セファマイシン類、ペニシリン類)、グリコペプチド系抗菌剤、アンサマイシン系抗菌剤、アミノグリコシド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤、モノバクタム系抗菌剤、マクロライド系抗菌剤、テトラサイクリン系抗菌剤、クロラムフェニコール系抗菌剤、リンコマイシン系抗菌剤、ストレプトグラミン系抗菌剤、オキサゾリジノン系抗菌剤、ホスホマイシン類、ノボビオシン類、サイクロセリン類、モエノマイシン類等)を含有してもよく、または上

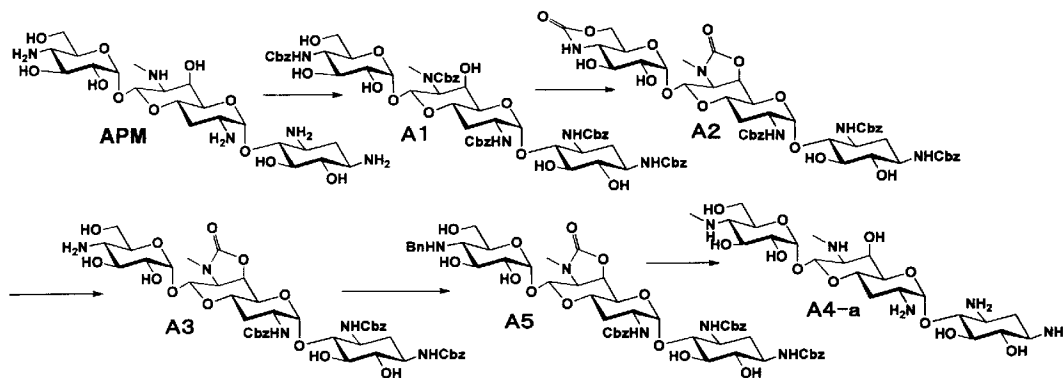
記抗菌剤と共に生体へ投与してもよい。また、本発明の医薬組成物は、グラム陰性菌および既存抗菌剤の耐性菌に対する有効性を拡張ないしは向上させることを勧告すれば、薬剤排出ポンプ (Efflux pump) 阻害剤や既存抗菌剤分解酵素 (β -ラクタマーゼ等) 阻害剤等を含含有してもよく、またはこれら阻害剤等と共に生体へ投与してもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、感染症の治療または予防の効果を高めることを勧告すれば、抗菌活性を持たない化合物 (例えば合併症を治療するための薬剤等) と組み合わせ用いることもでき、本発明にはかかる態様も包含される。

実施例

[0201] 本発明について、実施例を用いて詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0202] 実施例 1 : 4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A 5)、および4''-N-メチルアプラマイシン (A 4-a) の合成

[化32]



[0203] 実施例 1-(i) : 4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A 5) の合成

US パテントの2013/0165395A1に記載の式 (A 3) で表される化合物20.4 g (21 mmol)のメタノール 200 ml 溶液に、トリエチルアミン15 ml及びベンズアルデヒド6 mlを加え室温で 2 時間攪拌した後、NaBH₄ 1.6gを加え室温で 10 分間反応させた。反応液を減圧濃縮して水で洗浄した。乾燥後、イソプロ

ピルエーテルで洗浄し白色固体として表題化合物 (A 5) の21.2 g (95%) を得た。

[0204] MS (ESI) m/z : 1081 ($M+Na$)⁺.

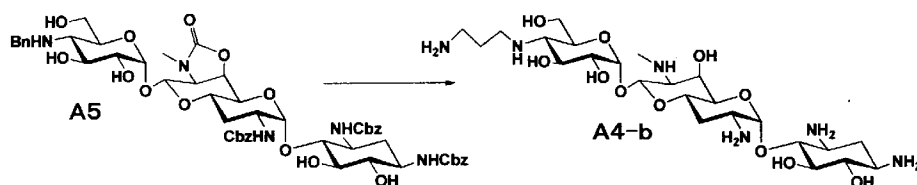
[0205] 実施例 1 – (ii) : 4'' -N-メチルアプラマイシン (A 4-a) の合成

実施例 1 – (i) の化合物 (A 5) の550 mg (0.51 mmol) の10% 酢酸メタノール10 ml溶液に37%ホルマリン水溶液0.1 ml及びNaBH₃CN 10 mgを加え室温で13 時間反応させた。反応終了後、減圧濃縮して水で洗浄した。乾燥後、残渣を50% 1, 4-ジオキサン水溶液5.2 mlに溶解し、ここに酢酸0.5 ml及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を10 時間行った。反応終了後、NH₄OH で中和し、ろ過後減圧濃縮した。乾燥後、残渣を水 2.5 ml に溶解し110 °Cに加熱し1 N水酸化カリウム水溶液2.5 ml を加え、2 時間反応させた。反応終了後、氷冷下で 1N aq. HCl を加えて中和し、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (A 4-a) の152 mg (54%) を得た。

[0206] MS (ESI) m/z : 554 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2.77 (6H, s, 4'' -NMe and 7' -NMe), 5.36 (1H, d, H-1') and 5.68 (1H, d, H-1'').

[0207] 実施例 2 : 4'' -N-(3-アミノプロピル)アプラマイシン (A 4-b) の合成

[化33]

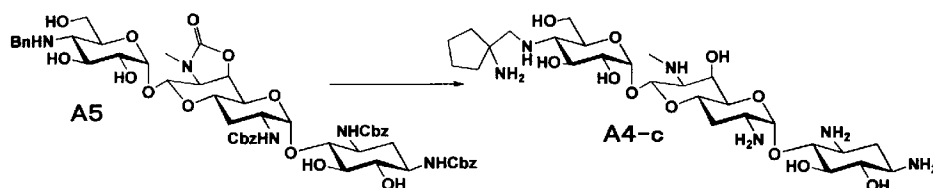


[0208] 実施例 1 – (i) の化合物 (A 5) の333 mg (0.32 mmol) と3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyde 80 mgを用い実施例 1 – (ii)と同様の方法により表題化合物 (A 4-b) の87.1 mg (46%) を得た。

[0209] MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.91–2.05 (3H, m, 4'' -NH₂Pr (β) and H-3' ax), 2.94–3.09 [6H, m, H-1 and 7' and 4'' -NH₂Pr (α , γ)], 5.28 (1H, d, H-1'') and 5.67 (1H, d, H-1').

[0210] 実施例 3 : 4''-N-((1-アミノシクロペンチル)メチル)アプラマイシン (A 4-c) の合成

[化34]

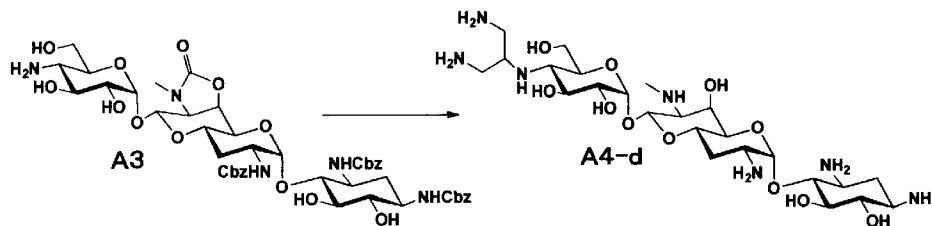


[0211] 実施例 1-(i) の化合物 (A 5) の 300 mg (0.30 mmol) の 10% 酢酸－メタノール溶液 6 ml に N-Boc-2-aminoacetaldehyde 80 mg 及び NaBH₃CN 10 mg を加え室温で 16 時間反応させた。反応終了後、減圧濃縮し残渣を 90% TFA－MeOH 溶液 10 ml に溶解し、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して水で洗浄した。残渣を 50% 1, 4-ジオキサン水 10 ml に溶解し、ここに酢酸 0.5 ml 及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を 10 時間行った。反応終了後、NH₄OH で中和し、ろ過し減圧濃縮した。乾燥後、残渣を水 2.5 ml に溶解し 110 °C に加熱し 1 N 水酸化カリウム水溶液 2.5 ml を加え、2 時間反応させた。反応終了後、氷冷下で 1 N aq. HCl を加えて中和後、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (A 4-c) の 87.5 mg (46%) を得た。

[0212] MS (ESI) m/z : 637 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O) : δ 1.98 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.33 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.45 (1H, dt, J = 4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.74 (3H, s, NCH₃), 2.90 (1H, slightly br t, J = 10 Hz, H-4''), 3.16 (1H, d, J = 14 Hz), 3.22 (1H, d, J = 14 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 3 and 8.5 Hz, H-7'), 3.71 (1H, dd, J = 2.5 and 10 Hz, H-5'), 4.51 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-6'), 5.16 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.39 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'') and 5.68 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-1').

[0213] 実施例 4 : 4''-N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)アプラマイシン (A 4-d) の合成

[化35]

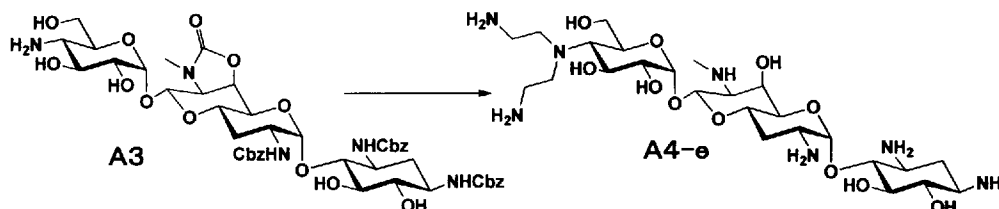


[0214] US パテントの2013/0165395A1に記載の式 (A 3) で表される化合物の250 mg (0.26 mmol) と1,3-di-benzyloxycarbonylaminoacetone 115 mgを用い、実施例1-(ii)と同様の処理を行って表題化合物 (A 4-d) の80.6 mg (53%) を得た。

[0215] MS (ESI) m/z : 612 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.81 (1H, q, J =12.5 Hz, H-2ax), 1.98 (1H, q, J =12 Hz, H-3' ax), 2.33 (1H, dt, J =4, 4 and 12 Hz, H-3' eq), 2.45 (1H, dt, J =4, 4 and 12.5 Hz, H-2e q), 2.66 (1H, t, J =10.5 Hz, H-4''), 2.73 (3H, s, NCH₃), 3.31 (1H, dd, J =3 and 8.5 Hz, H-7'), 4.51 (1H, t, J =~3 Hz, H-6'), 5.15 (1H, d, J =8.5 Hz, H-8'), 5.37 (1H, d, J =4 Hz, H-1'') and 5.67 (1H, d, J =3.8 Hz, H-1').

[0216] 実施例5: 4''-N, N-ビス(2-アミノエチル)アプラマイシン (A 4-e) の合成

[化36]



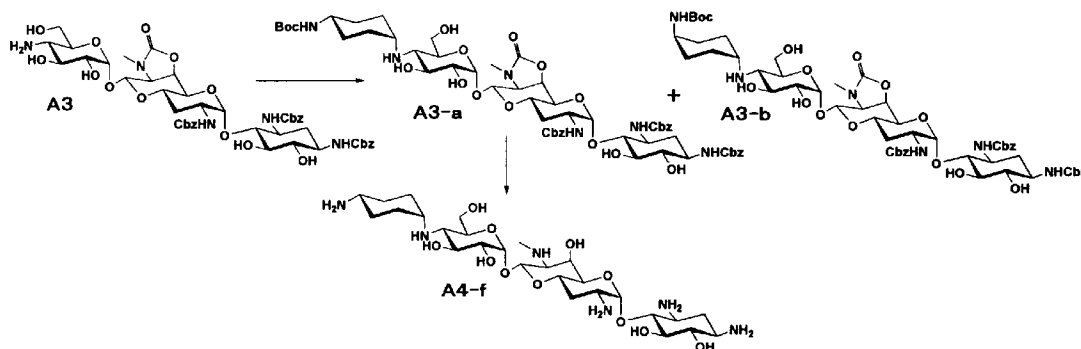
[0217] US パテントの2013/0165395A1に記載の式 (A 3) で表される化合物の260 mg (0.27 mmol) とN-Boc-2-aminoacetaldehyde 127 mgを用い実施例3と同様の方法により表題化合物 (A 4-e) の74.3 mg (44%) を得た。

[0218] MS (ESI) m/z : 626 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.81 (1H,

q, $J = 12.5$ Hz, H-2ax), 1.98 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3' ax), 2.33 (1H, dt, $J = 4.5, 4.5$ and 12 Hz, H-3' eq), 2.45 (1H, dt, $J = 4.5, 4.5$ and 12.5 Hz, H-2eq), 2.73 (3H, s, NCH_3), 2.75 (1H, t, $J = 10.5$ Hz, H-4''), 3.27 (1H, ddd, $J = 4.5, 10$ and 12.5 Hz, H-1), 3.30 (1H, dd, $J = 3$ and 8.5 Hz, H-7'), 4.51 (1H, t, $J = 2.5$ Hz, H-6'), 5.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-8'), 5.36 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'') and 5.67 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-1')

[0219] 実施例 6 : 4''-N-[(1S,4S)-4-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシル]-4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A 3-a)、4''-N-[(1R,4R)-4-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシル]-4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A 3-b)、および 4''-N-(シス-1,4-4'-アミノシクロヘキシル)アプラマイシン (A 4-f) の合成

[化37]



[0220] 実施例 6-(i) : 4''-N-[(1S,4S)-4-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシル]-4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A 3-a) 及び 4''-N-[(1R,4R)-4-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシル]-4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A 3-b) の合成

式 (A 3) で表される化合物の 260 mg (0.27 mmol) の 10% 酢酸-メタノール溶液 5 ml に 4-(tert-butoxycarbonyl) aminocyclohexanone 85.2 mg 及び NaBH₃CN 10 mg を加え室温で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し飽和重曹水を加えて生じた沈殿をろ過した。得られた固体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=10:1)で精製して表題化合物(A 3-a)の 122 mg (36%)及び(A 3-b)の 97.1 mg (31%)を得た。

[0221] MS (ESI) m/z : (A 3-a), 1187 (M+Na)⁺; (A 3-b), 1187 (M+Na)⁺.

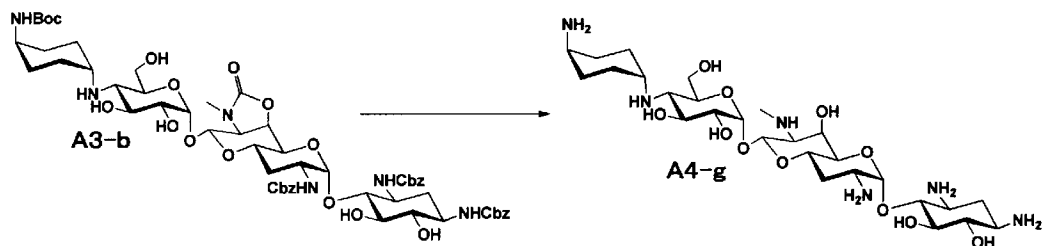
[0222] 実施例 6-(ii): 4''-N-(シス-1,4-4-アミノシクロヘキシル)アプラマイシン (A 4-f) の合成

実施例 6-(i) の表題化合物(A 3-a) の 110 mg (0.095 mmol) を 90% TFA-MeOH 溶液 1 ml に溶解し、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、50% 1, 4-ジオキサノン-水 1 ml に溶解し、ここに酢酸 0.1 ml 及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を 10 時間行った。反応終了後、NH₄OH で中和し、ろ過後減圧濃縮した。乾燥後、残渣を水 (1 ml) に溶解し 110 °C に加熱し 1 N 水酸化カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、上述した温度と同じ温度で 2 時間反応させた。反応終了後、氷冷下で 1 N aq. HCl を加えて中和後、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物(A 4-f)の 34.5 mg (52%) を得た。

[0223] MS (ESI) m/z : 737 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 2.34 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 11.5 Hz, H-3' eq), 2.46 (1H, dt, J = 4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.76 (3H, s, NCH₃), 3.34 (1H, dd, J = 3 and 8.5 Hz, H-7'), 3.40 (1H, t, J = 10 Hz, H-4''), 3.95 (1H, t, J = 10 Hz, H-3''), 4.53 (1H, slightly br t, J = ~3 Hz, H-6'), 5.18 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.46 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'') and 5.68 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-1').

[0224] 実施例 7: 4''-N-(トランス-1,4-4-アミノシクロヘキシル)アプラマイシン (A 4-g) の合成

[化38]



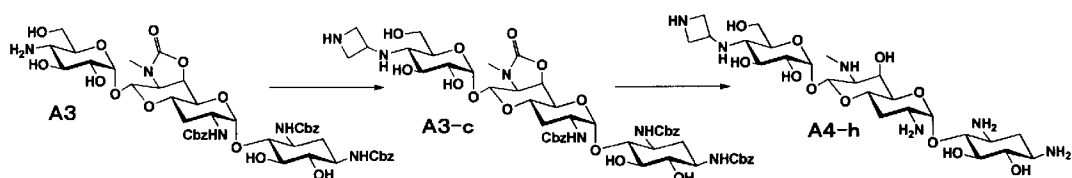
[0225] 実施例6-(i)の表題化合物(A3-b) 90.1 mg (0.077 mmol)を用い、実施例6-(ii)と同様の処理を行って、表題化合物(A4-g)の26.8 mg (50%)を得た。

[0226] MS (ESI) m/z : 737 ($M+1$)⁺;

¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.83 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-2ax), 1.99 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.46 (1H, dt, J = 4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.33 (1H, dd, J = 3 and 8.5 Hz, H-7'), 3.38 (1H, t, J = 10 Hz, H-4''), 4.52 (1H, slightly br t, J = ~2.5 Hz, H-6'), 5.18 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.45 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'') and 5.69 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-1').

[0227] 実施例8: 4''-N-(アゼチジン-3-イル)-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン(A3-c)、および4''-N-(アゼチジン-3-イル)アプラマイシン(A4-h)の合成

[化39]



[0228] 実施例8-(i): 4''-N-(アゼチジン-3-イル)-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン(A3-c)の合成
式(A3)で表される化合物300 mg (0.29 mmol)の10% 酢酸メタノール溶

液6 mlに1-Boc-3-azetidinone 74.5 mg及びNaBH₃CN 10 mgを加え室温で 16 時間反応させた。反応終了後、減圧濃縮し残渣を90% TFA-MeOH溶液の5 ml に溶解し、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水を加えて生じた沈殿をろ過後、減圧乾燥して白色固体として表題化合物 (A 3-c) の284 mg (90%) を得た。

[0229] MS (ESI) m/z : 1045 (M+Na)⁺.

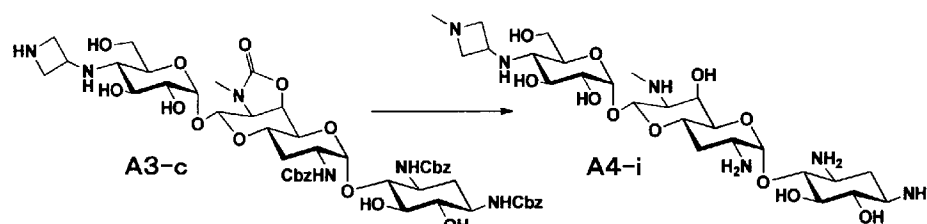
[0230] 実施例 8-(ii) : 4''-N-(アゼチジン-3-イル)アプラマイシン (A 4-h) の合成

実施例 8-(i) の表題化合物 (A 3-c) の105 mg (0.1 mmol) を50% の1, 4-ジオキサン-水2 mlに溶解し、ここに酢酸0.2 ml及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を10 時間行った。反応終了後、NH₄OH で中和し、ろ過後減圧濃縮した。残渣を水 (1 ml) に溶解し110 °Cに加熱し 1 N水酸化カリウム水溶液 (1 ml) を加え、その温度で2 時間反応させた。反応終了後、氷冷下で 1N aq. HCl を加えて中和後、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (A 4-h) の36.2 mg (61%)を得た。

[0231] MS (ESI) m/z : 595 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2.75 (3H, s, NMe), 3.5-3.75(5H, m, azetidine), 5.51 (1H, d, J =3.5 Hz, H-1'') and 5.73 (1H, d, J =3 Hz, H-1').

[0232] 実施例 9 : 4''-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)アプラマイシン (A 4-i) の合成

[化40]



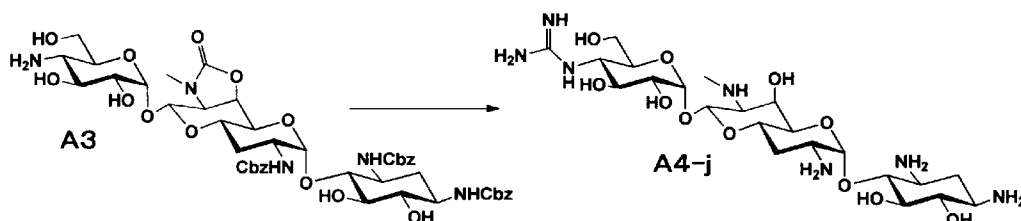
[0233] 実施例 8-(i) の表題化合物 (A 3-c) の130 mg (0.13 mmol)を用い、

実施例 1-(ii)と同様の脱保護操作を行って表題化合物 (A 4-i) の 33.2 mg (42%) を得た。

[0234] MS (ESI) m/z : 609 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 2.25 (3H, s, NMe), 2.75 (3H, s, NMe), 5.53 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1'') and 5.77 (1H, d, J = 3 Hz, H-1').

[0235] 実施例 10: 4''-デアミノ-4''-グアニジノアプラマイシン (A 4-j) の合成

[化41]

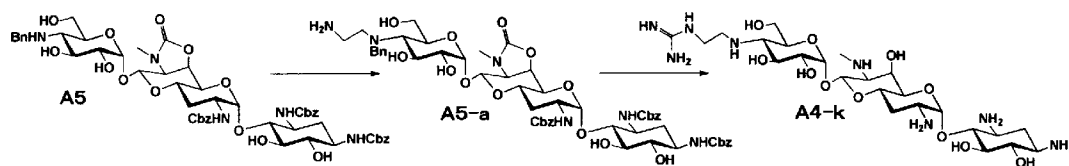


[0236] 式 (A 3) で表される化合物の 303 mg (0.31 mmol) を塩化メチレン: メタノール (10:1) の混液 6.7 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.16 ml 及び 1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメタンスルホニル)グアニジン (グッドマン試薬) 420 mg を加え 40 °C で 48 時間反応させた。反応終了後、減圧濃縮して水で洗浄した。乾燥後、90% TFA-MeOH 溶液 6 ml に溶解し室温で 1 時間反応させた。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を 50% の 1, 4-ジオキサソー水 5.4 ml に溶解し、ここに酢酸 0.5 ml 及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を 10 時間行った。反応終了後、NH₄OH で中和し、ろ過後に減圧濃縮した。残渣を水 1 ml に溶解し、105 °C に加熱した 1M aq. KOH 1 ml に加え、15 分間反応させた。反応終了後、氷冷下で 1N HCl を加えて中和し、ろ過後に減圧濃縮した。残渣をイオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し表題化合物 (A 4-j) の 85 mg (47%) を得た。

[0237] MS (ESI) m/z : 582 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.81 (1H, q, J = 13 Hz, H-2ax), 1.99 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.33 (1H, dt,

$J = 4.5$, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.45 (1H, dt, $J = 4$, 4 and 13 Hz, H-2 eq), 2.74 (3H, s, NCH_3), 3.32 (1H, dd, $J = 3$ and 8.5 Hz, H-7'), 3.51 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 4.52 (1H, t, $J = 3$ Hz, H-6'), 5.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-8'), 5.44 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'') and 5.68 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-1'); ^{13}C NMR ($\text{DCl-D}_2\text{O}$, 125 MHz): δ 157.52 ($\text{C}=\text{NH}$).

[0238] 実施例 11 : 4''-N-(2-アミノエチル)-4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A5-a)、および4''-N-グアニジノエチルアプラマイシン (A4-k) の合成
[化42]



[0239] 実施例 11-(i) : 4''-N-(2-アミノエチル)-4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニルアプラマイシン (A5-a) の合成

実施例 11-(i) の表題化合物 (A5) の 684 mg (0.66 mmol) 及び N -Boc-2-aminoacetaldehyde 100 mg を用い、実施例 8-(i) と同様の方法により処理して表題化合物 (A5-a) の 644 mg (89%) を得た。

[0240] MS (ESI) m/z : 1123 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0241] 実施例 11-(ii) : 4''-N-グアニジノエチルアプラマイシン (A4-k) の合成

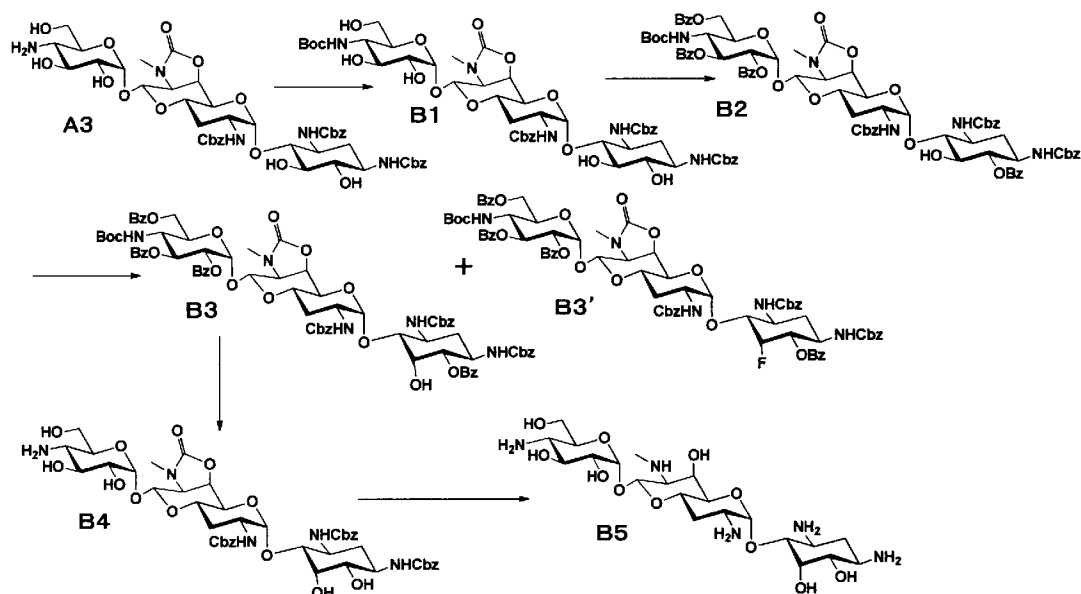
実施例 11-(i) の表題化合物 (A5-a) の 300 mg (0.27 mmol) 及び N,N' -di-Boc- N'' -triflylguanidine (グッドマン試薬) 120 mg を用い、実施例 10 と同様の方法により処理して表題化合物 (A4-k) の 96.8 mg (55%) を得た。

[0242] MS (ESI) m/z : 625 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (TFA salt, 500 MHz, D_2O): δ 1.81 (1H, q, $J = 12.5$ Hz, H-2ax), 1.98 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3' ax), 2.32 (1H, dt

, J =4, 4 and 12 Hz, H-3' eq), 2.45 (1H, dt, J =4, 4 and 12.5 Hz, H-2e q), 2.74 (3H, s, NCH₃), 3.27 (1H, ddd, J =4, 10.5 and 12.5 Hz, H-1), 3.32 (1H, dd, J =3 and 8.5 Hz, H-7'), 3.37 (1H, t, J =10 Hz, H-4''), 4.52 (1H, t, J =3 Hz, H-6'), 5.16 (1H, d, J =8.5 Hz, H-8'), 5.43 (1H, d, J =4 Hz, H-1'') and 5.67 (1H, d, J =3.8 Hz, H-1'); ¹³C NMR (TFA salt, 125 MHz) : δ 157.52 (C=NH).

[0243] 実施例 1 2 : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニルアラマイシン (B 1)、6,2'',3'',6'' -テトラ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニルアラマイシン (B 2)、6,2'',3'',6'' -テトラ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5-エピアアラマイシン (B 3)、6,2'',3'',6'' -テトラ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5-デオキシ-5-エピ-5-フルオロアラマイシン (B 3')、1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5-エピアアラマイシン (B 4) および5-エピアアラマイシン (B 5) の合成

[化43]



[0244] 実施例 1 2 – (i) : 1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' –N-(t-ブトキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニルアプラマイシン (B 1) の合成

式 (A 3) で表される化合物の 29.0 g (30 mmol) の THF 200 ml 溶液にトリエチルアミン 13 ml 及び Boc_2O 8.5 g を加え 60°C で 5 時間反応させた。反応終了後、濃アンモニア水を加えて減圧濃縮し、残渣を水で洗浄した。乾燥後に淡褐色固体として表題化合物 (B 1) の 31.3 g (98%) を得た。

[0245] MS (ESI) m/z : 1090 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0246] 実施例 1 2 – (ii) : 6, 2'', 3'', 6'' – テトラ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' –N-(t-ブトキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニルアプラマイシン (B 2) の合成

実施例 1 2 – (i) の表題化合物 (B 1) の 41.9 g (39 mmol) のピリジン 20 ml 溶液に、氷冷下に塩化ベンゾイル 24.9 ml (5.5 eq.) を加え、氷冷下にて 35 分間反応させた。反応終了後、水を加えて減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を 5% aq. KHSO_4 、5% aq. NaHCO_3 , brine で順次洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し減圧濃縮して淡黄色固体として表題化合物 (B 2) の 55.4 g

(96%) を得た。

[0247] MS (ESI) m/z : 1507 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.15 (9H, m, t-Bu), 3.66 (1H, t, H-5), 4.53 (2H, m, H-6''), 5.21 (1H, dd, H-2''), 5.63 (1H, d, H-1'') and 5.84 (1H, t, H-3'').

[0248] 実施例 1 2-(iii): 6,2'',3'',6''-テトラ-O-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-エピアプラマイシン (B 3) 及び 6,2'',3'',6''-テトラ-O-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-デオキシ-5-エピ-5-フルオロアラマイシン (B 3') の合成

実施例 1 2-(ii) の表題化合物 (B 2) の 16.5 g (11 mmol) の塩化メチレン 90 ml 溶液に、氷冷下に DAST 2.4 ml を加え、室温で 1 時間反応させた。反応終了後に、飽和重曹水、水で順次洗浄し減圧濃縮した。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=25:1)で精製して表題化合物(B 3) の 9.59 g (58%) 及び(B 3') の 5.29 g (31.9%)を得た。

[0249] MS (ESI) m/z : (B 3), 1507 ($M+Na$)⁺; (B 3'), 1509 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : (B 3), δ 5.40 (1H, br s, H-5) and 5.63 (1H, d, H-1''); (B 3'), δ 5.61 (1H, d, H-1'') and 5.99 (1H, br d, H-5).

[0250] 実施例 1 2-(iv): 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-エピアプラマイシン (B 4) の合成

実施例 1 2-(iii) の表題化合物 (B 3) の 2.47 g (1.7 mmol) の MeOH 24 ml 溶液に 5N NaOMe-メタノール溶液 0.35 ml を加え室温で 2 時間反応させた。反応終了後、氷冷下に 1N HCl を加えて中和し、減圧濃縮して水で洗浄した。得られた固体をイソプロピルエーテルで洗浄し、残渣を 90% TFA-MeOH 溶液 18 ml に溶解し、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (B 4) の無色固体の 1.72 g (TFA 塩として 93%) を得た。

[0251] MS (ESI) m/z : 990 ($M+Na$)⁺.

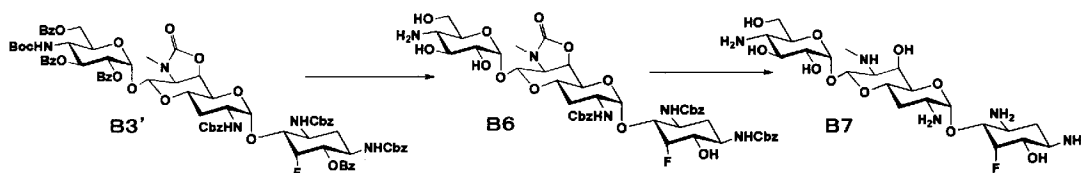
[0252] 実施例 1 2 – (v) : 5-エピアプラマイシン (B 5) の合成

実施例 1 2 – (iv) の表題化合物 (B 4) の 550 mg (TFA 塩として 0.51 mmol) を実施例 8 – (ii) と同様の方法により処理して表題化合物 (B 5) の 203 mg (74%) を得た。

[0253] MS (ESI) m/z : 540 ($M+Na$)⁺ ; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 4.53 (1H, t, H-5), 5.33 (1H, d, H-1') and 5.67 (1H, d, H-1'').

[0254] 実施例 1 3 : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 7' -N,6' -O-カルボニル-5 -デオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (B 6)、および 5 -デオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (B 7) の合成

[化44]

[0255] 実施例 1 3 – (i) : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 7' -N,6' -O-カルボニル-5 -デオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (B 6) の合成

実施例 1 2 – (iii) の表題化合物 (B 3') の 2.18 g (1.5 mmol) のメタノール 12 ml 溶液を、実施例 1 2 – (iv) と同様の方法により処理し表題化合物 (B 6) の 1.49 g (TFA 塩として 94%) を得た。

[0256] MS (ESI) m/z : 992 ($M+Na$)⁺.

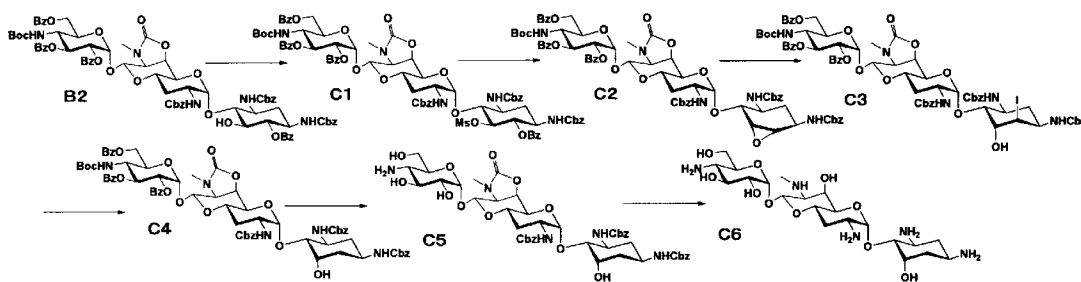
[0257] 実施例 1 3 – (ii) : 5 -デオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (B 7) の合成

実施例 1 3 – (i) の表題化合物 (B 6) の 766 mg (TFA 塩として 0.71 mmol) を用い、実施例 1 2 – (v) と同様の方法で処理して、表題化合物 (B 7) の 188 mg (49%) を得た。

[0258] MS (ESI) m/z : 542 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 5.33 (1H, d, H-1'), 5.39 (1H, dt, H-5) and 5.67 (1H, d, H-1'').

[0259] 実施例 1 4 : 6, 2'', 3'', 6'' -テトラ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5-0-メシルアプラマイシン (C 1)、5, 6-アンヒドロ-2'', 3'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5-エピアプラマイシン (C 2)、2'', 3'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-6-デオキシ-5, 6-ジエピ-6-ヨードアプラマイシン (C 3)、1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 2'', 3'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (C 4)、1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (C 5)、および6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (C 6) の合成

[化45]



[0260] 実施例 1 4 - (i) : 6, 2'', 3'', 6'' -テトラ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)- 4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5-0-メシルアプラマイシン (C 1) の合成

実施例 1 2 - (ii) の表題化合物 (B 2) の4.16 g (2.8 mmol) の 塩化メチレン21 ml溶液に、氷冷下にて4-ジメチルアミノピリジン1.25 g及び塩化メシル0.33 mlを加え室温で2 時間反応させた。反応液を水、10%重硫酸カリウム水溶液、飽和重曹水及び水で順次洗浄後、減圧濃縮し淡黄色固体として表題化合物 (C 1) の4.31 g (98%) を得た。

[0261] MS (ESI) m/z : 1584 (M+Na)⁺ .

[0262] 実施例 1 4 -(ii) : 5,6-アンヒドロ-2'',3'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-エピアプラマイシン (C 2) の合成

実施例 1 4 -(i) の表題化合物 (C 1) の 4.28 g (2.7 mmol) の メタノール 20 ml 溶液に、5N NaOMe-メタノール溶液 2.7 ml を加え室温で 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を氷冷下で 1N HCl を加えて中和後、減圧濃縮して残渣を水で洗浄した。さらにイソプロピルエーテルで洗浄した後、固体をピリジン 20 ml に溶解し、氷冷下に塩化ベンゾイル 1.58 ml を加え、氷冷下で 35 分間反応させた。反応液に水を加え、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、10%重硫酸カリウム水溶液、飽和重曹水及び水で順次洗浄し、減圧濃縮して淡黄色固体として表題化合物 (C 2) の 3.60 g (98%) を得た。

[0263] MS (ESI) m/z : 1384 (M+Na)⁺ .

[0264] 実施例 1 4 -(iii) : 2'',3'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-6-デオキシ-5,6-ジエピ-6-ヨードアプラマイシン (C 3) の合成

実施例 1 4 -(ii) の表題化合物 (C 2) の 3.68 g (2.7 mmol) をアセトン 14 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 1.2 g 及び酢酸ナトリウム 87 mg の酢酸 1.7 ml 溶液を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水洗後に濃縮し、無色固体として表題化合物 (C 3) の 3.70 g (92%) を得た。

[0265] MS (ESI) m/z : 1512 (M+Na)⁺ .

[0266] 実施例 1 4 -(iv) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-2'',3'',6''-トリ-0-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (C 4) の合成

実施例 1 4 -(iii) の表題化合物 (C 3) の 3.50 g (2.4 mmol) をジオキサン 15 ml に溶解し、ここに AIBN 64 mg および tributyltin hydride 1.5 ml を

加えて、N₂ 雰囲気下にて80 °Cで1.5 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄後に減圧乾燥して無色固体として表題化合物 (C 4) の2.19 g (67%) を得た。

[0267] MS (ESI) m/z : 1386 (M+Na)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1.28-1.51 (1H, m, H-6ax, H-2ax, t-Bu), 1.83-1.98 (3H, m, H-6eq, H-2eq, H-3' eq), 4.82 (1H, d, H-1') and 5.14 (1H, d, H-1'').

[0268] 実施例 1 4 -(v) : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアブラマイシン (C 5) の合成

実施例 1 4 -(iv) の表題化合物 (C 4) の2.01 g (1.5 mmol) のMeOH 20 ml溶液に5N NaOMe-メタノール溶液0.3 mlを加え室温で2 時間反応させた。反応液に氷冷下で 1N HCl を加えて中和後、減圧濃縮して残渣を水で洗浄した。さらにイソプロピルエーテルで洗浄し、固体を90% TFA-MeOH溶液 10 ml に溶解し、室温で2時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して無色固体として表題化合物 (C 5) の1.43 g (TFA塩として 90%) を得た。

[0269] MS (ESI) m/z : 974 (M+Na)⁺.

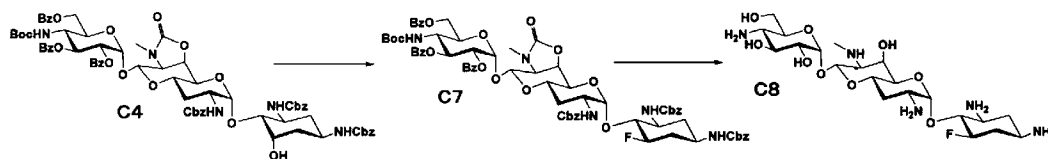
[0270] 実施例 1 4 -(vi) : 6-デオキシ-5-エピアブラマイシン (C 6) の合成

実施例 1 4 -(vi) の表題化合物 (C 5) の500 mg (TFA塩として0.47 mmol) を用い、実施例 8 -(ii) と同様の方法で処理して、表題化合物 (C 6) の115 mg (47%) を得た。

[0271] MS (ESI) m/z : 546 (M+Na)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.70 (1H, ddd, H-6ax), 2.31-2.41 (2H, m, H-2eq and H-6eq), 4.64 (2H, m, H-6' and H-5), 5.32 (1H, d, H-1') and 5.68 (1H, d, H-1'').

[0272] 実施例 1 5 : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-フルオロアブラマイシン (C 7) 、および5,6-ジデオキシ-5-フルオロアブラマイシン (C 8) の合成

[化46]



[0273] 実施例 1 5 -(i) : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-フルオロアプラマイシン (C 7) の合成

実施例 1 4 -(iv) の表題化合物 (C 4) の 1.07 g (0.08 mmol) を用い、これを実施例 1 2 -(iii)、(iv) と同様の方法により処理して、表題化合物 (C 7) の 995 mg (92%) を得た。

[0274] MS (ESI) m/z : 1388 ($M+Na$)⁺.

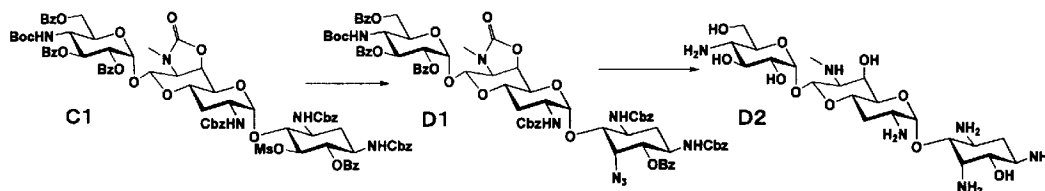
[0275] 実施例 1 5 -(ii) : 5,6-ジデオキシ-5-フルオロアプラマイシン (C 8) の合成

実施例 1 5 -(i) の表題化合物 (C 7) の 844 mg (0.62 mmol) を メタノール 8.4 ml に溶解し、5N NaOMe-メタノール溶液 0.13 ml を加え室温で 2 時間反応させた。反応終了後、反応液に氷冷下で 1N HCl を加えて中和後、減圧濃縮して残渣を水洗した。さらにイソプロピルエーテルで洗浄し、残渣を 90% TFA-MeOH 5 ml に溶解し、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄した後、これを 50% ジオキサソ-水 10 ml に溶解し、酢酸 0.5 ml 及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を 10 時間行った。反応後に NH_4OH で中和し濾過した後、ろ液を濃縮した。次いで、残渣を水 (3 ml) に溶解し、110 °C に加熱して 1N 水酸化カリウム水溶液 (2.5 ml) を加え、その温度で 2 時間反応させた。反応終了後に反応液に氷冷下で 1N aq. HCl を加えて中和後、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (C 8) の 244 mg (63%) を得た。

[0276] MS (ESI) m/z : 526 ($M+1$)⁺; 1H NMR (25% ND_3-D_2O , 500 MHz) : δ 1.85 (1H, d ddd, H-6ax), 2.64 (1H, m, H-6eq), 5.04 (1H, dddd, H-5), 5.48 (1H, d, H-1') and 5.70 (1H, d, H-1'').

[0277] 実施例 1 6 : 5-アジド-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2",3",6" -テトラ-O-ベンゾイル-4" -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -O-カルボニル-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (D 1) 、および5-アミノ-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (D 2) の合成

[化47]



[0278] 実施例 1 6 -(i) : 5-アジド-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2",3",6" -テトラ-O-ベンゾイル-4" -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -O-カルボニル-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (D 1) の合成

実施例 1 4 -(i) の表題化合物 (C 1) の330 mg (0.21 mmol) の DMF 4 ml 溶液に NaN_3 30.1 mg を加え 100 °C で 6 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗した後、これを展開系 (CHCl_3 : MeOH = 30 : 1) によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として表題化合物 (D 1) の264 mg (83%)を得た。

[0279] MS (ESI) m/z : 1531 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0280] 実施例 1 6 -(ii) : 5-アミノ-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (D 2) の合成

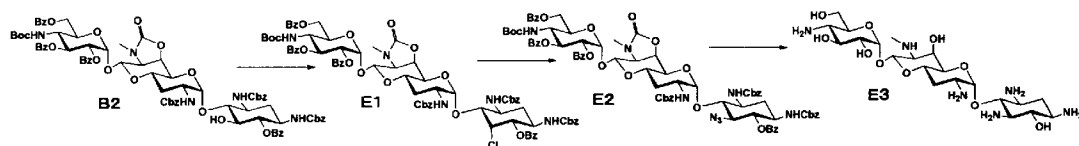
実施例 1 6 -(i) の表題化合物 (D 1) の260 mg (0.17 mmol) を用い、これを実施例 1 5 -(ii) と同様の方法で処理して表題化合物 (D 2) の47.6 mg (52%)を得た。

[0281] MS (ESI) m/z : 539 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (25% ND_3 - D_2O , 500 MHz) : δ 3.93-4.05 (5H, m, H-2", -5', -3", -5 and -5"), 5.36 (1H, d, H-1') and 5.74 (1H, d, H-1").

[0282] 実施例 1 7 : 6, 2",3",6" -テトラ-O-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4" -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -O-カル

ボニル-5-クロロ-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (E 1)、5-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6''-テトラ-0-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-デオキシアプラマイシン (E 2)、および5-アミノ-5-デオキシアプラマイシン (E 3)

[化48]



[0283] 実施例 1 7-(i) : 6, 2'', 3'', 6''-テトラ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-クロロ-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (E 1) の合成

実施例 1 2-(ii) の表題化合物 (B 2) の 1.49 g (1.0 mmol) の塩化メチレン 15 ml 溶液にピリジン 400 ml を加え、氷冷下に塩化スルフルル 0.17 ml (2.1 eq.) を加えた。5 分後に室温に戻し 1.5 時間反応させた。反応液に氷冷下に MeOH を加えた後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を aq. Na₂SO₃、aq. NaCO₃、brine で順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し減圧濃縮して、淡黄色固体の表題化合物 (E 1) の 1.1 g (98%) を得た。

[0284] MS (ESI) m/z : 1523 (M+Na)⁺.

[0285] 実施例 1 7-(ii) : 5-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6''-テトラ-0-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-デオキシアプラマイシン (E 2) の合成

実施例 1 7-(i) の表題化合物 (E 1) の 330 mg (0.21 mmol) を用い、実施例 1 6-(i) と同様に処理して表題化合物 (E 2) の 264 mg (83%) を得た。

[0286] MS (ESI) m/z : 1531 (M+Na)⁺.

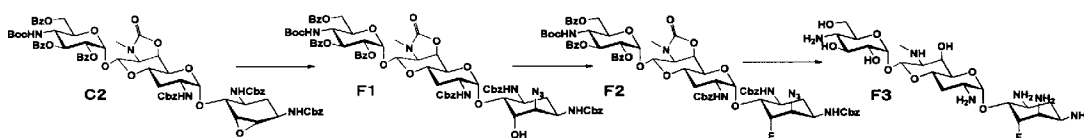
[0287] 実施例 1 7-(iii) : 5-アミノ-5-デオキシアプラマイシン (E 3) の合成

実施例 1 7-(ii) の表題化合物 (E 2) の 260 mg (0.17 mmol) を用い、

実施例 15-(ii)と同様の方法で処理して表題化合物 (E3) の47.6 mg (5%)を得た。

[0288] MS (ESI) m/z : 539 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3.93-4.05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 and -5''), 5.36 (1H, d, H-1') and 5.74 (1H, d, H-1'').

[0289] 実施例 18: 6-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6''-テトラ-O-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-デオキシ-5,6-ジエピ-5-エピアプラマイシン (F1)、6-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6''-テトラ-O-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5,6-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (F2)、および6-アミノ-5,6-ジデオキシ-5,6-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (F3) の合成
[化49]



[0290] 実施例 18-(i): 6-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6''-テトラ-O-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-デオキシ-5,6-ジエピ-5-エピアプラマイシン (F1) の合成

実施例 14-(ii)の表題化合物 (C2) の980 mg (0.72 mmol)をDMF 4 mlに溶解し、ここにNH₄Cl 43 mg及びNaN₃ 72 mgを加え100 °Cで2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗した。残渣を展開系 (CHCl₃: MeOH = 30:1) によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として表題化合物 (F1) の778 mg (77%)を得た。

[0291] MS (ESI) m/z : 1427 ($M+Na$)⁺.

[0292] 実施例 18-(ii): 6-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6''-テトラ-O-ベンゾイル-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N

N, 6' -O-カルボニル-5, 6-ジデオキシ-5, 6-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン
(F 2) の合成

実施例 1 8 -(i) の表題化合物 (F 1) の 730 mg (0.52 mmol) を用い、実施例 1 2 -(iii)、(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (F 2) の 442 mg (60%) を得た。

[0293] MS (ESI) m/z : 1429 (M+Na)⁺.

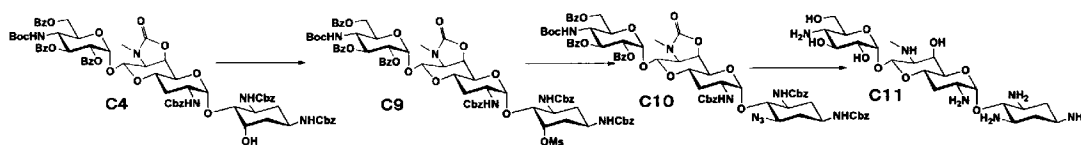
実施例 1 8 -(iii) : 6-アミノ-5, 6-ジデオキシ-5, 6-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (F 3) の合成

実施例 1 8 -(ii) の表題化合物 (F 2) の 400 mg (0.28 mmol) を用い、実施例 1 5 -(ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (F 3) の 96.5 mg (63%) を得た。

[0295] MS (ESI) m/z : 541 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3.90-4.01 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -6 and -5''), 5.37 (1H, d, H-1'), 5.51 (1H, m, H-5) and 5.71 (1H, d, H-1'').

実施例 1 9 : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6, 2'', 3'', 6'' -テトラ-O-ベンゾイル-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -O-カルボニル-6-デオキシ-5-エピ-5-O-メシルアプラマイシン (C 9)、5-アジド-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6, 2'', 3'', 6'' -テトラ-O-ベンゾイル-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -O-カルボニル-5, 6-ジデオキシアプラマイシン (C 1 0)、および5-アミノ-5, 6-デオキシアプラマイシン (C 1 1) の合成

[化50]



実施例 1 9 -(i) : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6, 2'', 3'', 6'' -テトラ-O-ベンゾイル-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -O-

カルボニル-6-デオキシ-5-エピ-5-0-メシルアプラマイシン (C 9) の合成

実施例 1 4 -(iv) の表題化合物 (C 4) の450 mg (0.33 mmol)を用い、実施例 1 4 -(i)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (C 9) の403 mg (85%) を得た。

MS (ESI) m/z : 1464 (M+Na)⁺.

[0298] 実施例 1 9 -(ii) : 5-アジド-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6,2'',3'',6'' -テトラ-0-ベンゾイル-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-ジデオキシアプラマイシン (C 1 0) の合成

実施例 1 9 -(i) の表題化合物 (C 9) の401 mg (0.28 mmol) を用い、実施例 1 6 -(i)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (C 1 0) の342 mg (88%) を得た。

[0299] MS (ESI) m/z : 1411 (M+Na)⁺.

[0300] 実施例 1 9 -(iii) : 5-アミノ-5,6-ジデオキシアプラマイシン (C 1 1) の合成

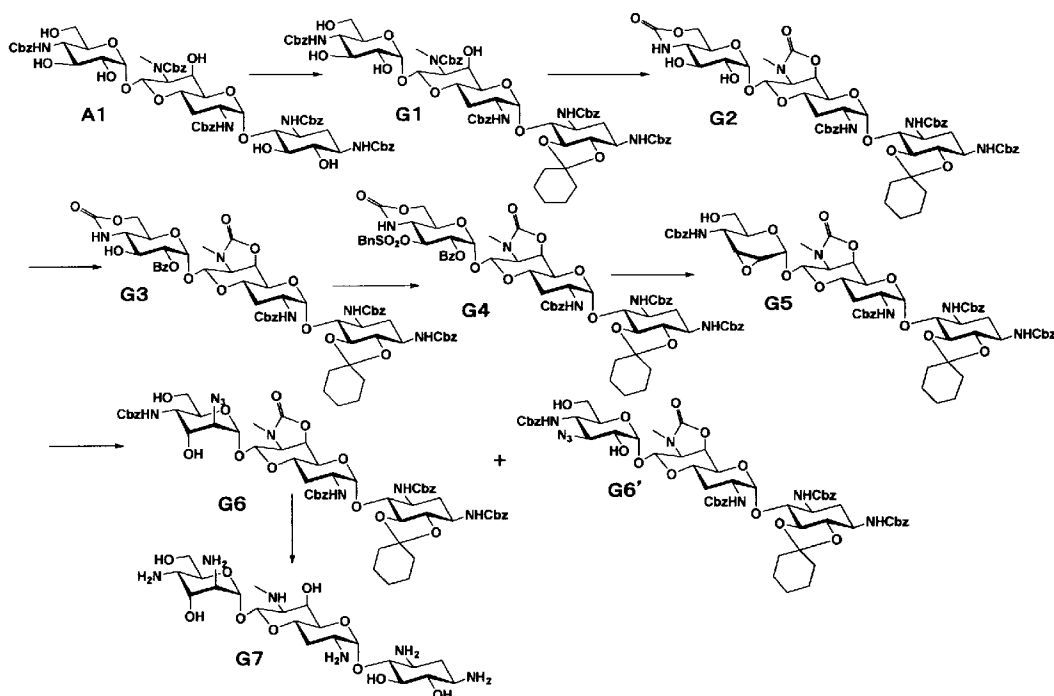
実施例 1 9 -(ii) の表題化合物 (C 1 0) の342 mg (0.25 mmol) を用い、実施例 1 5 -(ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (C 1 1) の54.2 mg (88%) を得た。

[0301] MS (ESI) m/z : 523 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.47-1.64 (2H, m, H-2ax and H-6ax), 2.32-2.46 (2H, m, H-2eq and H-6eq), 3.22-3.33 (2H, m, H-1 and H-5), 3.43 (1H, dt, H-2'), 3.52 (1H, t, H-4), 5.42 (1H, d, H-1') and 5.76 (1H, d, H-1'').

[0302] 実施例 2 0 : 1,3,2' ,7' ,4'' -ペンタキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-5,6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (G 1) 、1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (G 2) 、2'' -0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (G 3) 、2'' -0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-3'' -0-ベンジ

ルスルホニル-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデンアプلاميシン (G 4)、2'',3'' -アンヒドロ-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -エピアプلاميシン (G 5)、2'' -アジド-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-2'' -デオキシ-2'',3'' -ジエピアプلاميシン (G 6)、3'' -アジド-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -デオキシアプلاميシン (G 6')、および2'' -アミノ-2'' -デオキシ-2'',3'' -ジエピアプلاميシン (G 7) の合成

[化51]



[0303] 実施例 20-(i) : 1,3,2',7',4'' -ペンタキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-5,6-0-シクロヘキシリデンアプلاميシン (G 1) の合成

式 (A 1) で表される化合物 20.0 g (16.5 mmol) の DMF 100 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸・1 水和物 1.0 g 及び 1,1-ジメトキシシクロヘキサン 20 ml を加え 60 °C で 4 時間反応させた。反応液にトリエチルアミンを加え中

和後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を水洗し、濃縮し、残渣をジオキサン200 mlに溶解し、ここに20% 酢酸水100 mlを加えて室温で18 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールで結晶化して、表題化合物 (G 1) の 17.7 g (83%) を得た。

[0304] MS (ESI) m/z : 1312 (M+Na)⁺ .

[0305] 実施例 20-(ii) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (G 2) の合成

実施例 20-(i) の表題化合物 (G 1) の16.0 g (12.4 mmol) を用い、実施例 1-(ii) と同様の方法によって処理して、無色固体の表題化合物 (G 2) の12.2 g (92%)を得た。

[0306] MS(ESI) m/z : 1096 (M+Na)⁺ .

[0307] 実施例 20-(iii) : 2''-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (G 3) の合成

実施例 20-(ii) の表題化合物 (G 2) の12.0 g (11.3 mmol) をピリジン60 mlに溶解し、ここに塩化ベンゾイル2 ml (1.5 eq.) を加えて、実施例の 12-(ii) と同様の方法で処理して、無色固体として表題化合物 (G 3) の12.7 g (96%) を得た。

[0308] MS (ESI) m/z : 1200 (M+Na)⁺.

[0309] 実施例 20-(iv) : 2''-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-3''-0-ベンジルスルホニル-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (G 4) の合成

実施例 20-(iii) の表題化合物 (G 3) の12.0 g (10.2 mmol) のピリジン60 ml溶液に、-10~0°Cで塩化ベンジルスルホニル2.85 gを加え、同温で1 時間反応させた。反応液に水を加えた後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を 5% aq. KHSO₄、5% aq. NaHCO₃, brineで順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して、淡黄色固体として表題化合物 (G 4)

の12.9g (93%)を得た。

[0310] MS (ESI) m/z : 1377 (M+Na)⁺.

[0311] 実施例 20-(v): 2'', 3''-アンヒドロ-1, 3, 2', 4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' -エピアプラマイシン (G 5) の合成

実施例 20-(iv) の表題化合物 (G 4) の12.5 g (9.2 mmol) のクロロホルム100 ml溶液に1N NaOBnのベンジルアルコール溶液27 ml (3eq) を加え室温で1時間反応させた。反応液に水を加えた後、1N塩酸で中和し、有機層を水洗し減圧濃縮した。残渣にイソプロピルエーテルを加えて生じた沈殿をろ取、乾燥し、表題化合物 (G 5) の10.1 g (94%)を得た。

[0312] MS (ESI) m/z : 1186 (M+Na)⁺ .

[0313] 実施例 20-(vi): 2'' -アジド-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-4'' -N, 6'' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-2'' -デオキシ-2'', 3'' -ジェピアプラマイシン (G 6) 及び3'' -アジド-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-4'' -N, 6'' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' -デオキシアプラマイシン (G 6') の合成

実施例 20-(v) の表題化合物 (G 5) の2.05 g (1.8 mmol) を用い、実施例 18-(i) と同様の方法で処理を行い、無色固体として表題化合物の (G 6) 452mg (21%) 及び (G 6') の1.16g (53%) を得た。

[0314] MS (ESI) m/z : (G 6), 1229 (M+Na)⁺; (G 6'), 1229 (M+Na)⁺.

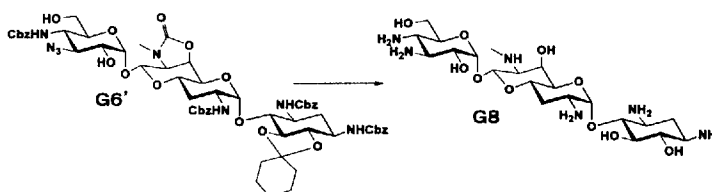
[0315] 実施例 20-(vii): 2'' -アミノ-2'' -デオキシ-2'', 3'' -ジェピアプラマイシン (G 7) の合成

実施例 20-(vi) の表題化合物 (G 6) の402 mg (0.33 mmol) を80%酢酸水に溶解し、80℃で0.5時間反応させた。反応終了後に減圧濃縮し、残渣を50% ジオキサノン水10 mlに溶解し、ここに酢酸0.5 ml及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元10 時間行った。反応終了後、NH₄OHで中和し、ろ過後にろ液を減圧濃縮した。残渣を水 (3 ml) に溶解し110 °Cに

加熱し 1 N水酸化カリウム水溶液 (3 ml) を加え、その温度で2 時間反応させた。反応終了後、氷冷下で1N aq. HCl を加えて中和し、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (G 7) の66.5 mg (37%)を得た。

[0316] MS (ESI) m/z : 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3.28 (1H, dd, J =3.5 and 9.5 Hz, H-4''), 4.18 (1H, dd, J =3.5 and 4 Hz, H-3''), 3.34 (1H, dd, J =2 and 4 Hz, H-2''), 5.31 (1H, d, J =2 Hz, H-1'') and 5.38 (1H, d, J =3.5 Hz, H-1').

[0317] 実施例 2 1 : 3'' -アミノ-3'' -デオキシアプラマイシン (G 8) の合成
[化52]

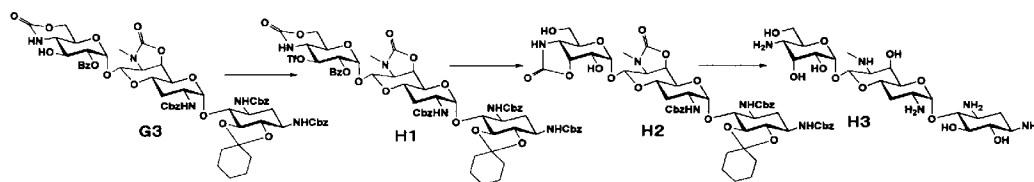


[0318] 実施例 2 0 -(vi) の表題化合物 (G 6') の551mg(0.46mmol) を用い、実施例 2 0 -(viii)と同様の方法により処理し、表題化合物 (G 8) の125mg (51%)を得た。

[0319] MS (ESI) m/z : 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3.18 (1H, t, 10 Hz, H-3''), 3.76 (1H, dd, J =4 and 10 Hz, H-2''), 5.42 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1'') and 5.60 (1H, d, J =4 Hz, H-1'').

[0320] 実施例 2 2 : 2'' -0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -トリフルオロメタンスルホニルアプラマイシン (H 1)、1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,3'' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -エピアプラマイシン (H 2)、および3'' -エピアプラマイシン (H 3) の合成

[化53]



[0321] 実施例 22-(i) : 2''-O-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-4''-N,6''-O-カルボニル-5,6-O-シクロヘキシリデン-3''-トリフルオロメタンスルホニルアプライン (H1) の合成

実施例 20-(iii) の表題化合物 (G3) の 4.55 g (3.87 mmol) の塩化メチレン 50 ml の溶液に、氷冷下にピリジン 2 ml 及び trifluoromethanesulfonic anhydride 0.95 ml を加え、氷冷下で 1 時間反応させた。反応液を 10% aq. KH₂SO₄、5% aq. NaHCO₃、水で順次洗浄し、減圧濃縮して、淡黄色固体として表題化合物 (H1) の 4.99 g (98%) を得た。

[0322] MS (ESI) m/z : 1332 (M+Na)⁺.

[0323] 実施例 22-(ii) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-4''-N,3''-O-カルボニル-5,6-O-シクロヘキシリデン-3''-エピアプライン (H2) の合成

実施例 22-(i) の表題化合物 (H1) の 4.67 g (3.57 mmol) の DMF 25 ml 溶液に酢酸セシウム 2.33 g を加え 80°C で 3 時間反応させた。反応液に酢酸エチルを加え、水洗し減圧濃縮した。残渣をクロロホルム 30 ml に溶解し、5N NaOMe-メタノール溶液 1 ml を加え、室温で 1 時間反応させた。反応液を 1N 塩酸で中和後、減圧濃縮し、得られた残渣を展開系 (CHCl₃ : MeOH=30:1) によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (H2) の 2.75 g (72%) を得た。

[0324] MS (ESI) m/z : 1096 (M+Na)⁺.

[0325] 実施例 22-(iii) : 3''-エピアプライン (H3) の合成

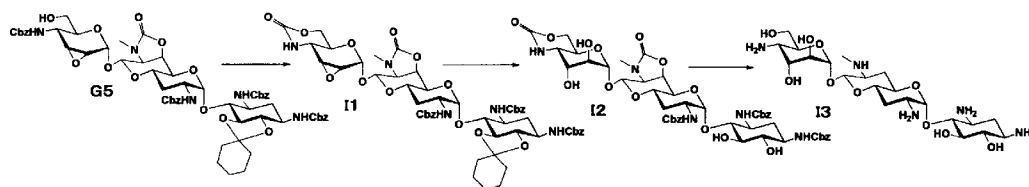
実施例 22-(ii) の表題化合物 (H2) の 440 mg (0.41 mmol) を用い、

実施例 20-(viii)と同様の方法で処理して、表題化合物 (H 3) の115 mg (52%) を得た。

[0326] MS (ESI) m/z : 540 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 4.18 (1H, t, $J = 3$ Hz, H-3''), 5.32 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-1') and 5.46 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-1'').

[0327] 実施例 23 : 2'', 3'' -アンヒドロ-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-4'' -N, 6'' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (I 1)、1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-4'' -N, 6'' -0-カルボニル-2'', 3'' -ジエピアプラマイシン (I 2)、および2'', 3'' -ジエピアプラマイシン (I 3) の合成

[化54]



[0328] 実施例 23-(i) : 2'', 3'' -アンヒドロ-1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-4'' -N, 6'' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (I 1) の合成

実施例 20-(v) の表題化合物 (G 5) の1.63 g (1.40 mmol) を用い、実施例 1-(ii)と同様の方法で処理して表題化合物 (I 1) の1.38 g (93%) を得た。

[0329] MS (ESI) m/z : 1078 ($M+Na$)⁺.

[0330] 実施例 23-(ii) : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-4'' -N, 6'' -0-カルボニル-2'', 3'' -ジエピアプラマイシン (I 2) の合成

実施例 23-(i) の表題化合物 (I 1) の622 mg (0.58 mmol) を80%酢酸水に溶解し80℃で0.5時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を

イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物 (12) の548 mg (95%)を得た。

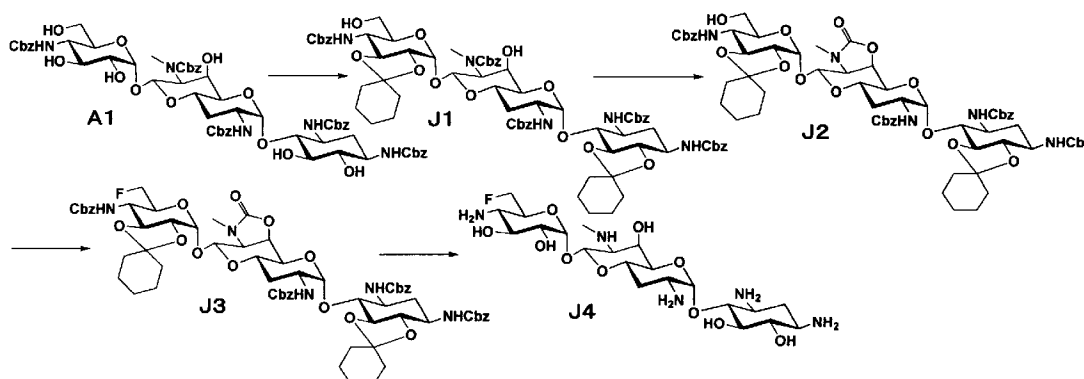
[0331] MS (ESI) m/z : 1016 ($M+Na$)⁺.

[0332] 実施例23-(iii): 2'', 3''-ジエピアプラマイシン (13) の合成

実施例23-(ii)の表題化合物 (12) の600 mg (0.60mmol) を用い、実施例8-(ii)と同様の方法で処理して、表題化合物 (13) の226 mg (68%)を得た。

[0333] MS (ESI) m/z : 540 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3.27 (1H, d, J = 3 and 10 Hz, H-4''), 4.05~4.18 (3H, m, H-4', -2'', -3''), 5.38 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1') and 5.40 (1H, d, J = 4.5 Hz, H-1'').

[0334] 実施例24: 1,3,2',7',4''-ペンタキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-5,6:2'',3''-ジ-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (J1)、1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6:2'',3''-ジ-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (J2)、1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6:2'',3''-ジ-0-シクロヘキシリデン-6''-デオキシ-6''-フルオロアプラマイシン (J3)、および6''-デオキシ-6''-フルオロアプラマイシン (J4) の合成
[化55]



[0335] 実施例24-(i): 1,3,2',7',4''-ペンタキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-5,6:2'',3''-ジ-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (J1) の合成

式 (A1) で表される化合物5.0 g (4.13 mmol) の DMF 25 ml溶液に、p-

トルエンスルホン酸・1水和物 250 mg 及び1,1-ジメトキシシクロヘキサン5 mlを加えて、減圧下に60 °Cで4時間反応させた。反応液にトリエチルアミンを加え中和後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を水洗し、濃縮して得られた残渣をジオキサン50 mlに溶解し、20% 酢酸水25 mlを加えて室温で18 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物（J 1）の5.55 g (98%)を得た。

[0336] MS (ESI) m/z : 1392 (M+Na)⁺.

[0337] 実施例 2 4 – (ii) : 1, 3, 2', 4'' – テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル) – 7' – N, 6' – 0-カルボニル-5, 6:2'', 3'' – ジ-0-シクロヘキシリデンアプラマイシン (J 2) の合成

実施例 2 4 – (i) の表題化合物（J 1）の5.40 g (3.94 mmol) を用い、実施例 1 – (ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物（J 2）の4.61 g (93%) を得た。

[0338] MS (ESI) m/z : 1284 (M+Na)⁺.

[0339] 実施例 2 4 – (iii) : 1, 3, 2', 4'' – テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル) – 7' – N, 6' – 0-カルボニル-5, 6:2'', 3'' – ジ-0-シクロヘキシリデン-6'' – デオキシ-6'' – フルオロアプラマイシン (J 3) の合成

実施例 2 4 – (ii) の表題化合物（J 2）の977 mg (0.77 mmol) を用い、実施例 1 2 – (iii)、(iv)と同様の方法で処理して、表題化合物（J 3）の896 mg (92%) を得た。

[0340] MS (ESI) m/z : 1286 (M+Na)⁺.

[0341] 実施例 2 4 – (iv) : 6'' – デオキシ-6'' – フルオロアプラマイシン (J 4) の合成

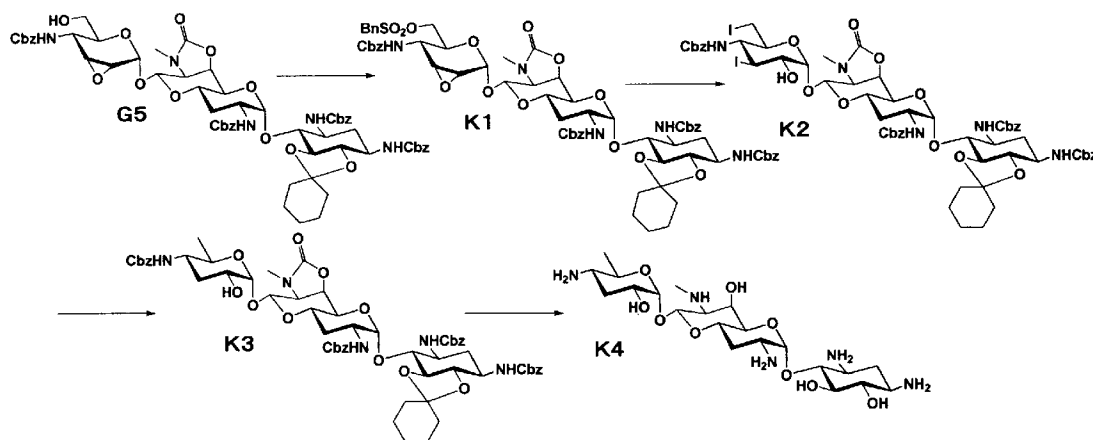
実施例 2 4 – (iii) の表題化合物（J 3）の565 mg (0.45mmol) を用い、実施例 2 0 – (viii) と同様の方法で処理して、表題化合物（J 4）の133 mg (55%)を得た。

[0342] MS (ESI) m/z : 542 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3.85–4.05 (2H, m, H-6''), 5.32 (1H, d, J = 4.5 Hz, H-1') and 5.46 (1H, d, J

=4 Hz, H-1").

[0343] 実施例 25 : 2'', 3'' -アンヒドロ-1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6'' -0-ベンジルスルホニル-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' - エピアプラマイシン (K 1) 、 1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'', 6'' -ジデオキシ-3'', 6'' -ジヨードアプラマイシン (K 2) 、 1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'', 6'' -ジデオキシアプラマイシン (K 3) 、 および 3'', 6'' -ジデオキシアプラマイシン (K 4) の合成

[化56]



[0344] 実施例 25 - (i) : 2'', 3'' -アンヒドロ-1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-6'' -0-ベンジルスルホニル-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' -エピアプラマイシン (K 1) の合成

実施例 20 - (v) の表題化合物 (G 5) の 850 mg (0.73 mmol) を用い、実施例 20 - (iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (K 1) の 926 mg (96%) を得た。

[0345] MS (ESI) m/z : 1340 ($M+Na$)⁺.

[0346] 実施例 25 - (ii) : 1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'', 6'' -ジデオキシ-3'', 6'' -ジヨードアプラマイシン (K 2) の合成

実施例 25-(i) の表題化合物 (K 1) の 900 mg (0.68 mmol) を用い、実施例 14-(iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (K 2) の 889 mg (93%) を得た。

[0347] MS (ESI) m/z : 1424 (M+Na)⁺.

[0348] 実施例 25-(iii) : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'',6''-ジデオキシアプラマイシン (K 3) の合成

実施例 25-(ii) の表題化合物 (K 2) の 850 mg (0.61 mmol) を用い、実施例 14-(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (K 3) の 645 mg (92%) を得た。

[0349] MS (ESI) m/z : 1172 (M+Na)⁺.

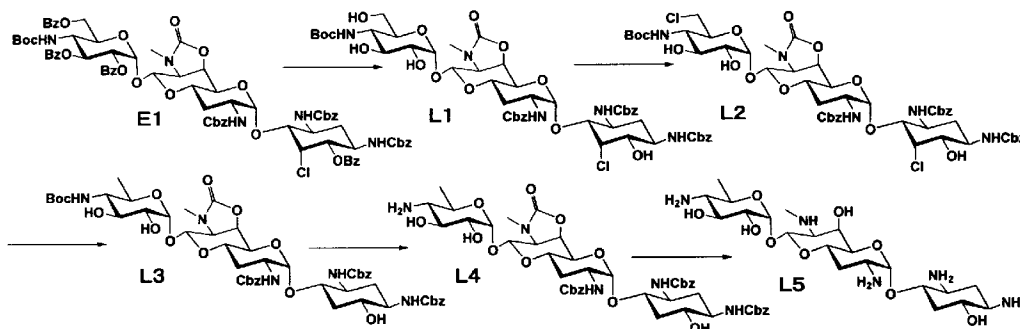
[0350] 実施例 25-(iv) : 3'',6''-ジデオキシアプラマイシン (K 4) の合成

実施例 25-(iii) の表題化合物 (K 3) の 600 mg (0.52 mmol) を用い、実施例 20-(viii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (K 4) の 155 mg (59%) を得た。

[0351] MS (ESI) m/z : 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.47 (3H, d, CH₃-6''), 1.99 (1H, q, H-3'' ax), 2.27 (1H, dt, H-3'' eq), 5.31 (1H, d, H-1') and 5.72 (1H, d, H-1'').

[0352] 実施例 26 : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-クロロ-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (L 1)、1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6''-ジクロロ-5,6''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (L 2)、1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6''-ジデオキシアプラマイシン (L 3)、1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6''-ジデオキシアプラマイシン (L 4)、および 5,6''-ジデオキシアプラマイシン (L 5) の合成

[化57]



[0353] 実施例 26-(i) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-クロロ-5-デオキシ-5-エピアプマイシン (L1) の合成

実施例 17-(i) の表題化合物 (E1) の 100 mg (0.067 mmol) のメタノール 2 ml 溶液に 5N NaOMe-メタノール溶液 3 ml を加え室温で 1 時間反応させた。反応液に 1N HCl を加えて中和後、減圧濃縮して残渣を水で洗浄した。残渣をさらにイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、無色固体として表題化合物 (L1) の 65.9 mg (91%) を得た。

[0354] MS (ESI) m/z : 1108 (M+Na)⁺.

[0355] 実施例 26-(ii) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-(t-ブトキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,6''-ジクロロ-5,6''-ジデオキシ-5-エピアプマイシン (L2) の合成

実施例 26-(i) の表題化合物 (L1) の 1.50 g (1.38 mmol) の THF 30 ml 溶液に、ピリジン 1.1 ml、四塩化炭素 6.7 ml 及びトリフェニルホスフィン 1.81 g を加え 50°C で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して有機層を 5% aq. KHSO₄、5% aq. NaHCO₃, brine で順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を展開系 (CHCl₃ : acetone = 1 : 1) によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化合物 (L2) の 1.10 g (72%) を得た。

[0356] MS (ESI) m/z : 1126 (M+Na)⁺.

[0357] 実施例 26-(iii) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4''-N-

(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6'' -ジデオキシアプラマイシン (L 3) の合成

実施例 26-(ii) の表題化合物 (L 2) の 200 mg (0.18 mmol) を用い、実施例 14-(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (L 3) の 184 mg (98%) を得た。

[0358] MS (ESI) m/z : 1058 (M+Na)⁺.

実施例 26-(iv) : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6'' -ジデオキシアプラマイシン (L 4) の合成

実施例 26-(iii) の表題化合物 (L 3) の 184 mg (0.17 mmol) を用い、実施例 14-(vi) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (L 4) の 147 mg (TFA塩として 79%) を得た。

[0360] MS (ESI) m/z : 936 (M+1)⁺.

実施例 26-(v) : 5,6'' -ジデオキシアプラマイシン (L 5) の合成

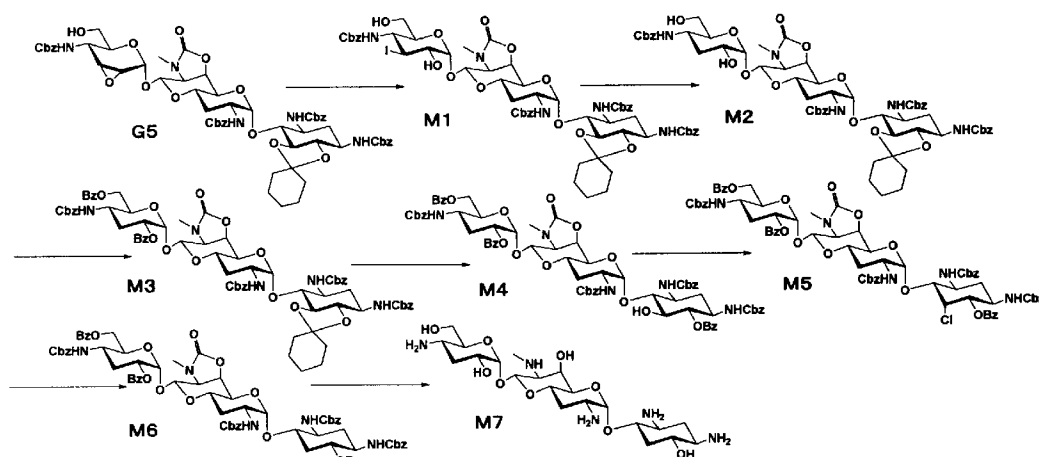
実施例 26-(iv) の表題化合物 (L 4) の 91.1 mg (TFA 塩として 0.087 mmol) を用い、実施例 8-(ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (L 5) の 19.0 mg (67%) を得た。

[0362] MS (ESI) m/z : 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1.27 (3H, d, CH₃-6''), 1.42 (1H, q, H-5ax), 2.61 (1H, ddd, H-5eq), 5.29 (1H, d, H-1') and 5.37 (1H, d, H-1'').

実施例 27 : 1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -デオキシ-3'' -ヨードアプラマイシン (M 1)、1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -デオキシアプラマイシン (M 2)、2'',6'' -ジ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3'' -デオキシアプラマイシン (M 3)、5,2'',6'' -トリ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-3'' -デオキシアプラマイシン (M 4)、5,2'',6'' -トリ-0-ベン

ゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-
0-カルボニル-5-クロロ-5,3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (M5)、
5,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシ
カルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (M
6)、および5,3''-ジデオキシアプラマイシン (M7) の合成

[化58]



[0364] 実施例 27-(i) : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-
7'-N,6'-0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3''-デオキシ-3''-ヨ-
ードアプラマイシン (M1) の合成

実施例 20-(v) の表題化合物 (G5) の 9.92 g (8.53 mmol) を用い、実施例 14-(iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (M1) の 10.2 g (93%) を得た。

[0365] MS (ESI) m/z : 1314 (M+Na)⁺.

[0366] 実施例 27-(ii) : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)
-7'-N,6'-0-カルボニル-5,6-0-シクロヘキシリデン-3''-デオキシアプラマ
イシン (M2) の合成

実施例 27-(i) の表題化合物 (M1) の 10.0 g (7.74 mmol) を、実施例 14-(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (M2) の 8.08 g (90%) を得た。

[0367] MS (ESI) m/z : 1188 (M+Na)⁺.

[0368] 実施例 27-(iii) : 2'', 6'' -ジ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' -デオキシアブラマイシン (M3) の合成

実施例 27-(ii) の表題化合物 (M2) の 9.80 g (8.4 mmol) のピリジン 50 ml 溶液及び塩化ベンゾイル 4 ml (3eq.) を用い、実施例 12-(ii) と同様の方法で処理を行い、無色固体として表題化合物 (M3) の 11.2 g (97%) を得た。

[0369] MS (ESI) m/z : 1396 (M+Na)⁺.

[0370] 実施例 27-(iv) : 5, 2'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-3'' -デオキシアブラマイシン (M4) の合成

実施例 27-(iii) の表題化合物 (M3) の 11.0 g (8 mmol) を 80%酢酸水 50 ml に溶解し、80 °C で 30 分間反応させた。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈後に、有機層を NaHCO₃ で中和し、さらに水洗し、濃縮した。次いで、残渣をピリジン 50 ml に溶解し、氷冷下に塩化ベンゾイル 3.7 ml (4eq.) を加え、氷冷下で 35 分間反応させた。反応液に水を加えた後に濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を 5% aq. KHSO₄、5% aq. NaHCO₃、水で順次洗浄し濃縮して、淡黄色固体として表題化合物 (M4) の 11.1 g (99%) を得た。

[0371] MS (ESI) m/z : 1420 (M+Na)⁺.

[0372] 実施例 27-(v) : 5, 2'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5-クロロ-5, 3'' -ジデオキシ-5-エピアブラマイシン (M5) の合成

実施例 27-(iv) の表題化合物 (M4) の 1.00 g (0.71 mmol) を用い、実施例 17-(i) と同様の方法によって処理し、表題化合物 (M5) の 904 mg (90%) を得た。

[0373] MS (ESI) m/z : 1438 (M+Na)⁺.

[0374] 実施例 27-(vi) : 5, 2'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' -テトラキス-

N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 3'' -ジデオキシアプラマイシン (M 6) の合成

実施例 2 7 -(v) の表題化合物 (M 5) の 880 mg (0.62 mmol) を用い、実施例 1 4 -(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (M 6) の 762 mg (89%) を得た。

[0375] MS (ESI) m/z : 1404 (M+Na)⁺.

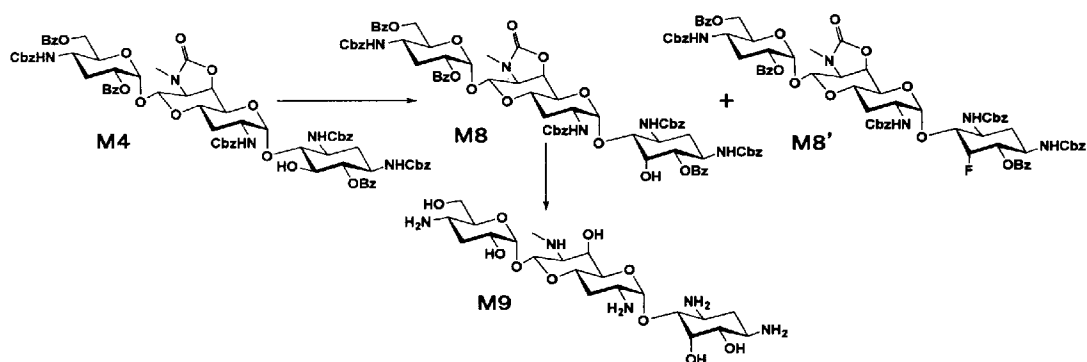
[0376] 実施例 2 7 -(vii) : 5, 3'' -ジデオキシアプラマイシン (M 7) の合成

実施例 2 7 -(vi) の表題化合物 (M 6) の 750 mg (0.54 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に 5 N NaOMe-メタノール溶液 0.2 ml を加え、室温で 2 時間反応させた。反応終了後に 1 N 塩酸で中和し、減圧濃縮した。残渣を 50% 1, 4-ジオキサソーン水 10 ml に溶解し、ここに酢酸 0.5 ml 及びパラジウムブラックを加え、水素雰囲気中で室温で接触還元を 10 時間行った。反応液を NH₄OH で中和し、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を水 5 ml に溶解し 110 °C に加熱し 1 N 水酸化カリウム水溶液 5 ml を加えて 0.5 時間加熱した。反応液に氷冷下で 1 N aq. HCl を加えて中和後、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (M 7) の 121 mg (44%) を得た。

[0377] MS (ESI) m/z : 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.66 (1H, q, H-5ax), 1.98 (1H, q, H-3'' ax), 2.30 (1H, dt, H-3'' eq), 2.68-2.75 (4H, m, H-5eq and 7' -NMe), 5.30 (1H, d, H-1') and 5.69 (1H d, H-1'').

[0378] 実施例 2 8 : 5, 2'' , 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' , 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-3'' -デオキシ-5-エピアプラマイシン (M 8) 、 5, 2'' , 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' , 4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-5, 3'' -ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (M 8') 、 および 3'' -デオキシ-5-エピアプラマイシン (M 9) の合成

[化59]



[0379] 実施例 28-(i) : 5,2'',6'' -トリ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-3'' -デオキシ-5-エピアプラマイシン (M8) 及び 5,2'',6'' -トリ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,3'' -ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (M8') の合成

実施例 27-(iv) の表題化合物 (M4) の 2.01 g (1.43 mmol) を用い、実施例 12-(iii) と同様に方法によって処理して、表題化合物 (M8) の 1.12 g (56%) 及び (M8') の 445 mg (22%) を得た。

[0380] MS (ESI) m/z : (M8), 1420 ($M+Na$)⁺; (M8'), 1422 ($M+Na$)⁺.

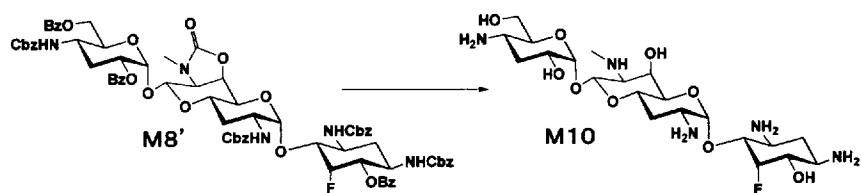
[0381] 実施例 28-(ii) : 3'' -デオキシ-5-エピアプラマイシン (M9) の合成

実施例 28-(i) の表題化合物 (M8) の 410 mg (0.29 mmol) を用い、実施例 27-(vii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (M9) の 78.6 mg (52%) を得た。

[0382] MS (ESI) m/z : 524 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.95 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-3'' ax), 2.27 (1H, dt, J = 4 and 12.5 Hz, H-3'' eq), 4.51 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-5), 5.21 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1') and 5.51 (1H, J = 4 Hz, d, H-1'').

[0383] 実施例 29 : 5,3'' -ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (M10) の合成

[化60]

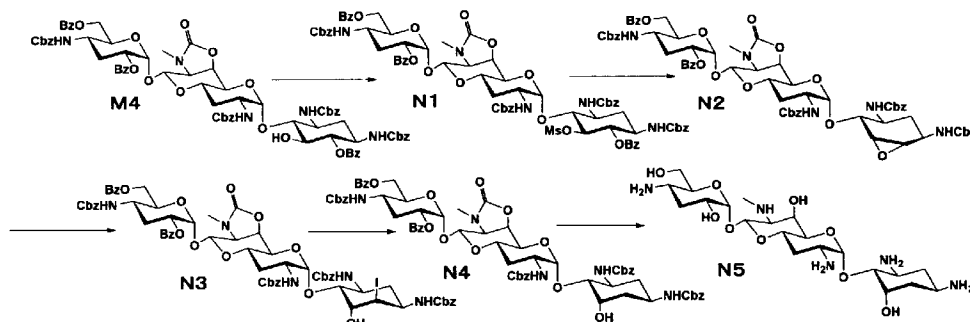


[0384] 実施例28-(i)の表題化合物(M8')の380 mg (0.27 mmol)を用い、実施例27-(vii)と同様の方法によって処理して、表題化合物(M10)の70.5 mg (50%)を得た。

[0385] MS (ESI) m/z : 526 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.95 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-3'' ax), 2.30 (1H, dt, J = 4 and 12.5 Hz, H-3'' eq), 5.28 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1'), 5.35 (1H, br d, J = 5.5 Hz, H-5) and 5.51 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'').

[0386] 実施例30: 5,2'',6''-トリ-O-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-3''-デオキシ-5-O-メシルアプلاميシン(N1)、5,6-アンヒドロ-2'',6''-ジ-O-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプلاميシン(N2)、2'',6''-ジ-O-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-6,3''-ジデオキシ-5,6-ジエピ-6-ヨードアプلاميシン(N3)、2'',6''-ジ-O-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-6,3''-ジデオキシ-5-エピアプلاميシン(N4)、6,3''-ジデオキシ-5-エピアプلاميシン(N5)の合成

[化61]



[0387] 実施例 30-(i) : 5,2'',6'' -トリ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-3'' -デオキシ-5-0-メシルアプلاميシン (N1) の合成

実施例 27-(v) の表題化合物 (M4) の 2.25 g (1.61 mmol) を用い、実施例 14-(i) と同様の方法で処理して、表題化合物 (N1) の 2.31 g (97%) を得た。

[0388] MS (ESI) m/z : 1498 (M+Na)⁺.

[0389] 実施例 30-(ii) : 5,6-アンヒドロ-2'',6'' -ジ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-3'' -デオキシ-5-エピアプلاميシン (N2) の合成

実施例 30-(i) の表題化合物 (N1) の 2.02 g (1.40 mmol) を用い、実施例 14-(ii) と同様の方法で処理して、表題化合物 (N2) の 1.46 g (82%) を得た。

[0390] MS (ESI) m/z : 1298 (M+Na)⁺.

[0391] 実施例 30-(iii) : 2'',6'' -ジ-0-ベンゾイル-1,3,2',4'' -テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-6,3'' -ジデオキシ-5,6-ジエピ-6-ヨードアプلاميシン (N3) の合成

実施例 30-(ii) の表題化合物 (N2) の 1.35 g (1.06 mmol) を用い、実施例 14-(iii) と同様の方法で処理して、表題化合物 (N3) の 1.37 g (92%) を得た。

[0392] MS (ESI) m/z : 1426 (M+Na)⁺.

[0393] 実施例 30 – (iv) : 2'', 6'' –ジ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' –テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニル-6, 3'' –ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (N4) の合成

実施例 30 – (iii) の表題化合物 (N3) の 417 mg (0.29 mmol) を用い、実施例 14 – (iv) と同様の方法で処理して、表題化合物 (N4) の 331 mg (88%) を得た。

[0394] MS (ESI) m/z : 1300 (M+Na)⁺.

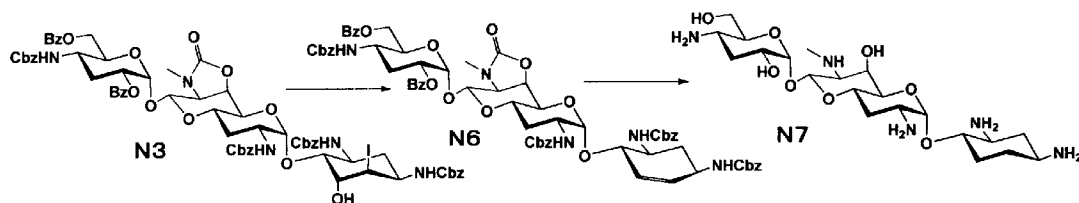
[0395] 実施例 30 – (v) : 6, 3'' –ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (N5) の合成

実施例 30 – (iv) の表題化合物 (N4) の 310 mg (0.24 mmol) を用い、実施例 27 – (vii) と同様の方法で処理して、表題化合物 (N5) の 66.8 mg (55%) を得た。

[0396] MS (ESI) m/z : 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.37 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-6ax), 1.62 (1H, t, J = 12.5 Hz, H-6eq), 1.93 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-3'' ax), 2.33 (1H, dt, J = 4 and 12.5 Hz, H-3'' eq), 4.57 (2H, br s, H-5 and H-6'), 5.24 (1H, d, J = 3 Hz, H-1') and 5.50 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1'').

[0397] 実施例 31 : 2'', 6'' –ジ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' –テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニル-5, 6, 3'' –トリデオキシ-5-エノアプラマイシン (N6)、および 5, 6, 3'' –トリデオキシアプラマイシン (N7) の合成

[化62]



[0398] 実施例 31 – (i) : 2'', 6'' –ジ-0-ベンゾイル-1, 3, 2', 4'' –テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニル-5, 6, 3'' –トリデオキシ-5-エノアプラマイシン (N6) の合成

実施例 30-(iii) の表題化合物 (N3) の 952 mg (0.67 mmol) のピリジン 5 ml 溶液に、 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ で塩化ベンジルスルホニル 200 mg を加え、同温で 1 時間反応させた。次いで、反応液に水 0.5 ml を加えて、 80°C で 2 時間加熱した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えて生じた沈殿をろ取し、これを展開系 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 30 : 1$) によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (N6) の 578 mg (67%) を得た。

[0399] MS (ESI) m/z : 1282 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

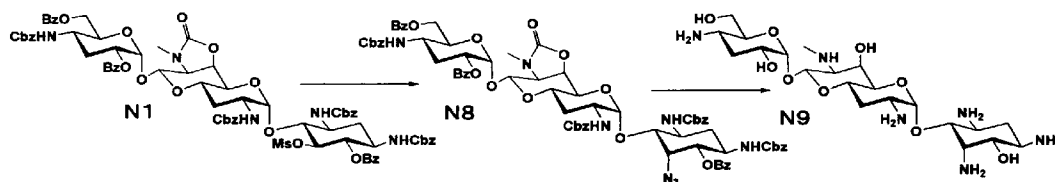
[0400] 実施例 31-(ii) : 5,6,3''-トリデオキシアプラマイシン (N7) の合成

実施例 31-(i) の表題化合物 (N6) の 480 mg (0.27 mmol) を用い、実施例 27-(vii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (N7) の 81.3 mg (61%) を得た。

[0401] MS (ESI) m/z : 492 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H NMR (25% $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$, 500 MHz) : δ 1.60 (1H, q, $J=12.5$ Hz, H-6ax), 1.65 (1H, q, $J=12$ Hz, H-5ax), 1.95 (1H, q, $J=12.5$ Hz, H-3'' ax), 2.20-2.32 (2H, m, H-6eq and H-3'' eq), 2.29 (1H, m, H-6eq), 5.37 (1H, d, $J=3.6$ Hz, H-1') and 5.69 (1H, d, $J=3.9$ Hz, H-1'').

[0402] 実施例 32 : 5-アジド-2'',6''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (N8)、および 5-アミノ-5,3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (N9) の合成

[化63]



[0403] 実施例 32-(i) : 5-アジド-2'',6''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (N8) の合成

実施例 30-(i) の表題化合物 (N1) の 552 mg (0.37mmol) を用い、実施例 16-(i) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (N8) の 375 mg (70%) を得た。

[0404] MS (ESI) m/z : 1445 (M+Na)⁺.

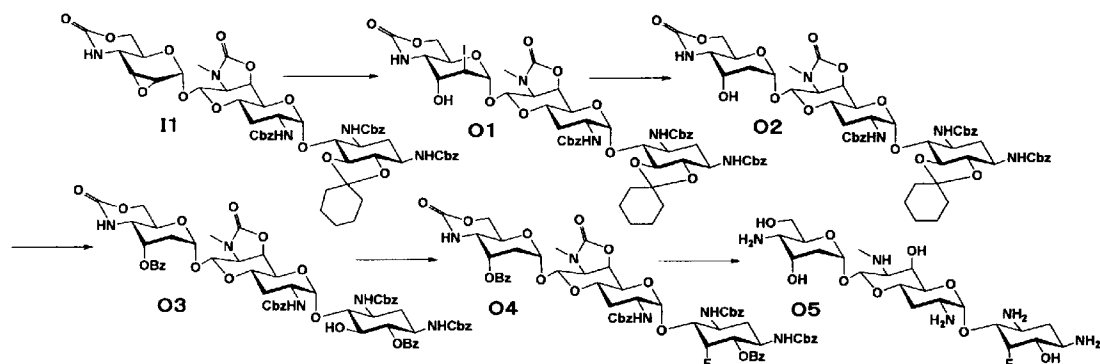
[0405] 実施例 32-(ii) : 5-アミノ-5,3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (N9) の合成

実施例 32-(i) の表題化合物 (N8) の 322 mg (0.23 mmol) を用い、実施例 27-(vii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (N9) の 6.8 mg (55%) を得た。

[0406] MS (ESI) m/z : 523 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.95 (1H, q, J =12.5 Hz, H-3'' ax), 2.30 (1H, dt, J =4 and 12.5 Hz, H-3'' eq), 3.93-4.05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 and -5''), 5.36 (1H, d, J=3.6 Hz, H-1') and 5.73 (1H, d, J=3.9 Hz, H-1'').

[0407] 実施例 33 : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-2''-デオキシ-2'',3''-ジエピ-5,6-0-シクロヘキシリデン-3''-ヨードアプラマイシン (O1)、1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-2''-デオキシ-5,6-0-シクロヘキシリデン-3''-エピアプラマイシン (O2)、6,3''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-2''-デオキシ-3''-エピアプラマイシン (O3)、6,3''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,2''-ジデオキシ-5,3''-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (O4)、および 5,2''-ジデオキシ-5,3''-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (O5) の合成

[化64]



[0408] 実施例 3 3 – (i) : 1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニル-4'' –N, 6'' –0-カルボニル-2'' –デオキシ-2'', 3'' –ジエピ-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' –ヨードアプラマイシン (O 1) の合成

実施例 2 3 – (i) の表題化合物 (I 1) の 5.60 g (5.30 mmol) を用い、実施例 1 4 – (iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (O 1) の 5.70 g (91%) を得た。

[0409] MS (ESI) m/z : 1206 ($M+Na$)⁺.

[0410] 実施例 3 3 – (ii) : 1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニル-4'' –N, 6'' –0-カルボニル-2'' –デオキシ-5, 6-0-シクロヘキシリデン-3'' –エピアプラマイシン (O 2) の合成

実施例 3 3 – (i) の表題化合物 (O 1) の 5.55g (4.70 mmol) を用い、実施例 1 4 – (iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (O 2) の 4.94 g (99%) を得た。

[0411] MS (ESI) m/z : 1080 ($M+Na$)⁺.

[0412] 実施例 3 3 – (iii) : 6, 3'' –ジ-0-ベンゾイル-1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' –N, 6' –0-カルボニル-4'' –N, 6'' –0-カルボニル-2'' –デオキシ-3'' –エピアプラマイシン (O 3) の合成

実施例 3 3 – (ii) の表題化合物 (O 2) の 4.85 g (4.59 mmol) を用い、実施例 2 7 – (iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (O 3) の 5.09 g (94%) を得た。

[0413] MS (ESI) m/z : 1208 (M+Na)⁺.

[0414] 実施例 33-(iv) : 6,3''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,2''-ジデオキシ-5,3''-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (O4) の合成

実施例 33-(iii) の表題化合物 (O3) の 1.00 g (0.84 mmol) を用い、実施例 12-(iii)、(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (O4) の 332 mg (33%) を得た。

[0415] MS (ESI) m/z : 1210 (M+Na)⁺.

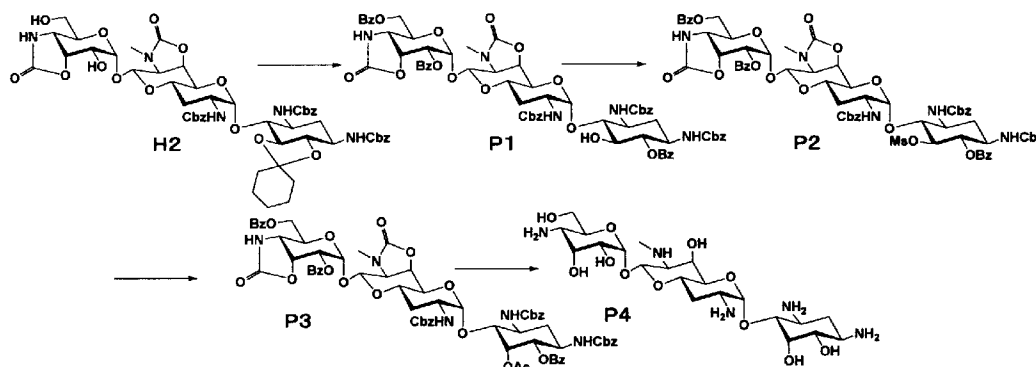
[0416] 実施例 33-(v) : 5,2''-ジデオキシ-5,3''-ジエピ-5-フルオロアプラマイシン (O5) の合成

実施例 33-(iv) の表題化合物 (O4) の 300 mg (0.25 mmol) を用い、実施例 27-(vii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (O5) の 48.5 mg (37%) を得た。

[0417] MS (ESI) m/z : 526 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2.30~2.40 (1H, m, H-2'' ax), 2.37 (1H, dt, H-2'' eq), 4.30 (1H, dd, H-3''), 5.31 (1H, d, H-1'), 5.35 (1H, d, H-5) and 5.60 (1H, d, H-1'').

[0418] 実施例 34 : 6,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,3''-0-カルボニル-3''-エピアプラマイシン (P1)、6,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,3''-0-カルボニル-3''-エピ-5-0-メシルアプラマイシン (P2)、5-0-アセチル-6,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,3''-0-カルボニル-5,3''-ジエピアプラマイシン (P3)、および 5,3''-ジエピアプラマイシン (P4) の合成

[化65]



[0419] 実施例34-(i) : 6,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,3''-0-カルボニル-3''-エピアプラマイシン (P1) の合成

実施例22-(ii) の表題化合物 (H2) の2.60 g (2.41 mmol) を用い、実施例27-(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (P1) の3.02 g (54%)を得た。

[0420] MS (ESI) m/z : 1328 (M+Na)⁺.

[0421] 実施例34-(ii) : 6,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,3''-0-カルボニル-3''-エピ-5-0-メシルアプラマイシン (P2) の合成

実施例34-(i) の表題化合物 (P1) の2.92 g (2.24 mmol) を用い、実施例14-(i) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (P2) の3.05 g (95%)を得た。

[0422] MS (ESI) m/z : 1406 (M+Na)⁺.

[0423] 実施例34-(iii) : 5-0-アセチル-6,2'',6''-トリ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,3''-0-カルボニル-5,3''-ジエピアプラマイシン (P3) の合成

実施例34-(ii) の表題化合物 (P2) の1.47 g (1.06 mmol) のDMF15 mL溶液に酢酸セシウム745 mgを加え90℃で5時間反応させた。反応液に酢酸エチルを加え2回水洗し減圧濃縮した。残渣を展開系(CHCl₃ : MeOH=40:1)による

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (P 3) の 1.07 g (75%)を得た。

[0424] MS (ESI) m/z : 1370 (M+Na)⁺.

[0425] 実施例 3 4 – (iv) : 5, 3'' – ジエピアプラマイシン (P 4) の合成

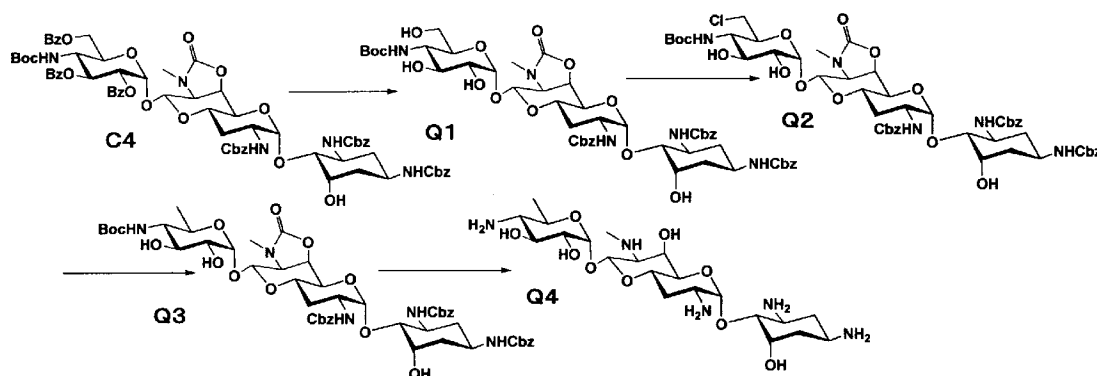
実施例 3 4 – (iii) の表題化合物 (P 3) の 886 mg (0.66 mmol) を用い、実施例 2 7 – (vii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (P 4) の 168 mg (48%)を得た。

[0426] MS (ESI) m/z : 540 (M+1)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.92 (1H, q, H-2'' ax), 4.18 (1H, t, H-3''), 4.48 (1H, t, H-5), 5.32 (1H, d, H-1') and 5.46 (1H, d, H-1'') .

[0427] 実施例 3 5 : 1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' – N-(t-ブトキシカルボニル)-7' – N, 6' – 0-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 1)、1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' – N-(t-ブトキシカルボニル)-7' – N, 6' – 0-カルボニル-6'' – クロル-6, 6'' – ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 2)、1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' – N-(t-ブトキシカルボニル)-7' – N, 6' – 0-カルボニル-6, 6'' – ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 3)、および 6, 6'' – ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 4) の合成

[化66]



[0428] 実施例 3 5 – (i) : 1, 3, 2' – トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' – N-(t

-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 1) の合成

実施例 1 4 -(iv) の表題化合物 (C 4) の 2.01 g (1.5 mmol) の MeOH 20 ml 溶液に 5N NaOMe-メタノール溶液 0.3 ml を加え室温で 2 時間反応させた。反応液に、氷冷下で 1N HCl を加えて中和後、減圧濃縮し、残渣を水洗した。さらにイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して無色固体として表題化合物 (Q 1) の 1.45 g (92%) を得た。

[0429] MS(ESI)m/z : 1074 (M+Na)⁺.

[0430] 実施例 3 5 -(ii) : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-6'' -クロル-6, 6'' -ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 2) の合成

実施例 3 5 -(i) の表題化合物 (Q 1) の 965 mg (0.86 mmol) を用い、実施例 2 6 -(ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (Q 2) の 804 mg (87%) を得た。

[0431] MS (ESI) m/z : 1092 (M+Na)⁺.

[0432] 実施例 3 5 -(iii) : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -0-カルボニル-6, 6'' -ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 3) の合成

実施例 3 5 -(ii) の表題化合物 (Q 2) の 785 mg (0.73 mmol) を用い、実施例 1 4 -(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (Q 3) の 706 mg (93%) を得た。

[0433] MS (ESI) m/z : 1058 (M+Na)⁺.

[0434] 実施例 3 5 -(iv) : 6, 6'' -ジデオキシ-5-エピアプラマイシン (Q 4) の合成

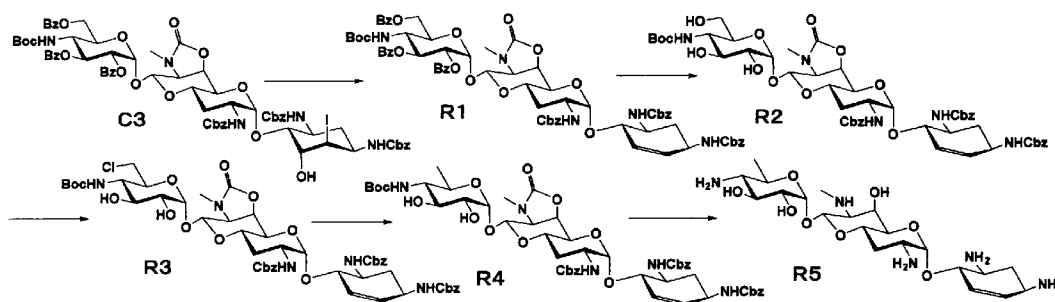
実施例 3 5 -(iii) の表題化合物 (Q 3) の 702 mg (0.68 mmol) を用い、実施例 6 -(iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (Q 4) の 143 mg (41%) を得た。

[0435] MS (ESI) m/z : 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.32 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-6ax), 1.43 (3H, d, H-6''), 1.52 (1H, t, J = 12.5 Hz,

H-6eq), 4.49 (2H, br s, H-5 and H-6'), 5.16 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1') and 5.47 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1'').

[0436] 実施例 3 6 : 2'', 3'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプلاميシン (R 1)、1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプلاميシン (R 2)、1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-6'' -クロル-5-エノ-5,6,6'' -トリデオキシアプلاميシン (R 3)、1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5-エノ-5,6,6'' -トリデオキシアプلاميシン (R 4)、および5-エノ-5,6,6'' -トリデオキシアプلاميシン (R 5) の合成

[化67]



[0437] 実施例 3 6 - (i) : 2'', 3'', 6'' -トリ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(t-ブトキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプلاميシン (R 1) の合成

実施例 1 4 - (iii) の表題化合物 (C 3) の 3.01 g (2.02 mmol) を用い、実施例 3 1 - (i) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (R 1) の 2.24 g (82%) を得た。

[0438] MS (ESI) m/z : 1368 (M+Na)⁺.

[0439] 実施例 3 6 - (ii) : 1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(

t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -O-カルボニル-5, 6-ジデオキシ-5-エノア
プラマイシン (R 2) の合成

実施例 3 6 -(i) の表題化合物 (R 1) の 2.02 g (1.50 mmol) を用い、実施例 2 6 -(i) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (R 2) の 1.51 g (98%) を得た。

[0440] MS (ESI) m/z : 1056 (M+Na) ⁺.

実施例 3 6 -(iii) : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(
t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -O-カルボニル-6'' -クロル-5-エノ-5, 6, 6
'' -トリデオキシアプラマイシン (R 3) の合成

実施例 3 6 -(ii) の表題化合物 (R 2) の 1.40 g (1.36 mmol) を用い、実施例 2 6 -(ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (R 3) の 1.22 g (85%) を得た。

[0442] MS (ESI) m/z : 1074 (M+Na) ⁺.

実施例 3 6 -(iv) : 1, 3, 2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-4'' -N-(
t-ブトキシカルボニル)-7' -N, 6' -O-カルボニル-5-エノ-5, 6, 6'' -トリデオ
キシアプラマイシン (R 4) の合成

実施例 3 6 -(iii) の表題化合物 (R 3) の 1.10 g (1.05 mmol) を用い、実施例 1 4 -(iv) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (R 4) の 976 mg (91%) を得た。

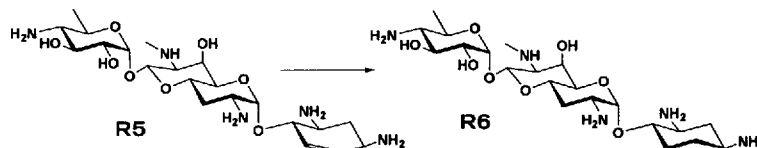
[0444] MS (ESI) m/z : 1040 (M+Na) ⁺.

実施例 3 6 -(v) : 5-エノ-5, 6, 6'' -トリデオキシアプラマイシン (R 5) の
合成

-50℃の液体アンモニア 50 ml に金属ナトリウム 500 mg 及び実施例 3 6 -(iv) の表題化合物 (R 4) の 1.00 g (0.98 mmol) の THF 5 ml 溶液を加え同温で 0.5 時間反応させた。反応液に MeOH を色が消えるまで加え濃縮した。残渣に水 10 ml を加え 110℃ で 0.5 時間加熱した。反応終了後、氷冷下で 1N aq. HCl を加えて中和後、イオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (R 5) の 186 mg (39%) を得た。

[0446] MS (ESI) m/z : 490 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.44 (3H, d, H-6''), 5.25 (1H, d, H-1'), 5.51 (1H, d, H-1'') and 6.03 (2H, s, H-5 and H-6).

[0447] 実施例 37 : 5,6,6''-トリデオキシアプラマイシン (R6) の合成
[化68]

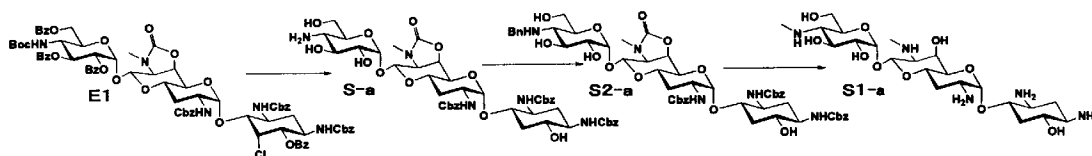


[0448] 実施例 36-(v) の表題化合物 (R5) の 100 mg (0.20 mmol) の 10 ml の水溶液に酸化白金を加え、水素雰囲気中に室温で接触還元を 3 時間行った。その後、反応液をイオン交換クロマトグラフィー (CG50) により精製し、表題化合物 (R6) の 92.1 mg (92%) を得た。

[0449] MS (ESI) m/z : 492 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.46 (3H, d, H-6''), 1.42-1.67 (3H, m, H-2ax, -6ax and -5ax), 2.25 (1H, m, H-6eq), 2.41-2.52 (2H, m, H-3' eq and -5eq), 5.34 (1H, d, H-1') and 5.70 (1H, d, H-1'').

[0450] 実施例 38 : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-デオキシアプラマイシン (S-a)、4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-デオキシアプラマイシン (S2-a)、および 5-デオキシ-4''-N-メチルアプラマイシン (S1-a) の合成

[化69]



[0451] 実施例 38-(i) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5-デオキシアプラマイシン (S-a) の合成

実施例 17-(i) の表題化合物 (E1) の 1.46 g (0.97 mmol) を用い、実施例 14-(iv) 及び実施例 12-(v) と同様の方法で処理して、表題化合物 (S-a) の 939 mg (TFA 塩として 93%) を得た。

[0452] MS (ESI) m/z : 974 (M+Na)⁺.

[0453] 実施例 38-(ii): 4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5-デオキシアプラマイシン (S2-a) の合成

実施例 38-(i) の表題化合物 (S-a) の 221 mg (TFA 塩として 0.21 mmol) を用い、実施例 1-(iv) と同様の方法で処理して、無色固体として表題化合物 (S2-a) の 209 mg (95%) を得た。

[0454] MS (ESI) m/z : 1064 (M+Na)⁺.

[0455] 実施例 38-(iii): 5-デオキシ-4''-N-メチルアプラマイシン (S1-a) の合成

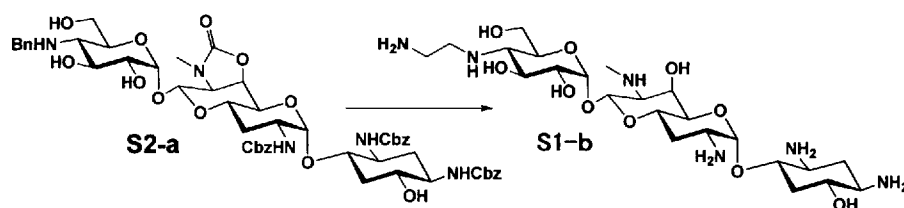
実施例 38-(ii) の表題化合物 (S2-a) の 150 mg (0.15 mmol) を用い、実施例 1-(v) と同様の方法で処理して、表題化合物 (S1-a) 38 mg (47%) を得た。

[0456] MS (ESI) m/z : 538 (M+H)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.65 (1H, q, H-5ax), 2.64-2.79 (7H, m, H-5eq, 7'-NMe and 4''-NMe), 5.29 (1H, d, H-1') and 5.67 (1H, d, H-1'').

[0457] 実施例 39: 4''-N-(2-アミノエチル)-5-デオキシアプラマイシン (S1-b) の合成

[化70]



[0458] 実施例 38-(ii) の表題化合物 (S2-a) の 96 mg (0.09 mmol) と N-Boc-2

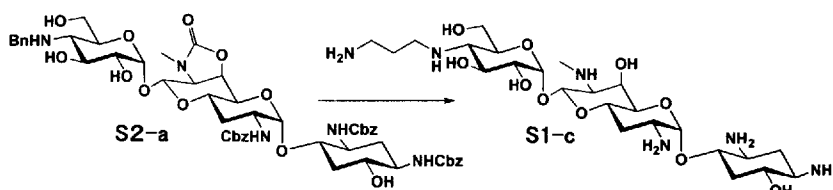
-aminoacetaldehyde 18 mgを用い、実施例3と同様の方法で処理を行って、表題化合物 (S 1-b) の34 mg (72%)を得た。

[0459] MS (ESI) m/z : 567 (M+1)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.66 (1H, q, H-5ax), 2.68-2.78 (4H, m, H-5eq and 7' -NMe), 2.92 (1H, t, H-4''), 3.01-3.13 [5H, m, H-1 and 4'' -NH₂Et (β , α)], 5.30 (1H, d, H-1') and 5.69 (1H, d, H-1'').

[0460] 実施例40 : 4'' -N-(3-アミノプロピル)-5-デオキシアプラマイシン (S 1-c) の合成

[化71]

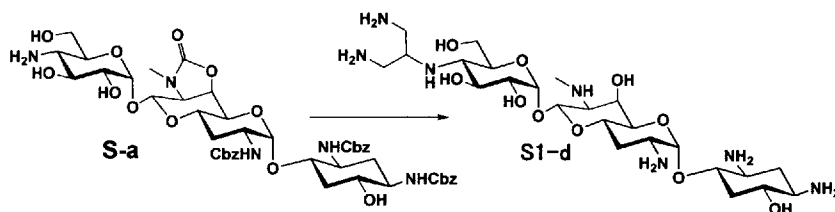


[0461] 実施例38-(i)の表題化合物 (S 2-a) の200 mg (TFA塩として0.2 mmol) と3-[(benzyloxycarbonyl)amino] propionaldehyde 48 mgを用い、実施例1-(v)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S 1-c) の62.5 mg (53%)を得た。

[0462] MS (ESI) m/z : 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.91-2.05 [2H, m, 4'' -NH₂Pr (β) and H-3' ax], 2.65-2.78 (4H, m, H-5eq and 7' -NMe), 2.88 (1H, t, H-4''), 2.94-3.09 [6H, m, H-1, -7' and 4'' -NH₂Pr (α , γ)], 3.63 (1H, dd, H-6), 5.28 (1H, d, H-1') and 5.67 (1H, d, H-1'').

[0463] 実施例41 : 4'' -N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)-5-デオキシアプラマイシン (S 1-d) の合成

[化72]

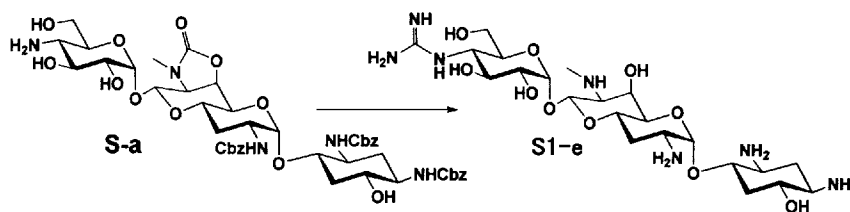


[0464] 実施例38-(i)の表題化合物(S-a) 190 mg (TFA 塩として0.2 mmol) と1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-one 90 mgを用い、実施例1-(v)と同様の方法によって処理して、表題化合物(S1-d)の70.5 mg (59%)を得た。

[0465] MS (ESI) m/z : 596 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1.45 (1H, q, J=12 Hz, H-5ax), 1.75 (1H, q, J=12.5 Hz, H-2ax), 2.01 (1H, q, J=12 Hz, H-3' ax), 2.35 (1H, dt, J=4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.45 (1H, dt, J=4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.67 (1H, t, J=10 Hz, H-4''), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.34 (1H, dd, J=3 and 8.5 Hz, H-7'), 4.55 (1H, t, J=3 Hz, H-6'), 5.13 (1H, d, J=8.5 Hz, H-8'), 5.35 (1H, d, J=3.8 Hz, H-1') and 5.38 (1H, d, J=4 Hz, H-1'').

[0466] 実施例42: 4''-デアミノ-5-デオキシ-4''-グアニジノアプラマイシン (S1-e) の合成

[化73]



[0467] 実施例38-(i)の表題化合物(S-a)の290 mg (TFA 塩として0.3 mmol) とグッドマン試薬310 mgを用い、実施例10と同様の方法で処理を行って、表題化合物(S1-e)の76.2 mg (45%)を得た。

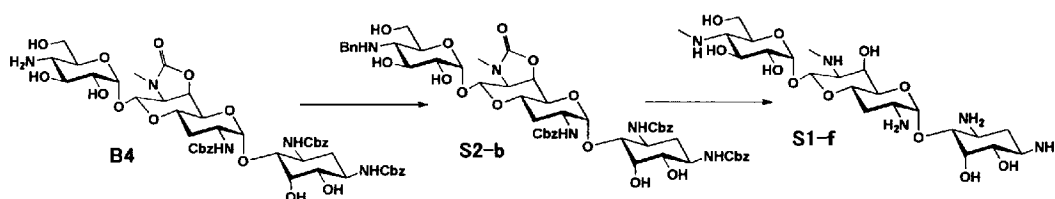
[0468] MS (ESI) m/z : 566 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1.76 (1H, q, H

-5ax), 2.46 (1H, ddd, H-5eq), 5.36 (1H, d, H-1') and 5.45 (1H, d, H-1');

^{13}C NMR ($\text{DCl-D}_2\text{O}$, 125 MHz): δ 157.52 (C=NH).

[0469] 実施例 4 3 : 4'' -N-ベンジル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -O-カルボニル-5-エピアプラマイシン (S 2-b)、および5-エピ-4'' -N-メチルアプラマイシン (S 1-f) の合成

[化74]



[0470] 実施例 4 3 -(i) : 4'' -N-ベンジル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -O-カルボニル-5-エピアプラマイシン (S 2-b) の合成

実施例 1 2 -(v) の表題化合物 (B 4) の2.52 g (TFA 塩として2.3 mmol) を用い、実施例 1 -(iv) と同様の方法で処理を行って、無色固体として表題化合物 (S 2-b) の2.34 g (96%)を得た。

[0471] MS (ESI) m/z : 1080 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

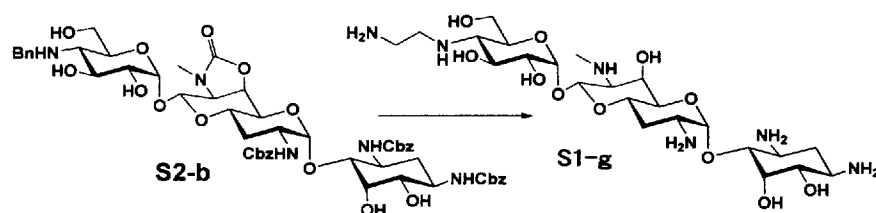
[0472] 実施例 4 3 -(ii) : 5-エピ-4'' -N-メチルアプラマイシン (S 1-f) の合成

実施例 4 3 -(i) の表題化合物 (S 2-b) の320 mg (0.30 mmol) と37% ホルマリン水溶液0.1 mlを用い、実施例 1 -(v) と同様の方法で処理を行って、表題化合物 (S 1-f) の113 mg (72%) を得た。

[0473] MS (ESI) m/z : 554 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (25% $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$, 500 MHz): δ 2.77 (6H, s, 4'' -NMe and 7' -NMe), 4.55 (1H, t, H-5), 5.35 (1H, d, H-1') and 5.68 (1H, d, H-1').

[0474] 実施例 4 4 : 4'' -N-(2-アミノエチル)-5-エピアプラマイシン (S 1-g) の合成

[化75]

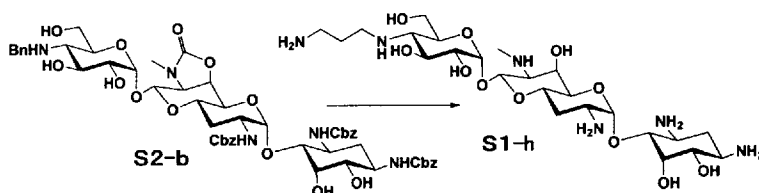


[0475] 実施例43-(i)の表題化合物(S2-b)の342 mg (0.32 mmol)とN-Boc-2-aminoacetaldehyde 52 mgを用い、実施例3と同様の方法で処理を行って、表題化合物(S1-g)の94.5 mg (51%)を得た。

[0476] MS (ESI) m/z : 583 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3.02-3.14 (4H, m, 4''-NH₂Et (β , α)), 4.57 (1H, m, H-5), 5.34 (1H, d, H-1') and 5.70 (1H, d, H-1'').

[0477] 実施例45: 4''-N-(3-アミノプロピル)-5-エピアブラマイシン(S1-h)の合成

[化76]

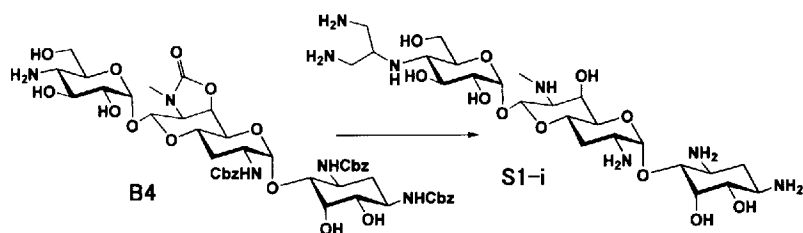


[0478] 実施例43-(i)の表題化合物(S2-b)の333 mg (0.31 mmol)と3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyde 80 mgを用い、実施例1-(v)と同様の方法で処理を行って、表題化合物(S1-h)の87.1 mg (48%)を得た。

[0479] MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.98 [2H, m, 4''-NH₂Pr (β)], 2.92-3.08 (5H, m, H-7' and 4''-NH₂Pr (α , γ)), 4.65 (1H, m, H-5), 5.33 (1H, d, H-1') and 5.66 (1H, d, H-1'').

[0480] 実施例46: 4''-N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)-5-エピアブラマイシン(S1-i)の合成

[化77]

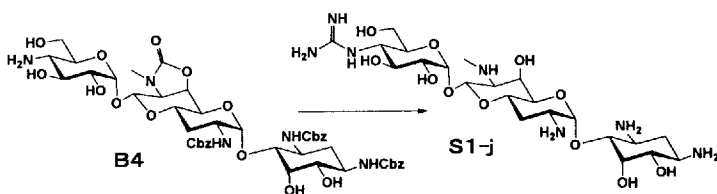


[0481] 実施例 1 2-(v) の表題化合物 (B 4) の 250 mg (TFA 塩として 0.23 mmol) と 1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-one 90 mg を用い、実施例 1-(v) と同様の方法で処理を行って、表題化合物 (S 1-i) の 73.4 mg (54%) を得た。

[0482] MS (ESI) m/z : 596 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.70 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-2ax), 2.03 (1H, q, J = 12 Hz, H-3'' ax), 2.36 (1H, d t, J = 4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.43 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.65 (1H, t, J = 10 Hz, H-4''), 2.73 (3H, s, NCH₃), 3.29 (1H, dd, J = 3 and 8.5 Hz, H-7''), 3.95 (1H, dd, J = 2.5 and 11 Hz, H-4), 4.46 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-5eq), 4.50 (1H, t, J = 3 Hz, H-6'), 5.16 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8') and 5.37 (2H, d, J = 4 Hz, H-1' and H-1'') .

[0483] 実施例 4 7 : 4''-デアミノ-5-エピ-4''-グアニジノアプラマイシン (S 1-j) の合成

[化78]



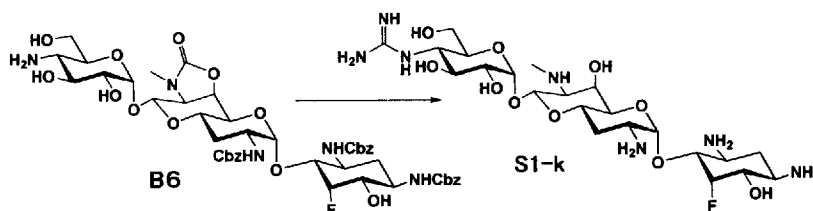
[0484] 実施例 1 2-(v) の表題化合物 (B 4) の 285 mg (TFA 塩として 0.26 mmol) と グッドマン試薬 273 mg を用い、実施例 1 0 と同様の方法で処理して、表題化合物 (S 1-j) の 65.8 mg (43%) を得た。

[0485] MS (ESI) m/z : 550 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.71 (1H,

q, $J = 12.5$ Hz, H-2ax), 2.05 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3' ax), 2.38 (1H, dt, $J = 4.5, 4.5$ and 12 Hz, H-3' eq), 2.46 (1H, dt, $J = 4.5, 4.5$ and 12.5 Hz, H-2eq), 2.75 (3H, s, NCH_3), 3.31 (1H, dd, $J = 3$ and 8.5 Hz, H-7'), 3.52 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 4.47 (1H, slightly br t, $J = \sim 2.5$ Hz, H-5), 4.51 (1H, slightly br t, $J = \sim 3$ Hz, H-6'), 5.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-8'), 5.39 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-1') and 5.45 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

[0486] 実施例 48 : 4''-デアミノ-5-デオキシ-5-エピ-5-フルオロ-4''-グアニジノアプلاميシン (S 1-k) の合成

[化79]



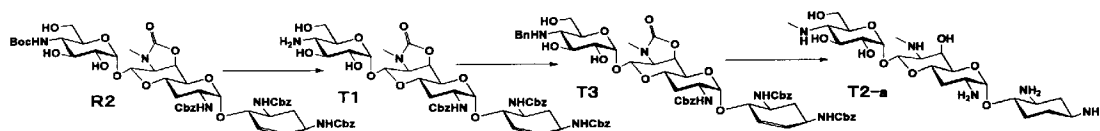
[0487] 実施例 13-(i) の表題化合物 (B 6) の 305 mg (TFA 塩として 0.32 mmol) とグッドマン試薬 280 mg を用い、実施例 10 と同様の方法で処理して、表題化合物 (S 1-k) の 77.1 mg (45%) を得た。

[0488] MS (ESI) m/z : 552 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (TFA salt, 500 MHz, D_2O): δ 1.80 (1H, q, $J = 12.5$ Hz, H-2ax), 2.05 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3' ax), 2.38 (1H, dt, $J = 4.5, 4.5$ and 12 Hz, H-3' eq), 2.51 (1H, dt, $J = 4.5, 4.5$ and 12.5 Hz, H-2eq), 2.74 (3H, s, NCH_3), 3.32 (1H, dd, $J = 2.5$ and 8.5 Hz, H-7'), 3.52 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 4.14 (1H, ddd, $J = \sim 1.5, 11$ and 26 Hz, H-4), 4.52 (1H, slightly br t, $J = \sim 3$ Hz, H-6'), 5.35 (1H, slightly br dt, $J = \sim 2, \sim 2$ and 52 Hz, H-5), 5.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-8') and 5.43~5.57 (2H, H-1' and H-1'').

[0489] 実施例 49 : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプلاميシン (T 1)、4''-N-ベンジ

ル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプラマイシン (T3)、および5,6-ジデオキシ-4''-N-メチルアプラマイシン (T2-a) の合成

[化80]



[0490] 実施例49-(i) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプラマイシン (T1) の合成

実施例36-(ii)の表題化合物(R2)の3.50 g (2.6 mmol)を用い、実施例14-(vi)と同様の方法により表題化合物(T1) 2.58 g (TFA塩として94%)を得た。

[0491] MS (ESI) m/z : 956 (M+Na)⁺.

[0492] 実施例49-(ii) : 4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,6-ジデオキシ-5-エノアプラマイシン (T3) の合成

実施例49-(i)の表題化合物1.46 g (TFA塩として1.3 mmol)を用い実施例1-(iv)と同様の方法で処理して、無色固体として表題化合物(T3)の1.38 g (92%)を得た。

[0493] MS (ESI) m/z : 1046 (M+Na)⁺.

[0494] 実施例49-(iii) : 5,6-ジデオキシ-4''-N-メチルアプラマイシン (T2-a) の合成

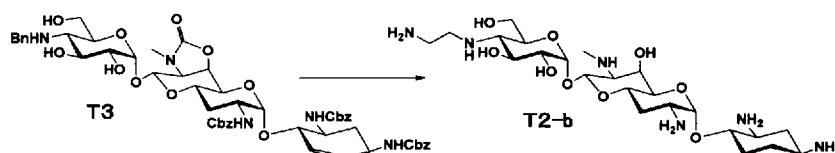
実施例49-(ii)の表題化合物(T3)の310 mg (0.30 mmol)と37%ホルマリン水溶液0.1 mlを用い、実施例1-(v)と同様の方法で処理して、表題化合物(T2-a)の97.3 mg (62%)を得た。

[0495] MS (ESI) m/z : 522 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.42-1.67 (3H, m, H-2ax, -6ax and -5ax), 2.25 (1H, m, H-6eq), 2.41-2.52 (2H, m, H-3' eq and -5eq), 2.75 (6H, s, 4''-NMe and 7'-NMe), 5.32 (1H, d, H-

1') and 5.71 (1H, d, H-1'').

[0496] 実施例 50 : 4'' -N-(2-アミノエチル)- 5,6-ジデオキシアプラマイシン (T 2-b) の合成

[化81]



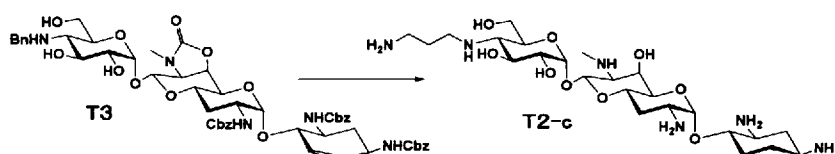
[0497] 実施例 49-(ii) の表題化合物 (T 3) の300 mg (0.29 mmol) とN-Boc-2-aminoacetaldehyde 50 mgを用い、実施例 3と同様の方法によって処理して、表題化合物 (T 2-b) の96.5 mg (61%) を得た。

[0498] MS (ESI) m/z : 551 (M+1)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.43-1.67 (3H, m, H-2ax, -6ax and -5ax), 2.25 (1H, m, H-6eq), 2.39-2.51 (2H, m, H-3' eq and -5eq), 3.02-3.14 [4H, m, 4'' -NH₂Et (α , β)], 5.32 (1H, d, H-1') and 5.70 (1H, d, H-1'').

[0499] 実施例 51 : 4'' -N-(3-アミノプロピル)- 5,6-ジデオキシアプラマイシン (T 2-c) の合成

[化82]



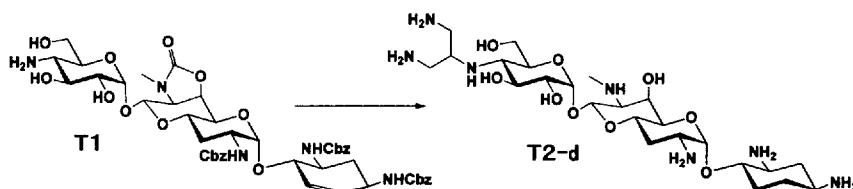
[0500] 実施例 49-(ii) の表題化合物 (T 3) の303 mg (0.29 mmol) と3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyde 80 mgを用い、実施例 1-(v)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (T 2-c) の88.2 mg (54%) を得た。

[0501] MS (ESI) m/z : 565 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.43-1.67 (3H, m, H-2ax, -6ax and -5ax), 2.25 (1H, m, H-6eq), 2.39-2.50 (2H, m, H-3' eq and H-5eq), 2.92-3.08 [5H, m, H-7' and 4'' -NH₂Pr (α , γ)], 5

.31 (1H, d, H-1') and 5.70 (1H, d, H-1").

[0502] 実施例 5 2 : 4'' -N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)- 5,6-ジデオキシアプラマイシン (T 2-d) の合成

[化83]

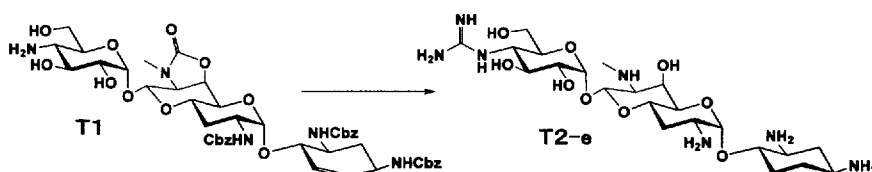


[0503] 実施例 4 9 -(i) の表題化合物 (T 3) の301 mg (TFA 塩として0.29 mmol) と1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-one 100 mgを用い、実施例 1 -(v) と同様の方法によって処理し、表題化合物 (T 2-d) の76.4 mg (47%) を得た。

[0504] MS (ESI) m/z : 580 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.33 (1H, slightly br dq, $J = \sim 3.5, \sim 12, \sim 12$ and ~ 12 Hz, H-5ax), 1.52 (1H, dq, $J = 3, 13, 13$ and 13 Hz, H-6ax), 1.72 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-2ax), 2.00 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3' ax), 2.15 (1H, m, H-6eq), 2.34 (1H, dt, $J = 4, 4$ and 12 Hz, H-3' eq), 2.42 (2H, m, H-2eq and H-5eq), 2.67 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.34 (1H, dd, $J = 3$ and 8.5 Hz, H-7'), 4.54 (1H, t, $J = 3$ Hz, H-6'), 5.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-8'), 5.34 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1') and 5.38 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

[0505] 実施例 5 3 : 4'' -デアミノ-5,6-ジデオキシ-4'' -グアニジノアプラマイシン (T 2-e) の合成

[化84]

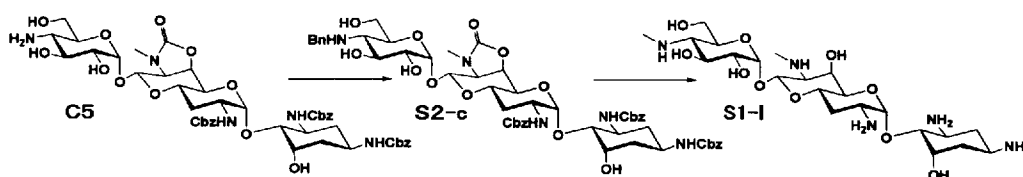


[0506] 実施例 4 9 -(i) の表題化合物 (T 3) の275 mg (TFA 塩として0.26 mmol

) とグッドマン試薬270 mgを用い、実施例10と同様の方法によって処理して、表題化合物 (T 2-e) の61.3 mg (43%) を得た。

[0507] MS (ESI) m/z : 550 ($M+1$)⁺.

[0508] 実施例54 : 4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (S 2-c)、および6-デオキシ-5-エピ-4''-N-メチルアプラマイシン (S 1-I) の合成
[化85]



[0509] 実施例54-(i) : 4''-N-ベンジル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (S 2-c) の合成

実施例14-(iv) の表題化合物 (C 5) の1.78 g (TFA 塩として1.7 mmol) を用い、実施例1-(iv) と同様の方法によって処理して、無色固体として表題化合物 (S 2-c) の1.63 g (92%) を得た。

[0510] MS (ESI) m/z : 1064 ($M+Na$)⁺.

[0511] 実施例54-(ii) : 6-デオキシ-5-エピ-4''-N-メチルアプラマイシン (S 1-I) の合成

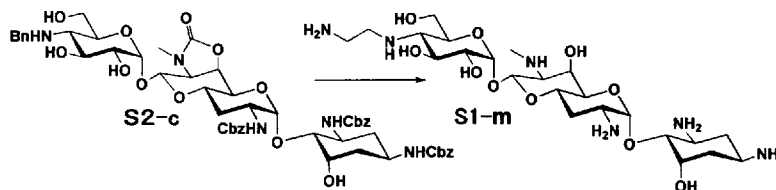
実施例54-(i) の表題化合物 (S 2-c) の300 mg (0.29 mmol) と37%ホルマリン水溶液0.1 mlを用い、実施例1-(v) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S 1-I) の105 mg (67%) を得た。

[0512] MS (ESI) m/z : 538 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.72 (1H, d dd, H-6ax), 2.35-2.43 (2H, m, H-2eq and H-6eq), 2.75 (6H, s, 4''-NMe and 7'-NMe), 4.67 (1H, m, H-5), 5.34 (1H, d, H-1') and 5.70 (1H, d, H-1'').

[0513] 実施例55 : 6-デオキシ-4''-N-(2-アミノエチル)-5-エピアプラマイシン (

S 1-m) の合成

[化86]

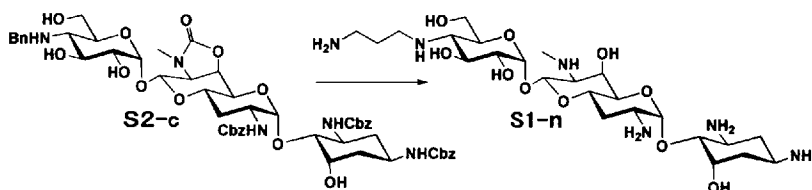


[0514] 実施例 5 4 -(i) の表題化合物 (S 2-c) の302 mg (0.29 mmol) とN-Boc-2-aminoacetaldehyde 52 mgを用い、実施例 3 と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S 1-m) の87.0 mg (53%) を得た。

[0515] MS (ESI) m/z : 566 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.70 (1H, d dd, H-6ax), 2.32-2.41 (2H, m, H-2eq and 6eq), 3.02-3.14 [4H, m, 4''-N H₂Et(α , β)], 4.62-4.68 (2H, m, H-6' and H-5), 5.24 (1H, d, H-8'), 5.32 (1H, d, H-1'), 5.68 (1H, d, H-1'').

[0516] 実施例 5 6 : 6-デオキシ- 4''-N-(3-アミノプロピル)-5-エピアプラマイシン (S 1-n) の合成

[化87]

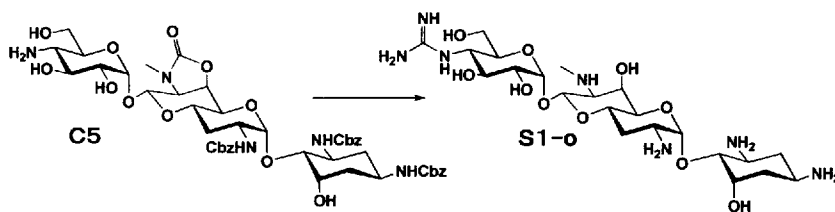


[0517] 実施例 5 4 -(i) の表題化合物 (S 2-c) の303 mg (0.29 mmol) と3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyde 83 mgを用い、実施例 1 -(v) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S 1-n) の79.1 mg (47%) を得た。

[0518] MS (ESI) m/z : 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.68 (1H, d dd, H-6ax), 1.92-1.98 (2H, m, 4''-NH₂Pr(β)), 2.31-2.40 (2H, m, H-2eq and -6eq), 2.92-3.08 (5H, m, H-7' and 4''-NH₂Pr(α , γ)), 4.65 (1H, m, H-5), 5.30 (1H, d, H-1') and 5.66 (1H, d, H-1'').

[0519] 実施例 57 : 4''-デアミノ-6-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノアプラマイシン (S1-o) の合成

[化88]

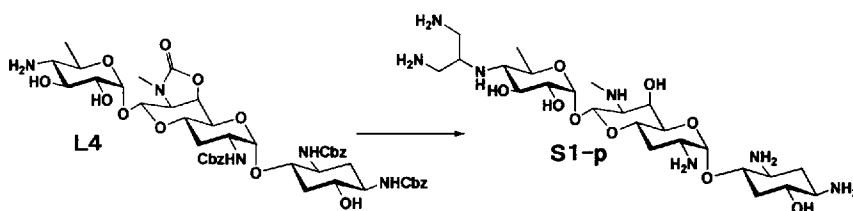


[0520] 実施例 14-(vi) の表題化合物 (C5) の285 mg (TFA 塩として0.26 mmol) とグッドマン試薬273 mgを用い、実施例 10と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S1-o) の67.5 mg (46%) を得た。

[0521] MS (ESI) m/z : 566 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.74 (1H, d dd, H-6ax), 2.36-2.42 (2H, m, H-2eq and -6eq), 4.68 (1H, m, H-5), 5.35 (1H, d, H-1') and 5.75 (1H, d, H-1''); ¹³C NMR (25% ND₃-D₂O, 125 MHz) : δ 158.3 (C=NH).

[0522] 実施例 58 : 4''-N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)-5,6''-ジデオキシアプラマイシン (S1-p) の合成

[化89]



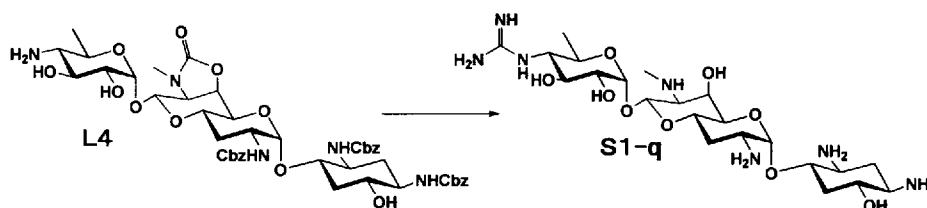
[0523] 実施例 26-(iv) の表題化合物 (L4) の83.9 mg (TFA 塩として0.081 mmol) と1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-one 57 mgを用い、実施例 1-(v) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S1-p) の18.1 mg (39%) を得た。

[0524] MS (ESI) m/z : 580 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz) : δ 1.22 (3H, d, J =6 Hz, CH₃-6''), 1.45 (1H, q, J =12 Hz, H-5ax), 1.75 (1H, q, J =12.5 Hz,

z, H-2ax), 2.00 (1H, q, J =12 Hz, H-3' ax), 2.38 (1H, t, J =10 Hz, H-4''), 2.45 (1H, dt, J =4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.67 (1H, dt, J =4.5, 4.5 and 12 Hz, H-5eq), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.34 (1H, dd, J =2.5 and 8.5 Hz, H-7'), 4.55 (1H, t, J =2.5 Hz, H-6'), 5.13 (1H, d, J =8.5 Hz, H-8'), 5.32 (1H, d, J =4 Hz, H-1'') and 5.35 (1H, d, J =3.8 Hz, H-1').

[0525] 実施例 59 : 4''-デアミノ-5,6''-ジデオキシ-4''-グアニジノアプラマイシン (S1-q) の合成

[化90]

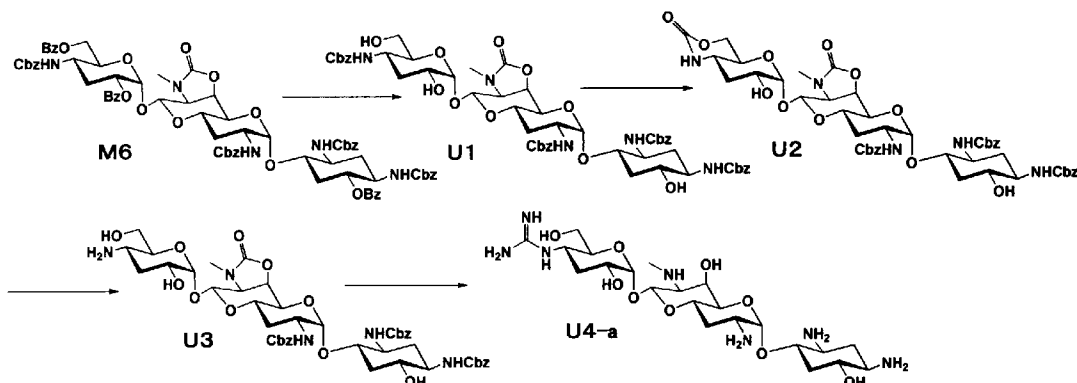


[0526] 実施例 26-(iv) の表題化合物 (L4) の100 mg (TFA 塩として0.095 mmol) とグッドマン試薬81.8 mgを用い、実施例 10と同様の方法によって処理して、表題化合物 (S1-q) の12.2 mg (23%) を得た。

[0527] MS (ESI) m/z : 550 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1.21 (3H, d, H-6''), 1.78 (1H, q, H-5ax), 2.45 (1H, ddd, H-5eq), 5.35 (1H, d, H-1') and 5.38 (1H, d, H-1''); ¹³C NMR (DCl-D₂O, 125 MHz) : δ 157.41 (C=NH).

[0528] 実施例 60 : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (U1)、1,3,2'-トリ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-4''-N,6''-O-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (U2)、1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-O-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (U3)、および4''-デアミノ-5,3''-ジデオキシ-4''-グアニジノアプラマイシン (U4-a) の合成

[化91]



[0529] 実施例 60-(i) : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (U1) の合成

実施例 27-(vii) の表題化合物 (M6) の1.45 g (1.05mmol) を用い、実施例 14-(v) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (U1) の1.09 g (97%) を得た。

[0530] MS (ESI) m/z : 1092 (M+Na)⁺.

[0531] 実施例 60-(ii) : 1,3,2'-トリ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (U2) の合成

実施例 60-(i) の表題化合物 (U1) の1.00 g (0.94 mmol) 及びNaH 45 mgを用い、実施例 1-(ii)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (U2) の866 mg (96%) を得た。

[0532] MS (ESI) m/z : 984 (M+Na)⁺.

[0533] 実施例 60-(iii) : 1,3,2'-トリ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシアプラマイシン (U3) の合成

実施例 60-(ii) の表題化合物 (U2) の801mg (0.83 mmol) を用い、実施例 1-(iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (U3) の713 mg (92%)を得た。

[0534] MS (ESI) m/z : 958 (M+Na)⁺.

[0535] 実施例 60-(iv) : 4''-デアミノ-5,3''-ジデオキシ-4''-グアニジノアプラ

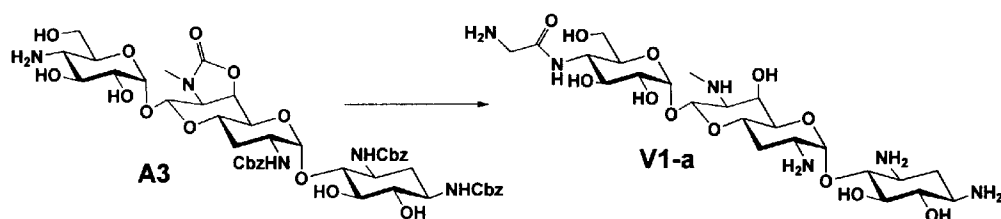
マイシン (U 4-a) の合成

実施例 60-(iii) の表題化合物 (U 3) の 735mg (TFA 塩として 0.70 mmol) とグッドマン試薬 550 mg を用い、実施例 10 と同様の方法によって処理して表題化合物 (U 4-a) の 174 mg (45%) を得た。

[0536] MS (ESI) m/z : 550 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.46 (1H, q, J = 12 Hz, H-5ax), 1.73 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-2ax), 1.84 (1H, q, J = 12 Hz, H-3'' ax), 2.00 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.15 (1H, dt, J = 4, 4 and 12 Hz, H-3'' eq), 2.36 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.46 (1H, dt, J = 4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.67 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12 Hz, H-5eq), 2.77 (3H, s, NCH₃), 3.32 (1H, dd, J = 3 and 8.5 Hz, H-7'), 4.52 (1H, slightly br t, J = ~2.5 Hz, H-6'), 5.22 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.33 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'') and 5.35 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-1').

[0537] 実施例 61 : 4''-N-グリシルアラマイシン (V 1-a) の合成

[化92]



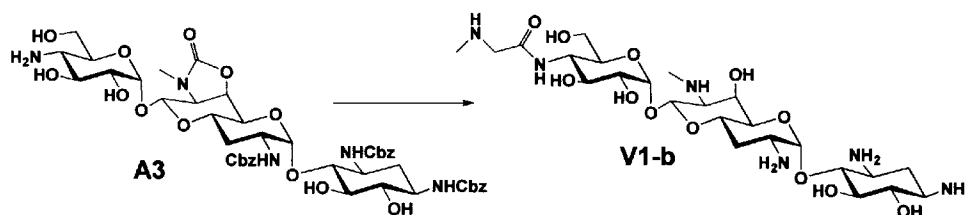
[0538] 式 (A 3) で表される化合物の 300 mg (0.31 mmol) を DMF 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.16 ml 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル 122 mg を加え室温で 8 時間反応させた。反応終了後、減圧濃縮して 1-ブタノールに溶解し水で洗浄した。有機層を減圧濃縮後、実施例 10 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-a) の 131 mg (71%) を得た。

[0539] MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.58 (1H, q, H-2ax), 2.03 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.34 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt, H-2eq), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.62 (2H, s, CH₂(グリシル)), 5.

28 (1H, d, H-8'), 5.50 (1H, d, H-1') and 5.75 (1H, d, H-1'').

[0540] 実施例 6 2 : 4'' - N - サルコシル アプラマイシン (V 1 - b) の合成

[化93]

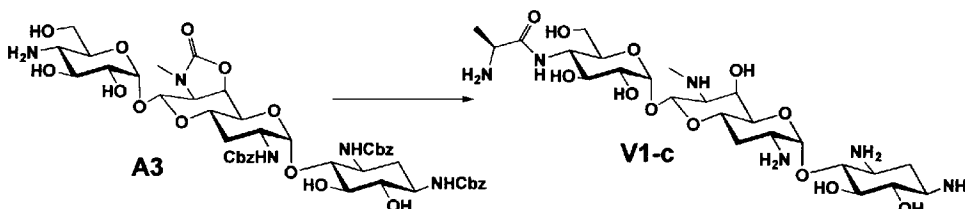


[0541] 式 (A 3) で表される化合物の300 mg (0.31 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル122 mg を用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1 - b) の125 mg (66%) を得た。

[0542] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.58 (1H, q, H-2ax), 2.05 (1H, q, H-3' ax), 2.33 (1H, dt, H-3' eq), 2.51 (1H, dt, J =4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.75 (3H, s, 7' -NCH₃), 2.65 (3H, s, NCH₃(サルコシル)), 3.60 及び3.64 (各1H, 各d, CH₂(サルコシル)), 5.29 (1H, d, H-8'), 5.52 (1H, d, H-1') and 5.76 (1H, d, H-1'').

[0543] 実施例 6 3 : 4'' - N - (L - アラニル) アプラマイシン (V 1 - c) の合成

[化94]

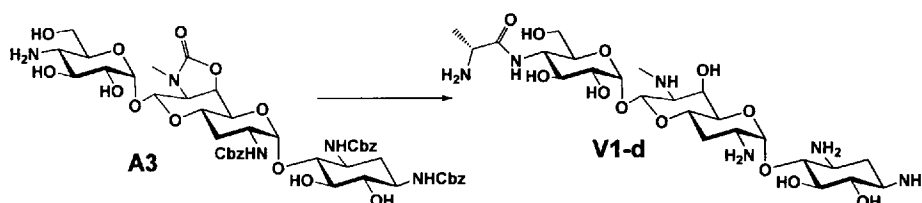


[0544] 式 (A 3) で表される化合物の300 mg (0.31 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル125 mg を用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1 - c) の121 mg (64%) を得た。

[0545] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.58 (1H, q,

H-2ax), 1.65 (3H, d, C-CH₃(アラニル)), 2.04 (1H, q, H-3' ax), 2.35 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt, H-2eq), 2.76 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.83-3.89 (1H, m, CH(アラニル)), 5.27 (1H, d, H-8'), 5.50 (1H, d, H-1') and 5.75 (1H, d, H-1'').

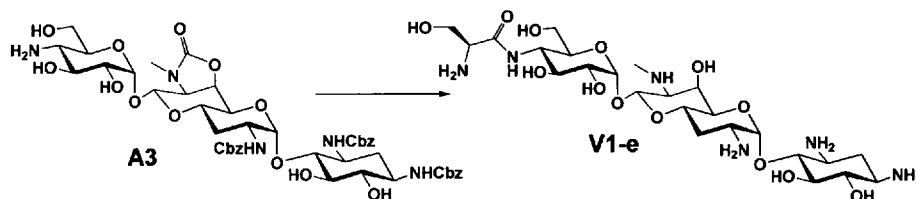
[0546] 実施例 6 4 : 4'' - N - (D - アラニル) アプラマイシン (V 1 - d) の合成
[化95]



[0547] 式 (A 3) で表される化合物の300 mg (0.31 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル125 mg を用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1 - d) の115 mg (61%) を得た。

[0548] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.58 (1H, q, H-2ax), 1.65 (3H, d, Me(アラニル)), 2.04 (1H, q, H-3' ax), 2.35 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt, H-2eq), 2.76 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.83-3.89 (1H, m, CH(アラニル)), 5.27 (1H, d, H-8'), 5.50 (1H, d, H-1') and 5.75 (1H, d, H-1'').

[0549] 実施例 6 5 : 4'' - N - (L - セリル) アプラマイシン (V 1 - e) の合成
[化96]

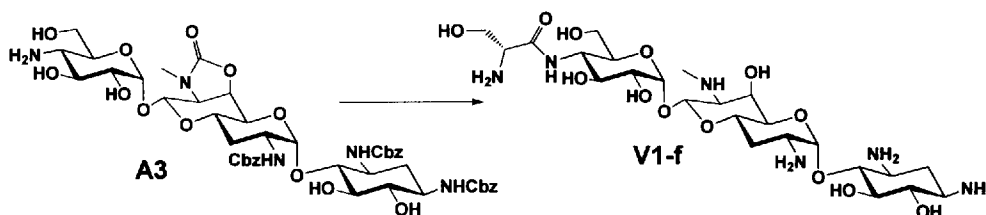


[0550] 式 (A 3) で表される化合物の300 mg (0.31 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル138 mg を

用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-e) の 128 mg (66%) を得た。

[0551] MS (ESI) m/z : 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.58 (1H, q, H-2ax), 2.03 (1H, q, H-3' ax), 2.35 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt, H-2eq), 2.75 (3H, s, 7' -NCH₃), 4.13-4.20 (2H, m, CH₂(セリル)), 4.30 (1H, t, CH(セリル)), 5.28 (1H, d, H-8'), 5.50 (1H, d, H-1') and 5.76 (1H, d, H-1'').

[0552] 実施例 6 6 : 4'' -N-(D-セリル) アプラマイシン (V 1-f) の合成
[化97]

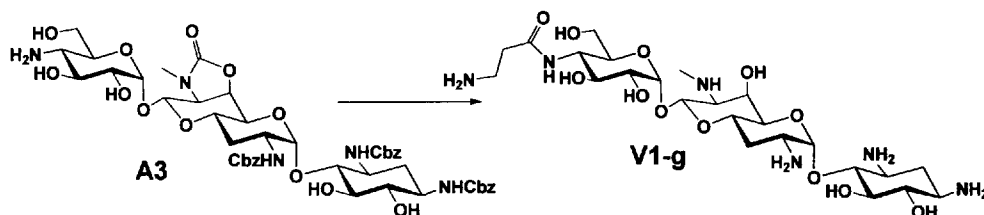


[0553] 式 (A 3) で表される化合物の 300 mg (0.31 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-セリンの N-ヒドロキシスクシミドエステル 138 mg を用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-f) の 122 mg (63%) を得た。

[0554] MS (ESI) m/z : 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.57 (1H, q, H-2ax), 2.03 (1H, q, H-3' ax), 2.34 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt, H-2eq), 2.76 (3H, s, 7' -NCH₃), 4.13-4.20 (2H, m, CH₂(セリル)), 4.30 (1H, t, CH(セリル)), 5.28 (1H, d, H-8'), 5.50 (1H, d, H-1') and 5.76 (1H, d, H-1'').

[0555] 実施例 6 7 : 4'' -N-(β -アラニル) アプラマイシン (V 1-g) の合成

[化98]

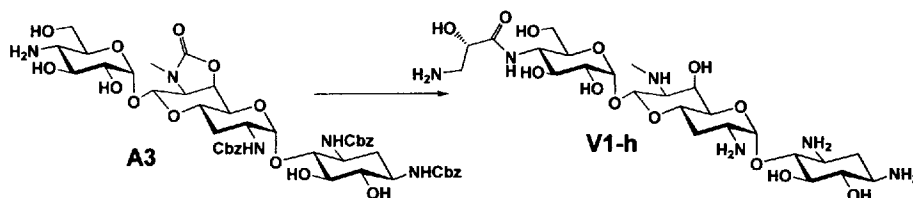


[0556] 式 (A 3) で表される化合物の300 mg (0.31 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル125 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-g) の120 mg (63%) を得た。

[0557] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.58 (1H, q, H-2ax), 2.03 (1H, q, H-3' ax), 2.35 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt, H-2eq), 2.65 (2H, t, CH₂(β-アラニル)), 2.75 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.17 (2H, t, CH₂(β-アラニル)), 5.28 (1H, d, H-8'), 5.50 (1H, d, H-1') and 5.75 (1H, d, H-1'').

[0558] 実施例68: 4'' -N-(L-イソセリル) アプラマイシン (V 1-h) の合成

[化99]

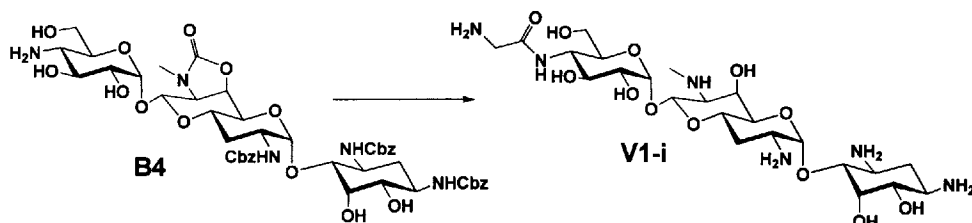


[0559] 式 (A 3) で表される化合物の300 mg (0.31 mmol)及びN-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)-L-イソセリリンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル158 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-h) の105 mg (54%) を得た。

[0560] MS (ESI) m/z : 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.57 (1H, q, H-2ax), 2.03 (1H, q, H-3' ax), 2.35 (1H, dt, H-3' eq), 2.50 (1H, dt,

H-2eq), 2.75 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.20 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 3.33 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 4.55 (1H, t, CH(イソセリル)), 5.27 (1H, d, H-8'), 5.52 (1H, d, H-1') and 5.76 (1H, d, H-1'').

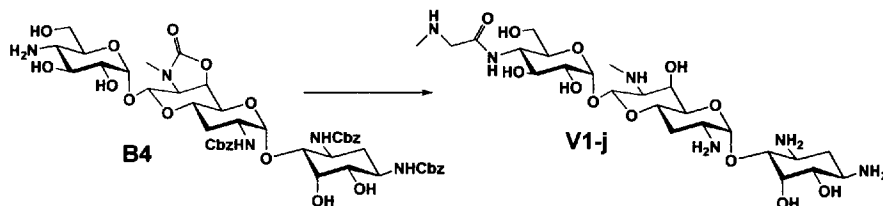
[0561] 実施例 69 : 5-エピ-4'' -N-グリシルアプラマイシン (V 1-i) の合成
[化100]



[0562] 式 (B 4) で表される化合物の200 mg (0.20 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル88.2 mgを用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-i) の76.1 mg (64%) を得た。

[0563] MS (ESI) m/z : 597 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.35 (1H, q, H-2ax), 1.99 (1H, q, H-3' ax), 2.25 (1H, dt, H-3' eq), 2.34 (1H, dt, H-2eq), 2.64 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.63 (2H, s, CH₂(グリシル)), 4.53 (1H, t, H-5), 5.18 (1H, H-8'), 5.25 (1H, d, H-1') and 5.67 (1H, d, H-1'').

[0564] 実施例 70 : 5-エピ-4'' -N-サルコシルアプラマイシン (V 1-j) の合成
[化101]



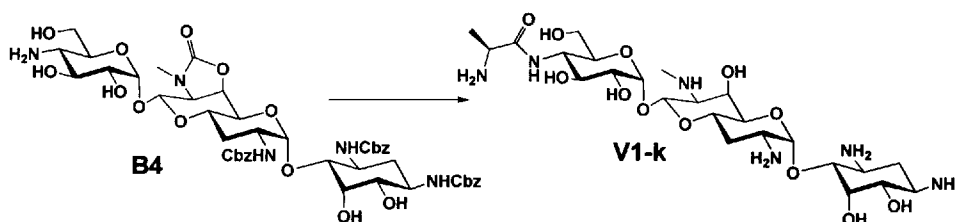
[0565] 式 (B 4) で表される化合物の200 mg (0.20 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル95.2 mgを

用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-j) の 81.5 mg (65%) を得た。

[0566] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.40 (1H, q, H-2ax), 2.04 (1H, q, H-3' ax), 2.30 (1H, dt, H-3' eq), 2.43 (1H, dt, H-2eq), 2.64 (3H, s, 7' -NCH₃), 2.70 (3H, s, NCH₃(サルコシル)), 3.57 及び 3.62 (各 1H, 各 d, CH₂(サルコシル)), 4.56 (1H, t, H-5), 5.22 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.32 (1H, d, H-1') and 5.69 (1H, d, H-1'').

[0567] 実施例 7 1 : 4'' - N - (L - アラニル) - 5 - エピアプラマイシン (V 1-k) の合成

[化102]

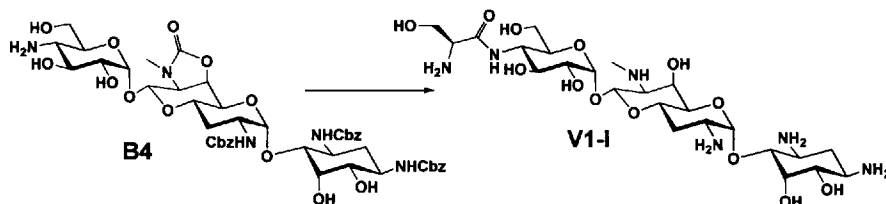


[0568] 式 (B 4) で表される化合物の 200 mg (0.20 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル 96.3 mg を用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-k) の 21 mg (64%) を得た。

[0569] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.39 (1H, q, H-2ax), 1.65 (3H, d, CH₃(アラニル)), 2.03 (1H, q, H-3' ax), 2.31 (1H, dt, H-3' eq), 2.43 (1H, dt, H-2eq), 2.65 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.85-3.90 (1H, m, CH(アラニル)), 4.53 (1H, t, H-5), 5.21 (1H, d, H-8'), 5.31 (1H, d, H-1') and 5.67 (1H, d, H-1'').

[0570] 実施例 7 2 : 5 - エピ-4'' - N - (L - セリル) アプラマイシン (V 1-l) の合成

[化103]

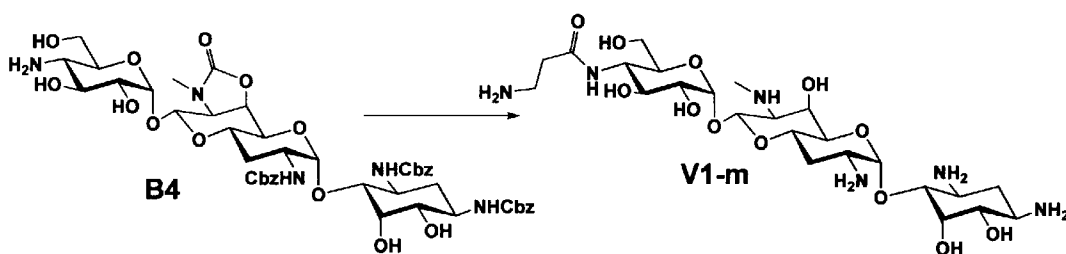


[0571] 式 (B 4) で表される化合物の200 mg (0.31 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル92.0 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-l) の83.4 mg (65%) を得た。

[0572] MS (ESI) m/z : 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.39 (1H, q, H-2ax), 2.03 (1H, q, H-3' ax), 2.31 (1H, dt, H-3' eq), 2.43 (1H, dt, H-2eq), 2.65 (3H, s, 7' -NCH₃), 4.13-4.20 (2H, m, CH₂(セリル)), 4.30 (1H, t, CH(セリル)), 4.55 (1H, t, H-5), 5.21 (1H, d, H-8'), 5.30 (1H, d, H-1') and 5.68 (1H, d, H-1'').

[0573] 実施例73: 4''-N-(β -アラニル)-5-エピアプラマイシン (V 1-m) の合成

[化104]



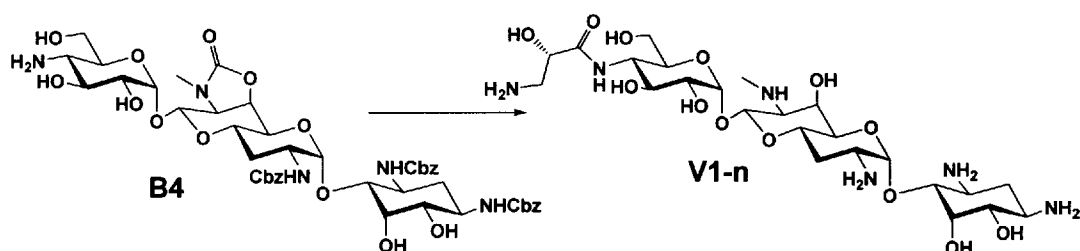
[0574] 式 (B 4) で表される化合物の200 mg (0.20 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)- β -アラニンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル95.5 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-m) の79.6 mg (65%) を得た。

[0575] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.35 (1H, q,

H-2ax), 1.99 (1H, q, H-3' ax), 2.25 (1H, dt, H-3' eq), 2.38 (1H, dt, H-2eq), 2.64 (3H, s, 7' -NCH₃), 2.67 (2H, t, CH₂(β-アラニル)), 3.15 (2H, t, CH₂(β-アラニル)), 5.16 (1H, d, H-8'), 4.50 (1H, t, H-5), 5.25 (1H, d, H-1') and 5.63 (1H, d, H-1'').

[0576] 実施例 7 4 : 5-エピ-4''-N-(L-イソセリル) アプラマイシン (V 1-n) の合成

[化105]

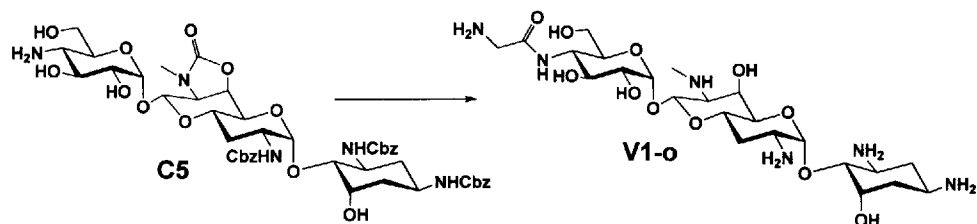


[0577] 式 (B 4) で表される化合物の200 mg (0.20 mmol)及びN-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)-L-イソセリンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル105 mgを用い、実施例 6 1 と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-n) の77.5 mg (62%) を得た。

[0578] MS (ESI) m/z : 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.34 (1H, q, H-2ax), 1.98 (1H, q, H-3' ax), 2.24 (1H, dt, H-3' eq), 2.37 (1H, dt, H-2eq), 2.61 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.08 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 3.33 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 4.43 (1H, t, CH(イソセリル)), 4.51 (1H, t, H-5), 5.15 (1H, d, H-8'), 5.24 (1H, d, H-1') and 5.65 (1H, d, H-1'').

[0579] 実施例 7 5 : 6-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシルアプラマイシン (V 1-o) の合成

[化106]

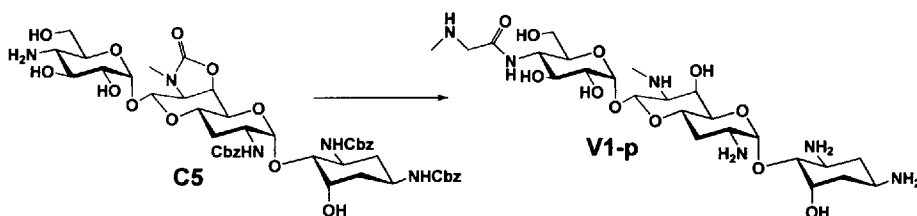


[0580] 式 (C 5) で表される化合物の170 mg (0.18 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル79.4 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-o) の77.5 mg (74%) を得た。

[0581] MS (ESI) m/z : 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.48 (1H, q, H-2ax), 1.72 (1H, q, H-6ax), 2.07 (1H, q, H-3' ax), 2.37 (1H, dt, H-3' eq), 2.40 (1H, dt, H-6eq), 2.48 (1H, dt, H-2eq), 2.63 (3H, s, 7' - NCH₃), 3.72 (2H, s, CH₂(グリシル)), 4.69 (1H, dd, H-5), 5.26 (1H, d, H-8'), 5.35 (1H, d, H-1') and 5.74 (1H, d, H-1'').

[0582] 実施例76: 6-デオキシ-5-エピ-4''-N-サルコシルアプラマイシン (V 1-p) の合成

[化107]



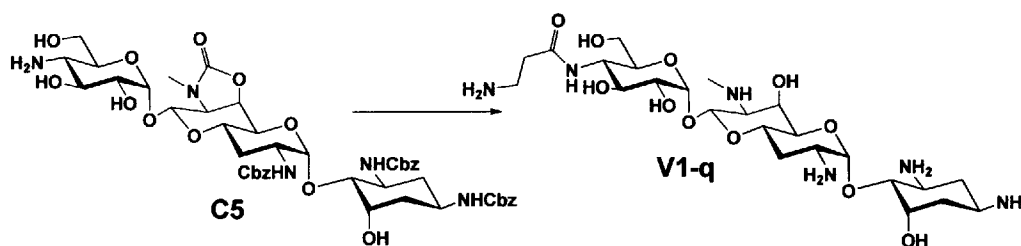
[0583] 式 (C 5) で表される化合物の170 mg (0.18 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル85.5 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-p) の70.6 mg (66%) を得た。

[0584] MS (ESI) m/z : 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.48 (1H, q, H-2ax), 1.72 (1H, q, H-6ax), 2.08 (1H, q, H-3' ax), 2.37 (1H, dt, H-

3' eq), 2.40 (1H, dt, H-6eq), 2.48 (1H, dt, H-2eq), 2.68 (3H, s, 7' - NCH₃), 2.73 (3H, s, NMe(サルコシル)), 3.63 及び3.67 (各1H, 各d, CH₂(サルコシル)), 4.65 (1H, dd, H-5), 5.26 (1H, d, H-8'), 5.35 (1H, d, H-1') and 5.75 (1H, d, H-1'').

[0585] 実施例 77 : 4'' -N-(β-アラニル) -6-デオキシ-5-エピアプラマイシン (V1-q) の合成

[化108]

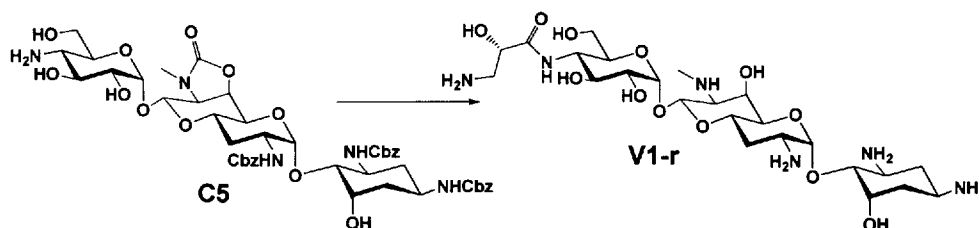


[0586] 式 (C5) で表される化合物の170 mg (0.18 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル86.0 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V1-q) の7.21 mg (67%) を得た。

[0587] MS (ESI) m/z : 595 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.48 (1H, q, H-2ax), 1.73 (1H, q, H-6ax), 2.08 (1H, q, H-3' ax), 2.37 (1H, dt, H-3' eq), 2.42 (1H, dt, H-6eq), 2.48 (1H, dt, H-2eq), 2.70 (3H, s, 7' - NCH₃), 2.73 (2H, t, CH₂(β-アラニル)), 3.18 (2H, t, CH₂(β-アラニル)), 4.69 (1H, dd, H-5), 5.26 (1H, d, H-8'), 5.37 (1H, d, H-1') and 5.77 (1H, d, H-1'').

[0588] 実施例 78 : 6-デオキシ-5-エピ-4'' -N-(L-イソセリル) アプラマイシン (V1-r) の合成

[化109]

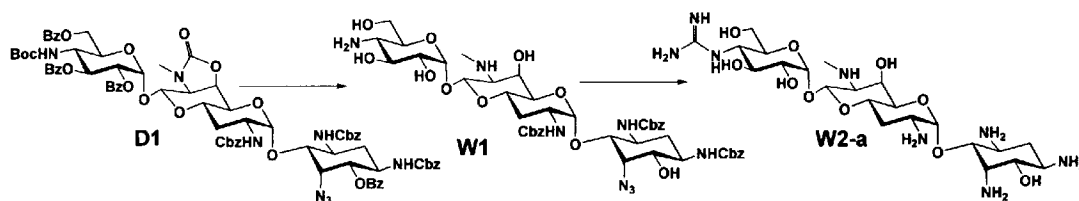


[0589] 式 (C 5) で表される化合物の170 mg (0.18 mmol)及びN-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)-L-イソセリンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル94.5 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V 1-r) の70.5 mg (64%) を得た。

[0590] MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1.48 (1H, q, H-2ax), 1.73 (1H, q, H-6ax), 2.08 (1H, q, H-3' ax), 2.37 (1H, dt, H-3' eq), 2.42 (1H, dt, H-6eq), 2.48 (1H, dt, H-2eq), 2.74 (3H, s, 7' -NCH₃), 3.20 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 3.45 (1H, dt, CH₂(イソセリル)), 4.54 (1H, q, CH(イソセリル)), 4.69 (1H, dd, H-5), 5.26 (1H, d, H-8') , 5.37 (1H, d, H-1') and 5.77 (1H, d, H-1'').

[0591] 実施例79: 5-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (W1)、および5-アミノ-4''-デオミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノアプラマイシン (W2-a) の合成

[化110]



[0592] 実施例79-(i): 5-アジド-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-5-デオキシ-5-エピアプラマイシン (W1) の合成

実施例16-(i)の表題化合物 (D 1) の1.31 g (0.87 mmol) の1,4-ジオ

キサン20mlの溶液に4N NaOH水溶液3.4mlを加え、室温で2時間反応させた。反応液に2N HClを加えて中和後、減圧濃縮して残渣を水で洗浄した。さらにイソプロピルエーテルで洗浄し、固体を90% TFA-MeOH溶液 10 ml に溶解し、室温で2時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して無色固体として表題化合物 (W 1) の937 mg (TFA塩として 90%) を得た。

[0593] MS (ESI) m/z : 967 (M+1)⁺.

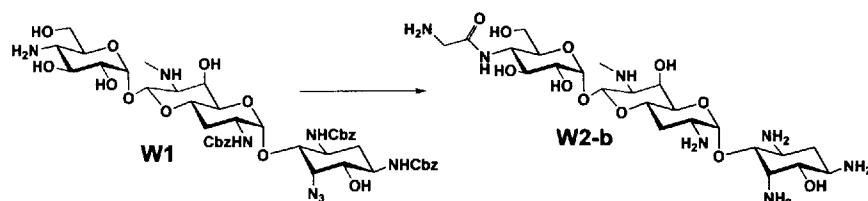
[0594] 実施例 79 - (ii) : 5-アミノ-4''-デアミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシノアラマイシン (W2-a) の合成

実施例 79 - (i) の表題化合物 (W 1) の254 mg (2TFA 塩として0.21 mmol) とグッドマン試薬253 mgを用い、実施例 10と同様の方法によって処理して、表題化合物 (W2-a) の45.5 mg (37%) を得た。

[0595] MS (ESI) m/z : 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.82 (1H, q, J =12.5 Hz, H-2ax), 2.03 (1H, q, J =12 Hz, H-3' ax), 2.40 (1H, dt, J =4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.53 (1H, dt, J =4.5, 4.5 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.74 (3H, s, NCH₃), 3.30 (1H, dd, J =3 and 8.5 Hz, H-7'), 3.52 (1H, t, J =10 Hz, H-4''), 3.58 (1H, dd, J =2.5 and 10 Hz, H-5'), 3.80 (1H, t, J =10 Hz, H-3''), 4.04 (1H, dd, J =4 and 11 Hz, H-6), 4.18 (1H, t, J =4 Hz, H-5), 4.23 (1H, dd, J =4 and 11 Hz, H-4), 4.54 (1H, slightly br t, J =2.5 Hz, H-6'), 5.19 (1H, d, J =8.5 Hz, H-8'), 5.41 (1H, d, J =3.8 Hz, H-1') and 5.44 (1H, d, J =4 Hz, H-1'').

[0596] 実施例 80 : 5-アミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシノアラマイシン (W2-b) の合成

[化111]

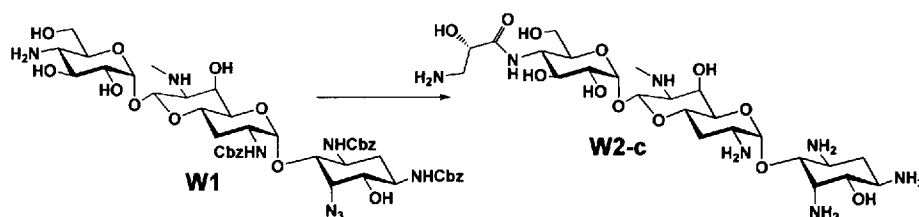


[0597] 実施例 79-(i) の表題化合物 (W1) の 254 mg (2TFA 塩として 0.21 mmol) と N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンの N-ヒドロキシスクシンイミドエステル 90.0 mg をを用い、実施例 61 と同様の方法により処理して表題化合物 (W2-b) の 40.1 mg (34%) を得た。

[0598] MS (ESI) m/z : 596 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.81 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-2ax), 2.03 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.40 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.54 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.31 (1H, dd, J = 3 and 8.5 Hz, H-7'), 3.95 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 11 Hz, H-4'), 4.04 (1H, dd, J = 4 and 11 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, J = 4 and 11 Hz, H-4), 4.18 (1H, t, J = 4 Hz, H-5), 4.54 (1H, slightly br t, J = ~2.5 Hz, H-6'), 5.20 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.41 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-1') and 5.44 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'').

[0599] 実施例 81: 5-アミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-N-(L-イソセリル) アプラマイシン (W2-c) の合成

[化112]



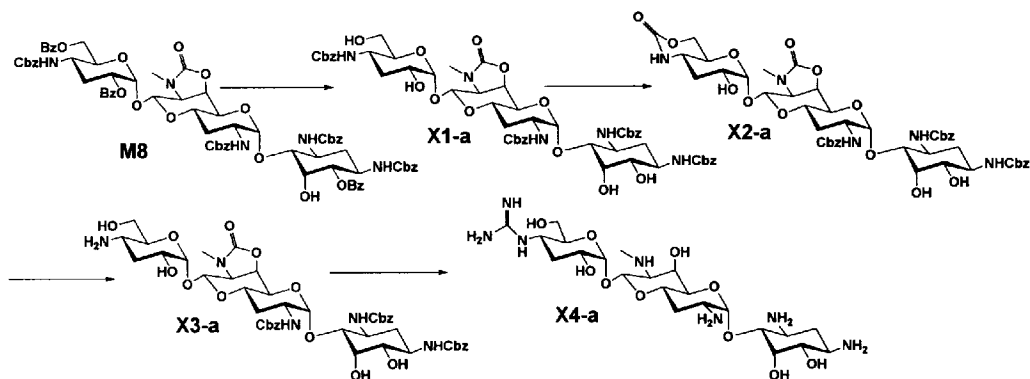
[0600] 実施例 79-(i) の表題化合物 (D2) の 254 mg (2TFA 塩として 0.21 mmol) と及び N-(p-メトキシカルボニル)-L-イソセリンの N-ヒドロキシス

クシンイミドエステル105 mgをを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (W2-c) の46.6 mg (49%) を得た。

[0601] MS (ESI) m/z : 626 (M+1)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.87 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-2ax), 2.03 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.42 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.57 (1H, dt, J = 4.5, 4.5 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.75 (3H, s, NCH₃), 4.42 (1H, dd, J = 4 and 8 Hz, COCH(OH)), 4.56 (1H, slightly br t, J = ~3 Hz, H-6'), 5.20 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.42 (1H, d, J = 4 Hz, H-1') and 5.44 (1H, d, J = 4 Hz, H-1'').

[0602] 実施例82: 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン (X1-a)、1,3,2'-トリ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン (X2-a)、1,3,2'-トリ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン (X3-a)、および4''-デアミノ-3''-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノアプラマイシン (X4-a) の合成

[化113]



[0603] 実施例82-(i): 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン (X1-a) の合成

実施例28-(i) の表題化合物 (M8) の1.47 g (1.05mmol) を用い、実

実施例 14-(v) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (X1-a) の 1.08 g (95%) を得た。

[0604] MS (ESI) m/z : 1108 (M+Na)⁺.

[0605] 実施例 82-(ii): 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン (X2-a) の合成

実施例 82-(i) の表題化合物 (X1-a) の 1.03 g (0.95 mmol) 及び NaH 45 mg を用い、実施例 1-(ii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (X2-a) の 891 mg (96%) を得た。

[0606] MS (ESI) m/z : 1000 (M+Na)⁺.

[0607] 実施例 82-(iii): 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン (X3-a) の合成

実施例 82-(ii) の表題化合物 (X2-a) の 870 mg (0.89 mmol) を用い、実施例 1-(iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (X3-a) の 881 mg (TFA 塩として 93%) を得た。

[0608] MS (ESI) m/z : 974 (M+Na)⁺.

[0609] 実施例 82-(iv): 4''-デアミノ-3''-デオキシ-5-エピ-4''-グアニジノアラマイシン (X4-a) の合成

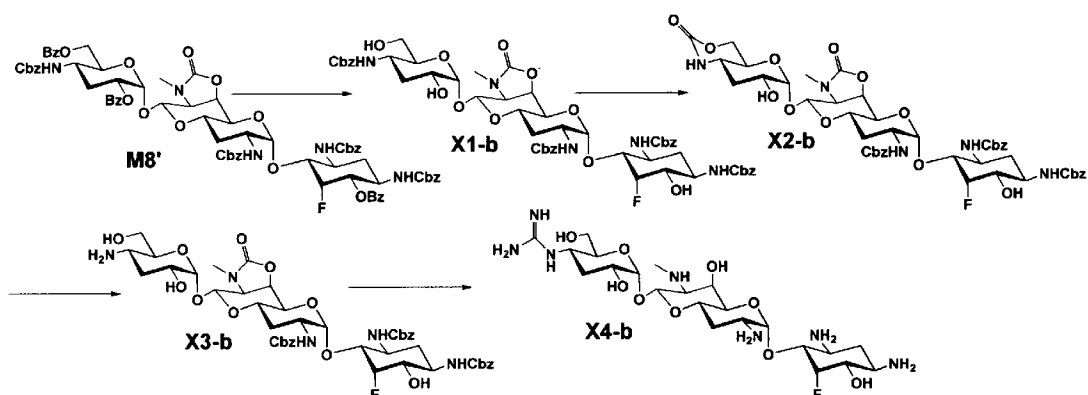
実施例 82-(iii) の表題化合物 (X3-a) の 800 mg (TFA 塩として 0.75 mmol) と グッドマン 試薬 600 mg を用い、実施例 10 と同様の方法によって処理して表題化合物 (X4-a) の 201 mg (47%) を得た。

[0610] MS (ESI) m/z : 566 (M+H)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.69 (1H, q, J = 12.5 Hz, H-2ax), 1.82 (1H, q, J = 12 Hz, H-3'' ax), 2.10 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.12 (1H, dt, J = 4, 4 and 12 Hz, H-3'' eq), 2.35 (1H, dt, J = 4, 4 and 12 Hz, H-3' eq), 2.42 (1H, dt, J = 4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.74 (3H, s, NCH₃), 3.29 (1H, dd, J = 2.5 and 8.5 Hz, H-7'), 4.44 (1H, slightly br t, J = ~2 Hz, H-5), 4.49 (1H, slightly br t, J = ~2.5 Hz, H-6'), 5.19 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.30 (1H, d, J

=3.5 Hz, H-1'') and 5.36 (1H, d, J =4 Hz, H-1').

[0611] 実施例 83 : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (X1-b)、1,3,2'-トリ-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (X2-b)、1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (X3-b)、および4''-デアミノ-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロ-4''-グアニジノアプラマイシン (X4-b) の合成

[化114]



[0612] 実施例 83-(i) : 1,3,2',4''-テトラキス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (X1-b) の合成

実施例 28-(i) の表題化合物 (M8') の722 mg (0.52 mmol) を用い、実施例 14-(v) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (X1-b) の544 mg (96%) を得た。

[0613] MS (ESI) m/z : 1110 (M+Na)⁺.

[0614] 実施例 83-(ii) : 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (X2-b) の合成

実施例 83-(i) の表題化合物 (X1-b) の500 mg (0.46 mmol) 及びNaH

22 mgを用い、実施例 1-(ii)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (X 2-b) の451 mg (92%) を得た。

[0615] MS (ESI) m/z : 1002 (M+Na)⁺.

[0616] 実施例 8 3-(iii): 1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン (X 3-b) の合成

実施例 8 3-(ii) の表題化合物 (X 2-b) の440 mg (0.45 mmol) を用い、実施例 1-(iii)と同様の方法によって処理して、表題化合物 (X 3-b) の438 mg (TFA塩として91%)を得た。

[0617] MS (ESI) m/z : 976 (M+Na)⁺.

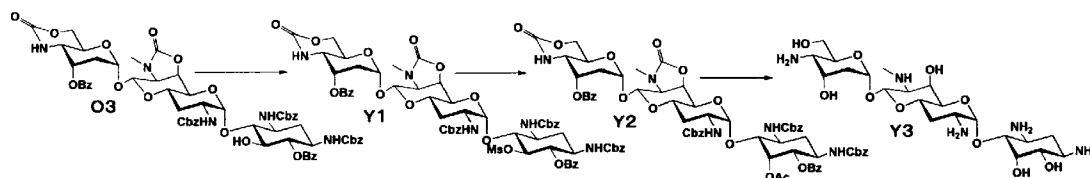
[0618] 実施例 8 3-(iv): 4''-デアミノ-5,3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロ-4''-グアニジノアプラマイシン (X 4-b) の合成

実施例 8 3-(iii) の表題化合物 (X 3-b) の400 mg (TFA 塩として0.37 mmol) とグッドマン試薬600 mgを用い、実施例 10と同様の方法によって処理して表題化合物 (X 4-b) の105 mg (50%) を得た。

[0619] MS (ESI) m/z : 568 (M+H)⁺; ¹H NMR (TFA salt, 500 MHz, D₂O): δ 1.76 (1H, q, J =12.5 Hz, H-2ax), 1.81 (1H, q, J =12 Hz, H-3'' ax), 2.02 (1H, q, J =12 Hz, H-3' ax), 2.12 (1H, dt, J =4, 4 and 12 Hz, H-3'' eq), 2.35 (1H, dt, J =4.5, 4.5 and 12 Hz, H-3' eq), 2.47 (1H, dt, J =4, 4 and 12.5 Hz, H-2eq), 2.74 (3H, s, NCH₃), 3.30 (1H, dd, J =3 and 8.5 Hz, H-7'), 4.10 (1H, apparently dd, J =11 and 26 Hz, H-4), 4.49 (1H, slightly br t, J =~2.5 Hz, H-6'), 5.19 (1H, d, J =8.5 Hz, H-8'), 5.30 (1H, d, J =3.5 Hz, H-1''), 5.32 (1H, apparently d, J =52 Hz, H-5) and 5.43 (1H, d, J =4 Hz, H-1').

[0620] 実施例 8 4: 6,3''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カルボニル-4''-N,6''-0-カルボニル-2''-デオキシ-3''-エピ-5-0-メシルアプラマイシン (Y 1)、5-0-アセチル-6,3''-ジ-0-ベンゾイル-1,3,2'-トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7'-N,6'-0-カル

ボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-2'' -デオキシ-5,3'' -ジエピアプラマイシン
(Y 2)、および2'' -デオキシ-5,3'' -ジエピアプラマイシン (Y 3) の合成
 [化115]



[0621] 実施例 8 4 - (i) : 6,3'' -ジ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-2'' -デオキシ-3'' -エピ-5-0-メシルアプラマイシン (Y 1) の合成

実施例 3 3 - (iii) の表題化合物 (O 3) の 1.00 g (0.84 mmol) を用い、実施例 1 4 - (i) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (Y 1) の 1.05 g (99%) を得た。

[0622] MS (ESI) m/z : 1286 (M+Na)⁺.

[0623] 実施例 8 4 - (ii) : 5-0-アセチル-6,3'' -ジ-0-ベンゾイル-1,3,2' -トリス-N-(ベンジルオキシカルボニル)-7' -N,6' -0-カルボニル-4'' -N,6'' -0-カルボニル-2'' -デオキシ-5,3'' -ジエピアプラマイシン (Y 2) の合成

実施例 8 4 - (i) の表題化合物 (Y 1) の 955 mg (0.76 mmol) を用い、実施例 3 4 - (iii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (Y 2) の 732 mg (79%) を得た。

[0624] MS (ESI) m/z : 1250 (M+Na)⁺.

[0625] 実施例 8 4 - (iii) : 2'' -デオキシ-5,3'' -ジエピアプラマイシン (Y 3) の合成

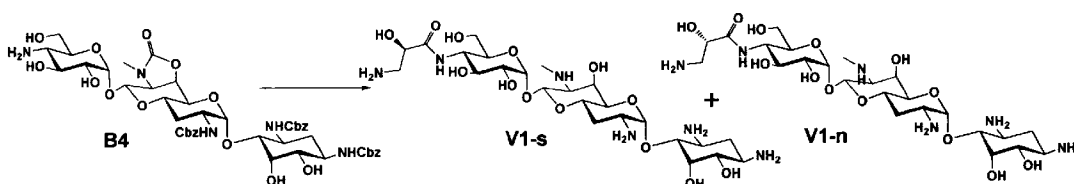
実施例 8 4 - (ii) の表題化合物 (Y 2) の 400 mg (0.33 mmol) を用い、実施例 2 7 - (vii) と同様の方法によって処理して、表題化合物 (Y 3) の 7.5 mg (45%) を得た。

[0626] MS (ESI) m/z : 524 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.38 (1H, q, H-2ax), 1.83 (1H, q, J = 12 Hz, H-3' ax), 2.15 (1H, dt, H-2eq), 2.21-

2.27 (1H, m, H-2'' ax), 2.28 (1H, dt, H-3' eq), 3.08 (1H, dd, H-2'' eq), 4.18 (1H, t, H-3''), 4.31 (1H, q, H-3''), 4.53 (1H, t, H-5), 5.19 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-8'), 5.07 (1H, d, H-1''), 5.28 (1H, d, H-1') and 5.63 (1H, d, H-1'').

[0627] 実施例 85 : 5-エピ-4''-N-(D-イソセリル) アプラマイシン (V1-s) の合成

[化116]



[0628] 式 (B4) で表される化合物の200 mg (0.20 mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-DL-イソセリンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル105 mgを用い、実施例61と同様の方法により処理して表題化合物 (V1-s) の22.5 mg (18%) 及び実施例74の表題化合物 (V1-n) の20.8 mg (17%) を得た。

[0629] MS (ESI) m/z : 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1.33 (1H, q, H-2ax), 1.97 (1H, q, H-3' ax), 2.23 (1H, dt, H-3' eq), 2.36 (1H, dt, H-2eq), 2.61 (3H, s, 7'-NCH₃), 3.03 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 3.23 (1H, dd, CH₂(イソセリル)), 4.20 (1H, t, H-4''), 4.44 (1H, dd, CH(イソセリル)), 4.49 (1H, t, H-5), 5.13 (1H, d, H-8'), 5.23 (1H, d, H-1') and 5.63 (1H, d, H-1'').

[0630] 試験例 1

抗細菌活性

本発明の新規アミノグリコシド抗生物質における代表的な実施例記載化合物について、各種検定菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC、μg/mL) を日本化学療法学会法に準じた寒天平板希釈法により測定した。結果を表1～6に示す。

[0631] [表1]

表 1

被験細菌株名 ¹⁾ \ 化合物略号 ²⁾		A4-a	A4-b	A4-c	A4-d	A4-e	A4-f	A4-g	A4-h	A4-i	A4-j	A4-k	B5	B7	C6	C8	D2
S. aureus RN4220	感受性菌	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	4	4	4	2	4
	MRSA	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	2	4	4	2	4
	MRSA	16	8	16	4	4	8	16	16	16	8	16	8	16	8	8	8
E. faecium ATCC19434		32	16	16	8	16	32	32	32	32	16	16	16	32	16	16	32
E. coli JM109/pMW218		2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	0.5	1	1	1	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC 産生株	2	2	1	2	2	2	2	4	2	2	1	1	2	2	1	2
	NDM 産生株	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2
A. baumannii ATCC BAA-1710		16	8	32	4	4	32	32	16	16	8	8	8	8	8	8	8
S. marcescens TH4447	AMK 耐性	8	8	8	8	8	16	16	16	16	8	8	8	16	8	8	8
	GM耐性	8	8	8	4	8	8	16	8	8	4	4	8	8	4	4	4
P. aeruginosa PAO1	感受性菌	8	4	16	4	4	16	16	8	8	4	8	4	4	4	4	4
	AMK 耐性	8	8	16	4	4	16	16	16	16	8	8	4	8	4	4	4
	AMK 耐性	8	8	32	4	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	4	8
	ABK 耐性	8	8	16	8	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	8	4

1) 各被験細菌の名称は右の通り。S. aureus : 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus), E. faecium : エンテロコッカス、ファエシウム (Enterococcus faecium), E. coli : 大腸菌 (Escherichia coli), K. pneumoniae : 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae), A. baumannii : アシネトバクター、バウマニ (Acinetobacter baumannii), S. marcescens : セラチア、マルセッセンス (Serratia marcescens), P. aeruginosa : 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)。

2) 各被験細菌の特性記載の内容は右の通り。感受性菌 : 抗生物質に感受性を示す菌株、MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、

KPC 産生株 : クレブシエラ ニューモニエ カルバペネマーゼ (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) 産生株、NDM 産生株 : ニュデリールメタロβ-ラクタマーゼ (New Delhi metallo-β-lactamase) 産生株、

MDRA : 多剤耐性アシネトバクター (Multiple drug-resistant Acinetobacter), AMK 耐性 : アミカシン耐性、GM 耐性 : ゲンタミシン耐性、ABK 耐性 : アルベカシン耐性。

この表の化合物略号は、明細書中の各実施例のタイトルに於いて記載した化合物略号に対応する。

[0632] [表2]

表 2

被験細菌略名 ¹⁾ \ 化合物略号 ²⁾	E3	F3	C11	G7	G8	H3	I3	J4	K4	L5	M7	M9	M10	N5	N7	N9
S. aureus RN4220	8	8	8	4	8	4	8	8	2	2	2	1	2	2	2	2
S. aureus RN4220/pMSS20	8	8	8	8	8	4	8	4	2	1	1	2	2	2	2	2
S. aureus ME490	16	32	16	16	32	8	32	16	8	4	4	4	8	4	8	8
E. faecium ATCC19434	64	64	32	16	32	16	32	32	8	8	16	8	8	8	16	16
E. coli JM109/pMW218	4	8	2	1	2	2	4	2	1	1	0.5	1	0.5	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	4	4	4	2	4	2	4	2	2	1	1	1	1	2	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	4	4	4	4	4	2	4	2	1	1	1	1	1	2	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	16	16	16	8	16	8	16	32	16	8	8	4	8	8	8	8
S. marcescens TH-0447	16	16	16	8	16	8	32	16	8	4	8	4	8	8	8	8
S. marcescens GN6944	16	16	16	8	16	8	16	16	4	4	4	4	4	4	4	8
P. aeruginosa PAO1	16	16	16	8	8	8	16	8	8	4	4	2	4	4	4	4
P. aeruginosa PAO1/GN315	16	16	16	8	16	8	32	8	8	4	4	4	4	4	4	4
P. aeruginosa MSC1707	16	16	16	8	16	8	32	16	16	8	4	4	4	8	8	8
P. aeruginosa MSC01035	16	32	32	16	16	8	64	16	16	8	4	4	4	8	8	8

1) 各被験細菌の名称は右の通り。S. aureus : 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus)、E. faecium : エンテロコッカス、P. aeruginosa : 肺炎克雷ブチ菌 (Pseudomonas aeruginosa)、A. baumannii : アシネトバクテラ、バクテラ (Acinetobacter baumannii)、S. marcescens : セラチア、マルセッセンス (Serratia marcescens)、P. aeruginosa : 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)。

2) この表の化合物略号は、明細書中の各実施例のタイトルにこの書き方で記載した化合物略号に対応する。

1) 各被験細菌の特性記載の内容は右の通り。感受性菌 : 抗生物質に感受性を示す菌株、MR SA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、KPC産生株 : クレブシエラ ニューモニア カルベペネム (Klebsiella pneumoniae carbapenemase)産生株、NDM産生株 : ニュートリメタロβ-ラクタマーゼ (New Delhi metallo-β-lactamase) 産生株、MDRA : 多剤耐性アシネトバクテラ (Multiple drug-resistant Acinetobacter)、AMK耐性 : アミカシン耐性、GM耐性 : ゲンタミシン耐性、ABK耐性 : アルベカシン耐性。

[0633] [表3]

表 3

被験細菌略名 ¹⁾ \ 化合物略号 ²⁾	O5	P4	Q4	R6	SI-a	SI-b	SI-c	SI-d	SI-e	SI-f	SI-g	SI-h	SI-i	SI-j	SI-k
S. aureus RN4220	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	4	2	2	2	1
S. aureus RN4220/pMS520	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1
S. aureus MF490	4	4	4	8	8	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4
E. faecium ATCC19434	8	16	8	16	32	8	8	16	4	16	16	16	4	8	16
E. coli JM109/pMW218	0.5	2	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	1	1	0.5	0.5
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	1	2	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	0.5	2	1	1	1	1	1	1	0.5	1	2	1	2	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	4	8	8	8	8	4	8	8	4	8	4	8	4	4	8
S. marcescens TH1-0447	4	8	4	8	8	8	8	8	4	8	8	8	8	4	8
S. marcescens GN6944	2	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	8	4	4	4
P. aeruginosa PAO1	2	4	4	8	4	4	4	2	4	4	4	4	2	2	8
P. aeruginosa PAO1/GN315	2	4	4	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8
P. aeruginosa MSC17707	4	4	8	16	4	4	8	4	8	8	4	4	2	4	8
P. aeruginosa MSC01035	4	8	8	16	4	4	8	4	8	8	8	8	4	4	8

1) 各被験細菌の名称は右の通り。S. aureus : 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus), E. faecium : エンテロコッカス, P. aeruginosa : パセリウム (Pseudomonas aeruginosa), E. coli : 大腸菌 (Escherichia coli), K. pneumoniae : 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae), A. baumannii : アシネトバクター, P. aeruginosa : パセリウム (Pseudomonas aeruginosa), S. marcescens : セラチア, マルセッセンス (Serratia marcescens),

P. aeruginosa : 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)。

2) 各被験細菌の特性記載の内容は右の通り。感受性菌 : 抗生物質に感受性を示す菌株, MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、

KPC産生株 : クレブシエラ ニューモニアエ カルベペネマーゼ (Klebsiella pneumoniae carbapenemase)産生株、NDM産生株 : ニュージーランドメタロβ-ラクタマーゼ (New Delhi metallo-β-lactamase) 産生株、

MDRA : 多剤耐性アシネトバクター (Multiple drug-resistant Acinetobacter), AMK耐性 : アミカシン耐性、GM耐性 : ゲンタミシン耐性、ABK耐性 : アルベカシン耐性。

この表の化合物略号は、明細書中の各実施例のタイトルに於いて記載した化合物略号に対応する。

[0634] [表4]

表 4

被験細菌略名 ¹⁾ \ 化合物略号 ²⁾		T2-a	T2-b	T2-c	T2-d	T2-e	SI-l	SI-m	SI-n	SI-o	SI-p	SI-q	U4-a	ABK ³⁾	AMK ³⁾	GM ³⁾
S. aureus RN4220	感受性菌	2	4	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	0.5
	MRSA	1	4	2	1	0.5	1	2	2	1	1	1	1	1	64	0.5
	MRSA	8	8	8	4	2	8	8	8	2	2	4	4	64	>64	>64
E. faecium ATCC19434		8	16	8	4	4	16	16	8	8	4	4	4	8	32	8
E. coli JM109/pMW218		0.5	1	1	1	0.5	0.5	1	1	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC 産生株	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	16	32	2
	NDM 産生株	1	2	1	2	0.5	0.5	1	1	0.5	1	0.5	0.5	>64	>64	>64
A. baumannii ATCC BAA-1710		4	8	4	8	4	4	4	4	4	8	16	8	32	64	>64
S. marcescens TH0447	AMK 耐性	4	8	8	8	4	4	4	4	4	8	4	4	64	>64	32
	GM 耐性	4	8	4	8	2	2	8	4	2	4	4	2	8	8	64
P. aeruginosa PAO1	感受性菌	4	8	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	2	2	2
	AMK 耐性	4	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	4	8	64	8
	AMK 耐性	4	8	4	8	4	4	8	8	4	4	8	8	4	32	8
	ABK 耐性	4	16	8	8	8	4	8	4	4	4	8	8	>64	>64	>64

1) 各被験細菌の名称は右の通り。S. aureus : 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus), E. faecium : エンテロコッカス、ファエシウム (Enterococcus faecium), E. coli : 大腸菌 (Escherichia coli), K. pneumoniae : 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae), A. baumannii : アシネトバクター、バウマニ (Acinetobacter baumannii), S. marcescens : セラチア、マルセッセンス (Serratia marcescens), P. aeruginosa : 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)。

2) この表の被験細菌の特性記載の内容は右の通り。感受性菌 : 抗生物質に感受性を示す菌株、MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、KPC 産生株 : クレブシエラ ニューモニアエ カルベペネマーゼ (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) 産生株、NDM 産生株 : ニュデリメーメタロβ-ラクタマーゼ (New Delhi metallo-β-lactamase) 産生株、MDRA : 多剤耐性アシネトバクター (Multiple drug-resistant Acinetobacter)、AMK 耐性 : アミカシン耐性、GM 耐性 : ゲンタミシン耐性、ABK 耐性 : アルベカシン耐性。

3) 最右列から3列までの化合物は、既知の抗生物質である。各抗生物質の慣用名は右の通り。ABK : アルベカシン、AMK : アミカシン、GM : ゲンタミシン。

[0635] [表5]

表 5

被験細菌略名 ¹⁾ \ 化合物略号 ²⁾		VI-a	VI-b	VI-c	VI-d	VI-e	VI-f	VI-g	VI-h	VI-i	VI-j	VI-k	VI-l	VI-m	VI-n	VI-o
S. aureus RN4220 S. aureus RN4220/pMSS20 S. aureus MF-490	感受性菌	4	2	4	4	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	1
	MRSA	4	2	4	4	8	8	2	4	2	2	4	4	2	2	1
	MRSA	16	8	16	16	32	32	8	8	8	4	8	8	8	8	4
		32	16	32	64	64	64	32	32	16	8	16	32	16	16	8
E. faecium ATCC19434																
E. coli JM109/pMW218	感受性菌	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	0.5	0.5
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC 産生株	2	2	4	2	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	NDM 産生株	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	8	8	8	8	16	8	8	8	4	8	8	8	8	8	4
S. marcescens TH-0447	AMK 耐性	8	16	16	16	16	16	16	16	8	8	16	8	8	8	8
S. marcescens GN-6944	GM耐性	8	8	8	8	8	16	8	8	8	8	8	8	8	8	4
P. aeruginosa PAO1	感受性菌	4	4	16	4	8	4	4	16	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315	AMK 耐性	4	4	8	8	8	8	4	8	4	4	4	4	4	4	2
P. aeruginosa MSC17707	AMK 耐性	8	4	8	8	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa MSC01035	ABK 耐性	4	4	8	8	8	8	4	4	4	4	8	8	4	4	4

1) 各被験細菌の名称は右の通り。S. aureus : 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus)、E. faecium : エンテロコッカス、P. aeruginosa : フアエシウム (Enterococcus faecium)、E. coli : 大腸菌 (Escherichia coli)、K. pneumoniae : 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae)、A. baumannii : アシネトバクター、P. aeruginosa : パウマニ (Acinetobacter baumannii)、S. marcescens : セラチア、マルセッセンス (Serratia marcescens)、P. aeruginosa : 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)。

1) 各被験細菌の特性記載の内容は右の通り。感受性菌 : 抗生物質に感受性を示す菌株、MR SA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、

KPC 産生株 : クレブシエラ ニューモニエ カルバペネム (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) 産生株、NDM 産生株 : ニュデリーメタロ β -ラクタマーゼ (New Delhi metallo- β -lactamase) 産生株、MDRA : 多剤耐性アシネトバクター (Multiple drug-resistant Acinetobacter)、AMK 耐性 : アミカシン耐性、GM 耐性 : ゲンタミシン耐性、ABK 耐性 : アルベカシン耐性。

2) この表の化合物略号は、明細書中の各実施例のタイトルに於て記載した化合物略号に対応する。

[0636] [表6]

表 6

被験細菌略名 ¹⁾ \ 化合物略号 ²⁾		V1-p	V1-q	V1-r	V1-s	W2-a	W2-b	X4-a	X4-b	Y3	ABK ³⁾	AMK ³⁾	GM ³⁾
S. aureus RN4220 S. aureus RN4220/pMSS20 S. aureus MF490	感受性菌	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2	0.5
	MRSA	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	64	0.5
	MRSA	4	4	4	4	4	16	4	4	4	64	>64	>64
E. faecium ATCC19434		8	8	8	16	8	32	8	8	8	8	32	8
E. coli JM109/pMW218	感受性菌	1	1	0.5	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	0.5	0.25
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC 産生株	1	1	1	0.5	1	2	1	1	2	16	32	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	NDM 産生株	1	1	1	1	1	2	1	1	2	>64	>64	>64
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	4	4	4	4	8	8	4	16	8	32	64	>64
S. marcescens TH-0447	AMK 耐性	8	8	8	8	4	16	4	4	8	64	>64	32
S. marcescens GN6944	GM耐性	4	4	8	4	4	8	4	4	4	8	8	64
P. aeruginosa PAO1	感受性菌	2	2	2	1	4	2	4	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315	AMK 耐性	4	4	2	2	4	4	4	8	8	8	64	8
P. aeruginosa MSC17707	AMK 耐性	2	2	2	2	8	4	8	8	8	4	32	8
P. aeruginosa MSC01035	ABK 耐性	4	4	4	4	4	4	8	16	16	>64	>64	>64

1) 各被験細菌の名称は右の通り。S. aureus : 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus)、E. faecium : エンテロコッカス、P. aeruginosa : エンテロバクテリウム (Enterobacteriaceae)、E. coli : 大腸菌 (Escherichia coli)、K. pneumoniae : 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae)、A. baumannii : アシネトバクテリウム (Acinetobacter baumannii)、S. marcescens : セラチア、マルセッセンス (Serratia marcescens)、P. aeruginosa : 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)。

2) 各被験細菌の特性記載の内容は右の通り。感受性菌 : 抗生物質に感受性を示す菌株、MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、KPC 産生株 : クレブシエラ ニューモニエ カルバペネマーゼ (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) 産生株、NDM 産生株 : ニュアグリーメタロβ-ラクタマーゼ (New Delhi metallo-β-lactamase) 産生株、MDRA : 多剤耐性アシネトバクテリウム (Multiple drug-resistant Acinetobacter)、AMK 耐性 : アミカシン耐性、GM 耐性 : ゲンタミシン耐性、ABK 耐性 : アルベカシン耐性。

3) この表の化合物略号は、明細書中の各実施例のタイトルにかっこ書きで記載した化合物略号に対応する。

4) 最右列から列までの化合物は、既存の抗生物質である。各抗生物質の慣用名は右の通り。ABK : アルベカシン、AMK : アミカシン、GM : ゲンタミシン。

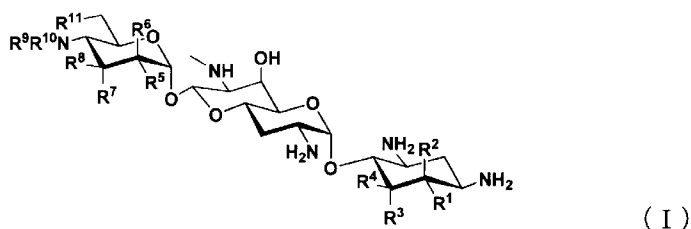
[0637] 表 1 ~ 6 の結果により、本発明の化合物は、グラム陽性菌およびグラム陰

性菌の双方に対して抗菌活性を有することが示された。また、本発明の化合物は、既存の抗生物質であるアルベカシン（ABK）、アミカシン（AMK）及びゲンタミシン（GM）に対して、耐性または低感受性を示す黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、アシネトバクター、セラチア及び緑膿菌の耐性株、または低感受性株に対しても強い抗菌力を有することが例証された。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（I）で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物：

[化1]



[式中、

R¹は水素原子、または水酸基を示し、

R²は水素原子、またはアミノ基を示し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁴は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

ここで、R¹とR⁴は一緒になって二重結合を形成してもよく、

R⁵は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁶は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁷は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁸は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立に、水素原子、C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、グアニジノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル基、アミノ-C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基、アミジノ基、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基、グリシル基、サルコシル基、L-アラニル基、D-アラニル基、L-セリル基、D-セリル基、β-アラニル基、L-イソセリル基、またはD-イソセリル基を示し、および

R¹¹は水素原子、水酸基、またはフッ素原子を示し、

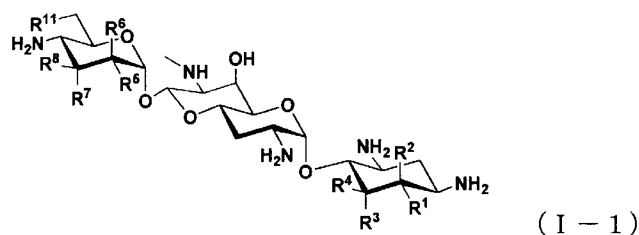
ただし、

- (i) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} が水素原子の場合、
- (ii) R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} が水素原子の場合、
- (iii) R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} が水素原子の場合、
- (iv) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} が水素原子の場合、
- (v) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 が水素原子、 R^9 及び R^{10} のどちらか一方が水素原子、他方がエチル基または2-アミノエチル基の場合を除く]。

[請求項2]

一般式 (I-1) で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物：

[化2]



[式中、

- R^1 は水素原子、または水酸基を示し、
- R^2 は水素原子、またはアミノ基を示し、
- R^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
- R^4 は水素原子、ハロゲン原子、またはアミノ基を示し、
- ここで、 R^1 と R^4 は一緒になって二重結合を形成してもよく、
- R^5 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、
- R^6 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^7 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^8 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、および

R^{11} は水素原子、水酸基、フッ素原子を示し、

ただし、

(i) R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 が水素原子の場合、

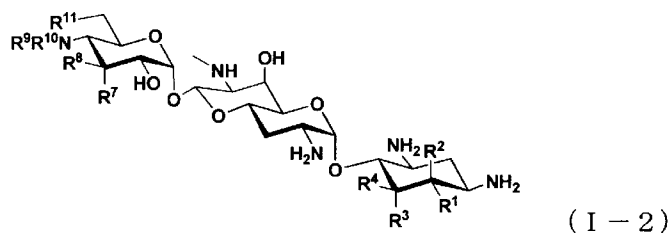
(ii) R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 が水素原子の場合、

(iii) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} が水素原子の場合

を除く]。

[請求項3] 一般式 (I-2) で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物：

[化3]



[式中、

R^1 は水素原子、または水酸基を示し、

R^2 は水素原子、またはアミノ基を示し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^4 は水素原子、ハロゲン原子、またはアミノ基を示し、

ここで、 R^1 と R^4 は一緒になって二重結合を形成してもよく、

R^7 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^8 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^9 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアミノ- C_{1-6} アルキル基

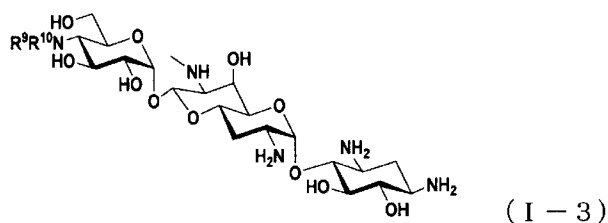
を示し、

R^{10} は C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{1-6} アルキル基、グアニジノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基、グリシル基、サルコシル基、 L -アラニル基、 D -アラニル基、 L -セリル基、 D -セリル基、 β -アラニル基、 L -イソセリル基、または D -イソセリル基を示し、および

R^{11} は水素原子、または水酸基を示す]。

[請求項4] 一般式(1-3)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物：

[化4]



[式中、

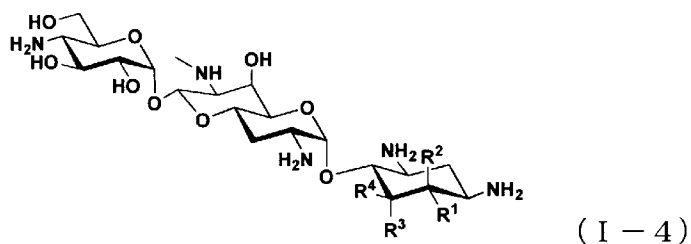
R^9 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアミノ- C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{10} はメチル基、 C_{3-6} アルキル基、アミノ- C_{3-6} アルキル基、グアニジノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル基、アミノ- C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアゼチジノ基、グリシル基、サルコシル基、 L -アラニル基、 D -アラニル基、 L -セリル基、 D -セリル基、 β -アラニル基、 L -イソセリル基、または D -イソセリル基を示す]。

[請求項5] 一般式(1-4)で表される、請求項1に記載の化合物、またはそ

の薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物：

[化5]



[式中、

R^1 は水素原子、または水酸基を示し、

R^2 は水素原子、またはアミノ基を示し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^4 は水素原子、ハロゲン原子、またはアミノ基を示し、および

ここで、 R^1 と R^4 は一緒になって二重結合を形成してもよく、

ただし、

(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が水素原子の場合、

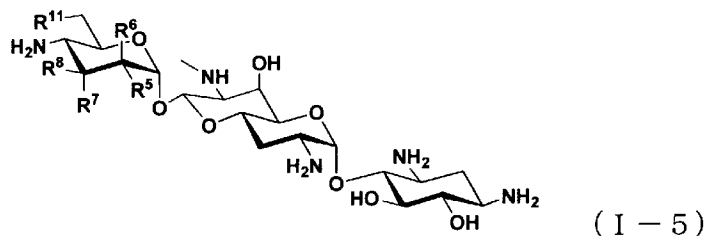
(ii) R^1 が水酸基、 R^2 、 R^3 、 R^4 が水素原子の場合

を除く]。

[請求項6]

一般式 (I - 5) で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物：

[化6]



[式中、

R^5 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R^6 は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁷は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、

R⁸は水素原子、水酸基、またはアミノ基を示し、および

R¹¹は水素原子、水酸基、フッ素原子を示し、

ただし、

(i) R⁵、R⁸、R¹¹が水酸基、R⁶、R⁷が水素原子の場合、

(ii) R⁵、R⁸が水酸基、R⁶、R⁷、R¹¹が水素原子の場合を除く]。

[請求項7]

4''-N-メチルアラマイシン、

4''-N-(3-アミノプロピル)アラマイシン、

4''-N-((1-アミノシクロペンチル)メチル)アラマイシン

、

4''-N-(1,3-ジアミノプロパン-2-イル)アラマイシン

、

4''-N,N-ビス(2-アミノエチル)アラマイシン、

4''-N-(シス-1,4-4-アミノシクロヘキシル)アラマイシン、

4''-N-(トランス-1,4-4-アミノシクロヘキシル)アラマイシン、

4''-N-(アゼチジン-3-イル)アラマイシン、

4''-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)アラマイシン、

4''-デアミノ-4''-グアニジノアラマイシン、

4''-N-グアニジノエチルアラマイシン、

5-エピアラマイシン、

5-デオキシ-5-エピ-5-フルオロアラマイシン、

6-デオキシ-5-エピアラマイシン、

5,6-ジデオキシ-5-フルオロアラマイシン、

5-アミノ-5-デオキシ-5-エピアラマイシン、

5-アミノ-5-デオキシアラマイシン、

6-アミノ-5, 6-ジデオキシ-5, 6-ジエピ-5-フルオロア
プラマイシン、
5-アミノ-5, 6-ジデオキシアプラマイシン、
2''-アミノ-2''-デオキシ-2'', 3''-ジエピアプラマイシン
、
3''-アミノ-3''-デオキシアプラマイシン、
3''-エピアプラマイシン、
2'', 3''-ジエピアプラマイシン、
6''-デオキシ-6''-フルオロアプラマイシン、
3'', 6''-ジデオキシアプラマイシン、
5, 6''-ジデオキシアプラマイシン、
5, 3''-ジデオキシアプラマイシン、
3''-デオキシ-5-エピアプラマイシン、
5, 3''-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロアプラマイシン、
6, 3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン、
5, 6, 3''-トリデオキシアプラマイシン、
5-アミノ-5, 3''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン、
5, 2''-ジデオキシ-5, 3''-ジエピ-5-フルオロアプラマイ
シン、
5, 3''-ジエピアプラマイシン、
6, 6''-ジデオキシ-5-エピアプラマイシン、
5-エノ-5, 6, 6''-トリデオキシアプラマイシン、
5, 6, 6''-トリデオキシアプラマイシン、
5-デオキシ-4''-N-メチルアプラマイシン、
4''-N-(2-アミノエチル)-5-デオキシアプラマイシン、
4''-N-(3-アミノプロピル)-5-デオキシアプラマイシン、
5-デオキシ-4''-N-(1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)
アプラマイシン、

4'' -デアミノ-5-デオキシ-4'' -グアニジノアプلاميシン、

5-エピ-4'' -N-メチルアプلاميシン、

4'' -N-(2-アミノエチル)-5-エピアプلاميシン、

4'' -N-(3-アミノプロピル)-5-エピアプلاميシン、

4'' -N-(1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)-5-エピアプ
لاميシン、

4'' -デアミノ-5-エピ-4'' -グアニジノアプلاميシン、

4'' -デアミノ-5-デオキシ-5-エピ-5-フルオロ-4'' -グ
アニジノアプلاميシン、

5, 6-ジデオキシ-4'' -N-メチルアプلاميシン、

4'' -N-(2-アミノエチル)-5, 6-ジデオキシアプلاميシ
ン、

4'' -N-(3-アミノプロピル)-5, 6-ジデオキシアプلامي
シン、

4'' -N-(1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)-5, 6-ジデ
オキシアプلاميシン、

4'' -デアミノ-5, 6-ジデオキシ-4'' -グアニジノアプلامي
シン、

6-デオキシ-5-エピ-4'' -N-メチルアプلاميシン、

4'' -N-(2-アミノエチル)-6-デオキシ-5-エピアプلامي
シン、

4'' -N-(3-アミノプロピル)-6-デオキシ-5-エピアプラ
マイシン、

4'' -デアミノ-6-デオキシ-5-エピ-4'' -グアニジノアプラ
マイシン、

4'' -N-(1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)-5, 6'' -ジ
デオキシアプلاميシン、

4'' -デアミノ-5, 6'' -ジデオキシ-4'' -グアニジノアプラマ

イシン、

4''-デアミノ-5, 3''-ジデオキシ-4''-グアニジノアプ
ライシン、

4''-N-グリシルアプライシン、

4''-N-サルコシルアプライシン、

4''-N-(L-アラニル)アプライシン、

4''-N-(D-アラニル)アプライシン、

4''-N-(L-セリル)アプライシン、

4''-N-(D-セリル)アプライシン、

4''-N-(β-アラニル)アプライシン、

4''-N-(L-イソセリル)アプライシン、

5-エピ-4''-N-グリシルアプライシン、

5-エピ-4''-N-サルコシルアプライシン、

4''-N-(L-アラニル)-5-エピアプライシン、

5-エピ-4''-N-(L-セリル)アプライシン、

4''-N-(β-アラニル)-5-エピアプライシン、

5-エピ-4''-N-(L-イソセリル)アプライシン、

5-エピ-4''-N-(D-イソセリル)アプライシン、

6-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシルアプライシン、

6-デオキシ-5-エピ-4''-N-サルコシルアプライシン、

4''-N-(β-アラニル)-6-デオキシ-5-エピアプ
ライシン、

6-デオキシ-5-エピ-4''-N-(L-イソセリル)アプ
ライシン、

5-アミノ-4''-デアミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-グ
アニジノアプライシン、

5-アミノ-5-デオキシ-5-エピ-4''-N-グリシルア
プライシン、

5-アミノ-5-デオキシ-5-エピ-4"-N-(L-イソセリル)
) アプラマイシン、
4"-デアミノ-3"-デオキシ-5-エピ-4"-グアニジノアプ
ラマイシン、
4"-デアミノ-5, 3"-ジデオキシ-5-エピ-5-フルオロー
4"-グアニジノアプラマイシン、または
2"-デオキシ-5, 3"-ジエピアプラマイシン
である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩
、またはその溶媒和物。

[請求項8] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に
許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

[請求項9] 感染症を予防または治療するための、請求項8に記載の医薬組成物
。

[請求項10] 前記感染症が、敗血症、感染性心内膜炎、皮膚科領域感染症、外科
感染症、整形外科領域感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、腸管感染
症、腹膜炎、髄膜炎、眼科領域感染症、または耳鼻科領域感染症であ
る、請求項8または9に記載の医薬組成物。

[請求項11] 前記感染症が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、黄色
ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、または緑膿菌によって引き起こされ
るものである、請求項8～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 療法に使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合
物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物。

[請求項13] 感染症の予防または治療において使用するための、請求項1～7の
いずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、ま
たはそれらの溶媒和物。

[請求項14] 感染症の予防または治療を目的とする薬剤の製造のための、請求項
1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能
な塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

- [請求項15] 感染症を予防または治療する方法であって、治療上有効量の、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を、動物に投与することを含んでなる、方法。
- [請求項16] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる、抗菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/072400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H15/12(2006.01)i, A61K31/7036(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
C07H15/234(2006.01)i

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)

C07H15/12, A61K31/7036, A61P31/04, C07H15/234

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2013-537177 A (University of Zurich), 30 September 2013 (30.09.2013), entire text (particularly, claims 1, 6, 14; paragraphs [0012] to [0031]) & US 2013/0165397 A1 claims 1, 4, 6; lines 0012 to 0072 & WO 2012/034955 A1 & EP 2616079 A1 & CN 103228282 A	1-16 1-16
X Y	US 4379917 A (Eli Lilly and Co.), 12 April 1983 (12.04.1983), entire text (particularly, claim 1; example 13) (Family: none)	1, 2, 6, 8-16 1-16

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 August 2016 (26.08.16)

Date of mailing of the international search report
06 September 2016 (06.09.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/072400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4360665 A (Eli Lilly and Co.), 23 November 1982 (23.11.1982), entire text (particularly, claim 1; example 1) (Family: none)	1, 3, 4, 8-16 1-16
Y	Dobutsuyo Iyaku Hyokasho Apramycin, Food Safety Commission, 2013.07, pages 1 to 33	1-16
Y	Introduction to modern pharmaceuticals, revised 3rd edition, Nankodo Co., Ltd., 10 April 1987 (10.04.1987), pages 273 to 274	1-16
Y	Modern pharmaceuticals, revised 3rd edition, Nankodo Co., Ltd., 15 December 2011 (15.12. 2011), pages 381 to 386	1-16
Y	JP 57-072998 A (Shionogi & Co., Ltd.), 07 May 1982 (07.05.1982), entire text (particularly, claim 1) & US 4370475 A claim 1 & GB 2086388 A & DE 3142111 A & FR 2498606 A	1-16
Y	JP 57-072999 A (Shionogi & Co., Ltd.), 07 May 1982 (07.05.1982), entire text (particularly, claim 1) & US 4358585 A claim 1 & GB 2086383 A & DE 3142110 A & FR 2492827 A	1-16
Y	WO 2013/191550 A1 (Rijksuniversiteit Groningen), 27 December 2013 (27.12.2013), entire text (particularly, claim 14) (Family: none)	1-16
A	US 4458065 A (Eli Lilly and Co.), 03 July 1984 (03.07.1984), entire text (Family: none)	1-16
A	JP 57-082398 A (Eli Lilly and Co.), 22 May 1982 (22.05.1982), entire text & US 4424345 A & US 4468512 A & GB 2084148 A & EP 0048614 A1	1-16
A	JP 57-082399 A (Eli Lilly and Co.), 22 May 1982 (22.05.1982), entire text & US 4424344 A & US 4468513 A & GB 2084149 A & EP 0048613 A1	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/072400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RN:1192350-04-1, Registry, STN[online], 2009.11.13	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07H15/12(2006.01)i, A61K31/7036(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07H15/234(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. C07H15/12, A61K31/7036, A61P31/04, C07H15/234

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

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)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 2013-537177 A (ユニバーシティ・オブ・チューリッヒ) 2013.09.30, 全文 (特に、請求項 1, 6, 14、段落 0012-0031) & US 2013/0165397 A1, Claim1,4,6, Line0012-0072 & WO 2012/034955 A1 & EP 2616079 A1 & CN 103228282 A	1-16 1-16
X Y	US 4379917 A (Eli Lilly and Company) 1983.04.12, 全文 (特に、請求項 1、実施例 13) (ファミリーなし)	1, 2, 6, 8-16 1-16

☒ 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

2 6 . 0 8 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 9 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

三木 寛

4 P

4 1 5 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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 請求項の番号
X Y	US 4360665 A (Eli Lilly and Company) 1982. 11. 23, 全文 (特に、請求項 1、実施例 1) (ファミリーなし)	1, 3, 4, 8-16 1-16
Y	動物用医薬評価書 アプラマイシン, 食品安全委員会, 2013. 07, p. 1-33	1-16
Y	新・薬剤学総論, 改訂第 3 版, 株式会社南江堂, 1987. 04. 10, p. 273-274	1-16
Y	新薬剤学, 改訂第 3 版, 株式会社南江堂, 2011. 12. 15, p. 381-386	1-16
Y	JP 57-072998 A (塩野義製薬株式会社) 1982. 05. 07, 全文 (特に、 請求項 1) & US 4370475 A, Claim1 & GB 2086388 A & DE 3142111 A & FR 2498606 A	1-16
Y	JP 57-072999 A (塩野義製薬株式会社) 1982. 05. 07, 全文 (特に、 請求項 1) & US 4358585 A, Claim1 & GB 2086383 A & DE 3142110 A & FR 2492827 A	1-16
Y	WO 2013/191550 A1 (Rijksuniversiteit Groningen) 2013. 12. 27, 全 文 (特に、請求項 1 4) (ファミリーなし)	1-16
A	US 4458065 A (Eli Lilly and Company) 1984. 07. 03, 全文 (ファミ リーなし)	1-16
A	JP 57-082398 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1982. 05. 22, 全文 & US 4424345 A & US 4468512 A & GB 2084148 A & EP 0048614 A1	1-16
A	JP 57-082399 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1982. 05. 22, 全文 & US 4424344 A & US 4468513 A & GB 2084149 A & EP 0048613 A1	1-16
A	RN:1192350-04-1, Registry, STN[online], 2009. 11. 13	1-16