

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-515411

(P2007-515411A)

(43) 公表日 平成19年6月14日(2007.6.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 263/62 (2006.01)</b>	C O 7 D 263/62 C S P	4 C O 5 6
<b>A61K 31/65 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/65	4 C O 6 3
<b>C07D 413/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/06	4 C O 8 6
<b>C07D 413/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/04	4 H O O 6
<b>C07D 417/02 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/02	

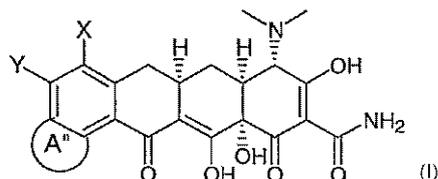
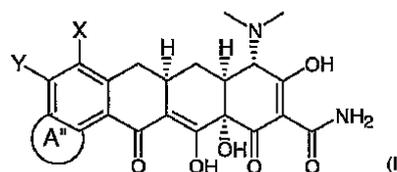
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-542866 (P2006-542866)	(71) 出願人	502161704 ワイス アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 940, マディソン, ファイブ ジラ ルダ ファームズ
(86) (22) 出願日	平成16年12月7日 (2004.12.7)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月2日 (2006.6.2)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/040850	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02005/056538	(72) 発明者	サム, パイクーエン アメリカ合衆国 ニューヨーク 1097 0, ボモナ, チェンバレン コート 16
(87) 国際公開日	平成17年6月23日 (2005.6.23)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/527, 928		
(32) 優先日	平成15年12月8日 (2003.12.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/584, 823		
(32) 優先日	平成16年7月1日 (2004.7.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 テトラサイクリンのオキサゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式の化合物を提供し：ここで、A<sup>n</sup>、XおよびYは、本明細書において規定されている。これらの化合物は、抗生物質薬剤として有用であり、そしてテトラサイクリンおよび他の抗生物質に耐性である生物体を含む、広範囲の生物体に対して抗菌活性を示す。本発明はまた、この新規の化合物を作製するために有用な新規のテトラサイクリン中間体に関し、そしてこの新規の化合物および中間体化合物を生成するための新規の方法に関する。

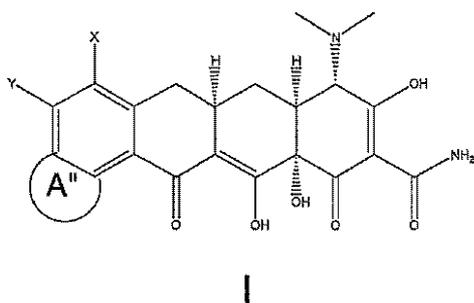


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) の化合物 ;

## 【化 1】



10

またはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩であって、ここで :

X が、水素、アミノ、 $NR^{11}R^{12}$ 、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され ;

A'' が、以下の群から選択される部分であり :

20

## 【化 2】



$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し ;

30

Y が、水素、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され ;

R が、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニル、 $-CH_2NR^{11}R^{12}$ 、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 7 ~ 16 個の炭素原子のアラルキル、必要に応じて置換された 7 ~ 13 個の炭素原子のアロイル、 $SR^3$ 、必要に応じて置換された 5 ~ 6 個の環原子のヘテロアリール、ならびに、必要に応じて置換された 5 ~ 6 個の環原子のヘテロアリールカルボニルから選択され、該ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、同じでも異なってもよい 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、該ヘテロアリールカルボニルは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、同じでも異なってもよい 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み ;

40

$R^1$  および  $R^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

$R^1$  および  $R^2$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し ;

$R^3$  が、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換

50

された  $\text{CH}_2$  - アリール、必要に応じて置換された 7 ~ 16 個の炭素原子のアラルキル、アロイル、必要に応じて置換された  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_2$  アリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子の  $-\text{CH}_2$  - アルケニル、および必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子の  $-\text{CH}_2$  - アルキニルであり、

但し、X が  $\text{NR}^1\text{R}^2$  であり、そして  $\text{R}^1$  が水素である場合、 $\text{R}^2$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、または 1, 1-ジメチルエチルであり；そして  $\text{R}^1$  がメチルまたはエチルである場合、 $\text{R}^2$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル、*n*-プロピル、1-メチルプロピル、または 2-メチルプロピルである、  
化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項 2】

R が、必要に応じて 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

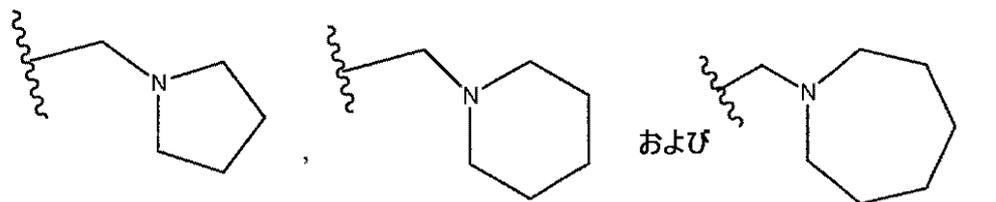
式 (I) の R が、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、およびアルキル-ヘテロシクリルの群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

前記アルキル-ヘテロシクリルが、以下の群の部分

【化 3】

20



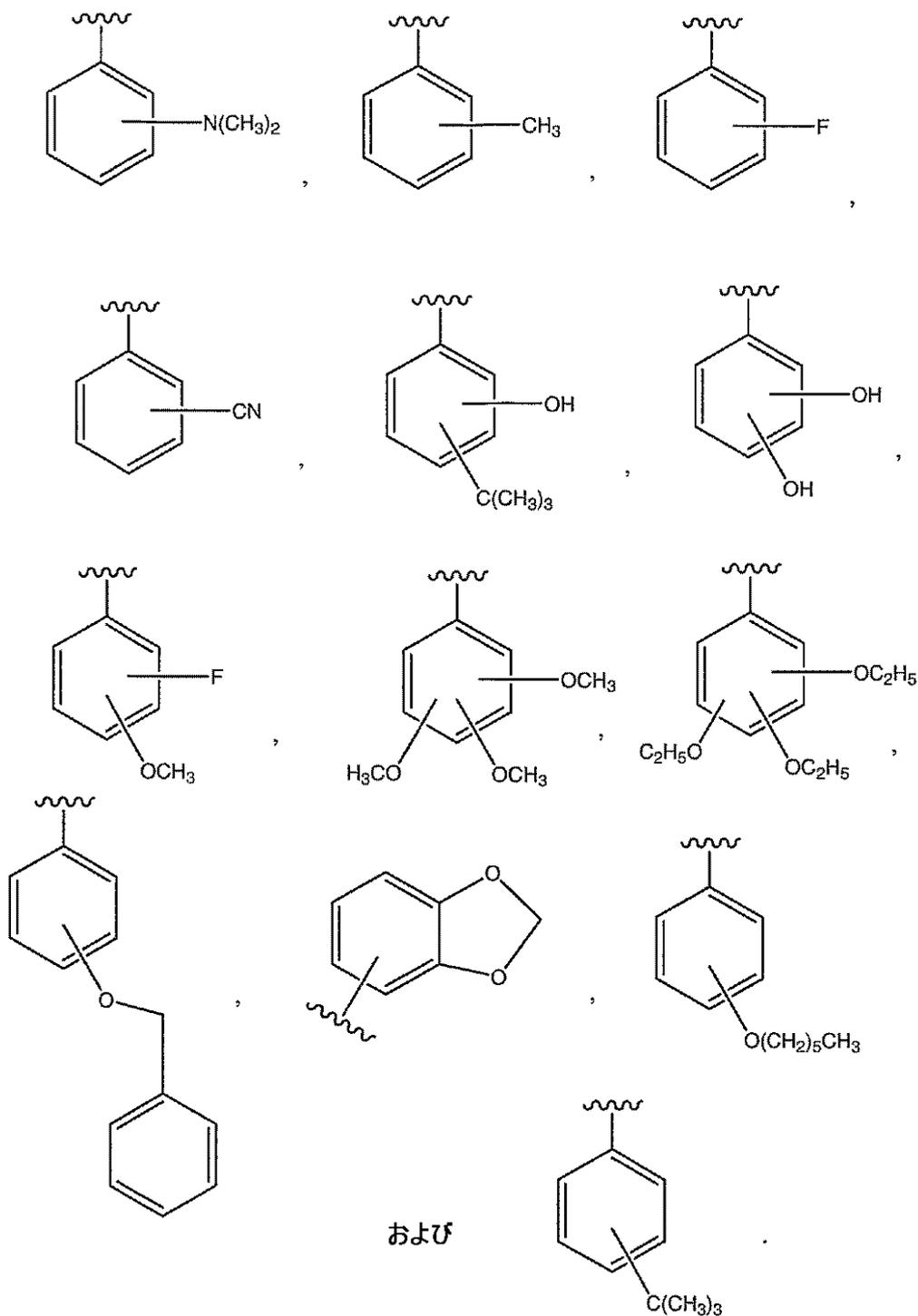
から選択される、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

R が、以下の群

30

## 【化 4】



の部分から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

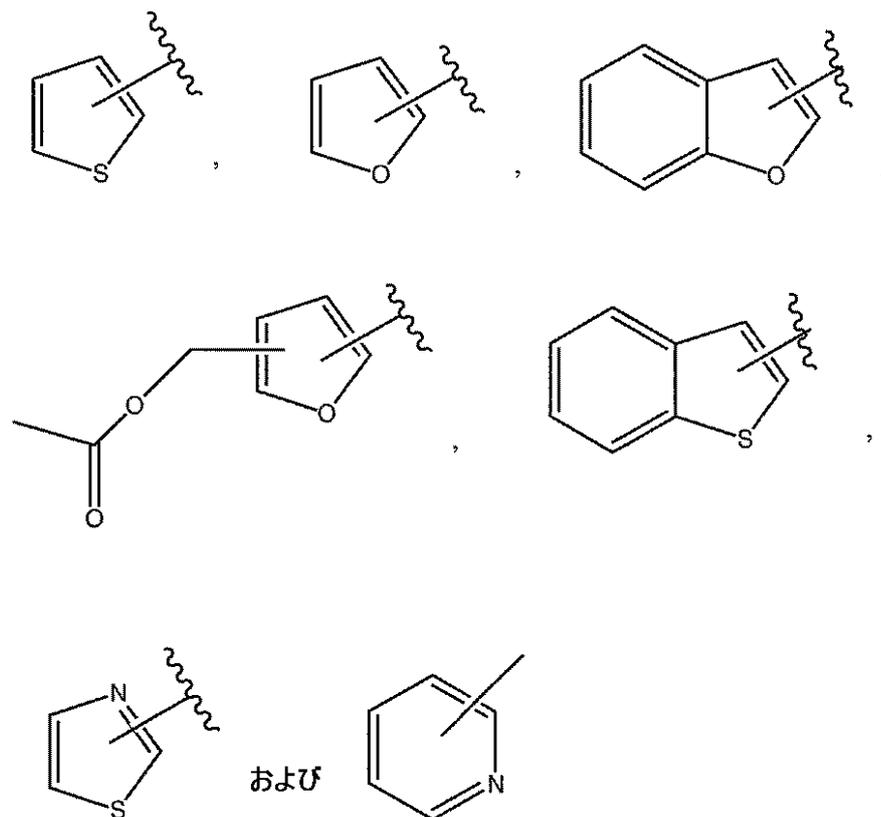
## 【請求項 6】

R が、ヘテロアールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 7】

R が、以下の群

## 【化 5】



10

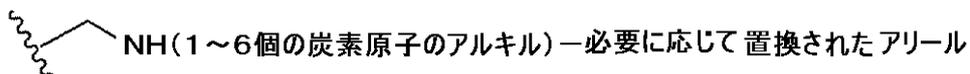
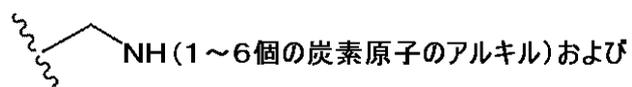
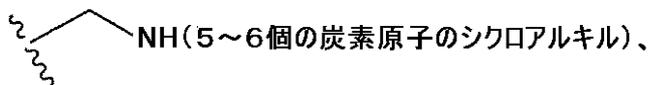
20

から選択される部分から選択される、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 8】

R が、必要に応じて置換された 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、

## 【化 6】



30

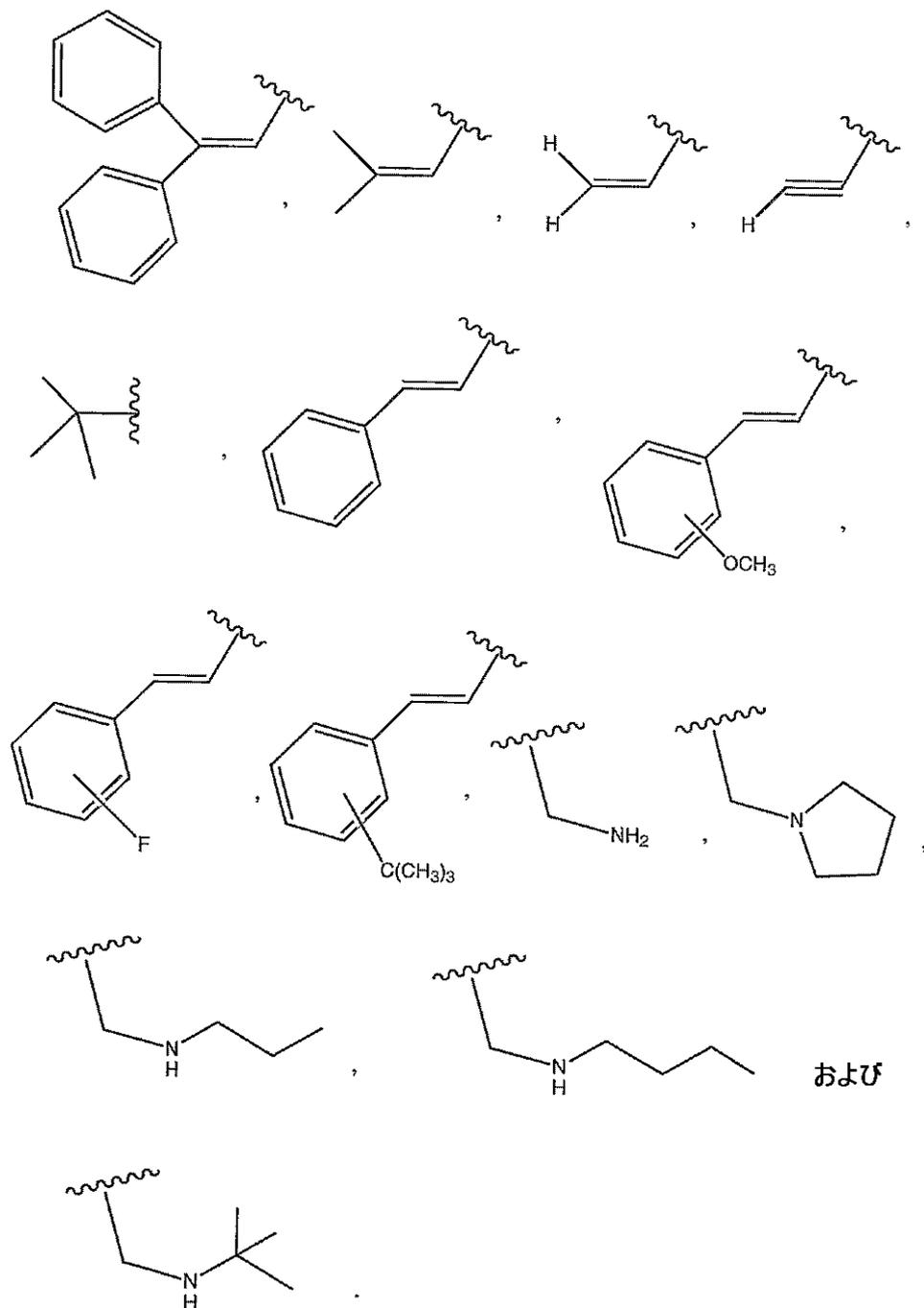
40

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 9】

R が、

## 【化 7】



10

20

30

および

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 10】

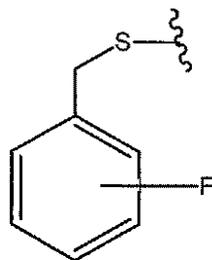
R が、1 ~ 12 個の炭素原子の S - アルキル、必要に応じて置換された S - CH<sub>2</sub> - アリール、および必要に応じて置換された S - CH<sub>2</sub> (CO) OCH<sub>2</sub> アリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

40

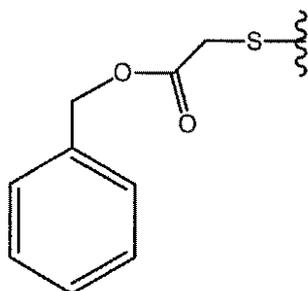
## 【請求項 11】

R が、以下の群の部分

## 【化 8】



および



10

から選択される、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 12】

Y が H である、請求項 1 ~ 請求項 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

X が -NMe<sub>2</sub> である、請求項 1 ~ 請求項 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 14】

以下の群：

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (2, 2 - ジフェニルビニル) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

20

(7 a S, 8 S, 11 a S) - 8 - (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 13 - トリヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 1 - プロベニル) - 11, 12 - ジオキソ - 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 12 - ヘキサヒドロナフタセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - tert - ブチル - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

30

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (2 - フリル) エテニル] - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

40

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (3 - メトキシフェニル) エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (2 - メトキシフェニル) エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

50

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エテニル] - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル)エテニル] - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - (クロロメチル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

10

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

20

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - [(プロピルアミノ)メチル] - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - [(ブチルアミノ)メチル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - [(プロピルアミノ)メチル] - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、および

30

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - [(tert - ブチルアミノ)メチル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 5】

以下の群：

(7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 8 - (ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 9, 1 1 a, 1 3 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 2 - ジオキソ - 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 2 - ヘキサヒドロナフタセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

40

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - tert - ブチル - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1,

50

3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 9 , 1 1 a , 1 3 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 2 - ジオキソ - 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 2 - ヘキサヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 2 - ( 5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシフェニル ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 2 - ( 2 , 4 , 5 - トリエトキシフェニル ) - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 2 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、および

( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 2 - [ 4 -

(ヘキシルオキシ)フェニル]-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、  
から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項16】

以下の群：

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-2-チエン-3-イル-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、

10

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-2-(2-フリル)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、

{5-[(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-10-(アミノカルボニル)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-2-イル]-2-フリル}メチルアセテート、

20

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(1-ベンゾチエン-3-イル)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、

30

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-2-ピリジン-4-イル-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、および

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5, 8-ビス(ジメチルアミノ)-9, 11a, 12-トリヒドロキシ-11, 13-ジオキソ-2-ピリジン-3-イル-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール-10-カルボキサミド、

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項17】

薬学的に受容可能なキャリアと一緒に、請求項1～請求項16のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する、薬学的組成物。

40

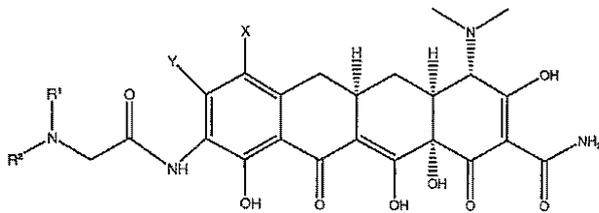
【請求項18】

温血動物における細菌感染の処置または制御のための方法であって、該方法は、該動物に薬理的有効量の請求項1～請求項16のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

【請求項19】

以下の式の化合物

## 【化 9】



、またはその薬学的に受容可能な塩の調製のためのプロセスであって、ここで：

X が、水素、アミノ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

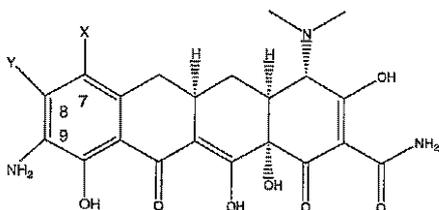
$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

Y が、水素、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

該プロセスは、

a . 以下の式

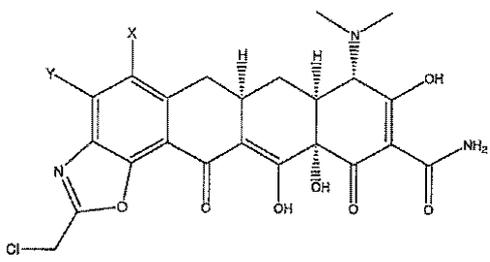
## 【化 10】



の 7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

非プロトン性溶媒中の 2 - クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

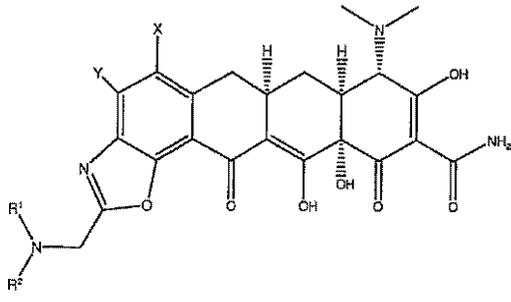
## 【化 11】



のクロロ化合物を得る工程；

b . 該クロロ化合物をアミン  $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$  と反応させ、以下の式

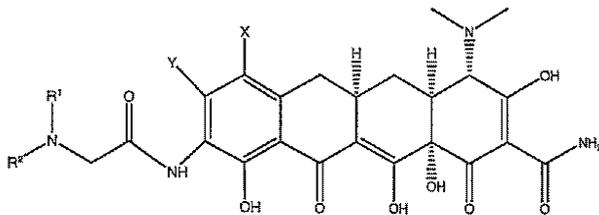
## 【化 1 2】



の置換アミンを形成する工程；

c. 該置換アミンを酸を用いて加水分解し、以下の式

## 【化 1 3】



の化合物を得る工程；および

d. 該化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、  
を包含する、プロセス。

## 【請求項 2 0】

X が  $N(CH_3)_2$  である、請求項 1 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 1】

前記アミン  $R^1 R^2 NH$  が *t*-ブチルアミンである、請求項 1 9 または請求項 2 0 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 2】

前記非プロトン性溶媒が、*N,N*-ジメチルホルムアミドである、請求項 1 9 ~ 請求項 2 1 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

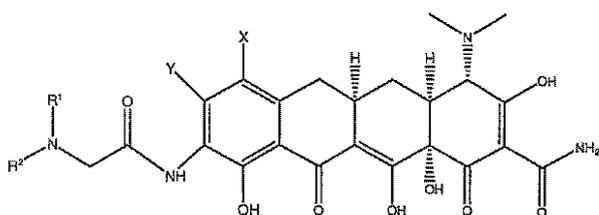
## 【請求項 2 3】

[ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ ) アセチルアミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩が、調製される、請求項 1 9 ~ 請求項 2 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

## 【請求項 2 4】

以下の式

## 【化 1 4】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の調製のためのプロセスであって、ここで：

10

20

30

40

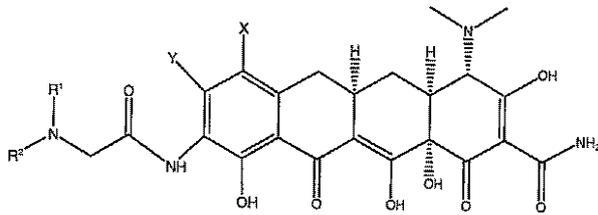
50



サイクリンを得る工程；

c. 該 9 - ( 2 - クロロメチルカルボニルアミノ ) 置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンをアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

【化 1 8】



10

の化合物を得る工程；および

e. 該化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、を包含する、プロセス。

【請求項 2 5】

X が  $N(CH_3)_2$  である、請求項 2 4 に記載のプロセス。

【請求項 2 6】

前記アミン  $R^1 R^2 NH$  が t - ブチルアミンである、請求項 2 4 または請求項 2 5 に記載のプロセス。

20

【請求項 2 7】

前記非プロトン性溶媒が、N, N - ジメチルホルムアミドである、請求項 2 4 ~ 請求項 2 6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 2 8】

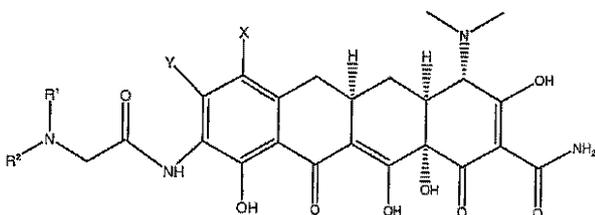
[ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ ) アセチルアミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩が、調製される、請求項 2 4 ~ 請求項 2 7 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 2 9】

以下の式

30

【化 1 9】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

40

X が、水素、アミノ、 $NR^{11}R^{12}$ 、必要に応じて置換された 1 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、1 0 個または 1 4 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

$R^1$  および  $R^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキルであるか、または

$R^1$  および  $R^2$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキルであるか、または

50

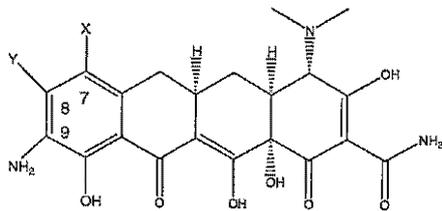
$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

Y が、水素、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

該化合物は、

a . 以下の式

【化 2 0】

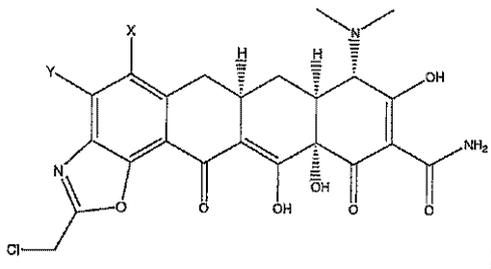


10

の 7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

非プロトン性溶媒中の 2 - クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

【化 2 1】

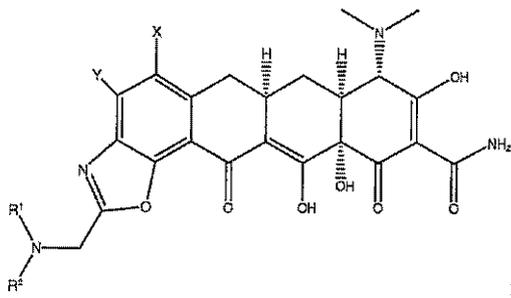


20

のクロロ化合物を得る工程；

b . 該クロロ化合物をアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

【化 2 2】



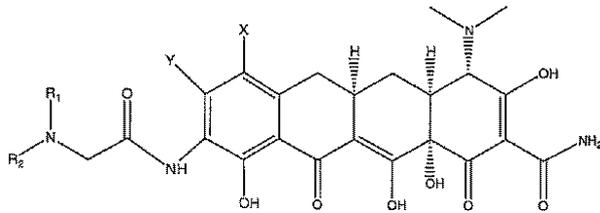
30

40

の置換アミンを形成する工程；

c . 該置換アミンを酸を用いて加水分解し、以下の式

## 【化 2 3】



の化合物を得る工程；および

10

d. 該化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、  
を包含するプロセスによって生成される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 3 0】

X が  $N(CH_3)_2$  である、請求項 2 9 に記載のプロセスによって生成される、生成物。

## 【請求項 3 1】

前記アミン  $R^1 R^2 NH$  が *t*-ブチルアミンである、請求項 2 9 または請求項 3 0 に記載のプロセスによって生成される、生成物。

## 【請求項 3 2】

前記非プロトン性溶媒が、*N,N*-ジメチルホルムアミドである、請求項 2 9 ~ 請求項 3 1 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって生成される、生成物。

20

## 【請求項 3 3】

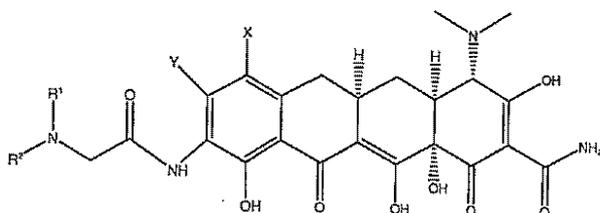
[ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ ) アセチルアミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 9 ~ 請求項 3 1 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって生成される生成物。

## 【請求項 3 4】

以下の式

## 【化 2 4】

30



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の調製のためのプロセスであって、ここで：  
X が、水素、アミノ、 $NR^{11}R^{12}$ 、必要に応じて置換された 1 ~ 1 2 個の炭素原子  
のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、1 0 個または 1 4 個の炭素原子のアリール、  
必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキ  
ニルおよびハロゲンから選択され；

40

$R^1$  および  $R^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキルであるか、  
または

$R^1$  および  $R^2$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 員  
の飽和炭化水素環を形成し；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 1 2 個の炭素原子のアルキルであ  
るか、または

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~

50

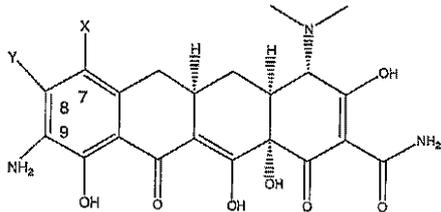
7員の飽和炭化水素環を形成し；

Yが、水素、必要に応じて置換された1～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された2～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された2～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

該化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、

a. 以下の式

【化25】

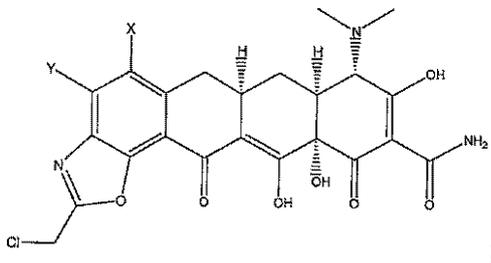


10

の7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

非プロトン性溶媒中の2 - クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

【化26】

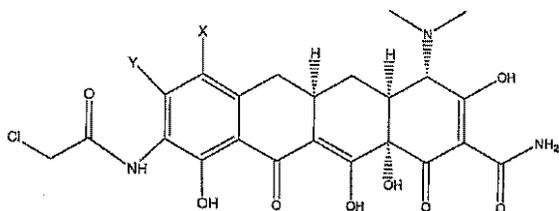


20

のクロロ化合物を得る工程；

b. 該クロロ化合物を酸と反応させ、以下の式

【化27】



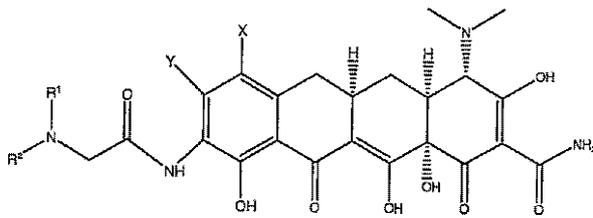
30

の9 - (2 - クロロメチルカルボニルアミノ) 置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンを得る工程；

40

c. 該9 - (2 - クロロメチルカルボニルアミノ) 置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンをアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

## 【化 2 8】



10

の化合物を得る工程；および

d. 該化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、  
を包含するプロセスによって生成される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 3 5】

X が  $N(CH_3)_2$  である、請求項 3 4 に記載のプロセスによって調製される、生成物。

## 【請求項 3 6】

前記アミン  $R^1 R^2 NH$  が *t*-ブチルアミンである、請求項 3 4 または請求項 3 5 に記載のプロセスによって調製される、生成物。

## 【請求項 3 7】

前記非プロトン性溶媒が、*N,N*-ジメチルホルムアミドである、請求項 3 2 ~ 請求項 3 6 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって調製される、生成物。

20

## 【請求項 3 8】

[ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ ) アセチルアミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 3 4 ~ 請求項 3 7 のいずれか 1 項に記載のプロセスによって調製される生成物。

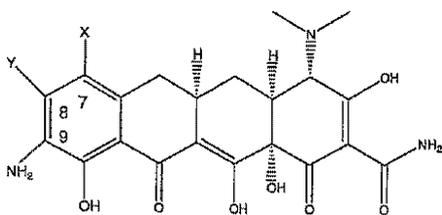
## 【請求項 3 9】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

30

a) . 以下の式

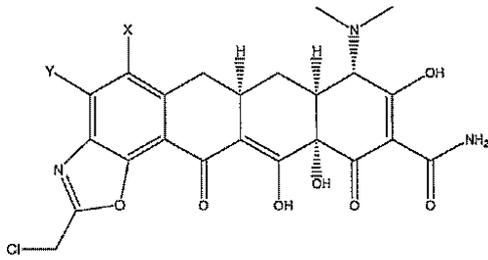
## 【化 2 9】



40

の 7 - ( 置換 ) - 8 - ( 置換 ) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、  
非プロトン性溶媒中の 2 - クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

## 【化 3 0】

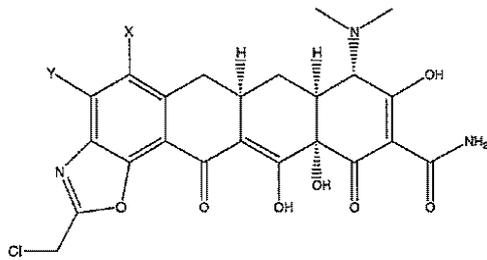


10

のクロロ化合物を得；

ここで、該変数は、請求項 1 に記載されたとおりである、工程；または、  
b. 以下の式

## 【化 3 1】

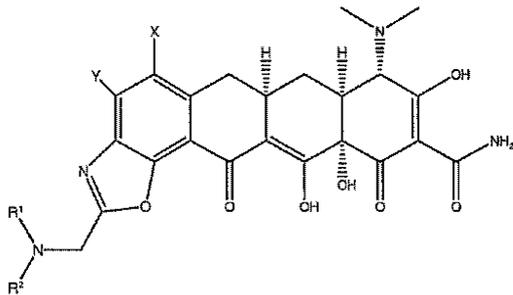


20

のクロロ化合物であって、

ここで、該変数は請求項 1 に記載されたとおりであるクロロ化合物をアミン R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> NH  
と反応させ、以下の式

## 【化 3 2】



30

の置換アミンを形成する工程；または、

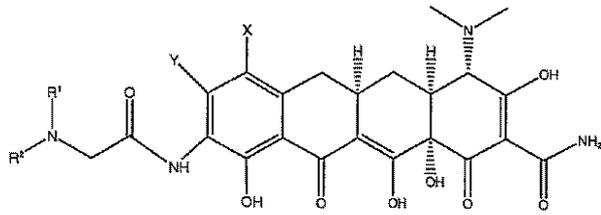
c) 請求項 1 に記載の式 I の塩基性化合物を薬学的に受容可能な塩に変換するか、もしくは該薬学的に受容可能な塩を式 I の塩基性化合物に変換する、工程  
を包含する、プロセス。

40

## 【請求項 4 0】

以下の式

## 【化 3 3】

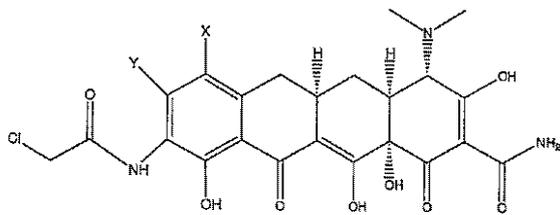


の化合物を調製するためのプロセスであって、  
ここで、該変数は、請求項 3 4 に記載されたとおりであって、  
該プロセスは、

10

a) 以下の式

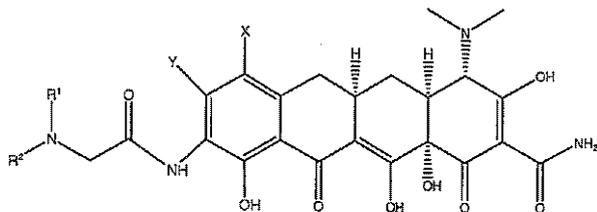
## 【化 3 4】



20

の 9 - ( 2 - クロロメチルカルボニルアミノ ) 置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラ  
サイクリンを、  
アミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

## 【化 3 5】



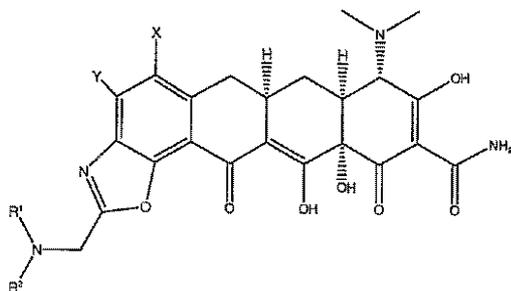
30

の化合物を得る工程；

または、

b) 以下の式

## 【化 3 6】

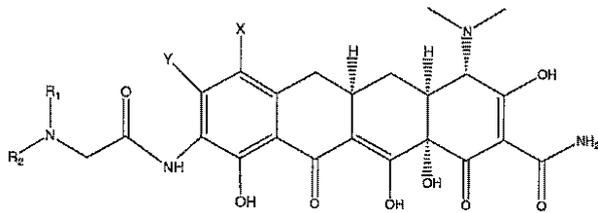


40

の置換アミンであって

ここで、該変数は、請求項 2 9 に記載されたとおりである置換アミンを酸を用いて加水分解し、以下の式

## 【化 3 7】



の化合物を得る工程；および

所望の場合、該生成物をその薬学的に受容可能な塩に変換する工程、  
を包含する、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、テトラサイクリンの新規のオキサゾール誘導体に関し、この誘導体は、抗生物質薬剤として有用であり、そしてテトラサイクリンおよび他の抗生物質に耐性である生物体を含む、広範囲の生物体に対して抗菌活性を示す。本発明はまた、この新規の化合物を作製するために有用な新規のテトラサイクリン中間体に関し、そしてこの新規の化合物  
および中間体化合物を生成するための新規の方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

1947年以来、種々のテトラサイクリン抗生物質が、ヒトおよび動物における感染疾患の処置のために合成され、そして記載されてきた。テトラサイクリンは、細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合し、アミノアシルRNAの結合を防ぐことによってタンパク質の合成を阻害する(非特許文献1)。テトラサイクリンに対する耐性が、多くの臨床的に重要な微生物の間で現れ、これらの抗生物質の利用を制限する。2つの主要なテトラサイクリンに対する細菌の耐性の機構が存在する：a)細胞質膜中に位置するタンパク質によって媒介される、テトラサイクリンの細胞内の蓄積を防ぐ、抗生物質のエネルギー依存性排出(非特許文献2)；ならびに、b)テトラサイクリンがもはや結合しないかまたはタンパク質合成を阻害しないようにリボソームと相互作用する、細胞質タンパク質によって媒介される、リボソーム防御(非特許文献3)。この耐性の排出機構は、tetA - tetLと命名された耐性決定基によってコードされる。これらは、多くのグラム陰性細菌(耐性遺伝子クラスA~E)(例えば、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、HaemophilusおよびAeromonas)、ならびに、グラム陽性細菌(耐性遺伝子クラスKおよびL)(例えば、Staphylococcus、BacillusおよびStreptococcus)に共通している。この耐性のリボソーム防御機構は、TetM、tetNおよびtetOと命名された耐性決定基によってコードされ、そしてStaphylococcus、Streptococcus、Campylobacter、Gardnerella、HaemophilusおよびMycoplasmaに共通している(非特許文献3)。

【0003】

特に有益なテトラサイクリン化合物は、ミノサイクリンとして公知の、7-(ジメチルアミノ)-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリンである(以下に考察される特許文献1、特許文献2および特許文献3を参照のこと)。しかし、tetK(Staphylococcusにおける排出)機構ではなく、tetB(グラム陰性細菌の排出)機構を定着させている株は、ミノサイクリンに対して耐性である。また、tetM(リボソーム防御)を有する株も、ミノサイクリンに対して耐性である。本発明は、新規のテトラサ

10

20

30

40

50

イクリン化合物の合成を記載し、この化合物は、テトラサイクリンとミノサイクリンとに感受性である株およびいくつかのテトラサイクリンとミノサイクリンとに耐性である株（すなわち、tetM（リボソーム防御）耐性決定基を有する株）に対する顕著なインビトロおよびインビボ活性を示す。

【0004】

Duggar（特許文献4）は、発酵による、抗菌活性を有するAureomycin-RTMの調製物を開示する。Growichら（特許文献5）は、発酵調製のための改良を開示する。Beerboomら（特許文献6）は、Boothella（特許文献2として再発行された特許文献1）は、テトラサイクリン誘導体を開示し、そしてPetisiら（特許文献3）は、細菌感染を処置するために有用なテトラサイクリン誘導体を開示する。Blackwoodら（特許文献7）は、微生物学的活性を有するテトラサイクリン誘導体を開示する。Petisiら（特許文献8）は、広範囲の抗菌活性を有するテトラサイクリン化合物を開示する。Bithaら（特許文献9）は、広範囲の抗菌活性を有するテトラサイクリン化合物を開示する。Shu（特許文献10）は、抗菌活性を有することが見出された9-ヒドロキシテトラサイクリンを開示する。Zambiano（特許文献11）は、9-ニトロテトラサイクリンを調製するためのプロセスを開示する。Martelliら（特許文献12）は、インビボでの抗菌活性を有するテトラサイクリンを開示する。

10

【0005】

特許文献13中には、テトラサイクリン耐性細菌の耐性を克服する方法が開示されている。この方法は、テトラサイクリン型抗生物質とともに遮断剤化合物を利用する工程を包含する。この特許は、耐性生物体に対する活性を有する新規のテトラサイクリン化合物それら自体を開示していない。特許文献14に記載されるものは、広範囲の抗菌活性を有する7-置換-9置換アミノ-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリンである。

20

【特許文献1】米国特許第3,148,212号明細書

【特許文献2】米国再発行特許発明第26,253号明細書

【特許文献3】米国特許第3,226,436号明細書

【特許文献4】米国特許第2,482,055号明細書

【特許文献5】米国特許第3,007,965号明細書

【特許文献6】米国特許第3,043,875号明細書

30

【特許文献7】米国特許第3,200,149号明細書

【特許文献8】米国特許第3,338,963号明細書

【特許文献9】米国特許第3,341,585号明細書

【特許文献10】米国特許第3,360,557号明細書

【特許文献11】米国特許第3,360,561号明細書

【特許文献12】米国特許第3,518,306号明細書

【特許文献13】米国特許第5,021,407号明細書

【特許文献14】米国特許第5,494,903号明細書

【非特許文献1】Chopra、「Handbook of Experimental Pharmacology」、Springer-Verlag、1985年、第78巻、p.317-392

40

【非特許文献2】S.B.Levyら、「Antimicrob. Agents Chemotherapy」、1989年、第33号、p.1373-1374

【非特許文献3】A.A.Salyers,B.S.SpeersおよびN.B.Shomaker、「Mol.Microbiol」、1990年、第4号、p.151-156

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

まとめると、いずれの上記特許も、本出願の新規化合物を教示も示唆もしていない。さ

50

らに、いずれの上記特許も、テトラサイクリンとモノサイクリンとに耐性である株、および、テトラサイクリンに対して通常感受性である株に対して活性を有する本発明の新規のテトラサイクリン化合物を教示も示唆もしていない。

【課題を解決するための手段】

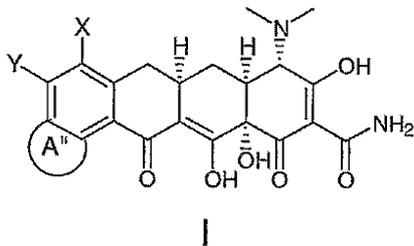
【0007】

(発明の要旨)

本発明に従って、式(I)；

【0008】

【化38】



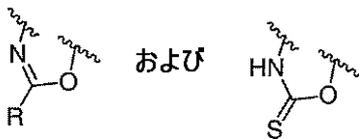
によって示される化合物、またはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで：

Xが、水素、アミノ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、必要に応じて置換された1~12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された2~12個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

A''が、以下の群：

【0009】

【化39】



から選択される部分であり；

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、各々、独立に、Hまたは1~12個の炭素原子のアルキルであるか、または

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にあって、3~7員の飽和炭化水素環を形成し；

Yが、水素、必要に応じて置換された1~12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された2~12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された2~12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

Rが、必要に応じて置換された1~12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された2~12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換された2~12個の炭素原子のアルキニル、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された7~16個の炭素原子のアラルキル、必要に応じて置換された7~13個の炭素原子のアロイル、 $\text{SR}^3$ 、必要に応じて置換された5~6個の環原子のヘテロアリール、ならびに、必要に応じて置換された5~6個の環原子のヘテロアリールカルボニルから選択され、このヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、同じでも異なってもよい1~4個のヘテロ原子を含み

、このヘテロアリーールカルボニルは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、同じでも異なってもよい1～4個のヘテロ原子を含み；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、各々、独立に、Hまたは1～12個の炭素原子のアルキルであるか、または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にあって、3～7員の飽和炭化水素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、必要に応じて置換された1～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換されたCH<sub>2</sub>-アリーール、必要に応じて置換された7～16個の炭素原子のアラルキル、アロイル、必要に応じて置換されたCH<sub>2</sub>(CO)OCH<sub>2</sub>アリーール、必要に応じて置換された2～12個の炭素原子の-CH<sub>2</sub>-アルケニル、および必要に応じて置換された2～12個の炭素原子の-CH<sub>2</sub>-アルキニルであり；

但し、XがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり、そしてR<sup>1</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、または1,1-ジメチルエチルであり；そしてR<sup>1</sup>がメチルまたはエチルである場合、R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-プロピル、1-メチルプロピル、または2-メチルプロピルである。

【0010】

(定義)

基としてかまたは基の一部としての、用語、アルキルは、1～12個の炭素原子の直鎖状のまたは分枝状のアルキル部分を意味し、それらの炭素はハロゲン、アミノ、シアノ、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、1～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換されたアリーール、フェニル、ヒドロキシル、1～12個の炭素原子のアルコキシ、NH-1～12個の炭素原子のアルキル、N-3～6個の炭素原子のシクロアルキル、NH-(1～12個の炭素原子のアルキル)-必要に応じて置換されたアリーール、および3～8員環のヘテロシクリルの群から選択された1～3個の置換基で必要に応じて独立に置換され得る。本発明のいくつかの実施形態において、アルキルは、1～6個の炭素原子の部分である。本発明の他の実施形態において、アルキルは、1～3個の炭素原子の部分である。他の実施形態において、アルキルは、4～7環員のヘテロシクリル(例えば、ピロリジニル)によって置換される。

【0011】

用語、アルケニルは、必要に応じて置換されたアリーール、フェニル、ヘテロアリーール、ハロゲン、アミノ、シアノ、1～12個の炭素原子のアルキル、ヒドロキシル、および1～12個の炭素原子のアルコキシの群から選択された1～3個の置換基で必要に応じて独立に置換された、少なくとも1つの不飽和の部位を有する、2～12個の炭素原子の直鎖状炭素鎖または分枝状炭素鎖を意味する。

【0012】

用語、ビニルは、CH<sub>2</sub>=CH-部分を意味する。

【0013】

本明細書において使用される場合、基としてかまたは基の一部としての、用語、アルコキシとは、アルキル-O-をいい、ここで、アルキルは、本明細書中上記に規定されている。

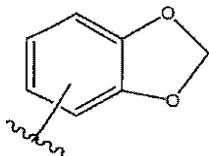
【0014】

本明細書において使用される場合、基としてかまたは基の一部としての(例えば、アラルキル、アロイル)、用語、アリーールとは、6個、10個または14個の炭素分子(好ましくは6～10個の炭素原子)を有する芳香族部分を意味し、その芳香族部分は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルケニル、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、メチレンジオキシ、およびフェニルから独立に選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換され得る。特に、アリーールは、1～3個の置換基で必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルである。置換されたフェニルは、必要に応じて、以下

の部分

【 0 0 1 5 】

【 化 4 0 】



であり得る。

10

【 0 0 1 6 】

本明細書において使用される場合、用語、7～16個の炭素原子のアラルキルとは、アリール基で置換されたアルキルを意味し、ここで、アリール基およびアルキル基は、既に規定されている。限定されないが例示的なアラルキルとしては、ベンジルおよびフェネチルなどが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

本明細書において使用される場合、フェニルとは、6員の炭素芳香環をいう。

【 0 0 1 8 】

本明細書において使用される場合、用語、アルキニルとは、ハロゲン、アミノ、シアノ、1～12個の炭素原子のアルキル、ヒドロキシル、および1～12個の炭素原子のアルコシキの群から独立に選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換された、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する2～12個の炭素原子を含む、直鎖と分枝部分との両方を包含する。

20

【 0 0 1 9 】

本明細書において使用される場合、用語、ハロゲンまたはハロは、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【 0 0 2 0 】

本明細書において使用される場合、用語、シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を有する飽和単環式環を意味する。例示的なシクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の1つの実施形態において、シクロアルキルは、5～6個の炭素原子からなる部分である。

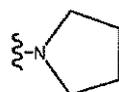
30

【 0 0 2 1 】

本明細書において使用される場合、 $R^1$  および  $R^2$  ならびに  $R^{1,1}$  および  $R^{1,2}$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にあって、3～7員の飽和炭化水素環を形成し、ここで、非限定的な例は、ピロリジニル、

【 0 0 2 2 】

【 化 4 1 】



40

である。

【 0 0 2 3 】

用語、アロイルは、アリール-C(O)-基を意味し、ここで、このアリール基は、既に規定されたとおりである。非限定的な例としては、ベンゾイルおよびナフトイルが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

用語、ヘテロアリールは、O、NおよびSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子

50

を含む、5～6個の環原子の芳香族複素環式環、芳香族単環式環を意味する。ヘテロアリアル環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリーロキシ、 $-CH_2OC(=O)CH_3$  およびカルボキシの群から選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換され得る。非限定的な必要に応じて置換されたヘテロアリアル部分としては：フラニル、チエニル、ピリジル、テトラゾリル、イミダゾ（imidazo）、チアゾリルなどが挙げられる。さらに、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびキノリニルが挙げられる。

## 【0025】

用語、ヘテロアリアルカルボニルは、ヘテロアリアル-C(=O)-基を意味し、ここで、このヘテロアリアル基は、既に規定されたとおりである。

10

## 【0026】

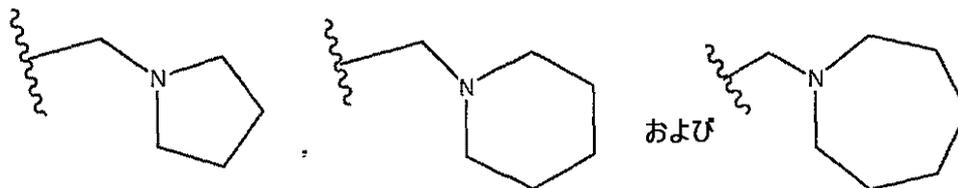
本明細書において使用される場合、用語ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～8員の飽和環を示す。代表的な例としては、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニルなどがある。

## 【0027】

用語、アルキルヘテロシクリルは、アルキル-ヘテロシクリル基を意味し、ここで、このアルキル基およびヘテロシクリル基は、既に規定されている。限定されないが例示的なアルキルヘテロシクリル基は、以下の式：

## 【0028】

## 【化42】



20

の部分を含む。

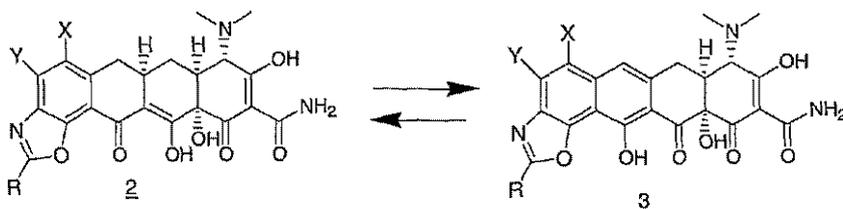
## 【0029】

いくつかの式(I)の化合物はまた、それらの互変異性体形態で存在し得る。そのような形態は、上記式に明示的には示されていないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。例えば、互変異性体として存在する式(I)の化合物が、以下：

30

## 【0030】

## 【化43】



40

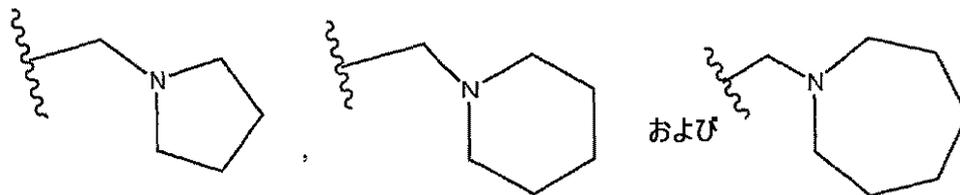
に示されている。

## 【0031】

本発明の1つの実施形態において、式(I)のRが、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、および以下の群

## 【0032】

【化 4 4】



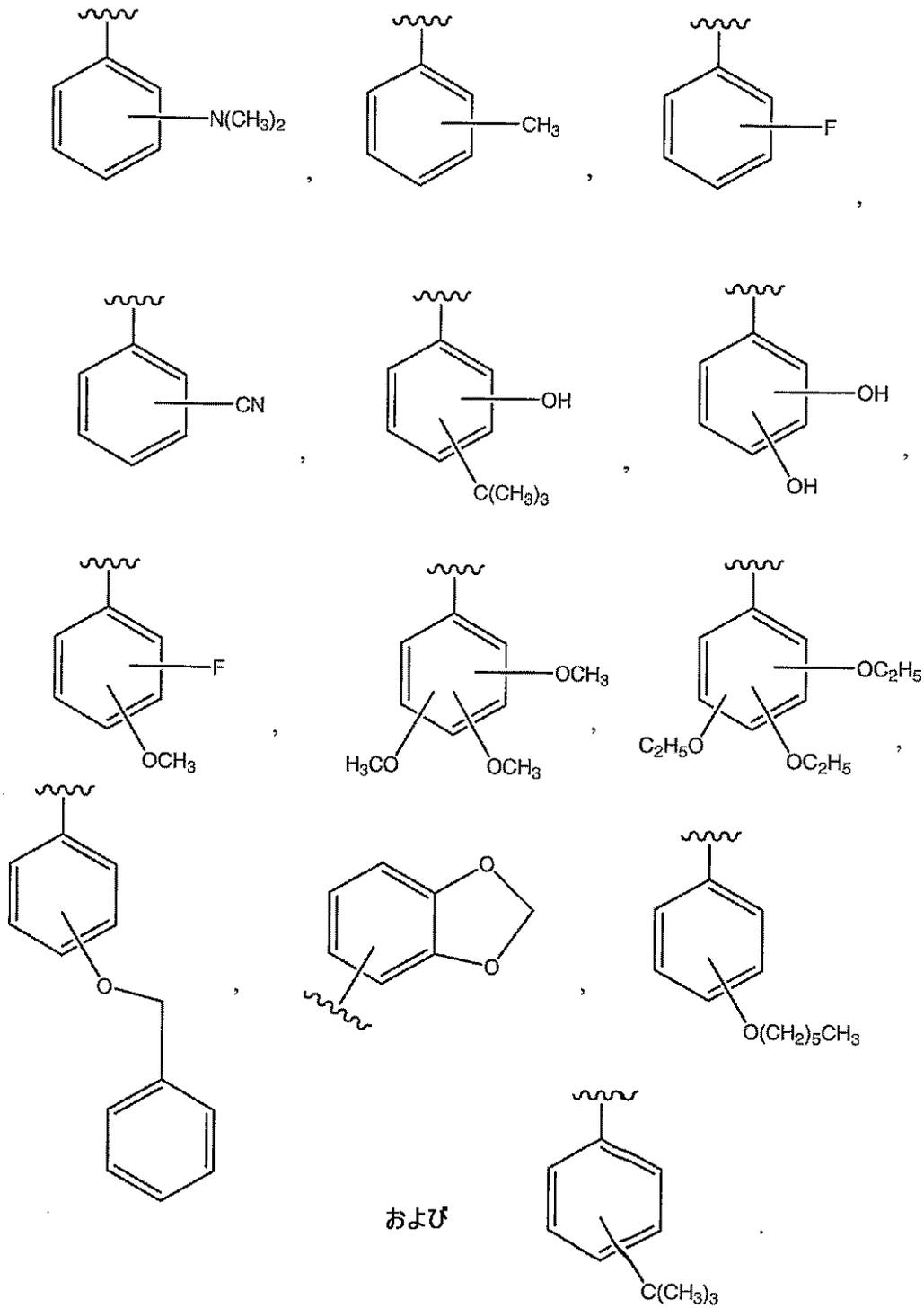
の部分から選択されるアルキル - (ヘテロシクリル) の群から選択される。

【 0 0 3 3】

本発明の別の実施形態において、式 ( I ) の R は、 1 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換されたフェニルである。好ましい実施形態において、 R は、以下の群

【 0 0 3 4】

## 【化 4 5】



10

20

30

40

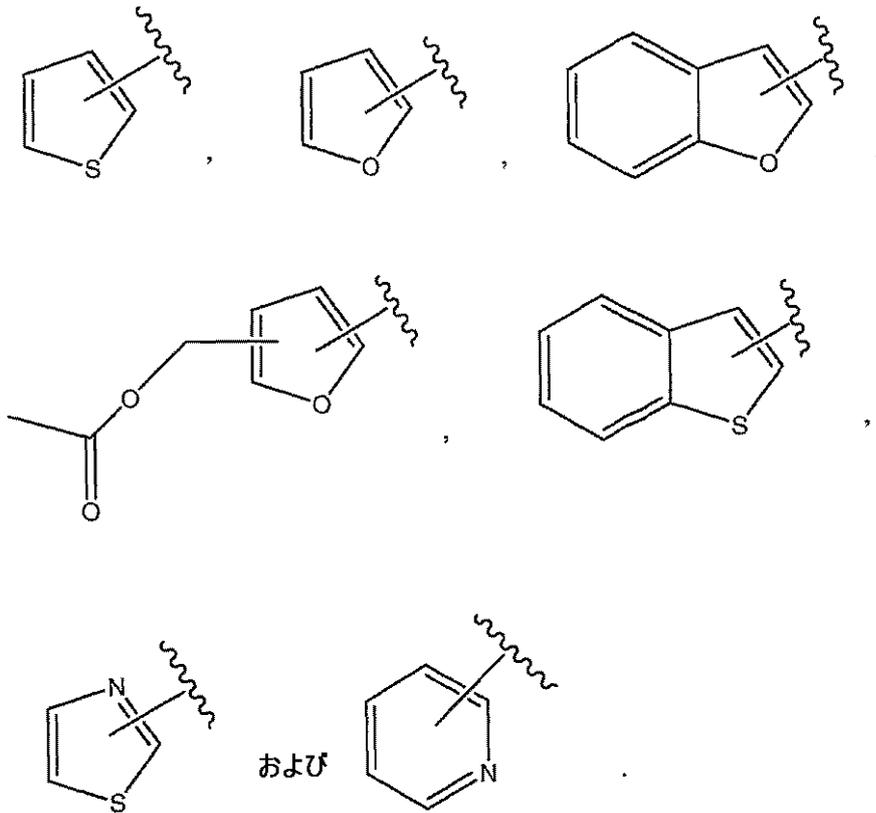
の部分から選択される。

## 【0035】

本発明のさらに好ましい実施形態において、Rはヘテロアリアルである。好ましい実施形態において、Rは、以下の群

## 【0036】

## 【化46】



10

20

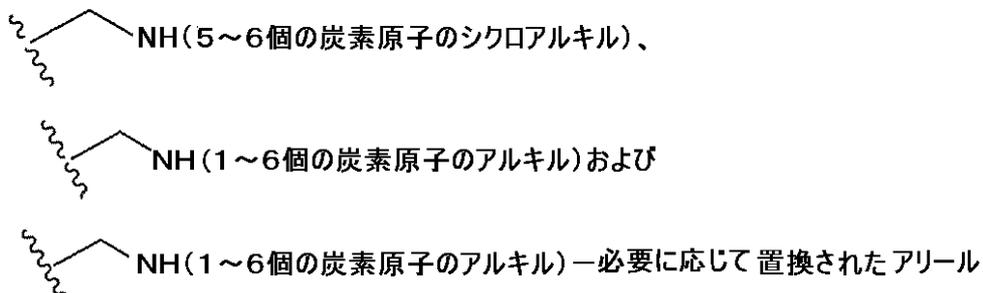
の部分から選択される。

## 【0037】

本発明のさらなる実施形態において、Rは、必要に応じて置換された1～6個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された2～6個の炭素原子のアルケニル、

## 【0038】

## 【化47】



30

40

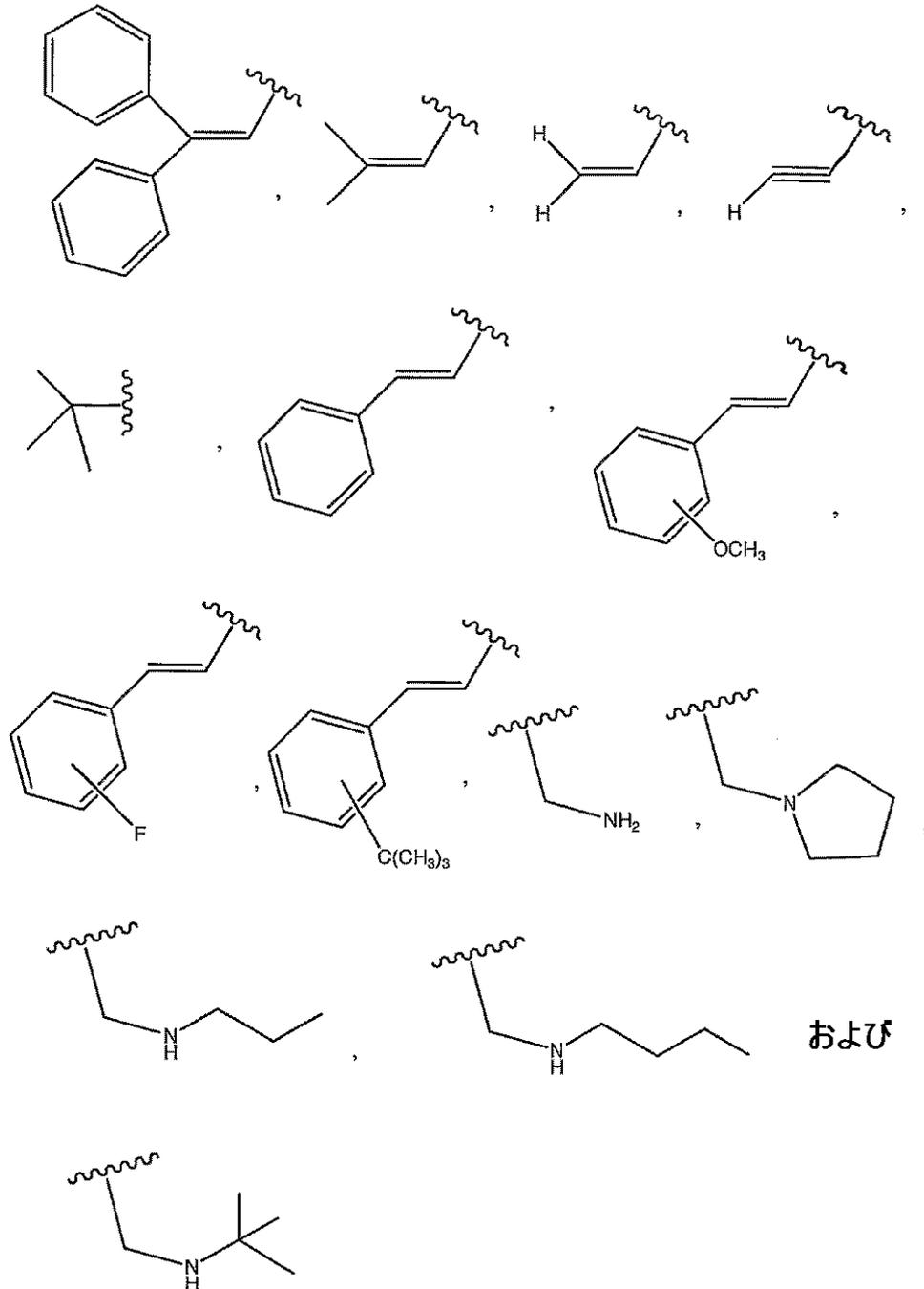
である。

## 【0039】

好ましい実施形態において、Rは、以下の群

## 【0040】

## 【化 4 8】



10

20

30

の部分から選択される。

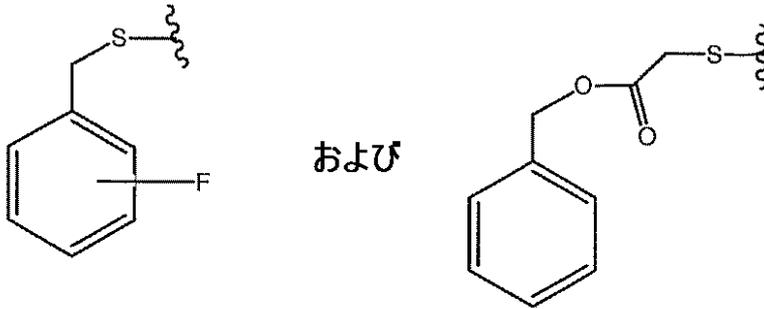
## 【0041】

本発明のさらなる実施形態において、式(I)のRは、1~12個の炭素原子のS-アルキル、必要に応じて置換されたS-CH<sub>2</sub>-アリアル、および必要に応じて置換されたS-CH<sub>2</sub>(CO)OCH<sub>2</sub>アリアルである。好ましい実施形態において、Rは以下の群

40

## 【0042】

## 【化 4 9】



10

の部分から選択される。

## 【0043】

本発明の好ましい化合物は、以下の群：

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (2, 2 - ジフェニルビニル) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(7aS, 8S, 11aS) - 8 - (ジメチルアミノ) - 9, 11a, 13 - トリヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 1 - プロペニル) - 11, 12 - ジオキソ - 7, 7a, 8, 11, 11a, 12 - ヘキサヒドロナフタセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

20

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - tert - ブチル - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (2 - フリル)エテニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

30

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (4 - メトキシフェニル)エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (3 - メトキシフェニル)エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

40

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (2 - メトキシフェニル)エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エテニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

50

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル)エテニル] - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - (クロロメチル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - [(プロピルアミノ)メチル] - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - [(ブチルアミノ)メチル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - [(プロピルアミノ)メチル] - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、および

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - [(tert - ブチルアミノ)メチル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

から選択される化合物を含む。

#### 【0044】

本発明の好ましい化合物は、以下の群：

(7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 8 - (ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 9, 1 1 a, 1 3 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 2 - ジオキソ - 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 2 - ヘキサヒドロナフタセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 2 - tert - ブチル - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド、

(7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 9, 1 1 a, 1 3 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 2 - ジオキソ - 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 2 - ヘキサヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール

10

20

30

40

50

- 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - (4 - シアノフェニル) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - (5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェニル) - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (2, 4, 5 - トリエトキシフェニル) - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、および

(6 a R, 7 a S, 8 S, 11 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ヘキシルオキシ) フェニル] - 9, 11 a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

から選択される化合物を含む。

## 【0045】

本発明の好ましい化合物は、以下の群：

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - チエン - 3 - イル - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

{5 - [(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 10 - (アミノカルボニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 2 - イル] - 2 - フリル}メチルアセテート、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、および

(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド、

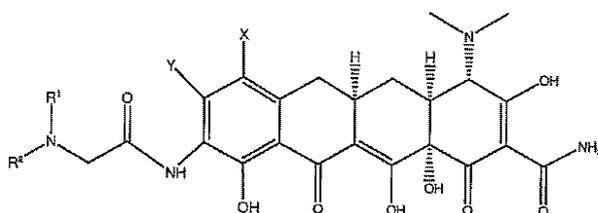
から選択される化合物を含む。

## 【0046】

本発明のさらなる実施形態は、以下の式

## 【0047】

## 【化50】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の調製のためのプロセスであり、ここで：

Xが、水素、アミノ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、必要に応じて置換された1～12個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要

10

20

30

40

50

に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

$R^1$  および  $R^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

$R^1$  および  $R^2$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

Y が、水素、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

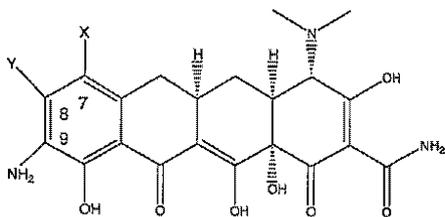
10

このプロセスは、

a. 以下の式

【0048】

【化51】



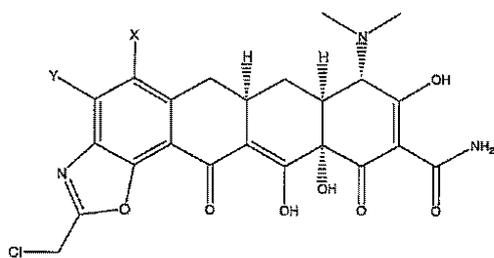
20

の 7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

非プロトン性溶媒中の 2 - クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

【0049】

【化52】



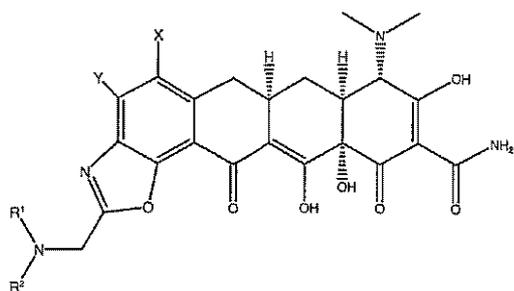
30

のクロロ化合物を得る工程；

b. 上記クロロ化合物をアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

【0050】

【化53】



40

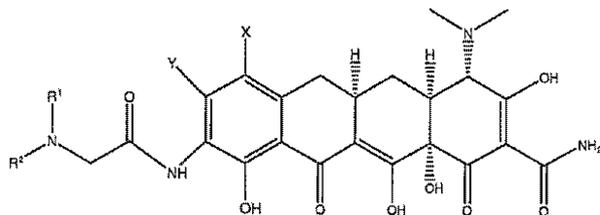
の置換アミンを形成する工程；

c. 上記置換アミンを酸を用いて加水分解し、以下の式

【0051】

50

## 【化54】



の化合物を得る工程；および

d. 上記化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、  
を包含する。

10

## 【0052】

上記プロセスの好ましい実施形態において、XはN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、そして上記アミンR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NHはt-ブチルアミンである。

## 【0053】

上記プロセスの好ましい実施形態において、上記化合物[4S-(4, 4a, 5a, 12a)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[2-(1, 1-ジメチルエチルアミノ)アセチルアミノ]-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩が、調製される。

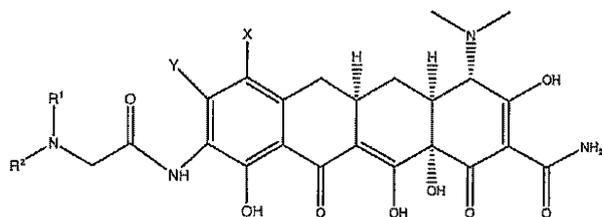
20

## 【0054】

本発明のさらなる実施形態は、以下の式

## 【0055】

## 【化55】



30

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の調製のためのプロセスであり、ここで：

Xが、水素、アミノ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、必要に応じて置換された1～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された2～12個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々、独立に、Hまたは1～12個の炭素原子のアルキルであるか、または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3～7員の飽和炭化水素環を形成し；

40

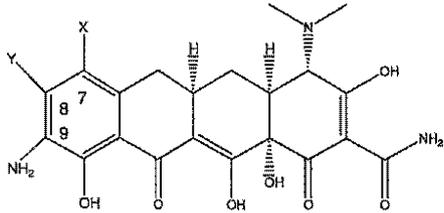
Yが、水素、必要に応じて置換された1～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された2～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された2～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

このプロセスは、

a. 以下の式

## 【0056】

## 【化 5 6】

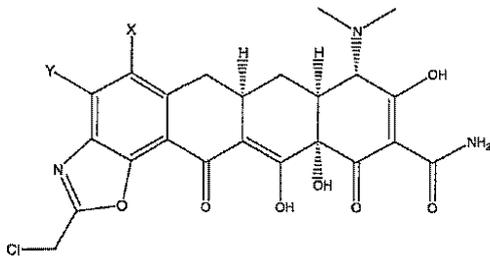


の 7 - ( 置換 ) - 8 - ( 置換 ) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

10

## 【 0 0 5 7】

## 【化 5 7】



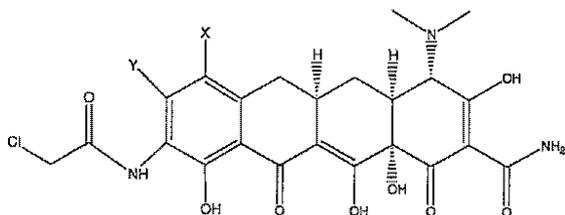
20

のクロロ化合物を得る工程；

b . 上記クロロ化合物を酸と反応させ、以下の式

## 【 0 0 5 8】

## 【化 5 8】



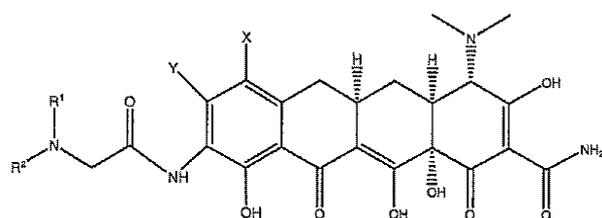
30

の 9 - ( 2 - クロロメチルカルボニルアミノ ) 置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンを得る工程；

c . 上記 9 - ( 2 - クロロメチルカルボニルアミノ ) 置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンをアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

## 【 0 0 5 9】

## 【化 5 9】



40

の化合物を得る工程；および

d . 上記化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、を包含する。

## 【 0 0 6 0】

上記プロセスの好ましい実施形態において、Xは  $N(CH_3)_2$  であり、そして上記ア

50

ミン  $R^1 R^2 NH$  は *t*-ブチルアミンである。

【0061】

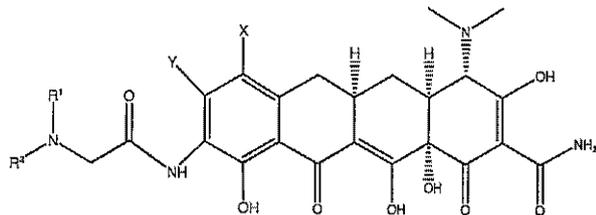
上記プロセスの好ましい実施形態において、化合物 [4S-(4, 4a, 5a, 12a)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[2-(1, 1-ジメチルエチルアミノ)アセチルアミノ]-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩が、調製される。

【0062】

本発明のさらなる実施形態は、以下の式

【0063】

【化60】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで：

X が、水素、アミノ、 $NR^1 R^2$ 、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

$R^1$  および  $R^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

$R^1$  および  $R^2$  は、必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

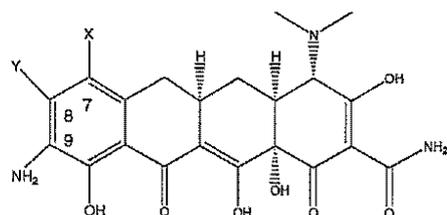
Y が、水素、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択され；

この化合物、または薬学的に受容可能な塩は：

a. 以下の式

【0064】

【化61】

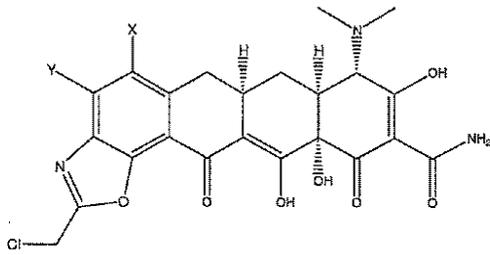


の 7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

非プロトン性溶媒中の 2-クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

【0065】

## 【化 6 2】



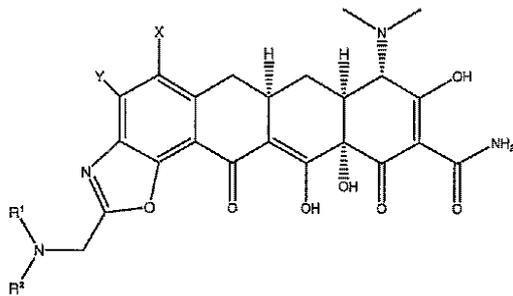
10

のクロロ化合物を得る工程；

b. 上記クロロ化合物をアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

## 【 0 0 6 6】

## 【化 6 3】



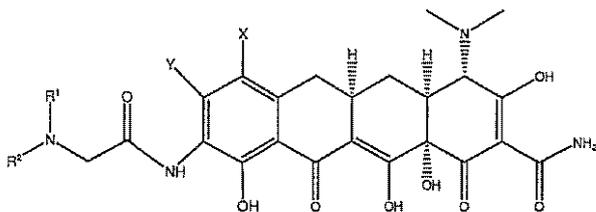
20

の置換アミンを形成する工程；

c. 上記置換アミンを酸を用いて加水分解し、以下の式

## 【 0 0 6 7】

## 【化 6 4】



30

の化合物を得る工程；および

d. 上記化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、  
を包含するプロセスによって生成される。

## 【 0 0 6 8】

上記プロセスの好ましい実施形態において、Xは  $N(CH_3)_2$  であり、そして上記ア  
ミン  $R^1 R^2 NH$  は t-ブチルアミンである。

40

## 【 0 0 6 9】

上記プロセスの好ましい実施形態において、上記化合物 [ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ ) アセチルアミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩が、調製される。

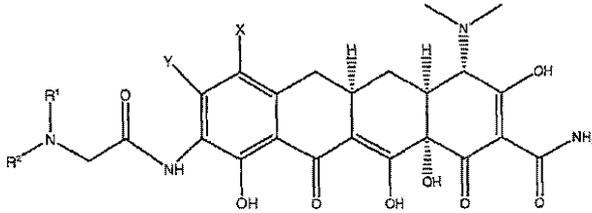
## 【 0 0 7 0】

本発明のさらなる実施形態は、以下の式

## 【 0 0 7 1】

50

## 【化 6 5】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで：

X が、水素、アミノ、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換されたビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、各々、独立に、H または 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキルであるか、または

必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の飽和炭化水素環を形成し；

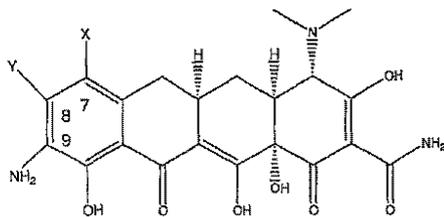
Y が、水素、必要に応じて置換された 1 ~ 12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換された 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換された 2 ~ 12 個の炭素原子のアルキニルおよびハロゲンから選択され；

この化合物、または薬学的に受容可能な塩は：

a . 以下の式

【0072】

## 【化 6 6】

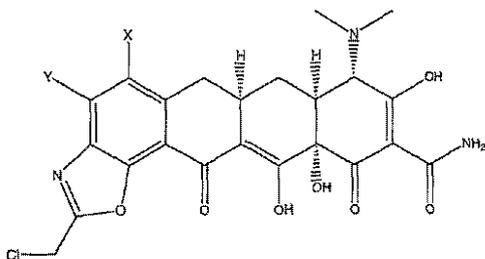


の 7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその薬学的に受容可能な塩を、

非プロトン性溶媒中の 2 - クロロトリメトキシエタンと反応させ、以下の式

【0073】

## 【化 6 7】



のクロロ化合物を得る工程；

b . 上記クロロ化合物を酸と反応させ、以下の式

【0074】

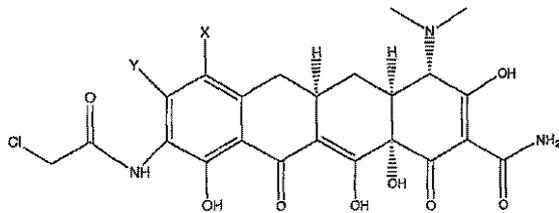
10

20

30

40

## 【化68】

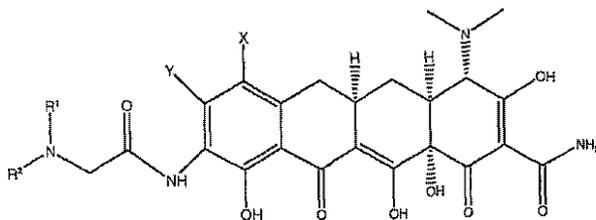


の9 - (2 - クロロメチルカルボニルアミノ)置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンを得る工程；

c . 上記9 - (2 - クロロメチルカルボニルアミノ)置換 - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンをアミン  $R^1 R^2 NH$  と反応させ、以下の式

【0075】

【化69】



の化合物を得る工程；および

d . 上記化合物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程、を包含するプロセスによって生成される。

【0076】

上記プロセスの好ましい実施形態において、Xは  $N(CH_3)_2$  であり、そして上記アミン  $R^1 R^2 NH$  は t - ブチルアミンである。

【0077】

上記プロセスの好ましい実施形態において、上記化合物 [4S - (4, 4a, 5a, 12a)] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 9 - [2 - (1, 1 - ジメチルエチルアミノ)アセチルアミノ] - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド、またはその薬学的に受容可能な塩が、上記プロセスによって調製される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0078】

(好ましい実施形態の説明)

本発明の新規化合物は、以下のスキームIに従って容易に調製され得る。

【0079】

XおよびYが上で規定されている、出発の7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン1またはその薬学的に受容可能な塩は、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン(DDQ)の存在下で、アルデヒド  $RCHO$  と反応され、ベンゾオキサゾール2および3を与える(手順A)。さらに記載されるように、XおよびYが上で規定されている、7 - (置換) - 8 - (置換) - 9 - アミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン1またはその薬学的に受容可能な塩が、非プロトン性溶媒(例えば、N, N - ジメチルホルムアミド(DMF))中の2 - クロロ - 1, 1, 1 - トリメトキシ - エタンと反応され、クロロメチル - ベンゾオキサゾール4を与え、必要に応じて単離され、次いで、アミン9とのさらなる反応によって置換アミン5に変換される(手順B)。アミン5の加水分解は、9 - (2 - 置換アミノメチルカルボニルアミノ)置換 - 6 - ジメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン6を与える(

10

20

30

40

50

手順D)。クロロメチルベンゾオキサゾール4の加水分解は、9-(2-クロロメチルカルボニルアミノ)置換-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン7を生じ、これはさらにアミン9と反応され得、9-(2-置換アミノメチルカルボニルアミノ)置換-6-ジメチル-6-デオキシテトラサイクリン6を与える。

【0080】

さらに、チオカルボニルジイミダゾールとの7-(置換)-8-(置換)-9-アミノ-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン1またはその薬学的に受容可能な塩の反応は、チオ8を提供し、続くN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含むアミンの存在下で、 $\text{RCH}_2\text{Br}$ とのアルキル化により、オキサゾール10を与える(手順C)。

【0081】

好ましくは、スキームI中の9-(2-置換アミノメチルカルボニルアミノ)置換-6-ジメチル-6-デオキシテトラサイクリン6の調製におけるアミン9は、t-ブチルアミンである。

【0082】

スキームIIに示されるように、XおよびYが上で規定されている、出発の7-(置換)-8-(置換)-9-アミノ-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン1またはその薬学的に受容可能な塩は、メチルオルトエステルと反応され、メチルベンゾオキサゾール誘導体11を与える。メチルベンゾオキサゾール誘導体11の酸加水分解は、N-アセチル誘導体12を与える。

【0083】

反応は、使用される試薬および物質に適切な溶媒中で、ならびに、生じる変換に適切な溶媒中で実施される。分子上に存在する種々の官能性が、提案された化学的変換と矛盾してはいけないことが、有機合成分野の当業者によって理解されている。このことは、合成の工程の順序、必要な場合には保護基、および脱保護条件に関する判断を必要とし得る。出発物質の置換基は、いくつかの反応条件と適合しないかも知れない。反応条件と適合する置換基に対するそのような制限は、当業者に明白である。

【0084】

本明細書中上記に記述されたスキームのいくつかの化合物は、不斉中心を有する。それゆえ、この化合物は、少なくとも2つの立体異性体形態で、そして多くの場合、2以上の立体異性体形態で存在し得る。本発明は、他の立体異性体がなくとも、またはいかなる割合で他の立体異性体と混合されようとも、上記化合物の全ての立体異性体を含み、従って、例えば、鏡像体のラセミ混合物、および、異性体のジアステレオマー混合物を含む。任意の化合物の絶対配置は、慣用的なX線結晶学によって決定され得る。

【0085】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、当業者に公知の方法(Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 411-415, 1989)を使用して、金属錯体(例えば、アルミニウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、マンガンおよび錯塩; 無機塩および有機塩および対応するマンニヒ塩基付加体)として得られ得る。好ましくは、本発明の化合物は、無機塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩または硫酸塩)または有機塩(例えば、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、システインまたは他のアミノ酸の塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸アルキルスルホン酸塩またはアリールスルホン酸塩)として得られる。この塩形成は、無機塩を形成する場合、C(4)-ジメチルアミノ基と優先的に起こる。これらの塩は、経口投与および非経口投与のために好ましい。

【0086】

(標準的な薬理的試験手順)

(インビトロでの抗菌性評価のための方法)

(最低阻害濃度(MIC))

抗菌感受性試験。上記抗生物質のインビトロでの活性が、National Comm

10

20

30

40

50

ittee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (1) によって推奨されるようなブロス微量希釈法 (broth microdilution method) によって決定される。Mueller-Hinton II ブロス (MHBI) (BBL Cockeysville, MD) は、この試験手順において使用される培地である。各抗菌剤の系列希釈を含むマイクロタイタープレートが、各生物体、100  $\mu$ l の最終体積中で、適切な密度を与える ( $10^5$  CFU/ml)。これらのプレートは、35 で、18 ~ 22 時間周囲の空气中でインキュベートする。全ての単離物についての最低阻害濃度は、裸眼で検出されるほどの、その生物体の増殖を完全に阻害する抗菌剤の最低濃度として規定される。

【0087】

10

1. NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standards: M7 - A5, 第20巻、National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.

【0088】

【表 1】

表 1

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml)化合物の抗細菌活性

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP変異体)	32	8	16	16	4	8
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (臨床)	16	8	2	16	4	4
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	32	8	2	32	4	4
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	32	8	2	32	4	4
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	16	8	1	16	4	4
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -インピボ)	16	8	2	32	4	4
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	16	8	2	32	4	4
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	32	8	2	32	4	8
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	32	8	2	32	4	4
14 E. faecalis GC2242 (Van-耐性)	16	8	2	32	4	4
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	16	8	2	16	16	16
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	8	8	8	32	8	16
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	8	8	8	16	16	16
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	>64	>64	>64	16	16	32
19 H. influenzae<-> GC6896 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64	>64

【 0 0 8 9 】

【表 2】

表 II

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml) 化合物の抗細菌活性

	実施例 7	実施例 8	実施例 10	実施例 11
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP 変異体)	8	16	32	>64
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (臨床)	8	8	8	32
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	8	16	16	64
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	8	16	32
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	8	16	16	64
10 S. aureus GC4586 (Smith MP -インピボ)	8	16	16	64
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	8	8	16	64
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	8	32	16	64
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	16	16	>64
14 E. faecalis GC2242 (Van-耐性)	8	8	8	64
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	8	32	16	32
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	16	16	8	32
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	8	16	16	32
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	4	64	>64	32
19 H. influenzae<=> GC6896 (ATCC コントロール)	64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64	>64

【 0 0 9 0 】

【表 3】

表 III

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml)化合物の抗細菌活性

	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP 変異体)	4	4	16	32	16
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	32	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (臨床)	4	4	4	64	16
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	8	4	4	64	16
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	8	8	64	16
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	8	4	4	64	16
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -インピボ)	8	8	4	64	16
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	4	4	4	64	16
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	8	8	8	64	16
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	8	8	64	16
14 E. faecalis GC2242 (Van-耐性)	8	8	4	64	16
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	8	32	16	>64	>64
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	8	16	16	>64	>64
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	4	16	16	>64	64
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	4	16	4	64	>64
19 H. influenzae<> GC6896 (ATCC コントロール)	16	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

【表 4】

表 IV

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml)化合物の抗細菌活性

	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20	実施例 21
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP変異体)	4	4	4	32	>64
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (臨床)	8	4	4	32	64
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	8	4	4	32	32
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	4	4	32	32
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	8	4	4	32	32
10 S. aureus GC4536 (Smith MP-インビボ)	8	4	8	64	64
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	8	4	4	32	32
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	8	4	8	64	>64
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	16	4	8	64	64
14 E. faecalis GC2242 (Van-耐性)	8	4	4	32	32
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	32	16	4	>64	>64
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	32	16	4	64	>64
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	16	16	8	32	>64
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	16	8	16	32	>64
19 H. influenzae<-> GC6896 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64

【表 5】

表 V

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml)化合物の抗細菌活性

	実施例 22	実施例 24	実施例 25	実施例 26
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP 変異体)	8	32	8	32
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (臨床)	8	32	8	16
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	8	32	4	16
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	32	8	16
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	8	32	4	32
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -インピボ)	8	32	8	32
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	8	64	4	16
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	8	32	8	32
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	32	4	16
14 E. faecalis GC2242 (Van-耐性)	8	32	4	16
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	32	64	32	>64
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	32	64	32	>64
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	16	32	16	64
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	16	>64	16	>64
19 H. influenzae<=> GC6896 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64	>64

【表 6】

表 VI

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml)化合物の抗細菌活性

	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP 変異体)	32	16	8	8	4
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (臨床)	8	8	8	4	8
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	16	8	8	8	4
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	8	8	8	8
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	8	16	8	8	8
10 S. aureus GC4536 (Smith MP --インピボ)	16	16	8	8	8
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	8	8	8	4	8
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	16	16	8	8	8
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	8	8	4	8
14 E. faecalis GC2242 (Van-耐性)	8	8	8	4	8
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	64	32	32	16	8
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	64	64	32	16	8
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	64	16	16	16	8
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	>64	64	16	32	16
19 H. influenzae<-> GC6896 (ATCC コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64	>64	>64

【 0 0 9 4 】

【表 7】

表 VII

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml)化合物の抗細菌活性

	実施例 32	実施例 33	実施例 34	実施例 35	実施例 36
1	>64	>64	>64	16	4
2	>64	>64	>64	8	4
3	>64	16	32	0.50	1
4	>64	64	>64	4	2
5	>64	>64	>64	32	4
6	>64	16	32	0.50	4
7	>64	32	64	1	4
8	>64	32	64	8	4
9	>64	16	32	4	16
10	>64	16	64	1	4
11	>64	16	32	0.50	2
12	64	16	32	1	4
13	>64	16	32	4	4
14	64	16	32	1	4
15	16	16	32	0.50	1
16	8	32	64	0.25	1
17	16	8	32	0.25	1
18	32	8	16	0.50	1
19	>64	32	>64	2	4
20	>64	>64	>64	>64	>64

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

【表 8】

表 VIII

(7-置換)-8-(置換)-9-(置換)-テトラサイクリン MIC (μg/ml) 化合物の抗菌菌活性

	実施例 37	実施例 38	実施例 39
1 E. coli GC2270 (tet(M))	4	32	32
2 E. coli GC4559 (親 GC4560)	2	32	32
3 E. coli GC4560 (IMP 変異体)	1	8	8
4 E. coli GC2203 (ATCC コントロール)	2	32	32
5 E. coli GC1073 (tet(B))	2	32	32
6 S. aureus GC1131 (臨床)	4	32	32
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	4	32	32
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	4	32	32
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	8	>64	>64
10 S. aureus GC4536 (Smith MP - インピボ)	4	64	64
11 S. aureus GC2216 (ATCC コントロール)	4	16	32
12 E. faecalis GC4555 (ATCC コントロール)	4	32	32
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	2	16	64
14 E. faecalis GC2242 (Van <sup>r</sup> 耐性)	4	64	64
15 S. pneumoniae* GC4465 (臨床)	2	16	32
16 S. pneumoniae* GC1894 (臨床)	2	64	64
17 S. pyogenes* GC4563 (臨床)	1	4	8
18 M. catarrhalis* GC6907 (臨床)	1	4	8
19 H. influenzae<=> GC6896 (ATCC コントロール)	4	64	64
20 C. albicans GC3066 ATCC (コントロール)	>64	>64	>64

10

20

30

本発明の化合物が抗菌剤として使用される場合、これらは、1以上の薬学的に受容可能なキャリア（例えば、溶媒、希釈液など）と組み合わせられ得、そして錠剤、カプセル、分散可能な散在、顆粒剤、または例えば約0.05～5%の懸濁剤を含む懸濁液、例えば約10～50%までの糖を含むシロップ、例えば約20～50%までのエタノールを含むエリキシル剤などのような形態において経口的に投与され得るか、あるいは、等張培地において無菌の注射可能な溶液または約0.05～5%までの懸濁剤を含む懸濁液の形態において非経口的に投与され得る。そのような薬学的な調製物は、上記キャリアと組み合わせ、重量で、例えば、約25%から約90%（より一般的には、約5%と約60%との間）の活性成分を含み得る。

40

【0096】

化合物の有効量の体重1kgあたり約2.0mg～約100.0mgの有効量の化合物が、1日あたり1～5回、代表的な投与経路（経口経路、非経口経路（皮下、静脈、筋肉内、胸骨内注射または注入技術を含む）、局所的経路または直腸経路が挙げられるが、これらに限定されない）を介して、従来の無毒な薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルを含む投与単位処方物で投与され得る。しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与の頻度は変動し得、そして種々の因子（使用された具

50

体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与の様式および時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重篤度、および治療を受ける宿主が挙げられる)に依存することが理解される。

【0097】

これらの活性化合物は、経口的に、および、静脈経路、筋肉内経路、または皮下経路によって投与され得る。固体キャリアとしては、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース、スクロースおよびカオリンが挙げられ、他方、液体キャリアとしては、無菌の水、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤および食用油(例えば、コーン油、ピーナツ油、ゴマ油)が挙げられ、これらは活性成分の性質および所望の投与の特定の形態に対して適切である。薬学的組成物の調製において慣用的に使用されるアジュバント(例えば、矯味矯臭剤、着色剤、保存剤、および抗酸化剤(例えば、ビタミンE、アスコルビン酸、BHTおよびBHA))が、有利に含まれ得る。

10

【0098】

調製および投与の容易さの観点からの本発明の化合物の好ましい薬学的組成物は、固体組成物(特に、錠剤および硬質カプセルまたは液体充填カプセル)である。上記化合物の経口投与が好ましい。

【0099】

これらの活性化合物はまた、非経口的にまたは腹腔内に投与され得る。遊離塩基または薬理的に受容可能な塩としてのこれらの活性化合物の溶液または懸濁液が、界面活性剤(例えば、ヒドロキシ-プロピルセルロース)と適切に混合された水中で調製され得る。分散液もまた、油中の、グリセロール、液体、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物中で調製され得る。貯蔵および使用の通常の下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐ保存剤を含む。

20

【0100】

注射可能な使用のために適切な薬学的形態としては、無菌の水溶液または分散液、および無菌の注射可能な溶液もしくは分散液の即時調製物のための無菌の粉末が挙げられる。全ての場合において、上記形態は、無菌でなければならず、そして容易に注入が可能な(syringability)程度において液体でなければならない。それは、製造および貯蔵の条件下で安定的でなければならず、そして微生物(例えば、細菌および真菌)の汚染作用に対して保護されなければならない。上記キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、それらの適切な混合物、および植物油を含む、溶媒または分散媒体であり得る。

30

【0101】

本発明は、以下の具体的な実施例とともにより十分に記載されるが、この実施例は、本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

【実施例】

【0102】

(手順Aの実施例)

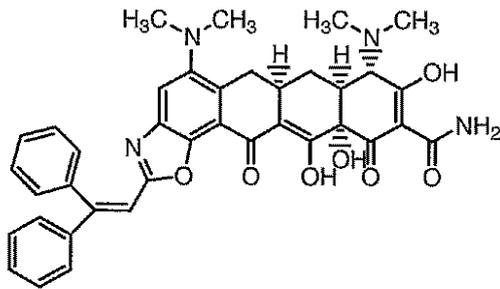
(実施例1)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (2, 2 - ジフェニルビニル) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

【0103】

## 【化 7 2】



10

9 - アミノミノサイクリン硫酸塩 ( 0 . 5 0 0 g , 0 . 7 4 8 m m o l ) を、無水 D M F 中に溶解し、そして - フェニルシナムアルデヒド ( 0 . 7 7 9 g , 3 . 7 4 m m o l , 5 当量 ) で処理する。次いで、この溶液を、D D Q ( 0 . 0 8 5 g , 0 . 3 7 4 m m o l , 0 . 5 当量 ) で処理し、そして室温にて 5 分間攪拌する。E S + 質量分析は、生成物と出発物質との 1 : 1 の比を示した。第二部分の D D Q ( 0 . 0 6 8 g , 0 . 3 0 0 m m o l , 0 . 4 当量 ) を添加する。約 5 分後、アセトニトリル ( 7 . 5 m L ) を添加し、そして反応混合物全体を、エーテル ( 7 5 0 m L . ) 中へゆっくりと注ぐ。ピンク色の固体をろ過によって除去し、そして新たなエーテルで洗浄し、0 . 4 8 0 g の粗生成物を得る。この物質を、水 ( 7 5 m L ) 中に溶解し、p H 2 . 2 の溶液を得、それをジクロロメタン ( 2 x 1 0 0 m L . ) で抽出する。水層の p H を、アンモニア水を用いて 3 . 0 に上げ、そしてこの溶液をふたたびジクロロメタン ( 2 x 1 0 0 m L . ) で抽出する。4 つの有機抽出物を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、ろ過し、そして約 2 m L の体積まで濃縮する。少量のメタノール ( 1 m L ) を添加し、そしてこの濃縮溶液を一滴ずつ 1 M の H C l を用いてエーテル中で処理する。この固体の沈殿物を、ろ過し、新たなエーテルで洗浄し、そしてこの生成物をその H C l 塩として減圧下で乾燥させる。

20

## 【 0 1 0 4 】

抜粋された 1 H N M R シグナル： 4 . 2 6 ( s , 1 H ) , 7 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 6 ~ 7 . 4 5 ( m , 8 H ) , 7 . 6 3 ( s , 1 H ) , 9 . 0 8 ( s , 1 H ) , 9 . 5 4 ( s , 1 H ) 。

30

## 【 0 1 0 5 】

以下の実施例 2 ~ 3 7 に列挙された本発明の化合物を、手順 A を使用する本明細書中上記の実施例 1 に詳細に記述された方法に実質的に従って調製する。

## 【 0 1 0 6 】

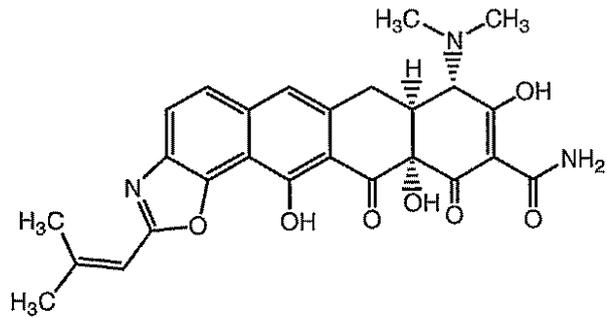
( 実施例 2 )

( ( 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 8 - ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 3 - トリヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチル - 1 - プロペニル ) - 1 1 , 1 2 - ジオキソ - 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 2 - ヘキサヒドロナフタセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド )

## 【 0 1 0 7 】

40

## 【化73】



10

MS  $m/z$  492 (M+H)

HRMS:  $C_{26}H_{26}N_3O_7$  に対する計算値 491.16925; 実測値 (ESI+), 492.1765。

## 【0108】

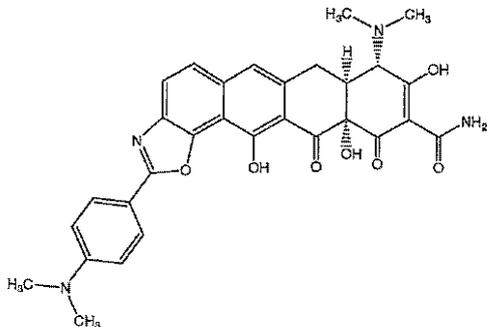
(実施例3)

((7aS, 8S, 11aS) - 8 - (ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 9, 11a, 13 - トリヒドロキシ - 11, 12 - ジオキソ - 7, 7a, 8, 11, 11a, 12 - ヘキサヒドロナフタセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0109】

## 【化74】



30

HRMS:  $C_{30}H_{29}N_3O_7$  に対する計算値 566.1958; 実測値 (ESI+), 557.2030。

## 【0110】

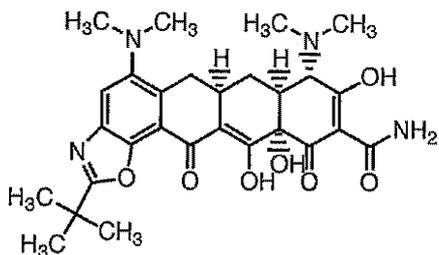
(実施例4)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - tert - ブチル - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0111】

## 【化75】



50

MS (ESI) m/z 539.3 (M+H);  
 MS (ESI) m/z 270.4 (M+2H);  
 HRMS: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · HCl に対する計算値 574.2194; 実測値 (ESI-)、537.23462。

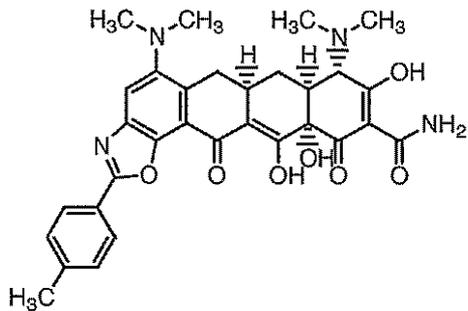
【0112】

(実施例5)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

【0113】

【化76】



MS (ESI) m/z 573.3 (M+H);  
 MS (ESI) m/z 287 (M+2H);  
 HRMS: C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · HCl に対する計算値 608.2038; 実測値 (ESI-)、571.21905。

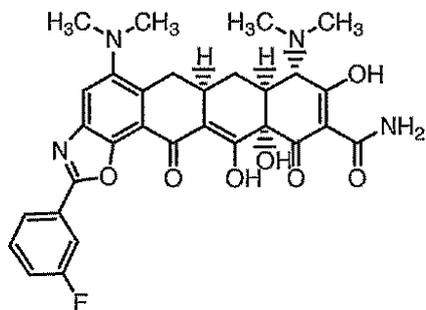
【0114】

(実施例6)

((7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 9, 11a, 13 - トリヒドロキシ - 11, 12 - ジオキソ - 7, 7a, 8, 11, 11a, 12 - ヘキサヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

【0115】

【化77】



【0116】

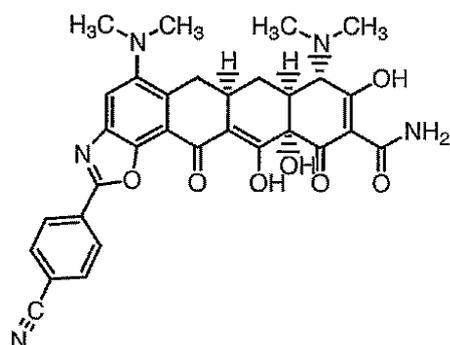
(実施例7)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (4 - シアノフェニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

50

【 0 1 1 7 】

【 化 7 8 】



10

MS (ESI)  $m/z$  584.4 (M+H);HRMS:  $C_{31}H_{29}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 619.1834; 実測値 (ESI-), 582.19817.

【 0 1 1 8 】

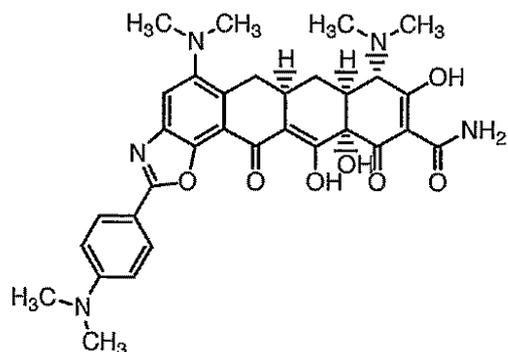
(実施例 8)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

【 0 1 1 9 】

【 化 7 9 】



30

MS (ESI)  $m/z$  602.2 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  301.8 (M+2H);HRMS:  $C_{32}H_{35}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 637.2303; 実測値 (ESI-), 600.24521.

【 0 1 2 0 】

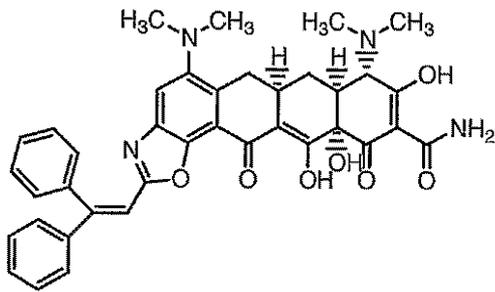
(実施例 9)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (2, 2 - ジフェニルビニル) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

【 0 1 2 1 】

## 【化 8 0】



10

MS (ESI)  $m/z$  661.3 (M + H);

MS (ESI)  $m/z$  331.3 (M + 2H);

HRMS:  $C_{38}H_{36}N_4O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 696.2351; 実測値 (ESI-), 659.24957。

## 【0122】

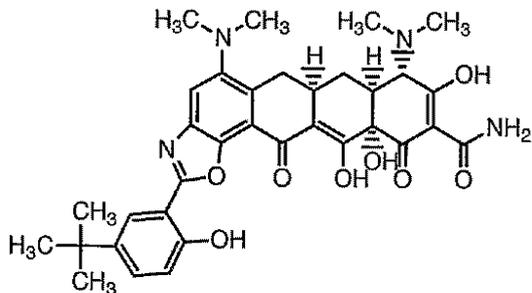
(実施例 10)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (5-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0123】

## 【化 8 1】



30

MS (ESI)  $m/z$  631.4 (M + H);

HRMS:  $C_{34}H_{38}N_4O_8 \cdot HCl$  に対する計算値 666.2456; 実測値 (ESI+), 631.27753。

## 【0124】

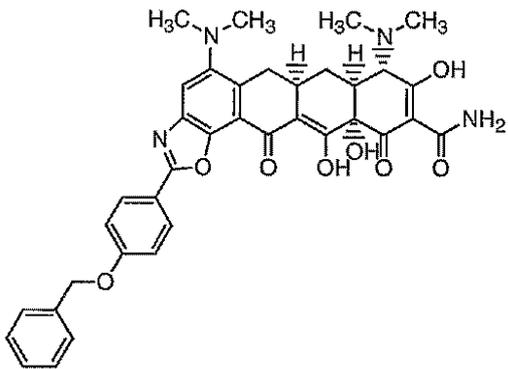
(実施例 11)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - [4-(ベンジルオキシ)フェニル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0125】

## 【化 8 2】



10

MS (ESI)  $m/z$  665.2 (M+H);

HRMS:  $C_{37}H_{36}N_4O_8 \cdot HCl$  に対する計算値 700.2300; 実測値 (ESI+), 665.26096。

## 【0126】

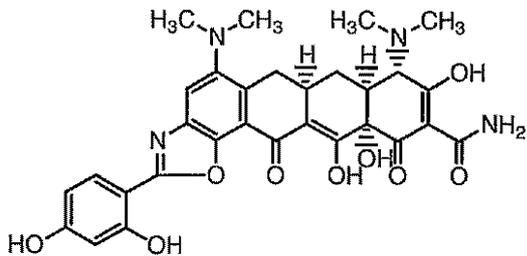
(実施例 12)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0127】

## 【化 8 3】



30

MS (ESI)  $m/z$  591.2 (M+H);

HRMS:  $C_{30}H_{30}N_4O_9 \cdot HCl$  に対する計算値 626.1780; 実測値 (ESI-), 589.1927。

## 【0128】

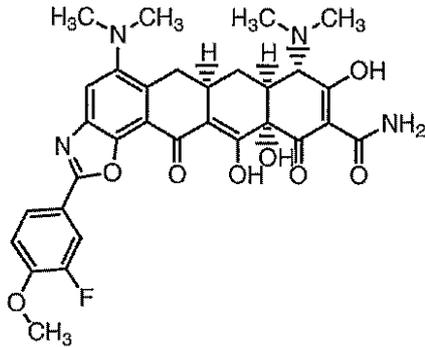
(実施例 13)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1 - d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0129】

## 【化 8 4】



10

MS (ESI)  $m/z$  607.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  304 (M+2H);

HRMS:  $C_{31}H_{31}FN_4O_8 \cdot HCl$  に対する計算値 642.1893; 実測値 (ESI-), 605.20519。

## 【0130】

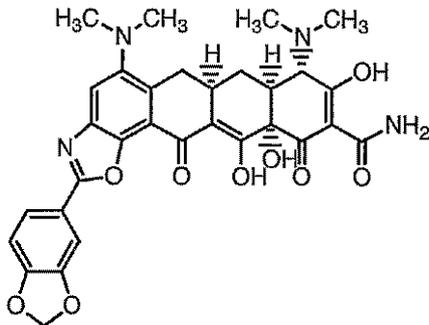
(実施例 14)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0131】

## 【化 8 5】



30

MS (ESI)  $m/z$  603.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302.1 (M+2H);

HRMS:  $C_{31}H_{30}N_4O_9 \cdot HCl$  に対する計算値 638.1780; 実測値 (ESI+), 603.20953。

## 【0132】

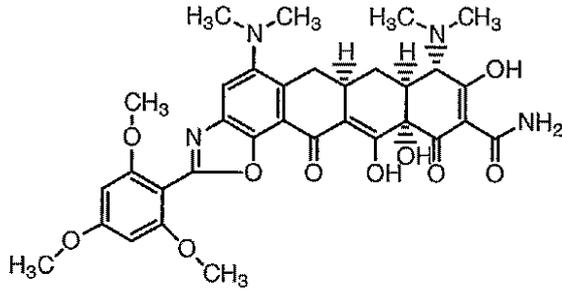
(実施例 15)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェニル) - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1-d] [1, 3] オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0133】

## 【化 8 6】



10

MS (ESI)  $m/z$  649.2 (M + H);

HRMS:  $C_{33}H_{36}N_4O_{10} \cdot HCl$  に対する計算値 684.2198; 実測値 (ESI-), 647.23441.

## 【0134】

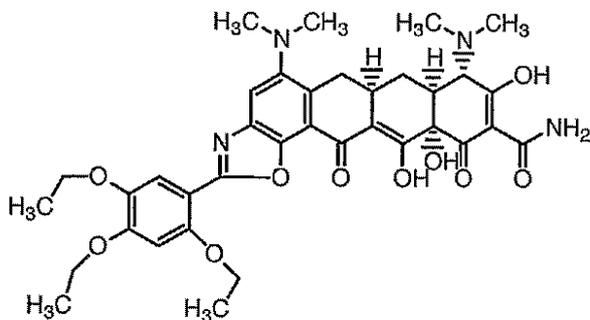
(実施例 16)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (2, 4, 5 - トリエトキシフェニル) - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

## 【0135】

20

## 【化 8 7】



30

MS (ESI)  $m/z$  691.3 (M + H);

HRMS:  $C_{36}H_{42}N_4O_{10} \cdot HCl$  に対する計算値 726.2668; 実測値 (ESI+), 691.29817.

## 【0136】

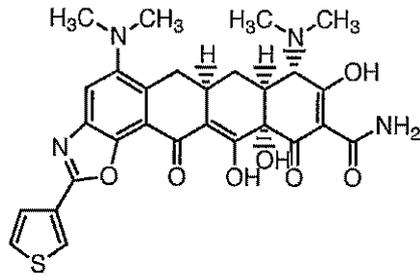
(実施例 17)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - チエン - 3 - イル - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0137】

## 【化 8 8】



10

MS (ESI)  $m/z$  565.2 (M + H) ;

MS (ESI)  $m/z$  283.4 (M + 2H) ;

HRMS : C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S · HCl に対する計算値 600.1445 ; 実測値 (ESI<sup>-</sup>)、563.15992。

## 【0138】

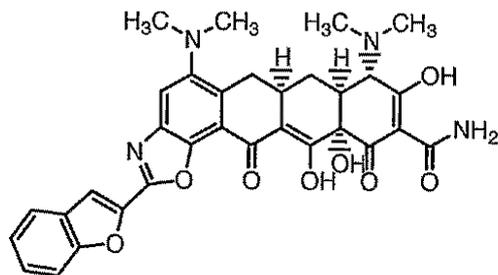
(実施例 18)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0139】

## 【化 8 9】



30

MS (ESI)  $m/z$  599.3 (M + H) ;

HRMS : C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · HCl に対する計算値 634.1830 ; 実測値 (ESI<sup>-</sup>)、597.19811。

## 【0140】

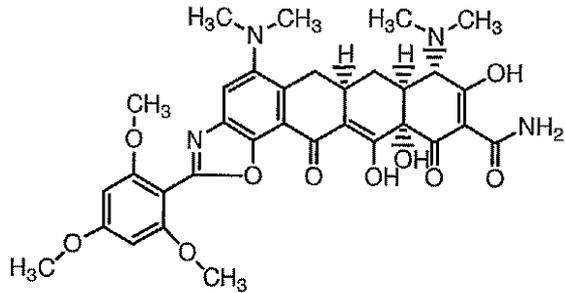
(実施例 19)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0141】

## 【化90】



MS (ESI)  $m/z$  612.2 (M+H);

HRMS:  $C_{33}H_{33}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 647.2147; 実測値 (ESI+), 612.24406。

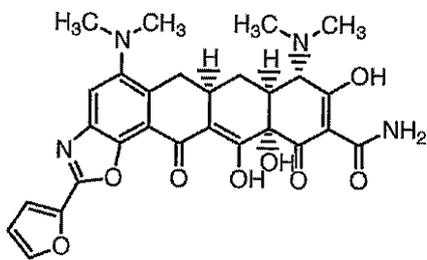
## 【0142】

(実施例20)

( (6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド )

## 【0143】

## 【化91】



MS (ESI)  $m/z$  549.3 (M+H);

HRMS:  $C_{28}H_{28}N_4O_8 \cdot HCl$  に対する計算値 584.1674; 実測値 (ESI-), 547.1822。

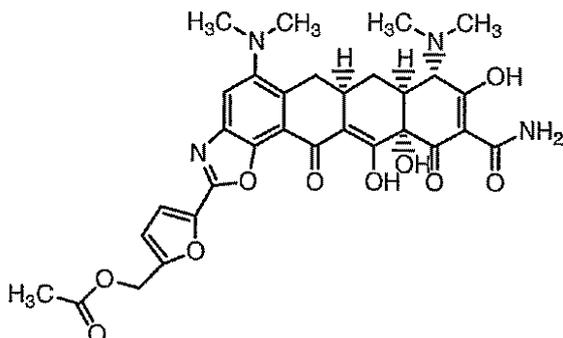
## 【0144】

(実施例21)

( { 5 - [ (6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 10 - (アミノカルボニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 2 - イル ] - 2 - フリル } メチルアセテート )

## 【0145】

## 【化92】



10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z 621.2 (M+H);

HRMS: C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> · HCl に対する計算値 656.1885; 実測値 (ESI+), 621.21807。

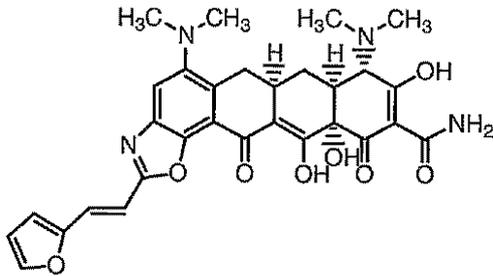
【0146】

(実施例 22)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (2 - フリル) エテニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

【0147】

【化93】



10

MS (ESI) m/z 575.2 (M+H);

MS (ESI) m/z 288.3 (M+2H);

HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · HCl に対する計算値 610.1830; 実測値 (ESI-), 573.1985。

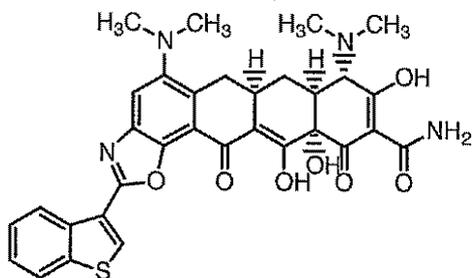
【0148】

(実施例 23)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

【0149】

【化94】



40

MS (ESI+) m/z 615.1 ((M+H)+);

HRMS: C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S · HCl に対する計算値 650.1602; 実測値 (ESI+), 615.19036。

【0150】

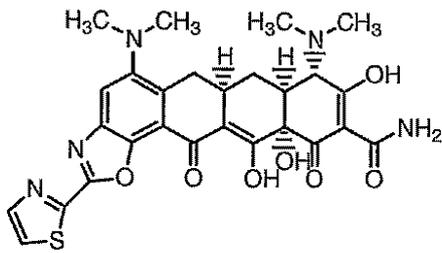
(実施例 24)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

50

【 0 1 5 1 】

【 化 9 5 】



10

MS (ESI) m/z 566.4 (M + H);

MS (ESI) m/z 283.6 (M + 2H);

HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S · HCl に対する計算値 601.1398; 実測値 (ESI+), 566.16973。

【 0 1 5 2 】

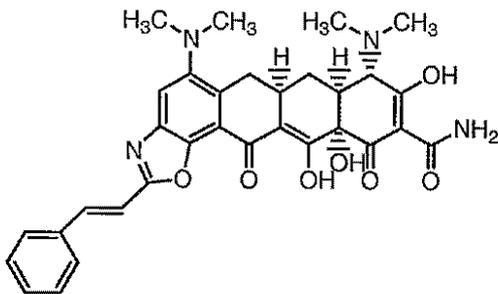
( 実施例 2 5 )

( ( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 2 - [ ( E ) - 2 - フェニルエテニル ] - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド )

20

【 0 1 5 3 】

【 化 9 6 】



30

MS (ESI) m/z 585.4 (M + H);

MS (ESI) m/z 293.3 (M + 2H);

HRMS: C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · HCl に対する計算値 620.2038; 実測値 (ESI+), 585.2329。

【 0 1 5 4 】

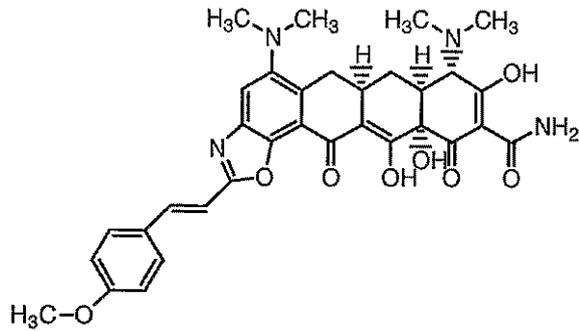
( 実施例 2 6 )

( ( 6 a R , 7 a S , 8 S , 1 1 a S ) - 5 , 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) - 9 , 1 1 a , 1 2 - トリヒドロキシ - 2 - [ ( E ) - 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エテニル ] - 1 1 , 1 3 - ジオキソ - 6 , 6 a , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [ 2 , 1 - d ] [ 1 , 3 ] オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド )

40

【 0 1 5 5 】

## 【化 9 7】



10

MS (ESI) m/z 615.3 (M+H);

MS (ESI) m/z 308.3 (M+2H);

HRMS: C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · HCl に対する計算値 650.2143; 実測値 (ESI+), 615.24413。

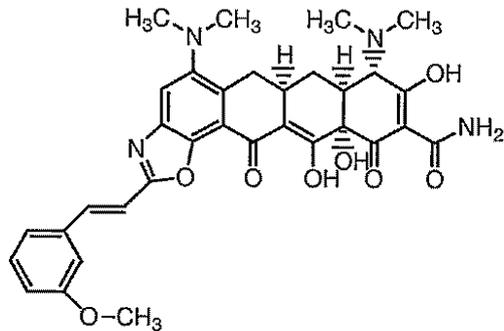
## 【0156】

(実施例 27)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (3 - メトキシフェニル) エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

## 【0157】

## 【化 9 8】



30

MS (ESI) m/z 615.4 (M+H);

MS (ESI) m/z 308.3 (M+2H);

HRMS: C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · HCl に対する計算値 650.2143; 実測値 (ESI+), 615.24419。

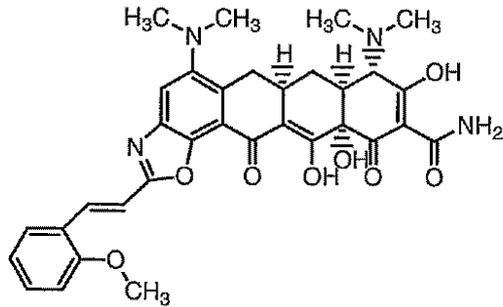
## 【0158】

(実施例 28)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 2 - [(E) - 2 - (2 - メトキシフェニル) エテニル] - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

## 【0159】

## 【化99】



10

MS (ESI)  $m/z$  615.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  308.3 (M+2H);

HRMS:  $C_{33}H_{34}N_4O_8 \cdot HCl$  に対する計算値 650.2143; 実測値 (ESI+), 615.24408。

## 【0160】

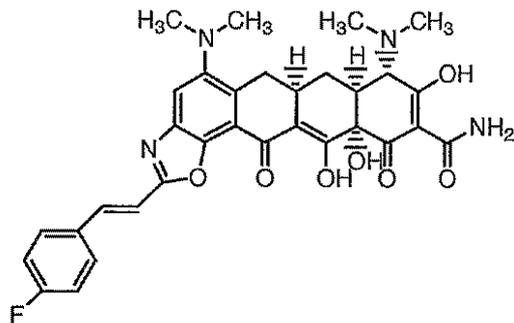
(実施例29)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エテニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0161】

## 【化100】



30

MS (ESI)  $m/z$  603.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302.3 (M+2H);

HRMS:  $C_{32}H_{31}FN_4O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 638.1944; 実測値 (ESI+), 603.22476。

## 【0162】

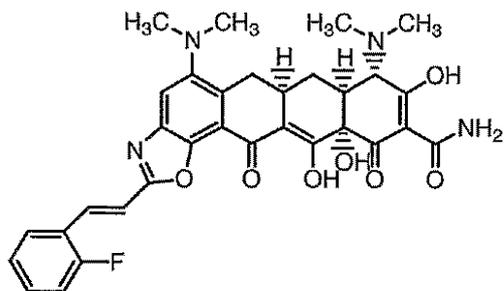
(実施例30)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル)エテニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0163】

## 【化101】



10

MS (ESI)  $m/z$  603.2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302.3 (M+2H);

HRMS:  $C_{32}H_{31}FN_4O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 638.1944; 実測値 (ESI+), 603.22469。

## 【0164】

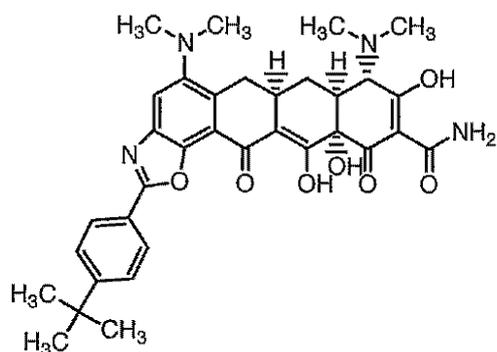
(実施例31)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0165】

## 【化102】



30

MS (ESI)  $m/z$  615.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  308.3 (M+2H);

HRMS:  $C_{34}H_{38}N_4O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 650.2507; 実測値 (ESI+), 615.28057。

## 【0166】

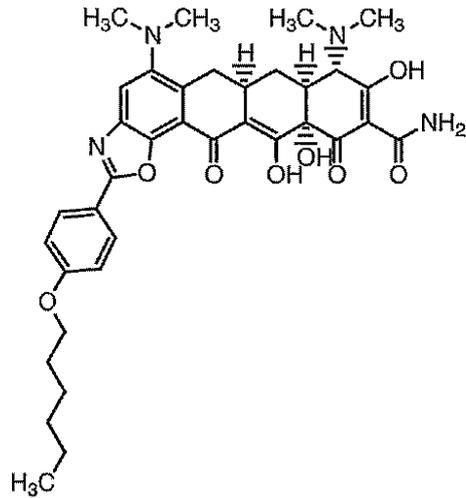
(実施例32)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [4 - (ヘキシルオキシ)フェニル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0167】

## 【化103】



10

MS (ESI)  $m/z$  659.4 (M + H);

MS (ESI)  $m/z$  330.4 (M + 2H);

HRMS:  $C_{36}H_{42}N_4O_8 \cdot HCl$  に対する計算値 694.2769; 実測値 (ESI+), 659.30693。

## 【0168】

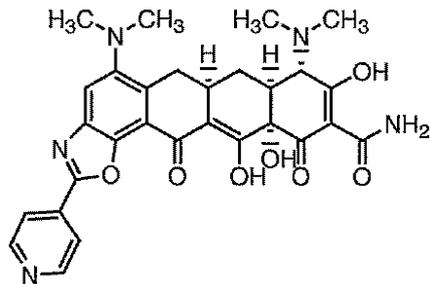
20

(実施例33)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

## 【0169】

## 【化104】



30

MS (ESI-)  $m/z$  558.4 ((M - H) -)。

## 【0170】

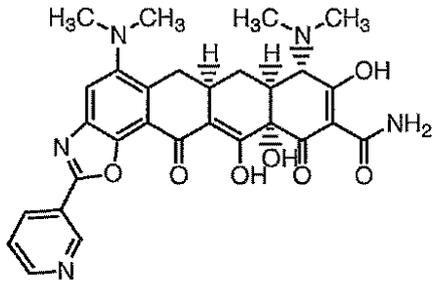
(実施例34)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0171】

## 【化105】



10

MS (ESI)  $m/z$  560.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  280.7 (M+2H);

HRMS:  $C_{29}H_{29}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 595.1834; 実測値 (ESI+), 560.21353。

## 【0172】

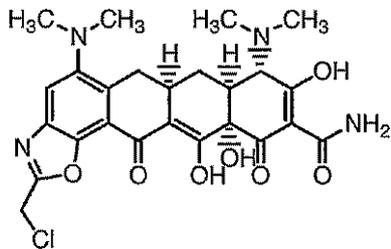
(実施例35)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - (クロロメチル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0173】

## 【化106】



30

MS (ESI)  $m/z$  531.2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  266.3 (M+2H)。

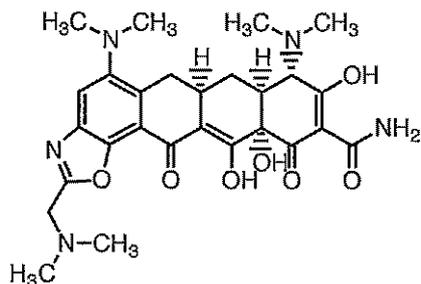
## 【0174】

(実施例36)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

## 【0175】

## 【化107】



40

MS (ESI)  $m/z$  540.4 (M+H);

50

MS (ESI)  $m/z$  270.7 (M + 2H);  
 HRMS:  $C_{27}H_{33}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 575.2147; 実測値 (ESI+), 540.24506。

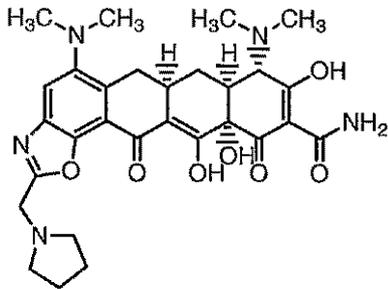
【0176】

(実施例37)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

【0177】

【化108】



10

20

MS (ESI)  $m/z$  566.4 (M + H);  
 MS (ESI)  $m/z$  283.9 (M + 2H);  
 HRMS:  $C_{29}H_{35}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 601.2303; 実測値 (ESI+), 566.26066。

【0178】

(手順Bの実施例)

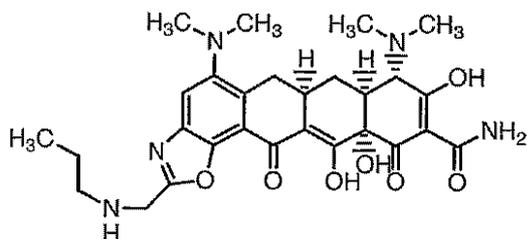
(実施例38)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - [(プロピルアミノ)メチル] - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

30

【0179】

【化109】



40

9 - アミノミノサイクリン硫酸塩 (1.0 g、1.50 mmol) を、DMF (50 mL) 中に溶解し、そして 2 - クロロ - 1, 1, 1 - トリメトキシエタン (0.463 g、3.00 mmol、2 当量) の溶液で処理する。この反応物を、質量分析がクロロメチルベンゾオキサゾール誘導体への変換を示すまで、室温にて攪拌する。次いで、この溶液を、n - プロピルアミン (10 mL、過剰) で処理し、そして質量分析が n - プロピルアミノメチルベンゾオキサゾールへの変換を示すまで、攪拌する。この混合物を、減圧下で濃縮し、過剰の n - プロピルアミンを除去し、次いで、ゆっくりとエーテル (1 L) 中に注ぎ、そして HCl / エーテルを添加し、その塩を沈殿させる。この固体を新たなエーテルでリンスし、そして減圧下で乾燥させる。このままの固体を、pH が 2 の溶液を生じさせ

50

ながら、水(100 mL)中に溶解する。このpHをアンモニア水で0.5単位まで続けて上げ、そしてジクロロメタンで抽出する。pHの4~4.5にて抽出された画分を合わせ、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そしてほとんど乾燥するまで濃縮する。少量のメタノールを添加し、そしてこの溶液をエーテル中にて1 MのHClで処理する。この沈殿した固体を、ろ過によって収集し、新たなエーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させ、0.067 gのこの生成物をそのHCl塩として得る。

## 【0180】

抜粋された<sup>1</sup>H NMRシグナル: 0.94 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)。

10

## 【0181】

以下の実施例39~41に列挙された本発明の化合物を、手順Bを使用する本明細書中上記の実施例38に詳細に記載された方法に実質的に従って調製する。

## 【0182】

(手順Bから調製される)

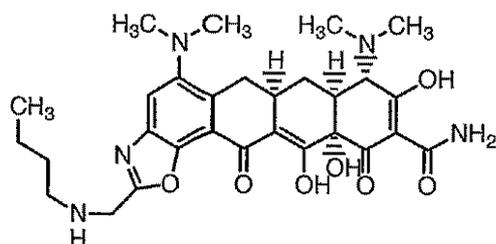
(実施例39)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - [(ブチルアミノ)メチル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0183】

## 【化110】



30

MS (ESI) m/z 568.3 (M+H);

MS (ESI) m/z 284.8 (M+2H);

MS (ESI) m/z 305.2 (M+ACN+2H);

HRMS: C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · HCl に対する計算値 603.2460; 実測値 (ESI+), 568.27616。

## 【0184】

(手順B)

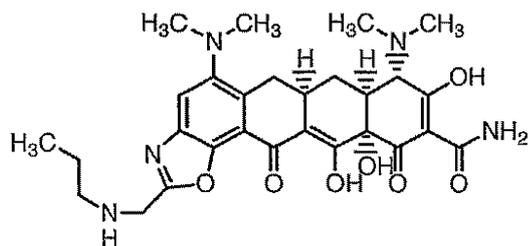
(実施例40)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - [(プロピルアミノ)メチル] - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

40

## 【0185】

## 【化 1 1 1】



MS (ESI)  $m/z$  554.3 (M + H);

MS (ESI)  $m/z$  277.7 (M + 2H);

HRMS:  $C_{28}H_{35}N_5O_7 \cdot HCl$  に対する計算値 589.2303; 実測値 (ESI+), 554.2604.

10

## 【0186】

(手順 B)

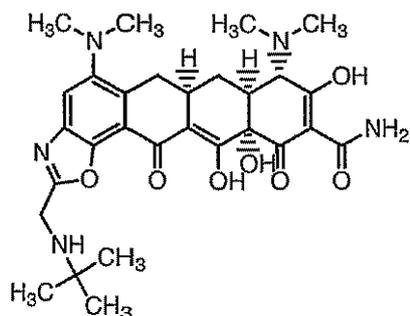
(実施例 41)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 2 - [(tert-ブチルアミノ)メチル] - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

20

## 【0187】

## 【化 1 1 2】



30

9 - アミノミノサイクリン硫酸塩 (1.0 g、1.50 mmol) を、DMF (20 mL) 中に溶解し、そして 2 - クロロトリメトキシエタン (0.35 g、2.2 mmol、1.46 当量) の溶液で処理する。この反応を、質量分析がクロロメチルベンゾオキサゾール誘導体への変換を示すまで、室温にて攪拌する。次いで、この溶液を、t - ブチルアミン (7.3 mL、過剰) で処理し、そして質量分析が t - ブチルアミノメチルベンゾオキサゾールへの変換を示すまで、攪拌する。この混合物を、減圧下で濃縮し、過剰の t - ブチルアミンを除去し、次いで、ゆっくりとエーテル (1 L) 中に注ぎ、そして HCl / エーテルを添加し、その塩を沈殿させる。この固体を新たなエーテルでリンスし、そして減圧下で乾燥させる。このままの固体を、pH が 2 の溶液を生じさせながら、水 (100 mL) 中に溶解する。この pH をアンモニア水で 0.5 単位まで続けて上げ、そしてジクロロメタンで抽出する。pH の 4 ~ 4.5 にて抽出された画分を合わせ、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そしてほとんど乾燥するまで濃縮する。少量のメタノールを添加し、そしてこの溶液をエーテル中にて 1 M の HCl で処理する。この沈殿した固体を、ろ過によって収集し、新たなエーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させ、この生成物をその HCl 塩として得る。

40

## 【0188】

MS (ESI+)  $m/z$  568.4 ((M + H) +);

MS (ESI+)  $m/z$  284.9 ((M + 2H) 2 +);

50

MS (ESI+) m/z 146.3 ((M'+H)+);  
 HRMS: C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · HCl に対する計算値 603.2460; 実測値 (ESI-), 566.26087。

【0189】

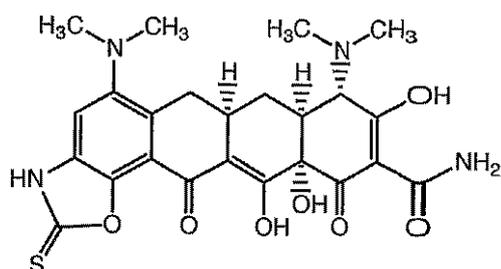
(手順Cの実施例)

(実施例42)

((6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 2 - チオキソ - 2, 3, 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - デカヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 10 - カルボキサミド)

【0190】

【化113】



DMSO (30 mL) 中の 9 - アミノ - ミノ二硫酸塩 (0.668 g, 1 mmol) の溶液に、2 当量の 1, 1 - チオカルボニルジイミダゾールを添加する。次いで、この反応物を、室温にて 2 ~ 12 時間攪拌する (MS (ES) により追跡する)。次いで、この混合物を、ジエチルエーテルで完全に粉砕し、そしてこの固体を回収する。物質を、さらなる精製をせずに次の工程において使用する。

【0191】

MS (ESI) m/z 515.2 (M+H);

HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> に対する計算値 612.1196; 実測値 (ESI+), 515.15934。

【0192】

以下の実施例 43 ~ 44 に列挙された本発明の化合物を、手順 C を使用する本明細書中上記の実施例 42 に詳細に記述された方法に実質的に従って調製する。

【0193】

(手順Cの実施例)

(手順C)

(実施例43)

(ベンジル{[(6aR, 7aS, 8S, 11aS) - 10 - (アミノカルボニル) - 5, 8 - ビス(ジメチルアミノ) - 9, 11a, 12 - トリヒドロキシ - 11, 13 - ジオキソ - 6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13 - オクタヒドロテトラセノ[2, 1-d][1, 3]オキサゾール - 2 - イル]チオ}アセテート)

【0194】

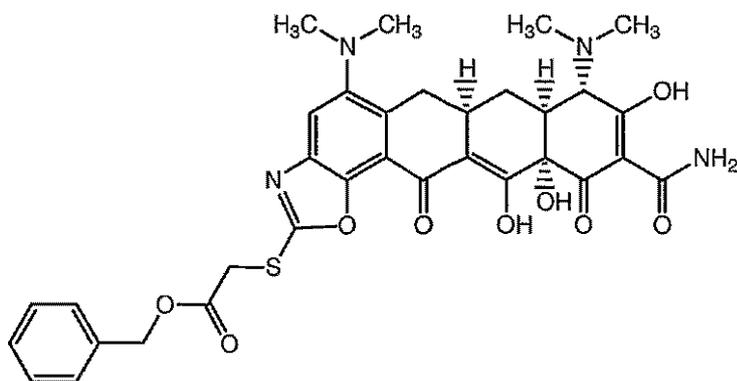
10

20

30

40

## 【化 1 1 4】



10

N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中の (6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 2 - チオキソ - 2, 3, 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - デカヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド (実施例 4 2) の溶液に、2 当量のジイソプロピルエチルアミンを添加し、5 分間の攪拌後、1 . 2 当量のベンジル - 2 - プロモアセテートを添加する。この反応混合物を 1 時間攪拌し、そして混合物をジエチルエーテルで完全に粉砕し、そしてこの固体を収集する。それを、

20

## 【0 1 9 5】

MS (ESI) m/z 663 . 2 (M + H) ;

MS (ESI) m/z 332 . 1 (M + 2 H) ;

HRMS : C<sub>33</sub> H<sub>34</sub> N<sub>4</sub> O<sub>9</sub> S · HCl に対する計算値 698 . 1813 ; 実測値 (ESI+)、663 . 2115。

## 【0 1 9 6】

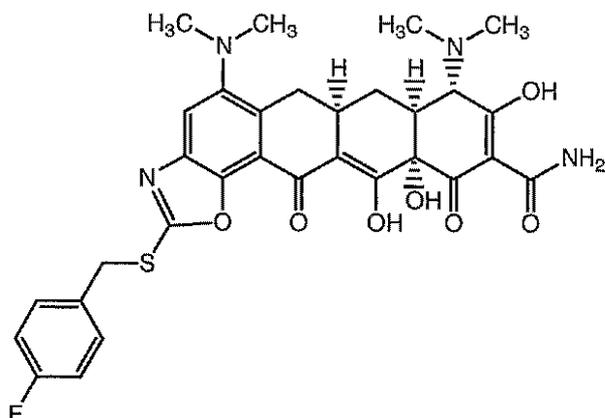
(実施例 4 4)

((6 a R, 7 a S, 8 S, 1 1 a S) - 5, 8 - ビス (ジメチルアミノ) - 2 - [(4 - フルオロベンジル) チオ] - 9, 1 1 a, 1 2 - トリヒドロキシ - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 6, 6 a, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 3 - オクタヒドロテトラセノ [2, 1 - d] [1, 3] オキサゾール - 1 0 - カルボキサミド)

30

## 【0 1 9 7】

## 【化 1 1 5】



40

この実施例の化合物を、4 - フルオロベンジルプロマイドを使用する実施例 4 3 の手順 D を使用して調製する。

## 【0 1 9 8】

50

MS (ESI)  $m/z$  622.9 (M+H);

HRMS:  $C_{31}H_{31}FN_4O_7S \cdot HCl$  に対する計算値 658.1664; 実測値 (ESI+), 623.19689.

【0199】

(手順Dの実施例(化合物1~4~6))

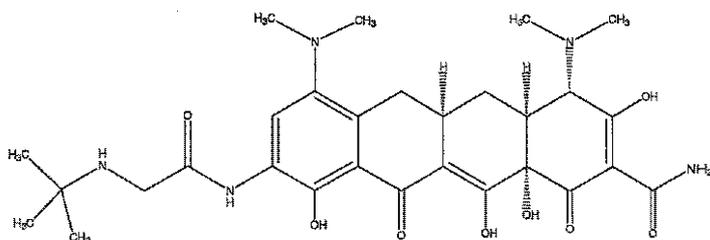
(実施例45)

([4S-(4, 4a, 5a, 12a)]-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[2-(1,1-ジメチルエチルアミノ)アセチルアミノ]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド。(モノHCl); (遊離塩基)

10

【0200】

【化116】



20

9-アミノミノサクリン硫酸塩(1.0g、1.50mmol)を、DMF(20mL)中に溶解し、そして2-クロロトリメトキシエタン(0.35g、2.2mmol、1.47当量)の溶液で処理する。この反応を、質量分析がクロロメチルベンゾオキサゾール誘導体への変換を示すまで、室温にて攪拌する。次いで、この溶液を、t-ブチルアミン(7.3mL、過剰)で処理し、そして質量分析がt-ブチルアミノメチルベンゾオキサゾールへの変換を示すまで、攪拌する。この混合物を、減圧下で濃縮し、過剰のt-ブチルアミンを除去し、次いで、ゆっくりとエーテル(1L)中に注ぎ、そしてHCl/エーテルを添加し、その塩を沈殿させる。この固体を新たなエーテルでリンスし、そして減圧下で乾燥させる。このままの固体を、pHが2の溶液を生じさせながら、水(100mL)中に溶解する。このpHをアンモニア水で0.5単位まで続けて上げ、そしてジクロロメタンで抽出する。pHの4~4.5にて抽出された画分を合わせ、乾燥させ(Na2SO4)、ろ過し、そしてほとんど乾燥するまで濃縮する。少量のメタノールを添加し、そしてこの溶液をエーテル中にて1MのHClで処理する。この沈殿した固体を、ろ過によって収集し、新たなエーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させ、この生成物をそのHCl塩として得る。

30

【0201】

実施例41からの生成物を、酸性水溶液で1時間から24時間処理し、実施例45のモノHCl塩を得る。

【0202】

MS (ESI+)  $m/z$  586.4 ((M+H)+).

40

【0203】

以下の実施例を、手順Dに記述された類似の方法を使用して調製する。

【0204】

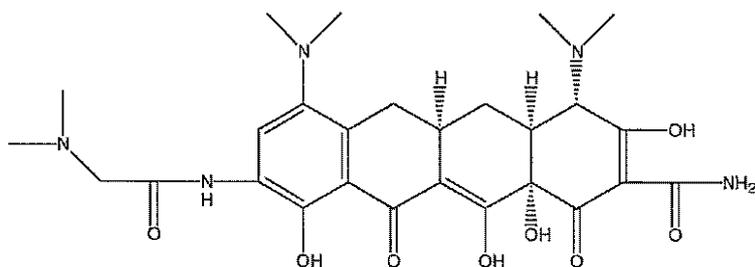
(実施例46)

([4S-(4, 4a, 5a, 12a)]-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド)

【0205】

50

## 【化 1 1 7】



MS (FAB)  $m/z$  558 ( (M+H) + ) .

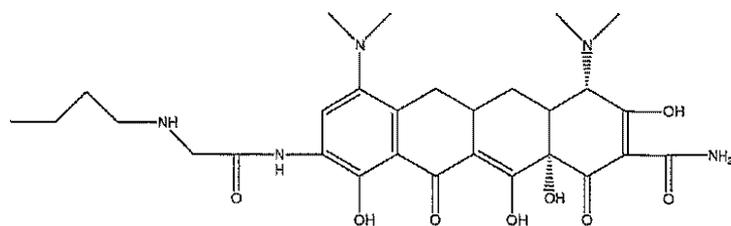
## 【0206】

(実施例 47)

( [ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ )  
- 9 - [ [ ( n - ブチルアミノ ) アセチル ] アミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1  
1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジ  
オキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド )

## 【0207】

## 【化 1 1 8】



MS (FAB)  $m/z$  586 ( (M+H) + ) .

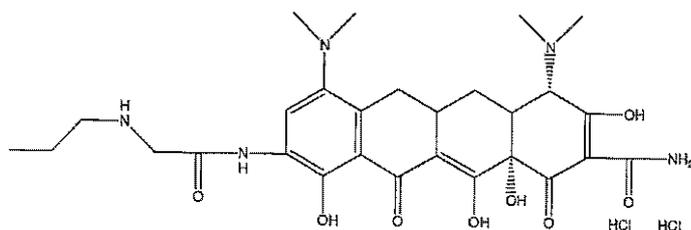
## 【0208】

(実施例 48)

( [ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ )  
- 9 - [ [ ( プロピルアミノ ) アセチル ] アミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1  
1 , 1 2 a - オクタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジ  
オキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド )

## 【0209】

## 【化 1 1 9】



MS (FAB)  $m/z$  572 ( (M+H) + ) .

## 【0210】

(実施例 49)

( [ 4 S - ( 4 , 4 a , 5 a , 1 2 a ) ] - 4 , 7 - ビス ( ジメチルアミノ )  
- 9 - [ ( クロロアセチル ) アミノ ] - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オ  
クタヒドロ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナ

10

20

30

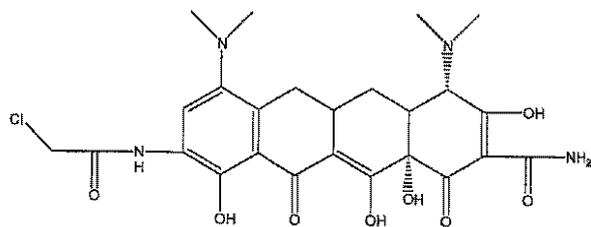
40

50

フタセンカルボキサミド)

【0211】

【化120】



MS (FAB) m/z 549 ((M+H)<sup>+</sup>).

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US2004/040850
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D263/52 C07C237/26 A61K31/423 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 494 903 A (HLAVKA ET AL) 27 February 1996 (1996-02-27) cited in the application	1-28, 39, 40
X	examples	29-38
X	SUM ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 37, no. 1, 1994, pages 184-188, XP002323590 examples 16-20	29-38
X	EP 0 582 788 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 16 February 1994 (1994-02-16)	29-38
X	page 15; claim 7; examples	40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "B" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  7 April 2005		Date of mailing of the international search report  14/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No PCT/US2004/040850	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 5494903	A	27-02-1996	US	5529990 A	25-06-1996
			US	5530117 A	25-06-1996
			AT	211128 T	15-01-2002
			AU	654049 B2	20-10-1994
			AU	2618392 A	08-04-1993
			BR	1100853 A3	07-12-1999
			CA	2079692 A1	05-04-1993
			CN	1072172 A ,C	19-05-1993
			CZ	9202984 A3	12-05-1993
			CZ	9703093 A3	16-09-1998
			DE	69232302 D1	31-01-2002
			DE	69232302 T2	14-08-2002
			DK	536515 T3	08-04-2002
			EP	0536515 A1	14-04-1993
			ES	2168254 T3	16-06-2002
			FI	924454 A	05-04-1993
			HK	1011348 A1	12-04-2002
			HU	63145 A2	28-07-1993
			HU	9500116 A3	28-06-1995
			IL	103320 A	06-12-1998
			IL	119590 A	12-03-1999
			JP	3186863 B2	11-07-2001
			JP	5255219 A	05-10-1993
			KR	269072 B1	16-10-2000
			MX	9205532 A1	01-04-1993
			NO	923857 A	05-04-1993
			NZ	244585 A	26-07-1995
			PL	296143 A1	31-05-1993
			PL	172282 B1	29-08-1997
			PL	175957 B1	31-03-1999
			PL	176333 B1	31-05-1999
			PT	536515 T	31-05-2002
			SG	52361 A1	28-09-1998
SK	114999 A3	11-07-2000			
SK	298492 A3	08-03-1995			
ZA	9207607 A	13-04-1993			
EP 0582788	A	16-02-1994	US	5328902 A	12-07-1994
			AT	168992 T	15-08-1998
			AU	4461293 A	17-02-1994
			CA	2103836 A1	14-02-1994
			CN	1083805 A ,C	16-03-1994
			CZ	9301599 A3	16-03-1994
			DE	69319976 D1	03-09-1998
			DE	69319976 T2	25-03-1999
			DK	582788 T3	01-02-1999
			EP	0582788 A1	16-02-1994
			ES	2119831 T3	16-10-1998
			FI	933565 A	14-02-1994
			HK	1009598 A1	20-04-2000
			HU	64943 A2	28-03-1994
			HU	9500629 A3	28-11-1995
			HU	74001 A2	28-10-1996
			IL	106673 A	20-11-1997
			IL	119118 A	08-02-1998
			JP	3583449 B2	04-11-2004
			JP	6206855 A	26-07-1994
LV	12358 A ,B	20-10-1999			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/040850

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0582788	A	MX 9304647 A1	28-02-1994
		NO 932869 A	14-02-1994
		NZ 248357 A	26-04-1996
		PH 30007 A	29-10-1996
		PL 300063 A1	21-02-1994
		PL 174115 B1	30-06-1998
		PL 173904 B1	29-05-1998
		RU 2125986 C1	10-02-1999
		SG 47559 A1	17-04-1998
		SK 85693 A3	08-06-1994
		US 5401729 A	28-03-1995
		US 5380888 A	10-01-1995
		US 5466684 A	14-11-1995
		US 5495031 A	27-02-1996
		ZA 9305894 A	09-03-1994

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 C 231/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 C 231/14	
<b>C 0 7 C 237/26</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 C 237/26	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	

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

- (72) 発明者 ハウ, デイビッド ブライアン  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10960, ニヤック, ハイ アベニュー 10
- (72) 発明者 ホッパー, ダーリン ウィリアム  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10025, ニューヨーク, ウェスト 101 エスティー  
 ストリート 201, アパートメント 5 エー
- (72) 発明者 ベラ, マシュー ダグラス  
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19468, ロイヤーズフォード, モルガン ドライブ  
 1201
- (72) 発明者 サバティエニ, ジョシュア ジェイムス  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10605, ホワイト プレインズ, オールド ママロネッ  
 ク ロード 3

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD02 AE03 AF01  
 4C063 AA01 BB01 BB03 CC52 CC62 CC75 CC76 CC81 CC92 CC94  
 DD12 DD52 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 DA29 GA02 GA04 GA08 GA09 GA10 GA12  
 NA14 ZB35  
 4H006 AA02 AC53 BJ50 BN20 BN30 BR70 BU32 BV25 BV61