

博士論文

耐性肺炎球菌に有効な新規リンコマイシン誘導体の探索研究

本論文は静岡県立大学大学院薬学研究院博士論文である。

2018年3月

久村 興

Synthesis of novel lincomycin derivatives with antibacterial activity
against macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*

March 2018

Ko Kumura

略語一覽

Ac : Acetyl

Ar : Aryl

AZM : Azithromycin

Boc : *t*-Butoxycarbonyl

Bu : Butyl

CAM : Clarithromycin

CLDM : Clindamycin

DCC : *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimide

DCM : Dichloromethane

de : Diastereomeric excess

DEAD : Diethyl azodicarboxylate

DMAP : *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridine

DMF : *N,N*-Dimethylformamide

EDC : 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

EM : Erythromycin

ESI : Electrospray ionization

Et : Ethyl

FAB : Fast atom bombardment

HMDS : 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazane

HOBt : 1-Hydroxybenzotriazole

HRMS : High resolution mass spectrometry

IR : Infrared spectroscopy

LCM : Lincomycin

Me : Methyl

MIC : Minimum inhibitory concentration

MS : Mass spectrometry

Ms : Methanesulfonyl

MTL : Methyl α -thiolincosaminide

mp : Melting point

NMR : Nuclear magnetic resonance

Pd : Palladium

Ph : Phenyl

Pr : Propyl

RNA : Ribonucleic acid

rt : Room temperature

TEA : Triethylamine

TFA : Trifluoroacetic acid

TEL : Telithromycin

TLC : Thin layer chromatography

THF : Tetrahydrofuran

TMS : Trimethylsilyl

目次

序論	1
本論	6
第一章 (7 <i>S</i>)-7-(アゼチジン-3-イルチオ)-7-デオキシリンコマイシン誘導体の合成と抗菌 活性	6
第一節 7位に硫黄原子を導入した新規誘導体のデザイン	6
第二節 (7 <i>S</i>)-7-(アゼチジン-3-イルチオ)-7-デオキシリンコマイシン誘導体の合成と抗 菌活性	8
第二章 (7 <i>S</i>)-7-デオキシ-7-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)リンコマイシ ン誘導体の合成と抗菌活性	16
第一節 化合物 2 と誘導体デザインについて	16
第二節 (7 <i>S</i>)-7-(5-アリール-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)-7-デオキシリンコマイ シン誘導体の合成と抗菌活性	18
第三節 C-7位側鎖に関する仮説の検証	24
第三章 ベンゼン環 2位、4位、5位に置換基を有する(7 <i>S</i>)-7-デオキシ-7-(5-フェニル -1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)リンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性	26
第一節 化合物 2-7 の更なる最適化のためのデザイン	26
第二節 ベンゼン環 2位、4位、5位に置換基を有する(7 <i>S</i>)-7-デオキシ-7-(5-フェニル -1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)リンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性	28

第四章 LCM の C-6 位および C-7 位置換基の最適化と抗菌活性.....	37
第一節 リンコマイシン C-6 位変換体と化合物デザイン	37
第二節 リンコマイシン C-6 位変換体の合成と抗菌活性	39
総括.....	49
実験の部.....	51
引用文献.....	99
謝辞.....	102

序論

マクロライド系抗生物質は、呼吸器感染症治療薬として有用であり、臨床上重要な抗菌薬であることから、広く用いられてきた。マクロライド系抗生物質は、細菌リボソームに結合し、タンパク質合成を阻害することにより抗菌活性を発現する。適応菌種は広く、グラム陽性菌、グラム陰性球菌（淋菌、髄膜炎菌、カタル菌）、グラム陰性桿菌（インフルエンザ菌、赤痢菌）の他、マイコプラズマ、スピロヘータ、リケッチア、クラミジア、ヘリコバクター、百日咳菌に効果を示す。臨床上重要なマクロライド系抗生物質としては、14員環のクラリスロマイシン¹ (CAM)、15員環のアジスロマイシン² (AZM) があり、これらは天然物として単離され上市されたエリスロマイシン³ (EM) より化学変換により得られた半合成抗生物質である (Figure 1)。しかし、マクロライド系抗生物質が長年に渡り広く用いられたため、近年、マクロライド耐性菌が高頻度に検出され臨床で大きな問題となっている。特に、呼吸器感染症の主要な起因菌である肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) の耐性化は深刻であり、本邦において、2003年から2005年に臨床分離された肺炎球菌のうちマクロライド耐性肺炎球菌は70%を占めると報告されている^{4,5}。

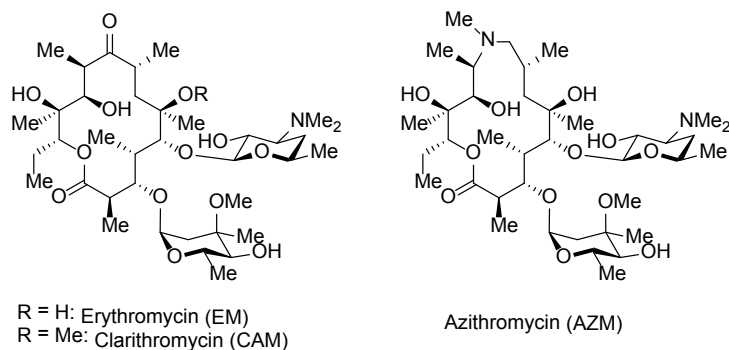


Figure 1. 代表的なマクロライド系抗生物質

マクロライドの耐性機構については、主にメチラーゼ型耐性⁶と、薬剤排出型耐性⁷が知られている。メチラーゼ型耐性は、*erm*遺伝子から発現するメチラーゼにより作用部のリボソームがメチル化されることで耐性を示す。薬剤排出型耐性は、*mef*遺伝子から発現する薬剤排出ポンプにより薬剤を菌体外に排出することで耐性化する。メチラーゼ型耐性には、抗菌薬が菌に接触することでメチラーゼが誘導される誘導型耐性と、常にメチラーゼが発現している高度に耐性化した構成型耐性が存在する。CAMやAZMは、薬剤排出型耐性肺炎球菌に対する抗菌活性は弱く、メチラーゼ型耐性肺炎球菌には無効である。

耐性菌にも有効なマクロライドを創出するため、多くの誘導體合成研究が展開され、3位ケトン体であるケトライドと呼ばれる14員環マクロライドのテリスロマイシン⁸ (TEL)が2003年に日本で上市された。しかし、TELは重篤な肝障害⁹等が報告され、2012年に販売中止となった。ケトライドには、*cethromycin*¹⁰、*solithromycin*¹¹、*nafithromycin*¹²等が報告されているが、これまでにTEL以外で上市された化合物はない (Figure 2)。三浦ら^{13,14}は、これらの耐性菌に有効なラクトン環に窒素原子を有する16員環アザライドを報告しているが、研究段階であり、臨床試験に入っていない。臨床現場では、耐性肺炎球菌に有効で安全性の高い抗菌薬が強く要望されている。

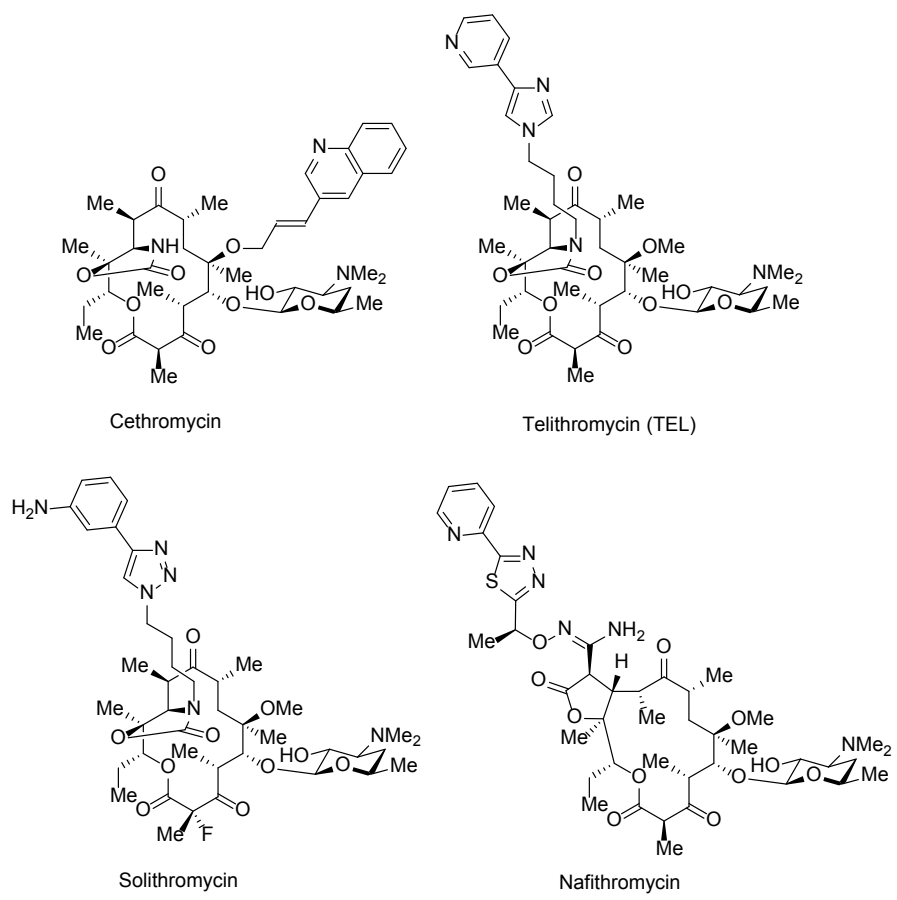


Figure 2. 代表的なケトライド

Figure 3 にリンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシン¹⁵ (LCM)、クリンダマイシン¹⁶ (CLDM) を示した。リンコマイシン系抗生物質はマクロライド系抗生物質と同様に、細菌リボソームの 50Sサブユニットに結合し、ペプチド鎖の伸長を阻害することにより、タンパク質合成を阻害する。LCMは*Streptomyces lincolnensis*の二次代謝産物として単離され、CLDMは、LCMの化学修飾から創出された抗菌薬でLCMのC-7 位に塩素原子がS配置で結合している。CLDMはLCMと比較し強い抗菌活性を有しているが、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌には無効である。

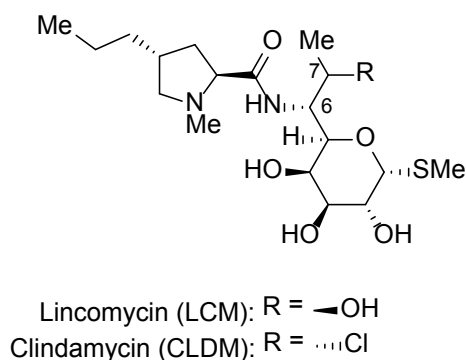


Figure 3. リンコマイシン系抗生物質

Yonathら¹⁷及びSteitzら¹⁸による複合体X線結晶構造解析により、CLDMの主要な相互作用部位は、CLDMの糖部分水酸基と、50Sサブユニット中の 23S rRNAの 2058 位及び 2059 位アデニン残基であることが示されている。23S rRNAの 2058 位及び 2059 位アデニン残基は、EMのアミノ糖部分の相互作用部位でもあり、メチラーゼ型耐性肺炎球菌では、2058 位アデニン残基上のアミノ基がメチラーゼによりジメチル化されることにより、マクロライドの結合能が消失する。よって、マクロライド系抗生物質と共通の相互作用部位を有するリンコマイシン系抗生物質はメチラーゼ型耐性菌に対し、マクロライド系抗生物質と交叉耐性を示す。一方で、リンコマイシン系抗生物質は薬剤排出型耐性の影

響を殆ど受けず、*mef*遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対して強い抗菌活性を示す。また、マクロライド系抗生物質と比較し、CLDMは、肝臓のシトクロムP450 (CYP3A4) を阻害せず、化学構造が単純であるため、将来的な低コストでの生産が期待される。さらに、CLDMは劇症型溶血性レンサ球菌感染症において、毒素産生を抑制するとの報告もある¹⁹。

私は、リンコマイシン系抗生物質の化学修飾により、マクロライド耐性肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) に有効性を示す半合成抗生物質を創出することを研究の目的とした。*erm* 遺伝子を有する耐性菌に抗菌活性を示すリンコマイシン誘導体を見出すことができれば、マクロライド系抗生物質よりも有用な抗菌薬となると考えられる。第一章から第三章では、報告されている複合体 X 線結晶構造情報、構造活性相関を活用し、LCM の修飾部位として C-7 位を選択し、置換基探索し最適化した。第四章では、更なる抗菌活性増強を目的に、C-7 位に加え C-6 位の置換基の最適化を進めた (Figure 4)。

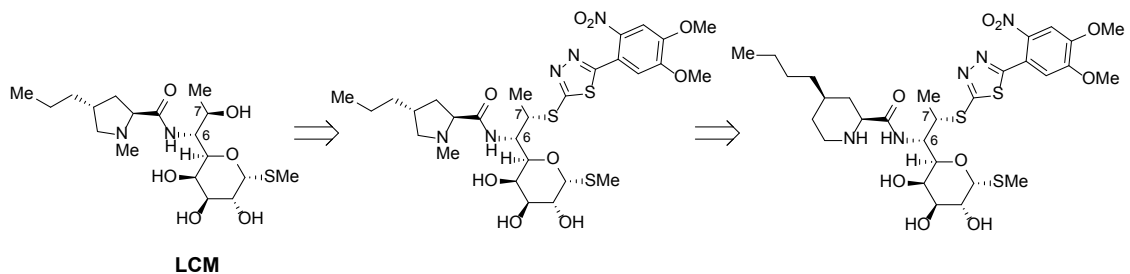


Figure 4. 本研究におけるリンコマイシン誘導体の概要

本論

第一章 (7*S*)-7-(アゼチジン-3-イルチオ)-7-デオキシリンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性

第一節 7位に硫黄原子を導入した新規誘導体のデザイン

Yonath¹⁷及びSteitz¹⁸は、細菌rRNAとCLDMの複合体X線結晶構造解析を報告している。本結晶構造中では、CLDMの糖部分の水酸基はrRNAと複数の水素結合を形成しており、糖部分が化合物の結合に重要な役割を担っていることが明らかにされている。本知見は、これまで糖部分の化学修飾が抗菌活性低下²⁰に繋がったこととよく一致している。一方で、C-7位周辺は、疎水的な空間があることが示されている。標的分子への親和性低下による耐性の場合、薬剤に新たな相互作用を形成する置換基を付与することで親和性を高め、抗菌活性を回復する方法がある。例えば、CAMやAZMの主要な相互作用部位はドメインVと呼ばれる領域の2058及び2059位アデニン残基付近であり^{17, 18} TELは、ドメインVに加え、化学修飾により導入したヘテロアリアル基がドメインIIの752位アデニン残基付近にも相互作用¹⁸することで、耐性肺炎球菌に対して抗菌活性を示す。CLDMのC-7位周辺に認められる疎水的な空間は、耐性菌に対する抗菌活性を回復する新たな置換基が存在する可能性を示している。これまで報告されているLCMのC-7位誘導体は抗菌活性が増強^{21, 22}するか、または維持²³される傾向を示している。私は、これまでの報告において抗菌活性が増強したC-7位に*S*配置で硫黄原子が置換した(7*S*)-thio型誘導体^{21, 22}が有望と考えた。この(7*S*)-thio型誘導体の硫黄原子より、C-7位周辺の疎水的な空間に置換基を伸長することにより、rRNAとの間に新たな相互作用を付加することで、*erm*遺伝子を有する耐性菌にも抗菌活性を示すのではないかと考えた。

1位及び3位置換アゼチジンは、不斉点がなく、適度な疎水性を有していることから、抗菌薬の創薬化学において、しばしば用いられる構造である (Figure 5)。例えば、経口カルバペネムのテビペネム²⁴、ニューキノロン系のデラフロキサシン²⁵及びアミノグリコシド系ではトブラマイシン誘導体²⁶で用いられている。これらはリンコサミドとは異なる作用機序を有しているが、化合物の疎水性に対しては同様の効果が期待されることから、アゼチジン環をLCMのC-7位に導入することを計画した。具体的には、Figure 6で示すように、azetid-3-yl-thio基をC-7位に*S*配置で導入した誘導体である。また、本化合物はアゼチジン環上の窒素原子を修飾することにより、置換基のサイズ、疎水性等の調節が容易であると考えた。

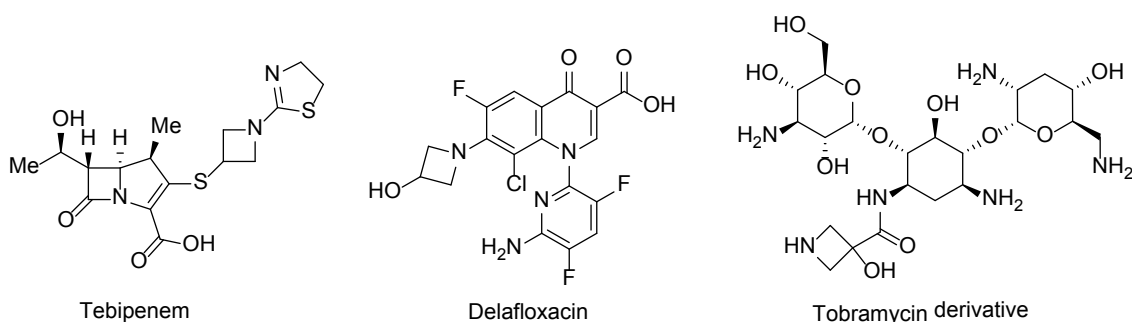


Figure 5. アゼチジン環を有する抗菌物質

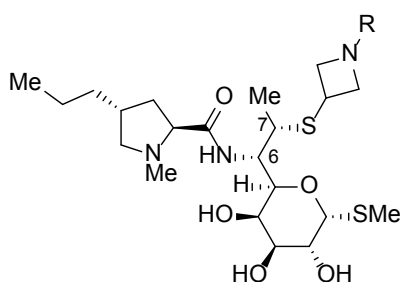
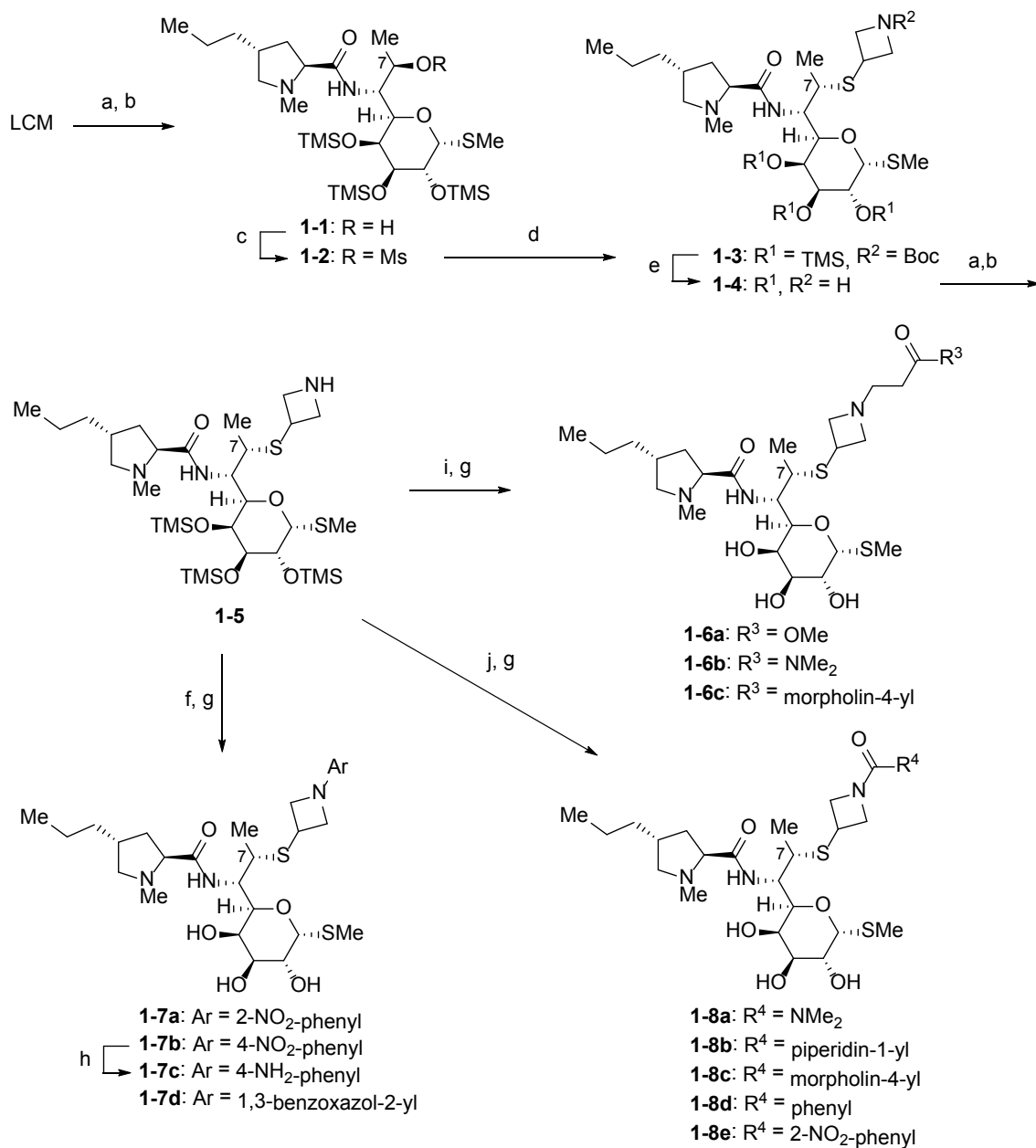


Figure 6. Azetid-3-yl-thio 基を7位に*S*配置で導入したリンコマイシン誘導体

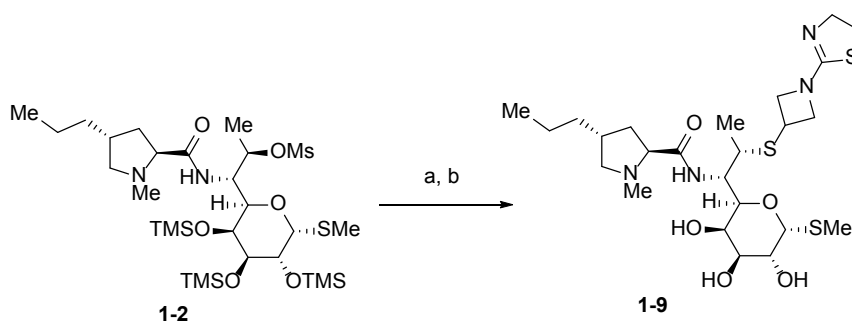
第二節 (7*S*)-7-(アゼチジン-3-イルチオ)-7-デオキシリンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性

LCMのC-7 位に*R*配置で硫黄原子が結合する化合物は、CLDMと求核種との S_N2 反応により合成する例が報告されている^{23,27}が、*S*体の合成例は限られている。Bannisterら^{21,22}は、LCMより誘導したエピミンとアルキルチオールから*S*体の合成を報告している。しかし、本方法は、LCMより 8 工程を要する上に、硫黄源は、ジチオアセタールまたはモノチオアセタールに限られる。私は、効率的に誘導体合成を進めるため、LCMより 2 工程で得られる 2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)lincomycin (**1-1**)²⁸を活用することとした (Scheme 1-1)。化合物 **1-1** の 7 位水酸基をメタンスルホニル化し **1-2** に誘導した後、*t*-butyl 4-mercaptoazetidine-1-carboxamide との S_N2 反応により、7 位に *S* 配置で 1-Boc-azetidin-3-yl-thio基を有する **1-3** を収率 48%で得た。トリメチルシリル (TMS) 基及びBoc基の除去により **1-4** へと誘導し、アゼチジン環の窒素原子上に置換基を有する誘導体合成のため、水酸基を再び保護した **1-5** へ導いた。*N*-アルキル体 **1-6a**~**1-6c**は、化合物 **1-5** とアクリル酸誘導体の付加反応の後、TMS基を除去することで合成した。また、アゼチジン環に芳香環が結合した誘導体 **1-7a**~**1-7d**は、化合物 **1-5** とアリアルハライド等との S_NAr 反応を経て合成した。ウレア型誘導体やアミド誘導体 **1-8a**~**1-8e**については、対応する酸クロリドとの反応より合成した。



Reagents: (a) TMSCl, HMDS, pyridine, rt, 95%; (b) 6 N AcOH, MeOH, rt, 88%; (c) MsCl, TEA, CHCl₃, rt, 93%; (d) *t*-butyl 3-mercaptoazetidine-1-carboxylate, K₂CO₃, DMF, 80°C, 48%; (e) 1 N HCl/AcOEt, MeOH, rt, then TFA, rt, 73%; (f) XAr, TEA, DMF; (g) 1 N HCl, MeOH; (h) H₂, Pd/C, MeOH, 64%; (i) CH₂CHCOR³, EtOH; (j) R⁴COCl, DMAP, TEA, CHCl₃; Yield of **1-6a**, **1-6b** and **1-6c**: 74%, 74% and 70% (2 steps); Yield of **1-7a**, **1-7b** and **1-7d**: 57%, 56% and 99%; Yield of **1-8a**, **1-8b**, **1-8c**, **1-8d** and **1-8e**: 70%, 23%, 70%, 67% and 72%.

Scheme 1-1. LCM の C-7 位にアゼチジン環を有する誘導体の合成 - 1



Reagents: (a) 3-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)azetidene-1-thiol hydrochloride, K_2CO_3 , DMF, $80^\circ C$; (b) 1N HCl/AcOEt, MeOH, rt, 47% in 2 steps.

Scheme 1-2. LCM の C-7 位にアゼチジン環を有する誘導体の合成 - 2

C-7 位にテビペネムと同じ側鎖を有する **1-9** は、**1-2** に対し、対応するチオールを同様に導入後、TMS 基を除去し合成した (Scheme 1-2)。

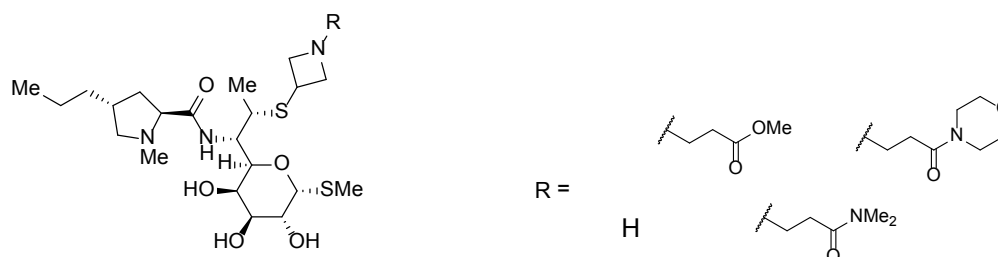
次に、抗菌活性の評価を行った。評価に使用した菌株とその特徴を Table 1-1 に示す。用いた菌種は、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、A 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) である。A 群溶血性レンサ球菌は、咽頭炎や皮膚炎の起因菌であり、治療にマクロライド系抗生物質が使用される場合もある。また、インフルエンザ菌は、肺炎球菌と同様に肺炎等の感染症に重要な病原菌である。肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌はグラム陽性菌であり、インフルエンザ菌はグラム陰性菌である。グラム陽性菌は、細胞膜の外側に厚い一層のペプチドグリカン層を有している。一方、グラム陰性菌は、薄いペプチドグリカン層の外側にリポ多糖類で構成された外膜に覆われている。以下の本論で用いる抗菌活性を示す Table 中の菌株と特徴について略式表記法も併せて示した。例えば、*Streptococcus pneumoniae* #5 はメチラーゼ型耐性の *ermB* 遺伝子を有する肺炎球菌を意味する。また、*Streptococcus pneumoniae* #6 はメチラーゼ型耐性の *ermB* 遺伝子と薬剤排出型耐性の *mefE* 遺伝子の双

方を有する肺炎球菌を意味し、高度に耐性化した構成型耐性肺炎球菌である。

Test organism	Characteristics	抗菌活性Table中での表記	
		Test organism	Characteristics
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP1 Type1	susceptible	<i>S. pneumoniae</i> #1	s
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #2	susceptible	<i>S. pneumoniae</i> #2	s
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #3	susceptible	<i>S. pneumoniae</i> #3	s
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #4	<i>ermB methylase</i> (constitutive resistant)	<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #5	<i>ermB methylase</i> (constitutive resistant)	<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #6	<i>ermB methylase</i> (constitutive resistant) + <i>mefE efflux</i>	<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #7	<i>ermB methylase</i> (inducible resistant)	<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #8	<i>ermB methylase</i> (inducible resistant)	<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #9	<i>mefE efflux</i>	<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #10	<i>mefE efflux</i>	<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	susceptible	<i>S. pyogenes</i> #1	s
<i>Streptococcus pyogenes</i> #2	<i>ermB methylase</i> (constitutive resistant)	<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)
<i>Streptococcus pyogenes</i> #3	<i>mefE efflux</i>	<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> #1	susceptible	<i>H. influenzae</i> #1	s
<i>Haemophilus influenzae</i> #2	susceptible	<i>H. influenzae</i> #2	s
<i>Haemophilus influenzae</i> #3	susceptible	<i>H. influenzae</i> #3	s

Table 1-1. 抗菌性評価に用いた菌株（特徴と本文中での表記）

N-無置換体 **1-4** および *N*-アルキル体 **1-6a**~**1-6c** の抗菌活性を最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) で示す (Table 1-2)。化合物 **1-4** は、グラム陽性菌に対し、LCM と同等の抗菌活性を示した。*N*-アルキル体 **1-6a**~**1-6c** についても、殆ど抗菌活性は変化せず、化合物 **1-4** と同様の結果であった。

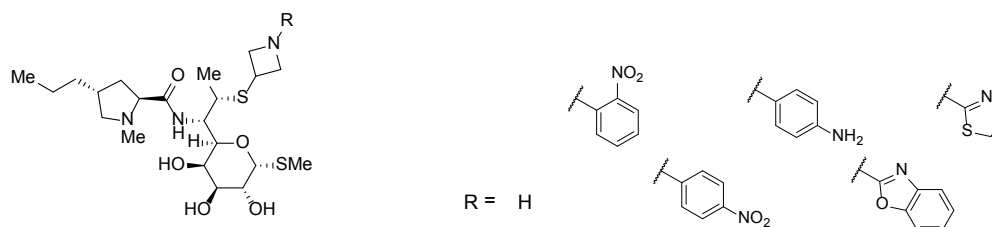


Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
		LCM	CLDM	1-4	1-6a	1-6b	1-6c
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	1	0.13	1	0.5	0.5	0.25
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	1	0.13	1	1	1	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	1	0.13	0.5	0.5	0.5	0.25
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	>128	128	>128
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	128	>128	64	128
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	>128	>128	>128	128
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	1	0.13	0.5	0.5	0.5	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	1	0.13	0.5	ND	ND	0.5
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.13	0.13	0.5	0.5	0.25	0.25
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	>128	64	128
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.25	0.13	0.5	0.5	0.5	0.25
<i>H. influenzae</i> #1	s	8	8	>128	64	16	32
<i>H. influenzae</i> #2	s	16	8	128	32	64	64
<i>H. influenzae</i> #3	s	16	32	>128	128	128	128

a) Not determined

Table 1-2. LCM の 7 位にアゼチジン環を有する誘導体の抗菌活性 - 1

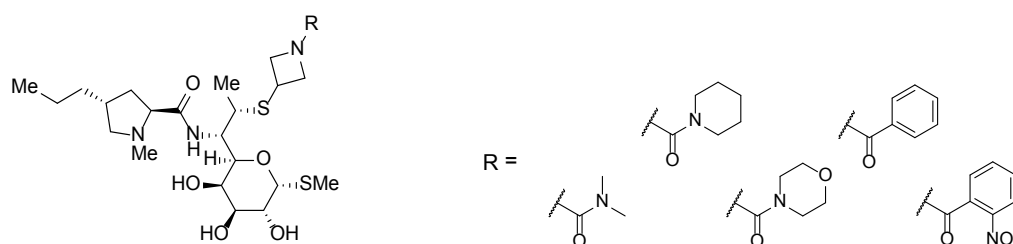
次に、アゼチジン環上の窒素原子に、芳香環等が置換した誘導体の抗菌活性を Table 1-3 に示す。アゼチジン環に芳香環が結合した誘導体 **1-7a**~**1-7d** は、**1-7c** を除くすべての化合物で、感受性のグラム陽性菌及び *mef* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対し、CLDM より強い抗菌活性を示した。化合物 **1-7b** 及び **1-7d** については、*erm* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対しても弱いながら抗菌活性を示した。テビペネムと同じ側鎖を有する **1-9** は、グラム陽性菌に対しては、**1-7b** と同様の抗菌スペクトルを示した。



Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
		LCM	CLDM	1-4	1-7a	1-7b	1-7c	1-7d	1-9
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	1	0.13	1	0.03	0.03	0.13	0.03	0.03
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	1	0.13	1	0.06	0.03	0.13	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	1	0.13	0.5	0.03	0.015	0.13	0.03	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	128	128	>128	64	64
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	128	64	128	32	32
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	>128	>128	>128	>128	128	>128	64	128
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	128	128	32	16	16	32
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	>128	64	32	16	16	64
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	1	0.13	0.5	0.03	0.03	0.13	0.06	0.03
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	1	0.13	0.5	0.03	0.03	0.13	0.06	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.13	0.13	0.5	≤ 0.008	0.015	0.13	0.03	0.06
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	32	16	64	16	32
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.25	0.13	0.5	0.03	0.015	0.13	0.03	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	8	8	>128	64	64	64	32	16
<i>H. influenzae</i> #2	s	16	8	128	32	16	16	16	8
<i>H. influenzae</i> #3	s	16	32	>128	128	64	64	64	16

Table 1-3. LCM の 7 位にアゼチジン環を有する誘導体の抗菌活性 - 2

アミド誘導体、ウレア型誘導体の抗菌活性を Table 1-4 に示す。アミド誘導体 **1-8d**、**1-8e** も、**1-7b** 等と同等の抗菌活性を示した。さらに、ウレア型誘導体 **1-8b**、**1-8c** は、*erm* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対し、**1-7b** よりも強い抗菌活性を示した。**1-8b** は、グラム陽性菌に対し全般的に強い抗菌活性を示し、**1-8c** は、インフルエンザ菌に対し CLDM よりも強い抗菌活性を示した。



Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
		LCM	CLDM	1-8a	1-8b	1-8c	1-8d	1-8e
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	1	0.13	0.13	0.015	0.13	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	1	0.13	0.25	0.03	0.13	0.13	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	1	0.13	0.25	0.03	0.13	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	128	32	16	32	128
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	128	8	8	16	64
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	>128	>128	>128	32	16	128	>128
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	64	4	8	8	32
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	64	8	ND	32	32
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	1	0.13	0.25	0.03	0.13	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	1	0.13	0.25	0.03	0.13	ND	0.13
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.13	0.13	0.25	0.015	0.13	0.06	0.06
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	32	8	4	16	64
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.25	0.13	0.25	0.03	0.13	0.13	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	8	8	32	8	4	32	64
<i>H. influenzae</i> #2	s	16	8	32	8	8	16	32
<i>H. influenzae</i> #3	s	16	32	64	32	16	64	128

a) Not determined

Table 1-4. LCM の 7 位にアゼチジン環を有する誘導体の抗菌活性-3

N-無置換体 **1-4** および N-アルキル体 **1-6a**~**1-6c** の抗菌活性は、グラム陽性菌に対し、LCM と同等の抗菌活性に留まった一方で、アゼチジン環上のアミノ基について塩基性

を減弱させ、疎水性を高めた芳香族アミンへ変換した **1-7a**~**1-7d** や、アミドやウレア型誘導体に変換した **1-8a**~**1-8e** で全般的に抗菌活性の増強が認められた。この傾向は、第一節で述べた C-7 位周辺の環境が疎水的であることから説明できる。化合物 **1-8b** 及び **1-8c** の *erm* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対する抗菌活性は、一部の構成型耐性肺炎球菌に対し最も強い抗菌活性を示したことから、C-7 位が S 配置で硫黄原子が置換したこれらの誘導体が、*erm* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌の克服に有望な基本構造であることが示唆された。

第二章 (7*S*)-7-デオキシ-7-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)リンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性

第一節 化合物 **2** と誘導体デザインについて

これまでに我々は、第一章で述べたアゼチジン誘導体の他に、1,3,4-チアジアゾール環を有する化合物 **2** (Figure 7) に代表されるLCMのC-7位に硫黄原子を介し種々の芳香環を有する誘導体を報告した²⁹。化合物 **2** は、CAMやAZMが抗菌活性を示さない構成型耐性肺炎球菌に対しても弱いながら抗菌活性を示す (Table 2-1)。私は、化合物 **2** のメチラーゼ耐性肺炎球菌に対する抗菌活性は、リボソームと相互作用が期待されるC-7位側鎖末端のベンゼン環部分を最適化することにより増強可能であると考え、誘導体合成を開始した。

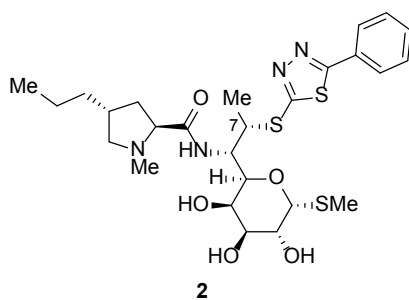


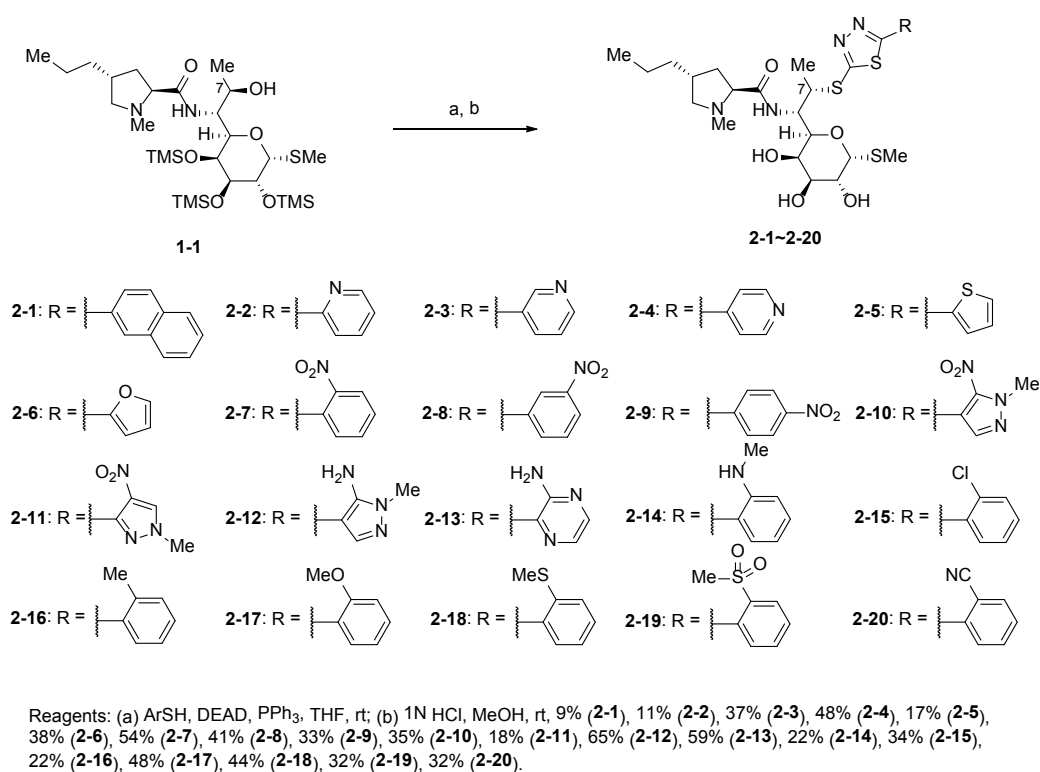
Figure 7. 化合物 **2** の構造

Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
		CAM	AZM	LCM	CLDM	2
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.03	0.06	1	0.13	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.03	0.03	1	0.13	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.015	0.03	0.25	0.13	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	>128	64
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	>128	32
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	>128	>128	>128	>128	128
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	128	>128	16
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	>128	>128	128	>128	16
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.5	0.5	1	0.13	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.5	0.5	1	0.13	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.015	0.06	0.13	0.13	0.06
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	>128	>128	>128	>128	4
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	8	8	0.25	0.13	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	2	0.25	8	8	16
<i>H. influenzae</i> #2	s	4	1	16	8	16
<i>H. influenzae</i> #3	s	8	2	16	32	64

Table 2-1. 化合物 **2** の抗菌活性

第二節 (7*S*)-7-(5-アリアル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)-7-デオキシリンコマイ
シン誘導体の合成と抗菌活性

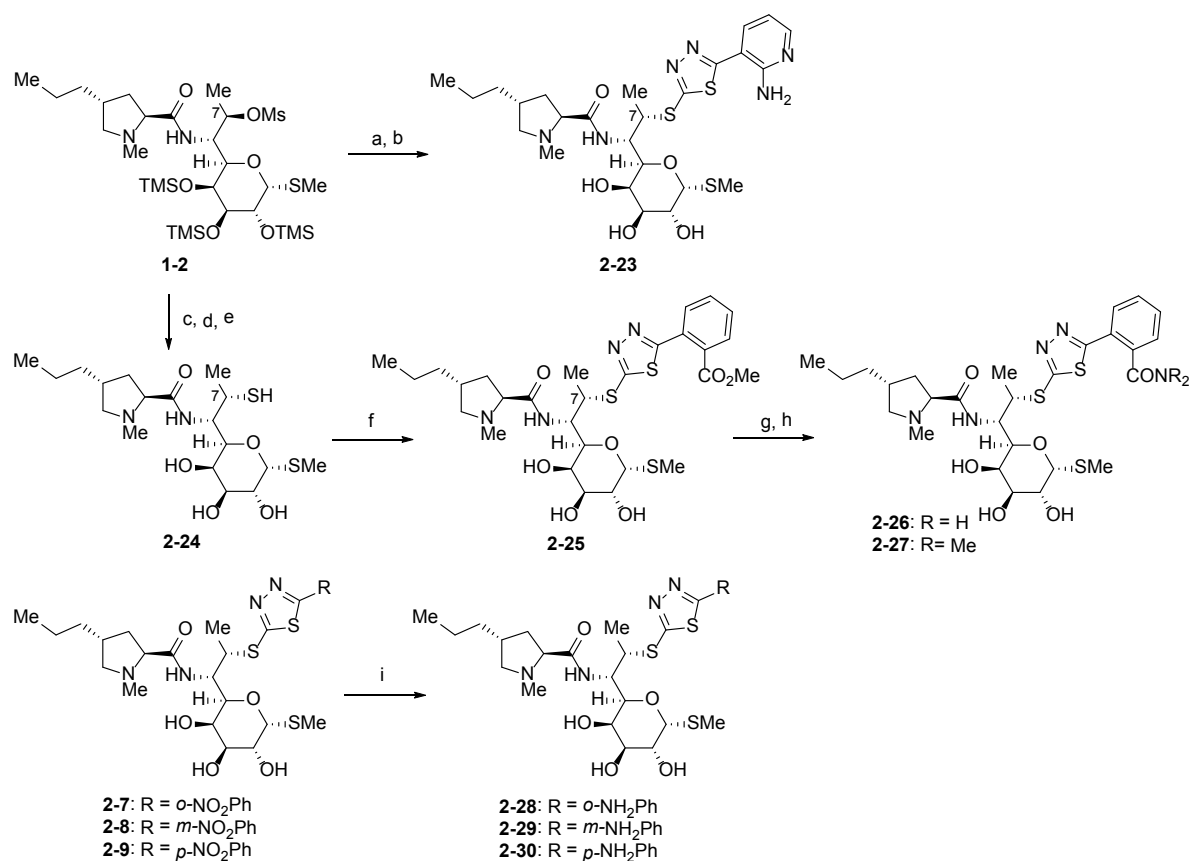
化合物 **2** の誘導体合成は、第一章で利用した化合物 **1-1** と対応するチオール³⁰の光延反応により、目的の置換基をC-7 位に*S*配置で導入することで達成した (Scheme 2-1)。本方法は、化合物 **1-1** より 2 工程で誘導体が得られることから、非常に効率的な誘導体合成が可能である。



Scheme 2-1. LCM の C-7 位にチアジアゾール環を有する誘導体の合成 - 1

化合物 **1-1** を用いた光延反応は誘導体の合成展開を効率的に進める上で、非常に有用であるが、5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thiol類縁体と化合物 **1-1** との光延反応は、目的とするスルフィド体の他、多くの場合、チアジアゾール環 2 位の窒素原子が反応した副生成物が生じた。また、一部のチオールは光延反応で目的のスルフィドを与えなかった

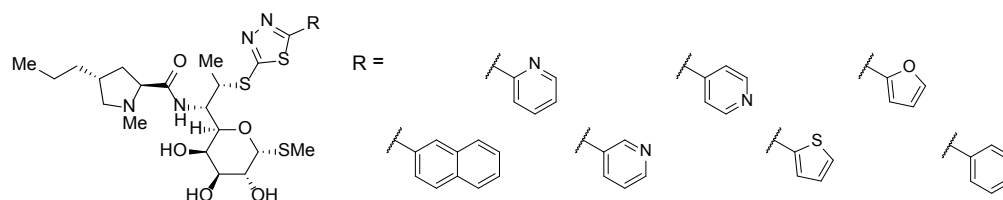
め、メタンスルホニル体 **1-2** に対し、塩基性条件下、チオールを反応させることによって、スルフィド体を合成した。また、別のスルフィド体の合成法として、化合物 **1-2** より誘導した C-7 位に S 配置でチオール基を有する **2-24**³¹ と 2-chloro-5-phenyl-1,3,4-thiadioazole 類縁体との S_NAr 反応によっても合成が可能であった。Scheme 2-2 に光延反応以外で合成した誘導体を示す。化合物 **2-23** はメタンスルホニル体 **1-2** とチオールの反応から、**2-25** はチオール体 **2-24** とハライドとの反応により合成した。化合物 **2-25** は、エステルを加水分解した後、アンモニア、ジメチルアミンと縮合することで、それぞれアミド体 **2-26**、**2-27** に誘導した。化合物 **2-7**~**2-9** のニトロ基を還元し、アニリン体 **2-28**~**2-30** を合成した。



Reagents: (a) 5-(2-aminopyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol, K₂CO₃, DMF; (b) 1N HCl, MeOH, 9% in 2 steps; (c) KSAc, DMF; (d) 2N HCl, MeOH; (e) NaOMe, MeOH; (f) Methyl 2-(5-chloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzoate, NaHMDS, DMF, (77%); (g) 2N NaOH, MeOH; (h) NH₃ for **2-26**, HNMe₂ for **2-27**, EDC-HCl, HOBT, DMF, 44% (**2-26**), 43% (**2-27**) in 2 steps; (i) SnCl₂, NaBH₄, EtOH, 33% (**2-28**), 24% (**2-29**), 33% (**2-30**).

Scheme 2-2. LCM の C-7 位にチアジアゾール環を有する誘導体の合成 - 2

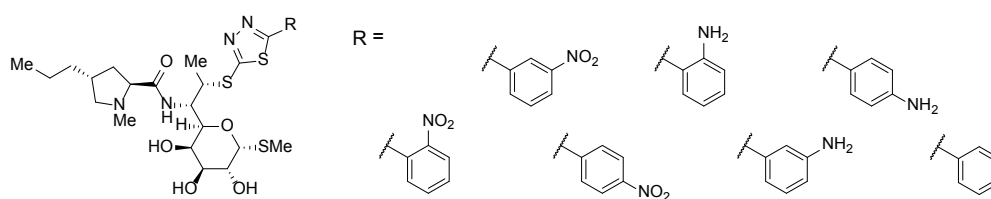
まず、化合物 **2** のベンゼン環を他の芳香環に変換した誘導体の抗菌活性を Table 2-2 に示す。化合物 **2-1** は、**2** と比較し、全般的に抗菌活性が低かった。本結果から、単環の置換基が最適と決定した。ピリジン環に変換した誘導体では、2-ピリジル体 **2-2** と 3-ピリジル体 **2-3** は *ermB* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対し、**2** と同等の抗菌活性を示したが、一方で、4-ピリジル体 **2-4** は、それらの肺炎球菌に対する抗菌活性は低下した。チエニル体 **2-5** 及びフラニル体 **2-6** は、肺炎球菌に対しては、**2** と同等の抗菌活性を示したが、*ermB* 遺伝子を有する A 群溶血性レンサ球菌に対しては、**2** よりも弱い抗菌活性を示した。以上の結果から、ベンゼン環が最適であると結論付けた。



Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						2	CLDM
		2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6		
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.5	0.06	0.06	0.06	0.06	0.03	0.13	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.5	0.06	0.06	0.13	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.5	0.06	0.03	0.06	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	64	8	32	>64	16	32	64	>128
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	64	16	32	>64	64	128	32	>128
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	64	128	64	>64	128	128	128	>128
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	64	32	32	64	32	32	16	>128
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	64	32	32	64	64	32	16	>128
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.25	0.06	0.03	0.06	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.5	0.06	0.03	0.06	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.5	0.03	0.03	0.03	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	32	4	16	16	16	16	4	>128
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.5	0.13	4	0.13	0.06	0.06	0.13	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	128	16	16	16	32	32	16	8
<i>H. influenzae</i> #2	s	32	8	16	8	16	16	16	8
<i>H. influenzae</i> #3	s	128	64	64	64	128	>128	64	32

Table 2-2. アリールチアジアゾール誘導体の抗菌活性 - 1

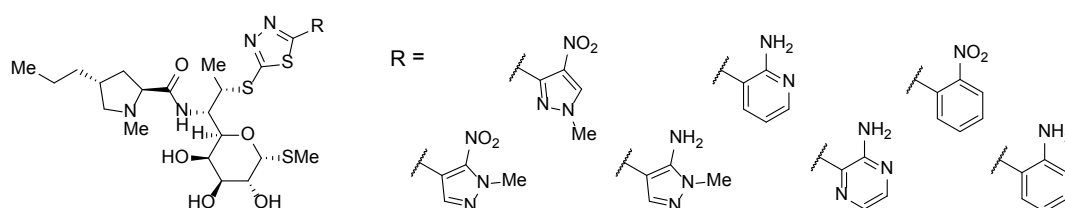
次に、ベンゼン環上に置換基を導入することを目的に、まず、最適な置換位置を評価するため、ニトロ基とアミノ基を有する各種誘導体を評価した (Table 2-3)。その結果、ニトロ基及びアミノ基ともにオルト位に置換基を有する誘導体 (2-7、2-28) は、2 と比較して *ermB* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対し、明らかに強い抗菌活性を示した。同様にメタ位に置換基を有する誘導体 (2-8、2-29) の抗菌活性もわずかに増強されたが、オルト位と比べ弱かった。一方で、パラ位に置換基を有する誘導体は、*ermB* 遺伝子を有する誘導体に対しては 2 と同等の抗菌活性であったが、*mefE* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌に対する抗菌活性は増強した。一方で、ニトロ基、アミノ基の置換基位置は、*ermB* 遺伝子を有する A 群溶血性レンサ球菌の抗菌活性に、殆ど影響を与えなかった。以上の結果から、オルト位の置換が最適であると判断した。



Test organism	Characteristics	MIC (μg/mL)						2	CLDM
		2-7	2-8	2-9	2-28	2-29	2-30		
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.06	0.06	0.13	0.13	0.06	0.03	0.13	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.06	0.13	0.13	0.13	0.06	0.06	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.13	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	4	16	32	8	16	16	64	>128
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	8	16	64	8	16	64	32	>128
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	64	64	128	32	128	128	128	>128
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	4	8	16	4	16	16	16	>128
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	4	8	16	4	16	32	16	>128
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.06	0.13	0.015	0.03	0.06	0.015	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.06	0.13	0.06	0.13	0.06	0.008	0.06	0.13
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.06	0.13	0.13	0.13	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	4	8	8	4	8	8	4	>128
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.13	0.13	0.06	0.13	0.06	0.03	0.13	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	16	32	8	16	32	16	16	8
<i>H. influenzae</i> #2	s	8	8	4	8	8	8	16	8
<i>H. influenzae</i> #3	s	64	64	32	32	64	64	64	32

Table 2-3. フェニルチアジアゾール誘導体の抗菌活性 - 1

ベンゼン環上のオルト位置換体の耐性肺炎球菌に対する抗菌活性が増強したことから、さらに、ニトロ基、アミノ基を有するヘテロ環を有する誘導体を評価した。ピラゾール環、ピリジン環、ピラジジン環上にニトロ基またはアミノ基を有する誘導体を Table 2-4 に示す。化合物 **2-12** はアニリン体 **2-28** と同等の抗菌活性を示したが、ベンゼン環を超える芳香環は見出されなかった。



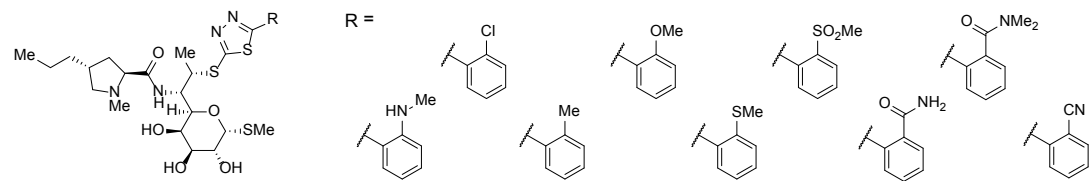
Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
		2-10	2-11	2-12	2-23	2-13	2-7	2-28
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.03	0.03	0.03	0.03	0.015	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.03	0.03	0.03	0.06	0.03	0.06	0.13
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.03	0.015	0.03	0.03	0.015	0.13	0.03
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	32	2	8	4	8	4	8
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	64	32	8	16	16	8	8
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	128	128	64	64	64	64	32
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	16	16	4	ND ^a	4	4	4
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	32	8	4	8	8	4	4
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.03	0.03	0.03	0.06	≤ 0.008	0.06	0.03
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.06	0.03	0.03	0.06	0.015	0.06	0.13
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.03	0.03	0.03	0.06	0.015	0.06	0.13
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	8	8	4	8	4	4	4
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.03	0.03	0.06	0.06	0.03	0.13	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	32	32	8	16	ND	16	16
<i>H. influenzae</i> #2	s	16	16	4	16	4	8	8
<i>H. influenzae</i> #3	s	64	64	32	64	32	64	32

a) Not determined

Table 2-4. アリールチアジアゾール誘導体の抗菌活性 - 2

ベンゼン環オルト位の置換が良好であったことから、これまでに検討したニトロ基、アミノ基以外の誘導体について、評価を進めた。その結果を Table 2-5 に示す。化合物 **2-14**、**2-16** 及び **2-17** は電子供与性の置換基である。その中で、**2-14** は *ermB* 遺伝子を有

する耐性肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対し、**2-7** 及び **2-28** と同等の抗菌活性を示した。電子求引性の置換基の中では、**2-26** と **2-20** が *ermB* 遺伝子を有する耐性肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対し、**2-7** 及び **2-28** と同等の抗菌活性を示した。



Test organism	Characteristics	MIC (µg/mL)								
		2-14	2-15	2-16	2-17	2-18	2-19	2-26	2-27	2-20
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.06	0.13	0.13	0.25	0.13	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.13	0.25	0.13	0.25	0.13	0.13	0.06	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.13	0.25	0.13	0.25	0.13	0.13	0.06	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	ND ^a	128	4	64	16	64	8	16	1
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	8	128	8	16	16	16	8	16	4
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	32	>128	128	128	128	128	32	64	32
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	4	16	8	16	16	16	1	2	4
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	4	32	ND ^a	16	16	16	1	2	4
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.06	0.13	0.06	0.13	0.06	0.06	0.03	0.015	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.13	0.13	0.13	0.06	0.13	0.13	0.06	0.06	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.13	0.13	0.13	0.25	0.13	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	4	32	8	16	16	8	4	4	4
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.13	0.25	0.13	0.13	0.25	0.13	0.06	0.06	0.13
<i>H. influenzae</i> #1	s	32	128	32	64	128	16	16	16	16
<i>H. influenzae</i> #2	s	16	128	16	32	32	16	16	16	16
<i>H. influenzae</i> #3	s	32	>128	64	128	128	64	32	64	64

a) Not determined

Table 2-5. フェニルチアジアゾール誘導体の抗菌活性 - 2

第三節 C-7 位側鎖に関する仮説の検証

第一節において、メチラーゼ耐性肺炎球菌に対する抗菌活性の増強が化合物 **2** のベンゼン環部分の変換により可能であると考えた。第二節では、ベンゼン環部分を変換した誘導体の合成を進め、置換位置はオルト位が最も良好な結果を与え、置換基はニトロ基等を有する誘導体において、メチラーゼ型の耐性肺炎球菌に対する抗菌活性の増強が顕著であることが確認された。本結果は、ベンゼン環上のニトロ基がターゲットであるリボソームと新たな相互作用を形成していることを示唆する。そこで、我々は、報告されているリボソームの結晶構造¹⁸を利用し、ドッキングシミュレーションにより化合物 **2-7** とリボソームの相互作用を解析した。リボソームは *Haloarcula marismortui* (Hm) のデータをを用いた。

ドッキングシミュレーションの結果、ベンゼン環部分はリボソームのポケットの表面と疎水性相互作用をしており、ベンゼン環上のニトロ基の酸素原子と 23S rRNA の 2620 位 (大腸菌における 2585 位) ウラシル残基との間で水素結合を形成していることが示唆された (Figure 8)。メチラーゼ耐性菌は、リンコサミド C-2、C-3 位水酸基が水素結合を形成する 2099 位 (大腸菌における 2058 位) アデニン残基をメチル化することにより、リンコマイシン系抗生物質等の親和性を低下させ、耐性を示す。化合物 **2-7** は、C-7 位より疎水的空間に伸長した側鎖により疎水性相互作用を獲得し、さらにニトロ基により水素結合が得られ、これらが相互作用に寄与することで、C-2 位、C-3 位水酸基の水素結合欠如による親和性の低下を補い、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に抗菌活性を示したと推定された。

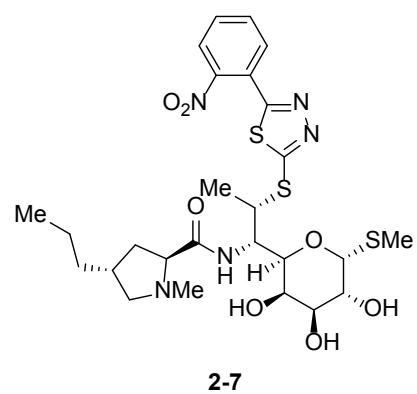
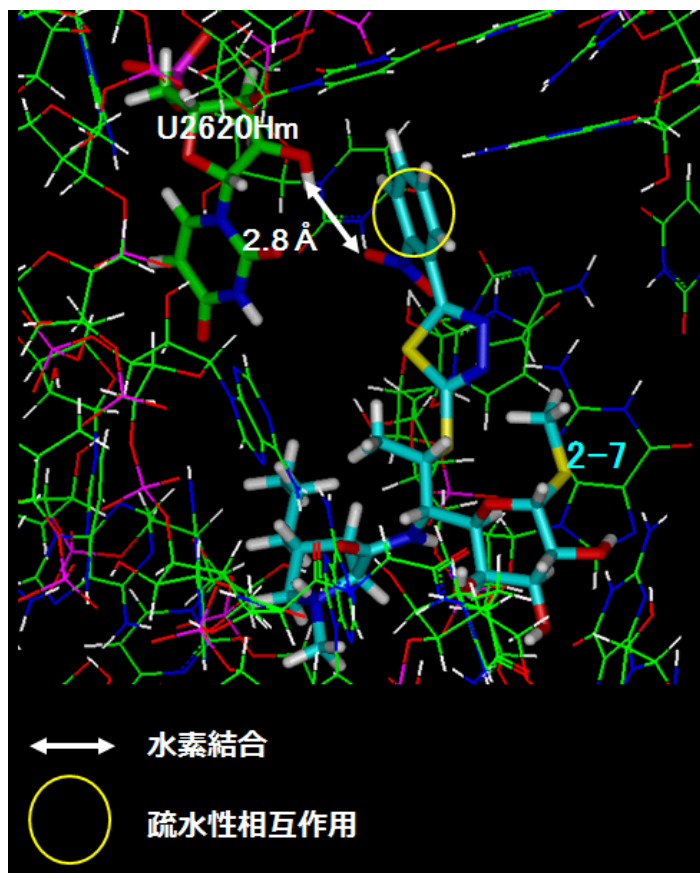


Figure 8. 化合物 2-7 とリボソームとのドッキングシミュレーション

第三章 ベンゼン環 2 位、4 位、5 位に置換基を有する(7*S*)-7-デオキシ-7-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)リンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性

第一節 化合物 **2-7** の更なる最適化のためのデザイン

第一章では、LCM の C-7 位に *S* 配置で置換された azetidin-3-yl-thio 基を有する誘導体がメチラーゼ型の耐性肺炎球菌に対し抗菌活性を示したことを報告した。また、第二章では、LCM の C-7 位に *S* 配置で 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio 基を有する化合物 **2** のベンゼン環部分の最適化から、オルト位にニトロ基を有する化合物 **2-7** がメチラーゼ型耐性菌に対する抗菌活性が増強されることを確認した。リンコマイシン誘導体でメチラーゼ型の耐性肺炎球菌に抗菌活性を示す化合物は、私の知る限り、これらの C-7 位に *S* 配置でスルフィド型の置換基を有する誘導体以外に報告例がなく、当該誘導体は、メチラーゼ型耐性菌の克服に非常に有望であると考えられる。しかし、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌にも強い活性を有するケトライドである TEL と比較すると、特に、メチラーゼ型耐性の *ermB* 遺伝子と薬剤排出型耐性の *mefE* 遺伝子を有する肺炎球菌を有する高度に耐性化した構成型耐性肺炎球菌に対しては、TEL と比較して数十倍程度弱く、更なる抗菌活性の増強が必要であった。私は、化合物 **2-7** のベンゼン環上にさらに置換基を導入することで、抗菌活性の増強が可能か検証することとした (Figure 9)。

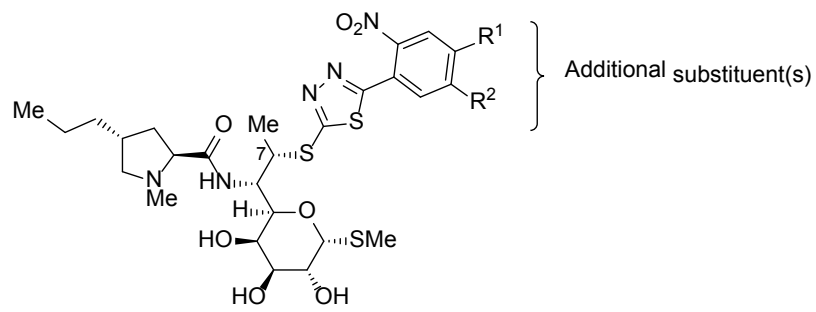
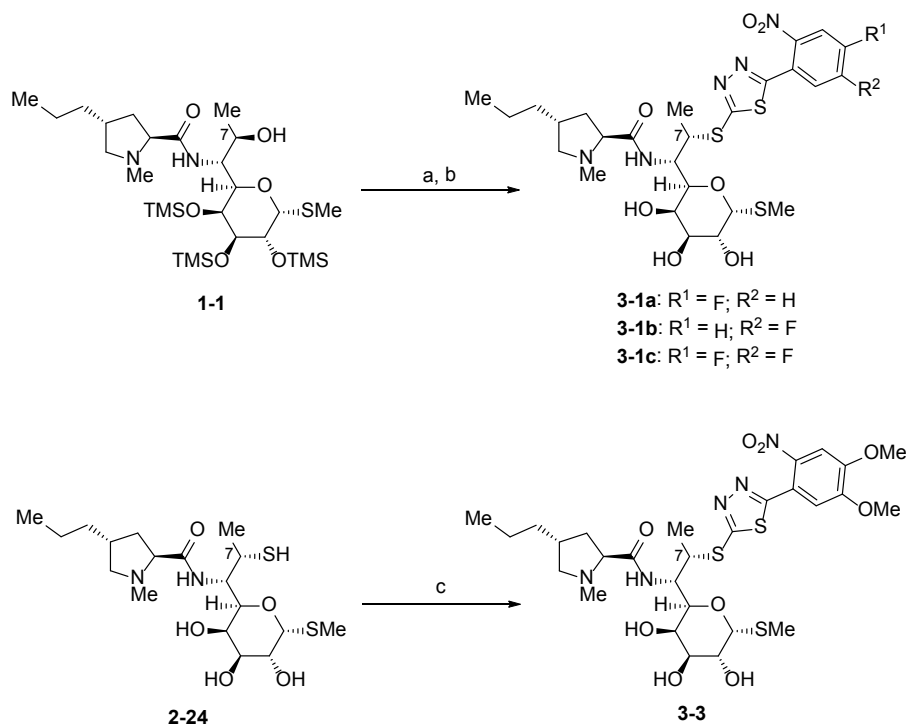


Figure 9. 化合物 2-7 を基にした化合物デザイン

第二節 ベンゼン環 2 位、4 位、5 位に置換基を有する(7*S*)-7-デオキシ-7-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)リンコマイシン誘導体の合成と抗菌活性

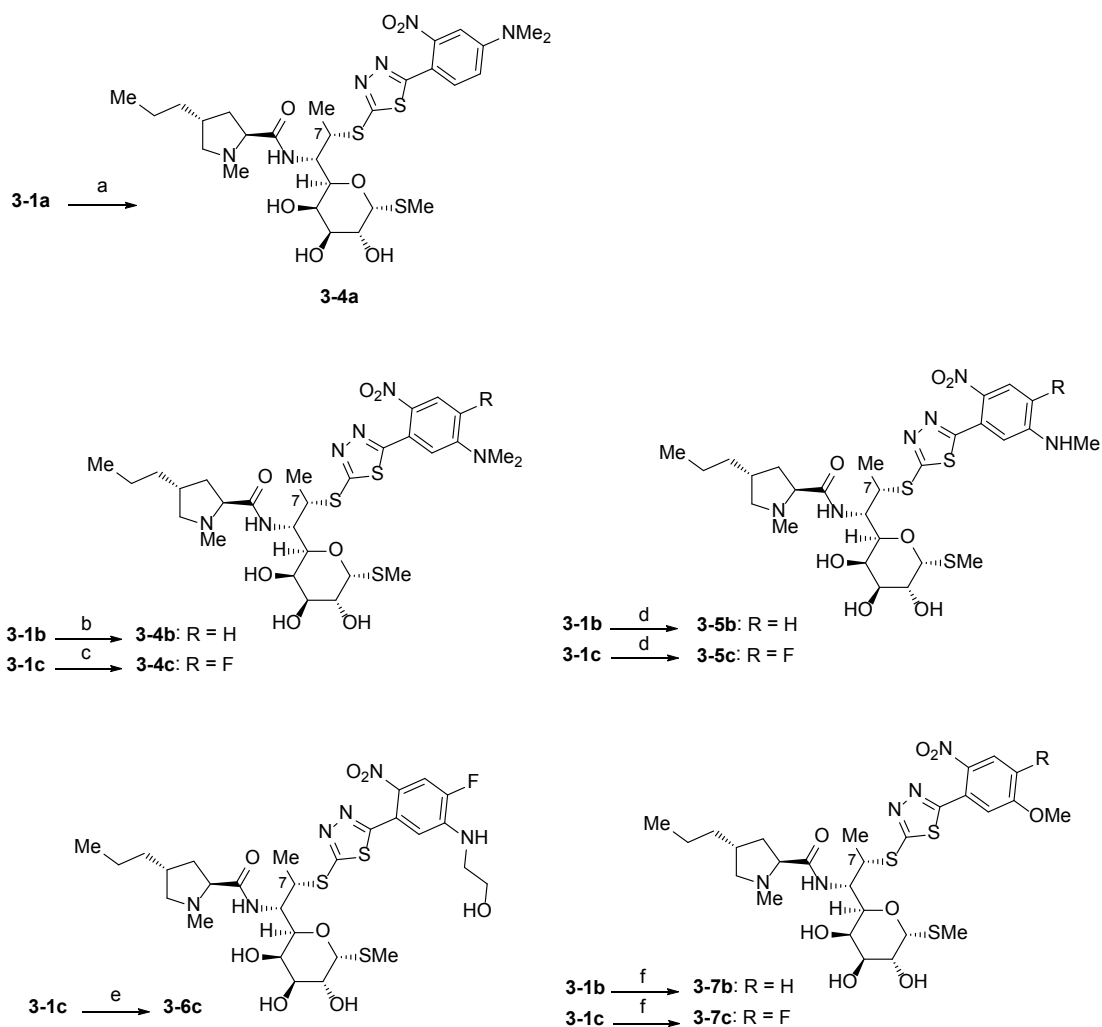
化合物 **2-7** のベンゼン環の 4 位または 5 位がさらに置換された誘導体については、誘導体合成を効率的に進めるため、**2-7** がフッ素化された **3-1** に対し、種々の求核剤と S_NAr 反応により合成することを計画した (Scheme 3-1, Scheme 3-2)。モノフッ素体 **3-1a** と **3-1b**、ジフルオロ体 **3-1c** は、第二章の第二節と同様に、2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)lincomycin (**1-1**) と、対応するチオールとの光延反応後、酸処理により水酸基を脱保護し合成した。化合物 **1-1** を出発原料とした時の **3-1a**~**3-1c** の 2 工程収率は 19~34% と低収率であった。この低収率の主要な原因は、チアジアゾール環 2 位の窒素原子が反応した副生成物が生じたためである。4,5-Dimethoxy-2-nitrophenyl 基を有する **3-3** は、**1-1** より 4 工程で得られる(7*S*)-7-deoxy-7-mercaptolincomycin (**2-24**) と、メタンスルホニル基をチアジアゾール環に有する化合物との S_NAr 反応により合成した (Scheme 3-1)。



Reagents: (a) ArSH, DEAD, PPh₃, toluene; (b) 1N HCl, MeOH, rt, 34% (**3-1a**), 19% (**3-1b**), 33% (**3-1c**) in 2 steps; (c) 2-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-5-(methylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazole, NaHMDS, DMF, rt, 67%.

Scheme 3-1. 多置換フェニル基を有するチアジアゾール誘導体の合成-1

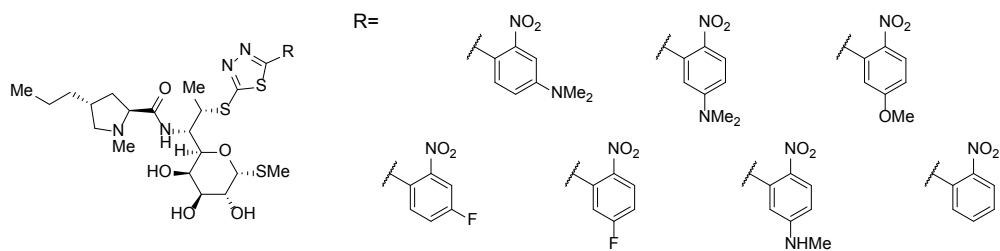
化合物 **3-1a**~**3-1c**を中間体とする誘導体合成をScheme 3-2 に示す。ベンゼン環 4 位にジメチルアミノ基を有する化合物 **3-4a**は、化合物 **3-1a**にジメチルアミンを反応させることにより合成した。しかし、化合物 **3-1a**とナトリウムメトキシドは S_NAr 反応を起こさず、ベンゼン環 4 位にメトキシ基を有する化合物は得ることができなかった。この理由は、**3-1a**の求電子性が弱く、 S_NAr 反応に対する反応性が低いためと考えられる。ベンゼン環 5 位にフッ素原子を有する中間体 **3-1b**は、ジメチルアミン及びメチルアミンと容易に反応し、ジメチルアミノ体 **3-4b**、メチルアミノ体 **3-5b**を与え、ナトリウムメトキシドとも反応し、メトキシ体 **3-7b**を与えた。一方、4,5-ジフルオロ体 **3-1c**を用いた場合には、4 位フッ素原子は反応せず、反応性の高い 5 位のみが求電子剤と反応した生成物を与えた。即ち、アミンとの反応により、ジメチルアミノ体 **3-4c**、メチルアミノ体 **3-5c**、及び 2-ヒドロキシエチルアミン体 **3-6c**を合成した。また、ナトリウムメトキシドとの反応から、メトキシ体 **3-7c**が得られた。



Reagents: (a) 2N dimethylamine in MeOH, 80°C, 81%; (b) 2N dimethylamine in MeOH, rt, 87%; (c) 2N dimethylamine in MeOH, 50°C, 87%; (d) 40% methylamine in MeOH, rt, 75% (**3-5b**), 98% (**3-5c**); (e) 2-aminoethanol, 50°C, 86%; (f) 28% NaOMe in MeOH, rt, 64% (**3-7b**), 70% (**3-7c**).

Scheme 3-2. 多置換フェニル基を有するチアジアゾール誘導体の合成-2

モノフッ素体 **3-1a** 及び **3-1b** と、これらの中間体から合成した誘導体の抗菌活性を Table 3-1 に示す。4-フルオロ体 **3-1a** は、ニトロフェニル体 **2-7** と比較し、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対する抗菌活性が、増強傾向を示した。特に、メチラーゼ型耐性及び薬剤排出型耐性の肺炎球菌 (#6) に対しては、顕著な増強効果があり、**2-7** の MIC が 64 µg/mL であったのに対し、**3-1a** は 8 µg/mL を示し、8 倍程度増強した。対照的に、4-ジメチルアミノ体 **3-4a** は、感受性の肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対する抗菌活性は向上したものの、目的とするメチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対する効果は不明確であった。一方、5-フルオロ体 **3-1b** は、殆どの菌株に対して、抗菌活性が減弱したが、5-ジメチルアミノ体 **3-4b**、5-メチルアミノ体 **3-5b** 及び 5-メトキシ体 **3-7b** のグラム陽性菌に対する抗菌活性は、**2-7** と比較し、劇的に増強され、構成型メチラーゼ型耐性の肺炎球菌 (#4 及び#5) に対しては、TEL と同等の抗菌活性を示した。化合物 **3-4b**、**3-5b** 及び **3-7b** のメチラーゼ型耐性の A 群溶血性レンサ球菌に対する抗菌活性も増強し、TEL と比較し 32 倍程度強い活性を示した。インフルエンザ菌に対する抗菌活性については、**3-7b** が **2-7** と比較して増強したが、TEL と比較し、弱い値であった。以上の結果より、ベンゼン環 2 位、4 位及び 5 位に置換基を有する誘導体の評価を進めた。

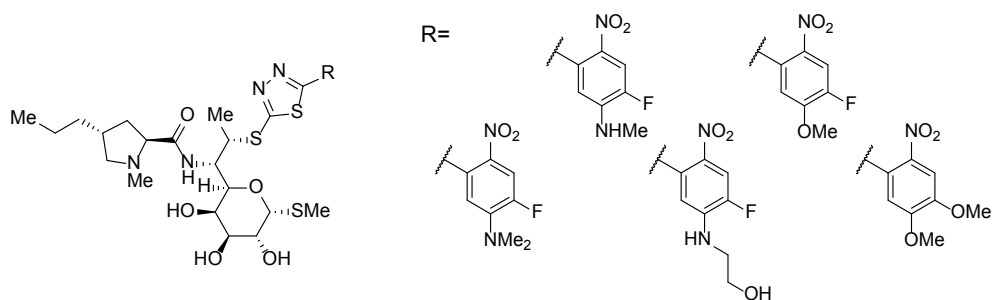


Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)							TEL
		3-1a	3-4a	3-1b	3-4b	3-5b	3-7b	2-7	
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.06	0.015	0.5	0.015	0.015	0.015	0.06	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.06	0.015	0.5	0.015	0.015	0.015	0.06	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.06	0.015	0.25	0.015	0.015	0.015	0.13	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	2	16	16	1	0.5	1	4	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	8	4	16	0.5	0.5	1	8	1
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	8	32	32	4	2	4	64	1
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	2	2	16	0.5	0.5	0.25	4	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	2	2	16	0.25	0.25	0.25	4	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.03	0.015	0.25	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.06	0.015	0.25	0.015	≤ 0.008	≤ 0.008	0.06	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.03	0.015	0.5	0.03	0.015	0.015	0.06	0.015
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	2	2	16	0.5	0.5	0.5	4	16
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.06	0.03	0.5	0.03	0.015	0.015	0.13	0.5
<i>H. influenzae</i> #1	s	8	16	32	8	8	4	16	0.5
<i>H. influenzae</i> #2	s	8	16	16	4	4	4	8	2
<i>H. influenzae</i> #3	s	64	64	64	16	16	8	64	1

Table 3-1. 二置換フェニル基を有するチアジアゾール誘導体の抗菌活性

ベンゼン環の2位、4位及び5位に置換基を有する誘導体の抗菌活性を Table 3-2 に示す。4位のフッ素原子と5位のジメチルアミノ基等の組み合わせは、4-フルオロ体のメチラーゼ型耐性及び薬剤排出型耐性の肺炎球菌(#6)に対する抗菌活性が増強し、また、5-ジメチルアミノ体 **3-4b** 等の5位置換体のグラム陽性菌に対する抗菌活性が全般的に増強したことから、高度耐性の肺炎球菌(#6)の抗菌活性増強が期待される。予想した通り、両置換基を有する **3-4c** の高度耐性肺炎球菌(#6)に対する抗菌活性は、**3-4b** と比較し、4倍程度増強した。化合物 **3-4c** と同等の抗菌活性は、**3-5c** 及び **3-7c** においても認められた。さらに、4,5-ジメトキシ体 **3-3** は、全体的に、**3-5c**、**3-6c** 及び **3-7c** と同等の抗菌活性を示した。以上の結果から、ベンゼン環4位置換基の電気陰性度は、抗菌活性に殆ど影響しないことが示唆された。

化合物 **3-3**、**3-4c**、**3-5c** 及び **3-7c** の高度耐性の肺炎球菌(#6)を含むメチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対する抗菌活性は、TEL と同等であり、メチラーゼ型耐性のA群溶血性レンサ球菌に対しては、TEL より 32~64 倍強い抗菌活性を示した。インフルエンザ菌に対しては、5位にメトキシ基を有する **3-3**、**3-7c** が、**3-4c**、**3-5c** 及び **3-6c** よりも強い抗菌活性を示す傾向にあった。



Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
		3-4c	3-5c	3-6c	3-7c	3-3	TEL
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.015	≤ 0.008	0.015	0.015	0.015	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.015	≤ 0.008	0.015	0.015	0.015	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.03	≤ 0.008	0.015	0.03	0.015	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	0.5	0.25	1	ND ^a	0.5	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	0.5	0.25	1	0.5	0.25	1
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	1	1	2	1	1	1
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	0.13	0.13	0.25	0.25	0.25	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	0.13	0.13	0.25	0.25	0.25	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.015	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.015	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008	0.015	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.03	0.015	0.03	0.015	0.03	0.015
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	16
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.03	0.015	0.03	0.03	0.015	0.5
<i>H. influenzae</i> #1	s	4	4	4	2	2	0.5
<i>H. influenzae</i> #2	s	2	2	2	1	2	2
<i>H. influenzae</i> #3	s	2	4	4	2	2	1

a) Not determined

Table 3-2. 三置換フェニル基を有するチアジアゾール誘導体の抗菌活性

以上、LCM の C-7 位に 5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio 基を有する **2-7** のベンゼン環 4 位、5 位に置換基を導入した化合物を合成し、ベンゼン環 5 位置への置換基導入により、メチラーゼ型耐性菌に対する抗菌活性が劇的に増強することを見出した。メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対し TEL と同等で、メチラーゼ耐性の A 群溶血性レンサ球菌に対しては、TEL より強い抗菌活性を示す複数の誘導体を見出した。LCM の C-7 位のみの修飾により、標的とする耐性菌に対し TEL と同等の抗菌活性を発現したこれらの誘導体は、非常に注目に値する。LCM の C-7 位の修飾は、メチラーゼ型耐性菌克

服に非常に有望な手段であることが実証された。

第四章 LCM の C-6 位および C-7 位置換基の最適化と抗菌活性

第一節 リンコマイシン C-6 位変換体と化合物デザイン

LCMは、C-6 位にピロリジン環を含む置換基を有しており、これまでに多くのC-6 位変換体が報告されている³²⁻³⁷。その中でピロリジンを環拡大し、ピペリジン環を有する誘導体について代表的な化合物をFigure 10 に示す。

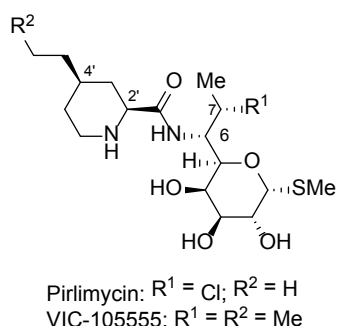


Figure 10. C-6 位にピペリジン環を有する化合物

Birkenmeyerら³²が報告したpirlimycinは、C-7 位が塩素原子で、動物用医薬品として上市され米国及び欧州で牛乳房炎の治療に使用されている。また、VIC-105555^{33,34}は、良好な体内動態を示し、*Enterococcus faecalis*等に対しCLDMより強い抗菌活性を示すことが報告されている。しかし、これまで報告されているC-6 位の修飾体でメチラーゼ型耐性の耐性菌に対し、抗菌活性を示した例はない。私は、第一章から第三章にてLCMのC-7 位にS配置で、スルフィド型の置換基を導入することにより、メチラーゼ型耐性の耐性グラム陽性球菌にも抗菌活性を示すことを見出した。特に、第三章では、1,3,4-チアジアゾール環を含むC-7 位側鎖の構造最適化により得られた **3-3** 等は、TELと同等の抗菌活性を示した。私は、更なる抗菌活性の増強のため、C-7 の変換とともに、C-6 位

のピロリジンをピペリジンへ環拡大した誘導体の合成を計画した (Figure 11)。C-4'位のアルキル鎖は、pirlimycinではエチル基、VIC-105555 ではプロピル基であり、両置換基に加え、より長鎖のブチル基の合成を計画した。

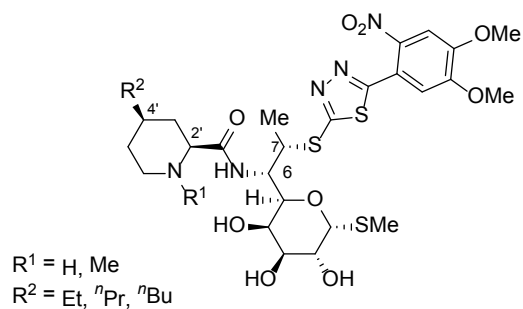
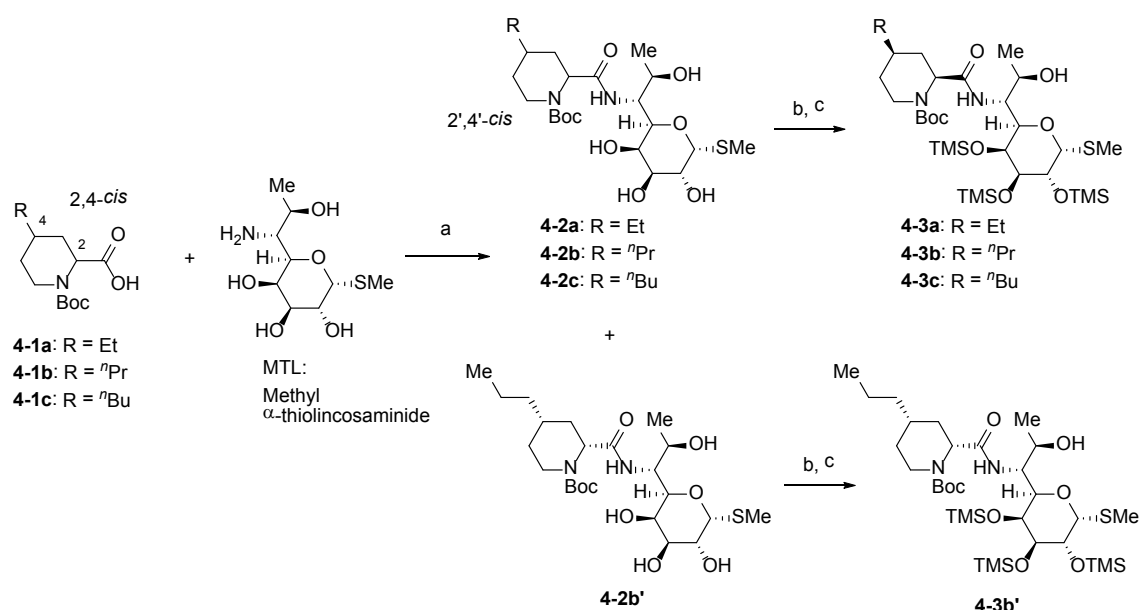


Figure 11. C-7 位変換と C-6 位変換を組み合わせた誘導体デザイン

第二節 リンコマイシン C-6 位変換体の合成と抗菌活性

C-6 位に天然型の 4'-propylproline 部分を 4'-alkylpiperidine-2'-carbonyl に変換した重要中間体の合成を Scheme 4-1 に示す。



Reagents: (a) DCC, HOBT, DMF, rt, 57%, 60% de (**4-2a**), 62%, 20% de (**4-2b**), 36%, 80% de (**4-2c**); (b) TMSO, HMDS, pyridine, rt; (c) 6N AcOH, MeOH, rt, 53% (**4-3a**), 48% (**4-3b**), 71% (**4-3c**), 65% (**4-3b'**) in 2 steps.

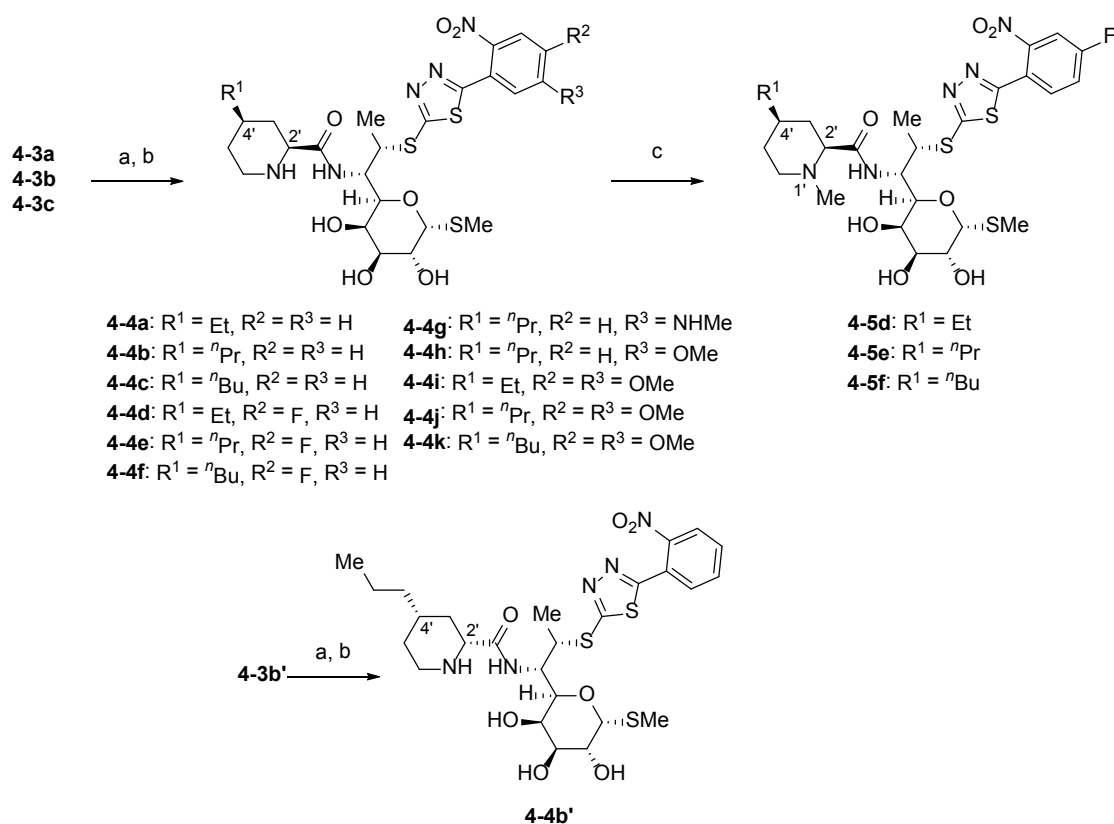
Scheme 4-1. C-7 位及び C-6 位変換体合成のための中間体合成

2,4-*cis*-Piperidine-carboxylic acid のラセミ体は、報告³⁸に従い 4-alkylpiperidine より合成し、アミンを Boc 基で保護することで、カルボン酸 **4-1a**、**4-1b** 及び **4-1c** を合成した。これらのラセミ体のカルボン酸は、LCM の加水分解により 1 工程で得られる methyl α -thiolincosaminide³⁹ (MTL) と縮合することで、N-1' 位が Boc 基で保護された中間体へ誘導した。これらの中間体は、使用しているカルボン酸がラセミ体であることから、約 1 : 1 のジアステレオ異性体の混合物として生成する。両ジアステレオ異性体は TLC 上で

2つのスポットとして観察されたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより完全に分離することは困難であった。そこで、選択的な沈殿化を種々溶媒について検討した結果、酢酸エチルを使用した際に、TLC上で低極性の異性体が沈殿として一部除去でき、濾液中に、高極性の異性体の比率が高まっていることを確認した。酢酸エチルを用いた抽出操作により、C-4'エチル体については、高極性異性体：低極性異性体の比が8：2の**4-2a**を得た。同様に、C-4'プロピル体、C-4'ブチル体では、それぞれ、高極性異性体：低極性異性体の比が6：4及び9：1の**4-2b**及び**4-2c**を得た。両ジアステレオマーの分離には目途が立ったものの、各ジアステレオマーは何れも報告例はなく、立体配置は不明であった。また、これらの化合物の結晶は得られず、X線結晶構造解析には至らなかった。一方で、Birkenmeyerらは、pirlimycinの報告³²の中で、抗菌活性の強い2'-β-4'-β体がTLC上で高極性側の異性体であることを示している。そこで、高極性の異性体を目的とする2'-β-4'-β体、低極性の異性体を2'-α-4'-α体と帰属した。2'-β-4'-β体の比率が多いジアステレオマー混合物**4-2a**、**4-2b**及び**4-2c**については、LCMから2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)lincomycin (**1-1**) 体を得る場合と同様な条件に付した後、ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、光学的に純粋なC-2、C-3及びC-4位の水酸基がTMS基で保護された2'-β-4'-β体**4-3a**、**4-3b**及び**4-3c**を得た。同時に、沈殿化により得られた2'-α-4'-α体**4-2b'**についても同様に誘導し、**4-3b'**を得た。

次に、Scheme 4-1で合成した**4-3a**～**4-3c**及び**4-3b'**より、LCMのC-7位及びC-6位が変換された誘導体を合成した(Scheme 4-2)。C-7位の置換基は、第二章第二節及び第三章第二節と同様に、光延反応により導入が可能であった。TMS基、Boc基の除去により、目的とする**4-4a**～**4-4k**を得た。ペペリジン環部分の立体化学と抗菌活性についての情報を得るため、**4-3b'**についても、光延反応により**4-4b'**を合成した。化合物**4-4b'**

はピペリジン環部分の立体化学が**4-4b**と逆の2'- α -4'- α 体であり、**4-4b'**は、**4-2b'**と同様、対応する2'- β -4'- β 体に比べ、TLC上でより低極性であった。C-7位側鎖中に4-fluoro-2-nitrophenyl基を有する側鎖で、C-4'位エチル体**4-4d**、C-4'位プロピル体**4-4e**及びC-4'位ブチル体**4-4f**体については、N-1'位の第二アミンをメチル化し、それぞれ、**4-5d**、**4-5e**及び**4-5f**へ誘導した。

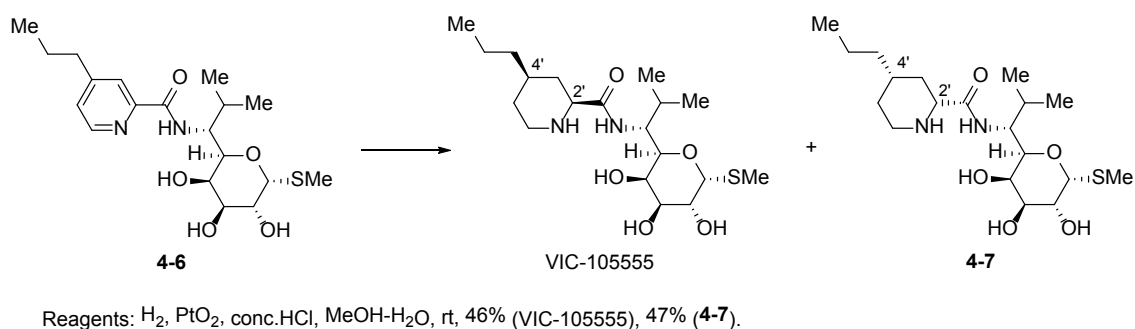


Reagents: (a) ArSH, DEAD, PPh₃, THF or toluene, 0°C to rt; (b) TFA, DCM, -20°C to rt, 22% (**4-4a**), 24% (**4-4b**), 25% (**4-4b'**), 21% (**4-4c**), 39% (**4-4d**), 39% (**4-4e**), 30% (**4-4f**), 26% (**4-4g**), 24% (**4-4h**), 11% (**4-4i**), 10% (**4-4j**), 19% (**4-4k**) in 2 steps; (c) 36% HCHO, NaBH(OAc)₃, AcOH, MeOH or EtOH, rt, 77% (**4-5d**), 37% (**4-5e**), 85% (**4-5f**).

Scheme 4-2. C-7位及びC-6位の化学変換

また、対照化合物としてVIC-105555を報告に従い合成することとした。参照した特許³⁴では、4-propylpyridine-2-carboxylic acidと、MTLより誘導し6工程で得られるmethyl 7-deoxy-7-methyl- α -thiolincosaminideより得た**4-6**を水素添加によりVIC-105555を合成し

ている。化合物 **4-6** 中のピリジン環の水素添加では、 $2'-\alpha-4'-\alpha$ 体と $2'-\beta-4'-\beta$ の生成が予想されるが、両異性体についての情報はない。実際に、化合物 **4-6** の水素添加反応に付したところ、TLC上で2つのスポットが確認され、両異性体がほぼ1:1の比で生成していることが示唆された。抗菌活性より、高極性の異性体を $2'-\beta-4'-\beta$ 体である VIC-105555 と決定した。

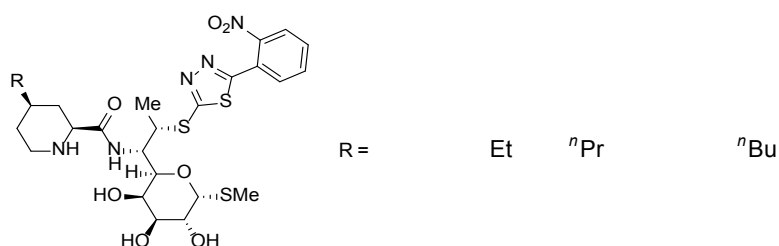


Scheme 4-3. VIC-105555 の合成

C-7 位に 5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio 基を有し、C-6 位に 4'-alkylpiperidin-2'-carbonylamino 基を有するリンコマイシン誘導体の抗菌活性を Table 4-1 に示す。ピペリジン環上の立体化学が異なる 4'位プロピル体 **4-4b** 及び **4-4b'**については、予想通り、 $2'-\beta-4'-\beta$ 体である **4-4b** の抗菌活性が明らかに強かった。抗菌活性の点からもピペリジン環上の立体化学が支持された。同様に、VIC-105555 は、報告されているように、感受性の肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対し、強い抗菌活性を示した一方で、ピペリジン環上に逆の立体配置を有する **4-7** の抗菌活性は全体的に明らかに弱い値を示した。VIC-105555 は、構成型の耐性肺炎球菌に 128 $\mu\text{g/mL}$ 、誘導型の耐性肺炎球菌で 32 $\mu\text{g/mL}$ とメチラーゼ型の耐性菌に対し僅かながら反応した。C-6 位側鎖中の環拡大が、メチラーゼ型耐性菌に対する抗菌活性増強に、効果があることが示された。C-7 位に

5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio 基、及び C-6 位に

4'-alkylpiperidin-2'-carbonylamino 基を有するリンコマイシン誘導体 **4-4a**、**4-4b** 及び **4-4c** は、C-6 位が天然型のプロリン環を有する **2-7** と比較し、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対する抗菌活性が増強された。4'-エチル体 **4-4a** は、4'-プロピル体 **4-4b** と比べ、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対する抗菌活性は、2~8 倍劣るものの、感受性の耐性肺炎球菌に対してはより強い抗菌活性を示した。一方で、4'-ブチル体 **4-4c** は、**4-4b** と比較して、測定したすべての菌株に対しより強い抗菌活性を示し、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌及び A 群溶血性レンサ球菌に対し TEL よりも強い抗菌活性を示した。

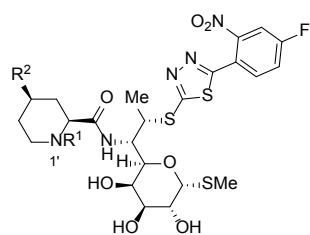


Test organism	Characteristics	MIC (µg/mL)							
		2-7	4-4a	4-4b	4-4b'	4-4c	VIC-105555	4-7	TEL
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.06	≤0.008	0.03	8	0.015	≤0.008	2	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.06	≤0.008	0.03	8	0.015	0.015	4	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.13	≤0.008	0.015	4	0.015	0.03	4	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	4	4	0.5	>128	0.25	128	>128	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	8	4	0.5	>128	0.25	128	>128	1
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	64	4	1	>128	0.25	128	>128	1
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	4	0.5	0.25	128	ND ^a	32	>128	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	4	0.5	0.25	128	ND ^a	32	>128	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.06	≤0.008	0.015	4	ND ^a	0.015	4	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.06	≤0.008	0.03	8	0.015	0.015	4	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.06	≤0.008	0.015	4	0.03	0.015	4	0.015
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	4	0.06	0.5	128	0.13	64	>128	16
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.13	0.015	0.03	8	0.03	0.015	4	0.5
<i>H. influenzae</i> #1	s	16	32	8	>128	4	8	>128	0.5
<i>H. influenzae</i> #2	s	8	32	8	>128	4	16	>128	2
<i>H. influenzae</i> #3	s	64	128	16	>128	8	64	>128	1

a) Not determined

Table 4-1. C-7 位及び C-6 位変換体の抗菌活性-1

C-7 位置換基中に 4-fluoro-2-nitrophenyl 基を有する誘導体の抗菌活性を Table 4-2 に示す。第三章第二節の C-6 位が天然型のプロリン環を有する誘導体の結果から、ベンゼン環 4 位のフッ素原子は、メチラーゼ型耐性及び薬剤排出型耐性の肺炎球菌 (#6) に対する抗菌活性に顕著な増強が認められたが、C-6 位にピペリジン環を有する誘導体では、変化が認められなかった。しかし、C-6 位ブチル体 **4-4f** は、**4-4c** と同様に、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対し、TEL よりも強い抗菌活性を示した。一方で、ベンゼン環 4 位にフッ素原子を有する **4-4d**、**4-4e** 及び **4-4f** は、フッ素原子を有していない **4-4a**、**4-4b** 及び **4-4c** と比較してインフルエンザ菌に対する抗菌活性が増強した。化合物 **4-5d**、**4-5e** 及び **4-5f** は、N-1'位にメチル基を有する化合物である。これらの化合物は、対応する第二級アミン誘導体と比較し、試験した菌株に対し全体的に抗菌活性が減弱したことから、ピペリジン環の窒素原子は、無置換が適していると判断した。



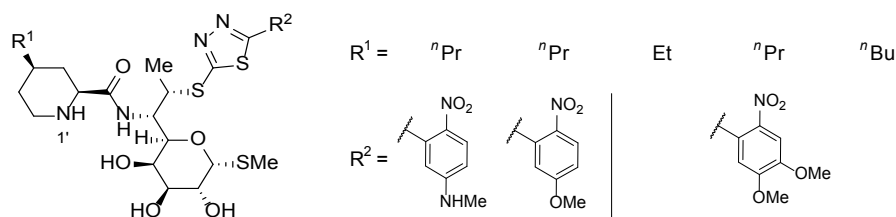
R ¹ =	H	Me	H	Me	H	Me
R ² =	Et	Et	ⁿ Pr	ⁿ Pr	ⁿ Bu	ⁿ Bu

Test organism	Characteristics	MIC (μg/mL)						TEL
		4-4d	4-5d	4-4e	4-5e	4-4f	4-5f	
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	≤0.008	0.015	0.03	0.06	0.015	0.03	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	≤0.008	≤0.008	0.03	0.06	0.015	0.03	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	≤0.008	≤0.008	0.03	0.06	0.03	0.06	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	1	>128	0.5	4	0.13	1	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	2	64	1	4	0.25	1	1
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	4	>128	1	4	0.25	2	1
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	1	8	0.25	ND ^a	0.06	0.25	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	1	4	0.25	ND ^a	0.06	0.25	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	≤0.008	0.015	≤0.008	ND ^a	≤0.008	0.03	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	≤0.008	0.015	0.015	0.06	0.015	0.03	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	≤0.008	0.015	0.03	0.13	0.015	0.03	0.015
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	0.25	1	0.5	2	0.13	0.5	16
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.015	0.03	0.03	0.13	0.03	0.03	0.5
<i>H. influenzae</i> #1	s	8	64	4	16	2	4	0.5
<i>H. influenzae</i> #2	s	8	32	2	8	1	2	2
<i>H. influenzae</i> #3	s	32	128	4	16	2	4	1

Not determined

Table 4-2. C-7 位及び C-6 位変換体の抗菌活性-2

最後に、2位及び5位、または2位、4位及び5位に置換を有する誘導体の抗菌活性を Table 4-3 に示す。第三章第二節において、C-6位は天然型のプロリン型の置換基を有し、C-7位置換基中のベンゼン環2位にニトロ基、4位、5位にメチル基やメトキシ基を有する化合物は、メチラーゼ型耐性の耐性菌に対する抗菌活性が劇的に増強することを示した。ベンゼン環5位メチルアミノ体 **4-4g** 及びメトキシ体 **4-4h** の肺炎球菌及びA群溶血性レンサ球菌に対する抗菌活性は、C-7位の置換基中に 2-nitrophenyl 基、2-nitro-4-fluorophenyl 基を有する誘導体と同様に、C-6位も変換することで増強されることが分かった。さらに、C-6位が天然型で C-7位置換基中に 4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl 基を有する **3-3** における C-6位置換基をピペリジン型に変換した 4'-プロピル体 **4-4j** は、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌及びA群溶血性レンサ球菌に対し、TEL より明らかに強い抗菌活性を示した。メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対する抗菌活性を、4'-プロピル体 **4-4j** と比較すると、4'-エチル体 **4-4i** は大幅に減弱し、4'-ブチル体 **4-4k** は強い活性を示した。化合物 **4-4k** がメチラーゼ型耐性及び薬剤排出型耐性を備えた高度に耐性化した構成型耐性肺炎球菌 (#6) に対しても 0.03 µg/mL の強い抗菌活性を示したことは注目すべきことである。



Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					TEL
		4-4g	4-4h	4-4i	4-4j	4-4k	
<i>S. pneumoniae</i> #1	s	0.06	0.015	0.015	0.03	0.03	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #2	s	0.13	0.015	0.015	0.015	0.015	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #3	s	0.06	0.015	0.015	0.06	0.03	≤ 0.008
<i>S. pneumoniae</i> #4	<i>ermB</i> (c)	0.25	0.13	1	0.06	0.03	0.5
<i>S. pneumoniae</i> #5	<i>ermB</i> (c)	0.5	0.25	1	0.06	0.03	1
<i>S. pneumoniae</i> #6	<i>ermB</i> (c) + <i>mefE</i>	0.5	0.25	1	0.13	0.03	1
<i>S. pneumoniae</i> #7	<i>ermB</i> (i)	0.5	0.06	0.25	0.03	0.015	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #8	<i>ermB</i> (i)	0.25	0.06	0.25	0.03	0.015	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #9	<i>mefE</i>	0.03	≤ 0.008	0.015	≤ 0.008	0.015	0.06
<i>S. pneumoniae</i> #10	<i>mefE</i>	0.06	≤ 0.008	0.015	0.015	0.015	0.06
<i>S. pyogenes</i> #1	s	0.13	0.03	0.015	0.03	0.03	0.015
<i>S. pyogenes</i> #2	<i>ermB</i> (c)	0.5	0.13	0.13	0.13	0.06	16
<i>S. pyogenes</i> #3	<i>mefE</i>	0.13	0.03	0.015	0.03	0.06	0.5
<i>H. influenzae</i> #1	s	4	4	4	2	2	0.5
<i>H. influenzae</i> #2	s	4	2	4	2	2	2
<i>H. influenzae</i> #3	s	4	4	16	2	2	1

Table 4-3. C-7 位及び C-6 位変換体の抗菌活性-3

メチラーゼ型耐性菌に対する抗菌活性増強が達成されたことから、私は、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) に対する抗菌活性を測定した。近年、肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性化が進んでいる⁴⁰。肺炎マイコプラズマは、23S rRNAの点変異により耐性化することが報告されている⁴¹。リンコマイシンのC-7 位及びC-6 位変換体の肺炎マイコプラズマに対する抗菌活性をTable 4-4 に示す。A2063G変異によりマクロライド系抗生物質に耐性化した*M. pneumoniae* (#2) は、TELに対しても感受性が低く、TELの抗菌活性は 32 $\mu\text{g/mL}$ である。一方で、4-4hの*M. pneumoniae* (#2) に対する抗菌活性は 1 $\mu\text{g/mL}$ であり、その他のリンコマイシン誘導体は、0.13 $\mu\text{g/mL}$ 以下の強い抗マイコプラズマ活性が確認された。

以上の抗菌活性評価から、化合物 **4-4k** に代表される LCM の新規誘導体は、臨床での優れた有用性が期待される。

Test organism	Characteristics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					TEL
		4-4g	4-4h	4-4i	4-4j	4-4k	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> #1	susceptible	0.03	0.03	0.015	≤ 0.008	0.015	0.001
<i>M. pneumoniae</i> #2	A2063G	0.13	1	0.13	≤ 0.06	≤ 0.06	32

Table 4-4. マイコプラズマに対する抗菌活性

総括

私は、マクロライド耐性肺炎球菌に有効な半合成抗生物質を創出することを目的に、同じ 23S リボソームに作用するリンコマイシン系抗生物質に注目した。リンコマイシン系抗生物質である CLDM は、マクロライド系抗生物質と比較し、薬剤排出型耐性の影響を殆ど受けないこと、肝臓のシトクロム P450 (CYP3A4) を阻害しないこと、さらに比較的単純な化学構造より将来的に低コストでの生産が期待されること等が利点と考えられた。リンコマイシン系抗生物質がメチラーゼ型耐性菌にも抗菌活性を有するために、従来のリンコサミドにリボソームとの新たな相互作用を付与することを計画した。報告されている細菌 rRNA と CLDM との複合体 X 線結晶構造解析の情報を基に、修飾部位として疎水的な空間が存在する C-7 位周辺を選択し、C-7 位に S 配置で硫黄原子が置換した (7S)-thio 型誘導体の合成を開始した。我々が報告した C-7 位に 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio 基を有する **2** は、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対し、MIC 値として 16~128 µg/mL の弱い抗菌活性を示した。活性は弱いものの、C-7 位置換基により期待されたメチラーゼ型耐性菌に対する抗菌活性を示したことから、更なる置換基の最適化を進めた。その結果、C-7 位置換基末端に、2-nitro-4,5-dimethoxyphenyl 基を有する **3-3** のメチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対する抗菌活性は大幅に増強し、TEL と同等の 0.25~1 µg/mL を示した。リンコマイシン系抗生物質の C-7 位のための化学修飾により、メチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対し、ケトライドと同等の強い抗菌活性を実現した。

更なる抗菌活性の増強を目的に、C-6 位側鎖の変換に着目した。これまでに C-6 位側鎖中のピロリジンをピペリジンに環拡大した化合物が報告されており、良好な体内動態及び、*Enterococcus faecalis* 等に対し CLDM より強い抗菌活性を示すことが報告されている。そこで、**3-3** の C-6 位側鎖中のピロリジンをピペリジンに変換し、ピペリジン環

上の側鎖を最適化した結果、N-1'位は無置換で C-4'位は *n*-ブチル基を有する **4-4k** のメチラーゼ型耐性の肺炎球菌に対する抗菌活性はさらに増強し、TEL より強い 0.015~0.03 $\mu\text{g/mL}$ を示した。本リンコマイシン誘導体は、マクロライド耐性肺炎球菌の克服に有望であると考えられる。

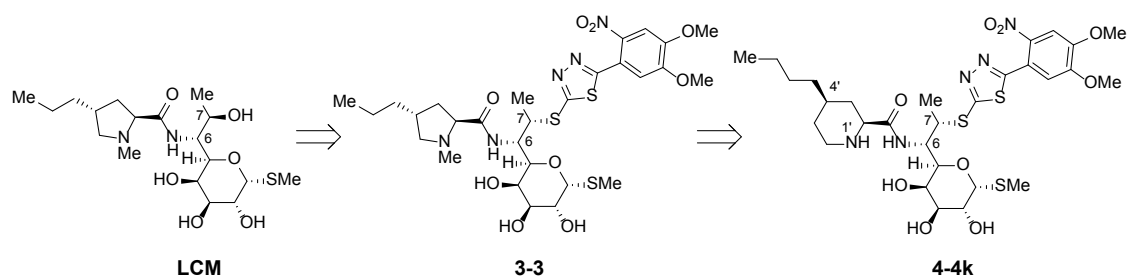


Figure 12. LCM の C-7 位と C-6 位構造変換

実験の部

比旋光度は、日本分光社製P-2300 で測定した。IRスペクトルは、日本分光社製FT/IR-410により測定した。質量マススペクトルは、日本電子社製JMS-FABmate、JMS-700または、Agilent Technologies社製 6530-Q-TOF LC/MS massにより測定した。¹H NMR (300 MHz)は、Varian社製Gemini-300 で測定し、¹H NMR (400 MHz)は、日本電子社製JNM-GSX 400 またはBRUKER社製Ascend 400 NMR spectrometerで測定した。¹³C NMRは、BRUKER社製Ascend 400 NMR spectrometerで測定した。ケミカルシフトは、内部標準物質としてテトラメチルシランを用い、 δ 値で表示した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学Silica Gel 60N (球状、中性)を用いた。

7-*O*-Methanesulfonyl-2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)lincomycin (1-2)

化合物 **1-1**²⁸ (4.0 g, 6.4 mmol) のクロロホルム (20 mL) 溶液を 0°C に冷却し、トリエチルアミン (2.45 mL)、メタンサルホニルクロリド (990 μ L) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン-酢酸エチル) で精製し、無色固体の **1-2** (4.2 g, 93%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 4.75 (dt, J = 3.3, 10.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 5.6, 9.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 2.3, 9.4 Hz, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 3.7, 10.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-2.09 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.35 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.14 (s, 9H), 0.13 (s, 9H); MS (ESI) m/z 701 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-ylthio]-2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)lincomycin (1-3)

化合物 **1-2** (10.5 g, 15.0 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol)、*tert*-butyl 3-mercaptoazetidine-1-carboxylate (1.9 g, 10.0 mmol) を加え、80°C で 15 時間攪拌した。室温とした後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、無色固体の **1-3** (5.7 g, 48%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +76^\circ$ (*c* 0.46, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (dt, *J* = 1.7, 10.3 Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 2 H), 4.15 (dd, *J* = 5.6, 9.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 2 H), 3.64-3.71 (m, 2 H), 3.59 (dd, *J* = 2.4, 9.5 Hz, 1H), 3.35 (dq, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 3.7, 10.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-2.05 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.24-1.30 (m, 4H), 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84-0.89 (m, 3H), 0.16 (m, 9H), 0.12 (m, 9H), 0.11 (m, 9H); MS (ESI) *m/z* 794 (M+H)⁺.

(7S)-7-(Azetidin-3-ylthio)-7-deoxylincomycin (1-4)

化合物 **1-3** (280 mg, 0.352 mmol) のメタノール (2.0 mL) 溶液に 1 規定塩酸 (1.0 mL) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール) で精製し、無色固体の **1-4** (99 mg, 73%) を得た。

$[\alpha]_D^{29} +118^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 5.6

Hz, 1H), 4.36-4.50 (m, 3H), 4.21 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.6, 10.3$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 3.5, 7.4, 10.8$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.36-3.51 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H) 2.18 (s, 3H), 1.96-2.14 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 4H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (FAB) m/z 477 (M+H)⁺; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₁H₄₀N₃O₅S₂ 478.2409, found 478.2408 (M+H)⁺.

(7S)-7-(Azetidin-3-ylthio)-7-deoxy-2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)lincomycin (1-5)

化合物 **1-4** (3.48 g, 7.29 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液にトリメチルシリルクロリド (4.59 mL, 35.9 mmol)、ヘキサメチルジシラザン (7.5 mL, 35.9 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (30 mL) に溶解し、6N 酢酸 (3.59 mL) を加え室温で3.5時間攪拌した。反応液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、無色固体の **1-5** (3.0 g, 60%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} +78^\circ$ (c 1.2, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.47 (dt, $J = 1.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 5.6, 9.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 3H), 3.36 (dq, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 3.7, 11$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92-2.09 (m, 3H), 1.73-1.90 (m, 1H), 1.68 (br. s., 2H), 1.25-1.32 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.14 (s, 9H), 0.12 (s, 9H); MS (ESI) m/z 694 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{1-[2-(dimethylaminocarbonyl)ethyl]azetidino-3-ylthio}lincomycin (1-6b)

化合物**9** (60 mg, 0.086 mmol) のエタノール (1.0 mL) 溶液に、*N,N*-ジメチルアクリルアミド (8.9 μ L, 0.086 mmol) を加え、室温で15分、50°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、メタノール (1.0 mL) 及び1規定塩酸 (1.0 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で抽出した。水相を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、無色固体の**11b** (37 mg, 74%) を得た。

$[\alpha]_D^{29} +90^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.6, 10.2 Hz, 1H), 3.62-3.82 (m, 5H), 3.55 (dd, *J* = 3.2, 10.2 Hz, 1H), 3.42 (dq, *J* = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.84 (td, *J* = 10.0, 12.9 Hz, 1H), 1.30-1.37 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87-0.95 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 577 (M+H)⁺; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₄₉N₄O₆S₂ 577.3094, found 577.3089 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{1-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]azetidino-3-ylthio}lincomycin (1-6a)

化合物**1-6b**と同様に、**1-5** (200 mg, 0.288 mmol) とアクリル酸メチル (23 μ L, 0.26 mmol) より、無色固体**1-6a** (74%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +86^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 2.5, 9.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.61-3.82 (m, 7H), 3.55 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.41 (dq, *J* = 2.5, 7.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 2.96-3.05 (m, 3H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.30-1.37 (m, 4H), 1.28 (d, *J* =

7.0 Hz, 3H), 0.87-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 564 (M+H)⁺; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₅H₄₆N₃O₇S₂ 564.2777, found 564.2770 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]azetidin-3-ylthio}lincomycin (1-6c)

化合物 **1-6b** と同様に、**1-5** (70 mg, 0.10 mmol) と 4-アクロイルモルホリン (14 μ L, 0.10 mmol) より、無色固体 **1-6c** (44 mg, 70%) を得た。

$[\alpha]_D^{29}$ +91° (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 2.4, 10.1 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 5.6, 10.7 Hz, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 5H), 3.42 (dq, *J* = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 4.6, 10.5 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.30-1.37 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 619 (M+H)⁺; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₈H₅₁N₄O₇S₂ 619.3199, found 619.3192 (M+H)⁺.

(7S)-7-[1-(Benzo[d]oxazol-2-yl)azetidin-3-ylthio]-7-deoxylincomycin (1-7d)

化合物 **1-5** (60 mg, 0.086 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、2-クロロベンゾオキサゾール (9.9 μ L, 0.086 mmol)、トリエチルアミン (12.1 μ L, 0.086 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (1.0 mL) に溶解し、1規定塩酸 (1.0 mL) を加え室温で10分間攪拌した。反応液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、無色固体の **1-7d** (51 mg, 99%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +103^{\circ}$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.35 (m, 2H), 7.19 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 2.9, 9.7 Hz, 1H), 4.07-4.21 (m, 5H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 3.4, 10.2 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 2.9, 6.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 4.4, 10.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95-2.15 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.27-1.38 (m, 7H), 0.88-0.94 (m, 3H); MS (FAB) m/z 595 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 595.2624, found 595.2633 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(2-nitrophenyl)azetidin-3-ylthio]lincomycin (1-7a)

化合物 **1-7d** と同様に、**1-5** (100 mg, 0.144 mmol) と 2-フルオロニトロベンゼン (15.2 μL , 0.144 mmol) より、黄色固体 **1-7a** (49 mg, 57 %) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +53^{\circ}$ (c 0.75, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.6, 7.1, 8.5 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 1.2, 7.1, 8.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 1.2, 8.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 4.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 5.6, 10.2 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 2 H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 3.2, 10.2 Hz, 1H), 3.51 (dq, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 4.6, 10.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.84 (td, J = 10.2, 12.8 Hz, 1H), 1.29-1.35 (m, 7H), 0.87-0.94 (m, 3H); MS (FAB) m/z 599 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ 599.2573, found 599.2572 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(4-nitrophenyl)azetidin-3-ylthio]lincomycin (1-7b)

化合物 **1-7d** と同様に、**1-5** (70 mg, 0.17 mmol) と 4-フルオロニトロベンゼン (18 μL , 0.17 mmol) より、黄色固体 **1-7b** (34 mg, 56%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} +94^{\circ}$ (c 0.87, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06-8.12 (m, 2H), 6.40-6.46

(m, 2H), 5.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.2, 10.2$ Hz, 1H), 3.52 (dq, $J = 2.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 5.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 4.5, 10.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.85 (td, $J = 10.2, 13.0$ Hz, 1H), 1.27-1.37 (m, 7H), 0.87-0.94 (m, 3H); MS (FAB) m/z 599 (M+H)⁺; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₇H₄₃N₄O₇S₂ 599.2573, found 599.2567 (M+H)⁺.

(7S)-7-[1-(4-Aminophenyl)azetidino-3-ylthio]-7-deoxylincomycin (1-7c)

化合物 **1-7b** (127 mg, 0.212 mmol) のメタノール (4.0 mL) 溶液に、酸化白金 (77.2 mg, 0.318 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製し、無色固体の **1-7c** (77 mg, 64%) を得た。

[α]_D³⁰ +104° (*c* 1.2, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.64-6.75 (m, 2H), 6.33-6.44 (m, 2H), 5.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 2.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.6, 10.2$ Hz, 2H), 3.89-3.98 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.2, 10.2$ Hz, 2H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.49 (dq, $J = 2.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 5.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 4.5, 10.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.85 (td, $J = 10.2, 12.8$ Hz, 1H), 1.29-1.36 (m, 7H), 0.87-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 569 (M+H)⁺; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₇H₄₅N₄O₅S₂ 569.2831, found 569.2838 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)azetidino-3-ylthio]lincomycin (1-9)

化合物 **1-2** (150 mg, 0.214 mmol) 及び炭酸カリウム (88.7 mg, 0.642 mmol) の DMF (1.5 mL) 懸濁液に、3-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)azetidino-1-thiol hydrochloride (90.2 mg,

0.428 mmol) を加え、80°Cで5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、無色固体としてトリメチルシリル保護体(95 mg)を得た。トリメチルシリル保護体(50 mg)のメタノール(1.0 mL)溶液に、1規定塩酸(1.0 mL)を加え、室温で5分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で抽出した。水相を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過した。減圧濃縮し無色固体の**1-9**(30 mg, 47%)を得た。

$[\alpha]_D^{28} +103^\circ$ (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 2.6, 9.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.6, 10.2 Hz, 1H), 3.98 (tt, *J* = 5.5, 7.8 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 3.2, 10.2 Hz, 1H), 3.47 (dq, *J* = 2.6, 7.1 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.24 (dd, *J* = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 4.6, 10.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.85 (td, *J* = 10.2, 12.8 Hz, 1H), 1.31-1.37 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88-0.95 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 563 (M+H)⁺; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₄H₄₃N₄O₅S₂ 563.2396, found 563.2388 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(dimethylaminocarbonyl)azetidin-3-ylthio]lincomycin (1-8a)

化合物**1-5**(100 mg, 0.144 mmol)のクロロホルム(700 μ L)溶液に、トリエチルアミン(20.2 μ L, 0.144 mmol)ジメチルカルバモイルクロリド(13.2 μ L, 0.144 mmol)、*N,N*-ジメチルアミノピリジン(17.6 mg, 0.144 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で抽出した。水相を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)

で精製し、無色固体としてトリメチルシリル保護体 (95 mg) を得た。トリメチルシリル保護体 (95 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、1 規定塩酸 (1.0 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で抽出した。水相を 10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過した。減圧濃縮し無色固体の **1-8a** (55 mg, 70%) を得た。

$[\alpha]_D^{29} +66^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32-4.42 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 0.73, 9.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 3H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 2.6, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 4.6, 10.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.84 (td, *J* = 10.1, 12.9 Hz, 1H), 1.31-1.37 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89-0.94 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 549 (M+H)⁺; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₄₄N₅O₆S₃ 549.2781, found 549.2782 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]azetidino-3-ylthio}lincomycin (**1-8c**)

化合物 **1-8a** と同様に、**1-5** (70 mg, 0.10 mmol) と 4-モルホリニルカルボニルクロリド (11.7 μ L, 0.10 mmol) より、無色固体 **1-8c** (42 mg, 70%) を得た。

$[\alpha]_D^{29} +69^\circ$ (*c* 0.86, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.83-3.91 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.55 (dd, *J* = 3.3, 10.4 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 3.27-3.33 (m, 4H), 3.23 (dd, *J* = 5.2, 7.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 4.6, 10.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.31-1.37 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88-0.95 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 591 (M+H)⁺; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₄₇N₄O₇S₂ 591.2886, found 591.2891 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(phenylcarbonyl)azetidin-3-ylthio]lincomycin (1-8d)

化合物 **1-8a** と同様に、**1-5** (50 mg, 0.086 mmol) とベンゾイルクロリド (10 μ L, 0.086 mmol) より、無色固体 **1-8d** (35 mg, 67%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +90^\circ$ (c 0.74, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.90 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 2.7, 9.3$ Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 5.6, 10.3$ Hz, 1H) 4.05-4.02 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 3.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.33 (dq, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 5.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 4.6, 10.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 4H), 1.16-1.21 (m, 3H), 0.87-0.94 (m, 3H); MS (FAB) m/z 618 (M+H) $^+$; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_3$ 618.2341, found 618.2340 (M+H) $^+$.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(2-nitrophenylcarbonyl)azetidin-3-ylthio]lincomycin (1-8e)

化合物 **1-8a** と同様に、**1-5** (70 mg, 0.10 mmol) と 2-ニトロベンゾイルクロリド (13 μ L, 0.10 mmol) より、無色固体 **1-8e** (47 mg, 72%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +88^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.23 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.98-4.20 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.41-3.63 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.22-1.37 (m, 7H), 0.87-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 627 (M+H) $^+$; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$ 627.2522, found 627.2516 (M+H) $^+$.

(7S)-7-Deoxy-7-[1-(piperidin-1-yl)azetidin-3-ylthio]lincomycin (1-8b)

化合物 **1-5** (80 mg, 0.12 mmol) のジクロロメタン (500 μ L) 溶液に、0°Cで、ピペリジン (13 μ L, 0.13 mmol)、ピリジン (20.5 μ L, 0.25 mmol) 及びトリホスゲン (13 mg, 0.042 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、トリメチルシリル保護体 (22 mg) を得た。トリメチルシリル保護体 (22 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、1 規定塩酸 (1.0 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し無色固体の **1-8b** (16 mg, 23%) を得た。

$[\alpha]_D^{29} +100^\circ$ (*c* 0.72, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 4.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 2.6, 9.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 2.6, 7.1 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 5H), 2.99 (dd, *J* = 4.6, 10.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.17 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.85 (td, *J* = 10.2, 12.8 Hz, 1H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 4H), 1.31-1.38 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90-0.94 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 178.0, 164.0, 90.5, 72.0, 71.3, 70.4, 69.9, 69.5, 63.9, 61.3, 60.1, 54.3, 46.9, 42.9, 42.3, 39.2, 38.7, 37.0, 33.2, 27.0, 25.5, 22.6, 21.0, 14.6, 14.5; MS (EI) *m/z* 588 M^+ ; HRMS (FAB) *m/z* calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 589.3094, found 589.3096 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(7*S*)-7-Deoxy-7-[5-(2-naphthyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-1)

化合物 **1-1** (240 mg, 0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、0°Cで、トリフェニルホスフィン (160 mg, 0.61 mol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.10 mL, 0.55 mmol) を加え、0°Cで 30 分攪拌後、5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (130

mg, 0.53 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノール (5 mL)、1 規定塩酸 (0.5 mL) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を 10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **2-1** (22.3 mg, 9%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +64^\circ$ (*c* 0.79, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.87-8.02 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.99-4.48 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H) 4.16 (dd, *J* = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06-2.18 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.86-0.99 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 633 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₄₁N₄O₅S₃ 633.2234, found 633.2235 (M+H)⁺.

(7*S*)-7-Deoxy-7-[5-(2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (**2-2**)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.51 mmol) より無色固体 **2-2** (11%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +140^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.63-8.67 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.32-4.47 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 4H), 0.88-0.97 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 584 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₃₈N₅O₅S₃ 584.2030, found 584.2032 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-3)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.51 mmol) より無色固体 **2-3** (37%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +105^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.72-8.78 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.31-4.50 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.84-2.02 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 0.87-0.96 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 584 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₃₈N₅O₅S₃ 584.2030, found 584.2027 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-4)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.51 mmol) より無色固体 **2-4** (48%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +124^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.75-8.82 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 2H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.39 (qd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.43-3.50 (br s 1H), 2.51 (br s, 3H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89-2.09 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.24-1.43 (m, 4H), 0.87-0.96 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 584 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₃₈N₅O₅S₃ 584.2030, found 584.2032 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-5)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(thiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.51 mmol) より無色固体 **2-5** (17%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +90^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.86-2.15 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28-1.39 (m, 4H), 0.86-0.96 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 589 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₇N₄O₅S₄ 589.1641, found 589.1646 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(2-furanyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-6)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(furan-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.54 mmol) より無色固体 **2-6** (38%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +88^\circ$ (*c* 1.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.31 (qd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11-1.40 (m, 4H), 0.82-0.97 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 573 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₇N₄O₆S₃ 573.1870, found 573.1870 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-7)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (320 mg, 0.51 mmol) と 5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (160 mg, 0.67 mmol) より無色固体 **2-7** (54%) を得た。

mp 235-240 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{30} +91^\circ$ (*c* 0.52, CHCl₃); IR (KBr) 3399, 2922, 1654, 1533 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.79 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 3H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24-1.40 (m, 4H), 0.86-0.96 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.1, 164.9, 163.5, 148.5, 132.9, 132.0, 131.6, 124.9, 123.8, 89.1, 71.8, 71.0, 69.2, 68.4, 68.2, 62.5, 53.0, 44.9, 41.7, 38.1, 37.9, 35.7, 21.5, 18.5, 14.8, 14.2; MS (FAB) *m/z* 628 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₈N₅O₇S₃ 628.1928, found 628.1934 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(3-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-8)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (320 mg, 0.51 mmol) と 5-(3-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (160 mg, 0.67 mmol) より無色固体 **2-8** (41%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +85^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.07-8.75 (m, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.34-4.52 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.24-1.44 (m, 4H), 0.88-0.99 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 628 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₈N₅O₇S₃ 628.1928, found 628.1938 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-9)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (120 mg, 0.50 mmol) より無色固体 **2-9** (33%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +67^\circ$ (c 0.81, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.34-4.51 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 10.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 4H), 0.85-0.94 (m, 3H); MS (FAB) m/z 628 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$ 628.1928, found 628.1927 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**(7S)-7-Deoxy-7-[5-(1-methyl-5-nitro-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin
(2-10)**

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (280 mg, 0.45 mmol) と 5-(1-methyl-5-nitro-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (120 mg, 0.49 mmol) より無色固体 **2-10** (35%) を得た。

$[\alpha]_D^{31} +51^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.70 (br s, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.85-2.15 (m, 4H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.25-1.39 (m, 4H), 0.85-0.96 (m, 3H); MS (FAB) m/z 632 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3$ 632.1989, found 632.1991 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**(7S)-7-Deoxy-7-[5-(1-methyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin
(2-11)**

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (280 mg, 0.45 mmol) と 5-(1-methyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (120 mg, 0.49 mmol) より無色

固体 **2-11** (18%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +79^\circ$ (c 0.52, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.67-3.76 (m 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.29-3.44 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 -2.13 (m, 2H), 1.79-2.00 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27-1.38 (m, 4H), 0.86-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 632 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3$ 632.1989, found 632.1982 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(7S)-7-[5-(5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-12)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(5-amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (115 mg, 0.54 mmol) より無色固体 **2-12** (65%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +88^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.14 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25-1.38 (m, 4H), 0.86-0.97 (m, 3H); MS (FAB) m/z 602 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_3$ 602.2248, found 602.2243 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(7S)-7-[5-(3-Aminopyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-13)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(3-aminopyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (140 mg, 0.66 mmol) より無色固体 **2-13**

(59%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +62^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.33-4.52 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 4H), 0.85-0.96 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 600 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₈N₇O₅S₃ 600.2091, found 600.2092 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{5-[2-(methylamino)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}lincomycin (2-14)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (160 mg, 0.26 mmol) と 5-[2-(methylamino)phenyl]-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.45 mmol) より無色固体 **2-14** (22%) を得た。

$[\alpha]_D^{31} +55^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.09-8.21 (m, 1 H), 7.27-7.45 (m, 2H), 6.63-6.85 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.38-4.51 (m, 1H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88-2.12 (m, 4H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.25-1.40 (m, 4H), 0.85-0.97 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 612 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₄₂N₅O₅S₃ 612.2343, found 612.2339 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(2-Chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-15)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(2-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (100 mg, 0.44 mmol) より無色固体 **2-15** (34%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +102^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.25-8.33 (m, 1H), 7.37-7.60 (m, 3H), 5.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.21-4.44 (m, 5H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 1H), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.02-2.13 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19-1.42 (m, 4H), 0.85-0.98 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 617 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₈ClN₄O₅S₃ 617.1687, found 617.1691 (M+H)⁺.

(7*S*)-7-Deoxy 7-[5-(*o*-tolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-16)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(*o*-tolyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (150 mg, 0.72 mmol) より無色固体 **2-16** (22%) を得た。

$[\alpha]_D^{31} +88^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 3H), 5.40 (br s, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.32 (qd, *J* = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 3H), 1.86-2.03 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.37 (m, 4H), 0.85-0.96 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 597 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₄₁N₄O₅S₃ 597.2234, found 597.2238 (M+H)⁺.

(7*S*)-7-Deoxy-7-[5-(2-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (2-17)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(2-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (130 mg, 0.58 mmol) より無色固体 **2-17** (48%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +114^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.7

Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 9.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.34 (qd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 10.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.71-1.91 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 4H), 0.86-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 613 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₁N₄O₆S₃ 613.2183, found 613.2174 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{5-[2-(methylthio)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}lincomycin (2-18)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-[2-(methylthio)phenyl]-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (150 mg, 0.62 mmol) より無色固体 **2-18** (44%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +141^\circ$ (c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.22-4.35 (m, 2H), 4.07-4.22 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.57 (td, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 10.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.25-1.39 (m, 4H), 0.84-0.97 (m, 3H); MS (FAB) m/z 629 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₁N₄O₅S₄ 629.1954, found 629.1960 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}lincomycin (2-19)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (120 mg, 0.44 mmol) より無色固体 **2-19** (32%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +73^\circ$ (c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22-8.26 (m, 1H), 7.82-7.87 (m,

2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 9.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.51 (qd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 10.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.28-1.39 (m, 4H), 0.89-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 661 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₁N₄O₇S₄ 661.1853, found 661.1843 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(2-Cyanophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-20)

化合物 **2-1** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 2-(5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzotrile (100 mg, 0.46 mmol) より無色固体 **2-20** (32%) を得た。

mp 223-229 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{30} -64^\circ$ (c 1.5, CHCl₃); IR (KBr) 3397, 2922, 2227, 1655, 1510 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.68 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.22-4.44 (m, 2H), 4.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80-2.09 (m, 4H), 1.43-1.58 (m, 3H), 1.16-1.31 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.8, 177.7, 153.9, 134.7, 133.3, 131.6, 131.1, 129.6, 117.1, 110.7, 90.9, 70.9, 70.3, 69.2, 68.5, 67.9, 63.0, 54.4, 51.4, 42.1, 37.7, 37.6, 35.8, 21.6, 15.8, 15.2, 14.2; MS (FAB) m/z 608 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₃₈N₅O₅S₃ 608.2030, found 608.2033 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(2-Aminopyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-23)

化合物 **1-2** (200 mg, 0.29 mmol) 及び炭酸カリウム (118 mg, 0.85 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド懸濁液 (2.0 mL) 溶液に、5-(2-aminopyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol

(120 mg, 0.57 mmol) を加え、80°Cで10時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、TMS 保護体 (54 mg) を得た。TMS 保護体 (54 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に、1 規定塩酸 (1 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で抽出した。水相を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1）で精製し、無色固体の **2-23** (16 mg, 9%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +84^\circ$ (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.58-4.63 (m, 2H), 4.12 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.37 (m, 4H), 0.86-0.94 (m, 3H); MS (FAB) *m/z* 599 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₃₉N₆O₅S₃ 599.2139, found 599.2152 (M+H)⁺.

(7*S*)-7-Deoxy-7-{5-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}lincomycin

(2-25)

化合物 **2-24**³¹ (80 mg, 0.19 mmol) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラジドの1Mテトラヒドロフラン溶液 (0.38 mL, 0.38 mmol)、methyl 2-(5-chloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzoate (53 mg, 0.21 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ク

クロロホルム-メタノール) で精製し、無色固体の **2-25** (93 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.55-7.68 (m, 3H), 5.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.30-4.46 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 2 H), 3.59 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.35 (dd, $J = 7.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 10.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 3H), 1.83-2.13 (m, 5H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29-1.36 (m, 3H), 0.85-0.93 (m, 3H); MS (FAB) m/z 641 (M+H) $^+$.

(7*S*)-7-Deoxy-7-[5-(2-dimethylcarbamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin

(2-27)

化合物 **2-25** (268 mg, 0.42 mmol) のメタノール (3.0 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、1 規定塩酸で中和しクロロホルムで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、無色固体のカルボン酸体 (150 mg) を得た。カルボン酸体 (60 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.3 mL) 溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (16 mg, 0.12 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (22 mg, 0.12 mmol) 及び 2M ジメチルアミンメタノール溶液 (96 μL , 0.19 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無色固体の **2-27** (52 mg, 43%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} +131^\circ$ (c 1.2, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.34-4.44 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15-2.20 (m, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.8$

Hz, 3H), 1.29-1.38 (m, 4H), 0.86-0.93 (m, 3H); MS (FAB) m/z 654 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₉H₄₄N₅O₆S₃ 654.2448, found 654.2456 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(2-Carbamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-26)

化合物 **2-27** と同様に、**2-25** (46 mg, 0.073 mmol) と 7N アンモニア メタノール溶液 (0.020 mL, 0.14 mmol) より無色固体 **2-26** (44%) を得た。

mp 228-235 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{30} +127^\circ$ (c 1.1, CHCl₃); IR (KBr) 3397, 2924, 1664, 1510 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.76-7.83 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 5.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 4H), 0.86-0.97 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 170.2, 166.8, 164.4, 135.7, 130.9, 130.8, 130.7, 128.3, 127.3, 89.0, 71.6, 71.1, 69.3, 68.4, 68.3, 62.6, 53.1, 44.7, 41.8, 38.1, 38.0, 35.7, 21.6, 18.9, 14.7, 14.3; MS (FAB) m/z 626 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₀N₅O₆S₃ 626.2135, found 626.2137 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(2-Aminophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-28)

化合物 **2-7** (390 mg, 0.63 mmol) のエタノール (12 mL) 溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (560 mg, 2.5 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (16.0 mg, 0.42 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **2-28** (123 mg, 33%) を得た。

$[\alpha]_D^{31} +62^\circ$ (c 1.3, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (dd

$J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.10 (br s, 2H), 5.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.53-3.13 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25-1.38 (m, 5H), 0.87-0.96 (m, 3H); MS (FAB) m/z 598 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₄₀N₅O₅S₃ 598.2186, found 598.2185 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(3-Aminophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-29)

化合物 **2-28** と同様に、化合物 **2-8** (75 mg, 0.13 mmol) より無色固体 **2-29** (24%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +140^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.11 (br s, 2H), 5.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 10.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 4H), 0.87-0.97 (m, 3H); MS (FAB) m/z 598 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₄₀N₅O₅S₃ 598.2186, found 598.2192 (M+H)⁺.

(7S)-7-[5-(4-Aminophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]-7-deoxylincomycin (2-30)

化合物 **2-28** と同様に、化合物 **2-9** (50 mg, 0.84 mmol) より無色固体 **2-30** (33%) を得た。

$[\alpha]_D^{30} +67^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 5.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.30 (qd,

$J = 6.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 10.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 4H), 0.89-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 598 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₄₀N₅O₅S₃ 598.2186, found 598.2192 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (3-1a)

化合物 **1-1** (240 mg, 0.39 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、0°Cで、トリフェニルホスフィン (150 mg, 0.57 mol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.10 mL, 0.55 mmol) を加え、0°Cで 30 分攪拌後、5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (120 mg, 0.47 mmol) を加え、室温にて 3 時間した。反応液を減圧濃縮し、メタノール (5 mL)、1 規定塩酸 (0.7 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **3-1a** (132 mg, 34%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} +67^\circ$ (c 0.73, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (br d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.69-7.85 (m, 2H), 7.37-7.54 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.21-5.33 (m, 1H), 4.31-4.54 (m, 2H), 4.24 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 1H), 3.68-3.83 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.06-3.22 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.83-2.15 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.26-1.42 (m, 4H), 0.81-1.01 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₃₇FN₅O₇S₃ 646.1834, found 646.1841 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (3-1b)

化合物 **3-1a** と同様に、**1-1** (690 mg, 1.01 mmol) と 5-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (200 mg, 1.55 mmol) より無色固体 **3-1b** (19%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} +66^\circ$ (*c* 0.18, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.33-4.48 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 0.85-0.95 (m, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₇FN₅O₇S₃ 646.1834, found 646.1840 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4,5-difluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (**3-1c**)

化合物 **3-1a** と同様に、**1-1** (240 mg, 0.39 mmol) と 5-(4,5-difluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (140 mg, 0.51 mmol) より無色固体 **3-1c** (33%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.29-4.51 (m, 2H), 4.09-4.27 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27-1.36 (m, 4H), 0.85-0.96 (m, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₆F₂N₅O₇S₃ 664.1739, found 664.1735 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (**3-3**)

化合物 **2-24** (74 mg, 0.18 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラジドの 1M テトラヒドロフラン溶液 (0.33 mg, 0.33 mmol)、

2-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-5-(methylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazole (63 mg, 0.18 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **3-3** (75 mg, 67%) を得た。

mp 222-227°C (decomp.); $[\alpha]_D^{23} +65^\circ$ (*c* 0.20, CH₃OH); IR (KBr) 3364.21, 2922.59, 2866.67, 2866.67, 2787.60, 2360.44, 1654.62, 1614.13, 1547.59, 1508.06 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.36-4.46 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 4H), 0.85-0.94 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.94, 164.79, 164.40, 152.80, 150.67, 141.11, 118.40, 113.44, 108.11, 89.01, 71.70, 71.10, 69.37, 68.47, 68.19, 62.60, 56.73, 56.70, 53.15, 44.81, 41.81, 38.13, 38.04, 35.72, 21.59, 18.81, 14.75, 14.29; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₄₂N₅O₉S₃ 688.2139, found 688.2150 (M+H)⁺.

(7*S*)-7-Deoxy-7-[5-(4-dimethylamino-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin

(**3-4a**)

化合物 **3-1a** (70 mg, 0.11 mmol) の 2M ジメチルアミン メタノール溶液 (1.0 mL) 溶液を封管中、80°C で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製し、黄色固体の **3-4a** (59 mg, 81%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} +69^\circ$ (*c* 1.0, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.35 (d,

$J = 5.5$ Hz, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.14 (dd, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.11 (s, 6H), 3.06-3.11 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.18 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29-1.37 (m, 4H), 0.85-0.95 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{43}N_6O_7S_3$ 671.2350, found 671.2346 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(5-dimethylamino-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin

(3-4b)

化合物 **3-1b** (27 mg, 0.042 mmol) の 2M ジメチルアミン メタノール溶液 (1.0 mL) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製し、黄色固体の **3-4b** (24 mg, 87%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} +73^\circ$ (c 0.70, CH_3OH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, $J = 8.5$, 1H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.69-6.79 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.19-5.34 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.27 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.72 (br d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86-2.15 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21-1.42 (m, 4H), 0.85-0.95 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{43}N_6O_7S_3$ 671.2350, found 671.2346 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(5-dimethylamino-4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (3-4c)

化合物 **3-1c** (10 mg, 0.015 mmol) の 2M ジメチルアミン メタノール溶液 (1.0 mL) 溶液を、封管中 50°C で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1)

で精製し、黄色固体の **3-4c** (9.0 mg, 87%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} +91^\circ$ (c 0.35, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (br d, 1H), 4.36-4.47 (m, 2H), 4.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 3H), 1.85-2.02 (m, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26-1.35 (m, 4H), 0.85-0.94 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₈H₄₂FN₆O₇S₃ 689.2256, found 689.2258 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(5-methylamino-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin

(3-5b)

化合物 **3-4b** と同様に、化合物 **3-1b** (30 mg, 0.046 mmol) と 40%メチルアミンのメタノール溶液 (1.0 mL) より、黄色固体の **3-5b** (23 mg, 75%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} +73^\circ$ (c 0.69, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 6.63-6.72 (m, 2H), 5.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.17-5.34 (m, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81-2.14 (m, 4H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 4H), 0.85-0.96 (m, 3H); HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₇H₄₁N₆O₇S₃ 657.2193, found 657.2192 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4-fluoro-5-methylamino-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (3-5c)

化合物 **3-4b** と同様に、化合物 **3-1c** (7.0 mg, 0.011 mmol) と 40%メチルアミンのメタ

ノール溶液 (1.0 mL) より、黄色固体の **3-5c** (98%) を得た。

mp 220-225 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{22} +64^\circ$ (c 0.47, CH₃OH); IR (KBr) 3397.96, 2922.59, 2782.78, 2369.12, 1654.62, 1577.49, 1527.35 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28-1.36 (m, 4H), 0.88-0.94 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.93, 165.07, 164.77, 151.06, 148.59, 142.50, 142.38, 135.50, 135.42, 123.96, 123.93, 112.79, 112.72, 112.67, 112.56, 88.99, 71.67, 71.11, 69.38, 68.47, 68.20, 62.61, 53.19, 44.76, 41.82, 38.11, 38.04, 35.72, 29.74, 21.59, 18.86, 14.72, 14.29; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₀FN₆O₇S₃ 675.2099, found 675.2103 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-{5-[4-fluoro-5-(2-hydroxyethylamino)-2-nitrophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}lincomycin (3-6c)

化合物 **3-1c** (12 mg, 0.018 mmol) のエタノールアミン (0.5 mL) 溶液を、封管中 50°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **3-6c** (11 mg, 86%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} +63^\circ$ (c 0.42, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99-2.03 (m, 1H), 1.81-1.91

(m, 1H), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29-1.38 (m, 4H), 0.89-0.95 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{42}FN_6O_8S_3$ 705.2205, found 705.2209 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (3-7b)

化合物 **3-1b** (17 mg, 0.026 mmol) のメタノール (0.5 mL) 溶液を、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **3-7b** (64%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} +56^\circ$ (c 0.36, CH_3OH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91-9.14 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.09-5.34 (m, 1H), 4.56-4.73 (m, 1H), 4.34-4.50 (m, 1H), 4.08-4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58-3.83 (m, 2H), 2.69-3.00 (m, 2H), 2.46-2.64 (m, 1H), 1.99-2.40 (m, 7H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 3H), 1.17-1.48 (m, 3H), 0.82-0.99 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{27}H_{40}N_5O_8S_3$ 658.2034, found 658.2040 (M+H)⁺.

(7S)-7-Deoxy-7-[5-(4-fluoro-5-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]lincomycin (3-7c)

化合物 **3-7b** と同様に、化合物 **3-1c** (14 mg, 0.021 mmol) より、無色固体の **3-7c** (70%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} +84^\circ$ (c 0.30, CH_3OH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 10.5, 4.4$ Hz, 1H),

2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 0.87-0.93 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{27}H_{39}N_5O_8S_3$ 676.1939, found 676.1947 (M+H)⁺.

Mixture 4-2a of methyl 6-*N*-[(2'*S*,

4'*R*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide and methyl 6-*N*-[(2'*R*,

4'*S*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide

化合物**4-1a** (6.66 g, 25.9 mmol) の N,N' -ジメチルホルムアミド (45 mL) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.50 g, 25.9 mmol)、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド (6.05 g, 29.3 mmol)、methyl α -thiolincosaminide³⁹ (7.37 g, 29.1 mmol) 及びトリエチアミン (10.0 mL, 71.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、濾過し、濾液に酢酸エチルを加え、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 50 : 50 から 0 : 100、その後、酢酸エチル/メタノール 100 : 0 から 90 : 10) で精製し、白色固体の

6-*N*-[1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (2'*S*, 4'*R*) isomer : (2'*R*, 4'*S*) isomer = ca 50:50) を得た。得られた白色固体に酢酸エチルを加え、濾過した。濾液を減圧濃縮し、白色固体のジアステレオマー混合物**4-2a** (7.31 g, 57%, 60% de ((2'*S*, 4'*R*) : (2'*R*, 4'*S*) = 80:20)) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (br s, 0.8H), 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.2H), 5.30-5.36 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 0.2 H), 4.46 (br s, 0.8H), 4.07-4.26 (m, 5H), 3.95-3.98 (m, 0.8H), 3.90 (br s, 0.2H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 1H), 2.80-3.03 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.44-1.49 (m, 9H), 1.28-1.38 (m, 4H),

1.20-1.24 (m, 3H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Methyl 6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]-

2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)- α -thiolincosaminide (4-3a)

ジアステレオマー混合物**4-2a** (7.31 g, 14.8 mmol, 60% de ((2'*S*, 4'*R*) : (2'*R*, 4'*S*) = 80:20)) のピリジン (38 mL) 溶液に、トリメチルクロロシラン (8.0 mL, 6.3 mmol) 及びヘキサメチルジシラザン (6.0 mL, 2.8 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣にメタノール (45 mL)、6*N*酢酸水溶液 (2.7 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、減圧濃縮し酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 19 : 1から3 : 1) で精製し、無色固体の**4-3a** (5.56 g, 53%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.99-2.03 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.20-1.29 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.19 (s, 9H), 0.13-0.16 (m, 18H); MS (ESI) m/z 709 (M+H) $^+$.

Methyl 6-*N*-[(2'*R*, 4'*S*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]

- α -thiolincosaminide (4-2b') and mixture 4-2b of methyl 6-*N*-[(2'*S*,

4'*R*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide

and methyl 6-*N*-[(2'*R*,

4'S)-1'-N-(tert-butoxycarbonyl)-4'-(n-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide

ジアステレオマー混合物**4-2a**と同様に、**4-1b** (11.7 g, 43.1 mmol) を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.55 g, 55.8 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (11.0 g, 53.3 mmol)、methyl α -thiolincosaminide³⁹ (14.2 g, 56.1 mmol) と*N,N*-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中、12時間反応させることで無色固体のmethyl 6-*N*-[1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (18.5 g, (2'S, 4'R) isomer : (2'R, 4'S) isomer = ca 50:50) を得た。得られた白色固体に酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し無色固体の**4-2b'** (3.2 g, 15%) を得た。濾液を濃縮し無色固体のジアステレオマー混合物**4-2b** (13.5 g, 62%, 20% de ((2'S, 4'R) : (2'R, 4'S) = 60:40)) を得た。

4-2b': ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 3.99 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.23-1.38 (m, 5H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 507 (M+H)⁺. **4-2b**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (br s, 0.6H), 6.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.4H), 5.30-5.35 (m, 1H), 4.60 (br s, 0.4H), 4.45 (br s, 0.6H), 3.88-4.27 (m, 6H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 1H), 2.61-3.06 (m, 3H), 2.16 (m, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 9H), 1.25-1.37 (m, 5H), 1.19-1.25 (m, 3H), 0.86-0.91 (m, 3H).

Methyl 6-*N*-[(2'S,**4'R)-1'-N-(tert-butoxycarbonyl)-4'-(n-propyl)piperidine-2'-carbonyl]-2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)- α -thiolincosaminide (4-3b)**

ジアステレオマー混合物**4-3a**と同様に、**4-2b** (13.5 g, 26.6 mmol, 20% de ((2'S, 4'R) : (2'R, 4'S) = 60:40))、トリメチルクロロシラン (17.0 mL, 133 mmol) 及びヘキサメチルジ

シラザン (27.9 mL, 133 mmol) をピリジン (50 mL) 中で40分間反応させ、得られたテトラキストリメチルシリル体と6N酢酸 (5.8 mL) をメタノール (138 mL) 中で2.5時間反応させることで、無色固体の**4-3b** (9.28 g, 48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.3-3.41 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.49-1.64 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 9H), 1.20-1.37 (m, 5H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85-0.92 (m, 3H), 0.19-0.20 (m, 9H), 0.13-0.15 (m, 18H); MS (ESI) m/z 723 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Methyl 6-*N*-[(2'*R*,

4'*S*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4 2 -(*n*-propyl)piperidine-2 2 -carbonyl]-2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)- α -thiolincosaminide (4-3b')

ジアステレオマー混合物 **4-3a** と同様に、**4-2b'** (1.00 g, 1.97 mmol)、トリメチルクロロシラン (1.26 mL, 9.87 mmol) 及びヘキサメチルジシラザン (2.07 mL, 9.87 mmol) をピリジン (4.0 mL) 中で1時間反応させ、得られたテトラキストリメチルシリル体と6N酢酸 (0.42 mL) をメタノール (10 mL) 中で1時間反応させることで、無色固体の **4-3b'** (926 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.32-3.51 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 10H), 1.21 -1.38 (m, 5H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.19 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.14 (s, 9H); MS (ESI) m/z 723 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Mixture 4-2c of methyl 6-*N*-[(2'*S*,

4'*R*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide

and methyl 6-*N*-[(2'*R*,

4'*S*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide

ジアステレオマー混合物**4-2a**と同様に、**4-1c** (12.6 g, 44.2 mmol) を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.77 g, 57.5 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (11.0 g, 53.3 mmol)、methyl α -thiolincosaminide³⁹ (14.6 g, 57.5 mmol) と *N,N*-ジメチルホルムアミド (120 mL) 中、20時間反応させることで無色固体のmethyl 6-*N*-[1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (20.0 g, (2'*S*, 4'*R*) isomer : (2'*R*, 4'*S*) isomer = ca 50:50) を得た。得られた白色固体 (14.5g) に酢酸エチルを加え、不溶物を濾過後、濾液を濃縮し無色固体のジアステレオマー混合物**4-2c** (8.15 g, 36%, 80% de ((2'*S*, 4'*R*) : (2'*R*, 4'*S*) = 90:10)) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (br s, 0.9H), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 4.64 (br s, 0.1H), 4.46 (br s, 0.9H), 3.93-4.25 (m, 6H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.14-2.16 (m, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 3H), 1.54 (br s, 1H), 1.44-1.47 (m, 9H), 1.19-1.35 (m, 7H), 1.19-1.25 (m, 3H), 0.86-0.91 (m, 3H).

Methyl 6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-1'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]-2,3,4-tris-*O*-(trimethylsilyl)- α -thiolincosaminide (4-3c)

ジアステレオマー混合物 **4-3a** と同様に、**4-2c** (8.15 g, 15.7 mmol, 80% de ((2'*S*, 4'*R*) : (2'*R*, 4'*S*) = 90:10))、トリメチルクロロシラン (10.0 mL, 78.3 mmol) 及びヘキサメチルジシラザン (16.4 mL, 78.3 mmol) をピリジン (30 mL) 中で 20 分間反応させ、得られたテトラキストリメチルシリル体と 6*N* 酢酸 (3.4 mL) をメタノール (88 mL) 中で 40 分間反応させることで、無色固体の **4-3c** (8.20 g, 71%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.43-3.44 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.49-1.87 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19-1.33 (m, 7H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85-0.92 (m, 3H), 0.17-0.19 (m, 9H), 0.12-0.15 (m, 18H); MS (ESI) m/z 737 (M+H) $^+$.

Methyl (7S)-7-deoxy-6-N-[(2'S, 4'R)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]-7-[5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-4a)

化合物 **4-3a** (270 mg, 0.381 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、0°Cで、トリフェニルホスフィン (200 mg, 0.762 mol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.150 mL, 0.823 mmol) を加え、0°Cで 10 分間攪拌後、5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (200 mg, 0.836 mmol) を加え、室温で 3 時間した。反応液を減圧濃縮し、メタノール (10 mL)、5 規定塩酸 (0.1 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) で精製し、無色固体の **4-4a** (52.5 mg, 22%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +100^\circ$ (c 1.3, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76-7.86 (m, 3H), 5.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.46 (qd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 2H),

0.98-1.11 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 614 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₅H₃₆N₅O₇S₃ 614.1771, found 614.1768 (M+H)⁺.

Methyl (7*S*)-7-deoxy-7-[5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]-6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-4b)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3b** (200 mg, 0.277 mmol) と 5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (114 mg, 0.476 mmol) より無色固体 **4-4b** (24%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +83^\circ$ (c 0.17, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09-8.13 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 3H), 5.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.43 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 5H), 0.98-1.11 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 3H); MS (FAB) m/z 628 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₃₈N₅O₇S₃ 628.1928, found 628.1926 (M+H)⁺.

Methyl (7*S*)-7-deoxy-7-[5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- 6-*N*-[(2'*R*, 4'*S*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-4b')

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3b'** (200 mg, 0.277 mmol) と 5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (104 mg, 0.435 mmol) より無色固体 **4-4b'** (25%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +110^\circ$ (c 0.21, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08-8.12 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 5.27 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.66 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz,

3H), 1.18-1.42 (m, 5H), 0.99-1.12 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (FAB) m/z 628 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₃₈N₅O₇S₃ 628.1928, found 628.1921 (M+H)⁺.

Methyl (7S)-6-N-[(2'S, 4'R)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]-7-deoxy-7-[5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-4c)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3c** (500 mg, 0.678 mmol) と 5-(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (211 mg, 0.882 mmol) より無色固体 **4-4c** (21%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +93^\circ$ (c 0.48, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08-8.12 (m, 1H), 7.76-7.87 (m, 3H), 5.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.24-1.34 (m, 6H), 1.02-1.17 (m, 3H), 0.84-0.92 (m, 3H); MS (FAB) m/z 642 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₀N₅O₇S₃ 642.2084, found 642.2092 (M+H)⁺.

Methyl (7S)-7-deoxy-6-N-[(2'S, 4'R)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-4d)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3a** (180 mg, 0.253 mmol) と 5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (80.0 mg, 0.311 mmol) より淡黄色固体 **4-4d** (39%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +89^\circ$ (c 0.53, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H),

7.85 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.7, 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.46 (qd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.64 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.37-1.50 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.00-1.11 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (FAB) m/z 632 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₅H₃₅FN₅O₇S₃ 632.1677, found 632.1674 (M+H)⁺.

Methyl (7*S*)-7-deoxy-6-*N*-[(2'*S*,

4'*R*)-4-ethyl-1'-*N*-methylpiperidine-2'-carbonyl]-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-5d)

化合物 **4-4d** (52 mg, 0.082 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、0°Cで 36%ホルムアルドヒド水溶液 (100 μ L, 1.2 mmol)、酢酸 (50 μ L, 0.79 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (120 mg, 0.57 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) で精製し、淡黄色固体の **4-5d** (41 mg, 77%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +80^\circ$ (c 0.92, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.48 (qd, $J = 6.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 10.1, 0.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.93-3.99 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 3H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.34 (m, 5H), 0.87-0.94 (m, 3H); MS (FAB) m/z 646

(M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₃₉FN₅O₇S₃ 646.1834, found 646.1833 (M+H)⁺.

Methyl (7*S*)-7-deoxy-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]-6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-4e)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3b** (2.80 g, 3.87 mmol) と 5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (1.19 g, 4.59 mmol) より、溶媒にトルエンを用い、淡黄色固体 **4-4e** (39%) を得た。

[α]_D²⁶ +93° (*c* 0.20, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.42 (m, 5H), 0.99-1.12 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (FAB) *m/z* 646 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₇FN₅O₇S₃ 646.1834, found 646.1836 (M+H)⁺.

Methyl (7*S*)-7-deoxy-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]-6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-1'-*N*-methyl-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-5e)

化合物 **4-5d** と同様に、**4-4e** (55 mg, 0.086 mmol) より、淡黄色固体 **4-5e** (37%) を得た。

[α]_D²⁶ +88° (*c* 0.17, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 2.92 - 3.00 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.6

Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 7H), 0.86-0.92 (m, 3H); MS (FAB) m/z 660 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₃₉N₅O₇S₃ 660.1990, found 660.1995 (M+H)⁺.

Methyl (7S)-6-N-[(2'S, 4'R)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]-7-deoxy-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-4f)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3c** (500 mg, 0.678 mmol) と 5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (224 mg, 0.882 mmol) より、淡黄色固体 **4-4f** (30%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +100^\circ$ (*c* 0.27, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23-1.34 (m, 6H), 0.99-1.14 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 3H); MS (FAB) m/z 660 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₃₉FN₅O₇S₃ 660.1990, found 660.1994 (M+H)⁺.

Methyl (7S)-6-N-[(2'S, 4'R)-4'-(*n*-butyl)-1'-N-methylpiperidine-2'-carbonyl]-7-deoxy-7-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-5f)

化合物 **4-5d** と同様に、**4-4f** (72 mg, 0.11 mmol) より、淡黄色固体 **4-5f** (85%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +94^\circ$ (*c* 0.22, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 10.1,

2.7 Hz, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21-1.42 (m, 9H), 0.85-0.93 (m, 3H); MS (FAB) m/z 674 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₈H₄₁FN₅O₇S₃ 674.2147, found 674.2160 (M+H)⁺.

Methyl

(7*S*)-7-deoxy-7-[5-(5-methylamino-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]-6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-4g)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3b** (200 mg, 0.277 mmol) と 5-(5-methylamino-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (96.6 mg, 0.360 mmol) より、淡黄色固体 **4-4g** (26%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +91^\circ$ (c 0.41, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.62-6.72 (m, 2H), 5.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.68-2.90 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16-1.36 (m, 4H), 0.98-1.12 (m, 2H), 0.79-0.89 (m, 3H); MS (FAB) m/z 657 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₁N₆O₇S₃ 657.2193, found 657.2193 (M+H)⁺.

Methyl (7*S*)-7-deoxy-7-[5-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]-6-*N*-[(2'*S*, 4'*R*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-4h)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3b** (200 mg, 0.277 mmol) と 5-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (97.0 mg, 0.360 mmol) より、淡黄色

固体 **4-4h** (24%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +79^\circ$ (c 0.12, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.20 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.09-4.35 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17-1.36 (m, 4H), 0.98-1.13 (m, 2H), 0.77-0.89 (m, 3H); MS (FAB) m/z 658 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₀N₅O₈S₃ 658.2034, found 658.2038 (M+H)⁺.

Methyl (7S)-7-deoxy-6-N-[(2'S, 4'R)-4'-ethylpiperidine-2'-carbonyl]-7-[5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-4i)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3a** (158 mg, 0.223 mmol) と 5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (80.0 mg, 0.267 mmol) より、淡黄色固体 **4-4i** (11%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +89^\circ$ (c 0.46, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 10.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.14 - 3.20 (m, 1H), 2.64 (td, $J = 12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (br s, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.00-1.12 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (FAB) m/z 674 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₄₀N₅O₉S₃ 674.1983, found 674.1988 (M+H)⁺.

Methyl

(7S)-7-deoxy-7-[5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]-6-N-[(2'S,

4'R)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-4j)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3b** (200 mg, 0.277 mmol) と 5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (99.4 mg, 0.332 mmol) より、淡黄色固体 **4-4j** (10%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +97^\circ$ (*c* 0.30, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.40 (m, 2H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.02-1.15 (m, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (FAB) *m/z* 688 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₄₂N₅O₉S₃ 688.2139, found 688.2153 (M+H)⁺.

Methyl (7S)-6-N-[(2'S,

4'R)-4'-(*n*-butyl)piperidine-2'-carbonyl]-7-deoxy-7-[5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio]- α -thiolincosaminide (4-4k)

化合物 **4-4a** と同様に、**4-3c** (200 mg, 0.271 mmol) と 5-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (106 mg, 0.353 mmol) より、淡黄色固体 **4-4k** (19%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +96^\circ$ (*c* 0.49, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 6H), 0.99-1.11 (m, 2H), 0.86-0.93 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.54, 165.10, 164.99, 152.87, 150.73, 141.03, 118.29, 113.47, 108.12,

89.17, 71.67, 70.99, 69.21, 67.98, 60.55, 56.78, 56.72, 53.14, 45.76, 44.93, 37.47, 36.71, 36.10, 32.51, 29.70, 28.61, 22.82, 17.99, 14.91, 14.01; MS (FAB) m/z 702 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₉H₄₄N₅O₉S₃ 702.2296, found 702.2294 (M+H)⁺.

Methyl 7-deoxy-7-methyl-6-*N*-[(2'*S*,

4'*R*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (VIC-105555) and methyl

7-deoxy-7-methyl-6-*N*-[(2'*R*,

4'*S*)-4'-(*n*-propyl)piperidine-2'-carbonyl]- α -thiolincosaminide (4-7)

化合物 **4-6** (1.36 g, 3.41 mmol) のメタノール-水 (5:2, 100 mL) 溶液に、濃塩酸 (410 μ L, 4.90 mmol)、酸化白金 (IV) (1.16 g, 5.12 mmol) を加え、3.9MPaの水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 95/5/0.5~85/15/1.5) で精製し、VIC-105555 (高極性、630 mg, 46%) と、**4-7** (低極性 653 mg, 47%) を得た。

VIC-105555: $[\alpha]_D^{26} +170^\circ$ (c 0.91, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 2.62 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.21-1.28 (m, 2H), 0.98-1.10 (m, 2H), 0.89-0.96 (m, 9H); MS (FAB) m/z 405 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₃₇N₂O₅S 405.2418, found 405.2422 (M+H)⁺. **4-7**: $[\alpha]_D^{26} +200^\circ$ (c 1.2, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H),

3.08-3.14 (m, 1H), 2.61 (td, $J = 12.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.20-1.29 (m, 2H), 0.96-1.11 (m, 2H), 0.88-0.96 (m, 9H); MS (FAB) m/z 405 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₃₇N₂O₅S 405.2418, found 404.2423 (M+H)⁺.

化合物 2-7 のドッキングシミュレーション

ドッキングシミュレーションはAccelrys 社Insight II の CHARMM力場で実施した。アジスロマイシンと*Haloarcula marismortui* (PDB entry 1M1K)⁴²の 50Sリボソームとの結晶構造をテンプレートとして使用した。テンプレートのアジスロマイシンと、リガンド結合部位周辺以外のRNA残基は除去した。化合物 2-7 のドッキングシミュレーションに関しては、50SリボソームとCLDMとの結晶構造中のCLDMの位置を参照に化合物の初期配置を決定し、その後、誘電率 $\epsilon = 4r$ 、50Sリボソームの座標を固定の条件でにて行った。化合物 2-7 のリガンド結合部位については、50SリボソームとCLDMとの結晶構造¹⁸をより推定した。

In vitro 抗菌活性測定

MIC は、Clinical and Laboratory Standards Institute (M07-07、2006)に記載された寒天平板希釈法にて測定した。*S. pneumoniae* 及び *S. pyogenes* は、5%馬脱繊維血液を加えた brain heart infusion agar (BHIA; Becton Dickinson and Company, Tokyo, Japan) 平板を用いて培養した。*H. influenzae* は、5%馬脱繊維血液、5 mg/mL Hemin 及び 15 mg/mL nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)を添加した感受性ディスク培地-N “Nissui” (SDA; Nissui, Tokyo, Japan)平板を用いて培養した。約 10⁶ CFU /mL に調製した菌液の 5 μ L を 5% 馬脱繊維血液、5 mg/mL Hemin 及び 15 mg/ml NAD を添加した SDA 平板 (上) に接種し、37°Cで 18-22 時間培養後、MIC を判定した。

引用文献

1. Morimoto, S., Takahashi, Y., Watanabe, Y. and Ōmura, S. *J. Antibiot.* **37**, 187-189 (1984).
2. Djokić, S., Kobrehel, G., Lopotar, N., Kamenar, B., Nagl, A. and Mrvos, D. *J. Chem. Res. Synop.* 152-153 (1988).
3. McGuire, J., Bunch, R., Anderson, R., Boaz, H., Flynn, E., Powell, H. and Smith, J. *Antibiot. Chemother.* (Washington, D. C.), **2**, 281, (1952).
4. Isozumi, R., Ito, Y., Ishida, T., Osawa, M., Hirai, T., Ito, I., Maniwa, K., Hayashi, M., Kagioka, H., Hirabayashi, M., Onari, K., Tomioka, H., Tomii, K., Gohma, I., Imai, S., Takakura, S., Inuma, Y., Ichiyama, S., Mishima, M. and Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group *J. Clin. Microbiol.* **45**, 1440-1446 (2007).
5. Ajito, K., Miura, T., Furuuchi, T. and Tamura, A. *Heterocycles* **89**, 281-352 (2014).
6. Maravić, G. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* **4**, 193-202 (2004).
7. Zhong, P. and Shortridge, V. D. *Drug Resist. Updat.* **3**, 325-329 (2000).
8. Denis, A., Agouridas, C., Auger, J. M., Benedetti, Y., Bonnefoy, A., Bretin, F., Chantot, J. F., Dussarat, A., Fromentin, C., D'Ambrières, S. G., Lachaud, S., Laurin, P., Le Martret, O., Loyau, V., Tessot, N., Pejac, J. M. and Perron, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 3075-3080 (1999).
9. Ross, D. B., *N. Engl. J. Med.* **356**, 1601-1604 (2007).
10. Brueggemann, A., Doern, G., Huynh, H., Wingert, E. and Rhomberg, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 447-449 (2000).
11. McGhee, P., Clark, C., Kosowska-Shick, K., Nagai, K., Dewasse, B., Beachel, L. and Appelbaum, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 230-238 (2010).
12. Flamm, R., Rhomberg, P. and Sader, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**, doi: 10.1128/AAC.01230-17 (2017).

13. Miura, T., Natsume, S., Kanemoto, K., Atsumi, K., Fushimi, H., Sasai, H., Arai, T., Yoshida, T. and Ajito, K. *J. Antibiot.* **60**, 407-435 (2007).
14. Miura, T., Natsume, S., Kanemoto, K., Shitara, E., Fushimi, H., Yoshida, T. and Ajito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 2735-2747 (2010).
15. Mason, D. J., Dietz, A. and Deboer, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* 554-559 (1962).
16. Birkenmeyer, R. D. and Kagan, F. *J. Med. Chem.* **13**, 616-619 (1970).
17. Schlünzen, F., Zarivach, R., Harms, J., Bashan, A., Tocilj, A., Albrecht, R., Yonath, A., Franceschi, F. *Nature* **413**, 814-821 (2001).
18. Tu, D., Blaha, G., Moore, P. B. and Steitz, T. A. *Cell* **121**, 257-270 (2005).
19. Shah, P. J., Vakil, N. and Kabakov, A. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **72**, 1013-1019 (2015).
20. Bannister, B. *J. Chem. Soc. Perkin I* **23**, 3025-3030 (1972).
21. Bannister, B. and Mydlow, P. *J. Chem. Res. (S)* 90-91, (1989).
22. Bannister, B. *Tetrahedron* **40**, 1633-1660 (1984).
23. Sztaricskai, F., Dinya, Z., Puskás, M., Batta, G., Masuma, R., Ōmura, S. *J. Antibiot.* **49**, 941-943 (1996).
24. Isoda, T., Ushirogouchi, H., Satoh, K., Takasaki, T., Yamamura, I., Sato, C., Mihira, A., Abe, T., Tamai, S., Yamamoto, S., Kumagai, T. and Nagao, Y. *J. Antibiot.* **59**, 241-247 (2006).
25. Remy, J. M., Tow-Keogh, C. A., McConnell, T. S., Dalton, J. M. and Devito, J. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 2814-2820 (2012).
26. Igarashi, K. *Jpn. J. Antibiot.* **17** (Suppl.), S187-S194.
27. Berkov-Zrihen, Y., Green, K., Labby, K., Feldman, M., Garneau-Tsodikova, S. and Fridman, M. *J. Med. Chem.* **56**, 5613-5625 (2013).
28. Houtman, R. L. and Mich, P. US341414 (1966).
29. Wakiyama, Y., Kumura, K., Umemura, E., Ueda, K., Masaki, S., Kumura, M., Fushimi, H.

- and Ajito, K. *J. Antibiot.* **69**, 368-380 (2016).
30. Ternce, C. O. *J. Heterocyc. Chem.* **21**, 1573 (1984).
 31. Wakiyama, Y., Kumura, K., Umemura, E., Masaki, S., Ueda, K., Watanabe, T., Yamamoto, M., Hirai, Y. and Ajito, K. *J. Antibiot.* **69**, 428-439 (2016).
 32. Birkenmeyer, R. D., Kroll, S. J., Lewis, C., Stern, K. F. and Zurenko, G. E. *J. Med. Chem.* **27**, 216-223 (1984).
 33. Lopez, S.L., Blais, S., Kubo, A., Lewis, J. G. Gordeev, M. F., Yuan, Z., Trias, J. and White, R. J. 44 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Poster F-2038. (Washington, DC, USA, 2004).
 34. Lewis, J., Patel, D. V., Kumar, A. S., Gordeev, M. F. WO2004/016632 A2 (2004).
 35. O'Dowd, H., Lewis, J. G., Trias, J., Asano, R., Blais, J., Lopez, S. L., Park, C. K., Wu, C., Wang, W. and Gordeev, M. F. *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 2645-2648 (2008).
 36. Argoudelis, A. D., Coats, J. H., Mason, D. J. and Sebek, O. K., *J. Antibiot.* **22**, 309-314 (1969).
 37. Magerlein, B. J., Birkenmeyer, R. D. and Kagan, F. *J. Med. Chem.* **10**, 355-359 (1967).
 38. Shuman, R. T., Ornstein, P. L., Paschal, J. W. and Gesellchen, P. D., *J. Org. Chem.* **55**, 738-741 (1990).
 39. Schroeder, W., Bannister, B. and Hoeksema, H. Lincomycin. III. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2448-2453 (1967).
 40. Cao, B., Qu, J. X., Yin, Y. D. and Eldere, J. V. *Clin. Respir. J.* **11**, 419-429 (2017).
 41. Lucier, T. S. Heitzman, K., Liu, S. K. and Hu, P. C. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **39**, 2770-2773 (1995).
 42. Hansen, J. L., Ippolito, J. A., Ban, N., Nissen, P., Moore, P. B. and Steitz, T. A. *Mol. Cell* **10**, 117-128 (2002).

謝辞

本論文の作成にあたり、終始ご懇篤なるご指導ならびにご鞭撻を賜りました静岡県立大学薬学部医薬品製造化学講座 教授 菅 敏幸 先生に心より深謝致します。

本論文をご高閲頂きました、静岡県立大学 薬学部 教授 眞鍋 敬 先生、教授 濱島 義隆 先生、教授 吉成 浩一 先生、准教授 吉村 文彦 先生に深く感謝致します。

本研究は、Meiji Seika ファルマ株式会社 医薬研究開発本部 味戸 慶一 博士のご指導の下に行われたものであり、心より感謝致します。

本研究にて有益なご助言とご指導を賜るとともに、合成研究にもご協力頂きました微生物化学研究所 梅村 英二郎 博士に深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言とご指導を賜りました医薬研究企画部 設楽 永紀 博士、一般社団法人 くすりの適正使用協議会 米沢 実 博士、監査部 吉田 卓司 氏に深く感謝致します。

合成研究にご協力頂きました、脇山 佳也 氏、上田 和孝 博士、真崎 里美 氏、薬理評価を担当して下さいました、伏見 英樹 博士、山本 幹夫 氏、平井 洋子 氏、山田 恵子 氏、高山 吉弘 氏、計算化学を担当して下さいました、渡邊 尚 氏、及び機器分析を担当して下さいました、三木 茂子 氏、宮良 孝子氏、村田 貴志 博士、佐藤 誠悟 氏に感謝致します。

本研究の発表の機会を与えて下さいました医薬研究所 所長 黒沢 亨 博士、創薬化学研究室 室長 古内 剛 博士、創薬化学研究室 G長 吉田 諭 博士に感謝致します。

折に触れてご助言を頂きました静岡県立大学医薬品製造化学講座 講師 稲井 誠 先生に感謝致します。

最後に、学生時代から多大なご支援を頂きました両親、研究生生活を多方面から支えてくれた妻をはじめ、家族に心より感謝致します。

2018年3月

久村 興