

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年10月1日(01.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2009/119710 A1

(51) 国際特許分類:

C07K 5/037 (2006.01) C07D 513/22 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) C12N 1/20 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01) C12P 21/02 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) C12R 1/01 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/056055

(22) 国際出願日: 2009年3月26日(26.03.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-079450 2008年3月26日(26.03.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.) [JP/JP];
〒1048002 東京都中央区京橋二丁目4番16号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 恵子 (SUZUKI, Emiko) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 刑部 泰宏 (GYOBU, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒2500852 神奈川県小田原市栢山788番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 奥田

多佳子 (OKUDA, Takako) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 田端 祐二 (TABATA, Yuji) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 大山 真 (OHYAMA, Makoto) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 森田 憲一, 外 (MORITA, Kenichi et al.); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目67番8号 板橋中央ビル5階 Tokyo (JP).

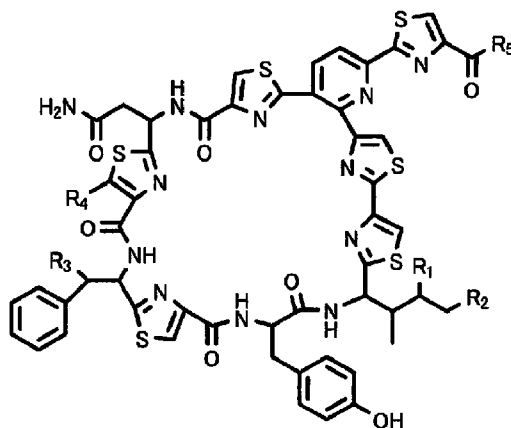
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ANTIBIOTIC SF2896 SUBSTANCE, PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 新規抗生物質 SF2876 物質、その製造法および医薬組成物



(1)

(57) Abstract: Disclosed are a novel antibacterial agent and a process for the production thereof. Disclosed are: a novel thiopeptide compound produced by an actinomycete belonging to the genus Nonomuraea, i.e., a compound represented by formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition comprising the compound or the pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient; and a process for producing the compound.

(57) 要約: 新規抗菌剤ならびにその製造法を提供することを課題とする。ノノムラエ属に属する放線菌より得られる、新規なチオペプチド化合物、すなわち下記式(1)またはその製薬学的に許容される塩、および該化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物、ならびにその製造法を提供する。

WO 2009/119710 A1



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 規則 13 の 2 に基づいて明細書とは別に提出された、寄託された生物材料に関する表示 (規則 13 の 2.4(d)(i) 及び 48.2(a)(viii))

明 細 書

新規抗生物質SF2876物質、その製造法および医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、新規抗生物質SF2876物質、該化合物を有効成分として含有する医薬組成物、及び、該化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、細菌感染症の予防および治療には各種ベータラクタム抗生物質、アミノ配糖体、マクロライド、グリコペプチド、キノロンなどが使われてきたが、最近これらの抗生物質に耐性を示す感染菌が増加しており、従来のタイプとは異なる抗生物質が渴望されている。

[0003] タンパク質合成阻害作用を有する抗菌剤としては、マクロライド系抗菌剤、アミノグリコシド系、リネゾリドなどが使用されている。チオペプチド系抗菌剤もタンパク合成を特異的に阻害することが知られており、GE2270類、アミチアマイシン(amithiamycin)類、GE37468A等が報告されている(非特許文献1、非特許文献2および非特許文献3)。

非特許文献1:J. Antibiotics, 1991, 44, p. 693-701

非特許文献2:J. Antibiotics, 1994, 47, p. 668-674

非特許文献3:J. Antibiotics, 1995, 48, p. 780-786

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、耐性菌による感染症の難治性を克服するために、既存の抗菌薬とは異なる化学構造を有し、種々の耐性菌に有効な新しい抗菌薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記のような特性を有する抗生物質を見出すべく鋭意探索研究を行った結果、放線菌の培養液中に新規化合物を見出し、該化合物がタンパク合成阻害に基づく抗菌活性を有し、従来のタイプの薬剤とは交差耐性がなく、かつ、従来知

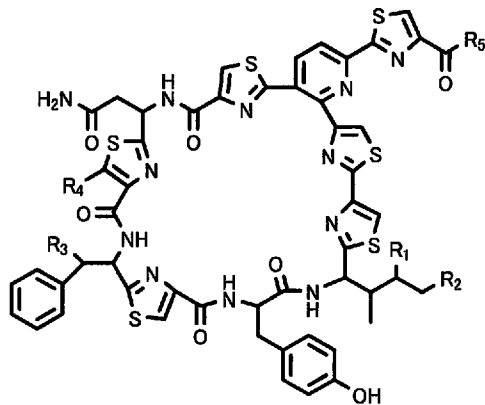
られていた化合物と比べて優れた抗菌活性を有することを見出すと共に、該化合物の製造方法を確立し、本発明を完成した。

[0006] すなわち、本発明は下記式(1)であらわされる新規抗生物質SF2876物質を提供するものである。また、本発明は本発明化合物を生産する菌、SF2876株を培養し、その培養液から目的化合物を採取することを特徴とする本発明化合物の製造法を提供するものである。さらに本発明は、本発明化合物を含有する医薬組成物を提供するものであり、詳しくは本発明化合物を含有する抗菌剤を提供するものである。

[0007] すなわち、本発明は、

1. 下記式(1)で表されるチオペプチド化合物またはその製薬学的に許容される塩に関するものである。

[化1]



(1)

(式中、 R_1 は-OH、-H、=Oを、

R_2 は-Cl、-OH、-H、 R_1 と一緒に形成、

R_3 は-OHまたは-Hを、

R_4 は-CH₃または-Hを、

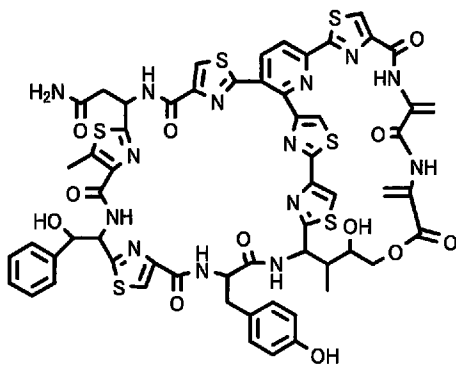
R_5 はジデヒドロアラニン、-NH₂、または R_2 と一緒に形成ジデヒドロアラニンエステル結合(-NH-C(=CH₂)CO-NHC(=CH₂)CO-O-)を形成する、を示す。)

好ましくは以下の化合物2~11である。

2. R_1 および R_2 と一緒に形成-O-を、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

3. R_1 が-OH、 R_2 が-Cl、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
4. R_1 が-OH、 R_2 が-OH、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
5. R_1 が-OH、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-H、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
6. R_1 が-H、 R_2 が-OH、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
7. R_1 が-OH、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
8. R_1 が=O、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
9. R_1 が-H、 R_2 が-H、 R_3 が-H、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 が-NH₂である1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
10. R_1 が-H、 R_2 が-H、 R_3 が-H、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
11. 下記式(2)であらわされる化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[化2]



(2)

本発明の別の態様としては、

12. 放線菌ノムラエ属に属し、1記載の化合物を生産する能力を有する微生物を

培養し、その培養物から1記載の化合物を単離することを特徴とする、1記載の化合物の製造法、

13. 1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を、有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物、

14. 製薬学上許容しうる担体とともに含んでなる13記載の医薬組成物、

15. 抗菌剤である13または14記載の医薬組成物、

16. 放線菌ノムラエ属に属する微生物が、Nonomuraea sp. SF2876株 (FERM BP-11094) 又はその変異株である12記載の製造法、

17. 1記載の化合物を生産する能力を有することを特徴とするNonomuraea sp. SF2876株 (FERM BP-11094) 又はその変異株、

である。

発明の効果

[0008] 本発明の新規抗生物質SF2876物質は、従来のタイプの薬剤とは交差耐性がなく、かつ、従来知られていた化合物と比べて優れた抗菌活性を有しており、細菌感染症の予防もしくは治療のための医薬品の有効成分として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明の式(1)であらわされる化合物において、 R_1 および R_2 が一緒になって-O-を形成し、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876A物質」、 R_1 が-OH、 R_2 が-Cl、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876B物質」、 R_1 が-OH、 R_2 が-OH、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876C物質」、 R_1 が-OH、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-H、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876D物質」、 R_1 が-H、 R_2 が-OH、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876E物質」、 R_1 が-OH、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876F物質」、 R_1 が=O、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876G物質」、 R_1 が-H、 R_2 が-H、 R_3 が-H、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 が-NH₂である化合物を「SF2876H物質」、 R_1 が-H、 R_2 が-H、 R_3 が-H、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである化合物を「SF2876I物質」、式(2)であらわされる化合

物を「SF2876J物質」と命名した(以下、本明細書の説明においてこの命名に従う)。

[0010] 本発明の式(1)であらわされるSF2876物質の好適な塩類は、慣用の製薬学的に許容される塩すなわち各種塩基との塩ならびに酸付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩のような無機塩基との塩、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等)のような有機塩基との塩、無機酸付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)、有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩(例えば、アルギニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)等が挙げられる。

[0011] SF2876物質は、ノムラエ属に属するSF2876物質生産菌を培養し、その培養液からSF2876物質を採取し、精製することによって製造することができる。SF2876物質生産菌として、例えば本発明者らが鹿児島県の土壌試料から分離した放線菌ノムラエ属に属するSF2876株が挙げられる。本菌株の菌学的性状、培養法並びにSF2876物質の精製法は以下のとおりである。

[0012] なお、本発明で用いられるSF2876物質生産菌は、本明細書に記載の特定の微生物に限定されるものではない。SF2876物質を生産する能力を有している菌であれば、SF2876物質生産菌としていずれを用いてもよい。使用できる微生物の例として、SF2876株、その継代培養物、人工変異株、自然変異株あるいは遺伝子組換え株などが挙げられる。

[0013] 本菌株の菌学的性状、培養法並びにSF2876物質の精製法は以下の通りである。

1. SF2876株の分類学的性質

SF2876株の形態的性質、培養的性質、生理学的性質、化学分類学的性質および

16S rRNA遺伝子の解析による分類学的解析は、「放線菌の分類と同定」(日本放線菌学

会編、日本学会事務センター刊、2001年)に記載された方法に従った。

[0014] (a) 形態的性質

SF2876株を酵母エキス・でんぷん寒天培地(酵母エキス0.2%、でんぷん1.0%、寒天18g、精製水1L、pH 7.0)およびチロシン寒天培地(ISP medium No.7:グリセリン15g、L-チロシン0.5g、L-アスパラギン1g、 K_2HPO_4 0.5g、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.5g、NaCl 0.5g、 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.01g、寒天18g、精製水1L、pH 7.2)で28°C、14日間培養し、光学顕微鏡並びに走査型電子顕微鏡で観察した。基生菌糸はよく発達し、不規則に分岐するが、分断はしない。気菌糸はスターチ・無機塩寒天培地(ISP-4)、グリセリン・アスパラギン寒天培地(ISP-5)で薄く着生し、その上に3~4個程度の孢子連鎖を着生する。孢子連鎖の形態は直線的あるいは螺旋状である。孢子は楕円形で0.4~0.6 x 0.7~1.0 μm 。表面は平滑又はやや粗面状で、孢子嚢や運動性孢子は観察されない。

[0015] (b) 培養的性質

28°Cで14日間培養後のSF2856株の生育、気菌糸の着生状態ならびに色、コロニーの裏面の色は以下の通りである。なお、可溶性色素は全ての培地で認められなかった。色の表示はColor Harmony Manual(Container Corporation of America, 1958)に従った。

(1) イースト・麦芽寒天培地(ISP-2): 生育は良好で、気菌糸の着生はほとんど認められない。裏面は淡黄色を呈する。

(2) オートミール寒天培地(ISP-3): 生育は良好で、気菌糸の着生はほとんど認められない。裏面は黄土色を呈する。

(3) スターチ・無機塩寒天培地(ISP-4): 生育は良好で、気菌糸の着生は僅かで淡黄色である。裏面は黄土色を呈する。

(4) グリセリン・アスパラギン寒天培地(ISP-5): 生育は良好で、気菌糸の着生は僅かで象牙色である。裏面は淡黄色を呈する。

(5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地(ISP-6): 生育は普通で、気菌糸の着生はほとんど認められない。裏面は黄土色を呈する。

(6) チロシン寒天培地(ISP-7): 生育は普通で、気菌糸の着生は僅かで淡桃色であ

る。裏面は黄土色を呈する。

(7)酵母エキス・でんぷん寒天培地:生育は普通で、気菌糸の着生はほとんど認められない。裏面は小麦色を呈する。

(8)グルコース・アスパラギン寒天培地:生育は弱く、気菌糸の着生はほとんど認められない。裏面は小麦色を呈する。

[0016] (c) 生理学的性質

(1)メラニン様色素の生成:ペプトン・イースト・鉄寒天培地(ISP-6)およびチロシン寒天培地(ISP-7)でメラニン様色素を生成しない。

(2)ゼラチンの液化:ゼラチンを液化しない。

(3)ミルクの凝固・ペプトン化:スキムミルクを凝固、ペプトン化しない。

(4)スターチの加水分解:スターチを弱く加水分解する。

(5)硝酸塩の還元:硝酸塩を還元しない。

(6)生育温度範囲:15°Cおよび42°Cで弱く生育し、28°C~37°Cで良好に生育する。生育至適温度は28°C近辺である。

(7)耐塩性:酵母エキス・でんぷん寒天培地を基礎培地とした場合、食塩濃度1.5%で弱く生育し、3%で生育しない。

(8)炭素源の利用:D-グルコース、D-キシロース、D-フルクトース、シュクロース、D-マンニトール、L-ラムノース、L-アラビノースおよびトレハロースを良く利用し、ラフィノースは弱く利用する。myo-イノシトールは利用しない。

[0017] (d) 化学分類学的性質

細胞壁には、メソ・ジアミノピメリン酸が確認され、また全菌体の加水分解物中には、マジュロースとリボースが検出されたことからルシェバリエの分類によるB型と分類された。リン脂質組成はPIV型で、主要なメナキノン₄は、MK-9(H)₄およびMK-9(H)₆が大半を占めた。菌体脂肪酸はiso-C16:0が23%と最も多く、次いで iso又はanteisoのC18:1および2OH-C16:0の分枝脂肪酸、2-ヒドロキシ酸が主体であった。

これらの形態的性質と化学分類学的性質から、SF2876株はノムラエ(Nonomuraea)属に所属することが強く示唆された。

[0018] (e) 16S rRNA遺伝子解析

SF2876株の16S rRNA遺伝子の部分塩基配列(569bp)を解読しデータベース検索を行った結果、*Nonomuraea spiralis* (DQ491195)および*Nonomuraea rubescens* (AY039255)との相同性が共に99%と最も高く、ノムラエ(*Nonomuraea*)属のクラスターに含まれた。

[0019] 以上のことから、SF2876株はノムラエ属に所属する菌株と考えられ、本菌株をノムラエ エスピー(*Nonomuraea* sp.)SF2876と呼称することとした。なお、本菌株は、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター(〒305-8566日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1中央第6)に、平成20年(2008年)1月29日付けで受託番号FERM P-21494として国内寄託され、平成21年(2009年)2月12日から国際寄託(国際受託番号FERM BP-11094)に移管されている。

[0020] 2. SF2876物質生産菌の培養

本発明の方法では、SF2876物質生産菌、例えばSF2876株を適当な炭素源および窒素源を含む栄養培地で培養する。使用される培地は天然培地又は合成培地のいずれでもよい。炭素源としては、グルコース、フラクトース、シュクロース、糖蜜、でんぷん又はでんぷん加水分解物などの炭水化物あるいはプロピオン酸などの有機酸類が用いられる。一方、窒素源としては、通常ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーンスチープリカー、オートミール、小麦胚芽、カゼイン加水分解物、大豆粕又は大豆粕加水分解物を使用するが、アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム又はリン酸アンモニウムなどの無機窒素化合物、あるいは尿素又はアミノ酸などの有機窒素化合物も有効である。なおこれらの炭素源及び窒素源はそれぞれ併用することができる。

[0021] 必要ある場合には、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウム又はその他の無機塩類を培地に添加してもよい。また、培地が発泡する場合には、液体パラフィン、動物油、植物油、鉱物油又はシリコンなどを添加することができる。

[0022] SF2876物質生産菌の培養は、振盪培養又は深部通気攪拌培養などにより好気的条件下で行う。培養温度は、SF2876物質生産菌が目的物質を生産する範囲内で適

宜変更し得るが、好ましくは25～37℃がよい。培養時間は通常1～14日間である。

[0023] 3. SF2876物質の採取と精製

微生物培養液からの本発明のSF2876物質の採取及び精製にあたっては、その性状を利用した通常分離手段、例えば溶媒抽出法、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、沈殿法などを適宜組み合わせることで単離および精製することが可能である。

[0024] 具体的には、前記抽出液の有機溶剤を留去して濃縮した後、この濃縮液を酢酸エチルまたはn-ブタノールにより抽出し、この抽出液を減圧下濃縮し、得られた濃縮物をメタノール/クロロホルム、アセトン/ヘキサン、酢酸エチル/ヘキサン、メタノール/水、またはアセトニトリル/水などの溶剤系で繰り返しシリカゲルクロマトグラフィー（例えばワコーゲルC-300、和光純薬社製）、またはODSクロマトグラフィー（例えばイナートシルODS-2、ジーエルサイエンス社製）等を行う方法などが挙げられる。また、必要に応じて、セファデックスLH-20（アマシャム・バイオサイエンス・AB社製）等のゲル濾過カラムクロマトグラフィーを用いてメタノール、水などで溶出する方法により、単離および精製することができる。

[0025] 本発明のSF2876物質またはその製薬学的に許容される塩は、試験例に示すように抗菌活性を有しており、SF2876物質を有効成分として含有する医薬組成物は、ヒトを含む動物に医薬、好ましくは抗菌薬として投与することが有用である。抗菌薬としてSF2876物質を使用する場合に対象となる菌は、SF2876物質が抗菌活性を示す菌であれば特に限定されるものではないが、特にグラム陽性菌に優れた抗菌活性を示す。

[0026] 本発明の医薬としては、上記SF2876物質ならびに製薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる1種あるいは2種以上の物質をそれ自体で用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質の1種または2種以上と薬学的に許容される単体の1種または2種以上とを含む医薬組成物を製造して投与することが望ましい。本発明の医薬は、経口的に、または直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、経粘膜、吸入、点鼻、耳鼻などの非経口的な投与経路で投与することができる。

[0027] 本発明の医薬の製造方法および投与方法については、従来公知の種々の方法が適用できる。上記医薬組成物の製造に用いる薬学的に許容される単体としては、無

機または有機の製薬学的に許容される単体を用いることができる。上記医薬組成物は、固体、半固体または液体の形で、経口投与剤あるいは外用剤、注射剤、座剤等の非経口投与剤として製剤化されることが好ましい。また、直腸内投与のための固形製剤には、本発明の有効成分と製薬学的に許容される単体を含み、通常の方法により製造された座剤が含まれる。

[0028] 経口投与のためには、固形製剤あるいは液体製剤を調整することができる。固形製剤としては、例えば錠剤、糖衣錠、丸剤、軟・硬カプセル剤、散剤、細粒剤、粉剤あるいは顆粒剤が挙げられる。このような固形製剤においては、例えば、上記SF2876ならびに製薬学的に許容されるその塩を、製薬学的に許容される担体、例えば、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、バレイショでんぷん、ショ糖、マンニトール、カルボキシメチルセルロース等と混合することができる。製剤化のための操作は定法によって行うことができるが、その際、上記単体以外の製剤化のための添加剤、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を製剤に配合してもよい。

[0029] また、上記のような固形製剤に、例えば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体、あるいはメタクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体のような腸溶性皮膜を施して腸溶性製剤とすることもできる。散剤、顆粒剤等の固形製剤は、腸溶性カプセルで包むこともできる。

[0030] 経口投与のための液体製剤は、例えば、乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、ペレット剤、シロップ剤あるいはエリキシル剤を含む。これらの製剤は、本発明の医薬の有効成分である上記SF2876ならびに製薬学的に許容されるその塩とともに、一般的に用いられる製薬学的に許容される単体、例えば、水あるいは流動パラフィンなどを含むが、これら以外の担体成分として、ココナッツ油、分画ココナッツ油、大豆油、とうもろこし油などの油性基剤を含有することもできる。製薬学的に許容される担体として、必要に応じて、通常用いられる補助剤、芳香剤、安定化剤、あるいは防腐剤などを含有してもよい。また、液体製剤は、ゼラチンのような体内で吸収される物質で作られたカプセルに封入してもよい。

[0031] 非経口投与の製剤としては、注射剤、点滴剤、輸液、軟膏、ローション、トニック、ス

プレー、懸濁剤、油剤、乳化剤、座剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤などが挙げられ、無菌の水性あるいは非水性液剤、懸濁液または乳化剤として投与される。

非水性の溶液剤、懸濁剤または乳化剤においては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油または大豆油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射しうる有機酸エステルを製薬学的に許容される担体として用いることができる。このような製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤のような補助剤を含むこともできる。これらの溶液剤、懸濁剤および乳化剤は、例えば、バクテリア保留フィルターを通す濾過、過熱、殺菌剤の配合あるいは紫外線照射などの処理を適宜行うことによって無菌化できる。また、有効成分を含有する無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶剤に溶解して使用することもできる。また、大豆油などの植物油とレシチンなどのリン脂質および有効成分の均一溶液に水を加え、例えば、加圧噴射ホモジナイザー。超音波ホモジナイザー等のホモジナイザーにより均質化を行った脂肪乳剤なども注射剤として使用できる。

[0032] 経皮投与の剤形としては、例えば、軟膏剤、クリーム剤などが挙げられる。これらは、通常の方法により製造される。上記の他、本発明の有効成分を製剤化するには、界面活性剤、賦形剤、着色料、美香料、保存剤、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張剤、その他常用される添加剤を適宜使用することができる。

[0033] 本発明の医薬の投与量は、疾病の種類、投与方法、患者の年齢や症状、処理時間などにより適宜選択することが可能であるが、ヒトに静脈投与する場合には成人一人当たり一日に上記有効成分の量として0.01~100mg/kg(体重)を投与することができ、筋肉投与の場合には同じく0.01~100mg/kg(体重)、経口投与の場合には同じく0.05~500mg/kg(体重)を投与することができる。もともと、投与量は上記の量に限定されることはなく適宜増減可能である。本発明の医薬は一日一回ないし数回、あるいは数日おきに投与することができる。

実施例

[0034] 以下に本発明の実施例および試験例を示すが、本発明はこれに限定されるものでなく、ここに示されなかつた変法あるいは修飾手段のすべてを包括する。

[0035] 実施例1

グルコース1.0%、可溶性でんぷん2.0%、酵母エキス0.3%、ポリペプトン0.5%、小麦胚芽0.6%、大豆粕0.2%および炭酸カルシウム0.2%を含み、6 N水酸化ナトリウムでpH 7.0に調整したシード培地を100 mL容エレンマイヤーフラスコ8本に20 mLずつ分注し、120°Cで20分間滅菌した。これに寒天平板培養のSF2876株 (FERM BP-110 94)を一白金耳ずつ植菌し、28°Cで3日間振盪培養してシード培養液とした。

一方、グルコース2.0%、スターチ1.0%、大豆粕1.5%、小麦胚芽0.8%、ポリペプトン0.1%、NaCl 0.1%、炭酸カルシウム0.2%、および微量金属類0.05%を含み、6 N水酸化ナトリウムでpH 7.2に調整した生産用培地を500 mL容エレンマイヤーフラスコ100本に80 mLずつ分注し、120°Cで20分間滅菌した。この生産培地に前記のシード培養液を2%ずつ植菌し、28°Cで5日間、攪拌200 rpmで培養した。

[0036] 得られた培養物(16.0 L)に等量のアセトンを加えて攪拌後、菌体を濾過した。得られたろ液から、減圧下、アセトンを留去して濃縮液(8.0 L)を得た。この濃縮液を塩酸でpH2に調整後、酢酸エチル(8.0 L)で活性成分を抽出し、減圧下溶媒を留去して油状物質(2.43 g)を得た。この油状物質をシリカゲルカラム(シリカゲル60(球状)(中性)、ナカライテスク社製、100 g)の上部に乗せ、ヘキサン、10%アセトノーヘキサン、50%アセトノーヘキサン、60%アセトノーヘキサン、80%アセトノーヘキサン、アセトン、10%メタノールークロロホルム、20%メタノールークロロホルム、30%メタノールークロロホルム、40%メタノールークロロホルム、60%メタノールークロロホルム、メタノールを各300 mLずつ溶媒として展開させた。これらの展開溶媒のうち、80%アセトノーヘキサン、アセトン、10%メタノールークロロホルム、20%メタノールークロロホルム、30%メタノールークロロホルムの画分をあわせたものを濃縮乾固し、油状物質978 mgを得た。

[0037] 得られた油状物質をセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー(アマシャム・バイオサイエンス・AB社製、450 mL)の上部に乗せ、メタノールーアセトン(10:1)で展開し、活性画分を濃縮乾固し油状物質486 mgを得た。得られた油状物質のうち25 mgをODS-HPLC(コスモシル5C18-AR-II、φ 20 mm x 250 mm、ナカライテスク社製)に供し、49%アセトニトリルー0.01%トリフルオロ酢酸水溶液を展開溶媒として流速10 mL/min、

検出波長210 nmの条件下、活性物質のピークを分取し、本発明化合物SF2876B 7.2 mgを単離した。なお、本実施例において、活性の確認は、黄色ブドウ球菌に対する増殖抑制により行った。以下に示す実施例2では、SF2876B物質の示す紫外線吸収スペクトルとの類似性を指標に、精製を行った。

[0038] 実施例2

グルコース1.0%、可溶性でんぷん2.0%、酵母エキス0.3%、ポリペプトン0.5%、小麦胚芽0.6%、大豆粕0.2%および炭酸カルシウム0.2%を含み、6 N水酸化ナトリウムでpH 7.0に調整したシード培地を100 mL容エレンマイヤーフラスコ3本に20 mLずつ分注し、120°Cで20分間滅菌した。これに寒天平板培養のSF2876株 (FERM BP-110 94)を一白金耳ずつ植菌し、28°Cで3日間振盪培養して1次シード培養液とした。次いでシード培地500 mLを分注した2 L容三角フラスコを120°Cで20分間滅菌し、前記1次シード10 mLを植菌し、28°Cで3日間振盪培養して2次シード培養液とした。さらにシード培地50 Lを調製し、殺菌した100 L容ジャーフェーマンターに前記2次シードを2%の割合で植菌し、28°Cで2日、通気攪拌培養してこれを3次シード培養液とした。

一方、グルコース2.0%、スターチ1.0%、大豆粕1.5%、小麦胚芽0.8%、ポリペプトン0.1%、NaCl 0.1%、炭酸カルシウム0.2%、および微量金属類0.05%を含み、6 N水酸化ナトリウムでpH 7.2に調整した生産用培地350L分を仕込み殺菌した600L容培養タンク2基に、前記の3次シード培養液7Lを各々植菌し、28°Cで4日間通気攪拌(100-330 rpm)培養した。

[0039] 培養液610 Lにろ過助剤4%を添加し、フィルタープレス機を用いてろ過した。残った菌体123 kgにメタノール610 Lを加え、4時間攪拌後、一晚静置し、BaSKetを用いてメタノール抽出液570 Lを得た。得られたメタノール抽出液に、途中イオン交換水40 Lを加えながらパン型濃縮機を用いて150 Lまで濃縮した。50%硫酸200 mLでpH3.0に調整し、酢酸エチル70 Lを加え攪拌後、一晚静置した。酢酸エチル層を分取し、硫酸ナトリウムを添加し酢酸エチル抽出液を脱水した後、硫酸ナトリウムを分離、廃棄した。残った酢酸エチル抽出液を50 L QVF濃縮機を用いて濃縮し、途中でシリカゲルC200(和光純薬社製、640 g)を添加し、減圧下、溶媒を留去した。得られ

たシリカゲル混合物を40°Cで17時間乾燥し、シリカゲルカラムC200(和光純薬社製、4.0 L)の上部に乗せた。ヘキサン、20%アセトン-ヘキサン、40%アセトン-ヘキサン、60%アセトン-ヘキサン、アセトンを各20 Lずつ溶媒として展開させ、アセトン画分を濃縮乾固し、乾固物45.0 gを得た。

[0040] 得られた乾固物にエタノール500 mLを添加し攪拌した後、沈殿物をろ取り、沈殿物25.4 gを得た。得られた沈殿物のうち1.0 gを100 mgずつ10回に分けてODS-HPLC(イナートシルODS-3、φ 50 mm x 500 mm、ジーエルサイエンス社製)に供し、30%アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸水溶液から100%アセトニトリルグラジエント系を展開溶媒として流速80 mL/min、検出波長210 nmの条件下、ピークを分取し以下に示す7個のフラクションに分けてそれぞれ濃縮乾固した(フラクション1:33.4 mg、フラクション2:69.9 mg:SF2876F、フラクション3:52.8 mg、フラクション4-メタノール可溶部:133.0 mg、フラクション4-メタノール不溶部:99.9 mg、フラクション5:80.0 mg、フラクション6:98.0 mg)。

[0041] フラクション4-メタノール不溶部:99.9 mgのうち50 mgをODS-HPLC(イナートシルODS-2、φ 20 mm x 250 mm、ジーエルサイエンス社製)に供し、65%アセトニトリル-0.01%トリフルオロ酢酸水溶液を展開溶媒として流速10 mL/min、検出波長210 nmの条件下、目的成分を濃縮乾固しSF2876A 5.9 mgを得た。

[0042] フラクション4-メタノール可溶部:133.0 mgをODS-HPLC(イナートシルODS-2、φ 20 mm x 250 mm、ジーエルサイエンス社製)に供し、35%アセトニトリル-0.01%トリフルオロ酢酸水溶液を展開溶媒として流速10 mL/min、検出波長210 nmの条件下、目的成分を濃縮乾固しSF2876C 20.6 mgを得た。

[0043] フラクション1:33.4 mg及びフラクション3:52.8 mgをODS-HPLC(イナートシルODS-2、φ 20 mm x 250 mm、ジーエルサイエンス社製)に供し、50%アセトニトリル-0.01%トリフルオロ酢酸水溶液を展開溶媒として流速10 mL/min、検出波長210 nmの条件下、目的成分を濃縮乾固しSF2876D 4.7 mg、SF2876E 4.5 mg、SF2876G 4.8 mgを得た。

[0044] フラクション5:80.0 mgをODS-HPLC(イナートシルODS-2、φ 20 mm x 250 mm、ジーエルサイエンス社製)に供し、65%アセトニトリル-0.01%トリフルオロ酢酸水溶液を展開

開溶媒として流速10 mL/min、検出波長210 nmの条件下、目的成分を濃縮乾固しSF 2876H 7.0 mgおよびSF2876I 14.2 mgを得た。

[0045] フラクシオン6:98.0 mgに酢酸エチル100

mL、イオン交換水100 mLを加え溶解し、6 N-塩酸を用いてpH2.0に調整し、攪拌、静置後、酢酸エチル層を濃縮乾固した。得られた酢酸エチル抽出物にメタノール3 mLを加え、メタノール可溶部と不溶部に分けた。得られたメタノール不溶部をSF2876J とした(14.3 mg)。

[0046] 1. SF2876A物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状:無色粉末

(2) 分子式: $C_{59}H_{50}N_{14}O_{12}S_6$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 $1339.2119 (M + H)^+$ 、計算値 1339.2135

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{26} = +96.5^\circ$ (c = 0.329, MeOH)

(5) 紫外線吸収スペクトル λ_{max} nm ($E_{cm}^{1\%}$)

[MeOH]: 207 (520), 222/s (450), 250/s (285), 304

(185), 345/s (65)

[0.1N

HCl-MeOH]: 208 (440), 224

(420), 250/s (300), 304 (180), 345/s (65)

[0.1N

NaOH-MeOH]: 214 (1030), 246/s

(360), 300 (200), 345/s (90)

(6) 赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr)

: 3389, 2940, 1661, 1534, 1516, 1500, 1456, 1427

(7) 1H -NMRスペクトル (400MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm): 1.13

(d, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.14 (dd, 1H), 2.51~2.61 (m,

2H), 2.67 (s, 3H), 3.20~3.33 (m, 2H), 4.64 (d, 1H),

4.82 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.84 (s,

1H), 5.87 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.18~7.20 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.44 (d, NH),

7.69 (d, NH), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (d, NH), 8.63 (s, 1H), 8.76 (d, NH), 9.38 (s, NH), 10.03 (s, NH)

(8) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm): 174.3

s, 171.8 s, 171.3 s, 168.6 s, 167.4 s, 165.1 s, 164.5 s, 164.1 s, 162.2 s,

161.2 s, 160.1 s, 160.0 s, 159.9 s, 158.7 s, 158.7 s, 155.6 s, 153.2 s, 150.3

s, 150.2 s, 149.7 s, 149.4 s, 147.0 s, 146.9 s, 141.6 s, 140.7 d, 139.6 s,

139.4 s, 134.4 s, 133.3 s, 129.8 d, 129.8 d, 128.2 d, 127.8 s, 127.2 d, 127.2

d, 127.0 s, 126.2 d, 126.2 d, 126.1 d, 125.0 d, 122.3 d, 118.3 d, 115.4 d,

115.0 d, 115.0 d, 111.3 t, 105.4 t, 71.6 d, 66.3 d, 57.3 d, 55.0 d, 51.5 d,

48.7 d, 42.5 t, 39 d, 37.9 t, 37.7 t, 15.5 q, 11.7 q

(9) 溶解性: メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0047] 2. SF2876B物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状: 無色粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{59}\text{H}_{51}\text{N}_{14}\text{O}_{12}\text{S}_6\text{Cl}$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 $1375.1899 (\text{M} + \text{H})^+$ 、計算値 1375.1902

(4) 紫外線吸収スペクトル λ_{max} nm

[$\text{CH}_3\text{CN}/0.005\%$

$\text{H}_3\text{PO}_4 = 4/1$ 混液]: 208, 222, 250/s, 304, 344/s

(5) ^1H -NMRスペクトル (500MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm): 0.79

(d, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.71 (m, 1H),

3.15 (br-dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.75~3.80 (m, 2H),

4.80 (ddd, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.38~5.44 (m, 3H), 5.88

(s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.80 (s, NH), 6.96 (d, 1H),

7.08 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.32 (s, NH), 7.53 (s, 1H), 7.77 (d, NH), 8.00 (s,

1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58 (d, NH), 8.66 (s, 1H), 8.91 (s, NH), 9.01 (d, NH), 9.56 (s, NH), 10.10(s, NH)

(6) ^{13}C -NMRスペクトル (125MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm):172.4

s, 171.6 s, 171.1 s, 168.0 s, 167.6 s, 167.0 s, 164.8 s, 164.4 s, 162.4 s, 161.5 s, 160.1 s, 159.8 s, 159.4 s, 158.9 s, 155.9 s, 152.9 s, 150.7 s, 150.3 s, 150.0 s, 149.6 s, 147.5 s, 147.3 s, 141.5 s, 141.0 d, 140.3 s, 140.3 s, 134.6 s, 133.6 s, 130.0 d, 130.0 d, 128.7 d, 128.5 s, 127.7 d, 127.7 d, 127.4 d, 127.1 s, 126.9 d, 126.3 d, 126.3 d, 125.2 d, 123.1 d, 118.6 d, 116.1 d, 115.1 d, 115.1 d, 112.3 t, 105.7 t, 72.1 d, 70.4 d, 57.3 d, 53.3 d, 53.1 d, 49.1 t, 49.0 d, 40 d, 38.4 t, 38.0 t, 12.0 q, 11.7 q

(7)溶解性:メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0048] 3. SF2876C物質の物理化学的性状

(1)色及び性状:無色粉末

(2)分子式: $\text{C}_{59}\text{H}_{52}\text{N}_{14}\text{O}_{13}\text{S}_6$

(3)マスペクトル (HR-FAB-MS):実測値 $1357.2233 (\text{M} + \text{H})^+$ 、計算値 1339.2241

(4)比旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +67.7^\circ$ (c = 0.388, MeOH)

(5)紫外線吸収スペクトル λ_{max} nm ($E_{\text{cm}}^{\%}$)

[MeOH]: 207 (490), 222/s (455), 253/s (280), 305

(180), 344/s (80)

[0.1N

HCl-MeOH]:208 (420), 223

(430), 253/s (320), 305 (180), 344/s (80)

[0.1N

NaOH-MeOH]:214 (1040), 245/s

(370), 300 (200), 342/s (110)

(6)赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr)

:3432, 2962, 1734, 1661, 1539, 1516, 1496, 1379, 1311, 1233, 1204

(7) ^1H -NMRスペクトル (400MHz,
 DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05
 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62~2.69 (m, 2H), 2.90 (dd,
 1H), 3.10 (d, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.40~3.51 (m, 4H),
 4.14 (dd, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.08 (br-d, 1H), 5.38~5.
 43 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.09 (s,
 1H), 6.43 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.18~7.30 (m, 4H),
 7.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (d,
 1H), 8.61 (s, 1H), 8.97 (d, NH), 9.40 (s, NH), 10.00 (s, NH)

(8) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,
 DMSO-d₆) δ (ppm): 171.0
 s, 171.0 s, 170.6 s, 167.3 s, 166.5 s, 164.6 s, 164.5 s, 164.0 s, 162.2 s, 161.0
 s, 160.7 s, 160.7 s, 160.1 s, 158.6 s, 156.0 s, 152.3 s, 151.0 s, 150.2 s,
 149.8 s, 149.4 s, 148.6 s, 147.4 s, 141.2 s, 140.8 s, 140.7 s, 140.2 d, 134.3
 s, 133.3 s, 129.9 d, 129.4 d, 129.4 d, 129.4 s, 128.3 d, 127.6 d, 127.6 d,
 126.9 d, 126.2 s, 126.1 d, 126.1 d, 124.7 d, 122.7 d, 118.8 d, 118.3 d, 114.9
 d, 114.9 d, 111.5 t, 105.4 t, 73.7 d, 73.3 d, 58.7 t, 56.1 d, 53.9 d, 53.7 d,
 48.3 d, 38.0 t, 36.5 d, 35.4 t, 11.8 q, 9.8 q

(9) 溶解性: メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0049] 4. SF2876D物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状: 無色粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{58}\text{H}_{50}\text{N}_{14}\text{O}_{13}\text{S}_6$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 $1327.2133 (\text{M} + \text{H})^+$ 、計算値 1327.2136

(4) 比旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +73.9^\circ$ (c = 0.164, MeOH)

(5) 赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr)

: 3410, 2922, 2853, 1661, 1534, 1516, 1493, 1421, 1307, 1231, 1173

(6) ^1H -NMRスペクトル (400MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm):

0.74 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.99 (dd, 1H), 2.06 (dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H), 4.83 (ddd, 1H), 5.18 (dd, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.18~7.20 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.64 (d, NH), 8.07 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (d, NH), 8.63 (s, 1H), 8.86 (d, NH x 2), 9.38 (s, NH), 10.02 (s, NH)

(7) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm): 172.9

s, 172.9 s, 171.1 s, 170.8 s, 167.4 s, 166.2 s, 164.5 s, 164.3 s, 162.2 s, 160.5 s, 160.0 s, 159.9 s, 159.1 s, 158.7 s, 155.7 s, 152.9 s, 150.4 s, 150.2 s, 149.8 s, 149.4 s, 148.3 s, 147.2 s, 146.9 s, 140.7 d, 139.8 s, 134.4 s, 133.3 s, 129.7 d, 129.7 d, 128.2 d, 128.1 s, 127.3 d, 127.3 d, 127.1 d, 126.7 s, 126.5 d, 126.1 d, 126.1 d, 124.8 d, 123.5 d, 122.6 d, 118.3 d, 115.7 d, 115.0 d, 115.0 d, 111.4 t, 105.4 t, 71.8 d, 66.3 d, 57.3 d, 54.2 d, 52.8 d, 48.8 d, 43.3 d, 38.3 t, 37.6 t, 19.3 q, 11.1 q

(8) 溶解性: メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0050] 5. SF2876E物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状: 無色粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{59}\text{H}_{52}\text{N}_{14}\text{O}_{12}\text{S}_6$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 $1341.2294 (\text{M} + \text{H})^+$ 、計算値 1341.2292

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{26} = +87.3^\circ$ (c = 0.416, MeOH)

(5) 紫外線吸収スペクトル λ_{max} nm ($E_{\text{cm}}^{1\%}$)

[MeOH]: 207 (480), 222 (440), 252/s (280), 306

(200), 348/s (64)

[0.1N

HCl-MeOH]: 210 (400), 224

(440), 250/s (290), 306 (200), 348/s (64)

[0.1N

NaOH-MeOH]:214 (1040), 246/s

(360), 303 (204), 345/s (90)

(6) 赤外線吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr)

:3389, 2926, 1659, 1533, 1516, 1500, 1420, 1235, 1173, 1059, 1024

(7) ^1H -NMRスペクトル (400MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm):0.90(d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.90 (dd, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.63

(dd, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.45~3.60 (m, 2H), 4.89 (ddd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 5.18 (m 1H), 5.36 (d,

1H), 5.45 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.43 (s, 1H),

6.62 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.01~7.04 (m, 2H), 7.18~7.19 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7

.59 (d, NH), 8.08 (s, 1H), 8.10 (s,

1H), 8.35 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.58 (d, NH), 8.63 (s, 1H), 8.80

(m, NH x 2), 9.38 (s, NH), 10.03 (s, NH)

(8) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm):173.4

s, 171.3 s, 171.3 s, 168.0 s, 167.4 s, 166.1 s, 164.5 s, 164.1 s, 162.2 s,

161.2 s, 160.4 s, 159.9 s, 159.1 s, 158.7 s, 155.7 s, 153.0 s, 150.5 s, 150.2

s, 149.8 s, 149.4 s, 147.2 s, 147.0 s, 141.5 s, 140.6 d, 139.8 s, 139.7 s,

134.4 s, 133.3 s, 129.7 d, 129.7 d, 128.2 d, 128.1 s, 127.3 d, 127.3 d, 127.0

d, 126.8 s, 126.3 d, 126.1 d, 126.1 d, 124.8 d, 122.5 d, 118.4 d, 115.5 d,

115.0 d, 115.0 d, 111.4 t, 105.4 t, 71.8 d, 58.2 t, 57.4 d, 57.1 d, 52.7 d,

48.7 d, 38.1 t, 37.9 t, 35.1 t, 33.8 d, 15.7 q, 11.7 q

(9) 溶解性:メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0051] 6. SF2876F物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状:無色粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{59}\text{H}_{52}\text{N}_{14}\text{O}_{12}\text{S}_6$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 1341.2290 (M + H)⁺、計算値 1341.2292

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{26} = +116.9^\circ$ (c = 0.851, MeOH)

(5) 紫外線吸収スペクトル λ_{\max} nm (E_{1%}^{1cm})

[MeOH]: 206 (460), 222 (444), 250/s (260), 304

(180), 348/s (60)

[0.1N

HCl-MeOH]: 210 (370), 222 (410),

250/s (270), 304 (180), 348/s (60)

[0.1N

NaOH-MeOH]: 214 (1030), 245/s

(340), 300 (190), 342/s (80)

(6) 赤外線吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr)

: 3410, 2983, 2940, 1660, 1534, 1516, 1497, 1424, 1312, 1231,

1175, 1024

(7) ¹H-NMRスペクトル (400MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm): 0.74(d, 3H), 1.07(d, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.68 (m,

1H), 2.74(m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.80 (ddd, 1H), 5.19 (dd 1H),

5.24(dd, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.10 (s,

1H), 6.43 (s, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.06~7.08

(m, 2H), 7.19~7.20 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (d, NH),

8.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.56 (d,

NH), 8.62 (s, 1H), 8.82 (m, NH x 2), 9.38 (s, NH), 10.02 (s, NH)

(8) ¹³C-NMRスペクトル (100MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm): 172.8

s, 171.2 s, 170.7 s, 167.8 s, 167.5 s, 166.7 s, 164.5 s, 164.2 s, 162.2 s,

161.3 s, 160.6 s, 160.0 s, 159.2 s, 158.7 s, 155.7 s, 152.9 s, 150.5 s, 150.2

s, 149.8 s, 149.5 s, 147.4 s, 146.9 s, 141.4 s, 140.7 d, 140.0 s, 139.9 s,

134.4 s, 133.3 s, 129.7 d, 129.7 d, 128.2 d, 128.2 s, 127.3 d, 127.3 d, 127.1 d, 126.8 s, 126.4 d, 126.1 d, 126.1 d, 124.7 d, 122.6 d, 118.4 d, 115.7 d, 115.0 d, 115.0 d, 111.4 t, 105.4 t, 72.0 d, 66.3 d, 57.1 d, 54.2 d, 53.0 d, 48.6 d, 43.3 d, 38.2 t, 37.6 t, 194 q, 11.7 q, 11.0 q

(9)溶解性:メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0052] 7. SF2876G物質の物理化学的性状

(1)色及び性状:無色粉末

(2)分子式: $C_{59}H_{50}N_{14}O_{12}S_6$

(3)マスペクトル (HR-FAB-MS):実測値 1339.2122 (M + H)⁺、計算値 1341.2136

(4)比旋光度: $[\alpha]_D^{26} = +62.0^\circ$ (c = 0.205, MeOH)

(5)紫外線吸収スペクトル λ_{\max} nm (E_{cm}[%])

[MeOH]: 207 (320), 221 (304), 252/s (176), 305

(120), 346/s (44)

[0.1N

HCl-MeOH]:208 (240), 223

(276), 250/s (180), 305 (120), 346/s (44)

[0.1N

NaOH-MeOH]:213 (940), 246/s

(230), 300 (130), 343/s (60)

(6)赤外線吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr)

:3389, 2930, 1659, 1533, 1516, 1499, 1420, 1312, 1233, 1175, 1024

(7)¹H-NMRスペクトル (400MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm):1.00(d, 3H), 1.94 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.12

(m, 2H), 4.79 (ddd, 1H), 5.19~5.22 (m, 1H), 5.30 (dd

1H), 5.37 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.10 (s, 1H),

6.43 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.03~7.06 (m,

2H), 7.17~7.19 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, NH),

8.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (d, NH), 8.63 (s, 1H), 8.81 (m, NH), 8.84(d, NH), 9.38 (s, NH), 10.02 (s, NH)

(8) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm):208.0

s, 172.2 s, 171.2 s, 170.9 s, 167.9 s, 167.4 s, 166.3 s, 164.4 s, 164.1 s, 162.2 s, 161.2 s, 160.3 s, 159.9 s, 159.1 s, 158.7 s, 155.7 s, 153.0 s, 150.4 s, 150.2 s, 149.8 s, 149.4 s, 147.2 s, 147.0 s, 141.5 s, 140.6 d, 139.9 s, 139.8 s, 134.4 s, 133.3 s, 129.6 d, 129.6 d, 128.2 d, 128.2 s, 127.3 d, 127.3 d, 127.0 d, 126.6 s, 126.3 d, 126.1 d, 126.1 d, 124.8 d, 122.6 d, 118.4 d, 116.2 d, 115.0 d, 115.0 d, 111.4 t, 105.4 t, 71.8 d, 57.1 d, 53.8 d, 52.7 d, 49.4 d, 48.5 d, 38.1 t, 37.5 t, 28.3 d, 13.2 q, 11.7 q

(9)溶解性:メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0053] 8. SF2876H物質の物理化学的性状

(1)色及び性状:無色粉末

(2)分子式: $\text{C}_{53}\text{H}_{47}\text{N}_{13}\text{O}_7\text{S}_6$

(3)マスペクトル (HR-FAB-MS):実測値 1170.2137 (M + H)⁺、計算値 1170.2124

(4)比旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +116.5^{\circ}$ (c = 0.381, MeOH)

(5)紫外線吸収スペクトル λ_{max} nm ($E_{\text{cm}}^{\%}$)

[MeOH]: 207 (380), 220 (380), 250/s (180), 308

(150), 346/s (50)

[0.1N

HCl-MeOH]:208 (296), 212

(340), 250/s (180), 308 (150), 346/s (50)

[0.1N

NaOH-MeOH]:214 (980), 246/s

(256), 305 (156), 346/s (50)

(6)赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr)

:3389, 2983, 2963, 2924, 1661, 1538, 1516, 1497, 1420, 1362, 1311,

1235, 1173, 1075, 1024

(7) ^1H -NMRスペクトル (400MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88(d, 3H), 0.93 (t, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.05

(dd, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.75~2.81 (m, 2H), 3.2 (m, 1H),

3.35~3.40 (m, 2H), 4.89~4.98

(m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.53 (dd, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.04~7.10 (m, 4H), 7.16~7.25

(m, 3H), 7.49 (s,

1H), 7.80 (d, NH), 8.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.43~8.44

(m, 3H), 8.49 (s, 1H), 8.74~8.80 (m, NH x 3)

(8) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm):

173.6 s, 171.3 s, 171.2 s, 169.3 s, 167.7 s, 166.7 s, 164.2 s, 161.9 s, 161.0

s, 160.4 s, 159.9 s, 159.1 s, 155.7 s, 153.2 s, 151.7 s, 150.3 s, 150.2 s,

149.3 s, 147.7 s, 147.0 s, 141.6 s, 140.3 d, 139.6 s, 135.2 s, 129.7 d, 129.7

d, 129.1 d, 129.1 d, 128.0 d, 128.0 d, 127.9 s, 126.8 s, 126.7 d, 126.4 d,

126.2 d, 124.3 d, 122.3 d, 118.5 d, 115.6 d, 114.9 d, 114.9 d, 56.9 d, 52.7 d,

52.2 d, 48.6 d, 41.2 t, 38.2 t, 37.9 d, 37.5 t, 25.0 t, 15.2 q, 11.6 q, 10.6 q

(9) 溶解性: メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0054] 9. SF2876I物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状: 無色粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{59}\text{H}_{52}\text{N}_{14}\text{O}_{10}\text{S}_6$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 $1309.2386 (\text{M} + \text{H})^+$ 、計算値 1309.2393

(4) 比旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +103.3^\circ$ (c = 0.549, MeOH)

(5) 紫外線吸収スペクトル λ_{max} nm ($E_{\text{cm}}^{\%}$)

[MeOH]: 207 (480), 220 (470), 250/s (280), 305

(190), 350/s (60)

[0.1N

HCl-MeOH]:209 (400), 222

(436), 250/s (280), 305 (190), 350/s (60)

[0.1N

NaOH-MeOH]:214 (1040), 244/s

(356), 303 (200), 345/s (80)

(6) 赤外線吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr)

:3389, 2965, 2932, 1665, 1534, 1516, 1496, 1422, 1379, 1314, 1231,

1173, 1076, 1024

(7) ^1H -NMRスペクトル (400MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm):0.88(d, 3H), 0.93 (t, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.05 (m,

1H), 2.64 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.79(m, 1H), 3.18~3.26

(m, 2H), 3.37 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.97(m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.53 (dd,

1H), 5.84(s, 1H), 5.88(s, 1H), 6.10(s, 1H), 6.44(s, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.07~7.09 (m, 4H), 7.16~7.25 (m, 3H), 7.49 (s,

1H), 7.80 (d, NH), 8.08 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.48 (d, 1H),

8.50(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.75 (d, NH), 8.77(d, NH), 8.79(d, NH), 9.38(s, NH),

10.02(s, NH)

(8) ^{13}C -NMRスペクトル (100MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm):

173.8 s, 171.5 s, 171.4 s, 169.5 s, 167.9 s, 167.6 s, 164.7 s, 164.4 s, 162.4

s, 161.2 s, 160.6 s, 160.1 s, 159.3 s, 158.9 s, 156.0 s, 153.3 s, 150.6 s,

150.4 s, 150.0 s, 149.6 s, 147.9 s, 147.2 s, 141.8 s, 140.8 d, 139.8 s, 136.4

s, 134.6 s, 133.5 s, 129.9 d, 129.9 d, 129.3 d, 129.3 d, 128.5 d, 128.3 s,

128.2 d, 128.2 d, 127.0 s, 126.6 d, 126.5 d, 124.5 d, 122.7 d, 118.6 d, 115.9

d, 115.2 d, 115.2 d, 111.6 t, 105.6 t, 57.2 d, 52.9 d, 52.4 d, 48.8 d, 41.4 t,

38.4 t, 38.1 d, 37.7 t, 25.2 t, 15.4 q, 11.8 q, 10.8 q

(9) 溶解性:メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶

[0055] 10. SF2876J物質の物理化学的性状

(1) 色及び性状: 無色粉末

(2) 分子式: $C_{59}H_{50}N_{14}O_{10}S_6$

(3) マススペクトル (HR-FAB-MS): 実測値 1339.2118 (M + H)⁺、計算値 1339.2135

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{26} = +45.1^\circ$ (c = 0.101, MeOH)

(5) 紫外線吸収スペクトル λ_{\max} nm (E_{1%}^{1cm})

[MeOH]: 206 (380), 221 (360), 252/s (220), 306

(140), 354/s (36)

[0.1N

HCl-MeOH]: 210 (310), 222

(340), 252/s (220), 306 (140), 354/s (36)

[0.1N

NaOH-MeOH]: 214 (990), 245/s

(380), 302 (160), 345/s (60)

(6) 赤外線吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr)

: 3482, 1719, 1655, 1534, 1516, 1500, 1418, 1367, 1312, 1233, 1026

(7) ¹H-NMRスペクトル (400MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm): 0.68

(d, 3H), 1.29 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.76

(m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.87 (dd,

1H), 5.00 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.31~5.34 (m, 2H), 5.54

(dd, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.80 (s, 1H),

6.94 (d, 4H), 7.13~7.24 (m, 4H), 7.46 (d, NH), 7.89 (s,

1H), 8.16 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (d, NH),

9.06 (d, NH), 9.36 (d, NH), 9.78 (d, NH), 10.10 (s, NH)

(8) ¹³C-NMRスペクトル (100MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm):

172.8 s, 171.7 s, 171.5 s, 168.6 s, 168.3 s, 164.7 s, 163.9 s, 162.6 s, 162.0

s, 160.9 s, 159.9 s, 159.8 s, 158.9 s, 158.6 s, 155.7 s, 153.5 s, 149.9 s,
148.6 s, 148.5 s, 148.4 s, 147.1 s, 146.9 s, 142.3 d, 141.7 s, 139.7 s, 139.4
s, 133.5 s, 131.9 s, 129.7 d, 129.7 d, 128.3 d, 127.9 d, 127.1 d, 127.1 s,
126.6 s, 126.2 s, 126.2 d, 126.2 d, 125.0 d, 124.9 d, 123.5 d, 118.7 d, 117.8
t, 115.0 d, 115.0 d, 114.0 d, 103.6 t, 71.4 d, 67.5 d, 65.0 t, 57.1 d, 54.8 d,
52.2 d, 48.4 d, 41.7 d, 38.9 t, 37.7 t, 11.8 q, 9.7 q

(9)溶解性:メタノール・アセトン混液、DMSOに可溶。

[0056] 試験例

SF2876物質の抗菌活性を、寒天平板希釈法による最小発育阻止濃度(MIC)として測定した。増殖用培地で一夜培養した試験菌を 5×10^4 CFU/wellになるようSF2876物質を含むカチオンーアジャステッド
ミュラーーヒントニアガー培地(ディフコ社製、表中CAMHBと表示)もしくは2.5%ウマ溶血液添加ミュラーーヒントニアガー培地(表中+LHBと表示)に接種し、37°Cで18~20時間培養した。結果を表1に示す。

[0057] [表1]

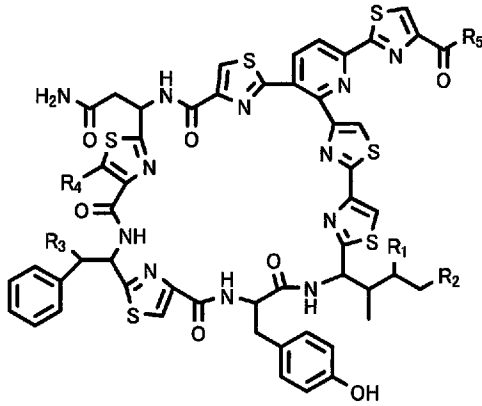
	medium	MIC (µg/mL)										
		SF2876A	SF2876B	SF2876C	SF2876D	SF2876E	SF2876F	SF2876G	SF2876H	SF2876I	SF2876J	
<i>S. aureus</i>	CAMHB	0.12	0.06	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	8	2	>128	
<i>S. aureus</i> (MRSA)	CAMHB	0.06	0.06	0.25	0.12	0.06	0.06	0.06	4	0.5	>128	
<i>S. aureus</i> (VISA)	CAMHB	0.06	0.06	0.25	0.12	0.06	0.06	0.06	0.25	0.5	>128	
<i>E. faecalis</i>	CAMHB	0.016	≤0.12	0.03	0.016	0.008	0.008	0.008	0.5	0.25	>128	
<i>E. faecium</i>	CAMHB	0.016	≤0.12	0.06	0.03	0.016	0.008	0.016	0.25	0.06	>128	
<i>E. faecium</i> (VRE)	CAMHB	0.016	0.016	0.03	0.03	0.016	0.016	0.016	0.12	0.06	>128	
<i>S. pneumoniae</i>	+LHB	8		32	16	2	2	4	>128	>128	>128	
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	+LHB	4		16	8	2	2	2	>128	>128	>128	

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

請求の範囲

[1] 下記式(1)で表されるチオペプチド化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[化1]



(1)

(式中、R₁は-OH、-H、=Oを、

R₂は-Cl、-OH、-H、R₁と一緒に-O-を形成、

R₃は-OHまたは-Hを、

R₄は-CH₃または-Hを、

R₅はジデヒドロアラニン、-NH₂、またはR₂と一緒にジデヒドロアラニンエステル結合(-NH-C(=CH₂)CO-NHC(=CH₂)CO-O-)を形成する、を示す。)

[2] R₁およびR₂が一緒に-O-を、R₃が-OH、R₄が-CH₃、且つR₅がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[3] R₁が-OH、R₂が-Cl、R₃が-OH、R₄が-CH₃、且つR₅がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[4] R₁が-OH、R₂が-OH、R₃が-OH、R₄が-CH₃、且つR₅がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[5] R₁が-OH、R₂が-H、R₃が-OH、R₄が-H、且つR₅がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

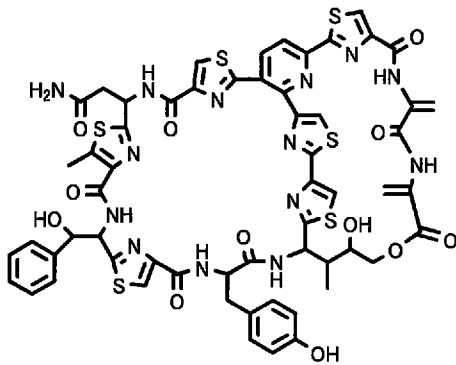
[6] R₁が-H、R₂が-OH、R₃が-OH、R₄が-CH₃、且つR₅がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[7] R₁が-OH、R₂が-H、R₃が-OH、R₄が-CH₃、且つR₅がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

- [8] R_1 が=O、 R_2 が-H、 R_3 が-OH、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
- [9] R_1 が-H、 R_2 が-H、 R_3 が-H、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 が-NH₂である請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
- [10] R_1 が-H、 R_2 が-H、 R_3 が-H、 R_4 が-CH₃、且つ R_5 がジデヒドロアラニンである請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。
- [11] 下記式(2)であらわされる化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[化2]



(2)

- [12] 放線菌ノムラエ属に属し、請求項1記載の化合物を生産する能力を有する微生物を培養し、その培養物から請求項1記載の化合物を単離することを特徴とする、請求項1記載の化合物の製造法。
- [13] 請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を、有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。
- [14] 製薬学上許容しうる担体とともに含んでなる請求項13記載の医薬組成物。
- [15] 抗菌剤である請求項13または14記載の医薬組成物。
- [16] 放線菌ノムラエ属に属する微生物が、*Nonomuraea* sp. SF2876株 (FERM BP-11094) 又はその変異株である請求項12記載の製造法。
- [17] 請求項1記載の化合物を生産する能力を有することを特徴とする *Nonomuraea* sp. SF2876株 (FERM BP-11094) 又はその変異株。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/056055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K5/037(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i, A61K35/74(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D513/22(2006.01)i, C12N1/20(2006.01)i, C12P21/02(2006.01)i, C12R1/01(2006.01)n

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)

C07K5/037, A61K31/435, A61K35/74, A61K38/00, A61P31/04, C07D513/22, C12N1/20, C12P21/02, C12R1/01

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)

CA/REGISTRY (STN), BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SELVA E., et al., Antibiotic GE2270 a: a novel inhibitor of bacterial protein synthesis. I. Isolation and characterization, J. Antibiot., 1991, vol.44, no.7, p.693-701	1-17
Y	JP 10-059997 A (Microbial Chemistry Research Foundation), 03 March, 1998 (03.03.98), (Family: none)	1-17
Y	NICOLAOU K., et al., Total synthesis of thiopeptide antibiotics GE2270A, GE2270T, and GE2270C1, Chem. Asian. J., Feb-2008, vol.3, no.2, p.413-429	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 June, 2009 (02.06.09)

Date of mailing of the international search report
09 June, 2009 (09.06.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/056055

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/082562 A2 (NOVARTIS AG.), 10 July, 2008 (10.07.08), (Family: none)	1-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07K5/037(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i, A61K35/74(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D513/22(2006.01)i, C12N1/20(2006.01)i, C12P21/02(2006.01)i, C12R1/01(2006.01)n

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. C07K5/037, A61K31/435, A61K35/74, A61K38/00, A61P31/04, C07D513/22, C12N1/20, C12P21/02, C12R1/01

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

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

CA/REGISTRY (STN)、BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	SELVA E., et al., Antibiotic GE2270 a: a novel inhibitor of bacterial protein synthesis. I. Isolation and characterization, J. Antibiot., 1991, vol.44, no.7, p.693-701	1 - 17
Y	JP 10-059997 A (財団法人微生物化学研究会) 1998.03.03 (ファミリーなし)	1 - 17

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、一般的な技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

02.06.2009

国際調査報告の発送日

09.06.2009

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
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)

池上 文緒

4B

3765

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	NICOLAOU K., et al., Total synthesis of thiopeptide antibiotics GE2270A, GE2270T, and GE2270C1, Chem. Asian. J., Feb-2008, vol.3, no.2, p.413-429	1 - 17
P X	WO 2008/082562 A2 (NOVARTIS AG) 2008.07.10 (ファミリーなし)	1 - 17