(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5517153号
(P5517153)
(45)発行日　平成26年6月11日(2014.6.11)　(24)登録日　平成26年4月11日(2014.4.11)

(51) Int.Cl.		F I		
C07K 9/00	(2006.01)	C07K 9/00		
C07G 11/00	(2006.01)	C07G 11/00	A	
A61K 38/00	(2006.01)	C07G 11/00	Z	
A61P 31/04	(2006.01)	A61K 37/02		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 31/04		

請求項の数 23　(全 161 頁)　最終頁に続く

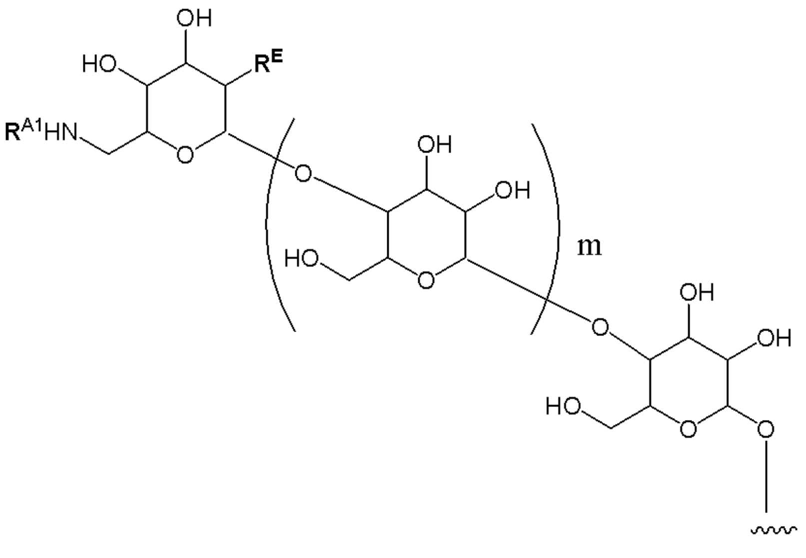
(21)出願番号　特願2009-547120 (P2009-547120)
(86)(22)出願日　平成20年12月25日(2008.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/JP2008/073511
(87)国際公開番号　WO2009/081958
(87)国際公開日　平成21年7月2日(2009.7.2)
審査請求日　平成23年10月11日(2011.10.11)
(31)優先権主張番号　特願2007-333408 (P2007-333408)
(32)優先日　平成19年12月26日(2007.12.26)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000001926
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号
(74)代理人　100103230
弁理士　高山　裕貢
(74)代理人　100113789
弁理士　杉田　健一
(72)発明者　松井　耕平
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号
塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　皆川　和之
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号
塩野義製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】グリコペプチド抗生物質配糖化誘導体

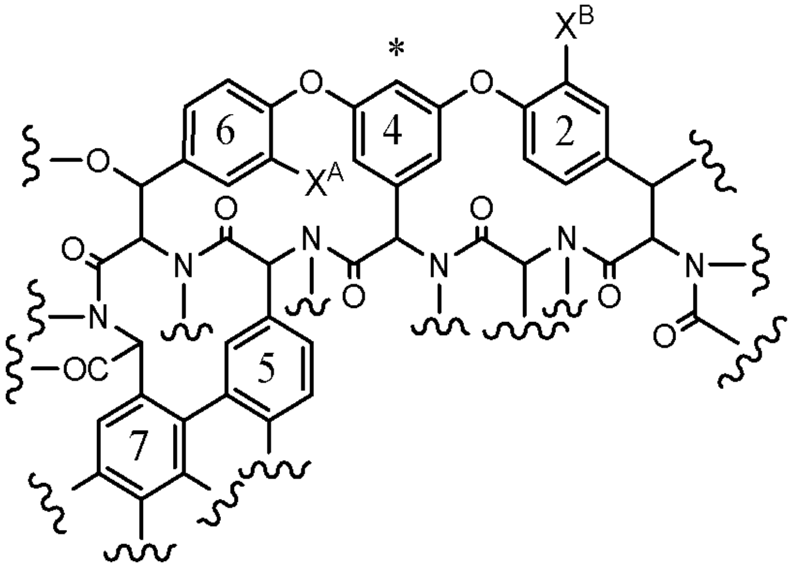
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



(I-1)

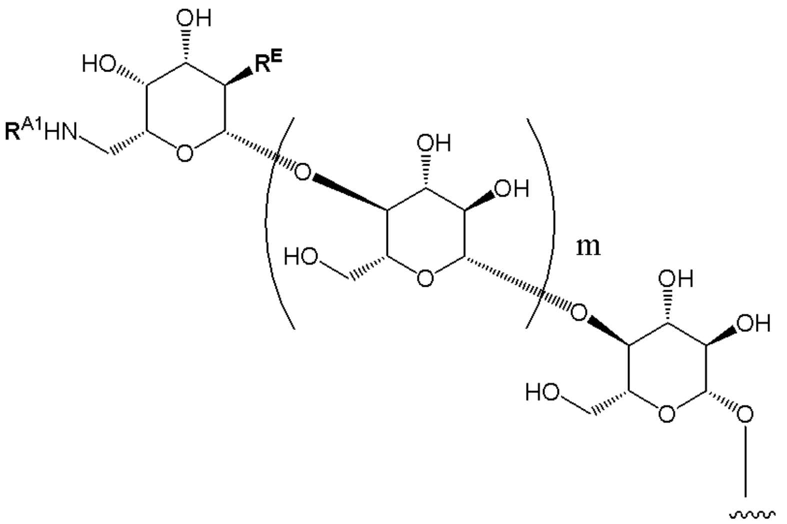
（式中、

ｍは、０～４の整数；
Ｒ^{A1}は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキル；
Ｒ^{E}は、ＯＨまたはＮＨＡｃ（Ａｃはアセチル））
で示される糖残基（Ｉ－１）が、式：
【化２】



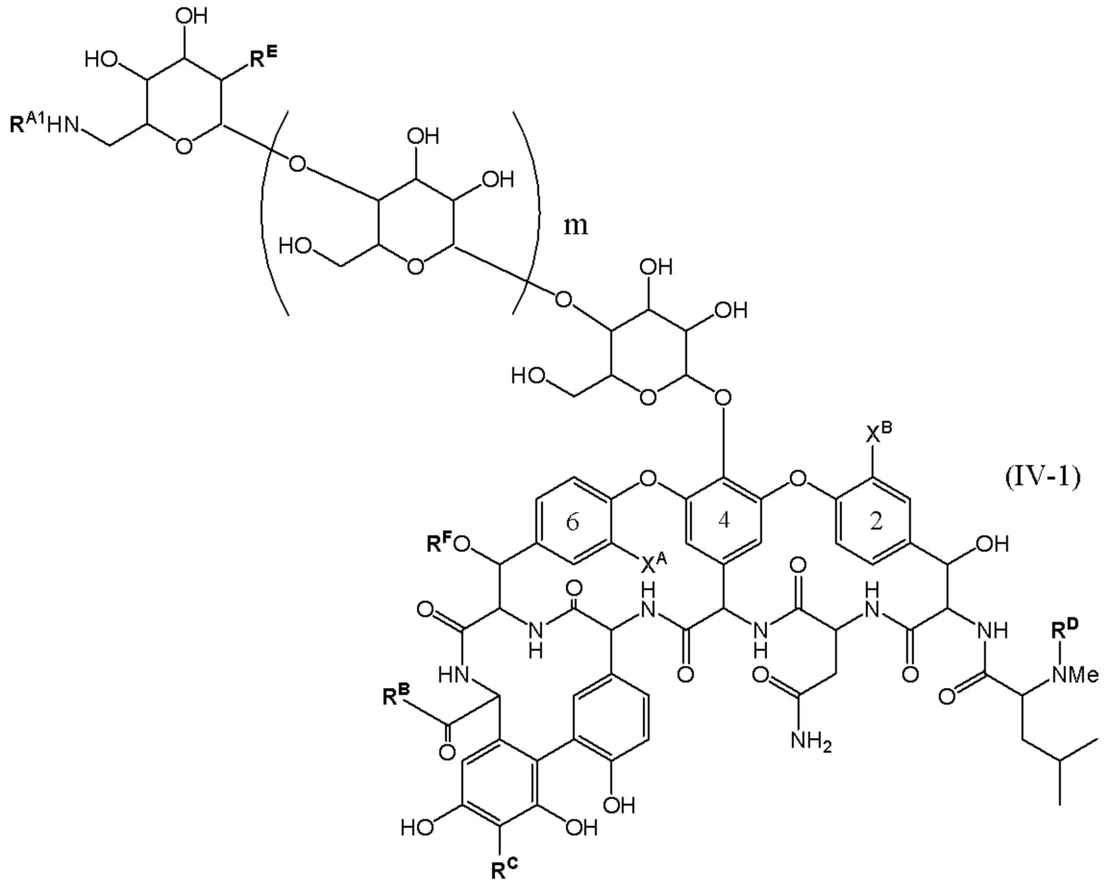
(II-1)

（式中、環２、４、５、６および７は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２，４，５，６，および７番目のアミノ酸残基における芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；＊は、糖残基との結合位置を示す）
で示される部分構造（ＩＩ－１）を有するグリコペプチド骨格に結合していることを特徴とする、グリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
【請求項２】
糖残基（Ｉ－１）が式：
【化３】



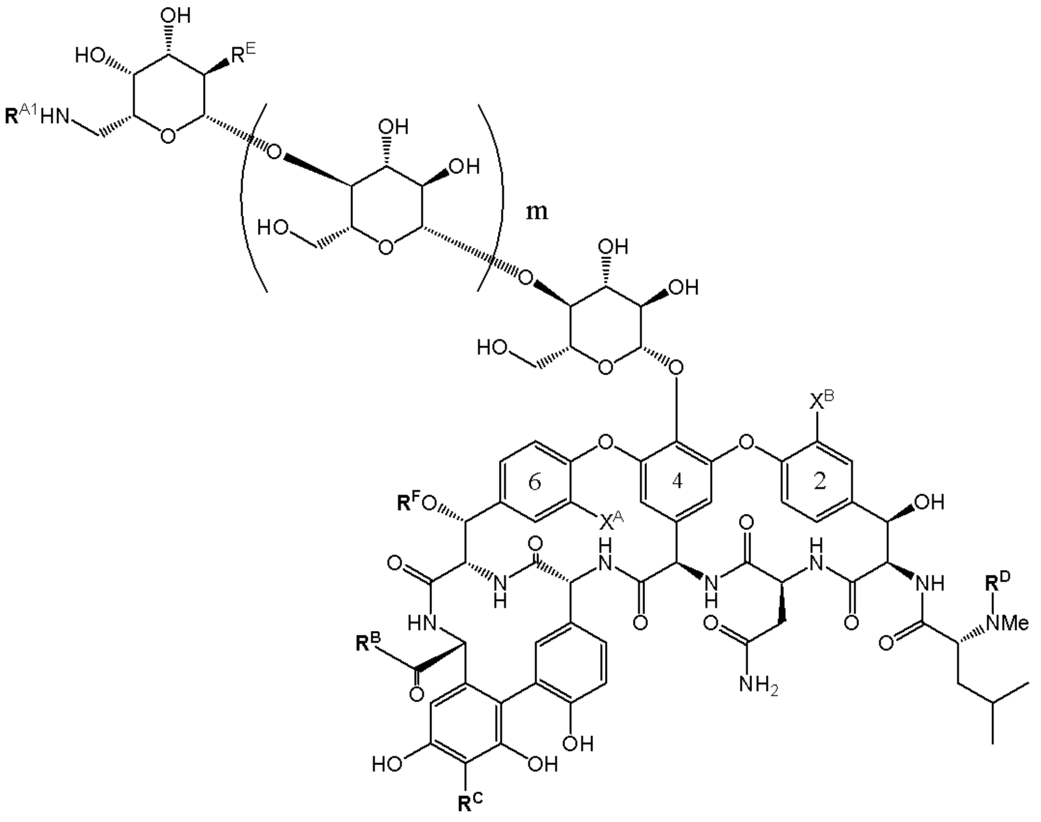
(I-2)

（式中、
ｍは、０～４の整数；
Ｒ^{A1}およびＲ^{E}は、それぞれ請求項１の場合と同意義）
で示される糖残基（Ｉ－２）である、請求項１記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項３】
グリコペプチド化合物がクロロオリエンチシンＢ誘導体またはバンコマイシン誘導体である、請求項１または２に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
【請求項４】
式：
【化４】

(IV-1)

（式中、Ｒ^{F}は、水素または糖残基；
Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよいアルキル（アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；
Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよいアルキル（アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）；
Ｒ^{D}は、水素または低級アルキル；および
その他の記号は、それぞれ請求項１と同意義）
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項１記載の化合物。
【請求項５】
式：

【化５】



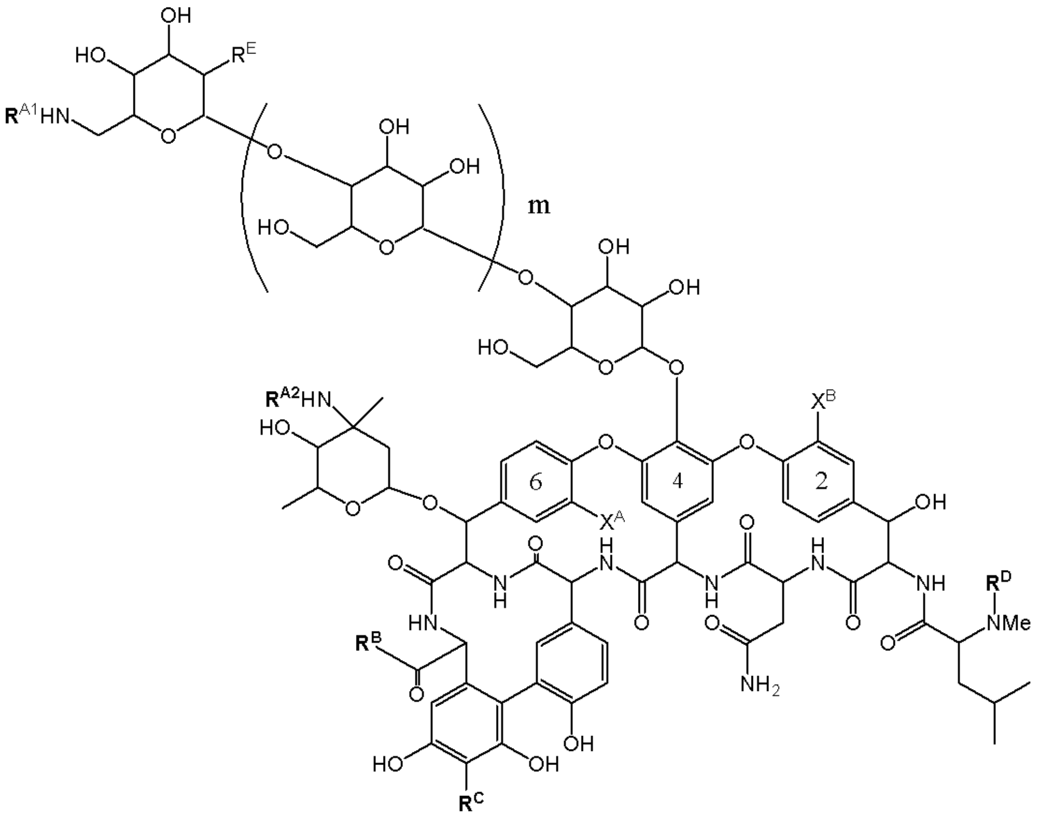
(IV-2)

（式中、各記号は、それぞれ請求項４と同意義）
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項４記載の化合物。

【請求項６】

式：

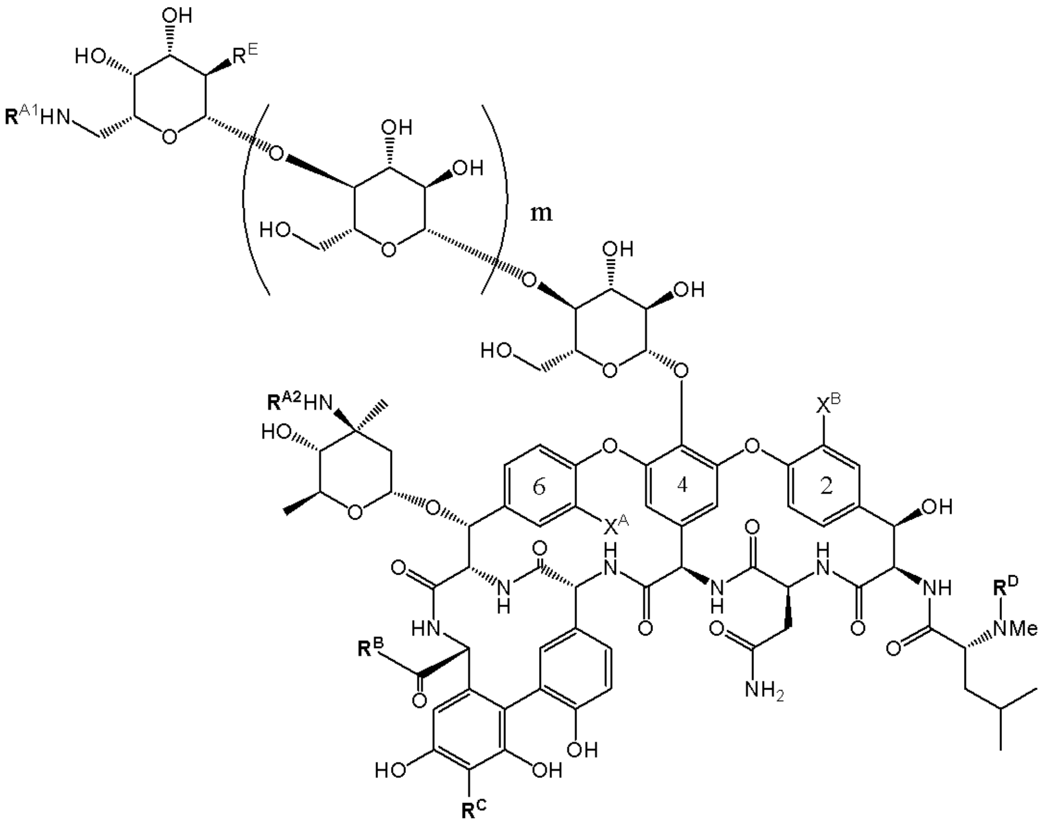
【化６】



(V-1)

（式中、式中、
Ｒ^{A2}は、水素または置換されていてもよいアルキル；
Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ$^{5'}$（ここに、Ｒ^{5}およびＲ$^{5'}$はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよいアルキル（アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；
Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよいアルキル（アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）；
Ｒ^{D}は、水素または低級アルキル；
Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；および
その他の記号は、それぞれ請求項１と同意義）
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項１記載の化合物。
【請求項７】
式：

【化７】



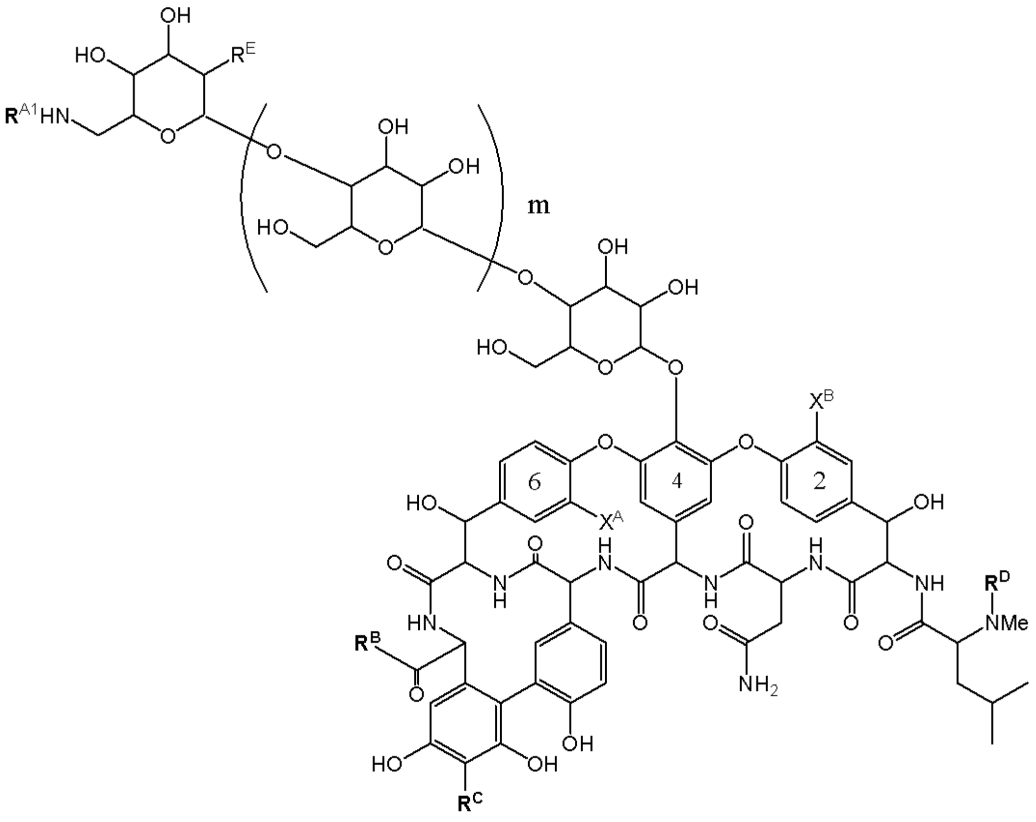
(V-2)

（式中、各記号は、それぞれ請求項６と同意義）
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項６記載の化合物。

【請求項８】

式：

【化８】



(VI-1)

（式中、

Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよいアルキル（アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；

Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよいアルキル（アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）；

Ｒ^{D}は、水素または低級アルキル；

Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；および

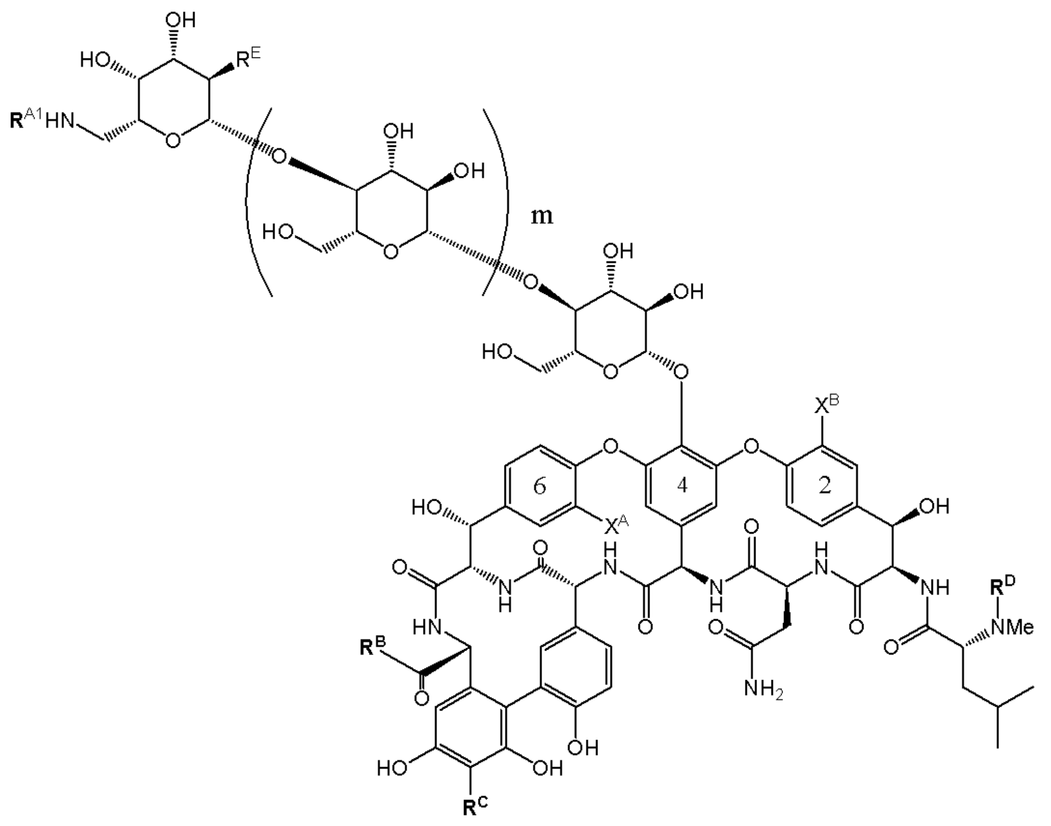
その他の記号は、それぞれ請求項１と同意義）

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

【請求項９】

式：

【化９】



(VI-2)

（式中、各記号は、それぞれ請求項８と同意義）
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項８記載の化合物。

【請求項１０】

ｍが０または１である、請求項１，２または４～９のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項１１】

$Ｒ^{Ｅ}$がＯＨである、請求項１～１０のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項１２】

$Ｒ^{Ａ１}$の、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキルにおける各置換基が、以下の置換基群Ａから選択される、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ａ：置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、および置換されていてもよいアミノ）。

【請求項１３】

請求項１２の置換基群Ａにおける「置換されていてもよい」の各置換基が、以下の置換基群Ｂから選択される、請求項１２に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ｂ：置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノアルキル、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換され

ていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールアミノ、置換されていてもよいアリールアミノアルキル、置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアラルキルスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノスルホニル、置換されていてもよいアラルキルチオ、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノスルホニル）。

【請求項１４】

請求項１３の置換基群Ｂにおける「置換されていてもよい」の各置換基が、以下の置換基群Ｃから選択される、請求項１３に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ｃ：低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、ニトロ、アラルキルオキシ、ハロゲン、シアノ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ジ低級アルキルアミノ）。

【請求項１５】

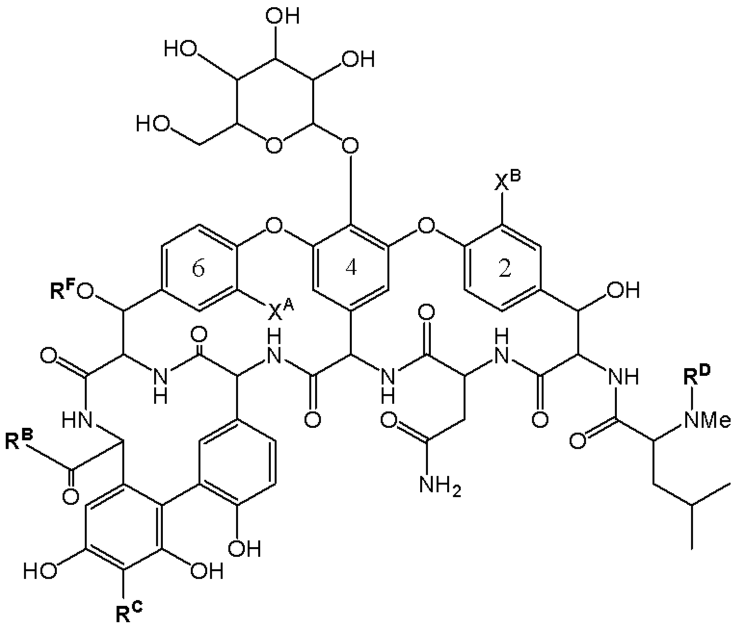
$Ｒ^{Ｂ}$がＯＨ；$Ｒ^{Ｃ}$がＨ；$Ｒ^{Ｄ}$がＨである、請求項４～１４のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項１６】

以下の工程：

（工程１）式：

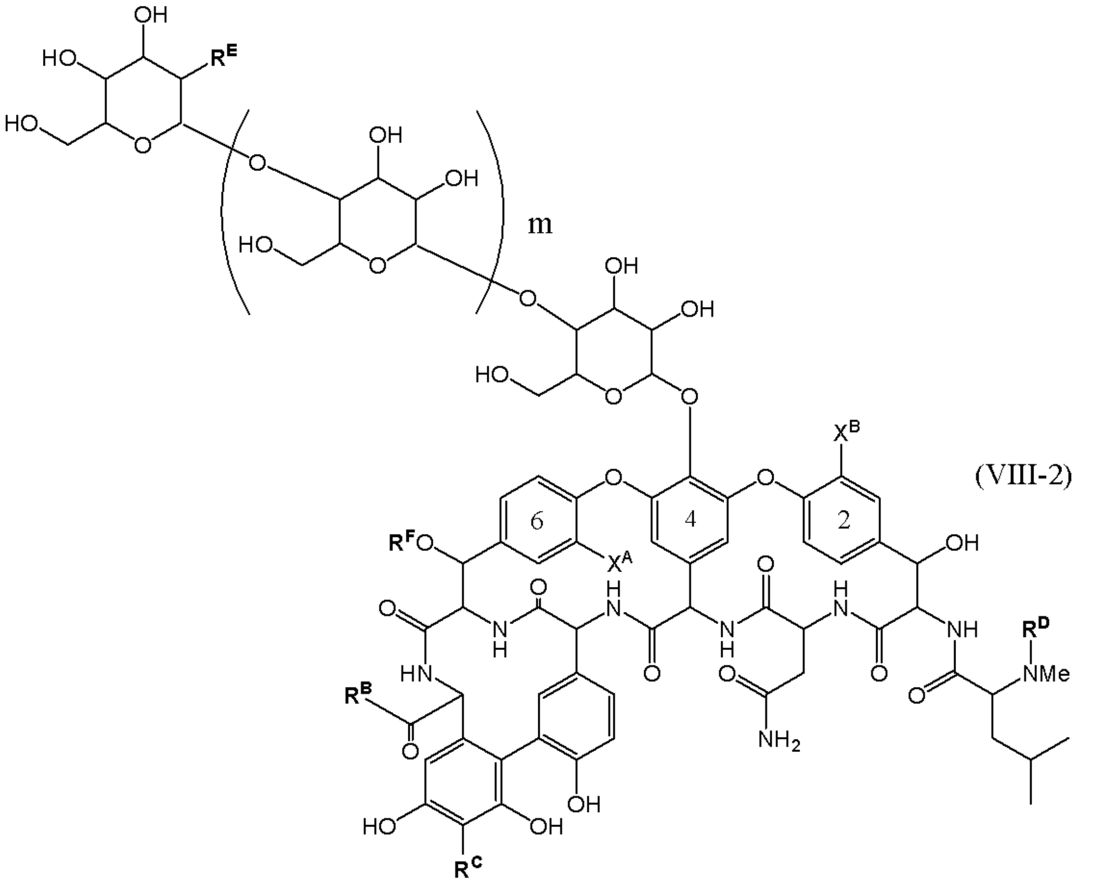
【化１０】



(VII-1)

（式中、各記号は請求項４と同意義）
で示される化合物（ＶＩＩ－１）を原料に用いて、糖転移酵素および糖ドナーの存在下で配糖化反応を１＋ｍ（ｍは０～２の整数）回行うことにより式：

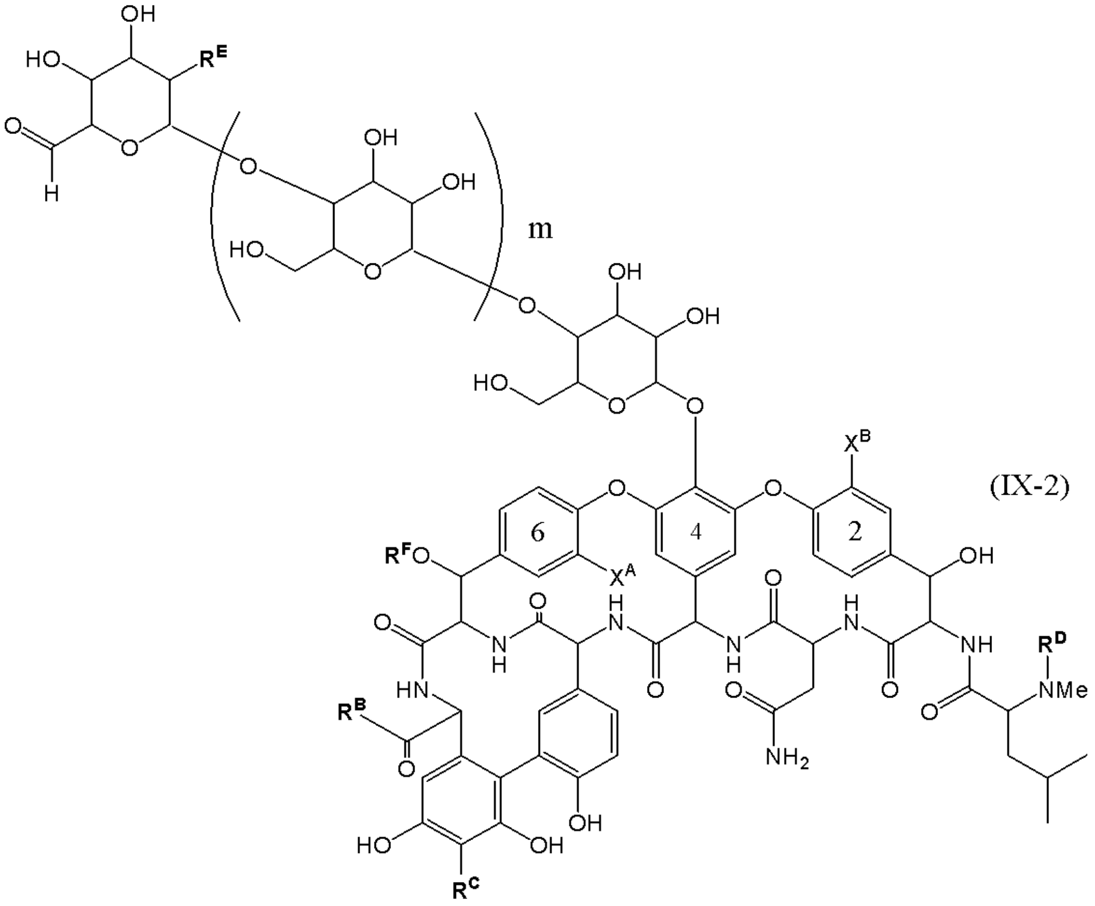
【化１１】



(VIII-2)

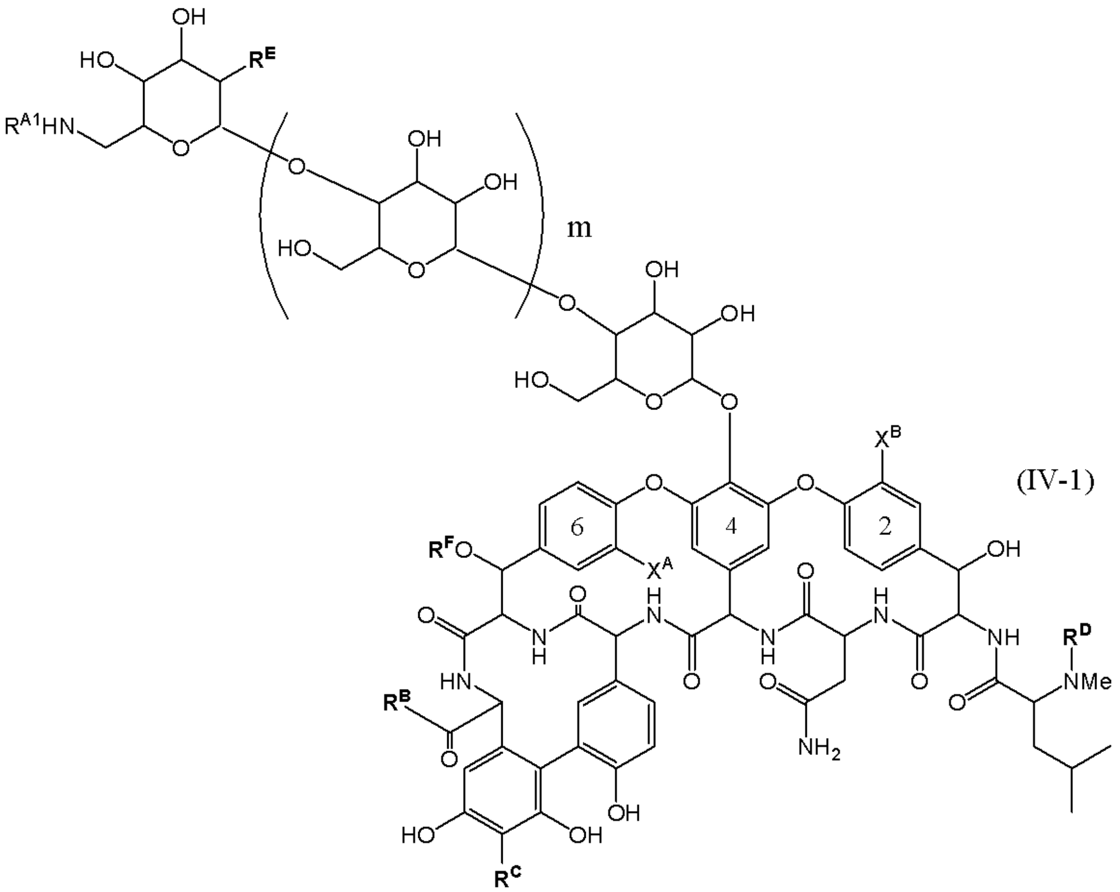
（式中、Ｒ^{E}はＯＨまたはＮＨＡｃ；その他の記号は上記の通り）
で示される化合物（ＶＩＩＩ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；

（工程２）化合物（ＶＩＩＩ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を酸化反応に付すことにより、式：
【化１２】



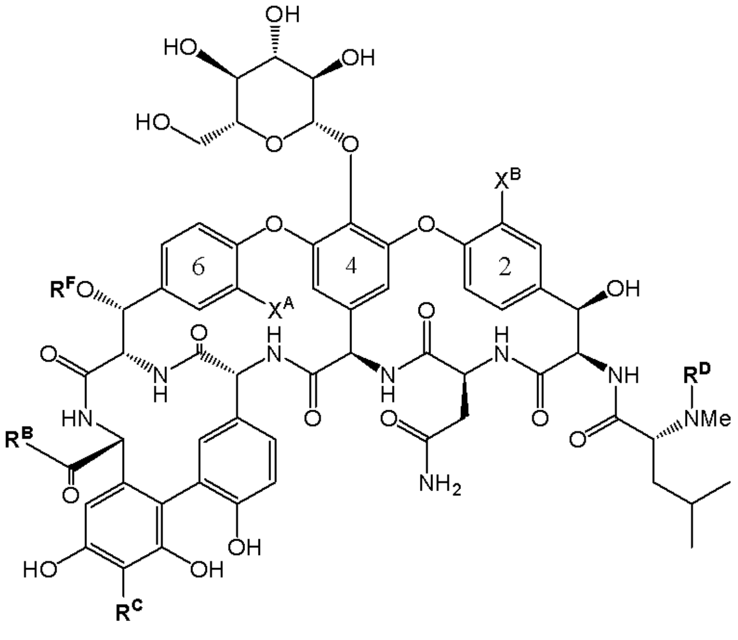
（式中、各記号は上記の通り）
で示される化合物（ＩＸ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；および
（工程３）化合物（ＩＸ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を式：$R^{A1}NH_2$で示される化合物（Ａ）との還元的アミノ化反応に付す工程；
を包含することを特徴とする、式：

【化１３】

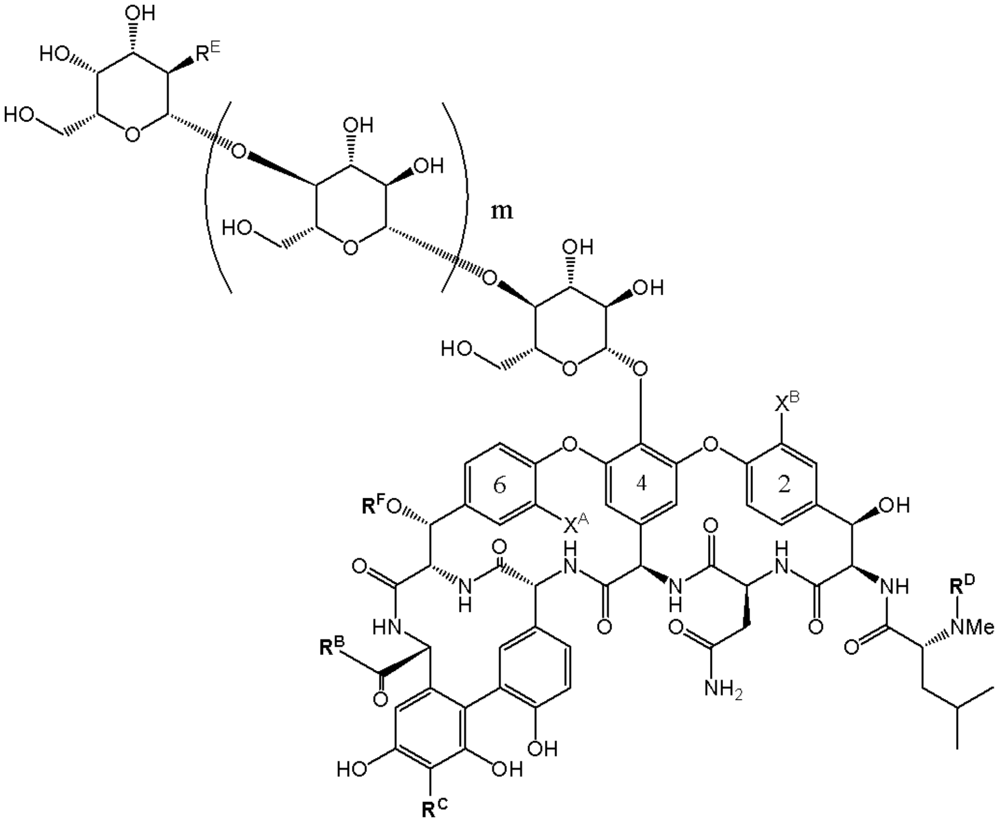


(IV-1)

（式中、各記号は上記の通り）
で示される請求項４記載の化合物（ＩＶ－１）、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。
【請求項１７】
以下の工程：
（工程１）式：
【化１４】



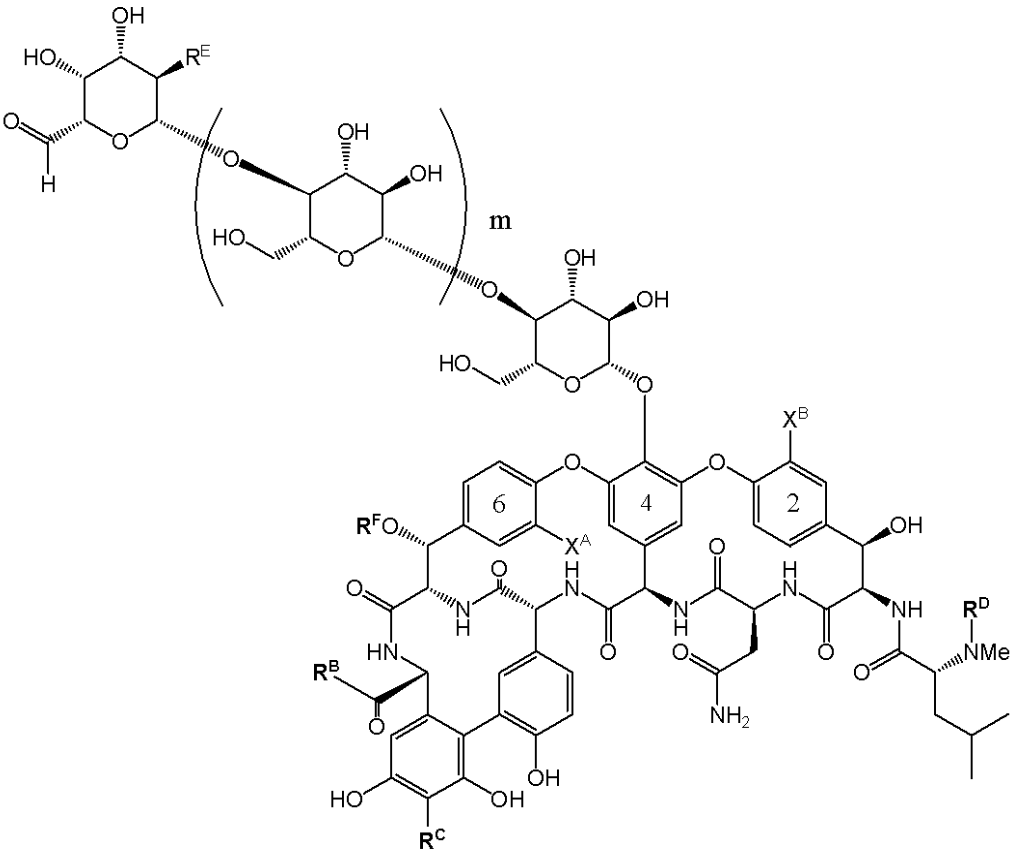
(VII-2)

（式中、各記号は請求項4と同意義）
で示される化合物（ＶＩＩ－２）を原料に用いて、糖転移酵素および糖ドナーの存在下で配糖化反応を１＋ｍ（ｍは０～２の整数）回行うことにより式：
【化１５】


(VIII-3)

（式中、Ｒ^ＥはＯＨまたはＮＨＡｃ；その他の記号は上記の通り）
で示される化合物（ＶＩＩＩ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；
（工程２）化合物（ＶＩＩＩ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を酸化反応に付すことにより、式：

【化１６】



(IX-3)

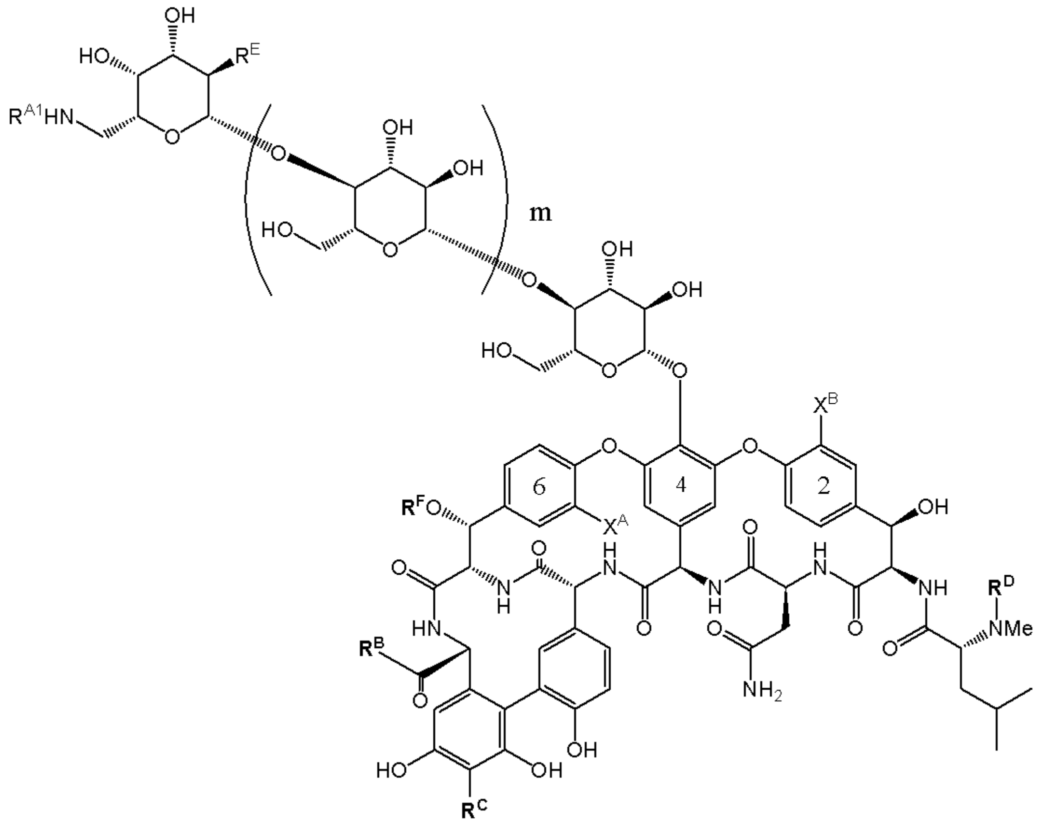
（式中、各記号は上記の通り）

で示される化合物（ＩＸ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；および

（工程３）化合物（ＩＸ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を式：$R^{A1}NH_2$で示される化合物（Ａ）との還元的アミノ化反応に付す工程；

を包含することを特徴とする、式：

【化１７】



（式中、各記号は上記の通り）

で示される請求項５記載の化合物（ＩＶ－２）、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。

【請求項１８】

工程１で、糖転移酵素がガラクトシルトランスフェラーゼであり、糖ドナーの糖が、グルコース、ガラクトース、およびＮ－アセチルガラクトサミン、デオキシグルコース、デオキシガラクトースから選択される同一または異なる１～３個の糖であり、工程２で酸化反応がガラクトースオキシダーゼによって行われる、請求項１６または１７に記載の製造方法。

【請求項１９】

工程１で、糖転移酵素がガラクトシルトランスフェラーゼであり、所望による１回目の配糖化反応によってグルコースを付加した後、２回目の配糖化反応によってさらにガラクトースを付加し、工程２で酸化反応がガラクトースオキシダーゼによって行われる、請求項１６または１７に記載の製造方法。

【請求項２０】

請求項１６記載の化合物（ＶＩＩＩ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項２１】

請求項１６に記載の化合物（ＩＸ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物。

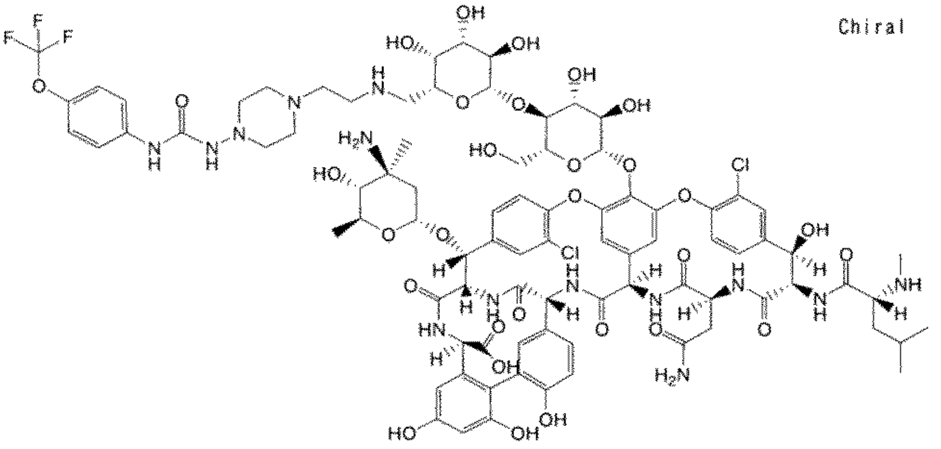
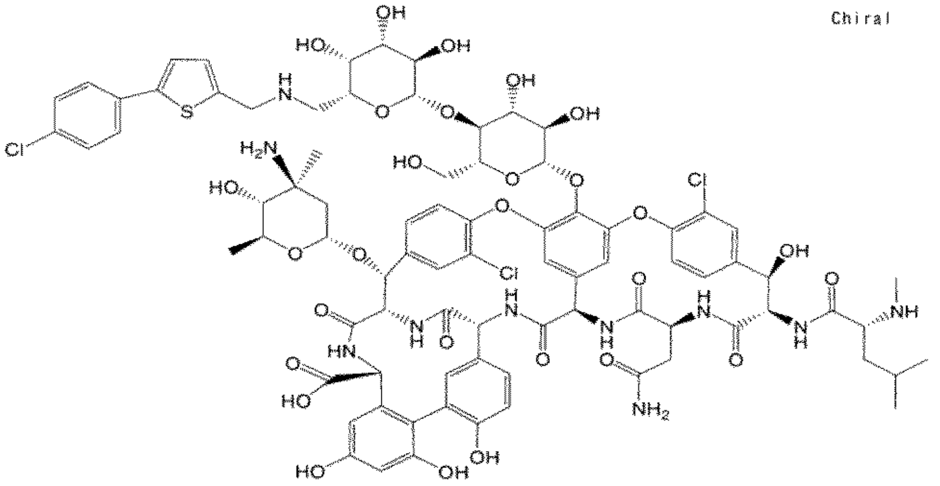
【請求項２２】

請求項１～１５のいずれかに記載の化合物もしくは製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

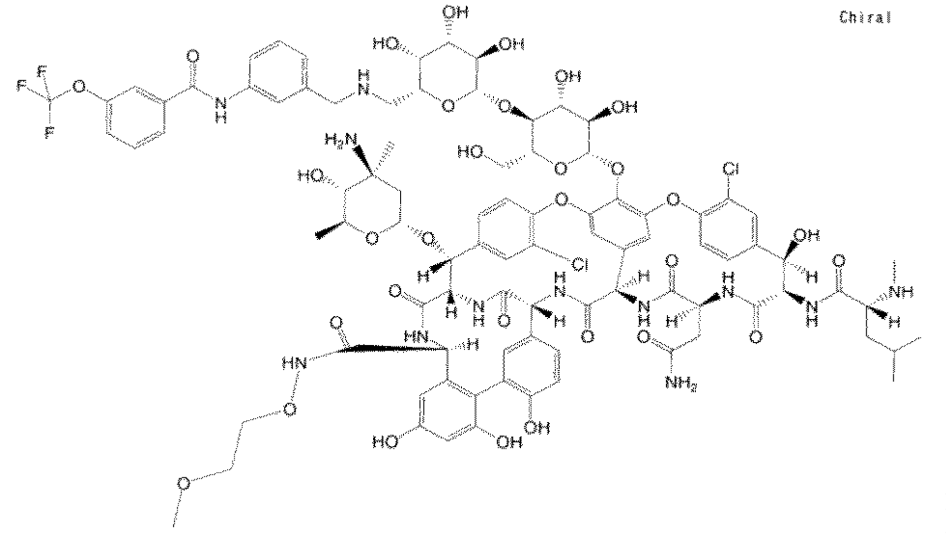
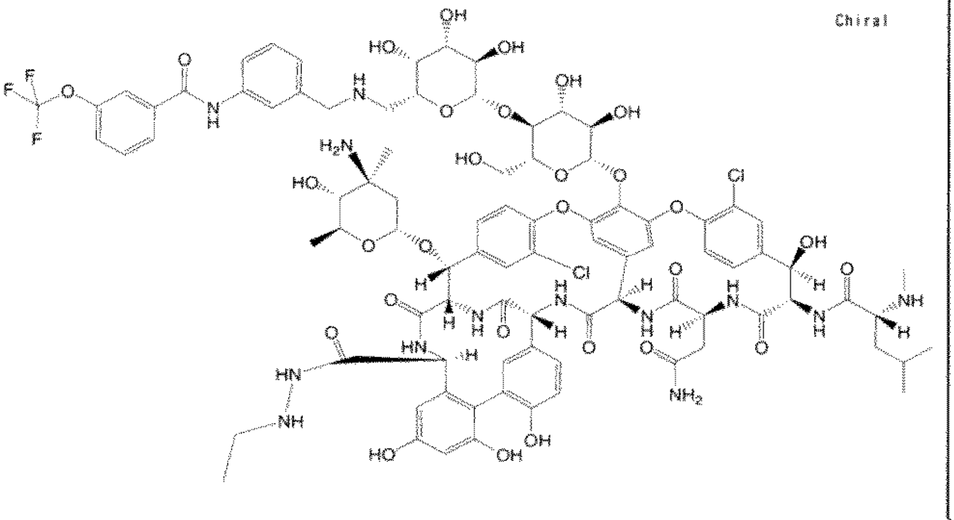
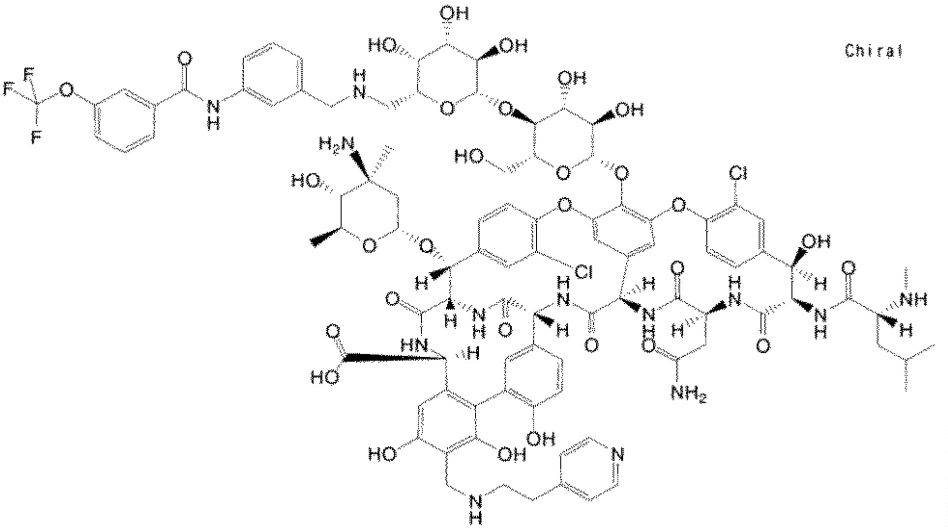
【請求項２３】

式：

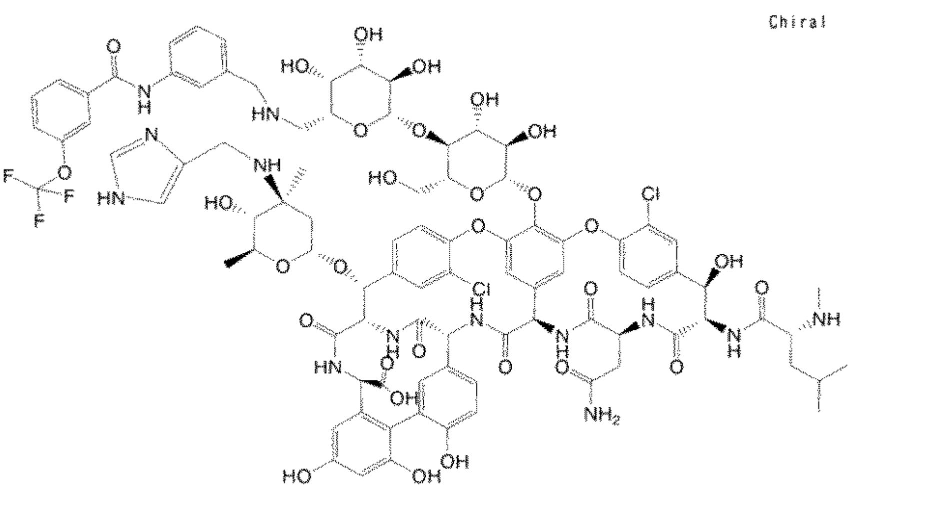
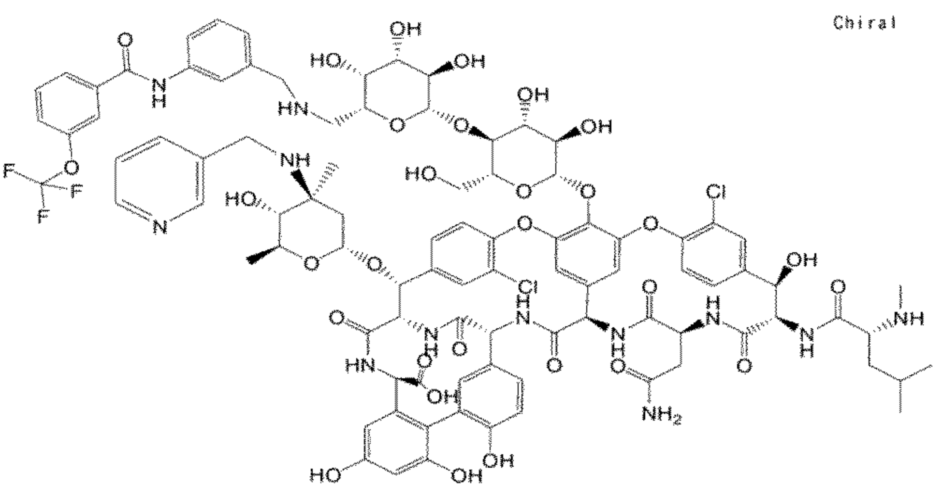
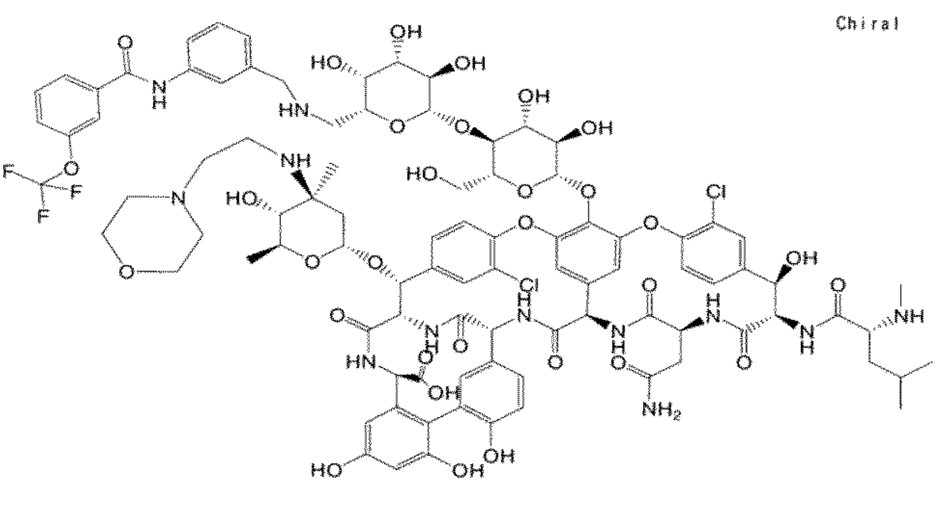
【化１８】

実施例	構造
1	
13	

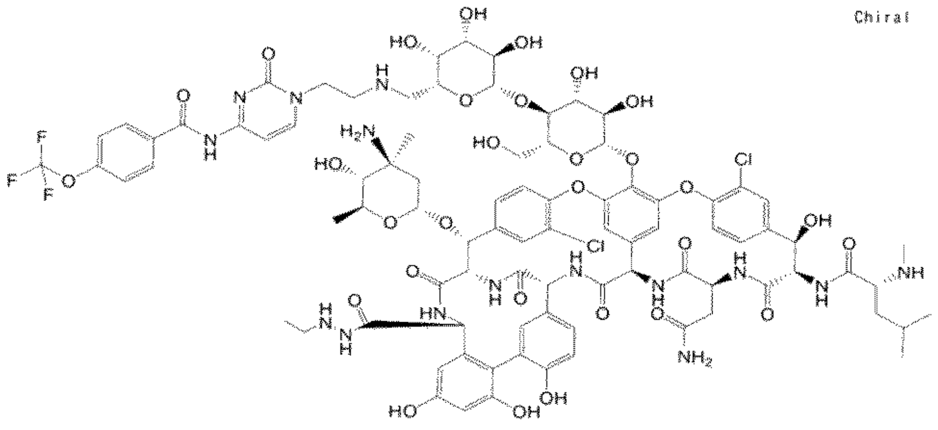
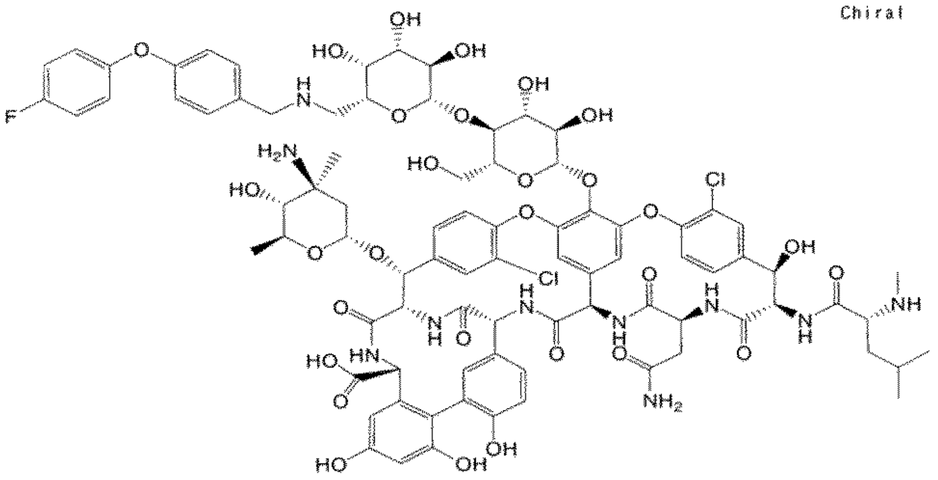
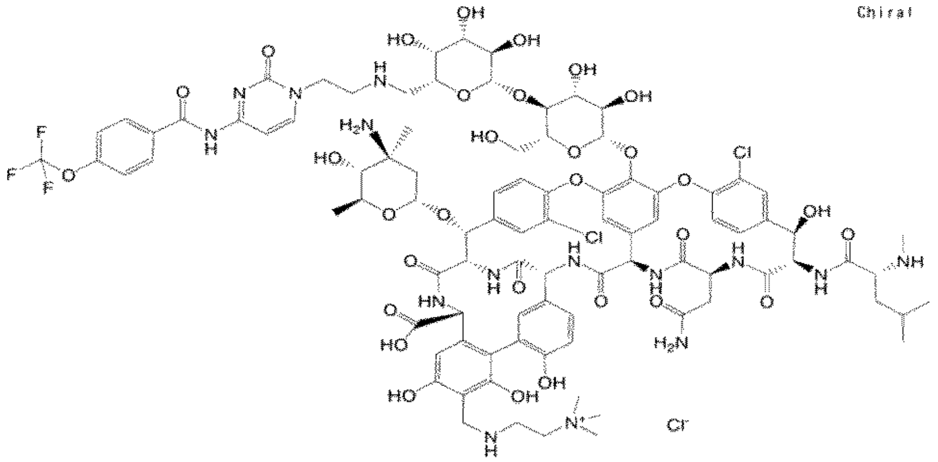
【化１９】

実施例	構造
22	
23	
25	

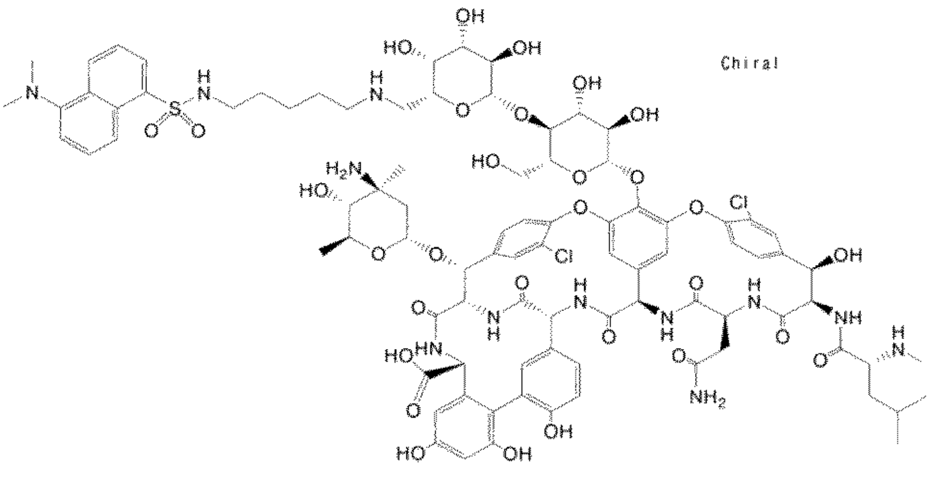
【化２０】

実施例	構造
30	
31	
34	

【化２１】

実施例	構造
48	
50	
52	

【化２２】

実施例	構造
72	

からなる群から選択される請求項１に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明はグリコペプチド抗生物質配糖化誘導体、その製造方法および製造中間体に関する。

【背景技術】

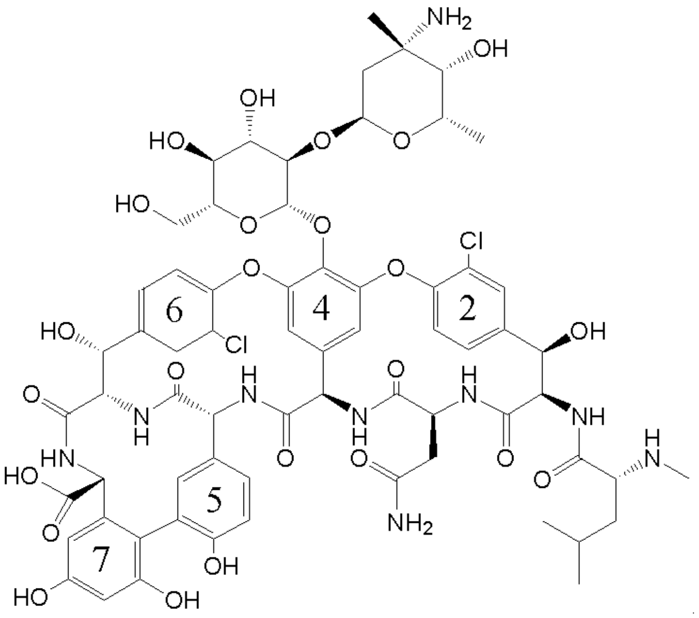
【０００２】

グリコペプチド抗生物質は、様々な微生物により産生される複雑な多環ペプチド構造を有する抗生物質であり、大部分のグラム陽性菌に対して有効な抗菌剤を提供する。近年、ペニシリン、セファロスポリンなどに耐性の細菌が現れ、多剤耐性菌およびメチシリン耐性ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）による感染は、医療現場において重要な問題を招いている。バンコマイシンのようなグリコペプチド系抗生物質は典型的に、このような微生物に対して有効であり、バンコマイシンはＭＲＳＡおよび他の耐性菌による感染の最後のツール薬物となっている。しかし、バンコマイシン耐性腸球菌（ＶＲＥ）など、特定の微生物はバンコマイシンに対する耐性を現し始めている。また最近では、ＶＲＥの耐性を獲得した黄色ブドウ球菌（ＶＲＳＡ）も発見されている。

【０００３】

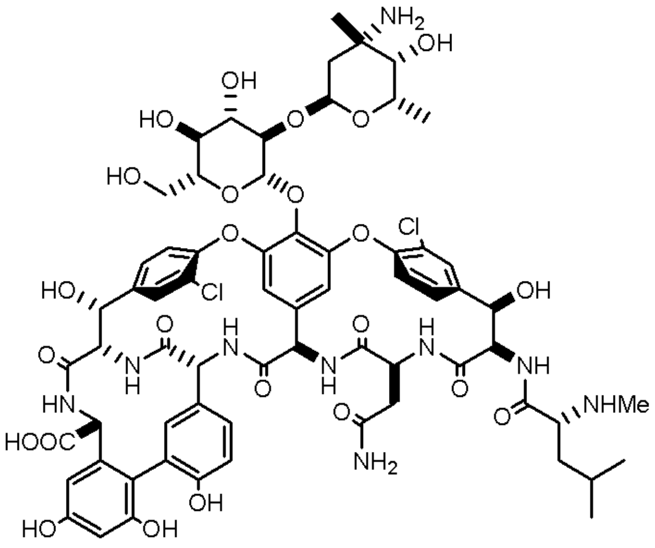
バンコマイシンは、次式：

【化１】



、より具体的には

【化２】

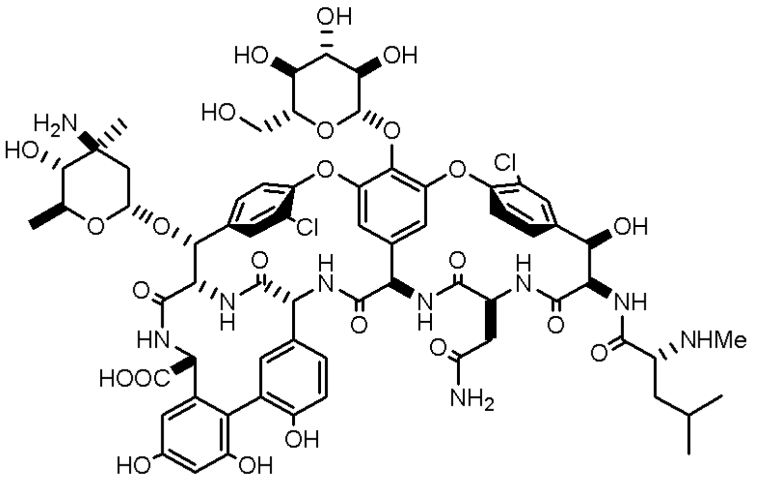


で示される構造を有し、Ｎ末端から２番目と６番目のアミノ酸残基の芳香環が塩素原子で置換されている。バンコマイシン誘導体は、一般にグリコペプチド抗生物質とも称されているが、より学術的にはD-alanyl-D-alanine binding antibiotics with a heptapeptidic structureに由来するダルバヘプタイド（dalbaheptide）の総称が提起されている。ダルバヘプタイドは、芳香族アミノ酸を含む７つのアミノ酸からなるペプチド鎖を共通の基本骨格としている。

【０００４】

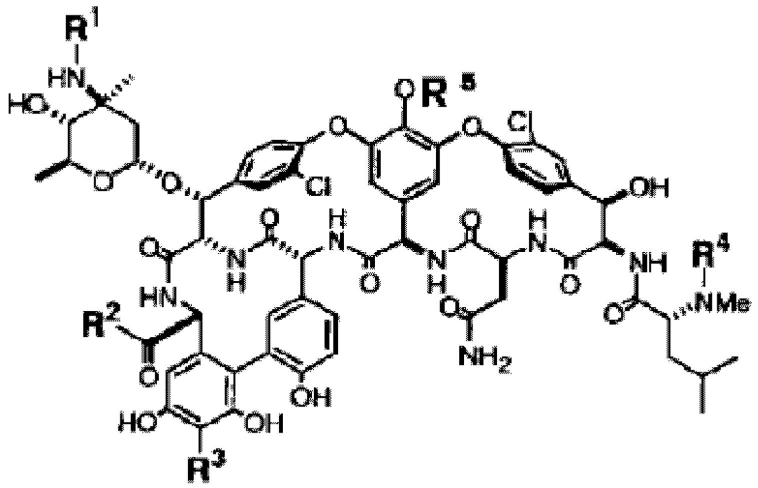
これまで、バンコマイシンや、この共通のペプチド鎖を基本骨格とする他のグリコペプチド抗生物質について様々な修飾がなされてきた。例えば、以下に示す構造を有するクロロオリエンチシンＢ（特許文献１：特開平１－２４０１９６）やその誘導体（特許文献２：特開２００１－１６３８９８）が公知である。

【化３】



Chloroorienticin B

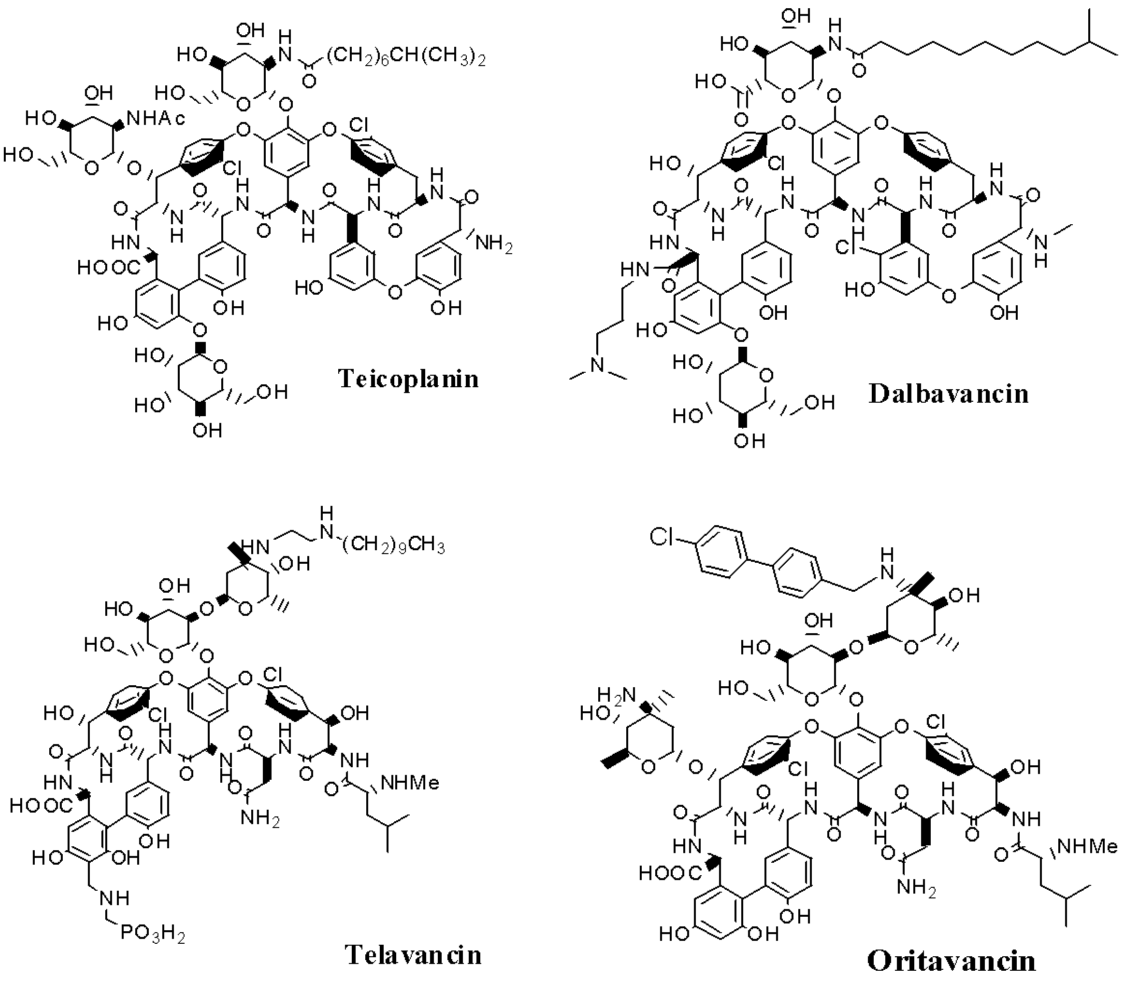
【化４】



（式中、Ｒ^{5}は、水素、グルコシル、（４－ｅｐｉ－バンコサミニル）－Ｏ－グルコシル））

またその他のグリコペプチド抗生物質として例えば、以下の化合物が知られている。

【化５】



またバンコマイシンのアミノ糖を修飾したグリコペプチド化合物も公知である（例：特許文献１８）。

しかし、耐性菌への薬効、水溶性、体内動態、安全性等をさらに改善した新規構造の抗菌剤の開発が要望されている。

一方、グリコペプチド抗生物質の化学修飾法として、種々の配糖化酵素を用いる方法が報告されている（例：特許文献３、非特許文献１～５）。

また１または２個の糖類からなる糖側鎖にアミノメチレン型の置換基が結合した糖側鎖が、グリコペプチド抗生物質の４番目のアミノ酸残基の芳香環部分に結合しているグリコペプチド化合物は公知である（例：特許文献４～１７、非特許文献５～１７）。

これらの中で、非特許文献１１（Angewandte Chemie, International Edition (2003), 42(38), 4657-4660）には、糖鎖末端のガラクトースに－CH_2NH_2が結合したバンコマイシン誘導体が記載されているが、該アミノをさらに化学修飾した化合物は記載されていない。

また最近のグリコペプチド化合物の研究動向が報告されている（例：非特許文献１８）

【０００５】

【特許文献１】特開平１－２４０１９６

【特許文献２】特開２００１－１６３８９８

【特許文献３】ＷＯ２００６００３４５６

【特許文献４】ＵＳ２００５２３９６８９Ａ１

【特許文献５】ＵＳ２００３０６８６６９Ａ１

【特許文献６】ＵＳ２００４２５９２２８Ａ１

【特許文献７】ＵＳ２００５２６６５２３Ａ１

【特許文献８】ＷＯ２００４０１９９７０
【特許文献９】ＷＯ２００１０８１３７３
【特許文献１０】ＷＯ２００１０８１３７２
【特許文献１１】ＷＯ２００００６９８９３
【特許文献１２】ＷＯ２００００５９５２８
【特許文献１３】ＷＯ２０００４２０６７
【特許文献１４】ＷＯ２０００００４０４４
【特許文献１５】ＷＯ９３０３０６０
【特許文献１６】ＥＰ３０１７８５Ａ１
【特許文献１７】ＥＰ２７３７２７Ａ１
【特許文献１８】ＷＯ２００６０５７３０３
【非特許文献１】Journal of the American Chemical Society (2005), 127(30), 10747-10752
【非特許文献２】Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2004), 101(13), 4390-4395
【非特許文献３】Chemistry - An Asian Journal (2006), 1, 445-452
【非特許文献４】Current Opinion in Biotechnology 2005, 16: 622-630
【非特許文献５】Nature Biotechnology (2003), 21(12), 1467-1469
【非特許文献６】ACS Chemical Biology (2006), 1(8), 499-504
【非特許文献７】Antiviral Research (2006), 72(1), 20-33
【非特許文献８】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(16), 3801-3805
【非特許文献９】Organic Letters (2005), 7(8), 1513-1515
【非特許文献１０】Chemistry & Biology (2005), 12(1), 131-140
【非特許文献１１】Angewandte Chemie, International Edition (2003), 42(38), 4657-4660
【非特許文献１２】Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(13), 2755-2764
【非特許文献１３】Tetrahedron (2002), 58(32), 6585-6594
【非特許文献１４】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002), 12(6), 849-852
【非特許文献１５】Chemistry--A European Journal (2001), 7(17), 3798-3823
【非特許文献１６】Journal of the American Chemical Society (2000), 122(50), 12608-12609
【非特許文献１７】Journal of Antibiotics (1998), 51(5), 525-527
【非特許文献１８】Expert Opinion on Therapeutic Patents (2004) 14(2), 141-173

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明は、抗菌活性を有する新規なグリコペプチド化合物を提供する。好ましくは、耐性菌（例：ＶＲＳＡ，ＶＲＥ）にも有効であり、さらに好ましくは水溶性、体内動態、安全面等にも優れたグリコペプチド化合物を提供する。また糖転移酵素を利用したグリコペプチド抗生物質の配糖化方法およびそれを利用したグリコペプチド化合物の製造方法、その中間体も提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明者らは鋭意検討した結果、クロロオリエンチシンＢ等のグリコペプチド抗生物質の４番目のアミノ酸残基の芳香環に結合している糖に対して、酵素反応を行うことによりさらに配糖化することに成功した。さらに配糖化された糖鎖末端のヒドロキシメチレンを酵素反応等によりアルデヒドに酸化し、このアルデヒド基に対して化学修飾を行うことにより位置選択的にアミノ側鎖を導入することに成功した。

本発明のグリコペプチド化合物の最大の特徴は、グリコペプチド抗生物質の４番目のアミノ酸残基の芳香環を包含する部分構造を有し、かつ該芳香環に２個以上の連結された糖がエーテル結合を介して結合している点である。

本発明のグリコペプチド化合物において、好ましくは、２個以上の連結された糖の内、グリコペプチド抗生物質のアグリコンに結合している糖はβ－Ｄ－グルコシル基であり、さらに好ましくは末端の糖は、β－Ｄ－ガラクトシル基である。

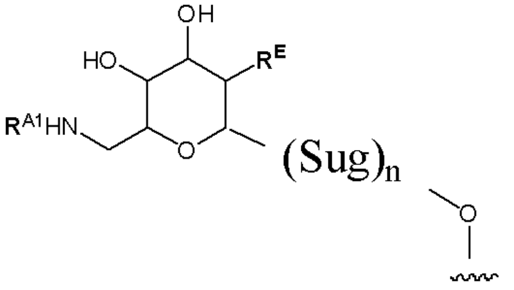
本発明のグリコペプチド化合物において、より好ましくは、上記末端の糖には－CH_2OHまたは－ＣＯＨが結合し、さらに好ましくはそれらが化学修飾されて形成される置換されていてもよいアミノメチレン基が結合している。

よって本発明によれば、グリコペプチド抗生物質の４番目のアミノ酸残基の芳香環に上記の配糖化された糖を含む側鎖がエーテル結合を介して結合している種々のグリコペプチド化合物が提供される。

本発明は具体的には以下に示す化合物を提供する。

（１）式：

【化６】



(I)

（式中、

ｎは、１～５の整数；

Ｓｕｇはそれぞれ独立して単糖であり、（Ｓｕｇ）ｎ は、同一または異なる１～５個の単糖が結合して形成される２価の糖残基；

R^{A1}は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキル；

R^Eは、ＯＨまたはＮＨＡｃ（Ａｃはアセチル））

で示される糖残基（Ｉ）が、グリコペプチド骨格内の４番目のアミノ酸残基の芳香環に結合していることを特徴とする、グリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【０００８】

さらに詳しくは以下の（２）～（３２）に示す化合物を提供する。

（２）単糖が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、フコース、マンノース、ラムノース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン、バンコサミン、エピーバンコサミン、グルクロン酸、シアル酸、デオキシグルコース、デオキシガラクトースからなる群から選択される、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

（３）単糖が、グルコースである、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

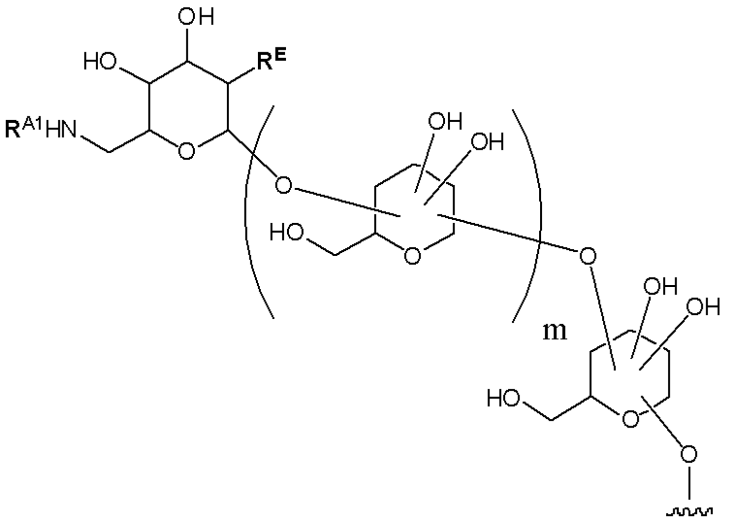
（４）ｎが１または２である、前記（１）～（３）のいずれかに記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

（５）単糖がグルコース；ｎが１または２である、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【０００９】

（６）糖残基（Ｉ）が式：

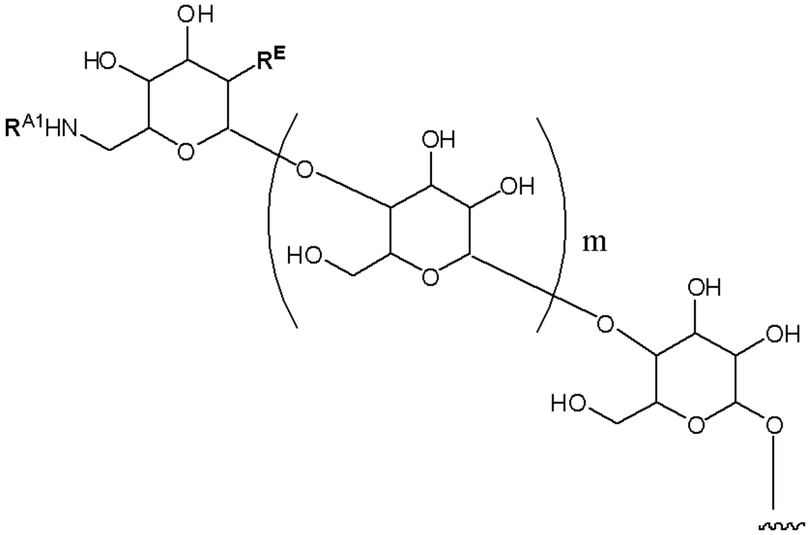
【化７】



(I-0)

（式中、
　ｍは、０～４の整数；
　R^{A1}およびR^{E}は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

で示される糖残基（Ｉ－０）である、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（７）糖残基（Ｉ）が式：
【化８】

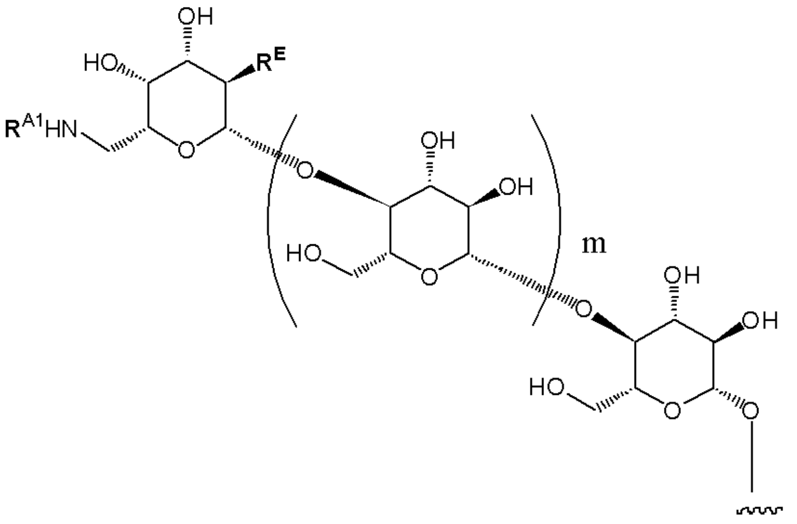


(I-1)

（式中、
　ｍは、０～４の整数；
　R^{A1}およびR^{E}は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

で示される糖残基（Ｉ－１）である、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（８）糖残基（Ｉ）が式：

【化９】



(I-2)

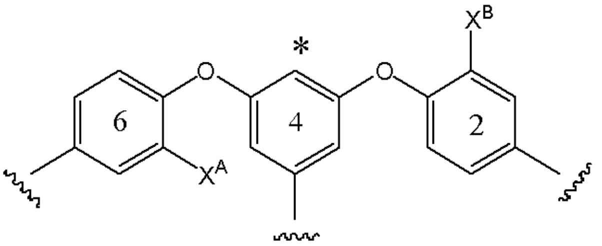
（式中、
ｍは、０～４の整数；
Ｒ ^{A1} およびＲ ^{E} は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

で示される糖残基（Ｉ－２）である、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【００１０】

（９）式：

【化１０】



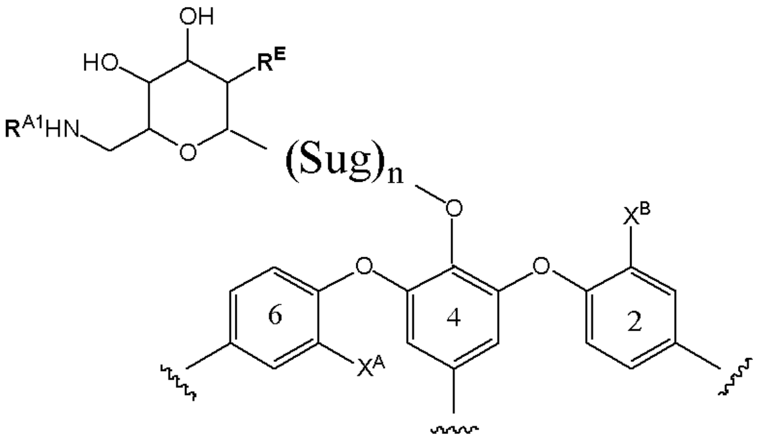
(II)

（式中、環２、環４および環６は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２番目、４番目、および６番目のアミノ酸残基の芳香環；Ｘ ^{A} およびＸ ^{B} はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；＊は、糖残基との結合位置を示す）

で示される部分構造（ＩＩ）を有する、前記（１）～（８）のいずれかに記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

（１０）式：

【化１１】

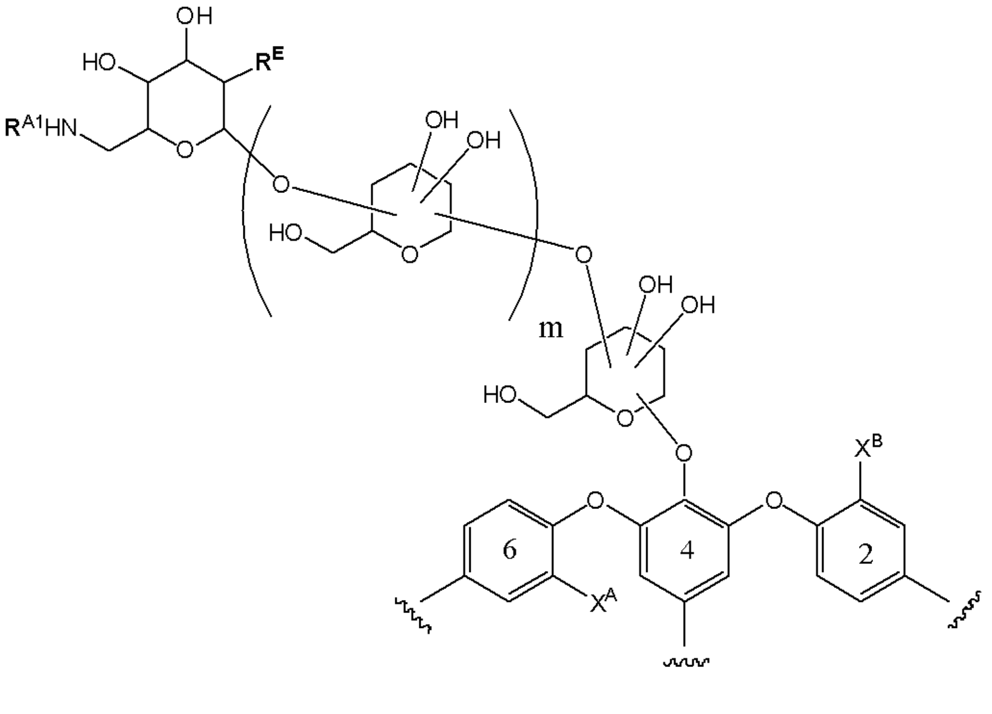


(III)

（式中、環２、環４および環６は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２番目、４番目、および６番目のアミノ酸残基の芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；その他の記号は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

で示される部分構造（ＩＩＩ）を有する、前記（１）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（１１）部分構造（ＩＩＩ）が式：

【化１２】

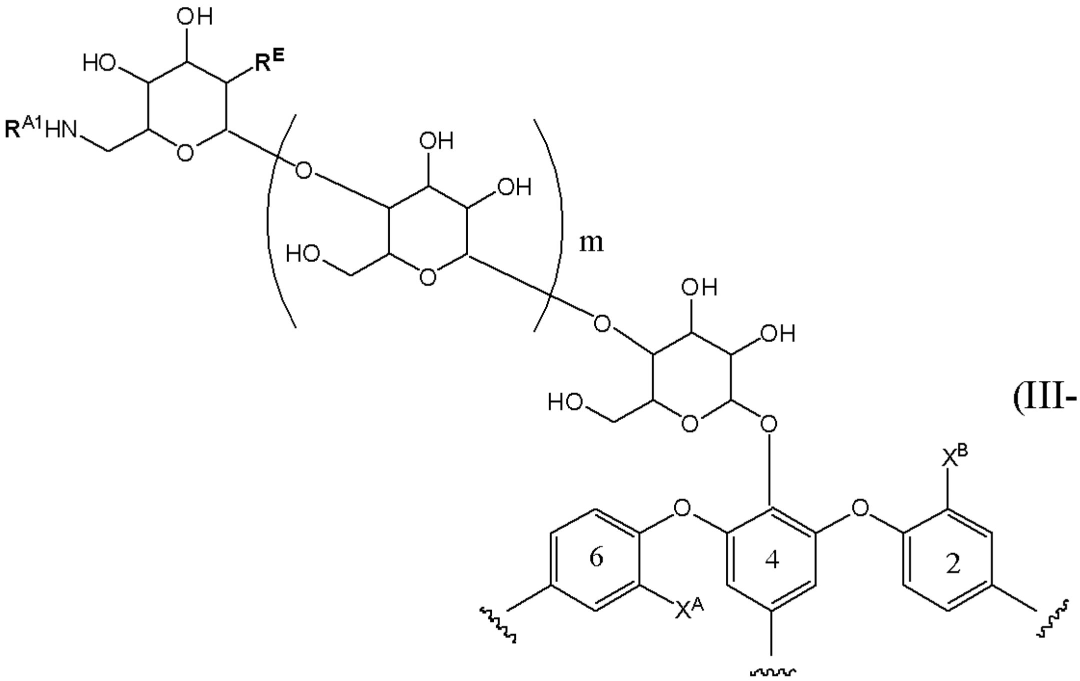


(III-0)

（式中、環２、環４および環６は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２番目、４番目、および６番目のアミノ酸残基の芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；ｍは０～４の整数；Ｒ^{A1}およびＲ^{E}は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

で示される部分構造（ＩＩＩ－０）である、前記（１０）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（１２）部分構造（ＩＩＩ）が式：

【化１３】



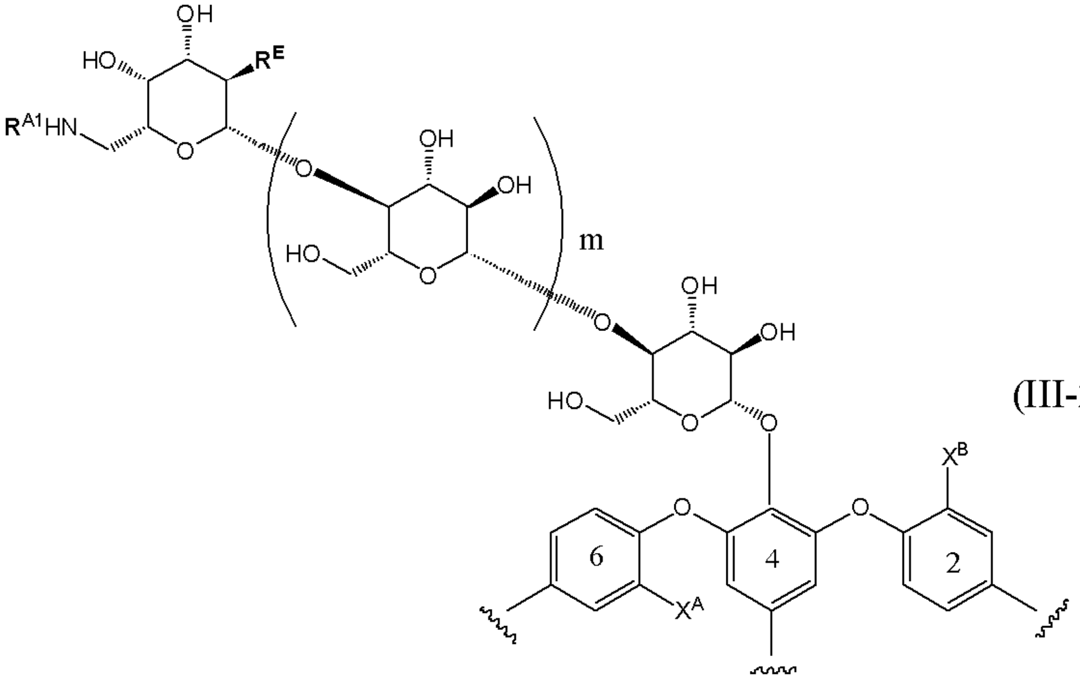
(III-1)

（式中、環２、環４および環６は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２番目、４番目、および６番目のアミノ酸残基の芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；ｍは０～４の整数；Ｒ^{A1}およびＲ^{E}は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

で示される部分構造（ＩＩＩ－１）である、前記（１０）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

（１３）部分構造（ＩＩＩ）が、式：

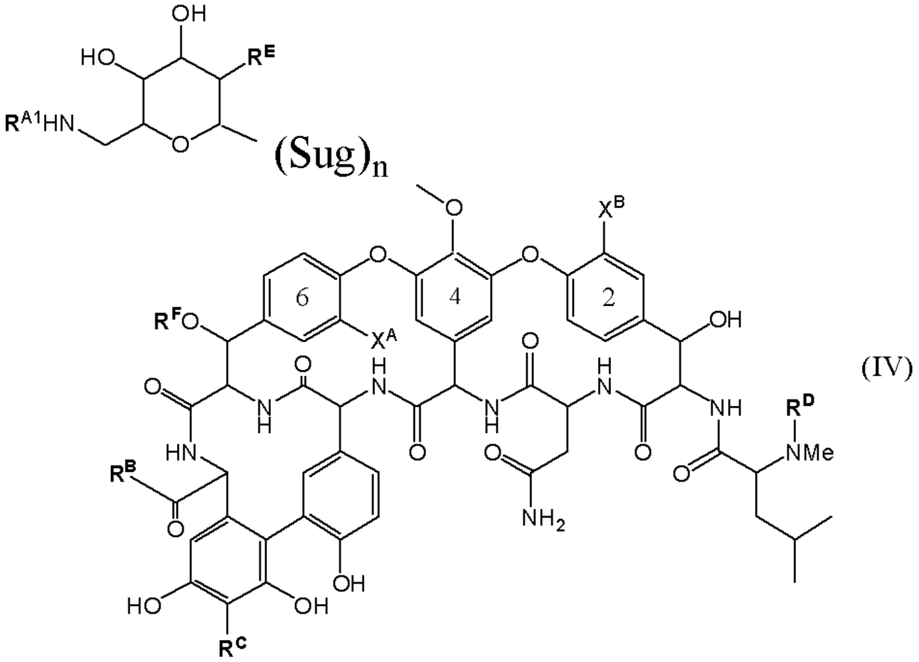
【化１４】



(III-2)

（式中、環２、環４および環６は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２番目、４番目、および６番目のアミノ酸残基の芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；ｍは０～４の整数；Ｒ^{A1}およびＲ^{E}は、それぞれ前記（１）の場合と同意義）

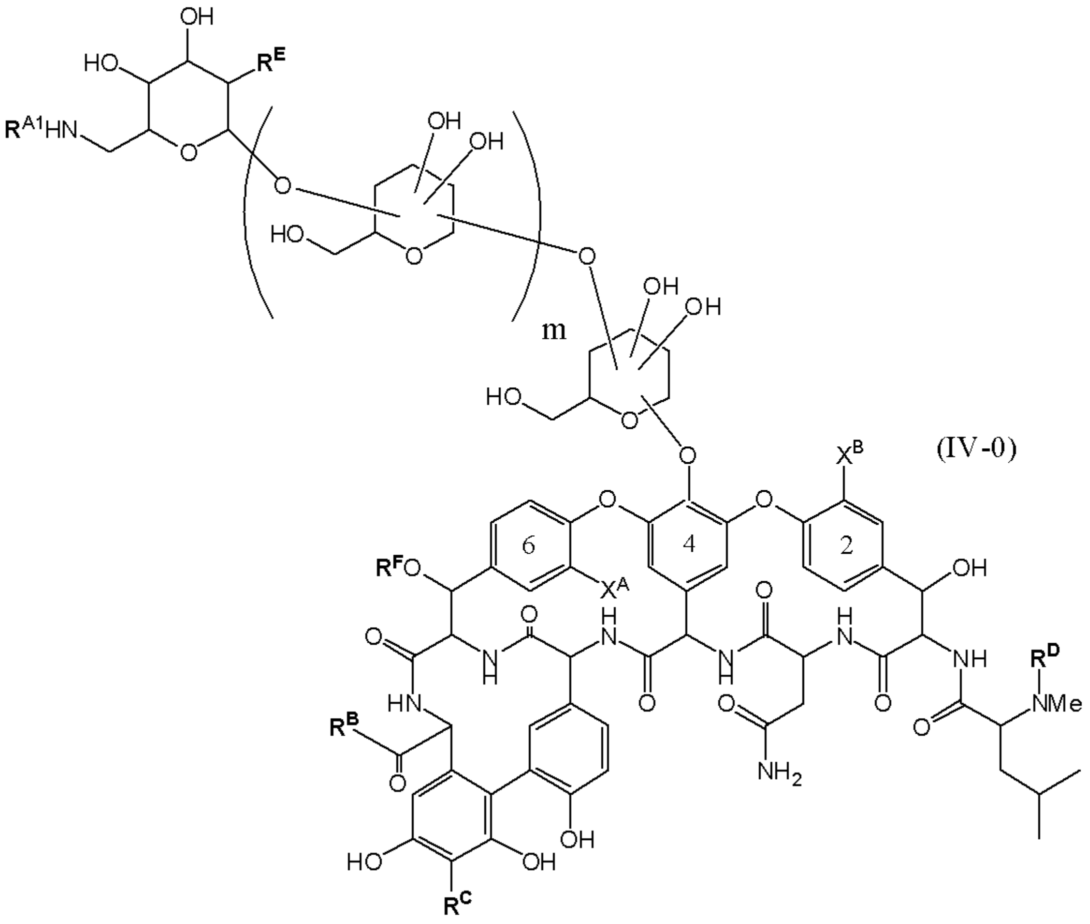
で示される部分構造（ＩＩＩ－２）である、前記（１０）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（１４）グリコペプチド化合物がクロロオリエンチシンＢ誘導体またはバンコマイシン誘導体である、前記（１）～（１３）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
【００１１】
（１５）式：
【化１５】



（式中、
Ｒ^{F}は、水素または糖残基；
Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；
Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）；
Ｒ^{D}は、水素または低級アルキル；および
その他の記号は、それぞれ前記（１）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１）記載の化合物。
（１６）式：

【化１６】



（式中、

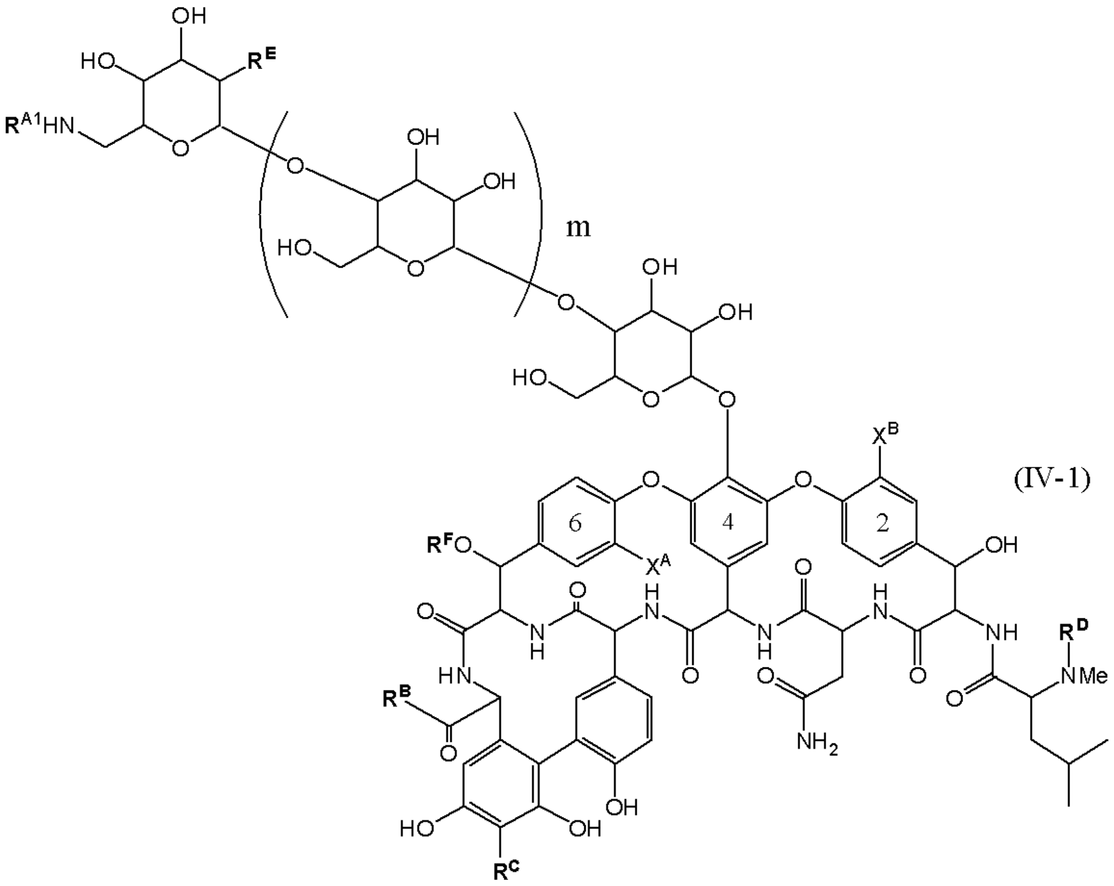
ｍは０～４の整数；

その他の記号は、それぞれ前記（１５）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１５）記載の化合物。

（１７）式：

【化１７】

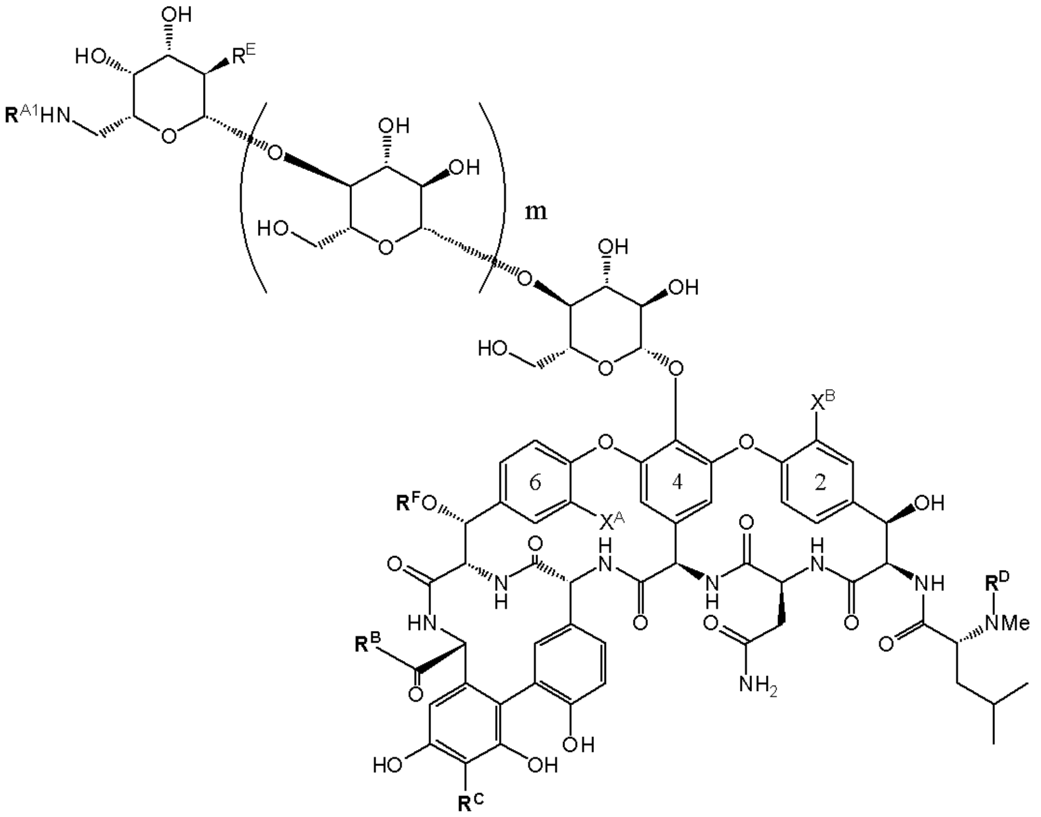


（式中、各記号は、それぞれ前記（１６）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１６）記載の化合物。

（１８）式：

【化１８】



(IV-2)

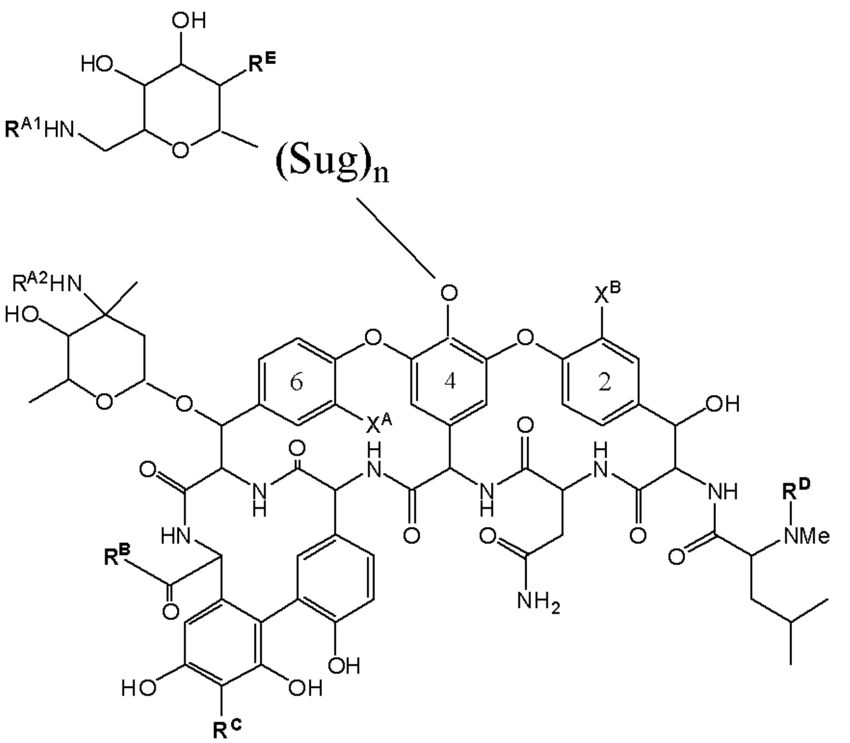
（式中、各記号は、それぞれ前記（１６）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１６）記載の化合物。

【００１２】

（１９）式：

【化１９】



(V)

（式中、

Ｒ^{A2}は、水素または置換されていてもよい低級アルキル；

Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；

Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）；

Ｒ^{D}は、水素または低級アルキル；

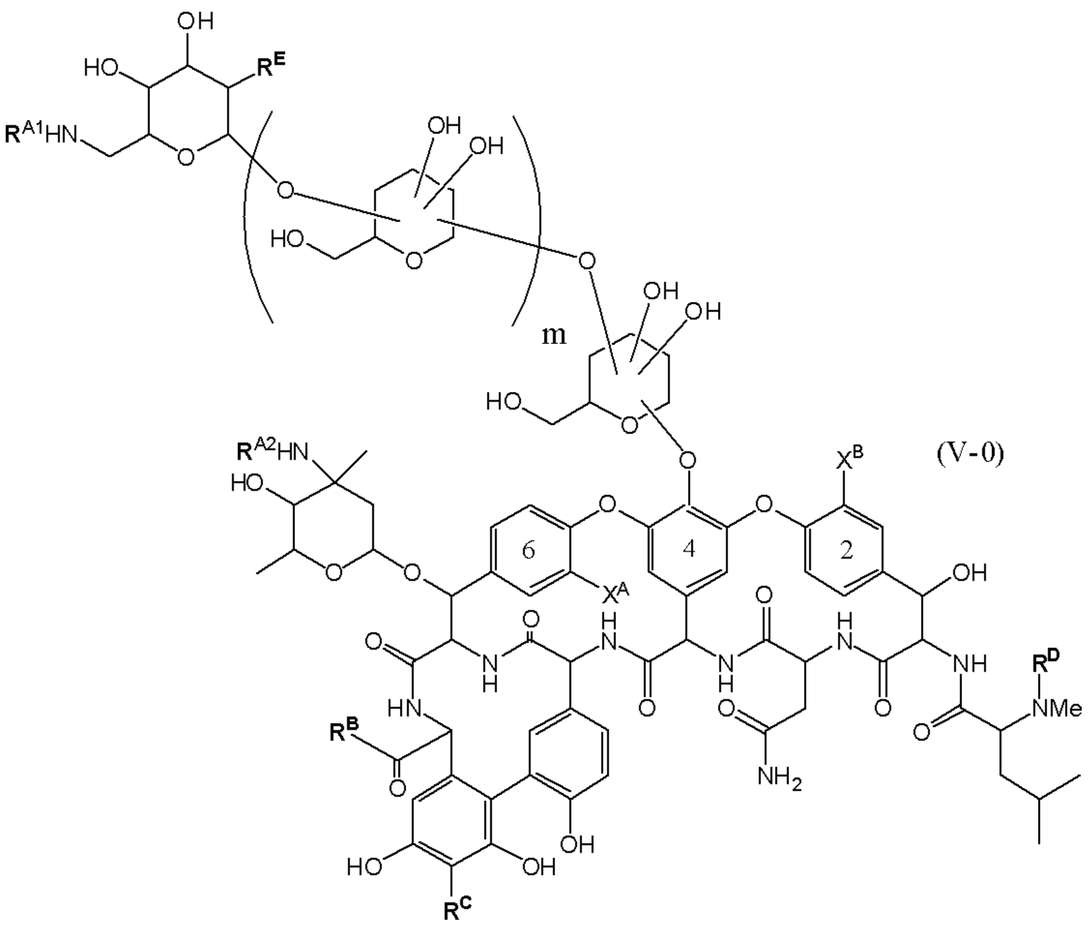
Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；および

その他の記号は、それぞれ前記（１）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１）記載の化合物。

（２０）式：

【化２０】

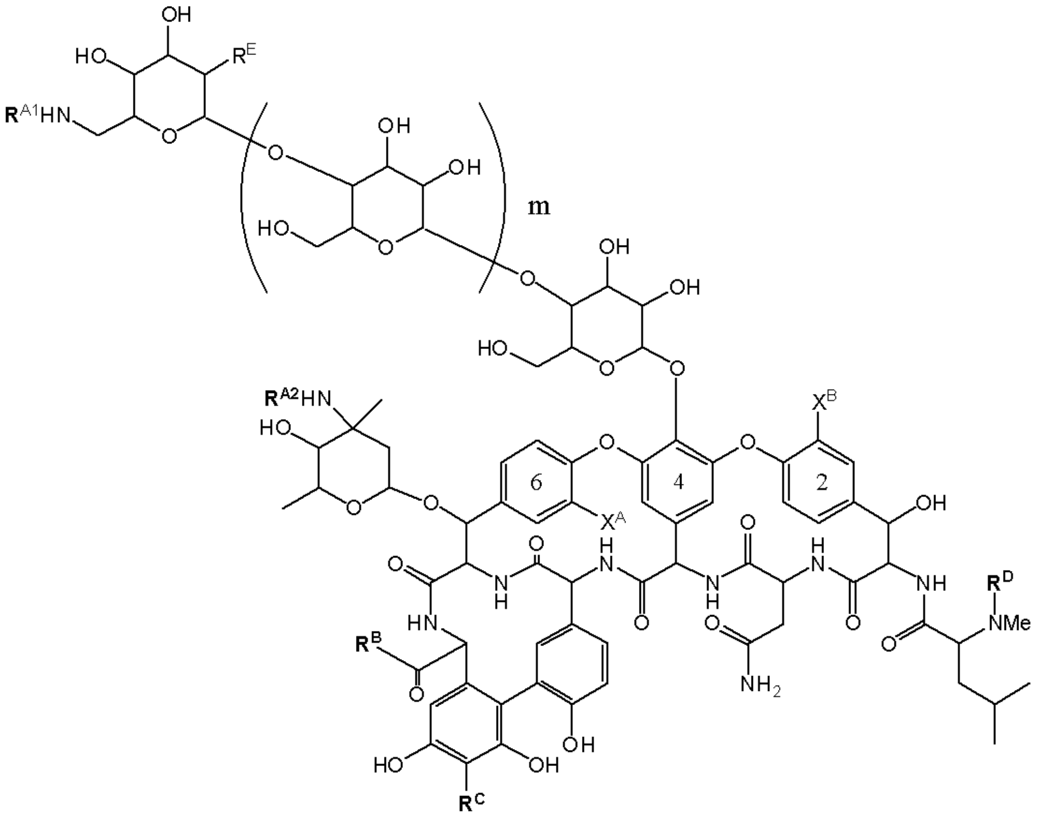


（式中、
ｍは０～４の整数；
その他の記号は、それぞれ前記（１９）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１９）記載の化合物。

（２１）式：

【化２１】



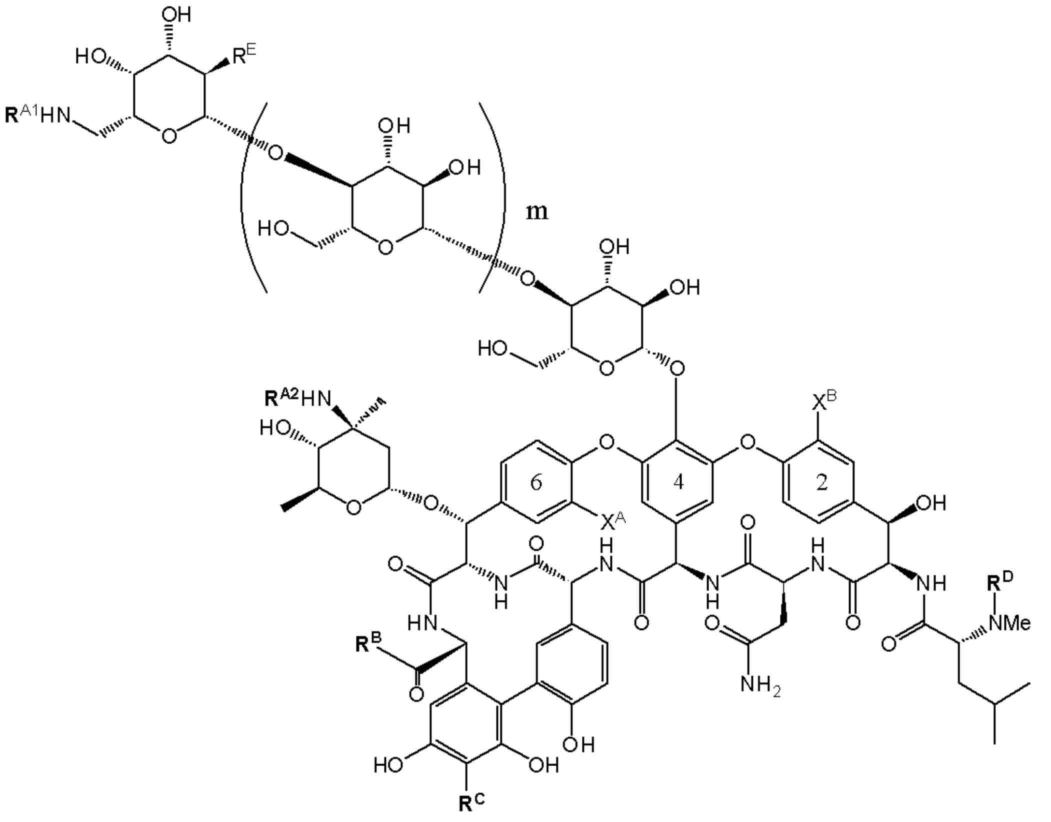
(V-1)

（式中、各記号は、それぞれ前記（２０）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（２０）記載の化合物。

（２２）式：

【化２２】



(V-2)

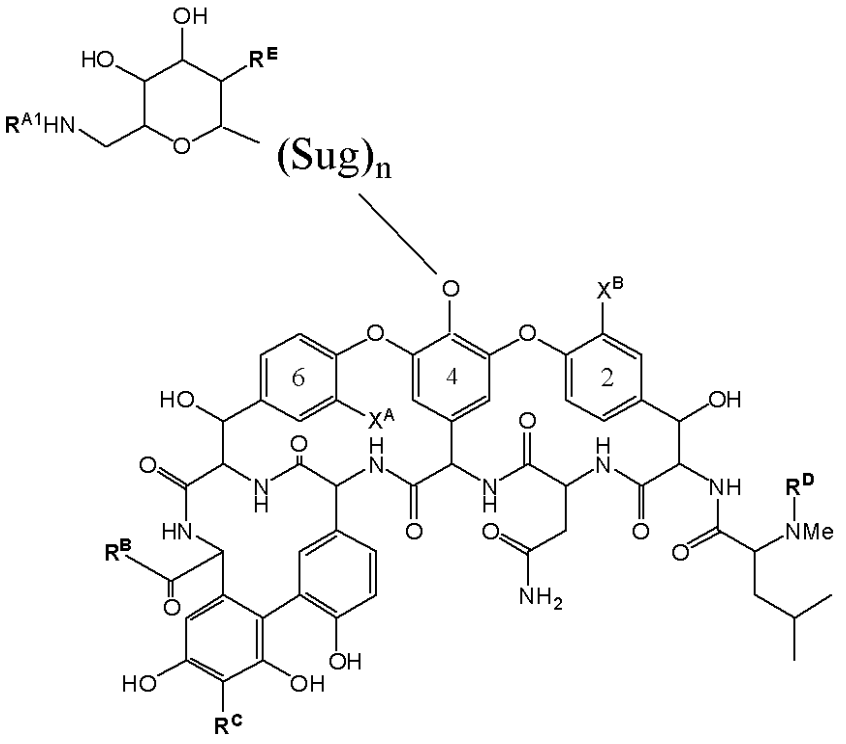
（式中、各記号は、それぞれ前記（２０）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（２０）記載の化合物。

【００１３】

（２３）式：

【化２３】



(VI)

（式中、

Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；

Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）；

Ｒ^{D}は、水素または低級アルキル；

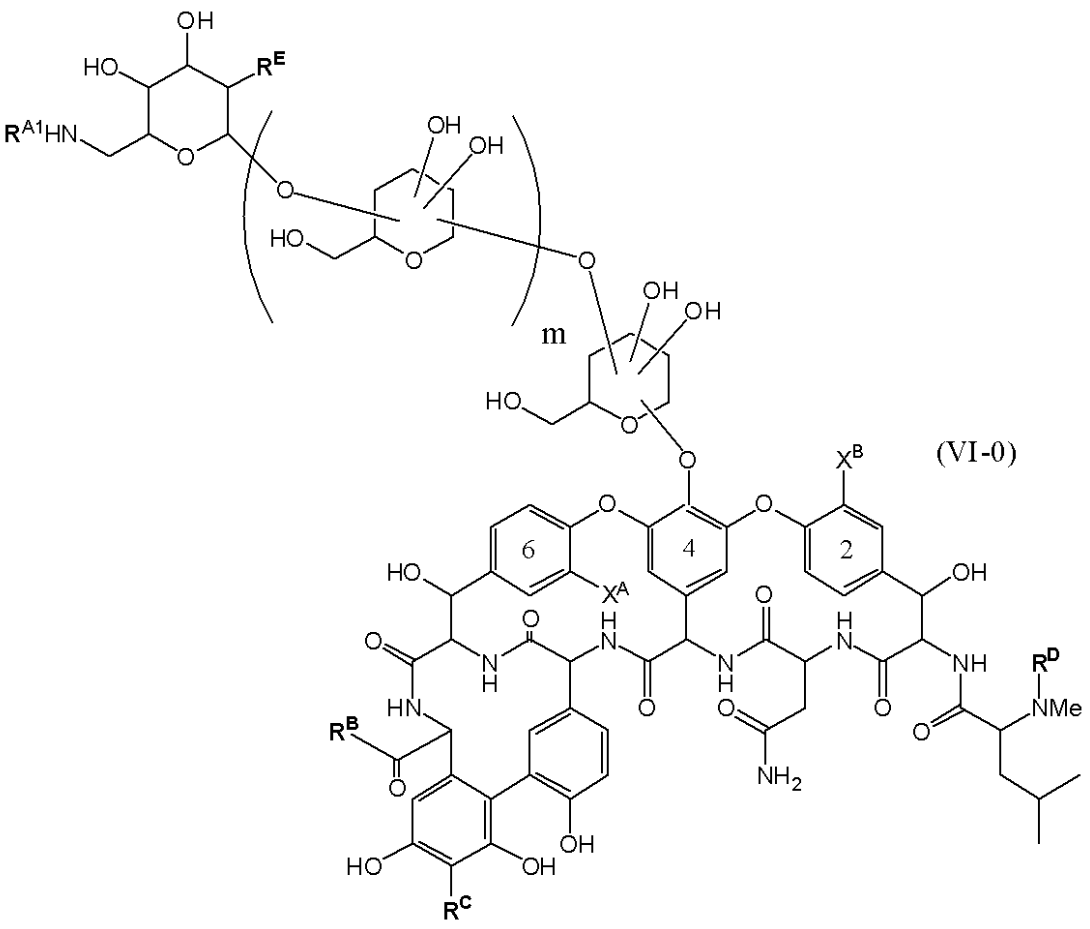
Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；および

その他の記号は、それぞれ前記（１）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（１）記載の化合物。

（２４）式：

【化２４】



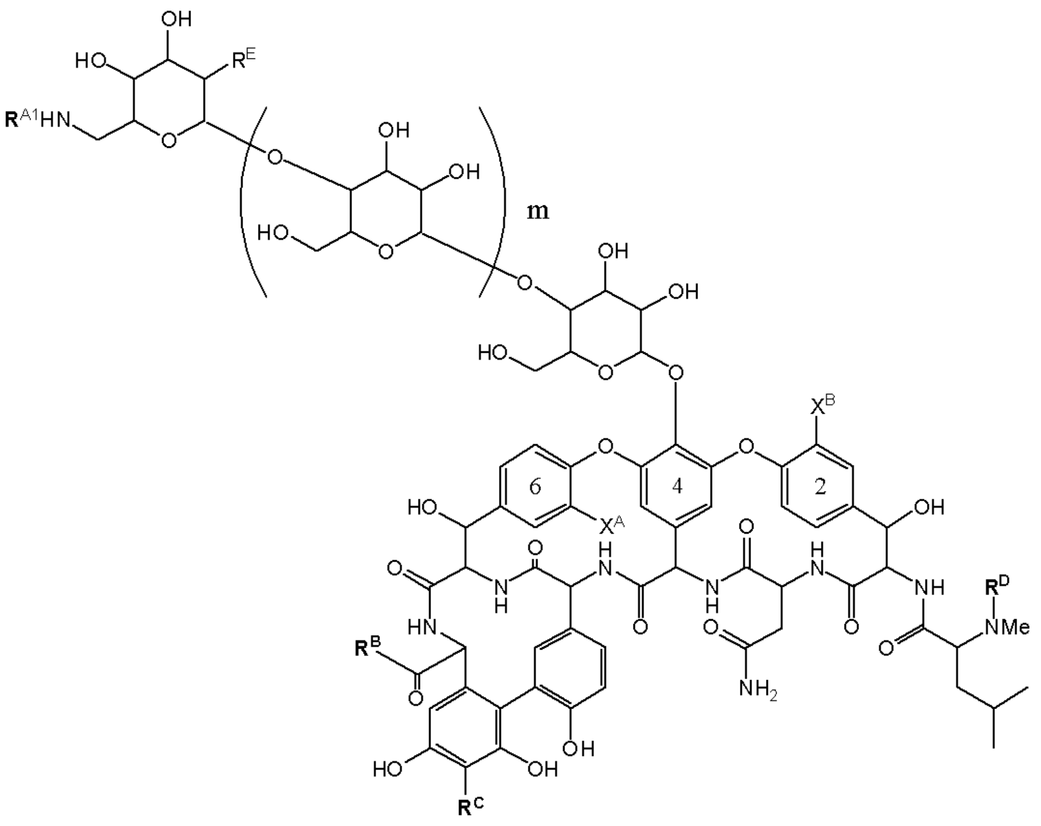
(VI-0)

（式中、
ｍは０～４の整数
その他の記号は、それぞれ前記（２３）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（２３）記載の化合物。

（２５）式：

【化２５】



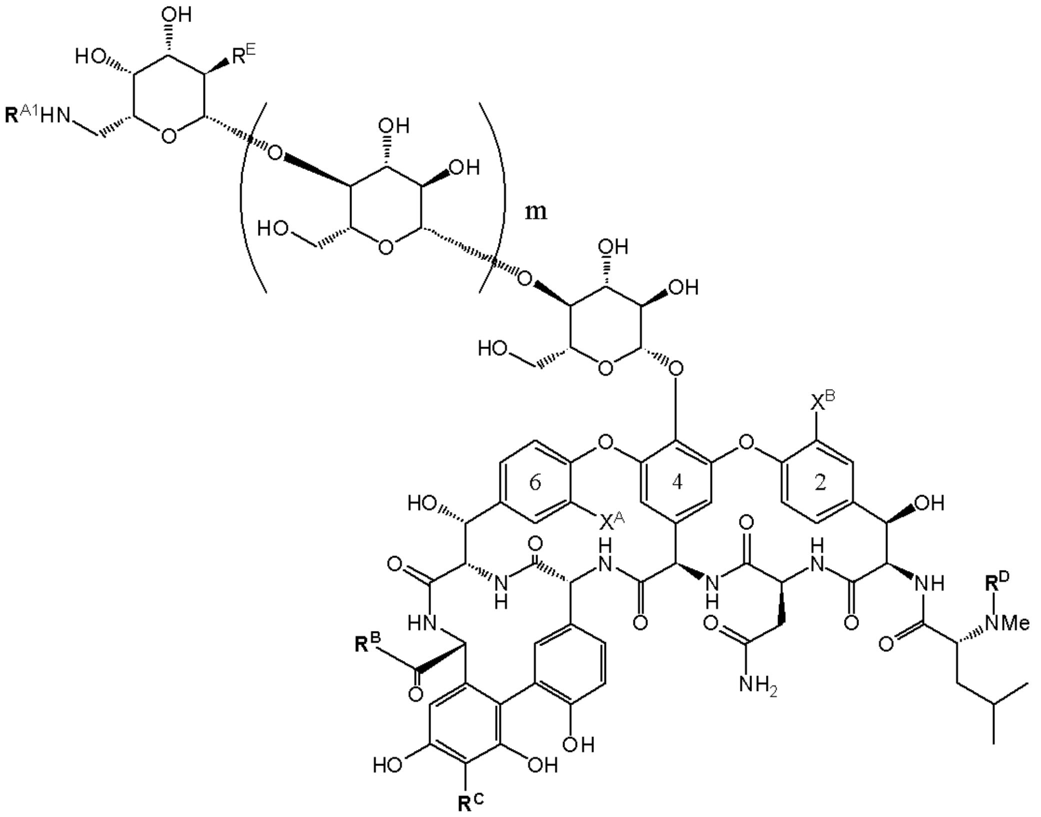
(VI-1)

（式中、各記号は、それぞれ前記（２４）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（２４）記載の化合物。

（２６）式：

【化２６】



（式中、各記号は、それぞれ前記（２４）と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記（２４）記載の化合物。

（２７）ｍが０または１である、前記（６）～（８）、（１１）～（１３）、（１６）～（１８）、（２０）～（２２）または（２４）～（２６）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

（２８）Ｒ^{E}がＯＨである、前記（１）～（２７）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

（２９）Ｒ^{A1}の、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキルにおける各置換基が、以下の置換基群Ａから選択される、前記（１）～（２８）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ａ：置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、および置換されていてもよいアミノ）。

（３０）前記（２９）の置換基群Ａにおける「置換されていてもよい」の各置換基が、以下の置換基群Ｂから選択される、前記（２９）に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ｂ：置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニ

ル、置換されていてもよいアラルキルスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、置換されていてもよいアラルキルチオ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリール低級アルケニル）。

（３０'）前記（２９）の置換基群Ａにおける「置換されていてもよい」の各置換基が、以下の置換基群Ｂから選択される、前記（２９）に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ｂ：置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノアルキル、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールアミノ、置換されていてもよいアリールアミノアルキル、置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアラルキルスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノスルホニル、置換されていてもよいアラルキルチオ、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノスルホニル、）。

（３１）前記（３０）または（３０’）の置換基群Ｂにおける「置換されていてもよい」の各置換基が、以下の置換基群Ｃから選択される、前記（３０）または（３０’）に記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（置換基群Ｃ：低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、ニトロ、アラルキルオキシ、ハロゲン、シアノ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ジ低級アルキルアミノ）。

（３２）R^BがＯＨ；R^CがＨ；R^DがＨである、前記（１５）～（３１）および（３０’）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

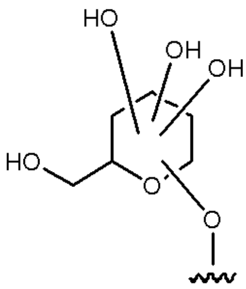
【００１４】

また、本発明は以下の（３３）～（３８）に示す前記（１）～（３２）および（３０’）に記載の化合物の製造方法も提供する。

（３３）以下の工程：

（工程１）グリコペプチド抗生物質の４番目のアミノ酸残基の芳香環が式：

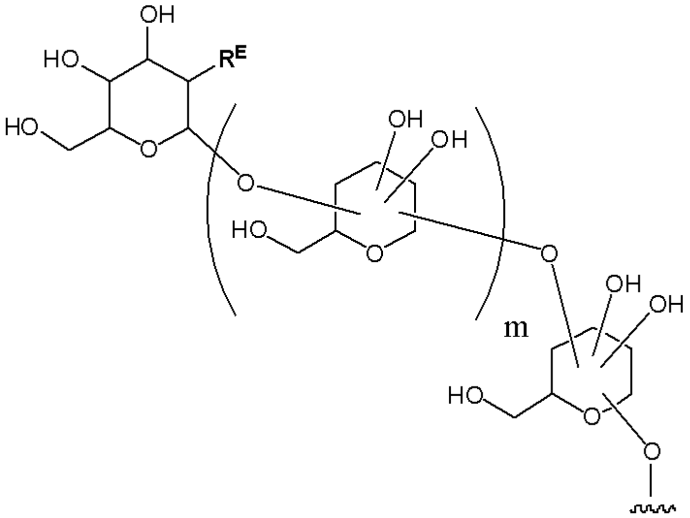
【化２７】



(VI)

で示される糖残基（ＶＩ）で置換されているグリコペプチド化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を原料に用いて、糖転移酵素および糖ドナーの存在下で配糖化反応を１＋ｍ（ｍは０～２の整数）回行うことにより、該糖残基（ＶＩ）を式：

【化２８】



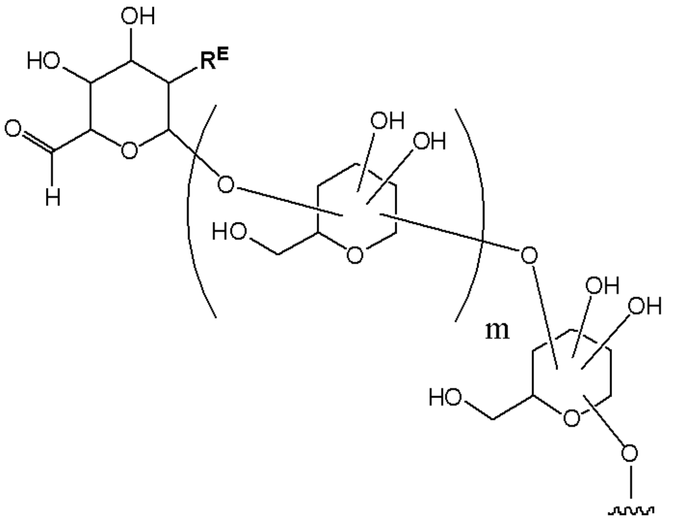
(VII)

（式中、Ｒ^{E}はＯＨまたはＮＨＡｃ；ｍは０～２の整数）

で示される基（ＶＩＩ）に変換する工程；

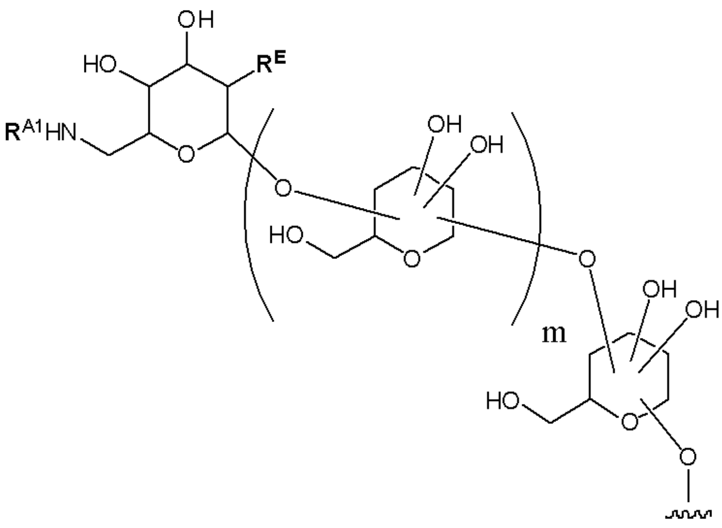
（工程２）基（ＶＩＩ）の末端の糖におけるヒドロキシメチレン部分を酸化反応に付すことにより、式：

【化２９】



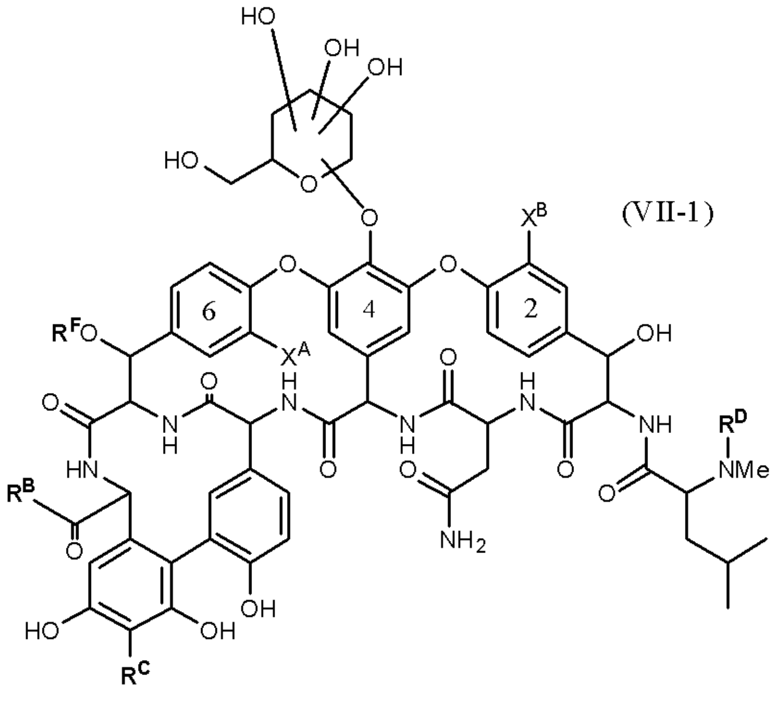
(VIII)

（式中、各記号は前記と同意義）

で示される基（ＶＩＩＩ）に変換する工程；および
（工程３）基（ＶＩＩＩ）のアルデヒド基を式：$R^{A1}NH_2$で示される化合物（Ａ）との還元的アミノ化反応に付して、式：
【化３０】


(I-0)

（式中、各記号は前記と同意義）

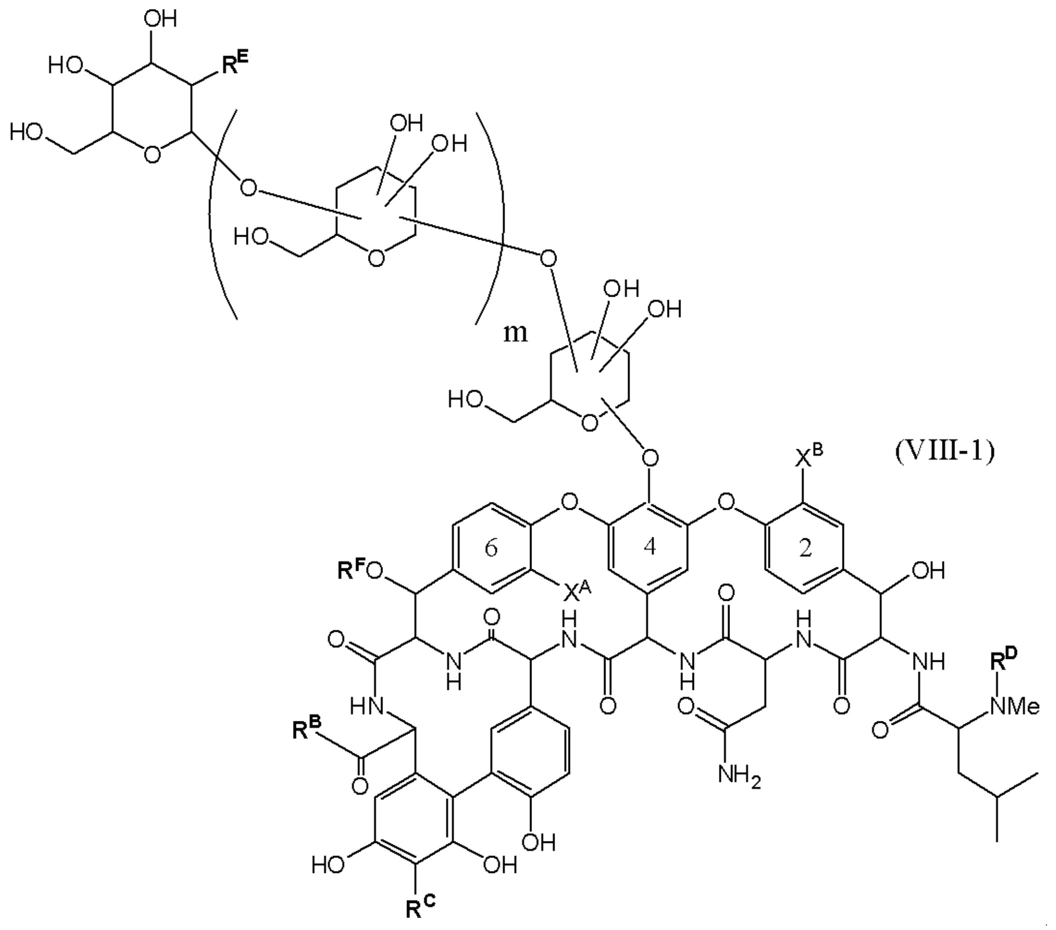
で示される糖残基（Ｉ－０）に変換する工程、を包含する前記（６）記載のグリコペプチド化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。
【００１５】
（３４）以下の工程：
（工程１）式：
【化３１】


(VII-1)

（式中、各記号は前記（１５）と同意義）

で示される化合物（ＶＩＩ－１）を原料に用いて、糖転移酵素および糖ドナーの存在下で配糖化反応を１＋ｍ（ｍは０～２の整数）回行うことにより式：

【化３２】



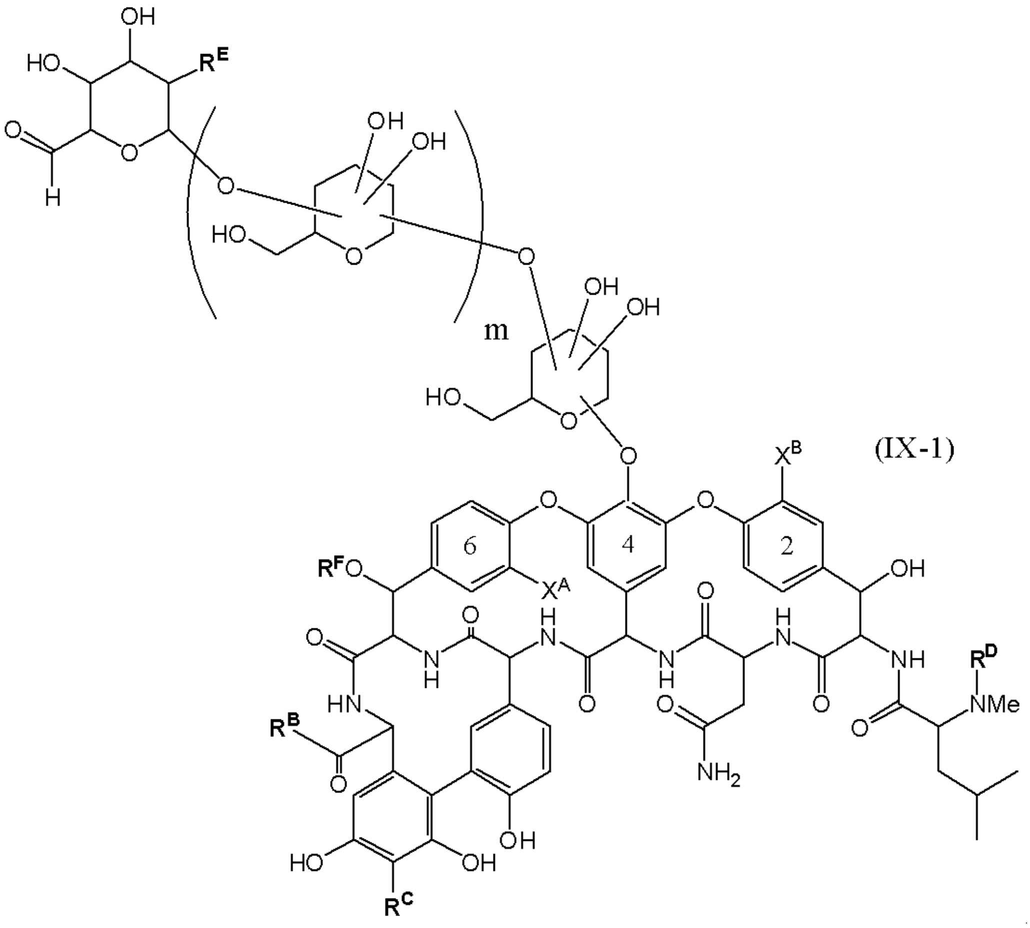
(VIII-1)

（式中、Ｒ^Eは ＯＨまたはＮＨＡｃ；その他の記号は前記と同意義）

で示される化合物（ＶＩＩＩ－１）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；

（工程２）化合物（ＶＩＩＩ－１）、その塩またはそれらの溶媒和物を酸化反応に付すことにより、式：

【化３３】

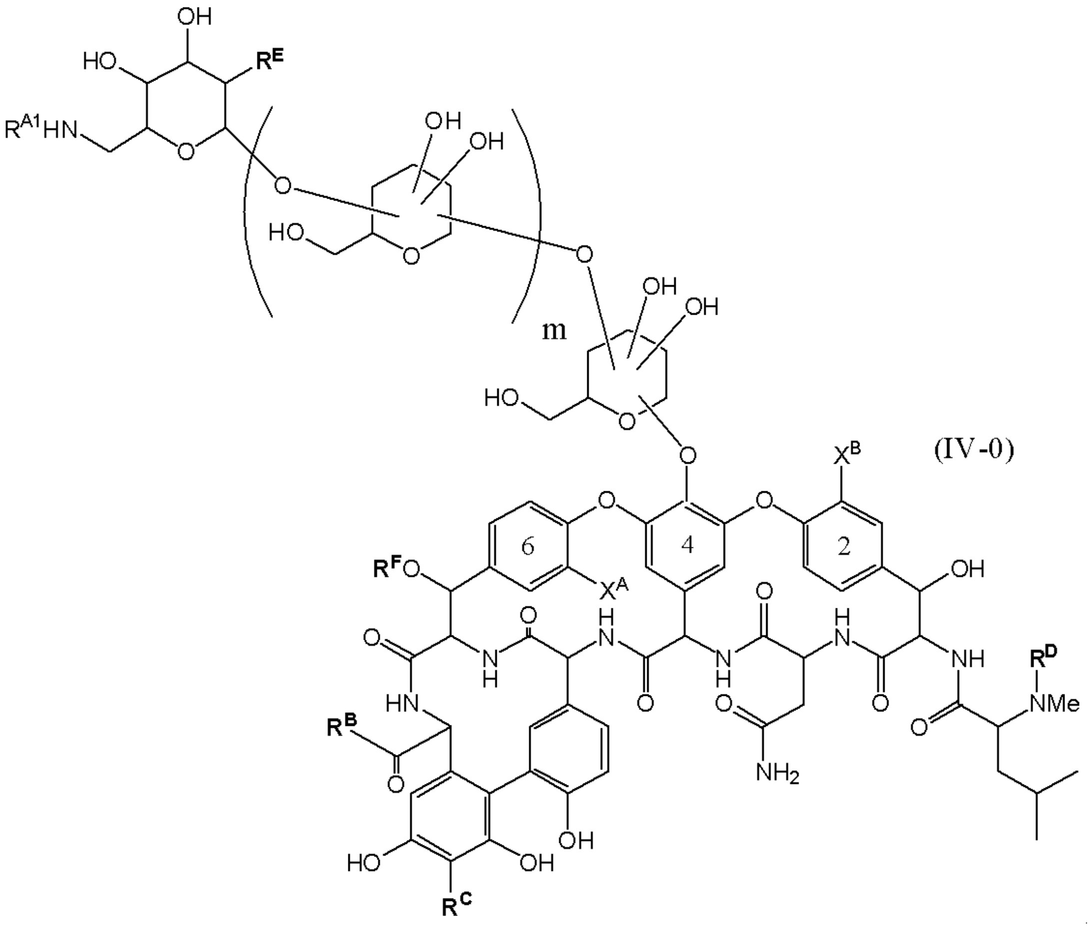


(IX-1)

（式中、各記号は前記と同意義）

で示される化合物（ＩＸ－１）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；および
（工程３）化合物（ＩＸ－１）、その塩またはそれらの溶媒和物を式：$R^{A1}NH_2$で示される化合物（Ａ）との還元的アミノ化反応に付す工程；
を包含することを特徴とする、式：

【化３４】



（式中、各記号は前記と同意義）

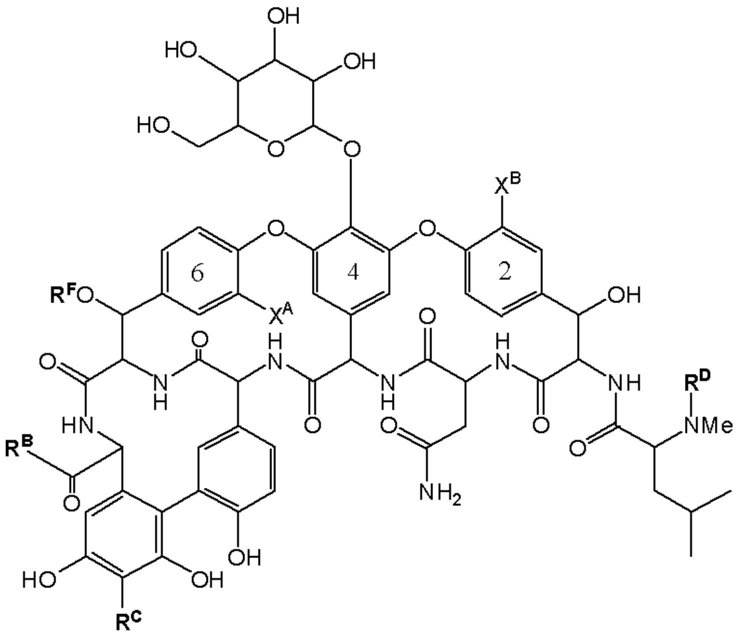
で示される前記（１６）記載の化合物（ＩＶ－０）、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。

【００１６】

（３５）以下の工程：

（工程１）式：

【化３５】

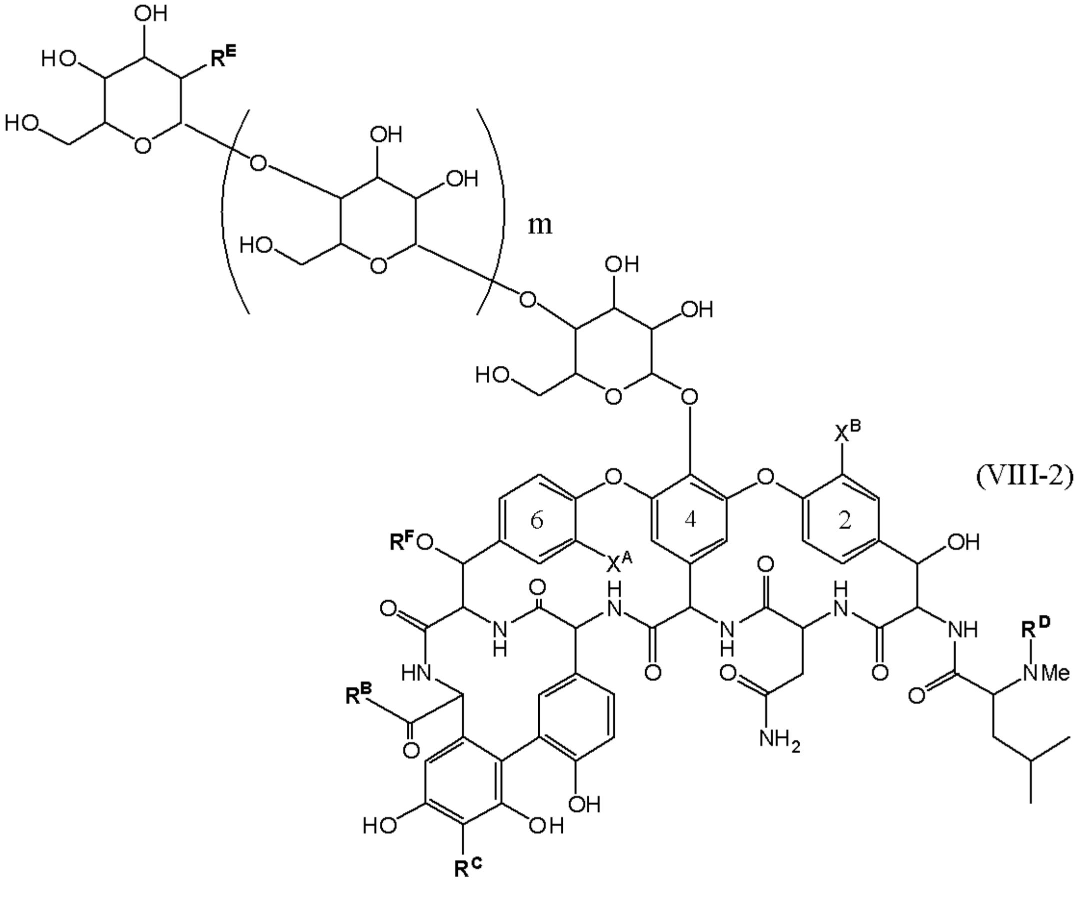


(VII-1)

（式中、各記号は前記（１５）と同意義）

で示される化合物（ＶＩＩ－１）を原料に用いて、糖転移酵素および糖ドナーの存在下で配糖化反応を１＋ｍ（ｍは０～２の整数）回行うことにより式：

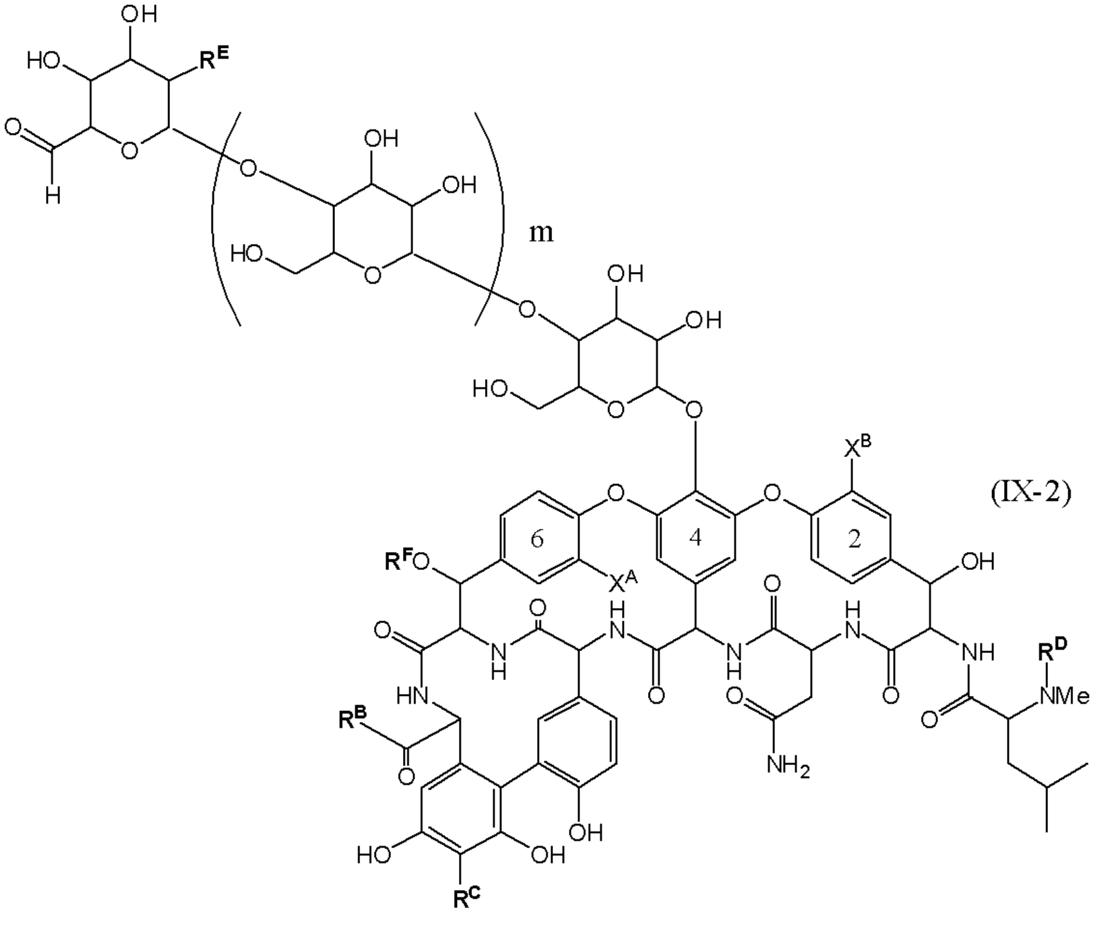
【化３６】



(VIII-2)

（式中、Ｒ^{E}はＯＨまたはＮＨＡｃ；その他の記号は前記と同意義）

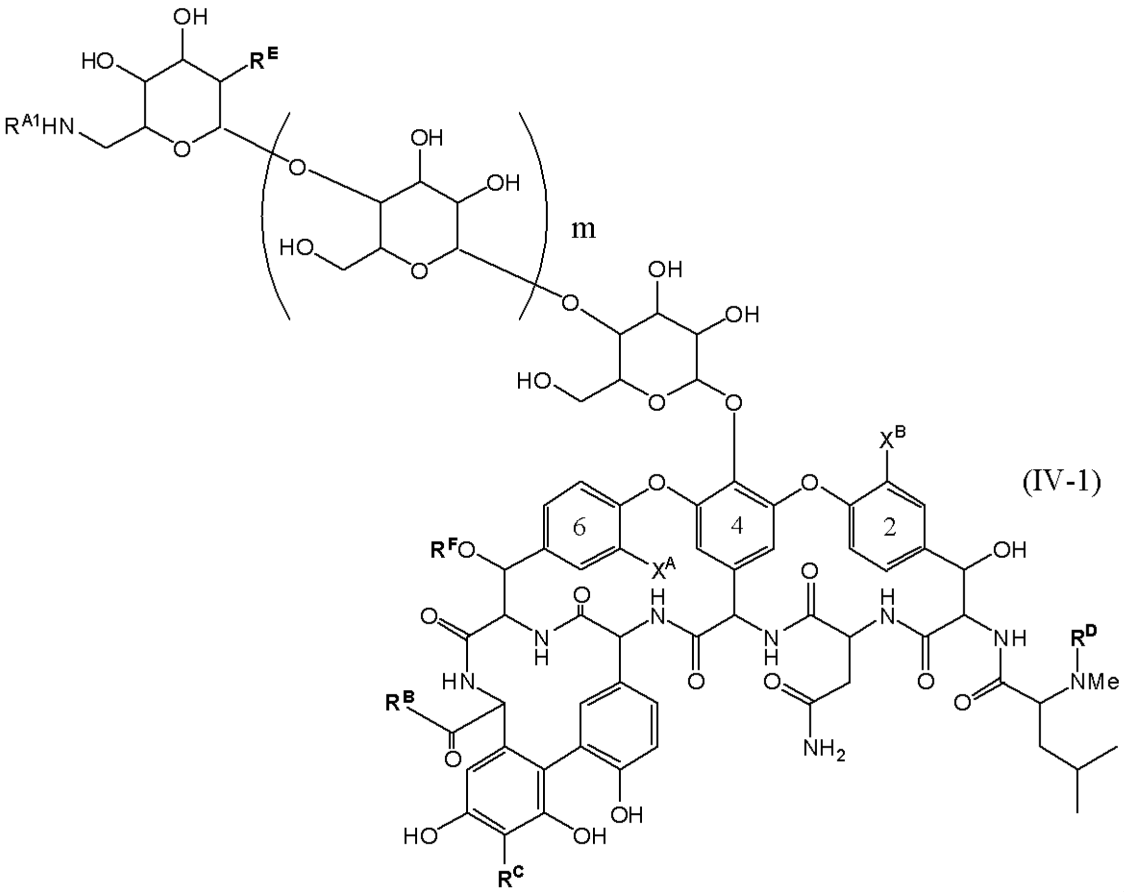
で示される化合物（ＶＩＩＩ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；
（工程２）化合物（ＶＩＩＩ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を酸化反応に付すことにより、式：
【化３７】



（式中、各記号は前記と同意義）

で示される化合物（ＩＸ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；および
（工程３）化合物（ＩＸ－２）、その塩またはそれらの溶媒和物を式：$R^{A1}NH_2$で示される化合物（Ａ）との還元的アミノ化反応に付す工程；
を包含することを特徴とする、式：

【化３８】



(IV-1)

（式中、各記号は前記と同意義）

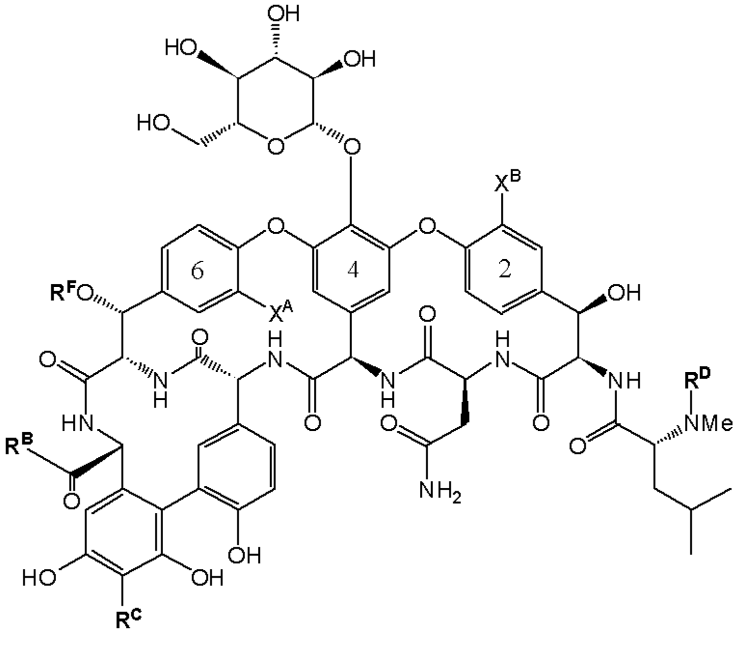
で示される前記（１７）記載の化合物（ＩＶ－１）、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。

【００１７】

（３６）以下の工程：

（工程１）式：

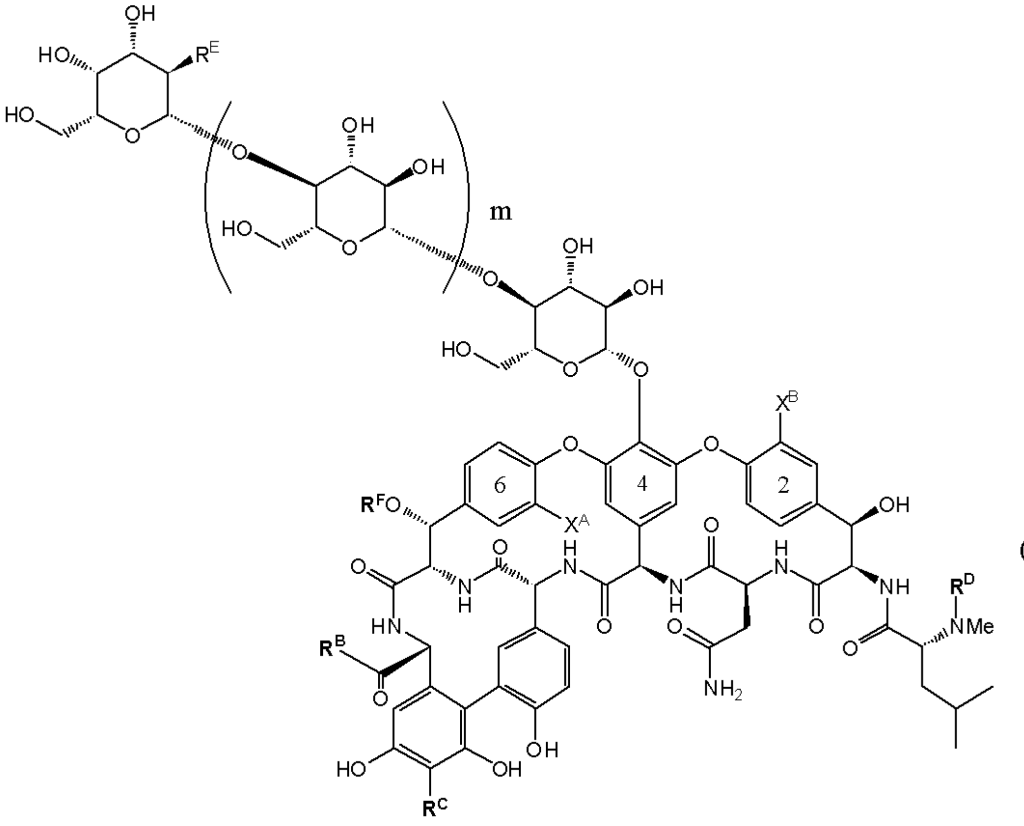
【化３９】



(VII-2)

（式中、各記号は前記（１５）と同意義）

で示される化合物（ＶＩＩ－２）を原料に用いて、糖転移酵素および糖ドナーの存在下で配糖化反応を１＋ｍ（ｍは０～２の整数）回行うことにより式：
【化４０】

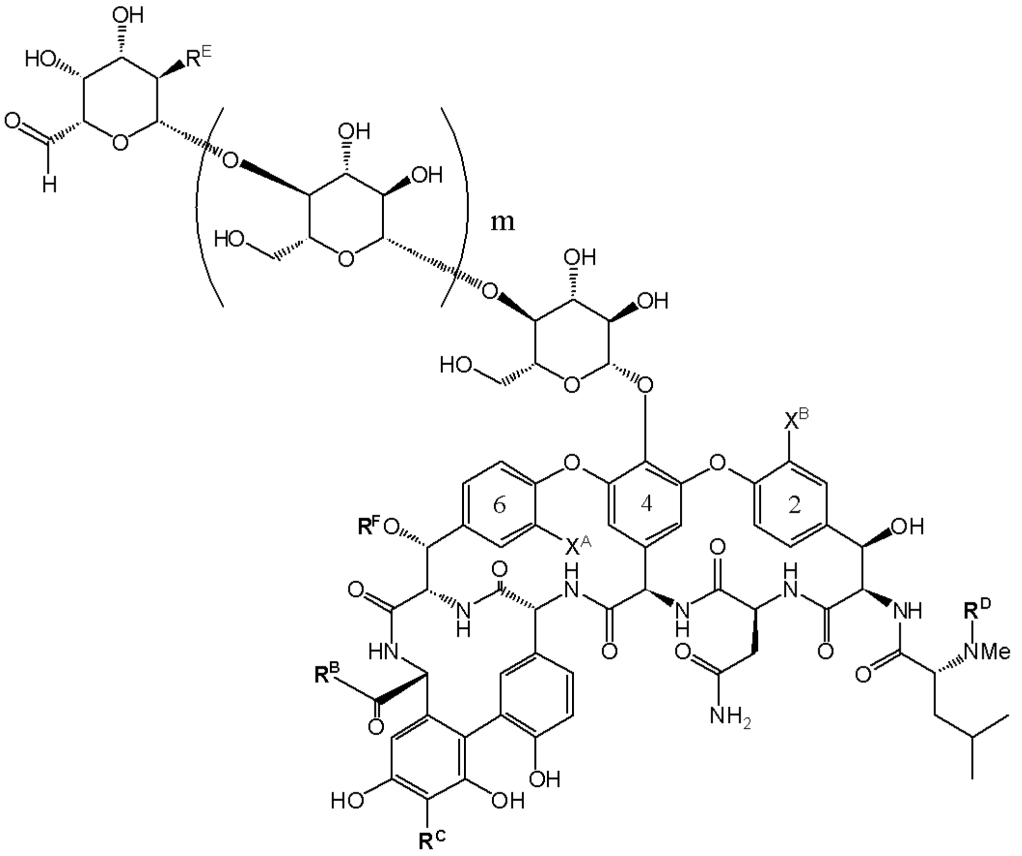


(VIII-3)

（式中、Ｒ^{E}はＯＨまたはＮＨＡｃ；その他の記号は前記と同意義）

で示される化合物（ＶＩＩＩ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；
（工程２）化合物（ＶＩＩＩ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を酸化反応に付すことにより、式：

【化４１】

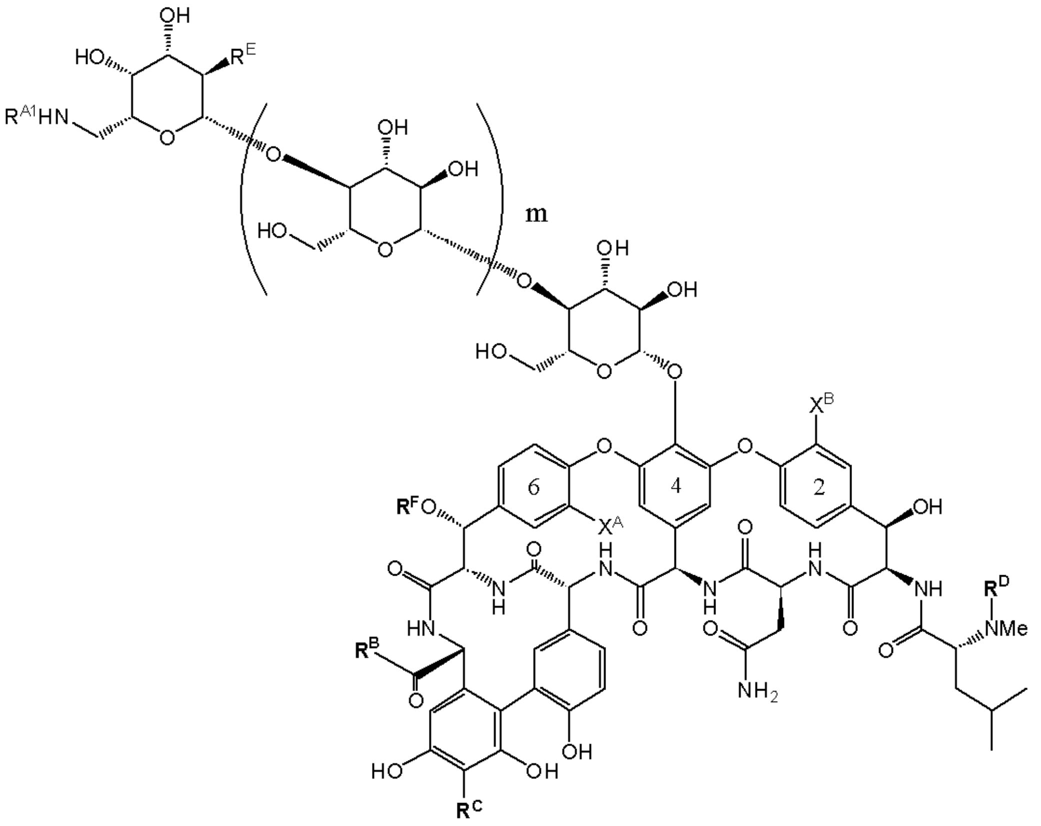


(IX-3)

（式中、各記号は前記と同意義）

で示される化合物（ＩＸ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を得る工程；および
（工程３）化合物（ＩＸ－３）、その塩またはそれらの溶媒和物を式：$R^{A1}NH_2$で示される化合物（Ａ）との還元的アミノ化反応に付す工程；
を包含することを特徴とする、式：

【化４２】



(IV-2)

（式中、各記号は前記と同意義）

で示される前記（１８）記載の化合物（ＩＶ－２）、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。

【００１８】

（３７）工程１で、糖転移酵素がガラクトシルトランスフェラーゼであり、糖ドナーの糖が、グルコース、ガラクトース、Ｎ－アセチルガラクトサミン、デオキシグルコース、およびデオキシガラクトースから選択される同一または異なる１～３個の糖であり、工程２で酸化反応がガラクトースオキシダーゼによって行われる、前記（３３）～（３６）のいずれかに記載の製造方法。

（３８）工程１で、糖転移酵素がガラクトシルトランスフェラーゼであり、所望による１回目の配糖化反応によってグルコースを付加した後、２回目の配糖化反応によってさらにガラクトースを付加し、工程２で酸化反応がガラクトースオキシダーゼによって行われる、前記（３３）～（３６）のいずれかに記載の製造方法。

【００１９】

さらに本発明は前記（１）～（３２）、および（３０’）のいずれかに記載の化合物の製造のための中間体として有用な以下の（３９）、（４０）に示す化合物も提供する。

（３９）前記（３４）に記載の化合物（ＶＩＩＩ－１）、その塩またはそれらの溶媒和物。

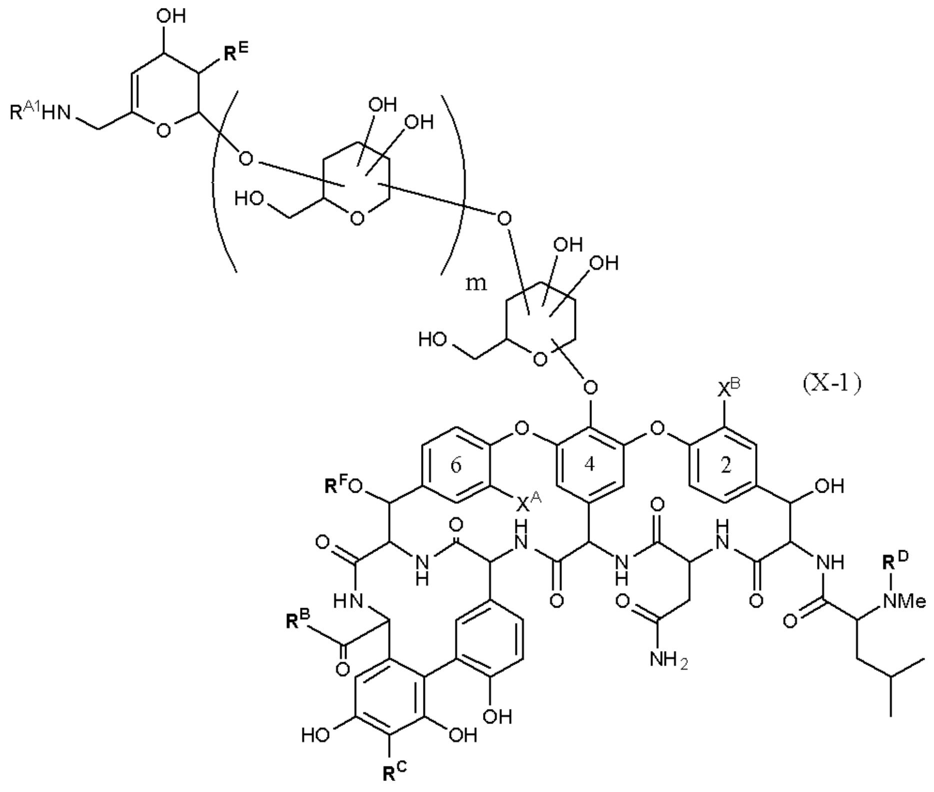
（４０）前記（３４）に記載の化合物（ＩＸ－１）、その塩またはそれらの溶媒和物。

【００２０】

本発明はさらに、以下に示される側鎖末端の糖の脱水体も提供する。

（４１）式：

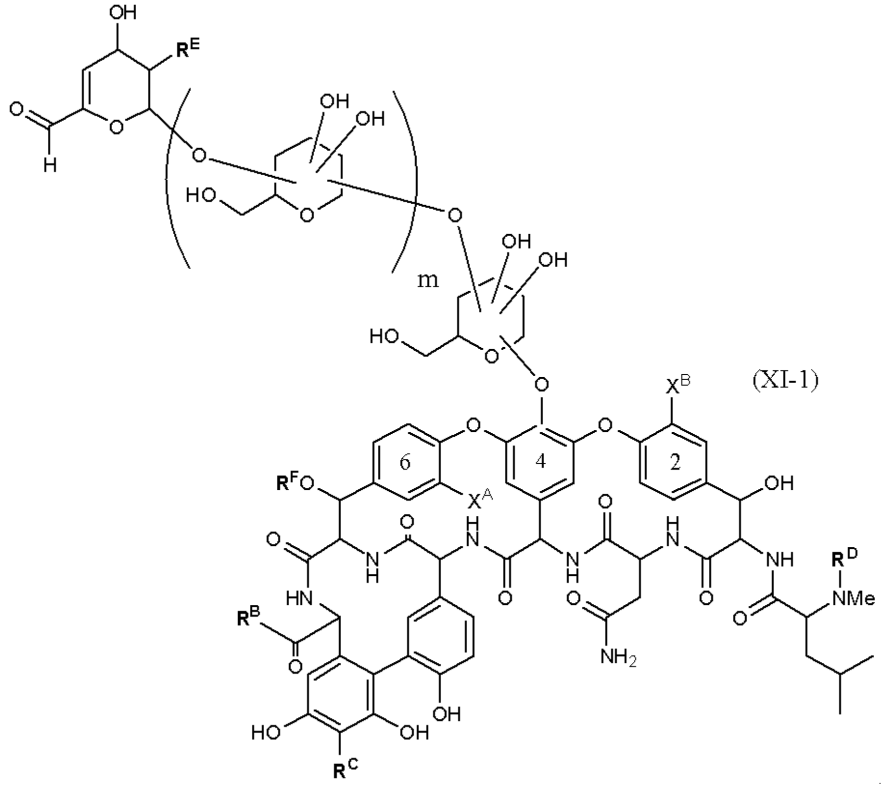
【化４３】



(X-1)

（式中、各記号は、それぞれ前記（１６）と同意義）

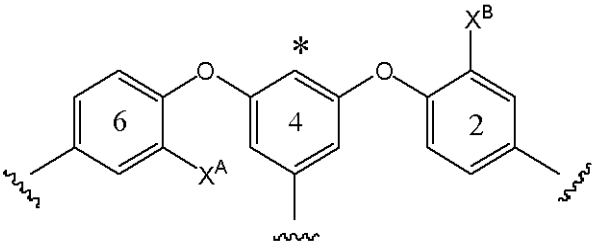
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（４２）式：
【化４４】



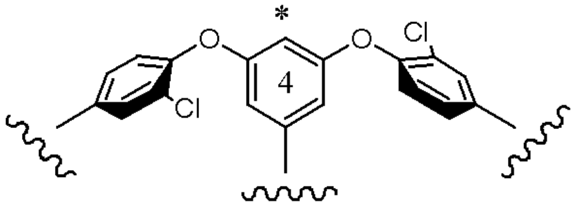
(XI-1)

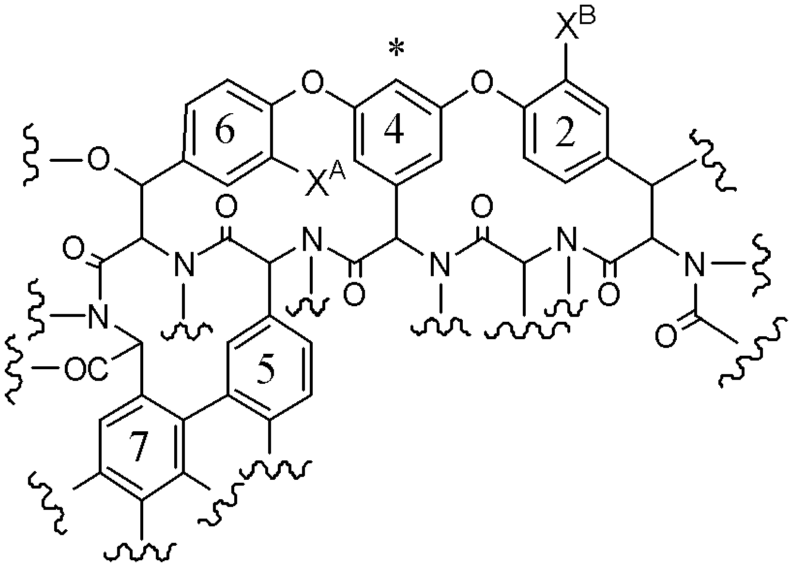
（式中、各記号は前記と同意義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
（４３）上記（１）～（３２）、（３０’）および（３９）～（４２）のいずれかに記載の化合物もしくは製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
【発明の効果】
【００２１】
本発明のグリコペプチド抗生物質誘導体、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、ＭＲＳＡを含むブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、腸炎球菌等種々の細菌に対してＩｎ　Ｖｉｔｒｏおよび／またはＩｎ　Ｖｉｖｏ試験において抗菌活性を示す。特に、本化合物はそれら由来のバンコマイシン耐性型菌に対しても有効であり、特にバンコマイシン耐性型腸炎球菌（ＶＲＥ）やバンコマイシン耐性型黄色ブドウ球菌（ＶＲＳＡ）に対しても有効である。よって、複雑性皮膚及び皮膚組織感染症、髄膜炎、敗血症、肺炎、関節炎、腹膜炎、気管支炎、膿胸、心内膜炎、カテーテル血流感染症等、種々の細菌感染症を治療または予防するのに有用である。またより好ましい本発明化合物は水溶性が高く、体内動態が良好であり、および／または毒性面（腎毒性、肝毒性、ヒスタミン遊離作用、ｈＥＲＧチャンネル阻害、抗原性等）でも安全である。
【発明を実施するための最良の形態】
【００２２】
本明細書中、「グリコペプチド抗生物質」とは、バンコマイシンやクロロオリエンチシン類に代表される、芳香族アミノ酸を含む７つのアミノ酸からなるペプチド鎖を共通の基本骨格として有する任意のグリコペプチド化合物およびその誘導体を意味する。また「グリコペプチド骨格」とは、グリコペプチド抗生物質が共通して有する該ペプチド鎖からなる環状の基本構造を意味する。公知のグリコペプチド抗生物質としては、例えば、特開昭６１－２５１６９９公報、特開平７－２５８２８９公報、国際公開ＷＯ９６／３０４０１パンフレット、国際公開ＷＯ００／３９１５６パンフレット、特開２０００－３０２６８７公報、国際公開ＷＯ２００４／４４２２２パンフレット；米国特許第４，６３９，４３３号；同第４，６４３，９８７号；同第４，４９７，８０２号；同第４，６９８，３２７号；同第５，５９１，７１４号；同第５，８４０，６８４号；および同第５，８４３，８８９号；ＥＰ０８０２１９９；ＥＰ０８０１０７５；ＥＰ０６６７３５３；ＷＯ９７／２８８１２；ＷＯ９７／３８７０２；ＷＯ９８／５２５８９；ＷＯ９８／５２５９２；ならびにＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９６，１１８，１３１０７～１３１０８；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９７，１１９，１２０４１～１２０４７；およびＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９４，１１６，４５７３～４５９０等に開示されているものが挙げられる。
【００２３】
グリコペプチド抗生物質のより具体的な例として例えば、バンコマイシン、テイコプラニン、リストマイシン、リストセチン、アクタプラニン、アクチノイジン（Ａｃｔｉｎｏｉｄｉｎ）、アルダシン、アボパルシン、アズレオマイシン（Ａｚｕｒｅｏｍｙｃｉｎ）、バルヒマイシン（Ｂａｌｈｉｍｙｃｉｎ）、クロロオリエンチシンＡ（ＣｈｌｏｒｏｏｒｉｅｎｔｉｃｉｎＡ）、クロロオリエンチシンＢ（ＣｈｌｏｒｏｏｒｉｅｎｔｉｃｉｎＢ）、クロロポリスポリン（Ｃｈｌｏｒｏｐｏｌｙｓｐｏｒｉｎ）、デカプラニン（Ｄｅｃａｐｌａｎｉｎ）、Ｎ－デメチルバンコマシイン（ｄｅｍｅｔｈｙｌｖａｎｃｏｍｙｃｉｎ）、エレモマイシン（Ｅｒｅｍｏｍｙｃｉｎ）、ガラカルジン（Ｇａｌａｃａｒｄｉｎ）、ヘルベカルジン（Ｈｅｌｖｅｃａｒｄｉｎ）、イズペプチン（Ｉｚｕｐｅｐｔｉｎ）、キブデリン（Ｋｉｂｄｅｌｉｎ）、マンノペプチン（Ｍａｎｎｏｐｅｐｔｉｎ）、オリエンチシン（Ｏｒｉｅｎｔｉｃｉｎ）、パルボジシン（Ｐａｒｖｏｄｉｃｉｎ）、シンモニシン（Ｓｙｎｍｏｎｉｃｉｎ）、オリタバンシン（Ｏｒｉｔａｖａｎｃｉｎ）、テラバンシン（Ｔｅｌａｖａｎｃｉｎ、ＴＤ－６４２４）、ダルババンシン（Ｄａｌｂａｖａｎｃｉｎ）、Ａ－４０９２６などが挙げられる。

【００２４】
本発明において「グリコペプチド骨格」は、アグリコン部分として好ましくは以下の部分構造（ＩＩ）を有する。
【化４５】

(II)

（式中、環２、環４および環６は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２番目、４番目、および６番目のアミノ酸残基の芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水素またはハロゲン；＊は、糖残基との結合位置を示す）

Ｘ^{A}およびＸ^{B}は好ましくは共にハロゲン、さらに好ましくはＣｌである。
【００２５】
さらに好ましくは、以下の部分構造（ＩＩ－０）を有する。
【化４６】

(II-0)

（式中、環４は、グリコペプチド抗生物質の４番目のアミノ酸残基の芳香環；＊は、糖残基との結合位置を示す）
【００２６】
さらに好ましくは、以下の部分構造（ＩＩ－１）を有する。
【化４７】

(II-1)

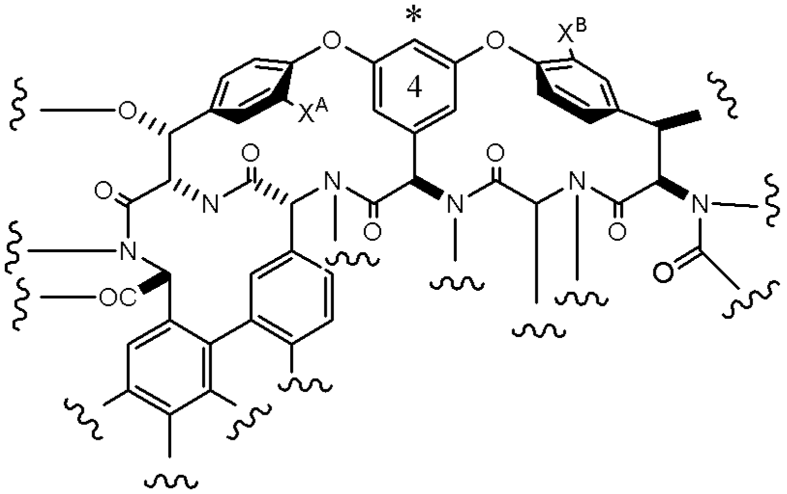
（式中、環２、４、５、６および７は、それぞれグリコペプチド抗生物質の２，４，５，６，および７番目のアミノ酸残基における芳香環；Ｘ^{A}およびＸ^{B}はそれぞれ独立して水

素またはハロゲン；＊は、糖残基との結合位置を示す）

【００２７】

さらに好ましくは、以下の部分構造（ＩＩ－２）を有する。

【化４８】



(II-2)

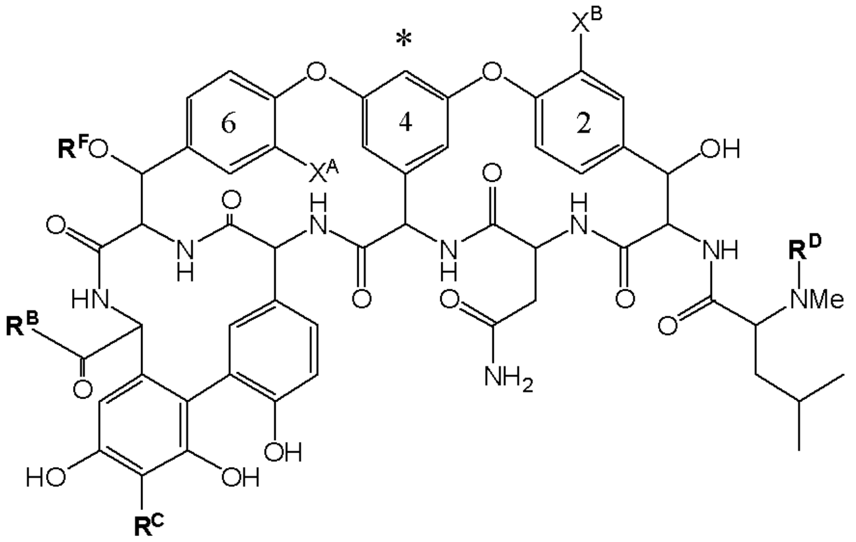
（式中、各記号は前記と同意義）

上記アグリコン部分は、当業者に周知または合成可能な置換基で適宜置換されていてもよい。例えばバンコマイシン誘導体、テイコプラニン誘導体、クロロオリエンチシンＢ誘導体等における、Ｃ末端、Ｎ末端、レゾルシノール部分等が適宜、化学修飾されていてもよい。また＊で示される炭素以外の部分にも糖が結合していてもよい。

【００２８】

さらに好ましくは、以下の部分構造（ＩＶ’）を有する。

【化４９】



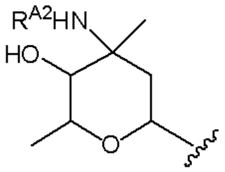
(IV')

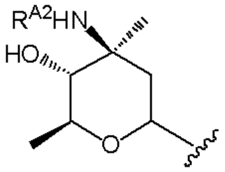
（式中、Ｒ^{F}は、水素または糖残基；

Ｒ^{B}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノまたはアミノ糖残基）または－ＯＲ^{6}〔Ｒ^{6}は置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテロ原子基が介在していてもよい）〕であり；

Ｒ^{C}は、水素または置換されていてもよい低級アルキル（低級アルキル部分には、ヘテ

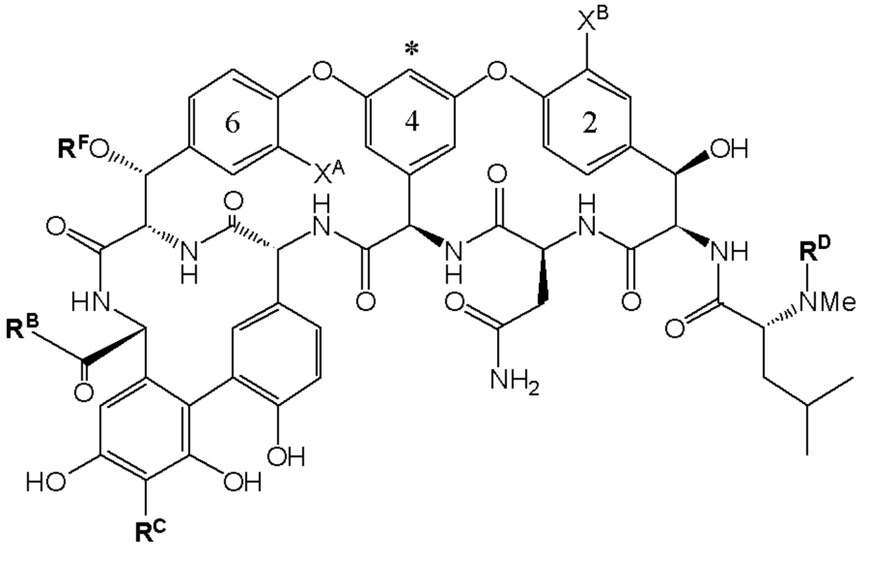
ロ原子基が介在していてもよい）；
　R^Dは、水素または低級アルキル；
　他の記号は上記と同意義）

　R^Fは、好ましくは糖残基、より好ましくは式：
【化５０】


（式中、R^{A2}は水素または置換されていてもよい低級アルキル）
で示される糖残基、さらに好ましくは式：
【化５１】


（式中、各記号は上記と同意義）
で示される糖残基である。
　R^{A2}は、好ましくは水素；または置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクルもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキルである。該「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、ハロ低級アルキルオキシで置換されていてもよいアリールカルボニルアミノが好ましい。R^{A2}は、より好ましくは水素である。
　R^Bは、好ましくは－ＯＨ、または－ＮＨR^5（ここにR^5は、ヒドロキシもしくはジアルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または低級アルキルアミノ）である。より好ましくは－ＯＨである。
　R^Cは、好ましくは水素または置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい低級アルキルである。該「置換されていてもよいアミノ」の置換基としてはSO_3H、ヒドロキシ、もしくはトリ低級アルキルアンモニウムで置換されていてもよい低級アルキル；またはヘテロアラルキルが好ましい。R^Cは、より好ましくは水素である。
　R^Dは、好ましくは水素である。
【００２９】
　さらに好ましくは、以下の部分構造（ＩＶ’’）を有する。

【化５２】



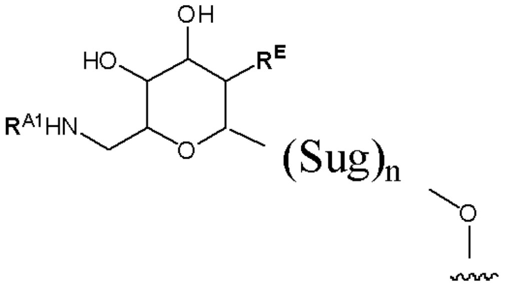
(IV")

（式中、各記号は上記と同意義）

【００３０】

本発明化合物は、前記の部分構造で示されるアグリコンを有する。さらに前記グリコペプチド骨格内の４番目のアミノ酸残基の芳香環に種々の糖残基が結合したグリコペプチド化合物である。該糖残基は以下の構造で示される。

【化５３】



(I)

（式中、

ｎは、１～５の整数；

Ｓｕｇはそれぞれ独立して単糖であり、（Ｓｕｇ）ｎ は、同一または異なる１～５個の単糖が結合して形成される２価の糖残基；

Ｒ$^{\mathrm{A1}}$は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキル；

Ｒ$^{\mathrm{E}}$は、ＯＨまたはＮＨＡｃ（Ａｃはアセチル））

ｎは、好ましくは１または２である。

Ｓｕｇは、好ましくはグルコース、ガラクトース、フルクトース、フコース、マンノース、ラムノース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン、バンコサミン、エピ－バンコサミン、グルクロン酸、シアル酸、デオキシグルコース、デオキシガラクトースである。より好ましくはグルコース（例：β－Ｄ－グルコース）またはガラクトース（例：β－Ｄ－ガラクトース）である。

ｎが１の場合、Ｓｕｇはグルコース（例：β－Ｄ－グルコース）がさらに好ましい。

ｎが２の場合、Ｓｕｇは２個同時にグルコース（例：β－Ｄ－グルコース）であることが特に好ましい。

Ｒ$^{\mathrm{A1}}$は、好ましくは置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい

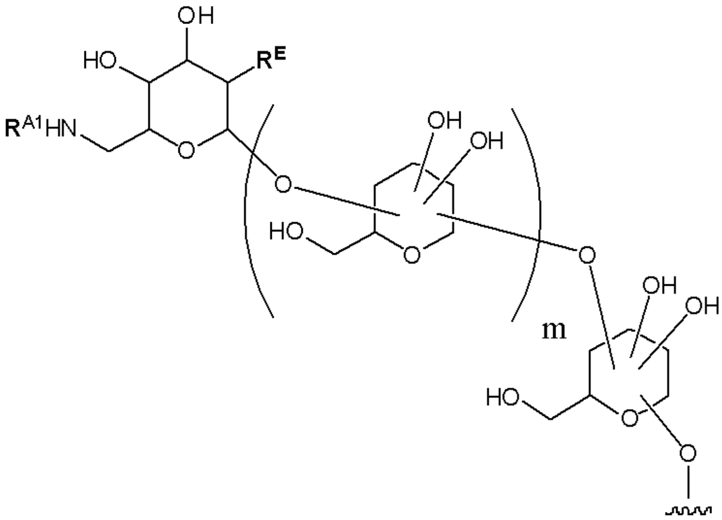
シクロアルキルであり、より好ましくは置換されていてもよい低級アルキルである。

R^Eは、好ましくはＯＨである。

【００３１】

上記糖残基（Ｉ）は好ましくは、以下の糖残基（Ｉ－０）である。

【化５４】



(I-0)

（式中、

ｍは、０～４の整数；

R^{A1}およびR^Eは、それぞれ上記と同意義）

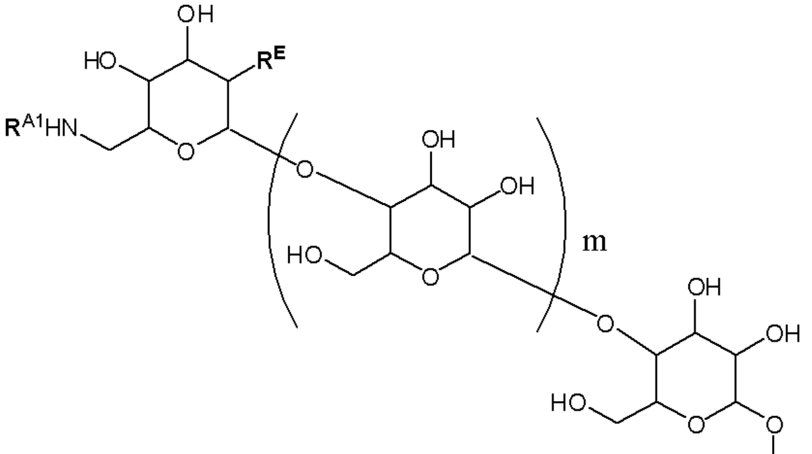
上記式（Ｉ－０）において、末端糖以外の各単糖に結合している２個の水酸基の位置は特に限定されないが、好ましくは、１つの単糖の２位および３位に水酸基が１個ずつ結合する。また２個の隣接する単糖の結合様式は特に限定されないが、好ましくは、１位と４位で結合する。またアグリコン部分と結合する糖の結合位も特に限定されないが、好ましくは、単糖の１位でアグリコンとグリコシド結合を形成する。

ｍは、好ましくは０または１である。

【００３２】

上記糖残基（Ｉ－０）は好ましくは、以下の糖残基（Ｉ－１）である。

【化５５】



(I-1)

（式中、各記号は上記と同意義）

アグリコンに隣接する単糖は、好ましくはグルコース（例：β－Ｄ－グルコース）である。

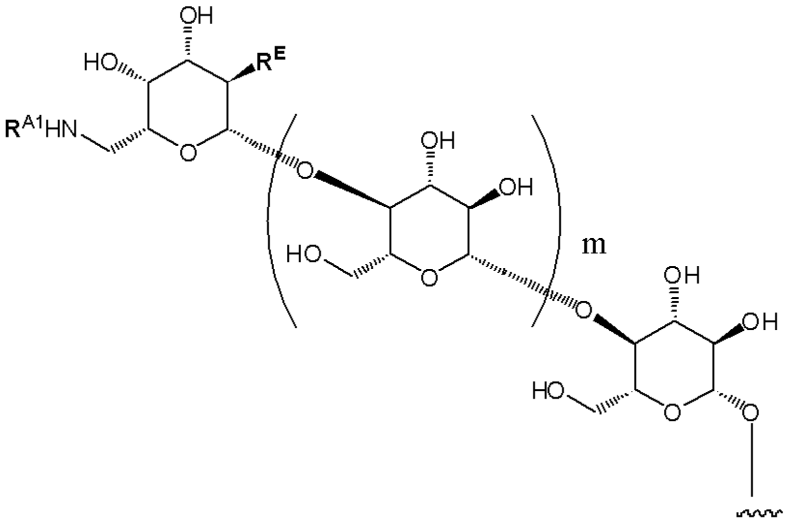
末端に位置する単糖は、好ましくはガラクトースまたはＮ－アセチルガラクトサミンの６位ヒドロキシが、置換されていてもよいアミノに置換された単糖である。より好ましくはガラクトース（例：β－Ｄ－ガラクトース）の６位ヒドロキシが置換されていてもよいアミノに置換された単糖である。

それ以外の糖残基を構成する単糖は、好ましくはグルコースまたはガラクトース、より好ましくはグルコース（例：β－Ｄ－グルコース）である。

【００３３】

上記糖残基（Ｉ－１）は好ましくは、以下の糖残基（Ｉ－２）である。

【化５６】



(I-2)

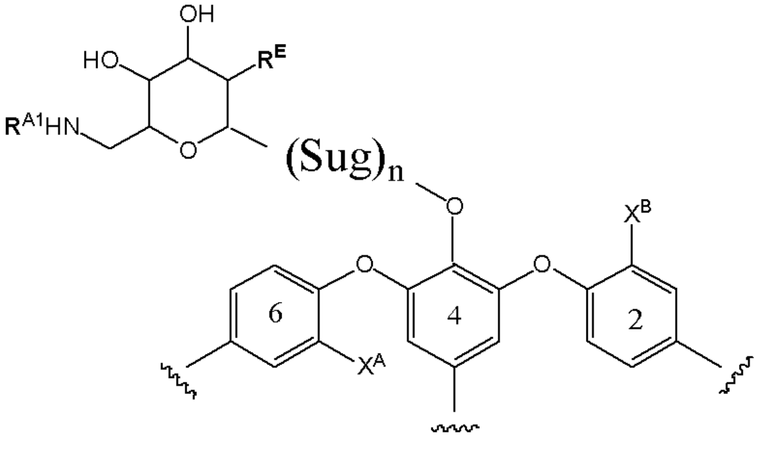
（式中、各記号は上記と同意義）

本発明のグリコペプチド化合物においては、前記いずれかで例示されるアグリコンの＊で示される炭素に、前記いずれかで例示される糖残基が結合している。

【００３４】

本発明化合物は、好ましくは以下に示す部分構造（ＩＩＩ）を有する。

【化５７】



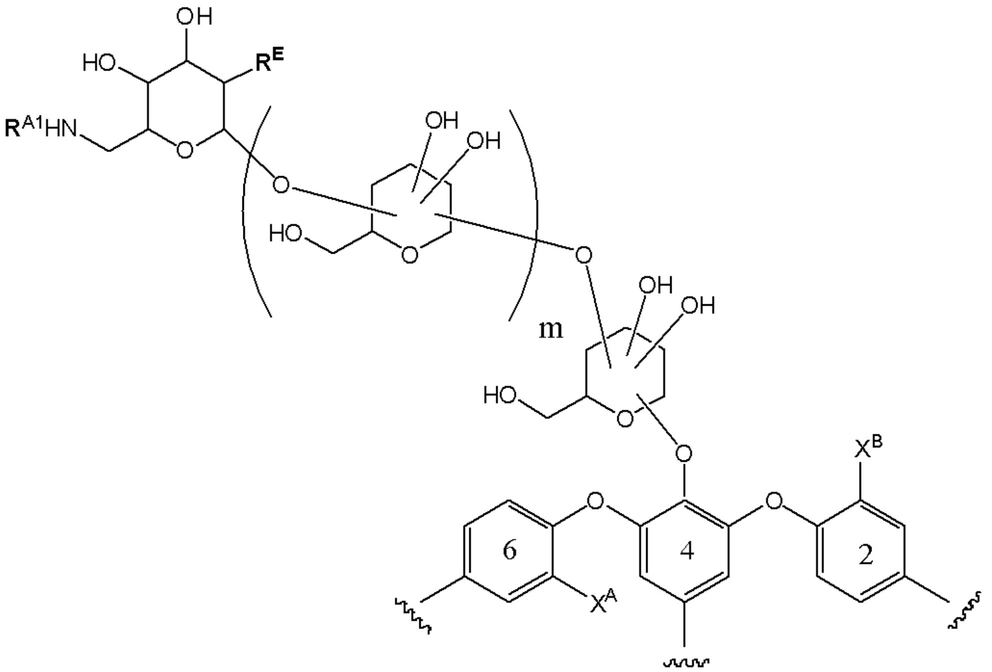
(III)

（式中、各記号は上記と同意義）

【００３５】

部分構造（ＩＩＩ）は、好ましくは以下に示す部分構造（ＩＩＩ－０）である。

【化５８】



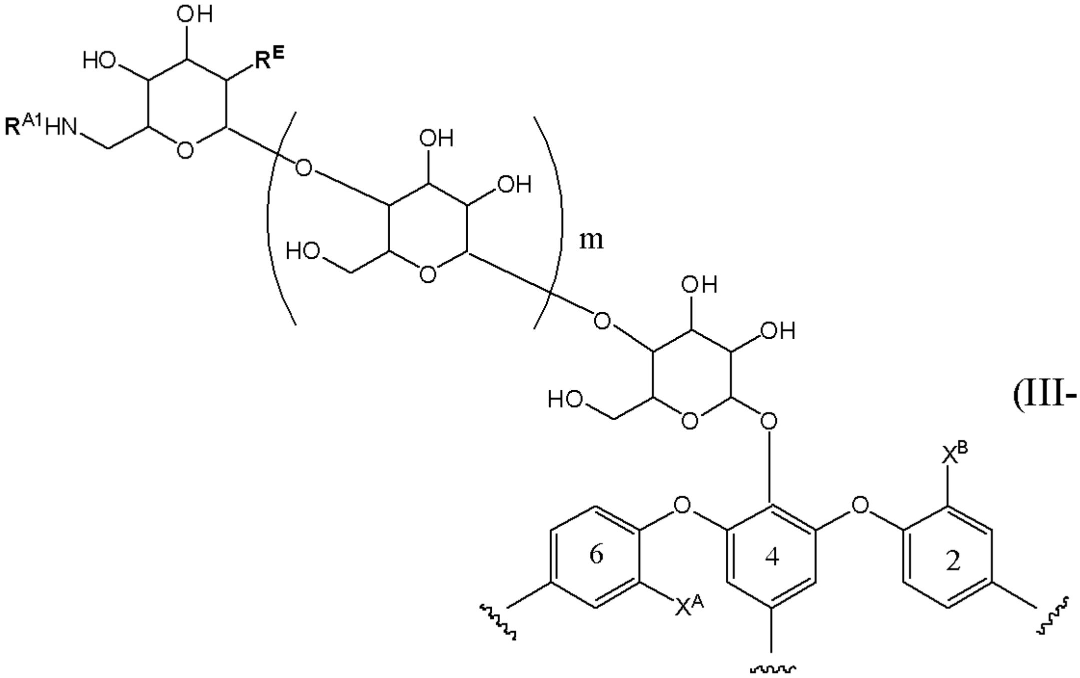
(III-0)

（式中、各記号は上記と同意義）

【００３６】

部分構造（ＩＩＩ－０）は、好ましくは以下に示す部分構造（ＩＩＩ－１）である。

【化５９】



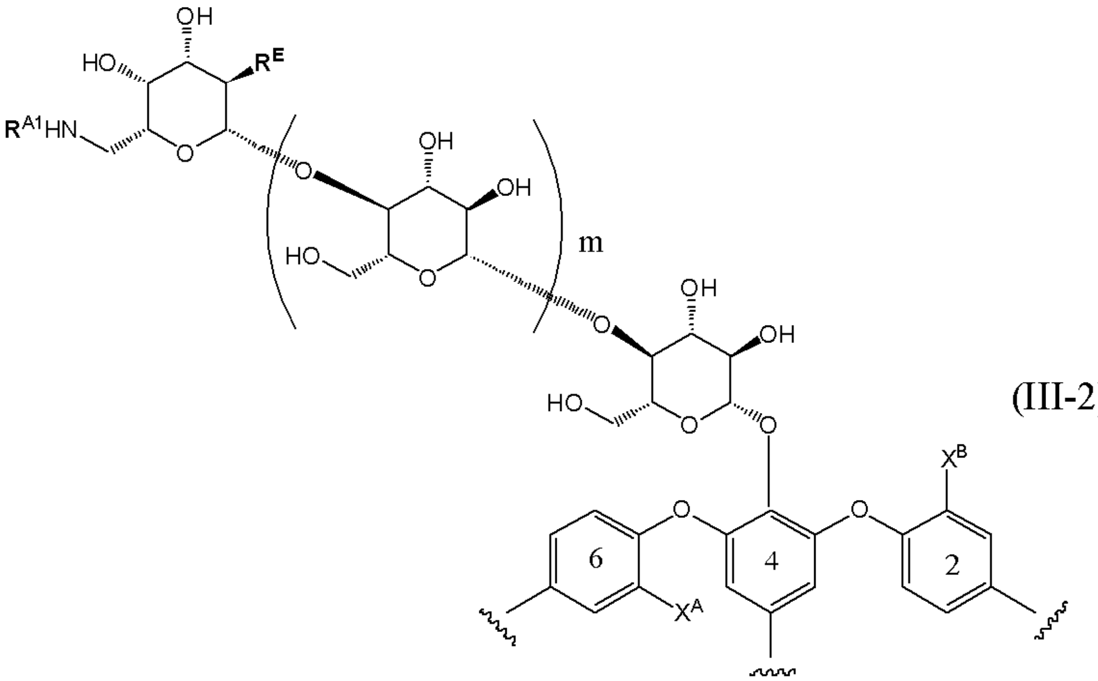
(III-1)

（式中、各記号は上記と同意義）

【００３７】

部分構造（ＩＩＩ－１）は、好ましくは以下に示す部分構造（ＩＩＩ－２）である。

【化６０】



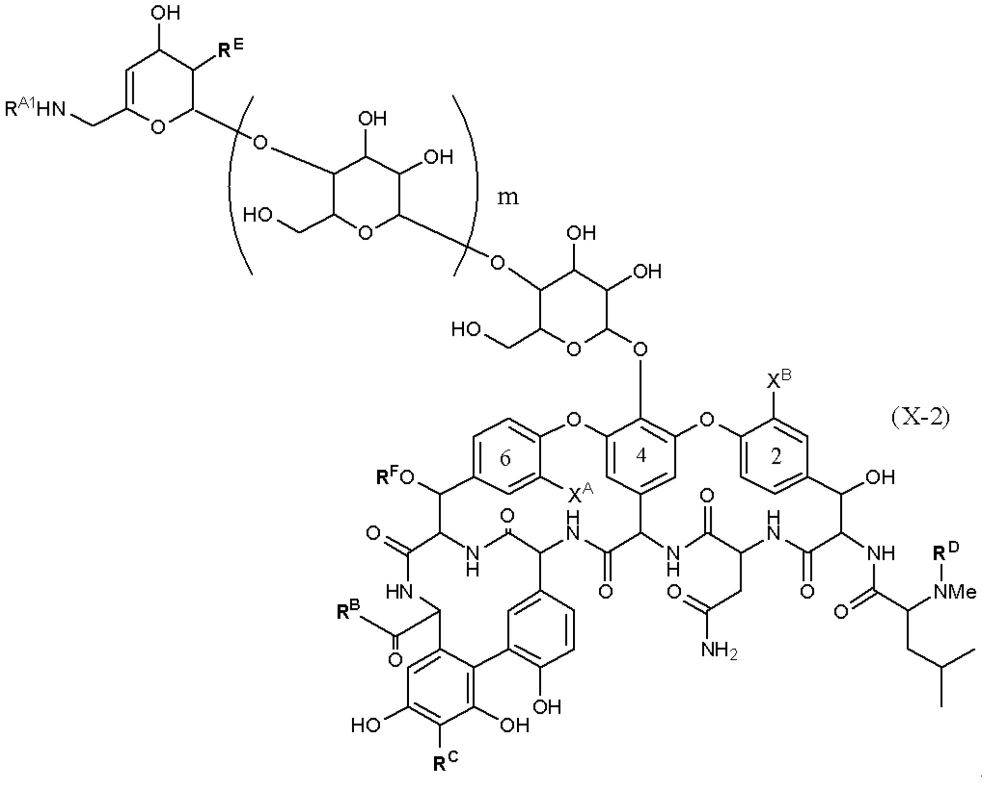
(III-2)

（式中、各記号は上記と同意義）

【００３８】

上記化合物（Ｘ－１）は、好ましくは以下に示す化合物（Ｘ－２）であり、

【化６１】

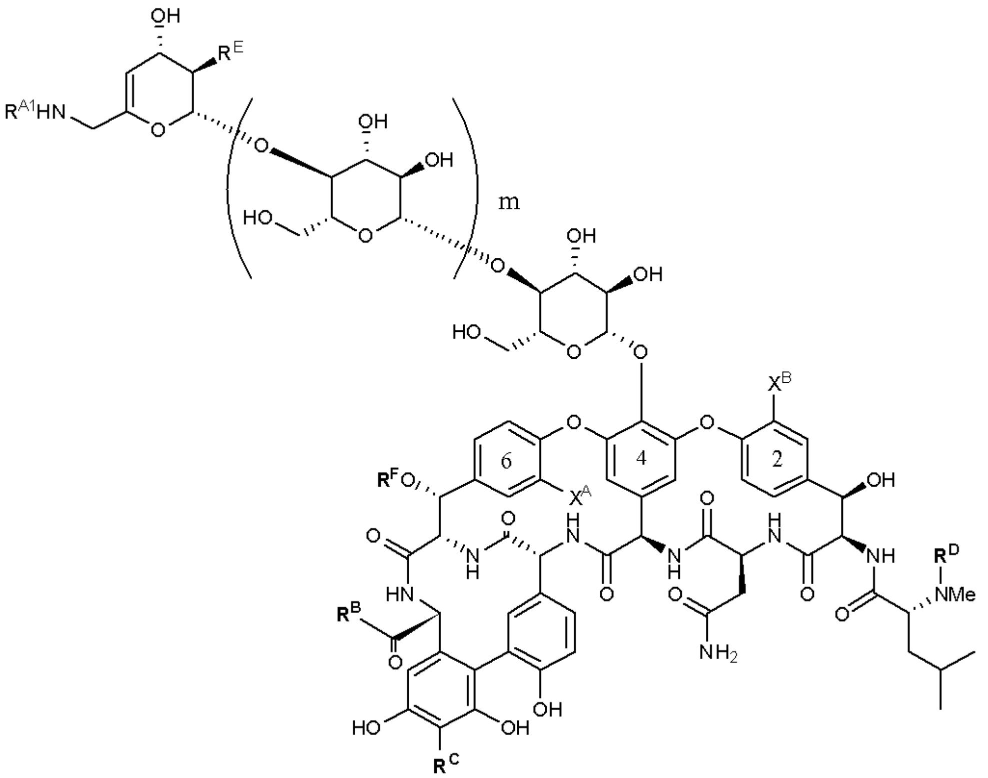


(X-2)

（式中、各記号は上記と同意義）

さらに好ましくは化合物（Ｘ－３）である。

【化６２】



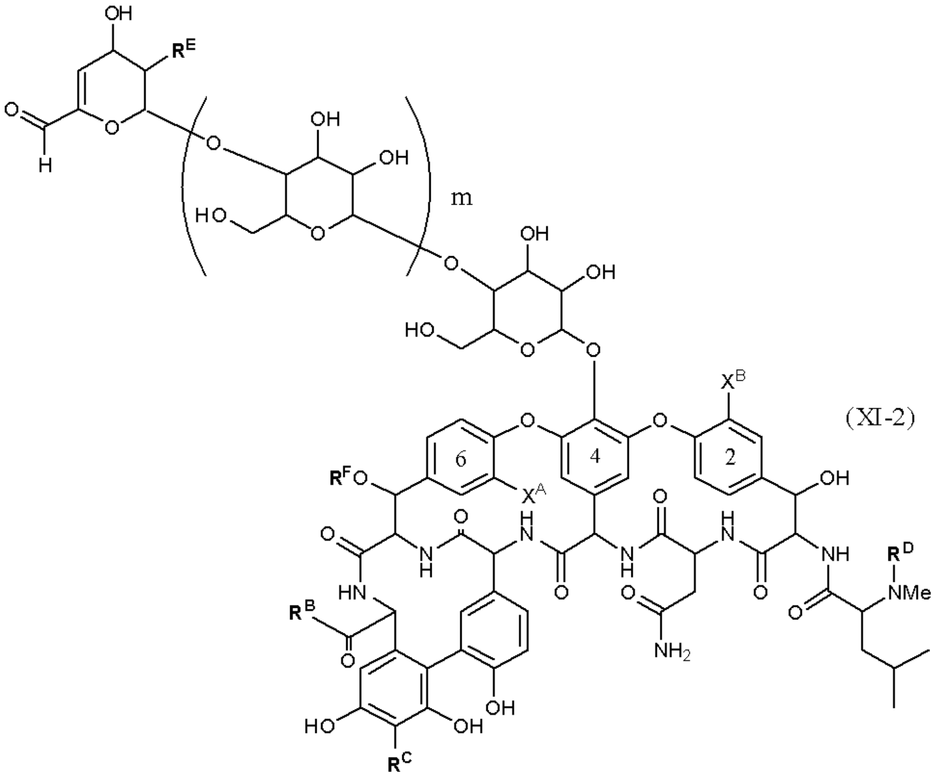
(X-3)

（式中、各記号は上記と同意義）

【００３９】

上記化合物（ＸＩ－１）は、好ましくは以下に示す化合物（ＸＩ－２）であり、

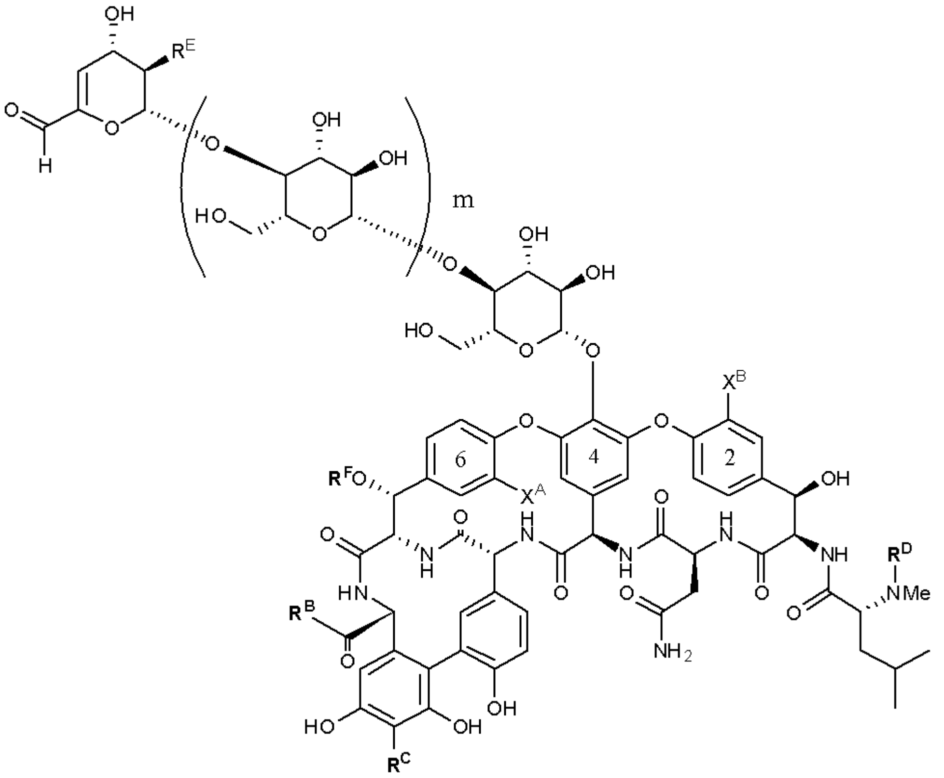
【化６３】



(XI-2)

（式中、各記号は上記と同意義）

さらに好ましくは化合物（Ｘ－３）である。
【化６４】



(XI-3)

（式中、各記号は上記と同意義）
【００４０】
本発明化合物は、さらに好ましくは、前記の部分構造（ＩＩ－０）に、前記の糖残基（Ｉ）、（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、または（Ｉ－２）が結合してなる構造を包含する。
本発明化合物は、さらに好ましくは、前記の部分構造（ＩＩ－１）に、前記の糖残基（Ｉ）、（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、または（Ｉ－２）が結合してなる構造を包含する。
本発明化合物は、さらに好ましくは、前記の部分構造（ＩＩ－２）に、前記の糖残基（Ｉ）、（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、または（Ｉ－２）が結合してなる構造を包含する。
本発明化合物は、さらに好ましくは、前記の部分構造（ＩＶ'）に、前記の糖残基（Ｉ）、（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、または（Ｉ－２）が結合してなる構造を包含する。
本発明化合物は、さらに好ましくは、前記の部分構造（ＩＶ''）に、前記の糖残基（Ｉ）、（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、または（Ｉ－２）が結合してなる構造を包含する。
【００４１】
なお、前記化合物（ＩＶ－０）および（Ｘ－１）、前記化合物（ＩＶ－１）および（Ｘ－２）、前記化合物（ＩＶ－２）および（Ｘ－３）、前記化合物（ＩＸ－１）および（ＸＩ－１）、前記化合物（ＩＸ－２）および（ＸＩ－２）、ならびに前記化合物（ＩＸ－３）および（ＸＩ－３）は、それぞれ混合物からなる組成物であってもよい。
【００４２】
本明細書中、「糖残基」とは、単糖または同一でも異なってもよい複数の単糖が直鎖状もしくは分枝状に連結した多糖からＯＨを１個除いた場合の残余部分を意味する。
本明細書中、「単糖」としては、グルコース、ガラクトース、フルクトース、フコース、マンノース、ラムノース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン、バンコサミン、エピーバンコサミン、グルクロン酸、シアル酸、デオキシグルコース、デオキシガラクトースが好ましい。グリコペプチド骨格の４番目のアミノ酸残基の芳香環に結合する糖残基の根元部分を構成する単糖としてはグルコース（例：β－Ｄ－グルコース）が特に好ましい。グリコペプチド骨格の４番目のアミ

ノ酸残基の芳香環に結合する糖残基の末端部分を構成する単糖としてはガラクトースまたはＮ－アセチルガラクトサミンがより好ましい。特にガラクトース（例：β－Ｄ－ガラクトース）が好ましい。
本明細書中、「アミノ糖残基」とは、アミノ基または置換アミノ基を有する前記「糖残基」を表す。代表的なアミノ糖残基には、Ｌ－バンコサミニル、３－デスメチル－バンコサミニル、３－エピ－バンコサミニル、４－エピ－バンコサミニル、４－ケト－バンコサミニル、アコサミニル、アクチノサミニル、ダウノサミニル、３－エピ－ダウノサミニル、リストサミニル、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミニル、Ｎ－アセチル－Ｄ－グルコサミル、またはＮ－アシル－Ｄ－グルコサミルなどが挙げられる。アクチノサミニル、アコサミニエル、４－エピ－バンコサミニル、４－ケト－バンコサミニル、リストサミニル、またはバンコサミニルが好ましい。特に、Ｌ－４－エピ－バンコサミニルが好ましい。

【００４３】
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、１～１５個、好ましくは１～１０個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の１価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ｎｅｏ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル等が挙げられる。より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、Ｃ１－Ｃ３アルキルが挙げられる。

【００４４】
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルケニル」とは、炭素原子数が２～１５個、好ましく２～１０個であり、１個もしくは２個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の１価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、Ｃ２～Ｃ６アルケニルが挙げられる。好ましくは二重結合は、１位と２位の炭素原子間に存在する。さらに好ましくは、Ｃ２～Ｃ４アルケニルが挙げられる。

【００４５】
本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｓ－ブチルオキシ、ｔ－ブチルオキシ、ｎ－ペンチルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、Ｃ１～Ｃ６アルキルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、Ｃ１～Ｃ３アルキルオキシが挙げられる。
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」とは、炭素原子数が３～８個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはＣ３～Ｃ６シクロアルキルが挙げられる。これらは環を構成する隣接しない２個の炭素原子間で１～３個の炭素原子を介して架橋していてもよい。
R^{A1}におけるシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロペンチルが特に好ましい。
置換基群Ａにおけるシクロアルキルとしては、架橋しているシクロヘキシルが好ましい。

【００４６】
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、炭素数６～１４個の単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素基を包含する。例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、アントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、フェニル、２－ナフチルが挙げられる。

【００４７】
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」と

は、例えば、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を環内に含有する単環芳香族複素環式基および縮合芳香族複素環式基を意味する。単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の芳香環が、１～４個の５～８員の芳香族炭素環もしくは他の５～８員の芳香族複素環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

【００４８】

具体的な「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、２－フリル、３－フリル）、チエニル（例えば、２－チエニル、３－チエニル）、ピロリル（例えば、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例えば、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル、１，２，４－トリアゾール－４－イル）、テトラゾリル（例えば、１－テトラゾリル、２－テトラゾリル、５－テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、３－イソキサゾリル、４－イソキサゾリル、５－イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、３－イソチアゾリル、４－イソチアゾリル、５－イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリダジニル（例えば、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル）、フラザニル（例えば、３－フラザニル）、ピラジニル（例えば、２－ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）、ベンゾフリル（例えば、２－ベンゾ［ｂ］フリル、３－ベンゾ［ｂ］フリル、４－ベンゾ［ｂ］フリル、５－ベンゾ［ｂ］フリル、６－ベンゾ［ｂ］フリル、７－ベンゾ［ｂ］フリル）、ベンゾチエニル（例えば、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル、４－ベンゾ［ｂ］チエニル、５－ベンゾ［ｂ］チエニル、６－ベンゾ［ｂ］チエニル、７－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１－ベンゾイミダゾリル、２－ベンゾイミダゾリル、４－ベンゾイミダゾリル、５－ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、２－キノキサリニル、５－キノキサリニル、６－キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、３－シンノリニル、４－シンノリニル、５－シンノリニル、６－シンノリニル、７－シンノリニル、８－シンノリニル）、キナゾリル（例えば、２－キナゾリニル、４－キナゾリニル、５－キナゾリニル、６－キナゾリニル、７－キナゾリニル、８－キナゾリニル）、キノリル（例えば、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、６－キノリル、７－キノリル、８－キノリル）、フタラジニル（例えば、１－フタラジニル、５－フタラジニル、６－フタラジニル）、イソキノリル（例えば、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、６－イソキノリル、７－イソキノリル、８－イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例えば、２－プテリジニル、４－プテリジニル、６－プテリジニル、７－プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例えば、１－アクリジニル、２－アクリジニル、３－アクリジニル、４－アクリジニル、９－アクリジニル）、インドリル（例えば、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、４－インドリル、５－インドリル、６－インドリル、７－インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例えば、１－フェナジニル、２－フェナジニル）またはフェノチアジニル（例えば、１－フェノチアジニル、２－フェノチアジニル、３－フェノチアジニル、４－フェノチアジニル）等が挙げられる。

置換基群Ａにおける「ヘテロアリール」としては、５または６員環（例：チエニル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル）が好ましい。

置換基群Ｂにおける「ヘテロアリール」としては、５または６員環（例：チエニル、ピロリル、ピリジル）が好ましい。

R^{A2}における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としての「ヘテロアリール」は、５または６員環（例：イミダゾリル、ピリジル）が好ましい。

【００４９】

本明細書中、「ヘテロサイクル」とは、例えば、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を環内に含有する単環非芳香族複素環式基および縮合非芳香族複素環式基を意味する。単環非芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の非芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。縮合非芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の非芳香環が、１～４個の５～８員の芳香族炭素環、５～８員の芳香族複素環、５～８員の非芳香族炭素環、もしくは他の５～８員の非芳香族複素環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

【００５０】

具体的な「ヘテロサイクル」としては、例えば、ピロリジニル（例えば、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、３－ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、２－イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、１－ピラゾリジニル、２－ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、２－ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、１－ピペラジニル）、インドリニル（例えば、１－インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、３－モルホリニル）、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、１，３－ベンゾジオキソラニル、１，４－ベンゾジオキサニル、１－ベンゾオキソラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジアゼチジニル、クロマニル等が挙げられる。

置換基群Ａにおける「ヘテロサイクル」としては、５または６員環（例：ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル）が好ましい。

R^{A2}における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としての「ヘテロサイクル」は、５または６員環（例：モルホリニル）が好ましい。

【００５１】

本明細書中、「アリールオキシ」としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。好ましくはフェニルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アリールスルホニルアミノ」としては、フェニルスルホニルアミノ、ナフチルスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましくはナフチルスルホニルアミノが挙げられる。

本明細書中、「アリールカルボニルアミノ」としては、ベンゾイルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましくはベンゾイルアミノが挙げられる

本明細書中、「アリールアミノカルボニルアミノ」としては、フェニルアミノカルボニルアミノ、ナフチルアミノカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールオキシ」としては、ピリジルオキシ、フリルオキシ、ピロリルオキシ、チエニルオキシ等が挙げられる。好ましくはピリジルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アリールアミノカルボニル」としては、フェニルアミノカルボニル、ナフチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくはフェニルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アリールカルボニル」としては、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。好ましくはフェニルカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アリールチオ」としては、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる

。好ましくはフェニルチオが挙げられる。

本明細書中、「アリールアミノ」としては、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、フェニルメチルアミノ等が挙げられる。好ましくはフェニルアミノが挙げられる。

本明細書中、「アリールアミノアルキル」としては、フェニルアミノ低級アルキル、ナフチルアミノ低級アルキル、フェニルメチルアミノ低級アルキル等が挙げられる。好ましくはフェニルアミノ低級アルキルが挙げられる。

本明細書中、「アリールスルホニル」としては、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。好ましくはフェニルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「アリールアミノスルホニル」としては、フェニルアミノスルホニル、ナフチルアミノスルホニル等が挙げられる。好ましくはフェニルアミノスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」としては、ピリジル低級アルキル、フリル低級アルキル、ピロリル低級アルキル、チエニル低級アルキル等が挙げられる。好ましくはピリジル低級アルキル、チエニル低級アルキルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールカルボニル」としては、ピリジルカルボニル、フリルカルボニル、ピロリルカルボニル、チエニルカルボニル等が挙げられる。好ましくはピリジルカルボニル、チエニルカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールチオ」としては、ピリジルチオ等が挙げられる。

【００５２】

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が１またはそれ以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、２－フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、３－フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、９－アントリルメチル等）、ビフェニルメチル（例えば、４－ビフェニルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。より好ましくは、ベンジルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアラルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が１または２以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、オキサゾリルメチル（例えば、２－オキサゾリルメチル、４－オキサゾリルメチル）、チアゾリルメチル（例えば、２－チアゾリルメチル、４－チアゾリルメチル）、オキサゾリルエチル（例えば、５－オキサゾリル－２－エチル）、チアゾリルエチル（例えば、５－チアゾリル－２－エチル）、ベンゾオキサゾリルメチル（例えば、ベンゾオキサゾール－２－イルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、ベンゾチアゾール－２－イルメチル）、インドリルメチル（例えば、インドール－３－イルメチル）、イミダゾリルメチル（例えば、４－イミダゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、１－インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、１－ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、２－ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメチル（例えば、ベンゾイミダゾール－２－メチル）、ピリジルメチル（例えば、４－ピリジルメチル）、フリルメチル（例えば、フラン－２－イルメチル）、チエニルメチル（例えば、チオフェン－２－イルメチル）等が挙げられる。

$Ｒ^{Ｃ}$における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基として好ましくは、「置換されていてもよいアミノ」である。該「置換されていてもよいアミノ」の置換基は好ましくは、ヘテロアラルキル（例：ピリジルエチル）である。

【００５３】

本明細書中、「アラルキルオキシ」としては、フェニルＣ１～Ｃ３アルキルオキシ、ナフチルＣ１～Ｃ３アルキルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アラルキルチオ」としては、フェニルＣ１～Ｃ３アルキルチオ、ナフチ

ルＣ１～Ｃ３アルキルチオ等が挙げられる。好ましくはベンジルチオが挙げられる。

本明細書中、「アラルキルアミノ」としては、フェニルＣ１～Ｃ３アルキルアミノ、ナフチルＣ１～Ｃ３アルキルアミノ等が挙げられる。好ましくはベンジルアミノが挙げられる。

本明細書中、「アラルキルカルボニルアミノ」としては、フェニルＣ１～Ｃ３アルキルカルボニルアミノ、ナフチルＣ１～Ｃ３アルキルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましくはベンジルカルボニルアミノが挙げられる。

本明細書中、「アラルキルアミノカルボニル」としては、フェニルＣ１～Ｃ３アルキルアミノカルボニル、ナフチルＣ１～Ｃ３アルキルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくはベンジルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アラルキルスルフィニル」としては、フェニルＣ１～Ｃ３アルキルスルフィニル、ナフチルＣ１～Ｃ３アルキルスルフィニル等が挙げられる。好ましくはベンジルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアラルキルチオ」としては、ピリジルＣ１～Ｃ３アルキルチオ、フリルＣ１～Ｃ３アルキルチオ、ピロリルＣ１～Ｃ３アルキルチオ、チエニルＣ１～Ｃ３アルキルチオ等が挙げられる。好ましくはフリルメチルチオが挙げられる。

本明細書中、「アリール低級アルケニル」としては、フェニルＣ２～Ｃ４アルケニル、ナフチルＣ２～Ｃ４アルケニル等が挙げられる。好ましくは２－フェニルエテニルが挙げられる。

【００５４】

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素および臭素が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記「ハロゲン」によって１～８個所、好ましくは１～５個所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、前記「ハロゲン」によって１～５個所置換されたＣ１～Ｃ３アルキルが挙げられる。特に好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、前記「ハロゲン」によって１～５個所置換されたＣ１～Ｃ３アルキルオキシが好ましい。特に好ましくは、トリフルオロメチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ジ低級アルキルアミノ」としてはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジｎ－プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルｎ－プロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、エチルｎ－プロピルアミノ、エチルイソプロピルアミノ等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノが挙げられる。

【００５５】

「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよい低級アルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ」、「置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ」、「置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ」、「置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ」、「置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールアミノカルボニル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいアリールアミノ」、「置換されていてもよいアリールアミノアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいア

ラルキルアミノ」、「置換されていてもよいアリールアミノスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアリール低級アルケニル」、および「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）、ハロ低級アルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル）、Ｃ２－Ｃ６アルケニル（例えば、ビニル）、Ｃ３－Ｃ６アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ）、アジド、アリール（例えば、フェニル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、低級アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル（例えば、低級アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル））、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル）、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、置換されていてもよいアリール（例、フェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－アミノフェニル、３－アミノフェニル、４－アミノフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル）、置換されていてもよいヘテロアリール（例、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、イソオキサゾール－３－イル、イソオキサゾール－５－イル、ピロール－２－イル、ピラゾール－３－イル、フラン－２－イル、フラン－３－イル、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル、イミダゾール－２－イル、オキサゾール－２－イル、チアゾール－２－イル）等が挙げられる。

【００５６】

「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ」、「置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ」、「置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ」、「置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ」、「置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールアミノカルボニル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいアリールアミノ」、「置換されていてもよいアリールアミノアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルアミノ」、「置換されていてもよいアリールアミノスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル」、「置換されていてもよいヘテロアリ

ールチオ」、「置換されていてもよいアリール低級アルケニル」、および単独でもしくは他の用語と組み合わされて「置換されていてもよいシクロアルキル」の置換基としては、上に例示した置換基が挙げられる。該アリール、該ヘテロアリール、該シクロアルキル、および該ヘテロサイクルは、置換可能な任意の位置でこれら置換基によって置換されていてもよく、その数は１～３個である。

【００５７】

Ｒ^{A1}は、好ましくは種々の脂溶性基である。より好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいシクロアルキルである。さらに好ましくは、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。特に好ましくは置換されていてもよい低級アルキルである。「置換されていてもよい」の置換基は、置換基群Ａから選択される１またはそれ以上の同一または異なる置換基である。

置換基群Ａ：置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、置換されていてもよいアミノ。

置換基群Ａにおける「置換されていてもよい」の置換基は、置換基群Ｂから選択される１またはそれ以上の同一または異なる置換基である。

置換基群Ｂ：置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノアルキル、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールアミノ、置換されていてもよいアリールアミノアルキル、置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアラルキルスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノスルホニル、置換されていてもよいアラルキルチオ、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノスルホニル

置換基群Ｂにおける「置換されていてもよい」の置換基は、置換基群Ｃから選択される

１またはそれ以上の同一または異なる置換基である。

置換基群Ｃ：低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、ニトロ、アラルキルオキシ、ハロゲン、シアノ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ジ低級アルキルアミノ、

【００５８】

$Ｒ^{Ａ１}$の好ましい態様は以下に示される基を包含する。

（１－１）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－２）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－３）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＣＨ２－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－４）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＣＨ２－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－５）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－Ｘ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－６）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－Ｘ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－７）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－８）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－９）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＣＯＮＲ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１０）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＮＲＣＯ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１１）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－$ＣＨ_2$－ＣＯＮＲ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１２）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－$ＣＨ_2$－ＮＲＣＯ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１３）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－Ｘ－ＣＯＮＲ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１４）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－Ｘ－ＮＲＣＯ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１５）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＣＯＮＲ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１６）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＮＲＣＯ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－１７）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｐｈ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－１８）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｐｈ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－１９）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｐｈ－$ＣＨ_2$－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－２０）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｐｈ－$ＣＨ_2$－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－２１）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｐｈ－Ｘ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－２２）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｐｈ－Ｘ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－２３）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｈｅｔ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－２４）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｈｅｔ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－２５）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｈｅｔ－Ｘ－ＣＯＮＲ－（置換）Ｐｈ
（１－２６）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｈｅｔ－Ｘ－ＮＲＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－２７）－（$ＣＨ_2$）ｍ－Ｓ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－２８）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ－（置換）Ｐｈ
（１－２９）－$ＣＨ_2$－ＣＨ［（置換）Ｐｈ］$_2$
（１－３０）－（置換）ｃＡｌｋ－Ｘ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－３１）－$ＣＨ_2$－（置換）ｃＡｌｋ
（１－３２）－（$ＣＨ_2$）ｍ－Ｘ－（$ＣＨ_2$）ｍ－Ｈ
（１－３３）－（$ＣＨ_2$）ｍ－Ｘ－（置換）Ｐｈ
（１－３４）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－３５）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－３６）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－（置換）Ｐｈ
（１－３７）－（$ＣＨ_2$）ｍ－Ｓ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｈｅｔ
（１－３８）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－Ｘ－（置換）Ｐｈ
（１－３９）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｈｅｔ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－４０）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－Ｘ－（置換）Ｈｅｔ
（１－４１）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－（置換）Ｈｅｔ
（１－４２）－（$ＣＨ_2$）ｍ－（置換）Ｈｅｔ
（１－４３）－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ－ＳＯ－$ＣＨ_2$－（置換）Ｐｈ
（１－４４）－（置換）ｃＡｌｋ－（置換）Ｐｈ

（１－４５）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｐｈ－Ｓ－ＣＨ$_2$－（置換）Ｐｈ
（１－４６）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－（置換）Ｈｅｔ
（１－４７）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｐｈ－ＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－４８）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＣＯ－（置換）Ｐｈ
（１－４９）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＣＨ＝ＣＨ－（置換）Ｐｈ
（１－５０）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－Ｘ－ＣＨ$_2$－（置換）Ｐｈ
（１－５１）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＣＨ$_2$－Ｘ－（置換）Ｐｈ
（１－５２）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－ＳＯ$_2$－（置換）Ｐｈ
（１－５３）－ＣＨ$_2$－（置換）Ｈｅｔ－Ｘ－（置換）Ｐｈ
（１－５４）－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－（置換）Ｈｅｔ－（置換）Ｐｈ
［上記式中、Ｐｈは、フェニル；Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＲ；Ｒは、水素または低級アルキル；Ｈｅｔは、縮合していてもよいヘテロアリールまたはヘテロサイクル（好ましくは５または６員）；ｃＡｌｋは、シクロアルキル（好ましくは３～６員）；ｍは２または３；（置換）は置換されていてもよい、を示す。］
上記のうち、Ｒ^{A1}の特に好ましい態様は（１－２８）である。

【００５９】

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

Ｒ^{B}は、以下の（２－１）～（２－７）からなる群から選択される：
（２－１）ヒドロキシ：
（２－２）置換基を有していてもよいモノまたはジアルキルアミノ（ただし、（２－４）を除く）であり、ここに２つのアルキルは結合して環を形成してもよく、該置換基は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、ヒドロキシ、グアニジノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、シアノで置換されていてもよいカルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル、モノまたはジアリールカルバモイル、アリール、アルキルアミドもしくはアリールアミド、アルキルウレアもしくはアリールウレア、－（Ｃ＝Ｏ）Ｎ$^-$－Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_3$、－Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯＯＲ^Y、－Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_3$、－ＳＯ$_2$－ＯＲ^Y（ここで、ｍは１～３であり、Ｒ^{X}は、Ｃ１～Ｃ３アルキルであり、そしてＲ^{Y}は、水素またはＣ１～Ｃ３アルキルである）、もしくは－Ｐ＝Ｏ（ＯＲ^Y）$_2$（ここで、Ｒ^{Y}は、水素もしくはＣ１～Ｃ３アルキルである）、またはその組み合わせであり、ここで、該置換基中のアルキルはさらに、アルキルオキシカルボニルもしくはアリールオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよく、また該置換基中のアリール環はさらに、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アミノで置換されていてもよいアルキル、もしくはアシル化されていてもよいヒドロキシアルキルまたはチオアルキル、またはその組み合わせで置換され得る；
（２－３）アミノまたはヒドロキシで置換されていてもよいシクロアルキルアミノ；
（２－４）二置換メチルアミノ－ＮＨＣＨＲ^{6}Ｒ^{7}であり、ここで、Ｒ^{6}は、カルボキシ、置換基を有していてもよいアルキルオキシカルボニル、カルバモイル、もしくは置換基を有していてもよいモノアルキルカルバモイル、もしくは置換基を有していてもよいシクロアルキルカルバモイルから選択され、ここで、該置換基は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、カルボキシ、ヒドロキシ、－（Ｃ＝Ｏ）Ｎ$^-$－Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯＯＲ^X（ここで、ｍは、１～３であり、Ｒ^{X}は、Ｃ１～Ｃ３アルキルである）で置換されていてもよいアリール、－Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯＯＲ^Y（ここで、Ｒ^{Y}は、水素またはＣ１～Ｃ３アルキルである）、もしくは－Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ$^+$（Ｒ^X）$_3$、またはその組み合わせであり、Ｒ^{7}は、Ｃ１～Ｃ３アルキルで窒素が置換されていてもよいインドールもしくはチオインドール、またはイミダゾリルである；
（２－５）トリペプチドＲ－Ａ^1－Ａ^2－Ａ^3－：ここで、Ａ^1、Ａ^2、およびＡ^{3}はそれぞれ任意のアミノ酸単位であり、Ｒは、該トリペプチドのカルボキシ末端の、ヒドロキ

シ、アミノもしくは置換基を有していてもよいモノまたはジアルキルアミノを表し、該置換基は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、グアニジノ、もしくはアリールである；
（２－６）置換基を有していてもよいヒドラジノまたはヒドロキサム酸であり、該置換基は、アルキル、もしくはさらにアルキルで置換されていてもよいアリールアルキルである；および
（２－７）置換基を有していてもよいアルコキシであり、該置換基は、さらにニトロ、ヒドロキサム酸、もしくはアルキルで置換されていてもよいアリールカルボニルである；
　ただし、（２－２）～（２－７）において、存在するアリール環はヘテロ原子を含むことができ、そして存在する炭素－炭素一重結合は、ヘテロ原子で、または－Ｏ（Ｐ＝Ｏ）（ＯＲ^{F}）Ｏ－（ここで、Ｒ^{F}は、水素、アルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルである）、およびイミノから選択されるヘテロ基で中断されていることがある；
　Ｒ^{B}は好ましくは、－ＯＨ、－ＮＨＲ^{5}、または－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（ここに、Ｒ^{5}およびＲ^{5}’は水素、置換されていてもよい低級アルキル、－ＮＨ－Ｒ、－ＮＨ－ＣＯＲ、－ＮＨ－ＣＯＮＨＲ、－Ｏ－Ｒ（各Ｒは、それぞれ独立して水素または置換されていてもよい低級アルキル）、またはアミノ糖残基）である。好ましくは、Ｒ^{5}、Ｒ^{5}’のいずれか一方は水素である。より好ましくは、－ＯＨまたは－ＮＨＲ^{5}（ここに、Ｒ^{5}は置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよい低級アルキルオキシ）である。
　置換されていてもよい低級アルキルおよび置換されていてもよい低級アルキルオキシの置換基としては、親水性の置換基が好ましく、例えばアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、トリ低級アルキルアミン、アミノ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、SO_3H、PO_3H_2、置換されていてもよいカルバモイル、４級アンモニウム基（例：トリ低級アルキルアミノ（例：$-N^{+}(CH_3)_3$））、置換されていてもよい複素環基（ヘテロサイクルまたはヘテロアリール）、置換されていてもよい複素環チオ、グアニジノ、$NHSO_2NH_2$、ヒドロキシ低級アルコキシから選択される同一または異なる１～１０個、好ましくは１～６個の置換基が例示される。複素環内のＮ原子部分は４級化されて塩を形成していてもよい。置換されていてもよい複素環の置換基としては、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アミノ低級アルキル、４級アンモニウム低級アルキルが例示される。また４級アンモニウム基上の低級アルキル基はさらに置換低級アルキル（置換基：カルボキシ、ヒドロキシ、４級アンモニウム基）で置換されていてもよい。より好ましくは、置換されていてもよい低級アミノ、ヒドロキシ、または低級アルコキシである。
【００６０】
　Ｒ^{C}は、以下の（３－１）～（３－４）からなる群から選択される：
（３－１）水素；
（３－２）アルキル、シクロアルキルまたはアルキレンで置換されていてもよいアミノメチルであり、該アルキル、シクロアルキルおよびアルキレンはそれぞれ置換基を有していてもよく、該置換基は、アルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルで置換されていてもよいアリール、ピリジル、ヒドロキシ、グアニジノ、－Ｏ－（Ｐ＝Ｏ）$(OH)_2$、カルボキシ、SO_3H、$-N^{+}(R^{X})_2(CH_2)_mN^{+}(R^{X})_3$、もしくは$-(C=O)-N^{-}-N^{+}(R^{X})_3$（ここで、ｍは１～３であり、Ｒ^{X}は、Ｃ１～Ｃ３アルキルである）、またはその組み合わせであって、ここで、該モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ置換基中のアルキルは、さらにアミノで置換されていることがある；
（３－３）置換基を有していてもよいアルキニルであり、該置換基は、アルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ、またはアリールである；および
（３－４）ハロゲン；

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

Ｒ^{C}は、好ましくは水素または置換されていてもよい低級アルキルである。該置換されていてもよい低級アルキルの置換基は好ましくは、前記－ＮＨＲ^{5}であるか、Ｒ^{5}における置換されていてもよい低級アルキルの置換基が例示される。より好ましくは前記－ＮＨＲ^{5}である。ここにおいてＲ^{5}は好ましくは、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよい低級アルキルである。該置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよい低級アルキルの置換基は好ましくは、－ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、または－ＯＨである。

Ｒ^{B}とＲ^{C}の好ましい組合せとしては、Ｒ^{B}が－ＯＨ、－ＮＨＲ^{5}（Ｒ^{5}は、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、トリ低級アルキルアンモニウム低級アルキル、またはアミノ糖残基）、－ＮＲ^{5}Ｒ$^{5'}$（Ｒ^{5}およびＲ$^{5'}$は、共にヒドロキシ低級アルキル）、または－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＯＮ$^{-}$Ｎ$^{+}$（Ｍｅ）$_{3}$、であり、Ｒ^{C}が水素、モノまたはジ置換アミノ低級アルキル（置換基の例：低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、トリ低級アルキルアンモニウム低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮ$^{-}$Ｎ$^{+}$（Ｍｅ）$_{3}$、１～６個のヒドロキシで置換された低級アルキル、およびカルボキシ、ヒドロキシ、オキソ、置換されていてもよいカルバモイル、グアニジド、スルホン酸基、リン酸基、ＮＨＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$および／またはアミノで置換された低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環低級アルキル（置換基：アミノ低級アルキル）、置換されていてもよい４級アンモニウム低級アルキル（置換基：カルボキシ、ヒドロキシ、４級アンモニウム基））である場合が例示される。具体的には後記の表６～表８の場合が挙げられる。

Ｒ^{B}とＲ^{C}の特に好ましい組合せとしては、Ｒ^{B}が－ＯＨ、Ｒ^{C}が水素である。

【００６１】

Ｒ^{D}は、以下の（４－１）～（４－６）からなる群から選択される：

（４－１）水素；

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

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

（４－４）アリールアミドまたはアリールチオアミド；

（４－５）アルキル化されていてもよいアミノまたはアミジノ；および

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

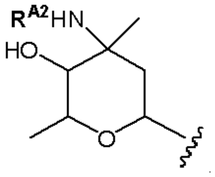
Ｒ^{D}は好ましくは水素または置換基を有していてもよい低級アルキルである。特に好ましくは水素である。

また文献（例：Expert Opin. Ther.Patents(2004)14, 141～173頁）記載の方法に準じて、Ｎ末端部分を脱ロイシン化して－ＮＨ$_{2}$に変換したり、さらにそれをアシル化してもよい。

【００６２】

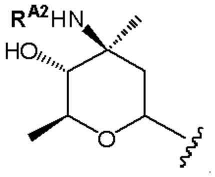
Ｒ^{F}は水素または糖残基である。好ましくは糖残基である。より好ましくはアミノ糖残

基である。さらに好ましくは、以下の式：
【化６５】



（式中、Ｒ^{Ａ２}は水素または置換されていてもよい低級アルキル）

で示されるアミノ糖残基である。
特に好ましくは、以下の式：
【化６６】



（式中、Ｒ^{Ａ２}は前記と同意義）

で示されるアミノ糖残基である。
　Ｒ^{Ａ２}における置換されていてもよい低級アルキルの置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）、ハロ低級アルキル（例えば、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＣｌ$_3$）、ヒドロキシで置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル）、Ｃ２－Ｃ６アルケニル（例えば、ビニル）、Ｃ３－Ｃ６アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ）、アジド、アリール（例えば、フェニル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、低級アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル（例えば、低級アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル））、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル）、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、置換されていてもよいアリール（例、フェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－アミノフェニル、３－アミノフェニル、４－アミノフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル）、置換されていてもよいヘテロアリール（例、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、イソオキサゾール－３－イル、イソオキサゾール－５－イル、ピロー

ル－２－イル、ピラゾール－３－イル、フラン－２－イル、フラン－３－イル、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル、イミダゾール－２－イル、オキサゾール－２－イル、チアゾール－２－イル）、置換されていてもよいヘテロサイクル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリニル、２－イミダゾリジニル、イミダゾリニル、１－ピラゾリジニル、２－ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジノ、２－ピペリジル、１－ピペラジニル、モルホリノ、３－モルホリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル）等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクルである。より好ましくはヒドロキシ、ピリジン－３－イル、イミダゾール－２－イル、モルホリノ、または３－（３－トリフルオロメチルオキシベンゾイルアミノ）フェニルである。

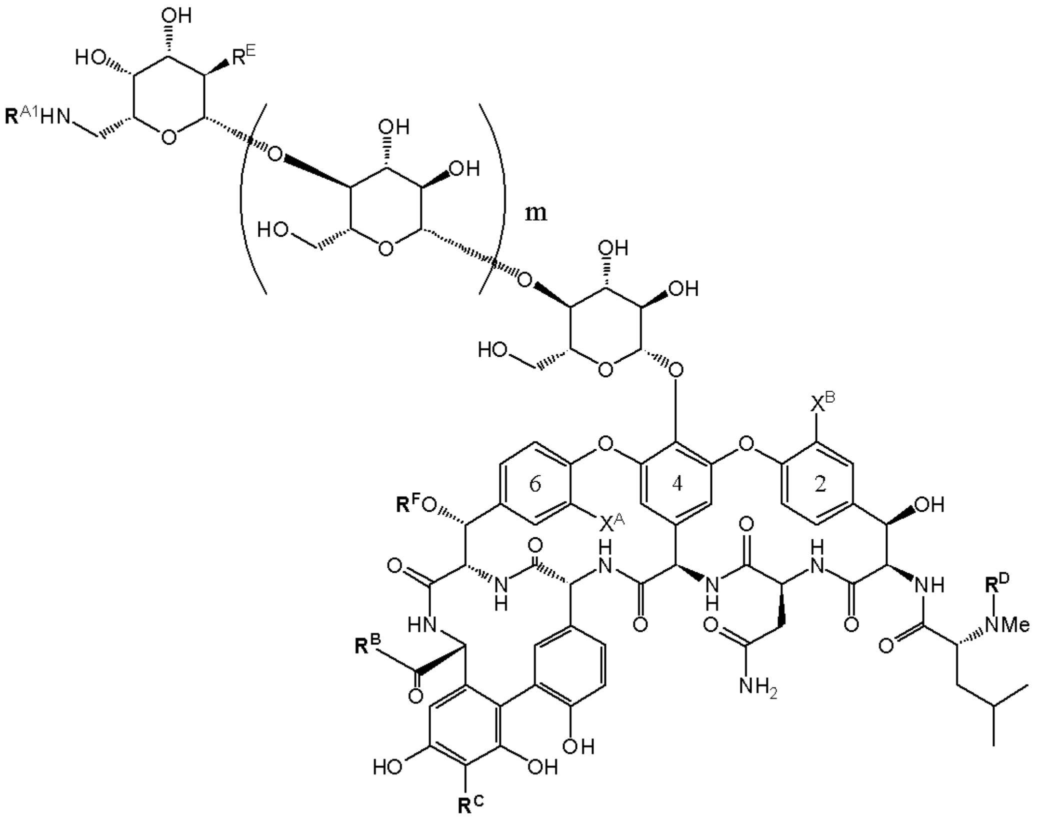
　R^{A2}の特に好ましい態様は水素である。

【００６３】

　本発明の好ましい化合物は、以下のカテゴリーに分類できる。

式（ＩＶ－２）：

【化６７】



(IV-2)

（式中、各記号は前記と同意義）

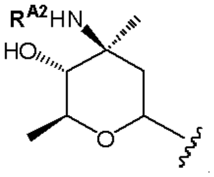
で示される化合物において：

１）R^{A1}が置換されていてもよい低級アルキルである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、

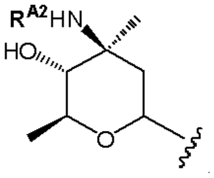
２）R^{A1}が下記置換基群Ａから選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキルである１）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；

置換基群Ａ：置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ置換されていて

もよいアミノ、
３）２）の置換基群Ａにおける「置換されていてもよい」の置換基が下記置換基群Ｂから選択される２）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；
置換基群Ｂ：置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ、置換されていてもよいアリールカルボニルアミノアルキル、オキソ、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールアミノ、置換されていてもよいアリールアミノアルキル、置換されていてもよいアリールアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアラルキルスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノスルホニル、置換されていてもよいアラルキルチオ、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキルアミノカルボニルアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアミノスルホニル、
４）３）の置換基群Ｂにおける「置換されていてもよい」の置換基が下記置換基群Ｃから選択される３）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；
置換基群Ｃ：低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、ニトロ、アラルキルオキシ、ハロゲン、シアノ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ジ低級アルキルアミノ、
５）R^Bが－ＯＨ、－ＮＨR^5、または－ＮR^5R^{5}’（ここに、R^5およびR^5’は水素、置換されていてもよい低級アルキル、－ＮＨ－Ｒ、－ＮＨ－ＣＯＲ、－ＮＨ－ＣＯＮＨＲ、－Ｏ－Ｒ（各Ｒは、それぞれ独立して水素または置換されていてもよい低級アルキル）、またはアミノ糖残基）である化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
６）R^Bが－ＯＨまたは－ＮＨR^5（ここに、R^5は下記置換基群Ｄから選択される同一または異なる１～６個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル、または下記置換基群Ｄから選択される同一または異なる１～６個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルオキシ；
置換基群Ｄ：アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、トリ低級アルキルアミン、アミノ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、SO_3H、PO_3H_2、置換されていてもよいカルバモイル、４級アンモニウム基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環チオ、

グアニジノ、$NHSO_2NH_2$、ヒドロキシ低級アルコキシ）
である５）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
７）R^Cが水素または置換されていてもよい低級アルキルである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
８）R^Cが水素または下記置換基群Ｅから選択される置換基で置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい低級アルキルである７）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；
置換基群Ｅ：$-NH_2$、$-SO_3H$、もしくは－ＯＨで置換されていてもよいアラルキル；$-NH_2$、$-SO_3H$、もしくは－ＯＨで置換されていてもよいヘテロアラルキル；または$-NH_2$、$-SO_3H$、もしくは－ＯＨで置換されていてもよい低級アルキル、
９）R^Dが水素または置換基を有していてもよい低級アルキルである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１０）R^Dが水素である９）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１１）R^Fが水素または糖残基である化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１２）R^Fが式：
【化６８】


（式中、R^{A2}は水素または置換されていてもよい低級アルキル）

で示されるアミノ糖残基である１１）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１３）R^Fが式：
【化６９】


（式中、R^{A2}は水素または、ヒドロキシ、ピリジン－３－イル、イミダゾール－２－イル、モルホリノ、もしくは３－（３－トリフルオロメチルオキシベンゾイルアミノ）フェニル置換されていてもよい低級アルキル）

で示されるアミノ糖残基である１２）の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１４）X^AおよびX^Bが共にＣｌである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１５）R^Eが－ＯＨである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１６）R^Eが－ＮＨＡｃである化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、
１７）ｍが０または１である化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
　上記１）－１７）の各カテゴリーは任意に２つまたはそれ以上の組み合わせをもって化

合物を構成することができる。

【００６４】

Ｒ^B、Ｒ^{C}およびＲ^{D}の組合せとしては、Ｒ^{B}がヒドロキシ、－ＮＨＲ^5（Ｒ^{5}は、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、トリ低級アルキルアンモニウム低級アルキル、またはアミノ糖残基）、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}’（Ｒ^{5}およびＲ^{5}’は、共にヒドロキシ低級アルキル）、または－ＮＨＣＨ$_2$ＣＯＮ$^-$Ｎ$^+$（Ｍｅ）$_3$、であり、Ｒ^{C}が水素、モノまたはジ置換アミノ低級アルキル（置換基の例：低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、トリ低級アルキルアンモニウム低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル、－ＣＨ$_2$ＣＯＮ$^-$Ｎ$^+$（Ｍｅ）$_3$、１～６個のヒドロキシで置換された低級アルキル、およびカルボキシ、ヒドロキシ、オキソ、置換されていてもよいカルバモイル、グアニジド、スルホン酸基、リン酸基、ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ$_2$および／またはアミノで置換された低級アルキル、置換されていてもよいヘテロ環低級アルキル（置換基：アミノ低級アルキル）、置換されていてもよい４級アンモニウム低級アルキル（置換基：カルボキシ、ヒドロキシ、４級アンモニウム基））であり、Ｒ^{D}が水素である場合が例示される。具体的には表１～８の場合が挙げられる。

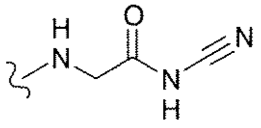
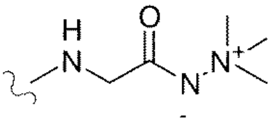
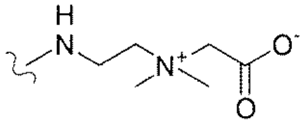
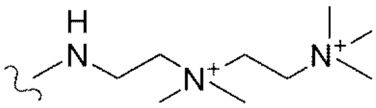
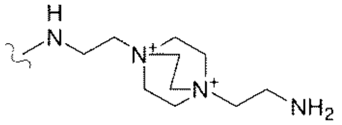
【００６５】

【表１】

R^B	R^C	R^D
$-NH(CH_2)_2NMe_2$	H	H
$-NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H	H
$-NH(CH_2)_3NMe_2$	H	H
$-NH(CH_2)_3N^+Me_3$	H	H
$-NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$	H	H

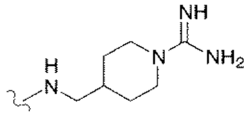
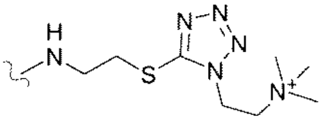
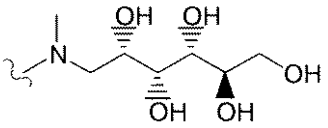
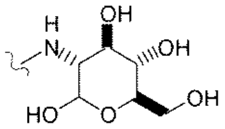
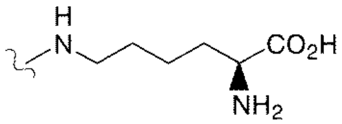
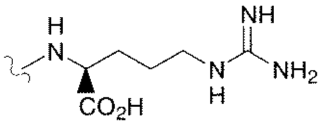
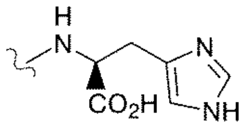
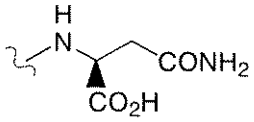
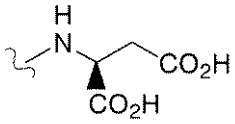
【００６６】

【表２】

R^B	R^C	R^D
$-NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$	H	H
$-N[(CH_2)_2OH]_2$	H	H
$-NHCH_2CO_2H$	H	H
$-NH(CH_2)_2CO_2H$	H	H
$-NH(CH_2)_2SO_3H$	H	H
$-NH(CH_2)_2PO_3H_2$	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H

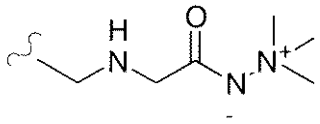
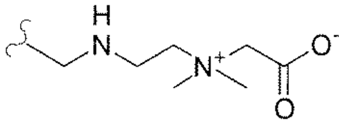
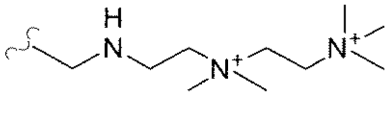
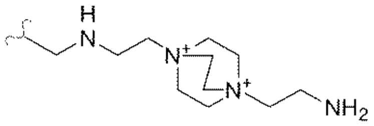
【００６７】

【表３】

R^B	R^C	R^D
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
OH	$-CH_2NHMe$	H
OH	$-CH_2NH(CH_2)_2NH_2$	H

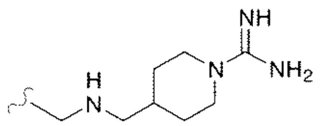
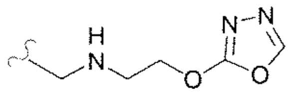
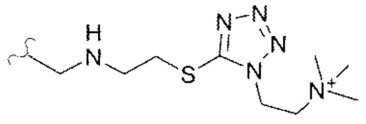
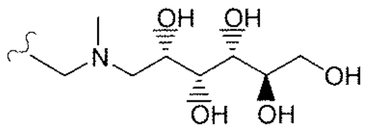
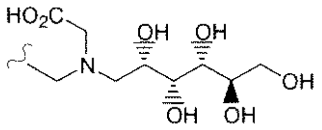
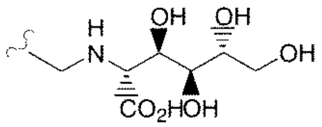
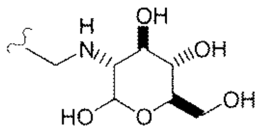
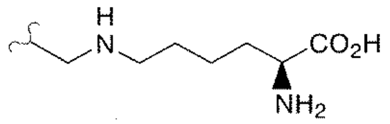
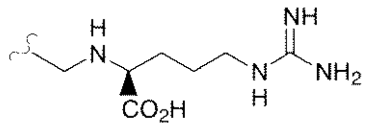
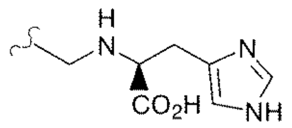
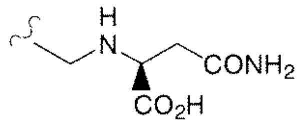
【００６８】

【表４】

R^B	R^C	R^D
OH	$-CH_2NH(CH_2)_2NMe_2$	H
OH	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H
OH	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H
OH	$-CH_2NHCH_2CO_2H$	H
OH	$-CH_2NH(CH_2)_2CO_2H$	H
OH	$-CH_2NH(CH_2)_2SO_3H$	H
OH	$-CH_2NHCH_2PO_3H_2$	H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H

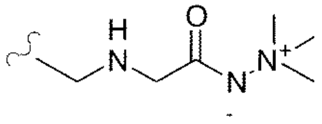
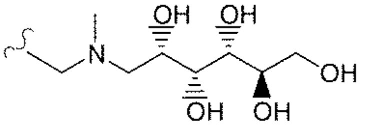
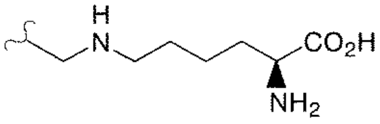
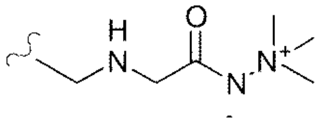
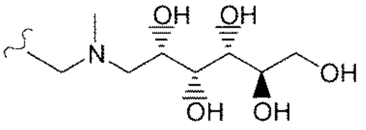
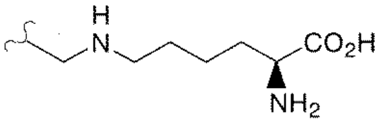
【００６９】

【表５】

R^B	R^C	R^D
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H
OH		H

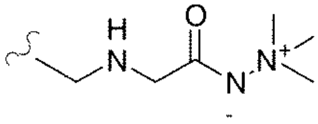
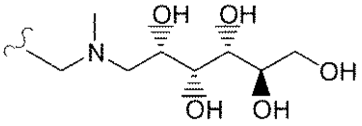
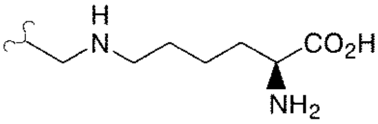
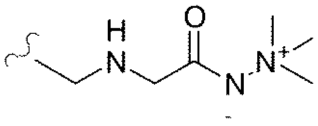
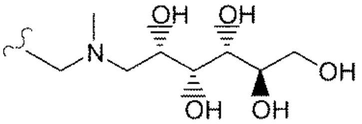
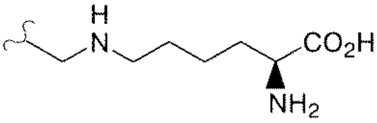
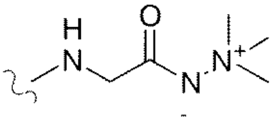
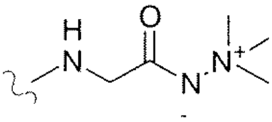
【００７０】

【表６】

R^B	R^C	R^D
$-NH(CH_2)_3NMe_2$	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H
$-NH(CH_2)_3NMe_2$	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H
$-NH(CH_2)_3NMe_2$		H
$-NH(CH_2)_3NMe_2$		H
$-NH(CH_2)_3NMe_2$		H
$-NH(CH_2)_2N^+Me_3$	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H
$-NH(CH_2)_2N^+Me_3$	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H
$-NH(CH_2)_2N^+Me_3$		H
$-NH(CH_2)_2N^+Me_3$		H
$-NH(CH_2)_2N^+Me_3$		H
$-N[(CH_2)_2OH]_2$	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H

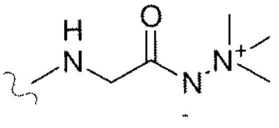
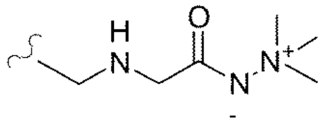
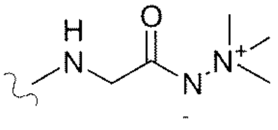
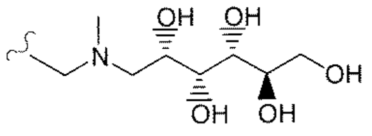
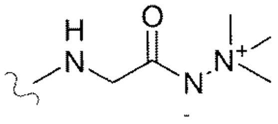
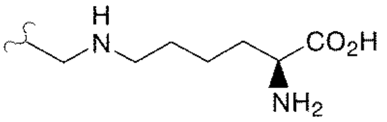
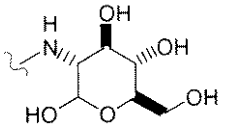
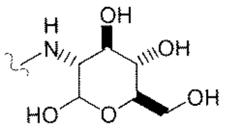
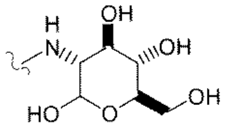
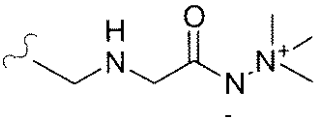
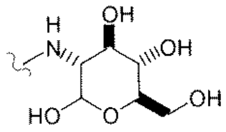
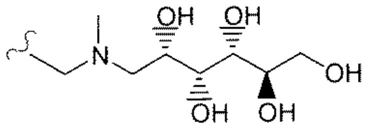
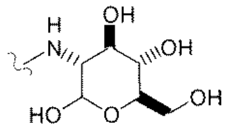
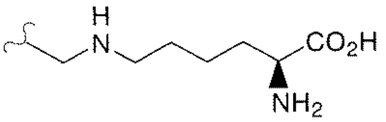
【００７１】

【表７】

R^B	R^C	R^D
$-N[(CH_2)_2OH]_2$	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H
$-N[(CH_2)_2OH]_2$		H
$-N[(CH_2)_2OH]_2$		H
$-N[(CH_2)_2OH]_2$		H
$-NH(CH_2)_2CO_2H$	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H
$-NH(CH_2)_2CO_2H$	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H
$-NH(CH_2)_2CO_2H$		H
$-NH(CH_2)_2CO_2H$		H
$-NH(CH_2)_2CO_2H$		H
	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H
	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H

【００７２】

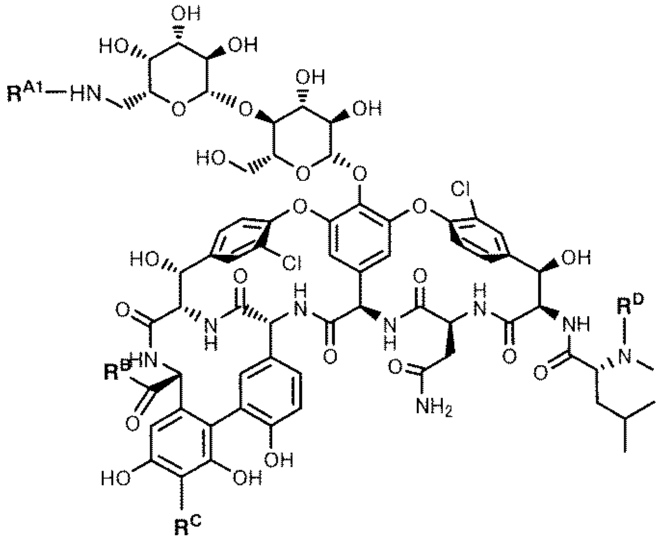
【表８】

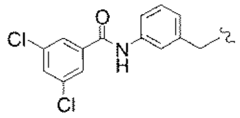
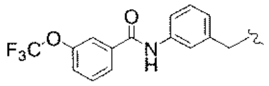
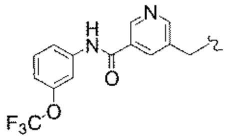
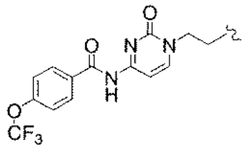
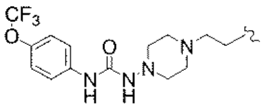
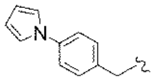
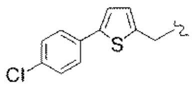
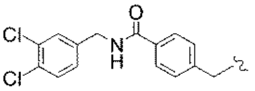
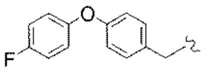
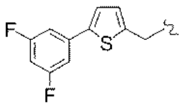
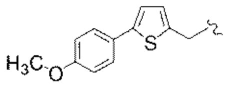
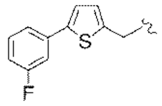
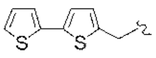
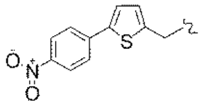
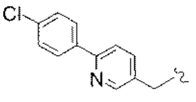
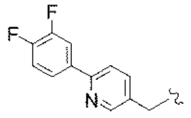
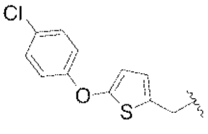
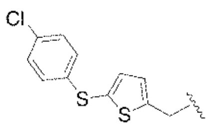
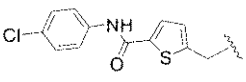
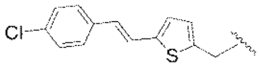
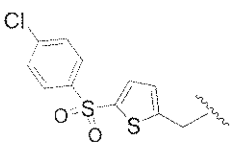
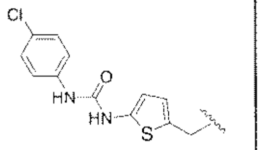
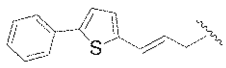
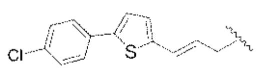
R^B	R^C	R^D
		H
		H
		H
	$-CH_2NH(CH_2)_2N^+Me_3$	H
	$-CH_2N[(CH_2)_2OH]_2$	H
		H
		H
		H
OH	H	H

【００７３】

より具体的な本発明化合物を以下に例示する。下記、表９および表１０は、R^B、R^CおよびR^Dの各組合せにおいて、R^{A1}を展開した例である。

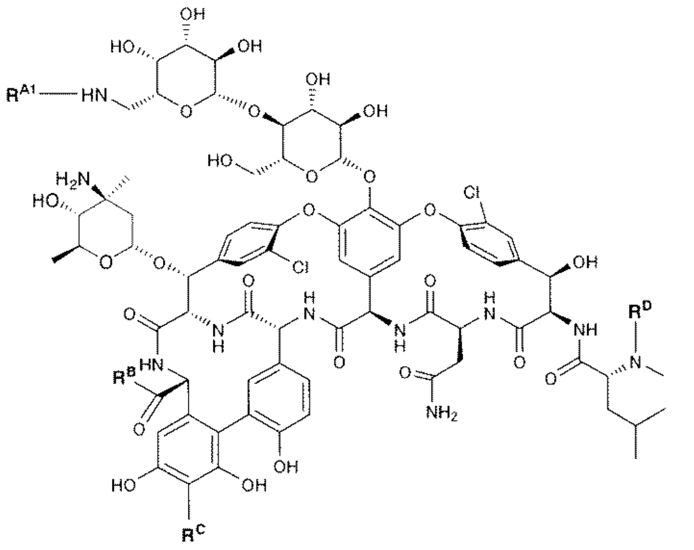
【表９】

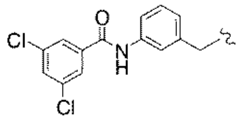
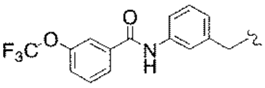
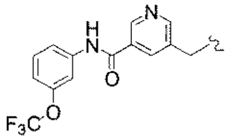
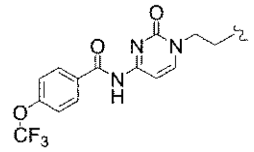
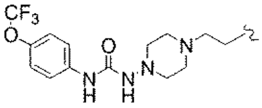
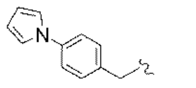
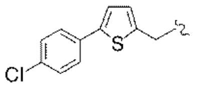
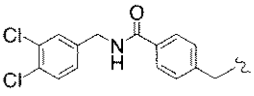
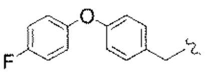
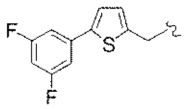
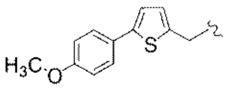
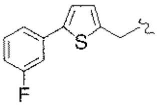
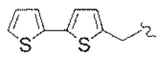
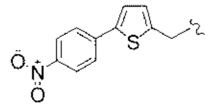
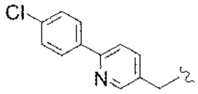
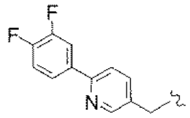
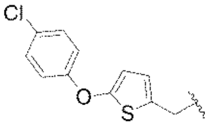
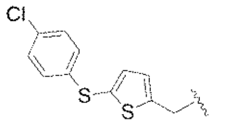
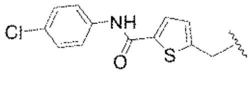
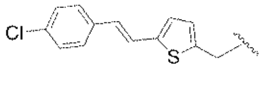
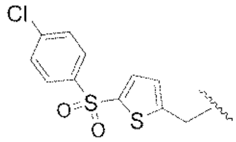
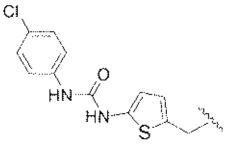
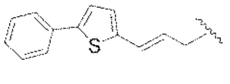
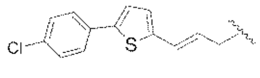
構造式	R^B	R^C	R^D
	OH	H	H

R^{A1}			
			
			
			
			
			
			

【００７４】

【表１０】

構造式	R^B	R^C	R^D
	OH	H	H

R^{A1}			
			
			
			
			
			
			

【００７５】

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

る。

【００７６】

「製薬上許容される」とは、予防上または治療上有害ではないことを意味する。

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

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

【００７７】

一般的製造法

以下に本発明化合物の代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製造法に限定される意味ではない。

【００７８】

本発明の出発物質は、クロロオリエンチシンＢまたはその公知の誘導体のグリコペプチド骨格の６番目のアミノ酸残基に結合するアミノ糖のアミノ部分（R^{A2}）、またはクロロオリエンチシンＢ、バンコマイシンまたはそれらの公知の誘導体のＣ末端部分（R^{B}）、レゾルシノール部分（R^{C}）、もしくはＮ末端部分のメチルアミノ部分（R^{D}）等を種々化学修飾することにより調製することができる。またグリコペプチド骨格の４番目のアミノ酸残基の芳香環に結合する糖側鎖を一旦、脱離させて得られるアグリコンを原料に使用することもできる。あるいは、出発物質として、クロロオリエンチシンＢ、バンコマイシンまたはそれらの公知の誘導体を化学修飾することなく用いてもよい。

【００７９】

当該化学修飾は、例えば、本明細書の一部を構成する国際公開ＷＯ２００６／０５７３０３パンフレット等に記載の方法に準じて行えばよい。具体的には、以下の通りである。

１）R^{A2}部分の修飾

代表的には、クロロオリエンチシンＢを原料に用いて、アミノ糖のアミノ部分に、対応する種々のアルデヒドを所望により酸または塩基存在下で反応させ、中間体であるシッフ塩基を形成し、これを続いて還元することによりＮ－アルキル化して、目的の２級アミンを形成させればよい。

【００８０】

詳細には、シッフの塩基の形成反応は、所望により窒素またはアルゴンのような不活性雰囲気下に、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メタノール、アセトニトリルまたは水のような極性溶媒またはそれらの混合溶媒中で、所望により酸または塩基存在下、約０℃から約１００℃の温度で実施する。好ましくは約２０℃から約４０℃の温度で、約１分から２時間行われる。使用する塩基としては、アルキルアミン（例：ジイソプロピルエチルアミン）などが例示される。この際に原料化合物中に本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (Jo

hn Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

【００８１】

次に中間体のシッフ塩基を、好ましくは単離せずに、水素化金属錯体により還元するか接触還元すればよい。水素化金属錯体としては、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素金属が使用できる。接触還元は、クラブトリー触媒、ウイルキンソン触媒、パラジウム炭、白金炭またはロジウム炭のような均一系または不均一系触媒の存在下、水素を使用して行われる。還元反応は約０℃から約１００℃の温度で約１分～２４時間行われる。好ましくは、水素化シアノホウ素ナトリウムの過剰量（例：３～５モル当量）用い、上記溶媒中で、約２０℃から約４０℃で実施される。

なお、シッフ塩基の形成反応および還元反応は同時に行ってもよく、または還元剤の存在下においてシッフ塩基の形成反応を行うことにより、目的化合物を得ることも可能である。

【００８２】

２）$Ｒ^{Ｂ}$部分の修飾

代表的には、クロロオリエンチシンＢ、バンコマイシン等を原料に用いて、Ｃ末端であるカルボン酸部分を常法によりアミド化することにより、$Ｒ^{Ｂ}$＝－$ＮＲ^{５}Ｒ^{５}$’である各種アミド誘導体に変換できる。

【００８３】

３）$Ｒ^{Ｃ}$部分の修飾

代表的には、クロロオリエンチシンＢ、バンコマイシン等を原料に用いて、レゾルシノール部分を常法によりアルキル化すればよい。

【００８４】

４）$Ｒ^{Ｄ}$部分の修飾

代表的には、クロロオリエンチシンＢ、バンコマイシン等を原料に用いて、Ｎ末端部分のメチルアミン部分を常法により例えばＮ－アルキル化すればよい。

５）アグリコンの調製

代表的には、クロロオリエンチシンＢ、バンコマイシン等を原料に用いて、酸加水分解等の公知の方法により脱グリコシル化すればよい。具体的には、J. Med. Chem. (1965), 8, 18-22、J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1988), 1306-1307、Biochemistry (2001), 40(15), 4745-4755等に記載の方法で調製できる。

【００８５】

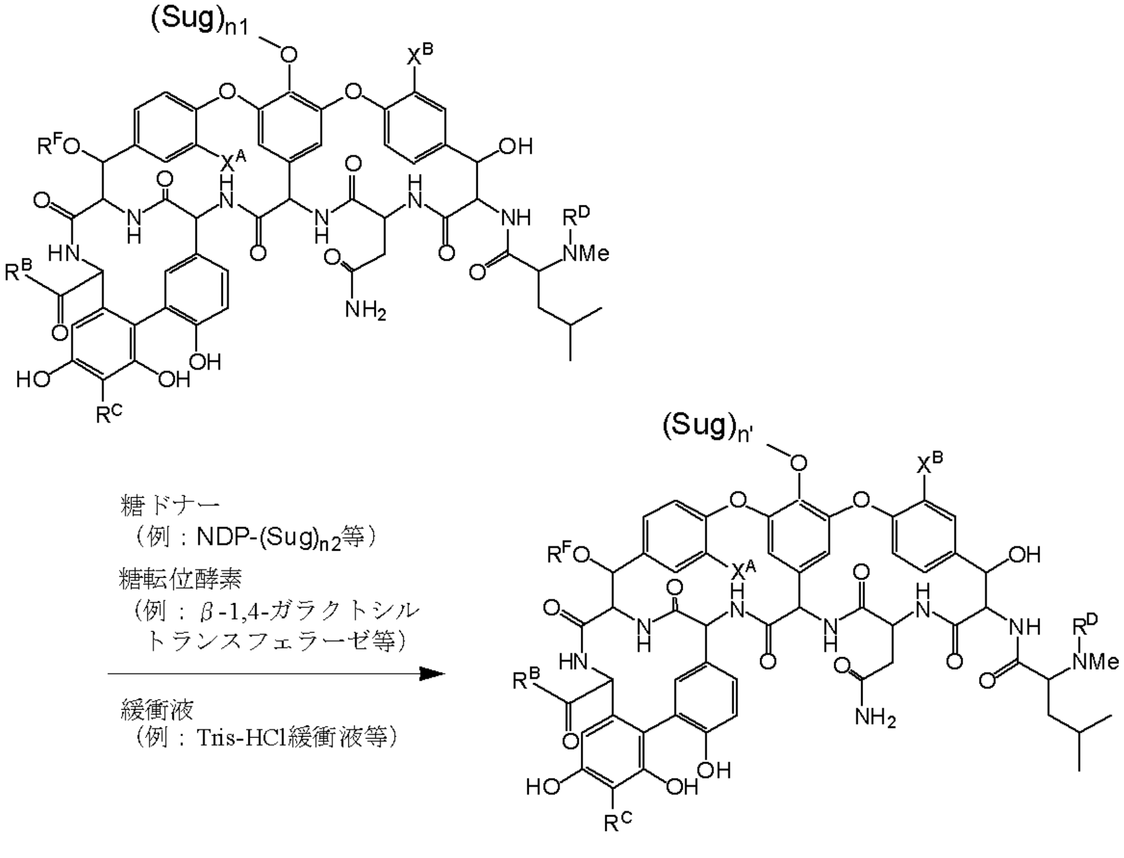
本発明化合物は、好ましくは、上記の方法で調製した出発物質のグリコペプチド骨格の４番目のアミノ酸残基の芳香環のＯＨ部分、またはそれに結合する糖残基に、糖転移酵素等を用いて単糖を結合させて、糖鎖を伸長した後、末端の糖残基のヒドロキシメチル基をアルデヒド基に酸化し、$Ｒ^{Ａ１}$に対応するアミンを所望により酸または塩基存在下で反応させ、中間体であるシッフ塩基を形成し、これを続いて還元することによりＮ－アルキル化して、目的の２級アミンを形成させることで合成できる。具体的には以下のとおりである。

【００８６】

６）糖鎖の伸長

代表的化合物について、糖鎖の伸長方法を以下に示す。

【化７０】



（式中、ｎ１は０～５の整数；ｎ２は１～６の整数；
ｎ’はｎ１＋ｎ２（但しｎ’は６以下）；
R^{B}、R^{C}、R^{D}、R^{F}、X^{A}、X^{B}、およびＳｕｇは前記と同意義；
ＮＤＰはヌクレオチド－２リン酸；
但し、ｎ１が０の場合、（Ｓｕｇ）ｎ１は、Ｈを示す。）

上記１）～５）のいずれか、またはそれらを組み合わせた方法で調製した出発物質に対して、糖鎖修飾を行い、前記糖残基（Ｉ）を形成すればよい。該糖鎖修飾は、好ましくは酵素反応により行われる。例えば、酵素反応には、所望により緩衝液中で、糖転移酵素の存在下に糖ドナーと反応させて、糖鎖を伸長する。糖鎖を２単糖分以上伸長させる場合、該反応を複数回繰り返してもよいし、または後述の通り、あらかじめ複数の単糖を連結させた糖ドナーを使用してもよい。

緩衝液としては、Tris等の有機塩基の塩と酸を組み合わせた緩衝液（例えば、Tris-HCl緩衝液、HEPES緩衝液、MES緩衝液等）、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、炭酸緩衝液等の緩衝液が例示されるが、好ましくはTris-HCl緩衝液、MES緩衝液が挙げられる。

糖転移酵素としては、β－１，４－ガラクトシルトランスフェラーゼ、α－１，３－ガラクトシルトランスフェラーゼ、β－１，３－ガラクトシルトランスフェラーゼ、β－１，６－ガラクトシルトランスフェラーゼ、α－２，６－シアリルトランスフェラーゼ、α－１，４－ガラクトシルトランスフェラーゼ、セラミドガラクトシルトランスフェラーゼ、α－１，２－フコシルトランスフェラーゼ、α－１，３－フコシルトランスフェラーゼ、α－１，４－フコシルトランスフェラーゼ、α－１，６－フコシルトランスフェラーゼ、α－１，３－Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ、α－１，６－Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ、β－１，４－Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ、ポリペプチドＮ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ、β－１，４－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、β－１，２－Ｎ－アセ

チルグルコサミニルトランスフェラーゼ、β－１，３－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、β－１，６－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、α－１，４－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、β１，４－マンノシルトランスフェラーゼ、α－１，２－マンノシルトランスフェラーゼ、α－１，３－マンノシルトランスフェラーゼ、α－１，４－マンノシルトランスフェラーゼ、α－１，６－マンノシルトランスフェラーゼ、α－１，２－グルコシルトランスフェラーゼ、α－１，３－グルコシルトランスフェラーゼ、α－２，３－シアリルトランスフェラーゼ、α－２，８－シアリルトランスフェラーゼ、α－１，６－グルコサミニルトランスフェラーゼ、α１，６－キシロシルトランスフェラーゼ、β－キシロシルトランスフェラーゼ（プロテオグリカンコア構造合成酵素）、β－１，３－グルクロノシルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸合成酵素、J. Am. Chem. Soc. (2005), 127(30), 10747-10752、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2004), 101(13), 4390-4395、Chem. Asian J. (2006), 1, 445-452等に記載のグリコシルトランスフェラーゼＧｔｆＡ～Ｅ、国際公開ＷＯ２００６／００３４５６パンフレット等に記載のマクロライドグリコトランスフェラーゼ等が例示されるが、好ましくは、β－１，４－ガラクトシルトランスフェラーゼである。

糖ドナーとしては、スクロース、デンプン等のオリゴ糖、多糖類の他に、ウリジン－２リン酸（ＵＤＰ）、チミジン－２リン酸（ＴＤＰ）等の種々のヌクレオチド２リン酸と、ガラクトース、グルコース、フルクトース、フコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン、バンコサミン、エピ－バンコサミン、グルクロン酸、シアル酸等の単糖類、またはそれらから任意に選択される２～５個の同一または異なる、単糖が直鎖状もしくは分枝状に連結した糖鎖が結合した化合物（ＮＤＰ－Ｓｕｇａｒ）が使用できる。好ましくはＵＤＰ－ガラクトース、ＵＤＰ－Ｎ－アセチルガラクトサミン、ＵＤＰ－グルコースが挙げられる。なお、目的化合物の糖鎖の末端となる部分を伸長させる場合は、末端がガラクトースである糖ドナーが特に好ましい。

所望によりの金属（例えば、Ｍｇ、Ｍｎ、Ｃａ、Ｃｏ、Ｚｎ、Ｃｕ等）と無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸等）の塩を添加してもよい。金属塩は好ましくは$ＭｎＣｌ_2$等である。

さらに所望によりラクトアルブミン等の酵素活性を高めるための添加物、アルカリフォスファターゼ等の副生物を分解処理するための添加物、Triton-X等の界面活性剤等、反応効率を向上させる添加物を共存させてもよい。

反応温度は、糖転移酵素の至適温度に合わせればよい。通常、０～８０℃、好ましくは１０～５０℃、より好ましくは２０～４０℃である。

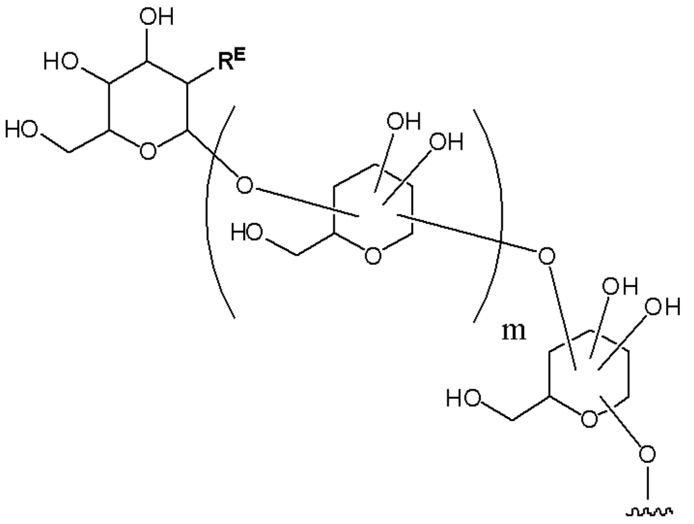
反応時間は、通常、１～１００時間、好ましくは２～６０時間、より好ましくは３～４８時間である。

緩衝液のｐＨは糖転移酵素の至適ｐＨに合わせればよい。好ましくは、２．０～１２．０　、より好ましくはｐＨ５．０～９．０、さらに好ましくはｐＨ５．０～６．０である。

糖残基（Ｓｕｇ）ｎ’において、根本側の糖は、好ましくは、グルコース（例：β－Ｄ－グルコース）である。また、末端側の糖は、好ましくは、ガラクトースまたはＮ－アセチルガラクトサミン、より好ましくは、ガラクトース（例：β－Ｄ－ガラクトース）である。

糖残基（Ｓｕｇ）ｎ’は、好ましくは式：

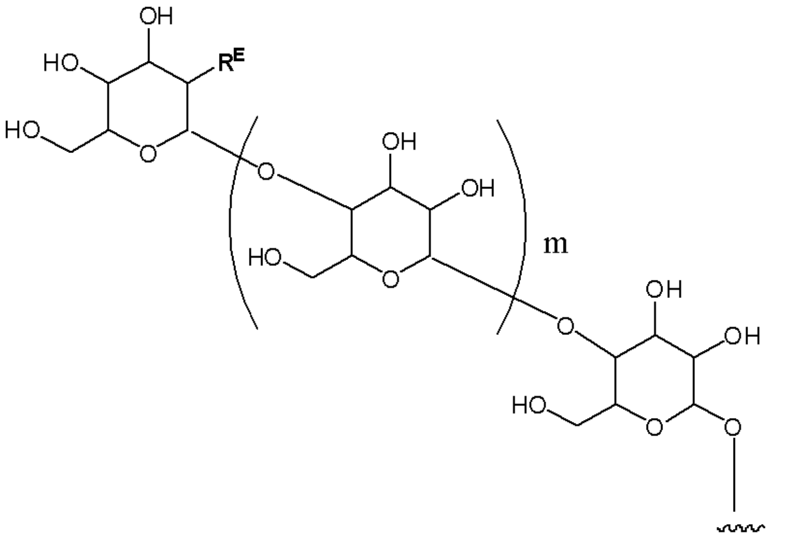
【化７１】



（式中、Ｒ^Ｅは－ＯＨまたは－ＮＨＡｃ（Ａｃはアセチル））

で示される糖残基である。より好ましくは、式：

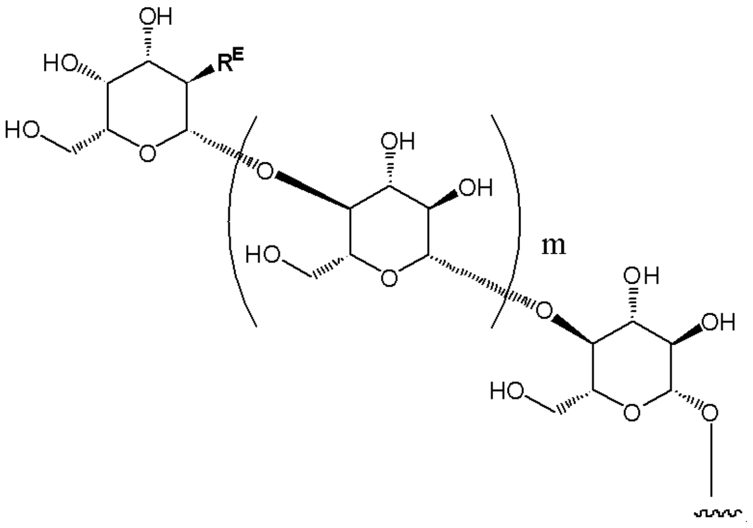
【化７２】



（式中、ｍは０～４の整数；Ｒ^Ｅは前記と同意義）

で示される糖残基である。さらに好ましくは、式：

【化７３】



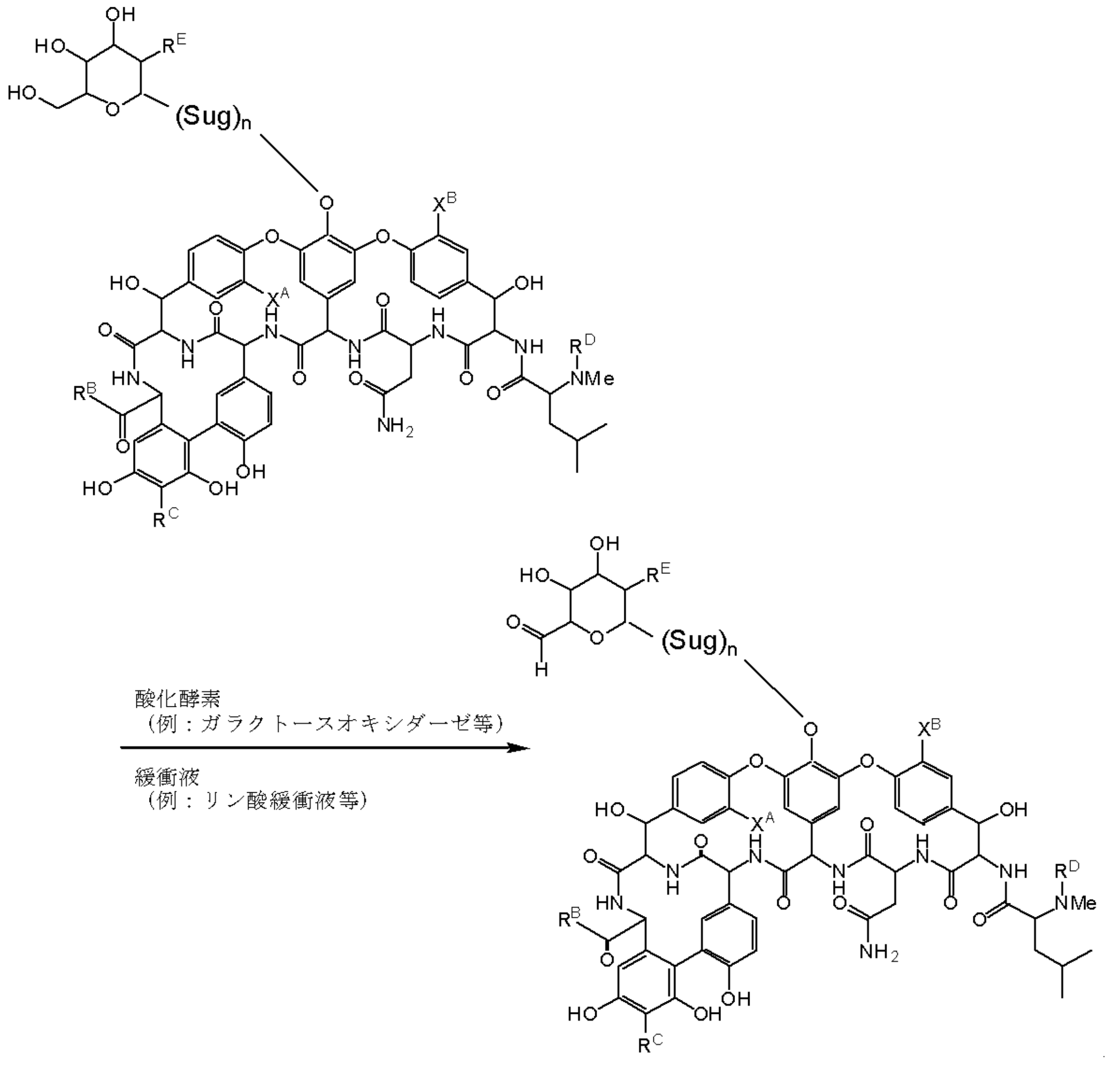
（式中、各記号は前記と同意義）

で示される糖残基である。

【００８７】

７）ヒドロキシメチル基の酸化

【化７４】



（式中、各記号は前記と同意義）

１級水酸基をアルデヒドに酸化する方法であれば、有機試薬による酸化でも、酵素による酸化でもよいが、好ましくは、下記の酸化酵素による酸化方法である。当該酸化法によれば、目的の水酸基を選択的に酸化できる。

上記６）で糖鎖を伸長させた中間体を、所望により緩衝液中で酸化酵素の存在下にヒドロキシメチル基を酸化し、目的のアルデヒド中間体を得る。

緩衝液としては、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、炭酸緩衝液等が例示されるが、好ましくはリン酸緩衝液である。

酸化酵素としては、ガラクトースオキシダーゼ等が例示される。

所望によりカタラーゼ等の副生物を分解処理するための添加物等、反応効率を向上させる添加物を共存させてもよい。

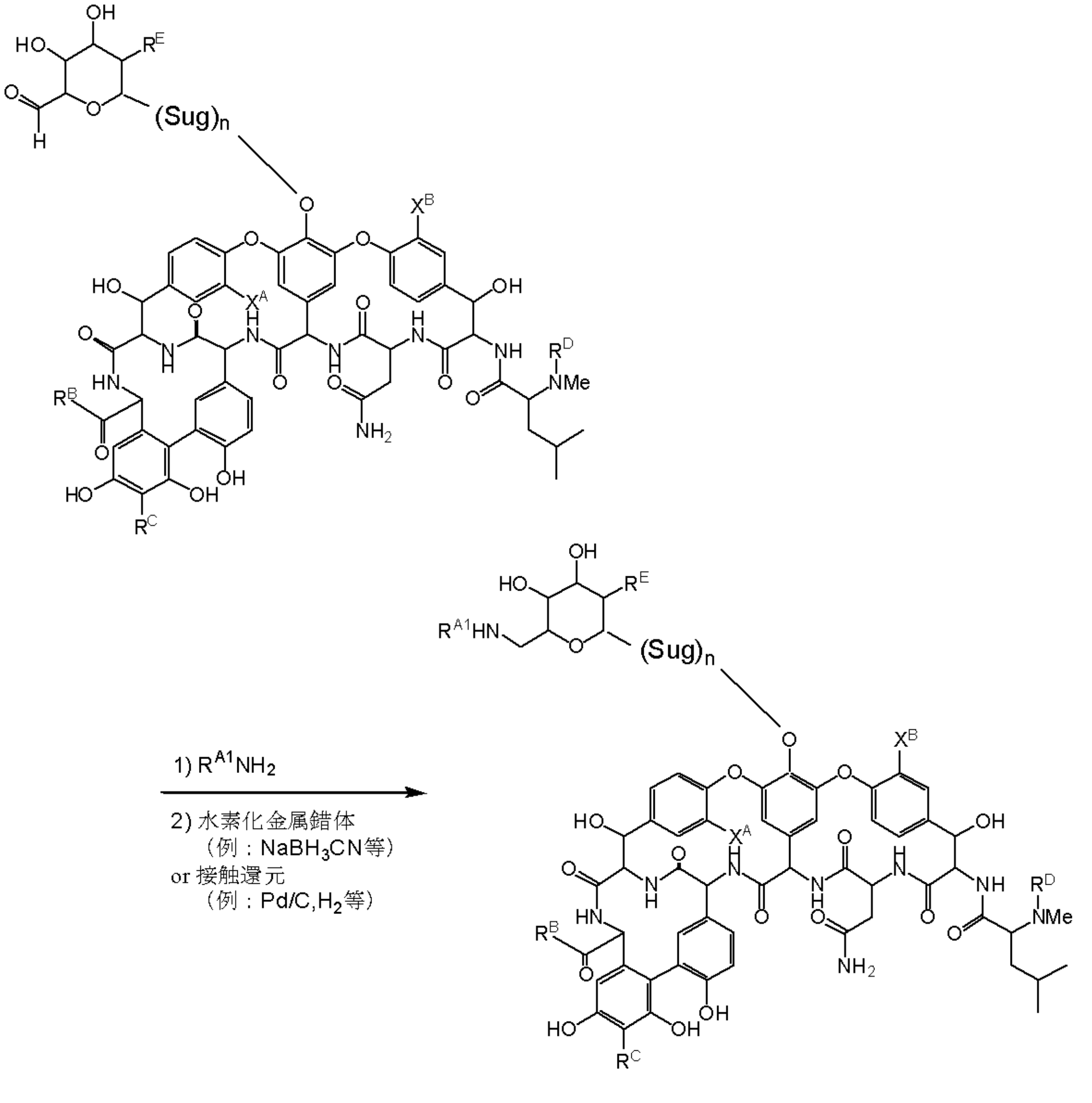
反応温度は、酸化酵素の至適温度に合わせればよい。通常、０～８０℃、好ましくは１０～５０℃、より好ましくは２０～４０℃である。

反応時間は、通常１～１００時間、好ましくは２～９６時間、より好ましくは２～３０時間である。

緩衝液のｐＨは酸化酵素の至適ｐＨに合わせればよい。好ましくはｐＨ２．０～１２．０、より好ましくはｐＨ５．０～９．０、さらに好ましくはｐＨ５．０～７．０である。

【００８８】

８）Ｒ^Ａ１部分の修飾
【化７５】



（式中、各記号は前記と同意義）

上記７）で得られたアルデヒド中間体と、目的のＲ^Ａ１に対応するアミンＲ^Ａ１ＮＨ$_2$を、好ましくは上記１）のＲ^Ａ２部分の修飾と同様の方法で反応させることで目的化合物が得られる。アミン試薬（Ｒ^Ａ１ＮＨ$_2$）は、市販品であるか、または国際公開ＷＯ２００６／０５７３０３号等に記載の方法に従って合成することができる。

上記方法に準じて、前記糖残基（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、および（Ｉ－２）が同様に形成される。

なお、前記化合物（Ｘ－１）、（Ｘ－２）または（Ｘ－３）は、上記８）で得られた生成物に副生成物として混在する場合があり、所望の精製工程（例えば、クロマトグラフィー）を経ることによって、前記化合物（ＩＶ－０）および（Ｘ－１）、前記化合物（ＩＶ－１）および（Ｘ－２）または前記化合物（ＩＶ－２）および（Ｘ－３）をそれぞれ分離し単離することができる。

【００８９】

９）脱水体の製造

前記化合物（Ｘ－１）、（Ｘ－２）または（Ｘ－３）は、下記の方法によっても製造できる。

糖末端がアルデヒドである前記化合物（ＩＸ－１）、（ＩＸ－２）または（ＩＸ－３）

を水もしくは有機溶媒の存在下またはこれらの混合溶媒の存在下、塩基を加えて反応させることにより糖末端が脱水体であるアルデヒド化合物（ＸＩ－１）、（ＸＩ－２）または（ＸＩ－３）が生成する。
塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。
反応温度は、０℃～８０℃、好ましくは１０℃～６０℃、より好ましくは１５℃～４０℃である。
反応時間は、通常１～１００時間、好ましくは１～２４時間、より好ましくは３～１２時間である。
生成した糖末端が脱水体であるアルデヒド化合物（ＸＩ－１）、（ＸＩ－２）または（ＸＩ－３）に、上記８）と同様の方法でR^{A1}部分の修飾を行なうことができ、目的化合物（Ｘ－１）、（Ｘ－２）または（Ｘ－３）を得ることができる。
【００９０】
医薬組成物
本発明はまた、本発明の新規なグリコペプチド誘導体を含有する医薬組成物を含む。従って、好ましくは製薬上許容される塩の形態のグリコペプチド化合物は、細菌感染の治療処置および予防処置のための経口または非経口投与用に処方され得る。
【００９１】
経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。抗菌薬としては、特に経口剤、静脈注射剤等が好ましい。
【００９２】
本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。
【００９３】
本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、１０％までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。
【００９４】
当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を４％デキストロース／０．５％クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ１またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および／またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。
【００９５】
粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、

所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約１～約９９重量％の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

【００９６】

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

【００９７】

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人１日あたり約０．１ｍｇ～７０００ｍｇ、好ましくは、約０．５ｍｇ～２０００ｍｇを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人１日あたり約０．１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、約０．５ｍｇ～５００ｍｇを投与する。

【００９８】

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

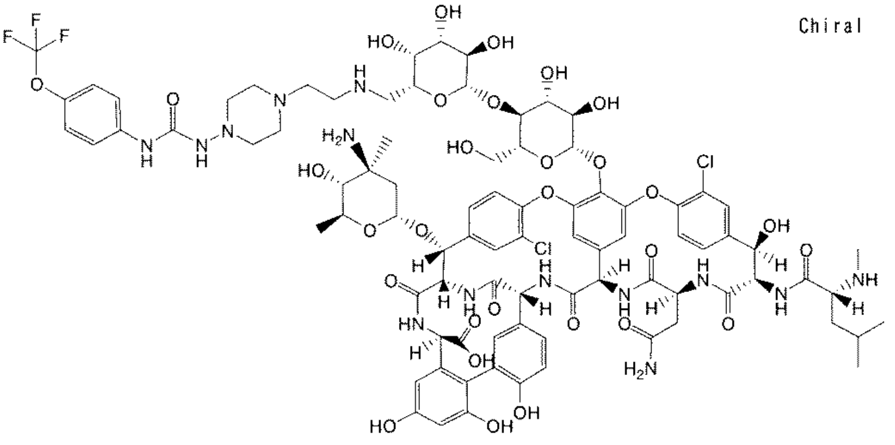
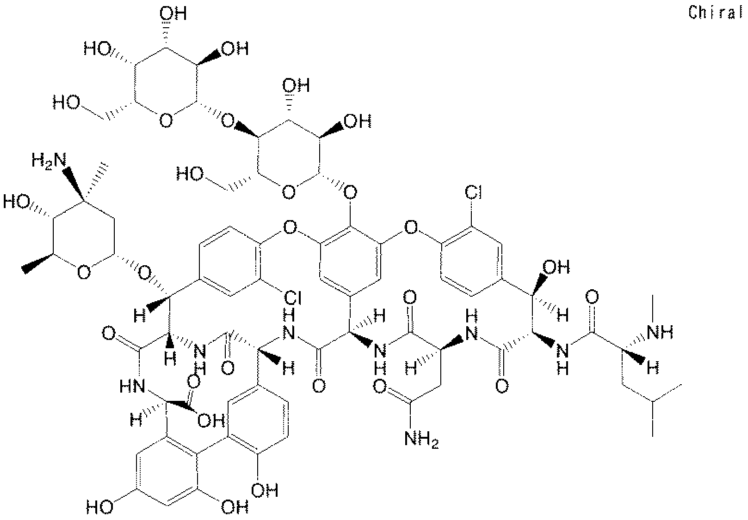
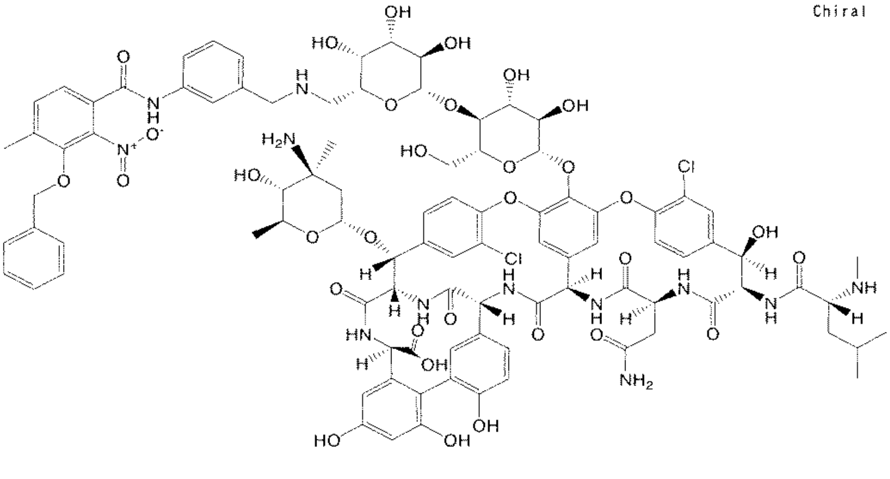
実施例中、以下の略号を用いる。

Ｍｅ：メチル、
Ｅｔ：エチル、
Ｐｈ：フェニル、
Ｍｓ：メタンスルホニル、
ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド、
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド、
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン、
ＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン、
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸、
ＥＤＣＩ：Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、
ＧａｌＴ：β－１，４ガラクトシルトランスフェラーゼ

【００９９】

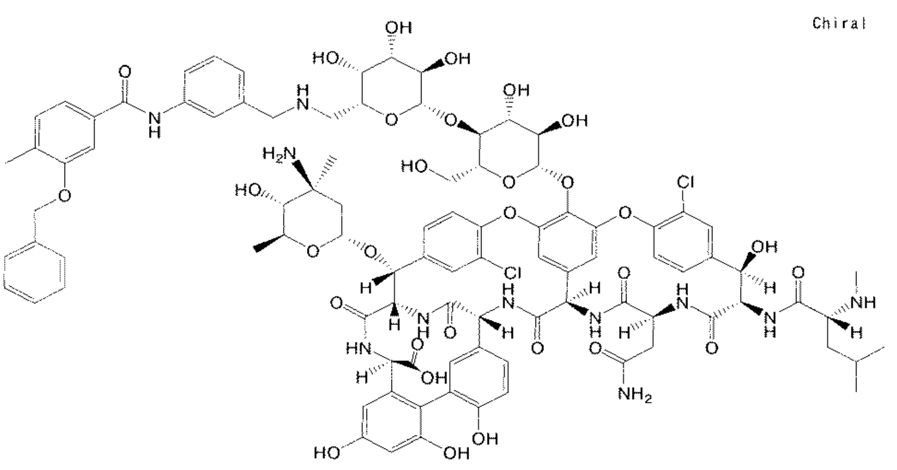
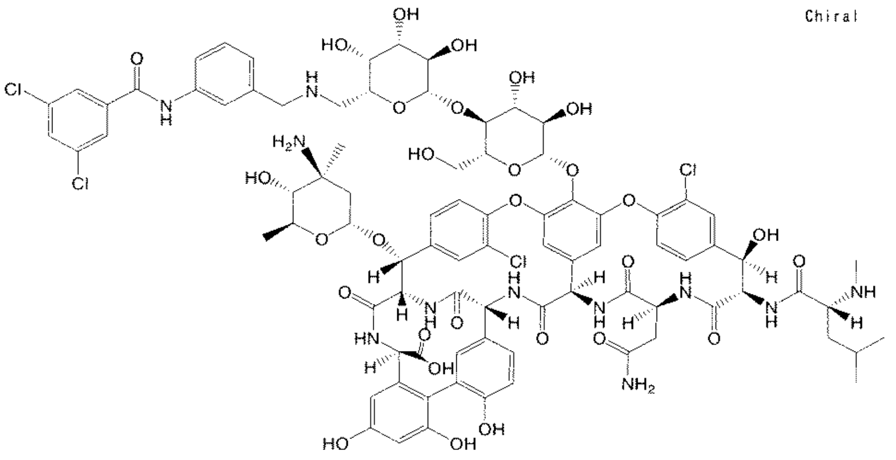
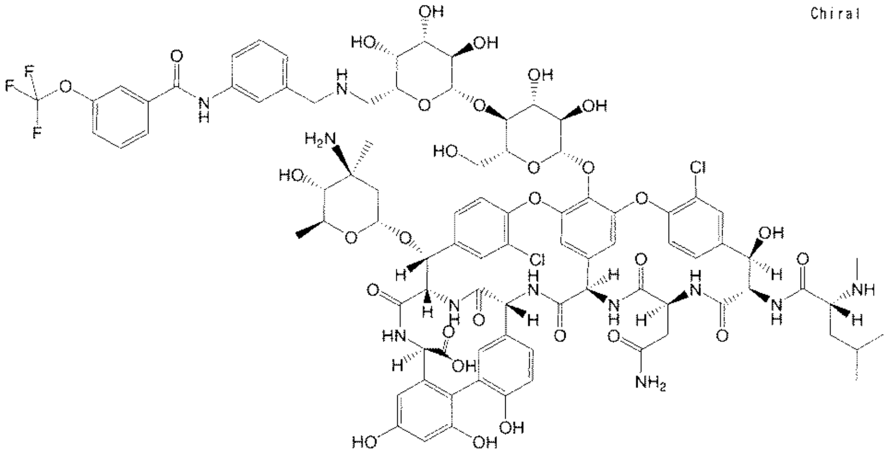
表１１～表５１に記載の化合物を製造した。

【表１１】

実施例	構造	質量分析	元素分析
1		[M+1]⁺=1939	計算値. for C86H103Cl2F3N14O30・13.2H2O・4HCl C: 44.44%, H: 5.78%, N: 8.44%, Cl: 9.15%, F:2.45% 実測値: C: 44.35%, H: 5.59%, N: 8.53%, Cl: 9.17%, F:2.53%
2		[M+1]⁺=1610	計算値. for C72H85Cl2N9O29・2.1HCl・13.8H2O C: 44.65%, H: 5.97%, N: 6.51%, Cl: 7.51% 実測値: C: 44.60%, H: 5.77%, N: 6.68%, Cl: 7.48%
3		[M+1]⁺=1983	計算値. for C94H104Cl2N12O32・3.5HCl・14.9H2O C: 47.42%, H: 5.81%, N: 7.06%, Cl: 8.19% 実測値: C: 47.33%, H: 5.57%, N: 7.31%, Cl: 8.20%

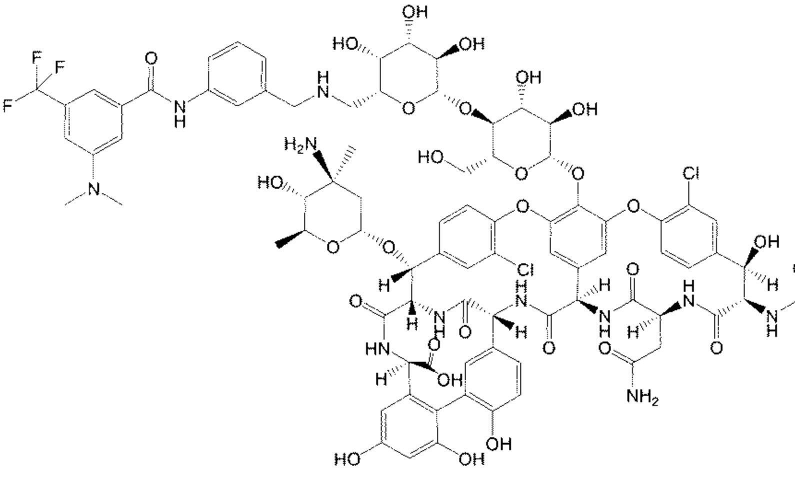
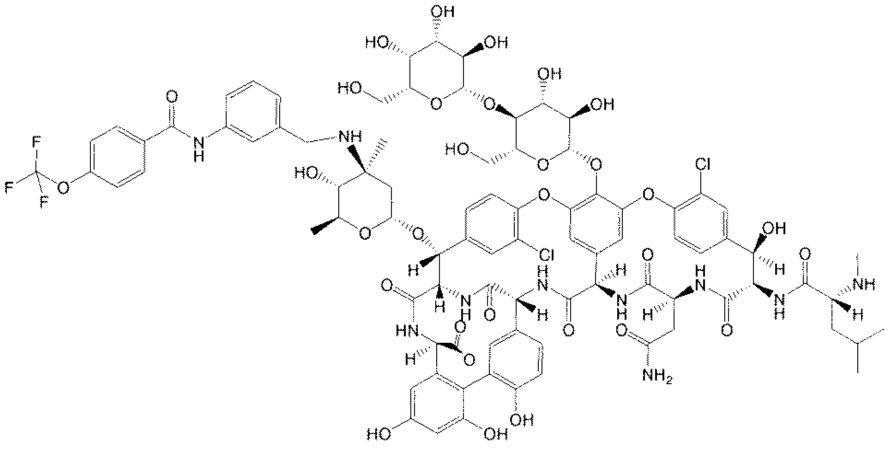
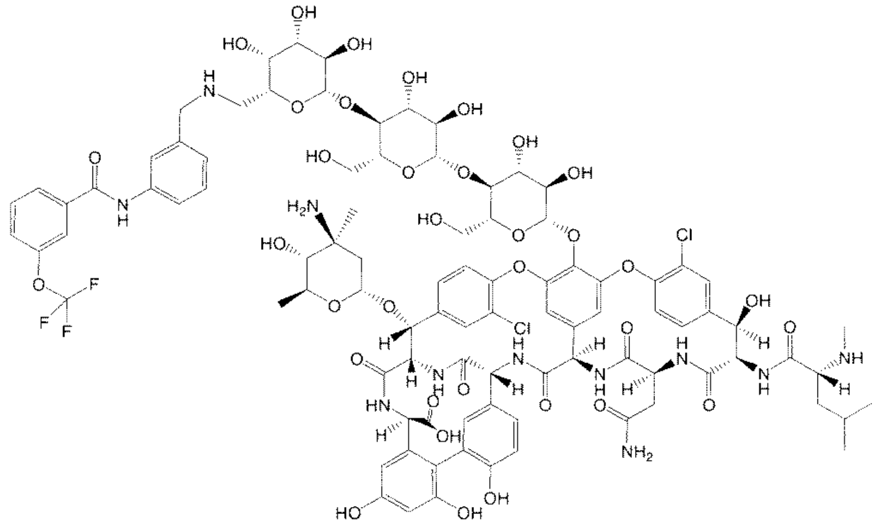
【０１００】

【表１２】

実施例	構造	質量分析	元素分析
4		$[M+1]^+$ =1938	計算値. for $C_{94}H_{105}Cl_2N_{11}O_{30}$・3.3HCl・14$H_2O$ C: 48.83%, H: 5.94%, N: 6.66%, Cl: 8.13% 実測値: C: 48.59%, H: 5.74%, N: 6.90%, Cl: 8.09%
5		$[M+1]^+$ =1886	計算値. for $C_{86}H_{95}Cl_4N_{11}O_{29}$・3.4HCl・13.6$H_2O$ C: 45.39%, H: 5.65%, N: 6.77%, Cl: 11.53% 実測値: C: 45.33%, H: 5.24%, N: 6.84%, Cl: 11.45%
6		$[M+1]^+$ =1902	計算値. for $C_{87}H_{96}Cl_2F_3N_{11}O_{30}$・3HCl・12.9$H_2O$ C: 46.54%, H: 5.60%, N: 6.86%, Cl: 7.89%, F: 2.54% 実測値: C: 46.45%, H: 5.24%, N: 6.96%, Cl: 7.85%, F: 2.48%

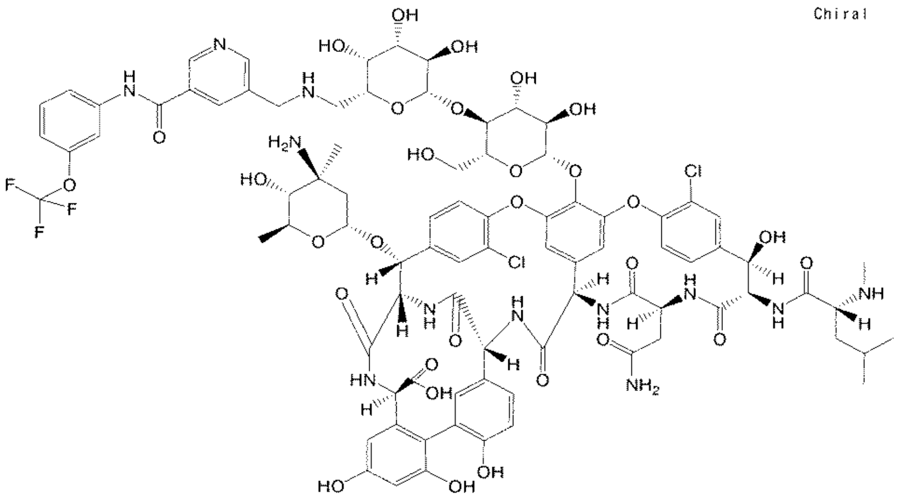
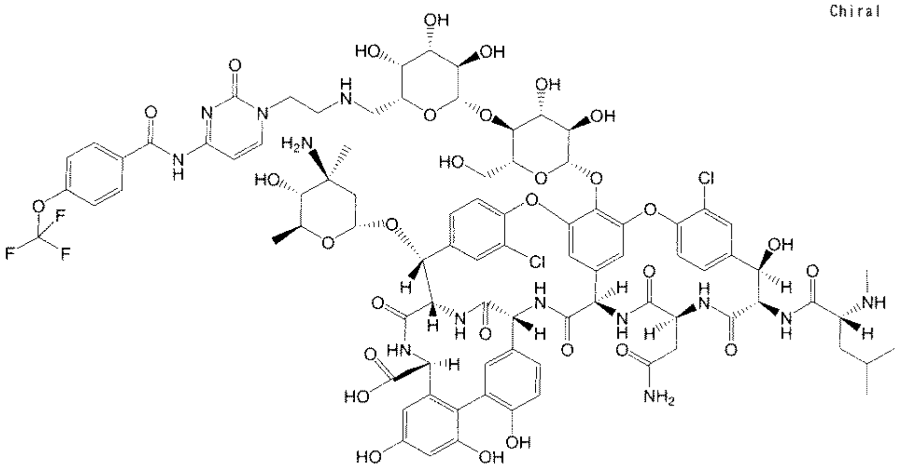
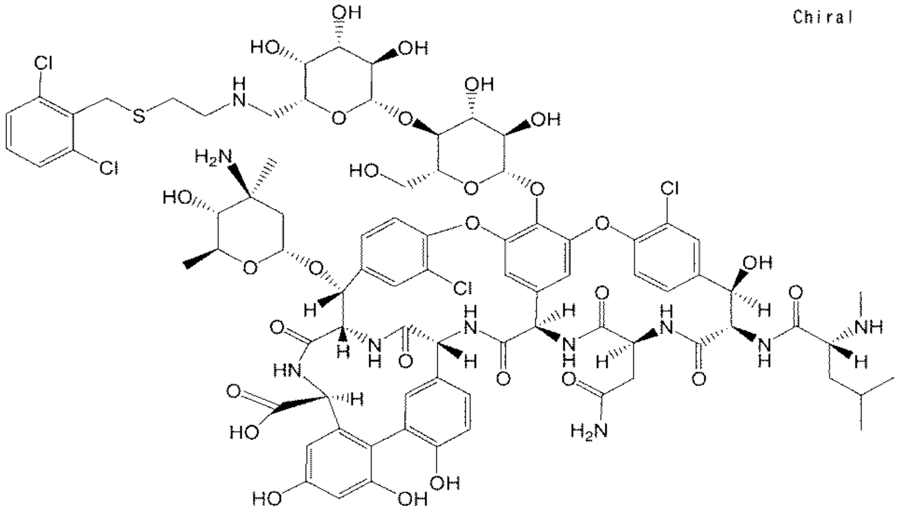
【０１０１】

【表１３】

実施例	構造	質量分析	元素分析
7		$[M+1]^+$ =1929	計算値. for $C_{89}H_{101}Cl_2F_3N_{12}O_{29}$・3.4HCl・15.9$H_2O$ C: 45.66%, H: 5.86%, N: 7.18%, Cl: 8.18%, F: 2.43% 実測値: C: 45.69%, H: 5.72%, N: 7.27%, Cl: 8.21%, F: 2.26%
8		$[M+1]^+$ =1903	計算値. for $C_{87}H_{95}Cl_2F_3N_{10}O_{31}$・2.4HCl・16$H_2O$ C: 45.82%, H: 5.72%, N: 6.14%, Cl: 6.84%, F: 2.50% 実測値: C: 45.85%, H: 5.64%, N: 6.00%, Cl: 6.91%, F: 2.48%
9		$[M+1]^+$ =2064	計算値. for $C_{93}H_{106}Cl_2F_3N_{11}O_{35}$・3.4HCl・18.4$H_2O$ C: 44.30%, H: 5.84%, N: 6.11%, Cl: 7.59%, F: 2.26% 実測値: C: 44.27%, H: 5.72%, N: 6.14%, Cl: 7.53%, F: 2.33%

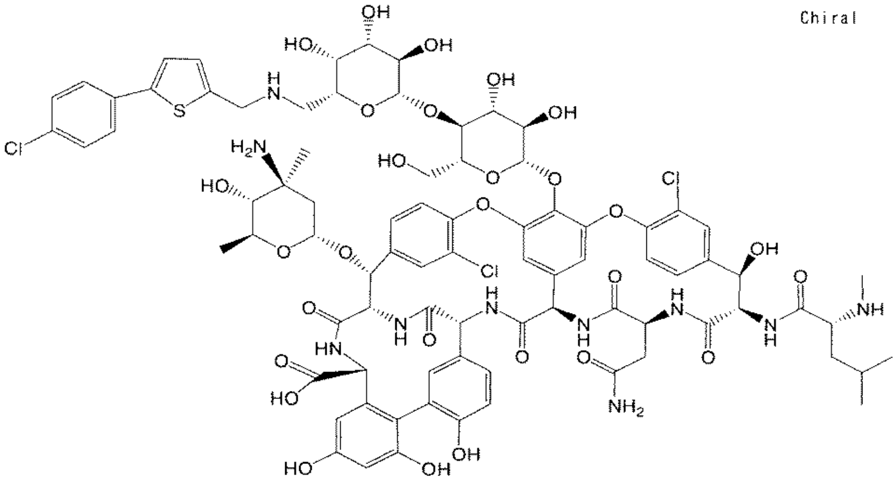
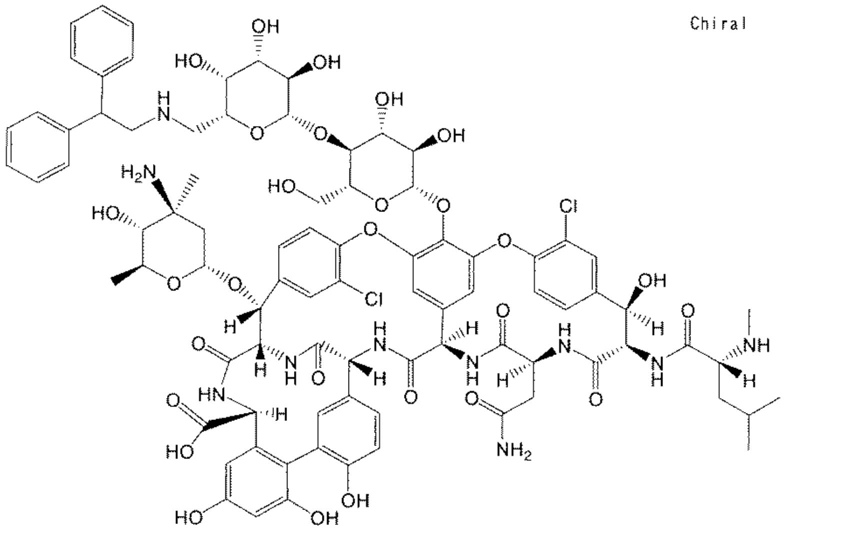
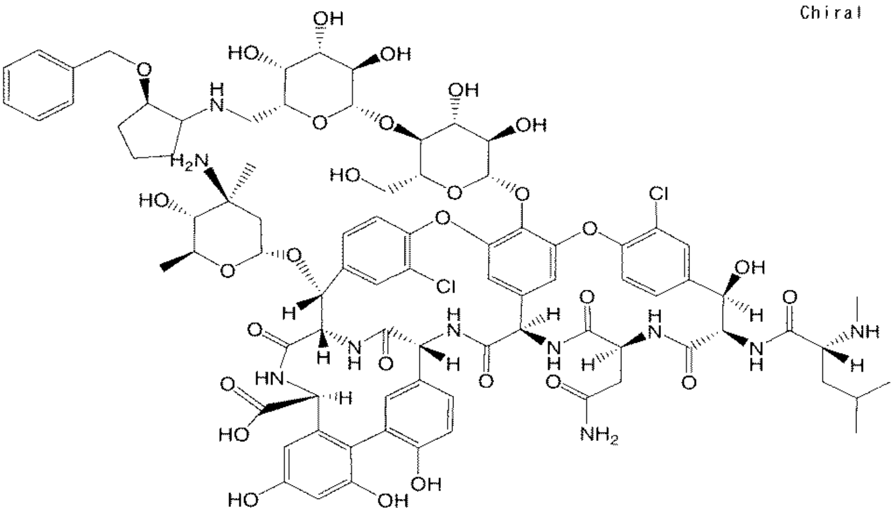
【０１０２】

【表１４】

実施例	構造	質量分析	元素分析
10		[M+1]+ =1903	計算値. for C86H95Cl2F3N12030・12.4H20・4.1HCl C: 45.35%, H: 5.48%, N: 7.38%, Cl: 9.50%, F: 2.50% 実測値: C: 45.33%, H: 5.45%, N: 7.46%, Cl: 9.57%, F: 2.63%
11		[M+1]+ =1934	計算値. for C86H96Cl2F3N13031・12.8H20・3.6HCl C: 44.96%, H: 5.49%, N: 7.93%, Cl: 8.64%, F: 2.48% 実測値: C: 44.78%, H: 5.33%, N: 8.33%, Cl: 8.67%, F: 2.82%
12		[M+1]+ =1827	計算値. for C81H94Cl4N10028S・11.2H20・3.2HCl C: 45.29%, H: 5.61%, N: 6.52%, Cl: 11.88%, S: 1.49% 実測値: C: 45.29%, H: 5.59%, N: 6.65%, Cl: 11.83%, S: 1.51%

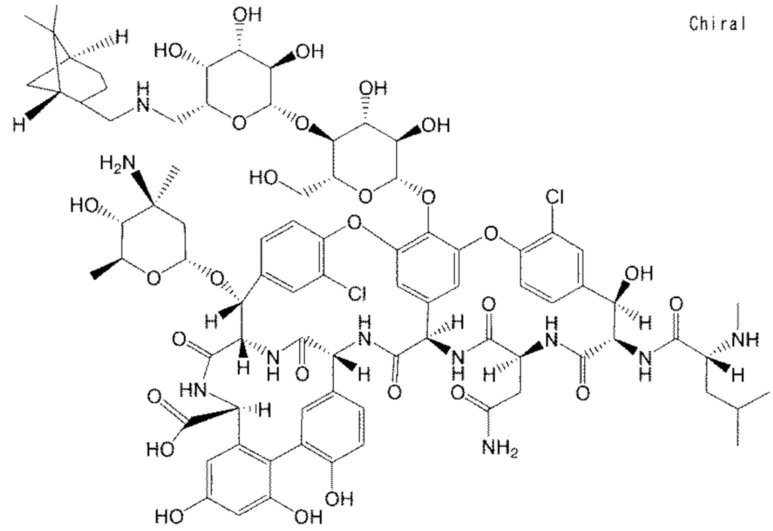
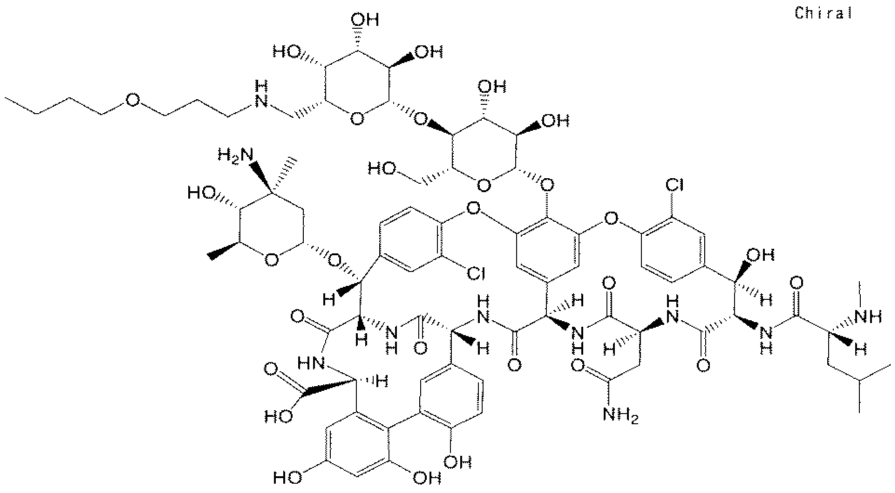
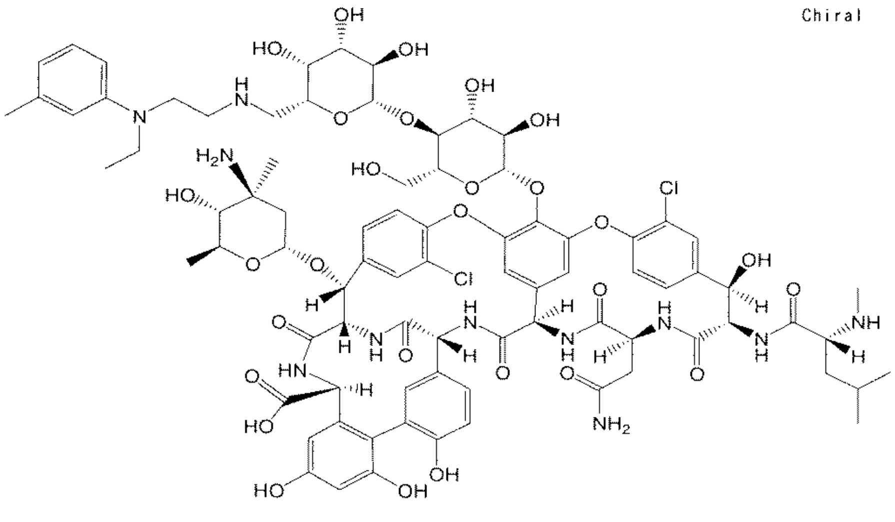
【０１０３】

【表１５】

実施例	構造	質量分析	元素分析
13		[M+1]+ =1815	計算値. for C83H93Cl3N10028S・ 11.1H20・ 2.8HCl C: 47.04%, H: 5.61%, N: 6.61%, Cl: 9.70%, S: 1.51% 実測値: C: 46.99%, H: 5.57%, N: 6.70%, Cl: 9.68%, S: 1.35%
14		[M+1]+ =1789	計算値. for C86H98Cl2N10028 C: 48.98%, H: 5.96%, N: 6.64%, Cl: 8.07% 実測値: C: 48.97%, H: 5.81%, N: 6.71%, Cl: 8.01%
15		[M+1]+ =1783	計算値. for C84H100Cl2N10029・ 10.7H20・ 3.3HCl C: 48.09%, H: 5.99%, N: 6.68%, Cl: 8.96% 実測値: C: 48.09%, H: 6.10%, N: 6.78%, Cl: 8.93%

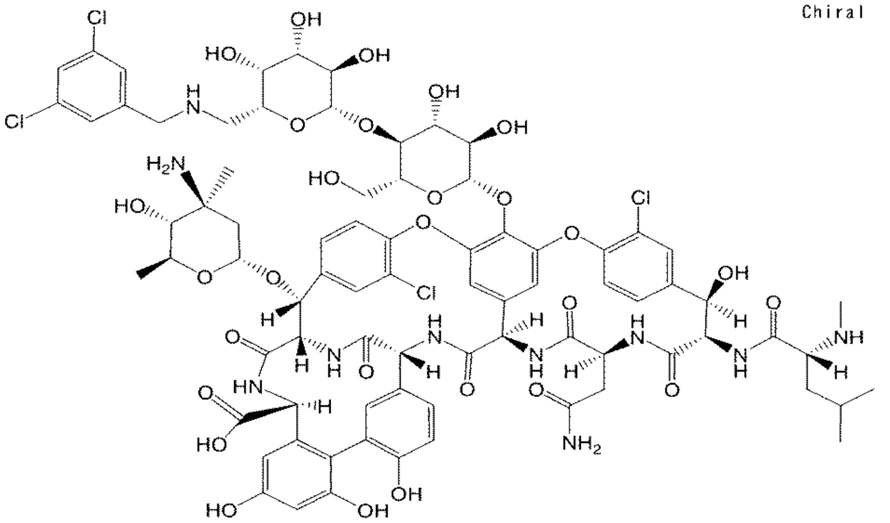
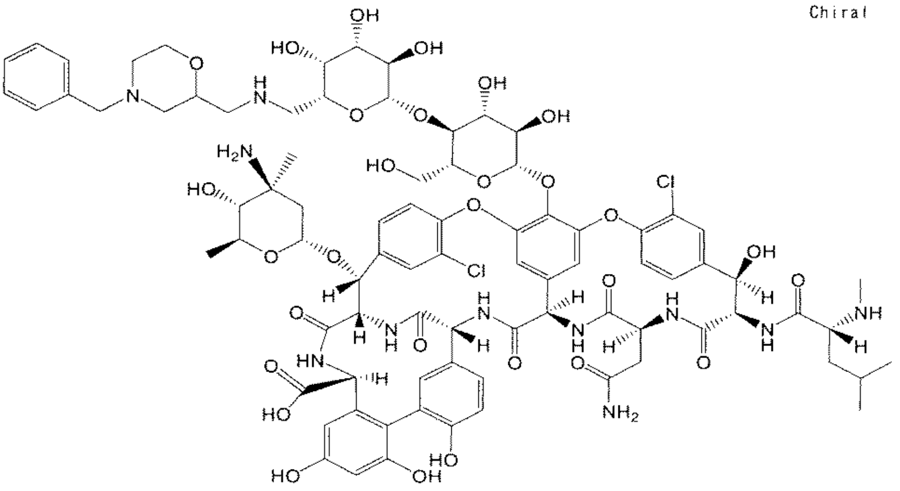
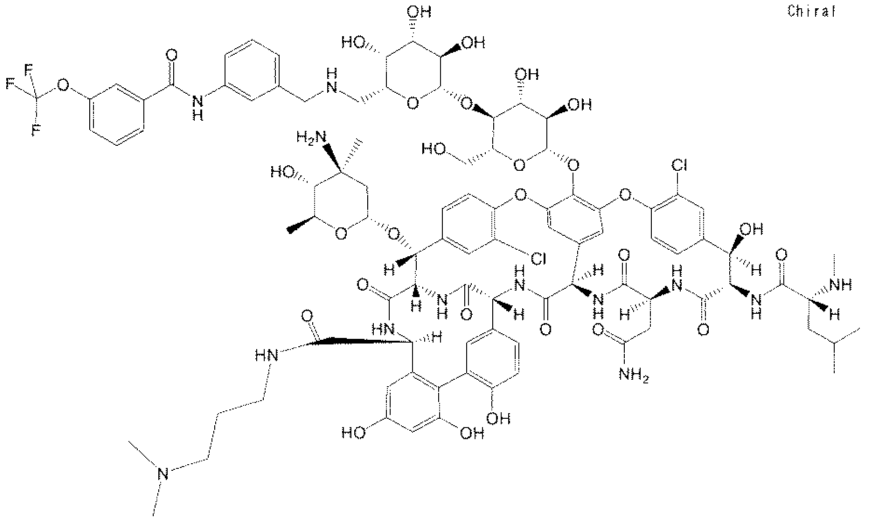
【０１０４】

【表１６】

実施例	構造	質量分析	元素分析
16		$[M+1]^+$ =1745	計算値. for $C_{82}H_{102}Cl_2N_{10}O_{28}$・$12.1H_2O$・$2.8HCl$ C: 47.65%, H: 6.29%, N: 6.78%, Cl: 8.23% 実測値: C: 47.63%, H: 6.17%, N: 6.90%, Cl: 8.21%
17		$[M+1]^+$ =1723	計算値. for $C_{79}H_{100}Cl_2N_{10}O_{29}$・$11.9H_2O$・$2.8HCl$ C: 46.49%, H: 6.25%, N: 6.86%, Cl: 8.34% 実測値: C: 46.46%, H: 6.13%, N: 6.99%, Cl: 8.41%
18		$[M+1]^+$ =1770	計算値. for $C_{83}H_{101}Cl_2N_{11}O_{28}$・$11.9H_2O$・$3.4HCl$ C: 47.25%, H: 6.12%, N: 7.30%, Cl: 9.07% 実測値: C: 47.22%, H: 6.07%, N: 7.44%, Cl: 9.03%

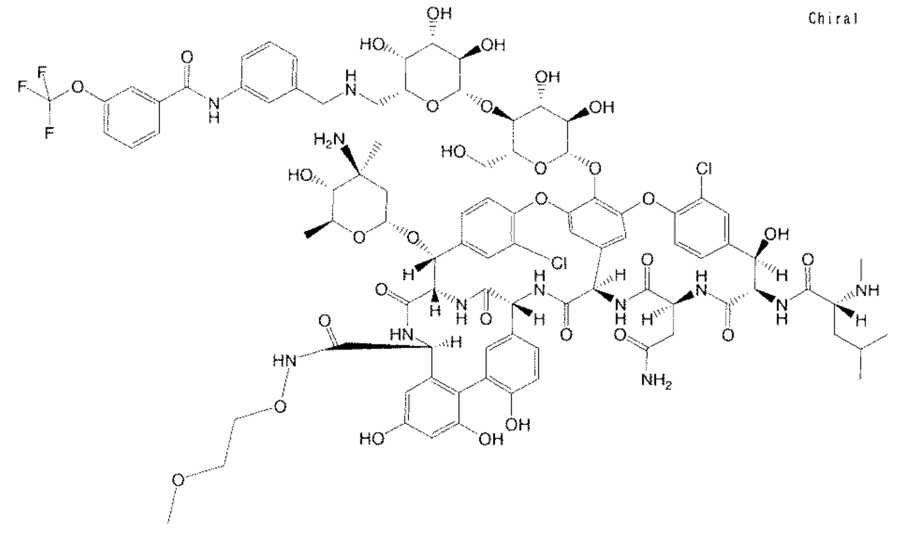
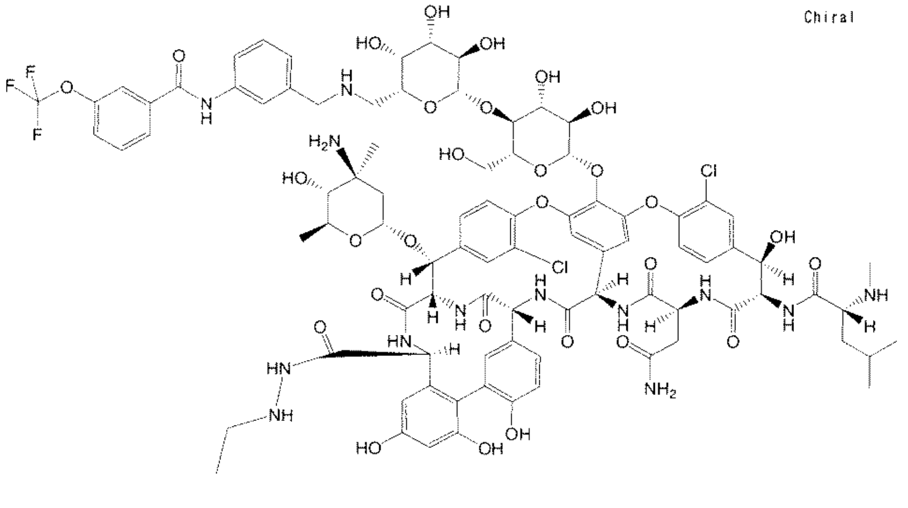
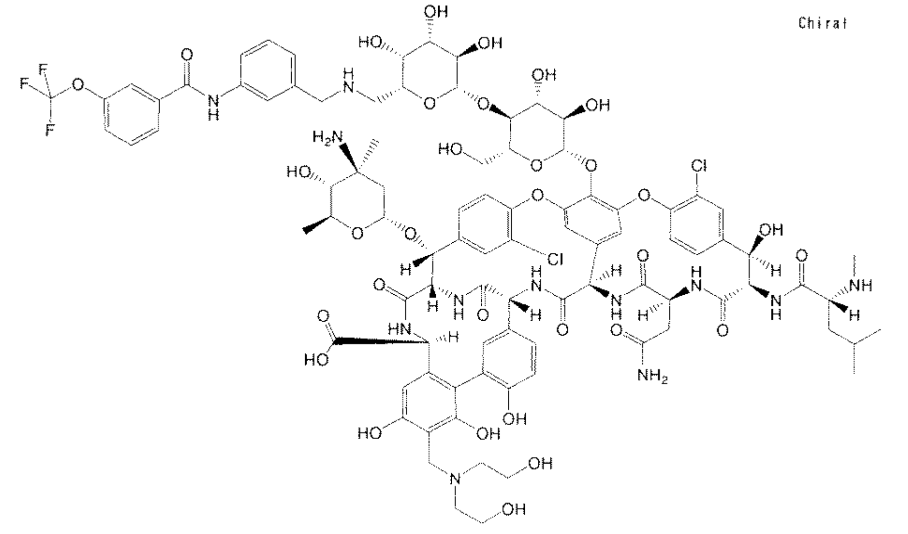
【０１０５】

【表１７】

実施例	構造	質量分析	元素分析
19	 Chiral	[M+1]⁺=1767	計算値. for C79H90Cl4N10028・9.8H2O・3.9HCl C: 45.44%, H: 5.48%, N: 6.71%, Cl: 13.41% 実測値: C: 45.42%, H: 5.52%, N: 6.89%, Cl: 13.41%
20	 Chiral	[M+1]⁺=1798	計算値. for C84H101Cl2N11029・12.9H2O・4.2HCl C: 46.17%, H: 6.04%, N: 7.05%, Cl: 10.06% 実測値: C: 46.15%, H: 5.99%, N: 7.15%, Cl: 10.00%
21	 Chiral	[M+1]⁺=1986	計算値. for C92H108Cl2F3N13029・10.8H2O・4HCl C: 47.46%, H: 5.78%, N: 7.82%, Cl: 9.14%, F: 2.45% 実測値: C: 47.46%, H: 5.75%, N: 7.87%, Cl: 9.18%, F: 2.37%

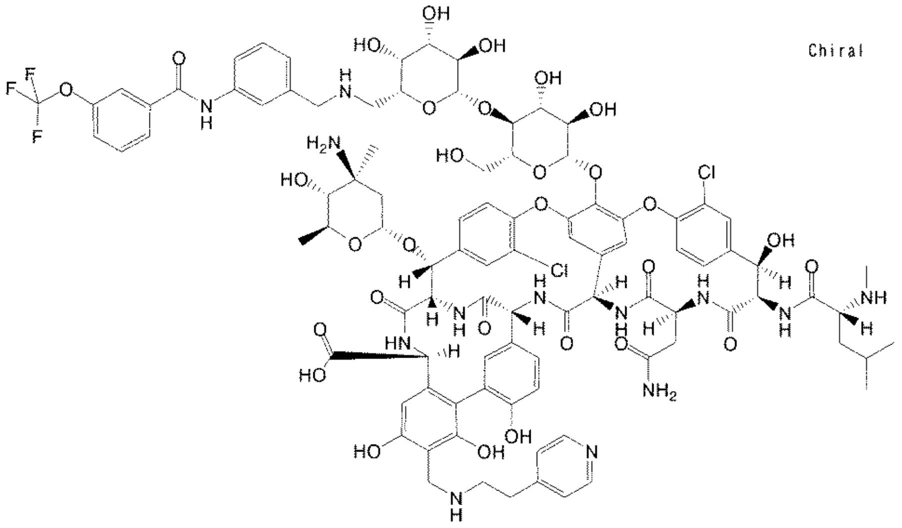
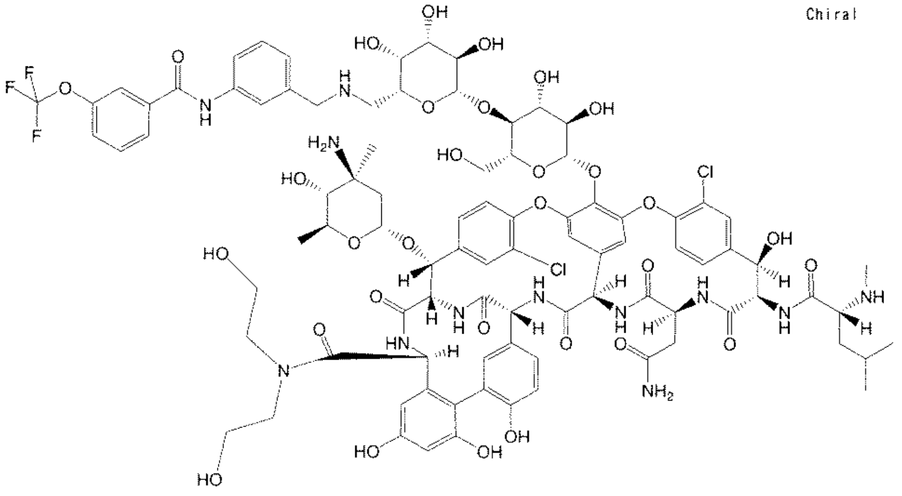
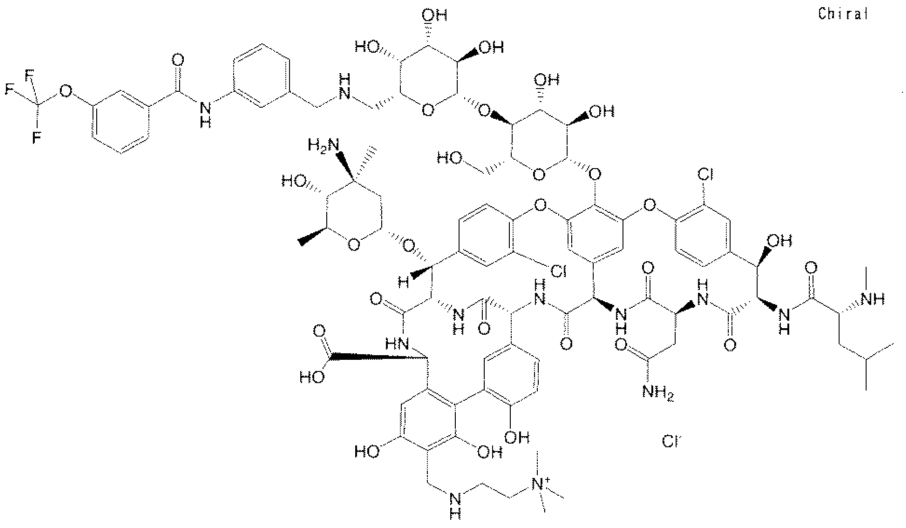
【０１０６】

【表１８】

実施例	構造	質量分析	元素分析
22		$[M+1]^+$ =1975	計算値. for $C_{90}H_{103}Cl_2F_3N_{12}O_{31}$・10.9$H_2O$・3HCl C: 47.36%, H: 5.64%, N: 7.36%, Cl: 7.77%, F: 2.50% 実測値: C: 47.37%, H: 5.58%, N: 7.37%, Cl: 7.80%, F: 2.42%
23		$[M+1]^+$ =1944	計算値. for $C_{89}H_{102}Cl_2F_3N_{13}O_{29}$・11.7$H_2O$・3.3HCl C: 46.95%, H: 5.70%, N: 8.00%, Cl: 8.25%, F: 2.50% 実測値: C: 46.93%, H: 5.54%, N: 8.03%, Cl: 8.31%, F: 2.45%
24		$[M+1]^+$ =2019	計算値. for $C_{92}H_{107}Cl_2F_3N_{12}O_{32}$・13.9$H_2O$・3.5HCl C: 46.06%, H: 5.81%, N: 7.01%, Cl: 8.13%, F: 2.38% 実測値: C: 46.04%, H: 5.73%, N: 7.14%, Cl: 8.08%, F: 2.30%

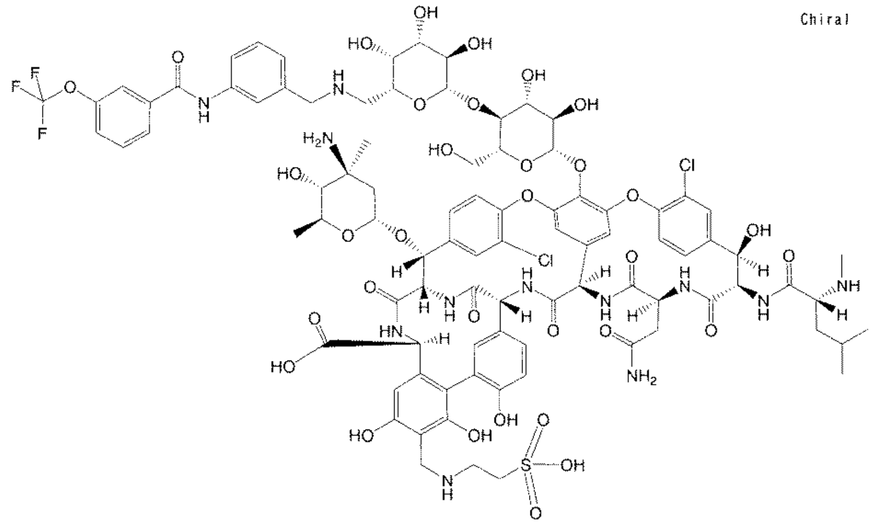
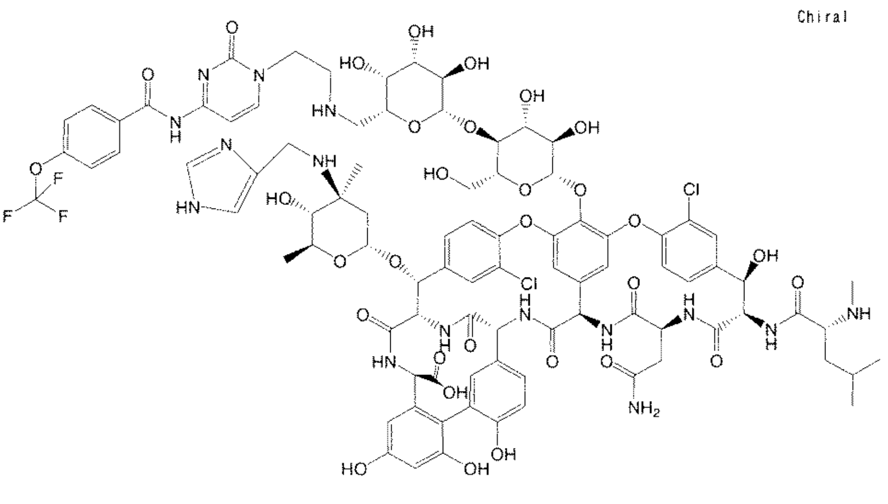
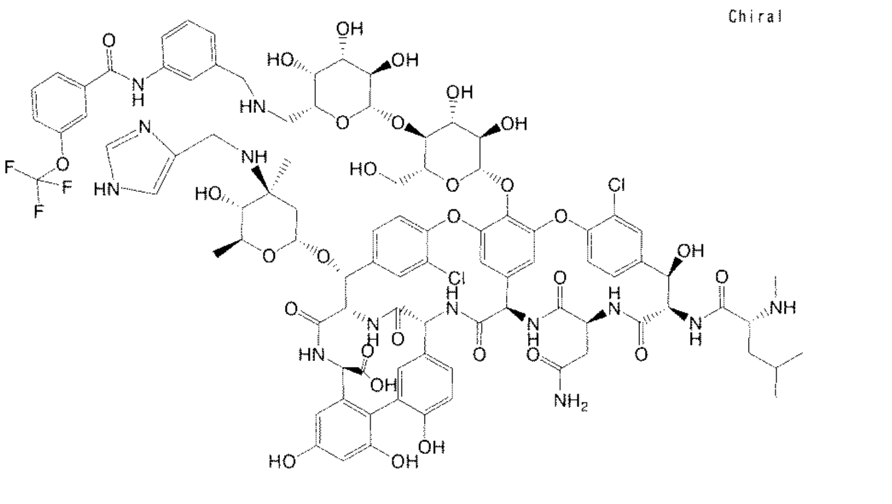
【０１０７】

【表１９】

実施例	構造	質量分析	元素分析
25		$[M+1]^+$ =2036	計算値. for C95H106Cl2F3N13O30・14.4H2O・4.3HCl C: 46.5%, H: 5.71%, N: 7.42%, Cl: 9.10%, F: 2.32% 実測値: C: 46.44%, H: 5.55%, N: 7.48%, Cl: 9.06%, F: 2.26%
26		$[M+1]^+$ =1989	計算値. for C91H105Cl2F3N12O31・11.9H2O・2.7HCl C: 47.45%, H: 5.75%, N: 7.30%, Cl: 7.23%, F: 2.47% 実測値: C: 47.44%, H: 5.74%, N: 7.44%, Cl: 7.25%, F: 2.28%
27		M= C^++Cl^- $[C]^+$ =2017	計算値. for C93H111Cl2F3N13O30・Cl・13.9H2O・3.6HCl C: 45.85%, H: 5.89%, N: 7.47%, Cl: 9.61%, F: 2.34% 実測値: C: 45.84%, H: 5.58%, N:7.43%, Cl: 9.55%, F: 2.77%

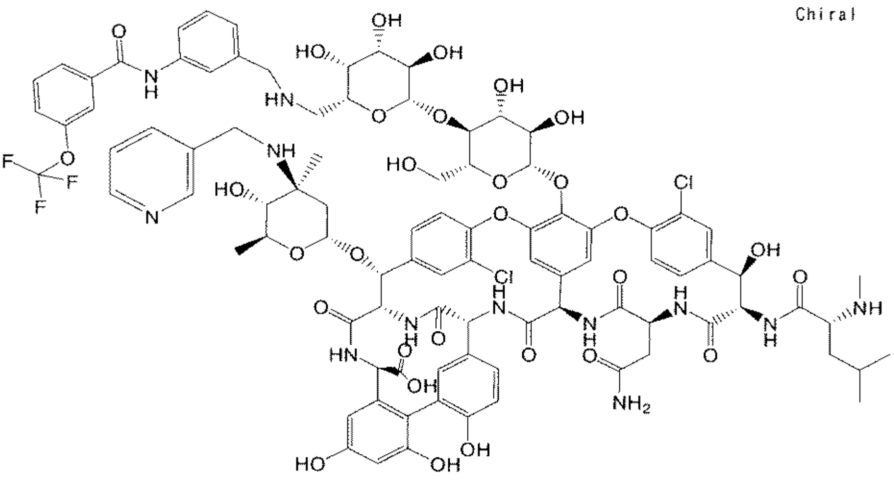
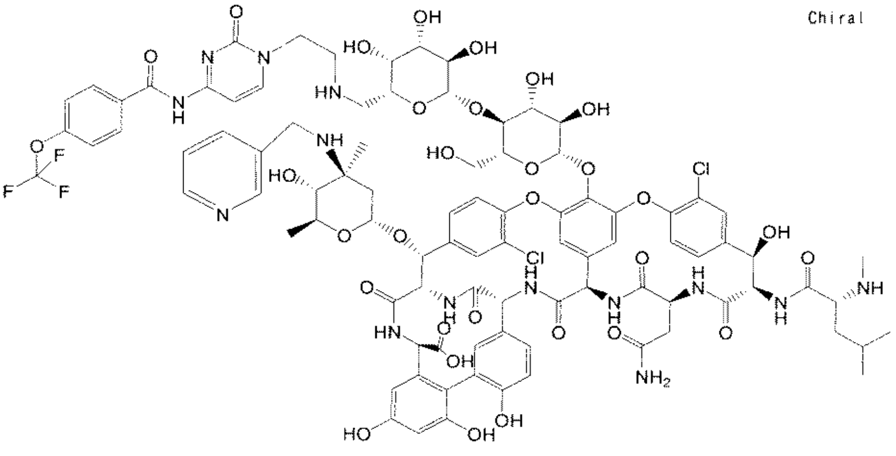
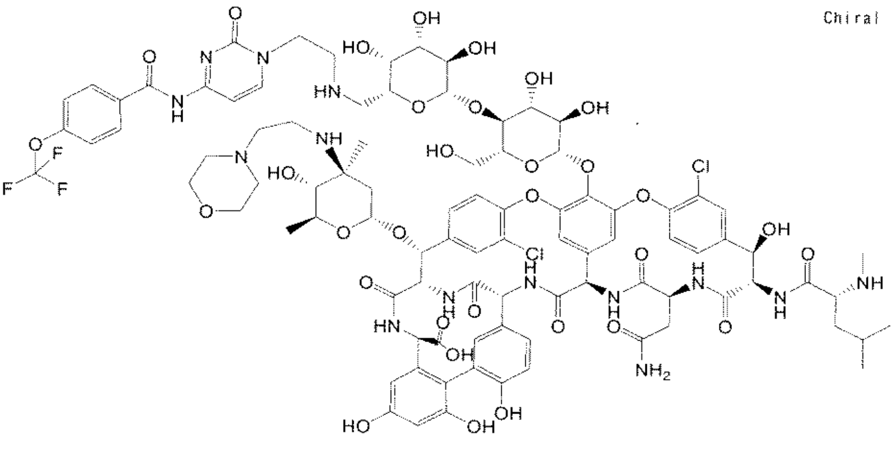
【０１０８】

【表２０】

実施例	構造	質量分析	元素分析
28		$[M+1]^+$ =2039	計算値. for $C_{90}H_{103}Cl_2F_3N_{12}O_{33}S$ · 13.5H_2O · 2.7HCl C: 45.37%, H: 5.61%, N: 7.05%, Cl: 6.99%, F: 2.39%, S: 1.35% 実測値: C: 45.33%, H: 5.47%, N: 7.02%, Cl: 6.99%, F: 2.37%, S: 1.36%
29		$[M+1]^+$ =2014	計算値. for $C_{90}H_{100}Cl_2F_3N_{15}O_{31}$ · 13.7H_2O · 4.2HCl C: 44.75%, H: 5.49%, N: 8.70%, Cl: 9.10%, F: 2.36% 実測値: C: 44.70%, H: 5.55%, N: 8.89%, Cl: 9.10%, F: 2.25%
30		$[M+1]^+$ =1982	計算値. for $C_{91}H_{100}Cl_2F_3N_{13}O_{30}$ · 13.1H_2O · 3.7HCl C: 46.42%, H: 5.56%, N: 7.73%, Cl: 8.58%, F: 2.42% 実測値: C: 46.41%, H: 5.58%, N: 7.81%, Cl: 8.54%, F: 2.29%

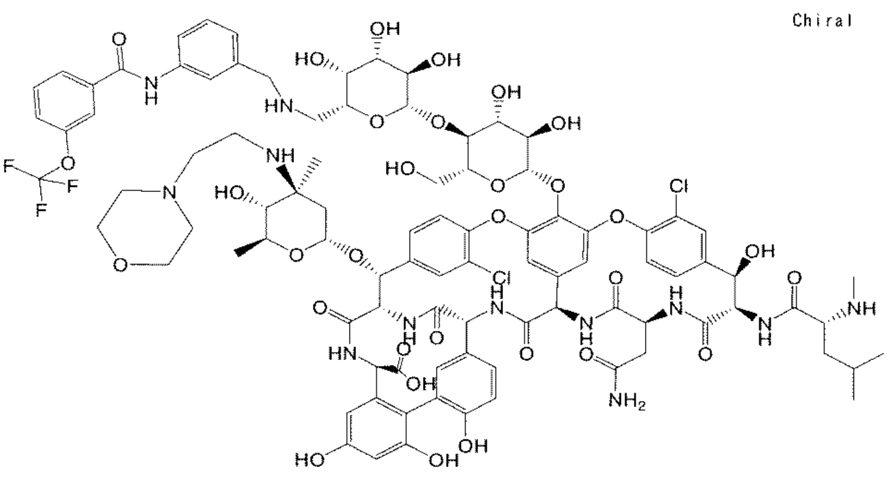
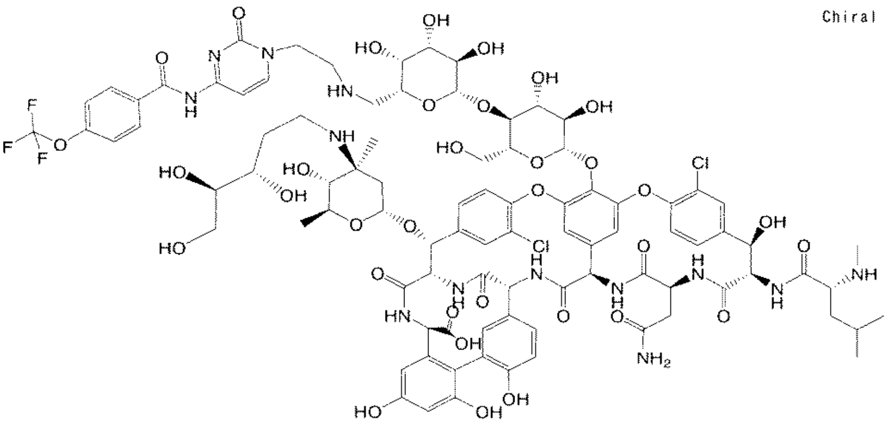
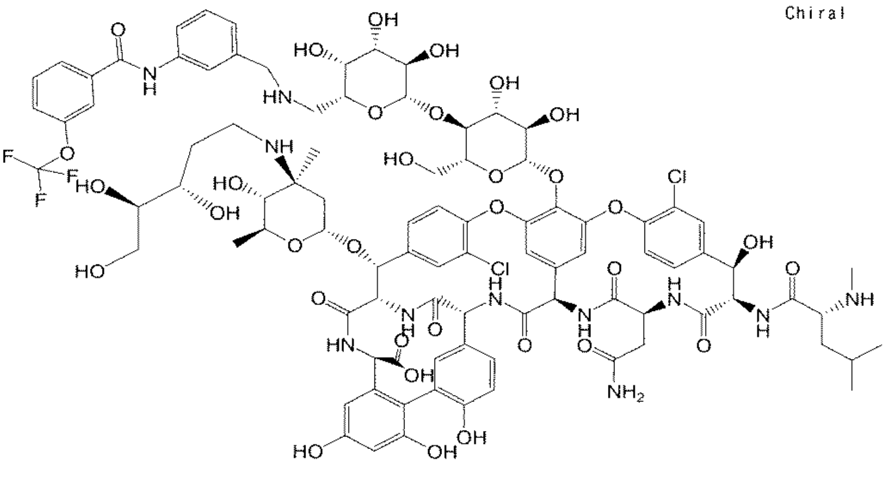
【０１０９】

【表２１】

実施例	構造	質量分析	元素分析
31		$[M+1]^+$ =1993	計算値. for $C_{93}H_{101}Cl_{2}F_{3}N_{12}O_{30}$・$12.2H_2O$・$3.2HCl$ C: 47.91%, H: 5.56%, N: 7.21%, Cl: 7.91%, F: 2.44% 実測値: C: 47.92%, H: 5.54%, N: 7.33%, Cl: 7.95%, F: 2.31%
32		$[M+1]^+$ =2025	計算値. for $C_{92}H_{101}Cl_{2}F_{3}N_{14}O_{31}$・$13.2H_2O$・$3.5HCl$ C: 46.19%, H: 5.52%, N: 8.20%, Cl: 8.15%, F: 2.38% 実測値: C: 46.15%, H: 5.53%, N: 8.47%, Cl: 8.15%, F: 2.40%
33		$[M+1]^+$ =2047	計算値. for $C_{92}H_{107}Cl_{2}F_{3}N_{14}O_{32}$・$12.7H_2O$・$3.7HCl$ C: 45.80%, H: 5.69%, N: 8.13%, Cl: 8.38%, F: 2.36% 実測値: C: 45.77%, H: 5.72%, N: 8.27%, Cl: 8.36%, F: 2.33%

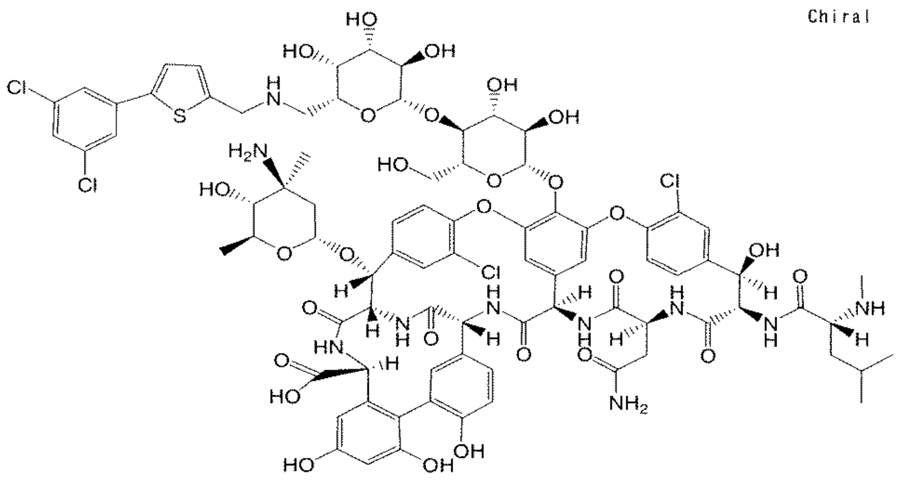
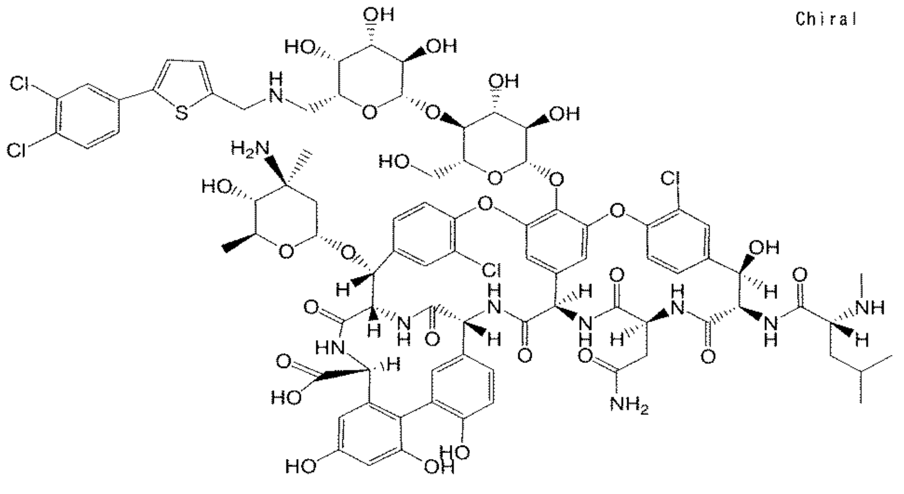
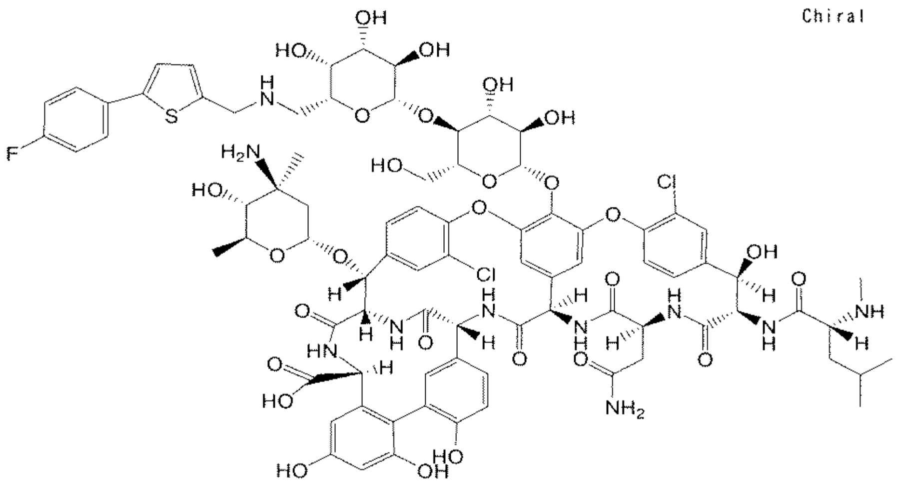
【０１１０】

【表２２】

実施例	構造	質量分析	元素分析
34		[M+1]+ =2015	計算値. for C93H107Cl2F3N12O31・11H2O・3.3HCl C: 47.83%, H: 5.71%, N: 7.20%, Cl: 8.05%, F: 2.44% 実測値: C: 47.83%, H: 5.84%, N: 7.24%, Cl: 8.04%, F: 2.29%
35		[M+1]+ =2052	計算値. for C91H106Cl2F3N13O34・11.8H2O・2.9HCl C: 46.08%, H: 5.63%, N: 7.68%, Cl: 7.32%, F: 2.40% 実測値: C: 45.91%, H: 5.58%, N: 8.58%, Cl: 7.30%, F: 2.50%
36		[M+1]+ =2020	計算値. for C92H106Cl2F3N11O33・11.8H2O・3.2HCl C: 47.00%, H: 5.69%, N: 6.55%, Cl: 7.84%, F: 2.42% 実測値: C: 46.99%, H: 5.63%, N: 6.62%, Cl: 7.84%, F: 2.28%

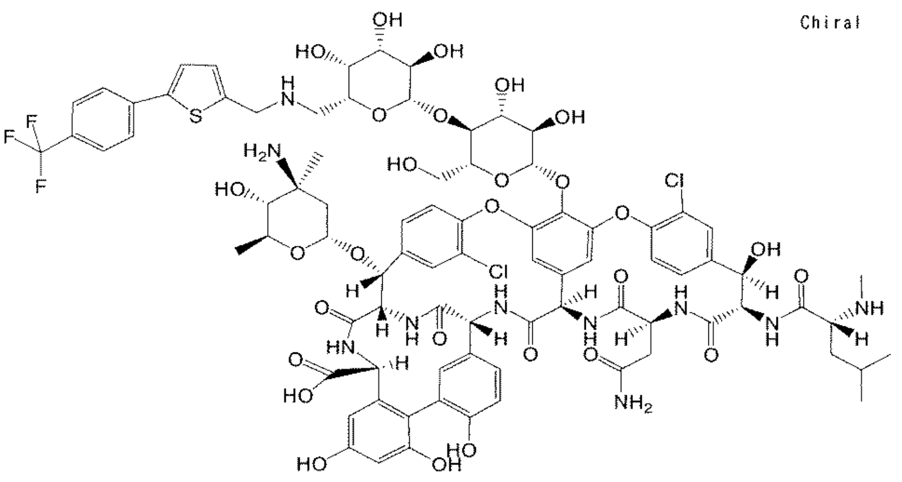
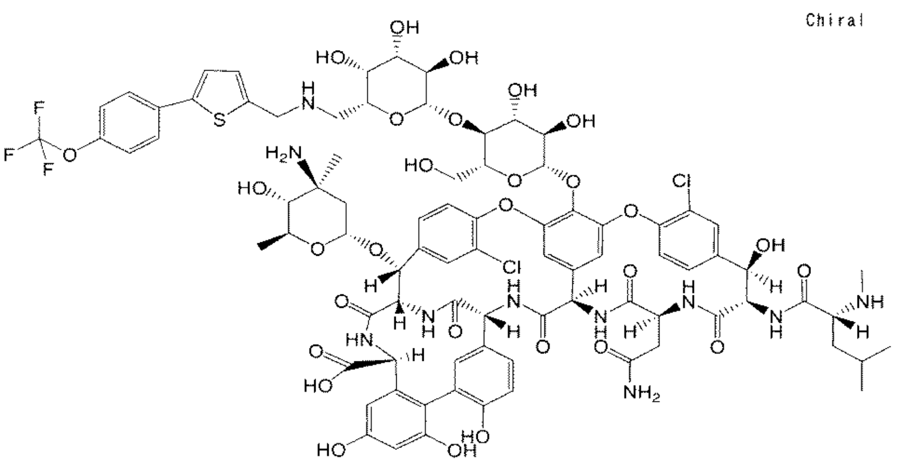
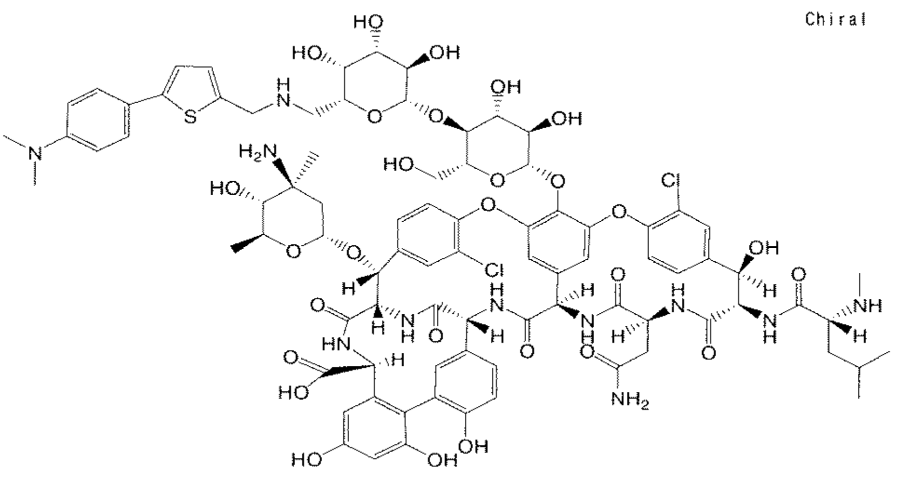
【０１１１】

【表２３】

実施例	構造	質量分析	元素分析
37		[M+1]+ =1849	計算値. for C83H92Cl4N10028S· 19.4H2O· 4.1HCl C: 42.41%, H: 5.78%, N: 5.96%, Cl: 12.22%, S:1.36% 実測値: C: 42.38%, H: 5.35%, N: 6.15%, Cl: 12.24%, S:1.30%
38		[M+1]+ =1849	計算値. for C83H92Cl4N10028S· 20.9H2O· 4.4HCl C: 41.74%, H: 5.83%, N: 5.86%, Cl: 12.47%, S:1.34% 実測値: C: 41.68%, H: 5.26%, N: 6.04%, Cl: 12.36%, S:1.23%
39		[M+1]+ =1799	計算値. for C83H93Cl2FN10028S· 14.1H2O· 3.6HCl C: 45.60%, H: 5.75%, N: 6.41%, Cl: 9.08%, F:0.87%, S:1.47% 実測値: C: 45.61%, H: 5.82%, N: 6.49%, Cl: 9.06%, F:0.94%, S:1.44%

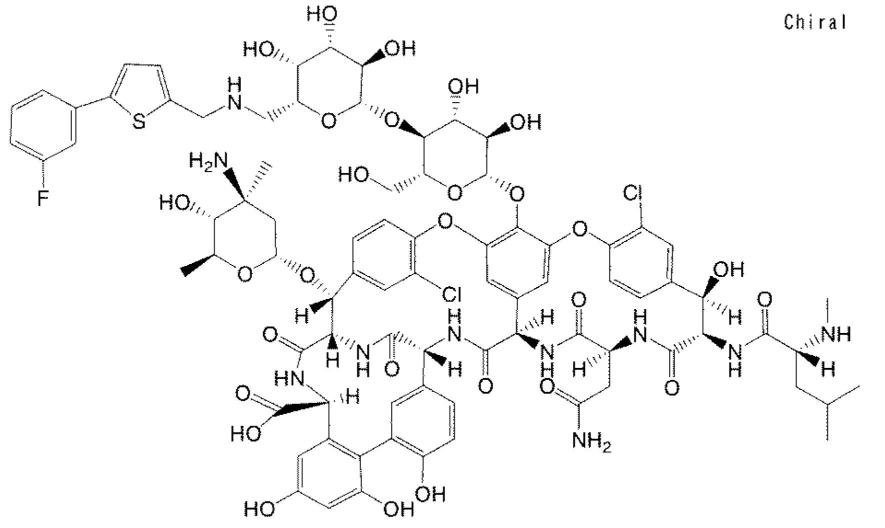
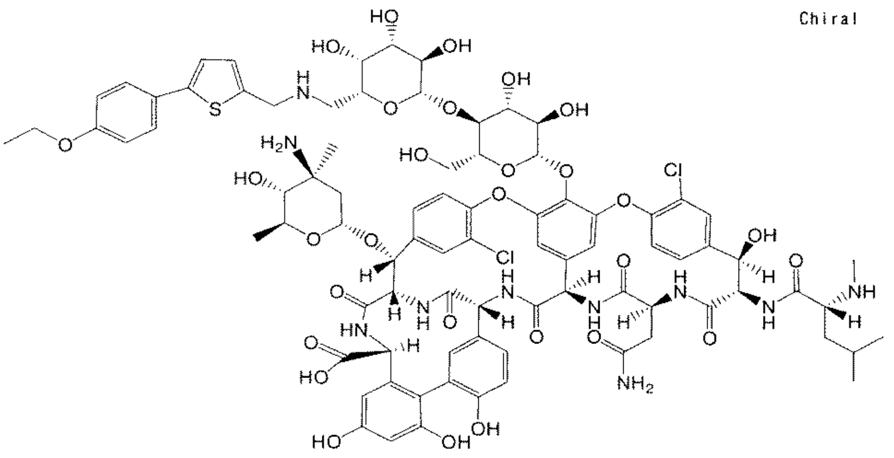
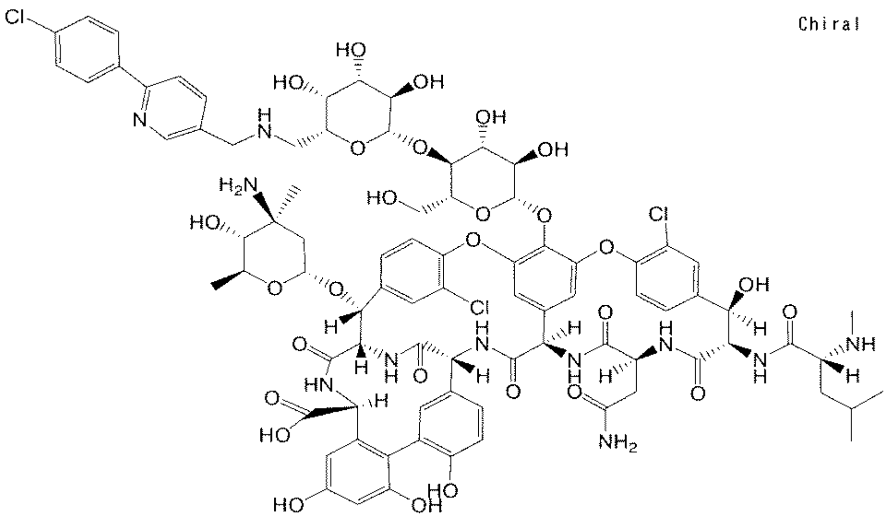
【０１１２】

【表２４】

実施例	構造	質量分析	元素分析
40		[M+1]+ =1849	計算値. for C84H93Cl2F3N10O28S・20.4H2O・4.5HCl C: 42.35%, H: 5.85%, N: 5.88%, Cl: 9.67%, F:2.39%, S:1.35% 実測値: C: 42.31%, H: 5.58%, N: 5.99%, Cl: 9.63%, F:2.23%, S:1.26%
41		[M+1]+ =1865	計算値. for C84H93Cl2F3N10O29S・13.7H2O・4.2HCl C: 44.51%, H: 5.54%, N: 6.18%, Cl: 9.70%, F:2.51%, S:1.41% 実測値: C: 44.55%, H: 5.47%, N: 6.27%, Cl: 9.63%, F:2.23%, S:1.26%
42		[M+1]+ =1824	計算値. for C85H99Cl2N11O28S・15.2H2O・5.1HCl C: 44.67%, H: 5.93%, N: 6.74%, Cl: 11.01%, S:1.40% 実測値: C: 44.58%, H: 5.43%, N: 6.90%, Cl: 11.00%, S:1.30%

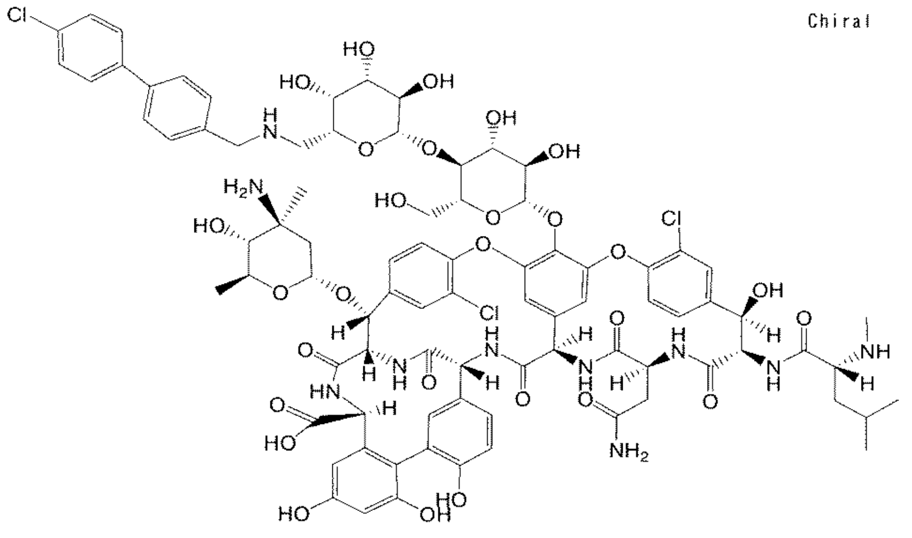
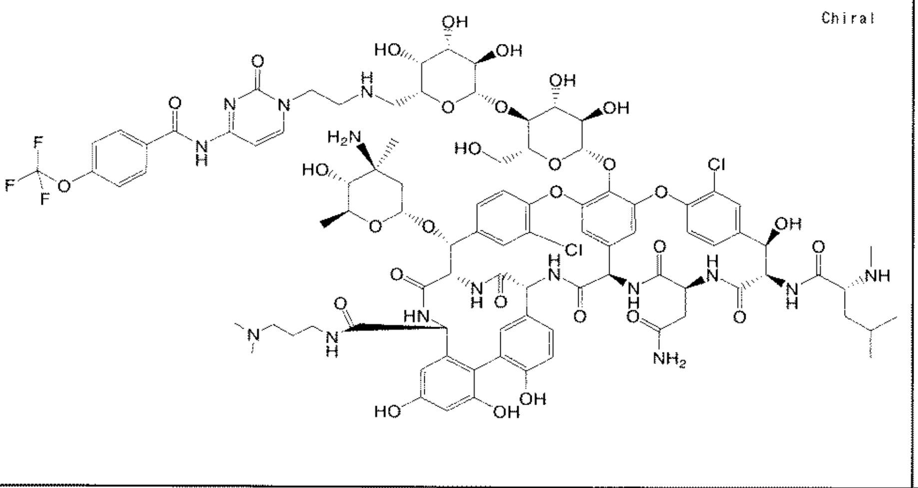
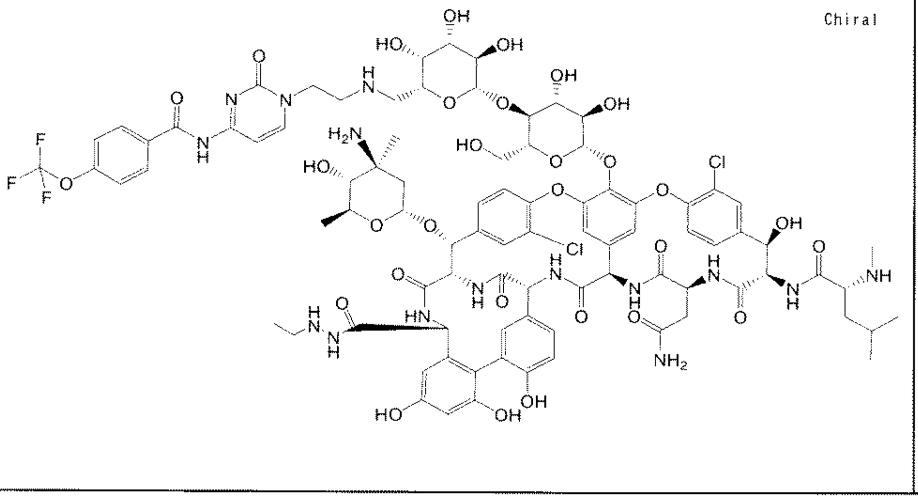
【０１１３】

【表２５】

実施例	構造	質量分析	元素分析
43		$[M+1]^+$ =1799	計算値. for $C_{83}H_{93}Cl_2FN_{10}O_{28}S \cdot 10.7H_2O \cdot 3.1HCl$ C: 47.33%, H: 5.62%, N: 6.65%, Cl: 8.58%, F: 0.90%, S:1.52% 実測値: C: 47.26%, H: 5.12%, N: 6.63%, Cl: 8.58%, F: 0.96%, S:1.49%
44		$[M+1]^+$ =1825	計算値. for $C_{85}H_{98}Cl_2N_{10}O_{29}S \cdot 10H_2O \cdot 3.2HCl$ C: 48.08%, H: 5.75%, N: 6.60%, Cl: 8.68%, S:1.51% 実測値: C: 48.03%, H: 5.68%, N: 6.81%, Cl: 8.64%, S:1.42%
45		$[M+1]^+$ =1810	計算値. for $C_{84}H_{94}Cl_3N_{11}O_{28} \cdot 13.3H_2O \cdot 2.6HCl$ C: 47.00%, H: 5.79%, N: 7.18%, Cl: 9.25% 実測値: C: 46.95%, H: 5.54%, N: 7.31%, Cl: 9.23%

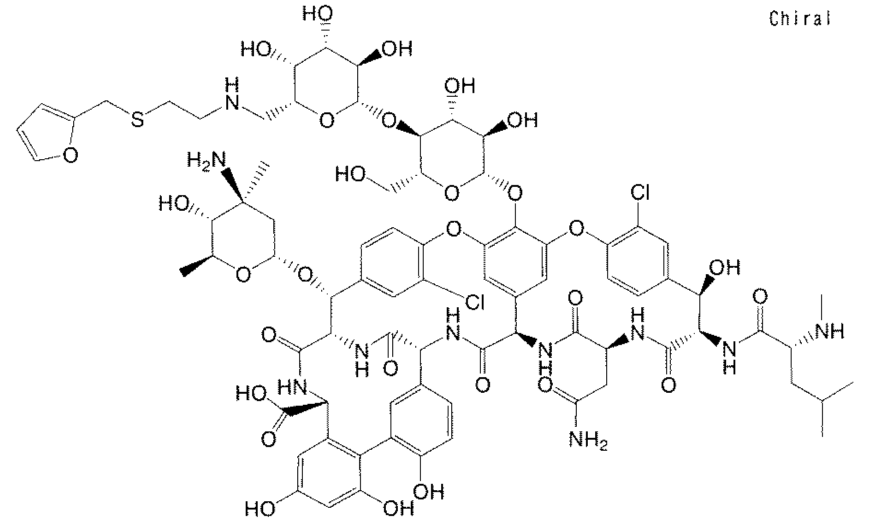
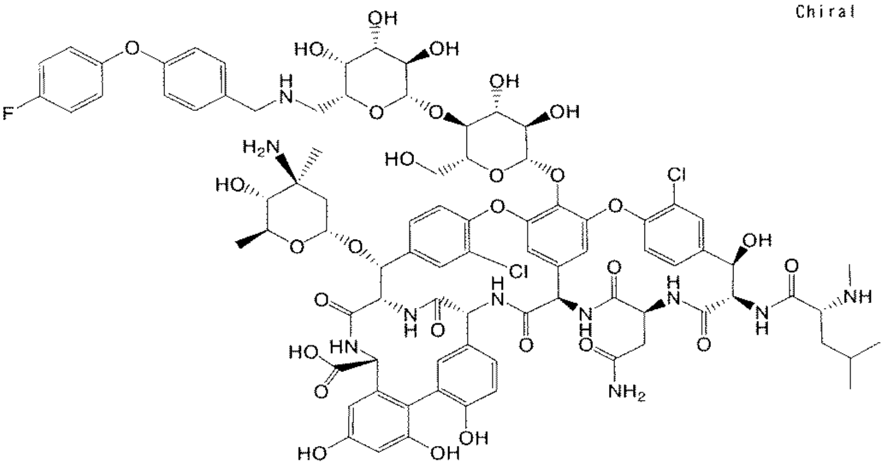
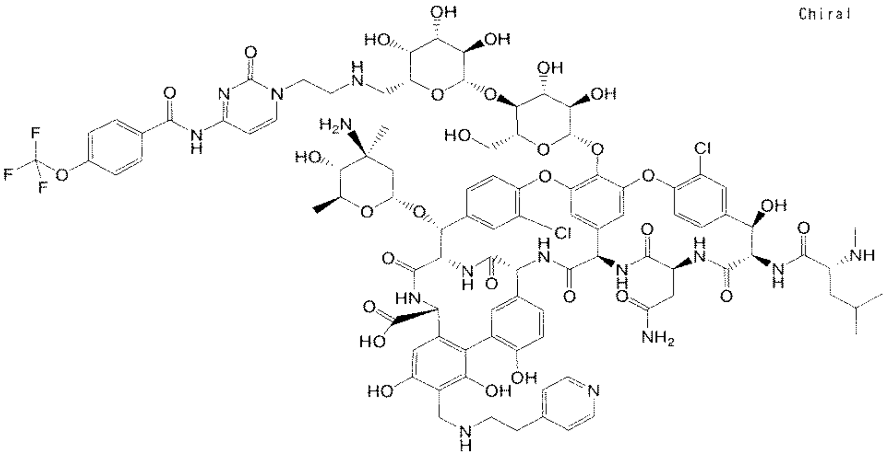
【０１１４】

【表２６】

実施例	構造	質量分析	元素分析
46		$[M+1]^+$ =1809	計算値．for $C_{85}H_{95}Cl_3N_{10}O_{28}$・$12.4H_2O$・$2.6HCl$ C: 47.95%, H: 5.79%, N: 6.58%, Cl: 9.32% 実測値: C: 47.89%, H: 5.62%, N: 6.73%, Cl: 9.33%
47		$[M+1]^+$ =2018	計算値．for $C_{91}H_{108}Cl_2F_3N_{15}O_{30}$・$12.7H_2O$・$4.3HCl$ C: 45.44%, H: 5.77%, N: 8.73%, Cl: 9.29%, F: 2.37% 実測値: C: 45.42%, H: 5.55%, N: 8.77%, Cl: 9.32%, F: 2.30%
48		$[M+1]^+$ =1976	計算値．for $C_{88}H_{102}Cl_2F_3N_{15}O_{30}$・$10.2H_2O$・$3.3HCl$ C: 46.32%, H: 5.55%, N: 9.21%, Cl: 8.23%, F: 2.50% 実測値: C: 46.32%, H: 5.48%, N: 9.32%, Cl: 8.22%, F: 2.40%

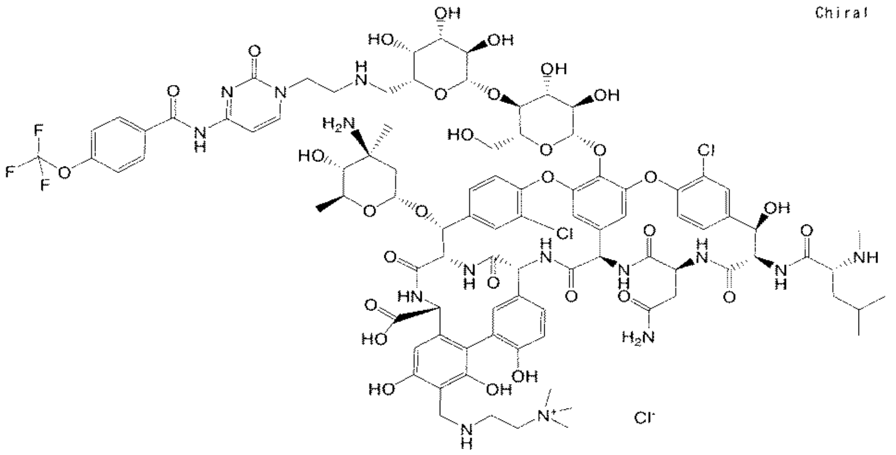
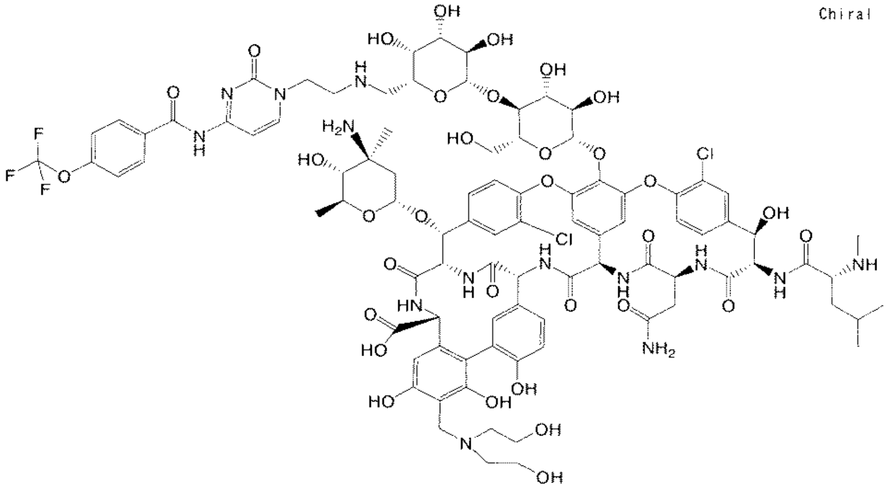
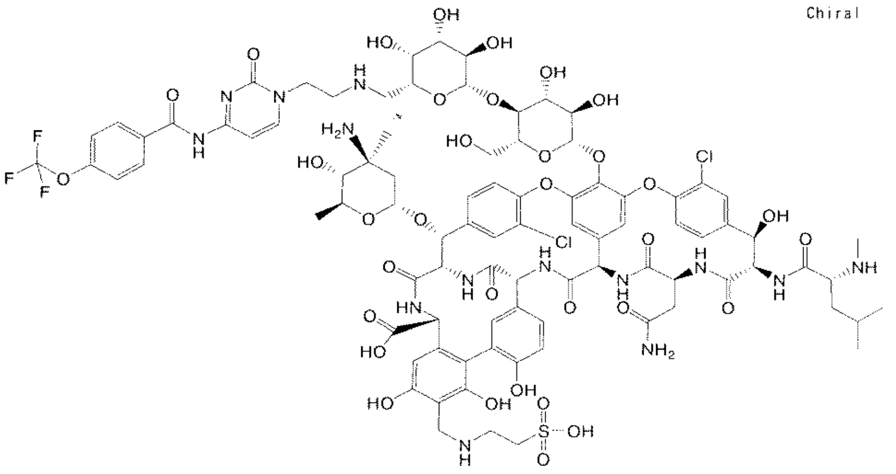
【０１１５】

【表２７】

実施例	構造	質量分析	元素分析
49		$[M+1]^+$ =1749	計算値．for $C_{79}H_{94}Cl_2N_{10}O_{29}S$・ $14.0H_2O$・ 3.1HCl C: 44.84%, H: 5.96%, N: 6.62%, Cl: 8.55%, S: 1.52% 実測値: C: 44.81%, H: 5.91%, N: 6.77%, Cl: 8.59%, S: 1.45%
50		$[M+1]^+$ =1809	計算値．for $C_{85}H_{95}Cl_2FN_{10}O_{29}$・ $12.3H_2O$・ 3.1HCl C: 47.59%, H: 5.77%, N: 6.53%, Cl: 8.43%, F: 0.89% 実測値: C: 47.58%, H: 5.78%, N:6.72%, Cl: 8.43%, F: 0.98%
51		$[M+1]^+$ =2068	計算値．for $C_{94}H_{106}Cl_2F_3N_{15}O_{31}$・ $16.2H_2O$・ 5.6HCl C: 44.00%, H: 5.66%, N: 8.19%, Cl: 10.50%, F: 2.22% 実測値: C: 43.97%, H: 5.67%, N:8.32%, Cl:10.45%, F: 2.13%

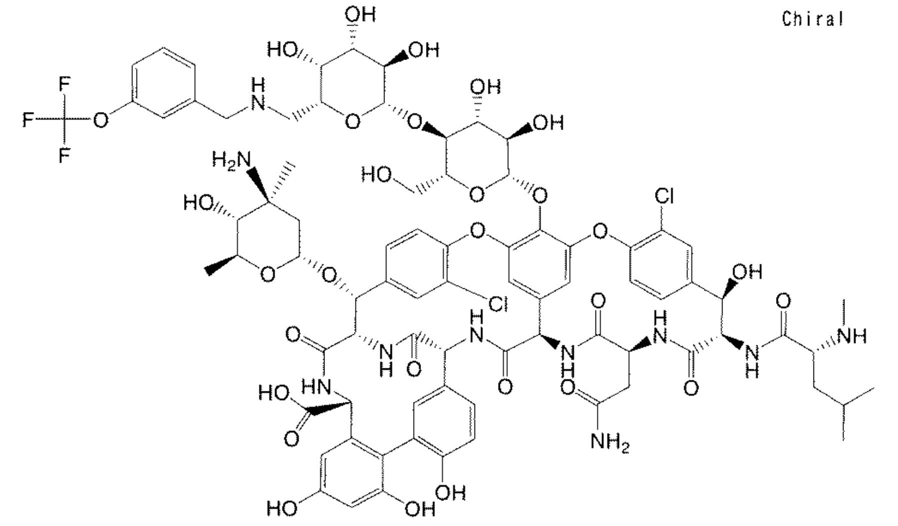
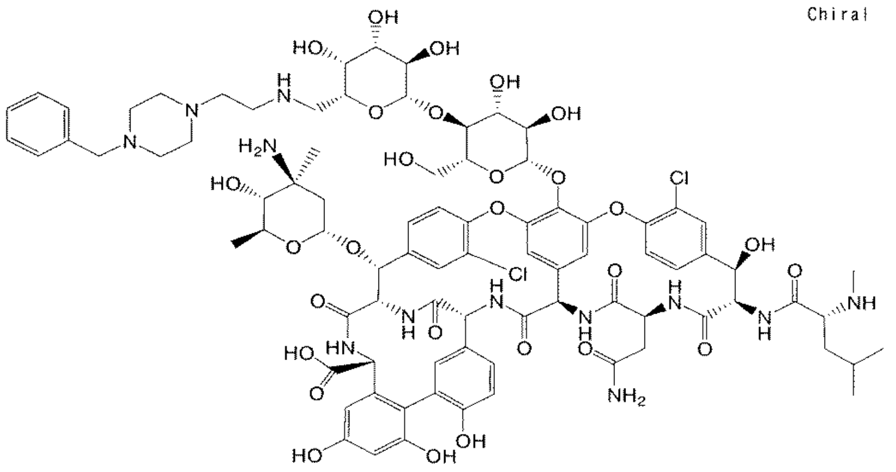
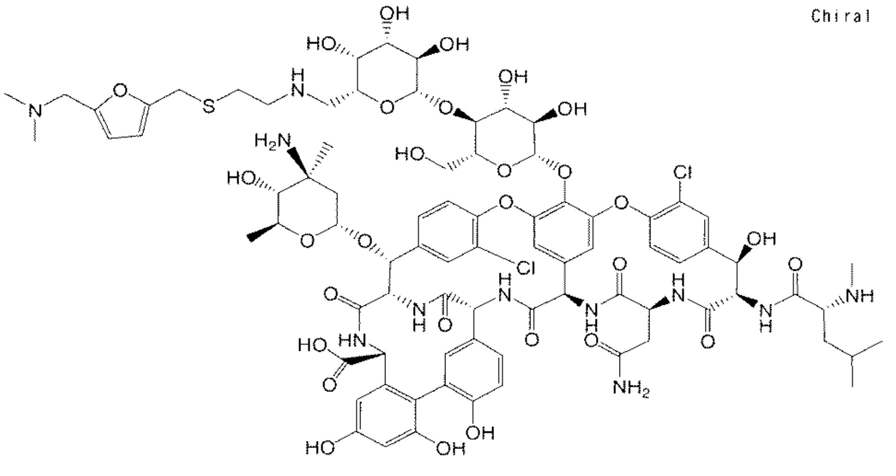
【０１１６】

【表２８】

実施例	構造	質量分析	元素分析
52		M= $C^{+}+Cl^{-}$ $[C]^{+}$ =2048	計算値. for $C_{92}H_{111}Cl_2F_3N_{15}O_{31}$ ・ Cl^{-} ・ $15.3H_2O$ ・ 5.2HCl C: 43.90%, H: 5.92%, N: 8.35%, Cl: 10.14%, F: 2.26% 実測値: C: 43.88%, H: 5.86%, N:8.42%, Cl: 10.11%, F: 2.16%
53		$[M+1]^{+}$ =2051	計算値. for $C_{91}H_{107}Cl_2F_3N_{14}O_{33}$ ・ $16.0H_2O$ ・ 4.0HCl C: 43.95%, H: 5.80%, N: 7.89%, Cl: 8.55%, F: 2.29% 実測値: C: 43.79%, H: 5.49%, N:8.52%, Cl: 8.61%, F: 2.10%
54		$[M+1]^{+}$ =2071	計算値. for $C_{89}H_{103}Cl_2F_3N_{14}O_{34}S$ ・ $17.8H_2O$ ・ 2.8HCl C: 42.83%, H: 5.71%, N: 7.86%, Cl: 6.82%, F: 2.28%, S: 1.28% 実測値: C: 42.77%, H: 5.59%, N:8.45%, Cl: 6.75%, F: 2.24%, S: 1.23%

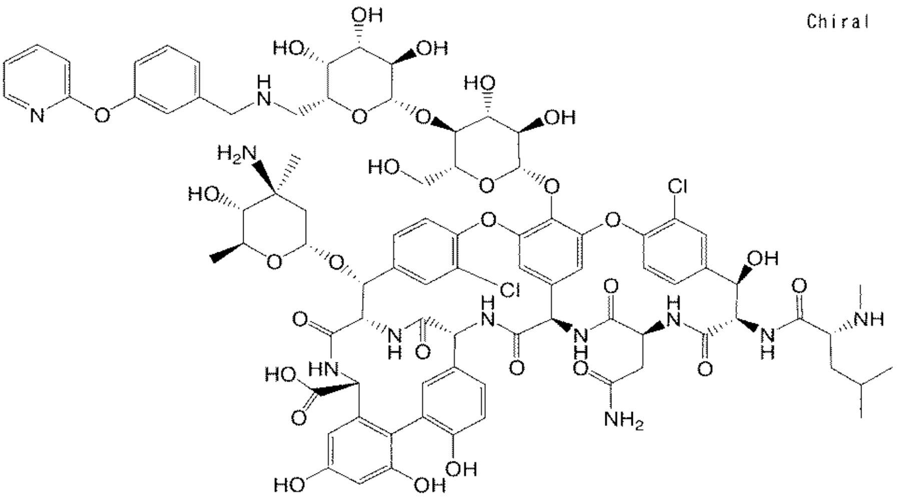
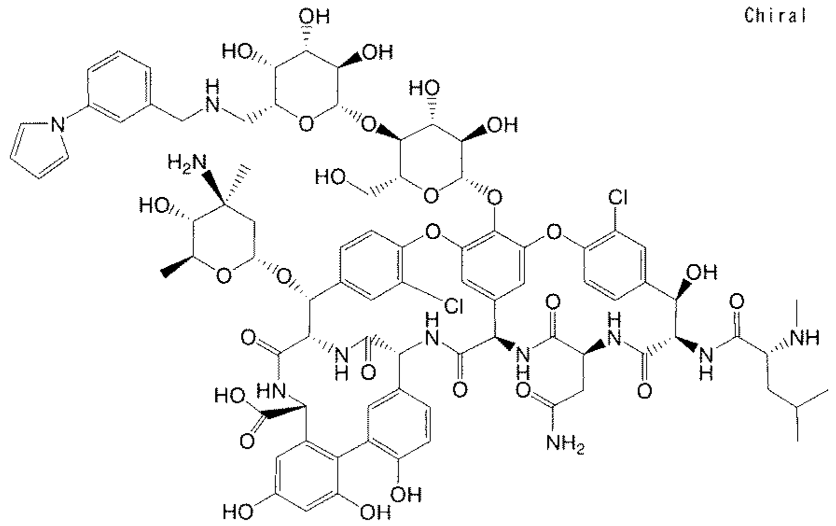
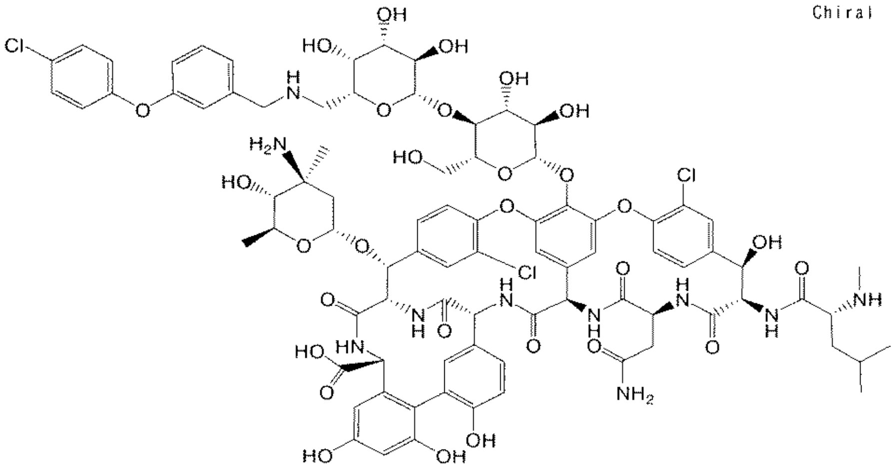
【０１１７】

【表２９】

実施例	構造	質量分析	元素分析
55		$[M+1]^+$ =1783	計算値. for $C_{80}H_{91}Cl_2F_3N_{10}O_{29}$・16.0$H_2O$・2.9HCl C: 44.11%, H: 5.83%, N: 6.43%, Cl: 7.97%, F: 2.62% 実測値: C: 44.08%, H: 5.66%, N:6.51%, Cl: 7.93%, F: 2.70%
56		$[M+1]^+$ =1811	計算値. for $C_{85}H_{104}Cl_2N_{12}O_{28}$・17.8$H_2O$・4.5HCl C: 44.44%, H: 6.32%, N: 7.32%, Cl: 10.03%, 実測値: C: 44.43%, H: 6.23%, N:7.43%, Cl: 9.98%
57		$[M+1]^+$ =1806	計算値. for $C_{82}H_{101}Cl_2N_{11}O_{29}S$・15.0$H_2O$・4.3HCl C: 44.07%, H: 6.10%, N: 6.89%, Cl: 9.99%, S: 1.43% 実測値: C: 44.09%, H: 6.00%, N:6.99%, Cl: 9.96%, S: 1.32%

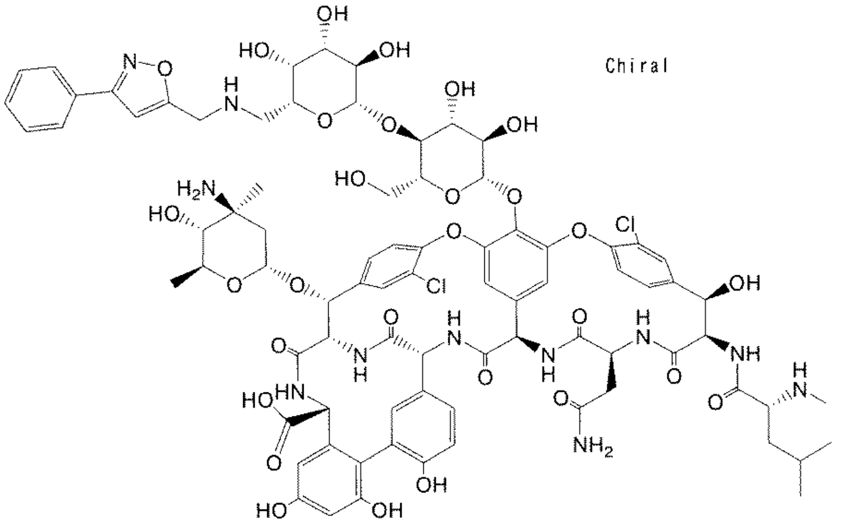
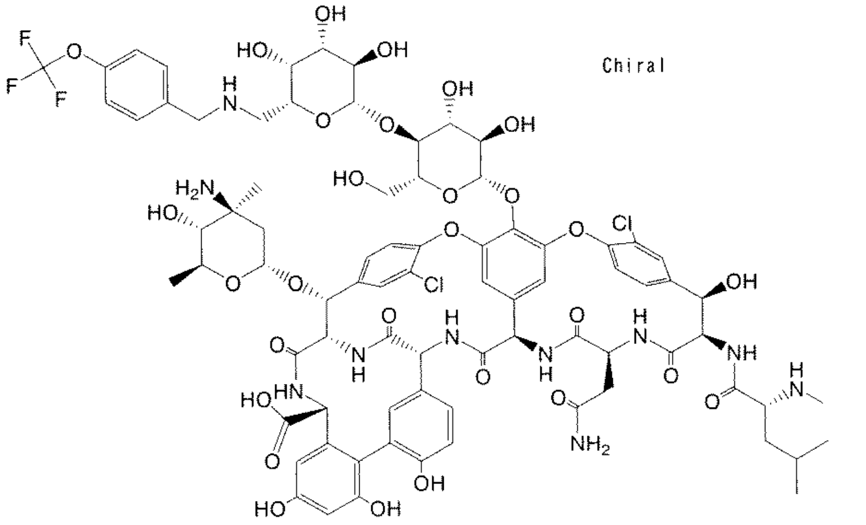
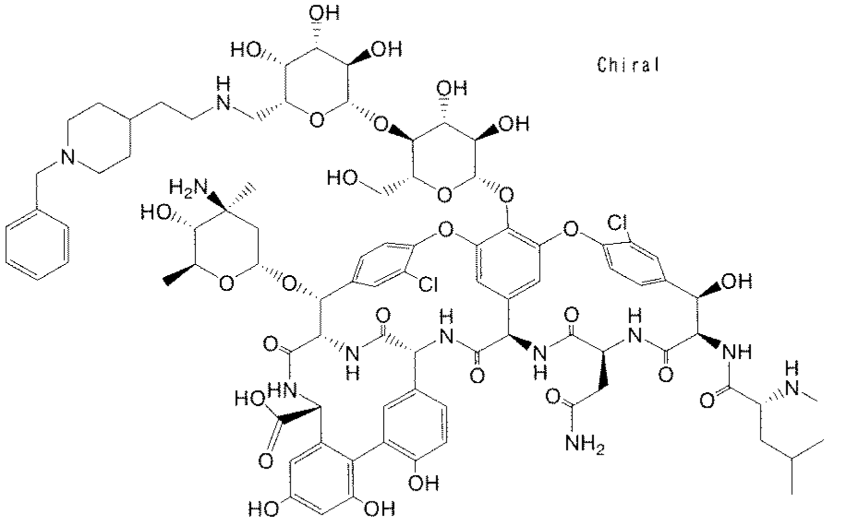
【０１１８】

【表３０】

実施例	構造	質量分析	元素分析
58		$[M+1]^+$ =1792	計算値. for $C_{84}H_{95}Cl_2N_{11}O_{29}\cdot 14.1H_2O\cdot 3.3HCl$ C: 46.54%, H: 5.88%, N: 7.11%, Cl: 8.67% 実測値: C: 46.49%, H: 5.78%, N:7.23%, Cl: 8.65%
59		$[M+1]^+$ =1764	計算値. for $C_{83}H_{95}Cl_2N_{11}O_{28}\cdot 15.1H_2O\cdot 3.4HCl$ C: 46.12%, H: 6.00%, N: 7.13%, Cl: 8.86% 実測値: C: 46.13%, H: 6.00%, N:7.28%, Cl: 8.86%
60		$[M+1]^+$ =1825	計算値. for $C_{85}H_{95}Cl_3N_{10}O_{29}\cdot 14.0H_2O\cdot 3.4HCl$ C: 46.34%, H: 5.78%, N: 6.36%, Cl: 10.30% 実測値: C: 46.35%, H: 5.67%, N:6.45%, Cl: 10.29%

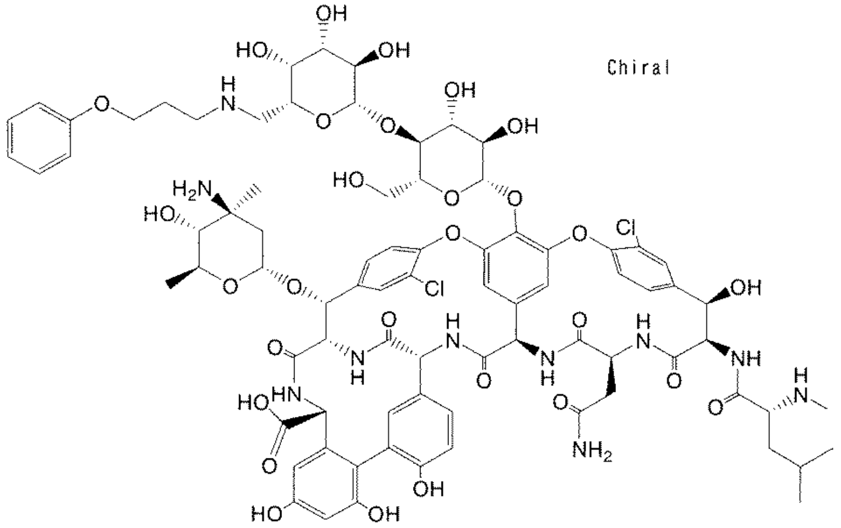
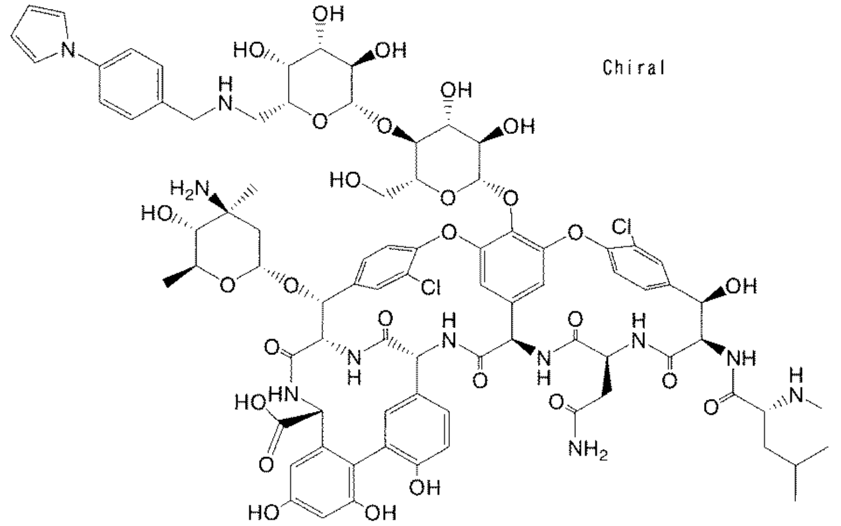
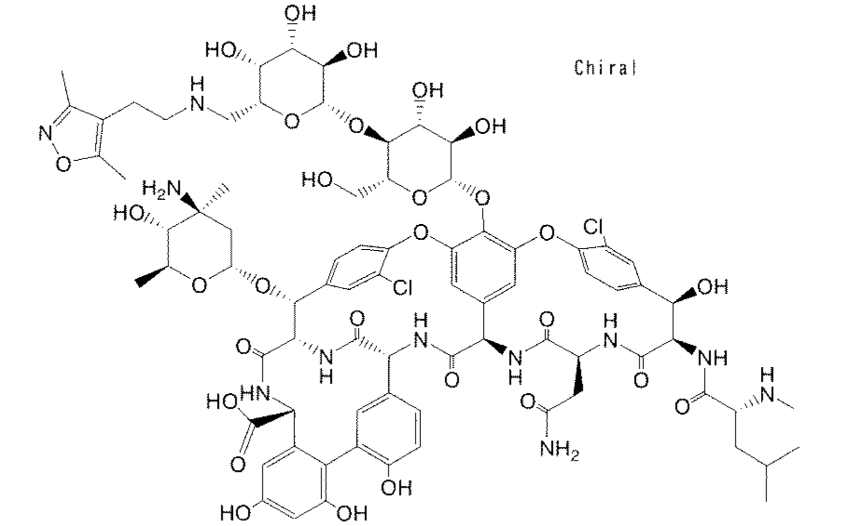
【０１１９】

【表３１】

実施例	構造	質量分析	元素分析
61		$[M+1]^+$ =1766	計算値. for $C_{82}H_{93}Cl_2N_{11}O_{29}$・3.2HCl・10.9$H_2O$ C: 47.34%, H: 5.72%. N: 7.41%, Cl: 8.86% 実測値: C: 47.32%. H: 5.62%. N: 7.60%, Cl: 8.81%
62		$[M+1]^+$ =1783	計算値. for $C_{80}H_{91}Cl_2F_3N_{10}O_{29}$・3.1HCl・10.6$H_2O$ C: 46.01%. H: 5.56%. N: 6.71%. Cl: 8.66%, F: 2.73% 実測値: C: 45.94%, H: 5.44%. N: 6.87%. Cl: 8.60%. F: 3.35%
63		$[M+1]^+$ =1810	計算値. for $C_{86}H_{105}Cl_2N_{11}O_{28}$・3.8HCl・12.6$H_2O$ C: 47.44%. H: 6.20%. N: 7.08%, Cl: 9.44% 実測値: C: 47.39%. H: 6.03%. N: 7.21%. Cl: 9.34%

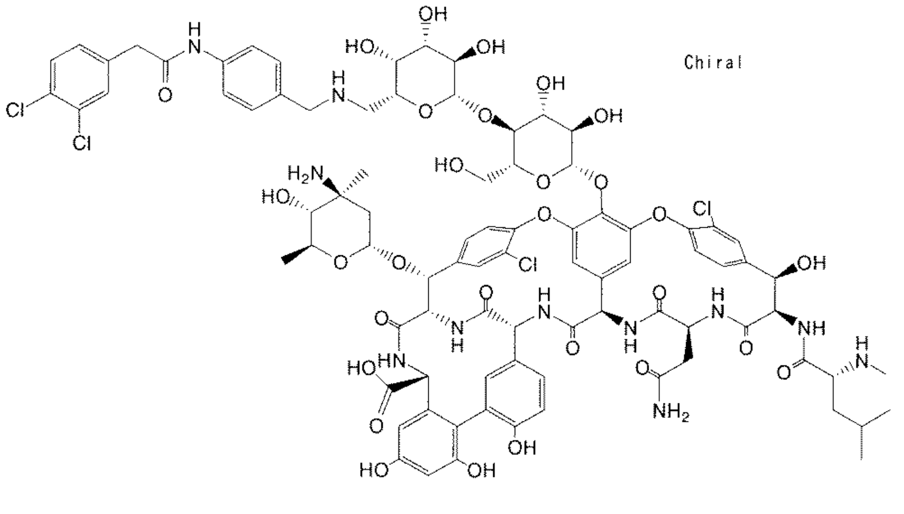
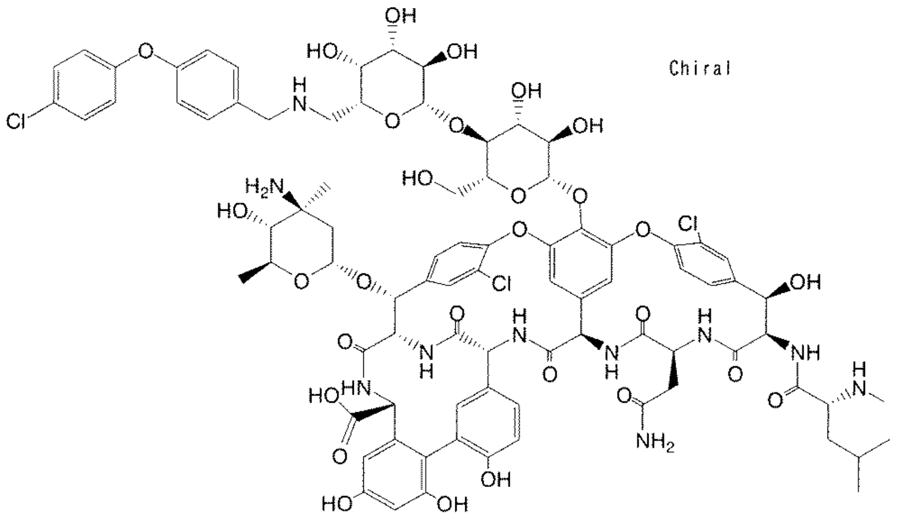
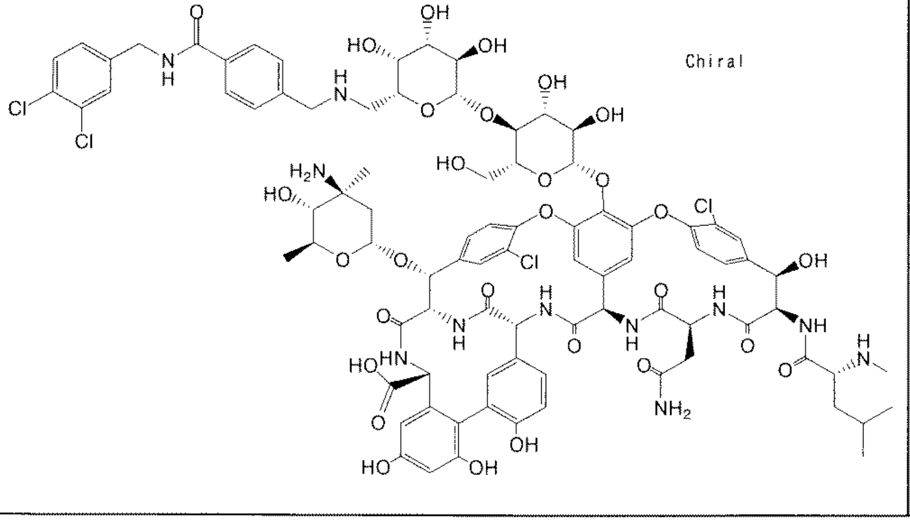
【０１２０】

【表３２】

実施例	構造	質量分析	元素分析
64		$[M+1]^+$ =1743	計算値. for $C_{81}H_{96}Cl_2N_{10}O_{29}$・$2.8HCl$・$10.5H_2O$ C: 47.79%, H: 5.93%, N: 6.88%, Cl: 8.36% 実測値: C: 47.82%, H: 5.83%, N: 6.74%, Cl: 8.30%
65		$[M+1]^+$ =1764	計算値. for $C_{83}H_{95}Cl_2N_{11}O_{28}$・$3.1HCl$・$11.2H_2O$ C: 47.92%, H: 5.84%, N: 7.41%, Cl: 8.69% 実測値: C: 47.94%, H: 5.85%, N: 7.64%, Cl: 8.66%
66		$[M+1]^+$ =1732	計算値. for $C_{79}H_{95}Cl_2N_{11}O_{29}$・$2.6HCl$・$11.8H_2O$ C: 46.49%, H: 5.99%, N: 7.55%, Cl: 7.99% 実測値: C: 46.48%, H: 5.93%, N: 7.60%, Cl: 7.99%

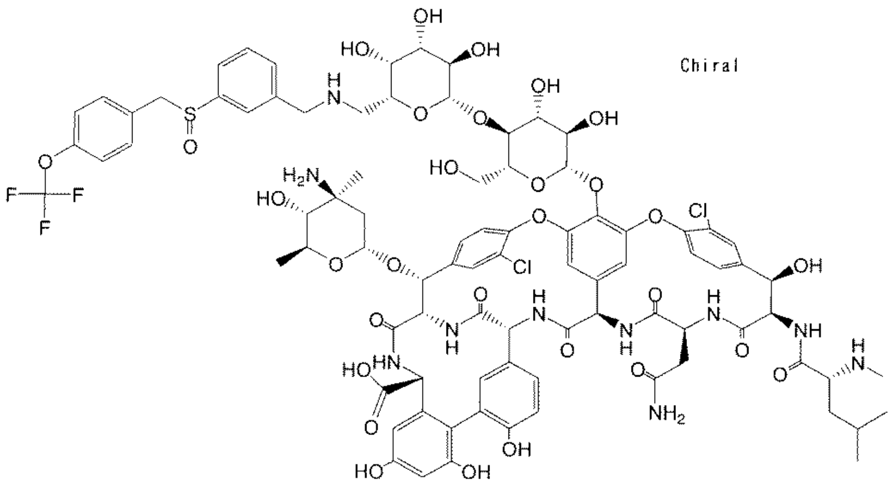
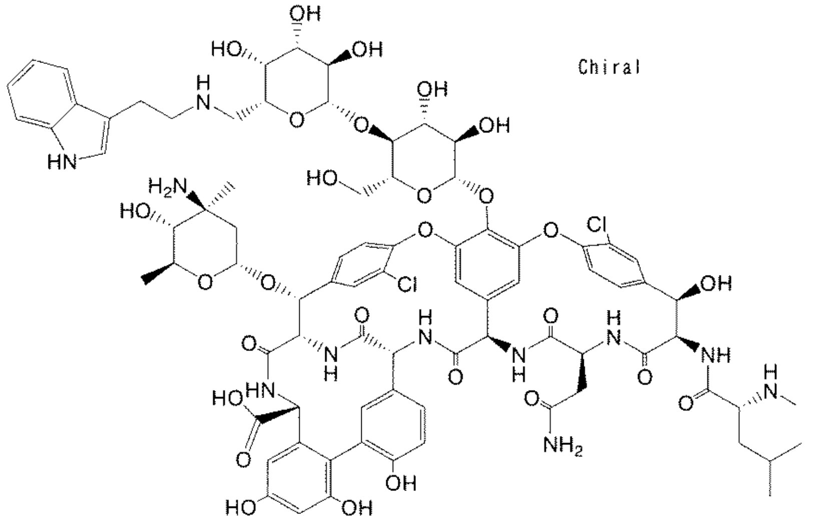
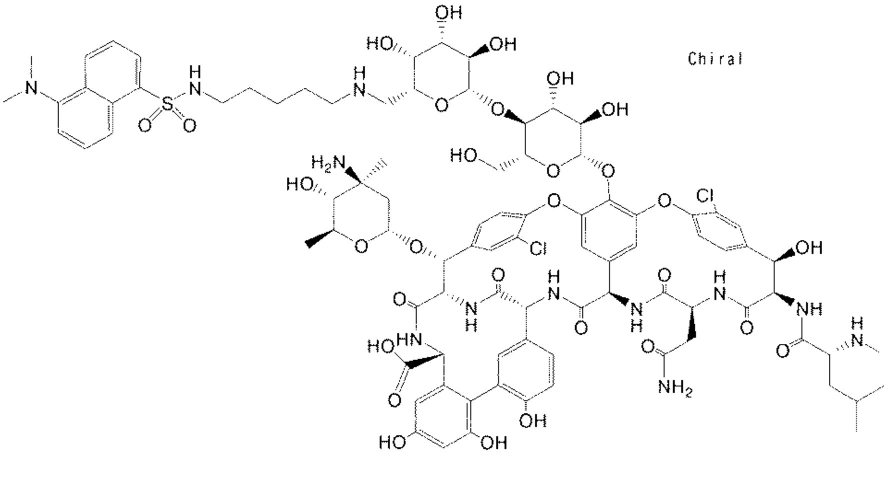
【０１２１】

【表３３】

実施例	構造	質量分析	元素分析
67		[M+1]+ =1900	計算値. for C87H97Cl4N11029・ 2.8HCl・ 12.0H20 C: 47.05%, H: 5.62%, N: 6.94%, Cl: 10.86% 実測値: C: 47.03%, H: 5.57%, N: 7.22%, Cl: 10.79%
68		[M+1]+ =1825	計算値. for C85H95Cl3N10029・ 2.7HCl・ 12.3H20 C: 47.55%, H: 5.74%, N: 6.52%, Cl: 9.41% 実測値: C: 47.51%, H: 5.65%, N: 6.59%, Cl: 9.44%
69		[M+1]+ =1900	計算値. for C87H97Cl4N11029・ 3.1HCl・ 11.7H20 C: 46.93%, H: 5.59%, N: 6.92%, Cl: 11.31% 実測値: C: 46.91%, H: 5.51%, N: 6.99%, Cl: 11.28%

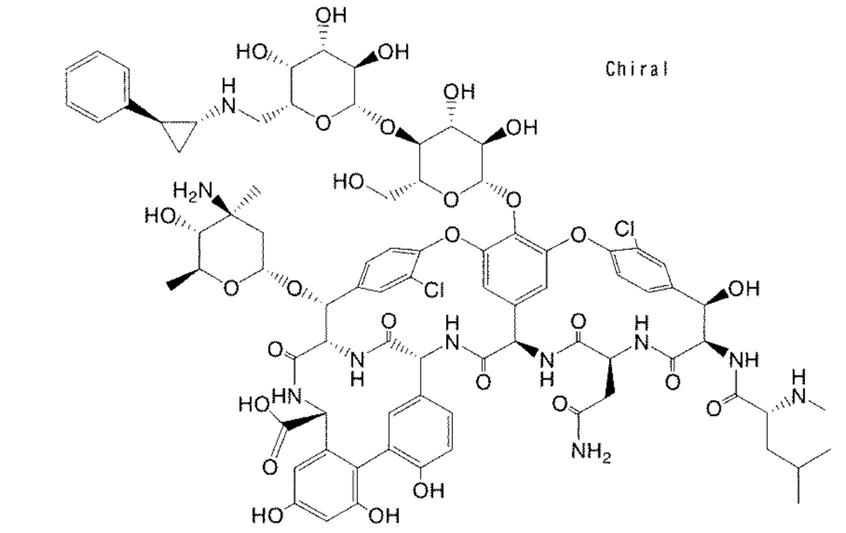
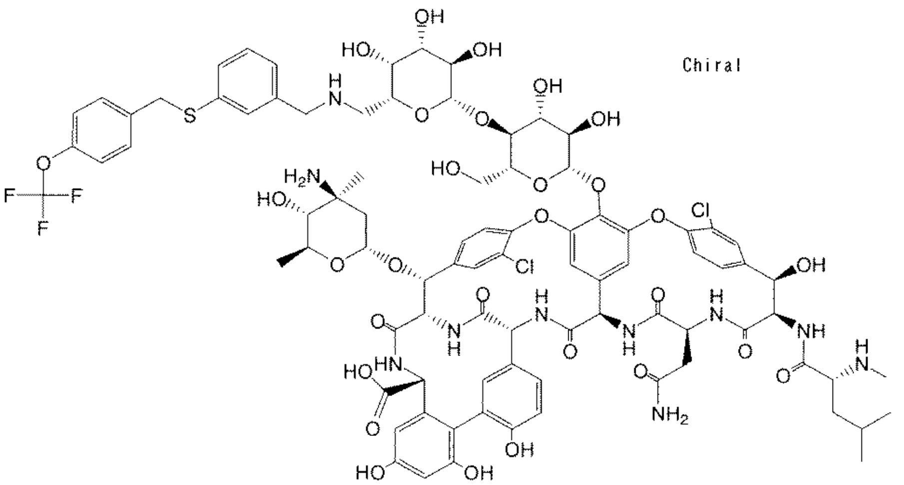
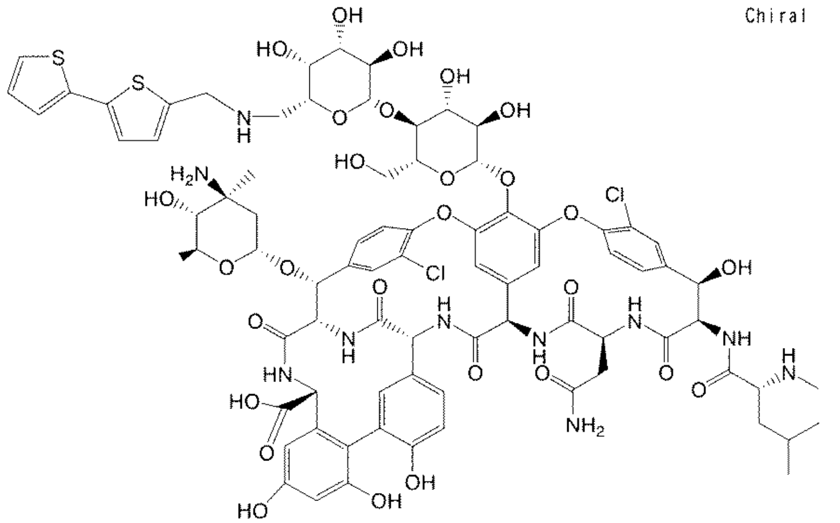
【０１２２】

【表３４】

実施例	構造	質量分析	元素分析
70		[M+1]+ =1921	計算値. for C87H97Cl2F3N10O30S・3.1HCl・12.2H2O C: 46.33%, H: 5.56%, N: 6.21%, Cl: 8.02%, F: 2.53%, S:1.42% 実測値: C: 46.34%, H: 5.47%, N: 6.29%, Cl: 7.96%, F: 2.39%, S:1.38%
71		[M+1]+ =1752	計算値. for C82H95Cl2N11O28・3.2HCl・11.2H2O C: 47.53%, H: 5.87%, N: 7.44%, Cl: 8.90% 実測値: C: 47.50%, H: 5.95%, N: 7.56%, Cl: 8.84%
72		[M+1]+ =1927	計算値. for C89H108Cl2N12O30S・4.4HCl・11.2H2O C: 46.66%, H: 5.93%, N: 7.34%, Cl: 9.90%, S:1.40% 実測値: C: 46.61%, H: 6.00%, N: 7.59%, Cl: 9.98%, S:2.07%

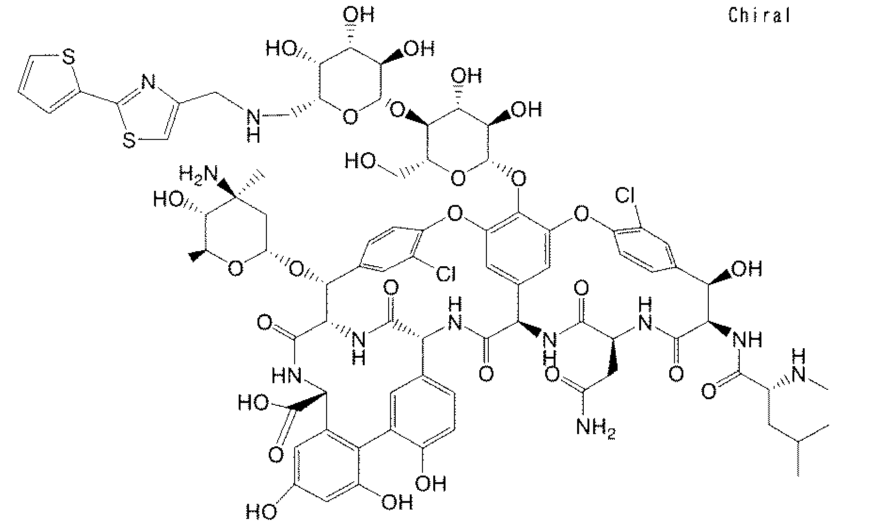
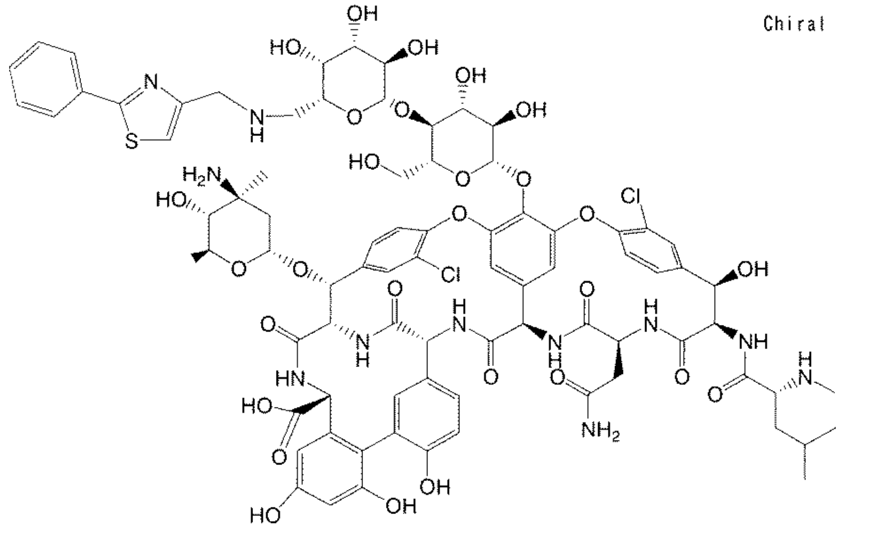
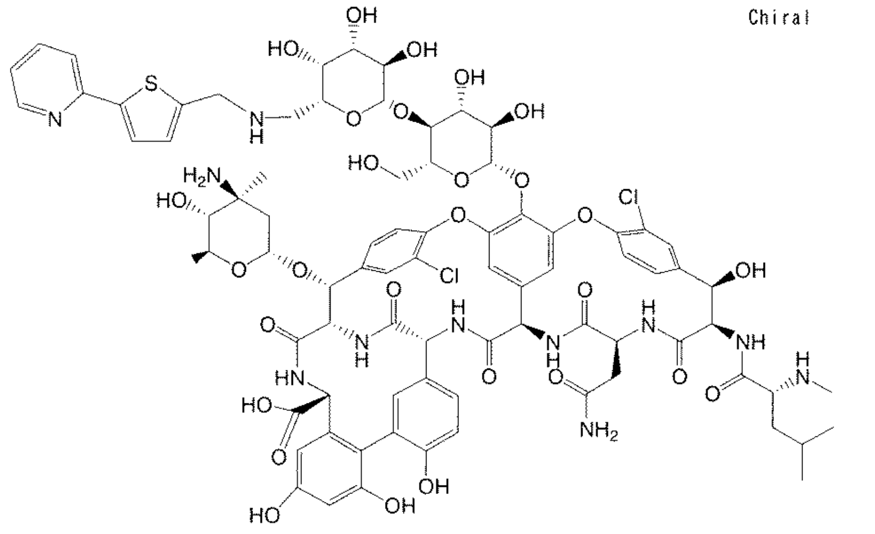
【０１２３】

【表３５】

実施例	構造	質量分析	元素分析
73		$[M+1]^+$ =1725	計算値. for $C_{81}H_{94}Cl_2N_{10}O_{28}$・3.1HCl・12.8$H_2O$ C: 46.99%, H: 5.97%, N: 6.77%, Cl: 8.73% 実測値: C: 46.97%, H: 5.90%, N: 6.88%, Cl: 8.79%
74		$[M+1]^+$ =1905	計算値. for $C_{87}H_{97}Cl_2F_3N_{10}O_{29}$・3.1HCl・11.3$H_2O$ C: 47.00%, H: 5.56%, N: 6.30%, Cl: 8.13%, F:2.56%, S:1.44% 実測値: C: 47.05%, H: 5.49%, N: 6.33%, Cl: 8.06%, F:2.46%, S:1.37%
75		$[M+1]^+$ =1787	計算値. for $C_{81}H_{92}Cl_2N_{10}O_{28}S_2$・12.8$H_2O$・2.6HCl C: 46.02%, H: 5.73%, N: 6.63%, Cl: 7.71%, S: 3.03% 実測値: C: 46.02%, H: 5.58%, N: 6.76%, Cl: 7.71%, S: 2.94%

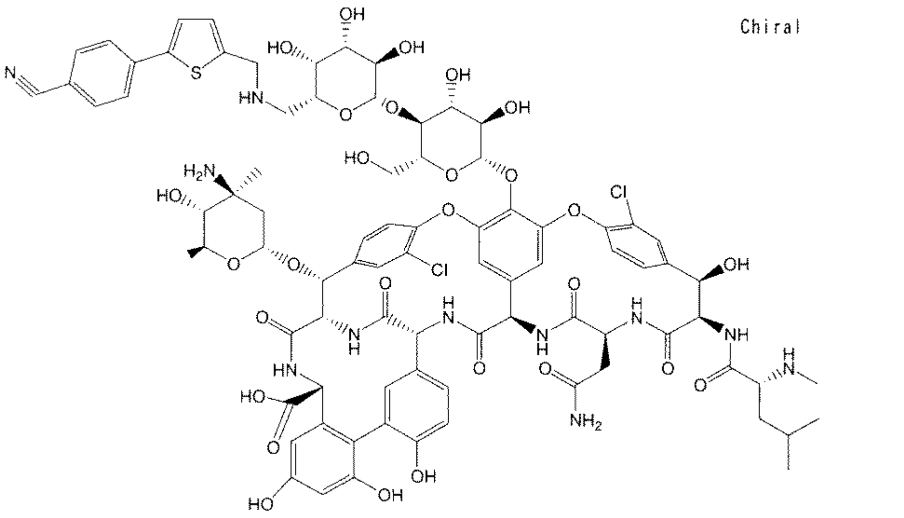
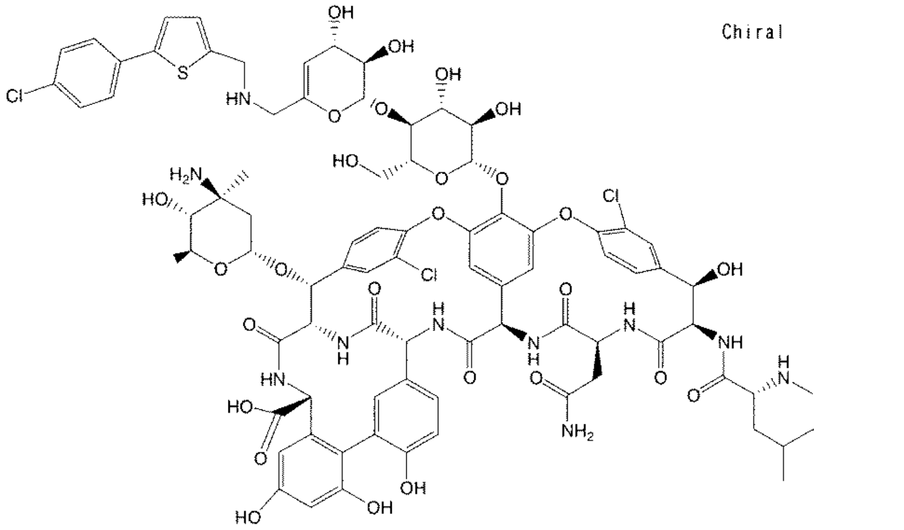
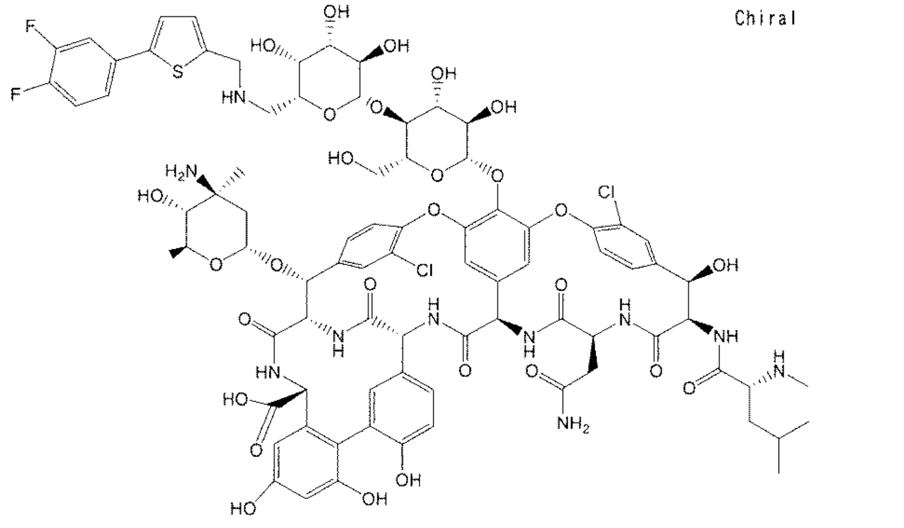
【０１２４】

【表３６】

実施例	構造	質量分析	元素分析
76		$[M+1]^+$ =1788	計算値. for $C_{80}H_{91}Cl_2N_{10}O_{28}S_2 \cdot 12.1H_2O \cdot 3.1HCl$ C: 45.31%, H: 5.62%, N: 7.27%, Cl: 8.53%, S: 3.02% 実測値: C: 45.27%, H: 5.35%, N: 7.39%, Cl: 8.47%, S: 3.16%
77		$[M+1]^+$ =1782	計算値. for $C_{82}H_{93}Cl_2N_{10}O_{28}S \cdot 12.9H_2O \cdot 2.8HCl$ C: 46.50%, H: 5.79%, N: 7.27%, Cl: 8.03%, S: 1.51% 実測値: C: 46.48%, H: 5.70%, N: 7.40%, Cl: 8.03%, S: 1.48%
78		$[M+1]^+$ =1782	計算値. for $C_{82}H_{93}Cl_2N_{10}O_{28}S \cdot 14.3H_2O \cdot 3.5HCl$ C: 45.41%, H: 5.81%, N: 7.10%, Cl: 8.99%, S: 1.48% 実測値: C: 45.33%, H: 5.60%, N: 7.19%, Cl: 9.01%, S: 1.43%

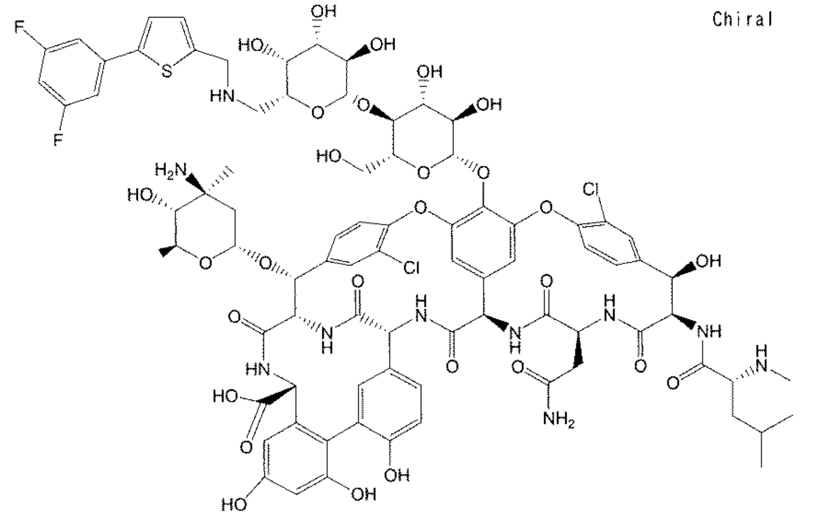
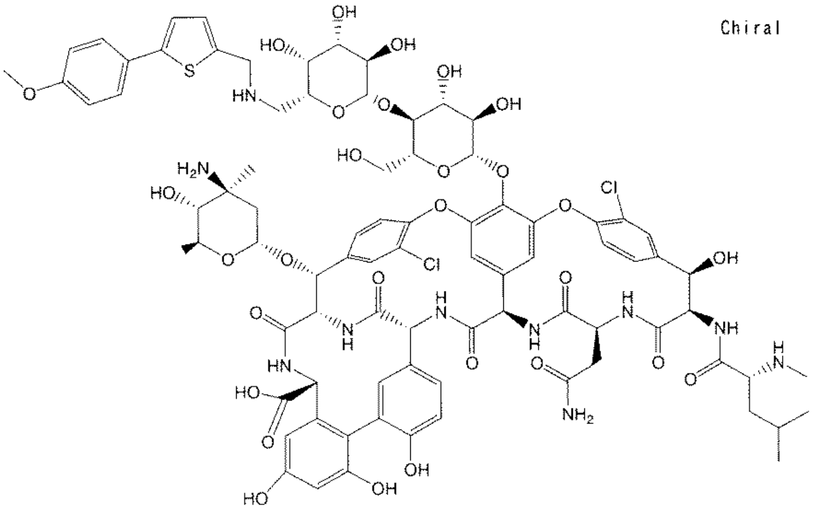
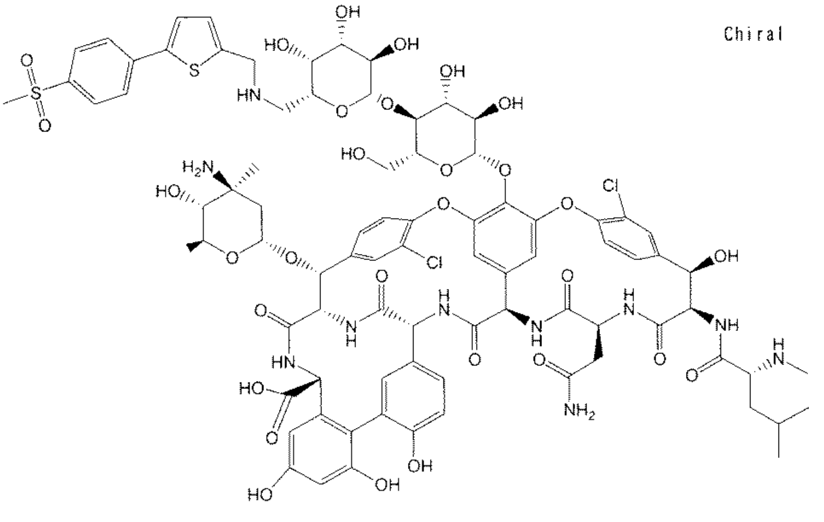
【０１２５】

【表３７】

実施例	構造	質量分析	元素分析
79		$[M+1]^+$ =1806	計算値. for $C_{84}H_{93}Cl_2N_{11}O_{28}S\cdot(H_2O)_{12.4}\cdot(HCl)_{2.3}$ C: 47.70%, H: 5.72%, N: 7.29%, Cl:7.21%, S: 1.52% 実測値: C: 47.71%, H: 5.59%, N: 7.35%, Cl: 7.23%, S: 1.37%
80		$[M+1]^+$ =1797	計算値. for $C_{83}H_{91}Cl_3N_{10}O_{27}S\cdot(H_2O)_{10}\cdot(HCl)_{3.2}$ C: 47.56%, H: 5.49%, N: 6.68%, Cl: 10.49%, S: 1.53% 実測値: C: 47.55%, H: 5.40%, N: 6.81%, Cl: 10.51%, S: 1.39%
81		$[M+1]^+$ =1817	計算値. for $C_{83}H_{92}Cl_2F_2N_{10}O_{28}S\cdot(H_2O)_{12}\cdot(HCl)_{3.2}$ C: 46.33%, H: 5.58%, N: 6.51%, Cl: 8.57%, F: 1.77%, S: 1.49% 実測値: C: 46.30%, H: 5.43%, N: 6.62%, Cl: 8.50%, F: 1.74%, S: 1.42%

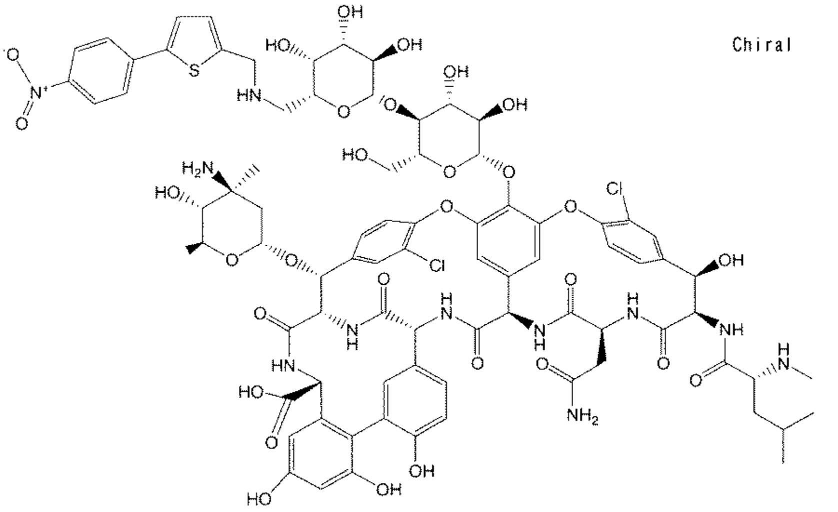
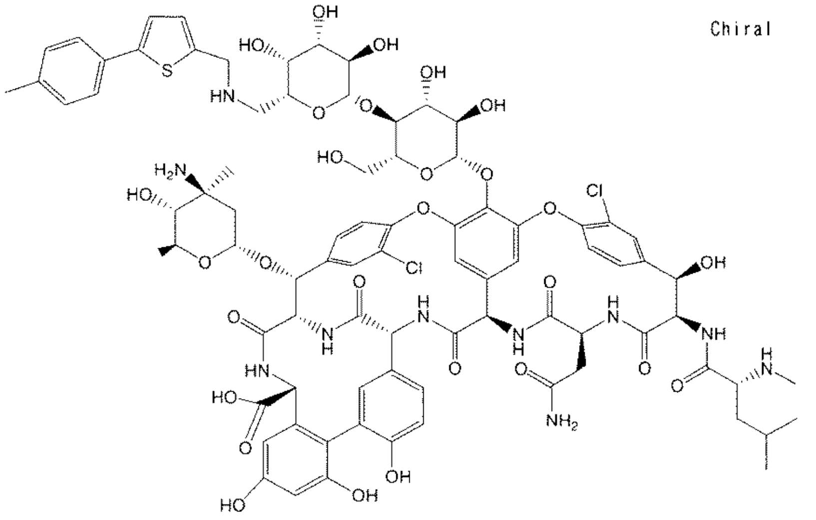
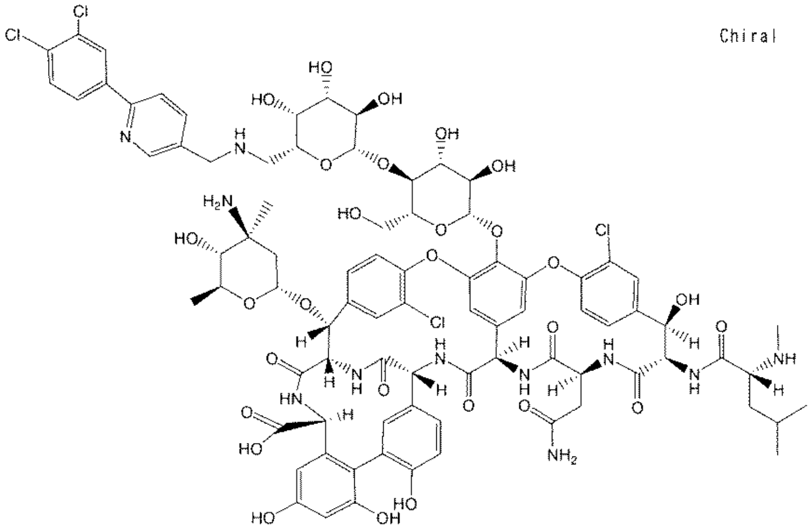
【０１２６】

【表３８】

実施例	構造	質量分析	元素分析
82		[M+1]+ =1817	計算値. for C83H92Cl2F2N10028S・(H2O)9.9・(HCl)3.3 C: 47.08%, H: 5.48%, N: 6.62%, Cl: 8.87%, F: 1.79%, S: 1.51% 実測値: C:47.12%, H: 5.49%, N: 6.85%, Cl: 8.82%, F: 1.79%, S: 1.42%
83		[M+1]+ =1811	計算値. for C84H96Cl2N10029S・(H2O)11.2・(HCl)3.0 C: 47.50%, H: 5.76%, N: 6.60%, Cl: 8.35%, S: 1.51% 実測値: C: 47.49%, H: 5.67%, N: 6.61%, Cl: 8.35%, S: 1.44%
84		[M+1]+ =1859	計算値. for C84H96Cl2N10030S2・(H2O)12.4・(HCl)3.2 C: 45.84%, H: 5.68%, N: 6.36%, Cl: 8.38%, S: 2.91% 実測値: C: 45.82%, H: 5.57%, N: 6.53%, Cl: 8.40%, S: 2.70%

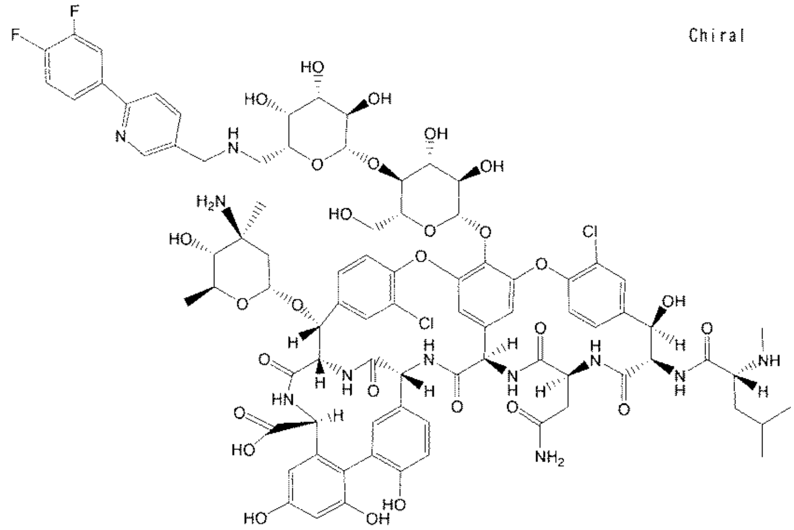
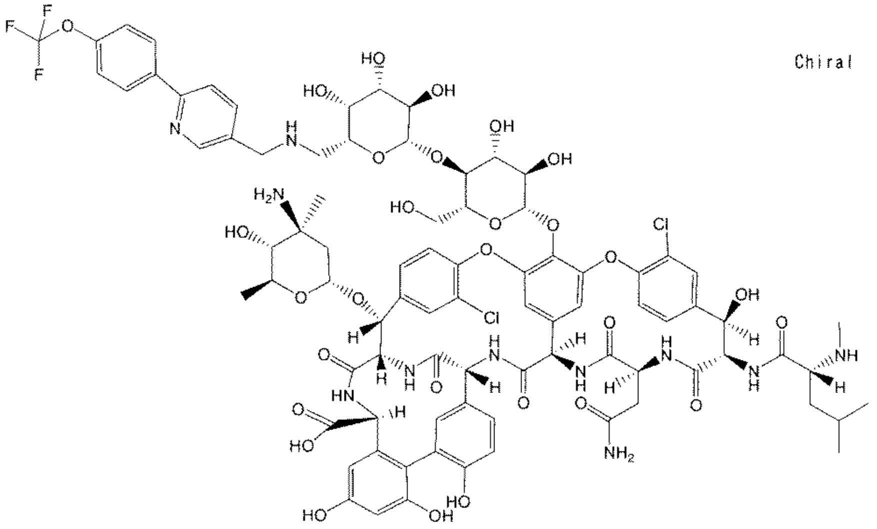
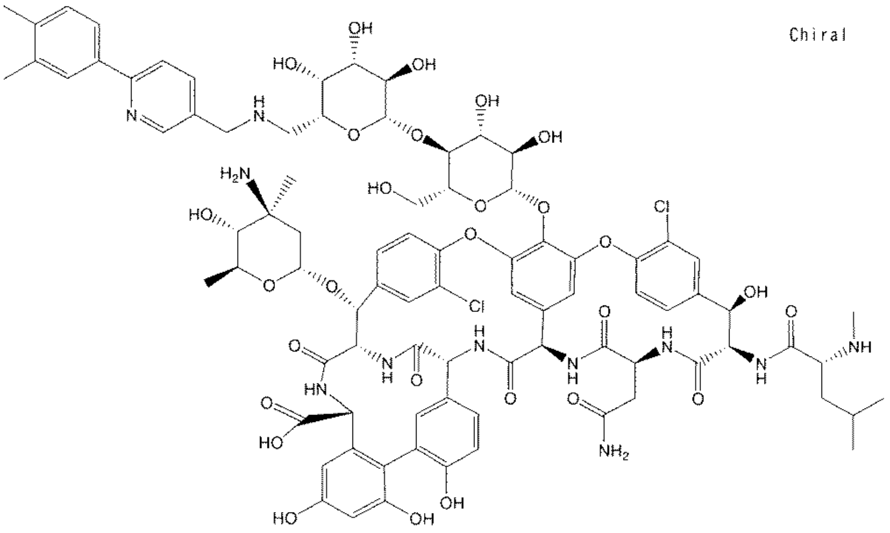
【０１２７】

【表３９】

実施例	構造	質量分析	元素分析
85		$[M+1]^+$ =1826	計算値. for $C_{83}H_{93}Cl_2N_{11}O_{30}S\cdot(H_2O)_{11.3}\cdot(HCl)_{2.4}$ C: 47.05%, H: 5.61%, N: 7.27%, Cl: 7.36%, S: 1.51% 実測値: C: 47.03%, H: 5.53%, N: 7.42%, Cl: 7.34%, S: 1.40%
86		$[M+1]^+$ =1795	計算値. for $C_{84}H_{96}Cl_2N_{10}O_{28}S\cdot(H_2O)_{12.4}\cdot(HCl)_{2.8}$ C: 47.54%, H: 5.87%, N: 6.60%, Cl: 8.02%, S: 1.51% 実測値: C: 47.51%, H: 5.62%, N: 6.65%, Cl: 7.98%, S: 1.42%
87		$[M+1]^+$ =1844	計算値. for $C_{84}H_{93}Cl_4N_{11}O_{28}\cdot(H_2O)_{17}\cdot(HCl)_{2.9}$ C: 44.67%, H: 5.80%, N: 6.82%, Cl: 10.83% 実測値: C: 44.69%, H: 5.87%, N: 6.89%, Cl: 10.82%

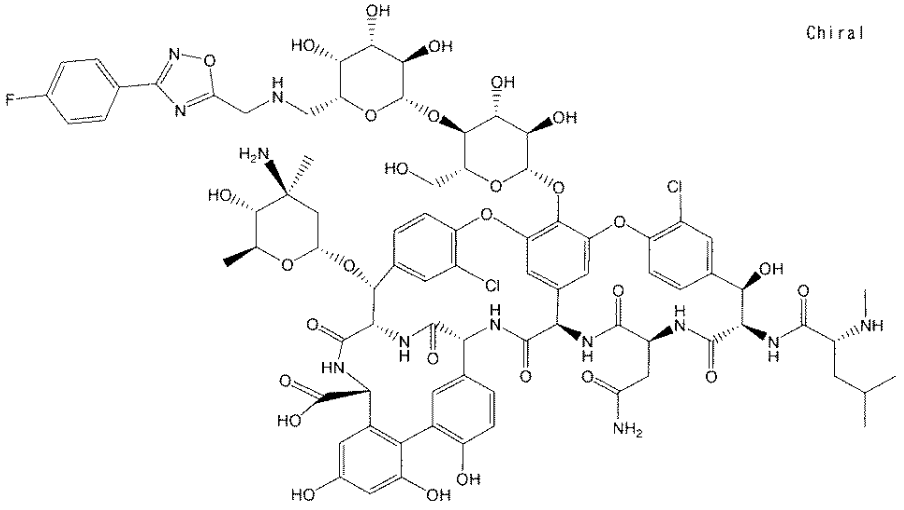
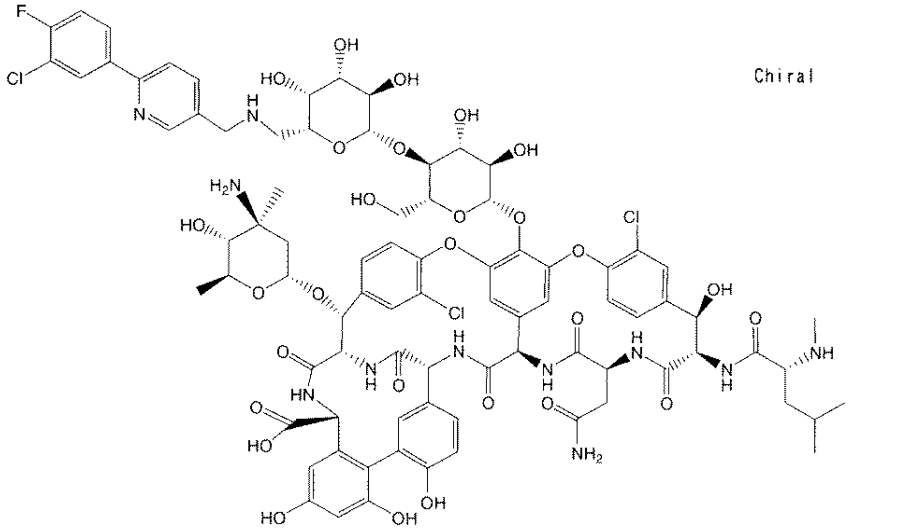
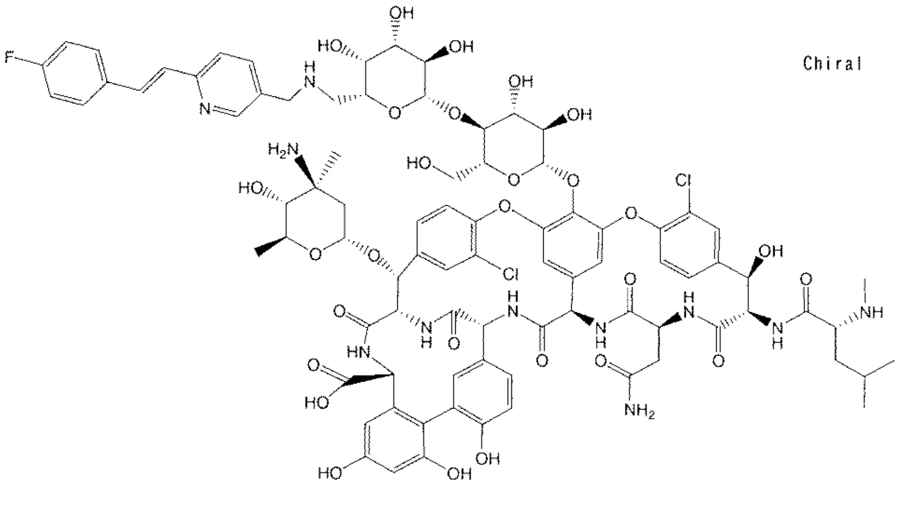
【０１２８】

【表４０】

実施例	構造	質量分析	元素分析
88		$[M+1]^+$ =1812	計算値．for $C_{84}H_{93}Cl_{2}F_{2}N_{11}O_{28}$·$(H_{2}O)_{16.5}$·$(HCl)_{2.6}$ C: 45.74%, H: 5.88%, N: 6.99%, Cl: 7.39%, F: 1.72% 実測値： C: 45.73%, H: 5.82%, N: 7.05%, Cl: 7.36%, F: 1.62%
89		$[M+1]^+$ =1860	計算値．for $C_{85}H_{94}Cl_{2}F_{3}N_{11}O_{29}$·$(H_{2}O)_{17.4}$·$(HCl)_{4}$ C: 43.99%, H: 5.77%, N: 6.64%, Cl: 9.17%, F: 2.46% 実測値： C: 43.96%, H: 5.69%, N: 6.80%, Cl: 9.16%, F: 2.38%
90		$[M+1]^+$ =1804	計算値．for $C_{86}H_{99}Cl_{2}N_{11}O_{28}$·$(H_{2}O)_{15.4}$·$(HCl)_{4.2}$ C: 46.19%, H: 6.04%, N: 6.89%, Cl: 9.83% 実測値： C: 46.20%, H: 5.83%, N: 6.98%, Cl: 9.76%

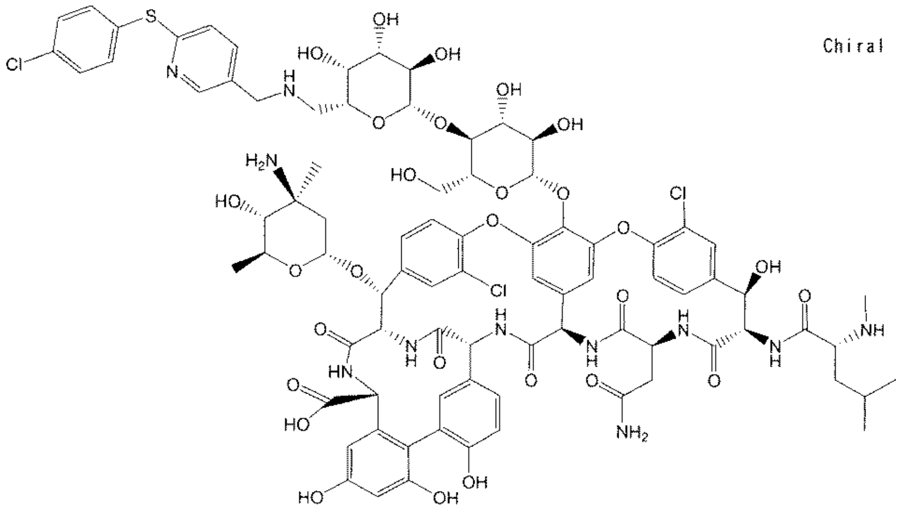
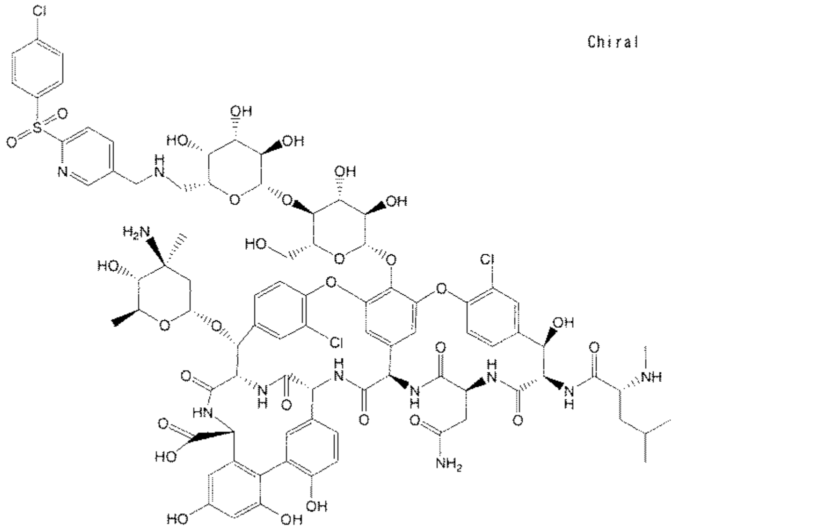
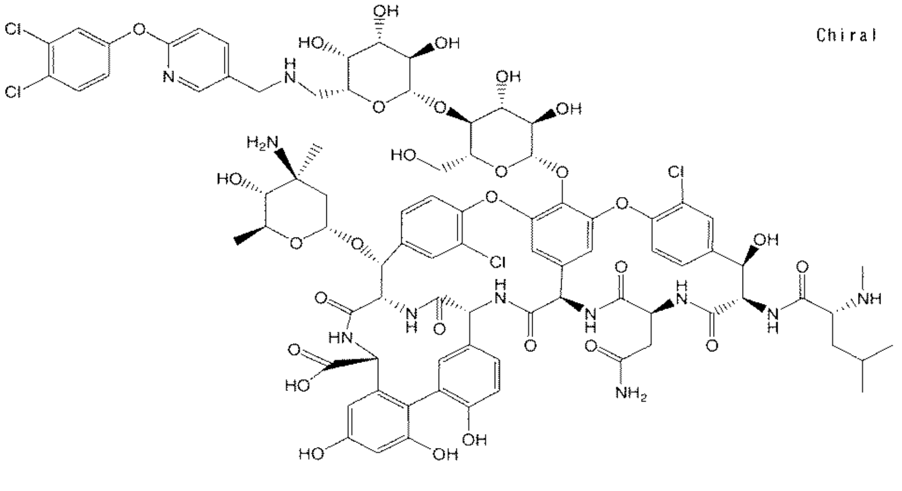
【０１２９】

【表４１】

実施例	構造	質量分析	元素分析
91		$[M+1]^+$ =1785	計算値．for $C_{81}H_{91}Cl_2FN_{12}O_{29}$·$(H_2O)_{15}$·$(HCl)_{2.6}$ C: 45.22%, H: 5.79%, N: 7.81%, Cl: 7.58%, F: 0.88% 実測値: C: 45.23%, H: 5.87%, N: 7.80%, Cl: 7.61%, F: 0.87%
92		$[M+1]^+$ =1828	計算値．for $C_{84}H_{93}Cl_3FN_{11}O_{28}$·$(H_2O)_{13.3}$·$(HCl)_3$ C: 46.30%, H: 5.67%, N: 7.07%, Cl: 9.76%, F: 0.87% 実測値: C: 46.27%, H: 5.63%, N: 7.21%, Cl: 9.69%, F: 0.77%
93		$[M+1]^+$ =1820	計算値．for $C_{86}H_{96}Cl_2FN_{11}O_{28}$·$(H_2O)_{14.6}$·$(HCl)_{2.7}$ C: 47.31%, H: 5.91%, N: 7.06%, Cl: 7.63%, F: 0.87% 実測値: C: 47.26%, H: 5.83%, N: 7.17%, Cl: 7.69%, F: 0.77%

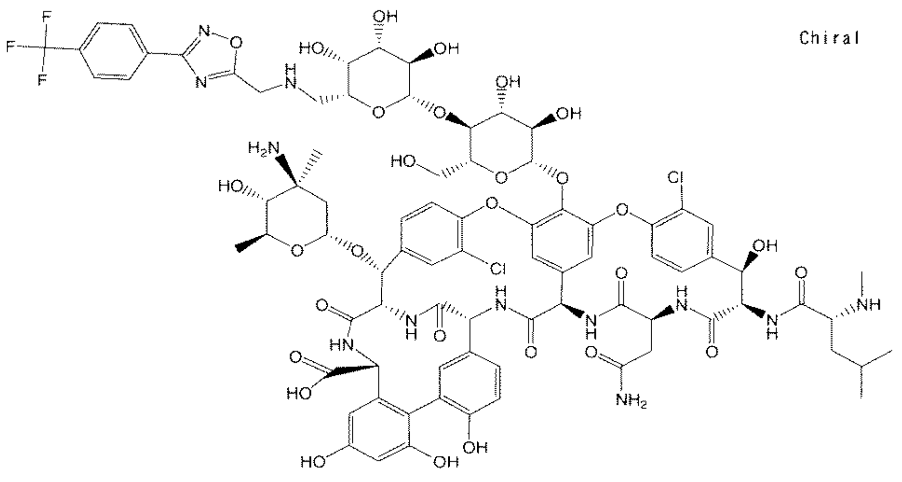
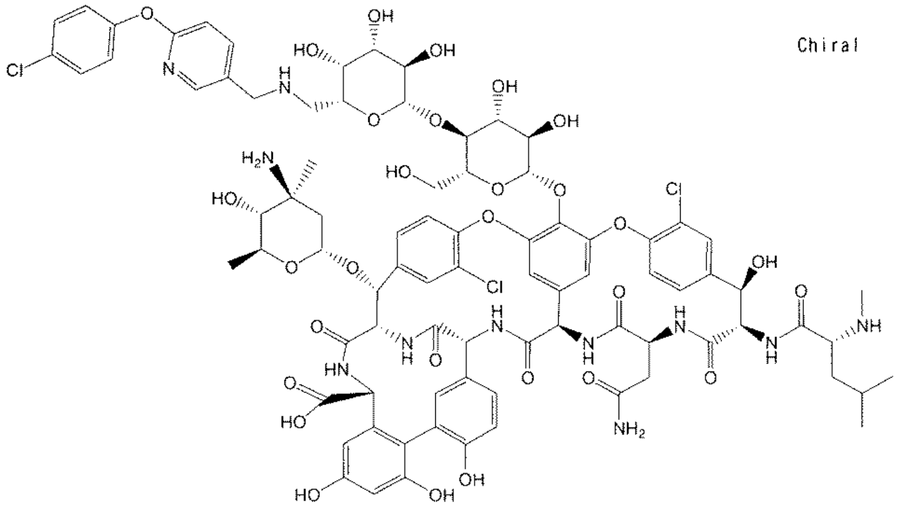
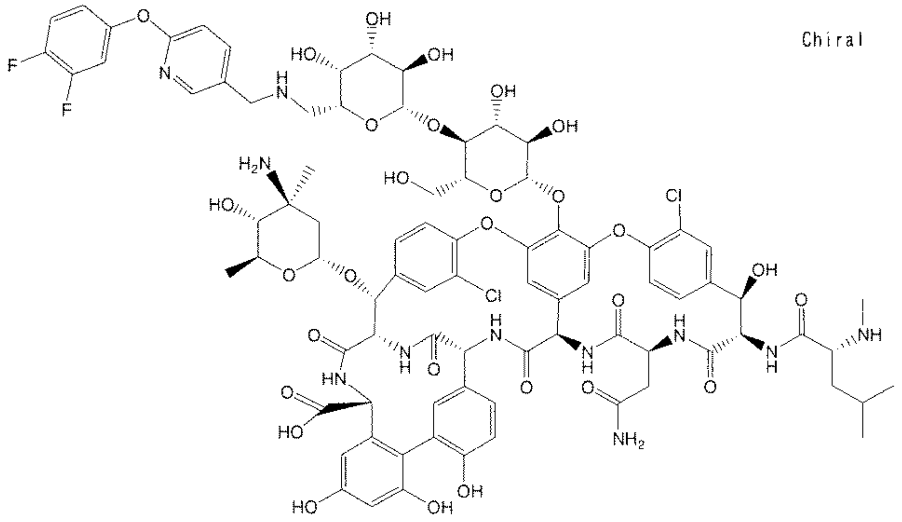
【０１３０】

【表４２】

実施例	構造	質量分析	元素分析
94		[M+1]$^{+}$ =1842	計算値. for C84H94Cl3N11O28S・(H2O)14.4・(HCl)2.6 C: 45.89%, H: 5.75%, N: 7.01%, Cl: 9.03%, S: 1.46% 実測値: C: 45.84%, H: 5.63%, N: 7.14%, Cl: 9.05%, S: 1.51%
95		[M+1]$^{+}$ =1874	計算値. for C84H94Cl3N11O30S・(H2O)14.5・(HCl)3.2 C: 44.76%, H: 5.64%, N: 6.84%, Cl: 9.75%, S: 1.42% 実測値: C: 44.69%, H: 5.51%, N: 6.97%, Cl: 9.69%, S: 1.43%
96		[M+1]$^{+}$ =1860	計算値. for C84H93Cl4N11O29・(H2O)13.5・(HCl)3 C: 45.55%, H: 5.60%, N: 6.96%, Cl: 11.20% 実測値: C: 45.53%, H:5.50%, N: 7.15%, Cl: 11.14%

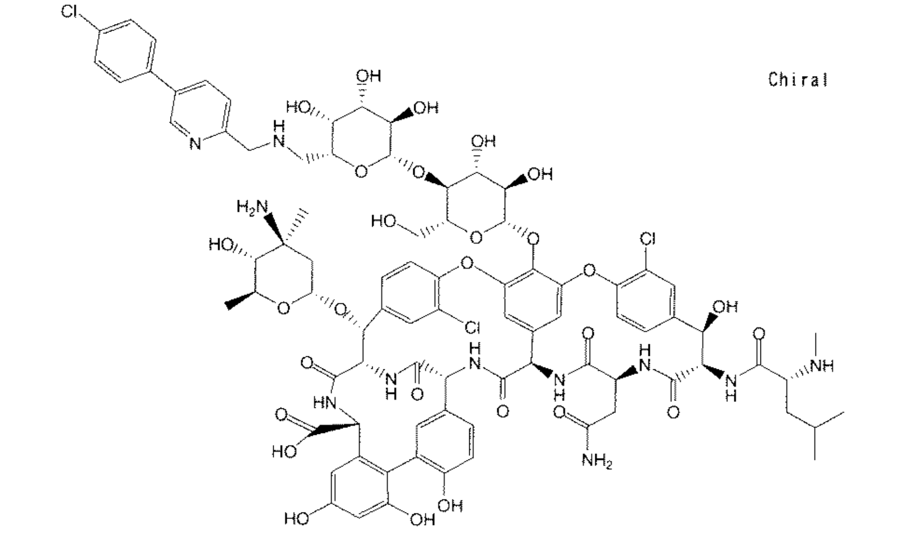
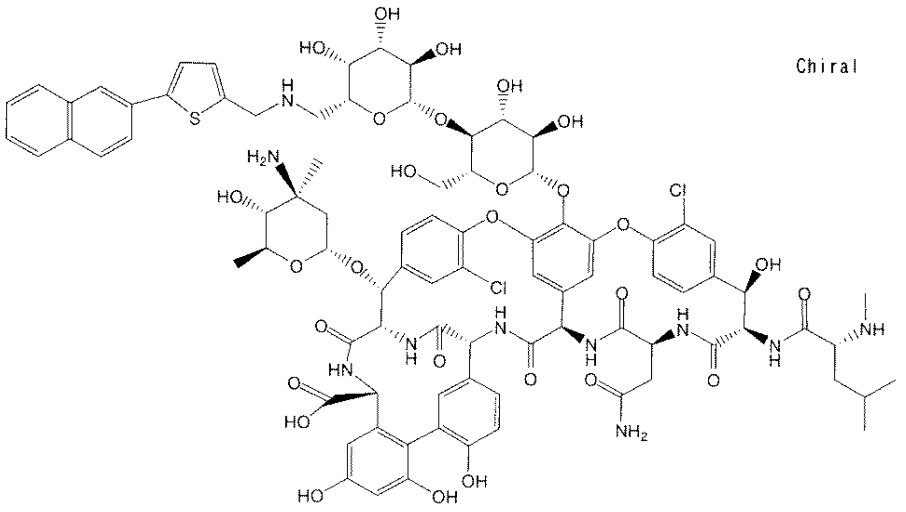
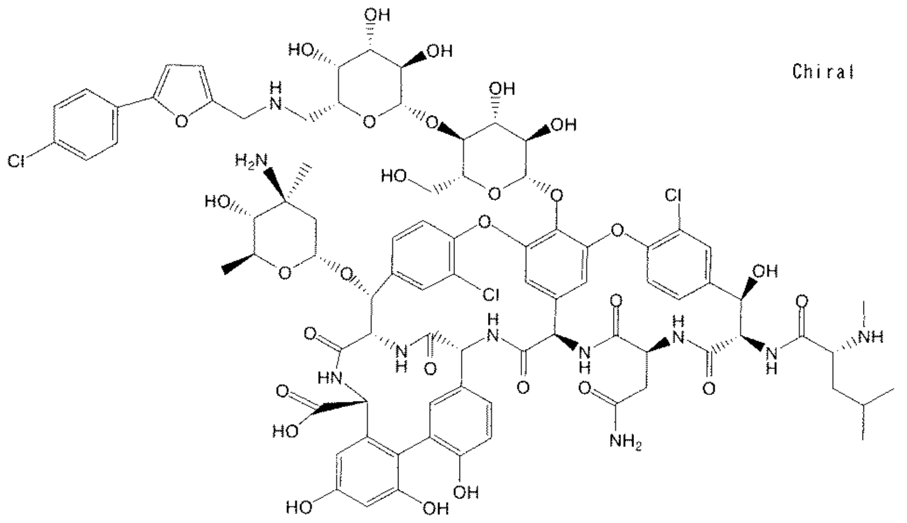
【０１３１】

【表４３】

実施例	構造	質量分析	元素分析
97		[M+1]$^+$ =1835	計算値. for C82H91Cl2F3 N12O29· (H2O)13.7· (HCl)2.9 C: 44.99%, H: 5.59%, N: 7.68%, Cl: 7.94%, F: 2.60% 実測値: C: 45.13%, H:5.69%, N: 7.71%, Cl: 7.99%, F: 2.30%
98		[M+1]$^+$ =1826	計算値. for C84H94Cl3N1 1O29· (H2O)14.3· (HCl)3.7 C: 45.43%, H: 5.73%, N: 6.94%, Cl: 10.70% 実測値: C: 45.34%, H: 5.68%, N: 7.15%, Cl: 10.75%
99		[M+1]$^+$ =1828	計算値. for C84H93Cl2F2 N11O29· (H2)13.5· (HCl)3.3 C: 46.00%, H: 5.67%, N: 7.03%, Cl: 8.57%, F: 1.73% 実測値: C: 45.98%, H: 5.62%, N: 7.13%, Cl: 8.59%, F: 1.49%

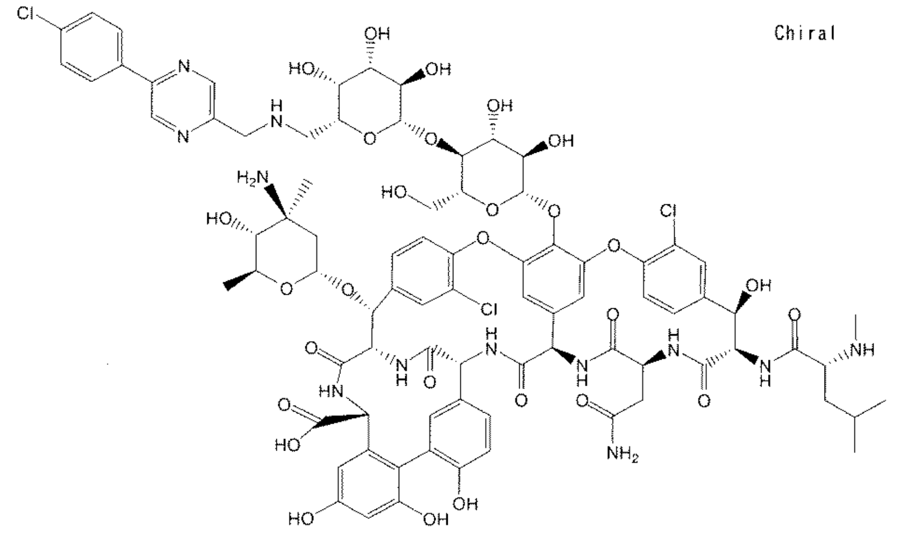
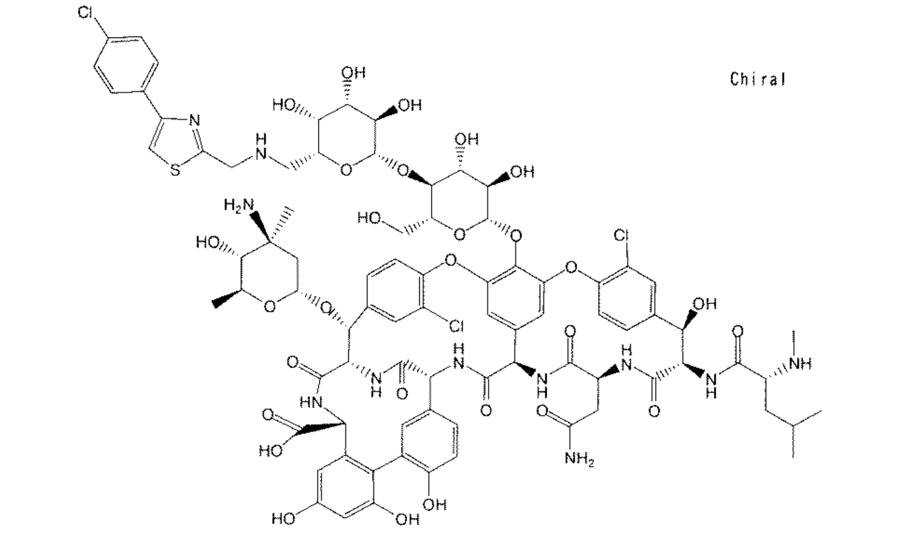
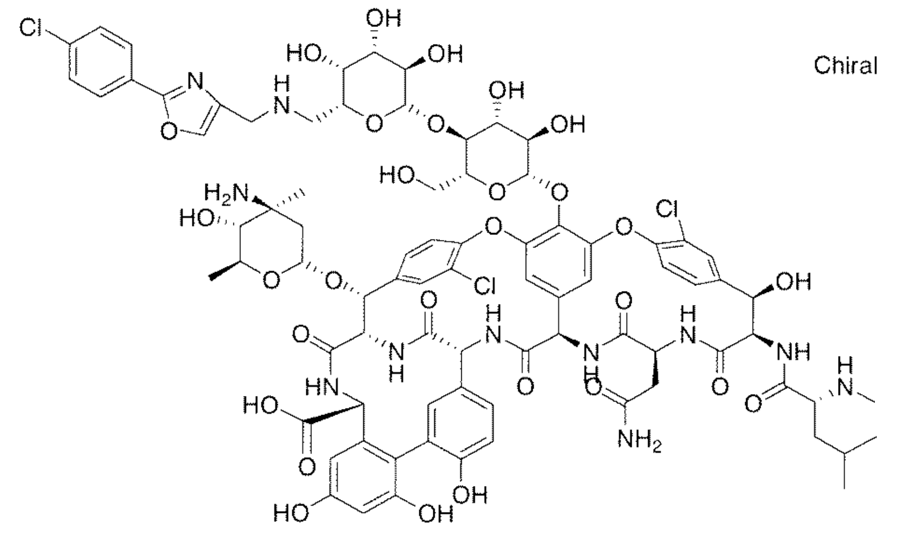
【０１３２】

【表４４】

実施例	構造	質量分析	元素分析
100		[M+1]+ =1810	計算値. for C84H94Cl3N11O28·(H2O)14·(HCl)3.5 C: 46.03%, H: 5.77%, N: 7.03%, Cl: 10.51% 実測値: C: 45.96%, H: 5.53%, N: 7.12%, Cl: 10.47%
101		[M+1]+ =1831	計算値. for C87H96Cl2N10O28S ·21.7(H2O)·3.5(HCl) C: 44.50%, H: 6.15%, N: 5.70%, Cl: 8.30%, S: 1.30% 実測値: C: 44.44%, H: 6.13%, N: 5.96%, Cl: 8.29%, S: 1.36%
102		[M+1]+ =1799	計算値. for C83H93Cl3N10O29·18.4(H2O)·3.4(HCl) C: 44.37%, H: 5.87%, N: 5.91%, Cl: 10.1% 実測値: C: 44.18%, H: 5.95%, N: 6.21%, Cl: 10.06%

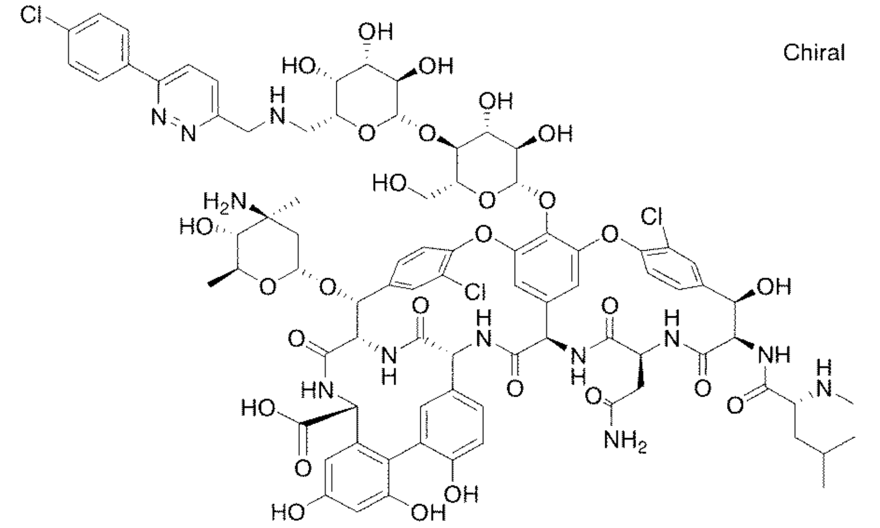
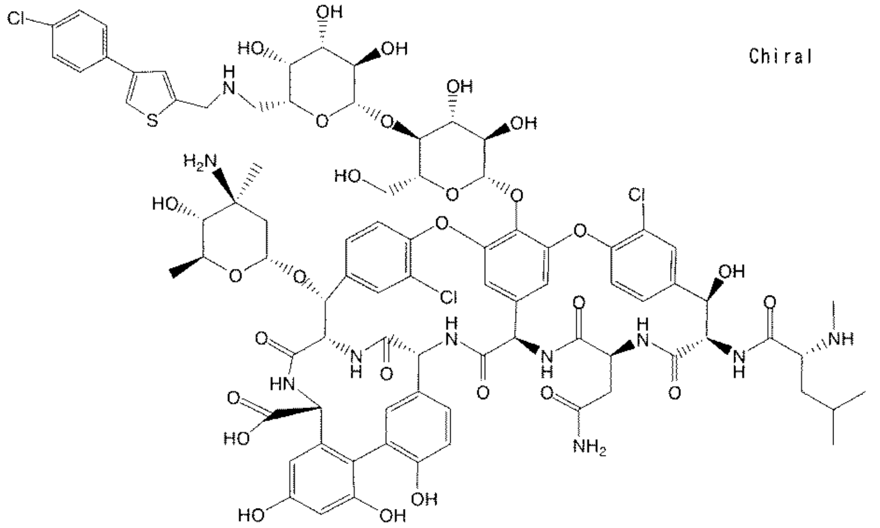
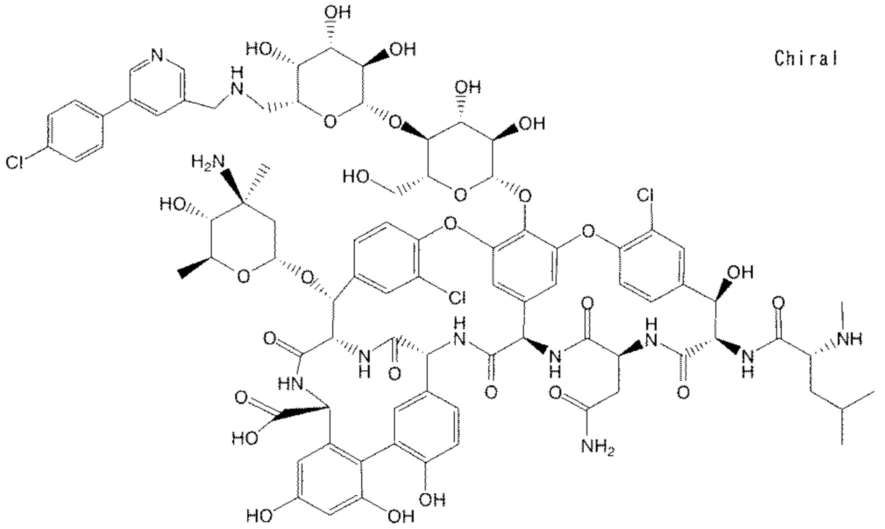
【０１３３】

【表４５】

実施例	構造	質量分析	元素分析
103		[M+1]+ =1811	計算値. for C83H93Cl3N12028・19.0(H2O)・2.8(HCl) C: 44.26%, H: 5.98%. N: 7.16%, Cl: 9.15% 実測値: C: 44.16%, H: 5.97%. N: 7.45%, Cl: 9.11%
104		[M+1]+ =1816	計算値. for C82H92Cl3N11028S ・19.6(H2O)・3.4(HCl) C: 42.96%, H: 6.06%. N: 6.56%, Cl: 9.88%, S:1.49% 実測値: C: 42.91%, H: 5.91%, N: 6.71%, Cl: 9.89%, S:1.40%
105		[M+1]+ =1800	

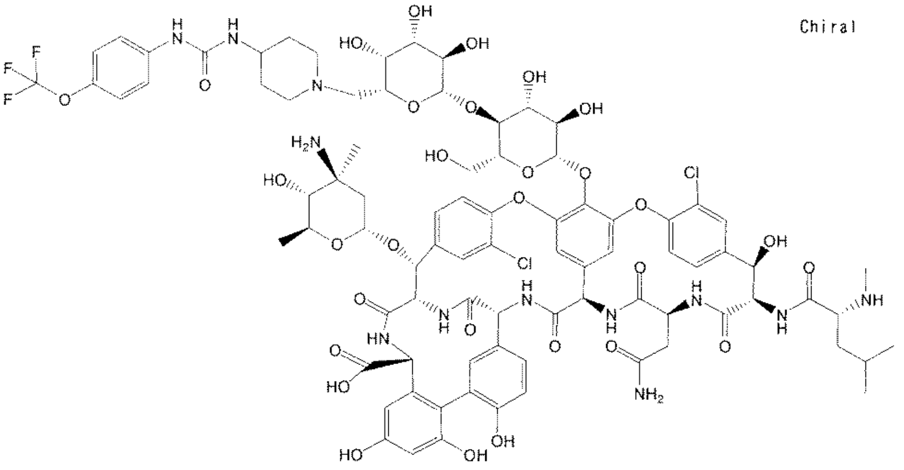
【０１３４】

【表４６】

実施例	構造	質量分析	元素分析
106		[M+1]+ =1811	
107		[M+1]+ =1815	計算値．for C83H93Cl3N1 0028S・ (H2O)13.1・ (HCl)3.0 C: 46.10%, H: 5.70%, N: 6.48%, Cl:9.84%, S: 1.48% 実測値： C: 46.06%, H: 5.70%, N: 6.56%, Cl: 9.88%, S: 1.41%
108		[M+1]+ =1811	計算値．for C84H94Cl3N1 1028・ (H2O)15.2・ (HCl)3.6 C: 45.50%, H: 5.82%, N: 6.95%, Cl:10.55% 実測値： C: 45.48%, H: 5.82%, N: 7.06%, Cl: 10.59%

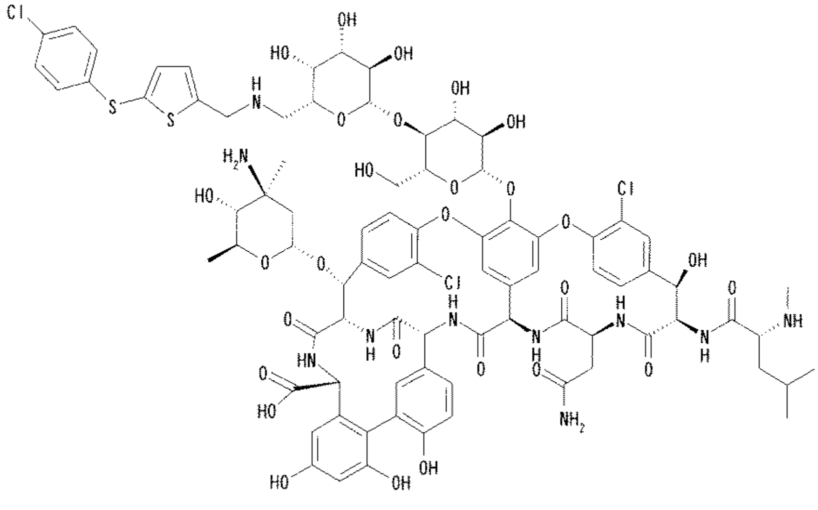
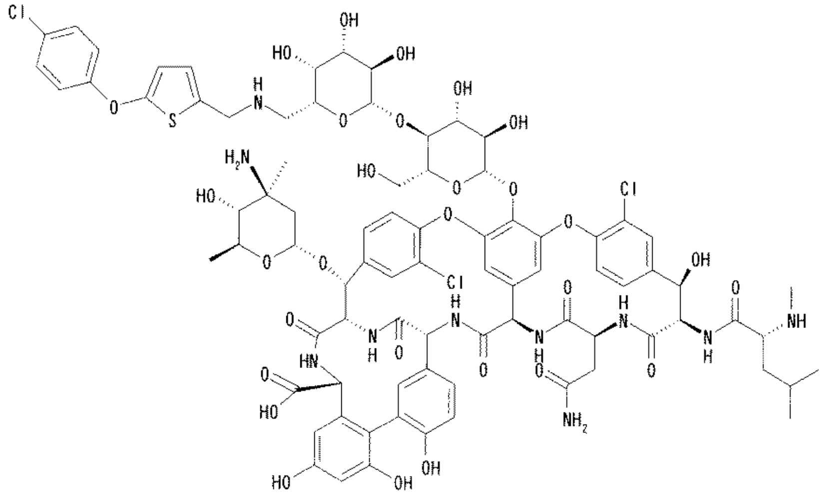
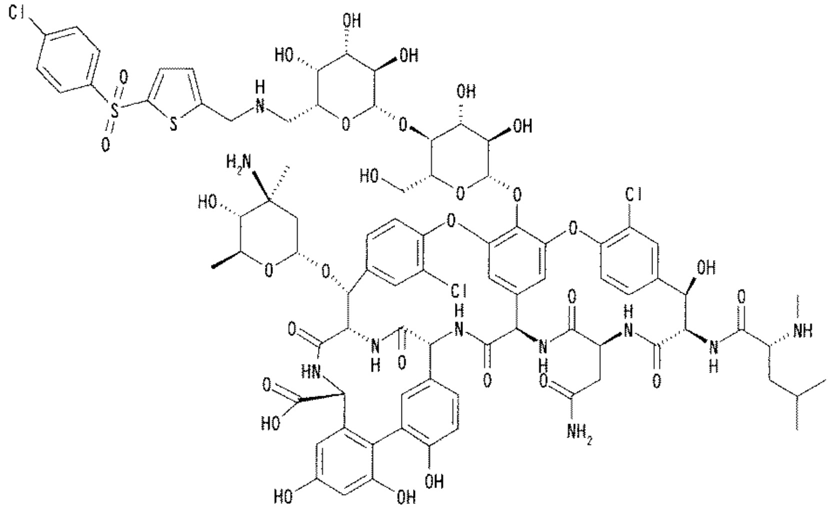
【０１３５】

【表４７】

実施例	構造	質量分析	元素分析
109	 Chiral	[M+1]+ =1896	計算値. for C85H99Cl2F3N12030・(H2O)13.6・(HCl)2.9 C: 45.43%, H: 5.79%, N: 7.48%, Cl:7.73%, F: 2.54% 実測値: C: 45.38%, H: 5.72%, N: 7.92%, Cl: 7.76%, F: 2.96%

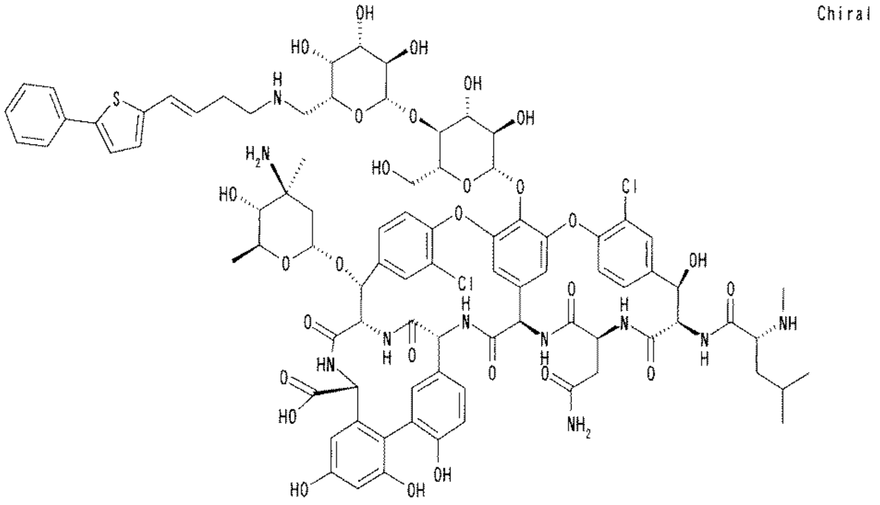
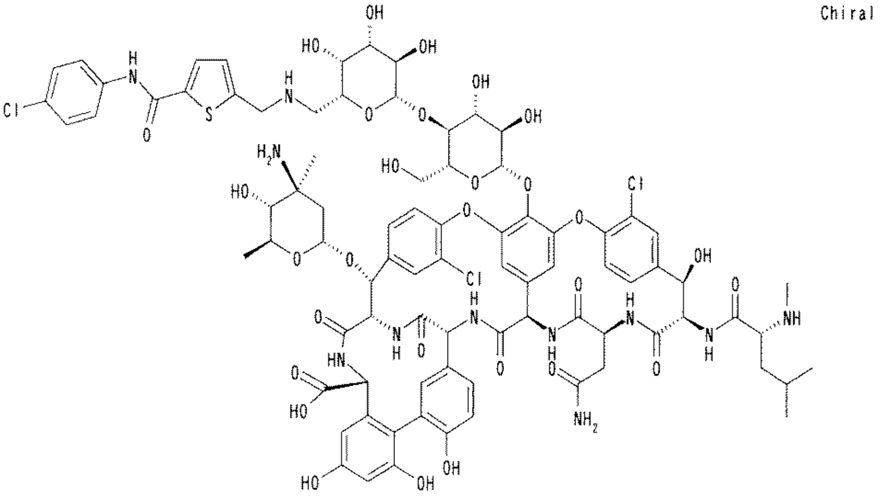
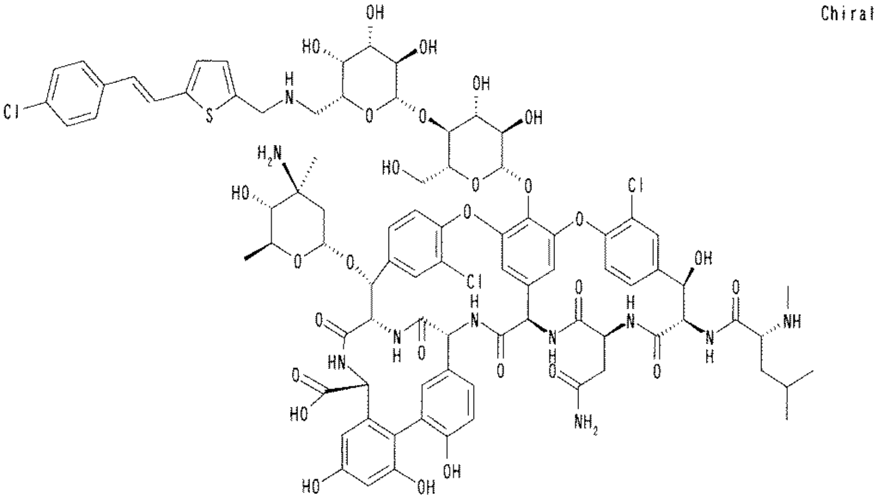
【０１３６】

【表４８】

実施例	構造	質量分析	元素分析
110	 Chiral	[M+1]+ = 1847	計算値. for C83H93Cl3 N10O28S2·(H2O)15.4·(HCl)2.6·(CH3CN)0.7 C: 45.05%, H: 5.76%, N: 6.66%, Cl: 8.82%, S: 2.85% 実測値: C: 45.08%, H: 5.54%, N: 6.80%, Cl: 8.80%, S: 2.57%
111	 Chiral	[M+1]+ = 1831	計算値. for C83H93Cl3 N10O29S·(H2O)14.1·(HCl)2.7 C: 45.61%, H: 5.71%, N: 6.41%, Cl: 9.25%, S: 1.47% 実測値: C: 45.61%, H: 5.52%, N: 6.52%, Cl: 9.18%, S: 1.26%
112	 Chiral	[M+1]+ = 1879	計算値. for C83H93Cl3 N10O30S2·(H2O)15.8·(HCl)2.8 C: 43.96%, H: 5.66%, N: 6.18%, Cl:9.07%, S: 2.83% 実測値: C: 43.95%, H: 5.37%, N: 6.14%, Cl: 9.09%, S: 2.61%

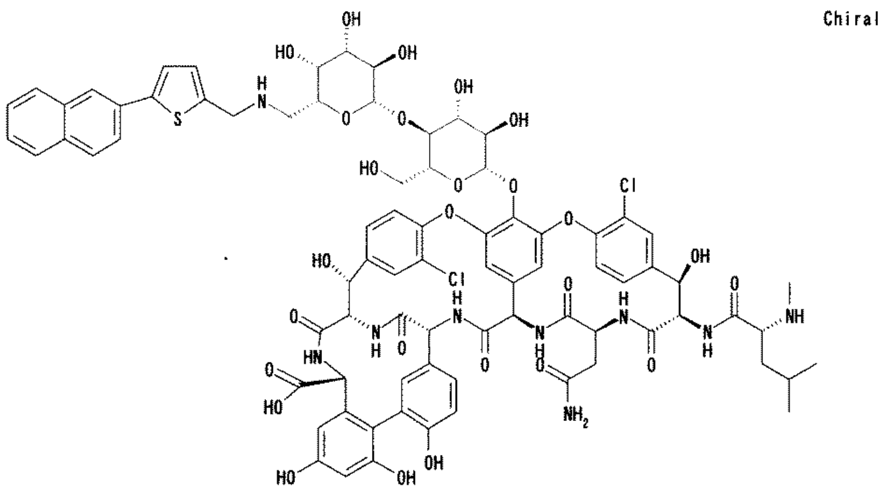
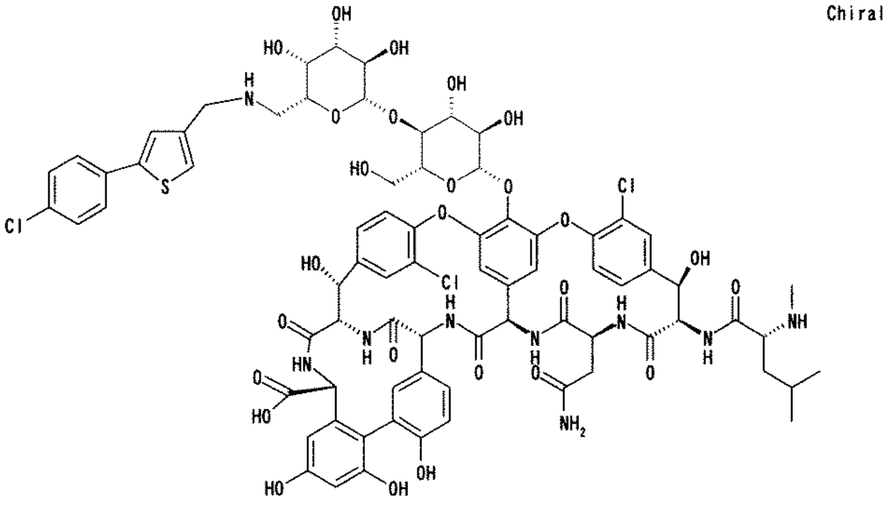
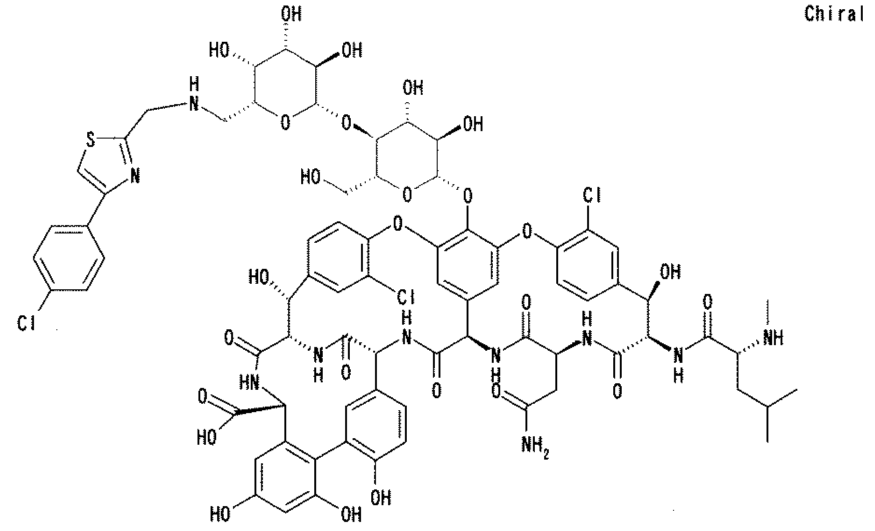
【０１３７】

【表４９】

実施例	構造	質量分析	元素分析
113		[M+1]$^+$ = 1821	計算値. for C86H98Cl2 N10O28S・ (H2O)15.5・ (HCl)2.9 C: 46.79%, H: 6.02%, N: 6.34%, Cl: 7.87%, S: 1.45% 実測値: C: 46.74%, H: 5.75%, N: 6.27%, Cl: 7.80%, S: 1.37%
114		[M+1]$^+$ = 1858	計算値. for C84H94Cl3 N11O29S・ (H2O)18.3・ (HCl)3.3・ (CH3CN)0.6 C: 43.83%, H: 5.86%, N: 6.96%, Cl: 9.57%, S: 1.37% 実測値: C: 43.76%, H: 5.59%, N: 7.03%, Cl: 9.59%, S: 1.32%
115		[M+1]$^+$ = 1841	計算値. for C85H95Cl3 N10O28S・ (H2O)20.1・ (HCl)4.8・ (CH3CN)0.6 C: 43.05%, H: 5.94%, N: 6.17%, Cl: 11.50%, S: 1.33% 実測値: C: 42.76%, H: 5.64%, N: 6.33%, Cl: 11.49%, S: 1.31%

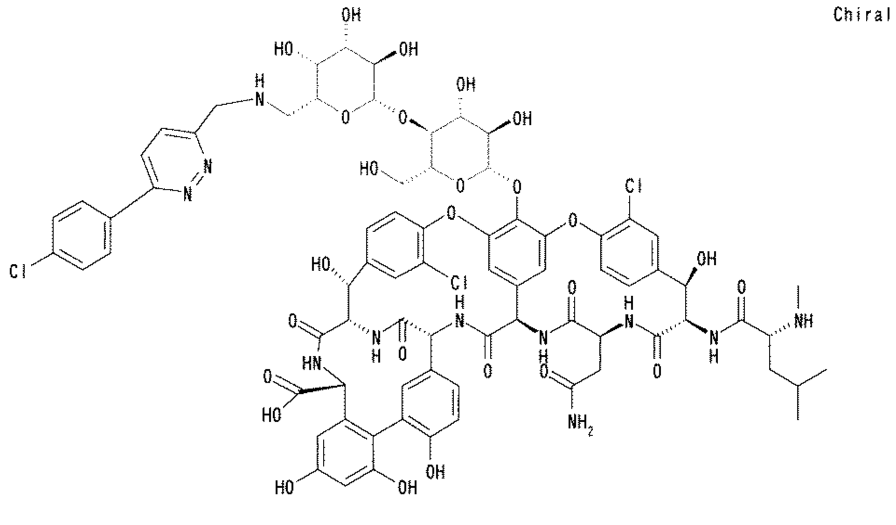
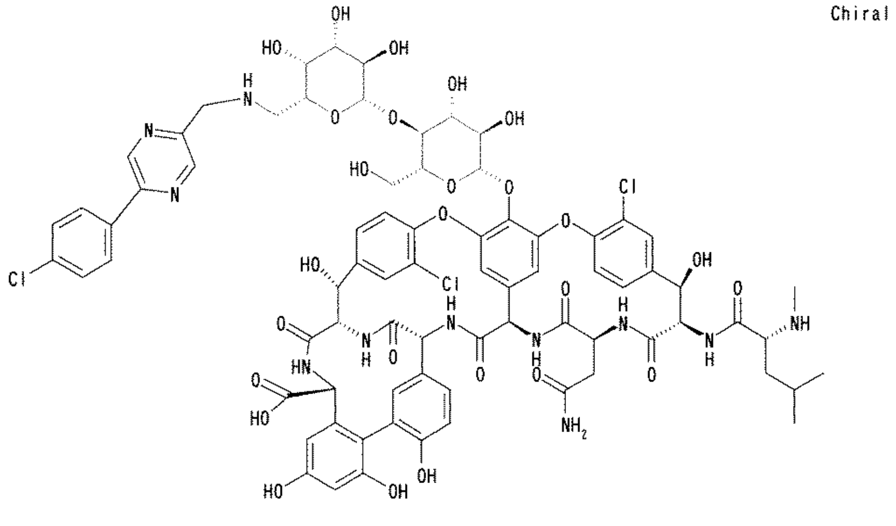
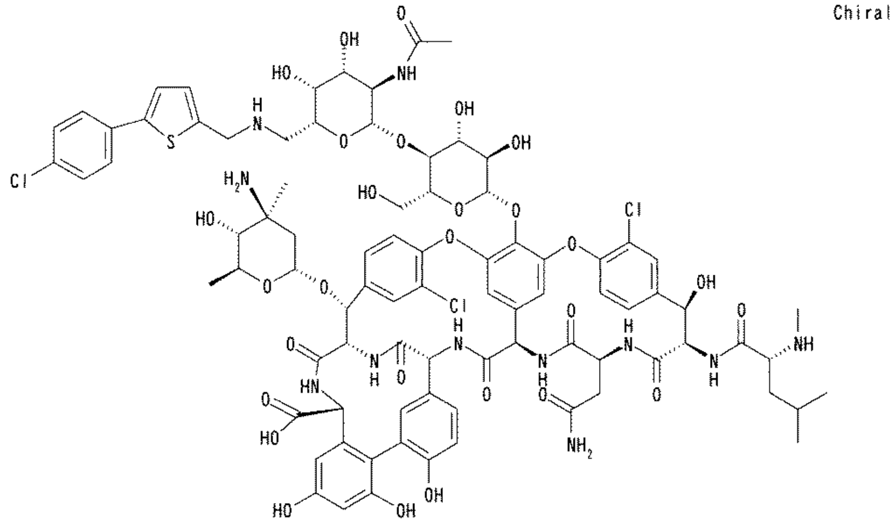
【０１３８】

【表５０】

実施例	構造	質量分析	元素分析
116		$[M+1]^+$ = 1688	計算値. for $C_{80}H_{83}Cl_2N_9O_{26}S\cdot(H_2O)_{13.6}\cdot(HCl)_{2.1}$ C: 47.78%, H: 5.63%, N: 6.27%, Cl: 7.23%, S: 1.59% 実測値: C: 47.77%, H: 5.58%, N: 6.39%, Cl: 7.18%, S: 1.53%
117		$[M+1]^+$ = 1672	計算値. for $C_{76}H_{80}Cl_3N_9O_{26}S\cdot(H_2O)_{11.6}\cdot(HCl)_{1.4}$ C: 47.20%, H: 5.45%, N: 6.52%, Cl: 8.07%, S: 1.66% 実測値: C: 47.13%, H: 5.36%, N: 6.59%, Cl: 8.13%, S: 1.62%
118		$[M+1]^+$ = 1673	計算値. for $C_{75}H_{79}Cl_3N_{10}O_{26}S\cdot(H_2O)_{11.2}\cdot(HCl)_{1.9}$ C: 46.29%, H: 5.35%, N: 7.2%, Cl: 8.93%, S: 1.65% 実測値: C: 46.07%, H: 5.20%, N: 7.27%, Cl: 8.84%, S: 1.46%

【０１３９】

【表５１】

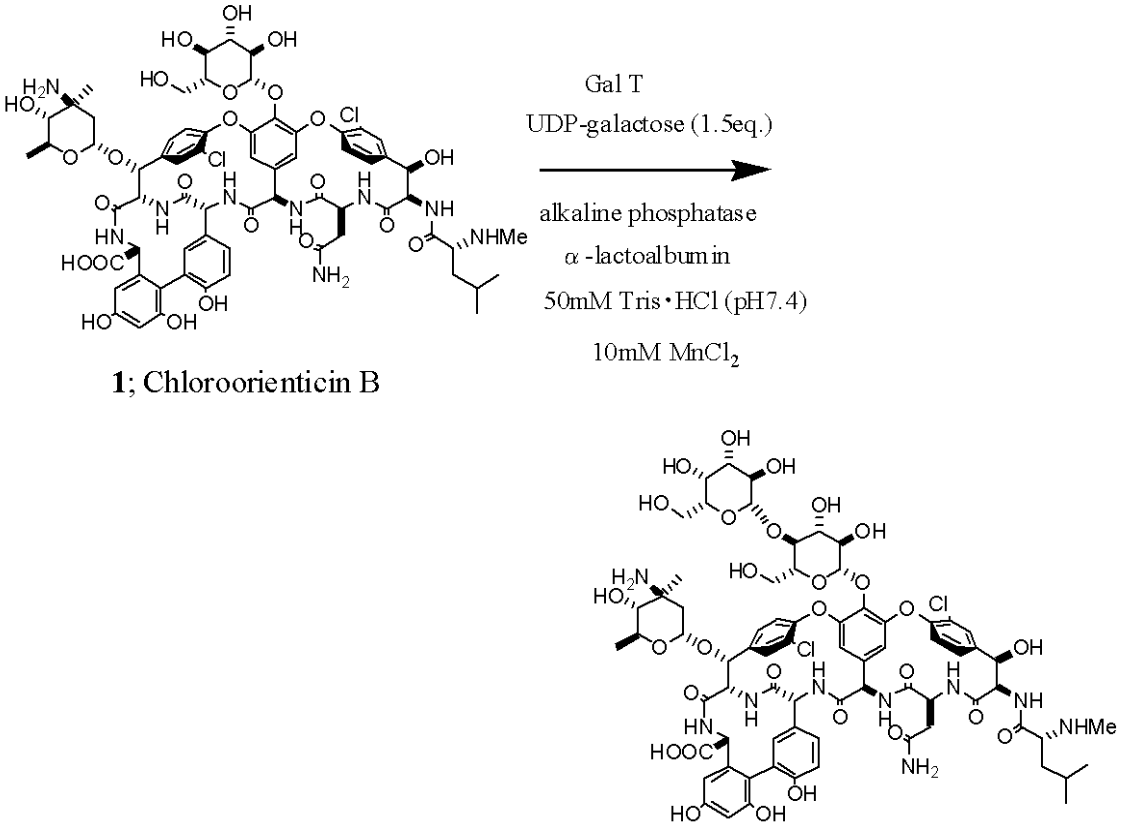
実施例	構造	質量分析	元素分析
119		[M+1]+ = 1668	計算値. for C76H80Cl3N11O26・(H2O)10.2・(HCl)2.6 C: 46.85%, H: 5.33%, N: 7.91%, Cl: 10.19% 実測値: C: 46.81%, H: 5.33%, N: 8.27%, Cl: 10.16%
120		[M+1]+ = 1668	計算値. for C76H80Cl3N11O26・(H2O)13.1・(HCl)1.8 C: 46.30%, H: 5.52%, N: 7.82%, Cl: 8.63% 実測値: C: 46.27%, H: 5.41%, N: 7.88%, Cl: 8.66%
121		[M+1]+ = 1856	計算値. for C85H96Cl3N11O28S・(H2O)18.7・(HCl)3.1 C: 44.23%, H: 5.96%, N: 6.68%, Cl: 9.37%, S: 1.39% 実測値: C: 44.22%, H: 5.76%, N: 6.59%, Cl: 9.32%, S: 1.34%

これらの化合物の製造方法の典型例として、実施例１３、実施例３０、実施例８０、実施例１１７および実施例１２１の化合物の製造方法を以下に例示する。

他の実施例化合物もこれらと同様の方法で製造できる。

実施例１３

【０１４０】
第１工程：中間体化合物２の製造
【化７６】



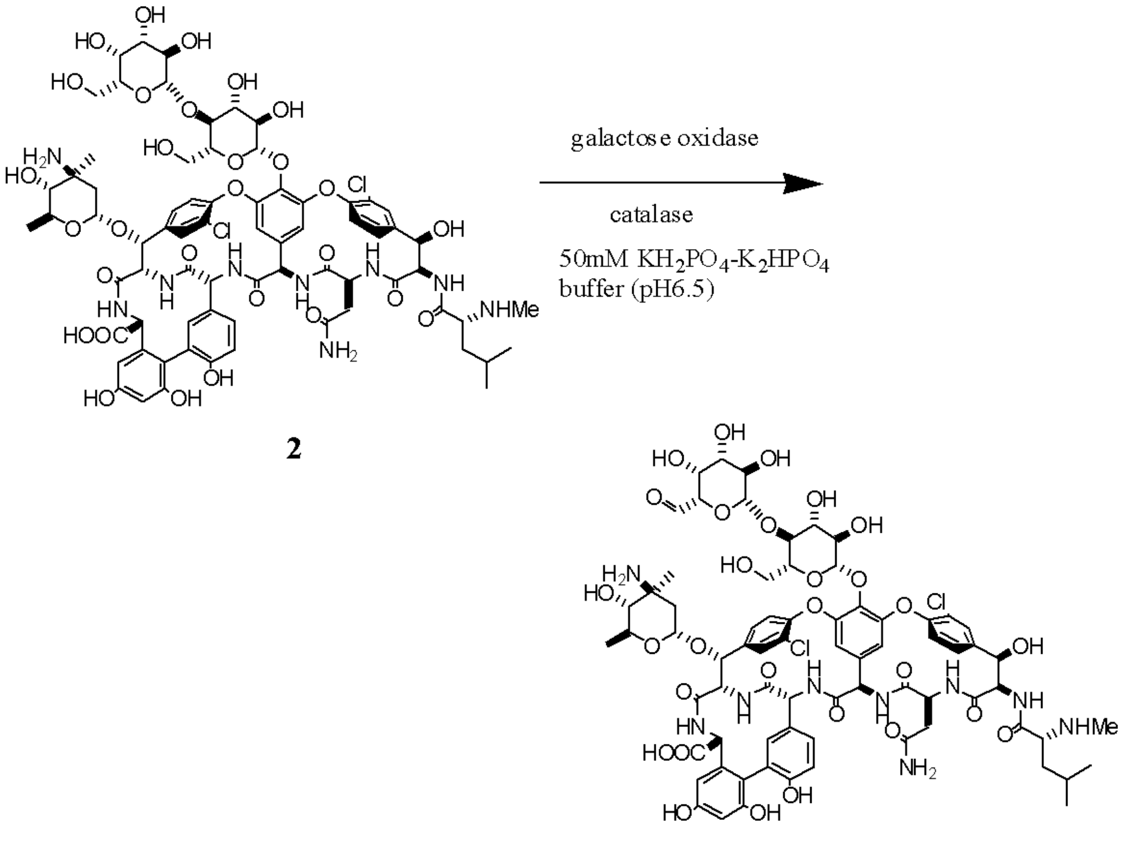
1; Chloroorienticin B

2

クロロオリエンチシンB（化合物１） 100mg(0.069ミリモル)を25mMのMnCl2を含有する50mM Tris・HCl 緩衝液(pH7.4) 5mL に溶解させた。アルカリフォスファターゼ (シグマ社製 P6774)30U、α-ラクトアルブミン 3mg、UDP-ガラクトース 63mg (0.1ミリモル)、牛乳由来β1,4ガラクトシルトランスフェラーゼ(シグマ社製G5507) 3Uを順次加え、30℃で15時間攪拌した。反応混合液を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、無色固体の化合物２ 90mg(収率81%)を得た。

【０１４１】
第２工程：中間体化合物３の製造

【化７７】



2

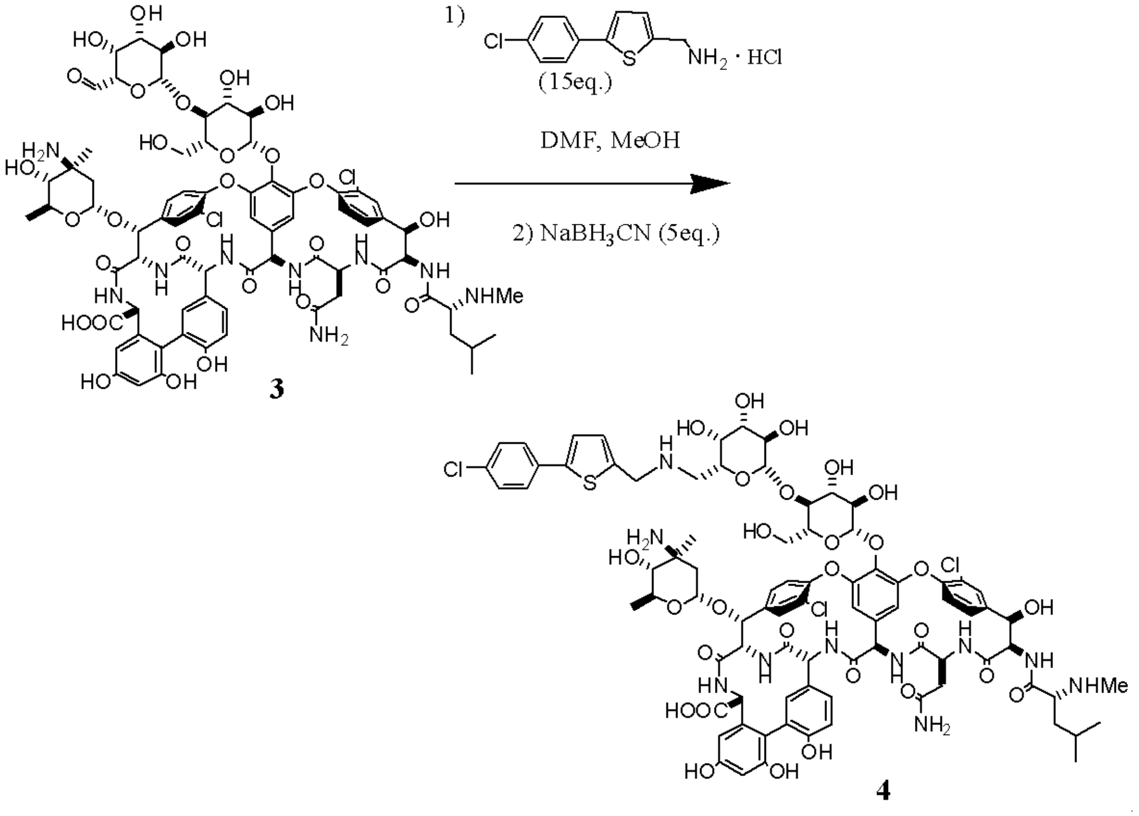
3

第１工程で得られた化合物２ 30mg(0.019ミリモル) を50mM KH_2PO_4-K_2HPO_4緩衝液(pH6.5) 3mLに溶解させた。カタラーゼ3000U (シグマ社製 C30)、Dactylium dendroides由来ガラクトースオキシダーゼ 300U (MPバイオメディカルズ社製 15996)を順次加え、30℃で24時間攪拌した。反応混合液を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、白色粉末の化合物３ 25mg(収率83%)を得た。

【０１４２】

第３工程：目的化合物４の製造

【化７８】



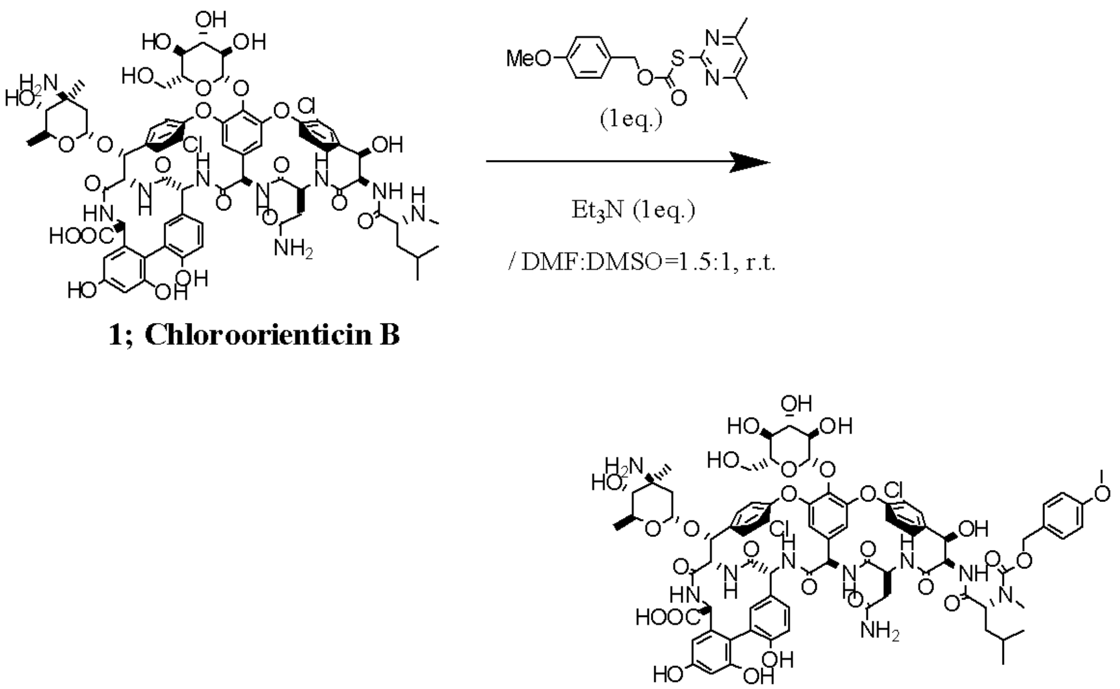
(5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル)メタンアミン塩酸塩359mg（1.4ミリモル）をジメチルホルムアミド30mLとメタノール30mLの混合溶媒に溶解させた。第２工程で得られた化合物３ 150mg（0.093ミリモル）を加え、室温で2時間撹拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム29mg(0.46ミリモル)を加え、70℃で2時間撹拌した。反応溶液をジエチルエーテル中に注加し、生成した沈殿物を濾過により集め、得られた粗固体を5% 食塩水によって洗浄することにより未反応の水素化シアノホウ素ナトリウムを除去した。得られた粗固体を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、無色固体の化合物４ 78mg (収率 46%)を得た。

実施例３０

【０１４３】

第１工程：中間体化合物５の製造

【化７９】



1; Chloroorienticin B

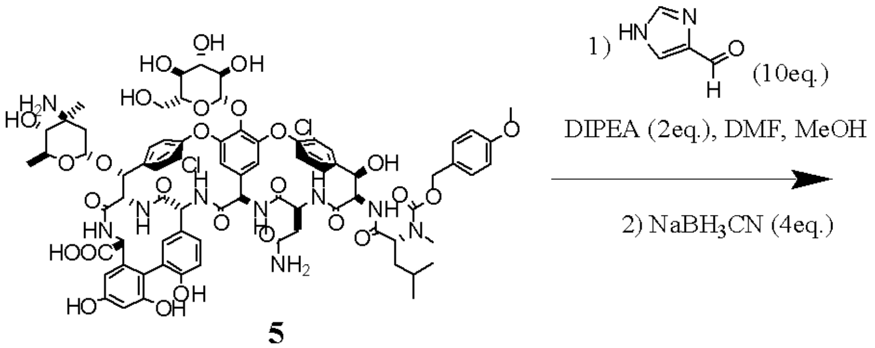
5

窒素ガス気流下、クロロオリエンチシンB（化合物１）20g(12.4ミリモル)をジメチルホルムアミド150mLとジメチルスルホキシド100mLの混合溶媒に溶解させた。トリエチルアミン1.8mL(12.9ミリモル)を室温にて滴下後、チオカルボニックアシッド (4,6-ジメチル-ピリジミン-2-イル) エステル (4-メトキシベンジル)エステル 3.93g(12.9ミリモル)を加え、室温で45時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残液を冷却した5%食塩水1L中に注加した。1規定塩酸を加えてpH=3へ調整した後、氷冷下で1時間撹拌した。生成した沈殿物を濾過により集めて乾燥させた後、再度ジメチルスルホキシド100mLに溶解させ、冷却した5%食塩水1L中に注加した。1規定塩酸を加えてpH=3へ調整した後、氷冷下で1時間撹拌した。生成した沈殿物を濾過により集めて蒸留水で洗浄した後、室温で3日間乾燥させた。得られた粗固体を酢酸エチル400mL中に懸濁させ、室温で2時間撹拌した後、沈殿物を濾過により集めて乾燥させることにより、淡肌色固体の化合物５　22.8g(HPLC純度89%)を得た。

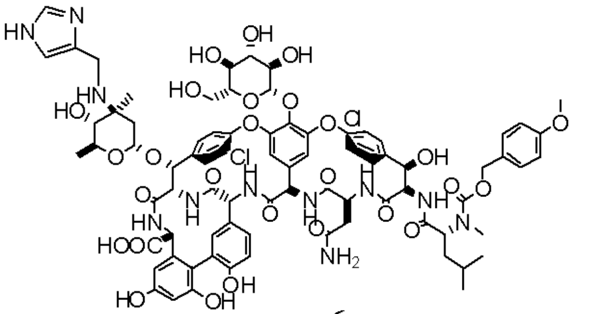
【０１４４】

第２工程：中間体化合物６の製造

【化８０】



5



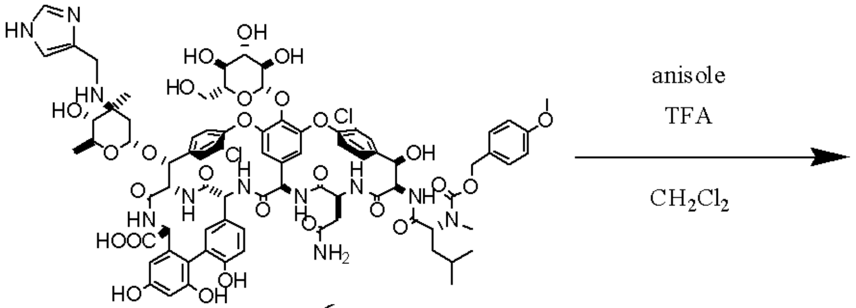
6

第１工程で得られた化合物５ 1g(0.62ミリモル)をジメチルホルムアミド31mLとメタノール31mLの混合溶媒に溶解させた。4-ホルミルイミダゾール596mg(6.2ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン0.22mL(1.24ミリモル)を順次加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、水素化シアノホウ素ナトリウム156mg(2.5ミリモル)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応溶液のメタノールを減圧留去し、残液を冷却した10%食塩水中に注加した。生成した沈殿物を濾過により集め、得られた粗固体を5% 食塩水によって洗浄することにより未反応の水素化シアノホウ素ナトリウムを除去した。洗浄固体を乾燥させることにより化合物６の粗固体869mg(HPLC純度73%、収率60%)を得た。

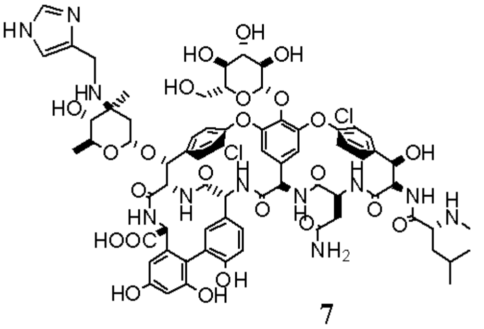
【０１４５】

第３工程：中間体化合物７の製造

【化８１】



6



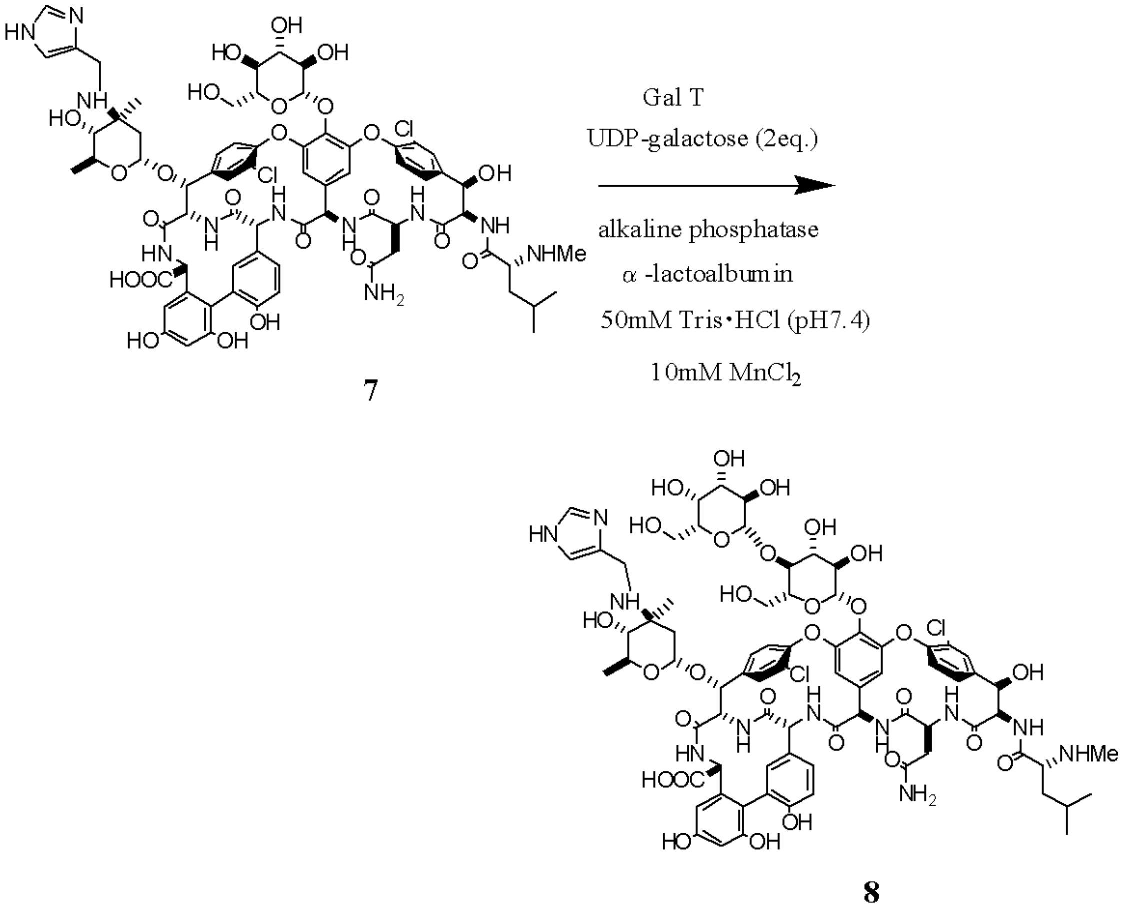
7

第２工程で得られた化合物６の粗固体 869mg（HPLC純度73%、0.375ミリモル）をジクロロメタン 26mLに溶解させ、氷冷下まで冷却した。アニソール1.4mL、トリフルオロ酢酸1.26mLを順次滴下し、氷冷下2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル中に注加し、生成した沈殿物を濾過により集め、得られた粗固体をさらに酢酸エチルで洗浄した。洗浄固体を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより，無色固体の化合物７ 556mg(収率97%)を得た。

【０１４６】

第４工程：中間体化合物８の製造

【化８２】

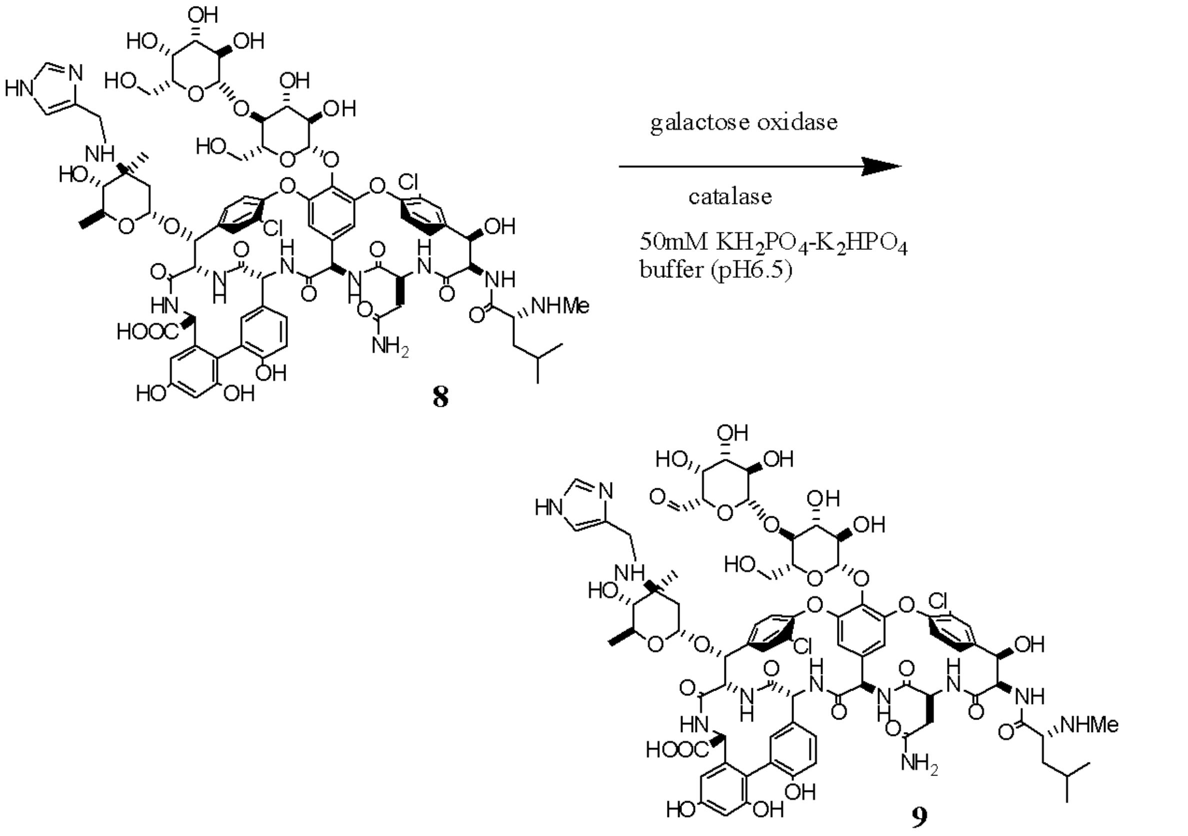


第３工程で得られた化合物７ 556mg(0.363ミリモル)を10mMのMnCl2を含有する50mM Tris・HCl 緩衝液(pH7.4) 37mL に溶解させた。アルカリフォスファターゼ（シグマ社製 P6774) 180U、α-ラクトアルブミン 18mg、UDP-ガラクトース 443mg （0.73ミリモル)、ヒト由来β1,4ガラクトシルトランスフェラーゼ(東洋紡製 BGT401)18Uを順次加え、30℃で24時間攪拌した。反応混合液をダイアイオンHP-20を充填したカラムにロードし、蒸留水でカラムを洗浄後、0.1%のトリフルオロ酢酸を含有する50%アセトニトリル水溶液で溶出した。溶出液を減圧濃縮後、残留した水溶液を凍結乾燥し、無色固体の化合物８ 541mg(収率88%)を得た。

【０１４７】

第５工程：中間体化合物９の製造

【化８３】

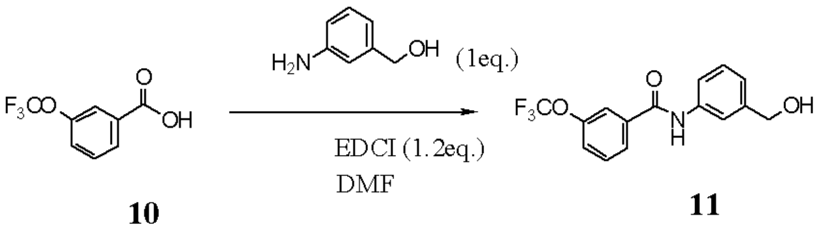


第４工程で得られた化合物８ 541mg(0.32mmol)を50mM KH2PO4-K2HPO4緩衝液(pH6.5) 95mLに溶解させた。カタラーゼ500KU (シグマ社製 C30)、Dactylium dendroides由来ガラクトースオキシダーゼ 5KU (MPバイオメディカルズ社製 15996)を順次加え、25℃で48時間攪拌した。反応混合液をダイアイオンHP-20を充填したカラムにのせて、蒸留水でカラムを洗浄後、0.1%のトリフルオロ酢酸を含有する30%アセトニトリル水溶液で溶出した。溶出液を減圧濃縮後、残留した水溶液を凍結乾燥し、無色固体の化合物９ 470mg(収率87%)を得た。

【０１４８】

第６工程：中間体化合物１１の製造

【化８４】

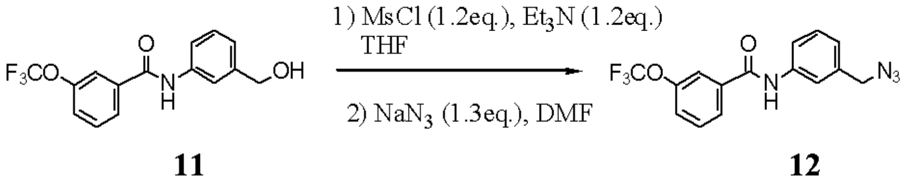


3-トリフルオロメトキシ安息香酸（化合物１０）3.58g(17.4ミリモル)、3-アミノベンジルアルコール2.14g(17.4ミリモル)をジメチルホルムアミド87mL に溶解させた。N-エチル-N’-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩4g(20.9ミリモル)を加え，室温で3時間攪拌した。反応混合液を精製水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を2規定塩酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧留去し、無色固体の化合物１１ 3.94g (収率73%) を得た。

【０１４９】

第７工程：中間体化合物１２の製造

【化８５】

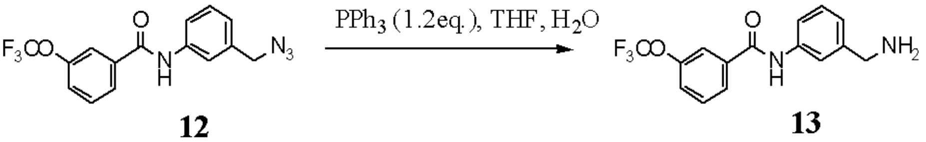


　第６工程で得られた化合物１１　3.94g(12.7ミリモル)をテトラヒドロフラン64mLに溶解させた。トリエチルアミン2.13mL(15.2ミリモル)、メタンスルホニルクロリド1.18mL(15.2ミリモル)を順次滴下し、室温で2時間撹拌した。反応混合液を精製水に注ぎ，酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧留去することにより得られた固体をジメチルホルムアミド64mL に溶解させた。アジ化ナトリウム1.07g(16.5ミリモル)を加え40℃で4時間撹拌した。反応混合液を精製水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧留去して、無色固体の化合物１２　4.1g (収率96%) を得た。

【０１５０】

第８工程：中間体化合物１３の製造

【化８６】

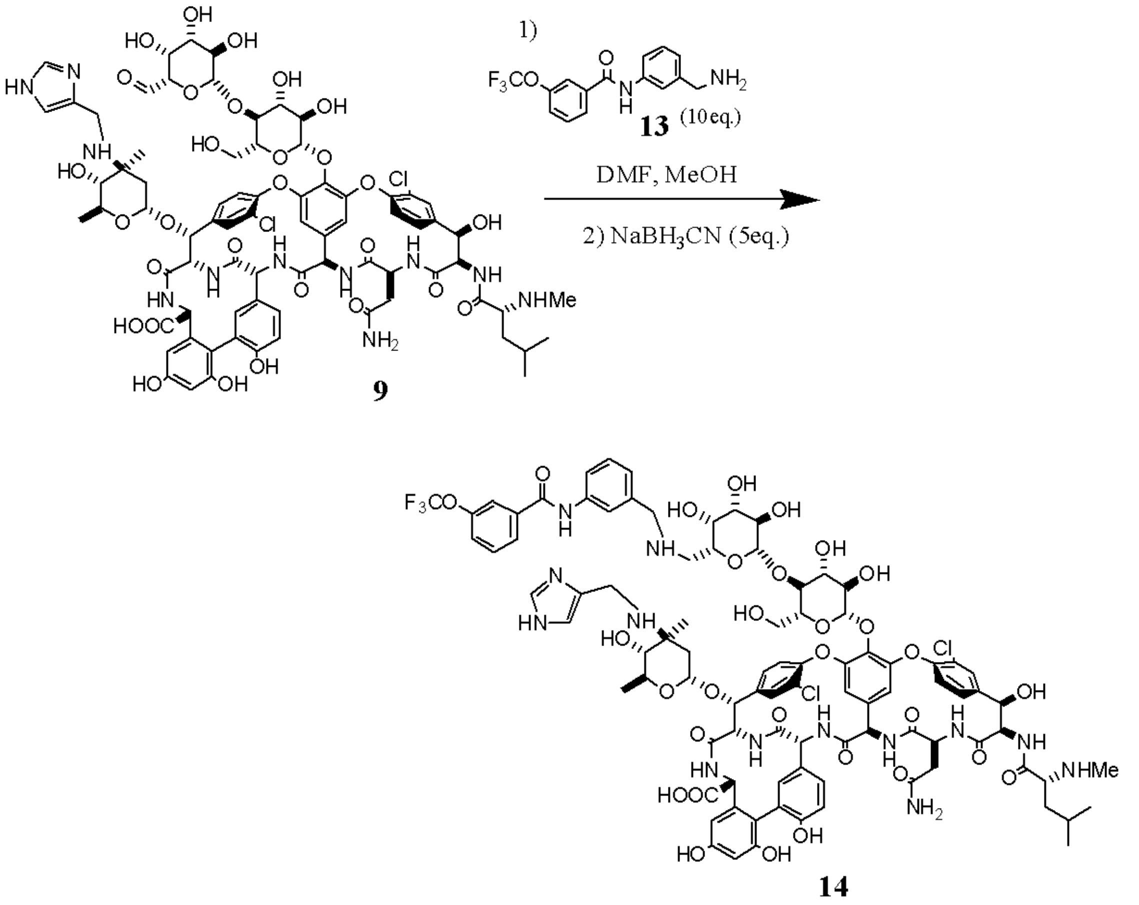


　第７工程で得られた化合物１２　4.1g(12.2ミリモル)をテトラヒドロフラン45mLと精製水15mLの混合溶媒に溶解させた。トリフェニルホスフィン3.85g(14.6ミリモル)を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合液を4規定塩酸水に注ぎ、水溶液を酢酸エチルで洗浄後、2規定水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調整した。水溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧留去して、無色固体の化合物１３　2.89g (収率76%) を得た。

【０１５１】

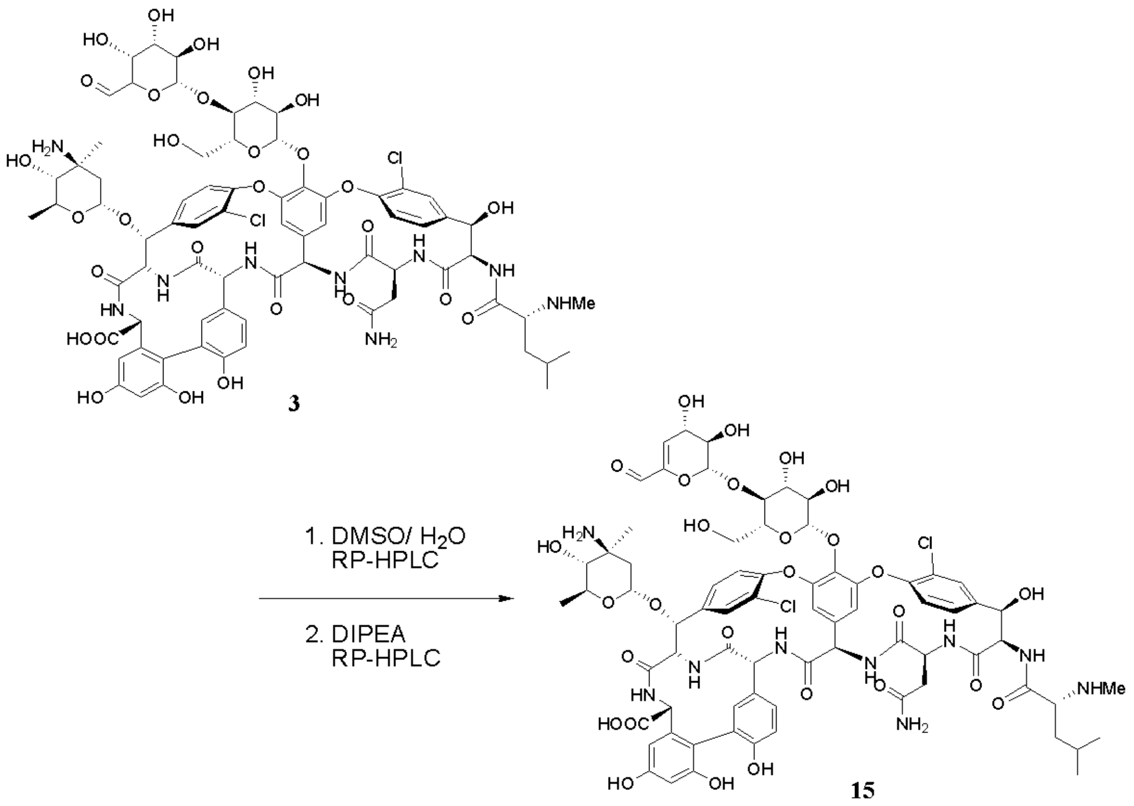
第９工程：目的化合物１４の製造

【化８７】



第８工程で得られた化合物１３　435mg（1.4ミリモル）をジメチルホルムアミド20mLとメタノール60mLの混合溶媒に溶解させた。第５工程で得られた化合物９　241mg（0.14ミリモル）を加え、室温で3時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム45mg(0.72ミリモル)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテル中に注加し、生成した沈殿物を濾過により集め、得られた粗固体を5% 食塩水によって洗浄することにより未反応の水素化シアノホウ素ナトリウムを除去した。得られた粗固体を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、無色固体の化合物１４　52mg (収率 18%)を得た。
実施例８０
【０１５２】
第１工程：中間体化合物１５の製造

【化８８】

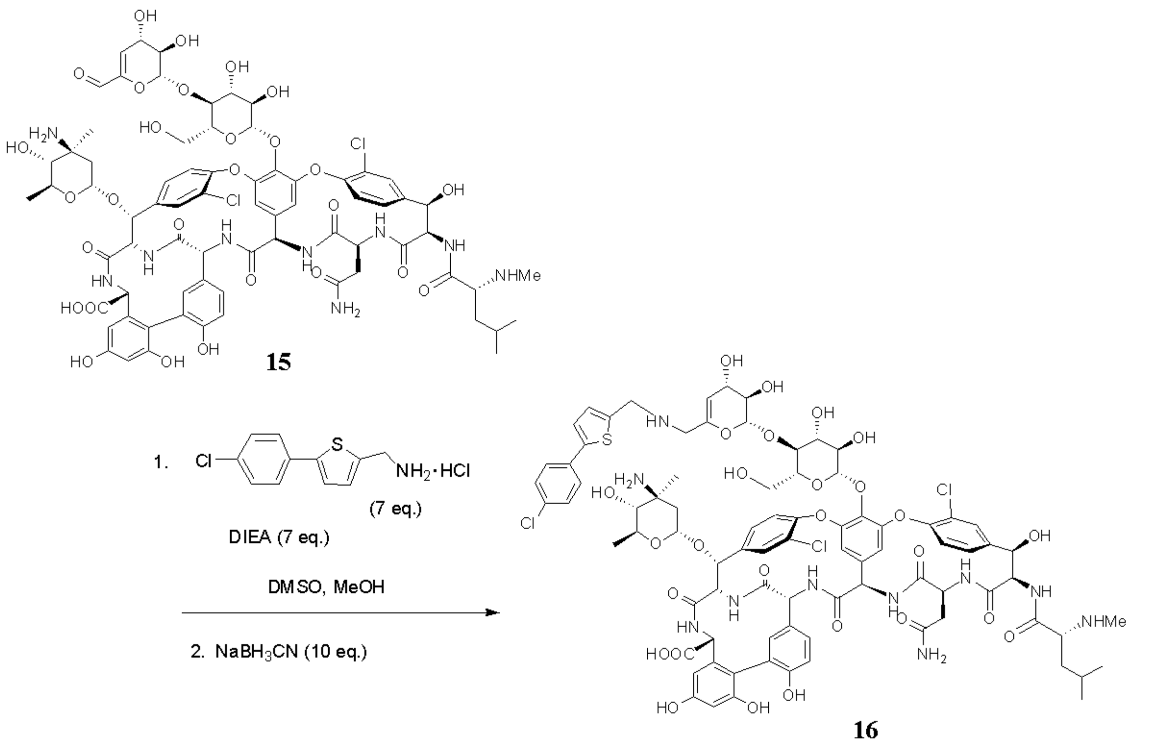


実施例１３と同様の手法によって合成できる化合物３　547mg（0.34ミリモル）をジメチルスルホオキシド3mL と水1mLの混合溶媒に溶解させ48時間静置した後に、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、粗精製化合物１５及び未反応の化合物３を得た。続いて、未反応の化合物３を水3mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミンを0.3mL加えて8時間静置した後、逆相カラムクロマトグラフィーで精製を行い、粗精製化合物１５を得た。得られた粗精製化合物１５を合わせ、逆相カラムクロマトグラフィーで再精製を行い、白色粉末の化合物１５　189mg（収率35%)を得た。

【０１５３】

第２工程：目的化合物１６の製造

【化８９】



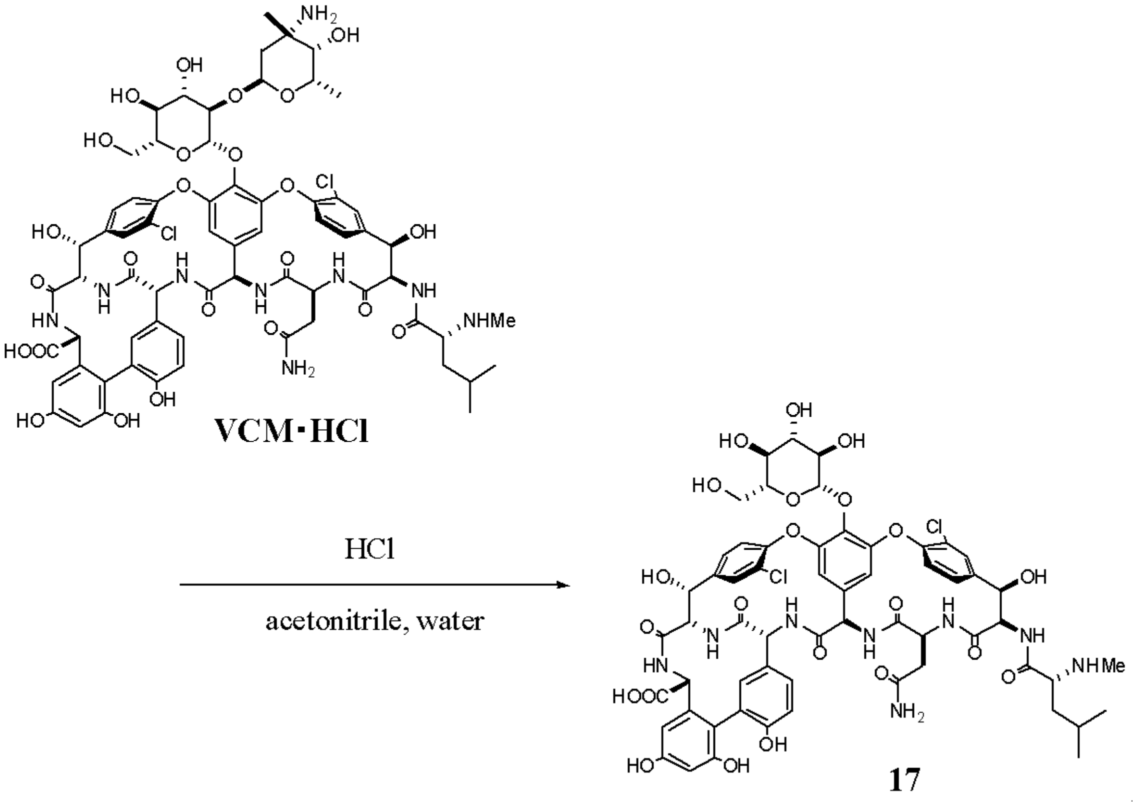
化合物１５　248mg (0.156ミリモル)をジメチルスルホキシド7.2mLおよびメタノール7.2mLの混合溶媒に溶解させ、(5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル) メタンアミン塩酸塩273mg (1.05ミリモル)およびジイソプロピルアミン (1.05ミリモル) を加え、室温で1.5時間撹拌した。次に、水素化シアノホウ素ナトリウム94mg (1.50ミリモル)を加え、70℃で2時間撹拌した。反応溶液を、室温に戻し、酢酸エチル中に注加した。生成した沈殿物を濾過により集め、得られた粗固体を飽和食塩水で洗浄した。得られた粗固体を逆相カラムクロマトグラフィーで精製を行い、白色粉末の化合物１６　13mg (収率5%) を得た。

実施例１１７

【０１５４】

第１工程：中間体化合物１７の製造

【化９０】

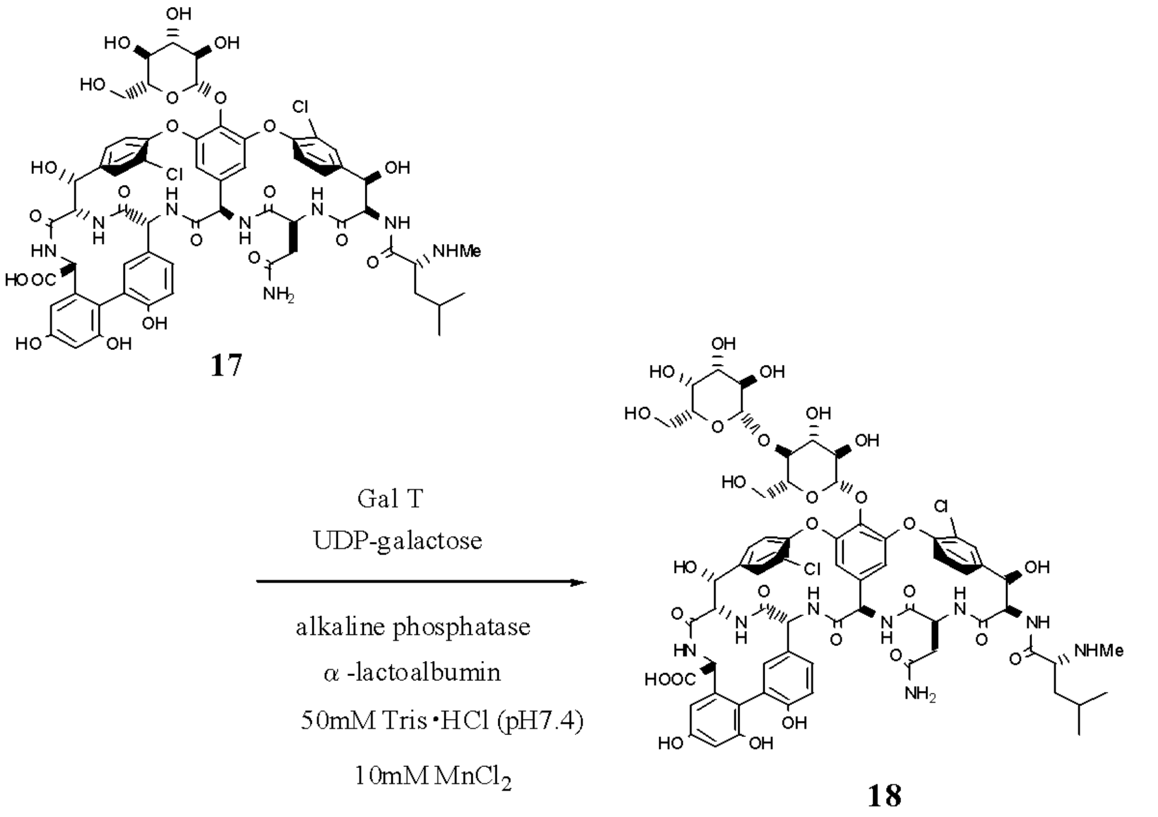


バンコマイシン塩酸塩50g（33.7ミリモル）をアセトニトリル100mLと蒸留水750mLの混合溶媒に溶解させた．濃塩酸250mLを加え、45℃で1時間攪拌した。析出した固体をHP20SS、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより無色固体の化合物１７ 16.5g (収率37.5%)を得た。

【０１５５】

第２工程：中間体化合物１８の製造

【化９１】

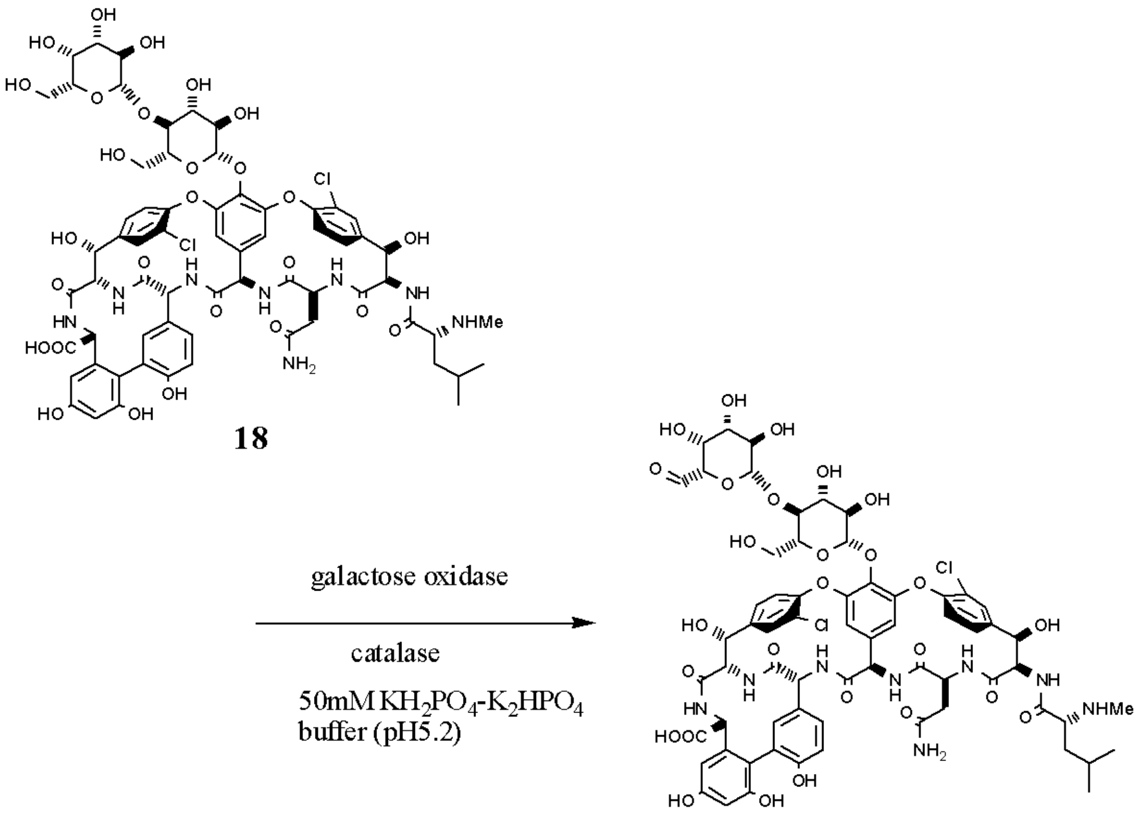


化合物１７ 40mg (0.031ミリモル)を実施例１３と同様の手法により反応を行い、無色固体の化合物１８ 25mg (収率55.6%)を得た。

【０１５６】

第３工程：中間体化合物１９の製造

【化９２】



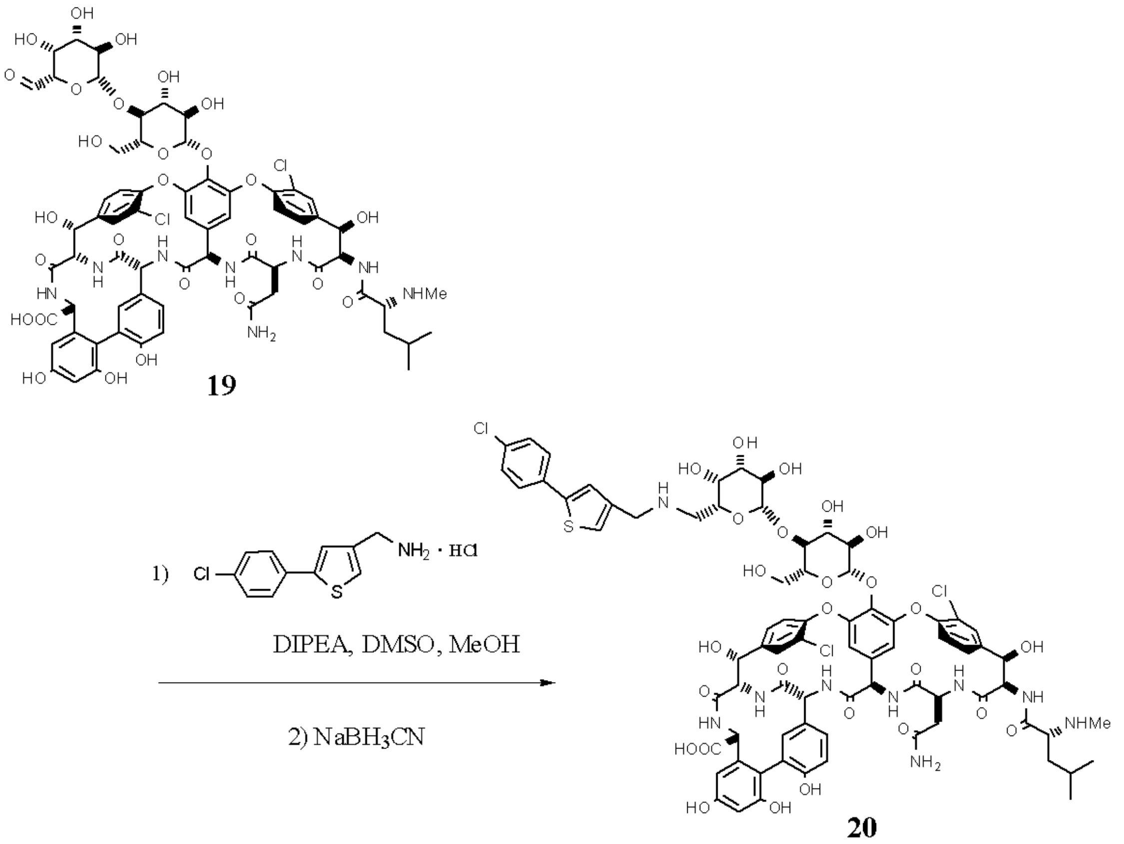
19

化合物１８ 300mg (0.204ミリモル) を50mM KH_2PO_4-K_2HPO_4緩衝液(pH5.2) 90mLに溶解させた。カタラーゼ、Dactylium dendroides由来ガラクトースオキシダーゼを順次加え、30℃で24時間撹拌した。反応混合液をHP20SSによって精製することにより、白色粉末の化合物１９ 262mg (収率87%)を得た。

【０１５７】

第４工程：目的化合物２０の製造

【化９３】



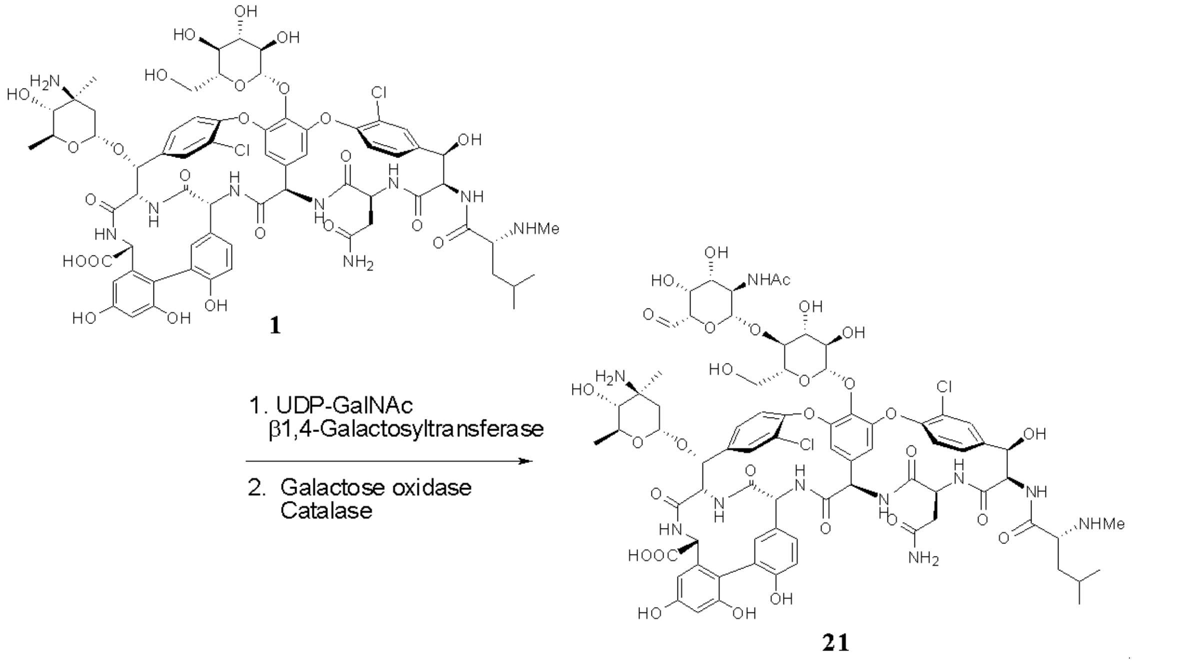
化合物１９ 350mg（0.24ミリモル）をジメチルスルホキシド10mLとメタノール10mLの混合溶媒に溶解させた。この溶液に、(5-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-イル)メタンアミン塩酸塩435mg（1.7ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン0.29mL（1.7ミリモル）を加え、室温で2時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム167mg (2.4ミリモル)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応溶液中のメタノールを減圧留去後、残液を酢酸エチル中に注加し、生成した沈殿物を濾過により集め、得られた粗固体を10% 食塩水でリンスした。得られた粗固体を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、無色固体の化合物２０　115mg (収率29%)を得た。

実施例１２１の合成

【０１５８】

第１工程：中間体化合物２１の製造

【化９４】

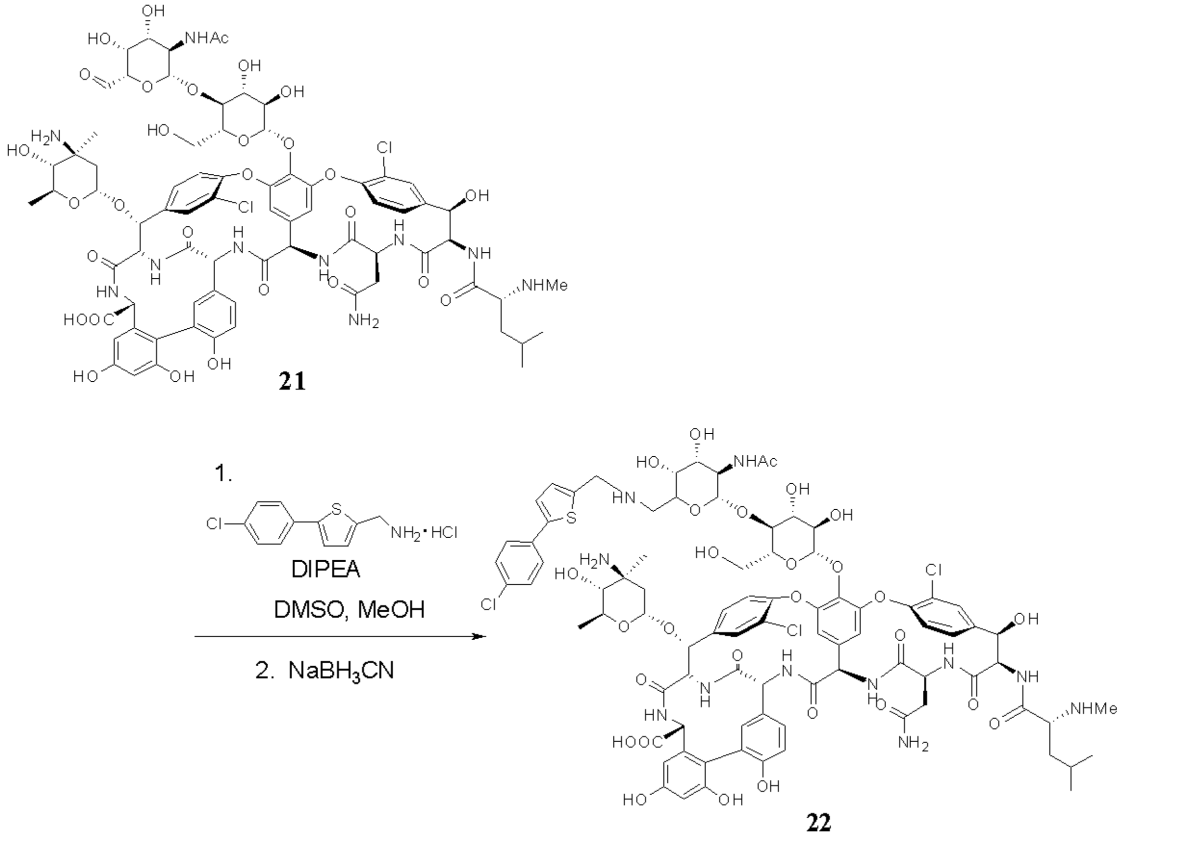


実施例１３と同様の手法により合成し、原料である化合物１ 600mg (0.41ミリモル) から化合物２１および未反応の化合物１を含む混合物 592mg (HPLC purity 65%、収率56%)を得た。

【０１５９】

第２工程：目的化合物２２の合成

【化９５】



実施例１３と同様の手法により合成し、原料である化合物２１ を含む混合物300mg (HPLC purity 65%、0.118ミリモル)から、白色粉末の化合物２２ 80.2mg (0.043ミリモル、

収率36%）を得た。

【０１６０】

試験例１

抗菌活性のインビトロ測定

（試験方法）

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

（結果）

本発明の化合物は、バンコマイシン耐性菌を含む種々の細菌に対して強い抗菌活性を示した。特に実施例１、５、６、１０、１１、１３、３０、３１、４３、４５、５０、６５、６９、７５、８２、８３、８５、および８８の化合物は、バンコマイシン耐性型腸炎球菌（ＶＲＥ　ＶａｎＡ）であるE.faecalis SR7914に対して、ＭＩＣ：２～４μｇ／ｍｌ、E.faecium SR7940に対してＭＩＣ：１～４μｇ／ｍｌ（バンコマイシンは＞６４μｇ／ｍｌ）であり、既存薬よりも顕著に強い活性を示した。

【０１６１】

製剤例

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

【０１６２】

製剤例１

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

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

【０１６３】

製剤例２

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／錠剤）
活性成分	２５０
セルロース（微結晶）	４００
二酸化ケイ素（ヒューム）	１０
ステアリン酸	５
合計	６６５ｍｇ

成分を混合し、圧縮して各重量６６５ｍｇの錠剤にする。

【０１６４】

製剤例３

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

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

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント２２の一部に加え、－３０℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りの

プロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

【０１６５】

製剤例４

活性成分６０ｍｇを含む錠剤は次のように製造する：

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

活性成分、デンプン、およびセルロースはＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をＮｏ．１４メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。このようにして得た顆粒を５０℃で乾燥してＮｏ．１８メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。あらかじめＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量１５０ｍｇの錠剤を得る。

【０１６６】

製剤例５

活性成分８０ｍｇを含むカプセル剤は次のように製造する：

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

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

【０１６７】

製剤例６

活性成分２２５ｍｇを含む坐剤は次のように製造する：

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

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

【０１６８】

製剤例７

活性成分５０ｍｇを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	５０ｍｇ
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	５０ｍｇ
シロップ	１．２５ｍｌ
安息香酸溶液	０．１０ｍｌ
香料	ｑ．ｖ．
色素	ｑ．ｖ．
精製水を加え合計	５ｍｌ

活性成分をＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチル

セルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

【０１６９】

製剤例８

　静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	１００ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	１０００ｍｌ

　上記成分の溶液は通常、１分間に１ｍｌの速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【０１７０】

　本発明のグリコペプチド誘導体、その製薬上許容される塩およびそれらの溶媒和物は、医療処置において有用であり、抗菌活性を含む薬理活性を示す。本発明の化合物は、好ましくは、グラム陽性菌、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌によって引き起こされる感染を処置するのに有用である。また、この化合物は、バンコマイシン耐性腸球菌（ＶＲＥ）を含む、腸球菌による感染を処置するのに有用である。このような疾患の例には、重篤なブドウ球菌性の感染、例えば、ブドウ球菌心内膜炎およびブドウ球菌敗血症がある。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｐ 17/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 17/00 １０１

(72)発明者 吉田 修
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内
(72)発明者 森元 健次
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内
(72)発明者 緒方 雄貴
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内

審査官 水落 登希子

(56)参考文献 特開２００３－０２６７２５（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５０３０１５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００６／０５７２８８（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００４／０２５９２２８（ＵＳ，Ａ１）
Current Opinion Biotechnology，２００５年，Vol.16，p.622-630
Trends in Microbiol.，２００７年 4月 6日，Vol.15，No.5，p.219-232
Proc.Natl.Acad.Sci.USA，２００４年，Vol.101，No.13，p.4390-4395
J.Am.Chem.Soc.，２００７年，Vol.129，No.26，p.8150-8155
Structure，２００１年，Vol.9，p.547-557
Angewandte Chemie，２００３年，Vol.42，p.4657-4660

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ ９／００
Ａ６１Ｋ ３８／００
Ａ６１Ｐ ９／００－９／１４
Ａ６１Ｐ １７／００－１７／１８
Ａ６１Ｐ ３１／００－３１／２２
Ｃ０７Ｇ １１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＢＩＯＳＩＳ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＷＰＩＤＳ／ＷＰＩＸ（ＳＴＮ）