

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-536492

(P2005-536492A)

(43) 公表日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int.CI.<sup>7</sup>

C07H 17/08

A61K 31/706

A61P 31/04

A61P 31/06

F 1

C07H 17/08

A61K 31/706

A61P 31/04

A61P 31/06

テーマコード(参考)

4 C057

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2004-519862 (P2004-519862)  
 (86) (22) 出願日 平成15年7月2日 (2003.7.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年3月1日 (2005.3.1)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/021012  
 (87) 國際公開番号 WO2004/004646  
 (87) 國際公開日 平成16年1月15日 (2004.1.15)  
 (31) 優先権主張番号 10/189,710  
 (32) 優先日 平成14年7月3日 (2002.7.3)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 391015708  
 ブリストルマイヤーズ スクイブ カンパニー  
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B  
 B C O M P A N Y  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101  
 54 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恒生  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

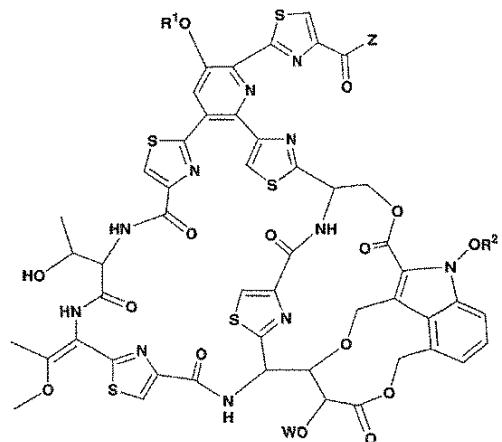
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 O—誘導型ノカチアシン誘導体

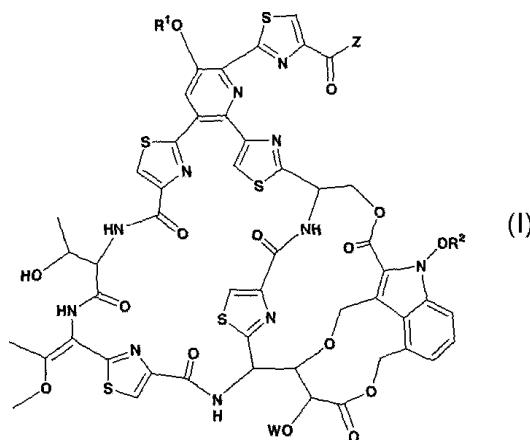
## (57) 【要約】

本発明は、グラム陽性細菌およびマイコバクテリアへの活性を含む強い抗菌活性を有する化合物(I) :

## 【化1】



(I)



(I)

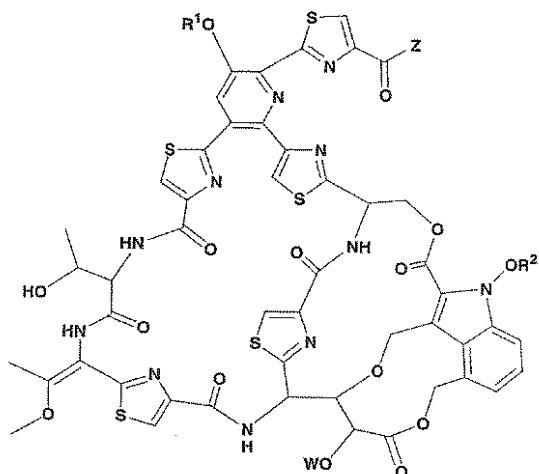
の化合物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



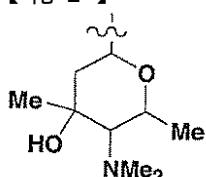
10

20

[式中、

W は

## 【化 2】

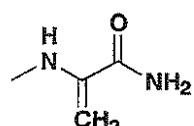


30

であり；

Z は - NH2 および

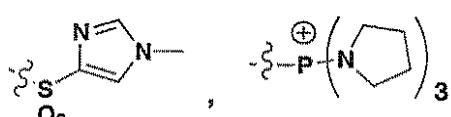
## 【化 3】



からなる群から選択され；

R1 は

## 【化 4】



40

、水素、 - P ( O ) A<sup>1</sup> A<sup>2</sup> 、 - C ( O ) C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C ( O ) アリール、 - C ( O ) N H C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C ( O ) N H アリール、 - ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O )<sub>m</sub> M e 、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルケニル、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキニル、および - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルからなる群から選択され；ここで該 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは 1 から 6 個のヒドロキシで適宜置換されるか、または以下の (a) ~ (i) : すなわち、

(a) C O<sub>2</sub> R<sup>3</sup> ;(b) C O N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> ;(c) O P ( O ) A<sup>1</sup> A<sup>2</sup> ;

50

(d)  $\text{SO}_3\text{H}$ ;

(e)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SiR}^6_3$ ;

(f) ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ脂環式基;

(g) シアノ;

(h) エポキシ; および

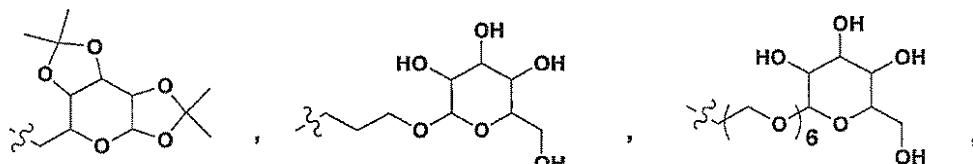
(i) アリール;

からなる群から選択される同一または異なる1から2個の置換基で適宜置換され;

ただし、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は同時に H ではなく;

$\text{R}^2$  は

### 【化5】



、水素、 $-\text{P}(\text{O})\text{A}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\text{H}=\text{C}\text{HCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ アルキル-T)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})(\text{C}_{1-6}$ アルキル-T)、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{Me}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキニルからなる群から選択され; ここで該 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルは1から6個のヒドロキシで適宜置換されるか、または以下の(j)~(v): すなわち、

(j) ハロ;

(k)  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ;

(l)  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;

(m)  $\text{OP}(\text{O})\text{A}^1\text{A}^2$ ;

(n)  $\text{P}(\text{O})\text{A}^1\text{A}^2$ ;

(o)  $\text{SO}_3\text{H}$ ;

(p)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{SiR}^6_3$ ;

(q) ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル、およびピリジルからなる群から選択されるヘテロ環式基またはヘテロ脂環式基;

(r) シアノ;

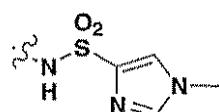
(s) アジド;

(t) アリール;

(u)  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ; および

(v)

### 【化6】



からなる群から選択される同一または異なる1から2個の置換基で適宜置換され;

$\text{R}^3$  は、水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、アリル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル、および2-テトラヒドロピラニルからなる群から選択され;

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は各々独立して、水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (t-ブチルオキシカルボニル)、 $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$  および  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択されるか; または  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  がそれに結合する窒素と共に一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル、およびピリジルからなる群から選択されるヘテロ環式基またはヘテロ脂環式基を

形成し；

$R^6$  は  $C_{1-6}$  アルキルおよびフェニルから選択され；

$A^1$  および  $A^2$  は各々独立して、水素、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、ベンジルオキシ、2-クロロエトキシ、およびヒドロキシからなる群から選択され；

$T$  は、水素、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2O$ 、 $-CH_2CH_2O$ 、 $-CH_3$  および  $-NR^4R^5$  からなる群から選択され；

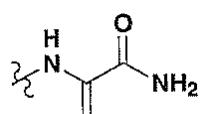
$m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$  および  $t$  は独立して 1 ~ 6 であり；および

アリールはハロまたは  $-CO_2R^3$  で適宜置換されるフェニル基からなる] の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

$Z$  が

【化 7】



である請求項 1 の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

$Z$  が  $-NH_2$  である請求項 1 の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

20

(a)  $R^1$  および  $R^2$  は  $CH_3$  である；

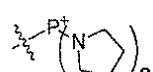
(b)  $R^1$  および  $R^2$  は  $P(O)(CH_3)OH$  である；

(c)  $R^1$  および  $R^2$  は  $CH_2OP(O)(OH)_2$  である；

(d)  $R^1$  は  $P(O)(CH_3)OH$  であり、 $R^2$  は  $H$  である；

(e)  $R^1$  は

【化 8】



30

であり、 $R^2$  は  $H$  である；

(f)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $P(O)(CH_3)OH$  である；

(g)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_2CONH_2$  である；

(h)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_2CO_2CH_3$  である；

(i)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_2CH_2CH_2SO_3H$  である；

(j)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_2P(O)(OEt)_2$  である；

(k)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_2OP(O)(OH)_2$  である；

(l)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_2CH_2Cl$  である；

(m)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は

【化 9】

40



である；

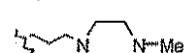
(n)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CH_3$  である；

(o)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は  $CONH(CH_2CH_2O)_4H$  である；

(p)  $R^1$  は  $H$  であり、 $R^2$  は

【化 10】

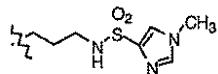
50



である；および

(q) R<sup>1</sup> は H であり、R<sup>2</sup> は

【化 1 1】



である

からなる(a)～(q)の群から選択される請求項2の化合物。

【請求項5】

R<sup>1</sup> が H であり、R<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> S O<sub>3</sub> H である、請求項3の化合物。 10

【請求項6】

請求項1の化合物の治療上の有効量、および医薬的に許容される担体、添加剤、もしくは希釈剤からなる医薬組成物。

【請求項7】

請求項1の化合物の治療上の有効量を治療または予防が必要な哺乳動物に投与することからなる、細菌感染またはマイコバクテリア感染を治療または予防する方法。

【請求項8】

該細菌感染またはマイコバクテリア感染がグラム陽性細菌またはマイコバクテリアによって引き起こされる、請求項7の方法。

【請求項9】

該グラム陽性細菌感染またはマイコバクテリア感染が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェカリス、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌および結核菌からなる群から選択されるメンバーで引き起こされる請求項8の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(背景技術)

メチシリン耐性 黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) (M R S A)、肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)および腸球菌(*Enterococci*)菌株を包含する多くの臨床上重要な病原菌の多剤耐性菌株が世界的な健康上の問題となりつつある。多剤耐性細菌に感染している患者を治療するための新たな薬剤を発見することが急務とされている。多くのチアゾリルペプチド抗生物質は、多剤耐性菌株を含むグラム陽性細菌に対して強い抗微生物活性を有する。グラム陽性細菌に対するナノモルレベルでの阻害活性を有する新規なノカチアシン(nocathiacin)誘導体および関連するチアゾリルペプチド誘導体が発見されてきている。本明細書に記載のノカチアシン誘導体および関連するチアゾリルペプチド誘導体はインビトロでグラム陽性菌に対して強力な抗微生物活性を示し、また動物での全身系黄色ブドウ球菌感染モデルにおいてインビボでの効力を示す。 30

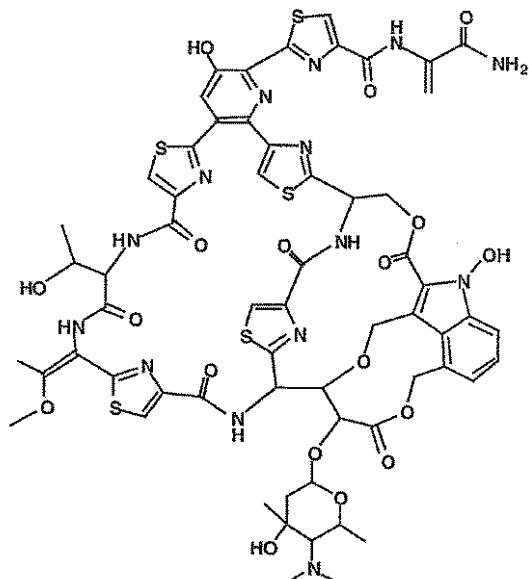
【0002】

本発明の新規なノカチアシン誘導体は、チアゾリルペプチド抗生物質であるJ. E. Leet et alによるUS 6,218,398, 2001年4月17日発行(PCT出願WO 00/03722, 2000年1月27日公開に対応)に記載のノカチアシンIまたはII、およびW. Li et alによるPCT出願WO 02/13834(2002年2月21日公開)に記載のノカチアシンIVから得られる。 40

【0003】

ノカチアシンIは以下の構造を有する。

## 【化1】



10

## 【0004】

ノカチアシンIIはノカチアシンIに構造で一致しているが、ただしノカチアシンIにおいてOR<sup>2</sup>がOHでなくHである。

20

## 【0005】

他のノカチアシン誘導体は、米国特許第6,287,827号（2001年9月11日登録査定）、PCT WO 00/14100（2000年3月16日公開）、およびPCT WO 02/14354（2002年2月21日公開）に記載されている。

20

## 【0006】

本明細書に記載される新規なノカチアシン誘導体もこれらの感染症治療の用途も、背景技術で公知でもなく、示唆もない。

30

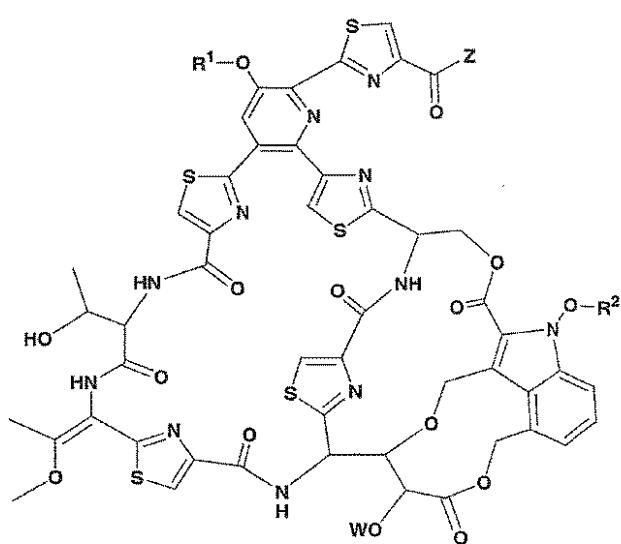
## 【0007】

## (発明の概要)

本発明は以下に定義される式Iの化合物およびその医薬的に許容される塩からなる。これらの化合物はグラム陽性細菌およびマイコバクテリアに対する活性を含む強い抗菌活性を有する。

30

## 【化2】

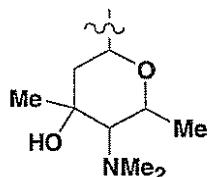


40

式中、

W は

【化 3】

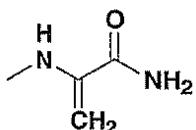


であり；

10

Z は - NH<sub>2</sub> および

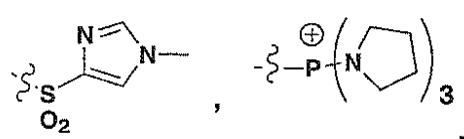
【化 4】



からなる群から選択され；

R<sup>1</sup> は

【化 5】



20

、水素、 - P ( O ) A<sup>1</sup> A<sup>2</sup> 、 - C ( O ) C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C ( O ) アリール、 - C ( O ) NH C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C ( O ) NH アリール、 - ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O )<sub>m</sub> M e 、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルケニル、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキニル、および - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルからなる群から選択され；ここで該 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは 1 から 6 個のヒドロキシで適宜置換されるか、または以下の (a) ~ (i) : すなわち、

- (a) CO<sub>2</sub> R<sup>3</sup> ;
- (b) CON R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> ;
- (c) OP ( O ) A<sup>1</sup> A<sup>2</sup> ;
- (d) SO<sub>3</sub> H ;
- (e) - O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> Si R<sup>6</sup><sub>3</sub> ;
- (f) ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロ脂環式基；
- (g) シアノ；
- (h) エポキシ；および
- (i) アリール；

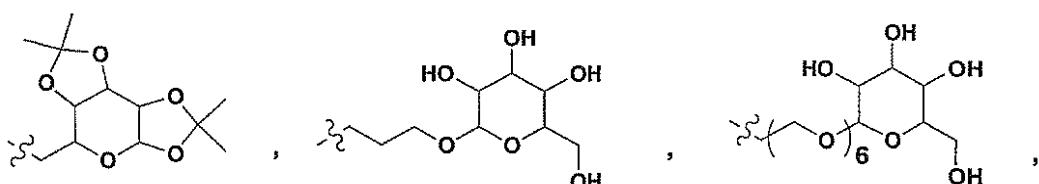
からなる群から選択される同一または異なる 1 から 2 個の置換基で適宜置換され；

40

ただし、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同時に H ではなく；

R<sup>2</sup> は

【化 6】



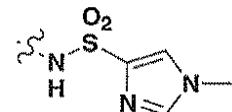
、水素、 - P ( O ) A<sup>1</sup> A<sup>2</sup> 、 - SO<sub>3</sub> H 、 - C ( O ) C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C ( O ) C

50

$H = C H C O_2 R^3$ 、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)N(H)(C_{1-6}$ アルキル-T) $)$ 、 $-C(O)N(Me)(C_{1-6}$ アルキル-T) $)$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pH$ 、 $-(CH_2CH_2O)_qMe$ 、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキニルからなる群から選択され；ここで該 $-C_{1-6}$ アルキルは1から6個のヒドロキシで適宜置換されるか、または以下の(j)～(v)：すなわち、

- (j) ハロ；
- (k)  $CO_2R^3$ ；
- (l)  $COR^4R^5$ ；
- (m)  $OP(O)A^1A^2$ ；
- (n)  $P(O)A^1A^2$ ；
- (o)  $SO_3H$ ；
- (p)  $-O(CH_2)_rSiR^6_3$ ；
- (q) ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル、およびピリジルからなる群から選択されるヘテロ環式基またはヘテロ脂環式基；
- (r) シアノ；
- (s) アジド；
- (t) アリール；
- (u)  $NR^4R^5$ ；および
- (v)

## 【化7】



からなる群から選択される同一または異なる1から2個の置換基で適宜置換され；

$R^3$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、アリル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル、および2-テトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

$R^4$ および $R^5$ は各々独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CH_2CN$ 、 $CH_2CH_2NH$ (t-ブチルオキシカルボニル)、 $C(=NH)NH_2$ および $SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ からなる群から選択されるか；または $R^4$ および $R^5$ がそれに結合する窒素と共に一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル、およびピリジルからなる群から選択されるヘテロ環式基またはヘテロ脂環式基を形成し；

$R^6$ は $C_{1-6}$ アルキルおよびフェニルから選択され；

$A^1$ および $A^2$ は各々独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ベンジルオキシ、2-クロロエトキシ、およびヒドロキシからなる群から選択され；

Tは、水素、 $-OH$ 、 $-(CH_2CH_2O)_sH$ 、 $-(CH_2CH_2O)_tCH_3$ および $-NR^4R^5$ からなる群から選択され；

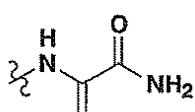
m、n、p、q、r、sおよびtは独立して1～6であり；および

アリールはハロまたは $-CO_2R^3$ で適宜置換されるフェニル基からなる。

## 【0008】

好みしい態様において、Zは

## 【化8】



である。

## 【0009】

別の好みしい態様において、Zは $-NH_2$ である。

10

20

30

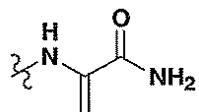
40

50

## 【0010】

別の好ましい態様において、Zは

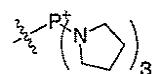
## 【化9】



であり、以下の(a)～(q)の群を含む：

- (a) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>である；
- (b) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はP(O)(CH<sub>3</sub>)OHである；
- (c) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>である；
- (d) R<sup>1</sup>はP(O)(CH<sub>3</sub>)OHであり、R<sup>2</sup>はHである；
- (e) R<sup>1</sup>は

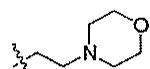
## 【化10】



であり、R<sup>2</sup>はHである；

- (f) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はP(O)(CH<sub>3</sub>)OHである；
- (g) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>である；
- (h) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>C(=O)CH<sub>3</sub>である；
- (i) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Hである；
- (j) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>である；
- (k) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>である；
- (l) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Clである；
- (m) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>は

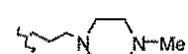
## 【化11】



である；

- (n) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>である；
- (o) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>Hである；
- (p) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>は

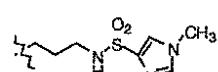
## 【化12】



である；および

- (q) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>は

## 【化13】



である。

## 【0011】

別の好ましい態様において、Zは-NH<sub>2</sub>であり、R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Hである。

## 【0012】

別の好ましい態様には、化合物I（その医薬的に許容される塩を含む）の治療上の有効量、および医薬的に許容される担体、添加剤もしくは希釈剤からなる医薬組成物が含まれ

10

20

30

40

50

る。

【0013】

別の好ましい態様には、化合物I（その医薬的に許容される塩を含む）の治療上の有効量を治療または予防が必要な哺乳動物に投与することからなる、細菌感染またはマイコバクテリア感染を治療または予防する方法が含まれる。より好ましくは、細菌感染がグラム陽性細菌またはマイコバクテリアによって引き起こされているものである。さらにより好ましくは、このグラム陽性細菌感染またはマイコバクテリア感染がメチシリソ耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェカーリス(*Enterococcus faecalis*)、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)、ペニシリソ耐性肺炎連鎖球菌および結核菌からなる群から選択されるメンバーによって引き起こされているものである。10

【0014】

(発明の詳細な説明)

本発明は、細菌感染の治療に有用な式Iの化合物（その医薬的に許容される塩を含む）からなる。

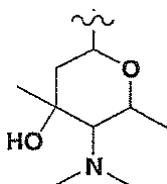
【0015】

本明細書で開示される化合物Iの生理的に許容される塩は本発明の範囲である。本明細書および特許請求の範囲で用いられる用語「医薬的に許容される塩」とは、無毒性塩基付加塩を含む意図である。適当な塩には、これらに限らないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、スルフィン酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸などのような有機および無機酸から得られる塩が含まれる。本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される塩」にはまた、アンモニウム、アルカリ金属（好ましくはナトリウムまたはカリウム）塩、アルカリ土類金属（好ましくはカルシウムまたはマグネシウム）塩のような対イオンとのカルボン酸塩のような酸性基の塩；および低級アルキルアミン（メチルアミン、エチルアミン、シクロヘキシルアミンなど）のような適当な有機塩基との塩、もしくは置換された低級アルキルアミン（例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンまたはトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタンのようなヒドロキシル-置換されたアルキルアミン）との塩、またはピペリジンまたはモルホリンのような塩基との塩も含まれる。20

【0016】

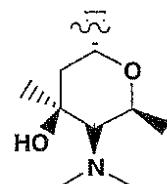
本発明の化合物は式Iに記載された立体化学のキラル中心以外にもキラル中心は有し得、したがってジアステレオマー混合物、または単一のジアステレオマーとして生じ得る。かかる異性体およびそのいずれかの混合物すべてが本発明に含まれると理解される。例えば、式Iの化合物のW基は式：30

【化14】



の糖残基である。糖残基のラセミ体、並びに、例えば40

【化15】



のような糖残基のキラル体も含まれると理解される。

【0017】

10

20

30

40

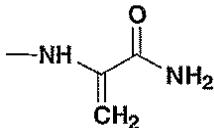
50

また、本発明の化合物のいくつかは、水または汎用の有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。かかる溶媒和物は本発明の範囲である。

**【0018】**

式Iの化合物は反応式1に示した方法を用いて製造し得る。出発物質である式IIの化合物（式中、Zは

**【化16】**



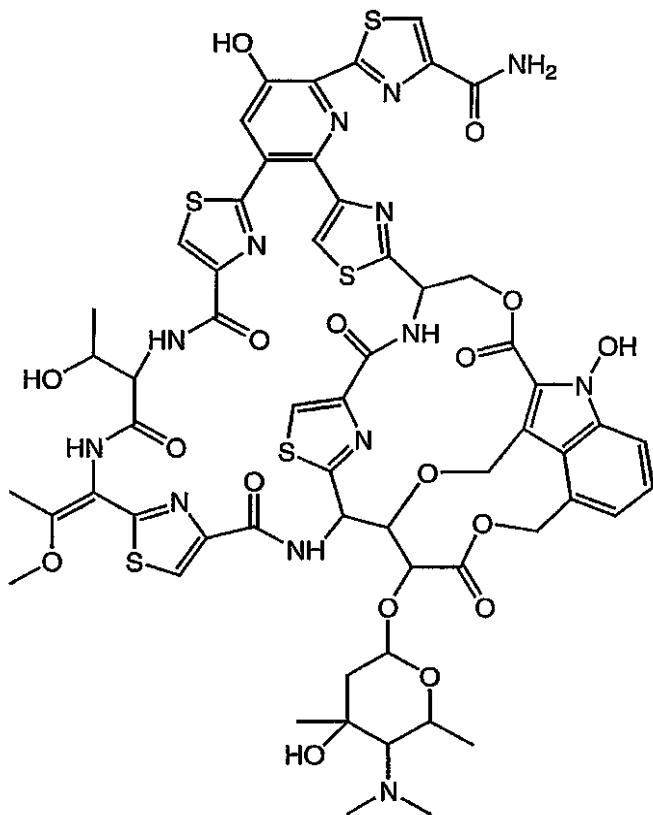
10

である）は、J. E. Leet et alの米国特許第6,218,398号（2001年4月17日登録）（該文献は本明細書にそのまま引用される）に、およびW. Li et alのPCT出願WO 02/13834（2002年2月2日公開）（その中でZは-NH<sub>2</sub>である）に記載の方法に従い製造する。

**【0019】**

PCT WO 02/13834の実施例1、2および3には、ノカチアシンIVの製造、その中で出発物質II（その中でZは-NH<sub>2</sub>である）を開示する。該ノカチアシンIVの構造は以下に示す。

**【化17】**



20

30

40

**【0020】**

該実施例1、2および3（製造1、2および3として以下に言及）は本明細書の以下で繰り返し説明する。

**【0021】**

製造

製造1

ノカチアシンIVの生体内変換および単離による合成

500 mLのフラスコ中のノカチアシンIのDMF溶液（200 mL、1 mg / mL）に、ストレプトミセス グリシー（*Streptomyces griseus*）（シグマ、カタログ番号P51 50

47) からのプロテアーゼ (400 mg) を加えた。該フラスコを 27 、 200 rpm で 45 時間インキュベートした。3つのフラスコからの反応混合物をプールし、遠心沈降した (3000 rpm, 15 分)。上清を減圧下ロータリーエバポレーターで蒸発乾固し、茶褐色の残渣を得た (0.76 g)。

D MF (10 mL) を該茶褐色の残渣に加え、不溶な物質を遠心分離 (13000 rpm, 5 分) で除いた。生じた溶液を YMC Pro-C18 カラム (20 mm ID × 250 mm 長, 粒子径 5 μ, 孔径 120) による Beckman System Gold プレパラティブ HPLC システムを用いてプレパラティブ HPLC にかけた。溶離流速は 10 mL / 分であった。各ランにおいて、試料 (1 ~ 2 mL) を容積比 70 / 30 の 1 mM HCl (溶媒 A) - アセトニトリル (溶媒 B) でカラムにのせ、以下の濃度勾配プログラムを用いて分離した：30% B, 12 分；30% から 35% B (または 34% もしくは 33% B) の直線的な濃度勾配, 1 分；35% (または 34% もしくは 33% B), 30 分。検出 (UV) は 330 nm であった。ノカチアシン IV を含むフラクションを分析用 HPLC で分析し、プールした。該ノカチアシン IV 溶液を少量になるまで減圧下蒸発させ、次いで凍結させ、凍結乾燥した。ノカチアシン IV の全量を塩酸塩として得た (258 mg)。

### 【0022】

#### ノカチアシン IV (塩酸塩) の物理化学的特性

性状：光沢のある黄色粒子状粉末

分子式：C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>5</sub>-HCl

分子量：1367

式量：1403

マススペクトル：HR-ESIMS [M+H]<sup>+</sup> m/z 1368.26927

ESI-MS/MS フラグメーションイオン：m/z 1197, 1179, 1135

赤外スペクトル：主要 IR 帯 (cm<sup>-1</sup>) 3427, 1650, 1536, 1474, 1208, 1128, 604.

紫外スペクトル：<sub>max</sub>(MeOH) nm 221, 294, 359 (log 4.84, 4.45, 4.22).

円二色性：CD nm (MeOH) 357(+6.3), 306(-7.4), 266(+23.7), 239(-51.8).

HPLC (保持時間)：8.8 分；(分析用 HPLC セクションに記載のように)

<sup>1</sup>H-NMR：観察された化学シフト (DMSO-d<sub>6</sub> シグナル 2.49との相対値)：

10.79 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.57 (1H, br), 8.55 (1H br), 8.51 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.34 (2H, br), 7.18 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.50 (4H, s), 6.00 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.72 (2H, m), 5.21 (1H, m), 5.05 (1H, br), 5.03 (1H, s), 4.96 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.78 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.52 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.24 (1H, m), 4.13 (1H, d, J=10.5 Hz), 4.03 (1H, d, J=9.3 Hz), 3.89 (3H, s), 3.87 (1H, m), 3.07 (1H, br), 2.86 (6H, s), 2.47 (1H, m), 2.11 (1H, br), 1.98 (3H, s), 1.92 (1H, d, J=10.2 Hz), 1.59 (3H, s), 1.51 (1H, m), 1.14 (3H, br), 0.79 (3H, d, J=6.4 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR：観察された化学シフト (DMSO-d<sub>6</sub> シグナル 39.6との相対値)：

171.6, 168.2, 168.0, 167.8, 167.0, 163.7, 163.3, 161.7, 161.6, 161.1, 160.6, 160.4, 158.9, 154.3, 151.1, 150.8, 149.7, 148.8, 145.6, 143.3, 135.0, 134.4, 130.3, 128.0, 127.6, 126.9, 126.4, 126.3, 125.8, 125.7, 124.0, 123.2, 120.0, 119.4, 112.9, 111.2, 109.6, 94.7, 79.2, 71.0, 68.9, 67.7, 66.8, 65.3, 64.6, 63.2, 63.1, 56.2, 55.5, 50.1, 50.0, 46.4, 44.0, 38.9, 30.3, 17.9, 17.6, 13.1.

### 【0023】

#### 製造 2

#### 化学的方法によるノカチアシン IV の合成

ノカチアシン I (3.1 g, 2.1 mmol) の THF (10 mL) 懸濁液を、ヨウ化水素酸 (57% 水溶液, 0.5 mL, 3.8 mmol) およびヨードメタン (1.0 mL, 16 mmol) で処理した。反応混合物を栓をしたチューブ中 16 時間 45 に

加熱した。反応混合物を次いで室温まで冷却した。ジエチルエーテル(25 mL)を次いで該混合物に加え、生じた黄色の沈殿物を濾過して集め、ジエチルエーテル(3×25 mL)で洗浄し、減圧下乾燥し、H I 塩としてノカチアシンIV(純度82%)を含む粗物質を得た(3.4 g、粗収率88%)。

クルードなノカチアシンIV(517 mg)の一部を、移動相としてCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFAを用い(20%CH<sub>3</sub>CN/78%H<sub>2</sub>O/2%TFAから35%CH<sub>3</sub>CN/63%H<sub>2</sub>O/2%TFAへの濃度勾配で溶離)、プレパラティブC-18カラムの逆相クロマトグラフィで精製した。TFA塩としてノカチアシンIVを単離した(180 mg、純度93%)。この物質を生体内変換生成物との分析および比較に用いた。

## 【0024】

10

ノカチアシンIV(トリフルオロ酢酸塩)の物理化学的特性

性状：黄色粒子状粉末

分子式：C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>7</sub>-TFA

分子量：1367

式量：1482

マススペクトル：HR-ESIMS [M+H]<sup>+</sup> m/z 1368.269

ESI-MS/MS フラグメーションイオン：m/z 1197, 1179, 1153, 1135, 1117, 719

赤外スペクトル：主要IR帶 (cm<sup>-1</sup>) 3438, 1676, 1536, 1475, 1204, 1132, 596

20

紫外スペクトル：<sub>max</sub>(MeOH) nm 219, 294, 359

円二色性：CD nm ( ) (MeOH) 3.55 (+5.6), 305 (-6.3), 265.5 (+21.0), 239 (-43.5), 210.5 (+29.9)

HPLC(保持時間)：8.8分；(分析用HPLCセクションに記載のように)  
この半合成物質の試料を生体内変換の試料と共に注入し、同一の保持時間を有した。

<sup>1</sup>H-NMR：観察された化学シフト(DMSO-d<sub>6</sub>シグナル 2.50との相対値)

10.84 (1H, s), 10.78 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.59 (1H, br), 8.57 (1H, br), 8.54 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=11 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.5), 7.71 (1H, s), 7.37 (2H m), 7.19 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.02 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.76 (1H, dd, J=11.2 Hz, 4.2 Hz), 5.72 (1H, d, J=10 Hz), 5.23 (1H, m), 5.05 (3H, m), 4.79 (1H, d, J=10.5), 4.53 (1H, d, J=11 Hz), 4.30 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.25 (1H, m), 4.16 (3H, d, J=0.5 Hz), 4.05 (1H, dd, J=9.5 Hz, 1.5 Hz), 3.91 (1H, s), 3.87 (1H, s), 3.13 (1H, br), 2.88 (6H, m), 2.50 (1H, br), 2.12 (1H, m), 2.0 (3H, s), 1.94 (1H, d=14.5 Hz), 1.60 (3H, s), 1.52 (1H, d, J=7 Hz), 1.17 (3H, br), 0.8 (3H, d, J=7.0 Hz)

30

<sup>13</sup>C-NMR 観察された化学シフト(DMSO-d<sub>6</sub>シグナル 39.6との相対値)：

171.3, 168.0, 167.8, 167.6, 166.8, 163.6, 163.1, 161.4, 160.9, 160.4, 160.2, 158.7, 154.1, 150.9, 150.6, 149.5, 148.6, 145.39, 143.1, 134.8, 134.2, 130.1, 127.8, 127.4, 126.7, 126.3, 126.1, 125.6, 125.5, 123.8, 123.0, 119.8, 119.3, 112.7, 111.0, 109.4, 94.5, 78.9, 72.2, 70.9, 68.8, 67.5, 66.3, 65.1, 64.4, 63.0, 62.7, 56.0, 49.9, 49.7, 46.5, 42.1, 38.1, 30.0, 17.7, 17.3, 12.9

40

## 【0025】

製造3ノカチアシンIV(遊離塩基)の製造

ノカチアシンIV-TFA塩(製造2の化合物, 35 mg)のTHF/CH<sub>3</sub>CN(3.5 mL, 6:1)溶液に、ポリスチレン上の1,3-ジアザホスホリン(26 mg, 2.3 mmol/g)を加え、該混合物を25℃で30分間攪拌した。該レジン結合塩基(ポリスチレン上の1,3-ジアザホスホリン)を次いで濾過して除いた。濾過ケーキをMeOH、THF、CH<sub>3</sub>CNおよびH<sub>2</sub>Oで洗浄した。揮発物を除くために濾液を次いで減圧濃縮した。生じた溶液を凍結し、凍結乾燥して、遊離塩基としてノカチアシンIVを得た(24 mg)。

50

## 【0026】

ノカチアシンⅤ(遊離塩基)の物理化学的特性

性状：黄色粒子状粉末

分子式：C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>5</sub>

分子量：1367

式量：1367

マススペクトル：HR-ESIMS [M+H]<sup>+</sup> m/z 1368.267

ESI-MS/MS フラグメーションイオン：m/z 1368.0, 1196.9, 1153.1, 1134.8, 1116.9, 719.1

HPLC(保持時間)：8.8分；(分析用HPLCセクションに記載のように)

10

該遊離塩基の試料は、該半合成物質の試料(製造2の化合物)と同一の保持時間を有し、生体内変換生成物の試料(製造1の化合物)と同じであった。

<sup>1</sup>H-NMR：観察された化学シフト(DMSO-d<sub>6</sub>シグナル 2.50との相対値)

10.74 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.65 (1H, br), 8.60 (1H, s) 8.58 (1H, br), 8.51 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.88 (1H, d, J= 11.5 Hz), 7.73 (1H, m), 7.70 (1H, br), 7.37 (2H m), 7.18 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.0 0 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.74 (1H, dd, J= 11.0 Hz, 4.5 Hz), 5.69 (1H, d, J= 8 Hz), 5.22 (1H, m), 5.05 (2H, m), 5.00 (1H, m), 4.77 (1H, d, J= 10.5), 4.52 (1H, d, J= 11 Hz), 4.30 (1H, d, J= 9.5 Hz), 4.26 (1H, s), 4.15 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.98 (3H, br), 3.80 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.52 (6H, m), 2.23 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.83 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.32 (1H, m), 1.17 (3H, br), 0.85 (3H, d, J= 7.5 Hz). 20

## 【0027】

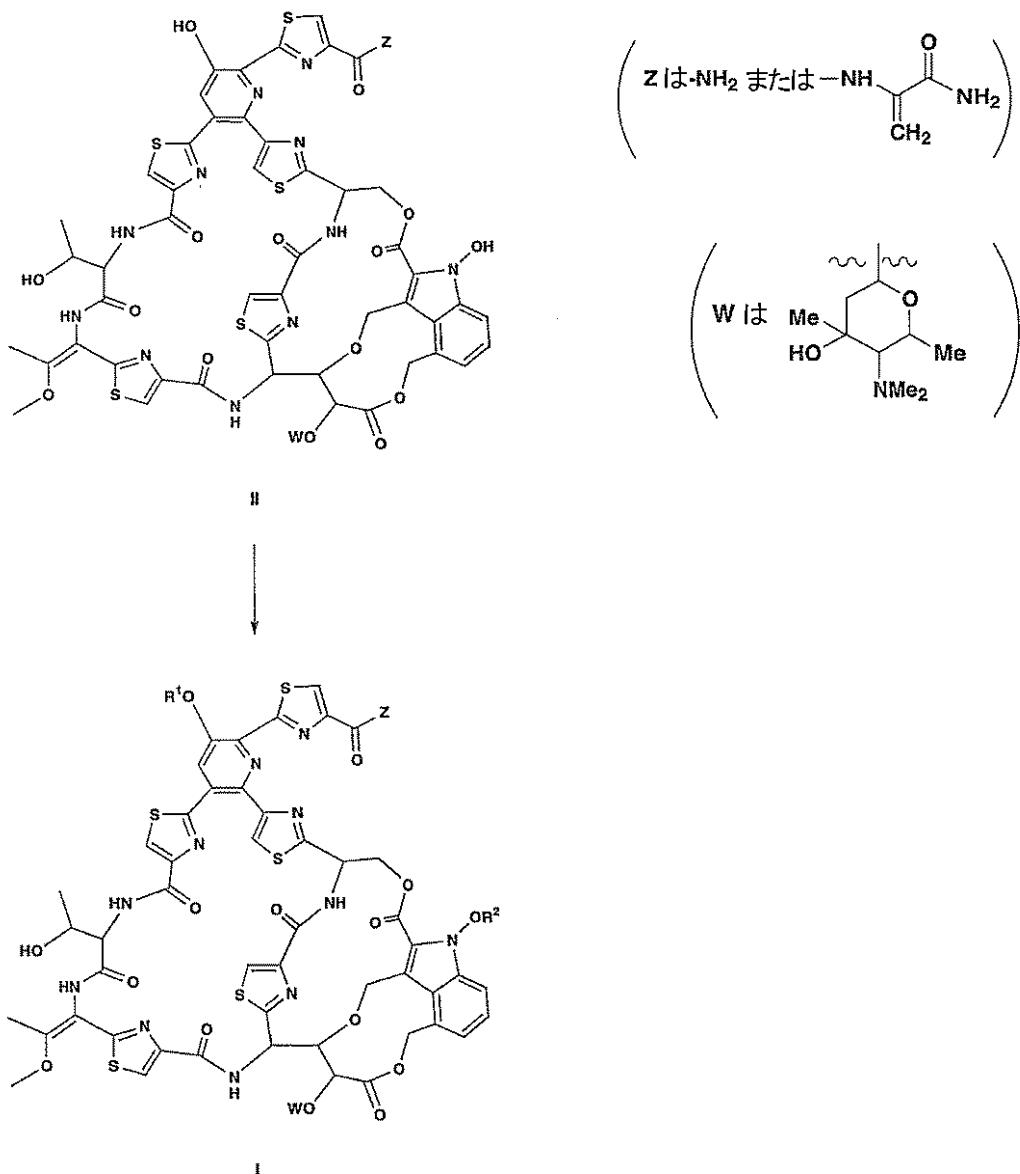
式IIの出発化合物の最終化合物Iへの変換は、アルキル化、アシリル化、およびホスホニル化を含む技術分野の技術を有する有機化学者に公知の様々な方法で実施し得る。これらの方には一般的に、市販品として入手可能な薬剤または有機合成の当業者によって容易に作られる薬剤を用いる。本発明のアルキル化は一般的に、ヨウ化ナトリウムまたは触媒量のテトラ-n-ブチルアンモニウムイオディドと共にまたは含めずに塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンのような適当な溶媒中、式IIの化合物をアルキルハライドまたはスルホネートで処理して実施する。適当な塩基は、有機化学の当業者によく知られており、トリエチルアミンおよびホスファジン塩基のような有機塩基、並びに炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、および炭酸セシウムのような無機塩基が含まれる。アシリル化は一般的に、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンのような適当な溶媒中、式IIの化合物をアシリル化剤で処理して行い、場合により上述の適当な塩基の使用が必要となる。適当なアシリル化剤には、カルボン酸ハライドおよび無水物、アルキルクロロホルムート、並びにイソシアネート類が含まれる。ホスホニル化は、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンのような適当な溶媒中、式IIの化合物をアルキルホスホン酸ジハライドまたはモノハライドで処理して実施する。これらの変換の実施例は特定の態様のセクションに示す。 30

## 【0028】

様々な式Iの化合物はまた、合成中間体としても用いられ得、式Iの別の実施例で用いられる得る。該合成は特定の実施例を造るが、自然界で一般的であり、有機合成の当業者に受け入れられる。これらの変換の例はまた、特定の態様のセクションで示され、別の実験の詳細が提供される。

40

【化18】

反応式1

式Iの化合物は、黄色ブドウ球菌、肺炎連鎖球菌、およびエンテロコッカス・フェカリスのような細菌およびマイコバクテリアに対する強い抗微生物活性を示す。該抗微生物活性には、いくつかの多剤耐性菌株を含むグラム陽性細菌に対する作用が含まれる。このように、本発明は感染症の治療方法を提供する。

【0029】

式Iの化合物を細菌感染の治療用医薬組成物として用いる場合、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体（例えば、溶媒、希釈剤など）と組合せてもよく、錠剤、カプセル剤、分散型散剤、顆粒剤、または懸濁液（例えば、約0.05～5%の懸濁化剤を含有）、シロップ（例えば、約10～50%の糖を含有）、およびエリキシル剤（例えば、約20～50%のエタノールを含有）などの形態で経口にて投与、または等張の溶液系中約0.05～5%の懸濁化剤を含有する無菌の注射用溶液もしくは懸濁液の形態で非経口にて投与してもよい。かかる医薬製剤には、担体と組み合わせて、例えば、約0.05から約90%までで、より一般的には重量で約5%と60%の間で活性成分を含んでいてもよい。

40

50

## 【0030】

用いられる活性成分の有効な投与量は、用いられる特定の化合物、投与の様式および処置される症状の重篤さによって変化し得る。しかしながら、本発明の化合物を動物の体重当たり約0.5～約500mg/kgの1日投与量で、好ましくは1日2～4回に分けて、もしくは持続放出の形態で投与する場合、一般的に満足な結果が得られる。ほとんどの大型哺乳動物では、1日全投与量は約1～100mg、好ましくは約2～80mgである。体内の使用に適した製剤形には、固体または液体の医薬的に許容される担体と完全に混合した約0.5～500mgの活性化合物が含まれる。この投与計画は最適の治療反応が得られるように調節され得る。例えば、何回かに分けた用量で毎日投与したり、治療の状況の緊急性に応じて比例して減量したりし得る。

10

## 【0031】

これらの活性化合物は経口、並びに静脈内、筋肉内、または皮下経路で投与され得る。活性成分の性質および目的の特定の投与形態に適用して、固体の担体には、デンプン、乳糖、リン酸二カルシウム、微結晶セルロース、ショ糖およびカオリンが含まれ、一方、液体の担体には、無菌水、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、並びにコーン、ピーナッツ、およびゴマ油のような食用油が含まれる。医薬組成物の製造に慣例的に用いられる添加剤には、例えば香料、着色剤、保存剤、および抗酸化剤（例えば、ビタミンE、アスコルビン酸、BHT（ブチル化したヒドロキシトルエン）、およびBHA（ブチル化したヒドロキシアニソール））が都合よく含まれ得る。

20

## 【0032】

これらの活性化合物はまた、非経口または腹腔内でも投与され得る。遊離塩基または医薬的に許容される塩としてのこれらの活性化合物の溶液または懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤を適切に混ぜた水中で、製造できる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中のそれらの混合物中で、製造できる。通常の保存および使用の条件下、これらの製剤には微生物の発育を防ぐ保存剤が含まれる。

30

## 【0033】

注射の用途に適した製剤形には、無菌の水溶液または分散剤が含まれる。すべての場合で、該剤形は無菌でなければならず、容易なシリンジ操作性があるようにある程度流動的でなければならない。それは製造および保存の条件下安定でなければならず、細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して防御しなければならない。担体は溶媒または分散系であり得、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、それらの適当な混合物、および植物油が含まれる。

30

## 【0034】

特定の態様の説明

本発明を構成する化合物、その製造方法およびその生物活性は、以下の実施例の考慮から十分に明らかであるが、該実施例は説明のために示したまで、発明の領域や範囲を制限するとして解釈するものではない。実施例で用いる略号および記号は当該技術分野で標準的であり、当業者の理解するところである。

40

## 【0035】

O-アルキル化の一般的製法

ノカチアシンIまたはII（1.0当量）の適量の溶媒（好ましい溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水）中の攪拌した溶液に、室温で1～3当量の無機塩基（水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム）または有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ホスファゼン塩基、例えば、tert-ブチルイミノ-トリ（ピロリジノ）ホスホラン（BTPP）、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-13,2-ジアザホスホリノ（BEMP）、ポリスチレン上のBEMP）を、ヨウ化ナトリウム（4当量まで）また

50

は触媒量（約0.5当量）のテトラn-ブチルアンモニウムイオディドと共にもしくは併わずに加えた。

アルキルハライド、トリフレート、またはメシレート（1.5～4.0当量）を加え、ノカチアシンがなくなるまで反応液を攪拌した。溶媒を真空下除去し、生じた残渣をメタノール／水でのプレパラティブHPLC（高速液体クロマトグラフィ）または溶離液としてアセトニトリル／水でのプレパラティブC18（ODS-A, S-75μm）カラムのMPLC（中圧液体クロマトグラフィ）を用いて精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥し、そのTFAまたはHCl塩として目的生成物を得た。

### 【0036】

#### カルバメート合成の一般的製法

ノカチアシンIまたはII（1.0当量）の適量の溶媒（好ましい溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル）中の攪拌した溶液に、室温で3当量までの有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ホスファゼン塩基、例えば、tert-ブチルイミノ-トリ（ピロリジノ）ホスホラン（BTPP）、ポリスチレン上の2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-13,2-ジアザホスホリン（BEMP））を加えた。5～10分間攪拌後、反応混合物を氷水浴中冷却し、4-ニトロフェニルクロロホルメート（4当量まで）を加え、さらに10分間攪拌した。この溶液にアミン（1～4当量）を加えた。反応液を反応が完了するまで攪拌し、次いで1N HClでクエンチした。反応混合物がHCl水を加えて不均一に変わったら、DMFまたはメタノールをさらに加えて、溶液状態に戻した。最終の澄明な溶液をアセトニトリル・水を用いてプレパラティブC18（ODS-A, S-75μm）のMPLCで精製した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥し、黄色の散剤を得た。

### 【0037】

#### ホスホネート類合成の一般的製法

ノカチアシンIまたはII（1.0当量）の適量の溶媒（好ましい溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル）中の攪拌した溶液／懸濁液に、0で3当量までの有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ホスファゼン塩基、例えば、tert-ブチルイミノ-トリ（ピロリジノ）ホスホラン（BTPP）、ポリスチレン上の2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-13,2-ジアザホスホリン（BEMP））を加えた。アルキルホスホン酸ジクロリド（1～3当量）を加え、該混合物を反応が完了するまで0で攪拌した。該均一反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水（20mL）でクエンチし、濃縮した。残渣を水（300mL）中で懸濁させ、残っている固体物を濾過した。該水溶液をクロマトグラフィ（プレパラティブC18, ODS-A, S-75μm, アセトニトリル／水）で精製した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥した。

### 【0038】

#### エステル類製造の一般的製法

ノカチアシン（1.0当量）の適量の溶媒（好ましい溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ピリジン）中の攪拌した溶液／懸濁液に、0で3当量までの無機塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム）または有機塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ホスファゼン塩基、例えば、tert-ブチルイミノ-トリ（ピロリジノ）ホスホラン（BTPP）、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-13,2-ジアザホスホリン（BEMP）、ポリスチレン上のBEMP）を加えた。酸クロリドまたは無水物（1～3当量）を加え、該混合物を反応が完了するまで攪拌した。時々反応液を室温から還流するまで加温する必要があった。クルドな反応液を蒸発乾固させ、生じた淡黄色の残渣をさらにクロマトグラフィ（プレパラティブC18, ODS-A, S-75μm）

10

20

30

40

50

$\mu\text{m}$ , アセトニトリル / 水またはメタノール / 水) によるプレパラティブ HPLC または MPLC で精製した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥した。

### 【0039】

#### 実施例 1

(式 I :  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $Z = \text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{CONH}_2$ )

ノカチアシン I (282 mg, 0.196 mmol) の無水  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、室温で 3 分間 tert-ブチルイミノ-トリ(ピロリジノ)ホスホラン (BTPP) (0.120 mL, 0.392 mmol) で処理した。二炭酸ジ-tert-ブチル (0.046 mL, 0.196 mmol) を加え、該インドールヒドロキシ基が対応の炭酸 tert-ブチルとして保護されるまで、反応混合物を 10 分間攪拌した。ヨードメタン (0.012 mL, 0.196 mmol) を次いで加え、反応を HPLC でモニターした。2 時間後、メチルエーテル体への変換は約 70 % であった。さらに当量のヨードメタン (0.012 mL, 0.196 mmol) を次いで加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。1 N HCl (0.3 mL) を次いで加え、反応混合物を減圧濃縮し、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドを除いた。クルードの残渣を水 / アセトニトリル / メタノールに溶かし、HPLC のモニターでインドールヒドロキシ基が完全に脱保護するまで、室温にてトリフルオロ酢酸で処理した。生じた溶液を次いで溶離液としてアセトニトリル / 水を用い、プレパラティブ C - 18 カラムのMPLC を用いて精製した。目的の生成物を含んだフラクションを合わせて、減圧濃縮し、アセトニトリルの大部分を除いた。残渣を凍結し、凍結乾燥し、TFA 塩として生成物を得た (40.5 mg, 収率 14 %)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.8 (1H, s), 10.3 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.54 (1H s), 8.54 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=8.45$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.35 (2H, dd,  $J=8.3, 7.3$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=7.35$  Hz), 6.51 (1H, s), 6.03 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.75 (1H, s), 5.72 (2H, m), 5.21 (1H, m), 5.06 (2H, m), 4.79 (1H, d,  $J=10.5$  Hz), 4.54 (1H, d,  $J=11.5$  Hz), 4.30 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.26 (1H, m), 4.20 (3H, s), 4.16 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 4.05 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.13 (1H, s), 2.87 (6H, br), 2.47 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.94 (1H, d,  $J=14.5$  Hz), 1.60 (3H, br), 1.23 (1H, m), 1.16 (3H, br), 0.80 (3H, d,  $J=6.9$  Hz).

HRMS (ES) calcd. for  $C_{62}H_{63}S_5N_{14}O_{18}$  ( $MH^+$ ): 1451.305; found 1451.309.

### 【0040】

#### 実施例 2

(式 I :  $R^1 = 1-(2,3-\text{エポキシ})\text{プロピル}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $Z = \text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{CONH}_2$ )

水素化ナトリウム (0.42 mmol) を、ノカチアシン I (0.14 mmol) および活性化した 4 モレキュラ・シーブスの混合物のテトラヒドロフラン (5 mL) 混液に 0 にて 1 回で加えた。該混合物を 10 分間攪拌し、次いでエピプロモヒドリン (0.21 mmol) を加えた。該反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテル (5 mL) を加え、黄色の固体物が沈殿し、それをさらにプレパラティブ HPLC で精製した。生成物を含んだフラクションを合わせて、凍結し、凍結乾燥し、黄色の固体物として生成物を得た (60 mg)。

MS ( $MH^+$ ) = 1493.

### 【0041】

#### 実施例 3

(式 I :  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $Z = \text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{CO}\text{NH}_2$ )

実施例 2 の化合物 (0.14 mmol) のアセトニトリル (3 mL) および水 (3 mL)

L) の混液に室温で、pHが3.0になるまで希HCl水(0.1N)を加えた。生じた澄明な溶液を次いで約1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。生じた粗生成物をさらにプレパラティブHPLCで精製した。生成物を含んだフラクションを合わせて、凍結し、凍結乾燥し、黄色の固体として生成物を得た(20mg)。

MS (MH<sup>+</sup>) = 1511.

#### 【0042】

##### 実施例4

(式I: R<sup>1</sup> = P<sup>+</sup> (N-ピロリジン)<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(287mg, 0.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドの攪拌した溶液に、室温でベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(110mg, 0.21mmol)を加えた。5分後、該反応混合物を溶離液として0.01%HClを含むアセトニトリル(10~35%)・水を用いてC18逆相シリカゲルカラムで精製した。生成物を含んだフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥し、白色の粉末として生成物を得た(HCl塩として得た。0.21g, 60%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): 10.78 (1H, s), 9.77 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.66-8.58 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.19 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.39-7.35 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.51 (1H, s), 6.38 (1H, br s), 6.03 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.80 (1H, s), 5.79-5.76 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.25-5.22 (1H, m), 5.09-5.02 (3H, m), 4.78 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.50 (1H, d, J = 11 Hz), 4.29 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.26-4.24 (1H, m), 4.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.9 (3H, br s), 3.41-3.33 (10H, m), 3.12 (1H, s), 3.03-2.98 (6H, m), 2.83-2.90 (6H, m), 2.16-2.08 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.90-1.81 (9H, m), 1.74-1.70 (6H, m), 1.60 (9H, s), 1.15 (3H, br s), 0.80 (3H, d, J = 6.7 Hz).

LRMS (ES) calcd. for C<sub>7</sub><sub>3</sub>H<sub>8</sub><sub>3</sub>N<sub>1</sub><sub>7</sub>O<sub>1</sub><sub>8</sub>PS<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 1676.4, found: 1676.5.

#### 【0043】

##### 実施例5

(式I: R<sup>1</sup> = P(O)(CH<sub>3</sub>)OH, R<sup>2</sup> = H, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(1.0g, 0.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解した。炭酸セシウム(0.7g, 2.1mmol)を加え、該混合物を室温で30分間攪拌した。該混合物を0℃に冷却し、次いでメチルホスホン酸ジクロリド(0.07g, 0.54mmol)を加え、該混合物を0℃で40分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水(6mL)でクエンチし、該混合物をクロマトグラフィ(プレパラティブC18, ODS-A, S-75μm, 5%-15%-20%-40%アセトニトリル/水)で精製し、ナトリウム塩として生成物を得た(392mg, 0.23mmol, 収率33%)。

MS (MH<sup>+</sup>) 1515.3;

元素分析 C<sub>6</sub><sub>2</sub>H<sub>6</sub><sub>3</sub>N<sub>1</sub><sub>4</sub>O<sub>2</sub><sub>0</sub>PS<sub>5</sub> · Na · 0.5NaHCO<sub>3</sub> · 7H<sub>2</sub>Oで計算: C, 43.98; H, 4.58; N, 11.49; P, 1.81; S, 9.39; Na, 2.02.

実測値: C, 44.06; H, 4.56; N, 11.42; P, 1.69; S, 9.06; Na, 2.09.

#### 【0044】

##### 実施例6

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(0.288g, 0.20mmol)のテトラヒドロフラン(6mL)およびメタノール(4mL)溶液を、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(2.0Mのヘキサン溶液, 0.21mL, 0.42mmol)で処理した。反応液を窒素雰囲気下

10

20

30

40

50

5分間攪拌し、続いてロータリーエバボレーターで溶媒を除去した。クルードの残渣をC-18逆相シリカゲルカラム(YMC Gel, 12 nm, S-75 μm)にのせて、10%アセトニトリル/水から段階的に濃度勾配して60%アセトニトリル/水まで増加させて溶離して精製した。適当なフラクションをプールし、アセトニトリルをロータリーエバボレーターで除去した。該水溶液を凍結させ、凍結乾燥し、黄色の凍結乾燥固体として生成物を得た(0.098 g, 0.068 mmol, 収率34%)。

MS (MH<sup>+</sup>) = 1451.

#### 【0045】

##### 実施例7

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, Z = NH C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)<sup>10</sup>  
ノカチアシンI(0.575 g, 0.40 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を、水酸化ナトリウム(1.0 N溶液, 0.84 mL, 0.84 mmol)で処理し、室温で約5分間攪拌した。その鮮やかな黄色の溶液を1,3-プロパンスルトン(0.054 g, 0.44 mmol)で処理し、6~8時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残った残渣を水(約10 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(1 mL)に取った。該溶液をC-18逆相シリカゲルカラム(YMC ODS, 12 nm, S-75 μm)に載せて、水から段階的に濃度勾配して30%アセトニトリル/水で溶離した。生成物のフラクションをプールし、ロータリーエバボレーターでアセトニトリルを留去した。該水溶液を凍結し、凍結乾燥した。生成物を黄色の凍結乾燥固体(ナトリウム塩)として得た(0.234 g, 0.148 mmol, 収率37%)。<sup>20</sup>

MS (M-H) = 1557.41.

この化合物はまた、B TPPを用いてDMF中の塩基としても製造された。

#### 【0046】

##### 実施例8および9

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, Z = NH C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)  
および(式I: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, Z = NH C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)<sup>30</sup>  
ポリスチレンレジン上の2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン(BEMP)(0.28 mmol)を、室温でノカチアシンI(0.14 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に加えた。該混合物を10分間攪拌し、次いで2-プロモアセトアミド(0.28 mmol)を加え、該混合物を室温で10時間攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を次いで減圧濃縮した。このようにして得られた該粗生成物をさらにプレバラティブHPLCで精製した。生成物を含んだフラクションを合わせて、凍結し、凍結乾燥し、黄色の固体として生成物(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, Z = NH C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)を得た(30 mg)。

MS (MH<sup>+</sup>) = 1494.

ポリスチレンレジン上のBEMP(0.56 mmol)および2-プロモアセトアミド(0.56 mmol)を用いて上記と同じ条件で、黄色の固体としてビス-生成物(式I: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, Z = NH C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)を得た(80 mg)。<sup>40</sup>

MS (MH<sup>+</sup>) = 1551.

#### 【0047】

##### 実施例10

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-カルボ-(2-テトラヒドロピラノキシ)ベンジル, Z = NH C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

p-トルエンスルホン酸一水和物(34 mg, 0.178 mmol)は、冷却し(氷/水浴)攪拌した4-クロロメチル安息香酸(3.03 g, 0.0178 mol)およびジヒドロピラン(8.12 mL, 0.089 mol)のジクロロメタン(85 mL)混合物に加えた。氷浴を除き、攪拌を周囲温度で1時間続けた。反応混合物を次いで減圧<sup>50</sup>

濃縮し、次いで残渣をジエチルエーテルおよび希炭酸水素ナトリウム水の間で分液処理した。該エーテル溶液を洗浄し(食塩水で2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、油状物が残り(900mg)、これを結晶化した。該固体物を溶離液としてクロロホルムを用い、シリカ(10g)のクロマトグラフィで精製し、無色の結晶として2-テトラヒドロピラニル4-クロロメチルベンゾエートを得た(208mg)。

MS (ESI) 254.

ポリスチレンレジン上のBEMP(182mg, 0.42mmol)を、攪拌したノカチアシンI(287mg, 0.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液に加えた。攪拌を22で15分間続け、次いで2-テトラヒドロピラニル-4-クロロメチルベンゾエート(80mg, 0.3mmol)を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、次いでトリエチルアミン(56μL, 0.42mmol)を加え、攪拌を6日間続けた。反応混合物を濾過し、濾液をジエチルエーテルで希釈し、無色の固体物として生成物が沈殿した(122mg, HPLCによる純度96%)。

MS: (ESI) 1655.

#### 【0048】

##### 実施例11

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-(カルボヒドロキシ)ベンジル, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

塩酸(0.1N、3mL)を、攪拌した実施例10の化合物(92mg)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に加えた。該混合物を22で2時間攪拌した。生じた固体物を集めて、乾燥し、黄色の固体物として生成物を得た(50mg, HPLCによる純度>95%)。

MS (ESI): 1571.

#### 【0049】

##### 実施例12

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, ナトリウム塩およびアンモニウム塩の形態, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(5.85g, 4.07mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(35mL)溶液を、室温にてtert-ブチルイミノ-トリ(ピロリジノ)ホスホラン(BTPP)(3.81g, 12.21mmol)で処理し、約5分間攪拌した。該混合物を次いでO-クロロメチル-O', O"-ジ-tert-ブチルホスフェート(1.58g, 6.10mmol)で処理し、反応液を室温で5時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、粘性の油状残渣をジエチルエーテルでトリチュレートした。該クルードな固体物を濾過して集めた。該固体物を20%アセトニトリル/水でのC-18逆相カラムに載せて、最終的に45%アセトニトリル/水に達する濃度勾配系で精製した。生成物のフラクションを溶液のまま24時間置いておき、tert-ブチル基が消失し、モノ-tert-ブチル中間体が得られた。適当なフラクションを集めて、ロータリーエバポレーターで濃縮し、次いで凍結乾燥し、モノ-tert-ブチル中間体を得た(3.4g)。該中間体の一部(0.40g, 0.25mmol)を、10%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(40mL)で処理し、約5分間攪拌し、続いてロータリーエバポレーターで濃縮した。油状の残渣を水(40mL)、濃炭酸水素ナトリウム(pH 7.5~8にするため)、およびアセトニトリル(不溶物質のほとんどを溶かすのに必要)に取った。生成物を最終的に20%アセトニトリル/水に達する濃度勾配系を用いて、C-18逆相カラムクロマトグラフィで精製した。適当なフラクションを合わせて、ロータリーエバポレーターで濃縮した。精製した最終生成物を次いで、凍結乾燥でナトリウム塩の形態として単離できた。ビス-アンモニウム塩の形態として単離するために、先のカラムから生じた水溶液を再度、0.1M酢酸アンモニウム緩衝液に置き換えた移動相の水相部分を用いて、C-18逆相クロマトグラフィカラムに通した。濃度勾配系は最終的に40%アセトニトリル/緩衝液に達した。適当なフラクションを合わせて、ロータリーエバポレーターで濃縮した。生じた水性緩衝溶液を凍結乾燥で乾燥し、薄黄色の固体物と

10

20

30

40

50

して生成物を得た(0.083 g, 0.053 mmol, 収率11%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz); 10.06 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.6, 1H), 8.52 (d, J = 7.6, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.97, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.32 (t, J = 7.6, 1H), 7.19 (d, J = 6.7, 1H), 7.12 (d, J = 7.2, 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.98 (d, J = 11.9, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.68 (d, J = 9.0, 1H), 5.28-5.20 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.04 (d, J = 13.3, 1H), 4.94 (d, J = 3.8, 1H), 4.80 (d, J = 10.5, 1H), 4.62 (d, J = 10.5, 1H), 4.35 (t, J = 9.5, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.0, 1H), 4.01 (d, J = 9.0, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.80 (d, J = 15.2, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.40 (bs, 3H), 1.14 (d, J = 6.2, 3H), 0.54 (d, J = 6.2, 3H);  
HRMS C<sub>6</sub><sub>2</sub>H<sub>6</sub><sub>3</sub>N<sub>1</sub><sub>4</sub>O<sub>2</sub><sub>2</sub>S<sub>5</sub>Pで計算 (MH<sup>+</sup>): 1547.266, 実測値: 1547.268.

### 【0050】

#### 実施例13

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, Z = NH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(513 mg, 0.36 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を、室温にてBTPP(0.22 mL, 0.72 mmol)で3分間処理した。メタンスルホン酸クロロエチル(0.041 mg, 0.36 mmol)を加え、反応混合物を終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水/アセトニトリルに溶かし、1N HCl(0.72 mL, 0.72 mmol)で処理し、溶離液としてアセトニトリル/水を用い、プレパラティブC-18カラムでMPLCを用い精製した。目的の生成物を含んだフラクションを合わせて、減圧濃縮し、アセトニトリルのほとんどを除いた。残渣を凍結し、凍結乾燥し、HCl塩として生成物を得た(210 mg, 収率40%)。

HRMS (ES) C<sub>6</sub><sub>3</sub>H<sub>6</sub><sub>4</sub>CIN<sub>1</sub><sub>4</sub>O<sub>1</sub><sub>8</sub>S<sub>5</sub>で計算 (MH<sup>+</sup>): 1499.281, 実測値: 1499.283.

### 【0051】

#### 実施例14

(式I: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Z = NH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(262 mg, 0.18 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液を、室温にて3分間BTPP(0.114 mL, 0.36 mmol)で処理した。(3-プロモプロピル)トリメチルアンモニウムプロミド(47 mg, 0.18 mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。1N HCl(3 mL)を次いで加え、該溶液を減圧濃縮し、N,N-ジメチルホルムアミドを除いた。残渣を溶離液としてアセトニトリル/水を用い、プレパラティブC-18カラムのMPLCを用いて精製した。目的の生成物を含んだフラクションを合わせて、減圧濃縮し、アセトニトリルのほとんどを除いた。残渣を次いで凍結し、凍結乾燥して、HCl塩として生成物を得た(193 mg, 収率69%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.8 (1H, s), 10.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.66 (1H, s), 8.59 (2H, br), 8.55 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.13 (1H, br), 7.86 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.64 (1H, br), 7.55 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J=10.0, 5.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.13 (1H, d, J=5 Hz), 6.39 (2H, br), 6.01 (1H, d, J=10 Hz), 5.89 (1H, m), 5.76 (1H, s), 5.71 (1H, d, J=10.0 Hz), 5.4 (1H, d, J=5.0 Hz), 5.32 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.09 (1H, m), 5.05 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J=15.0, 10.0 Hz), 4.41 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=10.0, 5.0 Hz), 3.9 (3H, s), 3.87 (1H, m), 3.43 (9H, br), 3.17 (6H, br), 2.97 (1H, br), 2.87 (1H, br), 2.02 (2H, s), 1.82 (4H, m), 1.58 (3H, br), 1.24 (3H, br), 1.12 (1H, m), 0.78 (3H, d, J=5.0 Hz);  
HRMS (ES) C<sub>6</sub><sub>7</sub>H<sub>7</sub><sub>4</sub>N<sub>1</sub><sub>5</sub>O<sub>1</sub><sub>8</sub>S<sub>5</sub><sup>+</sup>で計算 (M<sup>+</sup>): 1536.394, 実測値: 1536.389.

### 【0052】

20

30

40

50

実施例 15

(式 I : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, Z = NH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシン I (0.2874 g, 0.2 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶かした。ホスファジン (Phosphazine) 塩基 P<sub>1</sub> - t - Bu - トリス - (テトラメチレン) (BTPP, 0.2 mL, 0.6 mmol) を加え、該混合物を 10 分間攪拌し、次いで 0 に冷却した。4 - ニトロフェニルクロロホルメート (0.14 g, 0.7 mmol) を加え、該混合物を 0 で 10 分間攪拌した。n - ブチルアミン (0.03 mL, 0.3 mmol) を加え、該混合物を 0 で 15 分間攪拌し、次いで 1 N HCl (3 mL) でクエンチした。N, N - ジメチルホルムアミドを加えて、固形物を溶かし、該混合物をクロマトグラフィ (プレバラティブ C18, ODS - A, S - 75 μm, 20% ~ 30% アセトニトリル / 水 / 0.5 mL 1 N HCl / L) で精製し、黄色の粉末として生成物を得た (0.0234 g, 収率 7%)。 10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): 11.27 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H) 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.08, (m, 2H), 4.89, (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (m, 7H), 3.11 (m, 1H), 2.87 (m, 7H), 2.54 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.93 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.14 (m, 4H), 0.78 (m, 6H); 20

LRMS (ESI+) m/z = 1536.6. (ESI-) m/z = 1534.58.

## 【0053】

実施例 16

(式 I : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル), Z = NH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

実施例 15 の方法に従い、n - ブチルアミンの代わりに 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - メチルピペラジン (0.12 g, 0.6 mmol) を用いて、生成物を黄色の粉末として単離した (0.1141 g, 収率 41%)。 30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): 11.82 (bs, 1H), 11.36 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.71 (m, 2H). 5.10 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (bs, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.59 3.30 (m, 15H), 3.10 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); 40

HRMS (ES) C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>S<sub>5</sub>N<sub>17</sub>O<sub>19</sub> で計算 (MH+): 1620.426. 実測値: 1620.428.

## 【0054】

実施例 17

(式 I : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = P(O)(CH<sub>3</sub>)OH, Z = NH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシン I (1.0 g, 0.7 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (2.5 mL) に溶かした。ホスファジン 塩基 P<sub>1</sub> - t - Bu - トリス - (テトラメチレン) (BTPP, 0.65 mL, 2.1 mmol) を加え、該混合物を 5 分間攪拌した。該混合物を 0 に冷却し、メチルホスホン酸ジクロリド (0.09 g, 0.7 mmol) を加え、次いで該混合物を 0 で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水 (6 mL) を加え、続いて十分な水を加え、生じた固形物を溶かした。該混合物をクロマトグラフィ (プレバラティブ C18, ODS - A, S - 75 μm, 15% アセトニトリル / 50

水 - 30%アセトニトリル / 水)で精製し、黄色の粉末として生成物を得た(0.083g, 収率8%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): 11.42 (bs, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.02 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.89 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.73 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.19 (s, 1H), 1.15 (m, 3H), 0.90 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 0.76 (m, 2H);  
10

HRMS (ES) C<sub>62</sub>H<sub>64</sub>PS<sub>5</sub>N<sub>14</sub>O<sub>20</sub>で計算 (MH+): 1515.276, 実測値: 1515.272.

### 【0055】

#### 実施例18

(式I: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

#### 方法a:

エーテル中の過剰のジアゾメタンを、ノカチアシンI(100mg)のテトラヒドロフラン:クロロホルム:メタノール(1:1:1, 15mL)溶液に加えた。該溶液を減圧濃縮し、残渣を溶離液としてクロロホルム:メタノール:水(95:5:1)でシリカ(10g)にてクロマトグラフィ精製し、モノメチル化したチアゾリルペプチド誘導体と共に生成物を得た(13mg、純度73%)。

MS (MH+): 1465.

### 【0056】

#### 方法b:

ノカチアシンI(2.00g, 1.39mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(14mL)溶液に、炭酸セシウム(1.81g, 5.57mmol)およびテトラ-n-ブチルアンモニウムイオディド(261mg, 0.71mmol)を加え、該混合物を室温で5分間攪拌した。この混合物にジメチル硫酸(1.32mL, 13.9mmol)を加え、該混合物を室温で3時間攪拌した。生じた淡黄色の濁った溶液を最小量のN,N-ジメチルホルムアミドと共に混合して、該透明な溶液を得、これをプレバラティップHPLC(C-18逆相シリカゲル, MeOH/H<sub>2</sub>O/0.1%TFA系)で精製し、TFA塩として標題化合物を得た(1.9g)。

MS (MH+): 1465;

HRMS (ES) C<sub>63</sub>H<sub>65</sub>N<sub>14</sub>O<sub>18</sub>S<sub>5</sub> (MH+)で計算: 1465.320, 実測値: 1465.319.

### 【0057】

#### 実施例19

(式I: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

ノカチアシンI(1.00g, 0.69mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、炭酸セシウム(0.50g, 1.52mmol)を加え、該混合物をプロモ酢酸メチル(0.15mL, 1.52mmol)で処理し、該混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を20%メタノール/クロロホルム溶液で希釈し、不溶な物質を濾過し、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル, 2~15%MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、黄褐色の固体として標題化合物を得た(416mg)。

MS (MH+) = 1581, MS (M-H) = 1579.

この化合物はまた、ジイソプロピルエチルアミン(10当量)および塩基として触媒量のBEMPのDMF溶液を用いて、ノカチアシンIおよびプロモ酢酸メチル(8当量)から製造した。

### 【0058】

#### 実施例20

20

30

40

50

(式 I :  $R^1 = R^2 = CH_2CO_2H$ ,  $Z = NH_C(=CH_2)CONH_2$ )

実施例 19 の生成物 ( $0.1\text{ g}$ ,  $0.063\text{ mmol}$ ) の乾燥ベンゼン ( $2.0\text{ mL}$ ) の懸濁液に、トリ- $n$ -ブチルスズオキシド ( $0.14\text{ mL}$ ,  $0.025\text{ mmol}$ ) を加えた。該混合物を加熱還流し、5 時間それを維持した。この時反応液の一部から、HPLC により出発物質が全部消費しており、1つの主要な生成物が示された。反応液を室温に冷却し、1N 塩酸 ( $0.25\text{ mL}$ ) を攪拌しながら加えた。攪拌から5分後、溶媒を減圧留去し、黄色の固体物を生成した。該固体物をアセトニトリル / 水溶液 ( $3:1$ ,  $2\text{ mL}$ ) に溶かし、シリングフィルターで濾過し、プレパラティブ HPLC (C-18 逆相シリカゲル, 移動相としてメタノール / 水 /  $0.1\%$  TFA) で精製し、黄色の固体物として標題化合物 ( $1\text{ TFA 塩}$ )を得た ( $6\text{ mg}$ )。

MS ( $MH^+$ ) = 1554, MS ( $M-H$ ) = 1552.

### 【0059】

#### 実施例 21

(式 I :  $R^1 = R^2 = P(O)(CH_3)OH$ ,  $Z = NH_C(=CH_2)CONH_2$ )

ノカチアシン I ( $2.0\text{ g}$ ,  $1.4\text{ mmol}$ ) をジクロロメタン ( $20\text{ mL}$ ) 中懸濁させた。ジイソプロピルエチルアミン ( $0.72\text{ mL}$ ,  $4.1\text{ mmol}$ ) を加え、該混合物を0℃に冷却した。メチルホスホン酸ジクロリド ( $0.54\text{ g}$ ,  $4.1\text{ mmol}$ ) を加え、該混合物を30分間0℃で攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水 ( $20\text{ mL}$ ) でクエンチし、減圧濃縮した。残渣を水 ( $300\text{ mL}$ ) 中懸濁させ、残った固体物を濾去した。水性の濾液をクロマトグラフィ (プレパラティブ C18, ODS-A, S-75 μm, 20%アセトニトリル / 水) で精製した。生成物を含むフラクションを冷浴 ( $8^\circ\text{C}$ ) で減圧濃縮し、白色の粉末として生成物を得た ( $0.4\text{ g}$ , 収率 21%)。

元素分析  $C_{63}H_{66}N_{14}O_{22}P_2S_5 \cdot 0.6Na \cdot 7.7H_2O$  で計算: C, 43.35; H, 4.67; N, 11.23; S, 9.18; Na, 0.79.

実測値: C, 43.07; H, 4.71; N, 11.00; S, 9.42; Na, 0.74;

LRMS (ESI +):  $m/z = 1593.6$ ; (ESI -)  $m/z = 1591.31$ .

### 【0060】

#### 実施例 22

(式 I :  $R^1 = R^2 = CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $Z = NH_C(=CH_2)CONH_2$ )

ノカチアシン I ( $5.00\text{ g}$ ,  $3.48\text{ mmol}$ ) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド ( $150\text{ mL}$ ) 溶液を、BTPP ( $2.28\text{ g}$ ,  $7.30\text{ mmol}$ ) で処理し、約10分間攪拌し、その間赤色がより深くなった。反応液を  $O$ -クロロメチル-O'-O''-ジ-tert-ブチル ホスフェート ( $1.89\text{ g}$ ,  $7.30\text{ mmol}$ ) で処理し、室温で2時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を、溶解を補助するために少量の  $N,N$ -ジメチルホルムアミドと共に約30~40%アセトニトリル / 水に取り、C-18 逆相カラムに載せて、10%アセトニトリル / 水で溶離し、段階的な濃度勾配で35%アセトニトリル / 水まで増加させて溶離し、モノ-およびビス-付加体を分離させた。該フラクションを16時間放置し、その間生成物は各ホスフェート部分上の tert-ブチル基が消失し、ビス(モノ-tert-ブチル)中間体が生じた。適当なフラクションを凍結乾燥し、ビス(モノ-tert-ブチル)付加中間体を得て、これを次いでトリフルオロ酢酸 ( $5\text{ mL}$ ) のジクロロメタン ( $5\text{ mL}$ ) 溶液で処理した。HPLC で tert-ブチル中間体が残っていないことを確認した後、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去して反応液を終了した。クルードな残渣を水で処理し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、固体物を溶解させた。該溶液を C-18 MPLC にて、10%アセトニトリル / 水から 22.5%アセトニトリル / 水まで増加させて溶離して、精製した。適当なフラクションを合わせて、ロータリーエバポレーターで濃縮した。該水溶液を凍結乾燥し、黄色の凍結乾燥固体物として生成物を得た ( $226\text{ mg}$ , ビス-ナトリウム塩)。

MS (MH<sup>+</sup>) = 1657.4, MS (M-H) = 1655.10.

【0061】

実施例23および24

式I : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = COMe, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>

および式I : R<sup>1</sup> = COMe, R<sup>2</sup> = H, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>

ノカチアシンI (2.88 g, 2.0 mmol) の酢酸エチル (50 mL) の攪拌した懸濁液に、無水酢酸 (0.5 mL, 5.3 mmol)、続いて炭酸水素ナトリウム (1.51 g, 18.0 mmol) を加えて、50 °C で1時間攪拌した。次いでクロロエチルクロロホルメート (1.10 mL, 10.0 mmol) をゆっくり加え、さらに1.5時間50 °C で攪拌を続けた。反応混合物を室温まで冷却し、終夜熟成させた。溶媒を減圧留去し、水に溶解し、溶離液として0.01% HClを含むアセトニトリル-水 (10 ~ 35%) を用いてHPLC (C18カラム) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥し、黄色散剤として2つの生成物 (HCl塩として) を得た (1.50 g および 0.75 g)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): 11.30 (1H, s), 10.05 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.80-8.64 (3H, br m), 8.58 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.90-7.80 (1H, br m), 7.72-7.61 (2H, br m), 7.44 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.36 (2H, br s), 6.07 (1H, d, J = 1.2.3 Hz), 5.76 (2H, br s), 5.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.15 (1H, br s), 5.09-5.04 (2H, m), 4.92 (1H, br s), 4.63 (1H, br s), 4.38 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.32 (1H, br s), 4.13 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.93-3.89 (3H, m), 3.85 (1H, d, J = 7 Hz), 3.57 (5H, br s), 3.09 (1H, s), 2.88-2.85 (5H, br m), 2.24 (1H, br s), 2.20-2.000 (6H, m), 1.92 (1H, d, J = 14.5 Hz), 1.55 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.78 (3H, d, J = 6.9 Hz).

HRMS (ES) C<sub>63</sub>H<sub>63</sub>N<sub>14</sub>O<sub>19</sub>S<sub>5</sub> (M+H) で計算: 1479.299, 実測値: 1479.299.

および

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): 9.93 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.78 (2H, br s), 8.67 (1H, br s), 8.64-8.54 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.79-7.61 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.56 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.07 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.80 (1H, s), 5.76-5.69 (2H, m), 5.10-5.04 (3H, m), 4.88 (1H, br s), 4.60 (1H, br m), 4.39 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.31-4.29 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.93 (3H, s), 3.90-85 (2H, m), 3.43 (4H, br m), 3.1 (1H, s), 2.92-2.80 (4H, m), 2.14-1.91 (7H, m), 1.55 (3H, s), 1.16 (3H, s), 0.78 (3H, d, J = 6.8 Hz).

HRMS (ES) C<sub>63</sub>H<sub>63</sub>N<sub>14</sub>O<sub>19</sub>S<sub>5</sub> (M+H) で計算: 1479.299, 実測値: 1479.298.

【0062】

実施例25

(式I : R<sup>1</sup> = -CO(=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

エチルスクシニルクロリド (0.14 mmol) を0 °C で、ノカチアシンI (0.035 mmol) のピリジン (0.5 mL) 混合液に加えた。該混合物を約10分間攪拌し、次いでクロロホルム (1 mL) を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をさらに蒸発乾固し、生じた淡黄色の固体物を更にプレパラティブHPLCで精製した。生成物を含んだフラクションを合わせて、凍結し、凍結乾燥し、黄色の固体物として生成物を得た (2.0 mg)。

MS (MH<sup>+</sup>) = 1565.

【0063】

実施例26および27

式I : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = 2-(N-モルホリニル)エチル, Z = NH<sub>2</sub> (=CH<sub>2</sub>)CONH

10

20

30

40

50

<sup>2</sup>  
および式 I : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2 - (N-モルホリニル)エチル, Z = NHC (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>

激しく攪拌したノカチアシン I (144 mg, 0.1 mmol) の水 (5 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (70 μL, 0.5 mmol)、続いて 1 - (2 - クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (37 mg, 0.2 mmol) を加えた。生じた澄明な反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、次いでメタノール / 水 (0.1% TFA 含有) でのプレパラティブ HPLC を用いて精製した。生成物を含んだフラクションを合わせて、濃縮し、凍結乾燥し、TFA 塩として目的の生成物である二置換生成物 (17.4 mg) および一置換生成物 (9.0 mg) を得た。

式 I : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = 2 - (N-モルホリニル)エチル, Z = NHC (=CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub> :

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) : 10.10 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.63-8.57 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.31 (1H, br s), 8.21 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.57 (1H, s), 6.38 (1H, br m), 6.03 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.87 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.81 (1H, s), 5.72 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.10 (1H, s), 5.08-5.04 (2H, m), 4.86 (1H, s), 4.85-4.80 (2H, m), 4.72 (1H, J = 9.5 Hz), 4.38 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.12 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.01-3.85 (7H, m), 3.54-3.25 (19H, m), 3.10 (1H, s), 2.87 (6H, br s), 2.14-2.09 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.94 (1H, d, J = 14.0 Hz), 1.24 (2H, br s), 1.13 (3H, d, J = 4.6 Hz), 0.79 (3H, d, J = 6.7 Hz).

HRMS C<sub>73</sub>H<sub>83</sub>N<sub>16</sub>O<sub>20</sub>S<sub>5</sub> (M+H) で計算: 1663.457; 実測値: 1663.462.

式 I : R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2 - (N-モルホリニル)エチル :

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) : 11.41 (1H, s), 10.05 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.66-8.56 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.38 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.37 (1H, s), 6.02 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.88 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.76 (1H, s), 5.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.24 (1H, br s), 5.10 (1H, s), 5.06 (1H, d, J = 4.7 Hz), 4.85 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.75 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.25 (1H, br s), 4.12 (2H, t, J = 11.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.51-3.42 (13H, m), 3.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.10 (1H, s), 2.87 (6H, s), 2.54 (1H, s), 2.43 (1H, br s), 2.12 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.02 (3H, s), 1.93 (1H, d, J = 14.6 Hz), 1.58 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 5.0 Hz), 0.78 (3H, d, J = 6.8 Hz).

HRMS C<sub>67</sub>H<sub>72</sub>N<sub>15</sub>O<sub>19</sub>S<sub>5</sub> (M+H) で計算: 1550.373; 実測値: 1550.370.

#### 【0064】

同様の方法で、表 1 に記載の実施例 28 ~ 87 の化合物は、一般合成法または上記に示した反応の通常の変法を用いて製造した。いずれの更なる変更も当業者によく知りうるところである。

【表1】

表1. 實施例28~87の分析データ

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z 記載がなれば NHC(=CH <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>	M+1 LRMS/HRMS	M-1 LRMS/HRMS
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	H		1559	1557
29	COtBu	H		1521.58	1519.37
30	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> アリル	H		1577.25	1575.89
31	COC(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H		1641.50	1639.70
32	-COPh-pBr	H		1621.54	
33	P(O)(H)ONa	H		1502	
34	-P(O)(OCH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	H		1698	
35	-P(O)(OH)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H		1579.49	1577.10
36	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		1481.3	1479.6
37	H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me		1509.2	
38	H			1679.3	
39	H	-COCH=CO <sub>2</sub> H		1535.2	
40	H	-CH <sub>2</sub> OP(O)(OtBu) <sub>2</sub>		1660.9	1657.8
41	H	-CH <sub>2</sub> OP(O)(OE) <sub>2</sub>		1587.3	1585.5
42	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		1494	1492
43	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>		1501	
44	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na		1507	1509
45	H	-CH <sub>2</sub> OH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>		1566.9	
46	H			1531	

【表2】

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z 記載がなけり NHC(=CH <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>	M+1 LRMS/HRMS	M-1 LRMS/HRMS
47	H			1638	
48	H			1537	1535
49	H				1599
50	H			1578	
51	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		1551	
52	H			1548	
53	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	NH <sub>2</sub>	1490.3	1488
54	H	-CH <sub>2</sub> OP(O(OH)(O(Bu))		1603.7	1601.3
55	H	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>		1626	
56	H	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> H		1701	
57	H			1863.3	1861.1
58	H			1657.0	1655.3
59	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	NH <sub>2</sub>	1505.7	1503.6
60	H	-CONHMe		1494.3	1492.3
61	H	-CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		1538.9	

【表3】

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z 記載がなければ NHC(=CH <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>	M+1 LRMS/HRMS	M-1 LRMS/HRMS
62	H	-CONH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -CONH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> OH		1670 1744	
63	H	-SO <sub>3</sub> Na		1519	1517
64	H	-P(O)(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C)(OH)		1579.5	1577.2
65	H	-CH <sub>2</sub> Ph		1618.5	1616.6
66	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph			
67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na		1681.8	1679.9
68	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu		1665.6	1664.12
69	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc		1838.8	1835.68
70	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CN		1629.4	1627.8
71	-CH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>		1607.4	1605.7
72	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		1641.3	
73	-CH <sub>2</sub> OP(O)ORBu <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> OP(O)ORBu <sub>2</sub>		1882.1	1879.8
74	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		1517	
75	-CH <sub>2</sub> C≡CH	-CH <sub>2</sub> C≡CH		1513	
76	-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>2</sub> CN		1515.6	1514.27
77	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		1525.3	1523.6
78	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>		1624	1622
79	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>		1657	
80	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			1815
81	-CH <sub>2</sub> OP(O)ORBu <sub>2</sub> (ONa)	-CH <sub>2</sub> OP(O)ORBu <sub>2</sub> (ONa)		1768	
82	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	NH <sub>2</sub>		1594.1
83	Me	Me	NH <sub>2</sub>	1396.1	1394.1
84	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>		1697	
85	-COPh-pBr	-COPh-pBr		1805.7	
86	-P(O)(OH)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-P(O)(OH)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl		1723.9	1720.9
87				1783	1781

## 【0065】

## 本願化合物の抗菌活性

その抗微生物特性を評価するのに、本発明の化合物の最小発育阻止濃度（MIC）を、国際標準化組織（National Committee for Clinical Laboratory Standards）（NCCLS）によって推奨される基準に従い、通常のプロス微量希釈アッセイを用いて様々な細菌に対して得た。50%ミュラー・ヒントン培地および50%テッドヘウィット（Todd Hewitt）培地で試験した肺炎連鎖球菌を除いて、一連のプロス希釈法はミュラー・ヒントン（Mueller-Hinton）培地を用いた。最終的に植え付けた微生物には約 $5 \times 10^5$  c.f.u./ウェルが含まれ、マイクロタイヤーブレート上で稼働させた。各ウェルの容量は100 μLであり、ブレートを周囲の大気環境下35℃で18時間インキュベートした。MICは黙視による発育の阻止の最小薬物濃度として定義された。得られた結果のいくつかを以下の表2に

示し、本発明の化合物が細菌感染治療に有用性を有することが示されている。

【表4】

表2. 式Iの化合物の抗微生物活性

実施例	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <i>Staphylococcus aureus</i> A15090	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> A28272	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <i>Enterococcus faecalis</i> A20688
1	0.015	0.003	0.015
2	1.0	0.015	0.125
3	1.0	0.25	2.0
4	0.06	0.06	0.25
5	0.125	0.06	0.25
6	0.03	0.003	0.125
7	0.125	0.007	0.125
8	0.5	0.03	0.25
9	2.0	0.125	4.0
10	0.5	0.015	0.5
11	16	0.06	>128
12	0.25	0.015	1.0
13	0.015	0.003	0.03
14	>128	0.5	2.0
15	$\leq 0.001$	0.007	0.03
16	0.003	0.0005	0.003
17	0.25	0.06	1.0
18	0.007	0.001	0.015
19	0.06	0.003	0.125
20	16	0.5	>128
21	1.0	0.50	1.0
22	0.125	0.015	0.25
23	0.03	0.06	0.25
24	0.03	0.03	0.015
26	1.0	0.03	0.25
27	0.25	0.015	0.06
28	2.0	0.25	32
31	0.25	0.06	0.5
32	1.0	0.015	1.0
34	0.25	0.125	1.0
35	1.0	0.03	1.0
36	0.25	0.007	0.25
37	0.03	0.001	0.06
38	0.125	0.001	0.03
40	0.125	0.015	0.25
41	0.015	0.001	0.03
42	0.25	0.06	1.0
43	0.125	0.03	0.06
44	0.125	0.03	0.25
45	2.0	0.03	1.0
46	0.5	0.015	1.0
47	0.06	0.015	0.25
48	1.0	0.03	2
49	0.5	0.007	0.25
50	1.0	0.03	1.0
51	0.5	0.015	0.125
52	0.5	0.06	0.25
53	0.25	0.125	1.0
55	8.0	1	8.0

10

20

30

40

【表5】

実施例	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <i>Staphylococcus aureus</i> A15090	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> A28272	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <i>Enterococcus faecalis</i> A20688
56	0.125	0.007	0.5
57	4.0	0.06	>128
58	16	0.06	>128
59	16	0.5	>128
60	0.125	0.001	0.06
61	0.03	0.0005	0.03
62	0.125	0.015	0.125
63	0.06	0.003	0.06
64	1.0	0.06	0.125
65	0.25	0.03	0.5
66	2.0	0.001	0.25
67	>128	0.5	128
68	8.0	0.007	4.0
69	16	0.25	64
70	4.0	0.06	0.5
71	8.0	0.125	4.0
72	4.0	0.06	4.0
73	2.0	0.25	2.0
74	0.06	0.0005	0.25
75	0.03	0.0005	0.06
77	0.5	0.03	1.0
78	64	0.06	16
79	1.0	0.015	1.0
81	128	8	>128
82	0.03	0.015	0.06
83	0.03	0.03	0.06
85	0.5	0.007	0.5
86	4.0	0.5	4.0
87	1.0	0.06	2.0

10

20

20

30

## 【0066】

式Iの化合物の多くは、メスのICRマウスを用いた全身感染モデルのインピボでの抗菌活性として評価した。該動物は、終夜7%ムチンに懸濁した黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus* A15090)の培地( $6.5 \times 10^6$  CFU)で腹腔内感染(IP)していた。該化合物を4つの用量レベル(2.5、6.25、1.56、および0.39 mg/kg)で試験し、10%のDMSO、5%のTween80および85%の水からなる試験フォーミュレーション中調製した。PD<sub>50</sub>(マウスの死亡を50%抑制する薬物の用量)実験を5日間行った。この間、マウスの死亡率は毎日確認され、死亡を記録した。各用量レベルでの累積死亡数は、各化合物のPD<sub>50</sub>値を計算するのに用いられた。生き残ったマウスはCO<sub>2</sub>吸入で5日後に安楽死させた。PD<sub>50</sub>の実際の計算は、スペアーマン-カバー法(Spearman-Karber procedure)を用いたコンピュータープログラムで行った。該溶液を感染後1および4時間に皮下投与(SC)した。PD<sub>50</sub>値として表されるインピボでの効力は、化合物のいくつか、すなわち実施例5、6、7、8、12、13、17、18、21、27、37、41、47、50、53および63の化合物を0.16~10.0 mg/kgの範囲で見出した。

40

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/21012									
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 38/16 US CL : 514/8 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/8											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Searched STN											
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/0055465 A1 (LI et al) 09 May 2002 (09.05.2002), page 1, paragraph 0005.</td> <td style="padding: 2px;">1-9</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/0065219 A1 (NAIDU et al) 30 May 2002 (30.05.2002), page 1, paragraph 0008.</td> <td style="padding: 2px;">1-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2002/0055465 A1 (LI et al) 09 May 2002 (09.05.2002), page 1, paragraph 0005.	1-9	Y	US 2002/0065219 A1 (NAIDU et al) 30 May 2002 (30.05.2002), page 1, paragraph 0008.	1-9
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 2002/0055465 A1 (LI et al) 09 May 2002 (09.05.2002), page 1, paragraph 0005.	1-9									
Y	US 2002/0065219 A1 (NAIDU et al) 30 May 2002 (30.05.2002), page 1, paragraph 0008.	1-9									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search  21 June 2004 (21.06.2004)	Date of mailing of the international search report  <b>20 JUL 2004</b>										
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 872-9306	Randall Winston <i>R. Roberts Jr.</i> Telephone No. 571-272-1600										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 トマス・ダブリュー・ハディマ  
アメリカ合衆国 06422コネチカット州ダーラム、ポスト・オフィス・ボックス 245
- (72)発明者 ジェン・シャオファン  
アメリカ合衆国 06410コネチカット州チェシャー、ダンディー・ドライブ 46 番
- (72)発明者 ピー・ナラシマル・ナイドウ  
アメリカ合衆国 06422コネチカット州ダーラム、スキートフィールド・ポイント・ロード 12 番
- (72)発明者 マーガレット・イー・ソレンソン  
アメリカ合衆国 06451コネチカット州メリデン、ニュー・ハノーバー・アベニュー 208 番
- (72)発明者 アリシア・レゲイロ・レン  
アメリカ合衆国 06457コネチカット州ミドルタウン、グリーンビュー・テラス 69 番
- (72)発明者 ティモシー・ピー・コノリー  
アメリカ合衆国 06457コネチカット州ミドルタウン、アパートメント 308、ハンティング・ヒル・アベニュー 339 番
- (72)発明者 ジョン・ディ・マティスケラ  
アメリカ合衆国 06492コネチカット州ウォリングフォード、ハイ・ヒル・ロード 130 番
- (72)発明者 オーク・ケイ・キム  
アメリカ合衆国 02138マサチューセッツ州ケンブリッジ、アパートメント・ナンバー 1、エラリー・ストリート 86 番
- (72)発明者 ユンファイ・ジャン  
アメリカ合衆国 06033コネチカット州グラストンベリー、グリーンツリー・ドライブ 37 番
- (72)発明者 デイン・エム・スプリンガー  
アメリカ合衆国 06473コネチカット州ノース・ヘイブン、シェフィールド・ロード 15 番
- (72)発明者 ジエイソン・グッドリッチ  
アメリカ合衆国 06450コネチカット州メリデン、スコット・ストリート・ナンバー 205、71 番
- (72)発明者 植田 泰次  
アメリカ合衆国 06413コネチカット州クリントン、オールド・オーチャード・ロード 46 番
- (72)発明者 ジョアン・ジェイ・ブロンソン  
アメリカ合衆国 06422コネチカット州ダーラム、パーク・ヒル・ロード 230 番
- F ターム(参考) 4C057 AA18 BB02 BB05 DD01 KK25  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA11 MA01 MA04 NA05 NA14 ZB35