

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3583449号

(P3583449)

(45) 発行日 平成16年11月4日(2004.11.4)

(24) 登録日 平成16年8月6日(2004.8.6)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 C 237/26

C O 7 C 237/26

A 6 1 K 31/65

A 6 1 K 31/65

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04

C O 7 D 207/16

C O 7 D 207/16

C O 7 D 211/14

C O 7 D 211/14

請求項の数 6 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-219073
(22) 出願日 平成5年8月11日(1993.8.11)
(65) 公開番号 特開平6-206855
(43) 公開日 平成6年7月26日(1994.7.26)
審査請求日 平成12年7月21日(2000.7.21)
(31) 優先権主張番号 928589
(32) 優先日 平成4年8月13日(1992.8.13)
(33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 591000791
ワイス・ホールディングズ・コーポレイ
ション
Wyeth Holdings Corp
oration
アメリカ合衆国ニュージャージー州079
40-0874 マディソン・ファイブジ
ラルダフアームス(番地なし)
(74) 代理人 100060782
弁理士 小田島 平吉
(72) 発明者 ファイクーエング・サム
アメリカ合衆国ニューヨーク州10970
ボモナ・チャンパーレインコート16

最終頁に続く

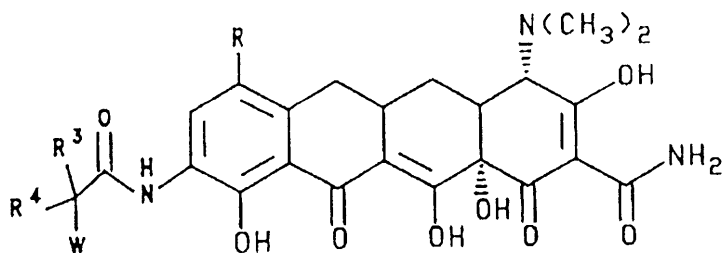
(54) 【発明の名称】 7- (置換された) -9- [(置換されたグリシル) アミド] -6-デメチル-6-デオキシテ
トラサイクリン類

(57) 【特許請求の範囲】

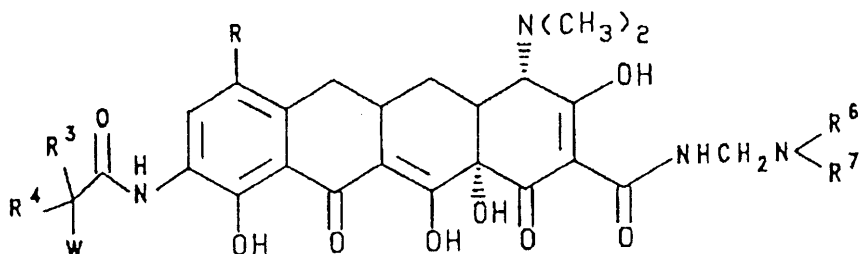
【請求項1】

式：

【化 1】



10



20

〔式中、

Rは臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、またはRは NR^1R^2 であり、

そしてRが NR^1R^2 であり且つ R^1 が水素である時には、

R^2 はメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、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^1 がメチルまたはエチルである時には、

R^2 はメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして R^1 がn-プロピルである時には、

R^2 はn-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして R^1 が1-メチルエチルである時には、

R^2 はn-ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして R^1 がn-ブチルである時には、

R^2 はn-ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして R^1 が1-メチルプロピルである時には、

R^2 は2-メチルプロピルであり、

R^3 は水素並びにブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(\text{C}_4 - \text{C}_8)$ アルキル基から選択され、

R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル基から選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわちW置換基を有する炭素）の立体化学はラセミ体（DL）または個々のエナンチオマー類（LもしくはD）であることができ、

Wはヒドロキシルアミノ； $(\text{C}_7 - \text{C}_{12})$ 直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルから選択される〕並びに該分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類； $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 直鎖状もしくは分枝

50

鎖状のフルオロアルキルアミノ基〔置換基はトリフルオロメチル、2,2,2 - トリ
 フロロエチル、3,3,3 - トリフルオロプロピル、3,3,3,2,2 - ペンタフルオ
 プロピル、2,2 - ジフルオロプロピル、4,4,4 - トリフルオロブチルおよび3,
 - ジフルオロブチルから選択される〕; ($C_3 - C_8$) シクロアルキルでモノ - 置
 換されたアミノ基〔置換基はシクロプロピル、トランス - 1,2 - ジメチルシクロブ
 プロピル、シス - 1,2 - ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、
 シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプト -
 - イル、ビスクロ〔2.2.2〕オクト - 2 - イルから選択される〕並びに該(C_3
 C_8) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエ
 ンチオマー類; [($C_4 - C_{10}$) シクロアルキル] アルキルでモノ置換されたア
 ノ基〔置換基は(シクロプロピル)メチル、(シクロプロピル)エチル、(シクロ
 ル)メチル、(トランス - 2 - メチルシクロプロピル)メチル、および(シス -
 メチル - シクロブチル)メチルから選択される〕; ($C_3 - C_{10}$) アルケニル
 びアルキニルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はアリル、3 - ブテニル、2 -
 ニル(シスもしくはトランス)、2 - ペンテニル、プロピニル、4 - オクテニル
 , 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、2 - シクロペンテ
 および2 - シクロヘキセニルから選択される〕; ($C_6 - C_{10}$) アリールでモ
 換されたアミノ基〔置換基はフェニルおよびナフチルから選択される〕; (C_7
 $_{10}$) アラルキルアミノ基〔置換基はベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェ
 エチル、2 - (ナフチル)メチル、1 - (ナフチル)メチルおよびフェニルプロ
 から選択される〕; 置換された($C_6 - C_{10}$) アリールでモノ置換されたアミ
 ノ基〔置換基は($C_1 - C_5$) アシル、($C_1 - C_5$) アシルアミノ、($C_1 - C_4$
) ア
 ルキル、モノもしくはジ置換された($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 -$
 C_4)
 アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_4$) アルキル
 ニル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロおよびト
 ($C_1 - C_3$) アルキルから選択される〕; 直鎖状もしくは分枝鎖状の対称的
 換された($C_6 - C_{14}$) アルキルアミノ基〔置換基はジブチル、ジイソブチ
 - s - ブチル、ジペンチル、ジイソペンチル、ジ - s - ペンチル、ジヘキシル
 ソヘキシルおよびジ - s - ヘキシルから選択される〕; 対称的なジ置換された
 - C_{14}) シクロアルキルアミノ基〔置換基はジシクロプロピル、ジシクロブ
 ジシクロペンチル、ジ(ジシクロプロピル)メチル、ジシクロヘキシルおよび
 ロヘプチルから選択される〕; 直鎖状もしくは分枝鎖状の非対称的なジ置換さ
 $C_3 - C_{14}$) アルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は14以下で
 ある〕
 ; 非対称的なジ置換された($C_4 - C_{14}$) シクロアルキルアミノ基〔ここで
 中の合計炭素数は14以下である〕; 4 - メチルピペリジニン、4 - ヒドロキ
 リジン、4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン、4 - (アミノメチル)ピペリ
 ジン、
 シス - 3,4 - ジメチルピロリジニル、トランス - 3,4 - ジメチルピロリジ
 ニル、2
 - アザビスクロ〔2.1.1〕 - ヘキシ - 2 - イル、5 - アザビスクロ〔2.
 1.1〕 -
 ヘキシ - 5 - イル、2 - アザビスクロ〔2.2.1〕 - ヘプト - 2 - イル
 、 7 - アザビ
 シクロ〔2.2.1〕 - ヘプト - 7 - イル、2 - アザビスクロ〔2.2.
 2〕 - オクト -
 2 - イルから選択される($C_2 - C_8$) アザシクロアルキルおよび置
 換された(C_2
 - C_8) アザシクロアルキル基、並びに該($C_2 - C_8$) アザシクロ
 アルキルおよび
 置換された($C_2 - C_8$) アザシクロアルキル基のジアステレオマー
 類およびエナン
 チオマー類; 2 - ($C_1 - C_3$) アルキルホルニル、3 - (C_1
 - C_3) アルキ
 ルイソキサゾリジニル、テトラヒドロオキサジニルおよび3,4 - ジ
 ニルから選択される置換された1 - アザオキサシクロアルキル; ピペ
 ラジニル、2 -
 ($C_1 - C_3$) アルキル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_3$) アルキ
 ルピペラジニル、
 、 2,4 - ジメチル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_4$) アルコキシ
 ピペラジニル、
 4 - ($C_6 - C_{10}$) アリールオキシピペラジニル、4 - ヒドロキシ
 ピペラジニル、
 2,5 - ジアザビ - シクロ〔2.2.1〕ヘプト - 2 - ル、2,5 -
 ジアザ - 5 - メチル

10

20

30

40

50

ビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル、2,3-ジアザ-3-メチルビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル、2,5-ジアザ-5,7-ジメ
 オクト-2-イルから選択される〔1,n〕-ジアザシク
 た〔1,n〕-ジアザシクロアルキル基並びに該〔1,n〕
 よび置換された〔1,n〕-ジアザシクロアルキル基のジ
 ナンチオマー類；チオモルホリニル、2-(C₁-C₃)
 ルおよび3-(C₃-C₆)シクロアルキルチオモルホリ
 ザチアシクロアルキルおよび置換された1-アザチアシク
 ゴリル、2-(C₁-C₃)アルキル-1-イミダゾリル
 キル-1-イミダゾリル、1-ピロリル、2-(C₁-C
 ル、3-(C₁-C₃)アルキル-1-ピロリル、1-ピ
 3)アルキル-1-ピラゾリル、インドリル、1-(1,
 -(C₁-C₃)アルキル-1-(1,2,3-トリアゾ
 アルキル-1-(1,2,3-トリアゾリル)、4-(1
 -テトラゾリル、2-テトラゾリルおよびベンズイミダ
 ゴリルおよび置換されたN-アゾリル基；(複素環式)
 くは3-フラニル、2-もしくは3-チエニル、2-、
 2-もしくは5-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-
 イミダゾリル)、および(ベンゾチアゾリル)から選択
 複素環式)アミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状
 ら選択される〕；2-もしくは3-フリールメチルアミ
 ルメチルアミノ、2-、3-もしくは4-ピリジルメチ
 ピリダジニルメチルアミノ、2-ピラジニルメチルアミ
 ルアミノ、(ベンズイミダゾリル)メチルアミノ、お
 アミノから選択される(複素環式)メチルアミノ基
 チルアミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状
 される〕；アミノ酢酸、-アミノプロピオン酸
 酸、および-アミノ酪酸から選択されるカルボ
 基並びに該カルボキシ(C₂-C₄)アルキルア
 -ジメチルヒドラジノ、N-アミノピペリジニル
 よびN-アミノピロリジニルから選択される1,
 C₁-C₄)アルコキシアミノ基〔置換基はメト
 1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、2-メチル
 エトキシから選択される〕；(C₃-C₈)シク
 クロプロボキシ、トランス-1,2-ジメチルシ
 チルシクロプロボキシ、シクロブトキシ、シク
 クロヘプトキシ、シクロオクトキシ、ビシクロ
 、ビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イルオキ
 C₈)シクロアルコキシアミノ基のジアステレ
 エノキシアミノ、1-ナフチルオキシアミノお
 択される(C₆-C₁₀)アリールオキシアミ
 コキシアミノ基〔置換基はベンジルオキシ、2
 トキシ、2-(ナフチル)メトキシ、1-(ナ
 ボキシから選択される〕；〔もしくは- (ア
 ミノ基〔置換基は2-(ホルムアミド)エチ
 -(プロピオニルアミド)エチル、2-(アセ
 ミド)プロピルから選択される〕並びに該〔
 ミド〕アルキルアミノ基のエナンチオマー類；
 キシアルキルアミノ基〔置換基は2-メトキシ
 -ジエトキシエチル、2-メトキシプロピル、

-メチルビシクロ〔2.2.2〕
 ロアルキルおよび置換され
 -ジアザシクロアルキルお
 アステレオマー類またはエ
 -アルキルチオモルホリニ
 ニルから選択される1-ア
 ロアルキル基；1-イミダ
 、3-(C₁-C₃)アル
 3)アルキル-1-ピロリ
 ラゾリル、3-(C₁-C
 2,3-トリアゾリル)、4
 リル)、5-(C₁-C₃)
 ,2,4-トリアゾリル)、1
 ゴリルから選択されるN-ア
 アミノ基〔複素環は2-もし
 3-もしくは4-ピリジル、
 (イミダゾリル)、(ベンズ
 される〕並びに置換された(
 の(C₁-C₆)アルキルか
 ノ、2-もしくは3-チエニ
 ルアミノ、2-もしくは5-
 ノ、2-(イミダゾリル)メチ
 よび(ベンゾチアゾリル)メチル
 、並びに置換された(複素環式)メ
 の(C₁-C₆)アルキルから選択
 、-アミノプロピオン酸、-酪
 キシ(C₂-C₄)アルキルアミノ
 ミノ基のエナンチオマー類；1,1
 、1,1-ジエチルヒドラジノ、お
 1-ジ置換されたヒドラジノ基；(
 キシ、エトキシ、n-プロボキシ、
 プロボキシおよび1,1-ジメチル
 ロアルコキシアミノ基〔置換基はシ
 クロプロボキシ、シス-1,2-ジメ
 ロペントキシ、シクロヘキソキシ、シ
 〔2.2.1〕ヘプト-2-イルオキシ
 シから選択される〕並びに該(C₃-
 オマー類およびエナンチオマー類；フ
 よび2-ナフチルオキシアミノから選
 ノ基；(C₇-C₁₁)アリールアル
 -フェニルエトキシ、1-フェニルエ
 フチル)メトキシおよびフェニルプロ
 C₁-C₃)アシルアミド〕アルキル
 ル、2-(アセトアミド)エチル、2
 トアミド)プロピル、2-(ホルムア
 もしくは-(C₁-C₃)アシルア
 もしくは-(C₁-C₃)アルコ
 エチル、2-エトキシエチル、2,2
 3-メトキシプロピル、3-エトキシ

10

20

30

40

50

プロピル、3,3-ジエトキシプロピルから選
 $(C_1 - C_3)$ アルコキシアルキルアミノ基のエ
 $(C_2 - C_4)$ ヒドロキシアルキルアミノ基〔
 ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル
 される〕から選択されるか、或いは R^3 および W は一緒になって、 $-(CH_2)_n(R^5)N-$ (ここで n は 3 ~ 4 である) 、および $-CH_2CH(OH)CH_2(R^5)N-$ から選択され、ここで、 R^5 は水素お
 よび $(C_1 - C_3)$ アシルから選択され、アシ
 ルはホルミル、アセチル、プロピオニ
 ル並びにクロロアセチル、プロモアセチル、ト
 リフルオロアセチル、3,3,3-トリ
 フルオロプロピオニルおよび 2,3,3-トリフ
 ルオロプロピオニルから選択される
 $(C_2 - C_3)$ ハロアシルから選択され、
 R^6 は水素；メチル、エチル、 n -プロピルまたは 1-メチルエチルから選択される
 直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基；フェニル、
 -ナフチルまたは
 -ナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基； $(C_7 - C_9)$ アラルキ
 ル；1個の N 、 O もしくは S ヘテロ原子を有し且つ場合によりベンゾもしくはピリ
 ド環が縮合していてもよい 5 員の芳香族もしくは飽和環；

【化 2】



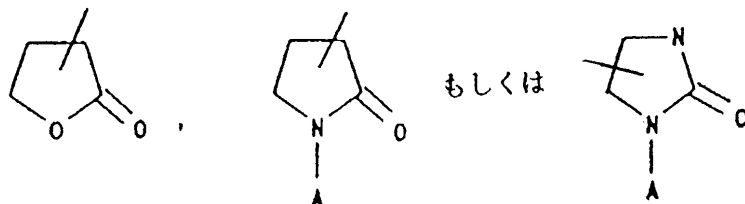
ここで、 Z は N 、 O もしくは S である、
 または 2 個の N 、 O もしくは S ヘテロ原子を有し且つ場合によりベンゾもしくはピリ
 ド環が縮合していてもよい 5 員の芳香族環；

【化 3】



ここで、 Z および Z^1 はそれぞれ N 、 O もしくは S である、
 または 1 もしくは 2 個の N 、 O もしくは S ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテ
 ロ原子を有する 5 員の飽和環；

【化 4】



ここで、 A は水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_4)$ アルキル； C_6
 アリール；置換された C_6 -アリール（置換基はハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルコ
 シ、トリハロ $(C_1 - C_3)$ -アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 -$
 $C_4)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノもしくはカルボキ
 から選択される)；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもし
 はフェニルプロピルから選択される $(C_7 - C_9)$ アラルキル基から選択され

-
キ
C
シ
く
る

10

20

30

40

50

、
 または 1 ~ 3 個の N ヘテロ原子を有する 6 員の芳香族環、または 1 もしくは 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する 6 員の飽和環から選択される複素環式基；或いは $-(CH_2)_nCOOR^8$ （ここで、 n は 0 ~ 4 でありそして R^8 は水素；メチル、エチル、 n -プロピルもしくは 1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基；またはフェニル、 α -ナフチル、もしくは β -ナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基から選択される）から選択され、

R^7 は水素；メチル、エチル、 n -プロピルもしくは 1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基；フェニル、 α -ナフチルもしくは β -ナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基； $(C_7 - C_9)$ アラルキル；1 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を有し且つ場合によりベンゾもしくはピリド環が縮合していてもよい 5 員の芳香族もしくは飽和環：

【化 5】



ここで、Z は N、O もしくは S である、

または 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を有し且つ場合によりベンゾもしくはピリド環が縮合していてもよい 5 員の芳香族環：

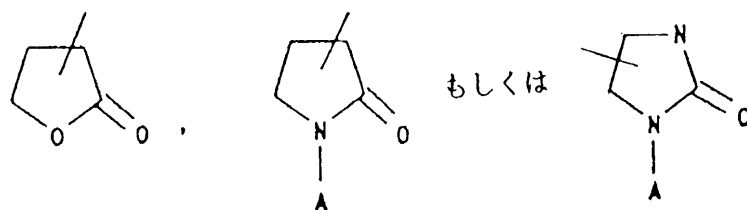
【化 6】



ここで、Z および Z^1 はそれぞれ N、O もしくは S である、

または 1 もしくは 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する 5 員の飽和環：

【化 7】



ここで、A は水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_4)$ アルキル； C_6 -アリール；置換された C_6 -アリール（置換基はハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、トリハロ $(C_1 - C_3)$ -アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノもしくはカルボキシルから選択される）；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される $(C_7 - C_9)$ アラルキル基から選択され

、
 または 1 ~ 3 個の N ヘテロ原子を有する 6 員の芳香族環、または 1 もしくは 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する 6 員の飽和

10

20

30

40

C
シ
く
る

50

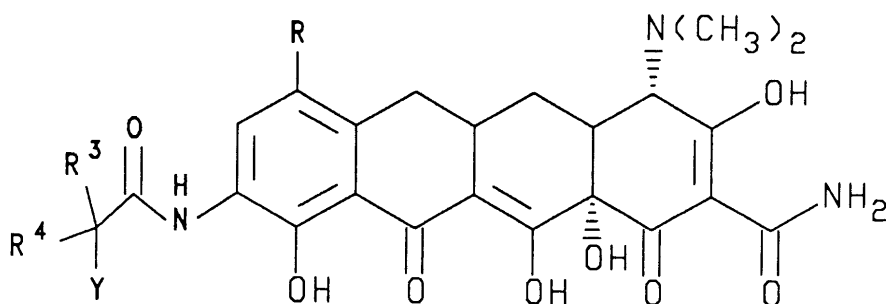
環から選択される複素環式基；或いは $-(CH_2)_nCOOR^8$ （ここで、 n は 0 ~ 4 でありそして R^8 は水素；メチル、エチル、 n - プロピルもしくは 1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基；またはフェニル、 n - ナフチルもしくは n - ナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基から選択される）から選択され、但し、 R^6 および R^7 は両者とも水素であることはできず、或いは R^6 および R^7 は一緒になって $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$ を形成し、ここで、 B は $(CH_2)_n$ （ここで、 n は 0 ~ 1 である）、 $-NH$ 、 $-N(C_1 - C_3)$ アルキル（直鎖もしくは分枝鎖状）、 $-N(C_1 - C_4)$ アルコキシ、酸素、硫黄から選択されるか、または $(L$ もしくは $D)$ プロリン、 $(L$ もしくは $D)$ プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンである）の化合物並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類。

10

【請求項 2】

式：

【化 8】



20

〔式中、

Y は $(CH_2)_nX$ から選択され、 n は 0 ~ 5 であり、 X は臭素、塩素、弗素またはヨウ素から選択されるハロゲンであり、

R は臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、または R は $-NR^1R^2$ であり、

そして R が $-NR^1R^2$ であり且つ R^1 が水素である時には、

R^2 はメチル、エチル、 n - プロピル、1 - メチルエチル、 n - ブチル、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、

30

そして R^1 がメチルまたはエチルである時には、

R^2 はメチル、エチル、 n - プロピル、1 - メチルエチル、 n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして R^1 が n - プロピルである時には、

R^2 は n - プロピル、1 - メチルエチル、 n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして R^1 が 1 - メチルエチルである時には、

R^2 は n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして R^1 が n - ブチルである時には、

40

R^2 は n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして R^1 が 1 - メチルプロピルである時には、

R^2 は 2 - メチルプロピルであり、

R^3 は水素並びにブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_4 - C_8)$ アルキル基から選択され、

R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわち W 置換基を有する炭素）の立体学はラセミ体 (DL) または個々のエナンチオマー類 (L もしくは D) であることができる、

化
が

50

但し、

R^3 および R^4 が水素である時には、 Y はハロ（ $C_1 - C_3$ ）アルキルであることはできず、そして次の場合：

（a） R^3 および R^4 が水素であり、 Y が X （すなわち、 $n = 0$ ）である場合；

（b） R^3 および R^4 が水素であり、 $n = 4$ もしくは5である場合；および

（c） R^3 が水素であり、 R^4 がメチルであり、 $n = 0$ もしくは1であるか、または
 R^3 が水素であり、 R^4 がエチルであり、 $n = 0$ である場合

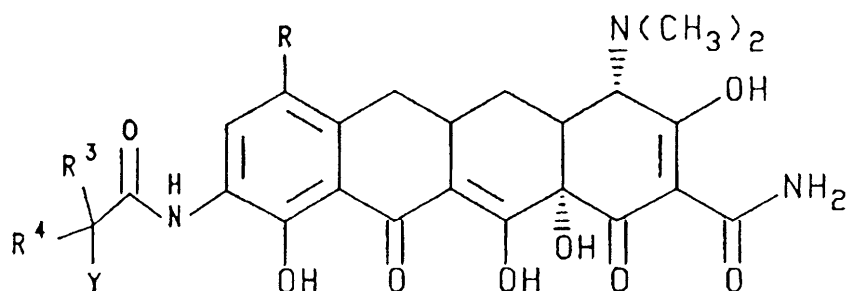
は除く]

の化合物並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類。

【請求項3】

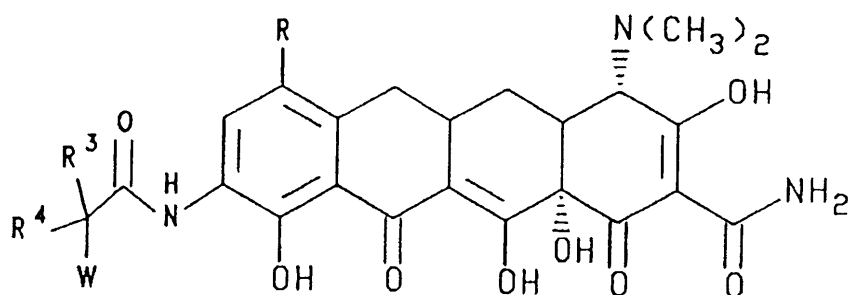
請求項2に記載の式：

【化9】



の9-〔（ハロアシル）アミド〕-7-（置換された）-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリンまたはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類を、極性-プロトン性溶媒中且つ不活性雰囲気中で、式WH（式中、Wは請求項1で定義したとおりである）の求核性物質と反応させることを特徴とする請求項1に記載の式：

【化10】

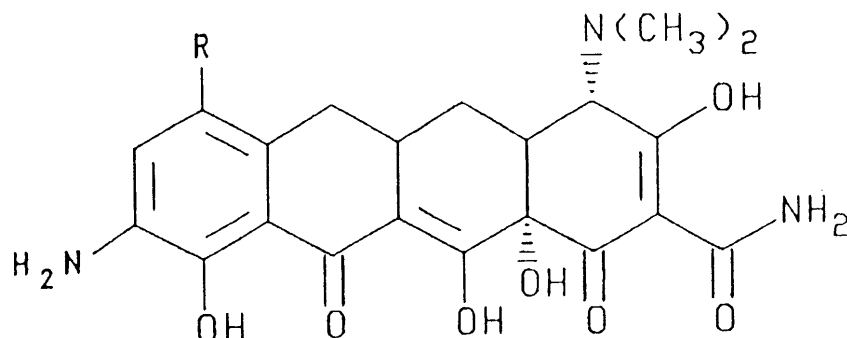


の化合物またはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類の製造方法。

【請求項4】

式：

【化11】



の9-アミノ-7-（置換された）-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン、ま

10

20

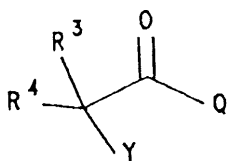
30

40

50

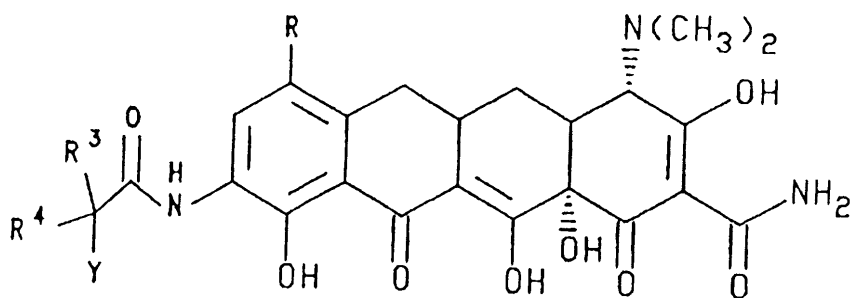
たはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類を、不活性溶媒中、極性 - 非プロトン性溶媒中でそして塩基の存在下に、式：

【化 1 2】



〔式中、
Y、R³ および R⁴ は請求項 2 で定義したとおりであり、そして
Q は臭素、塩素、ヨウ素および弗素から選択されるハロゲンである〕
の直鎖状もしくは分枝鎖状のハロアシルハライドと反応させることを特徴とする請求項 2 に記載の式：

【化 1 3】



の化合物またはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類の製造方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする動物用抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

1. 発明の分野

本発明は以下では 7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル)アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類と称する新規な〔4S - (4アルファ, 12aアルファ)〕 - 4 - (ジメチルアミノ) - 7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル)アミド] - 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 - ナフトセンカルボキサミド類に関し、それらはテトラサイクリン類に対して抵抗性である有機体を含む広範囲の有機体に対する抗生物質活性を示しそして抗生物質剤として有用である。

【0002】

本発明はまた本発明の新規化合物の製造のために有用な新規な 9 - [(ハロアシル)アミド] - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン中間生成物並びに新規な化合物および中間生成化合物を製造するための新規な方法に関する。

【0003】

【発明の要旨】

本発明は、抗バクテリア活性を有する式 I および II により表される新規な 7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル)アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類、これらの化合物を使用する温血動物における感染性疾患の処置方法、これら

10

20

30

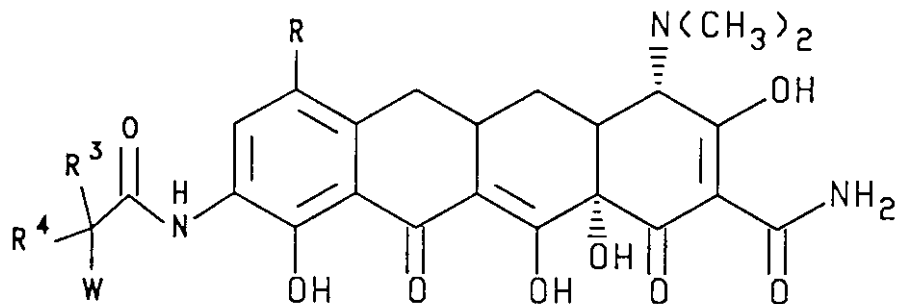
40

50

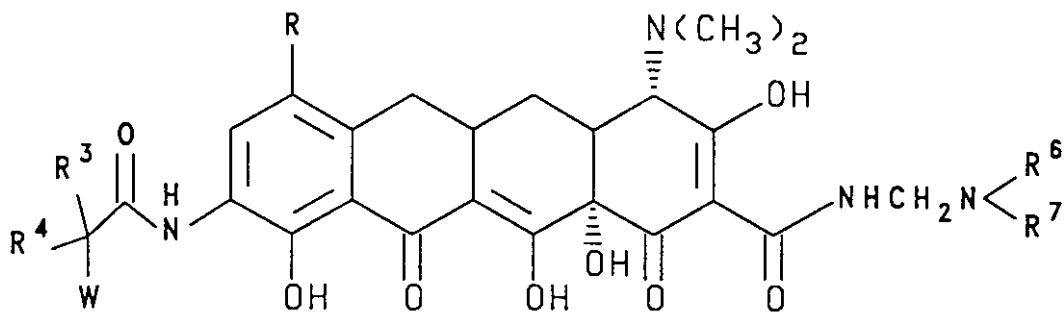
の化合物を含有する薬学的調合物、新規な中間生成化合物およびこれらの化合物の製造方法に関する。より特に、本発明はテトラサイクリン抵抗性菌株に対する強力な抗生物質活性並びに通常ではテトラサイクリン類に敏感性の菌株に対する高水準の活性を有する式 I および II の化合物に関するものである。

【 0 0 0 4 】

【 化 1 4 】



I



II

【 0 0 0 5 】

式 I および II において、

R は臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、または

R = - N R¹ R² であり、

そして R = - N R¹ R² であり且つ R¹ = 水素である時には、

R² = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、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 R¹ = メチルまたはエチルである時には、

R² = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして R¹ = n - プロピルである時には、

R² = n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メ

10

20

30

40

50

チルプロピルであり、

そして $R^1 = 1$ - メチルエチルである時には、

$R^2 = n$ - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 = n$ - ブチルである時には、

$R^2 = n$ - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 = 1$ - メチルプロピルである時には、

$R^2 = 2$ - メチルプロピルであり、

R^3 は水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の ($C_4 - C_8$) アルキル基；メルカプトメチル、

メルカプトエチル、メルカプト - 1 - メチル - エチルおよびメルカプトプロピル 10

から選択されるメルカプト ($C_1 - C_4$) アルキル基；ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、

ヒドロキシ - 1 - メチルエチルおよびヒドロキシプロピルから選択されるヒドロキシ - ($C_1 - C_4$)

アルキル基；カルボキシル ($C_1 - C_8$) アルキル基；フェニル、ナフチルおよびナフチルから選択される ($C_6 - C_{10}$)

アリール基；置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール基（置換基はヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 - C_4$)

アルコキシ、トリハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_3$) アルキルアミノおよびカルボキシ

から選択される)；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される ($C_7 - C_9$) - アラルキル基；置換された ($C_7 - C_9$) -

アラルキル基〔置換基はハロ、($C_1 - C_4$) アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ置換された ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、

($C_1 - C_4$) アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される) から選択され、

R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわち W 置換基を有する炭素）の立体化学はラセミ体 (DL) または個々のエナンチオマー類 (L もしくは D) であることができ、

W はヒドロキシルアミノ；($C_7 - C_{12}$) 直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル

から選択される) 並びに該分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；($C_1 - C_4$) 直鎖もしくは分枝鎖状のフルオロアル

キルアミノ基〔置換基はトリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3, 3, 2, 2 - ペンタフルオロプロピル、2, 2 -

ジフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチルおよび 3, 3 - ジフルオロブチルから選択される)；($C_3 - C_8$) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基〔置換基はシクロプロピル、トランス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ〔2, 2, 1〕ヘプト - 2 - イル、ビスシクロ〔2, 2, 2〕オクト - 2 - イルから選択される) 並びに該 ($C_3 - C_8$) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；〔($C_4 - C_{10}$) シクロ

アルキル〕アルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基は(シクロプロピル)メチル、(シクロプロピル)エチル、(シクロブチル)メチル、(トランス - 2 - メチルシクロプロピル)メチル、および(シス - 2 - メチル - シクロブチル)メチルから選択される)；($C_3 - C_{10}$) アルケニルおよびアルキニルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はアリル、3 - ブテニル、2 - ブテニル(シスもしくはトランス)、2 - ペンテニル、プロピニル、4 - オクテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、2 - シクロペンテニルおよび 2 - シクロヘキセニルから選択される)；($C_6 - C_{10}$) アリールでモノ置換されたアミノ基〔置換基はフェニルおよびナフチルから選択される)；($C_7 - C_{10}$) アラルキルアミノ基〔置換基はベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、2 - (ナフチル)メチル、1 - (ナフチル)メチルおよびフェニルプロピル 50

から選択される) ; 置換された (C₆ - C₁₀) アリールでモノ置換されたアミノ基〔置換基は (C₁ - C₅) アシル、(C₁ - C₅) アシルアミノ、(C₁ - C₄) アルキル、モノもしくはジ置換された (C₁ - C₈) アルキルアミノ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロおよびトリハロ (C₁ - C₃) アルキルから選択される) ; 直鎖状もしくは分枝鎖状の対称的なジ置換された (C₆ - C₁₄) アルキルアミノ基〔置換基はジブチル、ジイソブチル、ジ-s-ブチル、ジペンチル、ジイソペンチル、ジ-s-ペンチル、ジヘキシル、ジイソヘキシルおよびジ-s-ヘキシルから選択される) ; 対称的なジ置換された (C₆ - C₁₄) シクロアルキルアミノ基〔置換基はジシクロプロピル、ジシクロブチル、ジシクロペンチル、ジ(ジシクロプロピル)メチル、ジシクロヘキシルおよびジシクロヘブチルから選択される) ; 直鎖状もしくは分枝鎖状の非対称的なジ置換された (C₃ - C₁₄) アルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は14以下である) ; 非対称的なジ置換された (C₄ - C₁₄) シクロアルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は14以下である) ; 4-メチルピペリジニン、4-ヒドロキシピペリジン、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン、4-(アミノメチル)ピペリジン、シス-3,4-ジメチルピロリジニル、トランス-3,4-ジメチルピロリジニル、2-アザビシクロ〔2.1.1〕-ヘキシ-2-イル、5-アザビシクロ〔2.1.1〕-ヘキシ-5-イル、2-アザビシクロ〔2.2.1〕-ヘプト-2-イル、7-アザビシクロ〔2.2.1〕-ヘプト-7-イル、2-アザビシクロ〔2.2.2〕-オクト-2-イルから選択される (C₂ - C₈) アザシクロアルキルおよび置換された (C₂ - C₈) アザシクロアルキル基、並びに該 (C₂ - C₈) アザシクロアルキルおよび置換された (C₂ - C₈) アザシクロアルキル基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類 ; 2-(C₁ - C₃) アルキルモルホリニル、3-(C₁ - C₃) アルキルイソキサゾリジニル、テトラヒドロオキサジニルおよび3,4-ジヒドロオキサジニルから選択される置換された1-アザオキサシクロアルキル ; ピペラジニル、2-(C₁ - C₃) アルキル-ピペラジニル、4-(C₁ - C₃) アルキルピペラジニル、2,4-ジメチル-ピペラジニル、4-(C₁ - C₄) アルコキシピペラジニル、4-(C₆ - C₁₀) アリールオキシピペラジニル、4-ヒドロキシピペラジニル、2,5-ジアザビ-シクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル、2,5-ジアザ-5-メチルビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル、2,3-ジアザ-3-メチルビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル、2,5-ジアザ-5,7-ジメチルビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イルから選択される〔1,n〕-ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1,n〕-ジアザシクロアルキル基並びに該〔1,n〕-ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1,n〕-ジアザシクロアルキル基のジアステレオマー類またはエナンチオマー類 ; チオモルホリニル、2-(C₁ - C₃) -アルキルチオモルホリニルおよび3-(C₃ - C₆) シクロアルキルチオモルホリニルから選択される1-アザチアシクロアルキルおよび置換された1-アザチアシクロアルキル基 ; 1-イミダゾリル、2-(C₁ - C₃) アルキル-1-イミダゾリル、3-(C₁ - C₃) アルキル-1-イミダゾリル、1-ピロリル、2-(C₁ - C₃) アルキル-1-ピロリル、3-(C₁ - C₃) アルキル-1-ピロリル、1-ピラゾリル、3-(C₁ - C₃) アルキル-1-ピラゾリル、インドリル、1-(1,2,3-トリアゾリル)、4-(C₁ - C₃) アルキル-1-(1,2,3-トリアゾリル)、5-(C₁ - C₃) アルキル-1-(1,2,3-トリアゾリル)、4-(1,2,4-トリアゾリル)、1-テトラゾリル、2-テトラゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択されるN-アゾリルおよび置換されたN-アゾリル基 ; (複素環式)アミノ基〔複素環は2-もしくは3-フラニル、2-もしくは3-チエニル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-もしくは5-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-(イミダゾリル)、(ベンズイミダゾリル)、および(ベンゾチアゾリル)から選択される)並びに置換された(複素環式)アミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₆) アルキルから選択される) ; 2-もしくは3-フリールメチルアミノ、2-もしくは3-チエニルメチルアミノ、2-、3-もしくは4-ピリジルメチルアミノ、2-もしくは5-ピリダジニル

10

20

30

40

50

メチルアミノ、2 - ピラジニルメチルアミノ、2 - (イミダゾリル)メチルアミノ、(ベンズイミダゾリル)メチルアミノ、および(ベンゾチアゾリル)メチルアミノから選択される(複素環式)メチルアミノ基、並びに置換された(複素環式)メチルアミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_6$)アルキルから選択される〕; アミノ酢酸、

- アミノプロピオン酸、 - アミノプロピオン酸、 - 酪酸、および - アミノ酪酸から選択されるカルボキシ($C_2 - C_4$)アルキルアミノ基並びに該カルボキシ($C_2 - C_4$)アルキルアミノ基のエナンチオマー類; 1, 1 - ジメチルヒドラジノ、N - アミノピペリジニル、1, 1 - ジエチルヒドラジノ、およびN - アミノピロリジニルから選択される1, 1 - ジ置換されたヒドラジノ基; ($C_1 - C_4$)アルコキシアミノ基〔置換基はメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ、n - ブトキシ、2 - メチルプロポキシおよび1, 1 - ジメチルエトキシから選択される〕; ($C_3 - C_8$)シクロアルコキシアミノ基〔置換基はシクロプロポキシ、トランス - 1, 2 - ジメチルシクロプロポキシ、シス - 1, 2 - ジメチルシクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロオクトキシ、ピシクロ〔2.2.1〕ヘプト - 2 - イルオキシ、ピシクロ〔2.2.2〕オクト - 2 - イルオキシから選択される〕並びに該($C_3 - C_8$)シクロアルコキシアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類; フェノキシアミノ、1 - ナフチルオキシアミノおよび2 - ナフチルオキシアミノから選択される($C_6 - C_{10}$)アリールオキシアミノ基; ($C_7 - C_{11}$)アリールアルコキシアミノ基〔置換基はベンジルオキシ、2 - フェニルエトキシ、1 - フェニルエトキシ、2 - (ナフチル)メトキシ、1 - (ナフチル)メトキシおよびフェニルプロポキシから選択される〕; [もしくは - ($C_1 - C_3$)アシルアミド]アルキルアミノ基〔置換基は2 - (ホルムアミド)エチル、2 - (アセトアミド)エチル、2 - (プロピオニルアミド)エチル、2 - (アセトアミド)プロピル、2 - (ホルムアミド)プロピルから選択される〕並びに該[もしくは - ($C_1 - C_3$)アシルアミド]アルキルアミノ基のエナンチオマー類; もしくは - ($C_1 - C_3$)アルコキシアリールアミノ基〔置換基は2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、2, 2 - ジエトキシエチル、2 - メトキシプロピル、3 - メトキシプロピル、3 - エトキシプロピル、3, 3 - ジエトキシプロピルから選択される〕並びに該[もしくは - ($C_1 - C_3$)アルコキシアリールアミノ基のエナンチオマー類; , , もしくは - ($C_2 - C_4$)ヒドロキシアリールアミノ基〔置換基は2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピルおよび4 - ヒドロキシブチルから選択される〕から選択されるか、或いは

R^3 およびWが一緒になって、- (CH_2) n (R^5) N - ($n = 3 \sim 4$)、および - $CH_2CH(OH)CH_2$ (R^5) N - から選択され、ここで R^5 は水素および($C_1 - C_3$)アシルから選択され、アシルはホルミル、アセチル、プロピオニル並びにクロロアセチル、プロモアセチル、トリフルオロアセチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルおよび2, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルから選択される($C_2 - C_3$)ハロアシルから選択され、

R^6 は水素; メチル、エチル、n - プロピルまたは1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_3$)アルキル基; フェニル、 - ナフチルまたは - ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$)アリール基; 例えばベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルまたはフェニルプロピルの如き($C_7 - C_9$)アラリル; 1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環;

【0006】

【化15】

10

20

30

40



$Z = \text{N}, \text{O}, \text{S}$ もしくは Se である

【 0 0 0 7 】

10

例えばピロリル、 N -メチルインドリル、インドリル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセレナゾリル、または2個の N 、 O 、 S もしくは Se ヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

【 0 0 0 8 】

【 化 1 6 】



20

Z もしくは $Z' = \text{N}, \text{O}, \text{S}$ もしくは Se である

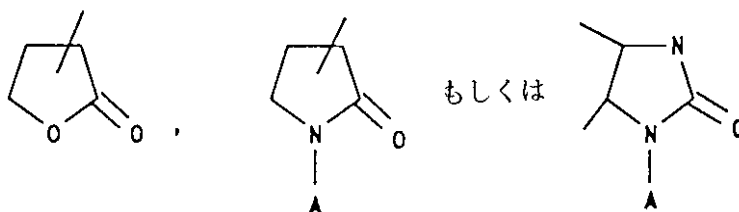
【 0 0 0 9 】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、または1もしくは2個の N 、 O 、 S もしくは Se ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する5員の飽和環：

30

【 0 0 1 0 】

【 化 1 7 】



40

【 0 0 1 1 】

(A は水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル； C_6 -アリール；置換された C_6 -アリール(置換基はハロ、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルコキシ、トリハロ($\text{C}_1 - \text{C}_3$)-アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルコキシカルボニル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルキルアミノもしくはカルボキシから選択される)；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される($\text{C}_7 - \text{C}_9$)アラルキル基から選択される)、例えば -ブチロラクタム、 -ブチロラクトン、イミダゾリジノンもしくは N -アミノイミダゾリジノン、または1~3個の N ヘテロ原子を有

50

する6員の芳香族環、例えばピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、対称性 - トリアジニル、非対称性 - トリアジニル、ピリミジニルもしくは $(C_1 - C_3)$ アルキルチオピリダジニル、または1もしくは2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子および隣接付随しているOヘテロ原子を有する6員の飽和環、例えば2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル、4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル、4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル、4-シクロプロピル-2-ジオキソ-1-ピペラジニル、2-ジオキソモルホリニル、2-ジオキソチオモルホリニル、から選択される複素環式基；或いは $-(CH_2)_nCOOR^8$ 〔ここで $n=0\sim4$ でありそして R^8 は水素；メチル、エチル、 n -プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基；またはフェニル、 α -ナフチル、もしくは β -ナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基から選択される〕から選択され、 R^7 は水素；メチル、エチル、 n -プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基；フェニル、 α -ナフチルもしくは β -ナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基；例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルの如き $(C_7 - C_9)$ アラルキル；1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環：

【0012】

【化18】



Z=N、O、SもしくはSeである

【0013】

例えばピロリル、N-メチルインドリル、インドリル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセリナゾリル、または2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

【0014】

【化19】



ZもしくはZ'=N、O、SもしくはSeである

【0015】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、または1もしくは2個のN、O、S

10

20

30

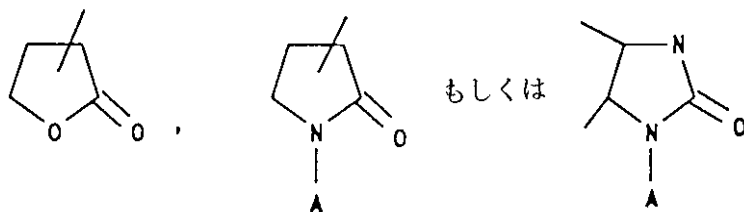
40

50

もしくは S e ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する 5 員の飽和環：

【 0 0 1 6 】

【 化 2 0 】



10

【 0 0 1 7 】

(A は水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ - C₄) アルキル；C₆ - アリール；置換された C₆ - アリール (置換基はハロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、トリハロ (C₁ - C₃) - アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₃) アルキルアミノもしくはカルボキシから選択される)；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される (C₇ - C₉) アラルキル基から選択される)、例えば - ブチロラクタム、- ブチロラクトン、イミダゾリジノンもしくは N - アミノイミダゾリジノン、または 1 ~ 3 個の N ヘテロ原子を有する 6 員の芳香族環、例えばピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、対称性 - トリアジニル、非対称性 - トリアジニル、ピリミジニルもしくは (C₁ - C₃) アルキルチオピリダジニル、または 1 もしくは 2 個の N、O、S もしくは S e ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する 6 員の飽和環、例えば 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、4 - メチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、4 - シクロプロピル - 2 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、2 - ジオキソモルホリニル、2 - ジオキソチオモルホリニル、から選択される複素環式基；或いは - (CH₂)_n COOR⁸ [ここで n = 0 ~ 4 でありそして R⁸ は水素；メチル、エチル、n - プロピルもしくは 1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ - C₃) アルキル基；またはフェニル、- ナフチルもしくは - ナフチルから選択される (C₆ - C₁₀) アリール基から選択される] から選択され、但し R⁶ および R⁷ が両者とも水素であることはできず、或いは

20

30

R⁶ および R⁷ は一緒になって - (CH₂)₂ B (CH₂)₂ - を形成し、ここで B は (CH₂)_n [n = 0 ~ 1 である]、- NH、- N (C₁ - C₃) アルキル [直鎖状もしくは分枝鎖状]、- N (C₁ - C₄) アルコキシ、酸素、硫黄、または (L もしくは D) プロリン、(L もしくは D) プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンから選択される置換されたゴンジナー類 (congeners) から選択される；並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類。

【 0 0 1 8 】

好適な化合物類は、

R が臭素、塩素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、または

40

R = - NR¹ R² であり、

そして R = - NR¹ R² であり且つ R¹ = 水素である時には、

R² = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、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 R¹ = メチルまたはエチルである時には、

R² = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

R³ が水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₄ - C₈) アルキル基；ヒドロキシメチル、- ヒドロキシエチル、- ヒドロキシ - 1 - メチルエチルおよび - ヒドロキシ - プロピル

50

から選択される - ヒドロキシ - (C₁ - C₄) アルキル基; カルボキシル (C₁ - C₈) アルキル基; フェニル、 - ナフチルおよび - ナフチルから選択される、(C₆ - C₁₀) アリール基; 置換された (C₆ - C₁₀) アリール基 (置換基はヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルおよびカルボキシから選択される); ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される (C₇ - C₉) - アラルキル基; 置換された (C₇ - C₉) - アラルキル基 (置換基はハロ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される) から選択され、

R⁴ が水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルから選択される (C₁ - C₄) アルキルから選択され、 10

R³ が R⁴ と等しくない時には、不整炭素 (すなわち W 置換基を有する炭素) の立体化学はラセミ体 (DL) または個々のエナンチオマー類 (L もしくは D) であることができ、W がヒドロキシルアミノ; (C₇ - C₁₂) 直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基 (置換基はヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルから選択される) 並びに該分枝鎖状のアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類; (C₃ - C₈) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基 (置換基はシクロプロピル、トランス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルから選択される) 並びに該 (C₃ - C₈) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類; (C₁ - C₄) 直鎖状もしくは分枝鎖状のフルオロアルキルアミノ基 (置換基は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2, 2 - ジフルオロプロピルおよび 3, 3 - ジフルオロブチルから選択される); [(C₄ - C₁₀) シクロアルキル] アルキルでモノ置換されたアミノ基 (置換基は (シクロプロピル) メチル、(シクロプロピル) エチル、(シクロブチル) メチル、(トランス - 2 - メチルシクロプロピル) メチルおよび (シス - 2 - メチル - シクロブチル) メチルから選択される); (C₃ - C₁₀) アルケニルおよびアルキニルでモノ置換されたアミノ基 (置換基はアリル、3 - ブテニル、2 - ブテニル (シスもしくはトランス)、2 - ペンテニル、プロピニル、4 - オクテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニルおよび 3 - メチル - 2 - ブテニルから選択される) 30

; (C₆ - C₁₀) アリールでモノ置換されたアミノ基 (置換基はフェニルおよびナフチルから選択される); (C₇ - C₁₀) アラルキルアミノ基 (置換基はベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、2 - (ナフチル) メチル、1 - (ナフチル) メチルおよびフェニルプロピルから選択される); 直鎖状もしくは分枝鎖状の対称的なジ置換された (C₆ - C₁₄) アルキルアミノ基 (置換基はジブチル、ジイソブチル、ジ - s - ブチル、ジペンチル、ジイソペンチルおよびジ - s - ペンチルから選択される); 対称的なジ置換された (C₆ - C₁₄) シクロアルキルアミノ基 (置換基はジシクロプロピル、ジシクロブチル、ジシクロペンチルおよびジ (ジシクロプロピル) メチルから選択される); 直鎖状もしくは分枝鎖状の非対称的なジ置換された (C₃ - C₁₄) アルキルアミノ基 (ここで置換基中の合計炭素数は 14 以下である); 非対称的にジ置換された (C₄ - C₁₄) シクロアルキルアミノ基 (ここで置換基中の合計炭素数は 14 以下である); 4 - メチルピペリジン、4 - ヒドロキシピペリジン、4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン、4 - (アミノエチル) ピペリジン、シス - 3, 4 - ジメチルピロリジニル、トランス - 3, 4 - ジメチルピロリジニル、2 - アザビシクロ [2.1.1] - ヘキシ - 2 - イル、7 - アザビシクロ [2.2.1] - ヘプト - 7 - イル、2 - アザビシクロ [2.2.2] - オクト - 2 - イルから選択される (C₂ - C₈) アザシクロアルキルおよび置換された (C₂ - C₈) アザシクロアルキル基、並びに該 (C₂ - C₈) アザシクロアルキルおよび置換された (C₂ - C₈) アザシクロアルキル基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類; 2 - (C₁ - C₃) アルキル - モルホリニル、3 - (C₁ - C₃) アルキルイソキサゾリジニルおよびテトラヒドロオキサジニルから選択される置換された 1 - アザオキ 40

キサゾリジニルおよびテトラヒドロオキサジニルから選択される置換された 1 - アザオキ 50

サシクロアルキル基；ピペラジニル、2 - ($C_1 - C_3$) アルキル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_3$) アルキルピペラジニル、2, 4 - ジメチル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_4$) アルコキシピペラジニル、4 - ($C_6 - C_{10}$) アリールオキシピペラジニル、4 - ヒドロキシピペラジニル、2, 3 - ジアザピ - 3 - メチルピシクロ〔2.2.2〕オクト - 2 - イル、2, 5 - ジアザ - 5, 7 - ジメチルピシクロ〔2.2.2〕オクト - 2 - イルから選択される〔1, n〕 - ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1, n〕 - ジアザシクロアルキル基並びに該〔1, n〕 - ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1, n〕 - ジアザシクロアルキル基のジアステレオマー類またはエナンチオマー類；チオモルホリニル、2 - ($C_1 - C_3$) - アルキルチオモルホリニルおよび3 - ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオモルホリニルから選択される1 - アザチアシクロアルキルおよび置換された1 - アザチアシクロアルキル基；1 - イミダゾリル、1 - ピロリル、1 - ピラゾリル、3 - ($C_1 - C_3$) アルキル - ピラゾリル、インドリル、1 - (1, 2, 3 - トリアゾリル)、4 - (1, 2, 4 - トリアゾリル)、1 - テトラゾリル、2 - テトラゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択されるN - アゾリルおよび置換されたN - アゾリル基；2 - もしくは3 - フリールメチルアミノ、2 - もしくは3 - チエニルメチルアミノ、2 - 、3 - もしくは4 - ピリジルメチルアミノ、2 - もしくは5 - ピリダジニルメチルアミノ、2 - ピラジニルメチルアミノ、2 - (イミダゾリル) メチルアミノ、(ベンズイミダゾリル) メチルアミノ、および(ベンゾチアゾリル) メチルアミノから選択される(複素環式) メチルアミノ基、並びに直鎖もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_6$) アルキルから選択される置換基を有する上記で定義されている如き置換された(複素環式) メチルアミノ基；アミノ酢酸、 - アミノプロピオン酸、 - アミノプロピオン酸、 - 酪酸および - アミノ酪酸から選択されるカルボキシ($C_2 - C_4$) アルキルアミノ基並びに該カルボキシ($C_2 - C_4$) アルキルアミノ基のエナンチオマー類；1, 1 - ジメチルヒドラジノ、N - アミノピペリジニルおよび1, 1 - ジエチルヒドラジノから選択される1, 1 - ジ置換されたヒドラジノ基；($C_1 - C_4$) アルコキシアミノ基〔置換基はメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ、n - ブトキシ、2 - メチルプロポキシおよび1, 1 - ジメチルエトキシから選択される〕；($C_3 - C_8$) シクロアルコキシアミノ基〔置換基はシクロプロポキシ、トランス - 1, 2 - ジメチルシクロプロポキシ、シス - 1, 2 - ジメチルシクロプロポキシ、シクロブトキシから選択される〕並びに該($C_3 - C_8$) シクロアルコキシアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；フェノキシアミノ、1 - ナフチルオキシアミノおよび2 - ナフチルオキシアミノから選択される($C_6 - C_{10}$) アリールオキシアミノ基；($C_7 - C_{11}$) アリールアルコキシアミノ基〔置換基はベンジルオキシ、2 - フェニルエトキシ、1 - フェニルエトキシ、2 - (ナフチル) メトキシ、1 - (ナフチル) メトキシおよびフェニルプロポキシから選択される〕；〔もしくは - ($C_1 - C_3$) アシルアミド〕アルキルアミノ基〔置換基は2 - (ホルムアミド) エチル、2 - (アセトアミド) エチル、2 - (プロピオニルアミド) エチル、2 - (アセトアミド) プロピル、2 - (ホルムアミド) プロピルから選択される〕並びに該〔もしくは - ($C_1 - C_3$) アシルアミド〕アルキルアミノ基のエナンチオマー類；もしくは - ($C_1 - C_3$) アルコキシアルキルアミノ基〔置換基は2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、2, 2 - ジエトキシエチル、2 - メトキシプロピル、3 - メトキシプロピル、3 - エトキシプロピル、3, 3 - ジエトキシプロピルから選択される〕並びに該 もしくは - ($C_1 - C_3$) アルコキシアルキルアミノ基のエナンチオマー類； , , もしくは - ($C_2 - C_4$) ヒドロキシアルキルアミノ基〔置換基は2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピルおよび4 - ヒドロキシブチルから選択される〕から選択されるか、或いは

R^3 およびWが一緒になって、 - (CH_2) n (R^5) N - ($n = 3 \sim 4$)、および - $CH_2CH(OH)CH_2(R^5)N$ - から選択され、ここで R^5 は水素および($C_1 - C_3$) アシルから選択され、アシルはホルミル、アセチル、プロピオニル並びにクロロアセチル、プロモアセチル、トリフルオロアセチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルおよび2, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルから選択される($C_2 - C_3$) ハロアシル

から選択され、

R^6 が水素；メチル、エチル、*n*-プロピルまたは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_3$)アルキル基；フェニル、 α -ナフチルまたは β -ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$)アリール基；例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルまたはフェニルプロピルの如き($C_7 - C_9$)アラルキル；1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環：

【0019】

【化21】



10

$Z = N, O, S$ もしくはSeである

【0020】

例えばピロリル、N-メチルインドリル、インドリル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセレナゾリル、または2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

20

【0021】

【化22】



30

Z もしくは $Z^1 = N, O, S$ もしくはSeである

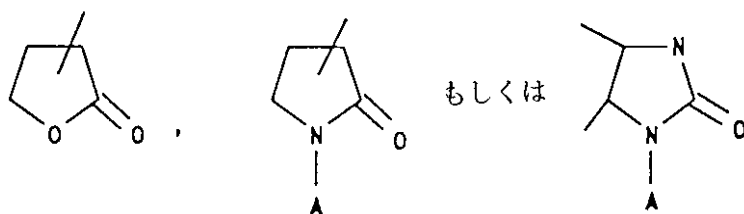
【0022】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、または1もしくは2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子および隣接付随しているOヘテロ原子を有する5員の飽和環：

40

【0023】

【化23】



【0024】

(Aは水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₄)アルキル；C₆ - アリール；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される(C₇ - C₉)アラルキル基から選択される)、例えば - ブチロラクタム、 - ブチロラクトン、イミダゾリジノンもしくはN - アミノイミダゾリジノン、または1 ~ 3個のNヘテロ原子を有する6員の芳香族環、例えばピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、対称性 - トリアジニル、非対称性 - トリアジニル、ピリミジニルもしくは(C₁ - C₃)アルキルチオピリダジニル、から選択される複素環式基；或いは - (CH₂)_nCOOR⁸〔ここでn = 0 ~ 4でありそしてR⁸は水素；メチル、エチル、n - プロピルもしくは1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₃)アルキル基；またはフェニル、 - ナフチル、もしくは - ナフチルから選択される(C₆ - C₁₀)アリール基から選択される〕から選択され、

R⁷が水素；メチル、エチル、n - プロピルもしくは1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₃)アルキル基；フェニル、 - ナフチルもしくは - ナフチルから選択される(C₆ - C₁₀)アリール基；例えばベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルもしくはフェニルプロピルの如き(C₇ - C₉)アラルキル；1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環：

【0025】

【化24】



Z = N、O、SもしくはSeである

【0026】

例えばピロリル、N - メチルインドリル、インドリル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、2 - ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセテナゾリル、または2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

【0027】

【化25】



Z もしくは $Z' = N, O, S$ もしくは Se である

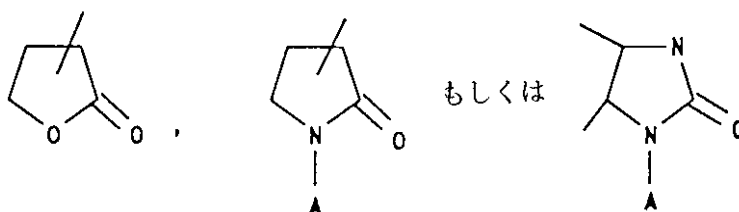
10

【0028】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、または1もしくは2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子および隣接付随しているOヘテロ原子を有する5員の飽和環：

【0029】

【化26】



20

【0030】

(A は水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_4$)アルキル； C_6 -アリール；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される($C_7 - C_9$)アラルキル基から選択される)、例えば -ブチロラクタム、-ブチロラクトン、イミダゾリジノンもしくはN-アミノイミダゾリジノン、または1~3個のNヘテロ原子を有する6員の芳香族環、例えばピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、対称性-トリアジニル、非対称性-トリアジニル、ピリミジニルもしくは($C_1 - C_3$)アルキルチオピリダジニル、から選択される複素環式基；或いは-(CH_2) n COOR⁸〔ここで $n = 0 - 4$ でありそしてR⁸は水素；メチル、エチル、 n -プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_3$)アルキル基；またはフェニル、-ナフチルもしくは-ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$)アリール基から選択される〕から選択され、但しR⁶およびR⁷が両者とも水素であることはできず、或いは

30

R⁶およびR⁷が一緒になって-(CH_2)₂B(CH_2)₂-を形成し、ここでBは(CH_2) n 〔 $n = 0 \sim 1$ である〕、-NH、-N($C_1 - C_3$)アルキル〔直鎖状もしくは分枝鎖状〕、-N($C_1 - C_4$)アルコキシ、酸素、硫黄、または(LもしくはD)プロリン、(LもしくはD)プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンから選択される置換されたゴンジナー類から選択される、上記式IおよびIIに従う化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類である。

40

【0031】

特に好適な化合物類は、

Rが臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、または

R = -NR¹R²であり、

そしてR = -NR¹R²であり且つR¹ = 水素である時には、

R² = メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、1-メチルプロ

50

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^1 = メチルまたはエチルである時には、

R^2 = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは2 - メチルプロピルであり、

R^3 が水素；ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_4 - C_6$)アルキル基；フェニル、 α - ナフチルおよび β - ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$)アリール基；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される($C_7 - C_9$) - アラルキル基から選択され、

R^4 が水素並びにメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される($C_1 - C_3$)アルキルから選択され、 10

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわちW置換基を有する炭素）の立体化学はラセミ体(DL)または個々のエナンチオマー類(LもしくはD)であることができ、Wが($C_7 - C_{12}$)直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルから選択される〕並びに該分枝鎖状のアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；($C_1 - C_4$)直鎖もしくは分枝鎖状のフルオロアルキルアミノ基〔置換基は2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピルおよび2, 2 - ジフルオロプロピルから選択される〕；($C_3 - C_8$)シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基〔置換基はシクロプロピル、トランス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、 20

シス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルから選択される〕並びに該($C_3 - C_8$)シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；〔($C_4 - C_{10}$)シクロアルキル〕アルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基は(シクロプロピル)メチル、(シクロプロピル)エチルおよび(シクロブチル)メチルから選択される〕；($C_3 - C_{10}$)アルケニルおよびアルキニルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はアリル、プロピニル、3 - ブテニル、2 - ブテニル(シスもしくはトランス)および2 - ペンテニルから選択される〕；($C_7 - C_{10}$)アラルキルアミノ基〔置換基はベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、2 - (ナフチル)メチル、1 - (ナフチル)メチルおよびフェニルプロピルから選択される〕；直鎖状もしくは分枝鎖状の対称的なジ置換された($C_6 - C_{14}$) 30

アルキルアミノ基〔置換基はジブチル、ジイソブチル、ジ - s - ブチル、およびジベンチルから選択される〕；対称的なジ置換された($C_6 - C_{14}$)シクロアルキルアミノ基〔置換基はジシクロプロピル、ジシクロブチル、ジシクロペンチルおよびジシクロプロピルメチルから選択される〕；直鎖状もしくは分枝鎖状の非対称的なジ置換された($C_3 - C_{14}$)アルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は14以下である〕；非対称的なジ置換された($C_4 - C_{14}$)シクロアルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は14以下である〕；4 - メチルピペリジン、4 - ヒドロキシピペリジン、4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン、4 - (アミノメチル)ピペリジン、シス - 3, 4 - ジメチルピロリジニル、トランス - 3, 4 - ジメチルピロリジニルから選択される($C_2 - C_8$)アザシクロアルキルおよび置換された($C_2 - C_8$)アザシクロアルキル基、並びに該(C_2 40

- C_8)アザシクロアルキルおよび置換された($C_2 - C_8$)アザシクロアルキル基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；2 - ($C_1 - C_3$)アルキル - モルホリニルおよび3 - ($C_1 - C_3$)アルキルイソキサゾリジニルから選択される置換された1 - アザオキサシクロアルキル；ピペラジニル、2 - ($C_1 - C_3$)アルキル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_3$)アルキルピペラジニル、2, 4 - ジメチルピペラジニル、4 - ヒドロキシピペラジニルから選択される〔1, n〕 - ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1, n〕 - ジアザシクロアルキル基並びに該〔1, n〕 - ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1, n〕 - ジアザシクロアルキル基のジアステレオマー類またはエナンチオマー類；チオモルホリニルおよび2 - ($C_1 - C_3$) - アルキルチオモルホリニルから選択される1 - アザチアシクロアルキルおよび置換された1 - アザチアシクロアルキル基；2 50

- もしくは 3 - フリールメチルアミノ、2 - もしくは 3 - チエニルメチルアミノおよび 2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジルメチルアミノ、2 - もしくは 5 - ピリダジニルメチルアミノ、2 - ピラジニルメチルアミノ、2 - (イミダゾリル)メチルアミノから選択される(複素環式)メチルアミノ基および置換された(複素環式)メチルアミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_6$)アルキルから選択される〕; 1, 1 - ジメチルヒドラジノ、N - アミノピペリジニルおよび 1, 1 - ジエチルヒドラジノから選択される 1, 1 - ジ置換されたヒドラジノ基; ($C_1 - C_4$)アルコキシアミノ基〔置換基はメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ、n - ブトキシ、2 - メチルプロポキシおよび 1, 1 - ジメチルエトキシから選択される〕; ($C_7 - C_{11}$)アリールアルコキシアミノ基〔置換基はベンジルオキシ、2 - フェニルエトキシ、1 - フェニルエトキシ、2 - (ナフチル)メトキシ、1 - (ナフチル)メトキシおよびフェニルプロポキシから選択される〕; (もしくは - ($C_1 - C_3$)アシルアミド)アルキルアミノ基〔置換基は 2 - (ホルムアミド)エチル、2 - (アセトアミド)エチル、2 - (プロピオニルアミド)エチル、2 - (アセトアミド)プロピルおよび 2 - (ホルムアミド)プロピルから選択される〕および該 (もしくは - ($C_1 - C_3$)アシルアミド)アルキルアミノ基のエナンチオマー類; (もしくは - ($C_1 - C_3$)アルコキシアシルアルキルアミノ基〔置換基は 2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、2, 2 - ジエトキシエチル、2 - メトキシプロピル、3 - メトキシプロピル、3 - エトキシプロピルおよび 3, 3 - ジエトキシプロピルから選択される〕および該 (もしくは - ($C_1 - C_3$)アルコキシアシルアルキルアミノ基のエナンチオマー類; 、もしくは - ($C_2 - C_4$)ヒドロキシアシルアルキルアミノ基〔置換基は 3 - ヒドロキシプロピルおよび 4 - ヒドロキシブチルから選択される〕から選択されるか、或いは

R^3 および W が一緒になって - (CH_2) $_n$ (R^5) N - ($n = 3 \sim 4$ である) および - $CH_2CH(OH)CH_2(R^5)N -$ から選択され、ここで

R^5 が水素および ($C_1 - C_3$)アシルから選択され、アシルはホルミル、アセチル、プロピオニル並びにトリフルオロアセチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルおよび 2, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルから選択される ($C_2 - C_3$)ハロアシルから選択され、

R^6 が水素; メチル、エチル、n - プロピルまたは 1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の ($C_1 - C_3$)アルキル基; フェニル、- ナフチルまたは - ナフチルから選択される ($C_6 - C_{10}$)アリール基; 例えばベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルまたはフェニルプロピルの如き ($C_7 - C_9$)アラールキル; 1 個の N、O、S もしくは Se ヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい 5 員の芳香族もしくは飽和環;

【0032】

【化27】



Z = N、O、S もしくは Se である

【0033】

例えばピロリル、N - メチルインドリル、インドリル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、2 - ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセレナゾリル、または 2 個の N、O、S もしくは Se ヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピ

10

20

30

40

50

リド環を有していてもよい5員の芳香族環：

【0034】

【化28】



ZもしくはZ'=N、O、SもしくはSeである

10

【0035】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、から選択される複素環式基；或いは-(CH₂)_nCOOR⁸〔ここでn=0~4でありそしてR⁸は水素；メチル、エチル、n-プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁-C₃)アルキル基；またはフェニル、-ナフチル、もしくは-ナフチルから選択される(C₆-C₁₀)アリアル基から選択される〕から選択され、R⁷が水素；メチル、エチル、n-プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁-C₃)アルキル基；フェニル、-ナフチルもしくは-ナフチルから選択される(C₆-C₁₀)アリアル基；例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルの如き(C₇-C₉)アラルキル；1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環：

【0036】

【化29】



Z=N、O、SもしくはSeである

30

【0037】

例えばピロリル、N-メチルインドリル、インドリル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセレナゾリル、または2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

【0038】

【化30】

40



ZもしくはZ¹=N、O、SもしくはSeである

10

【0039】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、から選択される複素環式基；或いは - (CH₂)_nCOOR⁸〔ここでn = 0 ~ 4でありそしてR⁸は水素；メチル、エチル、n-プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₃)アルキル基；またはフェニル、-ナフチルもしくは-ナフチルから選択される(C₆ - C₁₀)アリール基から選択される〕から選択され、但しR⁵およびR⁶が

両者とも水素であることはできず、或いは R⁶およびR⁷が一緒になって - (CH₂)₂B(CH₂)₂ - を形成し、ここでBは (CH₂)_n〔n = 0 ~ 1である〕、-NH、-N(C₁ - C₃)アルキル〔直鎖状もしくは分枝鎖状〕、-N(C₁ - C₄)アルコキシ、酸素、硫黄、または(LもしくはD)プロリン、(LもしくはD)プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンから選択される置換されたゴンジナー類から選択される、

上記式IおよびIIに従う化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類である。

【0040】

特に興味のある化合物は、

Rが臭素、塩素およびヨウ素から選択されるハロゲンから選択されるか、またはR = -NR¹R²であり、

そしてR = -NR¹R²であり且つR¹ = メチルまたはエチルである時には、

R² = メチルおよびエチルであり、

R³が水素から選択され、

R⁴が水素並びにメチルおよびエチルから選択される(C₁ - C₂)アルキルから選択され、

R³がR⁴と等しくない時には、不整炭素(すなわちW置換基を有する炭素)の立体化学はラセミ体(DL)または個々のエナンチオマー類(LもしくはD)であることができ、Wが(C₇ - C₁₂)直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルから選択される〕並びに該分枝鎖状アルキルでモノ置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；(C₂)フルオロアルキルアミノ基〔置換基は2, 2, 2-トリフルオロエチルおよび3, 3, 3-トリフルオロプロピルから選択される〕；(C₃ - C₈)シクロアルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルから選択される〕並びに該(C₃ - C₈)シクロアルキルでモノ置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；〔(C₄ - C₅)シクロアルキル〕アルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基は(シクロプロピル)メチルおよび(シクロプロピル)エチルから選択される〕；(C₃ - C₄)アルケニルおよびアルキニルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はアリルおよびプロピニルから選択される〕；4-メチルピペリジン、4-ヒドロキシピペリジンおよび4-(ヒドロキシメチル)ピペリジンから選択される(C₂ - C₇)アザシクロアルキルおよび置換された(C₂ - C

20

30

40

50

7) アザシクロアルキル基 ; $2 - (C_1 - C_3)$ アルキルモルホリニルから選択される置換された $1 -$ アザオキサシクロアルキル基 ; ピペラジニルおよび $4 - (C_1 - C_3)$ アルキルピペラジニルから選択される $[1, n] -$ ジアザシクロアルキルおよび置換された $[1, n] -$ ジアザシクロアルキル基 ; チオモルホリニルおよび $2 - (C_1 - C_3)$ アルキルチオモルホリニルから選択される $1 -$ アザチアシクロアルキルおよび置換された $1 -$ アザチアシクロアルキル ; $2 -$ もしくは $3 -$ チエニルメチルアミノおよび $2 -$ 、 $3 -$ もしくは $4 -$ ビリジルメチルアミノから選択される (複素環式) メチルアミノ基 ; $1, 1 -$ ジメチルヒドラジノおよび $N -$ アミノピペリジニルから選択される $1, 1 -$ ジ置換されたヒドラジノ基 ; $[\text{ }]$ もしくは $- (C_1 - C_3)$ アシルアミドアルキルアミノ基 [置換基は $2 - ($ アセトアミド) エチルから選択される] ; もしくは $- (C_1 - C_3)$ アルコキシアルキルアミノ基 [置換基は $2 -$ メトキシエチル、 $2 -$ エトキシエチル、 $2, 2 -$ ジエトキシエチル、 $2 -$ メトキシプロピルおよび $3 -$ メトキシプロピルから選択される] ; 、 、 もしくは $- (C_2 - C_4)$ ヒドロキシアルキルアミノ基 [置換基は $4 -$ ヒドロキシブチルおよび $3 -$ ヒドロキシプロピルから選択される] から選択されるか、或いは R^3 および W が一緒になって $- (CH_2)_n (R^5) N - (n = 3 \text{ である})$ から選択され、ここで

R^5 が水素およびトリフルオロアセチルから選択され、

R^6 が水素 ; メチル、エチル、 $n -$ プロピルまたは $1 -$ メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基から選択され、

R^7 が水素 ; メチル、エチル、 $n -$ プロピルもしくは $1 -$ メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 - C_3)$ アルキル基から選択され、但し R^6 および R^7 が両者とも水素であることはできず、或いは

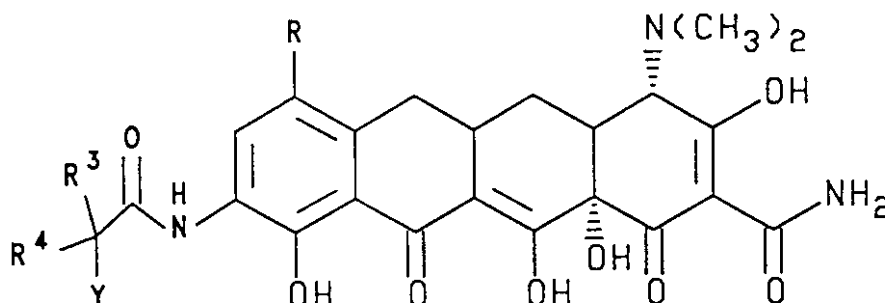
R^6 および R^7 が一緒になって $- (CH_2)_2 B (CH_2)_2 -$ を形成し、ここで B は $(CH_2)_n [n = 0 \sim 1 \text{ である}]$ 、 $- NH$ 、 $- N (C_1 - C_3)$ アルキル [直鎖状もしくは分枝鎖状] 、 $- N (C_1 - C_4)$ アルコキシ、酸素、硫黄、または $(L \text{ もしくは } D)$ プロリン、 $(L \text{ もしくは } D)$ プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンから選択される置換されたゴンジナー類から選択される、上記式 I および II に従う化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類である。

【 0 0 4 1 】

上記の式 I および II の化合物類を製造するための中間生成物として有用な化合物も本発明に包含される。そのような中間生成物には、式 III :

【 0 0 4 2 】

【 化 3 1 】



III

【 0 0 4 3 】

[式中、

Yは $(CH_2)_nX$ から選択され、 $n = 0 \sim 5$ であり、Xは臭素、塩素、弗素またはヨウ素から選択されるハロゲンであり、

Rは臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、または $R = -NR^1R^2$ であり、

そして $R = -NR^1R^2$ であり且つ $R^1 =$ 水素である時には、

$R^2 =$ メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、

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 $R^1 =$ メチルまたはエチルである時には、

$R^2 =$ メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、

1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして $R^1 = n$ -プロピルである時には、

$R^2 = n$ -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、1-メチルプロピル

または2-メチルプロピルであり、

そして $R^1 = 1$ -メチルエチルである時には、

$R^2 = n$ -ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、そして $R^1 = n$ -ブチルである時には、

$R^2 = n$ -ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして $R^1 = 1$ -メチルプロピルである時には、

$R^2 = 2$ -メチルプロピルであり、

R^3 は水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_4 - C_8)$ アルキル基；メルカプトメチル、メルカプトエチル、メルカプト-1-メチル-エチルおよびメルカプトプロピルから選択されるメルカプト $(C_1 - C_4)$ アルキル基；ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシ-1-メチルエチルおよびヒドロキシプロピルから選択されるヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル基；カルボキシ $(C_1 - C_8)$ アルキル基；フェニル、ナフチルおよびナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基；置換された $(C_6 - C_{10})$ アリール基（置換基はヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、トリハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノおよびカルボキシから選択される）；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される $(C_7 - C_9)$ -アラルキル基；置換された $(C_7 - C_9)$ -アラルキル基〔置換基はハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される〕から選択され、

R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわちW置換基を有する炭素）の立体化学はラセミ体（DL）または個々のエナンチオマー類（LもしくはD）であることができる

を有するもの、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類が包含される。

【0044】

好適な化合物は、

Yが $(CH_2)_nX$ から選択され、 $n = 0 \sim 5$ であり、Xが臭素、塩素、弗素またはヨウ素から選択されるハロゲンであり、

Rが臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンから選択されるか、または $R = -NR^1R^2$ であり、

そして $R = -NR^1R^2$ であり且つ $R^1 =$ 水素である時には、

$R^2 =$ メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、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 $R^1 =$ メチルまたはエチルである時には、

$R^2 =$ メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、

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 $R^1 = n$ -プロピルである時には、

$R^2 = n$ -プロピル、1-メチルエチル、 n -ブチル、1-メチルプロピル

または2-メチルプロピルであり、

そして $R^1 = 1$ -メチルエチルである時には、

$R^2 = n$ -ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、そして $R^1 = n$ -ブチルである時には、

$R^2 = n$ -ブチル、1-メチルプロピルまたは2-メチルプロピルであり、

そして $R^1 = 1$ -メチルプロピルである時には、

$R^2 = 2$ -メチルプロピルであり、

R^3 は水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_4 - C_8)$ アルキル基；メルカプトメチル、メルカプトエチル、メルカプト-1-メチル-エチルおよびメルカプトプロピルから選択されるメルカプト $(C_1 - C_4)$ アルキル基；ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシ-1-メチルエチルおよびヒドロキシプロピルから選択されるヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル基；カルボキシ $(C_1 - C_8)$ アルキル基；フェニル、ナフチルおよびナフチルから選択される $(C_6 - C_{10})$ アリール基；置換された $(C_6 - C_{10})$ アリール基（置換基はヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、トリハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノおよびカルボキシから選択される）；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される $(C_7 - C_9)$ -アラルキル基；置換された $(C_7 - C_9)$ -アラルキル基〔置換基はハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジ置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される〕から選択され、

R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわちW置換基を有する炭素）の立体化学はラセミ体（DL）または個々のエナンチオマー類（LもしくはD）であることができる

を有するもの、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類が包含される。

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^1 = メチルまたはエチルである時には、

R^2 = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは2 - メチルプロピルであり、

R^3 が水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_4 - C_8$)アルキル基；ヒドロキシメチル、 $-$ ヒドロキシエチル、 $-$ ヒドロキシ - 1 - メチルエチルおよび $-$ ヒドロキシプロピルから選択される $-$ ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$)アルキル基；カルボキシル($C_1 - C_8$)アルキル基；フェニル、 $-$ ナフチルおよび $-$ ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$)アリール基；置換された($C_6 - C_{10}$)アリール基(置換基はヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 - C_4$)アルコキシ、($C_1 - C_4$)アルコキシカルボニルおよびカルボキシから選択される)；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される($C_7 - C_9$) - アラルキル基；置換された($C_7 - C_9$) - アラルキル基(置換基はハロ、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、($C_1 - C_4$)アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される)から選択され、

R^4 が水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルから選択される($C_1 - C_4$)アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素(すなわちW置換基を有する炭素)の立体化学はラセミ体(DL)または個々のエナンチオマー類(LもしくはD)であることができる上記の式I I I に従う化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類である。

【0045】

特に好適な化合物は、

Yが(CH_2) $_n$ Xから選択され、 $n = 0 \sim 5$ であり、Xが臭素、塩素、弗素またはヨウ素から選択されるハロゲンであり、

Rが臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンから選択されるか、または $R = -NR^1R^2$ であり、

そして $R = -NR^1R^2$ であり且つ R^1 = 水素である時には、

R^2 = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、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^1 = メチルまたはエチルである時には、

R^2 = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは2 - メチルプロピルであり、

R^3 が水素；ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_4 - C_6$)アルキル基；フェニル、 $-$ ナフチルおよび $-$ ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$)アリール基；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルおよびフェニルプロピルから選択される($C_7 - C_9$) - アラルキル基から選択され、

R^4 が水素並びにメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される($C_1 - C_3$)アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素(すなわちW置換基を有する炭素)の立体化学はラセミ体(DL)または個々のエナンチオマー類(LもしくはD)であることができる上記の式I I I に従う化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類である。

【0046】

特に興味のある化合物は、

Yが(CH_2) $_n$ Xから選択され、 $n = 0 \sim 5$ であり、Xが臭素、塩素、弗素またはヨウ素から選択されるハロゲンであり、

Rが臭素、塩素およびヨウ素から選択されるハロゲンから選択されるか、または $R = -NR^1R^2$ であり、

10

20

30

40

50

そして $R = -NR^1R^2$ であり且つ $R^1 =$ メチルまたはエチルである時には、
 $R^2 =$ メチルまたはエチルであり、
 R^3 が水素から選択され、
 R^4 が水素並びにメチルおよびエチルから選択される ($C_1 - C_2$) アルキルから選択され、
 R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素 (すなわち W 置換基を有する炭素) の立体化学はラセミ体 (DL) または個々のエナンチオマー類 (L もしくは D) であることができる、
 上記の式 III に従う化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類である。

10

【0047】

【好適態様の記載】

本発明の新規化合物類は下記の反応式に従い容易に製造することができる。

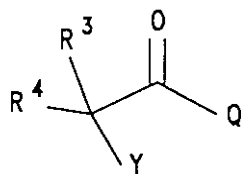
【0048】

7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル)アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類または鉍酸塩類 3 を製造するための好適な方法は反応式 I に示されている。この方法は共通の中間生成物を使用しており、それらは商業的に入手可能な式：

【0049】

【化32】

20



【0050】

〔式中、

Y、 R^3 および R^4 は上記で定義したとおりであり、そして
 Q は臭素、塩素、ヨウ素および弗素から選択されるハロゲンである〕
 のハロアシルハライド類を 9 - アミノ - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類またはその鉍酸塩類 1 と反応させて、直鎖状もしくは分枝鎖状の 9 - [(ハロアシル)アミド] - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類または鉍酸塩類 2 をほとんど定量的収率で与える。上記の中間生成物である直鎖状もしくは分枝鎖状の 9 - [(ハロアシル)アミド] - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類または鉍酸塩類 2 を式 WH (式中、W は上記で定義したとおりである) を有する多種の求核物質、特にアミン類、と反応させて、本発明の新規な 7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル)アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類または鉍酸塩類 3 または鉍酸塩類を与える。

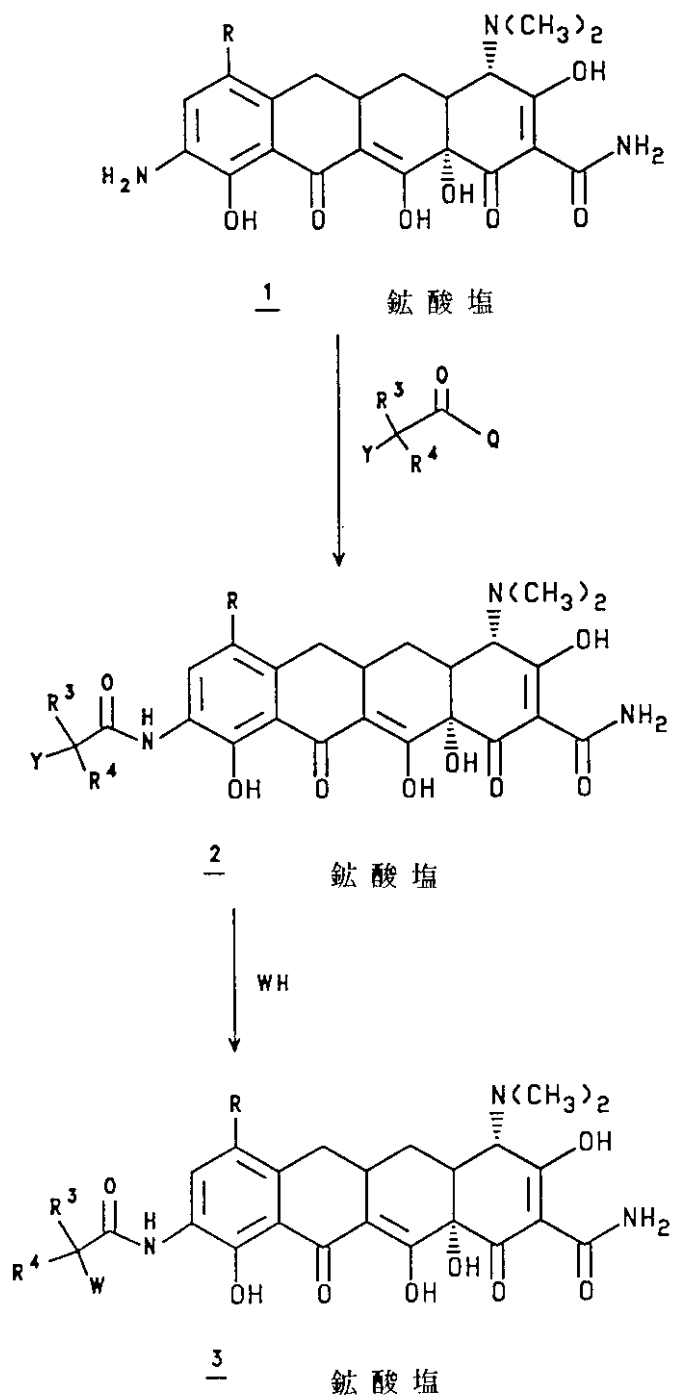
30

40

【0051】

【化33】

反応式 I



【 0 0 5 2 】

反応式 I に従い、9 - アミノ - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンまたはその鉍酸塩 1 を、

a) 極性 - 非プロトン性溶媒、例えば以下では D M P U と称される 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) ピリミドン、以下では H M P A と称するヘキ

10

20

30

40

50

サメチルホスホルアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、1, 2 - ジメトキシエタンまたはそれらの同等物、

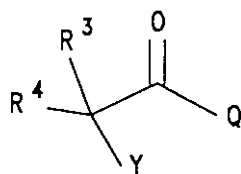
b) 不活性溶媒、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、t - ブチルメチルエーテル、イソプロピルエーテルまたはそれらの同等物、

c) 塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸リチウムまたはそれらの同等物、並びに

d) 式：

【0053】

【化34】



【0054】

〔式中、

Y、 R^3 、 R^4 および Q は上記で定義したおりであり、

ハロアシルハライド中のハロ、Y、およびハライドは同一もしくは相異なる

ことができそして臭素、塩素、ヨウ素および弗素から選択され、

Y は $(\text{CH}_2)_n\text{X}$ であり、 $n = 0 - 5$ であり、X はハロゲンである〕

の直鎖状もしくは分枝鎖状のハロアシルハライド、例えば臭化プロモアセチル、塩化クロロアセチル、臭化2 - プロモプロピオニルまたはそれらの同等物、

と、

e) 0.5 - 5 時間にわたり室温 - 反応の還流温度において混合して、対応する 9 - [(ハロアシル)アミド - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン 2 またはその鉍酸塩を生成する。

【0055】

中間生成物である 9 - [(ハロアシル)アミド] - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンまたはその鉍酸塩 2 を、ヘリウム、アルゴンまたは窒素の不活性雰囲気下で、

a) 求核物質 WH、例えばアミン、置換されたアミンまたはそれらの同等物、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、n - ブチルアミン、プロピルアミンまたは n - ヘキシルアミン、

b) 極性 - 非プロトン性溶媒、例えば DMPU、HMPA、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドンまたは 1, 2 - ジメトキシエタン、

と、

c) 0.5 - 2 時間にわたり室温においてまたは還流温度下で処理して、希望する 7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル)アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン 3 またはその鉍酸塩を生成する。

【0056】

【化35】

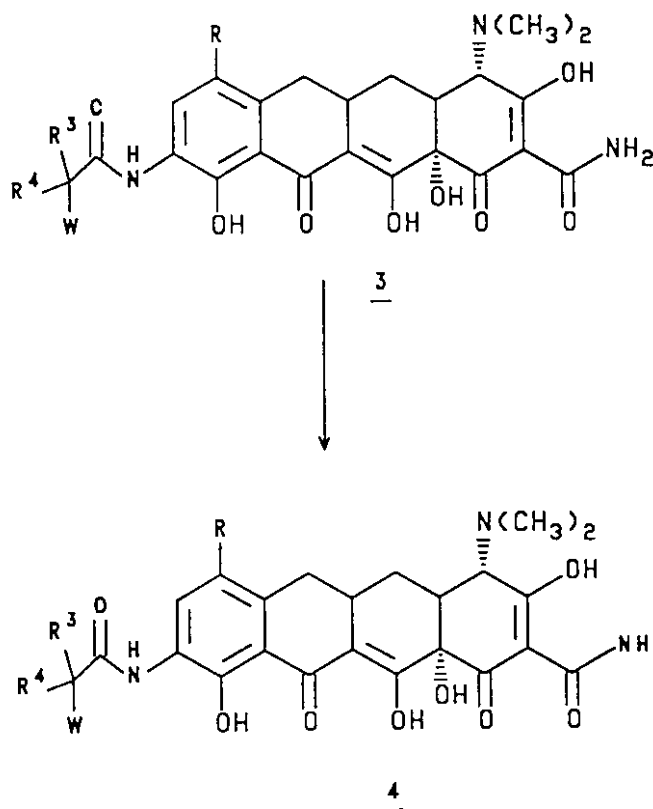
10

20

30

40

反応式 II



【 0 0 5 7 】

反応式 I I に従い、式 3 の化合物をホルムアルデヒドおよび第一級アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン、ベンジルアミン、グリシン酸メチル、(L もしくは D) リシン、(L もしくは D) アラニンまたはそれらの置換されたコンゲナー類、或いは第二級アミン、例えばモルホリン、ピロリジン、ピペリジンまたはそれらの置換されたコンジナー類、で処理すると、対応するマニッヒ塩基付加物 4 を与える。

【 0 0 5 8 】

7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル) アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類は金属錯体類、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類、無機および有機塩類並びに対応するマニッヒ塩基付加物として当技術の専門家に既知である方法を用いて得られる (リチャード・C・ラロック (R i c h a r d C . L a r o c k) 、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (C o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s) 、V C H パブリッシャーズ、4 1 1 - 4 1 5 、1 9 8 9) 。適当な塩形は物理的および化学的安定性、流動性、吸湿性並びに溶解性を基にして選択されるということは当技術の専門家に良く知られている。好適には、7 - (置換された) - 9 - [(置換されたグリシル) アミド] - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類は無機塩類、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩もしくは硫酸塩、または有機塩類、例えば酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、システインもしくは他のアミノ酸類、フマル酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、アルキルスルホン酸塩もしくはアリールスルホン酸塩、として得られる。使用される酸類の化学量論性によ

り、C(4) - ジメチルアミノ基(1当量の酸)とのまたはC(4) - ジメチルアミノもしくはW基(2当量の酸)の両者との塩生成が起きる。塩類は経口的および非経口的投与用に好適である。

【0059】

以下に記載する反応式の化合物のある種のもはW置換基を有する炭素のところでは不整中心を有している。従って、化合物は少なくとも2種の立体異性体形で存在している。本発明は他の立体異性体を含まないかまたはエナンチオマー類のあらゆる割合で立体異性体と混合されているかどうかを問わず立体異性体類のラセミ混合物並びに化合物類の全ての立体異性体類を包括している。化合物の絶対的配置は一般的なX-線結晶写真により測定することができる。

10

【0060】

反応工程全体にわたりテトラサイクリン単位上の立体化学中心(すなわち、C-4、C-4a、C-5aおよびC-12a)はそのままである。

【0061】

生物学的活性

試験管内抗バクテリア評価用の方法

(表I)

最少抑制濃度(MIC)、すなわち試験有機体の成長を抑制する抗生物質の最低濃度、は1個のウェル当たり0.1mlのムラー-ヒントンII寒天(バルチモア・バイオロジカル・ラボラトリーズ)を用いる寒天希釈方法により測定する。1-5×10⁵ CFU/mlの接種物水準およびある範囲の抗生物質濃度(32-0.004マイクログラム/ml)が使用される。MICは板を強制空気培養器中で35℃において18時間培養した後測定される。試験有機体は、抗生物質がバクテリア性リボゾーム(tetM)と相互作用するのを防止することによりまたは細胞からの抗生物質のエネルギー-依存性流出によりテトラサイクリン抵抗性を与えるtetKコードの付いた膜蛋白質により、テトラサイクリンに対して感受性である遺伝子的に定義されている菌株および定義されてサイクリンに非感受性である遺伝子的に定義されている菌株を含んでいる。

20

【0062】

大腸菌試験管内蛋白質翻訳システム(表II)

大腸菌菌株MRE600(テトラサイクリン感受性)およびtetM決定子を含むMRE600の誘導体からの抽出物を使用する試験管内無細胞蛋白質翻訳システムは文献方法を基にして開発されている(J.M.プラット(Pratt)、原核生物無細胞システムにおける共有された転写-翻訳、転写および翻訳、実際的方法(Coupled Transcription-translation in Prokaryotic Cell-free Systems, Transcription and Translation, a Practical Approach)、(B.D.ハメス(Hames)およびS.J.ヒギンズ(Higgins)編集)、179-209頁、IRLプレス、オックスフォード-ワシントン、1984)。

30

【0063】

上記のシステムを使用して、本発明のテトラサイクリン化合物類を試験管内で蛋白質合成を抑制するそれらの能力に関して試験した。簡単に述べると、それぞれの10マイクロリットル反応物はテトラサイクリン感受性細胞または同系のテトラサイクリン抵抗性(tetM)菌株から製造されたS30抽出物(全抽出物)、転写および翻訳に必要な低分子量成分(すなわちATPおよびGTP)、19アミノ酸類の混合物(メチオニンなし)、³⁵S標識の付いたメチオニン、DNA鋳型(pBR322またはpUC119)、およびDMSO(対照用)またはDMSO中に溶解された試験しようとする新規なテトラサイクリン化合物(「新規なTC」)を含む。

40

【0064】

反応物を30分間にわたり37℃において培養する。時間測定は加えられる最終成分であるS30抽出物の添加で開始される。30分後に、2.5μlの反応物を除去しそして0

50

． 5 m l の 1 N N a O H と混合して R N A および t R N A を分解させた。 2 m l の 2 5 % トリクロロ酢酸を加え、そして混合物を室温で 1 5 分間培養した。トリクロロ酢酸沈澱物質をホットマン G F / C フィルター上で集めそして 1 0 % トリクロロ酢酸の溶液で洗浄する。フィルターを乾燥し、そしてポリペプチド中への ^{35}S - メチオニンの加入を表している保有された放射活性を標準的な液体シンチレーション方法を用いて計数する。

【 0 0 6 5 】

蛋白質合成の百分率抑制 (P . I .) は、

【 0 0 6 6 】

【 数 1 】

新規な TC 含有試料の保有放射活性

10

$$P.I. = 100 - \frac{\text{DMSO 対照反応の放射活性}}{\text{DMSO 対照反応の放射活性}} \times 100$$

DMSO 対照反応の放射活性

であると決められている。

【 0 0 6 7 】

生体内抗バクテリア評価

テトラサイクリン類の治療効果を黄色葡萄球菌スミス菌株 (テトラサイクリン敏感性) の急性の致死の感染症に対して測定する。 2 0 ± 2 グラムの雌のハツカネズミ種類 C D - 1 (チャールス・リバー・ラボラトリーズ) に未処置の対照物を 2 4 - 4 8 時間以内に死亡させるのに十分なバクテリア (豚粘素中に懸濁されている) の腹腔内注射を試みる。 0 . 5 m l の 0 . 2 % 水性寒天中に含有されている抗バクテリア剤を感染後 3 0 分に皮下または経口的に投与する。経口的投与スケジュールを使用する時には、動物を感染前 5 時間および感染後 2 時間にわたり絶食させる。各投与量水準において 5 匹のハツカネズミを処置する。 3 回の別個試験からの 7 日間生存割合を 5 0 % 有効投与量 (E D ₅₀) の計算用にプールする。

20

【 0 0 6 8 】

試験結果

特許請求されている化合物類は t e t M 抵抗性決定子を含むしているある範囲のテトラサイクリン敏感性および抵抗性グラム - 陽性およびグラム - 陰性バクテリア、特に大腸菌、黄色葡萄球菌および E . フェカリスの菌株に対する抗バクテリア活性を示す (表 I) 。表 I に示されている如く、 8 - クロロ - 9 - (N , N - ジメチルグリシルアミド) - 6 - デメチル - 6 - デオキシサイクリンが注目に値し、それは t e t M 抵抗性決定子を含むしているテトラサイクリン抵抗性菌株 (例えば黄色葡萄球菌 U B M S 8 8 - 5 、黄色葡萄球菌 U B M S 9 0 - 1 および 9 0 - 2 、大腸菌 U B M S 8 9 - 1 および 9 0 - 4) 並びに t e t B 抵抗性決定子を含むしているテトラサイクリン抵抗性菌株 (例えば大腸菌 U B M S 8 8 - 1 および大腸菌 T N 1 0 C t e t B) に対する優れた試験管内活性を示した。これらの化合物類は大腸菌 t e t A 、大腸菌 t e t C および大腸菌 t e t D に対する良好な活性も有しておりそして敏感性菌株に対してはミノサイクリンと同等に有効性でありそして臨床的源から最近単離された多数のバクテリアに対してはモノサイクリンのものより優れていた。

30

40

【 0 0 6 9 】

ミノサイクリンおよび化合物類 B 、 C 、 D 、 G および H を、共有された転写および翻訳システムを用いて野生型または t e t M 保護されたリボゾーム類のいずれかで起きる蛋白質合成を抑制するそれらの能力に関して、試験管内で評価した。全ての化合物類は同等の活性水準を有する野生型のリボゾーム上で起きる蛋白質合成を効果的に抑制することが見いだされた。ミノサイクリンは t e t M 保護されたリボゾーム類上で起きる蛋白質合成を抑制することはできない。対照的に、化合物類 B 、 C 、 D 、 G および H は t e t M 保護されたリボゾーム類上で起きる蛋白質合成の抑制において効果的であった (表 I I) 。

【 0 0 7 0 】

50

化合物が有機体の洗浄により培養物から除去される時にはバクテリア成長は再開されるため、化合物類 B、C、D、G および H はその目標（リボゾーム）と可逆的に結合する。従って、これらの化合物類がバクテリア成長を抑制する能力はそれがリボゾーム水準において蛋白質合成を抑制するその能力の直接的結果である。

【0071】

テトラサイクリン感受性有機体に対する化合物 G の活性も生体内で黄色葡萄球菌スミスが感染している動物において、静脈内投与時の 1 - 2 mg / kg の間の ED₅₀ および経口的投与時の 4 - 8 mg / kg の間の ED₅₀ で示された。

【0072】

化合物類 D、G および K の改良された効果は、例えば t e t A および t e t B の如き抵抗性決定子が中でクローンされている同系菌株に対する試験管内活性により（表 I）および t e t M リボゾームによる蛋白質合成の抑制により（表 II）示された。

10

【0073】

表 I および II からわかるように、本発明の化合物は重要な哺乳動物および動物疾病、例えば下痢、尿管感染症、皮膚および皮膚構造体の感染症、耳、鼻および喉の感染症、外傷感染症、乳腺炎など、を予防または調節するために使用できる。

【0074】

表用の化合物説明

A [7S - (7アルファ, 10aアルファ)] - N - [9 - (アミノカルボニル) - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12 - オクタヒドロ - 1, 8, 10a, 11 - テトラヒドロキシ - 10, 12 - ジオキソ - 2 - ナフタセニル] - 1 - (トリフルオロアセチル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド二塩酸塩

20

B [4S - (4アルファ, 12aアルファ)] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(2 - (メトキシエチル) - アミノ) アセチル] アミノ] - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド二塩酸塩

C [4S - (4アルファ, 12aアルファ)] - 9 - [[(2, 2 - ジエトキシエチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 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二塩酸塩

30

D [4S - (4アルファ, 12aアルファ)] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(2 - プロペニルアミノ) アセチル] アミノ] - 2 - ナフタセンカルボキサミド二塩酸塩

E [4S - (4アルファ, 12aアルファ)] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(2 - ピリジニルメチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - ナフタセンカルボキサミド二塩酸塩

F [7S - (7アルファ, 10aアルファ)] - N - [9 - (アミノカルボニル) - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12 - オクタヒドロ - 1, 8, 10a, 11 - テトラヒドロキシ - 10, 12 - ジオキソ - 2 - ナフタセニル] - 4 - チオモルホリンアセトアミド二塩酸塩

40

G [7S - (7アルファ, 10aアルファ)] - N - [9 - (アミノカルボニル) - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12 - オクタヒドロ - 1, 8, 10a, 11 - テトラヒドロキシ - 10, 12 - ジオキソ - 2 - ナフタセニル] - 4 - メチル - 1 - ピペリジン - アセトアミド二塩酸塩

H [4S - (4アルファ, 12aアルファ)] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(3 - メトキシプロピル) - アミノ] アセチル] アミノ] - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド二塩酸塩

50

I { 7 S - (7 アルファ , 1 0 a アルファ) } - N - { 9 - (アミノカルボニル) - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 5 , 5 a , 6 , 6 a , 7 , 1 0 , 1 0 a , 1 2 - オクタヒドロ - 1 , 8 , 1 0 a , 1 1 - テトラロキシ - 1 0 , 1 2 - ジオキソ - 2 - ナフタセニル } - 4 - メチル - 1 - ピペラジン - アセトアミド二塩酸塩

J { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 9 - { [(ヘプチルアミノ) 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二塩酸塩

K { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 9 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] アセチル] アミノ } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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二塩酸塩

10

L { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - { [(ウンデシルアミノ) アセチル] アミノ } - 2 - ナフタセンカルボキサミド二塩酸塩

M { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 9 - { (ブロモアセチル) アミノ } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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二塩酸塩

20

N ミノサイクリン

O テトラサイクリン

P { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - { [[(2 - ヒドロキシエチル) - アミノ] アセチル] アミノ } - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド一塩酸塩

Q { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - { [[(2 - ヒドロキシエチル) - メチルアミノ] アセチル] アミノ } - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド

30

R { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチル - 4 - アミノ - 1 - 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 - 9 - { [[(4 - (ヒドロキシブチル) アミノ) アセチル] アミノ } - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド

S { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチル - 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 - 9 - { [[[2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] アセチル] アミノ } - 2 - ナフタセンカルボキサミド

T { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチル - アミノ) - 9 - { [[(2 - フルオロエチル) 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

40

U { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチル - 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 - 9 - { [[[2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ] アセチル] アミノ } - 2 - ナフタセンカルボキサミド

V { 4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ) } - 4 , 7 - ビス (ジメチル - 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 - 9 - { [[[メチル - 2 - プロピニル - アミノ] アセチル] アミノ } - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド

50

W [4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 4 , 7 - ビス (ジメチル - 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 - 9 - [[(1 - ピペリジニルアミノ) アセチル] アミノ] - 2 - ナフタセンカルボキサミド

X [4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 4 , 7 - ビス (ジメチル - 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 - 9 - [[(フェニル - メトキシ) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - ナフタセンカルボキサミド

【 0 0 7 5 】

【 表 1 】

表 1

9 - [(置換されたグリシル) アミド] - 6 - デメチル デオキシテトラサイクリン類のバクテリア活性

有機体	MIC (μg/mL)														
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
大腸菌 UBMS 88-1 Tet B	8	2	16	1	16	>32	2	2	8	2	0.5	32	>32	>32	16
大腸菌 J3272 Tet sens.	8	2	8	0.5	NT	>32	1	1	NT	NT	NT	NT	16	0.5	0.5
大腸菌 MC 4100 Tet sens.	NT	NT	NT	NT	2	NT	NT	NT	1	1	0.12	2	NT	NT	NT
大腸菌 PRP1 Tet A	>32	8	>32	8	32	>32	2	4	16	2	4	32	>32	32	4
大腸菌 MC 4100 Tn10C Tet B	8	2	8	1	NT	>32	2	2	NT	NT	NT	NT	>32	>32	8
大腸菌 J3272 Tet C	8	4	16	1	16	>32	1	1	8	2	0.5	32	>32	>32	2
大腸菌 UBMS 89-1 Tet H	8	2	4	0.5	8	>32	0.5	2	8	0.5	0.5	16	4	8	8
大腸菌 UBMS 89-2 Tet sens.	8	2	8	0.5	16	>32	2	1	8	2	0.5	16	32	1	0.5
大腸菌 J2175	8	2	8	0.5	16	>32	1	1	8	2	0.5	16	32	1	0.5
大腸菌 BAJ9003 IMP MJT	1	0.25	0.5	0.12	1	0.5	0.12	0.12	0.5	0.25	0.12	1	0.25	0.25	0.03
大腸菌 UBMS 90-4 Tet H	NT	2	4	0.5	8	>32	1	1	8	2	0.5	32	NT	16	>32
大腸菌 UBMS 90-5	4	2	8	0.5	16	>32	2	1	8	2	0.5	16	16	1	0.5
大腸菌 #311 (MP)	8	2	8	0.5	8	>32	1	1	8	2	0.5	8	8	1	0.25
大腸菌 ATCC 25922	8	2	8	0.5	8	32	1	1	8	2	0.5	8	16	0.5	0.5
大腸菌 J3272 Tet D	2	1	4	0.25	8	16	0.25	0.5	4	2	0.25	32	32	>32	8
S. マルテセンス FPOR 8733	>32	>32	>32	8	>32	>32	16	16	>32	16	8	>32	>32	32	2
X. マルトフィリア NEMC B7210															
緑膿菌 ATCC 27853	>32	>32	>32	16	>32	>32	32	32	>32	>32	16	>32	>32	8	8
黄色ブドウ球菌 NEMC 8769	1	0.5	0.25	0.12	8	0.25	0.12	0.25	0.5	no growth	1	0.5	0.12	0.03	<0.015

【 0 0 7 6 】

【 表 2 】

表 I (続き)

9 - [(置換されたグリシル) アミド] - 6 - デメチル - デオキシテトラサイクリン類のバクテリア活性

	MIC (μg/mL)														
	有機体					化合物									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
黄色ブドウ球菌 UBMS 88-4	4	0.5	1	0.25	8	1	0.5	1	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.06	0.03
黄色ブドウ球菌 UBMS 88-5 Tet M	4	1	1	0.25	8	1	0.5	0.5	4	0.5	1	16	1	>32	4
黄色ブドウ球菌 UBMS 88-7 Tet K	16	16	8	8	32	4	0.5	8	16	1	4	2	2	>32	0.12
黄色ブドウ球菌 UBMS 90-1 Tet M	8	2	1	0.5	8	1	0.5	2	8	1	1	16	1	32	4
黄色ブドウ球菌 UBMS 90-3	1	0.5	0.5	0.25	4	1	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.06	0.03
黄色ブドウ球菌 UBMS 90-2 Tet M	2	0.5	1	0.25	8	1	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2
黄色ブドウ球菌 IVES 2943	16	32	8	8	>32	4	0.5	16	>32	0.5	8	16	4	>32	2
黄色ブドウ球菌 ROSE (MP)	32	32	16	8	>32	8	1	16	>32	2	8	16	8	>32	0.5
黄色ブドウ球菌 SMITH (MP)	2	0.5	0.5	0.12	4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.06	0.03
黄色ブドウ球菌 IVES 1 983	16	32	16	8	>32	4	0.5	16	>32	1	8	16	4	>32	2
黄色ブドウ球菌 ATCC 29213	4	1	1	0.25	8	1	0.5	1	2	0.5	1	1	0.5	0.06	0.03
S. ヘモリチクス AVHAH 88-3	8	2	2	0.5	16	4	1	2	16	2	2	8	2	0.5	0.12
エンテロコックス 12201	0.5	0.5	1	0.25	4	1	0.25	0.5	2	0.5	0.25	4	1	32	8
E. フェカリス ATCC 29212	2	0.25	0.5	0.12	2	0.25	0.12	0.25	1	0.25	0.25	2	0.5	8	1

表 1 (続き)

9 - [(置換されたグリシル) アミド]-6 - デメチル - デオキシテトラサイクリン類のバクテリア活性

有機体	MIC (µg/mL)									
	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
大腸菌 UBMS 88-1 Tet B	>32	32	>32	32	16	>32	>32	>32	>32	>32
大腸菌 J3272 Tet sens.	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大腸菌 MC 4100 Tet sens.	4	4	8	16	2	4	32	32	32	4
大腸菌 PRP1 Tet A	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大腸菌 MC 4100 T10C Tet B	>32	>32	>32	>32	16	32	>32	>32	>32	>32
大腸菌 J3272 Tet C	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32
大腸菌 UBMS 89-1 Tet M	>32	32	32	32	8	16	>32	>32	>32	16
大腸菌 UBMS 89-2 Tet sens.	>32	32	32	>32	16	32	>32	>32	>32	>32
大腸菌 J2175	32	32	32	>32	16	32	>32	>32	>32	>32
大腸菌 BAJ9003 IMP MJT	2	2	4	1	1	2	4	16	16	1
大腸菌 UBMS 90-4 Tet M	32	16	32	>32	8	16	>32	>32	>32	>32
大腸菌 UBMS 90-5	32	32	32	>32	16	16	>32	>32	>32	>32
大腸菌 #311 (MP)	16	32	32	>32	16	16	>32	>32	>32	16
大腸菌 ATCC 25922	16	32	32	>32	8	16	>32	>32	>32	16
大腸菌 J3272 Tet O	16	32	8	>32	8	8	>32	>32	>32	16
S. マリエゼンシ: FPOR 8733	>32	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
X. マルトフィリア NEMC 87210	>32	8	8	16	16	16	32	>32	>32	16
緑膿菌 ATCC 27853	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
黄色ブドウ球菌 NEMC 8769	4	8	8	4	4	8	4	>32	>32	1

【 0 0 7 8 】

【 表 4 】

表 1 (続き)

9 - 「(置換されたグリシル) アミド」 - 6 - デメチル - デオキシテトラサイクリン類のバクテリア活性

有機体	MIC (μg/ml)										
	化合物										
	P	Q	R	S	T	U	V	W	X		
黄色ブドウ球菌 UBMS 88-4	8	8	8	4	4	8	4	>32	1		
黄色ブドウ球菌 UBMS 88-5 Tet M	32	16	32	8	4	16	8	>32	2		
黄色ブドウ球菌 UBMS 88-7 Tet K	32	32	32	32	>32	16	32	>32	4		
黄色ブドウ球菌 UBMS 90-1 Tet H	32	32	32	16	4	32	16	>32	2		
黄色ブドウ球菌 UBMS 90-3	8	8	8	4	2	8	4	16	1		
黄色ブドウ球菌 UBMS 90-2 Tet H	16	16	16	4	4	8	8	>32	2		
黄色ブドウ球菌 IVES 2943	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8		
黄色ブドウ球菌 ROSE (MP)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16		
黄色ブドウ球菌 SMITH (MP)	4	8	8	1	1	8	4	16	0.5		
黄色ブドウ球菌 IVES 1 983	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8		
黄色ブドウ球菌 ATCC 29213	8	16	16	4	4	8	4	32	1		
S. ヘモリチクス AVIRAH 88-3	32	16	32	16	8	32	32	>32	4		
エンテロコックス 12201	8	4	8	4	2	8	8	>32	4		
E. フェカリリス ATCC 29212	4	4	8	2	1	8	4	>32	1		

NT = 試験しなかった

【 0 0 7 9 】

【 表 5 】

10

20

30

40

表 I I

テトラサイクリン化合物に対する試験管内転写および翻訳敏感性

化合物	濃度	%抑制	
		野生型 S 3 0	T e t M S 3 0
B	1.0 mg/ml	9 8	9 7
	0.25 mg/ml	9 6	9 5
	0.06 mg/ml	9 2	9 1
C	1.0 mg/ml	9 8	9 6
	0.25 mg/ml	9 5	8 4
	0.06 mg/ml	8 8	6 5
D	1.0 mg/ml	9 9	9 8
	0.25 mg/ml	9 8	9 6
	0.06 mg/ml	9 3	8 3
G	1.0 mg/ml	9 9	9 9
	0.25 mg/ml	9 7	9 2
	0.06 mg/ml	9 0	8 3
H	1.0 mg/ml	9 9	9 8
	0.25 mg/ml	9 6	9 4
	0.06 mg/ml	8 8	8 5
O	1.0 mg/ml	9 8	6 8
	0.25 mg/ml	8 9	4 3
	0.06 mg/ml	7 8	0

化合物を抗バクテリア剤として使用する時には、それらを1種以上の薬学的に許容可能な担体、例えば溶媒、希釈剤など、と組み合わせることができ、そして例えば錠剤、カプセル、分散性粉末、顆粒、または例えば0.05～5%の懸濁剤を含有している懸濁液、例えば10～50%の砂糖を含有しているシロップ、および例えば約20～50%のエタノールなどを含有しているエリキシルの如き形で経口的に、または等張性媒体中に約0.05～5%の懸濁剤を含有している殺菌性の注射溶液もしくは懸濁液の形で非経口的に投与することができる。そのゆえに薬学的調合物は例えば約25～約90%の活性成分を一般的には約5～60重量%の間である担体と組み合わせる含有することができる。

【0080】

2.0 mg/kgの体重 - 100.0 mg/kgの体重の有効量の化合物を1日当たり1～5回にわたり経口的、非経口的（皮下内、静脈内、筋肉内、胸骨内注射もしくは注入技術を含む）、局所的または直腸内を含むがそれらに限定されるものではない典型的な投与経路により、一般的な無毒の薬学的に許容可能な担体、佐薬および賦形薬を含有している投与量単位調合物中で、投与すべきである。しかしながら、特定患者に対する個々の投与量水準および投与頻度は変えることができそしてそれらは使用される個々の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および活性の長さ、年令、体重、全体的な健康度、性、食事、投

10

20

30

40

50

与の形式および時間、排泄の割合、薬品組み合わせ、特定症状の重さ、並びに治療を受ける宿主を含む種々の因子に依存するであろう。

【0081】

これらの活性化化合物は経口的に並びに静脈内、筋肉内または皮下内経路により投与することができる。活性成分の性質および希望する特定の投与形に適しているため、固体担体には澱粉、ラクトース、磷酸二カルシウム、微結晶性セルロース、スクロースおよびカオリンが包含され、液体担体には殺菌水、ポリエチレングリコール類、非-イオン性表面活性剤並びに食用油類、例えばトウモロコシ、ピーナッツおよびゴマ油類が包含される。薬学的組成物の製造において一般的に使用される佐薬、例えば香味剤、着色剤、防腐剤、および酸化防止剤、例えばビタミンE、アスコルビン酸、BHTおよびBHA、を有利に含むことができる。製造および投与の容易さの観点から好適な薬学的組成物は、固体組成物、特に錠剤および硬質-充填または液体-充填カプセル、である。化合物の経口的投与が好適である。

10

【0082】

これらの活性化化合物は非経口的または腹腔内に投与することもできる。遊離塩基または薬学的に許容可能な塩としてのこれらの活性化化合物の溶液および懸濁液はグリセロール、液体、ポリエチレングリコール類および油中のそれらの混合物の中で製造することができる。一般的な貯蔵および使用条件下では、これらの調合物は微生物の成長を防止するために防腐剤を含有している。

【0083】

20

注射使用に適している薬学的形状には、殺菌性水溶液または分散液およびその場での殺菌性水溶液または分散液の製造用の殺菌性粉末が包含される。全ての場合に、該形状は殺菌性でなければならずしかも容易な注射性が存在する程度まで流体でなければならない。それは製造および貯蔵条件下で安定性でなければならず、しかも例えばバクテリアおよび菌・カビ類の如き微生物の汚染作用に対して防腐されていなければならない。担体は、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）、それらの適当な混合物、並びに植物性油を含む溶媒または分散媒体であることができる。

【0084】

本発明を下記の個々の実施例と共にさらに完全に記載するが、該実施例は本発明の範囲を限定しようとするものではない。

30

【0085】

【実施例】

実施例 1

〔4S - (4アルファ, 12aアルファ)〕 - 9 - 〔(クロロアセチル)アミノ〕 - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 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二塩酸塩

0.334 g の 9 - アミノ - 4, 7 - ビス(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二硫酸塩、6 ml のここではDMPUと称されている1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2(1H) - ピリミジノン、および2 ml のアセトニトリルの室温溶液に、0.318 g の炭酸ナトリウムを加えた。混合物を5分間にわたり攪拌し、その後0.068 g の塩化クロロアセチルを添加した。反応物を30分間攪拌し、濾過し、そして濾液を1 ml のジエチルエーテル中1 M 塩酸を含有している100 ml のジエチルエーテルに滴々添加した。生じた固体を集めそして乾燥して、0.340 g の希望する中間生成物を与えた。MS (FAB) : m/z 549 (M + H)。

40

【0086】

実施例 2

〔4S - (4アルファ, 12aアルファ)〕 - 9 - 〔(プロモアセチル)アミノ〕 - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ

50

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 - 臭化水素酸塩

実施例 1 の工程により、6 . 6 8 g の 9 - アミノ - 4 , 7 - ビス (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二硫酸塩、5 0 m l の D M P U、3 0 m l の
アセトニトリル、6 . 6 8 g の炭酸ナトリウムおよび 0 . 2 1 5 g の臭化プロモアセチル
を使用して、標記化合物を製造した。5 . 7 2 g の希望する中間生成物が得られた。M S
(F A B) : m / z 5 9 3 (M + H) 。

【 0 0 8 7 】

実施例 3

[4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 9 - [(2 - ブロモ - 1 - オキソプロピル)
アミノ] - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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硫酸塩

10

実施例 1 の工程により、1 . 0 0 g の 9 - アミノ - 4 , 7 - ビス (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二硫酸塩、1 . 0 g の炭酸ナトリウムおよび
0 . 6 4 8 g の臭化 2 - ブロモプロピオニルを使用して、0 . 9 8 1 g の希望する化合物
を与えて、標記化合物を製造した。M S (F A B) :

m / z 6 0 7 (M + H) 。

【 0 0 8 8 】

実施例 4

20

[4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 9 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソブチル)
アミノ] - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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二塩酸塩

実施例 1 の工程により、1 . 3 4 g の 9 - アミノ - 4 , 7 - ビス (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二硫酸塩、1 . 3 g の炭酸ナトリウム、2 4
m l の D M P U、8 m l のアセトニトリルおよび 0 . 3 8 9 g の塩化 4 - ブロモブチリル
を使用して、1 . 4 5 g の希望する化合物を与えて、標記化合物を製造した。

【 0 0 8 9 】

実施例 5

30

[7 S - (7 アルファ , 1 0 a アルファ)] - N - [9 - (アミノカルボニル) - 4 , 7
- ビス (ジメチルアミノ) - 5 , 5 a , 6 , 7 , 1 0 , 1 0 a , 1 2 - オクタヒドロ - 1
, 8 , 1 0 a , 1 1 - テトラヒドロキシ - 1 0 , 1 2 - ジオキソ - 2 - ナフタセニル] -
1 - トリフルオロ - アセチル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド二塩酸塩

実施例 1 の工程により、0 . 3 3 4 g の 9 - アミノ - 4 , 7 - ビス (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二硫酸塩、1 0 m l の D M P U、2 m l の
アセトニトリル、0 . 3 4 g の炭酸ナトリウムおよび 7 . 5 m l の 0 . 1 M 塩化 (S) -
(-) - N - (トリフルオロアセチル) プロリルを使用して、0 . 2 9 2 g の希望する化
合物を与えて、標記化合物を製造した。M S (F A B) : m / z 6 6 6 (M + H) 。

【 0 0 9 0 】

40

実施例 6

[4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 9 - [[(シクロプロピルメチル) アミ
ノ] - アセチル] アミノ] - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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二塩酸塩

0 . 2 0 g の実施例 2 からの生成物、0 . 5 0 g の (アミノメチル) シクロプロパンおよ
び 5 m l の D M P U の混合物をアルゴン下で室温において 1 時間撹拌した。過剰のアミン
を真空中で除去し、そして残渣を少量のメチルアルコールで希釈した。希釈した反応溶液
をジエチルエーテルおよび 5 m l の 2 - プロパノールの混合物に滴々添加した。ジエチル
エーテル中 1 M 塩酸を固体が生成するまで加えた。生じた固体を集めそして乾燥して、0

50

. 175 g の希望する生成物を与えた。

【0091】

MS (FAB) : m/z 584 (M+H)。

【0092】

上記の実施例6に詳細に記されている方法に実質的に従い、以下の実施例7-16に挙げられている本発明の化合物類を製造した。

【0093】

【表6】

実施例 番号	名 称	出発物質 実験の 生成物	反応物	Rx 時間	MS (FAB): m/z	
7	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-9-[[2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]アセチル]アミノ]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-ナフトセンカルボキサミド二塩酸塩	2また は1	2, 2 ジエト キシ-エチ ルアミン	3時間	646 (M+H)	10
8	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[2-(メトキシエチル)アミノ]アセチル]アミノ]-1, 11-ジオキソ-2-ナフトセンカルボキサミド二塩酸塩	2また は1	2-メトキ- シエチル アミン	2時間	588 (M+H)	20
9	4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[2-(2-プロペニルアミノ)アセチル]アミノ]-2-ナフトセンカルボキサミド二塩酸塩	2また は1	アリル アミン	2時間 (M+H)	570	30
10	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[3-(3-メトキシプロピル)アミノ]アセチル]アミノ]-1, 11-ジオキソ-2-ナフトセンカルボキサミド二塩酸塩	2また は1	3-メトキ シ-プロピ ルアミン	2時間	602 (M+H)	40

【0094】

【表7】

実施例 番号	名 称	出発物質 実験の 生成物	反応物	Rx 時間	MS (FAB): m/z
11	[7S-(7アルファ, 10aアルファ)]-N-[9-(アミノカルボニル)-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12-オクタヒドロ-1, 8, 10a, 11-テトラヒドロキシ-10, 11-ジオキソ-2-ナフタセニル]-4-チオモルホリンアセトアミド二塩酸塩	2	チオモル ホリン	3時間	616 (M+H)
12	[7S-(7アルファ, 10aアルファ)]-N-[9-(アミノカルボニル)-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12-オクタヒドロ-1, 8, 10a, 11-テトラヒドロキシ-10, 11-ジオキソ-2-ナフタセニル]-4-メチル-1-ピペリジンアセトアミド二塩酸塩	2	4-メチル ピペリジン	2時間	612 (M+H)
13	[7S-(7アルファ, 10aアルファ)]-N-[9-(アミノカルボニル)-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12-オクタヒドロ-1, 8, 10a, 11-テトラヒドロキシ-10, 11-ジオキソ-2-ナフタセニル]-4-メチル-1-ピペラジンアセトアミド二塩酸塩	2	4-メチル ピペラジン	0.75 時間	613 (M+H)
14	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[[[(ヘプチルアミノ)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二塩酸塩	2	N-ヘプチ ルアミン	2時間	628 (M+H)

10

20

30

【 0 0 9 5 】

【 表 8 】

40

実施例 番号	名 称	出発物質 実験の 生成物	反応物	Rx 時間	MS (FAB): m/z
15	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[(ウンデシルアミノ)アセチル]アミノ]-2-ナフトセンカルボキサミド]二塩酸塩	2	ウンデシル	3.5 時間	684 (M+H)
16	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[(2-ピリジニルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]-2-ナフトセンカルボキサミド]二塩酸塩	2	2-(アミノメチル)ピリジン	1.5 時間	621 (M+H)

10

20

【 0 0 9 6 】

実施例 1 7

[4 S - (4 ア ル フ ァ , 1 2 a ア ル フ ァ)] - 4 , 7 - ビ ス (ジ メ 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 - 9 - [[[(2 - ヒ ド ロ キ シ エ チ ル) ア ミ ノ] ア セ チ ル] ア ミ ノ] - 1 , 1 1 - ジ オ キ ソ - 2 - ナ フ タ セ ン カ ル ボ キ サ ミ ド - 二 塩 酸 塩

0 . 1 0 g の 実 施 例 7 A か ら の 生 成 物 の 2 m l の 1 , 3 - ジ メ チ ル - 2 - イ ミ ダ ゾ リ ジ ノ ン 中 溶 液 に 、 0 . 7 0 m l の 2 - ア ミ ノ - 1 - エ タ ノ ール を 加 え た 。 溶 液 を 室 温 に お い て 2 0 分 間 攪 拌 し 、 1 0 0 m l の ジ エ チ ル エ ー テ ル に 加 え 、 そ し て 生 じ た 沈 澱 を 集 め て 、 0 . 0 5 5 g の 希 望 す る 生 成 物 を 与 え た 。 M S (F A B) : m / z 5 7 4 (M + H) 。

30

【 0 0 9 7 】

上 記 の 実 施 例 1 7 に 詳 細 に 記 さ れ て い る 方 法 に 実 質 的 に 従 い 、 以 下 の 実 施 例 1 8 - 2 4 に 挙 げ ら れ て い る 本 発 明 の 化 合 物 類 を 製 造 し た 。

【 0 0 9 8 】

【 表 9 】

実施例 番号	名 称	出発物質 実験の 生成物		Rx 時間	MS
		反応物			(FAB): m/z
18	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[2-(ヒドロキシエチル)メチルアミノ]アセチル]アミノ]-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド	7A	4-メチル アミノ-1- ブタノール	0.5 時間	588 (M+H)
19	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[4-(ヒドロキシブチル)アミノ]アセチル]アミノ]-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド	7A	4-アミノ -1-ブタ ノール	0.5 時間	602 (M+H)
20	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]アセチル]-2-ナフタセンカルボキサミド	7A	2, 2, 2-ト リフルオ ロメチル アミン	2時間	612 (M+H)
21	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[[[(2-フルオロエチル)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	7A	2-フルオ ロエチル アミン	2時間	576 (M+H)

【 0 0 9 9 】

【 表 1 0 】

実施例 番号	名 称	出発物質 実験の 生成物	反応物	Rx 時間	MS (FAB): m/z
22	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]アセチル]アミノ]-2-ナフトセンカルボキサミド	7A	1-(2-アミノエチル)ピロリジン	2時間	627 (M+H)
23	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[メチル-2-プロピルアミノ]アセチル]アミノ]-1, 11-ジオキソ-2-ナフトセンカルボキサミド	7A	N-メチル プロバル ギルアミン	2時間	581 (M+H)
24	[4S-(4アルファ, 12aアルファ)]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-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-9-[[[1-ピペリジニルアミノ]アセチル]アミノ]-2-ナフトセンカルボキサミド	7A	-アミノ- ピペリジン	2時間	613 (M+H)

10

20

30

【 0 1 0 0 】

実施例 2 5

[4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(フェニルメトキシ) - アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - ナフトセンカルボキサミド

0 . 5 0 g の O - ベンジルヒドロキシルアミンおよび 2 . 5 m l の 1 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンに、 0 . 8 0 g の炭酸水素ナトリウムを加えた。混合物を室温において 2 0 時間攪拌し、濾過し、そして濾液を 0 . 1 0 g の 7 A からの生成物に加えた。反応溶液を室温において 2 時間攪拌し、そして次に 1 0 0 m l のジエチルエーテルに加えた。生じた沈澱を集めてそして乾燥して、 0 . 9 0 g の希望する生成物を与えた。MS (F A B) : m / z 6 3 6 (M + H) 。

40

【 0 1 0 1 】

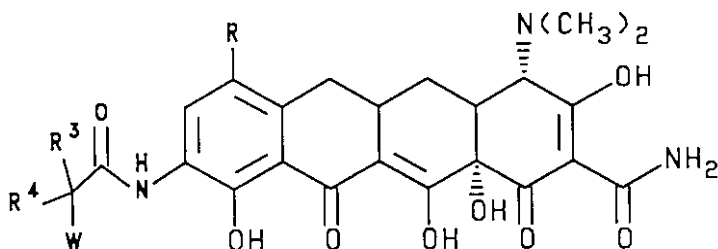
本発明の主なる特徴および態様は以下のとおりである。

【 0 1 0 2 】

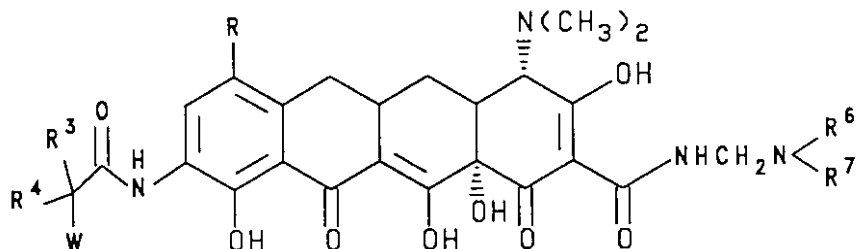
1 . 式 :

【 0 1 0 3 】

【 化 3 6 】



10



20

【 0 1 0 4 】

〔式中、

Rは臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、または $R = -NR^1R^2$ であり、

そして $R = -NR^1R^2$ であり且つ $R^1 =$ 水素である時には、

$R^2 =$ メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、

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 $R^1 =$ メチルまたはエチルである時には、

$R^2 =$ メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、

1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 =$ n - プロピルである時には、

$R^2 =$ n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピル

または 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 =$ 1 - メチルエチルである時には、

$R^2 =$ n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 =$ n - ブチルである時には、

$R^2 =$ n - ブチル、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 =$ 1 - メチルプロピルである時には、

$R^2 =$ 2 - メチルプロピルであり、

R^3 は水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選 40

択される直鎖状もしくは分枝鎖状の ($C_4 - C_8$) アルキル基；メルカプトメチル、 -

メルカプトエチル、 - メルカプト - 1 - メチル - エチルおよび - メルカプトプロピル

から選択される - メルカプト ($C_1 - C_4$) アルキル基；ヒドロキシメチル、 - ヒド

ロキシエチル、 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルおよび - ヒドロキシプロピルから選

択される - ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$) アルキル基；カルボキシ ($C_1 - C_8$) アル

キル基；フェニル、 - ナフチルおよび - ナフチルから選択される ($C_6 - C_{10}$) ア

リール基；置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール基（置換基はヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 - C_4$) アルコキシ、トリハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、

($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_3$) アルキルアミノおよびカルボキシ

50

プロピルから選択される ($C_7 - C_9$) - アラルキル基；置換された ($C_7 - C_9$) - アラルキル基〔置換基はハロ、($C_1 - C_4$) アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ置換された ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される〕から選択され、

R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素（すなわち W 置換基を有する炭素）の立体化学はラセミ体 (DL) または個々のエナンチオマー類 (L もしくは D) であることができ、

W はヒドロキシアルミノ；($C_7 - C_{12}$) 直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル でモノ置換されたアミノ基〔置換基はヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルから選択される〕並びに該分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；($C_1 - C_4$) 直鎖状もしくは分枝鎖状のフルオロアルキルアミノ基〔置換基はトリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3, 3, 2, 2 - ペンタフルオロプロピル、2, 2 - ジフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチルおよび 3, 3 - ジフルオロブチルから選択される〕；($C_3 - C_8$) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基〔置換基はシクロプロピル、トランス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シス - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクト - 2 - イルから選択される〕並びに該 ($C_3 - C_8$) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；〔($C_4 - C_{10}$) シクロアルキル〕アルキルでモノ置換されたアミノ基〔置換基は (シクロプロピル) メチル、(シクロプロピル) エチル、(シクロブチル) メチル、(トランス - 2 - メチルシクロプロピル) メチル、および (シス - 2 - メチル - シクロブチル) メチルから選択される〕；($C_3 - C_{10}$) アルケニルおよびアルキニルでモノ置換されたアミノ基〔置換基はアリル、3 - ブテニル、2 - ブテニル (シスもしくはトランス)、2 - ペンテニル、プロピニル、4 - オクテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、2 - シクロペンテニルおよび 2 - シクロヘキセニルから選択される〕；($C_6 - C_{10}$) アリールでモノ置換されたアミノ基〔置換基はフェニルおよびナフチルから選択される〕；($C_7 - C_{10}$) アラルキルアミノ基〔置換基はベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、2 - (ナフチル) メチル、1 - (ナフチル) メチルおよびフェニルプロピルから選択される〕；置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールでモノ置換されたアミノ基〔置換基は ($C_1 - C_5$) アシル、($C_1 - C_5$) アシルアミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、モノもしくはジ置換された ($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_4$) アルキルスルホニル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロおよびトリハロ ($C_1 - C_3$) アルキルから選択される〕；直鎖状もしくは分枝鎖状の対称的なジ置換された ($C_6 - C_{14}$) アルキルアミノ基〔置換基はジブチル、ジイソブチル、ジ - s - ブチル、ジペンチル、ジイソペンチル、ジ - s - ペンチル、ジヘキシル、ジイソヘキシルおよびジ - s - ヘキシルから選択される〕；対称的にジ置換された ($C_6 - C_{14}$) シクロアルキルアミノ基〔置換基はジシクロプロピル、ジシクロブチル、ジシクロペンチル、ジ (ジシクロプロピル) メチル、ジシクロヘキシルおよびジシクロヘプチルから選択される〕；直鎖状もしくは分枝鎖状の非対称的なジ置換された ($C_3 - C_{14}$) アルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は 14 以下である〕；非対称的なジ置換された ($C_4 - C_{14}$) シクロアルキルアミノ基〔ここで置換基中の合計炭素数は 14 以下である〕；4 - メチルピペリジン、4 - ヒドロキシピペリジン、4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン、4 - (アミノメチル) ピペリジン、シス - 3, 4 - ジメチルピロリジニル、トランス - 3, 4 - ジメチルピロリジニル、2 - アザビスクロ〔2. 1. 1〕 - ヘキシ - 2 - イル、5 - アザビスクロ〔2. 1. 1〕 - ヘキシ - 5 - イル、2 - アザビスクロ〔2. 2. 1〕 - ヘプト -

10

20

30

40

50

2 - イル、7 - アザビシクロ〔2.2.1〕-ヘプト-7-イル、2 - アザビシクロ〔2.2.2〕-オクト-2-イルから選択される ($C_2 - C_8$) アザシクロアルキルおよび置換された ($C_2 - C_8$) アザシクロアルキル基、並びに該 ($C_2 - C_8$) アザシクロアルキルおよび置換された ($C_2 - C_8$) アザシクロアルキル基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；2 - ($C_1 - C_3$) アルキルモルホリニル、3 - ($C_1 - C_3$) アルキルイソキサゾリジニル、テトラヒドロオキサジニルおよび3, 4 - ジヒドロオキサジニルから選択される置換された1 - アザオキサシクロアルキル；ピペラジニル、2 - ($C_1 - C_3$) アルキル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_3$) アルキルピペラジニル、2, 4 - ジメチル - ピペラジニル、4 - ($C_1 - C_4$) アルコキシピペラジニル、4 - ($C_6 - C_{10}$) アリールオキシピペラジニル、4 - ヒドロキシピペラジニル、2, 5 - ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル、2, 5 - ジアザ-5-メチルビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル、2, 3 - ジアザ-3-メチルビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル、2, 5 - ジアザ-5, 7 - ジメチルビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イルから選択される〔1, n〕-ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1, n〕-ジアザシクロアルキル基並びに該〔1, n〕-ジアザシクロアルキルおよび置換された〔1, n〕-ジアザシクロアルキル基のジアステレオマー類またはエナンチオマー類；チオモルホリニル、2 - ($C_1 - C_3$) - アルキルチオモルホリニルおよび3 - ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオモルホリニルから選択される1 - アザチアシクロアルキルおよび置換された1 - アザチアシクロアルキル基；1 - イミダゾリル、2 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - イミダゾリル、3 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - イミダゾリル、1 - ピロリル、2 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - ピロリル、3 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - ピロリル、1 - ピラゾリル、3 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - ピラゾリル、インドリル、1 - (1, 2, 3 - トリアゾリル)、4 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - (1, 2, 3 - トリアゾリル)、5 - ($C_1 - C_3$) アルキル - 1 - (1, 2, 3 - トリアゾリル)、4 - (1, 2, 4 - トリアゾリル)、1 - テトラゾリル、2 - テトラゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択されるN - アゾリルおよび置換されたN - アゾリル基；(複素環式)アミノ基〔複素環は2 - もしくは3 - フラニル、2 - もしくは3 - チエニル、2 - 、3 - もしくは4 - ピリジル、2 - もしくは5 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、2 - (イミダゾリル)、(ベンズイミダゾリル)、および(ベンゾチアゾリル)から選択される〕並びに置換された(複素環式)アミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_6$)アルキルから選択される〕；2 - もしくは3 - フリールメチルアミノ、2 - もしくは3 - チエニルメチルアミノ、2 - 、3 - もしくは4 - ピリジルメチルアミノ、2 - もしくは5 - ピリダジニルメチルアミノ、2 - ピラジニルメチルアミノ、2 - (イミダゾリル)メチルアミノ、(ベンズイミダゾリル)メチルアミノ、および(ベンゾチアゾリル)メチルアミノから選択される(複素環式)メチルアミノ基、並びに置換された(複素環式)メチルアミノ基〔置換基は直鎖状もしくは分枝鎖状の($C_1 - C_6$)アルキルから選択される〕；アミノ酢酸、-アミノプロピオン酸、-アミノプロピオン酸、-酪酸、および-アミノ酪酸から選択されるカルボキシ($C_2 - C_4$)アルキルアミノ基並びに該カルボキシ($C_2 - C_4$)アルキルアミノ基のエナンチオマー類；1, 1 - ジメチルヒドラジノ、N - アミノピペリジニル、1, 1 - ジエチルヒドラジノ、およびN - アミノピロリジニルから選択される1, 1 - ジ置換されたヒドラジノ基；($C_1 - C_4$)アルコキシアミノ基〔置換基はメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ、n - ブトキシ、2 - メチルプロポキシおよび1, 1 - ジメチルエトキシから選択される〕；($C_3 - C_8$)シクロアルコキシアミノ基〔置換基はシクロプロポキシ、トランス-1, 2 - ジメチルシクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロオクトキシ、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イルオキシ、ビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イルオキシから選択される〕並びに該($C_3 - C_8$)シクロアルコキシアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類；フェノキシアミノ、1 - ナフチルオキシアミノおよび2 - ナフチルオキシアミノから選択される($C_6 - C_{10}$)アリールオキシアミノ基；($C_7 - C_{11}$)

アリールアルコシアミノ基〔置換基はベンジルオキシ、2 - フェニルエトキシ、1 - フェニルエトキシ、2 - (ナフチル)メトキシ、1 - (ナフチル)メトキシおよびフェニルプロポキシから選択される〕；〔もしくは - (C₁ - C₃)アシルアミド〕アルキルアミノ基〔置換基は2 - (ホルムアミド)エチル、2 - (アセトアミド)エチル、2 - (プロピオニルアミド)エチル、2 - (アセトアミド)プロピル、2 - (ホルムアミド)プロピルから選択される〕並びに該〔もしくは - (C₁ - C₃)アシルアミド〕アルキルアミノ基のエナンチオマー類；もしくは - (C₁ - C₃)アルコシアルキルアミノ基〔置換基は2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、2, 2 - ジエトキシエチル、2 - メトキシプロピル、3 - メトキシプロピル、3 - エトキシプロピル、3, 3 - ジエトキシプロピルから選択される〕並びに該もしくは - (C₁ - C₃)アルコシアルキルアミノ基のエナンチオマー類；, , もしくは - (C₂ - C₄)ヒドロキシャルキルアミノ基〔置換基は2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピルおよび4 - ヒドロキシブチルから選択される〕から選択されるか、或いは R³ およびWは一緒になって、- (CH₂)_n (R⁵) N - (n = 3 ~ 4)、および - CH₂CH(OH)CH₂(R⁵)N - から選択され、ここでR⁵ は水素および(C₁ - C₃)アシルから選択され、アシルはホルミル、アセチル、プロピオニル並びにクロロアセチル、プロモアセチル、トリフルオロアセチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルおよび2, 3, 3 - トリフルオロプロピオニルから選択される(C₂ - C₃)ハロアシルから選択され、

10

R⁶ は水素；メチル、エチル、n - プロピルまたは1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₃)アルキル基；フェニル、- ナフチルまたは- ナフチルから選択される(C₆ - C₁₀)アリール基；例えばベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルまたはフェニルプロピルの如き(C₇ - C₉)アラールキル；1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環：

20

【0105】

【化37】



30

Z = N、O、SもしくはSeである

【0106】

例えばピロリル、N - メチルインドリル、インドリル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、2 - ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセレナゾリル、または2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

40

【0107】

【化38】



ZもしくはZ'=N、O、SもしくはSeである

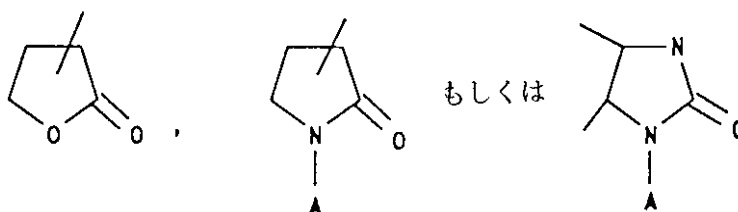
10

【0108】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3-アルキル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、または1もしくは2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子および隣接付随しているOヘテロ原子を有する5員の飽和環：

【0109】

【化39】



20

【0110】

(Aは水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁-C₄)アルキル；C₆-アリール；置換されたC₆-アリール(置換基はハロ、(C₁-C₄)アルコキシ、トリハロ(C₁-C₃)-アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、(C₁-C₄)アルコキシカルボニル、(C₁-C₃)アルキルアミノもしくはカルボキシから選択される)；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される(C₇-C₉)アラルキル基から選択される)、例えば -ブチロラクタム、 -ブチロラクトン、イミダゾリジノンもしくはN-アミノイミダゾリジノン、または1~3個のNヘテロ原子を有する6員の芳香族環、例えばピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、対称性-トリアジニル、非対称性-トリアジニル、ピリミジニルもしくは(C₁-C₃)アルキルチオピリダジニル、または1もしくは2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子および隣接付随しているOヘテロ原子を有する6員の飽和環、例えば2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル、4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル、4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル、4-シクロプロピル-2-ジオキソ-1-ピペラジニル、2-ジオキソモルホリニル、2-ジオキソチオモルホリニル、から選択される複素環式基；或いは - (CH₂)_nCOOR⁸〔ここでn=0~4でありそしてR⁸は水素；メチル、エチル、n-プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁-C₃)アルキル基；またはフェニル、 -ナフチル、もしくは -ナフチルから選択される(C₆-C₁₀)アリール基から選択される〕から選択され、R⁷は水素；メチル、エチル、n-プロピルもしくは1-メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁-C₃)アルキル基；フェニル、 -ナフチルもしくは -ナフチルから選択される(C₆-C₁₀)アリール基；例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルもしくはフェニルプロピルの如き(C₇-C₉)アラルキル；1個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族もしくは飽和環：

30

40

50

【 0 1 1 1 】

【 化 4 0 】



Z = N、O、SもしくはSeである

10

【 0 1 1 2 】

例えばピロリル、N - メチルインドリル、インドリル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、2 - ピロリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、ベンゾチエニルもしくはセレナゾリル、または2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子を有しており場合によりそれと縮合されているベンゾもしくはピリド環を有していてもよい5員の芳香族環：

【 0 1 1 3 】

【 化 4 1 】

ZもしくはZ¹ = N、O、SもしくはSeである

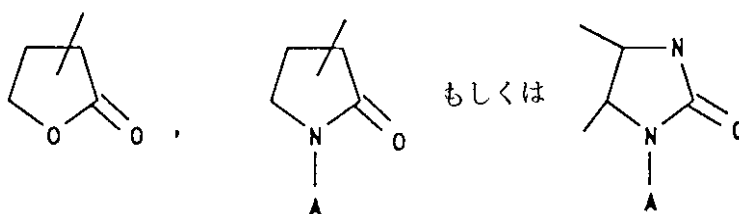
20

【 0 1 1 4 】

例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、3 - アルキル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジルもしくはピリジリイミダゾリル、または1もしくは2個のN、O、SもしくはSeヘテロ原子および隣接付随しているOヘテロ原子を有する5員の飽和環：

【 0 1 1 5 】

【 化 4 2 】



40

【 0 1 1 6 】

(Aは水素；直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₄)アルキル；C₆ - アリール；置換されたC₆ - アリール(置換基はハロ、(C₁ - C₄)アルコキシ、トリハロ(C₁ - C₃) - アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₄)アルコキシカルボニル、(C₁ - C₃)アルキルアミノもしくはカルボキシから選択される)；ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチルもしくはフェニルプロピルから選択される(C₇ - C₉)

50

アルキル基から選択される)、例えば - ブチロラクタム、 - ブチロラクトン、イミダゾリジノンもしくは N - アミノイミダゾリジノン、または 1 ~ 3 個の N ヘテロ原子を有する 6 員の芳香族環、例えばピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、対称性 - トリアジニル、非対称性 - トリアジニル、ピリミジニルもしくは (C₁ - C₃) アルキルチオピリダジニル、または 1 もしくは 2 個の N、O、S もしくは S e ヘテロ原子および隣接付随している O ヘテロ原子を有する 6 員の飽和環、例えば 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、4 - メチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、4 - シクロプロピル - 2 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル、2 - ジオキソモルホリニル、2 - ジオキソチオモルホリニル、から選択される複素環式基; 或いは - (CH₂)_nCOOR⁸ [ここで n = 0 ~ 4 でありそして R⁸ は水素; メチル、エチル、n - プロピルもしくは 1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ - C₃) アルキル基; またはフェニル、 - ナフチルもしくは - ナフチルから選択される (C₆ - C₁₀) アリール基から選択される] から選択され、但し R⁶ および R⁷ が両者とも水素であることはできず、或いは

R⁶ および R⁷ が一緒になって - (CH₂)₂B(CH₂)₂ - を形成し、ここで B は (CH₂)_n [n = 0 ~ 1 である]、- NH、- N(C₁ - C₃) アルキル [直鎖状もしくは分枝鎖状]、- N(C₁ - C₄) アルコキシ、酸素、硫黄、または (L もしくは D) プロリン、(L もしくは D) プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンから選択される置換されたゴンジナー類から選択される]

の化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類。

【0117】

2. R が臭素、塩素およびヨウ素から選択されるハロゲンから選択されるか、または R = - NR¹R² であり、

そして R = - NR¹R² であり且つ R¹ = メチルまたはエチルである時には、

R² = メチルおよびエチルであり、

R³ が水素から選択され、

R⁴ が水素並びにメチルおよびエチルから選択される (C₁ - C₂) アルキルから選択され、

R³ が R⁴ と等しくない時には、不整炭素 (すなわち W 置換基を有する炭素) の立体化学はラセミ体 (DL) または個々のエナンチオマー類 (L もしくは D) であることができ、W が (C₇ - C₁₂) 直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルでモノ置換されたアミノ基 [置換基はヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルから選択される] 並びに該分枝鎖状アルキルでモノ置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類; (C₂) フルオロアルキルアミノ基 [置換基は 2, 2, 2 - トリフルオロエチルおよび 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルから選択される]; (C₃ - C₈) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基 [置換基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルから選択される] 並びに該 (C₃ - C₈) シクロアルキルでモノ - 置換されたアミノ基のジアステレオマー類およびエナンチオマー類; [(C₄ - C₅) シクロアルキル] アルキルでモノ置換されたアミノ基 [置換基は (シクロプロピル) メチルおよび (シクロプロピル) エチルから選択される]; (C₃ - C₄) アルケニルおよびアルキニルでモノ置換されたアミノ基 [置換基はアリルおよびプロピニルから選択される]; 4 - メチルピペリジン、4 - ヒドロキシピペリジンおよび 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジンから選択される (C₂ - C₇) アザシクロアルキルおよび置換された (C₂ - C₇) アザシクロアルキル基; 2 - (C₁ - C₃) アルキルモルホリニルから選択される置換された 1 - アザオキサシクロアルキル基; ピペラジニルおよび 4 - (C₁ - C₃) アルキルピペラジニルから選択される [1, n] - ジアザシクロアルキルおよび置換された [1, n] - ジアザシクロアルキル基; チオモルホリニルおよび 2 - (C₁ - C₃) アルキルチオモルホリニルから選択される 1 - アザチアシクロアルキルおよび置換された 1 - アザチアシクロアルキル; 2 - もしくは 3 - チエニルメチルアミノおよび 2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジルメチルアミノから選択される (複素環式) メチルアミノ基; 1, 1 - ジメ

10

20

30

40

50

チルヒドラジノおよびN - アミノピペリジニルから選択される1, 1 - ジ置換されたヒドラジノ基；〔もしくは - (C₁ - C₃) アシルアミド〕アルキルアミノ基〔置換基は2 - (アセトアミド) エチルから選択される〕；もしくは - (C₁ - C₃) アルコキシアルキルアミノ基〔置換基は2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、2, 2 - ジエトキシエチル、2 - メトキシプロピルおよび3 - メトキシプロピルから選択される〕；、もしくは - (C₂ - C₄) ヒドロキシアルキルアミノ基〔置換基は4 - ヒドロキシブチルおよび3 - ヒドロキシプロピルから選択される〕から選択されるか、或いはR³ およびWが一緒になって - (CH₂)_n (R⁵) N - (n = 3である) から選択され、ここで

R⁵ が水素およびトリフルオロアセチルから選択され、

10

R⁶ が水素；メチル、エチル、n - プロピルまたは1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₃) アルキル基から選択され、

R⁷ が水素；メチル、エチル、n - プロピルもしくは1 - メチルエチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ - C₃) アルキル基から選択され、但しR⁶ およびR⁷ が両者とも水素であることはできず、或いは

R⁶ およびR⁷ が一緒になって - (CH₂)₂ B (CH₂)₂ - を形成し、ここでBは(CH₂)_n [n = 0 ~ 1である]、- NH、- N (C₁ - C₃) アルキル〔直鎖もしくは分枝鎖状〕、- N (C₁ - C₄) アルコキシ、酸素、硫黄、または(LもしくはD) プロリン、(LもしくはD) プロリン酸エチル、モルホリン、ピロリジンもしくはピペリジンから選択される置換されたゴンジナー類から選択される、上記1の化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類。

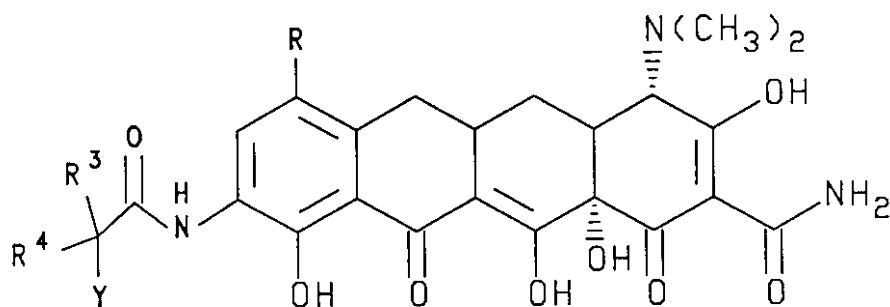
20

【0118】

3. 式：

【0119】

【化43】



30

【0120】

〔式中、

Yは(CH₂)_n Xから選択され、n = 0 ~ 5であり、Xは臭素、塩素、弗素またはヨウ素から選択されるハロゲンであり、

40

Rは臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンであるか、またはR = - NR¹ R²であり、

そしてR = - NR¹ R²であり且つR¹ = 水素である時には、

R² = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、

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R¹ = メチルまたはエチルである時には、

R² = メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、

1 - メチルプロピルまたは2 - メチルプロピルであり、

そしてR¹ = n - プロピルである時には、

R² = n - プロピル、1 - メチルエチル、n - ブチル、1 - メチルプロピル

50

または 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 = 1 - \text{メチルエチル}$ である時には、

$R^2 = n - \text{ブチル}$ 、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、

そして $R^1 = n - \text{ブチル}$ である時には、

$R^2 = n - \text{ブチル}$ 、1 - メチルプロピルまたは 2 - メチルプロピルであり、そして $R^1 = 1 - \text{メチルプロピル}$ である時には、

$R^2 = 2 - \text{メチルプロピル}$ であり、

R^3 は水素；ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルから選択される直鎖状もしくは分枝鎖状の ($C_4 - C_8$) アルキル基；メルカプトメチル、

-メルカプトエチル、-メルカプト-1-メチル-エチルおよび-メルカプトプロピル 10

から選択される-メルカプト($C_1 - C_4$) アルキル基；ヒドロキシメチル、-ヒドロキシエチル、

-ヒドロキシ-1-メチルエチルおよび-ヒドロキシプロピルから選択される-ヒドロキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル基；カルボキシル($C_1 - C_8$) アル

キル基；フェニル、-ナフチルおよび-ナフチルから選択される($C_6 - C_{10}$) ア

リール基；置換された($C_6 - C_{10}$) アリール基(置換基はヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 - C_4$) アルコキシ、トリハロ($C_1 - C_3$) アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、

($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_3$) アルキルアミノおよびカルボキシ 20

から選択される)；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルおよびフェニル

プロピルから選択される($C_7 - C_9$) -アラルキル基；置換された($C_7 - C_9$) -ア

ラルキル基(置換基はハロ、($C_1 - C_4$) アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、モ

ノ-もしくはジ置換された($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、 30

($C_1 - C_4$) アルキルスルホニル、シアノおよびカルボキシから選択される)から選択

され、
 R^4 は水素並びにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペン

チルおよびヘキシルから選択される($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、
 R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素(すなわち W 置換基を有する炭素)の立体化学

はラセミ体(DL)または個々のエナンチオマー類(LもしくはD)であることができる

の化合物、並びに薬学的に許容可能な有機および無機塩類または金属錯体類。
【0121】

4. Y が (CH_2) n X から選択され、 $n = 0 \sim 5$ であり、X が臭素、塩素、弗素または

ヨウ素から選択されるハロゲンであり、
R が臭素、塩素、弗素およびヨウ素から選択されるハロゲンから選択されるか、または

$R = -NR^1R^2$ であり、
そして $R = -NR^1R^2$ であり且つ $R^1 = \text{水素}$ である時には、

$R^2 = \text{メチル}$ 、エチル、 $n - \text{プロピル}$ 、1 - メチルエチル、 $n - \text{ブチル}$ 、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 $R^1 = \text{メチル}$ またはエチルである時には、

$R^2 = \text{メチル}$ 、エチル、 $n - \text{プロピル}$ 、1 - メチルエチル、 $n - \text{ブチル}$ 、1 - メチルプロ

ピルまたは 2 - メチルプロピルであり、
 R^3 が水素；ブチル、イソブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される直鎖状もしくは

分枝鎖状の ($C_4 - C_6$) アルキル基；フェニル、-ナフチルおよび-ナフチルから

選択される ($C_6 - C_{10}$) アリール基；ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニル

エチルおよびフェニルプロピルから選択される ($C_7 - C_9$) -アラルキル基から選択

され、
 R^4 が水素並びにメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される ($C_1 -$

C_3) アルキルから選択され、
 R^3 が R^4 と等しくない時には、不整炭素(すなわち W 置換基を有する炭素)の立体化学

はラセミ体(DL)または個々のエナンチオマー類(LもしくはD)であることができる

、

10

20

30

40

50

【 0 1 2 2 】

【 0 1 2 3 】

10

20

20

20

20

30

30

40

40

40

50

ヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 9 - [[(2 - ピリジニルメチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - ナフトセンカルボキサミド二塩酸塩、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド一塩酸塩、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(4 - (ヒドロキシブチル) アミノ) アセチル] アミノ] - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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, 11 - ジオキソ - 9 - [[(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] - 2 - ナフトセンカルボキサミド、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 9 - [[(2 - フルオロエチル) 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, 11 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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, 11 - ジオキソ - 9 - [[(2 - (1 - ピペリジニル) エチル) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - ナフトセンカルボキサミド、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - 9 - [[(メチル - 2 - プロピニルアミノ) アセチル] アミノ] - 1, 11 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミド、
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - ヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 9 - [[(1 - ピペリジニルアミノ) アセチル] アミノ] - 2 - ナフトセンカルボキサミド、または
 [4 S - (4 アルファ, 1 2 a アルファ)] - 4, 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 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 - ヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 9 - [[(フェニルメトキシ) アミノ] アセチル] アミノ] - 2 - ナフトセンカルボキサミド

である、上記 1 の化合物。

【 0 1 2 4 】

7. 上記 1 の式：

【 0 1 2 5 】

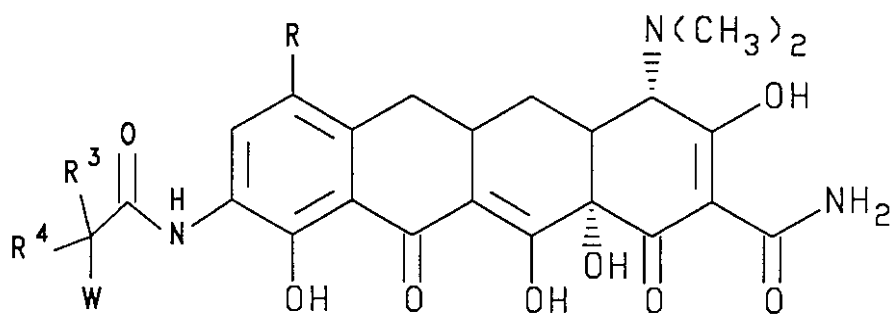
【 化 4 4 】

10

20

30

40



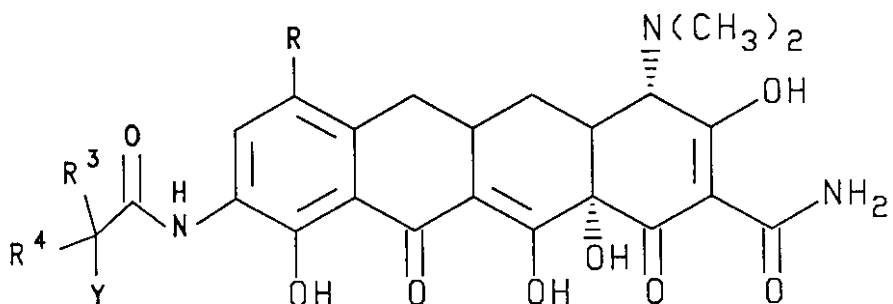
10

【 0 1 2 6 】

の化合物、またはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類を製造するにあたり、上記 3 の式：

【 0 1 2 7 】

【 化 4 5 】



20

【 0 1 2 8 】

の 9 - [(ハロアシル) アミド] - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類を、極性 - プロトン性溶媒中且つ不活性雰囲気中で、式 WH (式中、で W は上記 1 で定義したとおりである) の求核物質と反応させることを特徴とする方法。

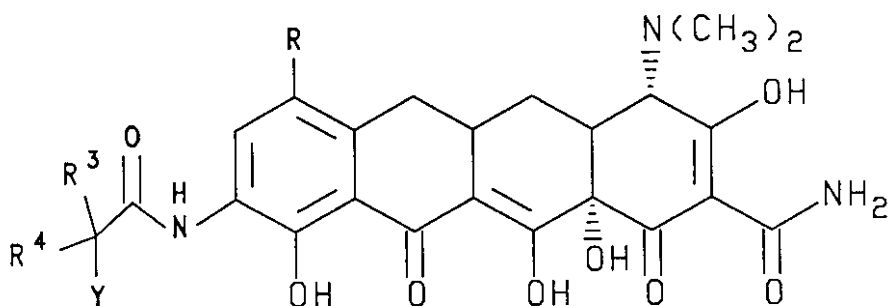
30

【 0 1 2 9 】

8 . 上記 3 の式：

【 0 1 3 0 】

【 化 4 6 】



40

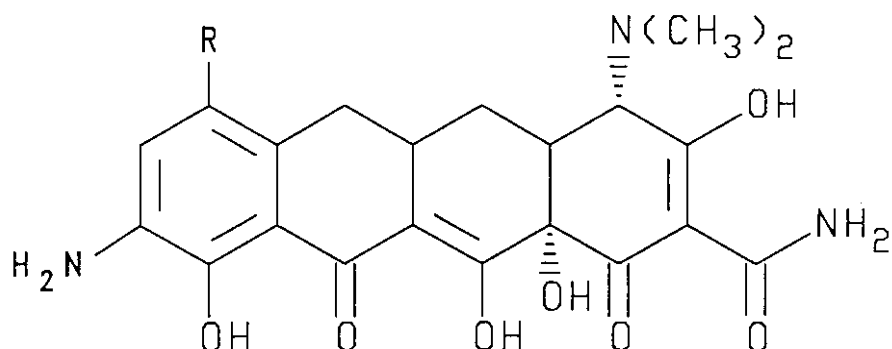
【 0 1 3 1 】

の化合物、またはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類を製造するにあたり、式：

50

【 0 1 3 2 】

【 化 4 7 】



10

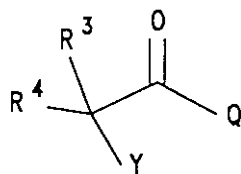
【 0 1 3 3 】

の 9 - アミノ - 7 - (置換された) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン、またはその有機および無機塩類もしくは金属錯体類を、不活性溶媒中、極性 - 非プロトン性溶媒中でそして塩基の存在下で、式：

【 0 1 3 4 】

【 化 4 8 】

20



【 0 1 3 5 】

〔 式中、

Y、R³ および R⁴ は上記 1 で定義したとおりであり、そして

Q は臭素、塩素、ヨウ素および弗素から選択されるハロゲンである〕

の直鎖状もしくは分枝鎖状のハロアシルハライドと反応させることを特徴とする方法。

【 0 1 3 6 】

9 . 温血動物に薬学的有効量の上記 1 の化合物を投与することを特徴とする、温血動物におけるバクテリア性感染症の予防、処置または抑制方法。

【 0 1 3 7 】

10 . 薬学的有効量の上記 1 の化合物を薬学的に許容可能な担体と共に含有することを特徴としり薬学的組成物。

【 0 1 3 8 】

11 . 薬学的有効量の上記 1 の化合物および薬学的に許容可能な担体を含有することを特徴とする動物用組成物。

【 0 1 3 9 】

12 . 温血動物に薬学的有効量の上記 1 の化合物を投与することを特徴とする、TetM および TetK 抵抗性決定子を有するバクテリアにより引き起こされる温血動物におけるバクテリア性感染症の予防、処置または抑制方法。

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I
C 0 7 D 213/36	C 0 7 D 213/36
C 0 7 D 295/12	C 0 7 D 295/12
C 0 7 D 295/14	C 0 7 D 295/14
C 0 7 D 295/22	C 0 7 D 295/22

(72)発明者 ビング・ジェイ・リー
アメリカ合衆国ニューヨーク州1 0 9 5 2 モンシー・シユアートロード1 9

(72)発明者 レイモンド・テイ・テスト
アメリカ合衆国ニュージャージー州0 7 0 0 9 セダーグローブ・ロックレッツジブレイス5 5

審査官 吉住 和之

(56)参考文献 特許第3 1 8 6 8 6 3 (J P , B 2)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷ , D B 名)
CA(STN)
REGISTRY(STN)