

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-177404

(P2014-177404A)

(43) 公開日 平成26年9月25日(2014.9.25)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K	5/06	(2006.01)	C O 7 K 5/06
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
			4 C O 8 4
			4 H O 4 5

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 87 頁)

(21) 出願番号	特願2011-146098 (P2011-146098)	(71) 出願人	504173471
(22) 出願日	平成23年6月30日 (2011. 6. 30)		国立大学法人北海道大学
			北海道札幌市北区北8条西5丁目
		(71) 出願人	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	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	市川 聡
			北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大 学法人北海道大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 核酸抗生物質誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗菌活性効果を有する核酸抗生物質誘導体を提供する。

【解決手段】 抗菌活性を示す化合物、より好ましくはM r a Yの作用を阻害することによって抗菌活性を示す抗菌ヌクレオシド化合物、特にM r a Y阻害剤であるP a c i d a m y c i nの新規誘導体。P a c i d a m y c i nの新規誘導体またはその薬学的に許容される塩。また、天然物P a c i d a m y c i n Dおよびその誘導体の全合成。

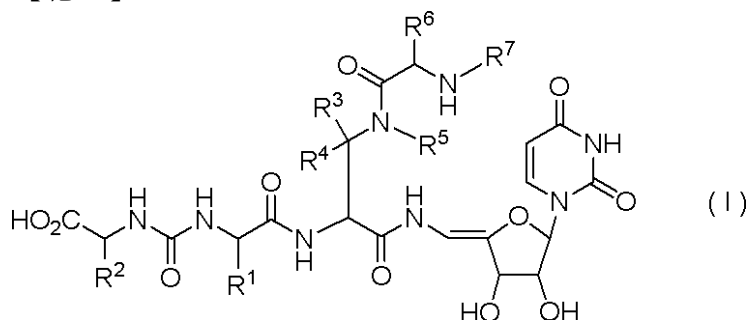
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

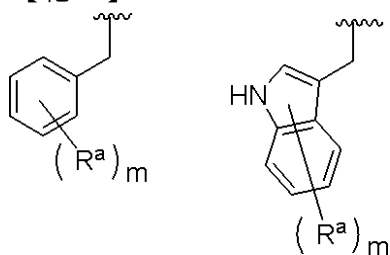


10

(式中、

 R^1 は、水素原子、またはアルキルであり、 R^2 は、水素原子、アルキル、または以下に示される基 :

【化 2】



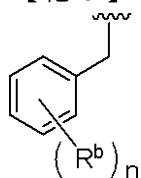
20

(式中、 R^a は、ヒドロキシ、アルキル、またはハロゲンであり、および m は、0 ~ 3 の整数であり、ただし R^a が複数個ある場合は、同一または異なってもよい) であり、 R^3 は、水素原子、またはアルキルであり、 R^4 は、水素原子、もしくはアルキルであり、または R^3 および R^4 は、一緒になってシクロプロパン環を形成していてもよく、

30

 R^5 は、水素原子、またはアルキルであり、 R^6 は、水素原子、アルキル、または以下に示される基 :

【化 3】



40

(式中、 R^b は、ヒドロキシ、アルキル、またはハロゲンであり、および n は、0 ~ 3 の整数であり、ただし R^b が複数個ある場合は、同一または異なってもよい) であり、ならびに R^7 は、水素原子、アミノで置換されているアルキル、またはアミノで置換されているアルキルカルボニルである)

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 2】

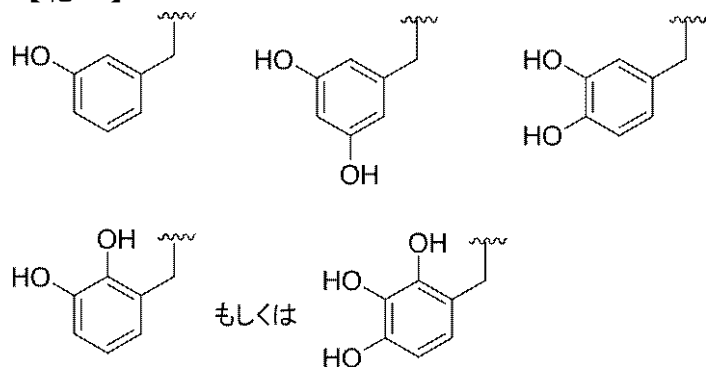
 R^b が、ヒドロキシである、請求項 1 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 3】

 R^6 が、水素原子、メチル、または以下に示される基 :

50

【化 4】



10

である、請求項 1 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

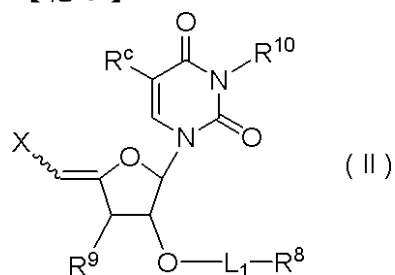
【請求項 4】

R^7 が、水素原子、またはアミノで置換されているアルキルカルボニルである、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 5】

式 (I I) :

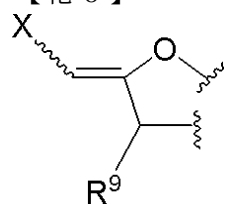
【化 5】



20

(式中、 R^c は、水素原子、またはアルキルであり、
式 :

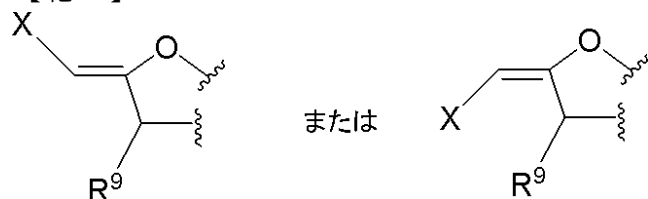
【化 6】



30

が、以下に示される基 :

【化 7】



40

であり、

R^8 は、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族

50

炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルであり、

L_1 は、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^9 は、水素原子、または $-O-L_2-R^{11}$ で示される基であり、

L_2 は、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^{11} は、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルであり、

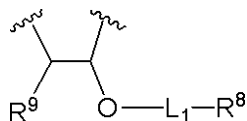
R^{10} は、水素原子、またはアミド保護基であり、ならびに

X は、ハロゲン、 $-OS(O)_2-R^{14}$ 、またはイソシアノであり、

R^{14} は、アルキル、ハロアルキル、または置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基であり、または

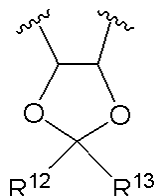
式：

【化 8】



が、以下に示される基：

【化 9】

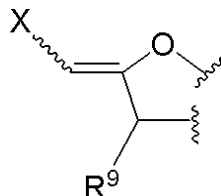


(式中、 R^{12} は、水素原子、または置換もしくは非置換のアルキルであり、および R^{13} は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である) である) で示される化合物、またはその塩。

【請求項 6】

式：

【化 10】



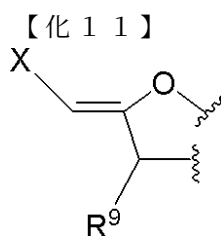
が、以下に示される基：

10

20

30

40



である、請求項 5 記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

L_1 が、単結合であり、および

R^8 が、水素原子、またはアルキルで置換されているシリルである、請求項 5 または 6 記載の化合物、またはその塩。

【請求項 8】

R^9 が、水素原子である、請求項 5～7 のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項 9】

R^9 が、 $-O-L_2-R^{11}$ であり、

L_2 が、単結合であり、および

R^{11} が、水素原子、またはアルキルで置換されているシリルである、請求項 5～7 のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項 10】

R^{10} が、水素原子、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシアルキル、ベンジル、ベンジルオキシ、またはベンジルオキシアルキルである、請求項 5～9 のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【請求項 11】

X が、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である、請求項 5～10 のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌活性を有する物質に関する。

【背景技術】

【0002】

ヌクレオシドは最も重要な生体物質の 1 つである。これらは遺伝情報の保存・発現をつかさどる DNA・RNA の構成成分であるばかりでなく、補酵素や細胞内情報伝達物質等として機能したり、細胞内代謝やエネルギー供与にも関与し、多彩かつ重要な役割を担っている。古くからヌクレオシドは創薬化学研究を行う上でよいリードとして認識されており、様々なヌクレオシド系化合物が臨床使用されている。

【0003】

一方、天然には、ヌクレオシドを構造中に含む化合物が存在する。これは、実に多種多様な生物活性、特に抗がん、抗ウイルス、抗菌、抗真菌活性等の有用な活性を有するものがある。したがって、ヌクレオシド系天然物も創薬開発のよいリードとなりうる。

【0004】

これらの創薬リードとしての潜在的な価値を創薬研究における成果体として具現化するためには、物理的・化学的安定性や活性の向上、構造の単純化、新たな機能の付加等の改変が必要とされ、それには有機合成化学を基盤とした化学修飾が用いられる。

【0005】

しかし、ヌクレオシド誘導体を合成する方法には、いくつかの克服すべき問題が存在する。例えば、含窒素芳香環である核酸塩基が基質に含まれているため、その高い配位能から使用できる試薬が限定され、また糖部へ増炭反応を行う際の原料となるアルデヒド、ケトン体が、各種反応条件において不安定であることが挙げられる。これらの問題を克服す

10

20

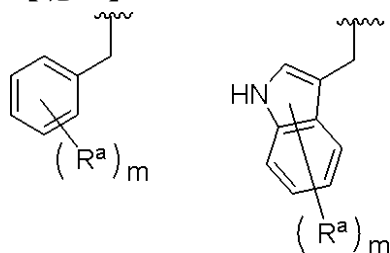
30

40

50

【0015】

【化2】



【0016】

10

(式中、 R^a は、ヒドロキシ、アルキル、またはハロゲンであり、および m は、0～3の整数であり、ただし

R^a が複数個ある場合は、同一または異なっているいてもよい) であり、

R^3 は、水素原子、またはアルキルであり、

R^4 は、水素原子、もしくはアルキルであり、または R^3 および R^4 は、一緒になってシクロプロパン環を形成していてもよく、

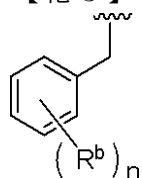
R^5 は、水素原子、またはアルキルであり、

R^6 は、水素原子、アルキル、または以下に示される基：

【0017】

【化3】

20



【0018】

(式中、 R^b は、ヒドロキシ、アルキル、またはハロゲンであり、および n は、0～3の整数であり、ただし

R^b が複数個ある場合は、同一または異なっているいてもよい) であり、ならびに

R^7 は、水素原子、アミノで置換されているアルキル、またはアミノで置換されているアルキルカルボニルである)

30

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩、あるいは該化合物もしくは該塩の溶媒和物。

【0019】

(2) R^b が、ヒドロキシである、上記(1)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩、あるいは該化合物もしくは該塩の溶媒和物。

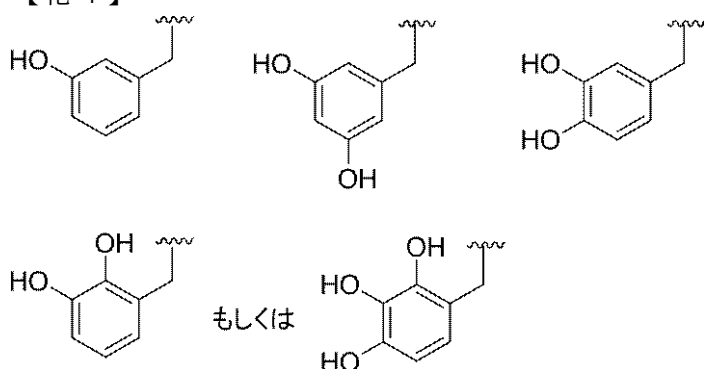
【0020】

(3) R^6 が、水素原子、メチル、または以下に示される基：

【0021】

【化4】

40



50

【0022】

である、上記（１）または（２）記載の化合物、またはその製薬上許容される塩、あるいは該化合物もしくは該塩の溶媒和物。

【0023】

（４） R^7 が、水素原子、またはアミノで置換されているアルキルカルボニルである、上記（１）～（３）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩、あるいは該化合物もしくは該塩の溶媒和物。

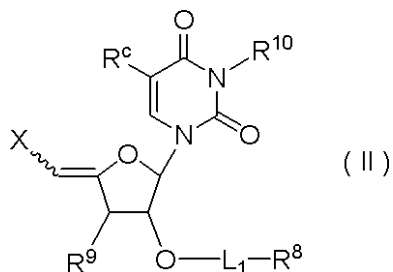
【0024】

（５）式（Ⅱ）：

【0025】

10

【化５】



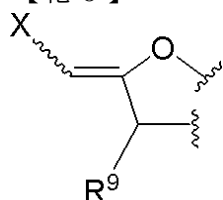
【0026】

（式中、 R^c は、水素原子、またはアルキルであり、

20

【0027】

【化６】



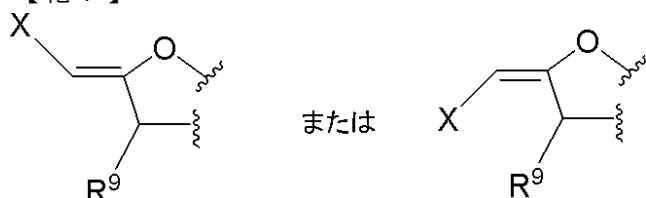
【0028】

が、以下に示される基：

【0029】

30

【化７】



【0030】

であり、

R^8 は、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルであり、

40

L_1 は、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^9 は、水素原子、または $-O-L_2-R^{11}$ で示される基であり、

L_2 は、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

R^{11} は、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキ

50

シカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルであり、

R^{10} は、水素原子、またはアミド保護基であり、ならびに

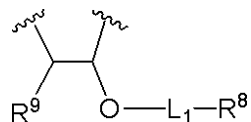
X は、ハロゲン、 $-OS(O)_2-R^{14}$ 、またはイソシアノであり、

R^{14} は、アルキル、ハロアルキル、または置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基であり、または

式：

【0031】

【化8】

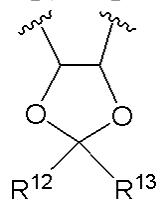


【0032】

が、以下に示される基：

【0033】

【化9】



【0034】

(式中、 R^{12} は、水素原子、または置換もしくは非置換のアルキルであり、および R^{13} は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である) である)

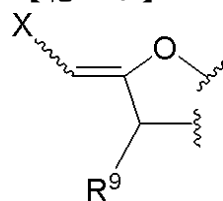
で示される化合物、またはその塩。

【0035】

(6) 式：

【0036】

【化10】

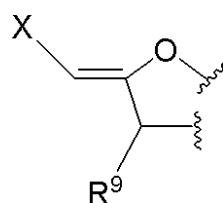


【0037】

が、以下に示される基：

【0038】

【化11】



【0039】

である、上記 (5) 記載の化合物、またはその塩。

【0040】

(7) L_1 が、単結合であり、および
 R^8 が、水素原子、またはアルキルで置換されているシリルである、上記 (5) または 6
記載の化合物、またはその塩。

【0041】

(8) R^9 が、水素原子である、上記 (5) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【0042】

(9) R^9 が、 $-O-L_2-R^{11}$ であり、
 L_2 が、単結合であり、および
 R^{11} が、水素原子、またはアルキルで置換されているシリルである、上記 (5) ~ (8)
のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

10

【0043】

(10) R^{10} が、水素原子、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシアルキル、ベンジル、ベンジルオキシ、またはベンジルオキシアルキルである、上記 (5) ~ (9) のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

【0044】

(11) X が、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である、上記 (5) ~ (10) のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

20

【0045】

(12) 上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

【0046】

(13) $Mr a Y$ 阻害作用を有する上記 (12) に記載の医薬組成物。

【0047】

(14) 抗菌活性を有する上記 (12) または (13) に記載の医薬組成物。

【0048】

(15) 病原性細菌により生ずる種々の疾病の治療または予防剤を製造するための、上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の使用。

【0049】

(16) 病原性細菌により生ずる種々の疾病を治療または予防するための、上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

30

【0050】

(17) 上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、病原性細菌により生ずる種々の疾病の治療または予防方法。

【0051】

(18) 上記 (12) ~ (14) のいずれかに記載の医薬組成物であって、以下に記載される病原性細菌により生ずる種々の疾病を処置する、医薬組成物：気道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、胆嚢炎、口腔内感染症、心内膜炎、肺炎、骨髓膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、または日和見感染等。

40

【0052】

(19) 上記 (1) ~ (4) 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を含有する核酸系抗生物質。

【0053】

(20) 上記 (5) ~ (10) のいずれかに記載の化合物を使用して、上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物を合成する方法。

【0054】

(21) 上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物を合成するための、上記 (5) ~ (10) のいずれかに記載の化合物の使用。

50

【発明の効果】

【0055】

本発明に係る化合物は、Mr a Y阻害活性および抗グラム陰性菌活性を有し、病原性細菌により生ずる種々の疾病の治療剤および／または予防剤として有用である。本発明は、P a c i d a m y c i n誘導体およびその合成中間体に関する。本発明により、天然物P a c i d a m y c i n Dおよびその誘導体の全合成が達成された。

【発明を実施するための形態】

【0056】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

10

【0057】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、および塩素原子が好ましい。

【0058】

「アルキル」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝状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、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。

20

【0059】

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

【0060】

「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖または分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

30

【0061】

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

【0062】

「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖または分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

40

【0063】

「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

【0064】

「アルキレン」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペ

50

ンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

【0065】

「アルケニレン」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖または分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等が挙げられる。

【0066】

「アルキニレン」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖または分枝状の2価の炭化水素基を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

10

【0067】

「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

【0068】

「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

【0069】

「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。2環以上の非芳香族炭素環式基は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

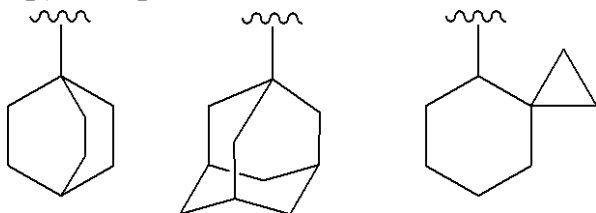
20

【0070】

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

【0071】

【化12】



30

【0072】

単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。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、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

【0073】

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

40

【0074】

「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。

【0075】

2環以上の芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

【0076】

単環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6

50

員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

【0077】

2環の芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

10

【0078】

3環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

【0079】

「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環式基を意味する。

20

【0080】

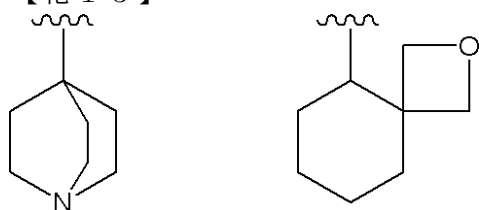
2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

【0081】

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

【0082】

【化13】



30

【0083】

単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

40

【0084】

2環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、

50

クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

【0085】

「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0086】

「アルキルオキシ」の好ましい態様として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*tert*-ブチルオキシが挙げられる。

【0087】

「アルケニルオキシ」とは、上記「アルケニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、2-ヘプテニルオキシ、2-オクテニルオキシ等が挙げられる。

【0088】

「アルキニルオキシ」とは、上記「アルキニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、2-ヘプチニルオキシ、2-オクチニルオキシ等が挙げられる。

【0089】

「ハロアルキル」とは、1以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 2-ジブromoエチル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。

【0090】

「ハロアルキル」の好ましい態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

【0091】

「ハロアルキルオキシ」とは、上記「ハロアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。

【0092】

「ハロアルキルオキシ」の好ましい態様として、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシが挙げられる。

【0093】

「アルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル等が挙げられる。

【0094】

「アルキルオキシアルキルオキシ」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキルオキシ」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。

【0095】

「アルキルオキシアルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシアルキルオキシ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメトキシメチル、メトキシエトキシメチル、エトキシメトキシエチル、エトキシエトキシメチル等が挙げられる。

【0096】

10

20

30

40

50

「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

【0097】

「アルキルカルボニル」の好ましい態様として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニルが挙げられる。

【0098】

「アルケニルカルボニル」とは、上記「アルケニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニル、プロペニルカルボニル等が挙げられる。

10

【0099】

「アルキニルカルボニル」とは、上記「アルキニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル等が挙げられる。

【0100】

「モノアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

【0101】

「モノアルキルアミノ」の好ましい態様として、メチルアミノ、エチルアミノが挙げられる。

20

【0102】

「ジアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、*N*，*N*-ジイソプロピルアミノ、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ、*N*-イソプロピル-*N*-エチルアミノ等が挙げられる。

【0103】

「ジアルキルアミノ」の好ましい態様として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

【0104】

「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル等が挙げられる。

30

【0105】

「アルキルスルホニル」の好ましい態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

【0106】

「アルケニルスルホニル」とは、上記「アルケニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルホニル、プロペニルスルホニル等が挙げられる。

40

【0107】

「アルキニルスルホニル」とは、上記「アルキニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル等が挙げられる。

【0108】

「モノアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、*tert*-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、*sec*-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

【0109】

50

「モノアルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0110】

「ジアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルカルボニル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、N，N-ジイソプロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。

【0111】

「ジアルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様として、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノが挙げられる。

10

【0112】

「モノアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

【0113】

「モノアルキルスルホニルアミノ」の好ましい態様としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノが挙げられる。

【0114】

「ジアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルスルホニル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノ、N，N-ジイソプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

20

【0115】

「ジアルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様として、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノが挙げられる。

【0116】

「アルキルイミノ」とは、上記「アルキル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、n-プロピルイミノ、イソプロピルイミノ等が挙げられる。

30

【0117】

「アルケニルイミノ」とは、上記「アルケニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルイミノ、プロペニルイミノ等が挙げられる。

【0118】

「アルキニルイミノ」とは、上記「アルキニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルイミノ、プロピニルイミノ等が挙げられる。

【0119】

「アルキルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルイミノ、エチルカルボニルイミノ、n-プロピルカルボニルイミノ、イソプロピルカルボニルイミノ等が挙げられる。

40

【0120】

「アルケニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルケニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルイミノ、プロペニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0121】

「アルキニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキニルカルボニル」がイミノ基の窒

50

素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルカルボニルイミノ、プロピニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0122】

「アルキルオキシイミノ」とは、上記「アルキルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ、*n*-プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ等が挙げられる。

【0123】

「アルケニルオキシイミノ」とは、上記「アルケニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルオキシイミノ、プロペニルオキシイミノ等が挙げられる。

10

【0124】

「アルキニルオキシイミノ」とは、上記「アルキニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルオキシイミノ、プロピニルオキシイミノ等が挙げられる。

【0125】

「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*sec*-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0126】

「アルキルカルボニルオキシ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

20

【0127】

「アルケニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルケニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルオキシ、プロペニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0128】

「アルキニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニルオキシ、プロピニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

30

【0129】

「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、*sec*-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0130】

「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

【0131】

「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル等が挙げられる。

40

【0132】

「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0133】

「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルス

50

ルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル等が挙げられる。

【0134】

「アルケニルスルファニル」とは、上記「アルケニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルスルファニル、プロペニルスルファニル等が挙げられる。

【0135】

「アルキニルスルファニル」とは、上記「アルキニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル等が挙げられる。

【0136】

「アルキルスルフィニル」とは、上記「アルキル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられる。

【0137】

「アルケニルスルフィニル」とは、上記「アルケニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル等が挙げられる。

【0138】

「アルキニルスルフィニル」とは、上記「アルキニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル等が挙げられる。

【0139】

「モノアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等が挙げられる。

【0140】

「ジアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

【0141】

「モノアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等が挙げられる。

【0142】

「ジアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

【0143】

「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキルは同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

【0144】

「芳香族炭素環アルキル」、「非芳香族炭素環アルキル」、「芳香族複素環アルキル」、および「非芳香族複素環アルキル」、

「芳香族炭素環アルキルオキシ」、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」、「芳香族複素環アルキルオキシ」、および「非芳香族複素環アルキルオキシ」、

「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、

10

20

30

40

50

「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、ならびに

「芳香族炭素環アルキルアミノ」、「非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「芳香族複素環アルキルアミノ」、および「非芳香族複素環アルキルアミノ」のアルキル部分も、上記「アルキル」と同様である。

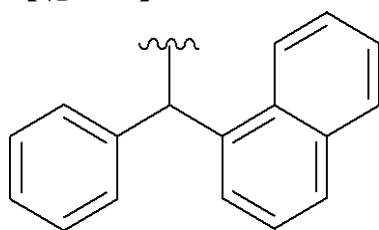
【0145】

「芳香族炭素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピニル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、以下に示される基

10

【0146】

【化14】



【0147】

等が挙げられる。

20

【0148】

「芳香族炭素環アルキル」の好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルが挙げられる。

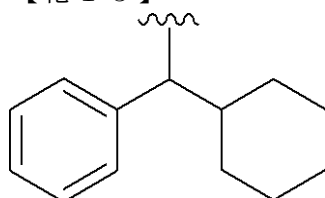
【0149】

「非芳香族炭素環アルキル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基

30

【0150】

【化15】



【0151】

等が挙げられる。

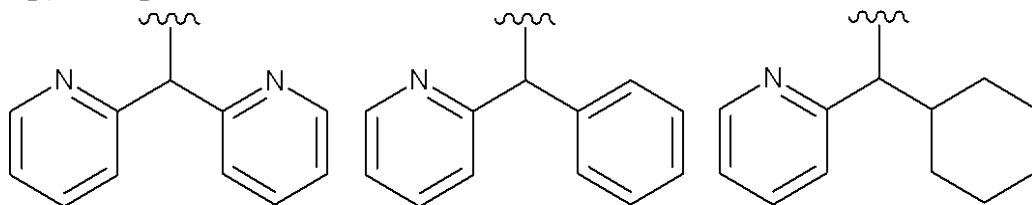
【0152】

「芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、以下に示される基

40

【0153】

【化 1 6】



【0 1 5 4】

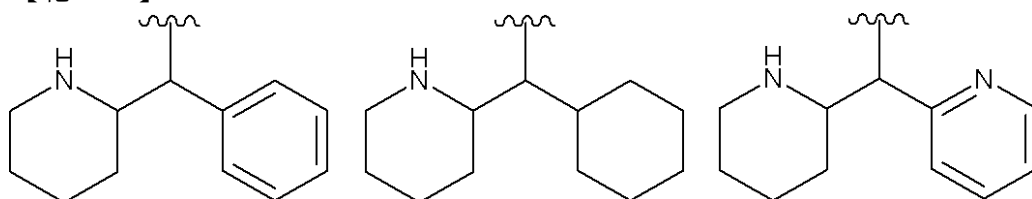
等が挙げられる。

【0 1 5 5】

「非芳香族複素環アルキル」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基

【0 1 5 6】

【化 1 7】



【0 1 5 7】

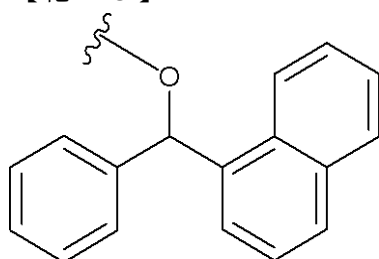
等が挙げられる。

【0 1 5 8】

「芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピニルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、以下に示される基

【0 1 5 9】

【化 1 8】



【0 1 6 0】

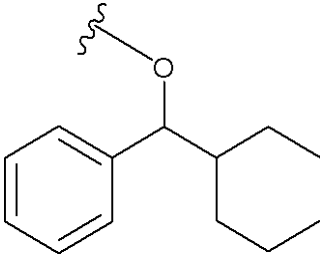
等が挙げられる。

【0 1 6 1】

「非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、以下に示される基

【0 1 6 2】

【化 19】



【0163】

等が挙げられる。

10

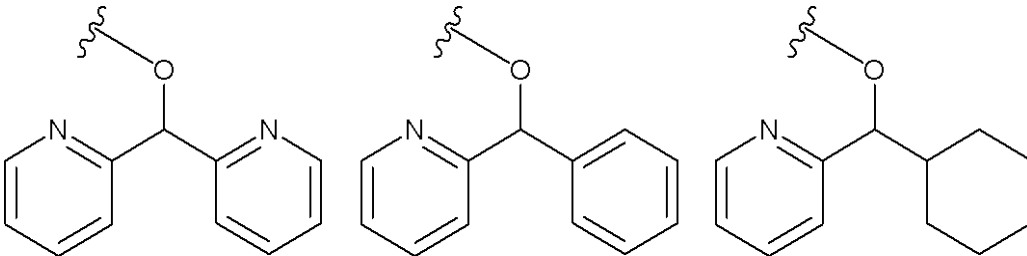
【0164】

「芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシ、フラニルメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、インドリルメチルオキシ、ベンゾチオフェニルメチルオキシ、オキサゾリルメチルオキシ、イソキサゾリルメチルオキシ、チアゾリルメチルオキシ、イソチアゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、イソピラゾリルメチルオキシ、ピロリジニルメチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、以下に示される基

20

【0165】

【化 20】



【0166】

等が挙げられる。

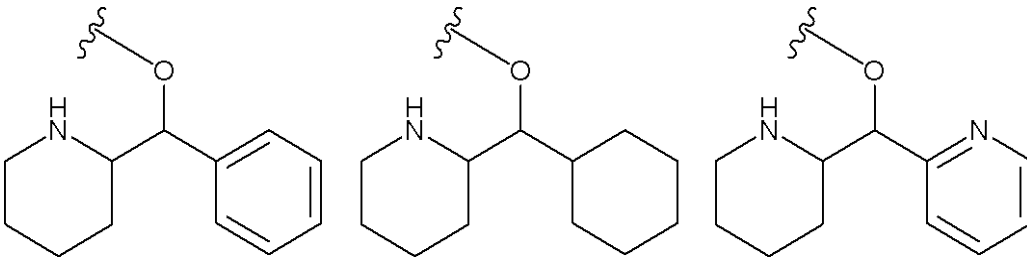
30

【0167】

「非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、以下に示される基

【0168】

【化 21】



40

【0169】

等が挙げられる。

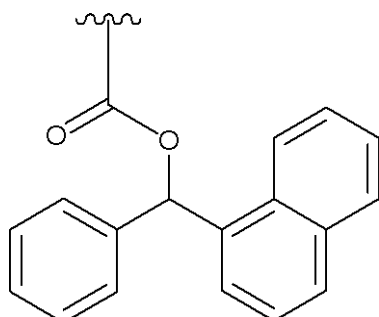
【0170】

50

「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

【0171】

【化22】



【0172】

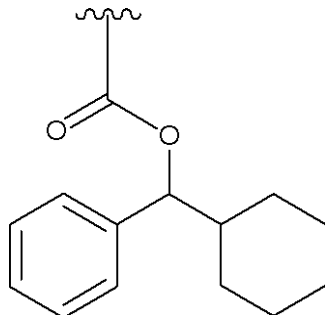
等が挙げられる。

【0173】

「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

【0174】

【化23】



【0175】

等が挙げられる。

【0176】

「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシカルボニル、フラニルメチルオキシカルボニル、イミダゾリルメチルオキシカルボニル、インドリルメチルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルメチルオキシカルボニル、オキサゾリルメチルオキシカルボニル、イソキサゾリルメチルオキシカルボニル、チアゾリルメチルオキシカルボニル、イソチアゾリルメチルオキシカルボニル、ピラゾリルメチルオキシカルボニル、イソピラゾリルメチルオキシカルボニル、ピロリジニルメチルオキシカルボニル、ベンゾオキサゾリルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

【0177】

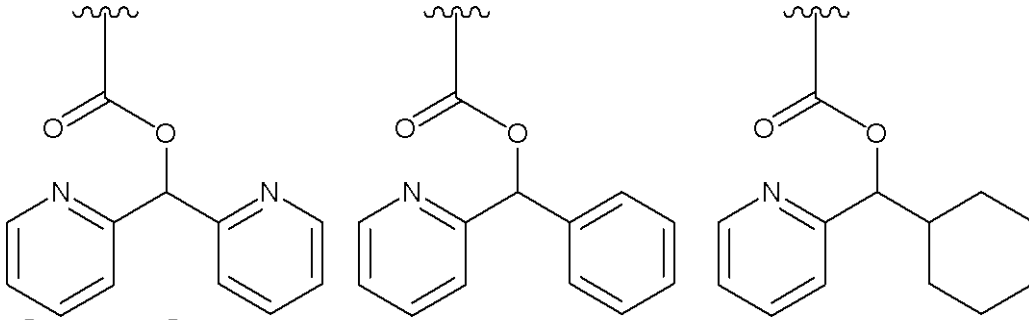
10

20

30

40

【化 2 4】



【0 1 7 8】

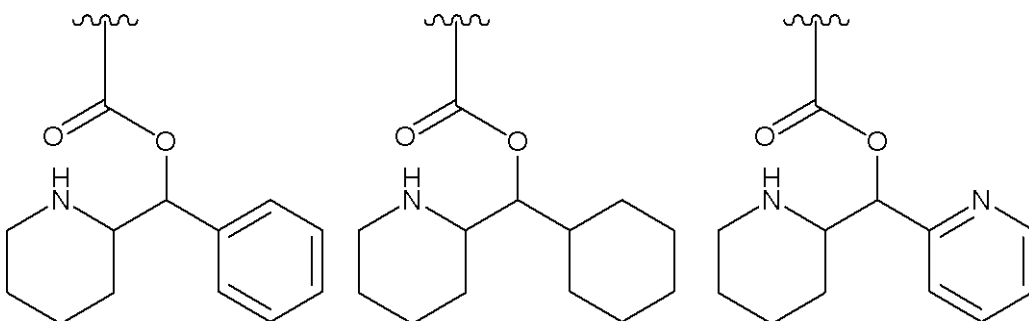
等が挙げられる。

【0 1 7 9】

「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

【0 1 8 0】

【化 2 5】



【0 1 8 1】

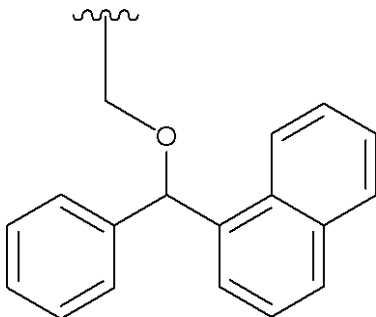
等が挙げられる。

【0 1 8 2】

「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、フェニルプロピニルオキシメチル、ベンズヒドリルオキシメチル、トリチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル、以下に示される基

【0 1 8 3】

【化 2 6】



【0 1 8 4】

等が挙げられる。

【0 1 8 5】

「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」

10

20

30

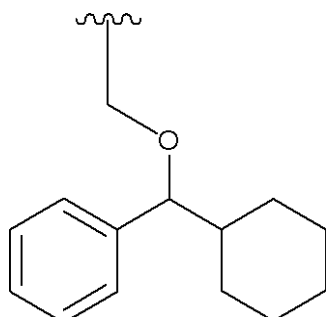
40

50

」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族炭素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシメチル、シクロブチルメチルオキシメチル、シクロペンチルメチルオキシメチル、シクロヘキシルメチルオキシメチル、以下に示される基

【0186】

【化27】



【0187】

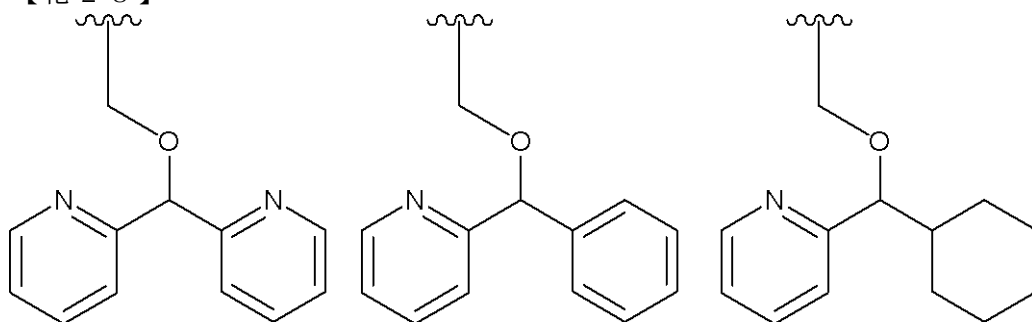
等が挙げられる。

【0188】

「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシメチル、フラニルメチルオキシメチル、イミダゾリルメチルオキシメチル、インドリルメチルオキシメチル、ベンゾチオフェニルメチルオキシメチル、オキサゾリルメチルオキシメチル、イソキサゾリルメチルオキシメチル、チアゾリルメチルオキシメチル、イソチアゾリルメチルオキシメチル、ピラゾリルメチルオキシメチル、イソピラゾリルメチルオキシメチル、ピロリジニルメチルオキシメチル、ベンゾオキサゾリルメチルオキシメチル、以下に示される基

【0189】

【化28】



【0190】

等が挙げられる。

【0191】

「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、非芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシメチル、モルホリニルエチルオキシメチル、ピペリジニルメチルオキシメチル、ピペラジニルメチルオキシメチル、以下に示される基

【0192】

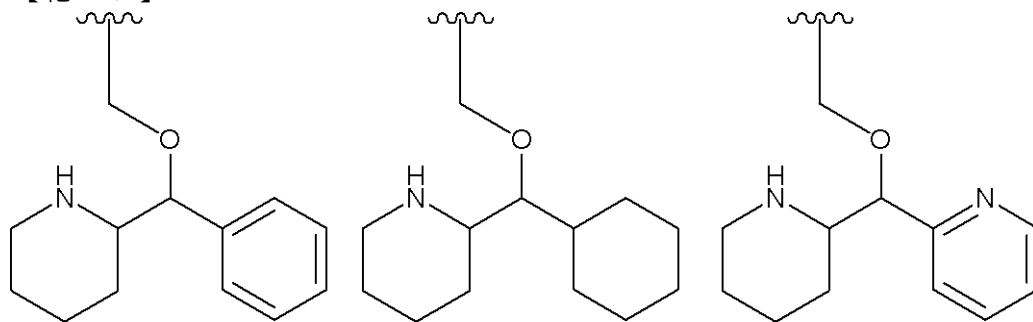
10

20

30

40

【化 29】



【0193】

10

等が挙げられる。

【0194】

「芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、ベンズヒドリルアミノ、トリチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

【0195】

「非芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ等が挙げられる。

20

【0196】

「芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルメチルアミノ、フラニルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、インドリルメチルアミノ、ベンゾチオフェニルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、イソキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメチルアミノ、イソピラゾリルメチルアミノ、ピロリジニルメチルアミノ、ベンズオキサゾリルメチルアミノ等が挙げられる。

【0197】

30

「非芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、ピペリジニルメチルアミノ、ピペラジニルメチルアミノ等が挙げられる。

【0198】

「芳香族炭素環オキシ」、「芳香族炭素環カルボニル」、「芳香族炭素環オキシカルボニル」、「芳香族炭素環スルファニル」、および「芳香族炭素環スルホニル」の「芳香族炭素環」部分も、上記「芳香族炭素環式基」と同様である。

【0199】

「芳香族炭素環オキシ」とは、「芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

40

【0200】

「芳香族炭素環カルボニル」とは、「芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、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。

【0201】

「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0202】

「芳香族炭素環スルファニル」とは、「芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と

50

結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル等が挙げられる。

【0203】

「芳香族炭素環スルホニル」とは、「芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、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。

【0204】

「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環カルボニル」、「非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「非芳香族炭素環スルファニル」、および「非芳香族炭素環スルホニル」の「非芳香族炭素環」部分も、上記「非芳香族炭素環式基」と同様である。

【0205】

「非芳香族炭素環オキシ」とは、「非芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

【0206】

「非芳香族炭素環カルボニル」とは、「非芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

【0207】

「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0208】

「非芳香族炭素環スルファニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル等が挙げられる。

【0209】

「非芳香族炭素環スルホニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル等が挙げられる。

【0210】

「芳香族複素環オキシ」、「芳香族複素環カルボニル」、「芳香族複素環オキシカルボニル」、「芳香族複素環スルファニル」、および「芳香族複素環スルホニル」の「芳香族複素環」部分も、上記「芳香族複素環式基」と同様である。

【0211】

「芳香族複素環オキシ」とは、「芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ等が挙げられる。

【0212】

「芳香族複素環カルボニル」とは、「芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル等が挙げられる。

【0213】

「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0214】

「芳香族複素環スルファニル」とは、「芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルスルファニル、オキサゾリルスルファニル等が挙げられる。

【0215】

「芳香族複素環スルホニル」とは、「芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルホニル、オキサゾリルスルホニル等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0216】

「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環カルボニル」、「非芳香族複素環オキシカルボニル」、「非芳香族複素環スルファニル」、および「非芳香族複素環スルホニル」の「非芳香族複素環」部分も、上記「非芳香族複素環式基」と同様である。

【0217】

「非芳香族複素環オキシ」とは、「非芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ等が挙げられる。

【0218】

「非芳香族複素環カルボニル」とは、「非芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル等が挙げられる。

10

【0219】

「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0220】

「非芳香族複素環スルファニル」とは、「非芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピペリジニルスルファニル、テトラヒドロフリルスルファニル等が挙げられる。

【0221】

20

「非芳香族複素環スルホニル」とは、「非芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニル、テトラヒドロフリルスルホニル等が挙げられる。

【0222】

「置換もしくは非置換のアルキル」、「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルキルカルボニル」、および「置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル」の置換基としては、次の置換基が挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基から選択される1以上の基と結合していてもよい。

【0223】

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、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、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素

30

40

50

環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

【0224】

「置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」、および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」、ならびに

「置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル」、および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、の「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、「芳香族複素環」、および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基が挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基から選択される1以上の基と結合しているもよい。

【0225】

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、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、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、芳香族複素環アルキルオキシアルキル、非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニ

10

20

30

40

50

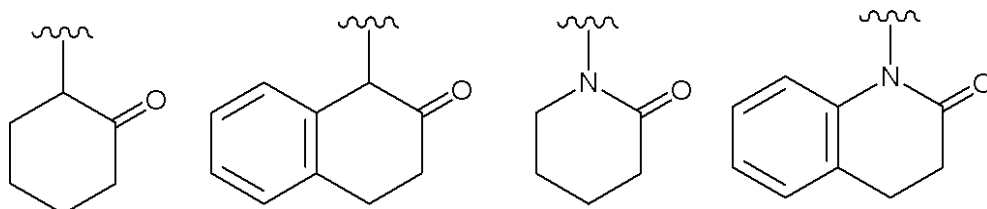
ル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

【0226】

また、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」は「オキソ」で置換されていてもよい。この場合、以下のように炭素原子上の2個の水素原子が置換されている基を意味する。

【0227】

【化30】



10

【0228】

上記、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」の非芳香族炭素環、および非芳香族複素環部分も上記と同様に「オキソ」で置換されていてもよい。

【0229】

「アミノで置換されているアルキル」とは、1以上のアミノ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノメチル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、1,2-ジアミノエチル等が挙げられる。

20

【0230】

「アミノで置換されているアルキル」の好ましい態様としては、2-アミノエチルが挙げられる。

【0231】

「アミノで置換されているアルキルカルボニル」とは、1以上のアミノ基が、上記「アルキルカルボニル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、アミノメチルカルボニル、1-アミノエチルカルボニル、2-アミノエチルカルボニル、1-アミノプロピルカルボニル、2-アミノプロピルカルボニル、1,2-ジアミノプロピルカルボニル等が挙げられる。

30

【0232】

「アミノで置換されているアルキルカルボニル」の好ましい態様としては、アミノメチルカルボニルが挙げられる。

【0233】

「アルキルで置換されているシリル」とは、1以上の上記「アルキル」基が、シリル基のケイ素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルシリル、ジメチルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

40

【0234】

「アルキルで置換されているシリル」の好ましい態様としては、tert-ブチルジメチルシリルが挙げられる。

【0235】

「アミド保護基」とは、アミド基の窒素原子に結合している水素原子を置き換え、所望の反応後、脱保護されることが可能な基を意味する。アミド保護基としては、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシアルキル、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシアルキル等が挙げられる。さらに具体的には、アリル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、ピ

50

ロリジノメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、N-トリフェニルメチルチオ、tert-ブチルジメチルシリル、4-メトキシフェニル、4-(メトキシメトキシ)フェニル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、ジ(4-メトキシフェニル)メチル、ジ(4-メトキシフェニル)フェニルメチル、N-tert-ブトキシカルボニル等、Protective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene 著、John Wiley & Sons Inc. に記載されるものが挙げられる。

【0236】

式(I)または式(II)で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体(例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

10

【0237】

式(I)または式(II)で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および/または他の原子は、それぞれ水素、炭素および/または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式(I)または式(II)で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式(I)または式(II)で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および/または診断のツールとして有用である。

20

【0238】

式(I)または式(II)で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(I)または式(II)で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(I)または式(II)で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式(I)または式(II)で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)を参照にできる。 ^{14}C -標識化合物は、 ^{14}C 炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

30

【0239】

式(I)または式(II)で示される化合物の製薬上許容される塩あるいは式(II)で示される化合物の塩としては、例えば、式(I)または式(II)で示される化合物と、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等)およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

40

【0240】

50

本発明の式 (I) もしくは式 (I I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩あるいは式 (I I) で示される化合物の塩は、溶媒和物 (例えば、水和物等) および／または結晶多形を形成する場合があります、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式 (I) または式 (I I) で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子 (例えば、水分子等) と配位していてもよい。式 (I) もしくは式 (I I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩あるいは式 (I I) で示される化合物の塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式 (I) もしくは式 (I I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩あるいは式 (I I) で示される化合物の塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

10

【0241】

本発明の式 (I) もしくは式 (I I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式 (I) または式 (I I) で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式 (I) または式 (I I) で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

20

【0242】

式 (I) もしくは式 (I I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライドおよびミックスドアンハイドライドとを反応させることによりあるいは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

30

【0243】

(本発明の化合物の製造法)

本発明に係る式 (I) または式 (I I) で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。また、抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

【0244】

本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

40

【0245】

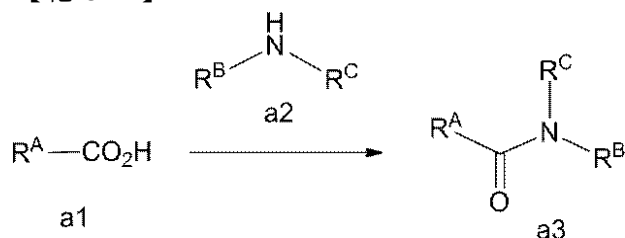
本発明に係る式 (I) または式 (I I) で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。

【0246】

一般的合成法 O-A: 縮合反応 (縮合剤によるアミド化)

【0247】

【化 3 1】



【0 2 4 8】

化合物 a 1 に、縮合剤の存在下、化合物 a 2 を反応させることにより、化合物 a 3 を得ることができる。

10

【0 2 4 9】

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、EDC、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-オトリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、HATU等が挙げられ、化合物 i 1 に対して1～5モル当量用いることができる。

【0 2 5 0】

反応温度は、 $-20^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ である。

【0 2 5 1】

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

20

【0 2 5 2】

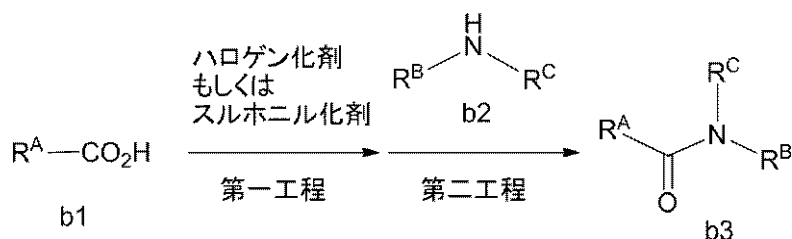
反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0 2 5 3】

一般的合成法 0-B：縮合反応（ハロゲン化剤もしくはスルホニル化剤によるアミド化）

【0 2 5 4】

【化 3 2】



30

【0 2 5 5】

第一工程

化合物 b 1 に、ハロゲン化剤を反応させることにより、ハロゲン化物を得ることができる。

【0 2 5 6】

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等が挙げられ、化合物 j 1 に対して1～5モル当量用いることができる。

40

【0 2 5 7】

または、化合物 b 1 に、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、スルホニル化剤を反応させることにより、スルホニル化合物を得ることができる。

【0 2 5 8】

スルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられ、化合物 b 1 に対して1～5モル当量用いることができる。

【0 2 5 9】

反応温度は、 $-80^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ 、好ましくは $-20^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ である。

【0 2 6 0】

50

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

【0261】

反応溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等が用いることができる。

【0262】

第二工程

得られたハロゲン化物、またはスルホニル化合物に、塩基の存在下、化合物b2を反応させることにより、化合物b3を得ることができる。

【0263】

塩基としては、DIEA、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

10

【0264】

反応温度は、0℃～150℃、好ましくは20℃～100℃である。

【0265】

反応時間は、0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間である。

【0266】

反応溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等が挙げられる。

【0267】

一般的合成法0-C：脱保護反応（脱Boc化）

20

【0268】

【化33】



【0269】

化合物c1に、酸またはルイス酸を反応させることにより、化合物c2を得ることができる。

【0270】

30

酸としては、塩酸－酢酸エチル、塩酸－メタノール、塩酸－ジオキサン、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、ヨウ化トリメチルシリル、 BBr_3 、 AlCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})$ 等が挙げられ、化合物c1に対して1～10モル当量用いることができる。

【0271】

反応温度は、0℃～60℃、好ましくは0℃～20℃である。

【0272】

反応時間は、0.5時間～12時間、好ましくは1時間～6時間である。

【0273】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水、アセトン、アセトニトリル、DMF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

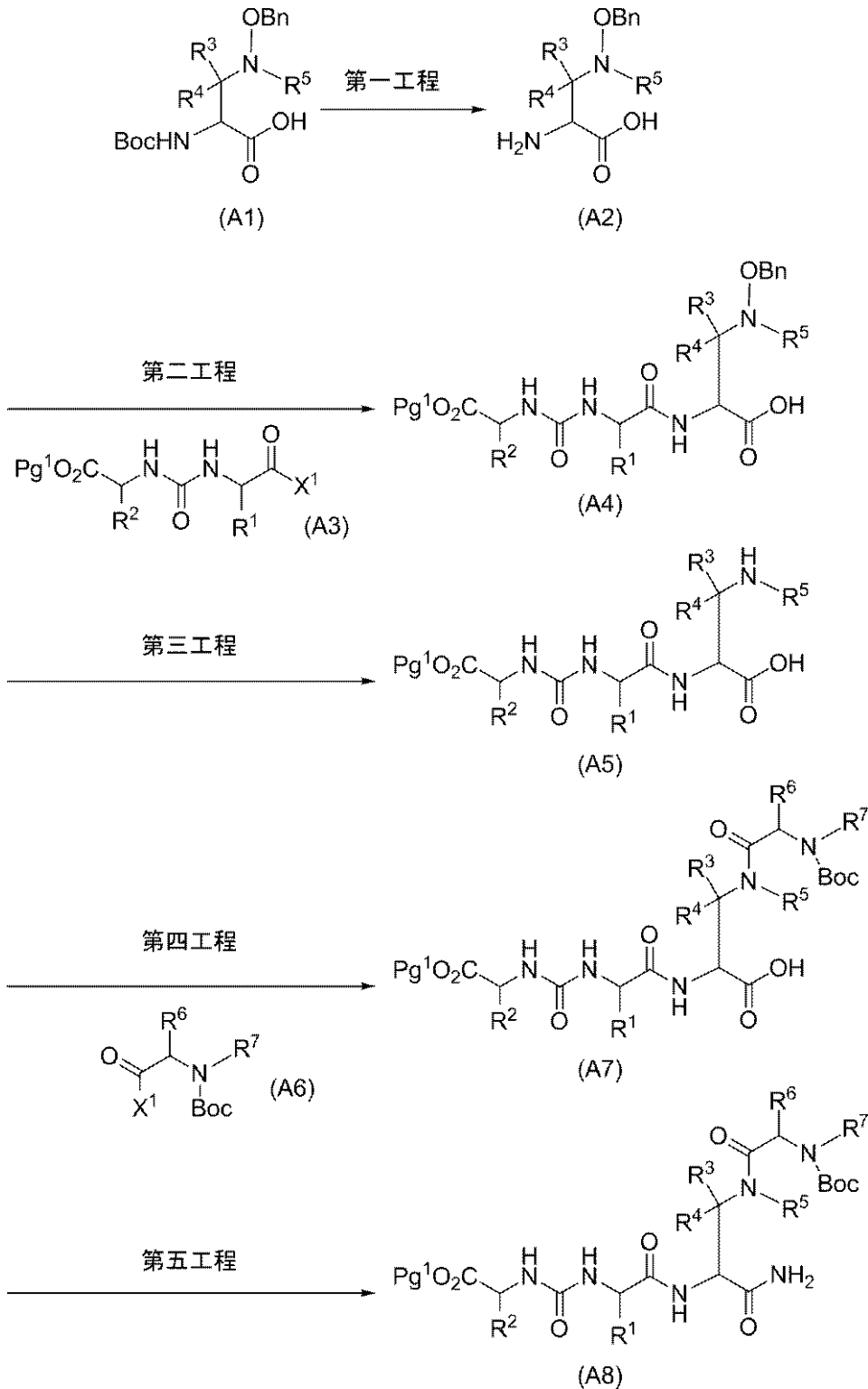
40

【0274】

一般的合成法1：化合物(A8)の合成

【0275】

【化 3 4】



【0276】

(式中、Pg¹は、メチル基、エチル基、またはtert-ブチル(t-Bu)基等のカルボキシ保護基であり、X¹は、適切な脱離基(例えば、ハロゲン、OPfp等)であり、その他の各記号は前記と同義)

第一工程

一般的合成法O-Cの方法によって、化合物(A1)を、脱Boc化し、化合物(A2)を得ることができる。

【0277】

第二工程

10

20

30

40

50

一般的合成法 0-B の第二工程の方法によって、適切な脱離基 X^1 を有する化合物 (A 3) に、化合物 (A 2) を反応させることにより、化合物 (A 4) を得ることができる。

【0278】

第三工程

化合物 (A 4) に、Pd-炭素を加え、水素ガスを反応させることにより、脱 BnO 化し、化合物 (A 5) を得ることができる。

【0279】

水素気圧は、1～50 気圧が挙げられる。なお、水素源として、シクロヘキセン、1,4-シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等も用いることができる。

【0280】

反応温度は、0℃～40℃、好ましくは 10℃～30℃である。

【0281】

反応時間は、0.5 時間～24 時間、好ましくは 1 時間～12 時間である。

【0282】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0283】

第四工程

一般的合成法 0-B の第二工程の方法によって、適切な脱離基 X^1 を有する化合物 (A 6) に、化合物 (A 5) を反応させることにより、化合物 (A 7) を得ることができる。

【0284】

第五工程

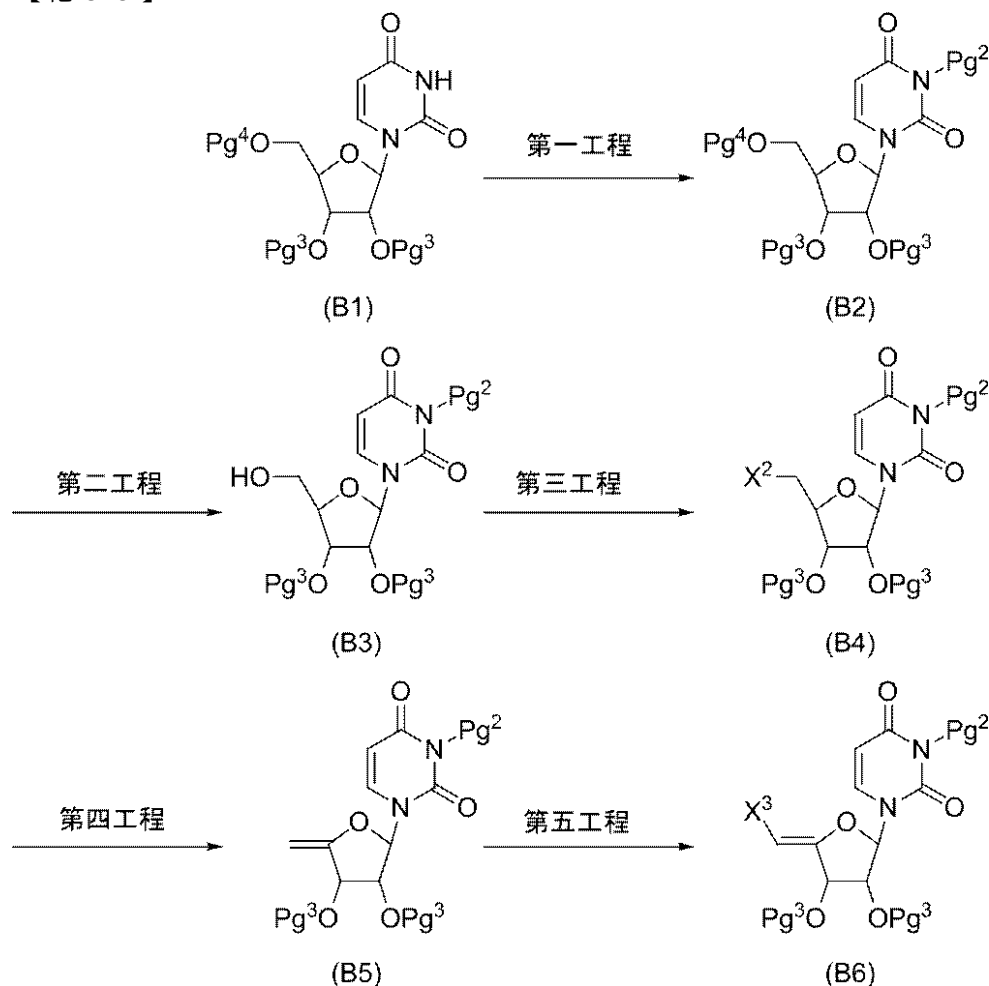
一般的合成法 0-A の方法によって、化合物 (A 7) に、縮合剤の存在下、塩化アンモニウムを反応させることにより、化合物 (A 8) を得ることができる。

【0285】

一般的合成法 2：化合物 (B 6) の合成

【0286】

【化 3 5】



10

20

【0287】

(式中、 Pg^2 は、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、またはベンジルオキシメチル基等のアミド保護基であり、 Pg^3 および Pg^4 は、トリメチルシリル (TMS) 基、またはtert-ブチルジメチルシリル (TBS) 基等のヒドロキシ保護基であり、 X^2 および X^3 は、ハロゲンであり、その他の各記号は前記と同義)

30

第一工程

化合物 (B1) に、塩基の存在下または非存在下、 $\text{Pg}^2 - \text{X}^4$ (式中、 X^4 は、適切な脱離基 (例えば、ハロゲン) である) を反応させることにより、 Pg^2 基で保護された化合物 (B2) を得ることができる。

【0288】

塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、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、DBU、DBN等が挙げられ、化合物 (B1) に対して1~5モル当量用いることができる。

40

【0289】

反応温度は、 $-10^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 、好ましくは $10^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ である。

【0290】

反応時間は、0.5時間~48時間、好ましくは1~24時間である。

【0291】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、水、DMF、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0292】

第二工程

50

化合物 (B 2) に、酸を反応させることにより、第一級ヒドロキシ基の保護基である Pg^4 基のみを選択的に脱保護し、化合物 (B 3) を得ることができる。

【0293】

酸としては、トリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸、酢酸、シュウ酸等が挙げられ、化合物 (B 2) に対して 0.1 ~ 10 モル当量用いることができる。

【0294】

反応温度は、 0°C ~ 90°C 、好ましくは 20°C ~ 60°C である。

【0295】

反応時間は、0.5 時間 ~ 12 時間、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間である。

【0296】

反応溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水、アセトン、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0297】

第三工程

化合物 (B 3) に、 $(\text{X}^2)_2$ (例えば、ヨウ素等) あるいは $\text{C}(\text{X}^2)_4$ およびホスフィン塩基の存在下、反応させることにより、化合物 (B 4) を得ることができる。

【0298】

$(\text{X}^2)_2$ としては、ヨウ素、臭素等が挙げられ、化合物 (B 3) に対して 1 ~ 10 モル当量用いることができる。

【0299】

$\text{C}(\text{X}^2)_4$ としては、四臭化炭素、四塩化炭素等が挙げられ、化合物 (B 3) に対して 1 ~ 10 モル当量用いることができる。

【0300】

ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられ、化合物 (B 3) に対して 1 ~ 10 モル当量用いることができる。

【0301】

塩基としては、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、イミダゾール等が挙げられ、化合物 (B 3) に対して 1 ~ 5 モル当量用いることができる。

【0302】

反応温度は、 0°C ~ 60°C 、好ましくは 0°C ~ 25°C である。

【0303】

反応時間は、0.5 時間 ~ 24 時間、好ましくは 0.5 ~ 16 時間である。

【0304】

反応溶媒としては、ジオキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0305】

第四工程

化合物 (B 4) に、塩基を反応させることにより、化合物 (B 5) を得ることができる。

【0306】

塩基としては、DBU、DBN、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等が挙げられ、化合物 (B 4) に対して 1 ~ 5 モル当量用いることができる。

【0307】

反応温度は、 0°C ~ 60°C 、好ましくは 0°C ~ 25°C である。

【0308】

反応時間は、0.5 時間 ~ 48 時間、好ましくは 0.5 ~ 24 時間である。

【0309】

反応溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、ジオキサン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0310】

10

20

30

40

50

第五工程

化合物（B 5）に、酸化的ハロゲン化剤を反応させることにより、ビニルハライド化合物（B 6）を得ることができる。

【0 3 1 1】

酸化的ハロゲン化剤としては、ヨードニウムジコリジニウムトリフラート（I D C T）、ヨードニウムジコリジニウムパークロレート（I D C P）等が挙げられ、化合物（B 5）に対して1～5モル当量用いることができる。

【0 3 1 2】

反応温度は、 -78°C ～ 25°C 、好ましくは -40°C ～ 25°C である。

【0 3 1 3】

反応時間は、0.5時間～5時間、好ましくは0.5時間～1時間である。

【0 3 1 4】

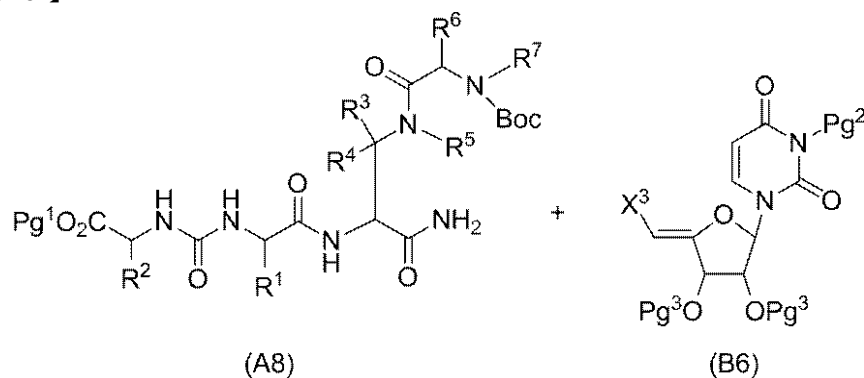
反応溶媒としては、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0 3 1 5】

一般的合成法3：クロスカップリング反応による化合物（C 2）の合成

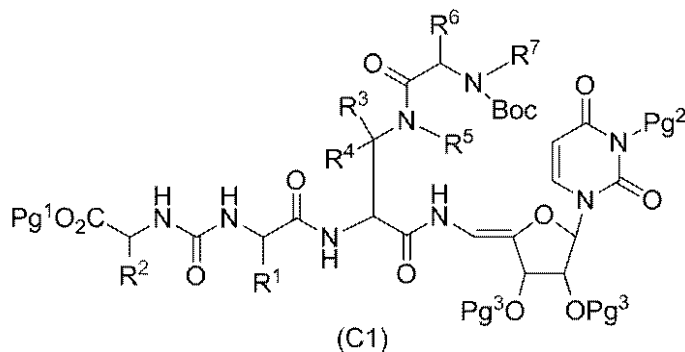
【0 3 1 6】

【化 3 6】



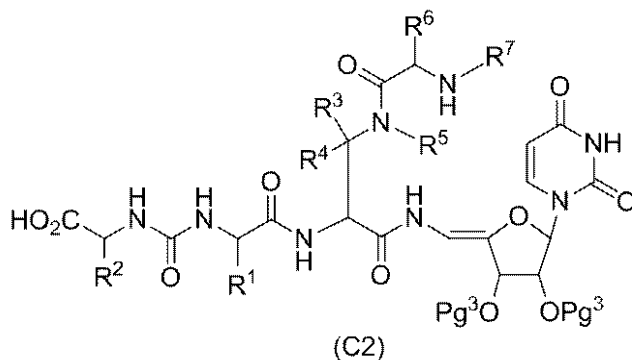
10

第一工程



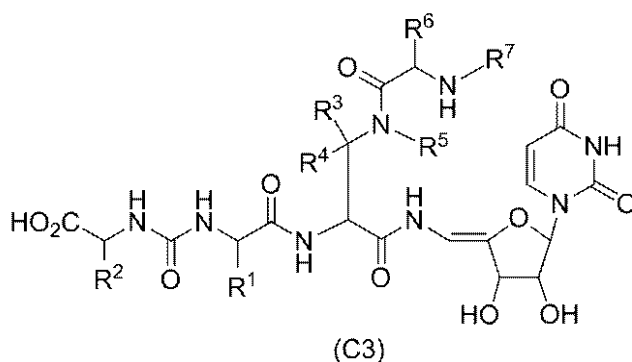
20

第二工程



30

第三工程



40

【0317】

(式中、Pg¹は、メチル基、エチル基、またはtert-ブチル(t-Bu)基等のカルボキシ保護基であり、Pg²は、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、またはベンジルオキシメチル基等のアミド保護基であり、Pg³は、トリメチルシリル(TMS)基、またはtert-ブチルジメチルシリル(TBS)基等のヒドロキシ保護基であり、X³はハロゲンであり、その他の各記号は前記と同義)

第一工程

化合物(A8)に、銅触媒、配位子および塩基の存在下、ビニルハライド化合物(B6)を反応させることにより、化合物(C1)を得ることができる。

50

【0318】

銅触媒としては、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酢酸銅等が挙げられ、化合物（B6）に対して、0.1～1モル当量用いることができる。

【0319】

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等が挙げられ、化合物（B6）に対して、1～10モル当量用いることができる。

【0320】

配位子としては、(1R, 2R)-N, N'-ジメチル-1, 2-ジフェニルエタン-1, 2-ジアミン、(1S, 2S)-N, N'-ジメチル-1, 2-ジフェニルエタン-1, 2-ジアミン、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、1, 10-フェナンスロリン等が挙げられ、化合物（B6）に対して0.1～2モル当量用いることができる。

10

【0321】

反応温度は、20℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で行う。

【0322】

反応時間は、0.1～48時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

【0323】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、DMF、ジクロロメタン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

20

【0324】

第二工程

一般的合成法0-Cの方法によって、化合物（C1）に、酸またはルイス酸を反応させ、脱保護することにより、化合物（C2）を得ることができる。

【0325】

酸としては、塩酸-酢酸エチル、塩酸-メタノール、塩酸-ジオキサン、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、BCl₃、PhBCl₂、ヨウ化トリメチルシリル、BBr₃、AlCl₃、BF₃・(Et₂O)、FeCl₃、TiCl₄、Ti(OEt)₄等が挙げられ、化合物（C1）に対して1～30モル当量用いることができる。

30

【0326】

第三工程

化合物（C2）に、フッ素試薬を反応させ、ヒドロキシ保護基Pg³を脱保護することにより、化合物（C3）を得ることができる。

【0327】

フッ素試薬としては、フッ化水素トリエチルアミン、フッ化水素ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化セシウム等が挙げられ、化合物（C2）に対して1～50モル当量用いることができる。

【0328】

反応温度は、-78℃～60℃、好ましくは-78℃～30℃である。

40

【0329】

反応時間は、0.5時間～120時間、好ましくは1時間～96時間である。

【0330】

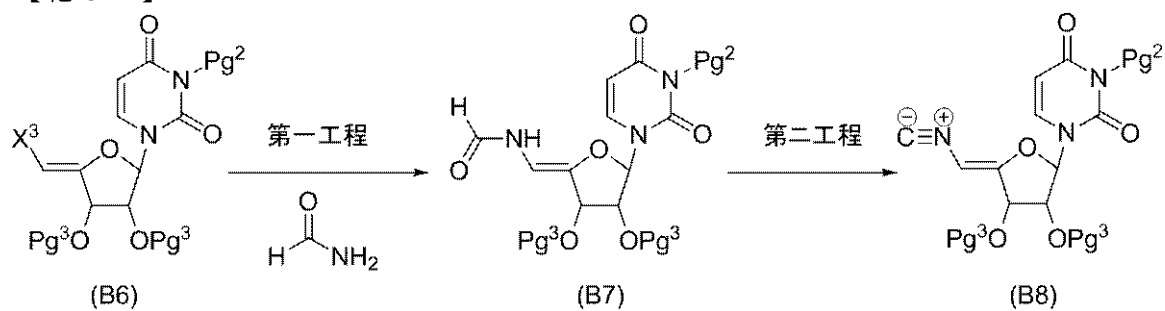
反応溶媒としては、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ニトロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0331】

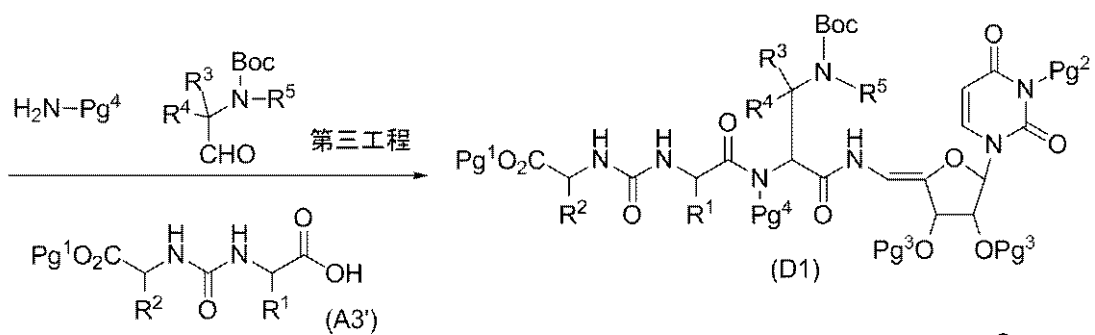
一般的合成法4:Ugi反応による化合物（C2）の合成

【0332】

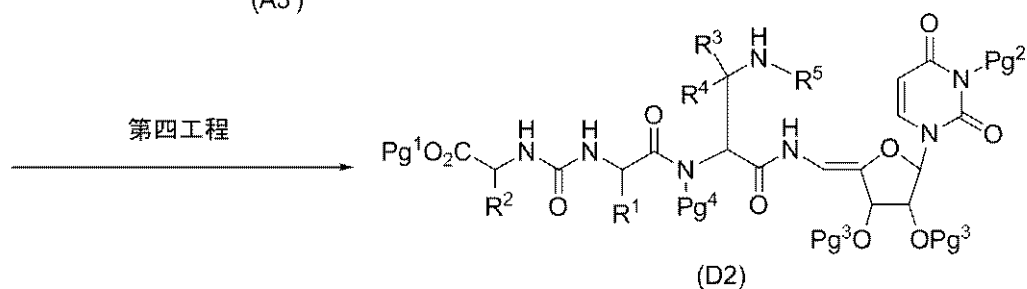
【化 3 7】



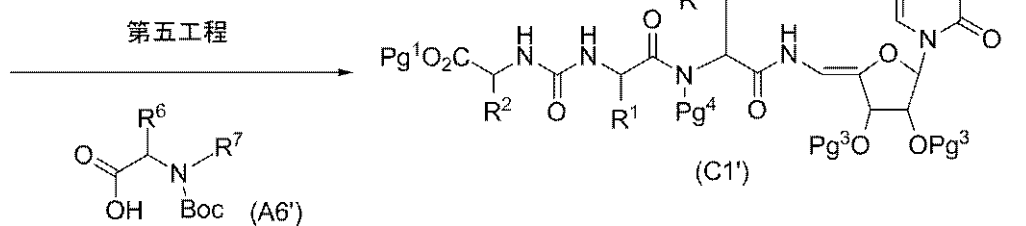
10



20

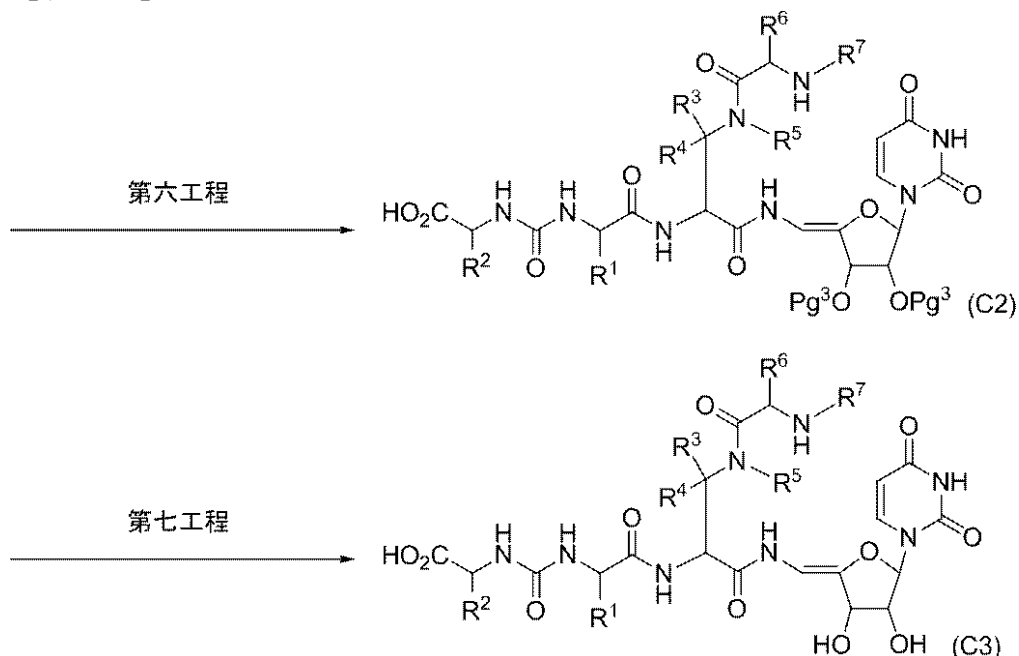


30



【 0 3 3 3 】

【化 3 8】



10

【0334】

(式中、Pg¹は、メチル基、エチル基、またはtert-ブチル(t-Bu)基等のカルボキシ保護基であり、Pg²は、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、またはベンジルオキシメチル基等のアミド保護基であり、Pg³は、トリメチルシリル(TMS)基、またはtert-ブチルジメチルシリル(TBS)基等のヒドロキシ保護基であり、Pg⁴は、2,4-ジメトキシベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、またはベンジルオキシメチル基等のアミン保護基であり、X³はハロゲンであり、その他の各記号は前記と同義)

20

第一工程

化合物(B6)に、銅触媒、配位子、および塩基の存在下、ホルムアミドを加えることにより、銅を用いたクロスカップリングにより、化合物(B7)を得ることができる。

【0335】

30

銅触媒としては、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酢酸銅等が挙げられ、化合物(B6)に対して、0.1~1モル当量用いることができる。

【0336】

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等が挙げられ、化合物(B6)に対して、1~10モル当量用いることができる。

【0337】

配位子としては、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン、(1R,2R)-N,N'-ジメチル-1,2-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン、(1S,2S)-N,N'-ジメチル-1,2-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン、1,10-フェナンスロリン等が挙げられ、化合物(B6)に対して、0.1~2モル当量用いることができる。

40

【0338】

反応温度は、20℃~溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で行う。

【0339】

反応時間は、0.1~48時間、好ましくは0.5時間~12時間である。

【0340】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、DMF、ジオキサン、ジクロロメタン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

【0341】

50

50

ることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法〔例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene 著、John Wiley & Sons Inc. 参照〕等に記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法〔例えば、Comprehensive Organic Transformations、R. C. Larock 著（1989年）等〕によっても行うことができ、本発明の化合物の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体へ導くことができるものもある。上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

10

【0355】

（好ましい実施形態）

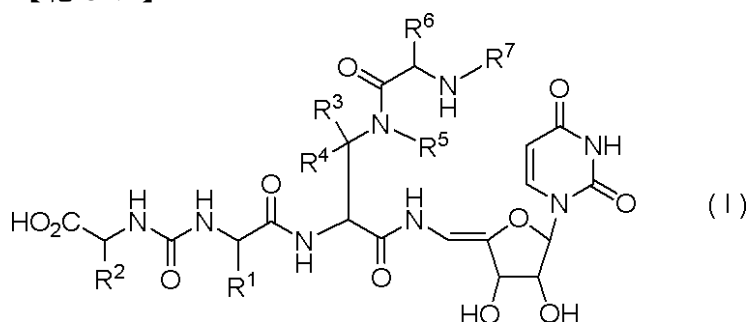
本発明の好ましい実施形態を、以下に例示する。各記号は上記記載と同義である。

【0356】

式（I）：

【0357】

【化39】



20

【0358】

で示される化合物における、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^a、R^b、m、およびnの好ましい態様を以下に示す。

【0359】

R¹は、好ましくは、水素原子、またはアルキルである。

30

【0360】

R¹は、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはイソブチルである。

【0361】

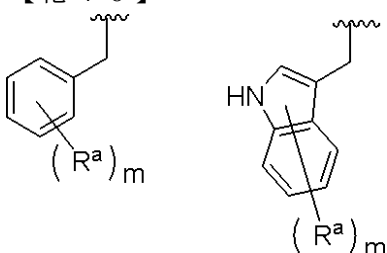
R¹は、さらに好ましくは、水素原子、またはメチルである。

【0362】

R²は、好ましくは、水素原子、アルキル、または以下に示される基：

【0363】

【化40】



40

【0364】

である。

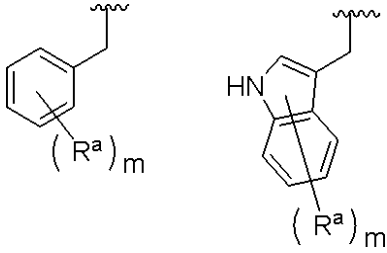
【0365】

50

R^2 は、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチルまたは以下に示される基：

【0366】

【化41】



10

【0367】

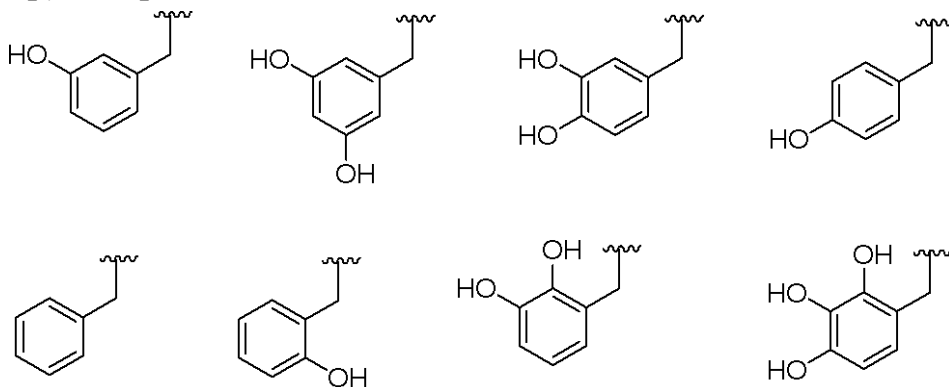
である。

【0368】

R^2 は、さらに好ましくは、水素原子、または以下に示される基：

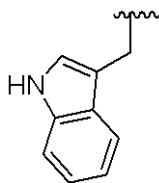
【0369】

【化42】



20

もしくは



30

【0370】

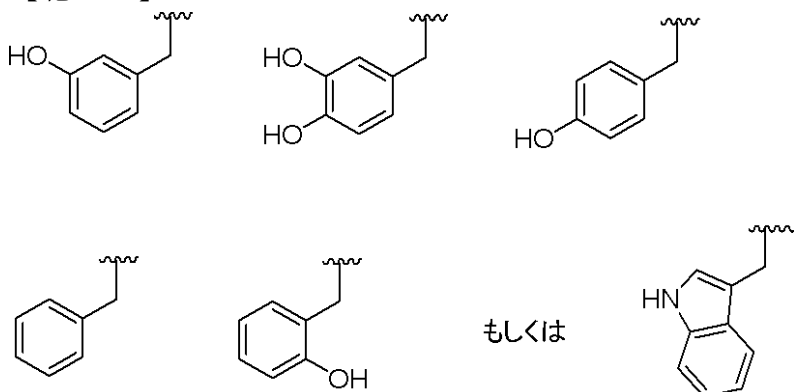
である。

【0371】

R^2 は、特に好ましくは、以下に示される基：

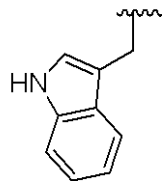
【0372】

【化43】



40

もしくは



50

【0373】

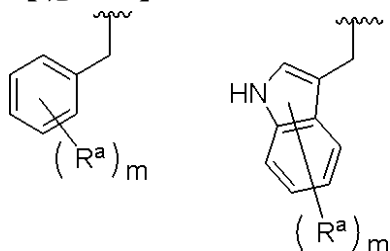
である。

【0374】

以下に示される基：

【0375】

【化44】



10

【0376】

の式中、

 R^a は、好ましくは、ヒドロキシ、アルキル、またはハロゲンである。 R^a は、より好ましくは、ヒドロキシ、メチル、エチル、塩素原子、またはフッ素原子である。 R^a は、さらに好ましくは、ヒドロキシである。

【0377】

20

式中、

 m は、好ましくは、0～3の整数である。 m は、より好ましくは、0～2の整数である。 m は、さらに好ましくは、0である。

ただし、

 R^a が複数個ある場合は、同一または異なってもよい。

【0378】

 R^3 は、好ましくは、水素原子、またはアルキルである。

【0379】

 R^3 は、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

30

【0380】

 R^4 は、好ましくは、水素原子、もしくはアルキルであり、または R^3 および R^4 は、一緒になってシクロプロパン環を形成していてもよい。

【0381】

 R^4 は、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【0382】

 R^5 は、好ましくは、水素原子、またはアルキルである。

【0383】

 R^5 は、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

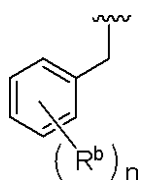
【0384】

40

 R^6 は、好ましくは、水素原子、アルキル、または以下に示される基：

【0385】

【化45】



【0386】

である。

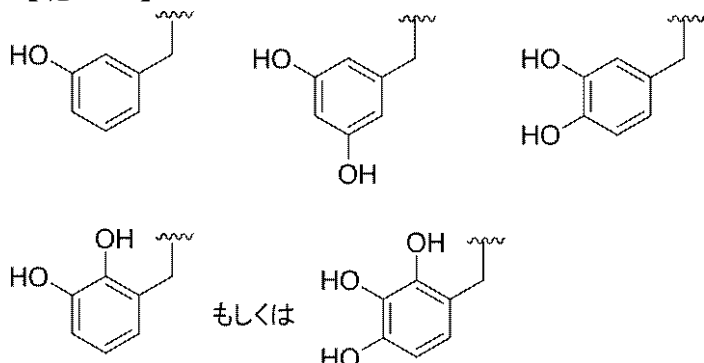
50

【0387】

R⁶ は、より好ましくは、水素原子、メチル、または以下に示される基：

【0388】

【化46】



10

【0389】

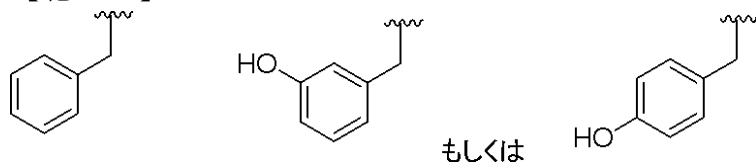
である。

【0390】

R⁶ は、さらに好ましくは、以下に示される式：

【0391】

【化47】



20

【0392】

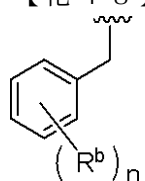
である。

【0393】

以下に示される基：

【0394】

【化48】



30

【0395】

の式中、

R^b は、好ましくは、ヒドロキシ、アルキル、またはハロゲンである。

R^b は、より好ましくは、ヒドロキシである。

【0396】

式中、

n は、好ましくは、0～3の整数である。

n は、より好ましくは、0または1の整数である。

ただし、R^b が複数個ある場合は、同一または異なってもよい。

40

【0397】

R⁷ は、好ましくは、水素原子、アミノで置換されているアルキル、またはアミノで置換されているアルキルカルボニルである。

【0398】

R⁷ は、より好ましくは、水素原子、またはアミノで置換されているアルキルカルボニルである。

50

【0399】

R⁷ は、さらに好ましくは、水素原子、アミノメチルカルボニル、またはアミノエチルカルボニルである。

【0400】

R⁷ は、特に好ましくは、水素原子、またはアミノメチルカルボニルである。

【0401】

本発明の好ましい実施形態を、さらに以下に例示する。各記号は上記記載と同義である。

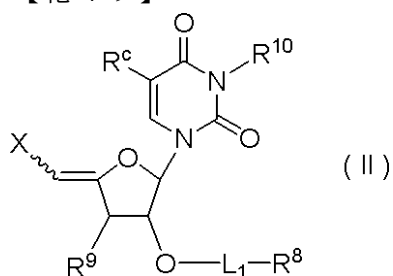
【0402】

式 (II) :

10

【0403】

【化49】



【0404】

20

で示される化合物における、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^c、X、およびL₁の好ましい態様を以下に示す。

【0405】

R^c は、好ましくは、水素原子、またはアルキルである。

【0406】

R^c は、より好ましくは、水素原子、メチル、またはエチルである。

【0407】

R^c は、さらに好ましくは、水素原子、またはメチルである。

【0408】

R^c は、特に好ましくは、水素原子である。

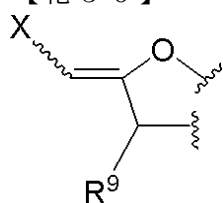
30

【0409】

式：

【0410】

【化50】



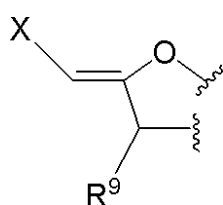
【0411】

40

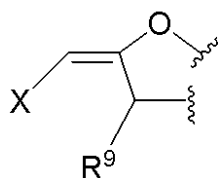
は好ましくは、以下に示される基：

【0412】

【化51】



または



【0413】

である。

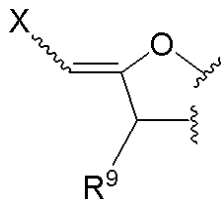
50

【0414】

式：

【0415】

【化52】



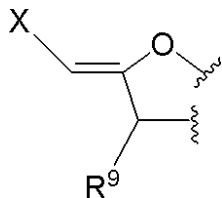
【0416】

10

は、より好ましくは、以下に示される基：

【0417】

【化53】



【0418】

20

である。

【0419】

R^8 は、好ましくは、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである。

【0420】

30

R^8 は、より好ましくは、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のフェニルカルボニル、アルキルカルボニル、またはアルキルオキシである。

【0421】

R^8 は、さらに好ましくは、水素原子、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、トリエチルシリル、フェニル、p-メトキシフェニル、フェニルカルボニル、メチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、メトキシ、またはエトキシである。

【0422】

40

R^8 は、特に好ましくは、水素原子、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、またはトリエチルシリル、である。

【0423】

L_1 は、好ましくは、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである。

【0424】

L_1 は、より好ましくは、単結合、メチレン、またはエチレンである。

【0425】

特に好ましくは、 L_1 が、単結合であり、および、 R^8 が、水素原子、またはアルキルで置換されているシリルである。

【0426】

R^9 は、好ましくは、水素原子、または $-O-L_2-R^{11}$ で示される基である。

50

【0427】

R⁹は、より好ましくは、水素原子、または—OHである。

【0428】

L₂は、好ましくは、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである。

【0429】

L₂は、より好ましくは、単結合、メチレン、またはエチレンである。

【0430】

L₂は、特に好ましくは、単結合である。

【0431】

R¹¹は、好ましくは、水素原子、アルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである。

【0432】

R¹¹は、より好ましくは、水素原子、またはアルキルで置換されているシリル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のフェニルカルボニル、アルキルカルボニル、またはアルキルオキシである。

【0433】

R¹¹は、さらに好ましくは、水素原子、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、トリエチルシリル、フェニル、p-メトキシフェニル、フェニルカルボニル、メチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、メトキシ、またはエトキシである。

【0434】

R¹¹は、特に好ましくは、水素原子、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、またはトリエチルシリルである。

【0435】

好ましくは、R⁹が、—O—L₂—R¹¹であり、L₂が、単結合であり、およびR¹¹が、水素原子、またはアルキルで置換されているシリルである。

【0436】

R¹⁰は、好ましくは、水素原子、またはアミド保護基である。

【0437】

R¹⁰は、より好ましくは、水素原子、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシアルキル、ベンジル、ベンジルオキシ、またはベンジルオキシアルキルである。

【0438】

R¹⁰は、さらに好ましくは、水素原子、メチルオキシメチル、メチルオキシエチルオキシメチル、ベンジル、またはベンジルオキシメチルである。

【0439】

R¹⁰は、特に好ましくは、水素原子である。

【0440】

Xは、好ましくは、ハロゲン、—OS(O)₂—R¹⁴、またはイソシアノである。

【0441】

Xは、より好ましくは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、またはイソシアノである。

【0442】

Xは、さらに好ましくは、臭素原子、ヨウ素原子、またはイソシアノである。

【0443】

10

20

30

40

50

R^{14} は、好ましくは、アルキル、ハロアルキル、または置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基である。

【0444】

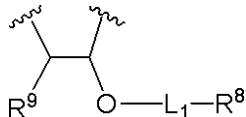
R^{14} は、より好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、または *p*-メチルフェニルである。

【0445】

式：

【0446】

【化54】

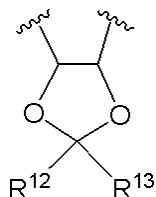


【0447】

が、以下に示される基：

【0448】

【化55】



【0449】

である。

【0450】

上記式中、

R^{12} は、好ましくは、水素原子、または置換もしくは非置換のアルキルである。

R^{12} は、より好ましくは、メチルである。

【0451】

式中、

R^{13} は、好ましくは、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である。

R^{13} は、より好ましくは、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基である。

R^{13} は、さらに好ましくは、水素原子、メチル、またはフェニルである。

【0452】

本発明に係る化合物の別の特徴は、式(I)の R^7 において、水素原子、またはアミノで置換されているアルキルカルボニル基を導入すること、すなわち末端にアミノ基を導入することにより、高い *Mr a Y* 阻害活性および抗グラム陰性菌活性を有する点である。

【0453】

本発明に係る化合物のその他の特徴は、式(I)の R^6 において、*m*-ヒドロキシベンジル基を導入することにより、高い *Mr a Y* 阻害活性および抗グラム陰性菌活性を有する点である。

【0454】

本発明に係る化合物のその他の特徴は、式(I)および式(II)の糖の3'位(式(II)の R^9 に相当する位置)が-OHで置換されている点である。他方、*Pacidin* Dの糖の3'位は非置換である。

【0455】

(発明の効果)

本発明に係る化合物は、*Mr a Y* 阻害活性および抗グラム陰性菌活性を有するため、病

10

20

30

40

50

原性細菌により生ずる種々の疾病の治療剤および／または予防剤として有用である。

【0456】

本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

【0457】

本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

10

【0458】

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～100mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～100mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

【0459】

本発明に係る化合物は、核酸系抗生物質である。本発明の化合物はスペクトルの広い抗菌活性を有し、人を含む各種哺乳動物における病原性細菌により生ずる種々の疾病、例えば気道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、胆嚢炎、口腔内感染症、心内膜炎、肺炎、骨髓膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、日和見感染等の予防又は治療のために使用され得る。

20

【0460】

本発明化合物は、MrAY阻害作用を示すため、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌を含む種々の菌に有効である。MrAYの阻害作用を有する化合物は、β-ラクタム系抗生物質の標的よりも生合成経路において上流の位置で作用するため、β-ラクタム系抗生物質に耐性を有する菌、例えばβ-ラクタム耐性緑膿菌に対しても有効性が期待される。

【実施例】

【0461】

以下に本発明の実施例および参考例、ならびに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。

30

【0462】

また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Ac：アセチル

Bn：ベンジル

Boc：tert-ブトキシカルボニル

Bu：ブチル

DBU：1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン

DBN：1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナン-5-エン

40

DEA：N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA：N, N-ジメチルアセトアミド

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DPPF：1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

Et：エチル

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

Me：メチル

50

NMP：N－メチルピロリドン

n－Bu：n－ブチル

ODS：オクタデシルシリル

Ph：フェニル

TBS：tert－ブチルジメチルシリル

t－Bu：tert－ブチル

TFA：トリフルオロ酢酸

Tr：トリチル

BOM：ベンジルオキシメチル

eq.：当量

rt：室温

NMM：N－メチルモルホリン

IDCT：ヨードニウムジコリジニウムトリフラート

Pfp：ペンタフルオロフェニル

DMB：2, 4－ジメトキシベンジル

DMEDA：N, N'－ジメチルエタン－1, 2－ジアミン

IDCP：ヨードニウムジコリジニウムパークロレート

【0463】

各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。実施例におけるNMRデータ中の下線は、そのピークが下線のある部分のピークであることを示す。

【0464】

表中にRTとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析でのリテンションタイムを表し以下の条件で測定した。

【0465】

測定条件1：カラム：Gemini-NX（5μm、i. d. 4. 6 x 50mm）（Phenomenex）

流速：3mL／分

UV検出波長：254nm

移動相：[A]は0. 1%ギ酸含有水溶液、[B]は0. 1%ギ酸含有メタノール溶液

グラジエント：3. 5分間で5%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0. 5分間、100%溶媒[B]を維持した。

【0466】

測定条件2：カラム：Gemini-NX（5μm、i. d. 4. 6 x 50mm）（Phenomenex）

流速：3mL／分

UV検出波長：254nm

移動相：[A]は10mmol/L炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

グラジエント：3. 5分間で5%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0. 5分間、100%溶媒[B]を維持した。

【0467】

測定条件3：カラム：Shim-pack XR-ODS（2. 2μm、i. d. 5. 0 x 3. 0mm）（Shimadzu）

流速：1. 6mL／分

UV検出波長：254nm

移動相：[A]は0. 1%ギ酸含有水溶液、[B]は0. 1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1分間、100%溶媒[B]を維持した。

10

20

30

40

50

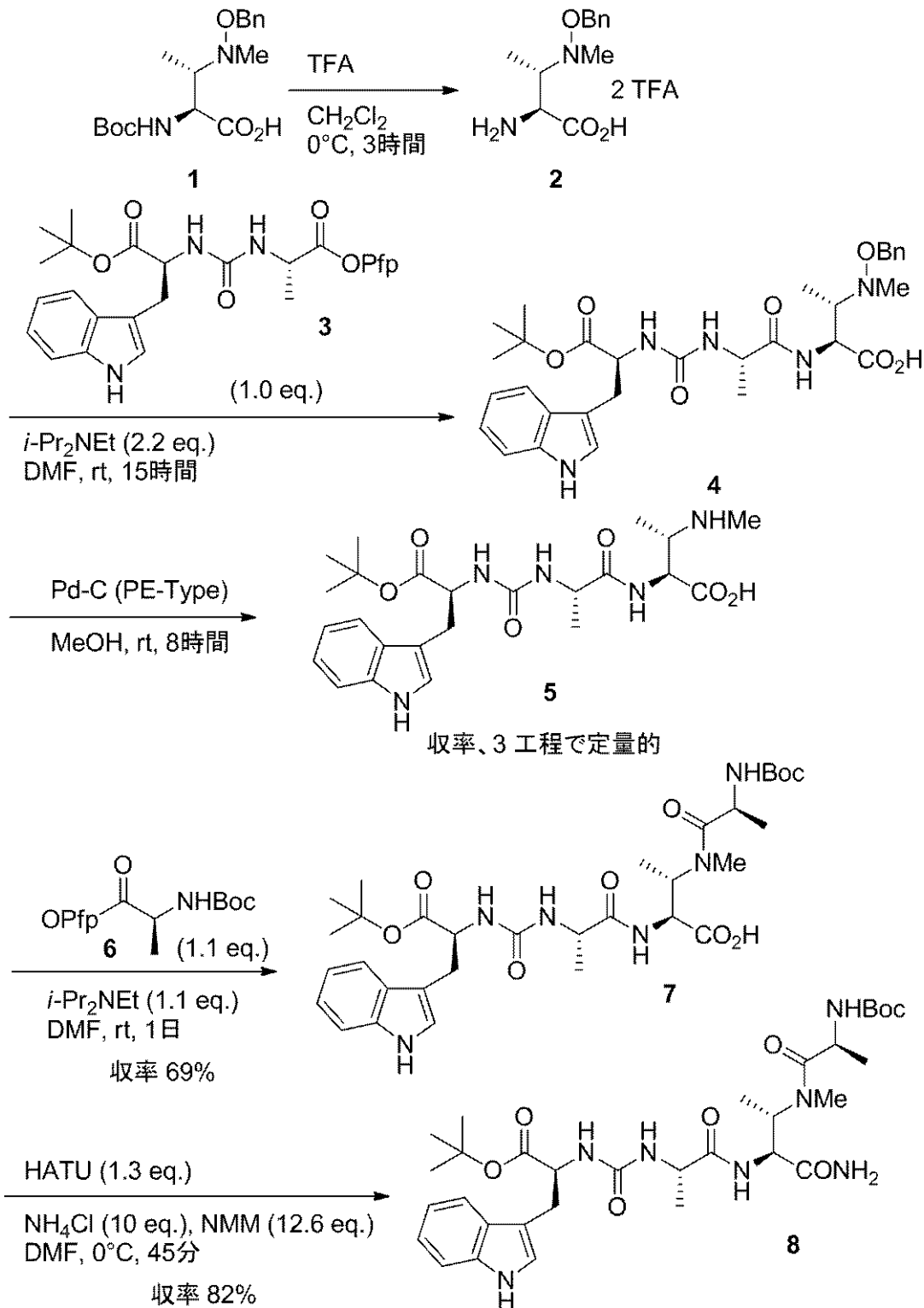
【0468】

A. 3'-OH-Pacidamycin Dの合成スキーム1および2

【0469】

【化56】

スキーム1



10

20

30

40

【0470】

スキーム1

(1S,2S)-2-(ベンジルオキシ(メチル)アンモニオ)-1-カルボキシプロパン-1-アミニウム
2,2,2-トリフルoroアセテート (2)

化合物 (1) (562.4 mg, 1.662 mmol) をトリフルoro酢酸-ジクロロメタン溶液(6

50

mL- 6mL)で、0度で3時間処理した。反応混合物を減圧下で濃縮し、化合物 (2) (775 mg, 定量的収率)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 600 MHz) δ : 7.39-7.17 (m, 5H), 4.67 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 4.29 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

【0471】

(4S,5S,8S,12S)-12-((1H-インドル-3-イル)メチル)-3,4,8,15,15-ペンタメチル-7,10,13-トリオキソ-1-フェニル-2,14-ジオキサ-3,6,9,11-テトラアザヘキサデカン-5-カルボン酸 (4)

(2) (775 mg, 1.662 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)溶液に(3) (900 mg, 1.662 mmol) と ジイソプロピルエチルアミン (0.639 ml, 3.66 mmol)を加え、室温で15時間処理した。反応液を酢酸エチルと0.2mol/L塩酸で分配し、有機相を水と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、化合物 (4) (990 mg, 定量的収率)を無色油状物質として得た。

ESIMS-LR m/z 596 $[(M+H)^+]$.

【0472】

(3S,4S,7S,11S)-11-((1H-インドル-3-イル)メチル)-3,7,14,14-テトラメチル-6,9,12-トリオキソ-13-オキサ-2,5,8,10-テトラアザペンタデカン-4-カルボン酸(5)

化合物 (4) (990 mg, 1.662 mmol)のメタノール (15 mL)溶液に、パラジウム-炭素(354mg)、を加え、水素ガス雰囲気下、室温で8時間激しく攪拌した。不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物 (5) (814 mg, 1.662 mmol, 定量的収率)を白色固形物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D$ +22.0 (c 0.46, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ : 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H, J = 7.6, 8.1 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 4.48 (dd, 1H, J = 6.0, 7.6 Hz), 4.17 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 3.65 (dq, 1H, J = 6.6, 3.5 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 14.7, 6.0 Hz), 3.11 (dd, 1H, J = 14.7, 7.6 Hz), 2.62 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.33 (s, 9H), 1.22 (d, 3H, J = 6.6 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD, 100 MHz) δ : 177.4, 173.8, 173.4, 160.0, 138.0, 128.8, 124.7, 122.4, 119.8, 119.4, 112.3, 110.6, 82.7, 59.6, 55.9, 51.2, 31.8, 29.2, 28.2, 17.9, 12.3 (C21); ESIMS-LR m/z 490 $[(M+H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_6$ の計算値490.2660, 実測値 490.2660.

【0473】

(6S,9S,10S,13S,17S)-17-((1H-インドル-3-イル)メチル)-2,2,6,8,9,13,20,20-オクタメチル-4,7,12,15,18-ペンタオキソ-3,19-ジオキサ-5,8,11,14,16-ペンタアザヘニコサン-10-カルボン酸 (7)

(5) (814 mg, 1.662 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)溶液に(6) (649 mg, 1.828 mmol) と ジイソプロピルエチルアミン (0.319 ml, 1.828 mmol)を加え、室温で24時間処理した。反応液を酢酸エチルと0.2mol/L塩酸で分配し、有機相を水と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15×2.6 cm, クロロホルム/メタノール 100/0 から 80/20)で精製し、化合物 (7) (754.4mg, 69%)を茶褐色固形物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D$ +3.0 (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.01 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.36 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 4.26 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 14.7, 6.1 Hz), 3.10 (dd, 1H, J = 14.7, 7.1 Hz), 2.83 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.33 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6. 50

8 Hz), 1.15 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ : 176.1, 175.6, 173.9, 172.9, 159.5, 157.5, 138.0, 128.8, 124.5, 122.4, 119.8, 119.5, 112.3, 110.8, 82.7, 80.6, 55.7, 55.4, 51.5, 50.5, 48.1, 30.3, 29.3, 28.7, 28.2, 18.3, 17.6, 13.5 (C28); ESIMS-LR m/z 661 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_9$ の計算値661.3556, 実測値661.3553.

【0474】

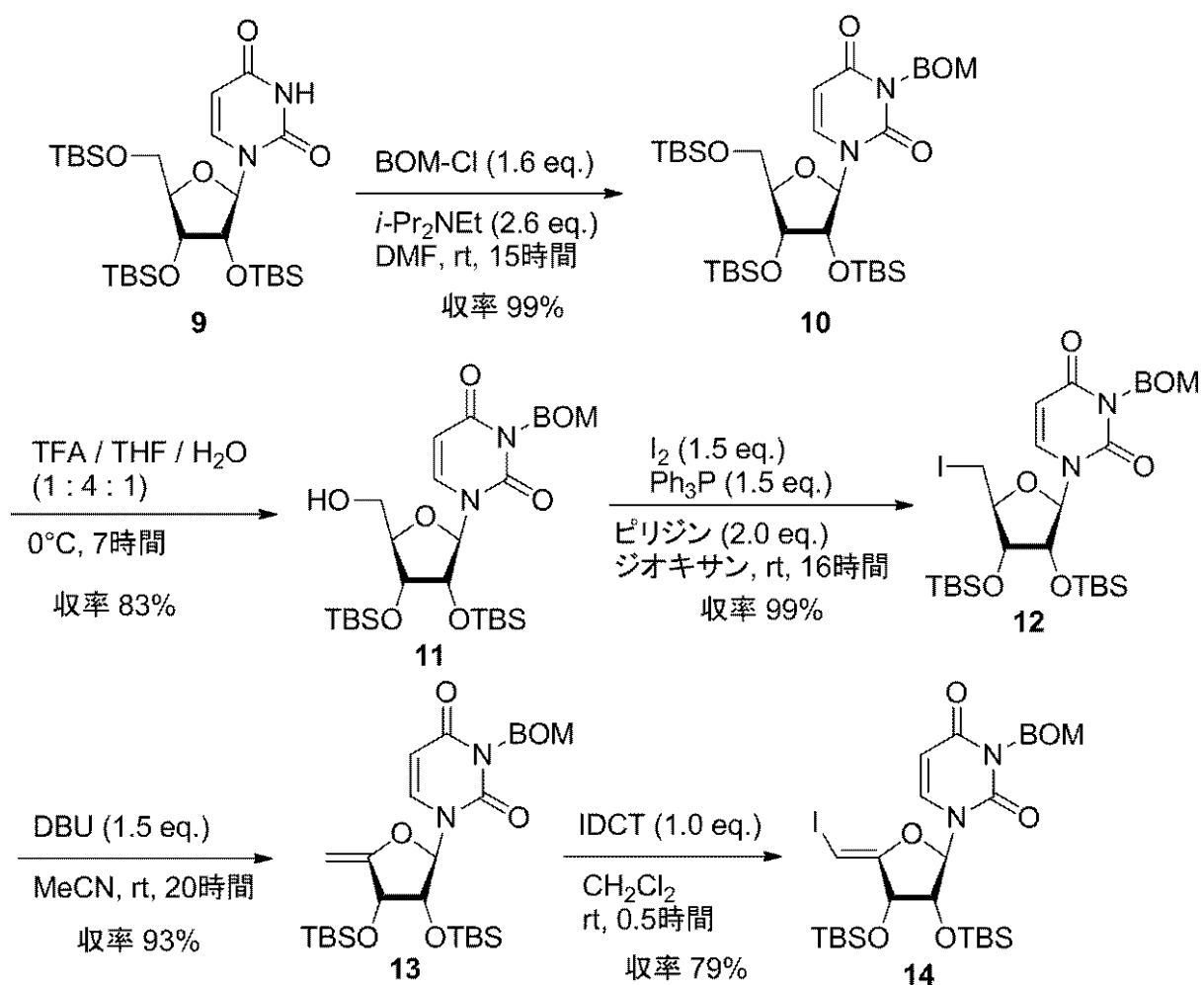
(6S,9S,10S,13S,17S)-17-((1H-インドル-3-イル)メチル)-2,2,6,8,9,13,20,20-オクタメチル-4,7,12,15,18-ペンタオキソ-3,19-ジオキサ-5,8,11,14,16-ペンタアザヘニコサン-10-カルボキサミド (8)

(7) (2.4 g, 3.63 mmol)、塩化アンモニウム(1.943 g, 36.3 mmol)および0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.795 g, 4.72 mmol) が混合したN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL)溶液に、N-メチルモルホリン (5.03 mL, 45.8 mmol)を加え、0度で45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機相を0.2mol/L塩酸と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(13×4.6 cm, クロロホルム/メタノール 100/0 から 91/9)で精製し、化合物 (8) (1.96g, 82%)を白色固形物質として得た。

$[\alpha]_D^{23} +19.1$ (c 1.01, CHCl_3); ^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.57 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J = 8.1$, 7.6 Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.36 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 4.21 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.20 (dd, 1H, $J = 14.7$, 5.6 Hz), 3.11 (dd, 1H, $J = 14.7$, 7.6 Hz), 2.82 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.21-1.10 (m, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ : 176.0, 175.8, 174.0, 173.9, 159.7, 157.5, 138.0, 128.8, 124.5, 122.5, 119.8, 119.5, 112.3, 110.8, 82.7, 80.6, 56.5, 55.7, 52.8, 50.9, 48.2, 31.0, 29.2, 28.7, 28.2, 18.1, 17.7, 13.5 (C28); ESIMS-LR m/z 660 $[(M + H)^+]$; ESI MS-HR $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_7\text{O}_8$ の計算値 660.3715, 実測値 660.3709.

【0475】

【化 5 7】
スキーム2



【 0 4 7 6 】

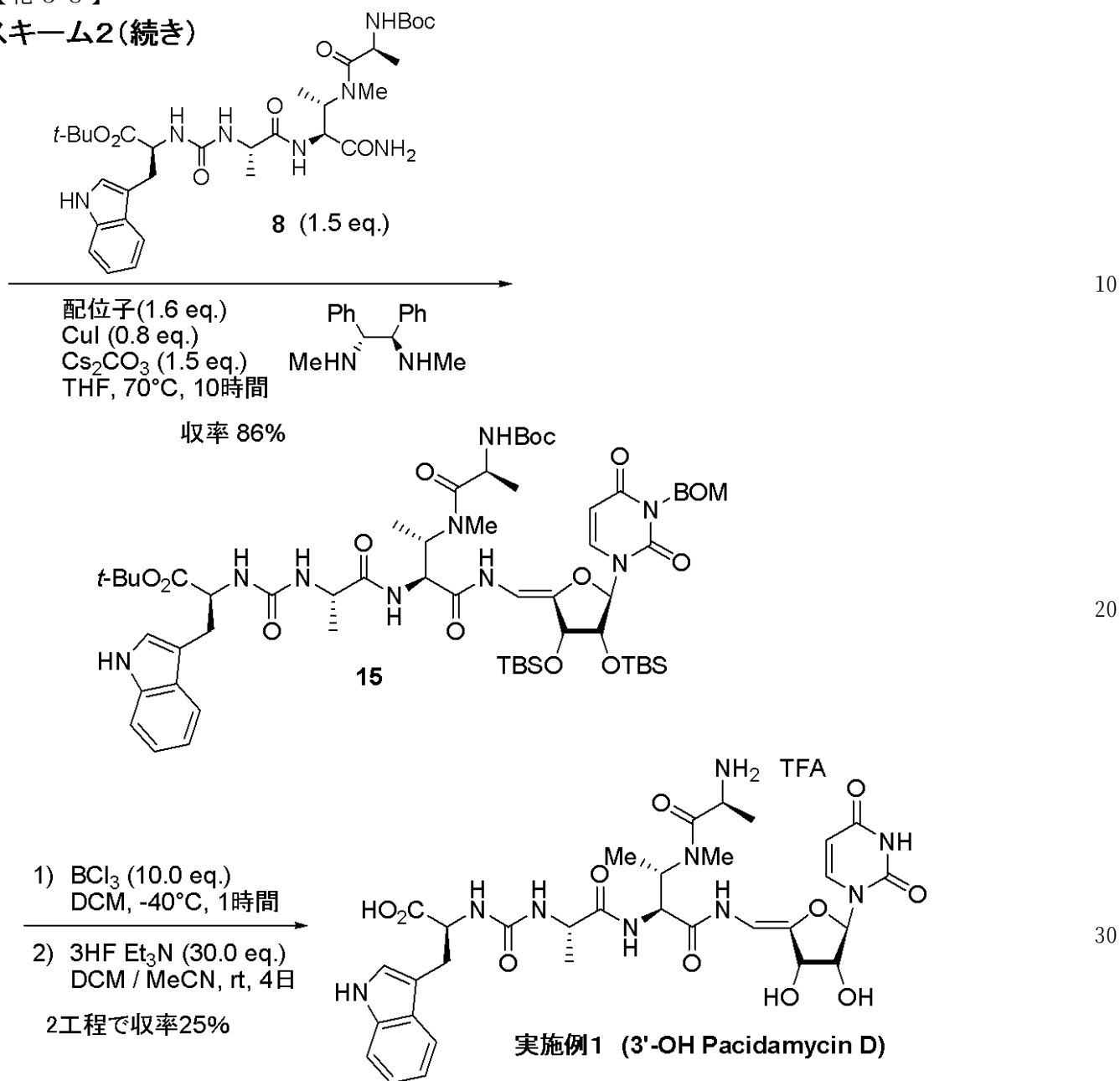
10

20

30

【化 5 8】

スキーム2(続き)



【0 4 7 7】

スキーム 2

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (10)

(9) (1.51 g, 2.57 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にベンジルクロロメチルエーテル (0.640 g, 4.09 mmol) と ジイソプロピルエチルアミン (1.190 mL, 6.81 mmol) を加え、室温で15時間処理した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機相を水と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(13×4.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 83/17)で精製し、化合物(10) (1.80g, 99%)を無色油状物質として得た。

[α]_D²³ +4.5 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.41-7.23 (m, 5H), 5.89 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.71 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.50 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.70 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 3H), 3.99 (d, 1H, J = 11. 50

7 Hz), 3.76 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 0.95 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.0, 151.2, 139.1, 138.1, 128.4, 127.8, 127.8, 101.6, 89.6, 84.5, 76.3, 72.2, 70.9, 70.3, 61.9, 26.2, 26.0, 25.9, 18.6, 18.2, 18.1, -4.0, -4.3, -4.7, -4.7, -5.2, -5.4 (C27).

FABMS-LR m/z 707 $[(M + H)^+]$; FABMS-HR $\text{C}_{35}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_3$ の計算値 707.3943, 実測値 707.3951.

【0478】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (11)

(10) (6.48 g, 9.17 mmol)のテトラヒドロフラン (100 mL)溶液にトリフルオロ酢酸 (25 mL) と水 (25 mL)を加え、0度で7時間処理した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17×4.8 cm, ヘキサン/酢酸エチル 80/20 から 60/40)で精製し、化合物 (11) (4.5g, 83%)を白色固形物質として得た。

$[\alpha]_D^{23}$ -5.7 (c 1.01, CHCl_3); ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.63 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.51 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.49 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 4.69 (s, 2H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.17 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 4.09-4.08 (m, 1H), 3.95 (dt, 1H, $J = 12.2, 2.4$ Hz), 3.73 (dd, 1H, $J = 12.2, 7.0, 2.1$ Hz), 3.07 (dd, 1H, $J = 7.0, 2.4$ Hz), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 162.8, 151.2, 141.6, 137.9, 128.4, 127.9, 127.8, 101.8, 94.3, 86.1, 73.8, 72.3, 71.7, 70.3, 61.7, 26.0, 25.9, 18.2, 18.1, -4.3, -4.5, -4.7, -4.7 (C23); FABMS-LR m/z 593 $[(M + H)^+]$; FABMS-HR calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2$ の計算値593.3079, 実測値 593.3088.

【0479】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (12)

(11) (148 mg, 0.25 mmol)の1,4-ジオキサン (3 mL)溶液にピリジン (0.040 mL, 0.500 mmol) とトリフェニルホスフィン(98 mg, 0.375 mmol)および ヨウ素 (95 mg, 0.375 mmol)を加え、室温で16時間処理した。反応液にメタノールおよび5%チオ硫酸ナトリウム水溶液加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 80/20)で精製し、化合物 (12) (173 mg, 99%)を無色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{23}$ +1.6, $[\alpha]_D^{365}$ +49.3 (c 1.01, CHCl_3); ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.52 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.40-7.24 (m, 5H), 5.79 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.70 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.49 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 4.69 (s, 2H), 4.42 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.00 (q, 1H, $J = 4.8$ Hz), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, $J = 11.1, 5.5$ Hz), 3.35 (dd, 1H, $J = 11.1, 4.8$ Hz), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 162.7, 150.9, 140.2, 138.0, 128.4, 127.8, 127.8, 102.1, 92.2, 83.0, 75.0, 74.1, 72.2, 70.3, 26.0, 25.9, 18

.1, 18.1, 6.4, -4.0, -4.1, -4.5, -4.6 (C23); FABMS-LR m/z 703 [(M + H)⁺]; FABMS-HR $C_{29}H_{48}IN_2O_6Si_2$ の計算値703.2096, 実測値 703.2103.

【0480】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,4S)-3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (13)

(12) (170 mg, 0.242 mmol)のアセトニトリル (2 mL)溶液にDBU(0.055 mL, 0.363 mmol)を0度にて加え、室温で20時間処理した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機相を水と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 80/20)で精製し、化合物 (13) (130mg, 93%)を無色油状物質として得た。

[α]_D²³ +4.0 (c 1.01, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 7.39-7.24 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.81 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.50 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.69 (s, 2H), 4.54 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 4.26 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 4.19 (dd, 1H, J = 5.1, 4.2 Hz), 0.93 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 162.3, 160.5, 150.8, 137.9, 137.8, 128.3, 127.6, 127.6, 102.7, 90.4, 86.9, 75.1, 72.1, 71.8, 70.3, 25.7, 25.6, 18.2, 17.9, -4.5, -4.5, -4.7, -4.9 (C23); FABMS-LR m/z 575 [(M + H)⁺]; FABMS-HR $C_{29}H_{47}N_2O_6Si_2$ の計算値575.2973, 実測値 575.2980.

【0481】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,4S,Z)-3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(ヨードメチレン)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (14)

(13) (55 mg, 0.096 mmol)のジクロロメタン (1 mL)溶液にヨードニウムジコリジニウムトリフラート(49.6 mg, 0.096 mmol)を加え、室温で30分間処理した。反応液を酢酸エチルと5%チオ硫酸ナトリウム水溶液で分配し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7.5×2 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 80/20)で精製し、化合物 (14) (53 mg, 79%)を淡黄色油状物質として得た。

[α]_D²³ +10.5 (c 1.01, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.44-7.20 (m, 5H), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.28 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 5.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.51 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.48 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.22 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 6.1, 4.2 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 162.3, 160.6, 150.9, 138.1, 137.9, 128.5, 127.8, 127.8, 103.3, 90.7, 76.0, 72.4, 72.3, 70.5, 48.7, 25.8, 25.7, 18.3, 18.1, -4.4, -4.4, -4.5, -4.9 (C23); FABMS-LR m/z 701 [(M + H)⁺]; FABMS-HR $C_{29}H_{46}IN_2O_6Si_2$ の計算値701.1939, 実測値 701.1952.

【0482】

化合物 (15)

乾燥した試験管に、窒素雰囲気下、(14) (96 mg, 0.137 mmol), (8) (136 mg, 0.205 mmol), ヨウ化銅(20.87 mg, 0.110 mmol), および炭酸セシウム(67.0 mg, 0.205 mmol)を加える。(1R, 2R)-N,N'-ジメチル-1,2-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン (52.7 mg, 0.219 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を加え、試験管内を窒素置換した後、70度にて10時間処理した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー(10×2.6 cm, クロロホルム/メタノール 100/0 から 91/9)で精製し、化合物 (15)

(144.7 mg, 86%)を白色固形物質として得た。
 $[\alpha]^{23}_D$ -9.8 (c 0.52, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.23 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.89 (br s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.35-7.29 (m, 6H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.00 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.19 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.77 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.67 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.66 (s, 2H), 4.54-4.38 (m, 3H), 4.37 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 4.31-4.23 (m, 1 H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.49-1.12 (m, 27H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 175.4, 174.7, 172.7, 166.3, 162.3, 157.4, 155.4, 150.7, 142.6, 139.1, 137.7, 135.8, 128.4, 127.8, 127.8, 127.6, 124.2, 121.7, 118.9, 118.6, 111.6, 109.1, 102.7, 100.4, 91.3, 82.3, 79.7, 72.1, 71.2, 70.3, 58.0, 53.7, 50.9, 49.3, 47.0, 30.1, 28.5, 28.0, 28.0, 25.8, 25.7, 18.7, 18.2, 18.0, 14.0, -4.2, -4.4, -4.5, -5.1 (C51); ESIMS-LR m/z 1232 $[(M+H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{61}\text{H}_{94}\text{N}_9\text{O}_{14}\text{Si}_2$ の実測値 1232.6453, 計算値 1232.6464.

10

【0483】

20

実施例 1 (3'-OH-pacidamycin D)の化合物の合成
 (15) (30 mg, 0.024 mmol)のジクロロメタン (2 mL)溶液に1mol/L三塩化ホウ素-ジクロロメタン溶液(0.243 ml, 0.243 mmol)を窒素雰囲気下-78度にて加え、同温で1時間処理した後、-40度にて1時間処理した。反応液にメタノールと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エタン-1,2-ジチオール(10.21 μl , 0.122 mmol)を加えた後、減圧下で濃縮した。残渣のジクロロメタン (2 mL) - アセトニトリル(2 mL)溶液に三フッ化水素トリエチルアミン(0.119 ml, 0.730 mmol)を加え、室温で4日間処理した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をオクタデシルシリカカラムクロマトグラフィー(30×1.1 cm, 0.1%トリフルオロ酢酸 水/アセトニトリル 100/0 から 60/40)で精製し、凍結乾燥後、実施例 1の化合物(3'-OH-pacidamycin D, 5.1 mg, 2工程で25%)を白色泡状物質として得た。

30

$[\alpha]^{23}_D$ -13.6, $[\alpha]^{23}_{365}$ -34.5 (c 0.11, H_2O); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 3.4, 8.1 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.19 (s, 1H), 6.15 (d, 0H, J = 5.4 Hz), 6.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.93 (d, 0H, J = 8.1 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.89 (dq, 1H, J = 5.9, 7.6 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 4.59-4.50 (m, 3H), 4.29 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 4.13 (q, 1 H, J = 7.2 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 14.7, 4.9 Hz), 3.23 (ddd, 1H, J = 14.7, 7.5, 3.4 Hz), 2.87 (d, 3H, J = 2.7 Hz), 1.33 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 7.6 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100 MHz) δ : 183.2, 179.3, 173.6, 170.8, 168.8, 161.5, 154.3, 147.1, 144.7, 139.0, 130.1, 127.1, 124.6, 122.0, 121.7, 114.6, 113.3, 105.7, 102.1, 93.7, 75.3, 71.3, 59.5, 58.3, 53.5, 52.7, 50.2, 32.3, 31.1, 19.6, 18.2, 15.6. ESIMS-LR m/z 728 $[(M+H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{64}\text{H}_{92}\text{N}_9\text{O}_{14}\text{Si}_2$ の計算値 728.2998, 実測値 728.2996.

40

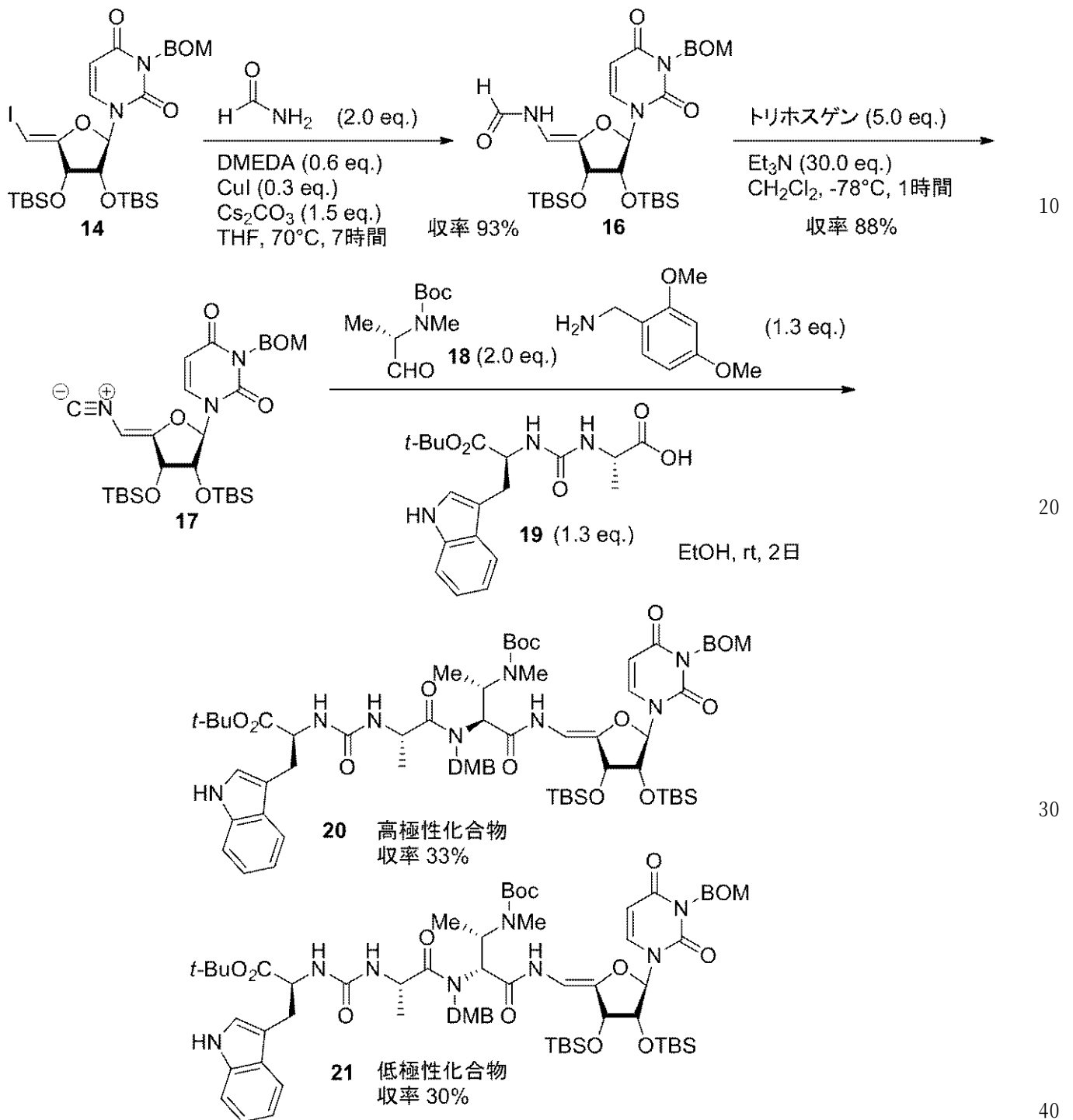
【0484】

B. Ugi反応を利用した3'-OH-Pacidamycin D の合成スキーム 3

【0485】

【化 5 9】

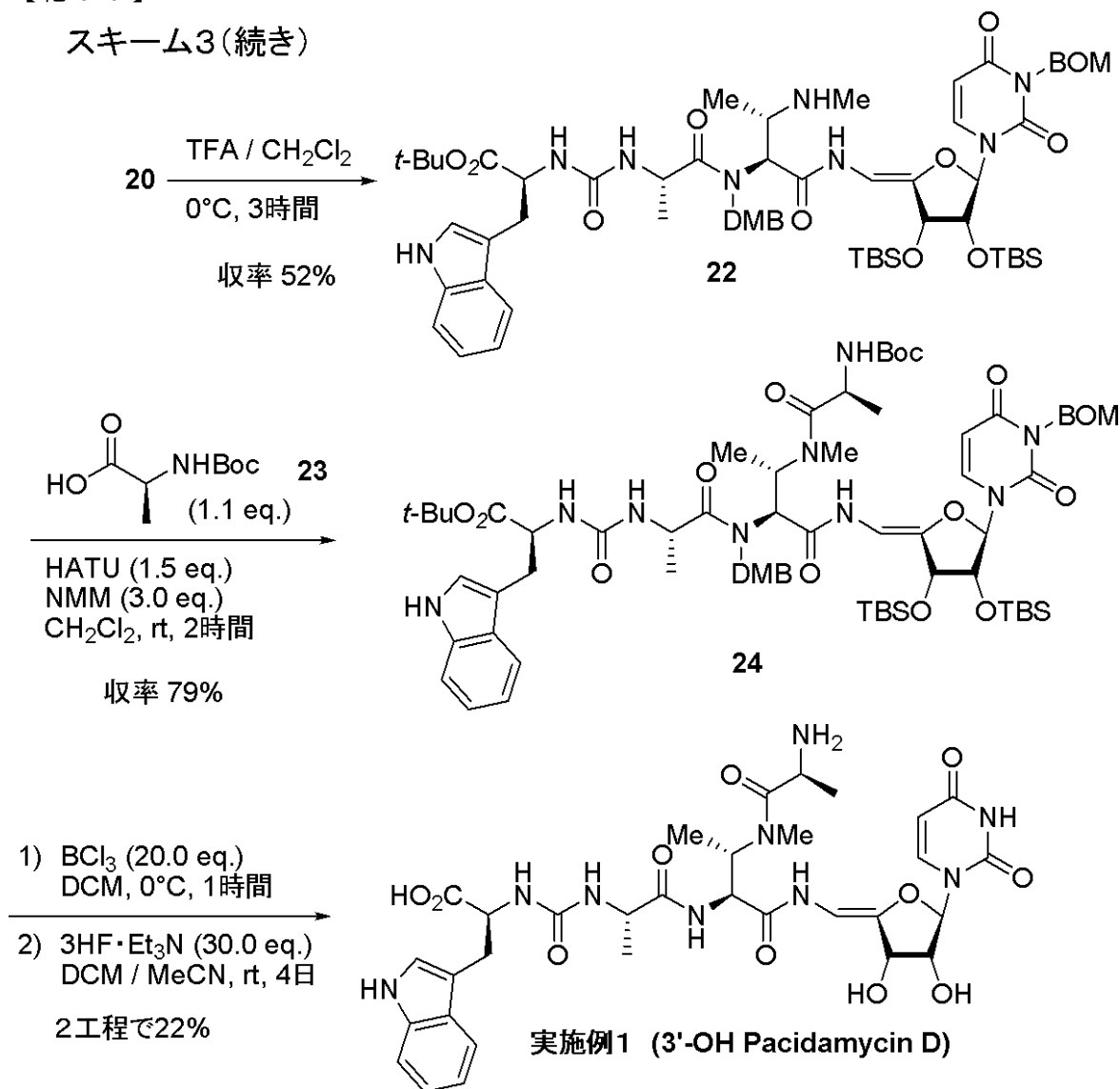
スキーム 3



【 0 4 8 6 】

【化 60】

スキーム3(続き)



【0487】

スキーム3

N-((Z)-((3S,4R,5R)-5-(3-(ベンジルオキシメチル)-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3,4-ビス(tert-スチルジメチルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-イリデン)メチル)ホルムアミド (16)

乾燥した試験管に、窒素雰囲気下、(14) (636.3 mg, 0.908 mmol), ヨウ化銅(51.9 mg, 0.272 mmol), および炭酸セシウム(444 mg, 1.362 mmol)を加える。N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (48.0 mg, 0.545 mmol)とホルムアミド (0.072 ml, 1.816 mmol)のテトラヒドロフラン(9 ml)溶液を加え、試験管内を窒素置換した後、70度にて7時間処理した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 50/50 から 20/80)で精製し、化合物(16) (519 mg, 93%)を白色固形物質として得た。

$[\alpha]_D^{23}$ -35.3 (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.14-8.14 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 7.06 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.22 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.50 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 5.44 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.68 (s, 2H), 4.41 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 7.0, 4.2$ Hz), 0.91 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.03 (s,

10

20

30

40

50

3H), -0.05 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 162.2, 157.6, 151.1, 142.2, 138.5, 137.8, 128.5, 127.9, 127.8, 103.3, 99.3, 90.4, 75.2, 72.3, 71.1, 70.5, 25.8, 25.7, 18.3, 18.0, -4.1, -4.4, -4.4, -5.0 (C24); FABMS-LR m/z 618 $[(\text{M} + \text{H})^+]$; FABMS-HR $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2$ の計算値618.3031, 実測値 618.3035.

【0488】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,4S,Z)-3,4-ビス(tert-ジブチルジメチルシリルオキシ)-5-(イソシアノメチレン)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (17)

塩化メチレン(20mL)中の化合物 (16) (250 mg, 0.405 mmol)およびトリエチルアミン(1.683 ml, 12.14 mmol)の混合物を、トリホスゲン(600 mg, 2.023 mmol)によって、-78℃で1時間処理した。この混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 85/15 から 70/30)で精製し、化合物 (17) (214 mg, 88%)を白色泡状物質として得た。

$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ +17.0 (c 0.32, CHCl_3); ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.41-7.25 (m, 5H), 7.06 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.11 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.51 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.22 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 4.70 (s, 2H), 4.46 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 5.2, 4.3 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 168.3, 162.0, 159.8, 150.6, 138.2, 137.7, 128.4, 127.8, 127.6, 103.3, 93.0, 89.2, 74.0, 72.3, 70.8, 70.4, 25.7, 25.6, 18.1, 17.9, -4.4, -4.6, -4.6, -4.9 (C24); ESIMS-LR m/z 600 $[(\text{M} + \text{H})^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_2$ の計算値 600.2920, 実測値 600.2916.

【0489】

化合物(20, 21)

カルボン酸化合物 (19) (456 mg, 1.215 mmol)、アルデヒド化合物 (18) (350 mg, 1.869 mmol) および2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.183 ml, 1.215 mmol)が混合したエタノール (1 mL)溶液を室温にて20分攪拌した。この混合物に、イソニトリル化合物 (17) (561 mg, 0.935 mmol)のエタノール (1 mL)溶液を加え、48時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30×3.7 cm, ヘキサン/酢酸エチル 50/50)で精製し、化合物 (20) (400 mg, 33%)および (21) (369 mg, 30%) を白色泡状物質として得た。

(20)のデータ

$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ -6.3 (c 1.01, CHCl_3); ESIMS-LR m/z 1311 $[(\text{M} + \text{H})^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{67}\text{H}_{99}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{Si}_2$ の計算値 1311.6763, 実測値 1311.6760.

(21)のデータ

$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ -34.4 (c 1.01, CHCl_3); ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 9.60 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.42-7.24 (m, 9H), 7.22 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 7.3, 7.8 Hz), 7.02 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.25 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 5.78 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.48 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.43 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.00-4.91 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, J = 15.0, 4.3 Hz), 3.03 (d, 1H, J = 15.0, 7.3 Hz), 2.51 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)

), 1.38 (d, 3H, $J = 5.1$ Hz), 1.16 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.90 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 177.1, 171.9, 167.3, 162.6, 161.4, 158.9, 156.9, 155.6, 151.0, 140.5, 138.3, 137.8, 136.1, 131.7, 128.3, 127.8, 127.6, 123.2, 121.2, 119.1, 118.9, 115.6, 110.8, 109.9, 104.1, 102.8, 101.5, 101.4, 98.6, 88.0, 81.3, 79.3, 77.5, 71.9, 71.6, 70.4, 68.6, 55.4, 55.2, 54.1, 51.1, 48.4, 47.2, 28.6, 28.4, 28.0, 25.8, 25.6, 25.5, 18.2, 18.0, 17.9, 14.3, -4.3, -4.5, -4.8, -5.2 (C57); ESIMS-LR m/z 1311 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{67}\text{H}_{99}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{Si}_2$ の計算値 1311.6763, 実測値 1311.6759.

10

【0490】

化合物 (22)

(20) (364.7 mg, 0.278 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.75 mL, 9.73 mmol) を0度で加え、同温で3時間処理した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10×2.6 cm, クロロホルム/メタノール 100/0 から 95/5)で精製し、化合物 (22) (175 mg, 52%) を白色泡状物質として得た。

$[\alpha]_D^{23}$ -27.5 (c 0.83, CHCl_3); ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.42 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.38-7.21 (m, 10H), 7.13 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.8$ Hz), 6.36 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.35 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.79 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 5.23-5.02 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H, $J = 7.1, 3.9$ Hz), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H, $J = 14.8, 7.1$ Hz), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 3H), 1.48 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 175.8, 172.8, 167.5, 162.2, 160.9, 158.4, 157.8, 151.0, 141.1, 138.0, 137.6, 135.5, 132.0, 128.3, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 124.6, 120.9, 118.3, 118.3, 116.0, 111.1, 103.7, 102.8, 101.9, 98.3, 89.1, 81.0, 76.0, 72.0, 71.2, 70.3, 63.3, 55.3, 55.0, 54.9, 54.2, 47.1, 46.7, 32.9, 28.1, 27.1, 25.8, 25.6, 19.3, 18.1, 17.9, 15.6, -4.1, -4.5, -4.5, -5.2 (C54); ESIMS-LR m/z 1211 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{62}\text{H}_{91}\text{N}_8\text{O}_{13}\text{Si}_2$ の計算値 1211.6239, 実測値 1211.6235.

20

30

【0491】

全て保護された 3'-OH Pacidamycon D (24)

(22) (11.1 mg, 9.16 μmol)、(23) (1.907 mg, 10.08 μmol) および0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (5.23 mg, 0.014 mmol) が混合したジクロロメタン (1 mL) 溶液に、N-メチルモルホリン (3.02 μL , 0.027 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7.5×2 cm, ヘキサン/酢酸エチル 50/50 から 20/80)で精製し、化合物 (24) (10 mg, 79%) を白色泡状物質として得た。

40

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.64 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.42-7.23 (m, 9H), 7.11 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.29 (s, 1H), 6.02 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.76 (d, 1H,

50

J = 8.3 Hz), 5.60 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.56 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.29-5.27 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 2H), 4.78 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H, J = 14.9, 4.4 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 14.9, 8.2 Hz), 2.92 (s, 3H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.30-1.17 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.05 (s, 2H), 0.02 (s, 2H), 0.01 (s, 2H), -0.08 (s, 2H); ¹³C-NMR (MeOD, 100 MHz) δ: 175.2, 173.8, 173.3, 167.5, 164.8, 164.5, 161.0, 158.9, 157.3, 152.9, 141.3, 139.1, 137.9, 129.9, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 126.3, 124.4, 122.4, 119.8, 119.6, 112.3, 110.8, 105.1, 103.7, 101.5, 99.0, 91.5, 82.7, 80.6, 73.1, 73.0, 72.3, 71.6, 61.6, 56.2, 56.0, 55.8, 55.5, 47.5, 46.4, 45.8, 38.9, 28.8, 28.7, 28.1, 26.4, 26.2, 20.9, 19.0, 18.7, 18.1, 14.4, -3.7, -4.2, -4.3, -4.8 (C60); ESIMS-LR m/z 1383 [(M + H)⁺]; ESIMS-HR C₇₀H₁₀₄N₉O₁₆Si₂ の計算値 1382.7134, 実測値 1382.7139.

10

【0492】

C. 実施例 1 (3'-OH-pacidamycin D)への誘導ースキーム 4

(24) (26 mg, 0.019 mmol)のジクロロメタン (2 mL)溶液に1mol/L 三塩化ホウ素ジクロロメタン溶液(0.376 mL, 0.376 mmol)を窒素雰囲気下-78度にて加え、同温で1.5時間間処理した後、0度にて1時間処理した。反応液にメタノールと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エタン-1,2-ジチオール(7.89 μl, 0.094 mmol)を加えた後、減圧下で濃縮した。

20

【0493】

残渣のジクロロメタン (2 mL) - アセトニトリル(2 mL)溶液に三フッ化水素トリエチルアミン(0.092 mL, 0.564 mmol)を加え、室温で4日間処理した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をオクタデシルシリカカラムクロマトグラフィー(30×1.1 cm, 0.1%トリフルオロ酢酸 水/アセトニトリル 100/0 から 60/40)で精製し、凍結乾燥後、実施例 1 の化合物(3'-OH-pacidamycin D, 3.5 mg, 2工程で22%)を白色泡状物質として得た。

30

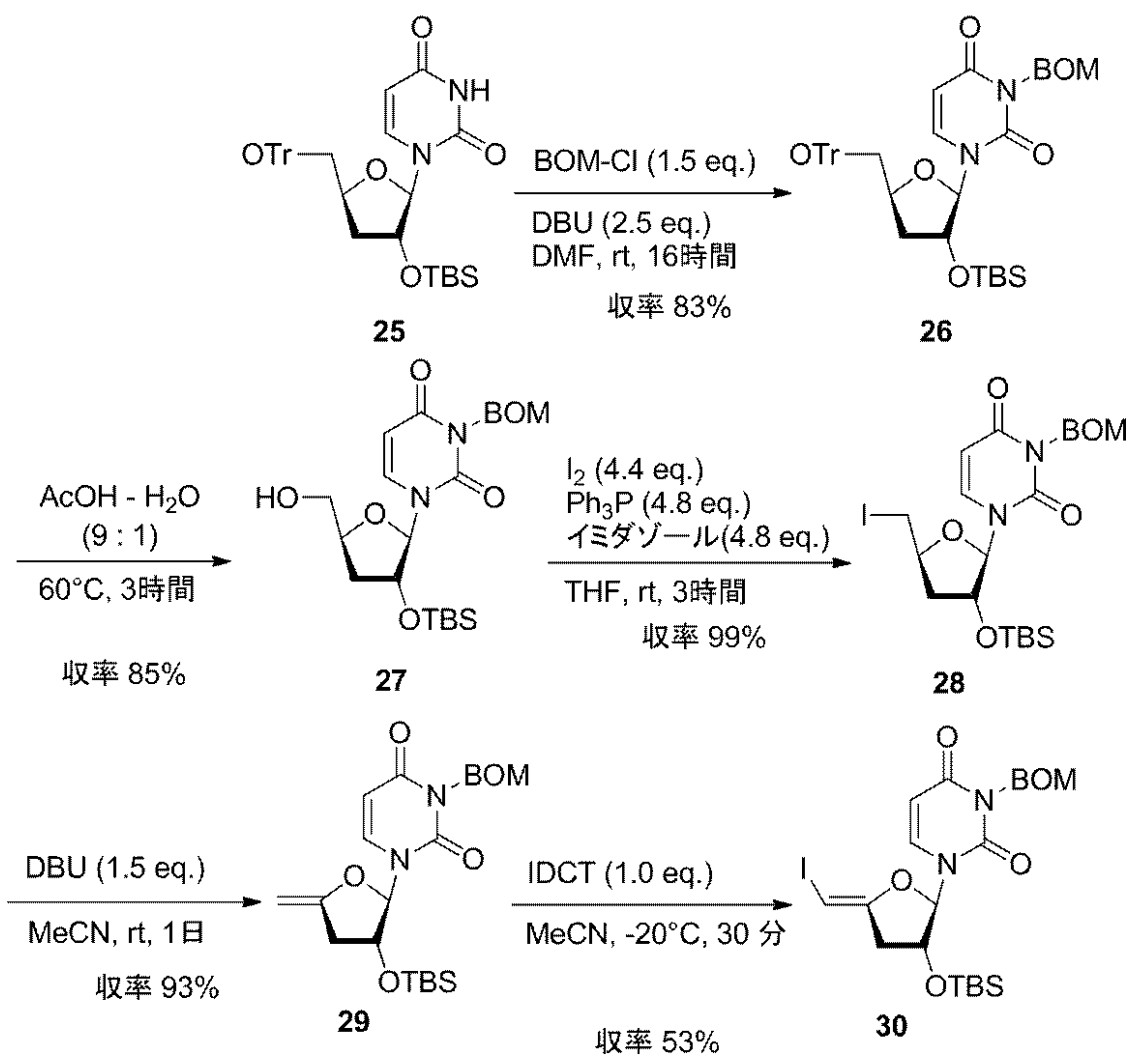
【0494】

Pacidamycin D の合成

【0495】

【化 6 1】

スキーム 4



10

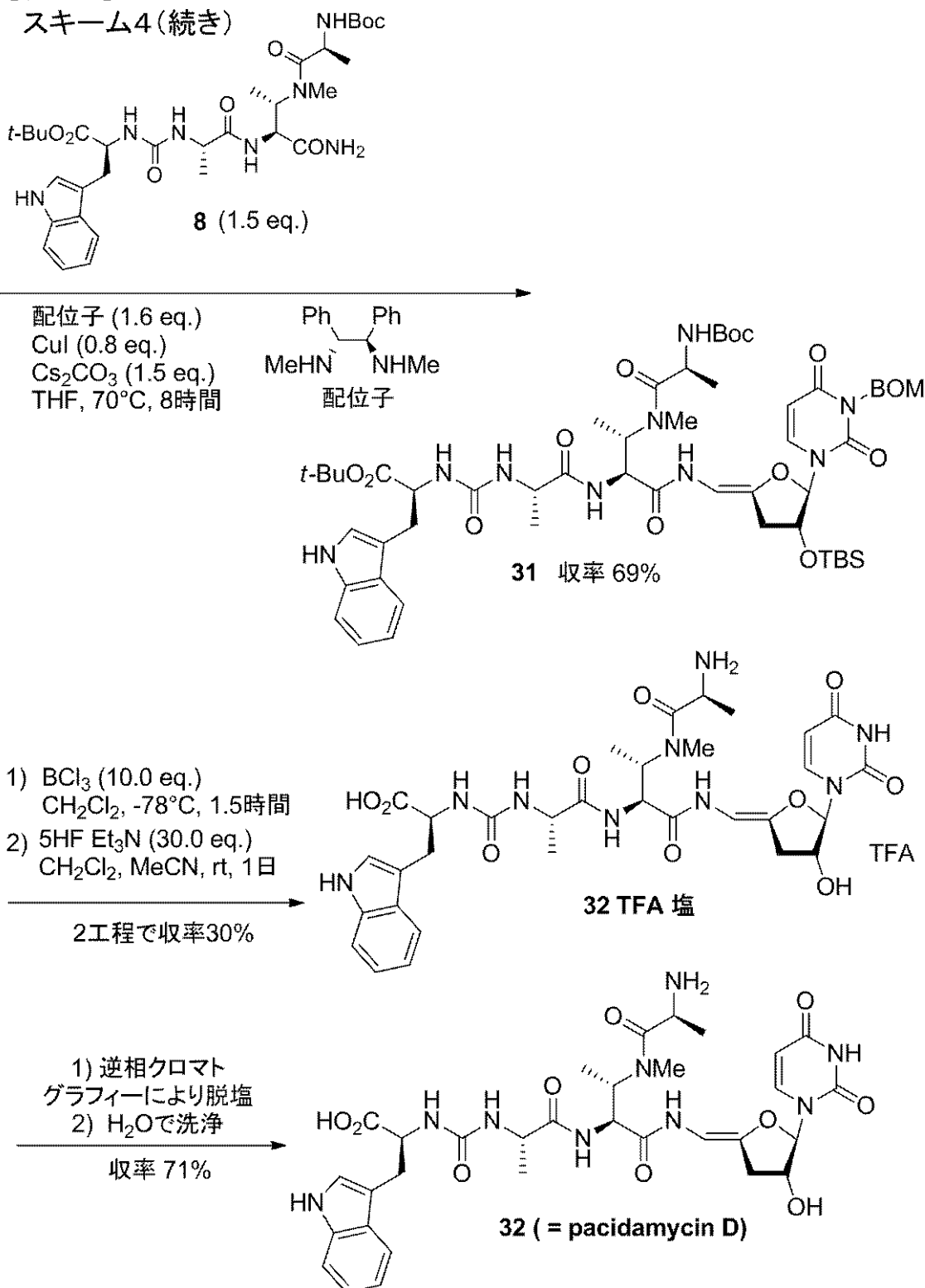
20

30

【 0 4 9 6 】

【化 6 2】

スキーム4(続き)



【0497】

スキーム 4

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,5S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(トリチルオキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (26)

(25) (427 mg, 0.730 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)溶液にベンジルクロロメチルエーテル (172 mg, 1.095 mmol) と DBU (0.275 ml, 1.825 mmol)を加え、室温で16時間処理した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機相を水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(15×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 80/20)で精製し、化合物 (26) (424.9 mg, 83%)を無色油状物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D +2.0$, $[\alpha]^{23}_{365} +41.7$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.02 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.42-7.25 (m, 20H), 5.72 (s, 1H), 5.50 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 5.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.71 (s, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, $J = 11.1, 1.9$ Hz), 3.39 (dd, 1H, $J = 11.1, 3.2$ Hz), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.77 (dd, 1H, $J = 13.1, 4.7$ Hz), 0.89 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.1, 150.9, 143.4, 139.0, 138.3, 128.8, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 101.0, 93.4, 87.5, 80.7, 77.4, 72.2, 70.2, 63.3, 33.9, 25.8, 18.0, -4.5, -5.0 (C24); ESIMS-LR m/z 705 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ の計算値 705.3354, 実測値 705.3348.

10

【0498】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,5S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (27)

(26) (422 mg, 0.599 mmol)の酢酸 (3 mL) - 水 (0.333 mL)溶液を60度で3時間処理した後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 70/30 から 40/60)で精製し、化合物 (27) (236.2 mg, 85%)を無色油状物質として得た。

20

$[\alpha]^{23}_D +4.7$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.91 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.39-7.24 (m, 5H), 5.69 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.63 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.48 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.10 (ddd, 1H, $J = 11.8, 3.7, 2.3$ Hz), 3.74 (dt, 1H, $J = 11.8, 3.5$ Hz), 2.53 (dd, 1H, $J = 3.5, 3.7$ Hz), 2.03 (dq, 1H, $J = 13.0, 5.0$ Hz), 1.78 (ddd, 1H, $J = 13.0, 5.5, 2.0$ Hz), 0.90 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.2, 151.0, 139.7, 138.1, 128.4, 127.8, 101.0, 94.5, 81.4, 76.8, 72.3, 70.2, 62.7, 33.5, 25.8, 18.0, -4.5, -5.0 (C19); ESIMS-LR m/z 463 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ の計算値 463.2259, 実測値 463.2261.

30

【0499】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,5S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (28)

(27) (563.6 mg, 1.218 mmol)のテトラヒドロフラン (12 mL)溶液に1H-イミダゾール (398 mg, 5.85 mmol) とトリフェニルホスフィン(1534 mg, 5.85 mmol)を加える。ヨウ素 (1361 mg, 5.36 mmol)のテトラヒドロフラン (12 mL)溶液を0度にて滴下した。反応液を室温で3時間処理した。反応液にメタノールおよび5%チオ硫酸ナトリウム水溶液加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 70/30)で精製し、化合物 (28)

40

(689.5 mg, 99%)を無色油状物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D +13.4$ (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.52 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.39-7.24 (m, 5H), 5.75 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 5.48 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.46 (dd, 1H, $J = 10.7, 5.5$ Hz), 3.41 (dd, 1H, $J = 10.7, 5.2$ Hz), 2.07 (ddd, 1H, $J = 13.1, 5.2, 1.9$ Hz), 1.79-1.66 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.8, 150.8, 138.6, 138.1, 128.4, 127.8, 101.6, 94.5, 79.3, 76.9, 72.3, 70.3, 40.0, 25.8, 18.0, 7.6, -4.6, -5.0 (C19); ESIMS-LR m/z 573

50

$[(M+H)^+]$; ESIMS-HR $C_{23}H_{34}IN_2O_5Si$ の計算値 573.1276, 実測値 573.1278.

【0500】

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (29)

(28) (1.78 g, 3.11 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に DBU (0.703 mL, 4.66 mmol) を 0 度にて加え、室温で 24 時間処理した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機相を水と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15×2.6 cm, ヘキサン/酢酸エチル 90/10 から 80/20) で精製し、化合物 (29) (1.28 g, 93%) を無色油状物質として得た。

10

$[\alpha]^{23}_D +55.0$ (c 1.02, $CHCl_3$); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7.38-7.25 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.49 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 2.61 (ddt, 1H, $J = 16.4$, 5.4, 2.2 Hz), 2.55-2.49 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 162.6, 159.9, 150.7, 138.1, 137.3, 128.4, 127.8, 127.7, 102.1, 94.2, 85.3, 74.6, 72.4, 70.3, 35.8, 25.8, 18.0, -4.5, -4.9 (C19); ESIMS-LR m/z 445 $[(M+H)^+]$; ESIMS-HR $C_{23}H_{33}N_2O_5Si$ の計算値 445.2153, 実測値 445.2154.

【0501】

20

3-(ベンジルオキシメチル)-1-((2R,3R,Z)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(ヨードメチレン)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (30)

(29) (51 mg, 0.115 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液にヨードニウムジコリジニウムトリフラート (59.5 mg, 0.115 mmol) を -20 度にて加え、同温で 30 分間処理した。反応液を酢酸エチルと 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液で分配し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7.5×2 cm, ヘキサン/酢酸エチル 85/15) で精製し、化合物 (30) (35 mg, 53%) を淡黄色油状物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D +118.8$ (c 0.32, $CHCl_3$); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.39-7.26 (m, 5H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.01 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.49 (s, 2H), 4.97 (dd, 1H, $J = 1.6$, 1.2 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.52 (ddd, 1H, $J = 5.7$, 2.7, 2.0 Hz), 2.76 (ddd, 1H, $J = 16.3$, 5.7, 1.6 Hz), 2.63 (ddd, 1H, $J = 16.3$, 2.7, 1.2 Hz), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 162.3, 159.4, 150.5, 137.9, 137.2, 128.3, 127.7, 127.6, 102.5, 94.6, 75.4, 72.3, 70.3, 43.5, 37.3, 25.6, 17.9, -4.7, -5.1 (C19); ESIMS-LR m/z 571 $[(M+H)^+]$; ESIMS-HR $C_{23}H_{32}IN_2O_5Si$ の計算値 571.1120, 実測値 571.1122.

30

【0502】

全て保護された Pacidamycin D (31)

40

乾燥した試験管に、窒素雰囲気下、(30) (32 mg, 0.056 mmol), (8) (55.5 mg, 0.084 mmol), ヨウ化銅 (8.55 mg, 0.045 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-ジメチル-1,2-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン (21.57 mg, 0.090 mmol) および炭酸セシウム (27.4 mg, 0.084 mmol) を加えた。テトラヒドロフラン (1 mL) を加え、試験管内を窒素置換した後、70 度にて 8 時間処理した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7.5×2 cm, クロロホルム/メタノール 100/0 から 95/5) で精製し、化合物 (31) (42.4 mg, 69%) を淡黄色固形物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D +23.6$ (c 0.96, $CHCl_3$); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.49 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.22 (m, 6H), 7.15-7.04 (m, 2H), 7.04-6.96 (m,

50

2H), 5.98 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 5.86 (s, 1H), 5.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.44 (s, 2H), 4.83-4.71 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.44-4.26 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.30-1.12 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 175.0, 174.4, 172.6, 171.2, 166.0, 162.4, 157.4, 155.3, 150.5, 141.7, 137.9, 137.9, 135.9, 128.3, 127.7, 127.6, 123.8, 121.7, 119.0, 118.6, 111.4, 109.3, 102.2, 97.9, 95.0, 82.2, 79.7, 74.3, 72.2, 70.2, 57.4, 53.7, 51.4, 49.6, 46.9, 34.5, 30.1, 29.7, 28.4, 28.0, 25.6, 18.5, 17.9, 14.1, 13.8, -4.7, -5.0 (C47); ESI MS-LR m/z 1102.6 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{55}\text{H}_{80}\text{N}_9\text{O}_{13}\text{Si}$ の計算値 1102.5639, 実測値 1102.5633. 10

【0503】

Pacidamycin D (32) の合成

(32) (28 mg, 0.025 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に 1 mol/L 三塩化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.254 mL, 0.254 mmol) を窒素雰囲気下 -78 度にて加え、同温で 1.5 時間間処理した。反応液にメタノールと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エタン-1,2-ジチオール (10.65 μL , 0.127 mmol) を加えた後、減圧下で濃縮した。

残渣のジクロロメタン (2 mL) - アセトニトリル (2 mL) 溶液に五フッ化水素トリエチルアミン (0.153 mL, 0.762 mmol) を加え、室温で 1 日間処理した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をオクタデシルシリカカラムクロマトグラフィー (30 $\times$ 1.1 cm, 0.1% トリフルオロ酢酸 水/アセトニトリル 100/0 から 60/40) で精製し、凍結乾燥後、(3) の Pacidamycin D のトリフルオロ酢酸塩 (6.2 mg, 30%) を白色泡状物質として得た。これを逆相クロマトグラフィー (30 $\times$ 1.1 cm, 水/アセトニトリル 100/0 から 50/50) で脱塩し、凍結乾燥後、(32) (Pacidamycin D) (4.3 mg, 71 %) を白色泡状物質として得た。 20

$[\alpha]_D^{23} +15.4$ (c 0.13, H_2O); ^1H -NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 7.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J = 7.2, 8.1$ Hz), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H, $J = 7.2, 8.1$ Hz), 6.04 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.92 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.88 (dt, 1H, $J = 15.4, 7.1$ Hz), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H, $J = 7.4, 4.8$ Hz), 4.26 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.10 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 14.6, 4.8$ Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 2.97 (ddd, 1H, $J = 17.1, 6.2, 1.6$ Hz), 2.86 (s, 2H), 2.65 (dd, 1H, $J = 17.1, 2.5$ Hz), 1.44 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.20 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C -NMR (D_2O , 100 MHz) δ : 188.3, 182.2, 179.2, 173.7, 170.2, 168.8, 161.4, 153.9, 148.0, 147.3, 143.9, 138.9, 130.2, 127.0, 124.5, 122.0, 121.6, 114.5, 113.4, 105.1, 99.4, 96.8, 75.3, 59.1, 58.3, 53.6, 52.8, 50.2, 36.0, 33.8, 32.4, 31.1, 19.6, 18.2, 16.8, 15.6; ESIMS-LR m/z 712 $[(M + H)^+]$; ESIMS-HR $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_{10}$ の計算値 712.3049, 実測値 712.3044. 30 40

【0504】

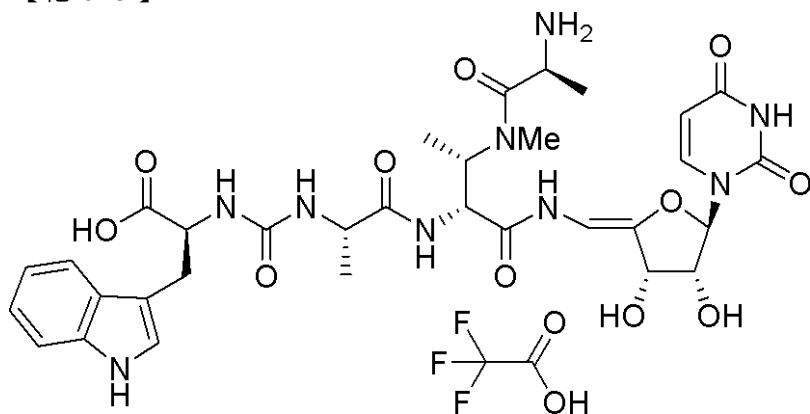
以下、実施例 2 ~ 11 については、実施例 1 と同様な方法で合成した。

【0505】

実施例 2

【0506】

【化 6 3】



10

【0507】

^1H NMR (D_2O , 500 MHz); δ : 7.63 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.8$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 6.12 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 3H), 4.11 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.34 (dd, 1H, $J = 15.0, 4.9$ Hz), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.43 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.09 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz); ESIMS-LR m/z 728.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

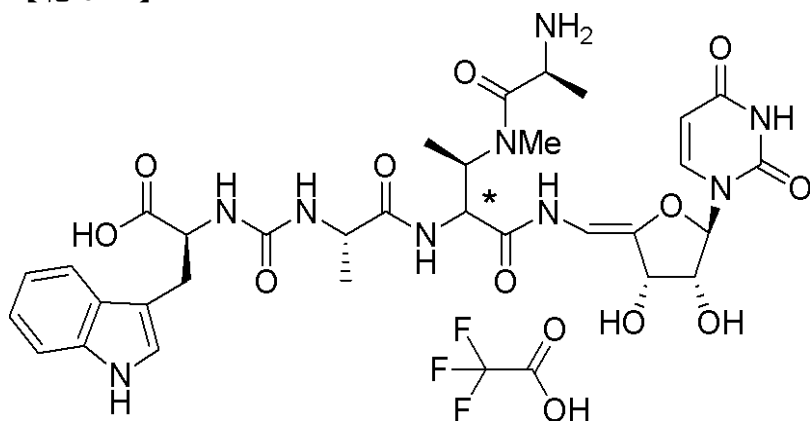
【0508】

実施例 3

Ugi 反応を利用したルートにて合成した。Ugi反応では目的物が2種のジアステレオマー混合物(1:1)として得られ、分取TLCで分離精製したが、 R_f 値が大きい化合物の方を用いて導いた。星印で示した不斉炭素の絶対配置は確定していない。

【0509】

【化 6 4】



30

【0510】

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ : 87:13 の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-4 of indole), 7.53 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5 of indole), 7.33 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-6 of urasil), 7.14 (s, 1H, H-2 of indole), 7.08 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.3, 1.2$ Hz, H-6 of indole), 7.02 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.3, 1.0$ Hz, H-5 of indole), 6.25 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.19 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-1 of sugar), 5.72 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5 of urasil), 4.60-4.55 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.16 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 4.12 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz),

40

50

2.78 (br s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 1.36 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.27 (d, 3H, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.13 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$). (存在比率が少ない回転異性体) : 7.57 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.66 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5 of urasil), 4.27 (m, 1H), 2.87 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 1.53 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.32 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz); ESIMS-LR m/z 728.15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

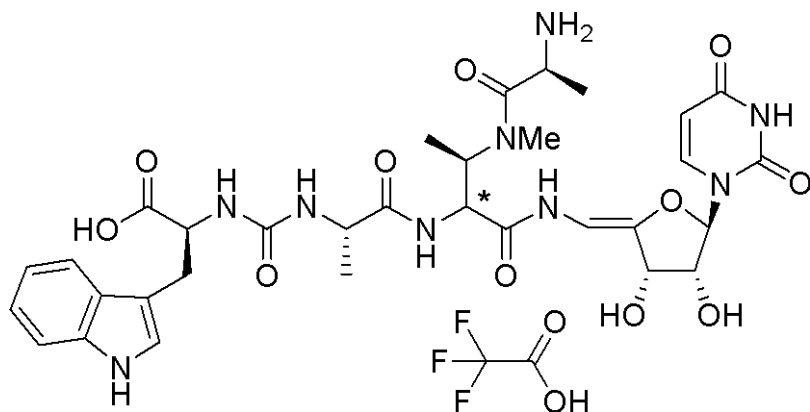
【0511】

実施例 4

Ugi 反応を利用したルートにて合成した。Ugi反応では目的物が2種のジアステレオマー混合物(1:1)として得られ、分取TLCで分離精製したが、Rf値が小さい化合物の方を用いて導いた。星印で示した不斉炭素の絶対配置は確定していない。

【0512】

【化65】



【0513】

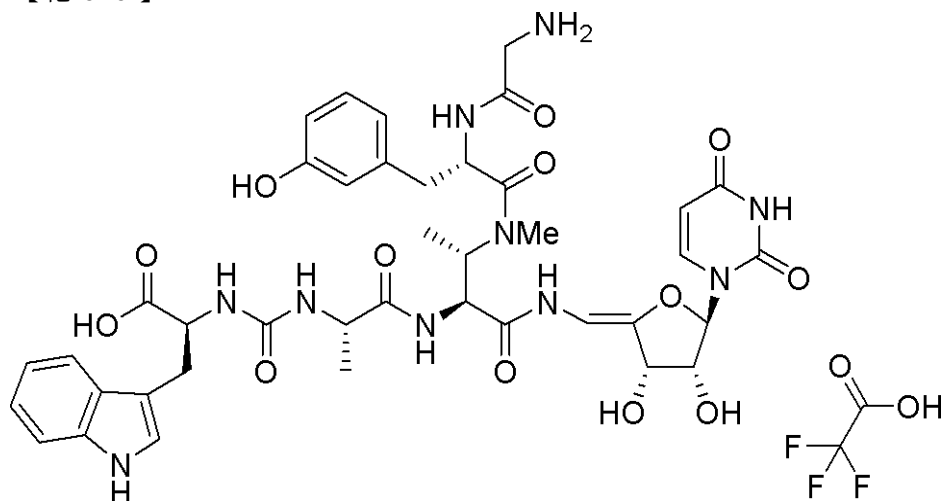
¹H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 56:44 の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-6 of urasil), 7.13 (s, 1H, H-2 of indole), 7.01 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 6.22 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.15 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, H-1 of sugar), 5.73 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5 of urasil), 4.70 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.84 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 1.32 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.23 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). (存在比率が少ない回転異性体): δ : 7.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-6 of urasil), 7.11 (s, 1H, H-2 of indole), 7.08 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.20 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.15 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-1 of sugar), 5.77 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 2.80 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 1.40 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.18 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). ESIMS-LR m/z 728.15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0514】

実施例 5

【0515】

【化 6 6】



10

【0516】

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) : 57:43の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.57 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-6 of urasil), 7.09 (s, 1H, H-2 of indole), 7.07 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.70 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H, $J = 8.1, 8.1$ Hz), 6.25 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.18 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1 of sugar), 5.66 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5 of urasil), 5.01 (dd, 1H, $J = 10.7, 3.9$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.66 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, α -H of Gly), 3.55 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, α -H of Gly), 3.03 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 2.99 (dd, 1H, $J = 14.6, 4.2$ Hz), 2.64 (dd, 1H, $J = 14.6, 10.0$ Hz), 1.25 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.16 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). (存在比率が少ない回転異性体) : δ : 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.10 (s, 1H, H-2 of indole), 6.61-6.60 (m, 1H), 6.14 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.14 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-1 of sugar), 5.77 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5 of urasil), 5.22 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.43 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, α -H of m-Tyr), 3.72 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, α -H of Gly), 3.67 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, α -H of Gly), 2.65 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 1.21 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.71 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz); ESIMS-LR m/z 877.35 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

20

30

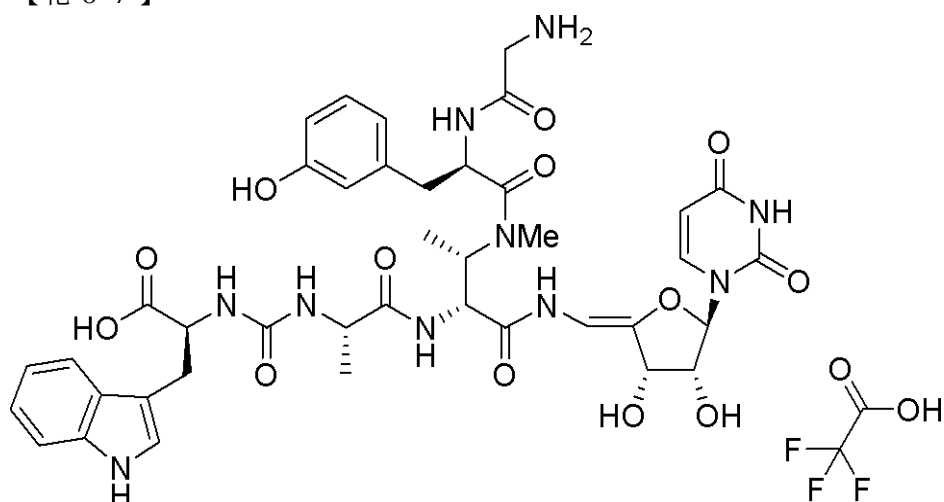
【0517】

実施例 6

40

【0518】

【化 6 7】



10

【0 5 1 9】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ : 7.61 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.02 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.70-4.50 (m, 6H), 4.37 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 4.10 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.95 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.70 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); ESIMS-LR m/z 877.40 $[(M+H)^+]$.

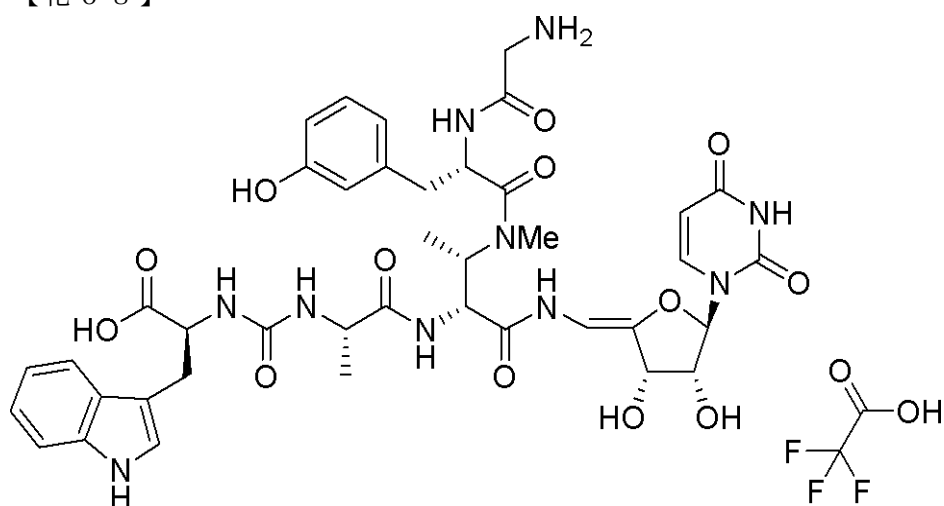
20

【0 5 2 0】

実施例 7

【0 5 2 1】

【化 6 8】



30

【0 5 2 2】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ : 7.64 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.14 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.79 (s, 1H), 6.15 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz), 5.92 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.98 (dd, 2H, $J = 10.0, 4.6$ Hz), 4.52 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.95-3.59 (m, 0H), 3.42-3.25 (m, 0H), 3.25-3.12 (m, 0H), 3.09-2.91 (m, 0H), 3.04 (s, 2H), 1.30-1.27 (m, 3H), 1.03 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); ESIMS-LR m/z 877.40 $[(M+H)^+]$.

40

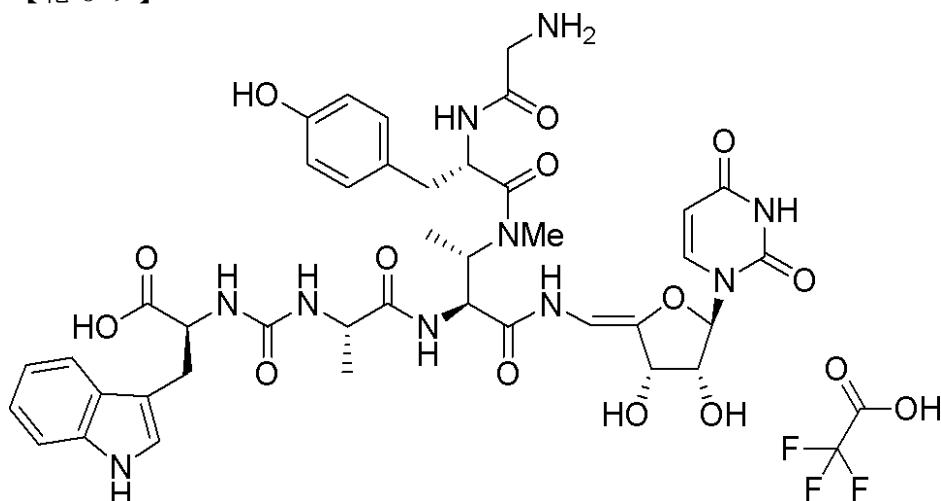
50

【0523】

実施例 8

【0524】

【化69】



10

【0525】

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 60:40の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンで比較) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.34-7.30 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.71 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.24 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.18-6.14 (m, 1H), 5.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5 of urasil), 4.94 (dd, 1H, $J = 9.7, 4.4$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 5.6, 5.6$ Hz), 3.71 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, α -H of Gly), 3.67 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, α -H of Gly), 2.98 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 1.23 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.21 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz). (存在比率が少ない回転異性体) δ : 7.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.14 (s, 1H), 5.77 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.18 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 4.43 (dd, 1H, $J = 5.6, 5.6$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 3.54 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 2.64 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz); ESIMS-LR m/z 877.40 $[(M+H)^+]$.

20

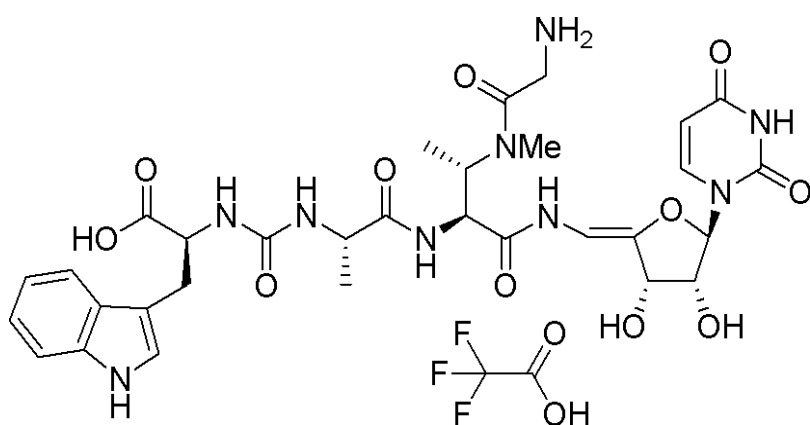
30

【0526】

実施例 9

【0527】

【化70】



40

【0528】

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) : 65:35の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.53 (d, 1H,

50

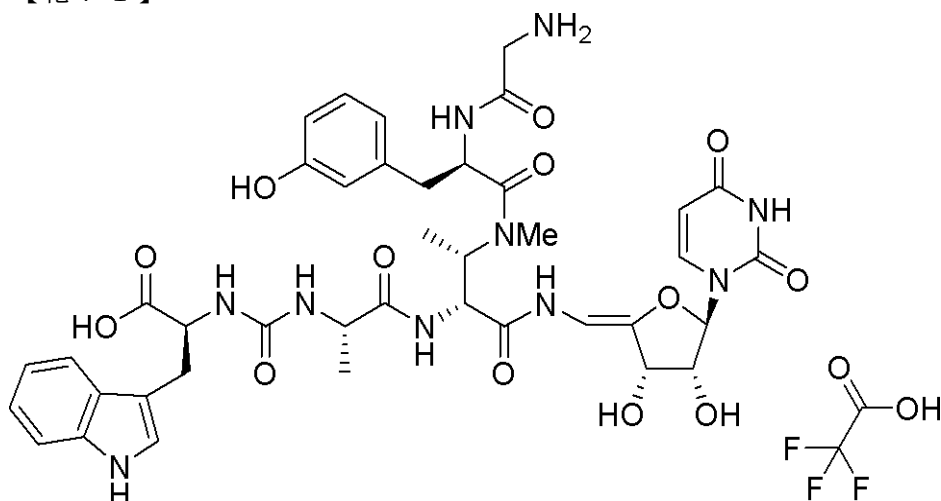
J = 8.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 0.9 Hz), 7.01 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 0.9 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 0.9 Hz, H-5 of sugar), 5.93 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H-1 of sugar), 5.70 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5 of urasil), 4.43 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 5.2, 5.2 Hz), 4.29 (m, 1H), 3.75 (d, 1H, J = 16.5 Hz, α -H of Gly), 3.66 (d, 1H, J = 16.5 Hz, α -H of Gly), 3.14 (dd, 1H, J = 14.7, 5.2 Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 14.7, 7.3 Hz), 2.63 (s, 3H, -NCH₃), 1.07 (d, 3H, J = 7.0 Hz, -CH-CH₃), 1.02 (d, 3H, J = 7.0 Hz, -CH-CH₃). (存在比率が少ない回転異性体) δ : 7.54 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 0.9 Hz), 7.01 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 0.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 0.9 Hz, H-5 of sugar), 5.99 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H-1 of sugar), 5.76 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 5.2, 5.2 Hz), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.75 (d, 1H, J = 16.5 Hz, α -H of Gly), 3.66 (d, 1H, J = 16.5 Hz, α -H of Gly), 3.14 (dd, 1H, J = 14.7, 5.2 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 14.7, 7.3 Hz), 2.68 (s, 3H, -NCH₃), 1.04 (d, 3H, J = 7.0 Hz, -CH-CH₃).; ESIMS-LR m/z 714.30 [(M+H)⁺].

【0529】

実施例10

【0530】

【化71】



【0531】

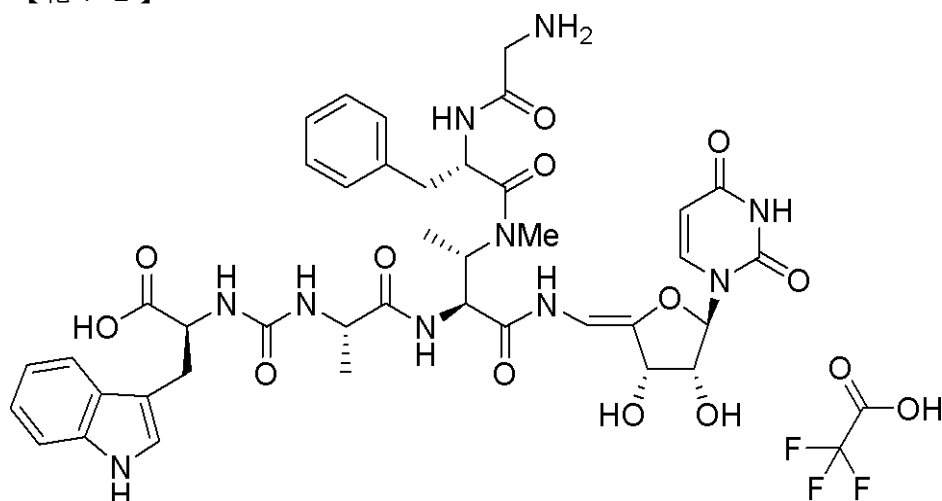
¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) 70:30の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.62-7.59 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-1 of sugar), 6.18 (s, 1H, H-5 of sugar), 5.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5 of urasil), 4.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.40 (dd, 1H, J = 5.3, 5.3 Hz), 3.65 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, J = 7.0 Hz). (存在比率が少ない回転異性体) δ : 6.67 (s, 1H), 6.24 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-1 of sugar), 6.20 (s, 1H, H-5 of sugar), 5.80 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5 of urasil), 4.51 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 2.79 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 7.3 Hz); ESIMS-LR m/z 877.35 [(M+H)⁺].

【0532】

実施例 1 1

【0533】

【化72】



10

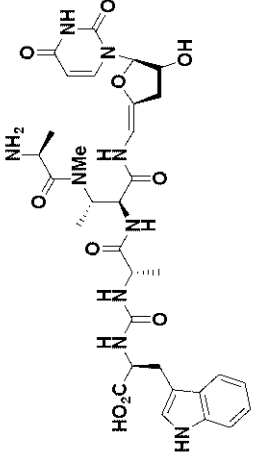
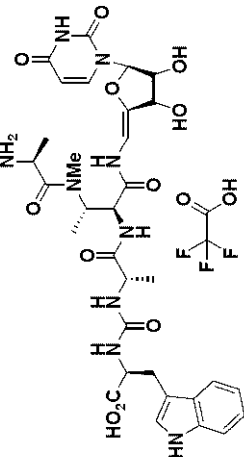
【0534】

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7.66-7.56 (m, 2H), 7.44-7.18 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 7.09 (dd, 2H, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.17 (s, 1H, H-5 of sugar), 5.66 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5 of urasil), 3.01 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 0.67 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$) ; ESIMS-LR m/z 859.25 [$(\text{M}-\text{H})^-$].

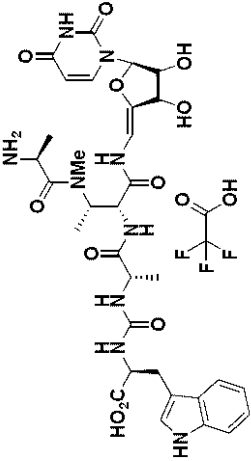
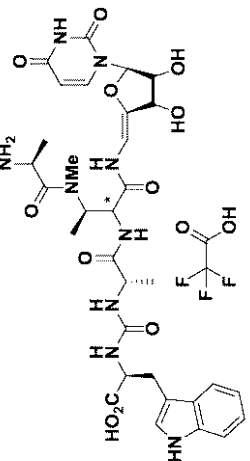
20

【0535】

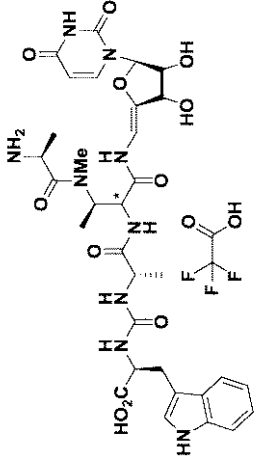
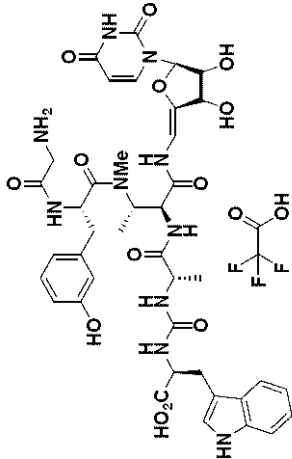
【表 1 - 1】

実施例No.	化学構造	NMR
Pacidamycin D		¹ H-NMR (D ₂ O, 400 MHz) δ : 7.70 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 7.2, 8.1 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H, J = 7.2, 8.1 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 5.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 5.82 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.88 (dt, 1H, J = 15.4, 7.1 Hz), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H, J = 7.4, 4.8 Hz), 4.26 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 4.10 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 14.6, 4.8 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J = 17.1, 6.2, 1.6 Hz), 2.86 (s, 2H), 2.65 (dd, 1H, J = 17.1, 2.5 Hz), 1.44 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 7.1 Hz). ¹³ C-NMR (D ₂ O, 100 MHz) δ : 188.3, 182.2, 179.2, 173.7, 170.2, 168.8, 161.4, 153.9, 148.0, 147.3, 143.9, 138.9, 130.2, 127.0, 124.5, 122.0, 121.6, 114.5, 113.4, 105.1, 99.4, 96.8, 75.3, 59.1, 58.3, 53.6, 52.8, 50.2, 36.0, 33.8, 32.4, 31.1, 19.6, 18.2, 16.8, 15.6.
1		¹ H-NMR (D ₂ O) δ : 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 3.4, 8.1 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.19 (s, 1H), 6.15 (d, 0H, J = 5.4 Hz), 6.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.93 (d, 0H, J = 8.1 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.89 (dq, 1H, J = 5.9, 7.6 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 4.59-4.50 (m, 3H), 4.29 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 4.13 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 14.7, 4.9 Hz), 3.23 (ddd, 1H, J = 14.7, 7.5, 3.4 Hz), 2.87 (d, 3H, J = 2.7 Hz), 1.33 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 7.6 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz). ¹³ C-NMR (D ₂ O, 100 MHz) δ : 183.2, 179.3, 173.6, 170.8, 168.8, 161.5, 154.3, 147.1, 144.7, 139.0, 130.1, 127.1, 124.6, 122.0, 121.7, 114.6, 113.3, 105.7, 102.1, 93.7, 75.3, 71.3, 59.5, 58.3, 53.5, 52.7, 50.2, 32.3, 31.1, 19.6, 18.2, 15.6.

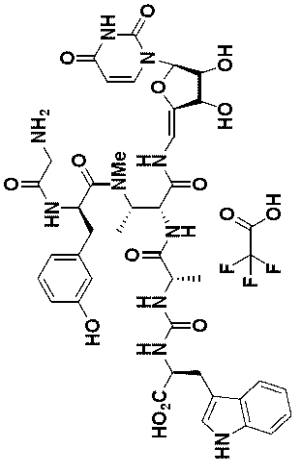
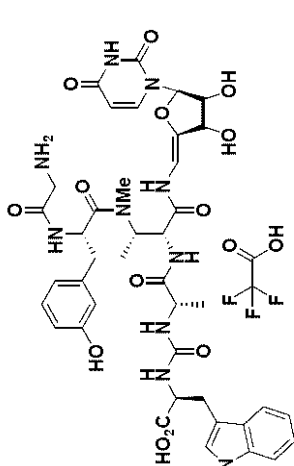
【表 1 - 2】

実施例No.	化学構造	NMR
2		¹ H NMR (D ₂ O, 500 MHz): δ : 7.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 7.4, 7.8 Hz), 6.20 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 3H), 4.11 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 15.0, 4.9 Hz), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.43 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
3		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ : 8.7:1.3 の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.59 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-4 of indole), 7.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5 of indole), 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-6 of urasil), 7.14 (s, 1H, H-2 of indole), 7.08 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.3, 1.2 Hz, H-6 of indole), 7.02 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.3, 1.0 Hz, H-5 of indole), 6.25 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.19 (d, 1H, J = 6.1 Hz, H-1 of sugar), 5.72 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5 of urasil), 4.60-4.55 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.16 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 4.12 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.78 (br s, 3H, -NCH ₃), 1.36 (d, 3H, J = 7.1 Hz, -CH-CH ₃), 1.27 (d, 3H, J = 7.6 Hz, -CH-CH ₃), 1.13 (d, 3H, J = 7.1 Hz, -CH-CH ₃). (存在比率が少ない回転異性体) : 7.57 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.66 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5 of urasil), 4.27 (m, 1H), 2.87 (s, 3H, -NCH ₃), 1.53 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 7.3 Hz).

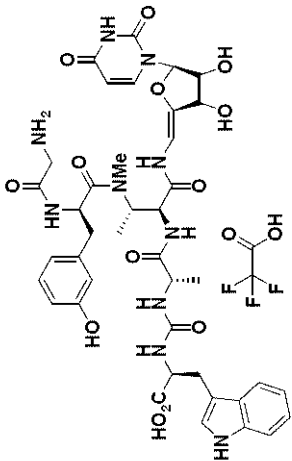
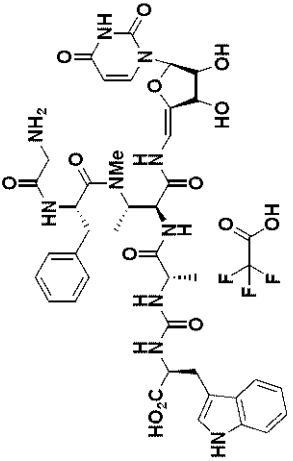
【表 1 - 3】

実施例No.	化学構造	NMR
4		¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): 56.44 の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (d, 1H, 0 = 8.1 Hz, H-6 of urasil), 7.13 (s, 1H, H-2 of indole), 7.01 (dd, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 6.22 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.15 (d, 1H, J = 5.9 Hz, H-1 of sugar), 5.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5 of urasil), 4.70 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.84 (s, 3H, -NCH₃), 1.32 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.23 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.23 (d, 3H, J = 6.6 Hz). (存在比率が少ない回転異性体) δ : 7.31 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-6 of urasil), 7.11 (s, 1H, H-2 of indole), 7.08 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.20 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.15 (d, 1H, J = 6.1 Hz, H-1 of sugar), 5.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.80 (s, 3H, -NCH₃), 1.40 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 7.1 Hz).
5		¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) : 57.43の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.57 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-6 of urasil), 7.09 (s, 1H, H-2 of indole), 7.07 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.70 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 6.25 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.18 (d, 1H, J = 6.8 Hz, H-1 of sugar), 5.66 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5 of urasil), 5.01 (dd, 1H, J = 10.7, 3.9 Hz), 4.70 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.51 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.66 (d, 1H, J = 15.9 Hz, α -H of Gly), 3.55 (d, 1H, J = 15.9 Hz, α -H of Gly), 3.03 (s, 3H, -NCH₃), 2.99 (dd, 1H, J = 14.6, 4.2 Hz), 2.64 (dd, 1H, J = 14.6, 10.0 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 7.1 Hz). (存在比率が少ない回転異性体) δ : 7.59 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.10 (s, 1H, H-2 of indole), 6.61-6.60 (m, 1H), 6.14 (s, 1H, H-5 of sugar), 6.14 (d, 1H, J = 5.8 Hz, H-1 of sugar), 5.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5 of urasil), 5.22 (dd, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.43 (t, 1H, J = 5.1 Hz, α -H of m-Tyr), 3.72 (d, 1H, J = 15.9 Hz, α -H of Gly), 3.67 (d, 1H, J = 15.9 Hz, α -H of Gly), 2.65 (s, 3H, -NCH₃), 1.21 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 0.71 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

【表 1 - 4】

実施例No.	化学構造	NMR
6		¹ H-NMR (D ₂ O, 500 MHz) δ : 7.61 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.02 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.70-4.50 (m, 6H), 4.37 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.10 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.95 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.70 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz).
7		¹ H-NMR (D ₂ O, 500 MHz) δ : 7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.23-7.14 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.79 (s, 1H), 6.15 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 5.92 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.98 (dd, 2H, J = 10.0, 4.6 Hz), 4.52 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.95-3.59 (m, 0H), 3.42-3.25 (m, 0H), 3.25-3.12 (m, 0H), 3.09-2.91 (m, 0H), 3.04 (s, 2H), 1.30-1.27 (m, 3H), 1.03 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

【表 1 - 6】

実施例No.	化学構造	NMR
10		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) 70:30の回転異性体として観測 (ウラシル5位のプロトンの積分値で回転異性体比を算出) (存在比率が多い回転異性体) δ : 7.62-7.59 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-1 of sugar), 6.18 (s, 1H, H-5 of sugar), 5.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5 of urasil), 4.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.40 (dd, 1H, J = 5.3, 5.3 Hz), 3.65 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, J = 7.0 Hz). (存在比率が少ない回転異性体) δ : 6.67 (s, 1H), 6.24 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-1 of sugar), 6.20 (s, 1H, H-5 of sugar), 5.80 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5 of urasil), 4.51 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 2.79 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 7.3 Hz).
11		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ : 7.66-7.56 (m, 2H), 7.44-7.18 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 7.09 (dd, 2H, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.17 (s, 1H, H-5 of sugar), 5.66 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5 of urasil), 3.01 (s, 3H, -NCH ₃), 0.67 (d, 1H, J = 7.0 Hz, -CH-CH ₃).

以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

【 0 5 4 1 】

試験例 1：抗菌活性のインビトロ測定

(試験方法)

CLSIに準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g/ml}$) を求めた。用いた菌種は以下の通りである。

- (1) *P. aeruginosa* ATCC 27853
- (2) *P. aeruginosa* PA01
- (3) *P. aeruginosa* YY165(ΔmexB)
- (4) *P. aeruginosa* ATCC 25619
- (5) *P. aeruginosa* SR 27156

MIC測定のために用いた菌の前培養にはブレインハートインフュージョン寒天 (Brain Heart Infusion Agar) を用い、MIC測定用培地にはミューラーヒントンブロス (Mueller Hinton Broth) を用いた。MIC測定のための接種菌量は 5×10^5 CFU/ml とし、 35°C 、20時間培養後に判定した。

【0542】

試験例 2：MraY阻害活性試験

384ウェルマイクロプレートに、100% DMSOに溶解した様々な濃度の化合物を $0.5 \mu\text{L}$ /ウェル (化合物終濃度 $25 \mu\text{g/mL} \sim 0.05 \text{ ng/mL}$ 、DMSO終濃度2%) で添加した後、アッセイバッファー (50mM Tris-HCl (pH 7.6), 50mM KCl, 25mM MgCl_2 , 0.2% Triton-X, 8% グリセロール) にて希釈調製した黄色ブドウ球菌由来MraY酵素溶液を $5 \mu\text{L/well}$ (終濃度 $2.2 \mu\text{g/mL}$)、基質混合溶液を $20 \mu\text{L}$ /ウェル (ウンデカプレニルリン酸 終濃度 $100 \mu\text{M}$ 、ダンスル-UDP-MurNAc-ペンタペプチド (dansyl-UDP-MurNAc-pentapeptide) 終濃度 $20 \mu\text{M}$) で添加した。攪拌後、室温にて3~4時間反応させ、プレートリーダーを用いて、励起波長355nm、蛍光波長535nmの条件で蛍光シグナル強度を測定した。阻害活性は、酵素存在下での蛍光シグナル値を0%、酵素非存在下での蛍光シグナル値を100%阻害活性として、50%阻害活性を示す化合物濃度で算出した。

【0543】

試験例 1 および試験例 2 の結果を以下に示す。

【0544】

【表 2】

実施例	Pacidamycin D	1	5
MraY阻害活性	0.022	0.042	0.022
<i>P. aeruginosa</i> PA01	64	32	>32
<i>P. aeruginosa</i> YY165(ΔmexB)	16	8	16

*活性値は $\mu\text{g/mL}$

【0545】

製剤例

以下に示す製剤例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。

【0546】

製剤例 1 錠剤

本発明化合物	15 mg
乳糖	15 mg
ステアリン酸カルシウム	3 mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

【0547】

製剤例 2 カプセル剤

本発明化合物	10 mg
--------	-------

ステアリン酸マグネシウム 1 0 m g

乳糖 8 0 m g

を均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

【0 5 4 8】

製剤例 3 顆粒剤

本発明化合物 3 0 g

乳糖 2 6 5 g

ステアリン酸マグネシウム 5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

10

【産業上の利用可能性】

【0 5 4 9】

本発明に係る化合物は、抗菌剤等の医薬品になりうる。

フロントページの続き

(72)発明者 松田 彰

北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内

(72)発明者 岡本 和也

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目1番4号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 阪上 昌浩

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目1番4号 塩野義製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA14 BA32 BA35 CA59 NA14 ZB35
4H045 AA10 AA30 BA11 BA54 EA29 FA10