

(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2009-502809  
(P2009-502809A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(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 0 5 4
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4 C 0 8 6
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4 H 0 0 6
A61P 33/00 (2006.01)	A61P 33/00	
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-523041 (P2008-523041)	(71) 出願人	500127209 パラテック ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2111 ボストン ニーランド ストリ ート 75
(86) (22) 出願日	平成18年7月21日 (2006. 7. 21)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月5日 (2008. 3. 5)	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/028676	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(87) 國際公開番号	W02007/014154	(74) 代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(87) 國際公開日	平成19年2月1日 (2007. 2. 1)		
(31) 優先権主張番号	60/701, 730		
(32) 優先日	平成17年7月21日 (2005. 7. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/816, 066		
(32) 優先日	平成18年6月23日 (2006. 6. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 10-置換テトラサイクリンおよびその使用方法

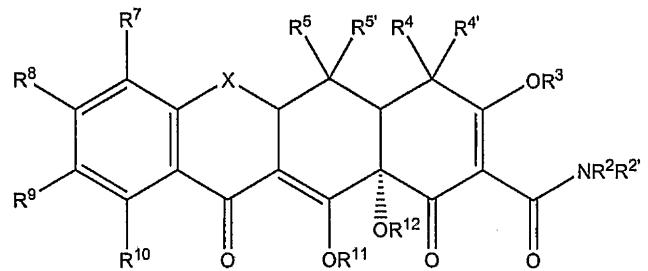
## (57) 【要約】

10-置換テトラサイクリン化合物が記載される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(1)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体：



(1)

10

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、および $\text{R}^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキ

20

30

40

50

ルアリール、アリール、複素環部分、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{7c})_{0-1}\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{8c})_{0-1}\text{C}(=\text{E}')\text{ER}^{8a}$ であり；

$\text{R}^9$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アリールアルキニル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{9c})_{0-1}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

$\text{R}^{10}$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル；ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、または複素環部分であり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{7f}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^{8c}$ 、 $\text{R}^{8d}$ 、 $\text{R}^{8e}$ 、 $\text{R}^{8f}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9d}$ 、 $\text{R}^{9e}$ 、および $\text{R}^{9f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{E}$ は、 $\text{CR}^{8d}\text{R}^{8e}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^{8b}$ 、または $\text{O}$ であり；

$\text{E}'$ は、 $\text{O}$ 、 $\text{NR}^{8f}$ 、または $\text{S}$ であり；

$\text{W}$ は、 $\text{CR}^{7d}\text{R}^{7e}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^{7b}$ 、または $\text{O}$ であり；

$\text{W}'$ は、 $\text{O}$ 、 $\text{NR}^{7f}$ 、または $\text{S}$ であり；

$\text{Y}'$ および $\text{Y}$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{Z}$ は、 $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^{9b}$ 、または $\text{O}$ であり；

$\text{Z}'$ は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または $\text{NR}^{9f}$ である。

### 【請求項 2】

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $\text{R}^4$ が $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ であり； $\text{R}^{4a}$ および $\text{R}^{4b}$ が各々アルキルであり； $\text{X}$ が $\text{CR}^6\text{R}^6'$ であり；かつ $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^6$ 、および $\text{R}^6'$ が各々水素である、請求項1記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 3】

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $\text{R}^4$ が $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ であり； $\text{R}^{4a}$ および $\text{R}^{4b}$ が各々アルキルであり； $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^5$ 、および $\text{R}^{5'}$ が水素であり、かつ $\text{X}$ が $\text{CR}^6\text{R}^6'$ であり、ここで $\text{R}^6$ はメチルであり、かつ $\text{R}^6'$ はヒドロキシである、請求項1記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 4】

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $\text{R}^4$ が $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ であり； $\text{R}^{4a}$ および $\text{R}^{4b}$ が各々アルキルであり； $\text{R}^5$ がヒドロキシルであり； $\text{X}$ が $\text{CR}^6\text{R}^6'$ であり； $\text{R}^6$ がメチルであり；かつ $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、および $\text{R}^{6'}$ が水素である、請求項1記載のテトラサ

10

20

30

40

50

イクリン化合物。

【請求項 5】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $X$ が $CR^6R^{6'}$ であり； $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ が水素原子であり、かつ $R^7$ がジメチルアミノである、請求項1記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 6】

$R^{10}$ が水素である、請求項1～5のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 7】

$R^{10}$ がアルキルスルホニルである、請求項1～5のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。 10

【請求項 8】

アルキルスルホニルがトリフルオロメチルスルホニルである、請求項7記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9】

$R^{10}$ が置換または非置換アミノである、請求項1～5のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 10】

$R^{10}$ がジアルキルアミノである、請求項8記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 11】

$R^{10}$ が置換または非置換ピペリジニルである、請求項8記載のテトラサイクリン化合物。 20

【請求項 12】

$R^{10}$ が4-メチルピペリジンである、請求項10記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 13】

$R^9$ が水素である、請求項1～12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 14】

$R^9$ が置換または非置換アリールである、請求項1～12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 15】

$R^9$ が置換または非置換フェニルである、請求項1～12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。 30

【請求項 16】

$R^9$ が置換または非置換アルキルである、請求項1～12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 17】

$R^9$ がアミノアルキルである、請求項16記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 18】

$R^9$ がアミノメチルである、請求項17記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 19】

$R^9$ がアルキルアミノメチルである、請求項18記載のテトラサイクリン化合物。 40

【請求項 20】

$R^9$ が置換または非置換アミノである、請求項1～12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 21】

$R^9$ がニトロまたはハロゲンである、請求項1～12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 22】

ハロゲンがヨウ素である、請求項21記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 23】

$R^9$ が置換または非置換アミノカルボニルである、請求項1～12のいずれか一項記載のテ

10

20

30

40

50

トラサイクリン化合物。

【請求項 24】

$R^9$ が非置換アミノカルボニルである、請求項23記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 25】

$R^9$ が置換または非置換カルボニルである、請求項1~12のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 26】

カルボニルがアシルである、請求項25記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 27】

カルボニルがカルボキシレートである、請求項25記載のテトラサイクリン化合物。

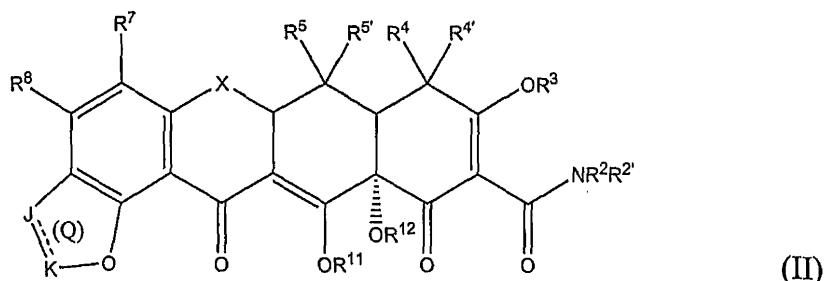
10

【請求項 28】

$R^7$ が置換または非置換アシルである、請求項6記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 29】

下記式(II)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体：



20

式中、

Xは、 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、 $NR^6$ 、または0であり；

$R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

30

$R^4$ および $R^{4'}$ は、各々独立して、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

40

$R^5$ および $R^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$R^6$ および $R^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、

50

アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>7</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル；ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、複素環部分、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>7c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=W')WR<sup>7a</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリールアルキルであり；

Jは、CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>、O、S、またはNR<sup>21c</sup>であり；

Kは、CR<sup>22a</sup>R<sup>22b</sup>、O、S、またはNR<sup>22c</sup>であり；

R<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>21c</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>22c</sup>は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、アリールシリルであるか、または存在せず；

JがCR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>であり、KがCR<sup>22a</sup>R<sup>22b</sup>であり、かつR<sup>21b</sup>およびR<sup>22b</sup>が存在しない場合、Qは二重結合であり；

JがNR<sup>21c</sup>であり、KがCR<sup>22a</sup>R<sup>22b</sup>であり、かつR<sup>21c</sup>およびR<sup>22b</sup>が存在しない場合、Qは二重結合であり；

JがCR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>であり、KがNR<sup>22c</sup>であり、かつR<sup>21b</sup>およびR<sup>22c</sup>が存在しない場合、Qは二重結合であり；

JがCR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>、O、S、またはNR<sup>21c</sup>であり、KがCR<sup>22a</sup>R<sup>22b</sup>、O、S、またはNR<sup>22c</sup>であり、かつR<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>21c</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>22c</sup>が、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキル

10

20

30

40

50

スルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、またはアリールシリルである場合、Qは単結合であり；

Eは、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8f}$ 、またはOであり；

E'は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；

Wは、 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 $NR^{7b}$ 、またはOであり；

W'は、O、 $NR^{7f}$ 、またはSであり；

Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

10

### 【請求項 3 0】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり；Xが $CR^6R^{6'}$ であり；かつ $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ が各々水素である、請求項29記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 3 1】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、および $R^{5'}$ が水素であり；かつXが $CR^6R^{6'}$ であり、ここで $R^6$ はメチルであり、かつ $R^{6'}$ はヒドロキシである、請求項29記載のテトラサイクリン化合物。

20

### 【請求項 3 2】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $R^5$ がヒドロキシルであり；Xが $CR^6R^{6'}$ であり； $R^6$ がメチルであり；かつ $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、および $R^{6'}$ が水素である、請求項29記載のテトラサイクリン化合物。

20

### 【請求項 3 3】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり；Xが $CR^6R^{6'}$ であり； $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ が水素原子であり、かつ $R^7$ がジメチルアミノである、請求項29記載のテトラサイクリン化合物。

30

### 【請求項 3 4】

Qが二重結合である、請求項29～33のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 3 5】

Jが $CR^{21a}R^{21b}$ である、請求項29～34のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 3 6】

$R^{21a}$ が水素である、請求項35記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 3 7】

Kが $CR^{22a}R^{22b}$ である、請求項29～36のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 3 8】

$R^{22a}$ が置換または非置換アリールである、請求項37記載のテトラサイクリン化合物。

40

### 【請求項 3 9】

$R^{22a}$ が置換または非置換フェニルである、請求項38記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 4 0】

置換フェニルがパラ-アミノ置換フェニルである、請求項38記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 4 1】

$R^{22a}$ がアルキルシリルである、請求項37記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 4 2】

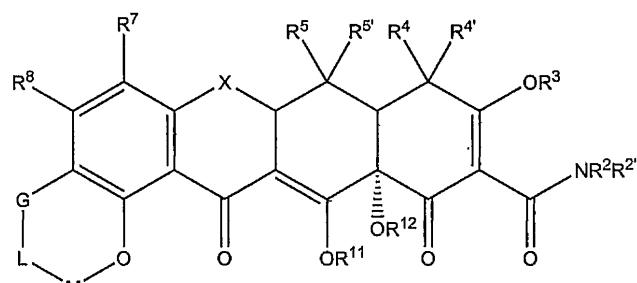
アルキルシリルがトリメチルシリルである、請求項41記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 4 3】

50

下記式(III)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エス

テル、および鏡像異性体：



(III)

10

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4'a}$ 、および $\text{R}^{4'b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4'a}\text{R}^{4'b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{7c})_{0-1}\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{8c})_{0-1}\text{C}(=\text{E}')\text{ER}^{8a}$ であり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{7f}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^{8c}$ 、 $\text{R}^{8d}$ 、 $\text{R}^{8e}$ 、 $\text{R}^{8f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル

20

30

40

50

スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$G$ は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、O、S、または $NR^{23c}$ であり；

$L$ は、 $CR^{24a}R^{24b}$ 、O、S、または $NR^{24c}$ であり；

$M$ は、 $CR^{25a}R^{25b}$ 、C=T、O、S、または $NR^{25c}$ であり；

$T$ は、O、S、または $NR^{25d}$ であり；

$R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{23c}$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{24c}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{25c}$ 、 $R^{25d}$ は、各々独立して水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、またはアリールシリルであり；

$E$ は、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8b}$ 、またはOであり；

$E'$ は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；

$W$ は、 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 $NR^{7b}$ 、またはOであり；

$W'$ は、O、 $NR^{7f}$ 、またはSであり；

$Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

#### 【請求項 4 4】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $X$ が $CR^6R^6'$ であり；かつ $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ が各々水素である、請求項43記載のテトラサイクリン化合物。

#### 【請求項 4 5】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、および $R^{5'}$ が水素であり；かつ $X$ が $CR^6R^6'$ であり、ここで $R^6$ はメチルであり、かつ $R^{6'}$ はヒドロキシである、請求項43記載のテトラサイクリン化合物。

#### 【請求項 4 6】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $R^5$ がヒドロキシルであり； $X$ が $CR^6R^6'$ であり； $R^6$ がメチルであり；かつ $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、および $R^{6'}$ が水素である、請求項43記載のテトラサイクリン化合物。

#### 【請求項 4 7】

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ が $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が各々アルキルであり； $X$ が $CR^6R^6'$ であり； $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ が水素原子であり、かつ $R^7$ がジメチルアミノである、請求項43記載のテトラサイクリン化合物。

#### 【請求項 4 8】

$G$ が $CR^{23a}R^{23b}$ である、請求項43～47のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

#### 【請求項 4 9】

$R^{23a}$ および $R^{23b}$ が各々水素である、請求項48記載のテトラサイクリン化合物。

10

20

30

40

50

**【請求項 5 0】**

MがC=Tである、請求項43～49のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 1】**

TがOである、請求項50記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 2】**

LがNR<sup>24c</sup>である、請求項43～49のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 3】**

R<sup>24c</sup>がアルキルである、請求項52記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 4】**

R<sup>7</sup>が水素である、請求項1～53のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。 10

**【請求項 5 5】**

R<sup>7</sup>が置換または非置換アリールである、請求項1～53のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 6】**

R<sup>7</sup>が置換または非置換フェニルである、請求項55記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 7】**

R<sup>7</sup>が置換または非置換ヘテロアリールである、請求項56記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 5 8】**

R<sup>7</sup>が置換または非置換アルキルである、請求項1～53のいずれか一項記載のテトラサイ 20  
クリン化合物。

**【請求項 5 9】**

R<sup>7</sup>がアミノアルキルである、請求項58記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 0】**

R<sup>7</sup>がアミノメチルである、請求項59記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 1】**

R<sup>7</sup>がアルキルアミノメチルである、請求項60記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 2】**

R<sup>7</sup>が置換または非置換アミノである、請求項1～53のいずれか一項記載のテトラサイ 30  
クリン化合物。

**【請求項 6 3】**

R<sup>7</sup>がニトロまたはハロゲンである、請求項1～53のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 4】**

R<sup>8</sup>が水素である、請求項1～63のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 5】**

R<sup>8</sup>が置換または非置換アリールである、請求項1～63のいずれか一項記載のテトラサイ 40  
クリン化合物。

**【請求項 6 6】**

R<sup>8</sup>が置換または非置換フェニルである、請求項56記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 7】**

R<sup>8</sup>が置換または非置換ヘテロアリールである、請求項57記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 8】**

R<sup>8</sup>が置換または非置換アルキルである、請求項1～63のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 6 9】**

R<sup>8</sup>が置換または非置換アミノである、請求項1～63のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

**【請求項 7 0】**

50

$R^8$ がニトロまたはハロゲンである、請求項1～63のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項71】

$R^4$ および $R^{4'}$ が各々水素である、請求項1～70のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項72】

$R^3$ が、水素、アルキル、アシル、アリール、またはアリールアルキルである、請求項1～71のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項73】

$R^{11}$ が、水素、アルキル、アシル、アリール、またはアリールアルキルである、請求項1～72のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。 10

【請求項74】

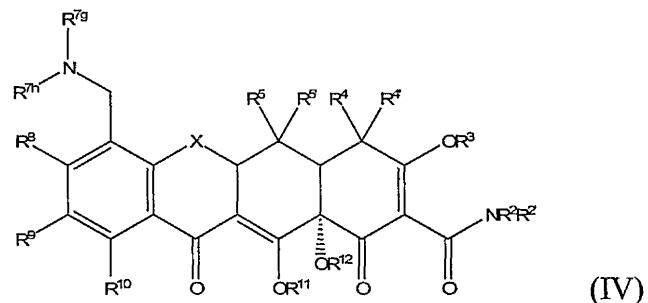
$R^{12}$ が、水素、アルキル、アシル、アリール、またはアリールアルキルである、請求項1～73のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項75】

表1に記載の化合物である、請求項1～73のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。  
。

【請求項76】

下記式(IV)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体：



式中、

Xは、 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、 $NR^6$ 、または0であり；

$R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{4'a}$ 、および $R^{4'b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$R^4$ および $R^{4'}$ は、各々独立して、 $NR^{4'a}R^{4'b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$R^5$ および $R^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、

10

20

20

30

40

40

50

アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$R^6$ および $R^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$R^{7g}$ および $R^{7h}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、アリールチオチオカルボニルであるか、または $R^{7g}$ および $R^{7h}$ は共に結合して環を形成し；

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{8c})_{0-1}C(=E')ER^{8a}$ であり；

$E$ は、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8b}$ 、またはOであり；

$E'$ は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；

$R^9$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

$Z$ は、 $CR^{9d}R^{9e}$ 、S、 $NR^{9b}$ 、またはOであり；

$Z'$ は、O、S、または $NR^{9f}$ であり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、 $R^{9e}$ 、および $R^{9f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^{10}$ は水素であり；

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

### 【請求項 7 7】

$R^{7g}$ および $R^{7h}$ が共に結合して環を形成する、請求項76記載のテトラサイクリン化合物。

### 【請求項 7 8】

環が置換6員環である、請求項77記載の方法。

### 【請求項 7 9】

下記式(V)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体：

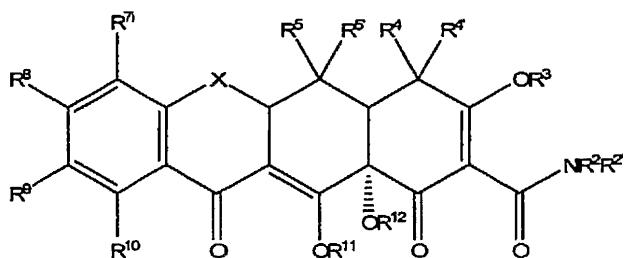
10

20

30

40

50



(V)

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^6'\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；

10

$\text{R}^2'$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、および $\text{R}^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

20

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

30

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^{7'}$ は、チオフェン、ピロール、1,3-オキサゾール、1,3-チアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1H-1,2,3-トリアゾール、イソチアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,4-チアトリアゾール、1H-1,2,3,4-テトラアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、1,2,3,5-チアトリアゾール、フラン、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、チオラン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、4,5-ジヒドロチオフェン、2-ピロリン、4,5-ジヒドロフラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、ピリジン、2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン、チアン、1,2-ジアザペルヒドロイン、1,3-ジアザペルヒドロイン、ピペラジン、1,3-オキサザペルヒドロイン、モルホリン、1,3-チアザペルヒドロイン、1,4-チアザペルヒドロイン、ピペリジン、2H-3,4-ジヒドロピラン、2,3-ジヒドロ-4H-チイン、1,4-

40

50



,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,3]オキサチアジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,2]オキサチアジン、2,3-ジヒドロ-[1,4,3]オキサチアジン、2,3-ジヒドロ-[1,4,2]オキサチアジン、4,5-ジヒドロピリジン、1,6-ジヒドロピリジン、5,6-ジヒドロピリジン、2H-ピラン、2H-チイン、3,6-ジヒドロピリジン、2,3-ジヒドロピリダジン、2,5-ジヒドロピリダジン、4,5-ジヒドロピリダジン、1,2-ジヒドロピリダジン、2,3-ジヒドロピリミジン、2,5-ジヒドロピリミジン、5,6-ジヒドロピリミジン、3,6-ジヒドロピリミジン、4,5-ジヒドロピラジン、5,6-ジヒドロピラジン、3,6-ジヒドロピラジン、4,5-ジヒドロピラジン、1,4-ジヒドロピラジン、1,4-ジチイン、1,4-ジオキシン、2H-1,2-オキサジン、6H-1,2-オキサジン、4H-1,2-オキサジン、2H-1,3-オキサジン、4H-1,3-オキサジン、6H-1,3-オキサジン、2H-1,4-オキサジン、4H-1,4-オキサジン、2H-1,3-チアジン、2H-1,4-チアジン、4H-1,2-チアジン、6H-1,3-チアジン、4H-1,4-チアジン、2H-1,2-チアジン、6H-1,2-チアジン、1,4-オキサチイン、2H,5H-1,2,3-トリアジン、1H,4H-1,2,3-トリアジン、4,5-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン、1H,6H-1,2,3-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン、2,3-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、3H,6H-1,2,4-トリアジン、1H,6H-1,2,4-トリアジン、3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、1H,4H-1,2,4-トリアジン、5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、2H,5H-1,2,4-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、1H,4H-1,3,5-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン、1,4,2-ジチアジン、1,4,2-ジオキサジン、2H-1,3,4-オキサジアジン、2H-1,3,5-オキサジアジン、6H-1,2,5-オキサジアジン、4H-1,3,4-オキサジアジン、4H-1,3,5-オキサジアジン、4H-1,2,5-オキサジアジン、2H-1,3,5-チアジアジン、6H-1,2,5-チアジアジン、4H-1,3,4-チアジアジン、4H-1,3,5-チアジアジン、4H-1,2,5-チアジアジン、2H-1,3,4-オキサジアジン、および1,4,2-オキサチアジンからなる群より選択される置換または非置換複素環であり、該複素環は、N、O、およびSから独立して選択される0個、1個、または2個の原子を含む飽和または不飽和5員環、6員環、または7員環と隣接して縮合していくてもよく；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシリル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

E'は、CR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>、S、NR<sup>8b</sup>、またはOであり；

E'は、O、NR<sup>8f</sup>、またはSであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アリールアルキニル、アシリル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>9c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>であり；

Z'は、CR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>は、各々独立して、水素、アシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>10</sup>は水素であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

$R^7$  がピリミジンである、請求項79記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 1】

テトラサイクリン応答性状態が治療されるように、請求項1~80のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物の有効量を被験体に投与する段階を含む、被験体におけるテトラサイクリン応答性状態を治療するための方法。

【請求項 8 2】

被験体が動物である、請求項81記載の方法。

【請求項 8 3】

被験体がヒトである、請求項81記載の方法。

【請求項 8 4】

10

テトラサイクリン応答性状態が炎症に関連する、請求項81記載の方法。

【請求項 8 5】

テトラサイクリン応答性状態が癌である、請求項81記載の方法。

【請求項 8 6】

テトラサイクリン応答性状態が感染性因子に関連する、請求項81記載の方法。

【請求項 8 7】

感染性因子が寄生生物、ウイルス、細菌、または真菌である、請求項81記載の方法。

【請求項 8 8】

20

テトラサイクリン応答性状態が多発性硬化症である、請求項81記載の方法。

【請求項 8 9】

多発性硬化症が、再発または寛解型多発性硬化症 (relapsing or remitting multiple sclerosis)、一次性進行型多発性硬化症、または二次性進行型多発性硬化症である、請求項88記載の方法。

【請求項 9 0】

請求項1~80のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物の有効量と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 9 1】

有効量が、テトラサイクリン応答性状態を治療するのに有効である、請求項90記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【背景技術】

【0 0 0 1】

関連出願

本願は、2006年6月23日に出願された米国特許仮出願第60/816,066号、および「10置換テトラサイクリンおよびその使用方法 (10 Substituted Tetracyclines and Methods and Use Thereof)」という表題の2005年7月21日に出願された米国特許仮出願第60/701,730号に対する優先権を主張し；これらの各々の全体の内容は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0 0 0 2】

40

発明の背景

テトラサイクリン系抗生物質の開発は、殺菌組成物および/または静菌組成物を產生可能である微生物の証拠について、世界の多くの地域から収集した土壤標本を体系的にスクリーニングした直接的な結果であった。これらの新規化合物の最初のものは、クロルテトラサイクリンの名称の下で1948年に導入された。2年後、オキシテトラサイクリンが利用可能になった。これらの化合物の化学構造の解明は、これらの類似性を確証し、1952年におけるこのグループの第3のメンバーの製造のための分析的基礎を提供した。より初期のテトラサイクリンにおいて存在する、環に結合したメチル基を伴わない、新規ファミリーのテトラサイクリン化合物が1957年において調製され、1967年に公的に利用可能になり；そして1972年までにミノサイクリンが使用された。

【0 0 0 3】

50

最近、研究の労力は、様々な治療条件および投与の経路の下で有効である新規テトラサイクリン抗生物質組成物を開発することに焦点を当てている。もともと導入されたテトラサイクリン化合物に等しいか、またはそれよりも有効であることが判明する可能性がある新規テトラサイクリン類縁体もまた研究された。例には、米国特許第2,980,584号(特許文献1)；同第2,990,331号(特許文献2)；同第3,062,717号(特許文献3)；同第3,165,531号(特許文献4)；同第3,454,697号(特許文献5)；同第3,557,280号(特許文献6)；同第3,674,859号(特許文献7)；同第3,957,980号(特許文献8)；同第4,018,889号(特許文献9)；同第4,024,272号(特許文献10)；および同第4,126,680号(特許文献11)が含まれる。これらの特許は、薬学的に活性なテトラサイクリン組成物およびテトラサイクリン類縁体組成物の範囲を代表する。

10

#### 【0004】

歴史的には、これらの開発および導入の直後に、テトラサイクリンは、リケッチア；多数のグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌；ならびに鼠径リンパ肉芽腫、封入体性結膜炎、およびオウム病の原因である因子に対して高度に有効であることが見い出された。それゆえに、テトラサイクリンは、「広域スペクトル」抗生物質として知られるようになった。これらのインビトロ抗微生物活性、実験的感染における有効性、および薬理学的特性の引き続く確立により、クラスとしてのテトラサイクリンは、急速に、治療目的のために広く使用されるようになった。しかし、大小の疾患と病気の両方のためのテトラサイクリンのこの広範な使用は、共生的と病原性的の両方の高度に感受性である細菌種(例えば、肺炎球菌およびサルモネラ菌)の間でさえ、これらの抗生物質に対する耐性の出現を直接的にもたらした。テトラサイクリン耐性生物の発生は、選択の抗生物質としてのテトラサイクリン組成物およびテトラサイクリン類縁体組成物の使用の一般的な減少をもたらしている。

20

#### 【0005】

より最近では、テトラサイクリン化合物は、抗微生物活性に必ずしも関連しない、広範な種々の障害に対して有用であることもまた見い出されてきている。このような障害の例には、例えば、癌、炎症性障害(例えば、関節炎)、ウイルス感染、神経学的障害、大動脈または血管の動脈瘤、虚血、脳卒中、慢性肺疾患、骨量障害、および糖尿病が含まれるがこれらに限定されない。

30

#### 【0006】

- 【特許文献1】米国特許第2,980,584号
- 【特許文献2】米国特許第2,990,331号
- 【特許文献3】米国特許第3,062,717号
- 【特許文献4】米国特許第3,165,531号
- 【特許文献5】米国特許第3,454,697号
- 【特許文献6】米国特許第3,557,280号
- 【特許文献7】米国特許第3,674,859号
- 【特許文献8】米国特許第3,957,980号
- 【特許文献9】米国特許第4,018,889号
- 【特許文献10】米国特許第4,024,272号
- 【特許文献11】米国特許第4,126,680号

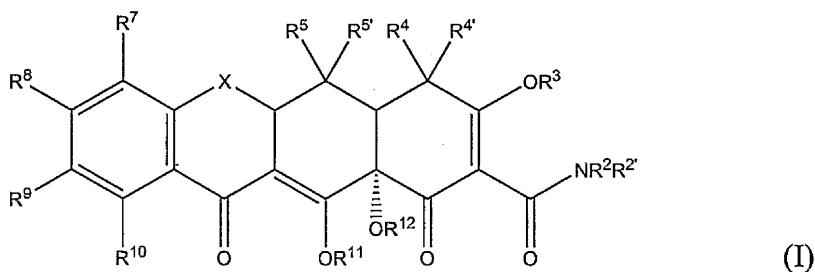
40

#### 【発明の開示】

#### 【0007】

##### 発明の概要

1つの態様において、本発明は、少なくとも部分的に、10-置換テトラサイクリン化合物に関する。さらなる態様において、本発明は、下記式(I)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、エステル、および鏡像異性体に関する：



式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

10

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、および $\text{R}^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

20

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

30

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、水素、アルキル、アルケニル、アル基ニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アル基アミノカルボニル、ジアル基アミノカルボニル、アル基チオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシル、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アル基チオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アル基スルフィニル、アリールスルフィニル、アル基スルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アル基アリール、アリール、複素環部分、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{7c})_{0-1}\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

40

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アル基ル、アル基ニル、アル基ニル、アリール、アルコキシ、アル基ルチオ、アル基ルスルフィニル、アル基ルスル

50

ホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{8c})_{0-1}C(=E')ER^{8a}$ であり；

R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アリールアルキル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

R<sup>10</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル；ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、または複素環部分であり；

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Eは、CR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>、S、NR<sup>8b</sup>、またはOであり；

E'は、O、NR<sup>8f</sup>、またはSであり；

Wは、CR<sup>7d</sup>R<sup>7e</sup>、S、NR<sup>7b</sup>、またはOであり；

W'は、O、NR<sup>7f</sup>、またはSであり；

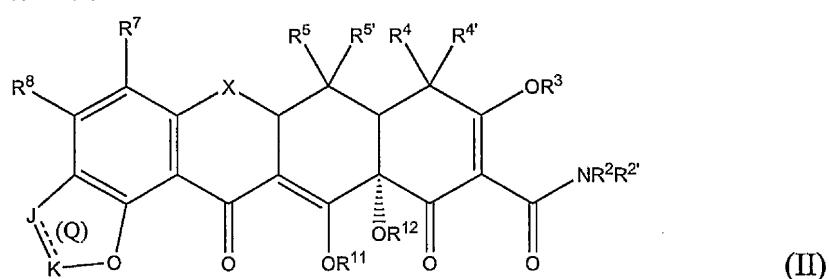
Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Zは、CR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>である。

### 【0008】

別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(II)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、エステル、および鏡像異性体に関する：



式中、

Xは、 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、NR<sup>6</sup>、またはOであり；

R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>4a</sup>、およびR<sup>4b</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキ

10

20

30

40

50

ルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、各々独立して、NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>7</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル；ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、複素環部分、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>7c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=W')WR<sup>7a</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Jは、CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>、O、S、またはNR<sup>21c</sup>であり；

Kは、CR<sup>22a</sup>R<sup>22b</sup>、O、S、またはNR<sup>22c</sup>であり；

R<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>21c</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>22c</sup>は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキ

10

20

30

40

50

ル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、アリールシリルであるか、または存在せず；

Jが $\text{CR}^{21\text{a}}\text{R}^{21\text{b}}$ であり、Kが $\text{CR}^{22\text{a}}\text{R}^{22\text{b}}$ であり、かつ $\text{R}^{21\text{b}}$ および $\text{R}^{22\text{b}}$ が存在しない場合、Q 10  
は二重結合であり；

Jが $\text{NR}^{21\text{c}}$ であり、Kが $\text{CR}^{22\text{a}}\text{R}^{22\text{b}}$ であり、かつ $\text{R}^{21\text{c}}$ および $\text{R}^{22\text{b}}$ が存在しない場合、Qは二重結合であり；

Jが $\text{CR}^{21\text{a}}\text{R}^{21\text{b}}$ であり、Kが $\text{NR}^{22\text{c}}$ であり、かつ $\text{R}^{21\text{b}}$ および $\text{R}^{22\text{c}}$ が存在しない場合、Qは二重結合であり；

Jが $\text{CR}^{21\text{a}}\text{R}^{21\text{b}}$ 、O、S、または $\text{NR}^{21\text{c}}$ であり、Kが $\text{CR}^{22\text{a}}\text{R}^{22\text{b}}$ 、O、S、または $\text{NR}^{22\text{c}}$ であり、かつ $\text{R}^{21\text{a}}$ 、 $\text{R}^{21\text{b}}$ 、 $\text{R}^{21\text{c}}$ 、 $\text{R}^{22\text{a}}$ 、 $\text{R}^{22\text{b}}$ 、 $\text{R}^{22\text{c}}$ が、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、またはアリールシリルである場合、Qは単結合であり；

Eは、 $\text{CR}^{8\text{d}}\text{R}^{8\text{e}}$ 、S、 $\text{NR}^{8\text{b}}$ 、またはOであり；

E'は、O、 $\text{NR}^{8\text{f}}$ 、またはSであり；

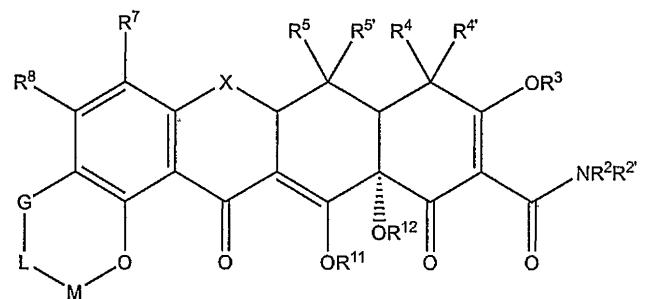
Wは、 $\text{CR}^{7\text{d}}\text{R}^{7\text{e}}$ 、S、 $\text{NR}^{7\text{b}}$ 、またはOであり；

W'は、O、 $\text{NR}^{7\text{f}}$ 、またはSであり；

Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

### 【0009】

なお別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(III)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、および鏡像異性体に関する：



(III)

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13})\text{Y}'\text{Y}$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^6\text{'R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

$\text{R}^{2\text{'}}$ 、 $\text{R}^{2\text{''}}$ 、 $\text{R}^{4\text{a}}$ 、および $\text{R}^{4\text{b}}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキ

ニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、各々独立して、NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>7</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>7c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=W')WR<sup>7a</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Gは、CR<sup>23a</sup>R<sup>23b</sup>、O、S、またはNR<sup>23c</sup>であり；

Lは、CR<sup>24a</sup>R<sup>24b</sup>、O、S、またはNR<sup>24c</sup>であり；

Mは、CR<sup>25a</sup>R<sup>25b</sup>、C=T、O、S、またはNR<sup>25c</sup>であり；

Tは、O、S、またはNR<sup>25d</sup>であり；

R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、R<sup>25d</sup>は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカル

10

20

30

40

50

ボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、またはアリールシリルであり；

Eは、 $\text{CR}^{8d}\text{R}^{8e}$ 、S、 $\text{NR}^{8b}$ 、または0であり；

$E'$ は、0、 $\text{NR}^{8f}$ 、またはSであり；

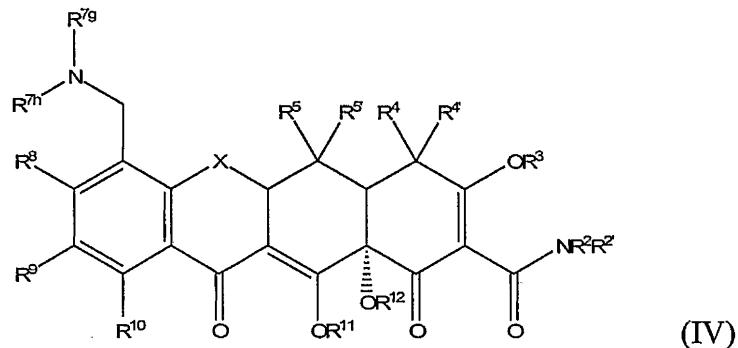
Wは、 $\text{CR}^{7d}\text{R}^{7e}$ 、S、 $\text{NR}^{7b}$ 、または0であり；

$W'$ は、0、 $\text{NR}^{7f}$ 、またはSであり；

$Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

#### 【0010】

別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(IV)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、および鏡像異性体に関する：



式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13})\text{Y}'\text{Y}$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；

$R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$R^4$ および $R^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$R^5$ および $R^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、

10

20

30

40

50

アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>7g</sup>およびR<sup>7h</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、アリールチオチオカルボニルであるか、またはR<sup>7g</sup>およびR<sup>7h</sup>は共に結合して環を形成し；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

Eは、CR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>、S、NR<sup>8b</sup>、またはOであり；

E'は、O、NR<sup>8f</sup>、またはSであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>であり；

Zは、CR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>10</sup>は水素であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

#### 【0011】

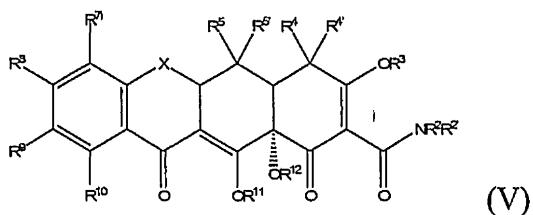
別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(V)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、および鏡像異性体に関する：

10

20

30

40



式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；  
 R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>4a</sup>、およびR<sup>4b</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>7i</sup>は、チオフェン、ピロール、1,3-オキサゾール、1,3-チアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1H-1,2,3-トリアゾール、イソチアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,4-チアトリアゾール、1H-1,2,3,4-テトラアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、1,2,3,5-チアトリアゾール、フラン、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、チオラン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、4,5-ジヒドロチオフェン、2-ピロリン、4,5-ジヒドロフラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、ピリジン、2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン、チアン、1,2-ジアザペルヒドロイン、1,3-ジアザペルヒドロイン、ピペラジン、1,3-オキサザペルヒドロイン、モルホリン、1,3-チアザペルヒドロイン、1,4-チアザペルヒドロイン、ピペリジン、2H-3,4-ジヒドロピラン、2,3-ジヒドロ-4H-チイン、1,4,5,6-テトラヒドロピリジン、2H-5,6-ジヒドロピラン、2,3-ジヒドロ-6H-チイン、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、3,4,5,6-テトラヒドロピリジン、4H-ピラン、4H-チイン、1,4-

10

20

30

40

50

ジヒドロピリジン、1,4-ジチアン、1,4-ジオキサン、1,4-オキサチアン、1,2-オキサゾリジン、1,2-チアゾリジン、ピラゾリジン、1,3-オキサゾリジン、1,3-チアゾリジン、イミダゾリジン、1,2,4-オキサジアゾリジン、1,3,4-オキサジアゾリジン、1,2,4-チアジアゾリジン、1,3,4-チアジアゾリジン、1,2,4-トリアゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、2-ピラゾリン、4-イミダゾリン、2,3-ジヒドロイソチアゾール、4,5-ジヒドロイソカゾール、4,5-ジヒドロイソチアゾール、2,5-ジヒドロイソキサゾール、2,5-ジヒドロイソチアゾール、2,3-ジヒドロイソキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロオキサゾール、2,5-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,3]トリアゾール、2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,3]トリアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,3]トリアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]オキサジアゾール、2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]オキサジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]オキサジアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,3,4]オキサジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,3,4]チアジアゾール、[1,4,2]オキサチアゾール、[1,3,4]オキサチアゾール、1,3,5-トリアザペルヒドロイン、1,2,4-トリアザペルヒドロイン、1,4,2-ジチアザペルヒドロイン、1,4,2-ジオキサザペルヒドロイン、1,3,5-オキサジアザペルヒドロイン、1,2,5-オキサジアザペルヒドロイン、1,3,4-チアジアザペルヒドロイン、1,3,5-チアジアザペルヒドロイン、1,2,5-チアジアザペルヒドロイン、1,3,4-オキサジアザペルヒドロイン、1,4,3-オキサチアザペルヒドロイン、1,4,2-オキサチアザペルヒドロイン、1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン、1,2,3,4-テトラヒドロピリダジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリダジン、1,2,5,6-テトラヒドロピリミジン、1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、1,2,3,6-テトラヒドロピラジン、1,2,3,4-テトラヒドロピラジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,2]オキサジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2]オキサジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2]オキサジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,2]チアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]オキサジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,3]チアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]チアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,3]チアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]チアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3]チアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]チアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン、1,2,3,6-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン、1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,3,5]トリアジン、2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン、1,4,5,6-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,2]ジオキサジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,2]ジオキサジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,2]ジチアジン、2,3-ジヒドロ-[1,4,2]ジオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,4]オキサジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,5]オキサジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,5]オキサジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]オキサジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,2,5]オキサジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,4]チアジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,4]チアジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,5]チアジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3,4]オキサジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,2,5]オキサジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,3]チアジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3,4]チアジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,2,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,4,3]オキサチアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4,3]オキサチアジン、2,3-ジヒドロ-1H-[1,4,3]オキサチアジン、2,3-ジヒドロ-1H-[1,4,2]オキサチアジン 10  
20  
30  
40  
50

、4,5-ジヒドロピリジン、1,6-ジヒドロピリジン、5,6-ジヒドロピリジン、2H-ピラン、2H-チイン、3,6-ジヒドロピリジン、2,3-ジヒドロピリダジン、2,5-ジヒドロピリダジン、4,5-ジヒドロピリダジン、1,2-ジヒドロピリダジン、2,3-ジヒドロピリミジン、2,5-ジヒドロピリミジン、5,6-ジヒドロピリミジン、3,6-ジヒドロピリミジン、4,5-ジヒドロピラジン、5,6-ジヒドロピラジン、3,6-ジヒドロピラジン、4,5-ジヒドロピラジン、1,4-ジヒドロピラジン、1,4-ジチイン、1,4-ジオキシン、2H-1,2-オキサジン、6H-1,2-オキサジン、4H-1,2-オキサジン、2H-1,3-オキサジン、4H-1,3-オキサジン、6H-1,3-オキサジン、2H-1,4-オキサジン、4H-1,4-オキサジン、2H-1,3-チアジン、2H-1,4-チアジン、4H-1,2-チアジン、6H-1,3-チアジン、4H-1,4-チアジン、2H-1,2-チアジン、6H-1,2-チアジン、1,4-オキサチイン、2H,5H-1,2,3-トリアジン、1H,4H-1,2,3-トリアジン、4,5-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン、1H,6H-1,2,3-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン、2,3-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、3H,6H-1,2,4-トリアジン、1H,6H-1,2,4-トリアジン、3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、1H,4H-1,2,4-トリアジン、5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、2H,5H-1,2,4-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、1H,4H-1,3,5-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン、1,4,2-ジチアジン、1,4,2-ジオキサジン、2H-1,3,4-オキサジアジン、2H-1,3,5-オキサジアジン、6H-1,2,5-オキサジアジン、4H-1,3,4-オキサジアジン、4H-1,3,5-オキサジアジン、4H-1,2,5-オキサジアジン、2H-1,3,5-チアジアジン、6H-1,2,5-チアジアジン、4H-1,3,4-チアジアジン、4H-1,3,5-チアジアジン、4H-1,2,5-チアジアジン、2H-1,3,4-チアジアジン、6H-1,3,4-チアジアジン、および1,4,2-オキサチアジンからなる群より選択される置換または非置換複素環であり、この複素環は、N、O、およびSから独立して選択される0個、1個、または2個の原子を含む飽和または不飽和5員環、6員環、または7員環と隣接して縮合していくよく；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

Eは、CR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>、S、NR<sup>8b</sup>、またはOであり；

E'は、O、NR<sup>8f</sup>、またはSであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>9c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>であり；

Zは、CR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>10</sup>は水素であり；

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

【0012】

本発明はまた、例えば、被験体におけるテトラサイクリン応答性状態を治療するための方法を含む。これらの方法は、本発明のテトラサイクリン化合物（例えば、式I、II、III

10

20

30

40

50

、IV、Vのいずれか1つの化合物、またはそうでなければ本明細書に記載される化合物)の有効量を被験体に投与する段階を含む。

### 【0013】

本発明はまた、少なくとも部分的に、本発明のテトラサイクリン化合物(例えば、式I、II、III、IV、Vのテトラサイクリン化合物、またはそうでなければ本明細書に記載されるテトラサイクリン化合物)の有効量と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物に関する。

### 【0014】

#### 発明の詳細な説明

##### 1. 10-置換テトラサイクリン化合物

10

本発明は、少なくとも部分的に、テトラサイクリンの新規10-置換誘導体に関する。

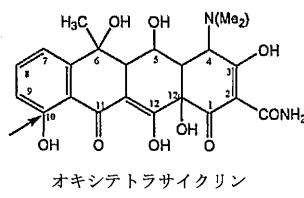
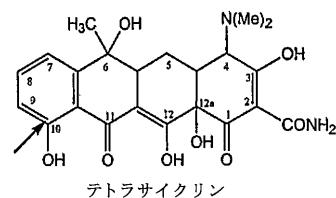
### 【0015】

「テトラサイクリン化合物」という用語は、テトラサイクリンに類似の環構造を有する多くの化合物を含む。例示的なテトラサイクリン化合物には以下が含まれる: テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ケロカージン(chelocardin)、ミノサイクリン、ロリテトラサイクリン、リメサイクリン、サンサイクリン、メタサイクリン、アピサイクリン、クロモサイクリン、グアメサイクリン(guamecycline)、メグルサイクリン、メピルサイクリン、ペニメピサイクリン(penimepicycline)、ピバサイクリン(pipacycline)、エタモサイクリン、およびペニモサイクリン。類似の四環構造を含む他の誘導体および類縁体もまた含まれる。表1は、テトラサイクリンおよびいくつかの既知のテトラサイクリン誘導体を示す。テトラサイクリン化合物は、任意の位置において置換されなくてもよく、または、例えば、環の1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、12位、または13位においてさらに置換されてもよい。表1に示される各テトラサイクリン化合物上のC10位を矢印で示す。

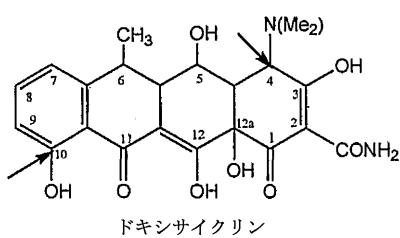
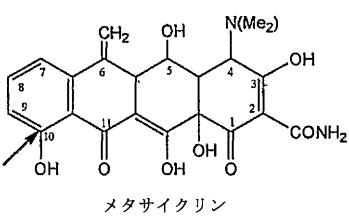
20

### 【0016】

#### 【表1】



30



### 【0017】

40

本発明の方法を使用して修飾されてもよい他のテトラサイクリン化合物には以下が含まれるがこれらに限定されない: 6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; テトラシクリノ-ピラゾール; 7-クロロ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; 4-ヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; 12-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; 5-ヒドロキシ-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; 4-デジメチルアミノ-12-デオキシアントロテトラサイクリン; 7-ジメチルアミノ-6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; テトラシクリノニトリル; 4-オキソ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン 4,6-ヘミケタール; 4-オキソ-11a-C1-4-デジメチルアミノテトラサイクリン-4,6-ヘミケタール; 5a,6-アンヒドロ-4-ヒドロゾン-4-デジメチルアミノテトラサイクリン; 4-ヒドロキシイミノ-4-デジメチルアミノテトラ

50

サイクリン；4-ヒドロキシイミノ-4-デジメチルアミノ5a,6-アンヒドロテトラサイクリン；4-アミノ-4-デジメチルアミノ-5a,6-アンヒドロテトラサイクリン；4-メチルアミノ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；4-ヒドラゾノ-11a-クロロ-6-デオキシ-6-デメチル-6-メチレン-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；テトラサイクリン四級アンモニウム化合物；アンヒドロテトラサイクリンベタイン；4-ヒドロキシ-6-メチルプレテタミド；4-ケトテトラサイクリン；5-ケトテトラサイクリン；5a,11aデヒドロテトラサイクリン；11a C1-6,12ヘミケタールテトラサイクリン；11a C1-6-メチレンテトラサイクリン；6,13ジオールテトラサイクリン；6-ベンジルチオメチレンテトラサイクリン；7,11a-ジクロロ-6-フルオロ-メチル-6-デオキシテトラサイクリン；6-フルオロ( )-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン；6-フルオロ( )-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン；6-

アセトキシ-6-デメチルテトラサイクリン；6-アセトキシ-6-デメチルテトラサイクリン；7,13-エピチオテトラサイクリン；オキシテトラサイクリン；ピラゾロテトラサイクリン；テトラサイクリンの11aハロゲン；テトラサイクリンの12aホルミルおよび他のエステル；テトラサイクリンの5,12aエステル；テトラサイクリンの10,12a-ジエステル；イソテトラサイクリン；12-a-デオキシアンヒドロテトラサイクリン；6-デメチル-12a-デオキシ-7-クロロアンヒドロテトラサイクリン；B-ノルテトラサイクリン；7-メトキシ-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン；6-デメチル-6-デオキシ-5a-エピテトラサイクリン；8-ヒドロキシ-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン；モナルデン (monardene)；クロモサイクリン；5aメチル-6-デメチル-6-デオキシテトラサイクリン；6-オキサテトラサイクリン、および6チアテトラサイクリン。本発明のデヒドロテトラサイクリン化合物を形成するために使用されてもよいテトラサイクリン化合物の他の例には、参照により本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第20040002481号に記載されるものが含まれる。

#### 【 0 0 1 8 】

「10-置換テトラサイクリン化合物」という用語には、C10位においてヒドロキシ以外の置換基を含有するテトラサイクリン化合物が含まれる。1つの態様において、10-置換テトラサイクリン化合物は、10-置換テトラサイクリン（例えば、式中R<sup>4</sup>はNR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>であり；R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>はメチルであり、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>5'</sup>は水素であり、かつXがCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり、ここでR<sup>6</sup>はメチルであり、かつR<sup>6'</sup>はヒドロキシである）；10-置換ドキシサイクリン（例えば、式中R<sup>4</sup>はNR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>であり；R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>はメチルであり、R<sup>5</sup>はヒドロキシルであり、R<sup>4'</sup>およびR<sup>5'</sup>は水素であり、かつXはCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり、ここでR<sup>6</sup>はメチルであり、かつR<sup>6'</sup>は水素である）；10-置換ミノサイクリン（式中R<sup>4</sup>はNR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>であり；R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>はメチルであり；R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、およびR<sup>5</sup>は水素であり、かつXはCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり、ここでR<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は水素原子であり、かつR<sup>7</sup>はジメチルアミノである）；または10-置換サンサイクリン（式中R<sup>4</sup>はNR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>であり；R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>はメチルであり；R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、およびR<sup>5</sup>は水素であり、かつXはCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり、ここでR<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は水素原子である）である。1つの態様において、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、各々、カルボニル基の水素または酸素である。

#### 【 0 0 1 9 】

1つの態様において、10-置換テトラサイクリン化合物は以下を含まない：4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-10-プロポキシ-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；10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-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；10-ブトキシ-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-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；3,10-ビス-ベンジルオキシ-4,7-ビス-ジメチルアミノ-12,12a-ジヒドロキシ-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；10-ブチルオキシ-4-ジメチルアミノ-3,12-12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-7-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-カルボン酸；ベンゼンスルホン酸9-シアノ-7-ジメチルアミノ-8,10a,11-トリヒドロキシ-10,12-ジオキソ-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-オクタヒドロ-ナフタセン-1-イルエステル；10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-

10

20

30

40

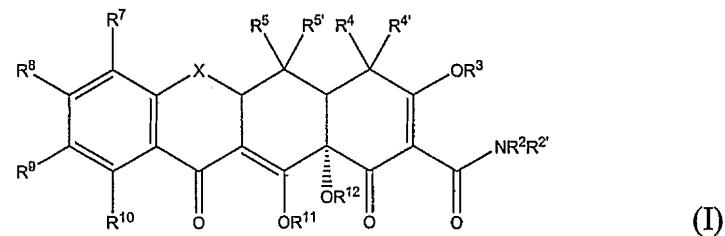
50

7-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3,12,12a-トリヒドロキシ-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；4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-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；10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-3,5,12,12a-テトラヒドロキシ-6-メチル-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；3,10-ビス-アリルオキシ-4-ジメチルアミノ-12,12a-ジヒドロキシ-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；3,10-ビス-ベンジルオキシ-4-ジメチルアミノ-12,12a-ジヒドロキシ-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；または10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-7-ヨード-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。

10

## 【0020】

1つの態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(I)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体に関する：



式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、および $\text{R}^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、またはアリールチオカルボニルであり；

30

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

40

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

50

$R^7$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシル、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、複素環部分、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{7c})_{0-1}C(=W')WR^{7a}$ であり；

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{8c})_{0-1}C(=E')ER^{8a}$ であり；

$R^9$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

$R^{10}$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル；ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、または複素環部分であり；

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{7f}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、 $R^{9e}$ 、および $R^{9f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$E$ は、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8b}$ 、またはOであり；

$E'$ は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；

$W$ は、 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 $NR^{7b}$ 、またはOであり；

$W'$ は、O、 $NR^{7f}$ 、またはSであり；

$Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$Z$ は、 $CR^{9d}R^{9e}$ 、S、 $NR^{9b}$ 、またはOであり；

$Z'$ は、O、S、または $NR^{9f}$ である。

### 【0021】

1つの態様において、式(1)の化合物は10-デオキシサンサイクリンではない。

### 【0022】

10

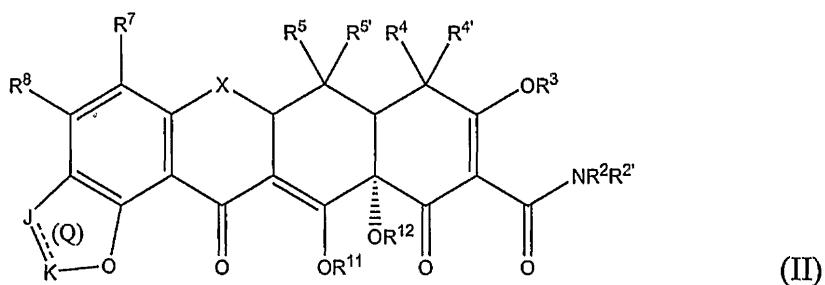
20

30

40

50

別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(II)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体に関する：



10

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4'a}$ 、および $\text{R}^{4'b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4'a}\text{R}^{4'b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

20

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

30

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル基アミノ、またはアリールアルキルであり；

40

$\text{R}^7$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル；ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルキルアリール、アリール、複素環部分、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{7c})_{0-1}\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

50

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{8c})_{0-1}C(=E')ER^{8a}$ であり；

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{7f}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

10

$J$ は、 $CR^{21a}R^{21b}$ 、O、S、または $NR^{21c}$ であり；

$K$ は、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、O、S、または $NR^{22c}$ であり；

$R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{22c}$ は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、アリールシリルであるか、または存在せず；

20

$J$ が $CR^{21a}R^{21b}$ であり、 $K$ が $CR^{22a}R^{22b}$ であり、かつ $R^{21b}$ および $R^{22b}$ が存在しない場合、Qは二重結合であり；

$J$ が $NR^{21c}$ であり、 $K$ が $CR^{22a}R^{22b}$ であり、かつ $R^{21c}$ および $R^{22b}$ が存在しない場合、Qは二重結合であり；

$J$ が $CR^{21a}R^{21b}$ であり、 $K$ が $NR^{22c}$ であり、かつ $R^{21b}$ および $R^{22c}$ が存在しない場合、Qは二重結合であり；

$J$ が $CR^{21a}R^{21b}$ 、O、S、または $NR^{21c}$ であり、 $K$ が $CR^{22a}R^{22b}$ 、O、S、または $NR^{22c}$ であり、かつ $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{22c}$ が、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、またはアリールシリルである場合、Qは単結合であり；

30

$E$ は、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8b}$ 、またはOであり；

$E'$ は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；

$W$ は、 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 $NR^{7b}$ 、またはOであり；

$W'$ は、O、 $NR^{7f}$ 、またはSであり；

$Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

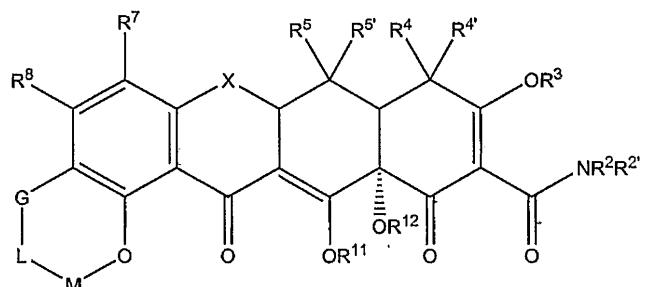
40

【0023】

なお別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(III)のテトラサイ

50

クリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体に関する：



(III)

10

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、または0であり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4'a}$ 、および $\text{R}^{4'b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4'a}\text{R}^{4'b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{7c})_{0-1}\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{8c})_{0-1}\text{C}(=\text{E}')\text{ER}^{8a}$ であり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{7f}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^{8c}$ 、 $\text{R}^{8d}$ 、 $\text{R}^{8e}$ 、 $\text{R}^{8f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル

20

30

40

50

スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$G$ は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、O、S、または $NR^{23c}$ であり；

$L$ は、 $CR^{24a}R^{24b}$ 、O、S、または $NR^{24c}$ であり；

$M$ は、 $CR^{25a}R^{25b}$ 、C=T、O、S、または $NR^{25c}$ であり；

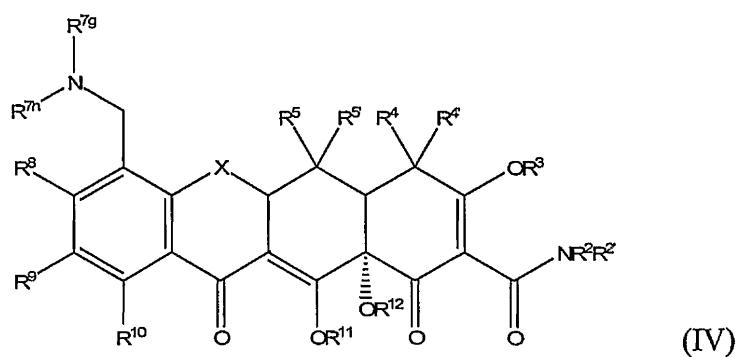
$T$ は、O、S、または $NR^{25d}$ であり；

$R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{23c}$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{24c}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{25c}$ 、 $R^{25d}$ は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アミド、アルキルアミノ、アミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルシリル、またはアリールシリルであり；

$E$ は、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8b}$ 、またはOであり；  
 $E'$ は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；  
 $W$ は、 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 $NR^{7b}$ 、またはOであり；  
 $W'$ は、O、 $NR^{7f}$ 、またはSであり；  
 $Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

#### 【0024】

別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(IV)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体に関する：



式中、

$X$ は、 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、 $NR^6$ 、またはOであり；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{4a}$ 、および $R^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカル

10

20

20

30

40

50

ボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$R^4$ および $R^{4'}$ は、各々独立して、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$R^5$ および $R^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$R^6$ および $R^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$R^{7g}$ および $R^{7h}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アリールオキシチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、アルキニルチオチオカルボニル、アリールチオチオカルボニルであるか、または $R^{7g}$ および $R^{7h}$ は共に結合して環を形成し；

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{8c})_{0-1}C(=E')ER^{8a}$ であり；

$E$ は、 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 $NR^{8b}$ 、またはOであり；

$E'$ は、O、 $NR^{8f}$ 、またはSであり；

$R^9$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミド、カルボキシレート、アミノカルボニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

$Z$ は、 $CR^{9d}R^{9e}$ 、S、 $NR^{9b}$ 、またはOであり；

$Z'$ は、O、S、または $NR^{9f}$ であり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、 $R^{9e}$ 、および $R^{9f}$ は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^{10}$ は水素であり；

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキ

10

20

30

40

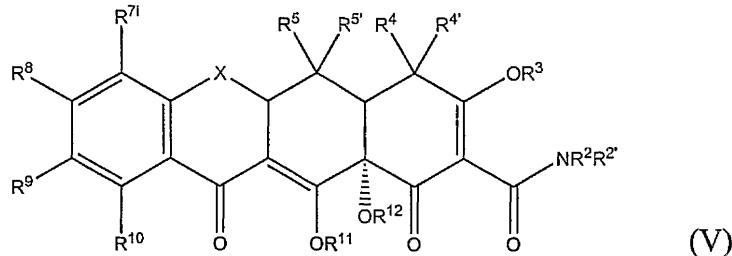
50

ルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

Y'およびYは、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

【0025】

別の態様において、本発明は、少なくとも部分的に、下記式(V)のテトラサイクリン化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、および鏡像異性体に関する：



式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13})\text{Y}'\text{Y}$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{13}\text{Y}$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、および $\text{R}^{4b}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、アラルキル、アセチル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、アルキルオキシチオカルボニル、アルケニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルキニルオキシチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルケニルアミノチオカルボニル、アルキニルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アルキルチオチオカルボニル、アルケニルチオチオカルボニル、またはアリールチオチオカルボニルであり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、各々独立して、ヒドロキシル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、複素環式芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立して、水素、メチレン、非存在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^{7'}$ は、チオフェン、ピロール、1,3-オキサゾール、1,3-チアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1H-1,2,3-トリアゾール、イソチアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,4-チアトリアゾール、1H-1,2,3,4-テトラアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、1,2,3,5-チアトリアゾール、フラン、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル

10

20

30

40

50

ル、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、チオラン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、4,5-ジヒドロチオフェン、2-ピロリン、4,5-ジヒドロフラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、ピリジン、2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン、チアン、1,2-ジアザペルヒドロイン、1,3-ジアザペルヒドロイン、ピペラジン、1,3-オキサザペルヒドロイン、モルホリン、1,3-チアザペルヒドロイン、1,4-チアザペルヒドロイン、ピペリジン、2H-3,4-ジヒドロピラン、2,3-ジヒドロ-4H-チイン、1,4,5,6-テトラヒドロピリジン、2H-5,6-ジヒドロピラン、2,3-ジヒドロ-6H-チイン、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、3,4,5,6-テトラヒドロピリジン、4H-ピラン、4H-チイン、1,4-ジヒドロピリジン、1,4-ジチアン、1,4-ジオキサン、1,4-オキサチアン、1,2-オキサゾリジン、1,2-チアゾリジン、ピラゾリジン、1,3-オキサゾリジン、1,3-チアゾリジン、イミダゾリジン、1,2,4-オキサジアゾリジン、1,3,4-オキサジアゾリジン、1,2,4-チアジアゾリジン、1,3,4-チアジアゾリジン、1,2,4-トリアゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、2-ピラゾリン、4-イミダゾリン、2,3-ジヒドロイソチアゾール、4,5-ジヒドロイソキサゾール、4,5-ジヒドロイソチアゾール、2,5-ジヒドロイソキサゾール、2,5-ジヒドロイソチアゾール、2,3-ジヒドロイソキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、2,5-ジヒドロチアゾール、1,3,4-オキサチアゾリジン、1,4,2-オキサチアゾリジン、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,3]トリアゾール、2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,3]トリアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,3]トリアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]オキサジアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チジアゾール、2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]オキサジアゾール、2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、2,3-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアジアゾール、[1,4,2]オキサチアゾール、[1,3,4]オキサチアゾール、1,3,5-トリアザペルヒドロイン、1,2,4-トリアザペルヒドロイン、1,4,2-ジチアザペルヒドロイン、1,4,2-ジオキサザペルヒドロイン、1,3,5-オキサジアザペルヒドロイン、1,2,5-オキサジアザペルヒドロイン、1,3,4-チアジアザペルヒドロイン、1,3,5-チアジアザペルヒドロイン、1,2,5-チアジアザペルヒドロイン、1,3,4-オキサジアザペルヒドロイン、1,4,3-オキサチアザペルヒドロイン、1,4,2-オキサチアザペルヒドロイン、1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン、1,2,3,4-テトラヒドロピリダジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリダジン、1,2,5,6-テトラヒドロピリミジン、1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、1,2,3,6-テトラヒドロピラジン、1,2,3,4-テトラヒドロピラジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,2]オキサジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2]オキサジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2]オキサジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,2]チアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]オキサジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]チアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]チアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3]チアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン、1,2,3,6-テトラヒドロ-1H-[1,2,4]トリアジン、1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-[1,3,5]トリアジン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-[1,2,4]トリアジン、1,4,5,6-テトラヒドロ-1H-[1,2,4]トリアジン、5,6-ジヒドロ-1H-[1,4,2]ジオキサジン、5,6-ジヒドロ-1H-[1,4,2]ジオキサジン、5,6-ジヒドロ-1H-[1,4,2]ジチアジン、2,3-ジヒドロ-1H-[1,4,2]ジオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,4]オキサジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,4]オキサジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,5]オキサジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,5]オキサジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]オキ

10

20

30

40

50

サジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,2,5]オキサジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,4]チアジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,4]チアジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,3,5]チアジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,3,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,3]オキサジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]オキサジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3,4]オキサジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,2,5]オキサジアジン、5,6-ジヒドロ-2H-[1,2,3]チアジアジン、3,6-ジヒドロ-2H-[1,2,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3,4]チアジアジン、3,4-ジヒドロ-2H-[1,2,5]チアジアジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,3]オキサチアジン、5,6-ジヒドロ-[1,4,2]オキサチアジン、2,3-ジヒドロ-[1,4,3]オキサチアジン、2,3-ジヒドロ-[1,4,2]オキサチアジン、4,5-ジヒドロピリジン、1,6-ジヒドロピリジン、5,6-ジヒドロピリジン、2H-ピラン、2H-チイン、3,6-ジヒドロピリジン、2,3-ジヒドロピリダジン、2,5-ジヒドロピリダジン、4,5-ジヒドロピリダジン、1,2-ジヒドロピリダジン、2,3-ジヒドロピリミジン、2,5-ジヒドロピリミジン、5,6-ジヒドロピリミジン、3,6-ジヒドロピリミジン、4,5-ジヒドロピラジン、5,6-ジヒドロピラジン、3,6-ジヒドロピラジン、4,5-ジヒドロピラジン、1,4-ジヒドロピラジン、1,4-ジチイン、1,4-ジオキシン、2H-1,2-オキサジン、6H-1,2-オキサジン、4H-1,2-オキサジン、2H-1,3-オキサジン、4H-1,3-オキサジン、6H-1,3-オキサジン、2H-1,4-オキサジン、4H-1,4-オキサジン、2H-1,3-チアジン、2H-1,4-チアジン、4H-1,2-チアジン、6H-1,3-チアジン、4H-1,4-チアジン、2H-1,2-チアジン、6H-1,2-チアジン、1,4-オキサチイン、2H,5H-1,2,3-トリアジン、1H,4H-1,2,3-トリアジン、4,5-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン、1H,6H-1,2,3-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン、2,3-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、3H,6H-1,2,4-トリアジン、1H,6H-1,2,4-トリアジン、3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、1H,4H-1,2,4-トリアジン、5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、2H,5H-1,2,4-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン、1H,4H-1,3,5-トリアジン、1,2-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン、1,4,2-ジチアジン、1,4,2-ジオキサジン、2H-1,3,4-オキサジアジン、2H-1,3,5-オキサジアジン、6H-1,2,5-オキサジアジン、4H-1,3,4-オキサジアジン、4H-1,3,5-オキサジアジン、4H-1,2,5-オキサジアジン、2H-1,3,5-チアジアジン、6H-1,2,5-チアジアジン、4H-1,3,4-チアジアジン、4H-1,3,5-チアジアジン、4H-1,2,5-チアジアジン、2H-1,3,4-チアジアジン、6H-1,3,4-チアジアジン、6H-1,3,4-オキサジアジン、および1,4,2-オキサチアジンからなる群より選択される置換または非置換複素環であり、この複素環は、N、O、およびSから独立して選択される0個、1個、または2個の原子を含む飽和または不飽和5員環、6員環、または7員環と隣接して縮合していくてもよく；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>8c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=E')ER<sup>8a</sup>であり；

Eは、CR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>、S、NR<sup>8b</sup>、またはOであり；

E'は、O、NR<sup>8f</sup>、またはSであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アシル、アミノアルキル、複素環、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(NR<sup>9c</sup>)<sub>0-1</sub>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>であり；

Zは、CR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>は、各々独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、複素環式芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>10</sup>は水素であり；

10

20

30

40

50

$R^{13}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$Y'$ および $Y$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

#### 【0026】

1つの態様において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)のテトラサイクリン化合物は、10-置換サンサイクリンであり、式中 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は各々アルキルであり； $X$ は $CR^6R^6'$ であり；かつ $R^4'$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ は各々水素である。  
10

#### 【0027】

別の態様において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)のテトラサイクリン化合物は、10-置換テトラサイクリンであり、式中 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は各々アルキルであり； $R^4'$ 、 $R^5$ 、および $R^{5'}$ は水素であり；かつ $X$ は $CR^6R^6'$ であり、ここで $R^6$ はメチルであり、かつ $R^6'$ はヒドロキシである。

#### 【0028】

別の態様において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)のテトラサイクリン化合物は、10-置換ドキシサイクリンであり、式中 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は各々アルキルであり； $R^5$ はヒドロキシルであり； $X$ は $CR^6R^6'$ であり； $R^6$ はメチルであり；かつ $R^4'$ 、 $R^5'$ 、および $R^{6'}$ は水素である。  
20

#### 【0029】

別の態様において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)のテトラサイクリン化合物は、10-置換ミノサイクリンであり、式中 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は各々水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は各々アルキルであり； $X$ は $CR^6R^6'$ であり； $R^4'$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、および $R^{6'}$ は水素原子であり、かつ $R^7$ はジメチルアミノである。

#### 【0030】

1つの態様において、 $R^{10}$ は水素である。別の態様において、 $R^{10}$ はハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールである。  
30

#### 【0031】

1つの態様において、10-置換テトラサイクリン化合物は以下を含まない：4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-10-プロポキシ-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；10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-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；10-ブトキシ-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド；3,10-ビス-ベンジルオキシ-4,7-ビス-ジメチルアミノ-12,12a-ジヒドロキシ-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；10-ブチルオキシ-4-

10

20

30

40

50

ジメチルアミノ-3,12-12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-7-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-カルボン酸；ベンゼンスルホン酸9-シアノ-7-ジメチルアミノ-8,10a,11-トリヒドロキシ-10,12-ジオキソ-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-オクタヒドロ-ナフタセン-1-イルエステル；10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-7-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3,12,12a-トリヒドロキシ-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；4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-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；10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-3,5,12,12a-テトラヒドロキシ-6-メチル-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；3,10-ビス-アリルオキシ-4-ジメチルアミノ-12,12a-ジヒドロキシ-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；3,10-ビス-ベンジルオキシ-4-ジメチルアミノ-12,12a-ジヒドロキシ-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；または10-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-7-ヨード-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。

10

## 【0032】

1つの態様において、R<sup>10</sup>は置換または非置換アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなどである。置換基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール。

20

## 【0033】

1つの態様において、R<sup>10</sup>は置換または非置換アルケニルであり得る。アルケニルR<sup>10</sup>基のための置換基の例には、アルキルR<sup>10</sup>基のために上記に列挙されたものが含まれ、ヒドロキシルおよびアルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）もまた含み得る。別の態様において、R<sup>10</sup>は置換または非置換アルキニルであり得る。アルケニルR<sup>10</sup>基のための置換基の例には、アルキルR<sup>10</sup>基およびアルケニルR<sup>10</sup>基のために上記に列挙されたものが含まれる。

30

## 【0034】

さらなる態様において、R<sup>10</sup>は、置換および非置換フェニルなどのアリール部分であり得る。アリールR<sup>10</sup>基の可能な置換基の例には以下の基が含まれるがこれらに限定されない：アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペルフルオロメチル、ペルクロロエチルなど）、アルケニル、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフ

40

50

イニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アセチル、アルキル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール基。

#### 【0035】

アリール $R^{10}$ 基の他の例には、置換および非置換複素環（例えば、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、ブリニル、ピラゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフトリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザブリニル）、ならびに置換および非置換ビアリール基、例えば、ナフチルおよびフルオレンが含まれる。10

#### 【0036】

なお別の態様において、 $R^{10}$ 置換または非置換アミノであり得る。適切なアミノ $R^{10}$ 部分の例には、例えば、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびシクロジアルキルアミノが含まれる。1つの態様において、アミノ基は、複素環、例えば、置換または非置換ピペリジンであってもよい。別の態様において、アミノ基は4-メチルピペリジンである。

#### 【0037】

1つの態様において、 $R^{10}$ は置換または非置換スルホニルである。適切なスルホニル基には、置換または非置換アルキルスルホニル、例えば、トリフルオロメチルスルホニルまたはメチルスルホニル、および置換または非置換アリールスルホニル、例えば、フェニルスルホニルおよびパラ-トルエンスルホニルが含まれ得る。20

#### 【0038】

別の態様において、 $R^{10}$ はアシルである。

#### 【0039】

さらなる態様において、 $R^9$ は水素である。別の態様において、 $R^9$ は置換または非置換アリール（例えば、置換または非置換炭素環、例えば、フェニルもしくはナフチル；または置換もしくは非置換ヘテロアリール）である。 $R^9$ はまた、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであってもよい。 $R^9$ はまた、複素環もしくはアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニルであってもよく、またはそうでなければ、置換カルボニル、アシル、アセチル、もしくはホルミル部分を含んでもよい。30

#### 【0040】

別のさらなる態様において、 $R^9$ は置換または非置換アルキルである。さらなる態様において、 $R^9$ はアミノアルキル、例えば、アミノメチルである。さらなる態様において、アミノアルキルは、化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の置換基でさらに置換される。さらなる態様において、アミノアルキル置換基はアルキルアミノメチルである。

#### 【0041】

別の態様において、 $R^9$ は置換または非置換アミノ、例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノなどである。別の態様において、 $R^9$ はアミドである。なお別の態様において、 $R^9$ は、シアノ、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨードなど）、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、またはテトラサイクリン化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の他の置換基である。別の態様において、 $R^9$ は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、国際公開公報第03/079984号；国際公開公報第03/075857号；国際公開公報第02/04406号；または国際公開公報第01/74761号に記載されている $R^9$ 部分である。40

#### 【0042】

別の態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、 $R^9$ が $-NR^{9a}C(=Z')ZR^{9a}$ 、 $-CH_2N$ 50

$R^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_2NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ 、または $-(CH_2)_3NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ である化合物である。特定の態様において、 $R^9$ は、 $-NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ または $-CH_2NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ である。 $R^{9c}$ の例には水素が含まれる。 $Z'$ は、例えば、S、NH、またはOであり得る。 $Z$ の例には $NR^{9b}$ （例えば、 $R^{9b}$ が水素、アルキルなどである場合）、O、またはSが含まれる。

## 【0043】

$R^{9a}$ 基の例には、アリール基、例えば、置換および非置換フェニルが含まれる。アリール $R^{9a}$ 基の可能な置換基の例には以下の基が含まれるがこれらに限定されない：アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペルフルオロメチル、ペルクロロエチルなど）、アルケニル、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アセチル、アルキル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール基。

10

20

20

30

40

## 【0044】

特定の態様において、置換フェニルの置換基の少なくとも1つは、ニトロ、アルコキシ（例えば、メトキシ、メチレンジオキシ、ペルフルオロメトキシ）アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチル）、アセチル、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、またはアミノ（例えば、ジアルキルアミノ）である。特定の態様において、アルコキシ基はペルハロゲン化され、例えば、ペルフルオロメトキシである。

## 【0045】

アリール $R^{9a}$ 基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：非置換フェニル、パラ-ニトロフェニル、パラ-メトキシフェニル、パラ-ペルフルオロメトキシフェニル、パラ-アセチルフェニル、3,5-メチレンジオキシフェニル、3,5-ジペルフルオロメチルフェニル、パラ-プロモフェニル、パラ-クロロフェニル、およびパラ-フルオロフェニル。

30

## 【0046】

アリール $R^{9a}$ 基の他の例には以下が含まれる：置換および非置換複素環（例えば、フラン、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、ブリニル、ピラゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフトリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザブリニル）ならびに置換および非置換ビアリール基、例えば、ナフチルおよびフルオレン。

## 【0047】

$R^{9a}$ はまた、置換または非置換アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなどであり得る。置換基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、

50

ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール。

## 【0048】

$R^{9a}$ はまた、置換または非置換アルケニルであり得る。アルケニル $R^{9a}$ 基のための置換基の例には、アルキル $R^{9a}$ 基のために上記に列挙されたものが含まれる。アルケニル $R^{9a}$ 基の例には、ペント-1-エニルが含まれる。

## 【0049】

1つの態様において、 $Z'$ はNHであり、ZはNHであり、かつ $R^{9a}$ はアルキルである。

## 【0050】

別の態様において、 $R^9$ はアルキルであり、複素環、例えば、2,3-ジヒドロ-イソインドールで置換される。

## 【0051】

別の態様において、 $R^9$ は $-C(=Z')R^{9a}$ であり、 $Z'$ は $NR^{9f}$ であり、および $R^{9a}$ は水素である。 $R^{9f}$ はアルコキシであってもよい。

## 【0052】

さらなる態様において、 $R^9$ は置換アミノアルキルである。 $R^9$ は、例えば、置換または非置換アルキルオキシカルボニル基、置換または非置換アルキル基、および/または置換または非置換アラルキル基で置換されてもよい。

## 【0053】

さらなる態様において、 $R^7$ は水素である。別の態様において、 $R^7$ は置換または非置換アリール（例えば、置換または非置換炭素環、例えば、フェニルもしくはナフチル；または置換もしくは非置換ヘテロアリール）である。 $R^7$ はまた、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルであってもよい。 $R^7$ はまた、複素環もしくはアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニルであってもよく、またはそうでなければ置換カルボニル、アシル、アセチル、もしくはホルミル部分を含んでもよい。

## 【0054】

別のさらなる態様において、 $R^7$ は置換または非置換アルキルである。さらなる態様において、 $R^7$ はアミノアルキル、例えば、アミノメチルである。さらなる態様において、アミノアルキルは、化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の置換基でさらに置換される。さらなる態様において、アミノアルキル置換基はアルキルアミノメチルである。

## 【0055】

別の態様において、 $R^7$ は置換または非置換アミノ、例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノなどである。別の態様において、 $R^7$ はアミドである。なお別の態様において、 $R^7$ は、シアノ、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨードなど）、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、またはテトラサイクリン化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の他の置換基である。別の態様において、 $R^7$ は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる、国際公開公報第02/04407号、国際公開公報第01/74761号、国際公開公報第03/079984号、または国際公開公報第03/075857号に記載されている7位部分である。

## 【0056】

1つの態様において、 $R^{7g}$ および $R^{7h}$ は共に結合して置換6員環を形成する。

## 【0057】

別の態様において、 $R^{7i}$ はピリミジンである。

## 【0058】

10

20

30

40

50

さらなる態様において、 $R^8$ は水素である。別の態様において、 $R^8$ は置換または非置換アリール（例えば、置換または非置換炭素環、例えば、フェニルもしくはナフチル；または置換もしくは非置換ヘテロアリール）である。 $R^8$ はまた、置換もしくは非置換アルケニルまたは置換もしくは非置換アルキニルであってもよい。 $R^8$ はまた、複素環もしくはアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルオキシカルボニルであってもよく、またはそうでなければ置換カルボニル、アシル、アセチル、もしくはホルミル部分を含んでもよい。

## 【0059】

別のさらなる態様において、 $R^8$ は置換または非置換アルキルである。さらなる態様において、 $R^8$ はアミノアルキル、例えば、アミノメチルである。さらなる態様において、アミノアルキルは、化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の置換基でさらに置換される。さらなる態様において、アミノアルキル置換基はアルキルアミノメチルである。

10

## 【0060】

別の態様において、 $R^8$ は置換または非置換アミノ、例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノなどである。別の態様において、 $R^8$ はアミドである。なお別の態様において、 $R^8$ は、シアノ、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨードなど）、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、またはテトラサイクリン化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の他の置換基である。別の態様において、 $R^8$ は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる、国際公開公報第02/12170号、国際公開公報第02/04404号、または国際公開公報第03/079984号に記載されている $R^8$ 部分である。

20

## 【0061】

別の態様において、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アシル、アリール、またはアリールアルキルである。 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ 部分は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願第10/619,653号に記載されている。 $R^2$ および $R^{2'}$ 部分の他の例は、米国特許出願公開第20040002481.26号に記載されている。

30

## 【0062】

別の態様において、本発明は、Qが単結合である式IIのテトラサイクリン化合物に関する。Qが単結合である場合、本発明は、Jが $CR^{21a}R^{21b}$ 、O、S、または $NR^{21c}$ であり、かつKが $CR^{22a}R^{22b}$ 、O、S、または $NR^{22c}$ であるテトラサイクリン化合物に関する。

## 【0063】

なお別の態様において、本発明は、Qが二重結合である式IIのテトラサイクリン化合物に関する。Qが二重結合である場合、本発明は、Jが $CR^{21a}R^{21b}$ であり、Kが $CR^{22a}R^{22b}$ であり、かつ $R^{21b}$ および $R^{22b}$ が非存在であるか；Jが $NR^{21c}$ であり、Kが $CR^{22a}R^{22b}$ であり、かつ $R^{21c}$ および $R^{22b}$ が非存在であるか；またはJが $CR^{21a}R^{21b}$ であり、Kが $NR^{22c}$ であり、かつ $R^{21b}$ および $R^{22c}$ が非存在であるテトラサイクリン化合物に関する。

## 【0064】

1つの態様において、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ は、各々独立して、水素である。別の態様において、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ は、各々独立して、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒ

40

50

ドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールである。

【0065】

別の態様において、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ は、各々独立して、置換または非置換アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなどである。置換基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール。

10

【0066】

置換アルキル $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ 基の例には、トリメチルシリルなどのアルキルシリルが含まれるがこれらに限定されない。

20

【0067】

別の態様において $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ は、各々独立して置換または非置換アルケニルである。アルケニル $R^{10}$ 基のための置換基の例には、アルキル $R^{10}$ 基のために上記に列挙されたものが含まれる。別の態様において、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ は、各々独立して、置換または非置換アルキニルである。アルケニル $R^{10}$ 基のための置換基の例には、アルキル $R^{10}$ 基のために上記に列挙されたものが含まれる。

30

【0068】

さらなる態様において、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ は、各々独立して、置換および非置換フェニルなどのアリール部分である。アリール $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ 基の可能な置換基の例には以下の基が含まれるがこれらに限定されない：アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペルフルオロメチル、ペルクロロエチルなど）、アルケニル、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アセチル、アルキル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール基。

40

【0069】

アリール $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、および $R^{22c}$ 基の例には、非置換フェニルおよびパラ-アミノ置換フェニルが含まれるがこれらに限定されない。

50

## 【0070】

アリールR<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>21c</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、およびR<sup>22c</sup>基の他の例には以下が含まれる：置換および非置換複素環（例えば、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、ブリニル、ピラゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフトリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザブリニル）ならびに置換および非置換ビアリール基、例えば、ナフチルおよびフルオレン。

## 【0071】

別の態様において、本発明は、GがCR<sup>23a</sup>R<sup>23b</sup>、O、S、またはNR<sup>23c</sup>であり；LがCR<sup>24a</sup>R<sup>24b</sup>、O、S、またはNR<sup>24c</sup>であり；MがCR<sup>25a</sup>R<sup>25b</sup>、C=T、O、S、またはNR<sup>25c</sup>であり；かつTがO、S、またはNR<sup>25d</sup>である、式IIIのテトラサイクリン化合物に関する。 10

## 【0072】

1つの態様において、R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、およびR<sup>25d</sup>は、各々独立して、水素である。別の態様において、R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、およびR<sup>25d</sup>は、各々独立して、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールである。 20

## 【0073】

別の態様において、R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、およびR<sup>25d</sup>は、各々独立して、置換または非置換アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなどである。置換基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール。 30

## 【0074】

別の態様において、R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、およびR<sup>25d</sup>は、各々独立して、置換または非置換アルケニルである。アルケニルR<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、およびR<sup>25d</sup>基の例には、アルキルR<sup>10</sup>基のために上記に列挙されたものが含まれる。別の態様において、R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、およびR<sup>25d</sup>は、各々独立して、置換または非置換アルキニルである。アルケニルR<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>25c</sup>、および 40

10

20

30

40

50

$R^{25d}$  基の例には、アルキル $R^{10}$ 基のために上記に列挙されたものが含まれる。

【0075】

さらなる態様において、 $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{23c}$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{24c}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{25c}$ 、および $R^{25d}$ は、各々独立して、置換および非置換フェニルなどのアリール部分である。アリール $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{23c}$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{24c}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{25c}$ 、および $R^{25d}$ の可能な置換基の例には以下の基が含まれるがこれらに限定されない：アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペルフルオロメチル、ペルクロロエチルなど）、アルケニル、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アセチル、アルキル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール基。

10

20

【0076】

アリール $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{23c}$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{24c}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{25c}$ 、および $R^{25d}$ 基の他の例には以下が含まれる：置換および非置換複素環（例えば、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、ブリニル、ピラゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフトリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザブリニル）ならびに置換および非置換ビアリール基、例えば、ナフチルおよびフルオレン。

30

【0077】

1つの態様において、テトラサイクリン化合物は、表2の10-置換化合物である。

【0078】

【表2】

符号	化合物	
A		
C		10
D		
E		20
F		
G		
H		30
I		
J		40
K		

L		
M		10
N		
O		20
P		
Q		30
R		
S		40
T		

U		
V		
W		10
X		
Y		20
Z		
AA		30
AB		
AC		40

AD	
AE	
AF	
AG	
AH	

## 【0079】

「アルキル」という用語は、飽和脂肪族基を含み、これには、直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど）、分枝鎖アルキル基（イソプロピル、tert-ブチル、イソブチルなど）、シクロアルキル（脂環式）基（シクロプロピル、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）、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基が含まれる。アルキルという用語には、炭化水素骨格の1つ以上の炭素を置き換える酸素、窒素、硫黄、またはリン原子をさらに含み得るアルキル基がさらに含まれる。特定の態様において、直鎖または分枝鎖アルキルは、その骨格中に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖についてはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、分枝鎖についてはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）、およびより好ましくは4個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造中に3～8個の炭素原子を有し、より好ましくは、環構造中に5個または6個の炭素を有する。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>という用語は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む。

## 【0080】

さらに、アルキルという用語は、「非置換アルキル」と「置換アルキル」の両方を含み、この後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の水素を置き換えるアルキル部分をいう。このような置換基は、例えば、以下を含み得る：アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリール

10

20

30

40

50

チオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分。シクロアルキルは、例えば、上記の置換基でさらに置換することができる。「アルキルアリール」または「アリールアルキル」部分は、アリールで置換されたアルキル（例えば、フェニルメチル（ベンジル））である。「アルキル」という用語はまた、天然アミノ酸および非天然アミノ酸の側鎖を含む。

#### 【0081】

「アリール」という用語は、0~4個のヘテロ原子を含み得る5員および6員の単環芳香族基を含む基、例えば、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ビリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどを含む。さらに、「アリール」という用語は、多環式アリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンズオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキソフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、またはインドリジンを含む。環構造中にヘテロ原子を有するこれらのアリール基はまた、「アリール複素環」、「複素環」、「ヘテロアリール」、または「複素環式芳香族」とも呼ばれてもよい。芳香族環は、1つ以上の環の位置において、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシリアルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフィドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分で置換することができる。アリール基はまた、多環（例えば、テトラリン）を形成するために、芳香族ではない脂環または複素環と縮合または架橋することができる。

#### 【0082】

「アルケニル」という用語は、上記のアルキルに長さが類似しかつ置換が可能であるが、少なくとも1個の二重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。

#### 【0083】

例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エチレン、プロペニル、ブテン、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなど）、分枝鎖アルケニル基、シクロアルケニル（脂環式）基（シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。アルケニルという用語は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素を置き換える酸素、窒素、硫黄、またはリン原子を含むアルケニル基をさらに含む。特定の態様において、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖についてはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、分枝鎖についてはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）を有する。同様に、シクロアルケニル基は、それらの環構造中に3~8個の炭素原子を有してもよく、より好ましくは環構造中に5または6個の炭素原子を有してもよい。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>という用語は、2~6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

10

20

30

40

50

## 【0084】

さらに、アルケニルという用語は、「非置換アルケニル」と「置換アルケニル」の両方を含み、この後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分をいう。このような置換基には、例えば、以下を含めることができる：アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキル アミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分。

10

## 【0085】

「アルキニル」という用語は、上記のアルキルに長さが類似しかつ置換が可能であるが、少なくとも1個の三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。

20

## 【0086】

例えば、「アルキニル」という用語は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど）、分枝鎖アルキニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。アルキニルという用語は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素を置き換える酸素、窒素、硫黄、またはリン原子を含むアルケニル基をさらに含む。特定の態様において、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖についてはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、分枝鎖についてはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）を有する。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>という用語は、2~6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

## 【0087】

さらに、アルキニルという用語は、「非置換アルキニル」と「置換アルキニル」の両方を含み、この後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分をいう。このような置換基には、例えば、以下を含めることができる：アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキル アミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分。

30

## 【0088】

炭素の数が他に特定されない限り、「低級アルキル」は、本明細書で使用される場合、上記に定義されるようなものであるが、その骨格構造中に1~5個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、例えば、2~5個の炭素原子の鎖長を有する。

40

## 【0089】

50

「アシル」という用語は、アシルラジカル ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) またはカルボニル基を含む化合物および部分を含む。これは置換アシル部分を含む。「置換アシル」という用語は、1つ以上の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分によって置き換えられているアシル基を含む。

10

## 【0090】

「アシルアミノ」という用語は、アシル部分がアミノ基に結合されている部分を含む。例えば、この用語は、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基を含む。

20

## 【0091】

「アロイル」という用語は、カルボニル基に結合されたアリールまたはヘテロ芳香族部分を有する化合物および部分を含む。アロイル基の例には、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが含まれる。

## 【0092】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」、および「チオアルコキシアルキル」は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素を置き換える酸素、窒素、または硫黄原子、例えば、酸素、窒素、または硫黄原子をさらに含む、上記のようなアルキル基を含む。

30

## 【0093】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子に共有結合された、置換および非置換アルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む。アルコキシ基の例には、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、およびペントキシ基が含まれる。置換アルコキシ基の例には、ハロゲン化アルコキシ基が含まれる。アルコキシ基は、例えば、以下の基で置換することができる：アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分。ハロゲン置換アルコキシ基の例には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシなどが含まれるがこれらに限定されない。

40

## 【0094】

「アミン」または「アミノ」という用語は、窒素が少なくとも1個の炭素またはヘテロ原子に共有結合されている化合物を含む。「アルキルアミノ」という用語は、窒素が少な

50

くとも1個のさらなるアルキル基に結合されている基および化合物を含む。「ジアルキルアミノ」という用語は、窒素原子が少なくとも2個のさらなるアルキル基に結合されている基を含む。「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」という用語は、それぞれ、窒素が少なくとも1個または2個のアリール基に結合されている基を含む。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」、または「アリールアミノアルキル」という用語は、少なくとも1個のアルキル基および少なくとも1個のアリール基に結合されているアミノ基をいう。「アルカミノアルキル」または「アルキルアミノアルキル」という用語は、これもまたアルキル基に結合されている窒素原子に結合されている、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基をいう。

## 【0095】

10

「アミド」または「アミノカルボニル」は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合されている窒素原子を含む化合物または部分を含む。この用語は、「アルカミノカルボニル」基または「アルキルアミノカルボニル」基を含み、これは、カルボニル基に結合されたアミノ基に結合されたアルキル、アルケニル、アリール、またはアルキニル基を含む。これは、カルボニル基またはチオカルボニル基に結合されたアミノ基に結合されたアリールまたはヘテロアリール部分を含むアリールアミノカルボニル基を含む。「アルキルアミノカルボニル」、「アルケニルアミノカルボニル」、「アルキニルアミノカルボニル」、「アリールアミノカルボニル」、「アルキルカルボニルアミノ」、「アルケニルカルボニルアミノ」、「アルキニルカルボニルアミノ」、および「アリールカルボニルアミノ」という用語は、「アミド」という用語の中に含まれる。アミドは、尿素基（アミノカルボニルアミノ）およびカルバメート（オキシカルボニルアミノ）もまた含む。

20

## 【0096】

「カルボニル」または「カルボキシ」という用語は、酸素結合への二重結合を用いて結合された炭素を含む化合物および部分を含む。カルボニルは、本発明の化合物がその意図された機能を実施することを可能にする任意の部分でさらに置換することができる。例えば、カルボニル部分は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アミノなどで置換されてもよい。カルボニルを含む部分の例には、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などが含まれる。

## 【0097】

30

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という用語は、硫黄原子に二重結合で結合された炭素を含む化合物および部分を含む。

## 【0098】

「エーテル」という用語は、2つの異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合された酸素を含む化合物または部分を含む。例えば、この用語は、「アルコキシアルキル」を含み、これは、別のアルキル基に共有結合された酸素原子に共有結合されたアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基をいう。

## 【0099】

40

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合されている酸素原子に結合された炭素またはヘテロ原子を含む化合物または部分を含む。「エステル」という用語は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどのようなアルコキシカルボキシ基を含む。アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基は上記に定義した通りである。

## 【0100】

50

「チオエーテル」という用語は、2つの異なる炭素またはヘテロ原子に結合されている硫黄原子を含む化合物および部分を含む。チオエーテルの例には、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、およびアルクチオアルキニルが含まれるがこれらに限定されない。「アルクチオアルキル」という用語は、アルキル基に結合された硫黄原子に結合されたアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を有する化合物が含まれる。同様に、「アルクチオアルケニル」および「アルクチオアルキニル」という用語は、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合された硫黄原子に結合され

ている化合物または部分をいう。

【0101】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OHまたは-O<sup>-</sup>を有する基を含む。

【0102】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素などを含む。「ペルハロゲン化」という用語は、一般的に、すべての水素がハロゲン原子によって置き換えられている部分をいう。

【0103】

「ポリシクリル」または「多環ラジカル」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通である、例えば、環が「縮合環」である2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、および/またはヘテロシクリル）をいう。隣接しない原子を通して結合される環は「架橋」環と呼ばれる。多環の環の各々は、上記のような置換基、例えば、以下で置換することができる：ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族部分。

【0104】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、およびリンである。

【0105】

「プロドラッグ部分」という用語は、ヒドロキシル基および部分にインビボで代謝され得る部分を含み、これは、有利には、インビボでエスエル化されたままであってもよい。好ましくは、プロドラッグ部分は、エステラーゼによって、または他のメカニズムによって、ヒドロキシル基または他の有利な基にインビボで代謝される。プロドラッグおよびそれらの使用の例は当技術分野で周知である（例えば、Berge et al. (1977) 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66:1-19）を参照されたい）。プロドラッグは、化合物の最終的な単離および精製の間にインサイチューで、またはその遊離酸型の精製化合物もしくはヒドロキシルを適切なエステル化剤とともに別々に反応させることによって、調製することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸を用いる処理を通して、エステルに転換することができる。プロドラッグ部分の例には以下が含まれる：置換および非置換の、分枝または非分枝状の、低級アルキル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ-低級アルキル-アミノ低級-アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アリールエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換（例えば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換基との）アリールおよびアリール-低級アルキルエステル、アミド、低級-アルキルアミド、ジ-低級アルキルアミド、およびヒドロキシアミド。好ましいプロドラッグ部分は、プロピオン酸エステルおよびアシルエステルである。

10

20

30

40

50

## 【0106】

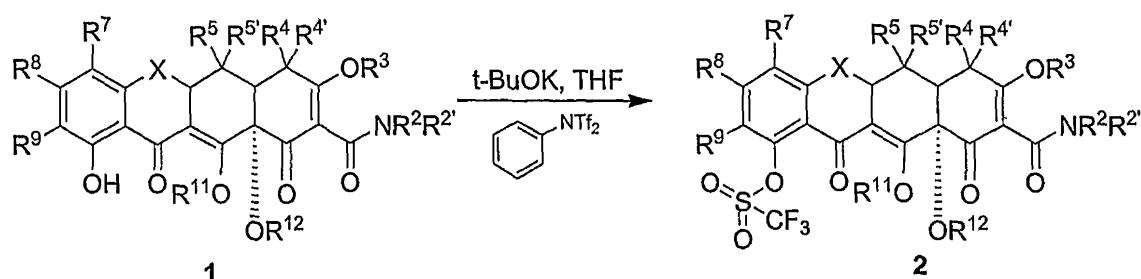
本発明のテトラサイクリン化合物のいくつかの構造は、不斉炭素原子を含むことが注目される。従って、他に示さない限り、このような不斉性から生じる異性体（例えば、すべての鏡像異性体およびジアステレオマー）は、本発明の範囲に含まれることが理解される。このような異性体は、古典的な分離技術によって、および立体化学的に制御される合成によって、実質的に純粋な型で得ることができる。さらに、本願において議論される構造ならびに他の化合物および部分もまた、そのすべての互変異性体を含む。

## 【0107】

## 2. 10-置換テトラサイクリン化合物を合成するための方法

10位においてテトラサイクリン化合物を誘導体化するための方法は、化学修飾を通して発見されている。1つの態様において、10-置換テトラサイクリンは、スキーム1に示されるように、塩基を用いた、テトラサイクリンフェノキシドへの種々の無水テトラサイクリン遊離塩基の転換、続いて、適切なスルホン化剤を用いた反応を通して調製することができる。

## 【0108】



## 【0109】

1つの態様において、本発明は、10-置換テトラサイクリン化合物を合成するための方法に関する。この方法は、有効量の塩基とテトラサイクリン化合物を接触させて、テトラサイクリンフェノキシド化合物を形成する段階、およびさらに、10-置換テトラサイクリン化合物が形成するように、スルホン化剤とテトラサイクリンフェノキシド化合物を接触させる段階を含む。

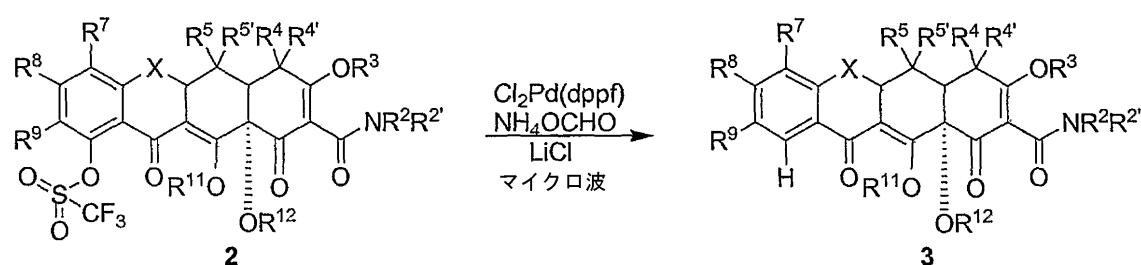
## 【0110】

「塩基」という用語は、対応するテトラサイクリン化合物を形成するためにC10フェノールを脱プロトン化することができる薬剤を含む。塩基の例は、Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., March, pp 248-253に記載されている。1つの態様において、塩基はtert-ブロトキシドカリウムである。

## 【0111】

「スルホン化剤」という用語は、テトラサイクリンフェノキシドにスルホニル基を転移させることができる薬剤を含む。スルホン化剤の例は、Comprehensive Organic Transformations (「COT」) 2<sup>nd</sup> Ed., Larock, pp 28-29に記載されている。1つの態様において、スルホン化剤は、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)である。

## 【0112】



10

20

30

40

50

## 【0113】

1つの態様において、本発明は、スキーム2に示されるように、スルホン化10-置換テトラサイクリン化合物をさらに修飾して、10-デオキシテトラサイクリン化合物を形成することに関する。この方法は、10-デオキシテトラサイクリンが形成するように、有効量の還元剤と10-置換テトラサイクリン化合物を接触させる段階を含む。

## 【0114】

「還元剤」という用語は、C-10スルホニルを水素に還元することができる薬剤を含む。還元剤の例は、Comprehensive Organic Transformations (「COT」) 2<sup>nd</sup> Ed., Larock, p 28-29に記載されている。1つの態様において、還元剤は、ジクロロ[1,1ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)である。10

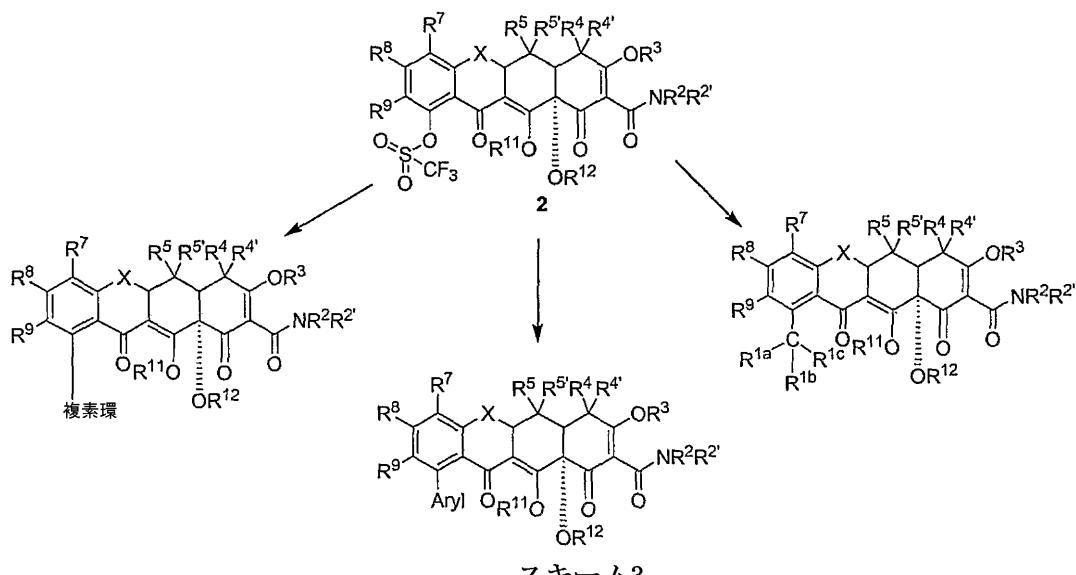
## 【0115】

1つの態様において、テトラサイクリン化合物は、テトラサイクリン、デオキシサイクリン、ミノサイクリン、またはサンサイクリンである。別の態様において、テトラサイクリン化合物は、例えば、以下に記載されているテトラサイクリン化合物である：国際公開公報第03/079983号、国際公開公報第02/12170号、国際公開公報第02/04407号、国際公開公報第02.04406号、国際公開公報第02/04405号、国際公開公報第02/04404号、国際公開公報第01/74761号、国際公開公報第03/079984号、国際公開公報第03/075857号、国際公開公報第03/057169号、国際公開公報第02/072545号、国際公開公報第02/072506号、米国特許出願第10/619,653号、米国特許出願第09/895,857号；米国特許出願第09/895,812号；米国特許第5,326,759号；米国特許第5,328,902号；米国特許第5,495,031号；米国特許第5,495,018号；米国特許第5,495,030号；米国特許第5,495,032号；米国特許第5,512,553号；米国特許第5,675,030号；米国特許第5,843,925号；米国特許第5,886,175号；米国特許第6,165,999号；米国特許第3,239,499号；国際公開公報第95/22529号；米国特許第5,064,821号；米国特許第5,589,470号；米国特許第5,811,412号、または米国特許出願公開第20040002481号。20

## 【0116】

本発明の広範なテトラサイクリン化合物が、本発明の方法を使用して合成できる。本発明のテトラサイクリン化合物は、例えば、10-置換テトラサイクリンと種々の反応剤を反応させ、本発明のテトラサイクリン化合物を生成することによって合成できる。本発明の方法を使用して合成できる置換テトラサイクリンのいくつかの例には、スキーム3に示されるような、C10-炭素-炭素、C10-炭素-アリール、またはC10-炭素-ヘテロ原子の結合を有する化合物が含まれる。30

## 【0117】



## 【0118】

10

20

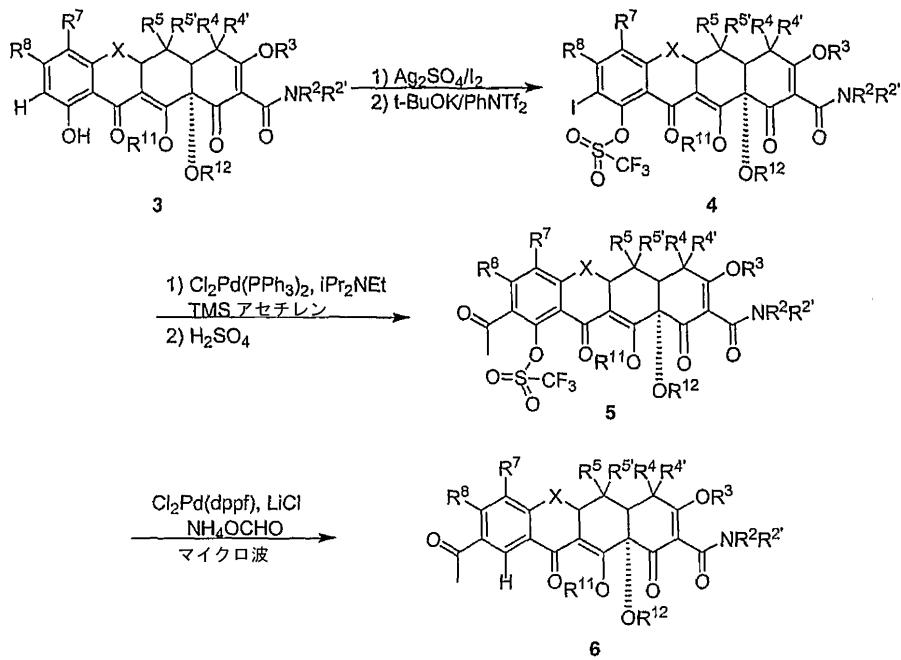
30

40

50

スキーム3において、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、およびR<sup>1c</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、複素環、アリール、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、カルボニル、アシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、または本発明のテトラサイクリン化合物がその意図された機能を実施することを可能にする、本明細書に記載された任意の他の置換基である。

## 【0119】



スキーム4

## 【0120】

1つの態様において、10-置換テトラサイクリンは、C9ヨード置換テトラサイクリンへの種々の無水テトラサイクリン遊離塩基の転換、続いて、9-ヨード-10-スルホニル-置換テトラサイクリン化合物を形成するための塩基およびスルホン化剤とC10フェノールとの反応を介して、調製することができる（スキーム4、4）。続いて、C9ヨード-置換テトラサイクリンは、求核的アシル化（COT、p. 718）の使用によって、C9アシル置換テトラサイクリン化合物（5）に転換することができる。スルホン化C10位の還元剤によるさらなる反応によって、9-および10-置換テトラサイクリン化合物（6）を提供することができる。

## 【0121】

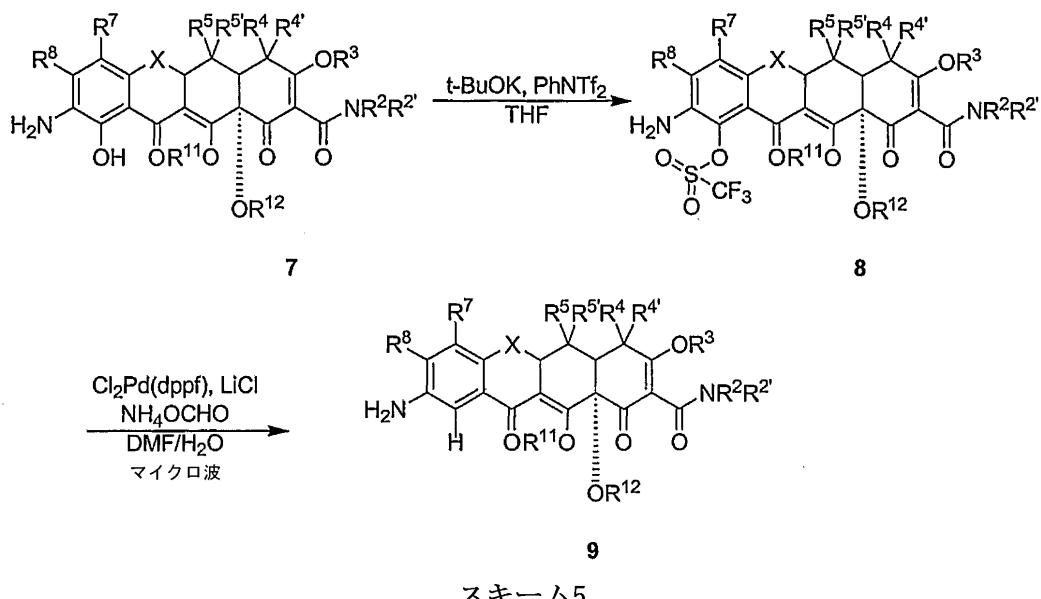
例えば、9-アミノテトラサイクリンは、スキーム5に見られるように、9-アミノ-10-置換テトラサイクリンに転換できる。9-アミノテトラサイクリン化合物（7）を、最初に塩基に、続いてスルホン化剤に供し、9-アミノ-10-スルホン化テトラサイクリン（8）を提供し、次いでこれを、還元剤と反応させて、9-アミノ-10-置換テトラサイクリン化合物（10）を得る。

## 【0122】

10

20

30

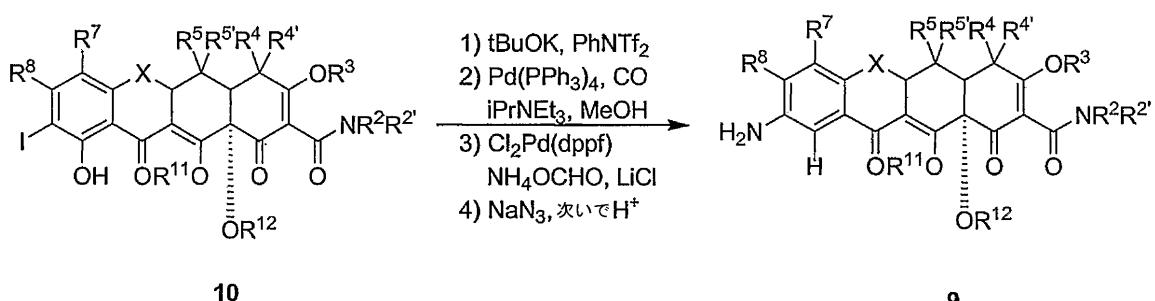


## 【0123】

スキーム6に示されるように、9-ヨード置換テトラサイクリン化合物もまた、最初に塩基およびスルホン化剤と9-ヨード-置換テトラサイクリン(10)を反応させ、続いて求核的アシル化を行い、次いで9-アシル-10-スルホン化テトラサイクリン化合物を還元剤に供することによって、9-アミノ-10-置換テトラサイクリン化合物に転換することができる。最後に、9-アシル-10-置換テトラサイクリン化合物を求核試薬と反応させることにより、9-アミノ-10-置換テトラサイクリン(9)を提供することができる。

20

## 【0124】

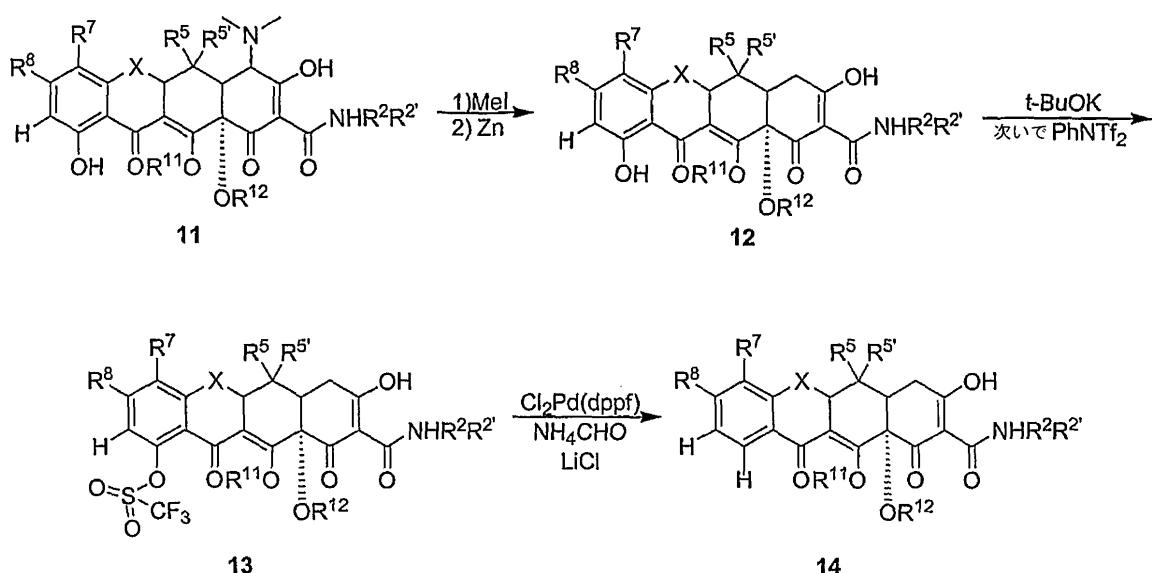


## 【0125】

スキーム7に見られるように、10-置換-4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、還元剤を使用して、4-ジメチルアミノ置換テトラサイクリン遊離塩基化合物(11)を4-デジメチルアミノテトラサイクリン(12)に転換することによって合成できる。4位のジメチルアミノ部分の除去の際、得られたテトラサイクリンを、強力な塩基およびスルホン化剤に曝露して、4-デジメチルアミノ-10-スルホン化テトラサイクリン(13)を得ることができ、次いでこれを、還元剤と反応させて、4-デジメチルアミノ-10-置換テトラサイクリン化合物(14)を得ることができる。

40

## 【0126】

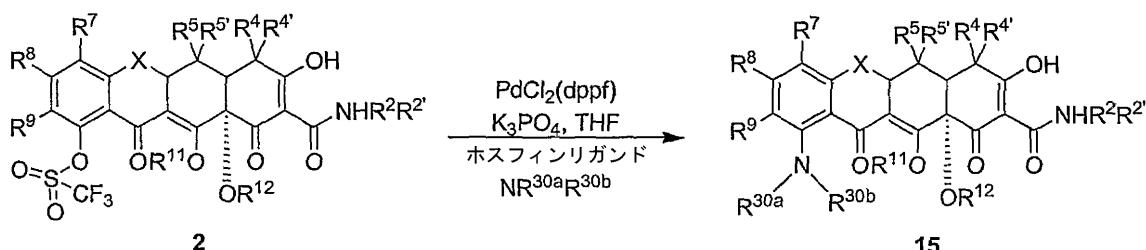


スキーム7

## 【0127】

スキーム8に見られるように、10-アミノ置換テトラサイクリン化合物（15）は、アミン部分の存在下で還元剤を使用することによって、10-スルホン化テトラサイクリン化合物（2）から合成することができる。スキーム8において、R<sup>30a</sup>およびR<sup>30b</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、複素環、アリール、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、カルボニル、アシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミド、ヒドロキシ、アルコキシ、または本発明のテトラサイクリン化合物がその意図された機能を実施することを可能にする本明細書に記載される任意の他の置換基である。トリフレートをアミン基に転換する他の方法は実施例11にもまた記載される。

## 【0128】



スキーム8

## 【0129】

## 3. 10-置換テトラサイクリン化合物を使用するための方法

本発明はまた、テトラサイクリン応答性状態が治療されるように、有効量の本発明のテトラサイクリン化合物（例えば、式I、II、III、IV、Vの化合物、またはそうでなければ本明細書に記載される化合物）を被験体に投与することによって、被験体におけるテトラサイクリン応答性状態を治療するための方法に関する。

## 【0130】

「治療する」という用語は、状態、疾患または障害の少なくとも1つの徴候、例えば、テトラサイクリン化合物応答性状態を治癒することならびに改善することを含む。

## 【0131】

「テトラサイクリン化合物応答性状態」または「テトラサイクリン応答性状態」という言葉は、本発明のテトラサイクリン化合物（例えば、式I、II、III、IV、Vの化合物、またはそうでなければ本明細書に記載される化合物）の投与によって、治療、予防、またはそうでなければ改善することができる状態を含む。テトラサイクリン応答性状態には以下が含まれる：細菌、ウイルス、および真菌感染（他のテトラサイクリン化合物に対して耐性であるものを含む）、癌（例えば、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、メラノーマ、およ

びリンパ癌、ならびに、米国特許第6,100,248号に記載されるものを含むがこれに限定されない、望ましくない細胞増殖によって特徴付けられる他の障害)、関節炎、オステオポローシス、糖尿病、ならびにテトラサイクリン化合物が活性であることが見い出された他の状態(例えば、米国特許第5,789,395号；同第5,834,450号；同第6,277,061号および同第5,532,227号を参照されたい、これらの各々は参考により本明細書に組み入れられる)。本発明の化合物は、下痢、尿路感染症、皮膚および皮膚構造の感染、耳、鼻、および喉の感染、創傷感染、乳腺炎などの重要な哺乳動物疾患および獣医学的疾患を予防または制御するために使用することができる。加えて、本発明のテトラサイクリン化合物を使用して新生物を治療するための方法もまた含まれる(van der Bozert et al., Cancer Res., 48:6686-6690 (1988))。さらなる態様において、テトラサイクリン応答性状態は細菌感染ではない。別の態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、本質的に非抗菌性ではない。例えば、本発明の非抗菌性テトラサイクリン化合物は、約4 μg/mlより高いMIC値を有し得る(当技術分野において公知のアッセイおよび/または実施例11に示したアッセイによって測定される場合)。

10

## 【0132】

テトラサイクリン化合物応答性状態は、炎症プロセス関連状態(IPAS)もまた含む。「炎症プロセス関連状態」という用語は、炎症または炎症性因子(例えば、マトリックスマタロプロテイナーゼ(MMP)、一酸化窒素(NO)、TNF、インターロイキン、血漿タンパク質、細胞防御系、サイトカイン、脂質代謝物、プロテアーゼ、毒性ラジカル、接着分子など)が関与し、または異常な量で、例えば、被験体を変化させる、例えば、利益を与えるために有利であり得る量で、或る領域中に存在する状態を含む。炎症プロセスは、損傷に対する、生きている組織の応答である。炎症の原因は、物理的損傷、化学物質、微生物、組織壊死、癌または他の因子に起因する可能性がある。急性炎症は、短時間続き、数日間のみ続く。しかしこれが長時間続くならば、これは慢性炎症と呼ばれてもよい。

20

## 【0133】

IPASは炎症性障害を含む。炎症性障害は、一般的に、熱、発赤、膨潤、痛み、および機能の喪失によって特徴付けられる。炎症性障害の原因の例には、微生物感染(例えば、細菌および真菌感染)、物理的要因(例えば、熱傷、放射線、および外傷)、化学的要因(例えば、毒素および原因物質)、組織壊死、および種々の型の免疫反応が含まれるがこれらに限定されない。

30

## 【0134】

炎症性障害の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：変形性関節症、関節リウマチ、急性および慢性感染(細菌および真菌、ジフテリアおよび百日咳を含む)；急性および慢性気管支炎、静脈洞炎、および一般的な風邪を含む上気道感染；急性または慢性胃腸炎および大腸炎；急性または慢性膀胱炎および尿道炎；急性または慢性皮膚炎；急性または慢性結膜炎；急性または慢性漿膜炎(心膜炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎、および腱炎)；尿毒症性心膜炎；急性または慢性胆囊炎(cholecystitis)；急性または慢性腎炎；急性または慢性ブドウ膜炎；薬物反応；虫刺され；やけど(熱、化学、および電気)；ならびに日焼け。

40

## 【0135】

テトラサイクリン化合物応答性状態は、NO関連状態もまた含む。「NO関連状態」という用語は、一酸化窒素(NO)または誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)を含むか、またはそれに関連する状態を含む。NO関連状態には、異常な量のNOおよび/またはiNOSによって特徴付けられる状態が含まれる。好ましくは、NO関連状態は、本発明のテトラサイクリン化合物、例えば、式I、IIの化合物、またはそうでなければ本明細書に記載される化合物によって治療することができる。米国特許第6,231,894号；同第6,015,804号；同第5,919,774号；および同第5,789,395号に記載される障害、疾患、および状態もまた、NO関連状態に含まれる。これらの特許の各々の全体の内容は、参考により本明細書に組み入れられる。

## 【0136】

50

NO関連状態の他の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：マラリア、老化、糖尿病、血管脳卒中、神経変性障害（アルツハイマー病およびハンティングトン病）、心臓病（梗塞後の再灌流関連損傷）、若年性糖尿病、炎症性障害、変形性関節症、関節リウマチ、急性、再発性、および慢性感染（細菌、ウイルス、および真菌）；急性および慢性気管支炎、静脈洞炎、および一般的な風邪を含む呼吸器感染；急性または慢性胃腸炎および大腸炎；急性または慢性膀胱炎および尿道炎；急性または慢性皮膚炎；急性または慢性結膜炎；急性または慢性漿膜炎（心膜炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎、および腱炎）；尿毒症性心膜炎；急性または慢性胆囊炎；囊胞性線維症；急性または慢性腎炎；急性または慢性ブドウ膜炎；薬物反応；虫刺され；やけど（熱、化学、および電気）；ならびに日焼け。

## 【0137】

10

「炎症プロセス関連状態」は、1つの態様において、マトリックスメタロプロテイナーゼ関連状態（MMPAS）もまた含む。MMPASは、異常な量のMMPまたはMMP活性によって特徴付けられる状態を含む。これらはまた、本発明の化合物（例えば、式I、II、III、IV、Vの化合物、またはそうでなければ本明細書に記載される化合物）を使用して治療されうるテトラサイクリン応答性状態を含む。

## 【0138】

マトリックスメタロプロテイナーゼ関連状態（「MMPAS」）の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：動脈硬化症、角膜潰瘍、肺気腫、変形性関節症、多発性硬化症（Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998, 44:35-46 ; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72:155-71）、骨肉腫、骨髄炎、気管支拡張症、慢性肺閉塞疾患、皮膚および眼の疾患、歯周病、オステオポローシス、関節リウマチ、癌性大腸炎、炎症性障害、腫瘍の増殖および浸潤（Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9:541-73 ; Trygavason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907:191-217 ; Li et al., Mol. Carcinog. 1998, 22:84-89））、転移、急性肺損傷、脳卒中、虚血、糖尿病、大動脈または血管の動脈瘤、皮膚組織創傷、ドライアイ、骨および軟骨の分解（Greenwald et al., Bone 1998, 22:33-38 ; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8:238-247）。他のMMPASには、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第5,459,135号；同第5,321,017号；同第5,308,839号；同第5,258,371号；同第4,935,412号；同第4,704,383号、同第4,666,897号、および再発行特許第34,656号に記載されるものが含まれる。

20

## 【0139】

30

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答性状態は癌である。本発明のテトラサイクリン化合物が治療するために有用であり得る癌の例には、すべての固形腫瘍、すなわち、癌腫、例えば、腺癌、および肉腫が含まれる。腺癌は、腺組織に由来する癌腫であるか、またはその中で腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する。肉腫は、その細胞が、胚性結合組織のような線維状または均質な実体中に埋め込まれている腫瘍を広く含む。本発明の方法を使用して治療されうる癌腫の例には、前立腺、胸部、卵巣、精巣、肺、結腸および胸部の癌腫が含まれるがこれらに限定されない。本発明の方法は、これらの腫瘍型の治療に限定されず、任意の器官系に由来する任意の固形腫瘍に拡張される。治療可能な癌の例には、結腸癌、膀胱癌、乳癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、および種々の同様の他の癌が含まれるがこれらに限定されない。本発明の方法はまた、例えば、前立腺、胸部、腎臓、卵巣、精巣、および結腸の癌などの腺癌の癌の増殖阻害を引き起こす。

40

## 【0140】

50

1つの態様において、本発明のテトラサイクリン応答性状態は癌である。本発明は、癌細胞増殖の阻害が起こるように、すなわち、細胞増殖、侵襲性、転移、または腫瘍の発生が減少、遅延、または停止するように、有効量の置換テトラサイクリン化合物を投与することによって、癌に罹患しているか、または癌に罹患するリスクがある被験体を治療するための方法に関する。阻害は、炎症プロセスの阻害、炎症プロセスのダウンレギュレーション、ある他のメカニズム、またはメカニズムの組み合わせから生じ得る。または、テトラサイクリン化合物は、例えば、外科的切除または放射線治療後に残りの癌を治療するために、癌の再発を予防するために有用であり得る。本発明に従って有用であるテトラサイ

クリン化合物は、これらが他の癌治療と比較して、実質的に非毒性であるので、とりわけ有利である。さらなる態様において、本発明の化合物は、例えば、化学療法であるがこれに限定されない標準的な癌治療と組み合わせて投与される。

#### 【0141】

テトラサイクリン応答性状態の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：神経精神医学的障害と神経変性障害の両方を含む神経学的障害、例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー病に関連する認知症（例えば、ピック病）、パーキンソン病および他のびまん性レヴィー小体病、老年性認知症、ハンティングトン病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、多発性硬化症（例えば、再発・寛解型多発性硬化症（relapsing and remitting multiple sclerosis）、一次性進行型多発性硬化症、および二次性進行型多発性硬化症）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、進行性核上麻痺、てんかん、およびクロイツフェルト・ヤコブ病；自律機能障害、例えば、高血圧および睡眠障害、神経精神医学的障害、例えば、うつ病、統合失調症、統合失調性感情障害、コルサコフ精神病、躁病、不安障害、または恐怖性障害；学習または記憶障害、例えば、健忘症または加齢性関連記憶力低下、注意力欠如障害、気分変調性障害、大うつ病性障害、躁病、強迫神経症障害、精神活性物質使用障害、不安、恐怖症、パニック障害、ならびに双極性気分障害、例えば、重症双極性気分（情動）障害（BP-1）、双極性気分神経学的障害、例えば、片頭痛および肥満。さらなる神経学的障害には、例えば、the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (DSM) に列挙されるものが含まれ、その最新版は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

#### 【0142】

別の治療剤または治療「との組み合わせ」という言葉は、他の治療剤または治療とのテトラサイクリン化合物の同時投与、最初にテトラサイクリン化合物の投与、次に他の治療剤の投与または治療、および最初に他の治療剤の投与または治療、次にテトラサイクリン化合物の投与を含む。他の治療剤は、IPASまたは他のテトラサイクリン化合物応答性状態の徵候を治療、予防、または減少するために、当技術分野において公知である任意の治療剤であり得る。さらに、他の治療剤は、テトラサイクリン化合物の投与と組み合わせて投与されたときに、患者に利益を与える任意の薬剤であり得る。1つの態様において、本発明の方法によって治療される癌は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第6,100,248号；同第5,843,925号；同第5,837,696号；または同第5,668,122号に記載されるものを含む。

#### 【0143】

別の態様において、テトラサイクリン応答性状態は糖尿病、例えば、若年性糖尿病、真性糖尿病、I型糖尿病、またはII型糖尿病である。さらなる態様において、タンパク質グリコシル化は、本発明のテトラサイクリン化合物の投与によって影響されない。別の態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、例えば、インスリン治療であるがこれに限定されない標準的な糖尿病治療と組み合わせて投与される。さらなる態様において、IPASは、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第5,929,055号；および同第5,532,227号に記載される障害を含む。

#### 【0144】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答性状態は、骨量障害である。骨量障害は、被験体の骨が障害である場合の障害、および骨の形成、修復、または再構築が有利である場合の状態を含む。例えば、骨量障害には、オステオポローシス（例えば、骨の強度および密度の減少）、骨折、外科手術に関連する骨形成（例えば、顔面の再形成）、骨形成不全症（骨粗鬆症）、低ホスファターゼ血症、パジェット病、異形成、大理石骨病、骨髄腫骨疾患、および骨のカルシウムの欠乏、例えば、原発性副甲状腺機能亢進症に関連するものが含まれる。骨量障害には、被験体にとって、骨の形成、修復、または再構築が有利であるすべての状態、ならびに本発明のテトラサイクリン化合物を用いて治療できる被験体の骨または骨格系に関連するすべての他の障害が含まれる。さらなる態様において、骨量障害には、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,459,135号

40

50

; 同第5,231,017号；同第5,998,390号；同第5,770,588号；再発行特許第34,656号；米国特許第5,308,839号；同第4,925,833号；同第3,304,227号；および同第4,666,897号に記載されるものが含まれる。

#### 【0145】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答性状態は、急性肺損傷である。急性肺損傷には、呼吸窮迫症候群(ARDS)、ポスト-ポンプ症候群(PPS)、および外傷が含まれる。外傷には、外因性の因子または事象によって引き起こされる、生きている組織への任意の損傷が含まれる。外傷の例には、挫滅外傷、硬い表面との接触、または切断もしくは肺への他の損傷が含まれるがこれらに限定されない。

#### 【0146】

本発明はまた、本発明の置換テトラサイクリン化合物を投与することによって、急性肺損傷を治療するための方法に関する。

#### 【0147】

本発明のテトラサイクリン応答性状態は、慢性肺障害もまた含む。本発明は、本明細書に記載されるものなどのテトラサイクリン化合物を投与することによって、慢性肺障害を治療するための方法に関する。この方法は、慢性肺障害が治療されるように、有効量の置換テトラサイクリン化合物を被験体に投与する段階を含む。慢性肺障害の例には、喘息、囊胞性線維症、および肺気腫が含まれるがこれらに限定されない。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、その各々がその全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,977,091号；同第6,043,231号；同第5,523,297号；および同第5,773,430号に記載されるものなどの急性および/または慢性肺障害を治療するために使用される。

#### 【0148】

なお別の態様において、テトラサイクリン化合物応答性状態は、虚血、脳卒中、または虚血性脳卒中である。本発明はまた、有効量の本発明の置換テトラサイクリン化合物を投与することによって、虚血、脳卒中、または虚血性脳卒中を治療するための方法に関する。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第6,231,894号；同第5,773,430号；同第5,919,775号または同第5,789,395号に記載されるような障害を治療するために使用される。

#### 【0149】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答性状態は皮膚創傷である。本発明はまた、少なくとも部分的に、急性外傷性損傷(例えば、切断、熱傷、擦り傷など)に対する上皮化組織(例えば、皮膚、粘膜)の治癒応答を改善するための方法に関する。この方法は、急性創傷を治癒する上皮化組織の能力を改善するために、本発明のテトラサイクリン化合物(これは、抗微生物活性を有してもよいし、有さなくてもよい)を使用する段階を含んでもよい。この方法は、治癒している組織のコラーゲン蓄積の速度を増加してもよい。この方法はまた、MMPのコラーゲン分解活性および/またはゼラチン分解活性を減少することによって、上皮化組織のタンパク質分解活性を減少してもよい。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、皮膚の表面に投与される(例えば、局所的に)。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、皮膚創傷、および、例えば、米国特許第5,827,840号；同第4,704,383号；同第4,935,412号；同第5,258,371号；同第5,308,839号；同第5,459,135号；同第5,532,227号；および同第6,015,804号に記載されるような他の障害を治療するために使用され；これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0150】

なお別の態様において、テトラサイクリン化合物応答性状態は、被験体(例えば、大動脈または血管の動脈瘤などを有するか、そのリスクがある被験体)の血管組織の大動脈または血管の動脈瘤である。テトラサイクリン化合物は、動脈瘤のサイズを減少するのに有効であってもよく、または動脈瘤が予防されるように、血管の動脈瘤の発生の前に投与されてもよい。1つの態様において、血管組織は動脈、例えば、大動脈、例えば、腹部大

10

20

30

40

50

動脈である。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第6,043,225号および同第5,834,449号に記載される障害を治療するために使用される。

#### 【0151】

細菌感染は、広範な種々のグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌によって引き起こされる可能性がある。本発明の化合物は、他のテトラサイクリン化合物に対して耐性である生物に対する抗生物質として有用である。本発明のテトラサイクリン化合物の抗生物質活性は、実施例2において議論される方法を使用して、またはWaitz, J.A., National Commission for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, vol. 10, no. 8, pp. 13-20, 2<sup>nd</sup> edition, Villanova, PA (1990)に記載されるインピトロ標準プロス希釈法を使用することによって、決定されてもよい。10

#### 【0152】

テトラサイクリン化合物は、例えば、リケッチア；多数のグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌；ならびに鼠径リンパ肉芽腫、封入体性結膜炎、オウム病の原因である因子のような、伝統的にテトラサイクリン化合物で治療されてきた感染を治療するために使用されてもよい。テトラサイクリン化合物は、例えば、肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)、サルモネラ(*Salmonella*)、*E. ヒラエ*(*E. hirae*)、*A. バウマニイ*(*A. baumanii*)、カタル球菌(*B. catarrhalis*)、インフルエンザ桿菌(*H. influenzae*)、緑膿菌(*P. aeruginosa*)、*E. フェシウム*(*E. faecium*)、大腸菌(*E. coli*)、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)または*E. フェカリス*(*E. faecalis*)の感染を治療するために使用されてもよい。20 1つの態様において、テトラサイクリン化合物は、他のテトラサイクリン抗生物質化合物に対して耐性である細菌感染を治療するために使用される。本発明のテトラサイクリン化合物は、薬学的に許容される担体とともに投与されてもよい。本発明のテトラサイクリン化合物はまた、国際公開公報第03/005971号、国際公開公報第02/085303号、国際公開公報第02/072022号、国際公開公報第02/072031号、国際公開公報第01/52858号、および米国特許出願第10/692764号に記載される真菌障害、ウイルス障害、寄生生物障害、および他の障害を治療するために使用されてもよく、これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0153】

別の態様において、テトラサイクリン応答性状態は、RNAの調節によって治療される障害である。30

#### 【0154】

「RNAの調節によって治療可能な障害」または「DTMR」には、所望されるよりもより高いかまたはより低いRNAの機能、構造、量、および/またはRNAの他の活性を引き起こすか、またはそれに関連するウイルス障害、神経変性障害、および他の障害、ならびに本明細書に記載される化合物によって治療可能である障害が含まれる。DTMRの例には以下が含まれる：ウイルス障害（例えば、レトロウイルス障害（例えば、HIVなど）、ヒトライノウイルスRNAおよびタンパク質、VEEウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、東部X疾患、西ナイルウイルス、モモの細菌スポット、ラクダ痘ウイルス、ジャガイモ葉巻ウイルス、シトラス芽生えの難治病および感染性斑入り、コリファージMS2に感染した大腸菌におけるウイルスタンパク質、萎黄ウイルス、シトラス綠化病、新芽発育阻止病、植物のヨーロッパ萎黄、封入体性結膜炎ウイルス、髄膜性肺炎(*meningopneumonitis*)ウイルス、トラコーマウイルス、ホッグプラグウイルス、鳥類病ウイルス、インフルエンザウイルス、狂犬病ウイルス、有蹄動物におけるウイルス流産、肺炎、ならびに癌によって引き起こされる障害。40

#### 【0155】

他の例示的なDTMRには、スプライシングによって引き起こされるか、またはそれと関連する障害が含まれる。例えば、プレmRNAプロセシングにおける欠損に関連するいくつかの障害は、遺伝子の調節エレメントの変異に起因する機能喪失から生じる。このような変異の例は、Krawczak et al. (1992) *Hum. Genet.*, 90:41-54；およびNakai et al. (1994) G50

ene 14:171-177に記載されている。他のDTMRは、トランス作用性因子の変化によって起こる障害を含む。スプライシングと関連するDTMRの例には、Philips et al. (2000), Cell. Mol. Life Sci., 57:235-249において記載されるもの、ならびにFTDP-17(パーキンソン症を伴う前頭側頭認知症)および -サラセミアが含まれる。

#### 【0156】

スプライシングと関連する特定のDTMRには、スプライス部位を破壊するか、または通常使用されるエキソンの近傍に新規の潜在性(cryptic)部位を生成するかのいずれかである点変異によって生成されるものが含まれる。このようなDTMRの例には、囊胞性線維症(Friedman et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:36193-36199)、筋ジストロフィー(Wilton et al. (1999) Neuromuscul. Disord. 9:330-338)、および好酸球性疾患(Karras et al., (2000) Mol. Pharmacol. 58:380-387)が含まれる。10

#### 【0157】

他のDTMRには、癌の形成および進行の間にスプライシングパターンを変化させ得る癌が含まれる。このような癌の例には、白血病、結腸/直腸癌、骨髄性白血病、乳癌、胃癌、急性白血病、多発性骨髄腫、骨髄細胞白血病、肺癌、前立腺癌などが含まれるがこれらに限定されない。スプライシングに関連するさらなるDTMRは、Stoss et al., (2000), Gene Ther. Mol. Biol. 5:9-30において議論されている。

#### 【0158】

DTMRの別の例は、テトラサイクリン化合物を用いる癌細胞の治療が、RNAの調節を生じる癌であり、ここで、RNAの調節が第2の薬剤、例えば、化学療法剤への細胞の感受性を増加させる。このようなDTMRは、テトラサイクリン化合物および化学療法剤の組み合わせを使用して治療することができる。例示的な癌には、細胞によって発現されたBCLの型が、テトラサイクリン化合物によって調節されるものが含まれる。20

#### 【0159】

他のDTMRには、特定のリボザイムが異常な量で存在する障害が含まれる。例には、乳癌、C型肝炎ウイルス(HCV)、肝硬変、および肝細胞癌が含まれる。

#### 【0160】

化合物の「有効量」という言葉は、テトラサイクリン化合物応答性状態を治療または予防するために必要または十分である量である。有効量は、被験体のサイズおよび体重、病気の型、または特定のテトラサイクリン化合物のような要因に依存して変化し得る。例えば、テトラサイクリン化合物の選択は、「有効量」を構成するものに影響を与える。当業者は、上述の要因を研究し、過度の実験なしで、テトラサイクリン化合物の有効量に関する決定を行うことが可能である。30

#### 【0161】

本発明はまた、微生物感染および関連疾患に対する治療の方法に関する。これらの方法は、被験体への1種または複数のテトラサイクリン化合物の有効量の投与を含む。被験体は、植物、または有利には、動物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトのいずれかであり得る。

#### 【0162】

本発明の治疗方法において、本発明の1種または複数のテトラサイクリン化合物は、単独で被験体に投与されてもよく、またはより典型的には、本発明の化合物は、従来的な賦形剤、すなわち、非経口、経口、または他の所望の投与のために適切な薬学的に許容される有機または無機担体材料と混合した薬学的組成物の一部として投与されてもよく、そしてこれは、活性化合物と有害な反応を行わず、かつそのレシピエントに対して有害ではない。40

#### 【0163】

本発明はまた、治療有効量のテトラサイクリン化合物(例えば、式I、II、III、IV、Vの化合物、またはそうでなければ本明細書に記載される化合物)および任意で、薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物に関する。

#### 【0164】

10

20

30

40

50

「薬学的に許容される担体」という言葉は、テトラサイクリン化合物との同時投与が可能であり、かつその意図される機能を実施する、例えば、テトラサイクリン応答性状態を治療または予防することを可能にすることの両方である物質を含む。適切な薬学的に許容される担体には以下が含まれるがこれらに限定されない：水、塩溶液、アルコール、植物油、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、石油エーテル(petroethral)脂肪酸エステル、ヒドロキシメチル-セルロース、ポリビニルピロリドンなど。薬学的調製物は滅菌することができ、所望される場合、本発明の活性化合物と有害な反応を行わない補助剤、例えば、潤滑剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色料、香料、および/または芳香族物質と混合することができる。

10

#### 【0165】

天然で塩基性である本発明のテトラサイクリン化合物は、種々の無機酸および有機酸と広範な種々の塩を形成可能である。天然で塩基性である本発明のテトラサイクリン化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用されてもよい酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬学的に許容されるアニオンを含む塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、過クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパルモエート(palmoate) [すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]などの塩を形成するものである。このような塩は被験体、例えば、哺乳動物への投与のために薬学的に許容されなければならないが、実用上、反応混合物から、本発明のテトラサイクリン化合物を薬学的に許容されない塩として最初に単離し、次いで、アルカリ試薬を用いる処理によって、後者を遊離の塩基化合物に単に転換し、続いて、後者の遊離塩基を、薬学的に許容される酸付加塩に転換することがしばしば所望される。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、水溶性溶媒または適切な有機溶媒、例えば、メタノールまたはエタノール中で、塩基化合物を、実質的に等価量の選択した無機または有機酸で処理することによって容易に調製される。溶媒の注意深い蒸発の際に、所望の固体塩が容易に得られる。前述の実験の節に具体的に記載されていない本発明の他のテトラサイクリン化合物の調製は、当業者に明らかである上記の反応の組み合わせを使用して達成することができる。

20

#### 【0166】

前述の実験の節に具体的に記載されていない本発明の他のテトラサイクリン化合物の調製は、当業者に明らかである上記の反応の組み合わせを使用して達成することができる。

30

#### 【0167】

天然で酸性である本発明のテトラサイクリン化合物は、広範な種々の塩基塩を形成可能である。天然で酸性である本発明のこれらのテトラサイクリン化合物の薬学的に許容される塩を調製するための試薬として使用されてもよい化学塩基は、このような化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。このような非毒性塩基塩には、このような薬学的に許容されるカチオン、例えば、アルカリ金属カチオン(例えば、カリウムおよびナトリウム)およびアルカリ土類金属カチオン(例えば、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えば、N-メチルグルカミン-(メグルミン)、および低級アルカノールアンモニウムおよび薬学的に許容される有機アミンの他の塩基塩に由来するものが含まれるがこれらに限定されない。天然で酸性である本発明のテトラサイクリン化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、従来的な方法によって薬学的に許容されるカチオンとともに形成されてもよい。従って、これらの塩は、所望の薬学的に許容されるカチオンの水溶液を用いて本発明のテトラサイクリン化合物を処理すること、および好ましくは減圧下で、得られた溶液を乾燥するまで蒸発させることによって容易に調製されても

40

50

よい。または、本発明のテトラサイクリン化合物の低級アルキルアルコール溶液は、所望の金属のアルコキシドと混合されてもよく、この溶液は、引き続いて、乾燥するまで蒸発されてもよい。

#### 【0168】

前述の実験の節に具体的に記載されていない本発明の他のテトラサイクリン化合物の調製は、当業者に明らかである上記の反応の組み合わせを使用して達成することができる。

#### 【0169】

本発明のテトラサイクリン化合物およびその薬学的に許容される塩は、経口、非経口、または局所的のいずれかの経路を介して投与することができる。一般的に、これらの化合物は、治療される被験体の体重および状態、ならびに選択された特定の投与の経路に依存して、有効な投薬量で最も望ましく投与される。治療される被験体の種および前記医薬へのその個々の応答に依存して、ならびに選択された薬学的製剤の型、ならびにこのような投与が実行される時間および間隔に依存して、変動が起こり得る。

10

#### 【0170】

本発明の薬学的組成物は、被験体、例えば、哺乳動物におけるテトラサイクリン応答性状態を治療するために、単独で、または他の公知の組成物と組み合わせて投与されてもよい。好ましい動物には、ペット（例えば、ネコ、イヌ、フェレットなど）、家畜（ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギなど）、実験用動物（ラット、マウス、サルなど）、および靈長類（チンパンジー、ヒト、ゴリラ）が含まれる。公知の組成物「との組み合わせ」という言葉は、哺乳動物の組成物および公知の組成物の同時投与、最初に本発明の化合物、次に公知の組成物の投与、および最初に公知の組成物、次に本発明の化合物の投与を含むことが意図される。テトラサイクリン応答性状態を治療するための当技術分野において公知である任意の治療組成物は、本発明の方法において使用することができる。

20

#### 【0171】

本発明のテトラサイクリン化合物は、単独でまたは薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と組み合わせて、以前に言及した任意の経路によって投与されてもよく、投与は、単回または複数用量で実行されてもよい。例えば、本発明の新規治療剤は、広範な種々の異なる剤形で有利に投与することができ、すなわち、これらは、錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、ハードカプセル、散剤、スプレー、クリーム、膏薬、坐剤、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注射溶液、エリキシル、シロップなどの剤形で、種々の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせてもよい。このような担体には、固体希釈剤または充填剤、滅菌溶液媒体および種々の非毒性有機溶媒などが含まれる。さらに、経口薬学的組成物は、適切に甘味付与および/または香味付与することができる。一般的に、本発明の治療有効化合物は、約5.0重量%～約70重量%の範囲の濃度レベルでこのような剤形中に存在する。

30

#### 【0172】

経口投与のために、微結晶セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ジカリウム、およびグリシンなどの種々の賦形剤を含む錠剤は、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン、およびアカシアのような顆粒化結合剤と共に、デンプン（および好ましくは、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはタピオカデンプン）、アルギン酸および特定の複合ケイ酸などの崩壊剤とともに利用されてもよい。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの潤滑剤は、錠剤作製目的のためにしばしば非常に有用である。同様の型の固体組成物もまた、ゼラチンカプセル中の充填剤として利用されてもよい；これに関連して好ましい材料はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁液および/またはエリキシルが経口投与のために所望される場合、活性成分は、種々の甘味料または香料、着色材料または色素と、ならびに、そのように所望される場合、乳化剤および/または懸濁剤とも同様に、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、および種々の同様のその組み合わせのような希釈剤と共に合わせられてもよい。

40

#### 【0173】

50

非経口投与（腹腔内、皮下、静脈内、皮内、または筋肉内注射を含む）のために、ゴマ油もしくはピーナッツ油または水性プロピレングリコールのいずれかの中の本発明の治療組成物の溶液が利用されてもよい。この水溶液は、必要な場合、適切に緩衝され（好ましくは、8を上回るpH）、液体希釈液は最初に等張性にされるべきである。これらの水溶液は、静脈内注射目的のために適切である。油性溶液は、関節内、筋肉内、および皮下注射目的のために適切である。滅菌条件下でのこれらのすべての溶液の調製は、当業者に周知の標準的な薬学的技術によって容易に達成される。非経口的適用のために、適切な調製物の例には、溶液、好ましくは、油性または水性溶液、ならびに懸濁液、乳化液、または、坐剤を含む移植片が含まれる。治療化合物は、複数または単回用量形式で、滅菌型で製剤化されてもよく、例えば、注射物質とともに一般的に使用される、滅菌生理食塩水または5%生理食塩水デキストロース溶液などの液体担体中に分散される。

10

#### 【0174】

加えて、皮膚の炎症性状態を治療するときには、本発明の化合物を局所的に投与することもまた可能である。局所的投与の方法の例には、経皮、口腔、または舌下適用が含まれる。局所的適用のために、治療化合物は、ゲル、軟膏、ローション、またはクリームなどの薬理学的に不活性な局所的担体中で適切に混合することができる。このような局所的担体には、水、グリセロール、アルコール、プロピレングリコール、脂肪アルコール、トリグリセリド、脂肪酸エステル、またはミネラルオイルが含まれる。他の可能な局所的単体は、流動ワセリン、イソプロピルパルミチン酸、ポリエチレングリコール、95%エタノール、水中5%ポリオキシエチレンモノラウリエート、水中5%ラウリル硫酸ナトリウムなどである。加えて、抗酸化剤、保湿剤、粘度安定剤などの材料もまた、所望される場合、加えられてもよい。

20

#### 【0175】

腸内適用のために、特に適切なものは、タルクおよび/または炭水化物担体結合剤などを有する錠剤、糖衣錠、またはカプセルであり、この担体は、好ましくは、ラクトースおよび/またはトウモロコシデンプンおよび/またはジャガイモデンプンである。シロップ、エリキシルなどは、甘味を付けた媒体が利用されるときに使用できる。持続放出組成物を製剤化でき、これには、例えば、マイクロカプセル化、複数コーティングなどによって示差的に分解可能なコーティングで活性成分が誘導体化されるものが含まれる。

30

#### 【0176】

ヒト被験体の治療に加えて、本発明の治療方法は、例えば、畜牛、ヒツジ、ヤギ、乳牛、ブタなどのような家畜類；ニワトリ、カモ、ガチョウ、シチメンチョウなどのような家禽；ウマ；ならびにイヌおよびネコなどのペットの治療のための有意義な獣医学的適用を有する。また、本発明の化合物は、植物などの非動物被験体を治療するために使用されてもよい。

40

#### 【0177】

また、所定の治療において使用される活性化合物の実際の好ましい量は、利用される特定の化合物、製剤化される特定の組成物、適用の様式、投与の特定の部位などに従って変化することが認識される。投与の所定のプロトコールのための最適な投与割合は、前述のガイドラインに関連して実施される従来的な投薬量決定試験を使用して、当業者によって容易に確認されうる。

#### 【0178】

一般的に、治療のための本発明の化合物は、以前のテトラサイクリン治療において使用された投薬量で被験体に投与することができる。例えば、the Physicians' Desk Referenceを参照されたい。例えば、本発明の1種または複数の化合物の適切な有効用量は、1日につき、レシピエントの体重1キログラムあたり、0.01～100ミリグラムの範囲、好ましくは、1日につき、レシピエントの体重1キログラムあたり、0.1～50ミリグラムの範囲、より好ましくは、1日につき、レシピエントの体重1キログラムあたり、1～20ミリグラムの範囲である。所望の用量は、1日1回、適切に投与され、または数回の部分用量、例えば、2～5回の部分用量が、1日を通して適切な間隔で、もしくは他の適切なスケジュールで投与

50

される。

〔 0 1 7 9 〕

一般的に通常の使用環境下でこれらの効力を確実にするために、テトラサイクリンの投与に関して、通常の従来的な公知の事前の対応が取られることもまた理解される。とりわけ、インビポでヒトおよび動物の治療的処理のために利用される場合、実施者は、従来的な公知の矛盾および毒性効果を回避するために、すべての思慮深い事前の対応を取るべきである。従って、従来的に認識されている、胃腸障害および炎症の有害反応、腎毒性、過敏性反応、血液の変化、アルミニウム、カルシウム、およびマグネシウムイオンを通しての吸収の機能障害が、従来的な様式で、正当に考慮されるべきである。

[ 0 1 8 0 ]

さらに、本発明はまた、医薬の調製のための、式I、II、III、IVもしくはVのテトラサイクリン化合物、または他に本明細書に記載される化合物の使用に関する。この医薬は、薬学的に許容される担体を含んでいてもよく、テトラサイクリン化合物は有効量、例えば、テトラサイクリン応答性状態を治療するための有効量である。

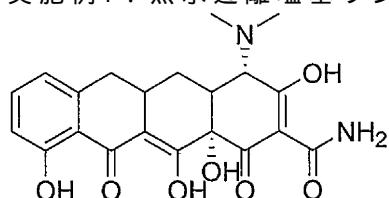
[ 0 1 8 1 ]

## 発明の例示

本発明の化合物は、以下に記載されるように、および/または当業者に公知の文献技術を使用して作製されてもよい。

[ 0 1 8 2 ]

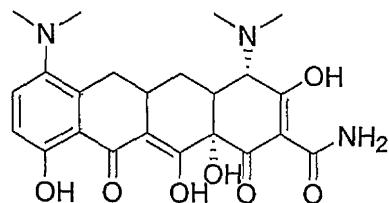
## 実施例1：無水遊離塩基サンサイクリンの調製



1% TFAの水溶液中のサンサイクリンの溶液を、懸濁液が得られるまで数時間ゆっくりと攪拌した。この懸濁液を、0.2 μmナイロンメンブレンを通して濾過し、水中1% TFAですすぎ、黄褐色固体物を収集した。得られた固体物を水中10% CH<sub>3</sub>CNに溶解し、DVB樹脂カラムに添加した。溶液を添加した後、NaOAcの1M溶液で、溶離液が塩基性になるまで溶出し、次いで、蒸留水で溶出して、中性pHが得られるまで過剰のNaOACを除去した。遊離塩基サンサイクリンは、1:1 CH<sub>3</sub>CN:MeOHの溶液で溶出し、黄色溶離液を、溶離液が無色になるまで収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、サンサイクリンは、約1時間、Dean-Starkトラップを使用して、無水トルエンを用いて水を共沸させることによってさらに乾燥した。大気温度までの溶液の冷却後、溶液は減圧下および高真空で24時間濃縮した。

【 0 1 8 3 】

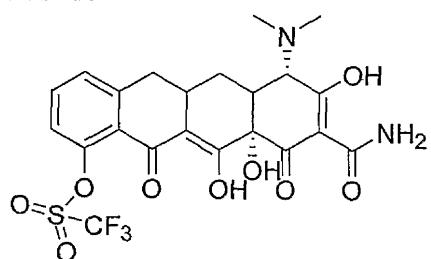
## 実施例2：無水遊離塩基ミノサイクリンの調製



1% TFA水溶液中のミノサイクリンの溶解溶液をDVB樹脂カラムに添加した。溶液を添加した後、NaOAcの1M溶液で、溶離液が塩基性になるまで溶出し、次いで、蒸留水で溶出して、中性pHが得られるまで過剰のNaOACを除去した。遊離塩基ミノサイクリンは、1:1 CH<sub>3</sub>CN:MeOHの溶液で溶出し、黄色溶離液を、溶離液が無色になるまで収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、ミノサイクリンは、約1時間、Dean-Starkトラップを使用して、無水トルエンとともに水を共沸させることによってさらに乾燥させた。大気温度までの溶液の冷却後、溶液は減圧下および高真空で24時間濃縮した。

## 【0184】

## 実施例3：サンサイクリン-10-トリフレートの調製



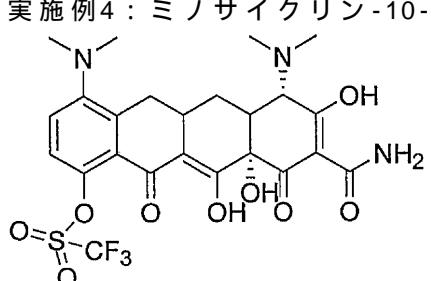
無水THF (163 mL) 中の無水遊離塩基サンサイクリン (10.4 g、25.0 mmol) の溶液に、  
アルゴン下で、t-ブトキシドカリウム (87.5 mL、87.5 mmol) の1M溶液を滴下して加えた。  
45分後、固体N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (18.8 g、52.5 mmol)  
を一度に加えた。1時間後、この溶液を室温までゆっくりと温めた。さらに2時間後、  
この溶液を冷1M HCl (1L) に注いだ。この水溶液をMTBE (750 mL) で2回抽出した。水層  
を、DVB樹脂を充填したカラムに添加した。溶液を添加した後、NaOAcの1M溶液で、溶離液  
が塩基性になるまで溶出し、次いで、蒸留水で溶出して、中性pHが得られるまで過剰のNa  
OAcを除去した。サンサイクリン-10-トリフレートは、1:1 CH<sub>3</sub>CN:EtOHの溶液で溶出し、  
溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、高真空でさ  
らに乾燥させ、明褐色固体を得た。スペクトルデータ：MS (MH<sup>+</sup>) = 574；

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

7.62 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.11-2.89 (m, 9 H), 2.65 (m, 1 H), 2.19-2.10  
(m, 1 H), 1.71-1.58 (m, 1 H)

## 【0185】

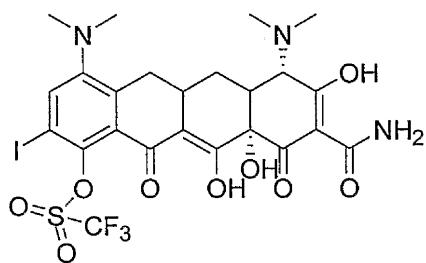
## 実施例4：ミノサイクリン-10-トリフレートの調製



無水THF (163 mL) 中の無水遊離塩基サンサイクリン (11.4 g、25.0 mmol) の溶液に、  
アルゴン下で、t-ブトキシドカリウム (87.5 mL、87.5 mmol) の1M溶液を滴下して加えた。  
45分後、固体N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (18.8 g、52.5 mmol)  
を一度に加えた。1時間後、この溶液を室温までゆっくりと温めた。さらに2時間後、  
この溶液を冷1M HCl (1L) に注いだ。この水溶液をMTBE (750 mL) で2回抽出した。水層  
を、DVB樹脂を充填したカラムに添加した。溶液を添加した後、NaOAcの1M溶液で、溶離液  
が塩基性になるまで溶出し、次いで、蒸留水で溶出して、中性pHが得られるまで過剰のNa  
OAcを除去した。ミノサイクリン-10-トリフレートは、1:1 CH<sub>3</sub>CN:EtOHの溶液で溶出し、  
溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、高真空でさ  
らに乾燥させ、明褐色固体を得た。

## 【0186】

## 実施例5：9-ヨードミノサイクリン-10-トリフレートの調製



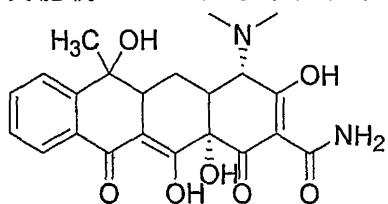
無水THF (211 mL) 中の無水遊離塩基9-ヨードミノサイクリン (12.3 g, 21.1 mmol) の溶液に、アルゴン下、0 °C で、固体t-ブトキシドカリウム (7.10 g, 63.3 mmol) の1M溶液を加えた。45分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (15.8 g, 63.3 mmol) を一度に加えた。1時間後、この溶液を室温までゆっくりと温めた。約18時間後、この溶液を、0.1H HClおよびセライトの激しく攪拌している溶液にゆっくりと注いだ。15分後、この溶液を、0.1 M HClですすぎながら、セライトの大きな栓を通して濾過した。この溶液を、DVB樹脂を充填したカラムに添加した。溶液を添加した後、NaOAcの1M溶液で、溶離液が塩基性になるまで溶出し、次いで、蒸留水で溶出して、中性pHが得られるまで過剰のNaOAcを除去した。9-ヨードミノサイクリン-10-トリフレートは、1:1 CH<sub>3</sub>CN:EtOHの溶液で溶出し、溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、高真空でさらに乾燥させ、明褐色固体を得た。

10

20

## 【0187】

## 実施例6：10-デオキシテトラサイクリンの調製

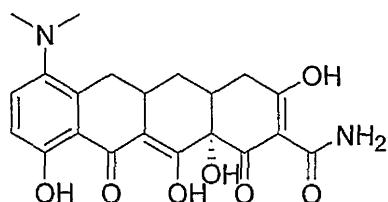


DMF (10 mL) および水 (10 mL) 中のテトラサイクリン-10-トリフレート遊離塩基 (3.5 mmol) の溶液に、20 mL Biotageマイクロ波バイアル中で、ギ酸アンモニウム (0.66 g, 10.5 mmol)、LiCl (0.30 g, 7.0 mmol) およびCl<sub>2</sub>Pd(dppf) (0.022 g, 0.175 mmol) を加えた。密閉したマイクロ波バイアルを、100 °C の温度設定で7分間、Biotageマイクロ波反応に配置した。冷却後、バイアルを開き、水中1% TFAに注いだ。この溶液を、セライトの栓を通して濾過し、濾液が無色になるまで水中1% TFAですすぎた。この溶液を、DVB樹脂を充填したカラムに添加した。溶液を添加した後、蒸留水で溶出して塩を除き、次いで、CH<sub>3</sub>CNで溶出し、溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、調製用クロマトグラフィーによってさらに精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮し、淡黄色固体を得た。

30

## 【0188】

## 実施例7：4-デジメチルアミノミノサイクリンの調製



40

無水THF (250 mL) 中の無水ミノサイクリン (30.5 g, 66.7 mmol) の溶液に、アルゴン下で、ヨードメタン (41.5 mL, 667 mmol) を加えた。この溶液を、24時間、45 °C に加熱した。室温まで冷却した後、この溶液は、1:1 ヘキサン/エーテルの激しく攪拌している溶液に注ぎ、生成物を沈殿させた。この懸濁液を、微細に焼結された漏斗上で収集し、続いて、1:1 ヘキサン/エーテルですすぎた。生成物であるミノサイクリン-4-メチルアミノニウム塩は、真空下で乾燥させ、40 gの明褐色固体を得た。無水NMP (20 mL) 中の無水

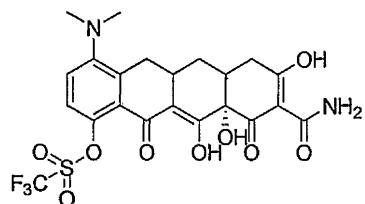
50

ミノサイクリン-4-メチルアミノミウム塩 (2.40 g, 4.00 mmol) に、20 mLマイクロ波バイアル中で、Zn粉末 (0.523 g, 8.00 mmol) および酢酸 (0.025 mL, 0.400 mmol) を加えた。密閉したマイクロ波バイアルを、120 °C の温度設定で25分間、マイクロ波反応器に配置した。冷却後、バイアルを開き、内容物を1% TFA/水に注ぎ、20分間攪拌した。この水溶液を、DVB樹脂を充填したカラムに添加した。溶液を添加した後、蒸留水で溶出し、次いで、CH<sub>3</sub>CNで溶出し、溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、調製用クロマトグラフィーによってさらに精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮し、1.2 gの4-デジメチルアミノミノサイクリンを、淡黄色固体として、71%収率で得た。

[ 0 1 8 9 ]

10

実施例8：4-デジメチルアミノミノサイクリン-10-トリフリニートの調製

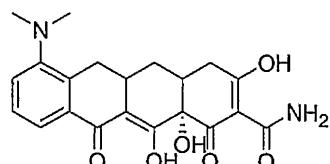


0 の無水THF (163 mL) 中の無水4-デジメチルアミノミノサイクリン (10.4 g、25.0 mol) の溶液に、tert-ブトキシドカリウム (87.5 mL、87.5 mmol) の2.0M溶液を滴下して加えた。45分後、固体N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (18.8 g、5.25 mmol) を一度に加えた。2時間後、この溶液を0.5 M HCl (1L) に注いだ。この水溶液をMTBE (700 mL) で2回抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。粗4-デジメチルアミノミノサイクリン-10-トリフレートを、以下の反応においてそのまま使用した。

【 0 1 9 0 】

20

実施例9：4-デジメチルアミノミノサイクリン-10-デオキシミノサイクリンの調製



NMP (10 mL) および水 (10 mL) 中の4-デジメチルアミノミノサイクリン-10-トリフレート (1.91 g、3.50 mmol) の溶液に、20 mLマイクロ波バイアル中で、ギ酸アンモニウム (0.662 g、10.5 mmol)、LiCl (0.297 g、7.00 mmol) および  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dpdpf})$  (0.022 g、0.175 mmol) を加えた。密閉したマイクロ波バイアルを、100 °C の温度設定で15分間、マイクロ波反応に配置した。冷却後、バイアルの内容物を、1% TFA/水に注いだ。この溶液を、セライトの栓を通して濾過し、濾液が無色になるまで1% TFA/水ですすいだ。この水溶液を、調製したDVB樹脂カラムに添加した。溶液を添加した後、蒸留水で溶出し、次いで  $\text{CH}_3\text{CN}$ で溶出し、溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、調製用クロマトグラフィーによってさらに精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮し、0.95 gを淡黄色固体として、65%収率を得た。スペクトルデータ：MS ( $\text{MH}^+$ ) = 399;

30

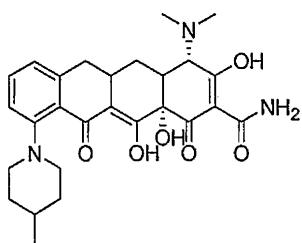
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 (m, 1 H).

7.92 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 3.30-3.14 (m, 2 H), 3.04-2.95 (m, 1 H), 2.60-2.37 (m, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H)

40

○ 5-2-1-2-1

實驗例12：插入與移除資料 (3) - 延伸之複製



サンサイクリン-10-トリフレート (0.6 g、1.09 mmol) を、20 mLマイクロ波バイアル中で、固体無水リン酸カリウム (0.7 g、3.30 mmol) 、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.16 g、0.218 mmol) 、2-(ジ-ter-ブチルホスフィノ)ビフェニル (0.65 g、0.218 mmol) 、および無水THF (10 mL) とともに合わせた。一定量の4-メチルピペリジン (0.643 mL、5.45 mmol) をこの反応混合物に加え、バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で、105 °C で20分間、110 °C で50分間、次いで120 °C で15分間反応させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。0.1% TFA/水溶液 (300 mL) を、乾燥した反応混合物に加え、不均一な混合物が生じた。この溶液を、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、水層を、調製した5 g DVBカートリッジに添加した。生成物を水 (0.1% TFA) で、次いで1:1 CH<sub>3</sub>OH (0.1% TFA) :H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) で洗浄した。生成物を鮮黄色のバンドとして溶出し、減圧下で蒸発させた。生成物は、35分間にわたる10 ~ 5% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) 勾配を使用して、2" C-18 Lunaカラム上で2バッチで精製した。得られた純粋な生成物は減圧下で蒸発させ、飽和MeOH (HCl) に再溶解し、HCl塩を得た。この最終生成物を、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>とともに高真空中で一晩乾燥させ、30mgの明黄色固体を得た。

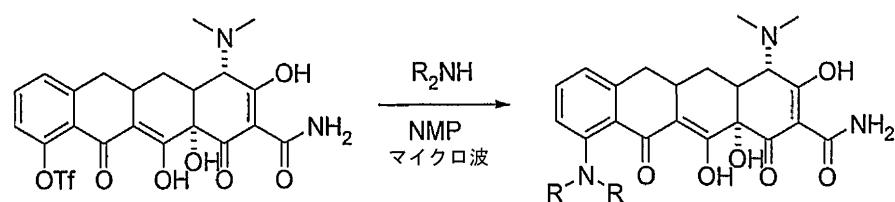
スペクトルデータ：MS (MH<sup>+</sup>) = 496 ;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.90-7.70 (m, 2 H), 7.58-7.47 (m, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.85-3.51 (m, 4 H), 3.20-3.05 (m, 2 H), 3.01-2.80 (m, 8 H), 2.72-2.53 (m, 1 H), 2.30-1.49 (m, 8 H), 1.07 (d, J = 6.0, 3 H)

。

### 【 0 1 9 2 】

#### 実施例11：10-N,N-ジアルキルアミノサンサイクリンの調製



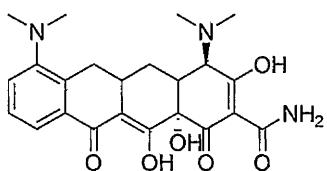
スキーム9

20 mL Biotageマイクロ波バイアル中で、無水NMP (20 mL) 中のサンサイクリン-10トリフレート (2.18 g、4.00 mmol) の溶液にR<sub>2</sub>NH (20.0 mmol) を加えた。密封したバイアルを、110 °C の温度設定で25分間Biotageマイクロ波反応器中に配置した。冷却後、冷却後、バイアルを開き、1% TFA/水溶液に注いだ。この水溶液を、半精製のために、調製したDVB樹脂に添加した。溶液を添加した後、蒸留水で溶出し、次いで、1% TFAを含むCH<sub>3</sub>CNで溶出し、溶離液が無色になるまで黄色溶離液を収集した。この溶液を減圧下で濃縮し、調製用クロマトグラフィーによってさらに精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮し、明褐色固体を得た。この方法を使用することによって作製した化合物は、化合物AF、AG、およびAHを含む。

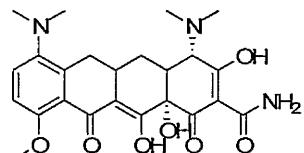
### 【 0 1 9 3 】

#### 実施例12：スペクトルデータ

以下の化合物は、実施例1~11に記載される方法、および当技術分野で公知である他の技術を使用して合成した。

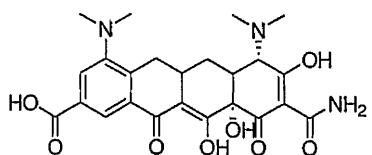


MS (MH<sup>+</sup>) = 515; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.12 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.40-3.95 (m, 9 H), 2.58 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H).

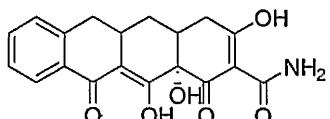


10

MS (MH<sup>+</sup>) = 545; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.37-3.01 (m, 9 H), 2.51 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H).

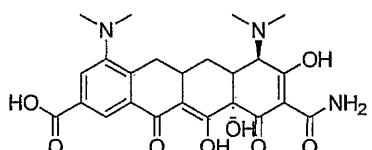


MS (MH<sup>+</sup>) = 559; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.44-2.92 (m, 9 H), 2.59 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H).



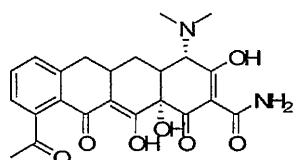
10

MS (MH<sup>+</sup>) = 356; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.89 (m, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.90-2.72 (m, 2 H), 2.59-2.32 (m, 3 H), 2.00 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H).



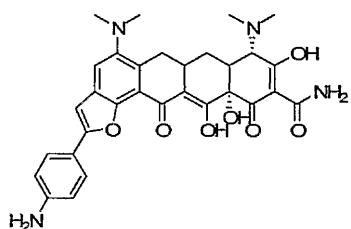
20

MS (MH<sup>+</sup>) = 486; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 3.25-2.92 (m, 9 H), 2.58 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H).



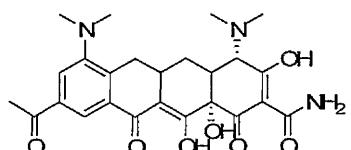
30

MS (MH<sup>+</sup>) = 441; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.05-3.95 (m, 1 H), 3.20-2.82 (m, 11 H), 2.62-2.45 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 2.65-2.45 (m, 1 H), 1.30-1.20 (m, 1 H).

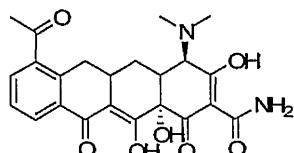


40

MS (MH<sup>+</sup>) = 573; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35-8.25 (m, 1 H), 8.02-7.90 (m, 1 H), 7.65-7.55 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.25 (s, 0.9 H), 3.60-3.40 (m, 6 H), 3.40-3.30 (m, 4 H), 3.30-3.00 (m, 8 H), 2.70-2.55 (m, 1 H), 2.51-2.30 (m, 1 H), 1.90-1.70 (m, 1 H).

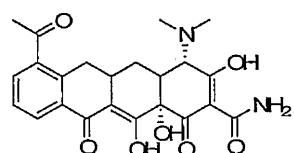


MS ( $MH^+$ ) = 484;  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 生成物は重水素化メタノールと共にヘミアセタールを形成する,  $\delta$  8.62 および 8.25 (ヘミアセタール由来, 1 H), 8.38 および 8.03 (ヘミアセタール由来, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.42-3.38 (m, 1 H), 3.30-3.10 (m, 2 H), 3.10-3.00 (m, 12 H), 2.72 および 1.59 (ヘミアセタール由来, 3 H), 2.68-2.56 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H).



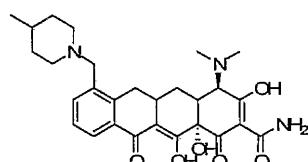
10

LCMS,  $MH^+$  = 441;  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.14 (1H, dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.0 Hz), 7.98 (1H, dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.1 Hz), 7.52 (1H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 4.84 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz), 3.23-2.97 (8H), 2.61 (s, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.66 (m, 1H).



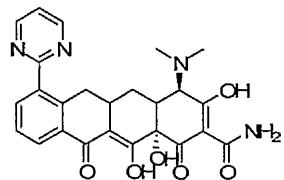
20

LCMS,  $MH^+$  = 441;  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.15 (1H, dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 7.99 (1H, dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.3 Hz), 7.53 (1H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 4.09 (s, 1H), 3.23-2.94 (8H), 2.62 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.67 (m, 1H).



30

LCMS,  $MH^+$  = 510;  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.12 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.85 (1H, d,  $J$  = 4.0 Hz), 4.45 (m, 2H), 3.55-3.56 (3H), 3.24-3.04 (10H), 2.56-2.30 (2H), 1.93-1.52 (6H), 1.00 (3H, d,  $J$  = 5.5 Hz).



40

LCMS,  $MH^+$  = 477;  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.90 (1H, t,  $J$  = 4.4 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.11 (1H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 7.90 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 7.55-7.45 (2H), 4.68 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz), 3.18-2.78 (9H), 2.61 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

#### 【0194】

実施例13：黄色ブドウ球菌 (S. aureus)、肺炎連鎖球菌 (S. pneumoniae)、大腸菌 (E. coli)、緑膿菌 (P. aeruginosa) およびインフルエンザ桿菌 (H. influenzae) についてのインピトロ最小阻害濃度 (MIC) アッセイ

以下のアッセイは、一般的な細菌に対するテトラサイクリン化合物の抗力を決定するために使用した。Tecanロボットワークステーションを使用して、微量希釀プレート中で、化合物の段階希釀を調製した。グラム陰性株およびグラム陽性株のMueller Hintonプロス

50

培養を増殖させ、または0.5 McFarland標準の濁度に一致するように調整した。1:200希釈を適切なプロス（カチオン補充したMueller HintonプロスまたはHaemophilus試験培地）中で作製し、 $1 \times 10^5$ cfuの最終接種を与えた。肺炎連鎖球菌を試験するために、溶解ウマ血液を使用してプロスを補充した。プレートは、大気中35℃で18~24時間インキュベートし、分光学的に読み取り、および細菌増殖の証拠について手動でチェックした。化合物の段階希釈もまた、P. アクネス (*P. acnes*) 試験のためのヒツジ溶血液を補充したブルセラ寒天に加えた。標準接種は、ステンレス鋼リプリケータを使用してプレートに移した。35における嫌気的インキュベーションの48時間後、プレートを調べた。MICは、増殖を阻害するテトラサイクリン化合物の最低濃度として定義される。このアッセイの結果は表3に示す。表3は、種々のグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に対する選択した置換テトラサイクリン化合物のMIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) を示す。これらの細菌の優れた阻害を示した化合物は、「\*\*\*」( $0 \sim 21 \mu\text{g/mL}$ ) によって示し、細菌の非常に良好または良好な阻害を示した化合物は、それぞれ、「\*\*」( $22 \sim 43 \mu\text{g/mL}$ ) または「\*」( $44 \sim 64 \mu\text{g/mL}$ ) によって示す。「ND」という表示は、値が得られなかつことを示す。

【0195】

【表3】

符号	黄色ドウ球菌RN450	黄色ドウ球菌MRSA5	黄色ドウ球菌RN4250	肺炎連鎖球菌157E	大腸菌 (ATCC 25922)	大腸菌 MG 1655 DWAK	綠膿菌 K1033	インフルエンザ桿菌 (ATCC 49247)
A	***	*	***	***	**	***	***	**
C	***	*	***	***	*	***	***	**
D	*	*	*	*	*	*	*	*
E	***	***	***	*	*	***	***	**
F	***	***	***	**	*	***	***	***
G	*	*	*	*	*	*	*	*
H	*	*	*	*	*	**	**	*
I	***	***	***	***	**	***	***	***
J	***	***	***	***	***	***	***	***
K	***	***	***	***	***	***	***	***
L	***	***	***	***	**	***	***	*
M	*	*	*	**	*	***	***	***
N	**	*	*	*	*	***	***	*
O	**	**	**	*	*	***	***	*
P	*	*	*	*	ND	ND	ND	*
Q	***	***	***	**	ND	ND	ND	*

【0196】

実施例14：B. フラジリス (*B. fragilis*)、B. シータイオタオミクロン (*B. thetaiotao micron*)、P. アクネス (*P. acnes*) およびP. グラヌローサム (*P. granulosum*) についてのインビトロ最小阻害濃度 (MIC) アッセイ

以下のデータは、実施例12に概略される実験手順に従うことによって得られ、結果は表

10

20

30

40

50

4に示す。表4は、B. フラジリス (ATCC 25285)、B. シータイオタオミクロン (ATCC 2974 1)、P. アクネス (ATCC 6919)、P. アクネス (11827)、P. アクネス (PBS 1073)、P. アクネス (PBS 1074)、P. アクネス (PBS 1077)、P. アクネス (PBS 1080)、P. アクネス (PBS 994)、P. グラヌローサム (PBS 1048) および P. グラヌローサム (1098) に対する、選択した置換テトラサイクリン化合物のMIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示す。優れた阻害を示した化合物は、「\*\*\*」(0~8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) によって示し、細菌の非常に良好または良好な阻害を示した化合物は、それぞれ、「\*\*」(9~27  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) または「\*」(28~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) によって示す。「ND」という表示は、値が得られなかったことを示す。

【0197】

【表4】

10

符号	B. フラジリス (ATCC 25285)	B. シータイオタオミクロン (ATCC 2974 1)	P. アクネス(ATCC 6919)	P. アクネス(ATCC 11827)	P. アクネス(PBS 1073)	P. アクネス(PBS 1074)	P. アクネス(ATCC 1077)	P. アクネス(PBS 1080)	P. アクネス(PBS 994)	P. グラヌローサム (PBS 1048)	P. グラヌローサム (PBS 1098)
A	***	**	***	***	**	**	**	**	**	**	**
I	***	*	***	***	*	*	*	ND	ND	ND	ND
J	***	*	***	***	*	*	*	ND	ND	ND	ND
K	***	*	***	***	*	*	*	ND	ND	ND	ND
L	***	*	***	***	*	*	*	ND	ND	ND	ND

【0198】

20

## 実施例15：細菌タンパク質合成の阻害についてのインピトロ翻訳アッセイ

抗菌活性のさらなる尺度として、大腸菌S30抽出系を使用して、テトラサイクリン誘導体による大腸菌翻訳の阻害を定量した。この系は、翻訳されたときに機能性ルシフェラーゼを産生する核酸鑄型を含む、翻訳のために必要とされるすべての成分を含んだ。反応は、大腸菌S30抽出物、アミノ酸、DNA鑄型、ならびに100、50、25、10、5、および1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度の選択したテトラサイクリン化合物で設定した。反応は、37 °C で1時間インキュベートし、Steady-Gloルシフェラーゼアッセイ基質 (Promega, Madison Wisconsin) に反応ミックスを加えることによって分析した。発光は、Wallac Victor5プレートリーダーを用いて測定し、阻害は、対照に対して実験反応におけるルシフェラーゼ活性を比較することによって計算する。このアッセイの結果を表6に示す。良好なまたはある程度の阻害を示した化合物は、それぞれ、「\*\*」(>100  $\mu\text{M}$ ) または「\*」(<100  $\mu\text{M}$ ) によって示す。

30

【0199】

40

【表6】

符号	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>20</sub> (μM)
A	**	**
A	**	**
A	**	**
C	**	**
D	*	*
E	*	**
F	*	*
G	*	*
H	*	*
M	*	*
N	*	*
O	*	*
Q	*	*

10

20

30

## 【0200】

## 実施例16：カラギーナン誘導性足浮腫のラットモデルにおける効力の評価

カラギーナン誘導性足浮腫は、薬剤の抗炎症性特性を評価するための一般的に使用されている実験モデルを表す。本実施例において、175～250グラムの雄性Sprague-Dawleyラット（Charles River, Massachusetts）を使用した。試験化合物は、腹腔内に5分間、または経口的に15分間投与し、その後、ラット右後足におけるカラギーナン（5 mg/1 ml）の足底下注射を行った。足の体積（ml）は、カラギーナン注射の時点（ベースライン）およびカラギーナン注射の3時間後に、プレチスマメーター（Water Plethysmometer）を用いてモニターした。75 mg/kg IPで投与したとき、化合物Aは、未処理対照と比較して、足の炎症の60%減少を引き起こしたことが見い出された。この結果は、未処理対照と比較して炎症を70%減少した陽性対照であるミノサイクリン（50 mg/kg IPで投薬）と比較可能であった。両方の結果は、n=4ラット/群のKruskal-Wallis片側ANOVA、2乗近似によってp<0.1レベルで統計学的に有意であった。

## 【0201】

## 実施例17：哺乳動物細胞細胞毒性アッセイおよび光毒性

## 細胞毒性アッセイ

本発明の化合物に関するインピボリスクを予測するために、可溶性の非毒性色素（「レザズリン（Resazurin）」；Alamar Blue）を使用して、細胞の代謝に対する化合物の効果を評価した。COS-1またはCHO細胞懸濁液を調製し、96ウェルプランクマイクロタイヤープレートに播種し、ならびに5% CO<sub>2</sub>および95%湿度で、37 ℃において一晩インキュベートした。翌日、試験薬物の段階希釈を調製し、細胞プレートに移した。24時間のインキュベーション時間後、培地/薬物を吸引し、50 μLのレザズリンを加えた。2時間のインキュベーション後、蛍光測定を行い（励起535nm、発光590nm）対照細胞に対する処理細胞における毒性効果を、各ウェルの蛍光の程度に基づいて比較した。化合物E、F、O、およびQは、75 μg/mL未満の濃度で細胞毒性であることが見い出され、化合物A、C、D、G、H、I、J、K、L、M、N、およびPは75 μg/mLにおいて最小限の細胞毒性を有することが見い出された。

## 【0202】

## 光毒性アッセイ

マウス3T3線維芽細胞を収集し、1×10<sup>5</sup>細胞/mLの濃度でプレートした。薬物希釈はHBSS

40

50

中で行い、プレートに加えた。次いで、二つ組のプレートを暗所で（対照のため）、またはUV光（1.6~1.8 mW/cm<sup>2</sup>のメーター読み取り）下で50分間インキュベートした。次いで、細胞をHBSSで洗浄し、新鮮な培地を加え、次いで、プレートを一晩インキュベートした。翌日、ニュートラルレッドを、細胞生存度の指示薬として加え、プレートをさらに3時間インキュベートした。次いで、細胞をHBSSで洗浄し、50% EtOH、10%氷酢酸の溶液を加える。20分間のインキュベーション時間後、535nmにおけるプレート吸収を、Wallac Victor 5分光光度計を使用して読み取った。次いで、光処理培養および対照培養の光毒性を比較した。暗所でインキュベートしたとき、化合物O、P、およびQは、150 μM未満の濃度で光毒性であることが見い出され、化合物A、C、D、E、F、G、H、I、J、およびMは、150 μMの濃度において感知できるほどの光毒性ではないことが見い出された。UV光中でインキュベートしたとき、化合物A、C、I、E、F、H、M、O、およびQは30 μM未満の濃度で光毒性であることが見い出され、化合物D、G、I、M、およびPは、30 μMの濃度で極小の光毒性であることが見い出された。

### 【 0 2 0 3 】

#### 等価物

当業者は、本明細書に記載される特定の手順に対する多数の等価物を認識し、または日常的なものを超えない実験を使用して、それを確認することが可能である。このような等価物は、本発明の範囲内にあると見なされ、添付の特許請求の範囲によって網羅される。本願を通して引用されたすべての参考文献、特許、および特許出願の内容は、参照により本明細書に組み入れられる。これらの特許、出願、および他の文書の適切な構成要素、プロセス、および方法は、本発明およびその態様のために選択されてもよい。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
International application No PCT/US2006/028676				
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07C237/26 C07D295/14 A61K31/65 C07D239/26 C07D265/12 C07D307/77 C07F7/08				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>C07C C07D A61K C07F</b>				
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) <b>EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, MEDLINE</b>				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	M.G CHAREST ET AL.: "A Convergent Enantioselective Route to Structurally Diverse 6-Deoxytetracycline Antibiotics" SCIENCE., vol. 308, no. 5720, 15 April 2005 (2005-04-15), pages 395-398, XPO02417371 USAMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE figure 3; compound 9			1-28, 54-75, 81-91
X	US 3 047 617 A (BLACKWOOD ROBERT K ET AL) 31 July 1962 (1962-07-31)  examples I, IV, V			1, 13, 54, 64, 72-74, 81-91  -/-/
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the International search  31 January 2007		Date of mailing of the International search report  20/06/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Ginoux, Claude		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/028676
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 997 471 A (CHENEY LEE C ET AL) 22 August 1961 (1961-08-22)  column 1, lines 19-51; claims 5-7; examples 7,8 -----	1,13,54, 64, 72-74, 81-91
X	M. SCHACH VON WITTENAU ET AL.: "Proton Magnetic Resonance Spectra of Tetracyclines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 31, February 1966 (1966-02), pages 613-615, XP002417372 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. compound 16 -----	1,13,54, 64,72-74
X	NELSON M L ET AL: "MOLECULAR REQUIREMENTS FOR THE INHIBITION OF THE TETRACYCLINE ANTIPORT PROTEIN AND THE EFFECT OF POTENT INHIBITORS ON THE GROWTH OF TETRACYCLINE-RESISTANT BACTERIA" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 9, 1994, pages 1355-1361, XP001010609 ISSN: 0022-2623 compound 38 -----	1,13,54, 64,72-74
A	WO 2004/064728 A2 (PARATEK PHARMACEUTICALS INC [US]; LEVY STUART B [US]; DRAPER MICHAEL [ ]) 5 August 2004 (2004-08-05) page 47, 18th compound; page 88, 23rd compound; page 97, 18th compound; page 206, 1st compound; compounds OJ, OM, ON, OS -----	1-28, 54-75, 81-91
A	W. MARTIN ET AL.: "Totalsynthese von d,1-7-Chlor-6-desmethyl-6-desoxytetracyclinen..." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, 1973, pages 3513-3516, XP002417373 NLEELSEVIER, AMSTERDAM compounds 15A-19B -----	1-28
A	WO 2005/056538 A (WYETH CORP [US]; SUM PHAIK-ENG [US]; HOW DAVID BRIAN [US]; HOPPER DARR) 23 June 2005 (2005-06-23) claims; examples -----	1-28, 54-75, 81-91
A	WO 2005/009943 A2 (PARATEK PHARMACEUTICALS INC [US]; NELSON MARK L [US]; OHLEMENG KWASI [U] 3 February 2005 (2005-02-03) claim 25, last compound page 13, line 34 - line 36 -----	1-28, 54-75, 81-91

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. <b>PCT/US2006/028676</b>
---

**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 claims 81-89 are 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:

**see additional sheet**

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.:

**1-28, 54-75 (part), 81-91 (part)**

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2006 /028676

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-28, 54-75 (part), 81-91 (part)

10-substituted tetracycline compounds of formula (I), methods and pharmaceutical compositions using them.

2. claims: 29-42, 54-75 (part), 81-91 (part)

Tetracycline compounds of formula (II) comprising a 9,10-fused 5-membered heteroring, methods and pharmaceutical compositions using them.

3. claims: 43-53, 54-75 (part), 81-91 (part)

Tetracycline compounds of formula (III) comprising a 9,10-fused 6-membered heteroring, methods and pharmaceutical compositions using them.

4. claims: 76-78, 81-91 (part)

7-aminomethyl-10-deoxytetracycline compounds of formula (IV), methods and pharmaceutical compositions using them.

5. claims: 79-80, 81-91 (part)

10-deoxytetracycline compounds of formula (V) carrying a heterocyclic substituent at position 7, methods and pharmaceutical compositions using them.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/028676

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3047617	A	31-07-1962	NONE	
US 2997471	A	22-08-1961	NONE	
WO 2004064728	A2	05-08-2004	NONE	
WO 2005056538	A	23-06-2005	AR 047274 A1 AU 2004297243 A1 BR PI0417421 A CA 2546895 A1 EP 1692117 A1 KR 20060105047 A	11-01-2006 23-06-2005 13-03-2007 23-06-2005 23-08-2006 09-10-2006
WO 2005009943	A2	03-02-2005	AU 2004259659 A1 CA 2531728 A1 EP 1648859 A2 KR 20060035734 A	03-02-2005 03-02-2005 26-04-2006 26-04-2006

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	
C 0 7 D 211/14 (2006.01)	C 0 7 D 211/14	
C 0 7 D 239/26 (2006.01)	C 0 7 D 239/26	
C 0 7 C 309/65 (2006.01)	C 0 7 C 309/65	

(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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK ,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人	100130845 弁理士 渡邊 伸一
(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(72)発明者	アバト ポール アメリカ合衆国 ロードアイランド州 プロヴィデンス フォレスト ストリート 35
(72)発明者	アセファ ヘアゲウェイン アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブレイントリー マッカスカー ドライブ 29 #5
(72)発明者	バニアック ジョール アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ストーンハム サンライズ アベニュー 21
(72)発明者	ボーサー トッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チャールトン ハガーティ ロード 88
(72)発明者	チェン ジャクソン アメリカ合衆国 ニューヨーク州 イースト アムハースト パラダイス ロード 158
(72)発明者	グリアー マーク アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォータータウン ウォータータウン ストリート 20 #112
(72)発明者	ハニーマン ローラ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ロズリンデール リー ヒル ロード 19
F ターム(参考)	4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF08 4C086 BC21 BC42 DA29 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZB37 4H006 AA01 AB28 AB29 BJ50 BN20 BN30 BR70 BU42 BV61