

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

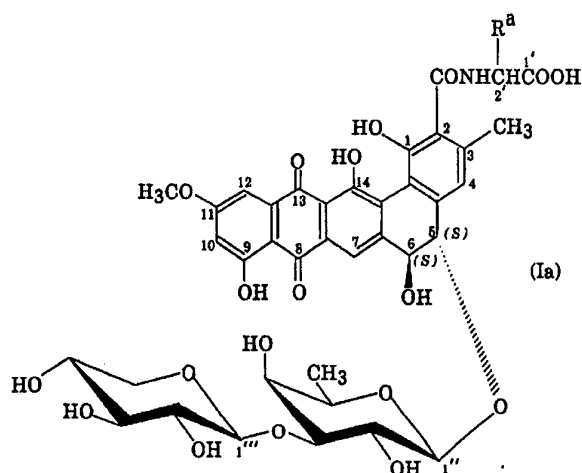


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 5<br><b>C07H 15/24 // A01N 43/16</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | A1 | (11) 国際公開番号<br><b>WO 94/17085</b><br><br>(43) 国際公開日<br>1994年8月4日 (04.08.94)                        |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP93/00082<br>(22) 国際出願日 1993年1月22日 (22. 01. 93)<br><br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>財団法人 微生物化学研究会<br>(ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI)<br>[JP/JP]<br>〒141 東京都品川区上大崎3丁目14番23号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>竹内富雄 (TAKEUCHI, Tomio) [JP/JP]<br>〒141 東京都品川区東五反田5丁目1番11号<br>ニューフジマンション701 Tokyo, (JP)<br>近藤信一 (KONDO, Shinichi) [JP/JP]<br>〒225 神奈川県横浜市緑区市ケ尾町1157番地の1<br>市ケ尾アネックス801 Kanagawa, (JP)<br>池田大四郎 (IKEDA, Daishiro) [JP/JP]<br>〒151 東京都渋谷区代々木5-29-8 代々木コーポラス107<br>Tokyo, (JP)<br>西塚俊雄 (NISHIZUKA, Toshio) [JP/JP]<br>〒143 東京都大田区山王3-9-18 第3清風荘4D Tokyo, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 八木田茂, 外 (YAGITA, Shigeru et al.)<br>〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP) |    | (81) 指定国<br>DE (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許),<br>IT (欧州特許), US.<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |

(54) Title: DESALANINEBENANOMICIN A DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称 デスアラニンベナノマイシンA誘導体およびそれらの製造法

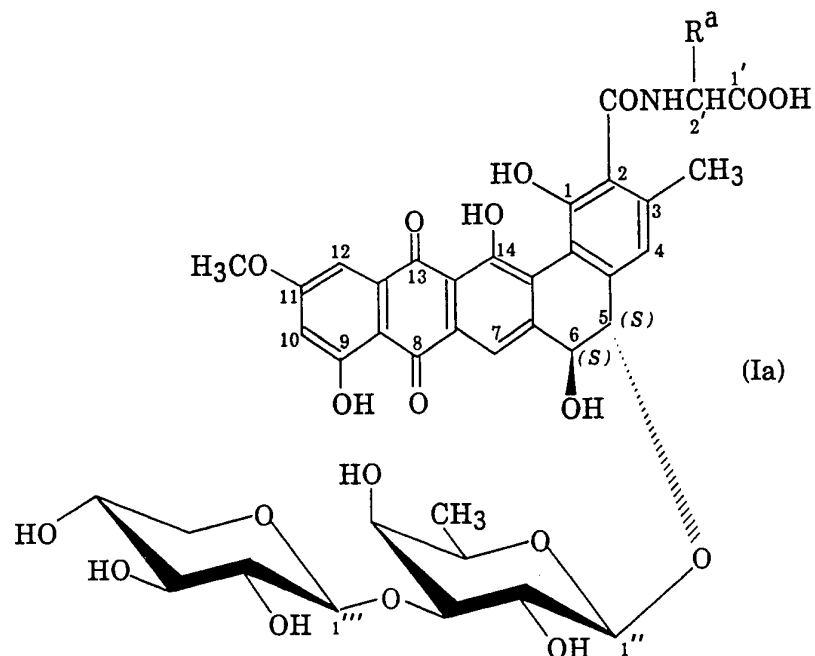


## (57) Abstract

Amino acid derivatives of desalaninebenanomicin A, represented by general formula (Ia), are produced by the condensation of various amino acids with the carboxyl group at the 2-position of desalaninebenanomicin A prepared from benanomicin A by chemical conversion. In said formula (Ia),  $R^a$  represents hydrogen,  $C_1$ - $C_5$  alkyl,  $C_1$ - $C_5$  hydroxylalkyl, carboxy or lower alkoxy carbonyl. Among various antifungal derivatives represented by the above formula (Ia), those wherein  $R^a$  represents  $C_2$ - $C_5$  alkyl,  $C_2$ - $C_5$  hydroxyalkyl, carboxy or lower alkoxy carbonyl are novel semisynthetic antibiotics having an antifungal activity.

(57) 要約

ペナノマイシン A の化学的変換によりデスアラニンペナノマイシン A が合成された。デスアラニンペナノマイシン A の 2 位のカルボキシル基に各種アミノ酸を縮合させて、一般式(Ia)



[ 式中、 $R^a$ は水素原子、炭素数1~5のアルキル基または炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基を表わす ] のデスアラニンペナノマイシン A アミノ酸誘導体が合成された。抗かび活性をもつ式(Ia)の誘導体のうち、 $R^a$ が炭素数 2 ~ 5 のアルキル基または炭素数 2 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基を表わすデスアラニンペナノマイシン A 誘導体は抗かび活性をもつ新規な半合成抗生物質である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハフレッツ第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|               |            |                |               |
|---------------|------------|----------------|---------------|
| AM アルメニア      | CZ チェッコ共和国 | KP 朝鮮民主主義人民共和国 | NZ ニュー・ジーランド  |
| AT オーストリア     | DE ドイツ     | KR 大韓民国        | PL ポーランド      |
| AU オーストラリア    | DK デンマーク   | KZ カザフスタン      | PT ポルトガル      |
| BB パルバドス      | EE エストニア   | LI リヒテンシュタイン   | RO ルーマニア      |
| BE ベルギー       | ES スペイン    | LK スリランカ       | RU ロシア連邦      |
| BF ブルキナ・ファソ   | FI フィンランド  | LT リトアニア       | SD スーダン       |
| BG ブルガリア      | FR フランス    | LÜ ルクセンブルグ     | SE スウェーデン     |
| BJ ベナン        | GA ガボン     | LV ラトヴィア       | SI スロヴェニア     |
| BR ブラジル       | GB イギリス    | MC モナコ         | SK スロヴァキア共和国  |
| BY ベラルーシ      | GE グルジア    | MD モルドバ        | SN セネガル       |
| CA カナダ        | GN ギニア     | MG マダガスカル      | TD チャード       |
| CF 中央アフリカ共和国  | GR ギリシャ    | ML マリ          | TG トーゴ        |
| CG コンゴ        | HU ハンガリー   | MN モンゴル        | TJ タジキスタン     |
| CH スイス        | IE アイルランド  | MR モーリタニア      | TT トリニダード・トバゴ |
| CI コート・ジボアール  | IT イタリア    | MW マラウイ        | UA ウクライナ      |
| CM カメルーン      | JP 日本      | NE ニジェール       | US 米国         |
| CN 中国         | KE ケニア     | NL オランダ        | UZ ウズベキスタン共和国 |
| CS チェッコスロヴァキア | KG キルギスタン  | NO ノルウェー       | VN ヴィエトナム     |

## 明 細 書

デスアラニンベナノマイシン A 誘導体およびそれらの  
製造法

技 術 分 野

5           本発明は、新規な抗かび性抗生物質デスアラニンベナノ  
マイシン A 誘導体ならびにそれらの合成法に関する。さら  
に、本発明は、それらの合成用の中間体となるデスアラニ  
ンベナノマイシン A ならびにその製造法に関する。本発明  
10           はデスアラニンベナノマイシン A からのベナノマイシン A  
の製造法も包含する。

背 景 技 術

          本発明による新規な抗かび性抗生物質デスアラニンベナ  
ノマイシン A 誘導体と構造上類似する化合物として、本発  
明者らによって発見された放線菌アクチノマジュラ・スバ  
15           ジックス MH193-16F4 株が生産するベナノマイシン A およ  
びその関連化合物 [ Takeuchi ら、「Journal of Antibiotics」  
41 巻、807 頁(1988)、米国特許第 5,055,453 号、欧州特願公開  
0315147 号、特開平 1-121293 号、特開平 1-168694 号、特開  
平 3-187391 号、特願平 2-96317 号公報参照 ] と、沖らによっ  
20           て報告されたアクチノマジュラ・ハイビスカ ATCC53557  
株が生産するプラディマイシン群抗生物質 [ Oki ら、「J.  
Antibiotics」41 巻、1701 頁(1988)、Sawada ら、「J.  
Antibiotics」43 巻、1367 頁(1990) ] がある。

          これらの既知の抗生物質は、いずれもベンゾ[a]ナフタセ  
ンキノン骨格の 5 位に糖部分を有し、2 位のカルボキシル  
25

基にアミノ酸がアミド結合している化学構造をもつことが特徴である。しかし、放線菌の生産物として知られている上記の化学構造をもつ既知の抗生物質は、上記 2 位のカルボキシル基に結合しているアミノ酸部分がグリシン、アラニンおよびセリンに限られている。このアミノ酸部分を別のアミノ酸残基に化学的に変換した誘導体を合成する前例はない。

本発明者らの詳しい研究によって、これらのペナノマイシン-プラディマイシン群抗生物質のうち、5 位の糖部分が中性の  $\beta$ -D-キシロシル- $\beta$ -D-フコシルオキシ基で、2 位のアミノ酸が D-アラニンであるペナノマイシン A [特開平 1-121293 号、米国特許第 5,055,453 号又は欧州特願公開 0315147 号明細書参照] が優れた抗かび作用と抗ウイルス作用を示し、他の類似抗生物質に比べて低毒性で且つ水溶性が優れていることが解ったので、現在は医薬として開発のためペナノマイシン A の安全性試験が実施されている。従って、ペナノマイシン A を化学変換することにより新規な半合成抗生物質を創製できることが期待される。

従来、数多くの抗かび性抗生物質と合成抗かび薬が研究されてきたが、低毒性で有効性の高い抗かび薬は少ない。そこで、かびに起因する各種の感染症の医療分野では新規な抗かび薬の出現が常に望まれている。

#### 発 明 の 開 示

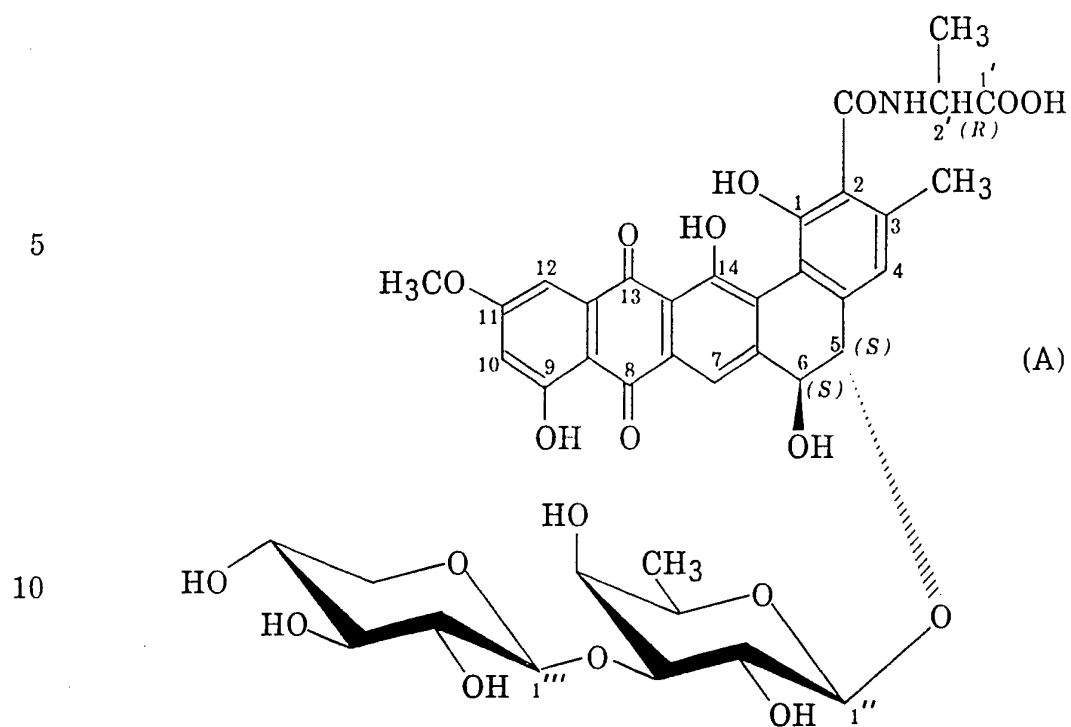
本発明の目的は、ペナノマイシン-プラディマイシン群抗生物質の 2 位のカルボキシル基に結合するアミノ酸を化

学的に変換して、新規でより優れた抗かび性抗生物質を提供することにある。本発明においては、ペナノマイシンAの2位のカルボキシル基に結合するアミノ酸がトレオニン、アロトレオニン、ブチリンまたはアミノアロン酸に転換されてある新規なデスアラニンペナノマイシンA誘導体、ならびにそれらの製造法を提供する。さらに、これらのアミノ酸にD-型、L-型がある場合はD-異性体であることが高い抗かび活性を与える点で好ましい。また、本発明はペナノマイシンAの2位のカルボキシル基に結合するアミノ酸がトレオニンの如き前記の種類のアミノ酸に転換されてある誘導体の他に、グリシン、アラニンおよびセリンである既知のデスアラニンペナノマイシンAアミノ酸誘導体の合成法、ならびにペナノマイシンAそれ自体の合成法も包含する。

15           本発明者らは、上記の目的を達成するために、特開平1-121293号公報または米国特許第5,055,453号明細書に記載される通り、放線菌アクチノマジュラ・スバジックスMH193-16F4株（微工研条寄第9529号）の培養によって得られる次式(A)

20

25

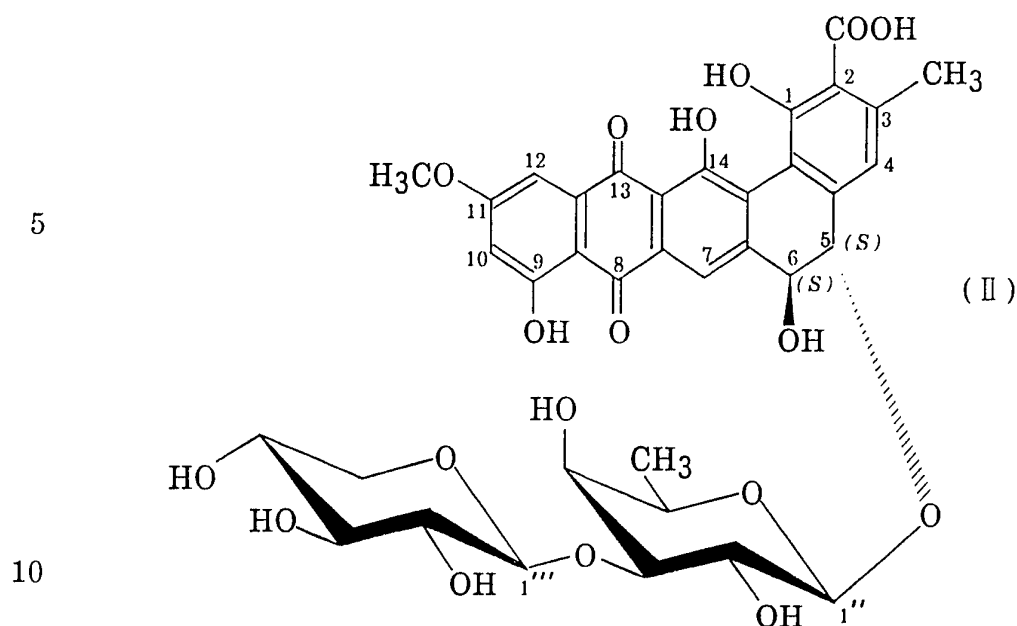


15

で表わされるペナノマイシン A [ ペナノマイシン A は後記  
 の一般式(I)で R がメチル基で立体化学が(2'R)である場合に相  
 当する化合物である ] を原料として用い、ペナノマイシン  
 A の 2 位カルボキシル基にアミド結合したアミノ酸、すな  
 わちアラニン部分を脱除すれば、次式(II)

20

25



15

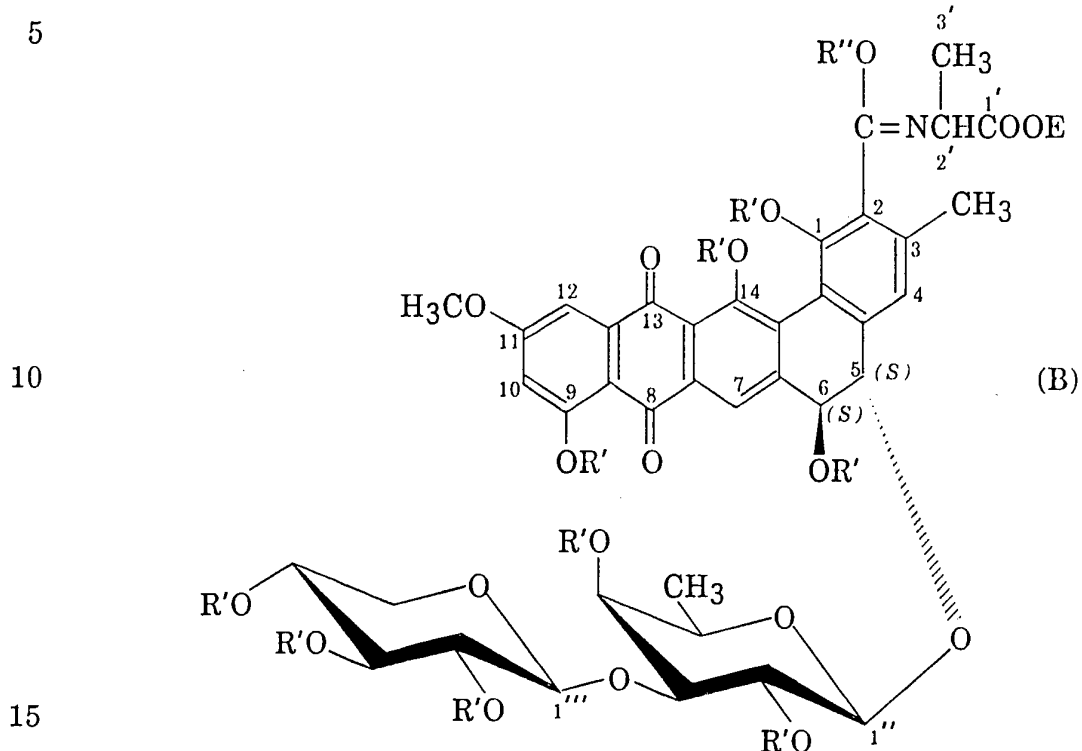
20

で示されるデスアラニンペナノマイシンAが製造でき、このデスアラニンペナノマイシンAは、これの2位カルボキシル基に各種のアミノ酸をアミド結合することによりデスアラニンペナノマイシンAから、これの各種のアミド誘導体を合成できると予想した。しかしながら、単にペナノマイシンAを通常の加水分解などの条件で、直接そのアミド結合を解裂する反応を試みたが、デスアラニンペナノマイシンAの合成に満足する結果は得られなかった。

25

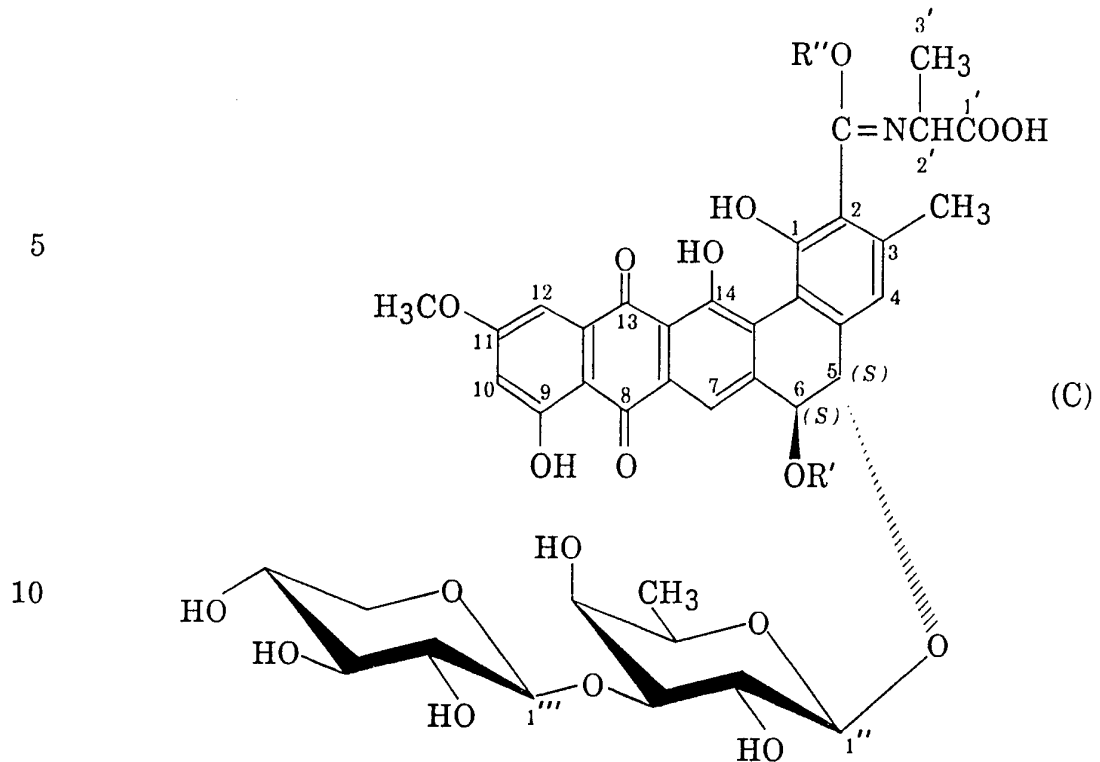
更に研究を進めた結果、本発明者らは、ペナノマイシンAの2位側鎖の末端カルボキシル基をメチル、エチルの如き低級アルキル基またはジフェニル基、あるいはメトキシベンジル基の如き、通常のカルボキシル保護基としてのエステル形成基で保護し、更に9個のヒドロキシル基をアセ

チル基などの通常の保護基で保護した後、メアワイン試薬  
や五塩化リン / ピリジン試薬などを使用する既知のイミノ  
エーテル化反応を行なうことによりアミド結合をイミノ  
エーテルに変換し、次式(B)



[ 式中、E はエステル形成基、R' はヒドロキシル保護基、R''  
は使用するメアワイン試薬によってきまる低級アルキル基  
を表わす ] で示すイミノエーテルの保護体を調製できるこ  
とを見出した。

次に、式(B)の化合物のヒドロキシル基とカルボキシル基  
の保護基を除去すると、次式(C)

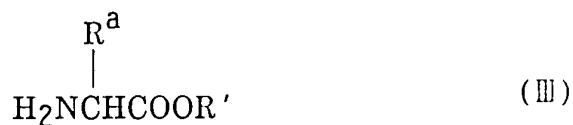


15

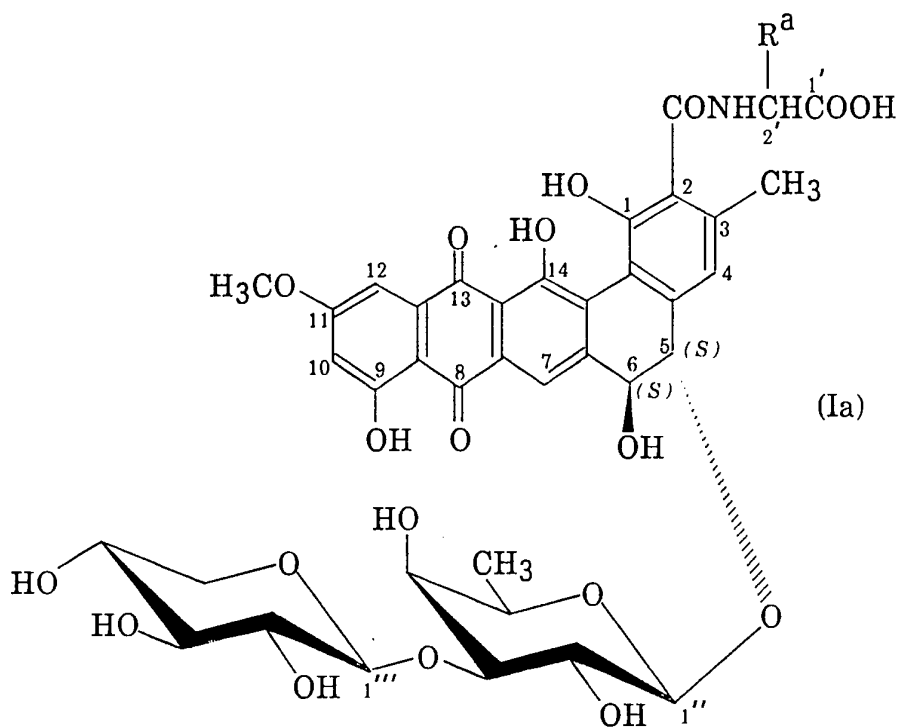
[ 式中、R''は前記に同じある ] で示すイミノエーテル化合物が得られる。式(C)の化合物を例えばアセトン-水混液中で加熱還流することにより、イミノエーテル結合の解裂反応にかけると、目的とする式(II)のデスアラニンベナノマイシンAのエステルを合成することに成功した。このエステルは通常のアルカリ加水分解によって式(II)のデスアラニンベナノマイシンAの遊離酸または塩に変換できる。

20

更に、式(II)のデスアラニンベナノマイシンAの9個のヒドロキシル基を低級アルカロイル基、例えばアセチル基又はアロイル基、例えばベンゾイル基などの通常の保護基で保護した後、得られた保護体を次式(III)



[ 式中、 $\text{R}^a$ は水素原子、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基または炭素数 1 ～ 5 のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、または低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $\text{R}'$ は低級アルキル基を表わす ] で示されるアミノ酸エステルと既知のアミド形成反応によって縮合し、その縮合生成物からヒドロキシル基およびカルボキシル基の保護基を除去すると、次の一般式(Ia)



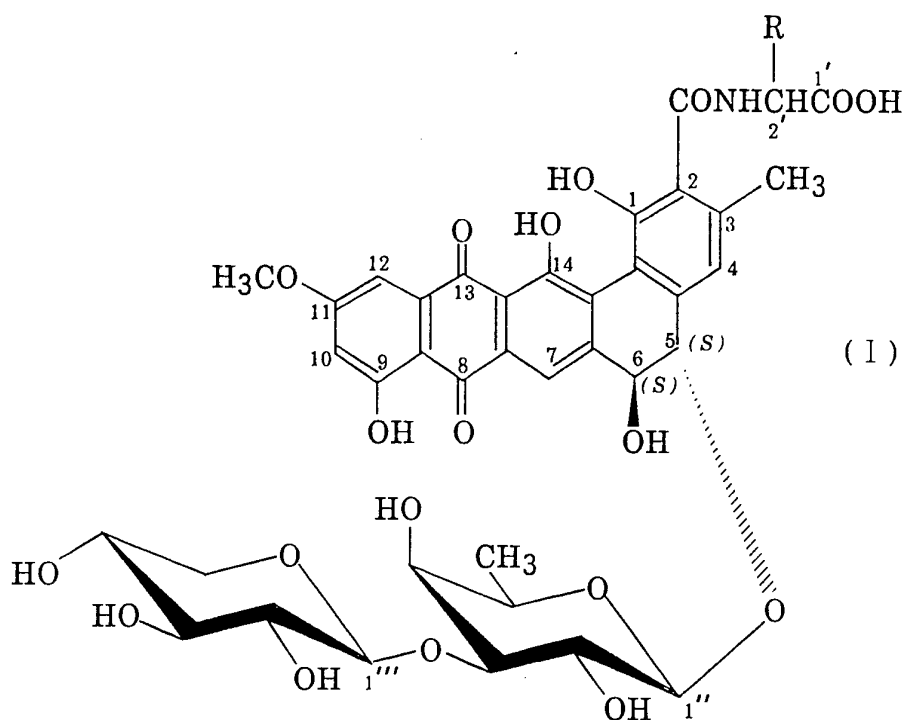
[ 式中、 $\text{R}^a$ は水素原子、炭素数が 1 ～ 5 であるアルキル基または炭素数が 1 ～ 5 であるヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基を表わ

す〕で示されるデスアラニンベナノマイシン A 誘導体が合成できた。

一般式(Ia)のデスアラニンベナノマイシン A 誘導体のうち、 $R^a$ が水素原子、メチル基またはヒドロキシメチル基である場合の化合物は既知の化合物である。

他方、一般式(Ia)の誘導体のうち、 $R^a$ が炭素数 2 ~ 5 のアルキル基、炭素数 2 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基または低級 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ - カルボニル基である場合の化合物は新規な化合物であって、これら新規な化合物は抗かび活性を有することが本発明者らにより知見された。上記の諸知見に基づいて、本発明は完成された。

従って、第 1 の本発明の要旨とするところは、一般式(I)



[ 式中、Rは炭素数が2～5であるアルキル基または炭素数が2～5であるヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、または低級アルコキシカルボニル基を表わす ] で示される新規な抗かび性抗生物質デスアラニンベナノマイシンA誘導体またはそれらの塩である。

一般式(I)の誘導体は下記のD-トレオニン誘導体、D-アロトレオニン誘導体、D-ブチリン誘導体およびアミノマロン酸誘導体を包含する。

#### 発明を実施するための最良の形態

#### 10 [A] 理化学的性状

1. D-トレオニン誘導体 [ 一般式(I)においてRが-CH(OH)CH<sub>3</sub>でその立体化学が(2'R, 3'S) ] の理化学的性状

(1) 色および形状：赤色粉末

(2) 分子式：C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>20</sub>

15 (3) マススペクトル(FABMS)：m/z 857 (M<sup>-</sup>)

(4) 融点：>220°C ( 分解 )

(5) 紫外部および可視部吸収スペクトル( $\lambda_{\max}$ , nm)：230, 288, 305, 465.

(6) 赤外部吸収スペクトル ( KBr, cm<sup>-1</sup> )：3400, 2920, 1726, 1628, 1608, 1447, 1431, 1377, 1334, 1298, 1256, 1236, 1209, 1163, 1076, 1045, 997, 970.

20 (7) <sup>1</sup>H-NMRスペクトル ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )：  
12.80(1H), 8.09(1H), 7.73(1H), 7.30(1H), 7.22(1H),  
6.92(1H), 4.63(1H), 4.60(1H), 4.53(1H), 4.42(2H),

4.18(1H), 3.95(3H), 3.71(2H), 3.55(2H), 3.30(1H),  
3.1(3H), 2.35(3H), 1.20(3H), 1.14(3H)。

(8)  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル (100MHz, DMSO- $d_6$ ) :

187.4, 184.9, 171.7, 167.2, 165.9, 164.6, 156.8,  
5 151.0, 147.8, 138.1, 137.3, 134.3, 131.3, 127.3,  
125.5, 115.5, 113.7, 110.0, 107.5, 106.8, 105.1,  
104.3, 82.9, 75.9, 73.5, 70.3, 70.0, 69.3, 66.4,  
65.5, 57.9, 56.3, 20.2, 19.2, 16.2。

この D-トレオニン誘導体は(2'R, 3'S)-3'-ヒドロキシ-  
10 3'-メチルペナノマイシン A と命名できる新規化合物であ  
る。

2. D-アロトレオニン誘導体 [ 一般式(I)において R が  
-CH(OH)CH<sub>3</sub>でその立体化学が(2'R, 3'R) ] の理化学的性状

(1) 色および形状 : 赤色粉末

15 (2) 分子式 : C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>20</sub>

(3) マススペクトル(FABMS) : m/z 857(M<sup>-</sup>)

(4) 融点 : >223°C ( 分解 )

(5) 紫外部および可視部吸収スペクトル( $\lambda_{\text{max}}$ , nm) : 235,  
288, 310, 460。

20 (6) 赤 外 部 吸 収 ス ペ ク ト ル(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3450,  
1734, 1645, 1448, 1394, 1334, 1298, 1257, 1236,  
1209, 1165, 1076, 999, 970。

(7)  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル(270MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80(1H),  
8.17(1H), 8.09(1H), 7.31(1H), 7.21(1H), 6.93(1H),  
25 4.62(1H), 4.58(1H), 4.53(1H), 4.42(2H), 3.96(4H),

3.73(2H), 3.62(3H), 3.30(1H), 3.1(3H), 2.31(3H),  
1.20(3H), 1.13(3H)。

- (8)  $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル(67.5MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 186.4,  
185.2, 171.6, 167.2, 166.3, 164.5, 158.0, 152.0,  
147.2, 138.0, 137.2, 134.8, 131.3, 127.1, 126.5,  
115.9, 114.3, 110.0, 107.2, 106.4, 105.1, 104.4,  
82.9, 75.9, 73.5, 70.3, 70.0, 69.3, 66.6, 65.5,  
58.6, 56.2, 19.9, 19.3, 16.2。

このD-アロトレオニン誘導体は(2'R, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシンAと命名できる新規化合物である。

3. D-ブチリン誘導体 [ 一般式(I)においてRが $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ で  
その立体化学が(2'R) ] の理化学的性状

(1) 色および形状 : 赤色粉末

(2) 分子式 :  $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{NO}_{19}$

(3) マススペクトル(FABMS) :  $m/z$  841( $\text{M}^-$ )

(4) 融点 : 228-234°C ( 分解 )

(5) 紫外部および可視部吸収スペクトル( $\lambda_{\text{max}}$ , nm) : 270,  
295, 490。

(6) 赤外部吸収スペクトル(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3415, 1734,  
1626, 1446, 1385, 1334, 1296, 1259, 1209, 1165,  
1074, 1045, 999, 968.

(7)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル(270MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 12.8(1H),  
8.30(1H), 8.10(1H), 7.32(1H), 7.22(1H), 6.93(1H),  
1.13(3H), 0.97(3H)。

- (8)  $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル(67.5MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 188.0, 185.5, 173.8, 167.7, 166.5, 165.2, 157.3, 156.5, 151.5, 138.4, 137.8, 134.9, 131.8, 127.7, 126.1, 119.2, 116.1, 114.1, 110.6, 108.1, 107.4, 105.7, 76.5, 74.0, 72.4, 71.5, 70.8, 70.6, 69.9, 66.1, 56.9, 54.0, 24.6, 19.6, 16.8, 10.9。

このD-ブチリン誘導体は(2'R)-3'-メチルペナノマイシンAと命名できる新規化合物である。

4. アミノマロン酸誘導体[一般式(I)においてRが-COOH]

10 の理化学的性状

(1) 色および形状 : 赤色粉末

(2) 分子式 :  $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{NO}_{21}\text{Na}_2$

(3) マススペクトル(FABMS) :  $m/z$  901( $\text{M}^-$ )

(4) 融点 : 216-218°C ( 分解 )

15 (5) 紫外部および可視部吸収スペクトル( $\lambda_{\text{max}}$ , nm) : 240, 274, 323, 498。

(6) 赤外部吸収スペクトル(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 1618, 1491, 1442, 1385, 1332, 1296, 1260, 1163, 1074, 1044, 995, 966。

20 (7)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル(270MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 8.05(1H), 7.66(1H), 7.45(1H), 7.05(1H), 5.23(1H), 5.19(1H), 5.14(1H), 5.03(1H), 4.99(1H), 4.3(4H), 4.21(1H), 4.15(1H), 4.1-3.9(3H), 3.83(1H), 3.71(1H), 3.67(1H), 2.63(3H), 1.55(3H)。

(8)  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル (67.5MHz,  $\text{D}_2\text{O}-\text{d}_6$ ) : 188.2,  
184.6, 175.4, 172.0, 165.1, 156.0, 144.1, 140.9,  
138.2, 137.4, 130.4, 129.8, 122.9, 122.0, 120.5,  
116.5, 115.8, 111.5, 105.7, 104.6, 103.9, 83.7,  
5 81.4, 77.1, 74.7, 72.5, 72.1, 71.4, 70.7, 66.5,  
56.8, 19.5, 16.6。

このアミノマロン酸誘導体は、2'-カルボキシ-2'-デメチルベナノマイシン A と命名できる新規化合物である。

[B] 生物活性

10 本発明による一般式(I)の新規なデスアラニンベナノマイシン A 誘導体の各種かび類に対する殺かび活性を、1 % グルコース添加栄養寒天培地による倍数希釈法 (27°C、42 時間) で測定した。そのように測定されたその最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を次の表 1 に示した。

15

20

25

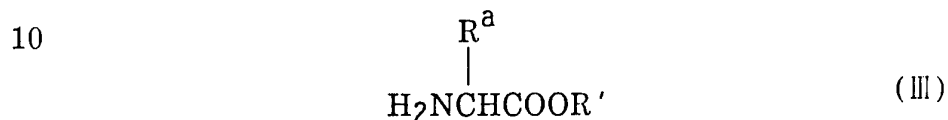
〔表 1〕

| 被 検 菌                            | 本発明の一般式(1)の誘導体 |              |           |            |
|----------------------------------|----------------|--------------|-----------|------------|
|                                  | D-トレオニン誘導体     | D-アロトレオニン誘導体 | D-ブチリン誘導体 | アミノマロン酸誘導体 |
| Candida tropicalis F-1           | 25             | 12.5         | 12.5      | 25         |
| Candida pseudotropicalis F-2     | 6.25           | 6.25         | 3.13      | 6.25       |
| Candida albicans 3147            | 25             | 12.5         | 12.5      | 25         |
| Candida sp. Yu1200               | 12.5           | 12.5         | 12.5      | 25         |
| Candida krusei F-5               | 12.5           | 12.5         | 12.5      | 25         |
| Saccharomyces cerevisiae F-7     | 12.5           | 6.25         | 3.13      | 6.25       |
| Cryptococcus neoformans F-10     | 12.5           | 6.25         | 6.25      | 25         |
| Cochliobolus miyabeanus          | >100           | >100         | >100      | >100       |
| Pyricularia oryzae               | >100           | >100         | 100       | >100       |
| Pellicularia sasakii             | >100           | 12.5         | 12.5      | 12.5       |
| Aspergillus niger F-16           | >100           | >100         | 100       | >100       |
| Aspergillus fumigatus F-181      | 100            | 50           | 50        | >100       |
| Trichophyton asteroides 429      | >100           | >100         | >100      | >100       |
| Trichophyton mentagrophytes F-15 | >100           | >100         | >100      | >100       |

第2の本発明の要旨とするところは、抗生物質ペナノマイシンAを化学的に変換して得られる式(II)のデスアラニンペナノマイシンAから、化学誘導して前記の一般式(Ia)のデスアラニンペナノマイシンA誘導体〔但し、式中、R<sup>a</sup>は水素原子、炭素数が1~5であるアルキル基およびヒドロキシア

ルキル基、カルボキシル基、または低級アルコキシカルボニル基を表わす]で示される抗かび性抗生物質デスアラニンベナノマイシンA誘導体を生成することから成る一般式(Ia)の化合物の製造法にある。

第 2 の本発明の方法は、式(II)で示されるデスアラニンペ  
ナノマイシン A の 9 個のヒドロキシル基を低級アルカロイ  
ル基、例えばアセチル基又はアロイル基、例えばベンゾイ  
ル基などの通常の保護基で保護し、得られた保護誘導体を  
次式(III)



15 [ 式中、 $R^a$ は水素原子、炭素数が1~5であるアルキル基またはヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基を表わし、 $R'$ は低級アルキル基を表わす ] で示されるアミノ酸エステルと既知のアミド形成反応によって縮合し、さらにその縮合生成物からヒドロキシル基およびカルボキシル基の保護基を除去することから成る一般式(Ia)のデスアラニンベナノマイシンA誘導体の製造法を包含する。

20 上記の方法において、デスアラニンベナノマイシン A の  
ヒドロキシル基の保護基としては、通常の保護基が使用さ  
れるが、脱保護が容易でさらにカルボキシル基の保護基と  
同時に除去できることが望ましく、例えばアルカリ加水分  
解で除去できるアセチル保護基の使用が好ましい。アミド  
25 形成反応としては、アジド法、酸クロリド法、酸無水物

法、活性エステル法などの既知の方法が用いられる。特に、N-ヒドロキシサクシンイミドや1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを用いる活性エステル法が好ましい。

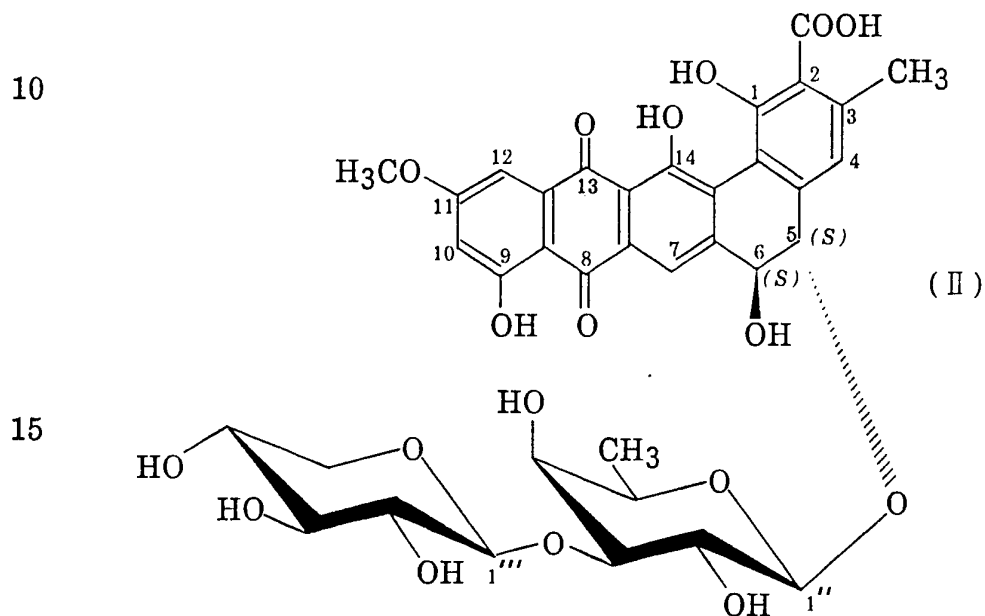
5        アミド形成反応の反応液中より目的とする一般式(Ia)のデスアラニンベナノマイシンA誘導体を採取するには、必要に応じてその性状を利用した通常の精製手段、例えば溶剤抽出法、イオン交換樹脂法、吸着または分配クロマト法、ゲル濾過法、透析法、沈殿法などを単独でまたは適宜組み合わせで行なうことができる。

10        このようにして得られた一般式(Ia)のデスアラニンベナノマイシンA誘導体は遊離の形で分離することができ、またデスアラニンベナノマイシンA誘導体を含有する溶液またはその濃縮液を塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属化合物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属化合物、アンモニウム塩などのような無機塩基、エタノールアミン、トリ  
15        エチルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機塩基により、精製の各工程の操作中に処理した場合、デスアラニンベナノマイシンA誘導体は対応するその塩類の形に変化して分離される。  
20

また別に、このようにして製造された一般式(Ia)のデスアラニンベナノマイシンA誘導体の塩類は、常法により遊離の形、すなわちデスアラニンベナノマイシンA誘導体それ自体に変化させることができる。さらに遊離の形で得られ

たデスアラニンベナノマイシン A 誘導体を前記の塩基で常法により対応するそれらの塩類に変化させてもよい。従って、一般式(Ia)及び一般式(I)のデスアラニンベナノマイシン A 誘導体と同様に前記のようなそれらの塩類も、この発明の範囲内に含まれるものとする。

第 3 の本発明の要旨とするところは、本発明における抗かび性抗生物質デスアラニンベナノマイシン A 誘導体の合成中間体として有用である次式(II)



で示されるデスアラニンベナノマイシン A およびその塩またはエステル、特にアルキルエステルである。

#### 1. デスアラニンベナノマイシン A の理化学的性状

(1) 色および形状：赤色粉末

(2) 分子式：C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>O<sub>18</sub>

(3) マススペクトル(FABMS)：m/z 756(M<sup>-</sup>)

(4) 融点：>220°C (分解)

(5) 紫外部および可視部吸収スペクトル(MeOH,  $\lambda_{\max}$ , nm) :

207, 238, 285, 455。

(6) 赤外吸収スペクトル(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3422, 2984, 2930,

1746, 1608, 1447, 1385, 1334, 1259, 1163, 1074, 1045,

5

999, 968。

(7)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( 400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm) :

12.83(1H), 8.00(1H), 7.26(1H), 7.18(1H), 6.91(1H),

6.12(1H), 4.62(2H), 4.51(1H), 4.40(1H), 3.93(3H),

3.68(2H), 3.58(2H), 3.52(1H), 3.27(1H), 3.08(4H),

10

2.45(3H), 1.10(3H)。

(8)  $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル(100MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm) :

187.0, 185.1, 171.1, 165.9, 164.6, 157.6, 155.5, 147.4,

140.6, 139.4, 134.5, 131.4, 125.3, 118.2(x2), 115.4,

114.8, 114.2, 110.0, 107.3, 106.6, 105.0, 104.2, 82.8,

15

81.3, 75.9, 73.5, 71.6, 70.3, 70.0, 69.9, 69.3, 65.5,

56.2, 21.5, 16.2。

2. デスアラニンベナノマイシンAメチルエステルの理化学  
的性状

(1) 色および形状 : 赤色粉末

20

(2) 分子式 :  $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$

(3) マススペクトル(FABMS) :  $m/z$  770( $\text{M}^-$ )

(4)融点 : 199-206°C ( 分解 )

(5) 紫外部および可視部吸収スペクトル( $\lambda_{\max}$ , nm) : 235,

285, 470。

25

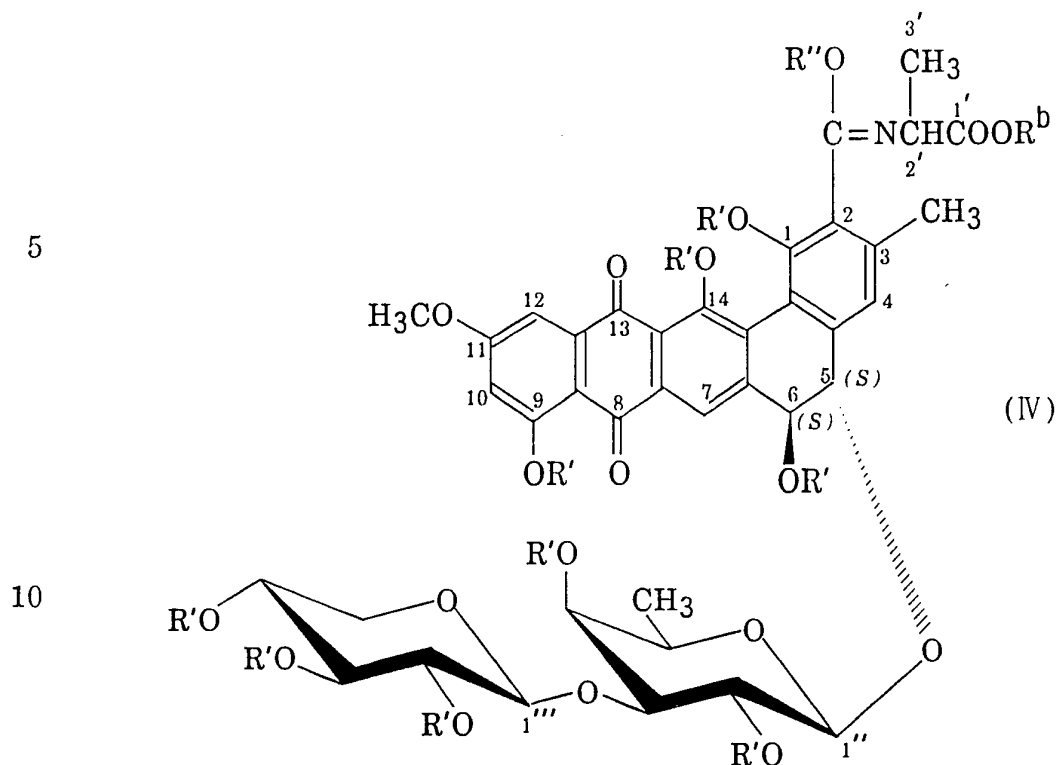
(6) 赤外吸収スペクトル(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3425, 1720, 1624, 1447, 1387, 1260, 1163, 1070。

(7)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) :  
12.80(1H), 8.00(1H), 7.26(1H), 7.17(1H), 6.90(1H),  
5 6.07(1H), 5.68(1H), 5.0(3H), 4.62(3H), 4.49(2H),  
4.40(1H), 3.94(3H), 3.82(3H), 3.69(2H), 3.60(2H),  
3.52(1H), 3.3(1H), 3.08(4H), 2.25(3H), 1.10(3H)。

(8)  $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル(100MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) :  
186.5, 185.4, 168.8, 166.0, 164.6, 147.1, 139.3, 134.6,  
10 131.7, 123.0, 115.9, 114.5, 110.1, 107.4, 106.5,  
105.4, 83.1, 76.1, 73.7, 71.8, 70.4, 70.1, 69.4, 65.7,  
56.4, 52.0, 19.7, 16.4。

第4の本発明の要旨とするところは、抗生物質ペナノマイシンAを化学的に変換することにより、中間体として有用である式(II)のデスアラニンペナノマイシンAを生成する製造法にある。

この第4の本発明の方法の一実施法においては、前記の式(A)で表わされるペナノマイシンAのカルボキシル基をメチル、エチル、メトキシベンジル、ジフェニルメチルなどの通常のエステル形成基で保護し、続いて9個のヒドロキシル基をアセチル基などの通常の保護基で保護し、こうして得られた保護体をメアワイン試薬や五塩化リン/ピリジン試薬などを使用する既知のイミノエーテル化反応にかけ、これによってアミド結合をイミノエーテルに変換し、  
25 次式(IV)



[ 式中、 $R^b$  はエステル形成基、 $R'$  はヒドロキシル保護基、 $R''$  は使用するメアワイン試薬によってきまる低級アルキル基を表わす ] で示すイミノエーテルの保護体を生成し、次いでそのヒドロキシル基とカルボキシル基の保護基を除去して前記の式(C)の化合物を生成し、さらにこの化合物のイミノエーテルの解裂反応を行うことから成る式(II)のデスアラニンベナノマイシンAのエステルの合成法を包含する。このエステルは通常のアルカリ加水分解によって式(II)で表わされるデスアラニンベナノマイシンAの遊離酸または塩に変換できる。

上記の方法において、イミノエーテル化反応に使用するメアワイン試薬としては、メチル、エチルなどの低級アルキル基を有するトリアルキルオキシニウムテトラフルオロ

ボラートが使用され、そのアルキル基によって生成するイミノエーテルのアルキル基〔式(IV)におけるR'〕が規定される。式(IV)の化合物のイミノエーテルの解裂反応は脱保護反応後に行なうのが好ましく、含水溶媒、例えばアセトン水、メタノール水中で加熱還流して行なわれる。反応液中より目的とする式(II)のデスアラニンベナノマイシンAの遊離酸またはエステルを採取するには、必要に応じてその性状を利用した通常の精製手段、例えば溶剤抽出法、イオン交換樹脂法、吸着または分配クロマト法、ゲル濾過法、透析法、沈殿法などを単独でまたは適宜組み合わせて行なうことができる。

このようにして得られた式(II)のデスアラニンベナノマイシンAは遊離の形で分離することができ、またデスアラニンベナノマイシンAを含有する溶液またはその濃縮液を塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属化合物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属化合物、アンモニウム塩などのような無機塩基、エタノールアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機塩基により、精製の各工程の操作中に処理した場合、デスアラニンベナノマイシンAは対応するその塩類の形に変化して分離される。

また別に、このようにして製造された式(II)のデスアラニンベナノマイシンAの塩類は、常法により遊離の形、すなわちデスアラニンベナノマイシンAそれ自体に変化させることができる。さらに遊離の形で得られたデスアラニンベ

ナノマイシン A を前記の塩基で常法により対応するそれらの塩類に変化させてもよい。従って、デスアラニンベナノマイシン A と同様に前記のようなそれらの塩類も、この発明の範囲内に含まれるものとする。また、デスアラニンベナノマイシン A はメタノール、エタノールなどの低級アルカノールと反応させると、そのカルボキシル基が対応する低級アルキルエステルとなる。

以下に本発明の実施例を示すが、デスアラニンベナノマイシン A およびその誘導体の性状が本発明によって明らかにされたので、それらの性状に基づきデスアラニンベナノマイシン A およびそのアミド誘導体の製造法を種々考案することができる。

従って、本発明は実施例に限定されるものではなく、実施例の修飾手段は勿論、本発明によって明らかにされたデスアラニンベナノマイシン A およびそのアミノ酸誘導体の性状に基づいて公知の手段を施してデスアラニンベナノマイシン A およびそのアミド誘導体を生成、抽出、精製する方法をすべて包括する。

#### 実施例 1

デスアラニンベナノマイシン A メチルエステルの製造

(a) ベナノマイシン A ジフェニルメチルエステルの生成

ベナノマイシン A 遊離酸 [ 米国特許第 5,055,453 号 ] 3.0g をジメチルホルムアミド(DMF)50ml、メタノール50mlの混液に懸濁し、室温下ジフェニルジアゾメタン1.1gを加え一夜攪拌した。反応液を減圧下に約半量まで濃縮し、水を200ml

加え析出した赤色固体を濾取した。このようにして得られた赤色固体を酢酸エチル200mlと水200mlの混液に加え30分間激しく攪拌した。不溶の赤色固体を濾取し水で洗浄して標題化合物3.02gを得た。FABMS : 993(M<sup>-</sup>)。

5 (b) ノナ-O-アセチルベナノマイシンA ジフェニルメチル  
エステルの生成

前項で得られたベナノマイシンA ジフェニルメチルエステル3.0gを無水ピリジン120mlに溶解し、無水酢酸60mlを加え50℃で3時間攪拌した。減圧濃縮し得られた油状物質に  
10 水100mlを加え粉体化した。これを濾取して水洗を繰り返すことにより黄橙色の固体の標題のノナ-O-アセチル体4.12gを得た。FABMS : 1370(M-1)<sup>-</sup>。

(c) デスアラニンベナノマイシンA メチルエステルの生成

ノナ-O-アセチルベナノマイシンA ジフェニルメチルエステル4.21gを無水ジクロロメタン80mlに溶解しトリメチル  
15 オキソニウムテトラフルオロボラート2.27gを加え、室温にて一夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加え30分間激しく攪拌した後分液し、有機溶媒層を5%クエン酸、水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶  
20 媒を減圧濃縮して対応のノナ-O-アセチルイミノエーテル体3.99gを得た。

これをメタノール40mlに溶解させ、1M水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え室温にて一夜攪拌した。反応液からメタノールを減圧留去した後、氷冷下で1M塩酸でpH1.6に調整

し、析出した橙色固体を遠心分離した。こうして得られた粉末を水洗、乾燥して黄赤色粉末の脱アセチル体を得た。

5 引き続いてこの粉末をアセトン60mlと水30mlの混液に溶解させ、60℃で3時間加熱還流した（イミノエーテルの解裂）。アセトンを減圧留去後、析出した赤色固体を遠心分離して赤色固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム－ブタノール－ピリジン－水， 4：2：2.5：0.3）により精製して、デスアラニンベナノマイシンAメチルエステル1.36gを得た。

## 10 実施例 2

デスアラニンベナノマイシンAの製造

15 実施例1で得られたデスアラニンベナノマイシンAメチルエステル640mgに16mlのメタノールと2M水酸化ナトリウム水溶液64mlを加え、70℃で24時間攪拌した。反応液を氷冷下3M塩酸でpH1.6に調整し、析出した固体を濾取し水洗した。

20 これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム－ブタノール－ピリジン－水，4：3：5：1）にかけ赤色のデスアラニンベナノマイシンAのピリジニウム塩を得た。この固体を水50mlに溶解させ1M塩酸でpH1.6に調整後、析出した固体を遠心分離してオレンジ色のデスアラニンベナノマイシンA遊離酸の430mgを得た。

## 実施例 3

25 ノナ－O－アセチル－デスアラニンベナノマイシンAの製造

上記の実施例 2 により得られたデスアラニンベナノマイ  
シン A 遊離酸 640mg を無水ピリジン 10ml に溶かした。その溶  
液に無水酢酸 5ml を加え 70℃ で 3 時間攪拌した。反応液を減  
5 圧濃縮して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フイー ( 展開溶媒 ; クロロホルム-メタノール-  
水, 50 : 1 : 0.05 ) で精製しノナ-O-アセチル-デスアラニ  
ンベナノマイシン A 643mg を得た。FABMS : m/z  
1134(M<sup>-</sup>)。

#### 実施例 4

10 (2'S, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルベナノマイシン A [ L-  
トレオニン誘導体 ] の製造

実施例 3 で得られたノナ-O-アセチル-デスアラニンベ  
ナノマイシン A の 100mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾー  
ル水和物 74mg を 4ml のアセトニトリルに溶解させた。この溶  
15 液に L-トレオニン・ジフェニルメチルエステルのパラトル  
エンスルホン酸塩 168mg と N-メチルモルホリン 60μl を含む  
アセトニトリル溶液 3ml を加え、さらに氷冷下ジシクロヘキ  
シルカーボジイミド 57mg を加えて 1 時間反応させ、さらに  
室温で 3 時間反応させた ( アミド形成反応 ) 。

20 反応液に酢酸 0.2ml を加え 1 時間攪拌後析出した沈殿を濾  
別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 20ml に溶解  
し、10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
および水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
溶媒を減圧濃縮して縮合生成物の 120mg を得た。

25

この混合物100mgをメタノール5mlとピリジン3mlに溶解させ0.2M炭酸カリウム水溶液10mlを加え70℃で一夜攪拌させた(脱保護反応)。反応液を氷冷し1M塩酸でpH2.0に調整し析出した固体を遠心分離して赤色固体を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム-ブタノール-ピリジン-水, 4:2:2.5:0.3)で精製して(2'S, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3-メチルベナノマイシンAのピリジン塩を得た。

これを水20mlに溶解させ、吸着剤樹脂、ダイヤイオンHP-20のカラムに吸着させ70%アセトニトリルで溶離させた。溶離液を減圧濃縮し、得られた固体を再び水に懸濁し、2M塩酸でpH2.0に調整して析出した沈澱を遠心分離すると、(2'S, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルベナノマイシンA遊離酸10mgを得た。FABMS: 857(M<sup>-</sup>)。

#### 15 実施例 5

(2'R, 3'S)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルベナノマイシンA [D-トレオニン誘導体]の製造

実施例4に記述した製造法と同様の方法で、実施例3で得られたノナ-O-アセチル-デスアラニンベナノマイシンA(100mg)とD-トレオニン・ジフェニルメチルエステルパラトルエンスルホン酸塩(168mg)から(2'R, 3'S)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルベナノマイシンA遊離酸30mgを得た。FABMS: 857(M<sup>-</sup>)。

#### 25 実施例 6

(2'S, 3'S)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシン A [ L-アロトレオニン誘導体 ] の製造

5 実施例 4 に記述した製造法と同様の方法で、ノナ-O-アセチル-デスアラニンペナノマイシン A (100mg) と L-アロトレオニン・ジフェニルメチルエステルパラトルエンスルホン酸塩 (168mg) から (2'S, 3'S)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシン A 遊離酸 6.4mg を得た。FABMS : 857(M<sup>-</sup>)。

#### 実施例 7

10 (2'R, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシン A [ D-アロトレオニン誘導体 ] の製造

15 実施例 4 に記述した製造法と同様の方法で、ノナ-O-アセチル-デスアラニンペナノマイシン A (100mg) と D-アロトレオニン・ジフェニルメチルエステルパラトルエンスルホン酸塩 (168mg) から (2'R, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシン A 遊離酸 1.5mg を得た。FABMS : 857(M<sup>-</sup>)。

#### 実施例 8

(2'R)-3'-メチルペナノマイシン A [ D-ブチリン誘導体 ] の製造

20 実施例 4 に記述した製造法と同様の方法で、ノナ-O-アセチル-デスアラニンペナノマイシン A (100mg) と D-ブチリン・ジフェニルメチルエステルパラトルエンスルホン酸塩 (168mg) から (2'R)-3'-メチルペナノマイシン A 遊離酸 7.7mg を得た。FABMS : 841(M<sup>-</sup>)。

#### 実施例 9

25 2'-デメチルペナノマイシン A [ グリシン誘導体 ] の製造

実施例 3 で得られたノナ-O-アセチル-デスアラニンベ  
ナノマイシン A 100mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾー  
ル-水和物 72mg をアセトニトリルに溶解させた。この溶液  
5 にグリシン・エチルエステル塩酸塩 66mg と N-メチルモル  
ホリン 5 $\mu$ l を含むアセトニトリル溶液 2ml を加え、さらに氷  
冷下ジシクロヘキシルカーボジイミド 56mg を加えて 1 時間  
反応させ、さらに室温で 3 時間反応させた。反応液に酢酸  
10 0.1ml を加え 1 時間攪拌後析出した沈澱を濾別し、濾液を減  
圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 20ml に溶解し、10% クエン  
酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次  
洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮  
して縮合の生成物の混合物 103mg を得た。

上記の縮合生成物をメタノール 2ml に溶解させ 1M 水酸化  
ナトリウム水溶液 2ml を加え 50°C で一夜攪拌させた。反応液  
15 を氷冷し 1M 塩酸で pH2.0 に調整し析出した固体を遠心分離し  
て赤色固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー（展開溶媒；クロロホルム-ブタノール-ピリジン-  
水、 4 : 2 : 2.5 : 0.3 ）で精製して 2'-デメチルベナノマイ  
シン A のピリジン塩を得た。これを水 300ml に溶解させ 1M  
20 塩酸で pH2.0 に調整した後、析出した沈澱を遠心分離して  
2'-デメチルベナノマイシン A 遊離酸 46mg を得た。

#### 実施例 10

3'-ヒドロキシベナノマイシン A [ D-セリン誘導体 ] の製  
造

実施例 9 に記述した製造法と同様の方法で実施例 3 で得られたノナ-O-アセチル体(100mg)と D-セリン・ベンジルエステル塩酸塩(100mg)から 3'-ヒドロキシベナノマイシン A 遊離酸 21mg を得た。

5 実施例 11

2'-カルボキシ-2'-デメチルベナノマシ A [ アミノマロン酸誘導体 ] 2 ナトリウム塩の製造

10 実施例 9 に記述した製造法と同様の方法で実施例 3 で得られたノナ-O-アセチル体(100mg)とアミノマロン酸ジエチルエステル(77mg)から 2'-カルボキシ-2'-デメチルベナノマイシン A 2 ナトリウム塩(51mg)を得た。FABMS : 901(M<sup>-</sup>)。

実施例 12

ベナノマイシン A の製造

15 実施例 9 に記述した製造法と同様の方法で実施例 3 で得られたノナ-O-アセチル体(100mg)と D-アラニン・ベンジルエステルパラトルエンスルホン酸塩(129mg)からベナノマイシン A 遊離酸(41mg)を得た。

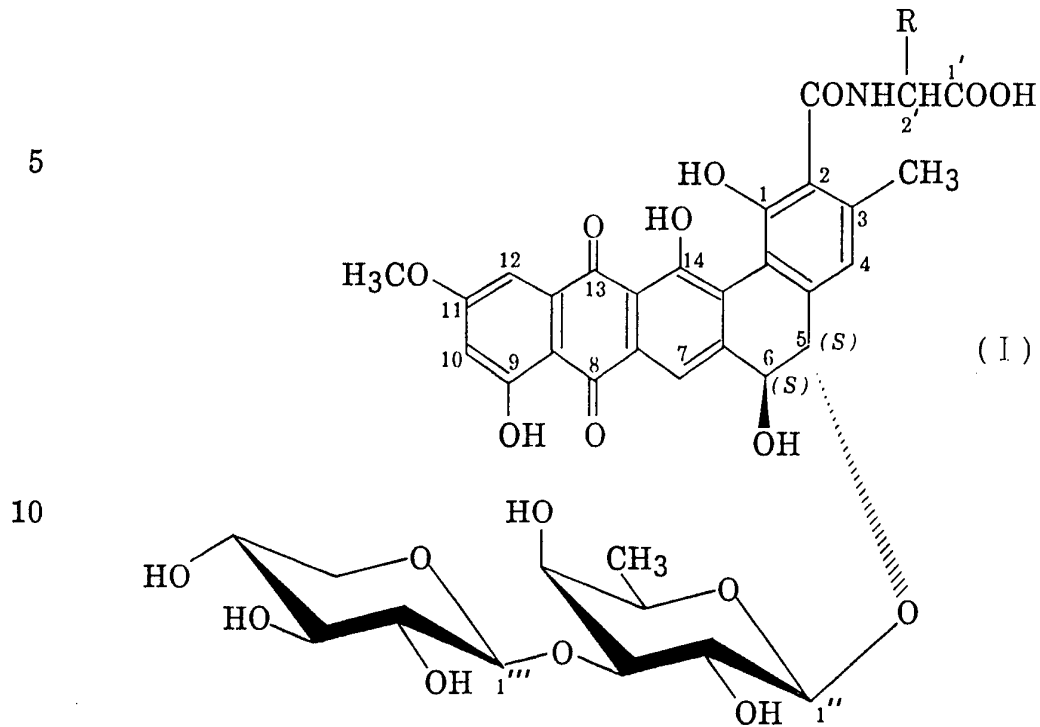
産業上の利用可能性

20 本発明により得られた一般式(I)のデスアラニンベナノマイシン A 誘導体は抗かび活性をもつ新規な半合成抗生物質であり、しかも、低毒性であるので、かび感染症の治療に抗かび剤として有用である。更に、デスアラニンベナノマイシン A は各種のアミノ酸との結合によりデスアラニンベナノマイシン A のアミノ酸誘導体の合成用に中間体として有用である。

25

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式(I)



15 [ 式中、R は炭素数が 2 ～ 5 であるアルキル基または炭素数が 2 ～ 5 であるヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基を表わす ] で示される抗かび性抗生物質でデスアラニンペナノマイシン A 誘導体、およびそれらの塩類。

20 2. 一般式(I)の化合物が ( 2'R, 3'S ) -3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシン A である、即ち一般式(I)の R が -CH(OH)CH<sub>3</sub> の基で、その立体化学が(2'R, 3'S)である請求項 1 記載の式(I)の誘導体 ( D-トレオニン誘導体 ) およびそれらの塩類。

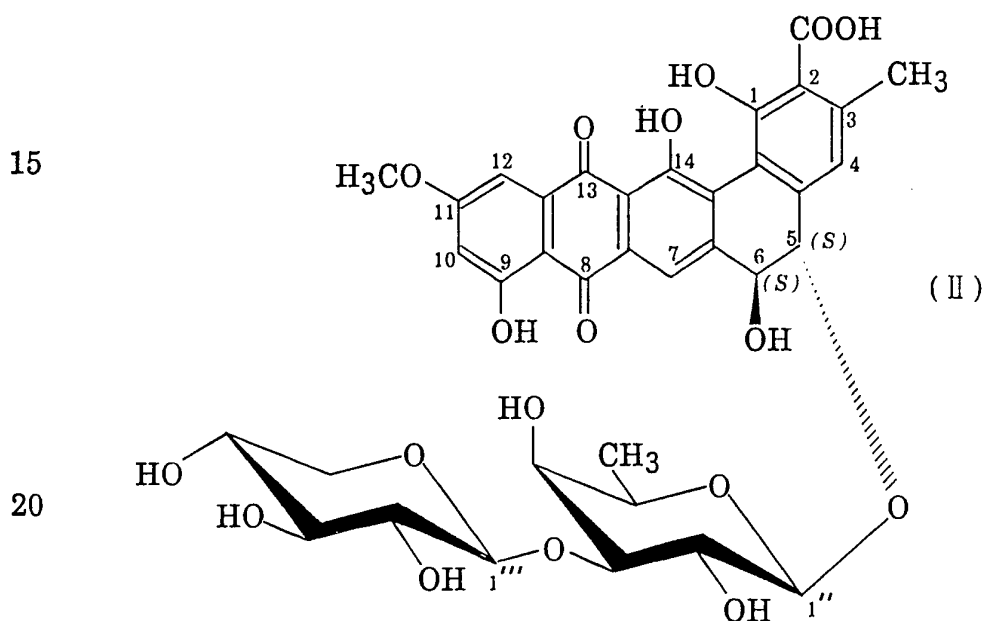
25 3. 一般式(I)の化合物が(2'R, 3'R)-3'-ヒドロキシ-3'-メチルペナノマイシン A である、即ち一般式(I)の R が

-CH(OH)CH<sub>3</sub>基で、その立体化学が(2'R, 3'R)である請求項1記載の式(I)の誘導体(D-アロトレオニン誘導体)およびそれらの塩類。

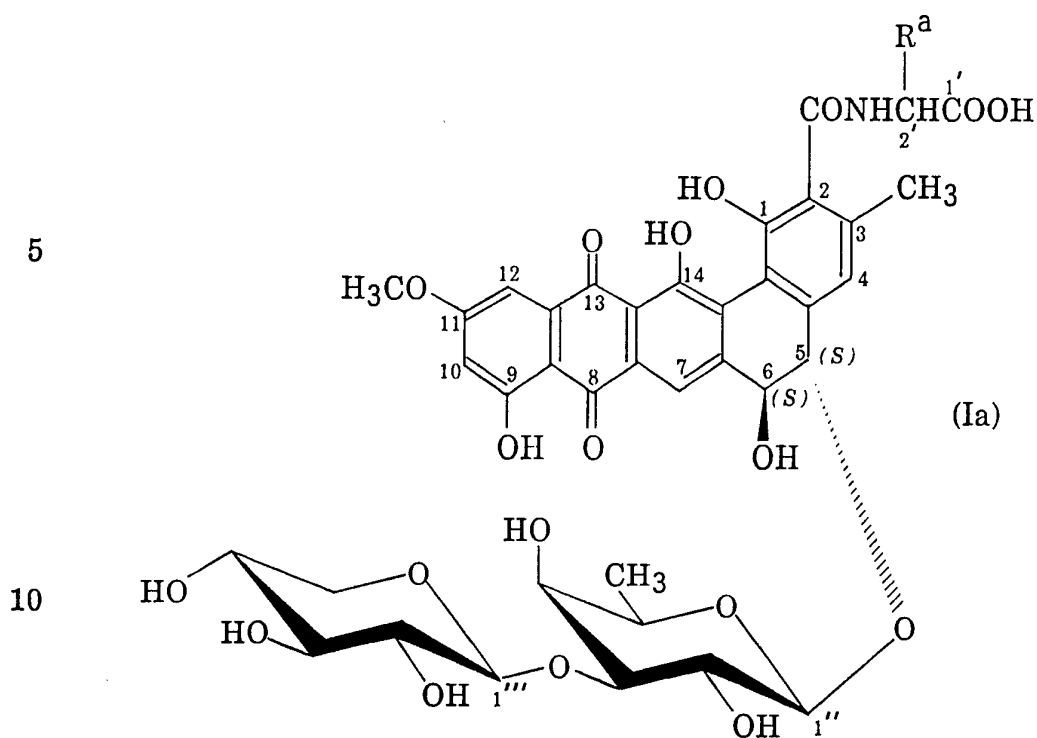
4. 一般式(I)の化合物が(2'R)-3'-メチルペナノマイシン  
5 Aである、即ち一般式(I)のRが $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 基で、その立体化  
学が(2'R)である請求項1記載の式(I)の誘導体(D-ブチ  
リン誘導体)およびそれらの塩類。

5. 一般式(I)の化合物が2'-カルボキシ-2'-デメチルペナノ  
マイシンAである、即ち一般式(I)のRが-COOH基である請  
求項1記載の式(I)の誘導体(アミノマロン酸誘導体)および  
それらの塩類。

### 6. 次式(II)



25 で表わされるデスアラニンベナノマイシン A から、化学誘導によって一般式(Ia)

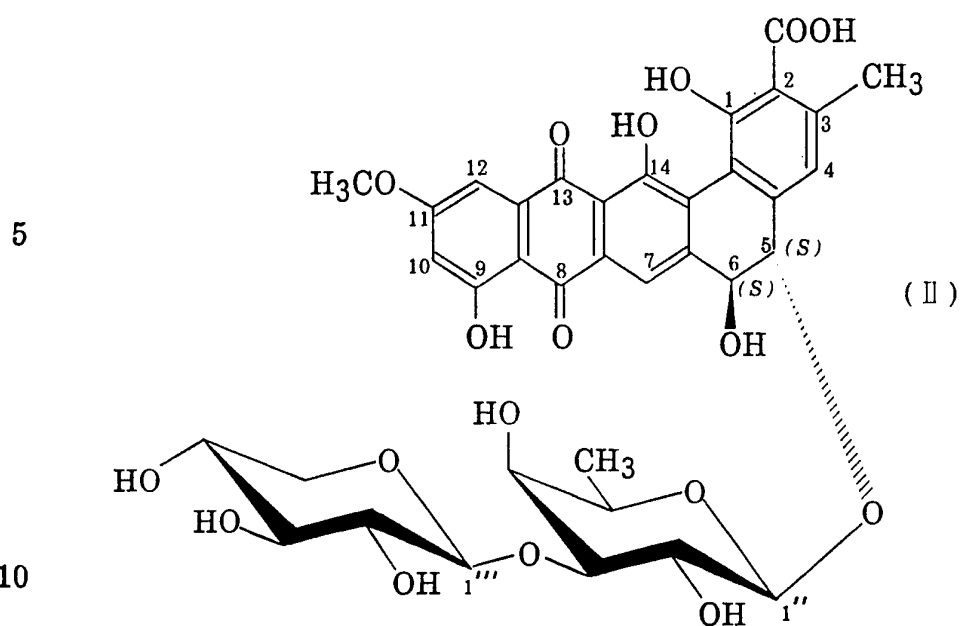


15

[ 式中、 $R^a$ は水素原子、炭素数が1～5であるアルキル基または炭素数が1～5であるヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基を表わす ] で示される抗かび性抗生物質デスアラニンペナノマイシンA誘導体を生成することを特徴とする一般式(Ia)の抗かび性抗生物質デスアラニンペナノマイシンA誘導体の製造法。

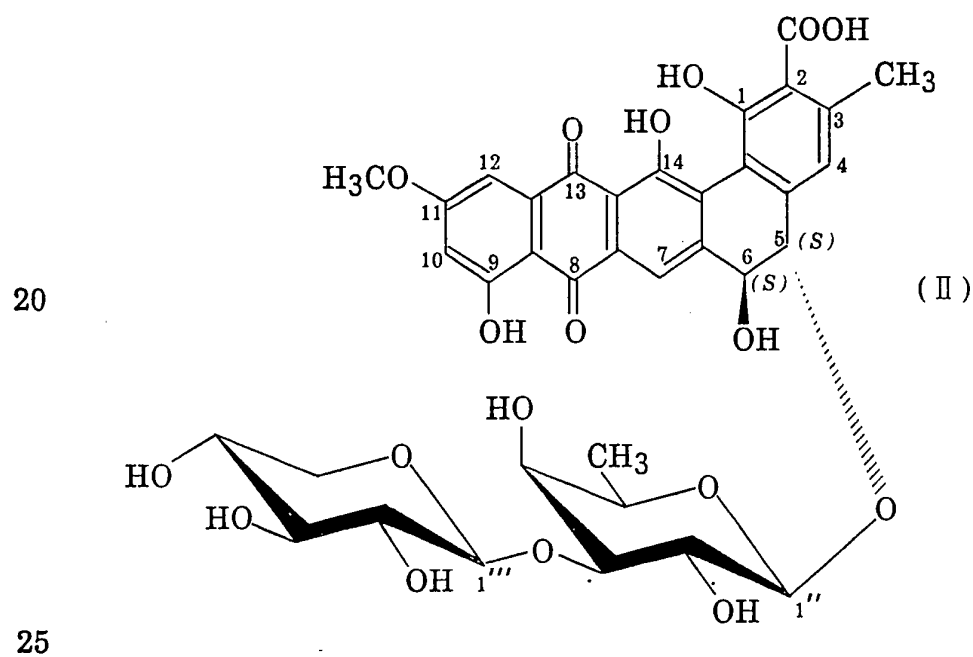
20

7. 次式(II)



で表わされるデスアラニンペナノマイシンA、およびその塩またはエステル。

8. 抗生物質ペナノマイシンAを化学的に変換することにより、次式(II)



で表わされるデスアラニンベナノマイシン A を生成することを特徴とする式(II)のデスアラニンベナノマイシン A の製造法。

5

10

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/JP93/00082

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07H15/24//A01N43/16

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07H15/24, A61K31/71, A01N43/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP, A, 1-121293 (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai),<br>May 12, 1989 (12. 05. 89),<br>& EP, A2, 315147 & JP, A, 1-168694<br>& US, A, 5055453 & US, A, 5109122 | 1-8                   |
| A         | H. Kawakami et al.,<br>Journal of Antibiotics, 45(9), p. 1518-25,<br>(1992)                                                                                          | 1-8                   |
| A         | JP, A, 3-294289 (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai),<br>December 25, 1991 (25. 12. 91), (Family: none)                                                        | 1                     |
| A         | JP, A, 2-56432 (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai),<br>February 26, 1990 (26. 02. 90),<br>& EP, A1, 356330                                                    | 1                     |
| A         | EP, A2, 277621 (Bristol Myers Co.),<br>August 10, 1988 (10. 08. 88),                                                                                                 | 1                     |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 9, 1993 (09. 04. 93)

Date of mailing of the international search report

May 11, 1993 (11. 05. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00082

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | & JP, A, 63-270696 & US, A, 4870165<br>& US, A, 4990497 & US, A, 5110960<br><br>EP, A1, 479175 (Bristol Meyers Co.),<br>April 8, 1992 (08. 04. 92),<br>& JP, A, 4-282396 | 1                     |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H15/24 // A01N43/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H15/24, A61K31/71, A01N43/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                       | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | JP, A, 1-121293 (財団法人 微生物化学研究会)<br>12. 5月, 1989 (12. 05. 89)<br>& EP, A2, 315147 & JP, A, 1-168694<br>& US, A, 5055453 & US, A, 5109122 | 1-8              |
| A               | H Kawakami, et. al.<br>Journal of Antibiotics, 45(9), p1518-25<br>(1992)                                                                | 1-8              |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 04. 93

国際調査報告の発送日

11.05.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横 尾 俊 一

4 C 7 8 2 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                           | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | JP, A, 3-294289 (財団法人 微生物化学研究会),<br>25. 12月. 1991 (25. 12. 91) (ファミリーなし)                                                                    | 1                |
| A               | JP, A, 2-56432 (財団法人 微生物化学研究会),<br>26. 2月. 1990 (26. 02. 90)<br>& EP, A1, 356330                                                            | 1                |
| A               | EP, A2, 277621 (Bristol Myers Co.)<br>10. 8月. 1988 (10. 08. 88)<br>& JP, A, 63-270696 & US, A, 4870165<br>& US, A, 4990497 & US, A, 5110960 | 1                |
| A               | EP, A1, 479175 (Bristol Meyers Co.)<br>8. 4月. 1992 (08. 04. 92)<br>& JP, A, 4-282396                                                        | 1                |