

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-530106

(P2008-530106A)

(43) 公表日 平成20年8月7日(2008.8.7)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 237/26 (2006.01)	C07C 237/26	C S P	4 C 056
C07D 265/02 (2006.01)	C07D 265/02		4 C 063
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12		4 C 086
A61K 31/65 (2006.01)	A61K 31/65		4 H 006
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/04		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁)

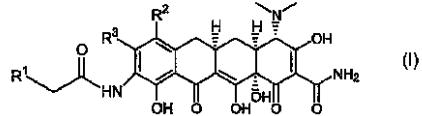
(21) 出願番号	特願2007-555215 (P2007-555215)	(71) 出願人	502161704 ワイス アメリカ合衆国 ニュージャージー O 7 9 4 O, マディソン, ファイブ ジラ ルダ フームズ
(86) (22) 出願日	平成18年2月9日 (2006.2.9)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月31日 (2007.8.31)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/004562	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02006/088720	(72) 発明者	サム, ファイクーエング アメリカ合衆国 ニューヨーク 1097 O, ポモーナ, チェンバレン コート 16
(87) 国際公開日	平成18年8月24日 (2006.8.24)		
(31) 優先権主張番号	60/653, 269		
(32) 優先日	平成17年2月15日 (2005.2.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 9-置換テトラサイクリン

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物、あるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで、R¹は、以下の(I I)および(I I I)から選択される部分であり；nは、1～2の整数であり；R²は、水素、アミノ、-N R⁶ R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択され；R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷、R⁸は、本明細書で定義されるとおりである。

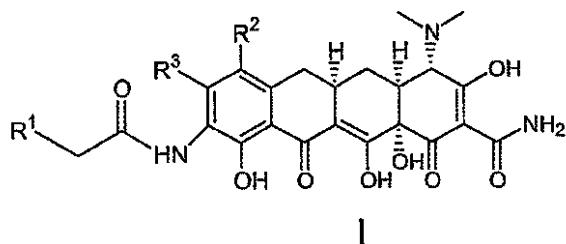


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、あるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩；

【化1】



10

ここで：

R¹は、以下

【化2】



20

から選択される部分である；

nは、1または2の整数である；

R²は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択される；

R⁴は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R⁵は、OHまたは-OR⁸である；

R⁶およびR⁷は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

R⁸は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである、

化合物。

40

【請求項 2】

R¹が、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁴が、アルキルであり、そしてR⁵が、OHである、請求項1に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

R¹が、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁴が、シクロアルキルであり、そしてR⁵が、OHである、請求項1に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

R¹が、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁵が、アルコキシであり、そしてR⁴が、アルキルである、請求項1に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

50

【請求項 5】

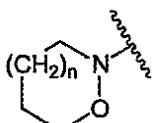
R^1 が、 $R^4 R^5 N$ - 部分であり、ここで、 R^5 が、アルコキシであり、そして R^4 が、H である、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

R^1 が、 $R^4 R^5 N$ - 部分であり、ここで、 R^4 が、アラルキルであり、そして R^5 が、OH である、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

R^1 が、次式：

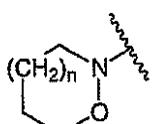
【化 3】

10

の部分である、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

n が、1 であり、そして式 (I) の R^1 が、以下：

【化 4】

20

の部分である、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

R^2 が、5 個または 6 個の環原子のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が、フラニルである、請求項 9 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 11】

R^2 が、チエニルである、請求項 9 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

R^2 が、ビリジニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

R^6 および R^7 が、両方共に、メチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 14】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

30

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 9 - { [N - (第三級ブチル) - N - ヒドロキシグリシリル] アミノ } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4a , 5 , 5a , 6 , 11 , 12a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 9 - [(N - シクロヘキシリル - N - ヒドロキシグリシリル) アミノ] - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4a , 5 , 5a , 6 , 11 , 12a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12a - テトラヒドロキシ - 9 - [(N - ヒドロキシ - N - イソプロピルグリシリル

40

50

) アミノ] - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

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

(4 S , 4 a S , 5 a R , 12 a S) - 9 - [(N - ベンジル - N - ヒドロキシグリシル) アミノ] - 4 , 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4 S , 4 a S , 5 a R , 12 a S) - 4 , 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(N - メトキシ - N - メチルグリシル) アミノ] - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4 S , 4 a S , 5 a R , 12 a S) - 9 - { [N - (第三級ブトキシ) グリシル] アミノ } - 4 , 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4 S , 4 a S , 5 a R , 12 a S) - 4 , 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(N - メトキシグリシル) アミノ] - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4 S , 4 a S , 5 a R , 12 a S) - 4 - (デメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 7 - ヨード - 9 - [(1 , 2 - オキサジナン - 2 - イルアセチル) アミノ] - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

(4 S , 4 a S , 5 a R , 12 a S) - 4 - (デメチルアミノ) - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(1 , 2 - オキサジナン - 2 - イルアセチル) アミノ] - 1 , 11 - ジオキソ - 7 - チエン - 2 - イル - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド、

およびこれらのいずれかの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

薬学的に受容可能なキャリアと共に、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬理学的有効量を含有する、医薬組成物。

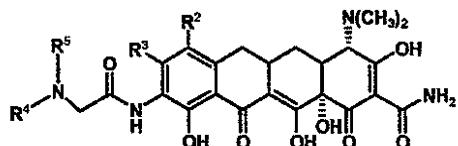
【請求項 16】

温血動物における細菌感染を治療または抑制する方法であって、該動物に、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩の薬理学的有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 17】

式 5 の 9 - (N - 置換 - N - 置換 - グリシル) テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を調製する方法：

【化 5】



R² は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³ は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択される；

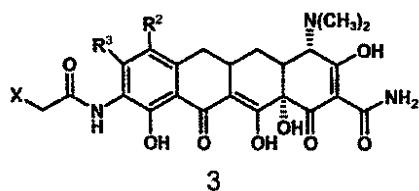
R⁴ は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R⁵ は、OHまたは-OR⁸である；

R⁶ およびR⁷ は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

R⁸ は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである；

該方法は、1，3-ジメチル-3，4，5，6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの存在下にて、適切な溶媒中で、ハロアセチルテトラサイクリン 3
【化6】



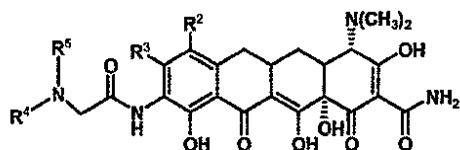
と、アミンNHR⁴R⁵とを反応させて、9-(N-置換-N-置換-グリシル)テトラサイクリン 5を得る工程

を包含する、方法。

【請求項18】

式5の9-(N-置換-N-置換-グリシル)テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を調製する方法：

【化7】



ここで：

R² は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³ は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択される；

10

20

30

40

50

子のアルキニル、およびハロゲンから選択される；

R^4 は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R^5 は、 $O H$ または $-O R^8$ である；

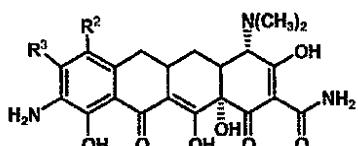
R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒になるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

R^8 は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである；

該方法は、以下の工程：

a. 次式の9-アミノ-7-置換-8-置換-6-ジメチル-6-デオキシテトラサイクリン 1

【化8】



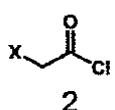
1

10

20

と、次式の臭化または塩化ハロアセチル 2

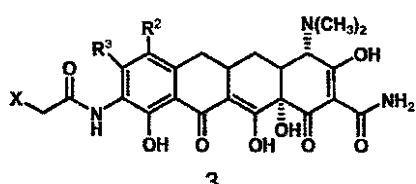
【化9】



とを反応させて、ハロアセチルテトラサイクリン 3

【化10】

30



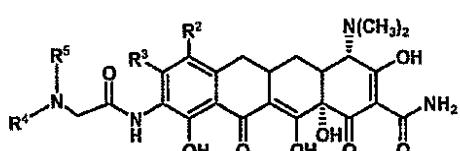
3

を得る工程であって、ここで、Xは、プロモまたはクロロである、工程

b. 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの存在下にて、適切な溶媒中で、ハロアセチルテトラサイクリン 3とアミン $N H R^4 R^5$ とを反応させて、9-(N-置換-N-置換グリシル)テトラサイクリン 5

【化11】

40



5

を得る工程

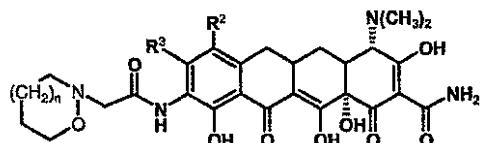
を包含する、方法。

【請求項19】

50

式7の9-置換-テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を調製する方法：

【化12】



7

10

ここで：

nは、1または2の整数である；

R²は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、およびハロゲンから選択される；

R⁴は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R⁵は、OHまたは-OR⁸である；

R⁶およびR⁷は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

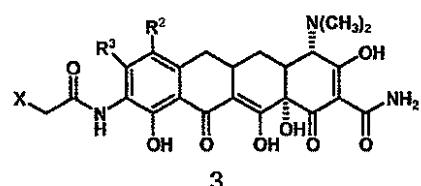
R⁸は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである；

該方法は、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの存在下にて、適切な溶媒中で、ハロアセチルテトラサイクリン 3

20

30

【化13】

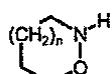


3

40

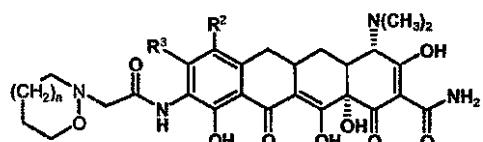
と、環状アミン

【化14】



とを反応させて、9-置換-テトラサイクリン 7

【化15】



7

10

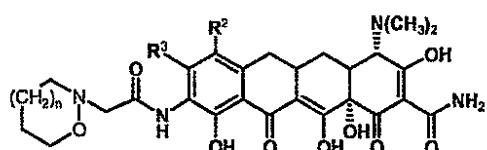
を得る工程

を包含する、方法。

【請求項20】

式7の9 - 置換 - テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を調製する方法：

【化16】



7

20

ここで：

 n は、1または2の整数である；

R^2 は、水素、アミノ、 $-NR^6R^7$ 、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R^3 は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、およびハロゲンから選択される；

R^4 は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

 R^5 は、OHまたは $-OR^8$ である；

R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒になるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

 R^8 は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである；

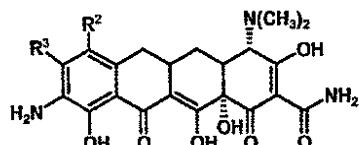
該方法は、以下の工程：

a. 次式の9 - アミノ - 7 - 置換 - 8 - 置換 - 6 - ジメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン 1

30

40

【化 1 7】

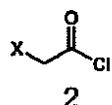


1

と、次式の臭化または塩化ハロアセチル 2

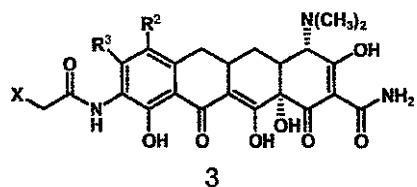
【化 1 8】

10



とを反応させて、ハロアセチルテトラサイクリン 3

【化 1 9】



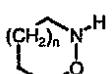
20

を得る工程であって、ここで、Xは、クロロまたはブロモである、工程、

b. 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの存在下にて、適切な溶媒中で、ハロアセチルテトラサイクリン 3と、環状アミン

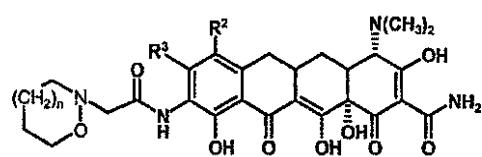
【化 2 0】

30



とを反応させて、9-置換-テトラサイクリン 7

【化 2.1】



7

40

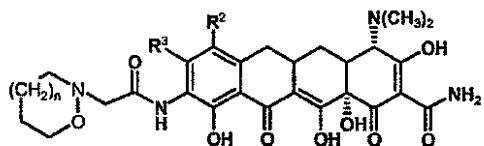
を得る工程

を付ける工程 を包含する 方法

【請求項 21】

式10の9-置換-テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を調製する方法：

【化 2 2】



10

ここで：

n は、1 または 2 の整数である；

10

R² は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した 5 員～10 員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1 個～4 個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、O および S から選択される；

R³ は、水素、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルキニル、ビニル、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルケニル、およびハロゲンから選択される；

20

R⁴ は、H、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキル、3 個～8 個のシクロアルキル、5 個～10 個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R⁵ は、OH または -OR⁸ である；

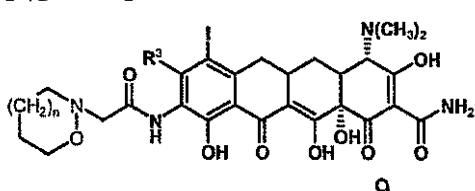
R⁶ および R⁷ は、それぞれ別個に、H または 1 個～12 個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3 員～8 員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

R⁸ は、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキルである；

該方法は、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリフェニルアルシン、およびヨウ化銅(I)の存在下にて、中間体テトラサイクリン 9

30

【化 2 3】

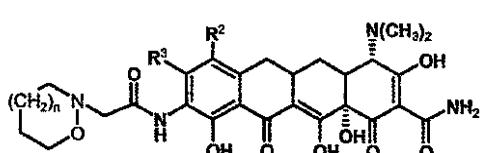


9

と、(トリブチルスタニル)-R² とを反応させて、9-置換-テトラサイクリン 10

【化 2 4】

40



10

を得る工程

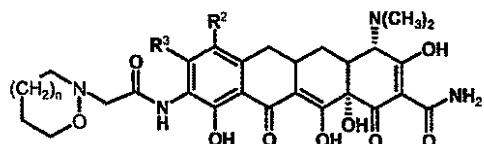
を包含する、方法。

【請求項 2 2】

50

式10の9-置換-テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩を調製する方法：

【化25】



10

10

ここで：

nは、1または2の整数である；

R²は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、およびハロゲンから選択される；

R⁴は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R⁵は、OHまたは-OR⁸である；

R⁶およびR⁷は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

R⁸は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである；

該方法は、以下の工程：

a. 次式のハロアセチルテトラサイクリン 8

20

30

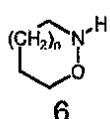
30

40

8

と、次式の環状アミン 6

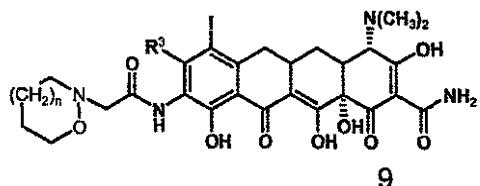
【化26】



とを反応させて、中間体テトラサイクリン 9

50

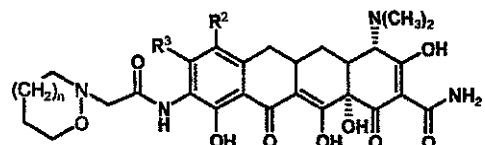
【化28】



を得る工程、

b. ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリフェニルアルシン、およびヨウ化銅(I)の存在下にて、中間体テトラサイクリン9と(トリブチルスタニル)-R²とを反応させて、9-置換-テトラサイクリン10

【化29】



10

を得る工程

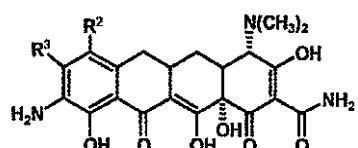
を包含する、方法。

【請求項23】

以下の工程：

a. 次式の9-アミノ-7-置換-8-置換-6-ジメチル-6-デオキシテトラサイクリン1

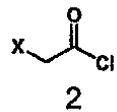
【化30】



1

と、次式の臭化または塩化ハロアセチル2

【化31】



とを反応させて、ハロアセチルテトラサイクリン3

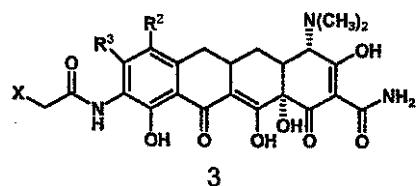
10

20

30

40

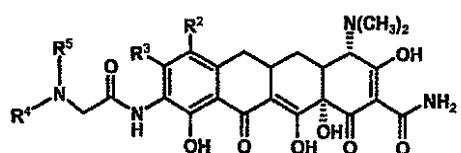
【化32】



を得る工程であって、ここで、Xは、プロモまたはクロロである、工程、

b. 1, 3 -ジメチル -3, 4, 5, 6 -テトラヒドロ -2(1H) -ピリミジノンの存在下にて、適切な溶媒中で、ハロアセチルテトラサイクリン 3とアミンNHR⁴R⁵とを反応させて、9-(N-置換-N-置換グリシル)テトラサイクリン 5

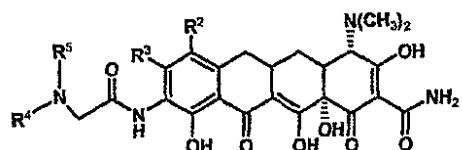
【化33】



を得る工程

を包含する方法により得ることができると生成される、式5の9-(N-置換-N-置換グリシル)テトラサイクリン、あるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

【化34】



30

5

ここで：

R²は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択される；

R⁴は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

R⁵は、OHまたは-OR⁸である；

R⁶およびR⁷は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒になるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

40

50

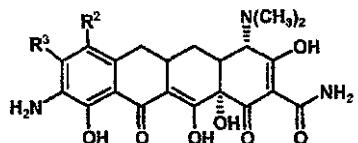
R⁸ は、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキルである、式 5 の 9-(N-置換-N-置換グリシル)テトラサイクリン。

【請求項 24】

以下の工程：

a. 次式の 9-アミノ-7-置換-8-置換-6-ジメチル-6-デオキシテトラサイクリン 1

【化 35】

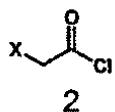


10

1

と、次式の臭化または塩化ハロアセチル 2

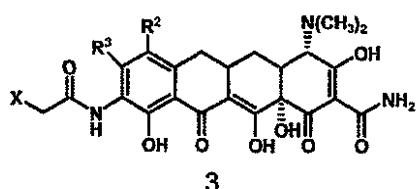
【化 36】



20

とを反応させて、ハロアセチルテトラサイクリン 3

【化 37】

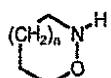


30

を得る工程であって、ここで、X は、クロロまたはブロモである、工程、

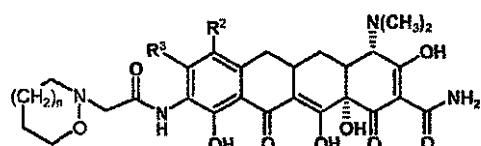
b. 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの存在下にて、適切な溶媒中で、ハロアセチルテトラサイクリン 3 と環状アミン

【化 38】



とを反応させて、9-置換-テトラサイクリン 7

【化 39】



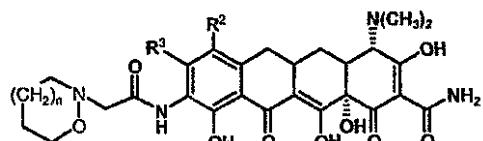
40

7

を得る工程

を包含する方法により得ることができるか生成される、式 7 の 9-置換-テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

【化40】



7

ここで：

 n は、1 または 2 の整数である；

10

R^2 は、水素、アミノ、 $-NR^6R^7$ 、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した 5 員～10 員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1 個～4 個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、O および S から選択される；

R^3 は、水素、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した 6 個、10 個または 14 個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルキニル、ビニル、必要に応じて置換した 2 個～12 個の炭素原子のアルケニル、およびハロゲンから選択される；

20

R^4 は、H、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキル、3 個～8 個のシクロアルキル、5 個～10 個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

 R^5 は、OH または $-OR^8$ である；

R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、H または 1 個～12 個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3 員～8 員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

R^8 は、必要に応じて置換した 1 個～12 個の炭素原子のアルキルである、式 7 の 9 - 置換 - テトラサイクリン。

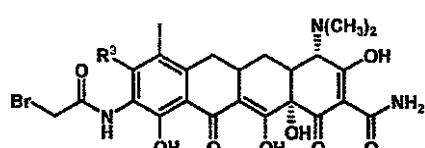
30

【請求項 25】

以下の工程：

a. 次式のハロアセチルテトラサイクリン 8

【化41】

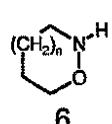


8

40

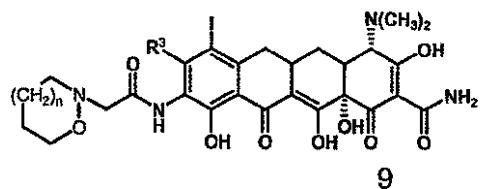
と、次式の環状アミン 6

【化42】



とを反応させて、中間体テトラサイクリン 9

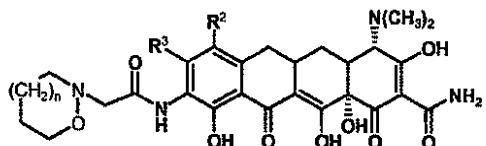
【化 4 3】



を得る工程、

b. ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリフェニルアルシン、およびヨウ化銅(I)の存在下にて、中間体テトラサイクリン 9 と(トリブチルスタニル)-R²とを反応させて、9-置換-テトラサイクリン 10

【化 4 4】



10

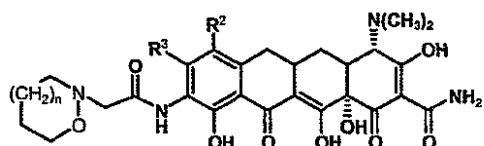
10

20

を得る工程

を包含する方法により得ることができるか生成される、式 10 の 9 - 置換 - テトラサイクリンあるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

【化 4 5】



10

30

ここで：

n は、1 または 2 の整数である；

R^2 は、水素、アミノ、-NR⁶R⁷、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R³は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、およびハロゲンから選択される：

R^4 は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである：

B^5 は、 Ω または $-\Omega B^8$ である。

R⁶ および R⁷ は、それぞれ別個に、H または 1 個～12 個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒になるとき、3 昌～8 昌飽和

40

50

和ヘテロシクリル環を形成する；

R^8 は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである、式10の9-置換-テトラサイクリン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、テトラサイクリンの9-置換誘導体に関し、これらは、抗菌剤として有用であり、そして広範囲の生物体(テトラサイクリンおよび他の抗生物質に耐性である生物体を含めて)に対して抗菌活性を示す。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

1947年以来、ヒトおよび動物における感染症を治療するために、種々のテトラサイクリン抗生物質が合成され記載されている。テトラサイクリンは、アミノアシルRNAの結合を防止する細菌リポソームの30Sサブユニットに結合することにより、タンパク質の合成を阻害する(Chopra, Handbook of Experimental

Pharmacology, Vol. 78, 317-392, Springer-Verlag, 1985)。テトラサイクリンに対する耐性は、これらの抗生物質の有用性を制限する多くの臨床的に重要な微生物の間ににおいて、出現している。テトラサイクリンに対する細菌耐性には、2つの主要な機構が存在する：a) テトラサイクリンの細胞内蓄積を防止する細胞質膜に位置しているタンパク質により媒介される抗生物質のエネルギー依存性流出(S. B. Levyら, Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989)；およびb) テトラサイクリンがもはや結合しないかタンパク質の合成を阻止するようにリポソームと相互作用する細胞質膜により媒介されるリポソーム保護(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156, 1990)。耐性の流出機構は、tetA-tetLと命名された耐性決定因子によりコード化される。それらは、多くのグラム陰性菌(耐性遺伝子Class A-E)(例えば、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、HaemophilusおよびAeromonas)、ならびにグラム陽性菌(耐性遺伝子Class KおよびL)(例えば、Staphylococcus、BacillusおよびStreptococcus)において、一般的である。この耐性のリポソーム保護機構は、TetM、NおよびOと命名された耐性決定因子によりコード化され、そしてStaphylococcus、Streptococcus、Campylobacter、Gardnerella、Haemophilus and Mycoplasma(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)で一般的である。

20

テトラサイクリンの細胞内蓄積を防止する細胞質膜に位置しているタンパク質により媒介される抗生物質のエネルギー依存性流出(S. B. Levyら, Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989)；およびb) テトラサイクリンがもはや結合しないかタンパク質の合成を阻止するようにリポソームと相互作用する細胞質膜により媒介されるリポソーム保護(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)。耐性の流出機構は、tetA-tetLと命名された耐性決定因子によりコード化される。それらは、多くのグラム陰性菌(耐性遺伝子Class A-E)(例えば、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、HaemophilusおよびAeromonas)、ならびにグラム陽性菌(耐性遺伝子Class KおよびL)(例えば、Staphylococcus、BacillusおよびStreptococcus)において、一般的である。この耐性のリポソーム保護機構は、TetM、NおよびOと命名された耐性決定因子によりコード化され、そしてStaphylococcus、Streptococcus、Campylobacter、Gardnerella、Haemophilus and Mycoplasma(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)で一般的である。

30

テトラサイクリンの細胞内蓄積を防止する細胞質膜に位置しているタンパク質により媒介される抗生物質のエネルギー依存性流出(S. B. Levyら, Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989)；およびb) テトラサイクリンがもはや結合しないかタンパク質の合成を阻止するようにリポソームと相互作用する細胞質膜により媒介されるリポソーム保護(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)。耐性の流出機構は、tetA-tetLと命名された耐性決定因子によりコード化される。それらは、多くのグラム陰性菌(耐性遺伝子Class A-E)(例えば、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、HaemophilusおよびAeromonas)、ならびにグラム陽性菌(耐性遺伝子Class KおよびL)(例えば、Staphylococcus、BacillusおよびStreptococcus)において、一般的である。この耐性のリポソーム保護機構は、TetM、NおよびOと命名された耐性決定因子によりコード化され、そしてStaphylococcus、Streptococcus、Campylobacter、Gardnerella、Haemophilus and Mycoplasma(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)で一般的である。

30

テトラサイクリンの細胞内蓄積を防止する細胞質膜に位置しているタンパク質により媒介される抗生物質のエネルギー依存性流出(S. B. Levyら, Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989)；およびb) テトラサイクリンがもはや結合しないかタンパク質の合成を阻止するようにリポソームと相互作用する細胞質膜により媒介されるリポソーム保護(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)。耐性の流出機構は、tetA-tetLと命名された耐性決定因子によりコード化される。それらは、多くのグラム陰性菌(耐性遺伝子Class A-E)(例えば、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、HaemophilusおよびAeromonas)、ならびにグラム陽性菌(耐性遺伝子Class KおよびL)(例えば、Staphylococcus、BacillusおよびStreptococcus)において、一般的である。この耐性のリポソーム保護機構は、TetM、NおよびOと命名された耐性決定因子によりコード化され、そしてStaphylococcus、Streptococcus、Campylobacter、Gardnerella、Haemophilus and Mycoplasma(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)で一般的である。

30

テトラサイクリンの細胞内蓄積を防止する細胞質膜に位置しているタンパク質により媒介される抗生物質のエネルギー依存性流出(S. B. Levyら, Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989)；およびb) テトラサイクリンがもはや結合しないかタンパク質の合成を阻止するようにリポソームと相互作用する細胞質膜により媒介されるリポソーム保護(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)。耐性の流出機構は、tetA-tetLと命名された耐性決定因子によりコード化される。それらは、多くのグラム陰性菌(耐性遺伝子Class A-E)(例えば、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、HaemophilusおよびAeromonas)、ならびにグラム陽性菌(耐性遺伝子Class KおよびL)(例えば、Staphylococcus、BacillusおよびStreptococcus)において、一般的である。この耐性のリポソーム保護機構は、TetM、NおよびOと命名された耐性決定因子によりコード化され、そしてStaphylococcus、Streptococcus、Campylobacter、Gardnerella、Haemophilus and Mycoplasma(A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol., 4: 151-156 1990)で一般的である。

30

【0003】

特に有用なテトラサイクリン化合物は、7-(ジメチルアミノ)-6-ジメチル-6-デオキシテトラサイクリンであり、これは、ミノサイクリンとして知られている(以下述べる特許文献1、特許文献2および特許文献3)。しかしながら、tetB(グラム陰性菌における流出)機構を与える(harboring)がtetK(Staphylococcusにおける流出)を与えない菌株は、ミノサイクリンに耐性である。また、tetM(リポソーム保護)を運ぶ菌株は、ミノサイクリンに耐性である。本発明は、テトラサイクリンおよびミノサイクリン感受性菌株ならびにある種のテトラサイクリンおよびミノサイクリン耐性菌株に対して著しいインビトロおよびインビボ活性を示す新規テトラサイクリン化合物、すなわち、tetM(リポソーム保護)耐性決定因子を与えるものの合成を記述する。

40

【0004】

50

D u g g a r の特許文献 4 は、抗菌活性を有する発酵による A u r e o m y c i n . R T M の調製を開示している。 G r o w i c h らの特許文献 5 は、この発酵調製の改良を開示している。 B e e r e b o o m らの特許文献 6 は、テトラサイクリン誘導体を開示している。 B o o t h e らの特許文献 1 (これは、特許文献 2 として再登録された) 、および P e t i s i らの特許文献 3 は、細菌感染を治療するのに有用なテトラサイクリン誘導体を開示している。 B l a c k w o o d らの特許文献 7 は、微生物活性を持つテトラサイクリン誘導体を開示している。 P e t i s i らの特許文献 8 は、広範囲の抗菌活性を有するテトラサイクリン化合物を開示している。 B i t h a らの特許文献 9 は、広範囲の抗菌活性を有するテトラサイクリン化合物を開示している。 S h u の特許文献 1 0 は、抗菌活性を持つことが発見された 9 - ヒドロキシテトラサイクリンを開示している。 Z a m b r a n o の特許文献 1 1 は、9 - ニトロテトラサイクリンを調製する方法を開示している。 M a r t e l l らの特許文献 1 2 は、インビボ抗菌活性を持つテトラサイクリンを開示している。

10

【 0 0 0 5 】

特許文献 1 3 では、テトラサイクリン耐性菌の耐性を克服する方法が開示されている。この方法は、テトラサイクリン型抗生物質と併用して遮断剤化合物を使用する工程を包含する。この特許は、耐性生物体に対してそれ自体活性を有する新規なテトラサイクリン化合物を開示していない。特許文献 1 4 では、広範囲の抗菌活性を有する 7 - 置換 - 9 - 置換アミノ - 6 - ジメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンが記載されている。

20

【 0 0 0 6 】

要約すると、上記特許のいずれも、本願の新規化合物を教示または示唆していない。

【特許文献 1】米国特許第 3 , 1 4 8 , 2 1 2 号明細書

【特許文献 2】米国再発行特許発明第 R E 2 6 , 2 5 3 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 3 , 2 2 6 , 4 3 6 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 2 , 4 8 2 , 0 5 5 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 3 , 0 0 7 , 9 6 5 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 3 , 0 4 3 , 8 7 5 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 3 , 2 0 0 , 1 4 9 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 3 , 3 3 8 , 9 6 3 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 3 , 3 4 1 , 5 8 5 号明細書

30

【特許文献 1 0 】米国特許第 3 , 3 6 0 , 5 5 7 号明細書

【特許文献 1 1 】米国特許第 3 , 3 6 0 , 5 6 1 号明細書

【特許文献 1 2 】米国特許第 3 , 5 1 8 , 3 0 6 号明細書

【特許文献 1 3 】米国特許第 5 , 0 2 1 , 4 0 7 号明細書

【特許文献 1 4 】米国特許第 5 , 4 9 4 , 9 0 3 号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

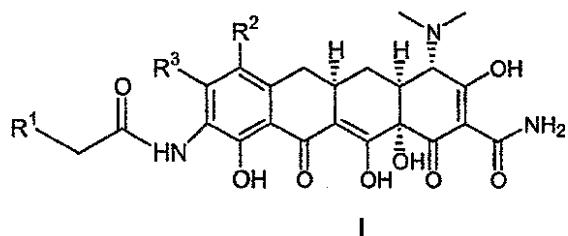
(発明の要旨)

本発明によれば、式 (I) の化合物、あるいはそれらの互変異性体または薬学的に受容可能な塩が提供される ;

40

【 0 0 0 8 】

【化46】



ここで：

10

 R^1 は、以下から選択される部分である

【0009】

【化47】

 n は、1または2の整数である；

20

R^2 は、水素、アミノ、 $-NR^6R^7$ 、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、および必要に応じて置換した5員～10員ヘテロアリール環から選択され、該ヘテロアリール環は、1個～4個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される；

R^3 は、水素、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、必要に応じて置換した6個、10個または14個の炭素原子のアリール、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルケニル、ビニル、必要に応じて置換した2個～12個の炭素原子のアルキニル、およびハロゲンから選択される；

R^4 は、H、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキル、3個～8個のシクロアルキル、5個～10個の炭素原子のビシクロアルキルまたは必要に応じて置換したアラルキルである；

30

 R^5 は、OHまたは $-OR^8$ である；

R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、Hまたは1個～12個の炭素原子のアルキルであるか、あるいは必要に応じて、各々が結合する窒素原子と一緒にになるとき、3員～8員飽和ヘテロシクリル環を形成する；

 R^8 は、必要に応じて置換した1個～12個の炭素原子のアルキルである。

【0010】

(定義)

40

アルキルとの用語は、1個～12個の炭素原子の直鎖または分枝アルキル部分を意味し、これは、必要に応じて、別個に、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、ハロゲン、アミノ、シアノ、3個～6個の炭素原子のシクロアルキル、アリール（これは、必要に応じて、以下で述べるように置換されている）、フェニル、ヒドロキシリル、1個～12個の炭素原子のアルコキシ、1個～12個の炭素原子のN-アルキル、N-(1個～12個の炭素原子のアルキル)₂、3個～6個の炭素原子のN-シクロアルキル、N-(1個～12個の炭素原子のアルキル)-アリール（これは、必要に応じて、置換されている）および3員～8員ヘテロシクリル環（これは、1個～4個のヘテロ原子を含有し、このヘテロ原子は、別個に、N、OやおよびSから選択される）からなる群から選択される。本発明のいくつかの実施態様では、アルキルは、1個～6個の炭素原子の部分であり、この部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、

50

上で定義したものから選択される。本発明の他の実施態様では、アルキルは、1個～3個の炭素原子の部分であり、この部分は、必要に応じて、1個または2個の置換基で置換されており、該置換基は、上で定義したものから選択される。

【0011】

アルケニルとの用語は、少なくとも1個の不飽和部位を有する2個～12個の炭素原子の直鎖または分枝炭素鎖を意味し、この鎖は、必要に応じて、別個に、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、アリール、フェニル、ヘテロアリール、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、および1個～12個の炭素原子のアルコキシ基から選択される。アルケニルの例には、ビニルおよびプロペニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0012】

本明細書中で使用するアルキニルとの用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する2個～12個の炭素原子を含有する直鎖および分枝の両方の部分を含み、これらの部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、別個に、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、および1個～12個の炭素原子のアルコキシ基から選択される。

【0013】

本明細書中で使用するアルコキシとの用語は、アルキル-O-を意味し、ここで、アルキルは、先に定義されている。

20

【0014】

本明細書中で使用するアリールとの用語は、6個～14個の炭素原子、好ましくは、6個～10個の炭素原子を有する芳香族部分を意味し、この部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、別個に、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルケニル、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、およびフェニルから選択される。特に、アリールは、好ましくは、フェニルまたはナフチルであり、これは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、この上で定義したとおりである。

【0015】

本明細書中で使用する7個～16個の炭素原子のアラルキルとは、アリール基で置換されたアルキルを意味し、ここで、このアリール基およびアルキル基は、先に定義したとおりである。非限定的で代表的なアラルキル基には、ベンジルおよびフェネチルなどが挙げられ、これらは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、別個に、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルケニル、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、およびフェニルから選択される。

30

【0016】

本明細書中で使用するハロアルキルとは、1個～3個のF、ClまたはBrで別個に置換されたアルキル（これは、この上で定義した）を意味する。

40

【0017】

本明細書中で使用するビシクロアルキルとの用語は、5個～10個の炭素原子を含有する炭化水素ラジカルを意味し、これは、飽和または部分不飽和である。

【0018】

本明細書中で使用するハロゲンまたはハロとの用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。本発明のいくつかの実施態様では、ハロは、ClまたはBrである。

【0019】

本明細書中で使用するシクロアルキルとの用語は、3個～6個の炭素原子を有する飽和单環式環を意味する。代表的なシクロアルキル環には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施態様では、シクロアルキルは、5個または6個の炭素原子の部分である。

50

【0020】

ヘテロアリールとの用語は、5員～10員芳香族単環式または二環式複素環を意味し、この環は、1個～4個の環員を有し、この環員は、別個に、O、NおよびSから選択される。単環式複素環芳香環は、好ましくは、5個～6個の環原子を有し、そして二環式環は、好ましくは、8員～10員環構造を有し、これらの構造は、1個～4個のヘテロ原子を含有し、このヘテロ原子は、別個に、O、NおよびSから選択される。ヘテロアリール環は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換され得、これらの置換基は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、 $-CH_2OCOCH_3$ およびカルボキシ基から選択される。必要に応じて置換した非限定的なヘテロアリール部分には、以下が挙げられる：フラニル、チエニル、ピリジニル、テトラゾリル、イミダゾ、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、およびキノリニルなど。

【0021】

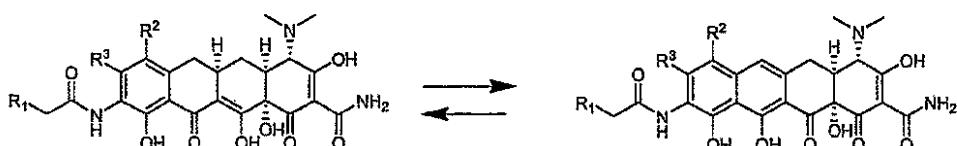
本明細書中で使用するヘテロシクリルとの用語は、飽和または部分不飽和3員～8員環を表わし、この環は、1個～4個のヘテロ原子を含有し、このヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSから選択される。代表例には、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニルなどがある。

【0022】

式(I)の化合物のいくつかはまた、それらの互変異性形状で、存在し得る。このような形状は、上式では明白に示されていないものの、本発明の範囲内に含まれると解釈される。例えば、互変異性体として存在する式(I)の化合物は、以下で描写する：

【0023】

【化48】



本発明の1実施態様では、式(I)のR¹は、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁴は、アルキルであり、そしてR⁵は、OHである。

【0024】

本発明の追加実施態様では、式(I)のR¹は、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁴は、シクロアルキルであり、そしてR⁵は、OHである。

【0025】

本発明の追加実施態様では、式(I)のR¹は、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁵は、アルコキシであり、そしてR⁴は、アルキルである。

【0026】

本発明の追加実施態様では、式(I)のR¹は、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁵は、アルコキシであり、そしてR⁴は、Hである。

【0027】

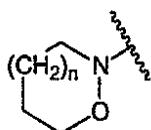
本発明のさらなる実施態様では、式(I)のR¹は、R⁴R⁵N-部分であり、ここで、R⁴は、アラルキルであり、そしてR⁵は、OHである。

【0028】

本発明の別の実施態様は、式(I)のR¹が次式の部分である場合である：

【0029】

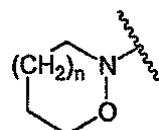
【化49】



本発明の好ましい実施態様は、nが、1であり、そして式(I)のR¹が以下の部分である場合である：

【0030】

【化50】



本発明の好ましい実施態様は、nが、1であり、そして式(I)のR²が、5個または6個の環原子のヘテロアリールである場合である。

【0031】

本発明の1実施態様では、式(I)のR²は、フラニルである。

【0032】

本発明の別の実施態様では、式(I)のR²は、チエニルである。

【0033】

本発明のさらなる実施態様では、式(I)のR²は、ピリジニルである。

【0034】

本発明のいくつかの実施態様では、R⁶およびR⁷は、両方共に、メチルである。

【0035】

R³は、適切には、水素である。R²は、適切には、ジメチルアミノである。R⁴は、適切には、OHまたはOR⁸であり、ここで、R⁸は、1個～3個の炭素原子の非置換アルキルである。R⁴は、適切には、水素、1個～3個の炭素原子の非置換アルキル、1個～3個の炭素原子の非置換アルコキシ、シクロヘキシリルまたはベンジルである。

【0036】

本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられる：

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-9-{[N-(第三級ブチル)-N-ヒドロキシグリシリル]アミノ}-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド；

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-9-[(N-シクロヘキシリル-N-ヒドロキシグリシリル)アミノ]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド；

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-9-[(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルグリシリル)アミノ]-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド；

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-9-[(1, 2-オキサジナン-2-イルアセチル)アミノ]-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド；

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-9-[(N-ベンジル-N-ヒドロキシグリシリル)アミノ]-4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒド

10

20

30

40

50

口キシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒド
口テトラセン - 2 - カルボキサミド ;

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 ,
1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(N - メトキシ - N - メチルグリシル) アミノ] - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド ;

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 9 - { [N - (第三級ブトキシ) グリシリ] アミノ } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド ;

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 ,
1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(N - メトキシグリシル) アミノ] - 1 , 1 1
- ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2
- カルボキサミド ;

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1
2 a - テトラヒドロキシ - 7 - ヨード - 9 - [(1 , 2 - オキサジナン - 2 - イルアセチ
ル) アミノ] - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オク
タヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド ; および

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1
2 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(1 , 2 - オキサジナン - 2 - イルアセチル) アミノ]
- 1 , 1 1 - ジオキソ - 7 - チエン - 2 - イル - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1
2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 3 7 】

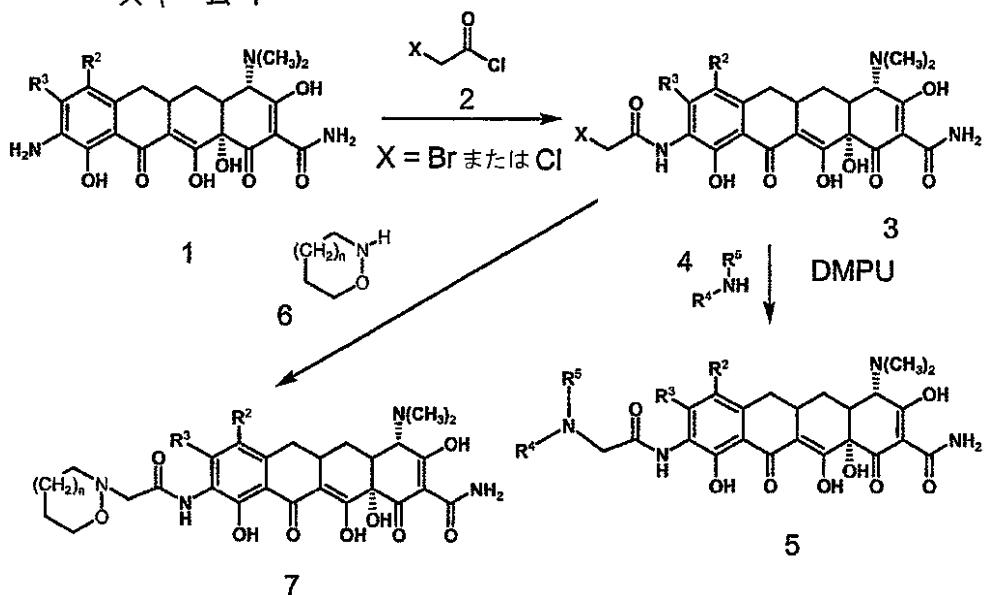
(好ましい実施態様の説明)

本発明の新規化合物は、以下のスキーム 1 および 2 に従って、容易に調製され得る。

【 0 0 3 8 】

【化 5 1】

スキーム 1



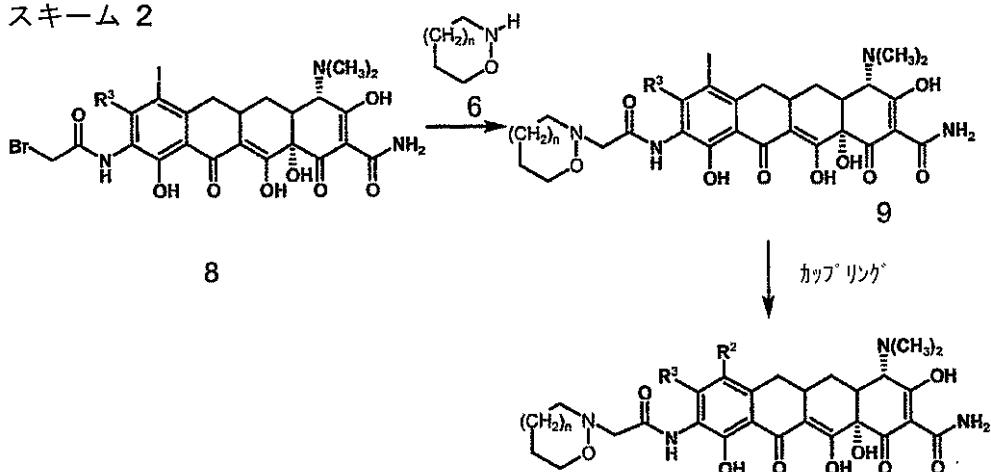
スキーム 1 で描写されているように、9 - アミノ - 7 - 置換 - 8 - 置換 - 6 - ジメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン 1 (ここで、R² および R³ は、先に定義されている) は、必要に応じて、無機または有機塩基の存在下にて、過剰の臭化または塩化ハロアセチル 2 と反応されて、ハロアセチルテトラサイクリン 3 が得られる。無機塩基には、

炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。有機塩基には、ピリジン、N,N-ジエチルイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどが挙げられる。ハロアセチルテトラサイクリン 3 は、必要に応じて、無機または有機塩基の存在下にて、もしアミン 4 が酸塩なら、非プロトン性溶媒（これには、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（DMPU）／アセトニトリルまたは他の任意の溶媒が挙げられ、これらは、さらに、水-テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、またはN,N-ジメチルホルムアミドを含む）中で、アミン 4（ここで、R⁴およびR⁵は、先に定義されている）とさらに反応されて、9-(N-置換-N-置換グリシル)テトラサイクリン 5（ここで、R²、R³、R⁴およびR⁵は、先に定義されている）が得られる。ハロアセチルテトラサイクリン 3 と環状アミン 6 との反応により、9-置換-テトラサイクリン 7 が得られる。
10

【0039】

【化52】

スキーム 2



10

20

30

スキーム 2 で示すように、ハロアセチルテトラサイクリン 8 は、非プロトン性溶媒（これには、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（DMPU）／アセトニトリルまたは他の任意の溶媒が挙げられ、これらは、さらに、水-テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、またはDMFを含む）中で、過剰の環状アミン 6 と反応されて、中間体テトラサイクリン 9 が得られる。（Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25 (1986) 508-524）で記載された一般方法を使用して、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリフェニルアルシン、ヨウ化銅(I)および(トリブチルスタニル)-R²（ここで、R²は、チエニル、フラニルまたはピリジニルである）の存在下にて、パラジウムカップリングを使用して、中間体テトラサイクリン 9 をカップリングすると、9-置換-テトラサイクリン 10 が得られる。
40

【0040】

反応は、使用される試薬および物質に適切でありかつ引き起こされる変換に適した溶媒中にて、実行される。この分子上に存在している種々の官能性は、提案された化学変換と矛盾しないものでなければならぬことは、有機合成の当業者により理解される。これにより、合成工程の順序、保護基（もし必要なら）、および脱保護条件に関する判断が必要となり得る。これらの出発物質上の置換基は、これらの反応条件のいくつかと適合しない場合がある。これらの反応条件と適合する置換基のこのような制限は、当業者に明らかとなる。

40

50

【 0 0 4 1 】

先に記述したスキームの化合物のいくつかは、非対称中心を有する。従って、これらの化合物は、少なくとも 2 つ、しばしば、それより多くの立体異性形態で存在し得る。本発明は、他の立体異性体がなかろうと、任意の割合で他の立体異性体と混合されていて、それゆえ、例えば、鏡像異性体のラセミ混合物だけでなく異性体のジアステレオマー混合物を含もうと、これらの化合物の全ての立体異性体を包含する。いずれかの化合物の絶対立体配置は、通常の X 線結晶構造解析により、決定され得る。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法を使用して、金属錯体（例えば、アルミニウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、マンガンおよび錯体塩）；無機および有機塩ならびに対応するマンニッヒ塩基付加物として、得られ得る（Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 411-415, 1989）。好ましくは、本発明の化合物は、無機塩基（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩または硫酸塩）；あるいは有機塩（例えば、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、システインまたは他のアミノ酸、フマル酢酸、グリコール酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、アルキルスルホン酸塩またはアリールスルホン酸塩）として、得られる。全ての場合において、塩の形成は、C(4)-ジメチルアミノ基と共に起こる。これらの塩は、経口投与および非経口投与に好ましい。

【 0 0 4 3 】

（標準的な薬理学的試験手順）

（インビトロ抗菌評価方法）

（最小阻止濃度（MIC））

抗菌感受性試験。プロス微量希釈法（これは、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (1) により推奨されている）により、本発明の抗生物質の代表例のインビトロ活性を決定する。Mueller-Hinton II プロス (MHBII) (BBL Cocksville, MD) は、これらの試験手順で使用された媒体である。各抗菌剤の連続希釈を含むマイクロタイプレートを、各生物体でインキュベートして、 $100\ \mu l$ の最終容量で、適切な密度 (105 CFU / ml) を生じる。これらのプレートを、35 度、外気中にて、18 ~ 22 時間インキュベートする。全ての単離体についての最小阻止濃度は、肉眼で検出したときに生物体の成長を完全に阻止する抗菌剤の最も低い濃度として、定義される。結果は、表 1 で示す。

【 0 0 4 4 】

1. NCCLS. 2000. 好気的に成長する細菌のための希釈抗菌感受性試験方法；認可された標準：M7-A5、vol. 20. 臨床検査基準委員会 (Wayne, PA)。

【 0 0 4 5 】

【表1-1】

表1

成長 セル	対照 ミノサイクリン	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
<i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	64	8	4	>64	8
<i>E. coli</i> GC4559 (parent GC4560)	>64	2	8	8	>64	16
<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutant)	>64	<0.06	0.25	0.25	1	0.50
<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	0.50	2	2	32	8
<i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	16	16	16	>64	16
<i>S. aureus</i> GC1131 (Clinical)	>64	0.12	4	4	4	1
<i>S. aureus</i> GC6466 (tet(M))	>64	8	8	4	1	1
<i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+K)	>64	8	>64	16	16	4
<i>S. aureus</i> GC1079 (tet(K))	>64	0.12	16	8	>64	16
<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	>64	0.25	4	4	8	2
<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	>64	0.12	4	2	4	1
<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	>64	4	1	1	4	1
<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	>64	16	16	4	8	4
<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistant)	>64	8	2	2	8	1
<i>S. pneumoniae*</i> GC4465 (Clinical)	>64	<0.06	0.25	0.25	1	0.25
<i>S. pneumoniae*</i> GC1894 (Clinical)	>64	4	0.25	0.25	1	0.25
<i>S. pyogenes*</i> GC4563 (Clinical)	>64	<0.06	0.12	0.25	0.50	0.12
<i>M. catarrhalis*</i> GC6907 (Clinical)	>64	<0.06	0.50	1	2	0.50
<i>H. influenzae</i> > GC6896 (ATCC Control)	>64	0.25	2	8	2	0.25
<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64	>64	>64

【0046】

【表1-2】

	表 1(続き)	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
対照 ミサイクリン						
<i>E. coli</i> GC2270 (<i>tet(M)</i>)	64	16	>64	>64	>64	>64
<i>E. coli</i> GC4559 (parent GC4560)	2	8	0.25	1	2	4
<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutant)	0.25	16	>64	>64	>64	>64
<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	1	32	>64	>64	>64	>64
<i>E. coli</i> GC1073 (<i>tet(B)</i>)	16	4	4	4	2	4
<i>S. aureus</i> GC1131 (Clinical)	0.50	2	2	2	1	2
<i>S. aureus</i> GC6466 (<i>tet(M)</i>)	8	64	>64	64	4	8
<i>S. aureus</i> GC6467 (<i>tet(M)+(K)</i>)	16	8	32	16	2	4
<i>S. aureus</i> GC1079 (<i>tet(K)</i>)	1	1	2	2	4	4
<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP-In Vivo)	1	2	2	2	1	4
<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	0.25	2	2	2	1	8
<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	4	1	1	2	4	4
<i>E. faecalis</i> GC2267 (<i>tet(L)+(M)+(S)</i>)	16	8	8	2	8	4
<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistant)	16	2	2	2	1	4
<i>S. pneumoniae*</i> GC4465 (Clinical)	0.12	0.12	0.50	0.50	0.50	0.50
<i>S. pneumoniae*</i> GC1894 (Clinical)	4	0.25	0.50	0.50	1	2
<i>S. pyogenes*</i> GC4563 (Clinical)	<0.06	0.25	0.25	1	1	2
<i>M. catarrhalis*</i> GC6907 (Clinical)	<0.06	0.50	0.50	1	2	2
<i>H. influenzae</i> >> <i>GC6896</i> (ATCC Control)	1	2	>64	64	>64	>64
<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64					

10

20

30

40

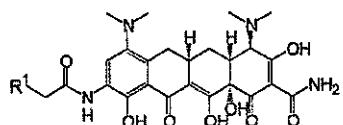
インビボ抗菌評価：*S t a p h y l o c o c c a l a u r e u s S m i t h M P* , *F e m a l e m i c e* , *C D - 1* 菌株 (*C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s*) (約 20 グラム) に対して、本発明の代表例の治療効果を決定し、十分な細菌（これは、プロスまたは豚ムチンに懸濁させた）の腹腔内注射により攻撃して、24 ~ 28 時間以内に、未処理の対照を殺す。抗菌剤（これは、0.2% 寒天水 0.5 mL に含有されている）を皮下投与するか、あるいは注射の 30 分後に経口投与する。経口投薬スケジュールを使用するとき、注射の 5 時間前および 2 時間後に、動物から 5 時間食物を断つ。各投薬レベルで、5 匹のマウスを処置する。半有効量 (ED50) を計算するために、3 回の別々の試験からの 7 日生存割合をプールする。結果は、表 2 で示す。

【0047】

50

【表2】

表2



実施例番号	構造	SOD* ED ₅₀ (mg/kg)	MIC μg/ml	SIV* ED ₅₀ (mg/kg)
ミサイクリン		0.6-0.93	0.25	0.37-0.42
GAR-936		36	0.25	0.46
1		7.75	1	1.56
2		18	1	0.25-0.5
3		>32	1	2-4
4		1.1	4	0.25-1.0
5		16-32	1	0.5-1
6		>16	2	>4
7		16-32	2	0.5-2
8		3.59	2	0.56

* 単一経口用量；SODそしてSIV：単一静脈内注射用量

本発明の化合物は、抗菌薬として使用するとき、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリア（例えば、溶媒、希釗剤など）と混ぜ合わせることができ、そして錠剤、カプセル剤、分散可能粉剤、顆粒、または懸濁液（これらは、例えば、約0.05～5%の懸濁剤を含有する）、シロップ（これらは、例えば、約10～50%の糖を含有する）、およびエリキシリル剤（これらは、例えば、約20～50%のエタノールを含有する）などのような形態で経口投与され得るか、あるいは無菌注射可能溶液または懸濁液（これらは、等張性媒体中にて、約0.05～5%の懸濁剤を含有する）の形態で非経口投与され得る。このような医薬品は、例えば、キャリアと組み合わせて、約25～約90%、さらに普通には、約5重量%と60重量%の間の活性成分を含有し得る。

【0048】

2.0mg / 体重1kg ~ 100.0mg / 体重1kg の有効量の化合物は、通常の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルを含有する投薬単位処

10

20

30

40

50

方において、任意の典型的な投与経路（これには、経口、非経口（皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射または注入技術を含めて）、局所または直腸が挙げられるが、これらに限定されない）によって、1日1回～5回投与され得る。しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の投薬レベルおよび頻度は、変わり得、そして種々の要因（これには、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、常食および投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、特定の病態の重症度、ならびに治療を受けるホストが挙げられる）に依存していることが理解される。

【0049】

これらの活性化合物は、経口的にだけでなく、静脈内、筋肉内または皮下経路により、投与され得る。その活性成分の性質および望ましい特定の投与形態に適切であるとき、固体キャリアには、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース、ショ糖およびカオリンが挙げられるのに対して、液体キャリアには、滅菌水、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性物質および食用油（例えば、トウモロコシ油、落花生油およびゴマ油）が挙げられる。有利には、医薬組成物の調製で通例使用されるアジュvant（例えば、香味料、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））が含有され得る。

10

【0050】

調製および投与の容易性の見地から好ましい医薬組成物は、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剤である。これらの化合物の経口投与が好ましい。これらの活性化合物はまた、非経口または腹腔内投与され得る。遊離塩基または薬理学的に受容可能な塩としてのこれらの活性化合物の溶液または懸濁液は、界面活性剤（例えば、ヒドロキシ-プロピルセルロース）と適切に混合された水中にて、調製できる。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびオイル中のそれらの混合物にて、調製できる。通常の保存および使用条件下にて、これらの製剤は、微生物の成長を阻止する防腐剤を含有する。

20

【0051】

注射用途に適切な医薬品形態には、無菌水溶液または分散液、ならびに無菌注射可能溶液または分散液の即座の調製のための無菌粉末が挙げられる。全ての場合において、この形態は、無菌でなければならず、また、簡単な注入可能性（syringability）が存在する範囲まで、流動性でなければならない。それは、製造および保存条件下にて安定でなければならず、また、細菌および真菌のような微生物の混入作用に対して維持されなければならない。このキャリアは、溶媒または分散媒体（これは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール））、それらの適切な混合物、および植物油であり得る

30

本発明は、以下の特定の実施例に関連して、さらに十分に記述されるが、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するとは解釈されない。

【実施例】

【0052】

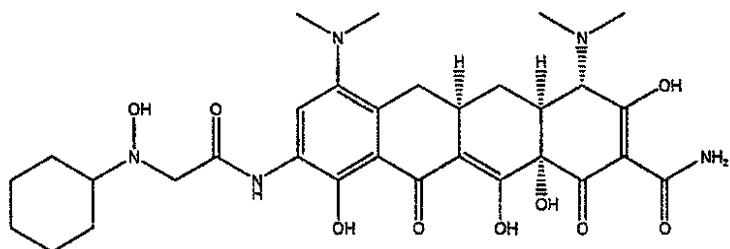
（実施例1）

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 9 - [(N-シクロヘキシリ-N-ヒドロキシグリシリル)アミノ] - 4, 7 - ビス(ジメチルアミノ) - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド

40

【0053】

【化53】



ジクロロメタン中のN - シクロヘキシリドロキシリルアミン塩酸塩(1.5 g)および炭酸ナトリウム(1.5 g)を、室温で、24時間攪拌し、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して残渣を得る。次いで、遊離アミンとしての残渣を、アセトニトリルおよびDMPU(3 ml / 15 ml)の混合物に再溶解し、そして9-(2-ブロモ-アセチルアミノ)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド0.5 gを加える。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、次いで、エーテルおよびイソプロパノールの混合物に注ぎ、そして生成物を濾過により集める。この生成物を水に再溶解し、そして3~7の間のpHで、ジクロロメタンで抽出する。このジクロロメタンを分離し、そして蒸発させて、残渣として、この生成物を得る。

10

20

【0054】

MS (ESI) m/z 628.46 (M + H);
 MS (ESI) m/z 314.75 (M + 2H);
 HRMS : C₃₁H₄₁N₅O₉ · HClについての計算値、663.2671; 実測値 (ESI+)、628.29728;

実施例1でこの上で詳述した方法に実質的に従って、実施例2~37で以下に列挙した本発明の化合物を調製する。

【0055】

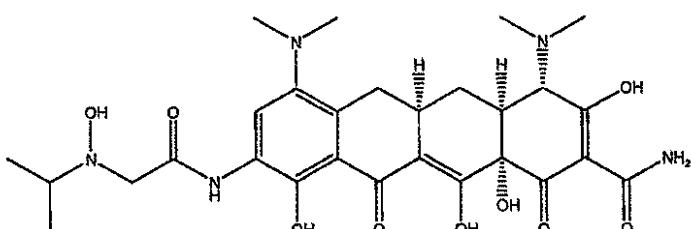
(実施例2)

(4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-9-[N-ヒドロキシ-N-イソプロピルグリシル]アミノ]-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド

30

【0056】

【化54】



40

本実施例の化合物は、DMPU(8 ml)およびアセトニトリル2.5 ml中のN-イソプロピルヒドロキシアミン1.0 g、炭酸ナトリウム1 g、および9-(2-ブロモ-アセチルアミノ)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド0.25 gを使用して、実施例1の手順により調製して、0.066 gの生成物を得る。

【0057】

MS (ESI) m/z 588.3 (M + H);

50

M S (E S I) m / z 2 9 4 . 6 (M + 2 H) ;
 H R M S : C₂₈H₃₇N₅O₉ · HCl についての計算値、6 2 3 . 2 3 5 8 ; 実測
 値 (E S I -) 、5 8 6 . 2 5 1 1 6 ;

M S (E S I) m / z 5 8 8 . 3 (M + H) ;
 M S (E S I) m / z 2 9 4 . 7 (M + 2 H) ;
 M S (E S I) m / z 3 1 5 . 3 (M + A C N + 2 H) ;
 H R M S : C₂₈H₃₇N₅O₉ · HCl についての計算値、6 2 3 . 2 3 5 8 ; 実測値
 (E S I +) 、5 8 8 . 2 6 7 0 5 。

【0058】

10

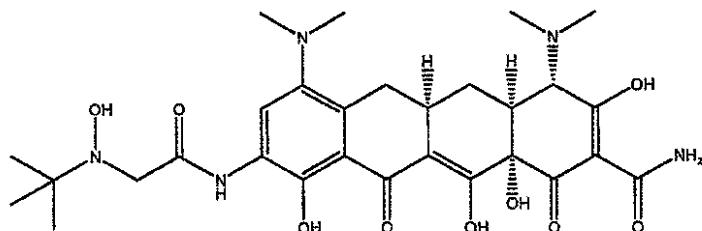
(実施例3)

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 9 - { [N - (第三級ブチル) - N - ヒドロキシグリシリル] アミノ } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド

【0059】

【化55】

20



本実施例の化合物は、D M P U (8 m l) およびアセトニトリル 2 . 5 m l 中の N - 第三級ブチルヒドロキシアミン 1 . 5 g 、炭酸ナトリウム 2 g 、および 9 - (2 - プロモ - アセチルアミノ) - 4 , 7 - ビス - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド 0 . 5 0 5 g を使用して、実施例 1 の手順により調製し、0 . 0 6 6 g の生成物を得る。

30

【0060】

M S (E S I) m / z 6 0 2 . 4 4 (M + H) ;
 M S (E S I) m / z 3 0 1 . 7 5 (M + 2 H) ;

M S (E S I) m / z 6 0 2 . 3 (M + H) ;
 M S (E S I) m / z 3 0 1 . 8 (M + 2 H) ;
 M S (E S I) m / z 3 2 2 . 2 (M + A C N + 2 H) ;
 H R M S : C₂₉H₃₉N₅O₉ · HCl についての計算値、6 3 7 . 2 5 1 5 ; 実測
 値 (E S I +) 、6 0 2 . 2 8 2 6 8 。

40

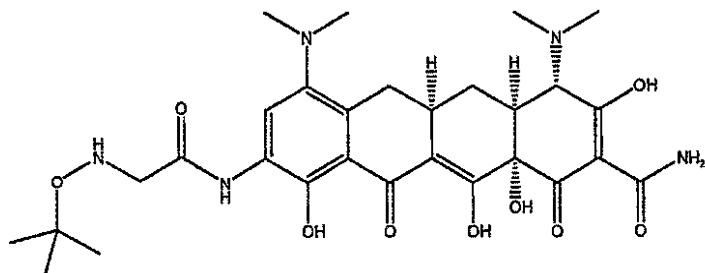
【0061】

(実施例4)

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 9 - { [N - (第三級ブトキシ) グリシリル] アミノ } - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド

【0062】

【化56】



本実施例の化合物は、DMPU(6ml)およびアセトニトリル2.5ml中のO-第三級ブチルヒドロキシアミン1.5g(これは、NaOHで中和し、塩化メチレンで抽出する)および9-(2-プロモ-アセチルアミノ)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド0.5gを使用して、実施例1の手順により調製し、0.12gの生成物を得る。

10

【0063】

MS(ESI)m/z 602.3(M+H);
 MS(ESI)m/z 301.9(M+2H);
 MS(ESI)m/z 322.3(M+ACN+2H);
 HRMS: C₂₉H₃₉N₅O₉·HClについての計算値、637.2515; 実測値(ESI+), 602.28126。

20

【0064】

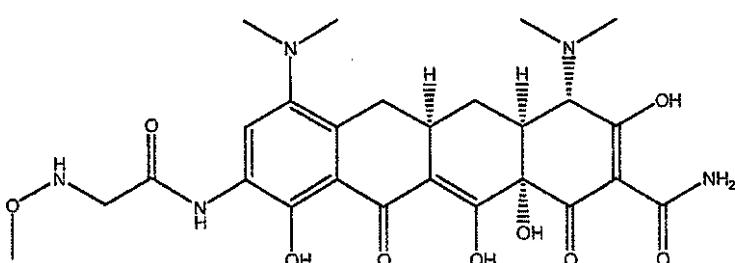
(実施例5)

(4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-9-[(N-メトキシグリシリル)アミノ]-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド

30

【0065】

【化57】



本実施例の化合物は、DMPU(8ml)およびアセトニトリル2.5ml中のメトキシアミン塩酸塩1.5g(NaOHで中和し、塩化メチレンで抽出する)および9-(2-プロモ-アセチルアミノ)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド0.5gを使用して、実施例1の手順により調製し、0.1gの生成物を得る。

40

【0066】

MS(ESI)m/z 560.2(M+H);
 MS(ESI)m/z 280.9(M+2H);
 HRMS: C₂₆H₃₃N₅O₉·HClについての計算値、595.2045; 実測値(ESI+), 560.23314。

50

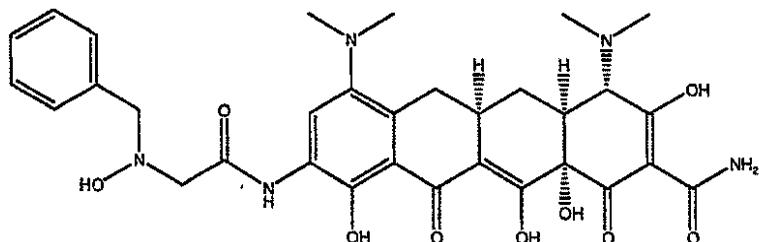
【0067】

(実施例6)

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-9-[(N-ベンジル-N-ヒドロキシグリシル)アミノ]-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド

【0068】

【化58】



10

本実施例の化合物は、DMPU (10ml) およびアセトニトリル3ml中のN-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩3g、炭酸ナトリウム2gおよび9-(2-ブロモ-アセチルアミノ)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド0.8gを使用して、実施例1の手順により調製し、0.315gの生成物を調製する。

20

【0069】

MS (ESI) m/z 636.3 (M+H) ;

MS (ESI) m/z 318.7 (M+2H) ;

HRMS : C₃₂H₃₇N₅O₉·HClについての計算値、671.2358；実測値 (ESI+)、636.26519。

20

【0070】

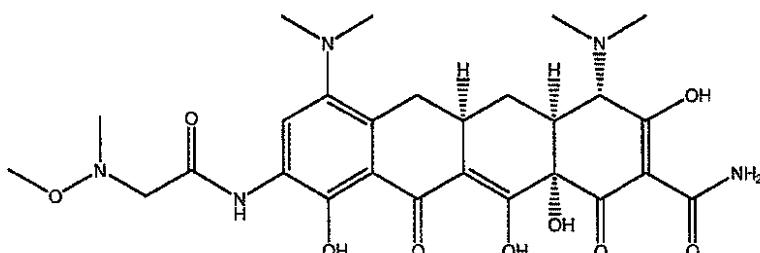
(実施例7)

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-9-[(N-メトキシ-N-メチルグリシル)アミノ]-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド

30

【0071】

【化59】



40

本実施例の化合物は、DMPU (8ml) およびアセトニトリル2.5ml中のN,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩10g（これは、NaOHで中和し、塩化メチレンで抽出する）および9-(2-ブロモ-アセチルアミノ)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド1.0gを使用して、実施例1の手順により調製し、0.495gの生成物を得る。

【0072】

MS (ESI) m/z 574.3 (M+H) ;

HRMS : C₂₇H₃₅N₅O₉·HClについての計算値、609.2202；実測

50

値 (E S I +) 、 5 7 4 . 2 4 9 6 9 。

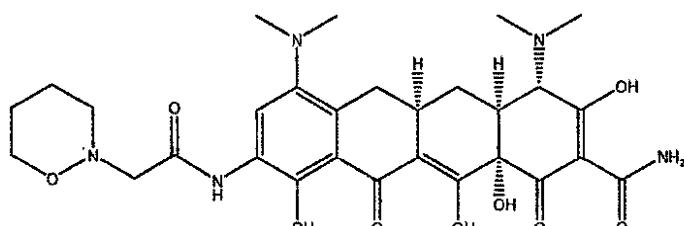
【 0 0 7 3 】

(実施例 8)

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 4 , 7 - ビス (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 9 - [(1 , 2 - オキサジナン - 2 - イルアセチル) アミノ] - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド

【 0 0 7 4 】

【 化 6 0 】



10

本実施例の化合物は、 D M P U (8 m l) およびアセトニトリル 2 m l 中の [1 , 2] オキサジナン 2 g および 9 - (2 - プロモ - アセチルアミノ) - 4 , 7 - ビス - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド 0 . 5 g を使用して、実施例 1 の手順により調製し、 0 . 2 g の生成物を得る。

20

【 0 0 7 5 】

M S (E S I) m / z 6 0 0 . 2 (M + H) ;

H R M S : C₂₉H₃₇N₅O₉ · HClについての計算値、 6 3 5 . 2 3 5 8 ; 実測値 (E S I +) 、 6 0 0 . 2 6 6 1 4 。

【 0 0 7 6 】

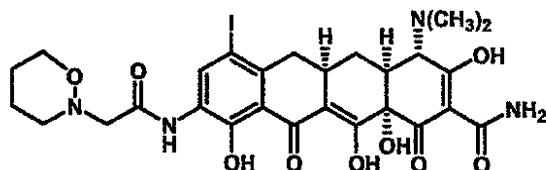
(実施例 9)

(4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 7 - ヨード - 9 - [(1 , 2 - オキサジナン - 2 - イルアセチル) アミノ] - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロテトラセン - 2 - カルボキサミド

30

【 0 0 7 7 】

【 化 6 1 】



本実施例の化合物は、 D M P U (5 m l) およびアセトニトリル 2 m l 中の [1 , 2] オキサジナン 1 . 5 g および [4 S - (4 アルファ , 1 2 a アルファ)] - 2 - ナフタセンカルボキサミド、 9 - [(プロモアセチル) アミノ] - 4 - (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 - 7 - ヨード - 1 , 1 1 - ジオキソ - 、硫酸塩 [J . M e d C h e m . 3 7 , 1 8 4 (1 9 9 4)] 0 . 3 g を使用して、実施例 1 の手順により調製し、 0 . 1 2 6 g の本実施例の生成物を得る。

40

【 0 0 7 8 】

M S (E S I) m / z 6 8 3 . 2 ;

H R M S : C₂₇H₃₁IN₄O₉ · HClについての計算値、 7 1 8 . 0 9 0 3 ; 実測値 (E S I + 、 [M + H] 1 +) 、 6 8 3 . 1 1 9 3 1 ;

50

スキーム 2 に従って、以下の実施例を調製する。

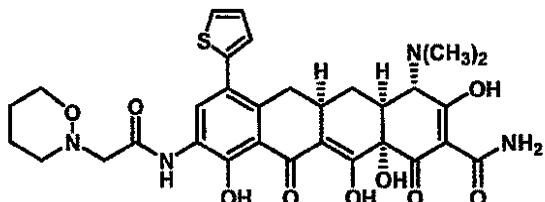
【0079】

(実施例 10)

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-9-[(1, 2-オキサジナン-2-イルアセチル)アミノ]-1, 11-ジオキソ-7-チエン-2-イル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド

【0080】

【化62】



10

トルエン 10 mL 中の実施例 9 (4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-(ジメチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-7-ヨード-9-[(1, 2-オキサジナン-2-イルアセチル)アミノ]-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド 40 mg、Pd (PPh₃)₂C₁₂ (ジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(II)) 20 mg、AsPh₃ (2 mg)、CuI (ヨウ化銅(1)) 2 mg および 2-(トリブチルスタニル)-チオフェンの混合物を、窒素下にて、還流状態まで約 6 時間加熱する。その反応混合物を冷却し、濾過し、そして溶媒を除去する。粗残渣を pH 2 (10% HCl を加える) で水に溶解し、そして 10% 水酸化アンモニウムを加えて pH を約 4 に調節し、続いて、塩化メチレンで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、そして残渣をエーテルおよびエーテル中の 1M HCl で倍散して、8 mg の本実施例生成物を得る。

20

【0081】

MS (ESI) m/z 639.3;

30

HRMS : C₃₁H₃₄N₄O₉S · HCl についての計算値、674.1813；実測値 (ESI+、[M + H]¹⁺)、639.21274。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/004562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C237/26 C07D265/06 A61K31/65		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 582 788 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 16 February 1994 (1994-02-16) page 2, "I", page 3, line 30; page 4, line 2 and lines 22-27; page 19, line 55-56; Tables; claims	1-15, 17-25
X	EP 0 582 789 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 16 February 1994 (1994-02-16) Example 42; claims, in particular claims 1, 7 and 12	1-15, 17-25
X	EP 0 582 829 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 16 February 1994 (1994-02-16) page 2, compound I, page 3, line 6 and line 42; page 4, lines 6-10; page 41, Example 25, Example 26; page 42, Example 30; page 20, line 3 - page 4, line 30; claims	1-15, 17-25
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
27 October 2006	06/11/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sen, Alina	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/004562

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/072532 A (PARATEK PHARMACEUTICALS, INC) 19 September 2002 (2002-09-19) page 2, compound (I) and the corresponding definition of R9; page 3, lines 1-3, "alkoxy", "heterocyclic" or "heteroaromatic"; page 20, line 11 to page 21, line 18; -----	1-15, 17-25
X	US 5 834 450 A (SU ET AL) 10 November 1998 (1998-11-10) column 1, compound (I) and column 5, lines 13-15 and lines 36-45; column 9, line 32 to column 10, line 13; claims -----	1-15, 17-25
A	SUM P-E ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of novel glycycline derivatives leading to the discovery of GAR-936" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 10, 17 May 1999 (1999-05-17), pages 1459-1462, XP004164912 ISSN: 0960-894X the whole document -----	1-15, 17-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	International application No. PCT/US2006/004562
--	--

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the Invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/004562

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0582788	A	16-02-1994	AT	168992 T		15-08-1998
			AU	4461293 A		17-02-1994
			CA	2103836 A1		14-02-1994
			CN	1083805 A		16-03-1994
			CZ	9301599 A3		16-03-1994
			DE	69319976 D1		03-09-1998
			DE	69319976 T2		25-03-1999
			DK	582788 T3		01-02-1999
			ES	2119831 T3		16-10-1998
			FI	933565 A		14-02-1994
			HK	1009598 A1		20-04-2000
			HU	64943 A2		28-03-1994
			HU	9500629 A3		28-11-1995
			IL	106673 A		20-11-1997
			JP	3583449 B2		04-11-2004
			JP	6206855 A		26-07-1994
			LV	12358 A		20-10-1999
			MX	9304647 A1		28-02-1994
			NO	932869 A		14-02-1994
			NZ	248357 A		26-04-1996
			PH	30007 A		29-10-1996
			PL	300063 A1		21-02-1994
			PL	174115 B1		30-06-1998
			PL	173904 B1		29-05-1998
			RU	2125986 C1		10-02-1999
			SG	47559 A1		17-04-1998
			SK	85693 A3		08-06-1994
			US	5401729 A		28-03-1995
			US	5380888 A		10-01-1995
			US	5328902 A		12-07-1994
			ZA	9305894 A		09-03-1994
EP 0582789	A	16-02-1994	AT	206391 T		15-10-2001
			AU	4461393 A		17-02-1994
			CA	2103838 A1		14-02-1994
			CN	1087626 A		08-06-1994
			CZ	9301616 A3		16-03-1994
			DE	69330852 D1		08-11-2001
			DE	69330852 T2		20-06-2002
			DK	582789 T3		21-01-2002
			ES	2162617 T3		01-01-2002
			FI	933564 A		14-02-1994
			HU	67691 A2		28-04-1995
			IL	106676 A		15-06-1998
			JP	3529106 B2		24-05-2004
			JP	7309823 A		28-11-1995
			MX	9304646 A1		28-02-1994
			NO	932871 A		14-02-1994
			NZ	248356 A		21-12-1995
			PH	30931 A		23-12-1997
			PL	300062 A1		21-02-1994
			PL	173899 B1		29-05-1998
			PL	174113 B1		30-06-1998
			PT	582789 T		28-03-2002
			RU	2125985 C1		10-02-1999
			SG	54203 A1		16-11-1998
			SK	86293 A3		11-05-1994
			US	5386041 A		31-01-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/004562

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0582789	A		US 5420272 A ZA 9305893 A	30-05-1995 09-03-1994
EP 0582829	A	16-02-1994	AT 205472 T AU 4461193 A BR 1100987 A3 CA 2103845 A1 CN 1087899 A CZ 9301574 A3 DE 69330733 D1 DE 69330733 T2 DK 582829 T3 ES 2161220 T3 FI 933568 A HK 1009960 A1 HU 71594 A2 HU 66660 A2 HU 9500665 A3 IL 106672 A JP 3633640 B2 JP 6199758 A MX 9304756 A1 NO 932873 A NZ 248342 A PH 30006 A PL 300068 A1 PL 173448 B1 PL 174073 B1 PT 582829 T RU 2123999 C1 SG 52326 A1 SK 84893 A3 US 5495030 A US 5442059 A ZA 9305890 A	15-09-2001 17-02-1994 07-12-1999 14-02-1994 15-06-1994 16-03-1994 18-10-2001 04-07-2002 15-10-2001 01-12-2001 14-02-1994 28-12-2001 29-01-1996 28-12-1994 30-10-1995 22-02-1998 30-03-2005 19-07-1994 28-02-1994 14-02-1994 26-07-1995 29-10-1996 21-02-1994 31-03-1998 30-06-1998 30-01-2002 27-12-1998 28-09-1998 08-06-1994 27-02-1996 15-08-1995 11-03-1994
WO 02072532	A	19-09-2002	BR 0116935 A CA 2440383 A1 CZ 20032780 A3 EP 1368305 A1 HR 20030743 A2 HU 0402047 A2 JP 2005506291 T MX PA03008165 A ZA 200307239 A	12-04-2005 19-09-2002 14-01-2004 10-12-2003 30-06-2005 28-01-2005 03-03-2005 12-12-2003 17-11-2004
US 5834450	A	10-11-1998	AU 1279095 A BR 9500659 A CA 2183565 A1 EP 0745065 A1 FI 950700 A WO 9522529 A1 JP 2784847 B2 JP 9501952 T	04-09-1995 31-10-1995 24-08-1995 04-12-1996 18-08-1995 24-08-1995 06-08-1998 25-02-1997

フロントページの続き

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

(72) 発明者 マンサワー, タレク

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10956, ニュー シティ, オーバーラック ロード
5

F ターム(参考) 4C056 AA02 AB01 AC01 AD01 AE01 FA01 FB01 FC04
4C063 AA01 BB09 CC92 DD54 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 DA29 MA01 MA04 NA14 ZB35
4H006 AA01 AB29

【要約の続き】

