



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03821180.7

[43] 公开日 2005 年 11 月 23 日

[11] 公开号 CN 1700922A

[22] 申请日 2003.7.14 [21] 申请号 03821180.7
[30] 优先权
[32] 2002. 7. 12 [33] US [31] 60/395,696
[86] 国际申请 PCT/US2003/021992 2003.7.14
[87] 国际公布 WO2004/006850 英 2004.1.22
[85] 进入国家阶段日期 2005.3.7
[71] 申请人 帕拉特克药品公司
地址 美国麻萨诸塞州
[72] 发明人 M·L·纳尔逊 M·Y·伊斯迈尔
J·陈 K·奥赫蒙 O·金
U·班达拉奇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 李连涛

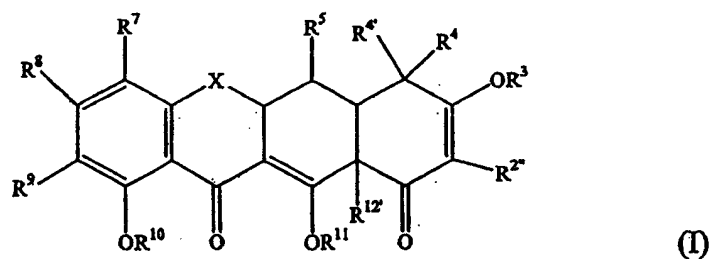
权利要求书 7 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 3、10 或 12a 位取代的四环素化合物
[57] 摘要

本发明涉及新的 3 位、10 位和/或 12a 位取代的四环素化合物。这些四环素化合物可用于治疗多种四环素化合物敏感性疾病，例如细菌感染和肿瘤，以及其它已知的通常应用二甲胺四环素和四环素化合物的疾病，例如阻断四环素流出和调节基因表达。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式 I 的四环素化合物及其药学上可接受的盐、酯和对映异构体:



其中:

X 为 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 CR^6R^6 、S、 NR^6 或 O;

$\text{R}^{2'}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2'}$ 或 $-\text{CN}$;

R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、
10 烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、芳基、杂环、芳杂环或前药部分;

R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 $\text{R}^{12'}$ 各自独立为氢、烷基、烯基、芳基、炔基、芳烷基、乙酰基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、
15 烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、
20 烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基、芳硫基硫代羰基, 条件是当 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2'}$ 且 $\text{R}^{12'}$ 为 OR^{12} 时, R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 或 R^{12} 中至少有一个不为氢;

R^4 和 $\text{R}^{4'}$ 各自独立为 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、烷基、烯基、炔基、羟基、卤素、氢, 或当合并在一起时为羰基中的氧;

R^5 为羟基、氢、巯基、烷酰基、芳酰基、烷芳酰基、芳基、芳杂
25 环、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基

基、烷基氨基、芳烷基、烷基羰基氧基或芳基羰基氧基；

R^6 和 $R^{6'}$ 各自独立为氢、亚甲基、不存在、羟基、卤素、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基；

- 5 R^7 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳烷基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}C(=W')WR^{7a}$ ；

- 10 R^8 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{8c}C(=E')ER^{8a}$ ；

- 15 R^9 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳烷基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ ；

- 20 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} 和 R^{8f} 各自独立为氢、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、芳基、杂环、芳杂环或前药部分；

$R^{12'}$ 为 OR^{12} 或 $NR^{12}R^{12'}$ ；

R^{13} 为氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、芳基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基；

E 为 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 NR^{8b} 或 O；

- 25 E' 为 O、 NR^{8f} 或 S；

W 为 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 NR^{7b} 或 O；

W' 为 O、 NR^{7f} 或 S；

X 为 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、 NR^6 或 O；

Y'和 Y 各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基;

Z 为 $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$ 、S、 NR^{9b} 或 O;

5 Z' 为 O、S 或 NR^{9f} 。

2. 权利要求 1 的四环素化合物, 其中 X 为 $\text{CR}^6\text{R}^{6'}$; R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 R^6 、 $\text{R}^{6'}$ 、 R^8 和 R^{11} 各自为氢; 且 R^5 为羟基或氢。

3. 权利要求 2 的四环素化合物, 其中 R^4 为二烷基氨基, 且 $\text{R}^{4'}$ 和 R^5 各自为氢。

10 4. 权利要求 1-3 中任一项的四环素化合物, 其中 R^3 为烷基、烯基、芳基、乙酰基、芳烷基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷基硫基硫代羰基、烯基硫基硫代羰基、炔基硫基硫代羰基或芳基硫基硫代羰基。

5. 权利要求 4 的四环素化合物, 其中 R^3 为芳烷基。

20 6. 权利要求 5 的四环素化合物, 其中 R^3 为苄基。

7. 权利要求 4 的四环素化合物, 其中 R^3 为烷基。

8. 权利要求 4 的四环素化合物, 其中 R^3 为乙酰基。

9. 权利要求 4 的四环素化合物, 其中 R^3 为烯基。

10. 权利要求 1-3 中任一项的四环素化合物, 其中 R^3 为氢。

25 11. 权利要求 4 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为烷基、烯基、芳基、乙酰基、芳烷基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基

硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基或芳硫基硫代羰基。

5 12. 权利要求 11 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为芳烷基。

13. 权利要求 12 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为苄基。

14. 权利要求 11 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为烷基。

15. 权利要求 11 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为乙酰基。

16. 权利要求 11 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为烯基。

10 17. 权利要求 1 的四环素化合物, 其中 R^{10} 为氢。

18. 权利要求 1 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为烷基、烯基、芳基、乙酰基、芳烷基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基或芳硫基硫代羰基。

19. 权利要求 18 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为芳烷基。

20 20. 权利要求 19 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为苄基。

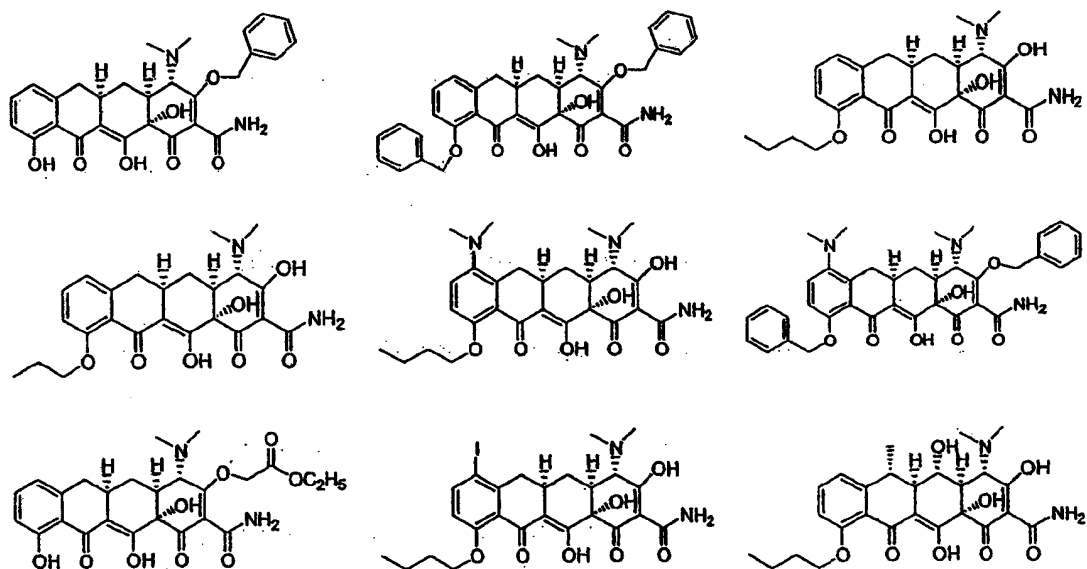
21. 权利要求 18 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为烷基。

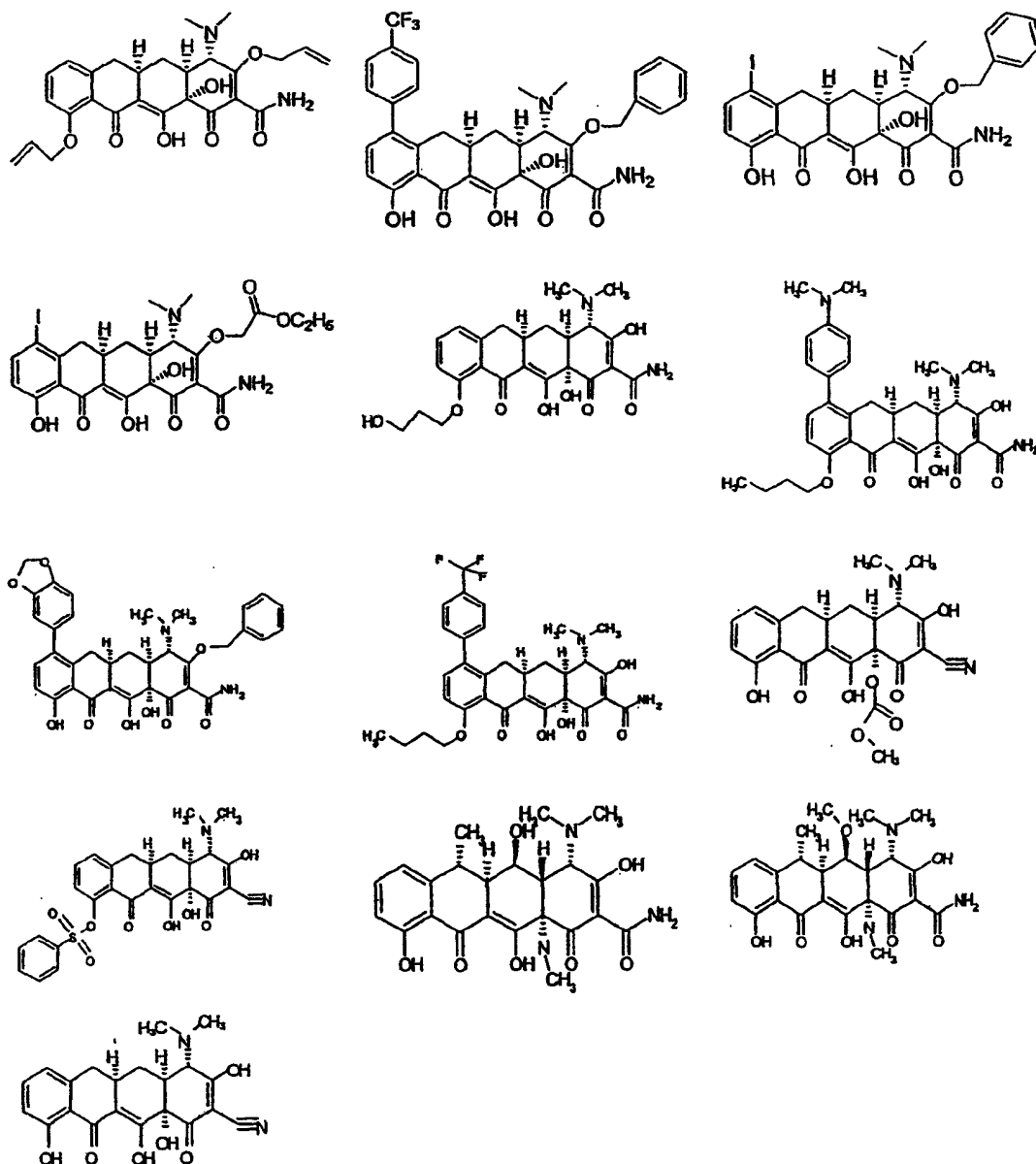
22. 权利要求 18 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为乙酰基。

23. 权利要求 18 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为烯基。

24. 权利要求 1 的四环素化合物, 其中 R^{12} 为氢。

25 25. 一种四环素化合物, 所述化合物选自:





26. 一种治疗患者四环素敏感性疾病的方法，所述方法包括给予
 所述患者权利要求 1 或权利要求 25 的四环素化合物，从而治疗所述四
 5 环素敏感性疾病。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述患者为人。

28. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素化合物为非抗菌剂。

29. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素敏感性疾病为炎症过程
 相关疾病。

10 30. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素敏感性疾病为癌症。

31. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素敏感性疾病为肺损伤。
32. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素敏感性疾病为眼病。
33. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素敏感性疾病为中风。
34. 权利要求 26 的方法，其中所述四环素敏感性疾病为神经障
5 碍。

35. 权利要求 34 的方法，其中所述神经障碍为阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化或多发性硬化。

36. 一种药用组合物，所述组合物包含治疗有效量的权利要求 1 或权利要求 25 的四环素化合物和药学上可接受的载体。

3、10 和 12a 位取代的四环素化合物

5 相关申请

本申请要求 2002 年 7 月 12 日提交的美国临时专利申请序号为 60/395,696、题为“3、10 和 12a 位取代的四环素化合物”的优先权，其全部内容通过引用而结合到本文中。

10 发明背景

四环素抗生素的发展是系统筛选从世界各地收集的土壤样本以证明微生物能够产生杀菌和/或抑菌成分的直接结果。在这些新化合物中，第一个名为金霉素的化合物是在 1948 年面世。两年后，土霉素面市。对这些化合物的化学结构的阐明证实它们之间的相似性，
15 为在 1952 年该类化合物的第三个成员-四环素的产生提供了分析基础。1957 年制成了新的四环素化合物家族，于 1967 年提供公众使用，其没有早期四环素类化合物具有的与环连接的甲基；1972 年开始使用二甲胺四环素。

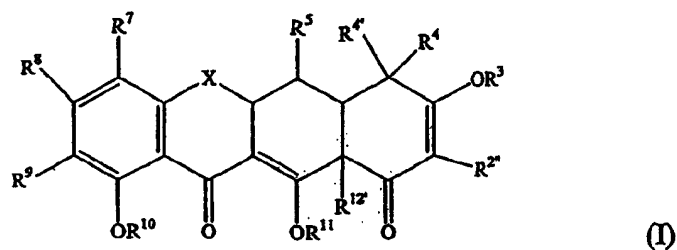
近来，研究的重点集中在开发新的在不同治疗条件和给药途径
20 下有效的四环素抗生素成分上。研究人员对新四环素类似物进行了研究，能够证实它们的药效与最初面世的四环素化合物相同或更有效。实例包括以下美国专利 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272 和 4,126,680。这些专利化合物为系列具有药物活性的四环素及四环素
25 类似物成分的代表。

历史上，当四环素类化合物开始开发并面世后不久，就发现它们在药理学上对立克次氏体、多种革兰氏阳性和革兰氏阴性菌非常有效，这些病原体是引起性病性淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎和鹦鹉

热的原因。因此，四环素类化合物开始称为“广谱”抗生素。随着其相继在体外抗微生物活性、有效治疗实验性感染和药理学特性的确定，四环素类化合物很快广泛应用于治疗中。但是，在重度病症和轻度疾病上广泛使用四环素直接导致对这些抗生素耐药的出现，
5 即使在高度敏感的共生菌和致病菌(例如肺炎球菌和沙门氏菌属)菌株中也是如此。四环素耐药性生物体的增加导致四环素和四环素类似物组合物作为选择抗生素在使用中普遍减少。

发明概述

10 在一个实施方案中，本发明至少部分涉及式 I 的四环素化合物及其药学上可接受的盐、酯和对映异构体：



其中：

X 为 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 CR^6R^6 、S、 NR^6 或 O；

15 $\text{R}^{2''}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2'}$ 或 $-\text{CN}$ ；

R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、芳基、杂环、芳杂环或前药部分；

20 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 $\text{R}^{12'}$ 各自独立为氢、烷基、烯基、芳基、炔基、芳烷基、乙酰基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基

25

硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基、芳硫基硫代羰基，条件是当 R^2 为 $-C(=O)NR^2R^{2'}$ 时， R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 或 R^{12} 中至少有一个不为氢；

5 R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立为 $NR^{4a}R^{4b}$ 、烷基、烯基、炔基、羟基、卤素、氢；或当它们合并在一起时，为羰基中的氧；

R^5 为羟基、氢、巯基(thiol)、烷酰基、芳酰基、烷芳酰基、芳基、芳杂环、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、烷基羰基氧基或芳基羰基氧基；

10 R^6 和 $R^{6'}$ 各自独立为氢、亚甲基、不存在、羟基、卤素、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基；

R^7 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳烷基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}C(=W')WR^{7a}$ ；

15 R^8 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{8c}C(=E')ER^{8a}$ ；

20 R^9 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳烷基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基、 $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ ，或 R^9 任选与 R^{10} 连接形成杂环；

25 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} 和 R^{8f} 各自独立为氢、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、芳基、杂环、芳杂环或前药部分；

$R^{12'}$ 为 OR^{12} 或 $NR^{12}R^{12'}$ ；

R^{13} 为氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、芳基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基;

E 为 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 NR^{8b} 或 O;

E' 为 O、 NR^{8f} 或 S;

5 W 为 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 NR^{7b} 或 O;

W' 为 O、 NR^{7f} 或 S;

X 为 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、 NR^6 或 O;

Y' 和 Y 各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基;

10 Z 为 $CR^{9d}R^{9e}$ 、S、 NR^{9b} 或 O;

Z' 为 O、S 或 NR^{9f} 。

本发明也至少部分涉及例如在 3 位、10 位和/或 12a 位衍生四环素化合物的方法。所述方法包括使四环素化合物在合适的第一种条件下与合适的碱接触, 然后使所述四环素化合物在合适的第二种条件下与衍生化试剂接触。

本发明也至少部分涉及使衍生的四环素化合物(例如在 3 位、10 位和/或 12a 位衍生的四环素化合物)去衍生化的方法。所述方法包括使衍生的四环素化合物与合适的去衍生化试剂在合适的条件下接触, 从而使衍生的四环素化合物去衍生化。

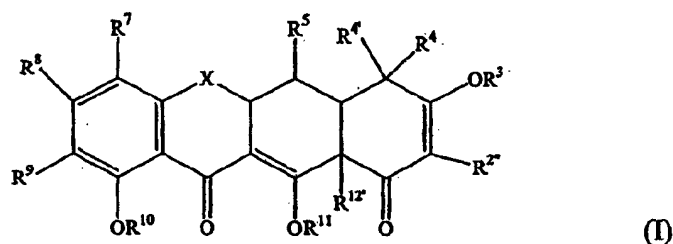
在另一个实施方案中, 本发明也至少部分涉及通过给予患者本发明四环素化合物来治疗患者的四环素敏感性疾病的方法。

在再一个实施方案中, 本发明也涉及药用组合物, 所述组合物含有治疗有效量的本发明四环素化合物或其混合物和药学上可接受的载体。

发明详述

本发明也至少部分涉及式 I 的四环素化合物及其药学上可接受

的盐、酯和对映异构体:



其中:

X 为 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ 、 CR^6R^6 、S、 NR^6 或 O;

5 $\text{R}^{2'}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2'}$ 或 $-\text{CN}$;

R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、芳基、杂环、芳杂环或前药部分;

10 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 $\text{R}^{12'}$ 各自独立为氢、烷基、烯基、芳基、炔基、芳烷基、乙酰基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基、芳硫基硫代羰基, 条件是当 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2'}$ 时, R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 或 R^{12} 中至少有一个不为氢;

20 R^4 和 $\text{R}^{4'}$ 各自独立为 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、烷基、烯基、炔基、羟基、卤素、氢, 或当它们合并在一起时, 为羰基中的氧;

R^5 为羟基、氢、巯基、烷酰基、芳酰基、烷芳酰基、芳基、芳杂环、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、烷基羰基氧基或芳基羰基氧基;

25 R^6 和 $\text{R}^{6'}$ 各自独立为氢、亚甲基、不存在、羟基、卤素、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基

磺酰基、烷基氨基或芳烷基;

5 R^7 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳烷基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}(=W')WR^{7a}$;

R^8 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{8c}C(=E')ER^{8a}$;

10 R^9 为氢、羟基、卤素、巯基、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳烷基、氨基、芳基烯基、芳基炔基、酰基、氨基烷基、杂环、硫代亚硝基或 $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$;

15 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} 和 R^{8f} 各自独立为氢、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳烷基、芳基、杂环、芳杂环或前药部分;

$R^{12'}$ 为 OR^{12} 或 $NR^{12}R^{12''}$;

20 R^{13} 为氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、芳基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基;

E 为 $CR^{8d}R^{8e}$ 、S、 NR^{8b} 或 O;

E' 为 O、 NR^{8f} 或 S;

W 为 $CR^{7d}R^{7e}$ 、S、 NR^{7b} 或 O;

W' 为 O、 NR^{7f} 或 S;

25 X 为 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $C=CR^{13}Y$ 、 $CR^{6'}R^6$ 、S、 NR^6 或 O;

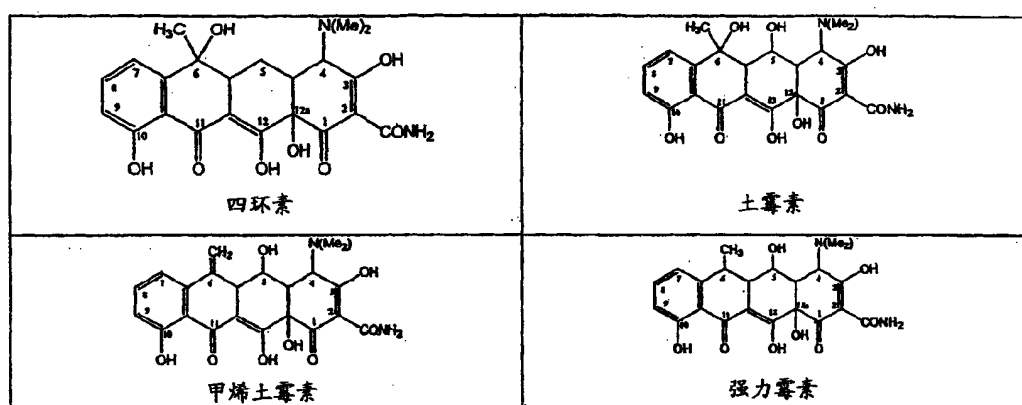
Y' 和 Y 各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳烷基;

Z 为 $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$ 、S、 NR^{9b} 或 O;

Z' 为 O、S 或 NR^{9f} 。

术语“四环素化合物”包括许多具有类似四环素环结构的化合物。四环素化合物的实例包括：四环素、土霉素、金霉素、地美环素、强力霉素、螯霉素、二甲胺四环素、罗利环素、赖甲环素、山环素、甲烯土霉素、阿哌环素、氯莫环素、胍甲环素、甲葡环素、mepylcycline、青哌环素、匹哌环素、乙莫环素和培莫环素。具有类似四环结构的其它衍生物及类似物也包括在内。该术语包括 4-去二甲氨基衍生物。表 I 描述的是四环素和几个已知的四环素衍生物。四环素化合物可以在任何位置都未被取代或例如在环的 2、4、5、6、7、8、9 或 13 位进一步被取代。

表 I



术语“取代的四环素化合物”包括在四环素分子的 3、10 和/或 12a-位被除羟基外的基团取代的四环素化合物。在一个实施方案中，所述取代增强了四环素化合物发挥其预期功能的能力，例如治疗四环素敏感性疾病。在一个实施方案中，取代的四环素化合物为：取代的四环素(例如，其中 R^4 为 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$; R^{4a} 和 R^{4b} 为甲基， R^5 为氢，和 X 为 $\text{CR}^6\text{R}^{6'}$ ，其中 R^6 为甲基，且 $\text{R}^{6'}$ 为羟基); 取代的强力霉素(例如，其中 R^4 为 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$; R^{4a} 和 R^{4b} 为甲基， R^5 为羟基，和 X 为 $\text{CR}^6\text{R}^{6'}$ ，其中 R^6 为甲基，且 $\text{R}^{6'}$ 为氢); 或取代的山环素(其中 R^4 为 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$;

R^{4a} 和 R^{4b} 为甲基; R^5 为氢,和X为 $CR^6R^{6'}$,其中 R^6 和 $R^{6'}$ 为氢原子)。在一个实施方案中, R^4 和 $R^{4'}$ 各自为氢或羰基中的氧。在一个实施方案中,本发明化合物不包括其中 R^{10} 是糖的化合物或在DD 268951中描述的化合物,DD 268951通过引用而整体结合到本文中。

- 5 本发明四环素化合物包括例如以下的化合物,其中:X为 $CR^6R^{6'}$;
 R^4 和 $R^{4'}$ 为氢或羰基中的氧; R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12}
各自为氢; R^{4a} 和 R^{4b} 为低级烷基;且 R^5 为羟基或氢。在一个实施方案中, R^4 和 $R^{4'}$ 各自为氢,且 R^5 为氢。在再一个实施方案中,本发明化合物包括以下的化合物,其中: R^4 为二烷基氨基, $R^{4'}$ 为氢,且 R^5
10 为氢。

- 在一个实施方案中,本发明四环素化合物包括式(I)的四环素化合物,其中 R^3 为烷基、烯基、芳基、乙酰基、芳烷基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基或芳硫基硫代羰基。

- 20 在再一个实施方案中, R^3 为芳烷基,例如苄基。在再一个实施方案中, R^3 为烷基、烯基或乙酰基。在另再一个实施方案中(例如,当 R^{10} 和 R^{12a} 均不为氢时), R^3 为氢。

- 在一个实施方案中,本发明四环素化合物包括式(I)的四环素化合物,其中 R^{10} 为烷基、烯基、芳基、乙酰基、芳烷基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基

硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基或芳硫基硫代羰基。

5 在再一个实施方案中， R^{10} 为芳烷基，例如苄基。在另再一个实施方案中， R^{10} 为烷基、烯基或乙酰基。在另再一个实施方案中(例如当 R^3 和 R^{12} 均不为氢时)， R^{10} 为氢。

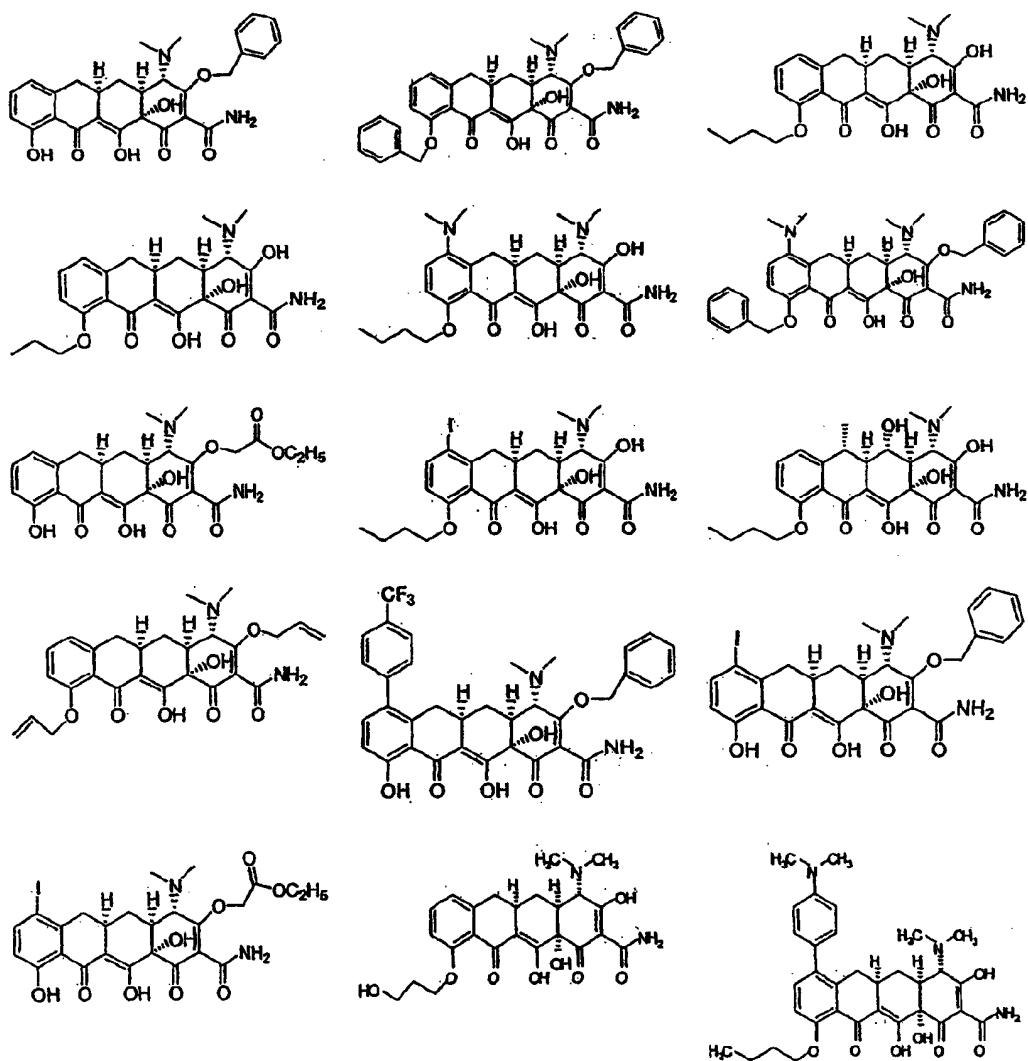
10 在一个实施方案中，本发明四环素化合物包括式(I)的四环素化合物，其中 R^{12} 为烷基、烯基、芳基、乙酰基、芳烷基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、烷氧基硫代羰基、烯氧基硫代羰基、炔氧基硫代羰基、芳氧基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基、烯基氨基硫代羰基、炔基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、烷硫基硫代羰基、烯硫基硫代羰基、炔硫基硫代羰基或芳硫基硫代羰基。

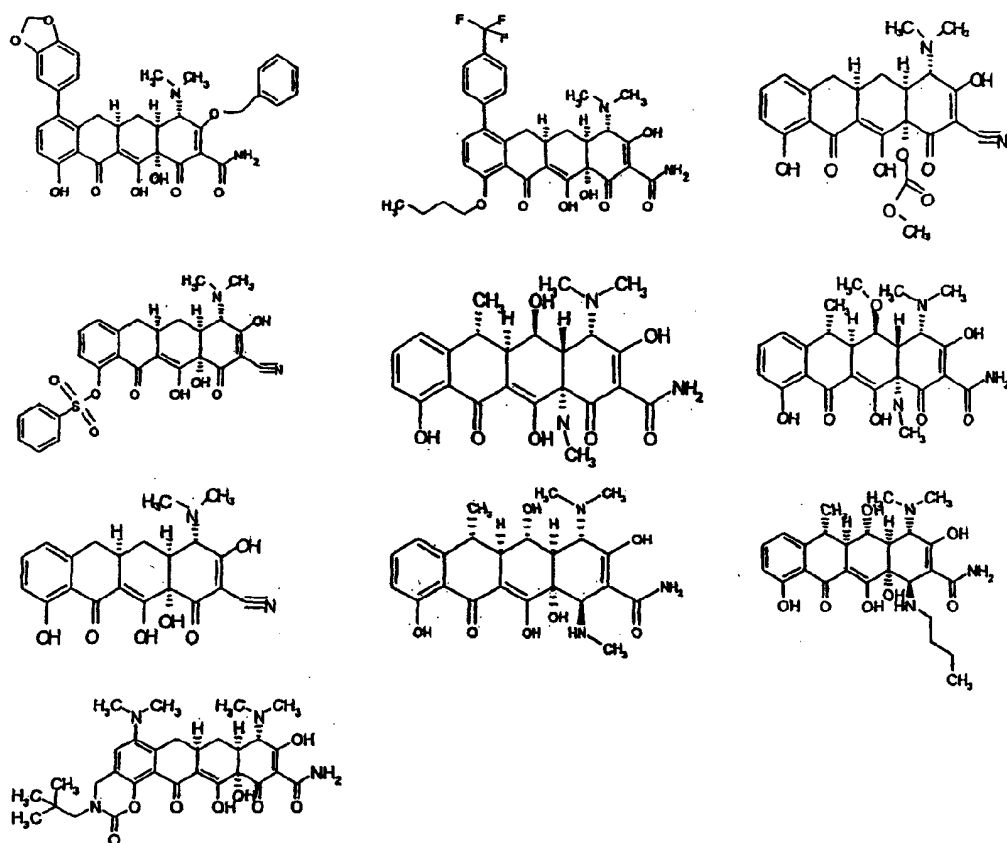
15 在再一个实施方案中， R^{12} 为芳烷基，例如苄基。在另再一个实施方案中， R^{12} 为烷基、烯基或乙酰基。在另再一个实施方案中(例如当 R^3 和 R^{10} 均不为氢时)， R^{12} 为氢。

在一个实施方案中， $R^{2''}$ 为氰基。

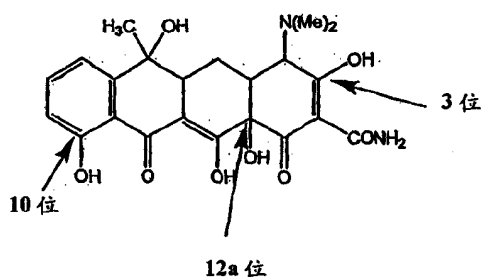
20 在另一个实施方案中， $R^{12'}$ 为 $NR^{12}R^{12''}$ 。 R^{12} 可为烷基，且 $R^{12''}$ 可为氢。

本发明化合物的实例包括但不限于：





在另一个实施方案中，本发明涉及至少在 3-位、10-位和/或 12a-位衍生四环素化合物的方法。所述方法包括在合适的第一种条件下使四环素化合物与合适的碱接触，和在合适的第二种条件下使四环素化合物与合适的衍生化试剂接触，所述四环素化合物从而被衍生化。四环素结构上的 3-位、10-位和 12a-位如下所示。



术语“衍生化”包括使 3-、10-和/或 12a 位上的取代基转化为非羟基取代基。通过在合适的条件下与合适的碱接触，所述四环素化合物可被衍生化。

合适碱的实例包括能够脱去 3-位、10-位和/或 12a 位羟基质子的

碱。这种碱的实例包括氢化钠。优选所述碱在特定的位置选择性脱去四环素化合物的质子，这样生成的衍生化的四环素化合物相对没有位置异构体。可使用的其它碱包括氢化钾和氢氧化钠。

5 术语“合适的第一种条件”包括其中所述碱可与所述四环素化合物相互作用的条件，并使目标羟基脱质子。在一个实施方案中，合适的第一种条件包括非质子溶剂。合适溶剂的实例包括二甲基甲酰胺(DMF)和其它非质子溶剂。合适的第一种条件也可包括改变反应温度。在一些实施方案中，使四环素化合物在室温下与合适的碱反应适当长的时间。本领域普通技术人员将能够使用本领域公认的技术
10 确定使反应接近完成所需的时间。优选选择合适的第一种条件，从而使溶剂和压力对所述四环素化合物和碱呈惰性。

术语“衍生化试剂”包括可与四环素化合物(用合适的碱处理后)反应形成衍生化的四环素化合物(例如在 3、10 或 12a 位具有取代基的四环素化合物)的试剂。衍生化试剂的实例包括但不限于卤代烷、
15 卤代烯烃、卤代炔、酰卤、异氰酸酯(盐)、异硫氰酸酯(盐)、酯、碳酸酯(盐)、甲硅烷基卤化物(例如氯化甲硅烷)、酮、醛、Mannich 碱、重氮化合物及它们的盐。

术语“合适的第二种条件”包括使衍生化试剂与四环素化合物(任选脱质子)反应形成衍生化的四环素化合物的条件。优选选择合适的第一种条件，从而使所述条件(包括例如溶剂和压力)对衍生化试剂、
20 四环素化合物和碱惰性。在一些实施方案中，合适的第二种条件和第一种条件可以相同、不同、或部分相同和部分不同。例如在一些实施方案中，合适的第二种条件可包括加热反应混合物。普通技术人员将能够使用本领域公知的技术确定使反应发生所需的时间和温
25 度。

在再一个实施方案中，本发明涉及使衍生化的四环素化合物(例如在 3-位、10-位和/或 12a-位衍生化的四环素化合物)去衍生化的方法。所述方法包括使衍生化的四环素化合物与合适的去衍生化试剂

在合适的条件下接触，从而使衍生化的四环素化合物被去衍生化。

去衍生化试剂的实例包括能使衍生化的四环素化合物转变为四环素化合物而未在所述四环素分子上的一个或多个位置上发生衍生化。这种试剂的实例包括例如酸或本领域已知的其它水解或脱保护的方法。在一些实施方案中，在合适的条件下用去衍生化试剂处理后，在 3、10 和/或 12a 位的取代基为羟基或 O-。

术语“合适的条件”包括使反应发生的反应条件(例如压力、溶剂、温度、时间等)。本领域普通技术人员将能够运用这些反应条件获得预期的结果。

在一些实施方案中，经改变四环素化合物上的一个或多个取代基后，所述四环素化合物可去衍生化。可改变的取代基包括在四环素化合物上可改变的任何取代基。可在衍生化或未衍生化的四环素化合物上进行这种反应的实例包括以下专利描述的那些化合物：例如 U.S.S.N. 09/895,857; U.S.S.N. 09/895,812; U.S.5,326,759; U.S.5,328,902; U.S.5,495,031; U.S.5,495,018; U.S.5,495,030; U.S.5,495,032; U.S.5,512,553; U.S.5,675,030; U.S.5,843,925; U.S.5,886,175; U.S.6,165,999; U.S.3,239,499; WO 95/22529; U.S.5,064,821; U.S.5,589,470 和 U.S.5,811,412，全部专利通过引用而结合到本文中。在一个实施方案中，本发明也涉及在以上各参考文献中公开的各四环素化合物的 3、10 和/或 12a 位衍生物。

术语“烷基”包括饱和脂基，包括直链烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、支链烷基(异丙基、叔丁基、异丁基等)、环(脂环)烷基(环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。术语烷基还包括烷基基团，可进一步包括置换烃主链上的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在一些实施方案中，直链烷基或支链烷基在其主链上含有 6 个或 6 个以下的碳原子(例如 C₁-C₆ 直链、C₃-C₆ 支链)，并更优选 4 个或 4 个以下。同样，优选的环烷基在其环结构中含有 3-8 个碳原子，并更优选在其环结构中具有 5 个或 6 个碳。术语 C₁-C₆ 包

括含有 1-6 个碳原子的烷基。

此外，术语烷基既包括“未取代的烷基”又包括“取代的烷基”，后者指具有取代烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。这种取代基可包括例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根合(phosphonato)、次膦酸根合(phosphinato)、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基及烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷巯基、芳巯基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、亚磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。环烷基可被例如上述取代基进一步取代。“烷芳基”或“芳烷基”部分是被芳基(例如苯甲基(苄基))取代的烷基。术语“烷基”也包括天然和非天然氨基酸的侧链。

术语“芳基”包括包括可含有 0-4 个杂原子的 5 元单环芳基和 6 元单环芳基的基团，所述单环芳基例如苯、苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。而且，术语“芳基”包括多环芳基，例如三环、双环，如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲基二氧代苯基、喹啉、异喹啉、萘啶(naphthridine)、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤(deazapurine)或中氮茚。在环结构中具有杂原子的那些芳基也称为“芳基杂环”、“杂环”“杂芳基”或“芳杂环”。芳环可在一个或多个位置被如上述的取代基取代，例如卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、

芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、
5 亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。芳基也可与不是芳族的脂环或杂环稠合或桥接形成多环(例如 1,2,3,4-四氢化萘)。

术语“烯基”包括在长度和可能的取代基方面与上述烷基类似的不饱和脂基，但含有至少一个双键。
10

例如，术语“烯基”包括直链烯基(例如乙烯基、丙稀基、丁稀基、戊稀基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支链烯基、环烯基(脂环)(环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、烷基或烯基取代的环烯基和环烷基或环烯基取代的烯基。
15 术语烯基还包括含置换了烃主链上一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子的烯基。在一些实施方案中，直链或支链烯基在其主链中具有 6 个或 6 个以下的碳原子(例如 C_2-C_6 直链， C_3-C_6 支链)。同样，环烯基在其环结构中可具有 3-8 个碳原子，并更优选在其环结构中具有 5 个或 6 个碳。术语 C_2-C_6 包括含有 2-6 个碳原子的烯基。

此外，术语烯基既包括“未取代的烯基”又包括“取代的烯基”，后者指具有取代烃主链的一个或多个碳上氢的取代基的烯基部分。这种取代基可包括例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代
20
25

羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。

5 术语“炔基”包括与上述烷基的长度和可能的取代基类似的不饱和脂基，但含有至少一个三键。

例如，术语“炔基”包括直链炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支链炔基和环烷基或环烯基取代的炔基。术语炔基还包括含置换烃主链上的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子的炔基。在一些实施方案中，直链或支链炔基在其主链中具有 6 个或 6 个以下的碳原子(例如 C₂-C₆ 直链，C₃-C₆ 支链)。术语 C₂-C₆ 包括含有 2-6 个碳原子的炔基。

此外，术语炔基既包括“未取代的炔基”又包括“取代的炔基”，后者指具有取代烃主链的一个或多个碳上氢的取代基的炔基部分。这种取代基可包括例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。

25 除非碳的数目另有说明，否则本文中使用的“低级烷基”表示定义同上的烷基，但其主链结构中具有 1-5 个碳原子。“低级烯基”和“低级炔基”具有例如 2-5 个碳原子的链长。

术语“酰基”包括含酰基(CH₃CO-)或羰基的化合物和部分。其包括取代的酰基部分。术语“取代的酰基”包括其中一个或多个氢

原子被例如以下基团取代的酰基：烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。

术语“酰氨基”包括其中酰基部分与氨基键合的部分。例如该术语包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

术语“芳酰基”包括具有与羰基连接的芳基或芳杂环部分的化合物和部分。芳酰基的实例包括苯基羰基、萘基羰基等。

术语“烷氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫代烷氧基烷基”包括上述烷基，该术语还包括置换烃主链的一个或多个碳的氧、氮或硫原子，例如氧、氮或硫原子。

术语“烷氧基”包括与氧原子共价连接的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的烷氧基实例包括卤代烷氧基。所述烷氧基可被以下基团取代，例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、

亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。卤素取代的烷氧基实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

5 术语“胺”或“氨基”包括其中氮原子与至少一个碳或杂原子共价连接的化合物。术语“烷基氨基”包括其中氮与至少一个其它的烷基连接的基团和化合物。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子与至少两个其它的烷基连接的基团。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别与至少一个或两个芳基连接的基团。术语“烷芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”指与至少一个
10 烷基和至少一个芳基连接的氨基。术语“烷氨基烷基”指与也连接烷基的氮原子连接的烷基、烯基或炔基。

术语“酰胺”或“氨基羰基”包括含有与羰基或硫代羰基中的碳连接的氮原子的化合物或部分。该术语包括“烷氨基羰基”或“烷基氨基羰基”，其包括与连接羰基的氨基连接的烷基、烯基、芳基
15 或炔基。其包括芳基氨基羰基，所述芳基氨基羰基包括与连接羰基或硫代羰基中的碳的氨基连接的芳基或杂芳基部分。术语“烷基氨基羰基”、“烯基氨基羰基”“炔基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“烷基羰基氨基”、“烯基羰基氨基”、“炔基羰基氨基”和“芳基羰基氨基”均包括在术语“酰胺”的范围之内。酰胺也包括脲基(氨基羰基氨基)和氨基甲酸酯(氧基羰基氨基)。
20

术语“羰基”或“羧基”包括含有通过双键与氧原子连接的碳的化合物和部分。所述羰基可进一步被使本发明化合物发挥其预期功能的任何部分取代。例如羰基部分可被烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、氨基等取代。含有羰基部分的实例包括醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。
25

术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括含有通过双键与硫原子连接的碳的化合物和部分。

术语“醚”包括含有与两个不同的碳原子或杂原子键合的氧的

化合物或部分。例如该术语包括“烷氧基烷基”，所述烷氧基烷基指与共价键合至另一个烷基的氧原子共价键合的烷基、烯基或炔基。

术语“酯”包括含有与键合至羰基中的碳的氧原子连接的碳原子或杂原子的化合物和部分。术语“酯”包括烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。
5 烷基、烯基或炔基的定义同上。

术语“硫醚”包括含有与两个不同的碳原子或杂原子键合的硫原子的化合物和部分。硫醚的实例包括但不限于烷硫基烷基、烷硫基烯基和烷硫基炔基。术语“烷硫基烷基”包括具有与键合至烷基的硫原子键合的烷基、烯基或炔基的化合物。类似地，术语“烷硫基烯基”和“烷硫基炔基”指其中烷基、烯基或炔基与共价键合至炔基上的硫原子键合的化合物或部分。
10

术语“羟基”包括具有-OH或-O的基团。

术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤代”通常指其中所有氢都被卤素原子取代的部分。
15

术语“多环基”指其中两个邻接的环例如“稠合环”共有两个或多个碳的两个或多个环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基)。通过非相邻原子连接的环称为“桥”环。多环中的各个环可被例如上述取代基取代，例如卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷芳基氨基)、
20 酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、亚磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基、烷芳基或芳环或芳杂环部分。
25

术语“杂原子”包括除碳或氢元素之外的任何原子。优选的杂原子为氮、氧、硫和磷。

术语“前药部分”包括能在体内代谢为羟基的部分及在体内可有利地继续酯化的部分。优选前药部分在体内通过酯酶或通过其它机理代谢为羟基或其它有益的基团。前药的实例及其用途为本领域所熟知(参见, 例如 Berge 等(1977)"药用盐", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19)。前药可在化合物的最后分离和纯化期间原位制备, 或通过使纯化合物的游离酸或羟基分别与合适的酯化试剂反应。通过羧酸处理, 羟基可转化成酯。前药部分的实例包括取代的和未取代的、有支链或无支链的低级烷基酯部分(例如丙酸酯)、低级烯基酯、二低级烷基氨基低级烷基酯(例如二甲基氨基乙基酯)、酰氨基低级烷基酯(例如乙酰氧基甲酯)、酰氧基低级烷基酯(例如新戊酰氧基甲酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基-低级烷基酯(例如苄基酯)、取代的(例如被甲基、卤基或甲氧基取代)芳基和芳基-低级烷基酯、酰胺、低级烷基酰胺、二低级烷基酰胺和羟基酰胺。优选的前药部分为丙酸酯和酰基酯。

要说明的是本发明一些四环素化合物的结构包括不对称碳原子。因此可理解由这种不对称产生的异构体(例如所有的对映异构体和非对映异构体)均包括在本发明的范围内, 另有说明的除外。这种异构体通过经典的分离技术和通过立体化学控制的合成可得到基本上纯的形式。而且, 在本申请中论述的结构、其它化合物和部分也包括其所有的互变异构体。

本发明也涉及治疗患者的四环素敏感性疾病的方法, 通过给予患者有效量的本发明的四环素化合物(例如式(I)化合物)从而治疗四环素敏感性疾病。

术语“治疗”包括治愈和改善例如四环素化合物敏感性疾病的疾病或病症的至少一种症状。

术语“四环素化合物敏感性疾病”或“四环素敏感性疾病”包括通过给予例如 3、10 和/或 12a 位取代的四环素化合物的本发明四

环素化合物可治疗、预防或改善的疾病。四环素化合物敏感性疾病包括：细菌、病毒及真菌感染(包括对其它四环素化合物耐药的那些感染)，癌症(例如前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、黑素瘤、淋巴瘤和其它以不需要的细胞增殖为特征的病症，包括但不限于在美国专利 6,100,248 中描述的癌症)，关节炎，骨质疏松症，糖尿病和发现四环素化合物对其有效的其它疾病(参见例如以下美国专利：5,789,395；5,834,450；6,277,061 和 5,532,227，其中各专利通过引用而结合到本文中)。本发明化合物可用于预防或控制重要的哺乳动物和兽疾病：如腹泻，尿道感染，皮肤和皮肤结构感染，耳、鼻、喉感染，伤口感染，乳腺炎等。另外，用本发明四环素化合物治疗肿瘤的方法也包括在内(van der Bozert 等，*Cancer Res.*, 48: 6686-6690 (1988))。在再一个实施方案中，四环素敏感性疾病为非细菌感染。在另一个实施方案中，本发明四环素化合物基本上不抗菌。例如，本发明不抗菌的四环素化合物的 MIC 值约大于 4 $\mu\text{g/ml}$ (通过本领域已知的测定法和/或实施例 2 给出的测定法测定)。

四环素化合物敏感性疾病也包括炎症过程相关疾病(IPAS)。术语“炎症过程相关疾病”包括其中涉及炎症或炎性因子(例如基质金属蛋白酶(MMP)、一氧化氮(NO)、TNF、白介素、血浆蛋白、细胞防御系统、细胞因子、脂质代谢物、蛋白酶、毒性自由基、粘着分子等)或它们在某个区域出现异常量(例如改变可能是有利的量，如对患者有利)的疾病。炎症过程是活组织对损伤的反应。炎症的病因可归于由物理损伤、化学物质、微生物、组织坏死、癌症或其它因素。急性炎症持续短暂，只持续几天。但如果持续较长时间，那么可称之为慢性炎症。

IPAF 包括炎性疾病。炎性疾病通常的特征为发热、充血、肿胀、疼痛和功能丧失。炎性疾病病因的实例包括但不限于微生物感染(例如细菌和真菌感染)、物理因素(例如烧伤、幅射及创伤)、化学因素(例如毒素和腐蚀性物质)、组织坏死和各种免疫反应。

炎性疾病实例包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、急性和慢性感染(细菌感染和真菌感染,包括白喉和百日咳);急性和慢性支气管炎、鼻窦炎、上呼吸道感染,包括普通感冒;急性和慢性胃肠炎及结肠炎;急性和慢性膀胱炎和尿道炎;急性和慢性皮炎;急性和慢性结膜炎;急性和慢性浆膜炎(心包炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎和腱炎);尿毒症性心包炎;急性和慢性胆囊炎(cholecystitis);急性和慢性阴道炎;急性和慢性葡萄膜炎;药物反应;昆虫咬伤;烧伤(热、化学及电)和晒伤。

四环素化合物敏感性疾病也包括 NO 相关疾病。术语“NO 相关疾病”包括涉及或与一氧化氮(NO)或诱导型一氧化氮合酶(iNOS)相关的疾病。NO 相关疾病包括以 NO 和/或 iNOS 的量异常为特征的疾病。优选给予本发明四环素化合物例如 3、10 和/或 12a 位取代的四环素化合物治疗 NO 相关疾病。在以下美国专利中描述的病症和疾病也包括在 NO 相关疾病中: 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774 和 5,789,395。这些专利通过引用而整体结合到本文中。

NO 相关疾病的其它实例包括但不限于: 疟疾, 衰老, 糖尿病, 血管性中风(vascular stroke), 神经变性性疾病(阿尔茨海默病和亨廷顿舞蹈病), 心脏病(梗塞形成后与再灌注相关的损伤), 青少年糖尿病, 炎性疾病, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 急性、复发性和慢性感染(细菌、病毒和真菌感染); 急性和慢性支气管炎, 鼻窦炎和呼吸道感染, 包括普通感冒; 急性和慢性胃肠炎和结肠炎; 急性和慢性膀胱炎和尿道炎; 急性和慢性皮炎; 急性和慢性结膜炎; 急性和慢性浆膜炎(心包炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎和腱炎); 尿毒症性心包炎; 急性和慢性胆囊炎; 囊性纤维化, 急性和慢性阴道炎; 急性和慢性葡萄膜炎; 药物反应; 昆虫咬伤; 烧伤(热、化学及电)和晒伤。

在一个实施方案中, 术语“炎症过程相关疾病”也包括与基质金属蛋白酶相关的疾病(MMPAS)。MMPAS 包括以异常量的 MMP 或 MMP 活性为特征的疾病。这些疾病也包括在四环素化合物敏感性

疾病中，可用例如 3、10 和/或 12a 位取代的四环素化合物的本发明化合物治疗。

与基质金属蛋白酶相关的疾病("MMPAS")实例包括但不限于动脉硬化、角膜溃疡、肺气肿、骨关节炎、多发性硬化(Liedtke 等, *Ann. Neurol.* 1998, 44: 35-46; Chandler 等, *J. Neuroimmunol.* 1997, 72: 155-71)、骨肉瘤、骨髓炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺部疾病、皮肤病和眼病、牙周炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、炎性疾病、肿瘤生长和侵入(Stetler-Stevenson 等, *Annu. Rev. Cell Biol.* 1993, 9: 541-73; Tryggvason 等, *Biochim. Biophys. Acta* 1987, 907: 191-217; Li 等, *Mol. Carcinog.* 1998, 22 : 84-89)、转移、急性肺损伤、中风、局部缺血、糖尿病、主动脉或血管动脉瘤、皮肤组织创伤、干眼、骨和软骨退化(Greenwald 等, *Bone* 1998, 22: 33-38; Ryan 等, *Curr. Op. Rheumatol.* 1996, 8: 238-247)。其它 MMPAS 包括在以下美国专利和 RE 34,656 中描述的那些疾病: 5,459,135; 5,321,017; 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383; 4,666,897, 这些专利通过引用而整体结合到本文中。

在另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为癌症。可用本发明四环素化合物治疗的癌症实例包括所有实体瘤，即癌，例如腺癌和肉瘤。腺癌是源自腺组织或其中瘤细胞形成可识别的腺结构的癌。肉瘤广义上包括其细胞嵌入纤维或同形组织如胚性结蒂组织中的瘤。可用本发明方法治疗的癌实例包括但不限于前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌。本发明方法不限于治疗这些类型的肿瘤，而可延伸至源自任何器官系统的任何实体瘤。可治疗的癌症实例包括但不限于结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、肺癌及其它各种癌。本发明方法也能抑制例如前列腺癌、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、睾丸癌和结肠癌等腺癌的生长。

在一个实施方案中，本发明的四环素敏感性疾病为癌症。本发

明涉及治疗患有或处于患癌症风险中的患者的方法，通过给予有效量的取代的四环素化合物从而抑制癌细胞生长产生，即使细胞增殖、侵入、转移或肿瘤发生下降、延缓或停止。所述抑制可由炎症过程的抑制、炎症过程的下调、一些其它机制或联合机制所引起。另一方面，所述四环素化合物可用于预防癌症复发，例如继手术切除或放疗后治疗残余的癌。根据本发明，有效的四环素化合物尤其有益，因为与其它癌症治疗方法相比它们基本上没有毒性。在再一个实施方案中，本发明化合物与标准癌症疗法例如但不限于化学疗法联合给药。

四环素敏感性疾病的实例也包括包括神经精神病和神经变性疾病疾病的神经障碍，但不限于例如阿尔茨海默病、与阿尔茨海默病相关的痴呆(如皮克病)、帕金森病和其它雷维弥散性小体疾病(Lewy diffuse body diseases)、老年性痴呆、亨廷顿舞蹈病、图雷特综合征、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、进行性核上麻痹、癫痫和克罗伊茨费尔特-雅各布病；自主功能性障碍，如高血压和睡眠障碍，和神经精神病，如抑郁症、精神分裂症、分裂情感障碍、科尔萨可夫精神病、躁狂症、焦虑症或恐怖症；学习或记忆障碍，例如记忆缺失或与年龄相关的记忆缺失、注意缺陷障碍、精神抑郁症、重性抑郁症、躁狂症、强迫性精神障碍与行为障碍、精神作用药物所致精神障碍、焦虑症、恐怖症、惊恐性障碍以及双相情感障碍，例如重症双相情感(情绪)障碍(BP-1)、双相情感性神经障碍，例如偏头痛和肥胖症。其它的神经障碍包括例如列在美国精神病学协会的精神疾病诊断与统计手册(DSM)中的那些障碍，其最新版本通过引用而整体结合到本文中。

与另一种治疗药物或治疗方法“联合”术语包括一起给予所述四环素化合物(例如抑制剂)与其它治疗药物或治疗方法、先给予所述四环素化合物随后给予其它治疗药物或治疗方法、以及先给予其它治疗药物或治疗方法随后给予所述四环素化合物。所述其它治疗药

物可以是本领域已知的治疗、预防或减轻 IPAS 症状的任何药物。而且，当与四环素化合物联合给药时，所述其它治疗药物可以是对患者有益的任何药物。在一个实施方案中，通过本发明方法治疗的癌症包括在以下美国专利中描述的那些癌症：6,100,248；5,843,925；
5 5,837,696 或 5,668,122，这些专利通过引用而整体结合到本文中。

在另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为糖尿病，例如青少年糖尿病、糖尿病、I 型糖尿病或 II 型糖尿病。在再一个实施方案中，蛋白质糖基化不受本发明四环素化合物的给药影响。在另一个实施方案中，本发明的四环素化合物与例如但不限于胰岛素疗
10 法的标准糖尿病疗法联合给药。在再一个实施方案中，所述 IPAS 包括在美国专利第 5,929,055 号和第 5,532,227 号中描述的疾病，这些专利通过引用而整体结合到本文中。

在另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为骨质疾病。骨质疾病包括其中患者骨骼失调的疾病和其中骨形成、骨修复或骨重建是有益的病症。例如骨质疾病包括骨质疏松症(例如骨强度和骨
15 密度降低)、骨折、与外科手术相关的骨形成(例如面部整容)、成骨不全(脆骨病)、低磷酸酯酶症、佩吉特病、纤维性结构不良、骨硬化病、骨髓瘤骨病、骨钙缺失，诸如与原发甲状旁腺机能亢进有关的疾病。骨质疾病包括其中骨的形成、骨修复或骨重建对患者是有益的所有疾病以及可用本发明四环素化合物治疗的与患者的骨或骨骼系统相关的所有其它病症。在再一个实施方案中，骨质疾病包括
20 在以下专利中描述的那些疾病：美国专利 5,459,135；5,231,017；5,998,390；5,770,588；RE 34,656；5,308,839；4,925,833；3,304,227 和 4,666,897，所有专利通过引用而整体结合到本文中。

25 在另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为急性肺损伤。急性肺损伤包括成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、灌注后综合症(PPS)和创伤。创伤包括外因性物或事件对活组织造成的任何损伤。创伤的实例包括但不限于对肺挤压损伤、肺与硬表面接触引起的损伤或肺

的切除或其它损伤。

本发明也涉及通过给予本发明取代的四环素化合物治疗急性肺损害的方法。

5 本发明的四环素敏感性疾病也包括慢性肺病。本发明涉及通过给予例如本文描述的那些四环素化合物治疗慢性肺病的方法。所述方法包括给予患者有效量的取代的四环素化合物从而治疗慢性肺病。慢性肺病的实例包括但不限于哮喘、囊性纤维化和肺气肿。在再一个实施方案中，本发明四环素化合物用于治疗急性和/或慢性肺病，例如在以下美国专利中描述的那些肺病：5,977,091；6,043,231；
10 5,523,297 和 5,773,430，这些专利通过引用而整体结合到本文中。

在还另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为局部缺血、中风或缺血性中风。本发明也涉及通过给予有效量的本发明取代的四环素化合物治疗局部缺血、中风或缺血性中风的方法。在再一个实施方案中，本发明四环素化合物用于治疗诸如在以下美国专利中
15 描述的疾病：6,231,894；5,773,430；5,919,775 或 5,789,395，这些专利通过引用而结合到本文中。

在另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为皮肤创伤。本发明也至少部分涉及提高上皮形成的组织(例如皮肤、粘膜)对急性创伤性损伤(例如刀伤、烧伤、擦伤等)愈合反应的方法。所述方法可
20 包括用本发明四环素化合物(其可能有或可能没有抗菌活性)来提高上皮形成的组织愈合急性创伤的能力。所述方法可增加愈合组织胶原蛋白蓄积的速度。所述方法也可通过降低 MMP 的溶胶原和/或明胶分解的活性来降低上皮形成的组织中蛋白水解的活性。在再一个实施方案中，将本发明四环素化合物给至皮肤表面(例如局部)。在再一个
25 实施方案中，本发明的四环素化合物用于治疗皮肤创伤和其它例如在以下美国专利中描述的疾病：5,827,840；4,704,383；4,935,412；5,258,371；5,308,839；5,459,135；5,532,227 和 6,015,804，这些专利通过引用而整体结合到本文中。

在还另一个实施方案中，四环素化合物敏感性疾病为患者(例如患有或处于患主动脉或血管动脉瘤等风险的患者)血管组织中的主动脉或血管动脉瘤。所述四环素化合物可有效减小血管动脉瘤的大小，或可在血管动脉瘤发生前将其给予患者以预防动脉瘤。在一个实施方案中，所述血管组织是动脉，例如主动脉，如腹主动脉。在再一个实施方案中，本发明四环素化合物用于治疗在美国专利第 6,043,225 号和第 5,834,449 号中描述的疾病，这些专利通过引用而整体结合到本文中。

细菌感染可由各种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌引起。本发明化合物可用作抗对其它四环素化合物耐药的生物体的抗生素。用实施例 2 中的论述的方法或通过使用在 Waitz, J.A., *National Commission for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2*, 第 10 卷, 第 8 期, 第 13-20 页, 第 2 版, Villanova, PA (1990)中描述的体外标准培养液稀释法可测定本发明的四环素化合物的抗生素活性。

所述四环素化合物也可用于治疗传统上用四环素化合物治疗的感染，例如力克次体感染；多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌感染；和引起性病性淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎、鹦鹉热的病原体感染。所述四环素化合物可用于治疗例如肺炎克雷伯氏菌(*K. pneumoniae*)、沙门氏菌属(*Salmonella*)、*E. hirae*、鲍氏不动杆菌(*A. baumannii*)、*B. catarrhalis*、流感嗜血杆菌(*H. influenzae*)、铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)、屎肠球菌(*E. faecium*)、大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)或粪肠球菌(*E. faecalis*)的感染。在一个实施方案中，四环素化合物用于治疗对其它四环素抗生素化合物耐药性细菌感染。本发明的四环素化合物可与药学上可接受的载体一起给药。

化合物的“有效量”术语是指治疗或预防四环素化合物敏感性疾病必需或足够的量。所述有效量可以改变，这取决于如患者的体型和体重、疾病的种类或具体的四环素化合物等因素。例如，四环素化合物的选择可影响“有效量”的构成。本领域普通技术人员可

研究上述因素，不需不适当的实验即可确定所述四环素化合物的有效量。

5 本发明也涉及抗微生物感染和相关疾病的治疗方法。所述方法包括给予患者有效量的一种或多种四环素化合物。所述患者可以是植物或者最好是动物，例如哺乳动物，如人。

在本发明的治疗方法中，可单独给予患者一种或多种本发明四环素化合物，或本发明化合物更通常作为药用组合物的一部分与常规赋形剂即适用于肠胃外、口服或其它预定给药途径给药的药学上可接受的有机或无机载体物质混合在一起给药，所述赋形剂不与活
10 性化合物发生有害反应，并且对用药者无害。

本发明也涉及药用组合物，所述组合物包含治疗有效量的四环素化合物(例如 3、10 和/或 12a 位取代的四环素化合物)和任选药学上可接受的载体。

术语“药学上可接受的载体”包括能够和所述四环素化合物一起
15 给药并且使二者发挥其预期功能的物质，例如治疗或预防四环素敏感性疾病。合适的药学上可接受的载体包括但不限于水、盐溶液、醇、植物油、聚乙二醇、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、硅酸、粘性石蜡、芳香油、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯、petroethral 脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。如果需要与不与本
20 发明活性化合物发生有害反应的辅助剂混合，可将所述药用制剂灭菌，所述辅助剂为例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、矫味剂和/或芳香物质等。

性质上为碱性的本发明四环素化合物能够与各种无机酸和有机酸形成很多种盐。可用于制备性质上为碱性的本发明四环素化合物的
25 药学上可接受的酸加成盐的酸是那些形成无毒酸加成盐，即含有药学上可接受的阴离子的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、

泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、glucaronate、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和棕榈酸盐[即 1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。尽管为给予例如

5 哺乳动物的患者使用，这类盐必须是药学上可接受的，但在实践中通常需要开始时先从反应混合物中分离出不是药学上可接受的盐的本发明四环素化合物，然后用碱试剂处理，简单地将后者转化回游离碱化合物，随后将后来的游离碱转化为药学上可接受的酸加成盐。

10 通过在水性溶剂介质或例如甲醇或乙醇的合适有机溶剂中用基本上等量的选定无机酸或有机酸处理所述碱化合物，可容易地制备本发明碱化合物的酸加成盐。小心蒸发溶剂后，很容易得到所需固体盐。在前述实验部分中未具体描述的本发明其它四环素化合物的制备可采用上述反应组合完成，这对本领域技术人员来说是显而易见的。

在前述实验部分没有具体描述的本发明其它四环素化合物的制备可采用以上描述的反应组合完成，这对本领域技术人员来说是显而易见的。

15

性质上为酸性的本发明四环素化合物能够形成很多种碱式盐。可用作制备性质上为酸性的本发明四环素化合物药学上可接受的碱式盐的化学碱是与这些化合物形成无毒碱式盐的那些碱。这种无毒

20 碱式盐包括但不限于那些从例如碱金属阳离子(例如钾和钠)和碱土金属阳离子(例如钙和镁)、铵或如 N-甲基葡糖胺-(葡甲胺)的水溶性胺加成盐和低级链烷醇胺这类药学上可接受的阳离子衍生的盐以及其它药学上可接受的有机胺的碱式盐。性质上为酸性的本发明四环素化合物的药学上可接受的碱加成盐可用药学上可接受的阳离子通过

25 常规方法形成。因此，通过用所需的药学上可接受的阳离子水溶液处理本发明四环素化合物，然后优选在减压下将得到的溶液蒸发至干，可容易地制备这些盐。或者，可将本发明四环素化合物的低级烷基醇溶液与所需金属醇盐混合，随后将溶液蒸发至干。

没有在前述实验部分具体描述的本发明其它四环素化合物的制备可采用以上描述的反应组合完成，这对本领域技术人员来说是显而易见的。

5 本发明四环素化合物及其药学上可接受的盐可经口、肠胃外或局部途径给药。一般而言，最希望这些化合物以有效剂量给药，这取决于接受治疗的患者的体重和状况以及所选择的具体给药途径。有效剂量可根据接受治疗的患者物种、对所述药物的个体反应、所选择药用制剂的种类以及进行如此给药的时间周期和间隔而变化。

10 本发明的药用组合物可以单独给药或与其它已知的组合物联合给药用于治疗例如哺乳动物患者的四环素敏感性疾病。优选的哺乳动物包括宠物(例如猫、狗、雪貂等)、家畜(牛、绵羊、猪、马、山羊等)、实验动物(大鼠、小鼠、猴等)和灵长目动物(黑猩猩、人、大猩猩)。与已知组合物“联合”术语将包括同时给予本发明组合物和已知组合物、先给予本发明组合物随后给予已知组合物以及先给予已知组合物随后给予本发明组合物。本领域已知的任何治疗四环素敏感性疾病的治疗组合物可用于本发明方法。

20 本发明的四环素化合物可通过前面提及的任何途径单独给药或与药学上可接受的载体或稀释剂组合给药，并且可按单剂量或多剂量给药。例如本发明新的治疗药物最好能以多种不同的剂型给药，即它们可以以下的剂型与各种药学上可接受的惰性载体组合：片剂、胶囊剂、锭剂、糖锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、油膏剂、栓剂、胶冻剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、注射溶液剂、酏剂、糖浆剂等。这类载体包括固体稀释剂或填充剂、无

25 菌水性介质和各种无毒有机溶剂等。此外，口服药用组合物可适当增甜和/或矫味。一般而言，本发明治疗有效的化合物在这些剂型中的浓度水平为约 5.0%-70% (重量)。

对于口服给药，含例如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙及甘氨酸等各种赋形剂的片剂可与例如淀粉(并优选玉米、马铃

薯或木薯淀粉)、藻酸和一些复合硅酸盐等各种崩解剂和如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶等粒状粘合剂一起使用。另外,例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉等润滑剂通常用于压片。类似类型的固体成分也可作为填充剂用于明胶胶囊剂中;在这个关系中优选的材料也包括乳糖以及高分子量聚乙二醇。当水性混悬剂和/或酞剂预定用于口服给药时,所述活性成分可与各种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料和(如果需要)乳化剂和/或悬浮剂和例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合的稀释剂组合。

对于肠胃外给药(包括腹膜内、皮下、静脉内、皮内或肌内注射),可采用本发明治疗化合物的芝麻油或花生油或丙二醇水溶液的溶液剂。如果需要,应该将所述水溶液适当缓冲(优选 pH 大于 8),并先将液体稀释剂调节成等渗。这些水溶液适用于静脉注射用途。所述油溶液适用于关节腔内、肌内和皮下注射用途。通过本领域技术人员熟知的标准药学技术在无菌条件下可容易地完成所有这些溶液的制备。对于肠胃外应用,合适的制剂实例包括溶液剂,优选油性溶液剂或水性溶液剂以及混悬剂、乳剂或包括栓剂的植入剂。可将治疗化合物配制成通常注射使用的例如分散在流体载体中的多剂量或单剂量无菌剂型,所述流体载体为例如无菌生理盐水或 5% 盐水葡萄糖溶液。

另外,当治疗皮肤炎性疾病时,也可将本发明化合物局部给药。局部给药的方法实例包括经皮、口颊或舌下施用。对于局部施用,治疗化合物可与药理学上惰性的局部用载体如凝胶剂、软膏剂、洗剂或乳膏剂适当混合。这类局部用载体包括水、甘油、乙醇、丙二醇、脂肪醇、甘油三酯、脂肪酸酯或矿物油。其它合适的局部用载体有液体凡士林、棕榈酸异丙酯、聚乙二醇、95%乙醇、5%聚氧乙烯单月桂酸酯水溶液、5%十二烷基硫酸钠水溶液等。另外,如果需要也可加入如抗氧化剂、润湿剂、粘性稳定剂等物质。

对于肠内应用,含有滑石粉和/或碳水化合物载体粘合剂等的片

剂、糖锭剂或胶囊尤其合适，优选所述载体为乳糖和/或玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。可使用其中加入增甜溶媒的糖浆剂、酏剂等。可配制成缓释组合物，包括例如通过微囊包封、多层包衣等将其中活性成分用可差别降解的包衣材料衍生的那些缓释组合物。

- 5 除了治疗人患者之外，本发明治疗方法也有显著的兽医用途，例如用于治疗牲畜，如牛、绵羊、山羊、牛、猪等；家禽，如鸡、鸭、鹅、火鸡等；马；宠物，如狗和猫。本发明化合物也可用于治疗非动物患者，如植物。

10 将认识到在具体的治疗中，活性化合物实际优选的量将随使用的具体化合物、配制的具体组合物、应用方式、给药的具体部位等而改变。本领域技术人员可通过常规剂量测定试验确定给药方案中的最佳给药速度，所述试验可按照前述的指南操作。

15 一般而言，可用先前的四环素疗法的剂量给予患者本发明的治疗化合物。参见，例如 *Physicians' Desk Reference*。例如，一种或多种本发明化合物的合适有效剂量为 0.01 mg/kg 体重/天-100 mg/kg 体重/天，优选为 0.1 mg/kg 体重/天-50 mg/kg 体重/天，更优选为 1mg/kg 体重/天-20 mg/kg 体重/天。所需的剂量适合每天给药一次或将几个亚剂量，例如 2 个-5 个亚剂量在一天内以适当间隔或按其它适当的方案给药。可理解对于四环素用药，通常要考虑已知的标准常规注意事项以确保它们在正常使用情况中的效能。尤其当应用于人和动物体内治疗时，从业者应考虑所有常识性注意事项以避免常规禁忌症和毒性作用。因此，应及时按常规方式考虑通常认识到的不良反应：胃肠道疼痛和炎症，肾毒性，过敏反应，血相改变以及铝、钙和镁离子的吸收减少。

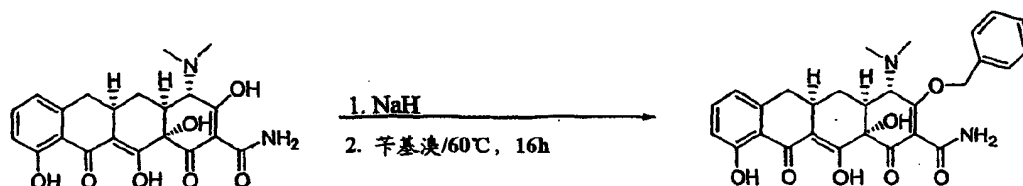
- 20 而且，本发明也涉及式 I 四环素化合物在制备药物中的用途。所述药物可包括药学上可接受的载体，且所述四环素化合物为有效量，如治疗四环素敏感性疾病的有效量。
- 25

发明实施例

本发明化合物可按以下描述的方法和/或通过本领域普通技术人员熟知的文献技术制备。

5 实施例 1: 本发明化合物的合成

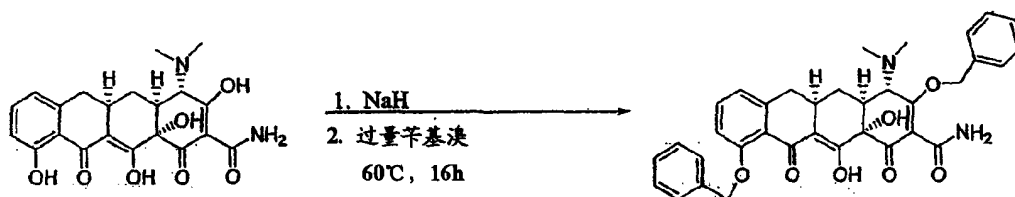
3-苄氧基山环素的合成



在室温下, 向搅拌下的山环素(0.5 g, 1.20 mmol)的 DMF (5 mL) 溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(100 mg, 2.5 mmol)。在室温下, 搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入苄基溴(0.143 mL, 1.2 mmol), 在 60°C 下加热 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用乙醚(100 mL)猝灭。轻轻倾出乙醚, 将余下的固体溶于 MeOH/水中。产物经制备型 HPLC 纯化, 并转化为 HCl 盐, 得到 3-苄氧基山环素, 为浅黄色固体。

15

3,10-二苄氧基山环素的合成

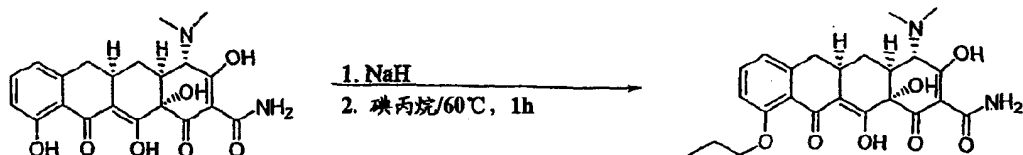


在室温下, 向搅拌下的山环素(0.5g, 1.20 mmol)的 DMF (5 mL) 溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(192 mg, 4.8 mmol)。在室温下, 搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入苄基溴(0.43 mL, 3.6 mmol), 将反应混合物在 60°C 下加热 1 小时。随后将反应混合物冷却至室温, 用乙醚(100 mL)猝灭。轻轻倾出乙醚, 将余下的固体溶于 MeOH/水。产物经制备型 HPLC 纯化, 并转化为 HCl 盐, 得到 3,10-二苄氧基山

20

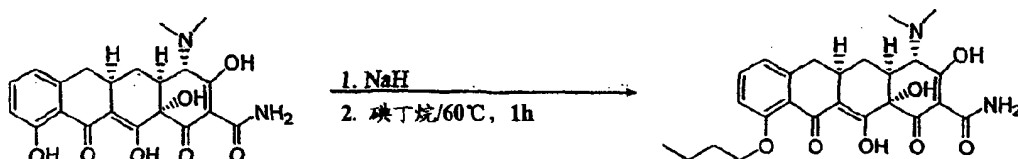
环素，为浅黄色固体。

10-丙氧基山环素的合成



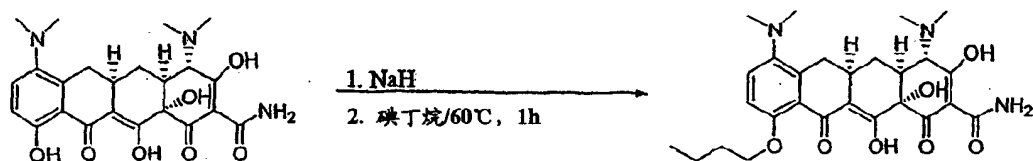
- 5 在室温下，向搅拌下的山环素(0.5 g, 1.20 mmol)的 DMF (5 mL) 溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(192 mg, 4.8 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入碘丙烷(0.35 mL, 3.6 mmol)，在 60℃下加热 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温，加入乙醚(100 mL)。轻轻倾出乙醚，将余下的固体溶于 MeOH/水，产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 10-丙氧基山环素，为浅黄色固体。

10-丁氧基山环素的合成



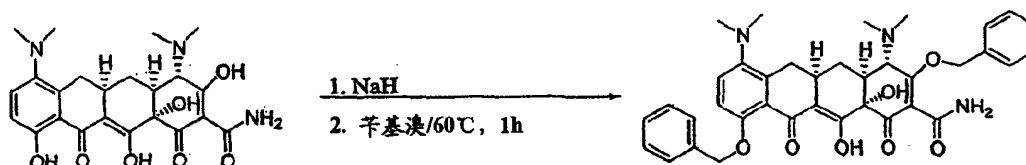
- 15 在室温下，向搅拌下的山环素(0.5 g, 1.20 mmol)的 DMF (5 mL) 溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(192 mg, 4.8 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入碘丁烷(0.411 mL, 3.6 mmol)，在 60℃下加热 1 小时。随后将反应混合物冷却至室温，用醚(100 mL)猝灭。轻轻倾出乙醚，将余下的固体溶于 MeOH/水。产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 10-丁氧基山环素，为浅黄色固体。

10-丁氧基二甲胺四环素的合成



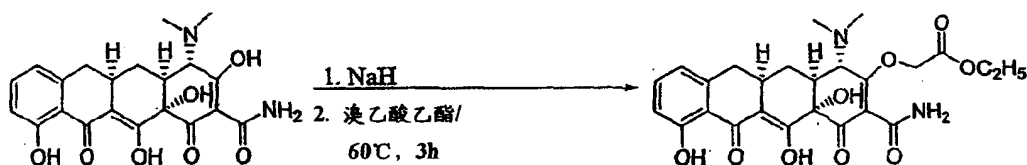
在室温下，向搅拌下的二甲胺四环素 HCl 盐(0.5 g, 0.95 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(152 mg, 3.8 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入碘丁烷(0.325 mL, 2.85 mmol)，在 60℃ 下加热 1 小时。随后将反应混合物冷却至室温，用乙醚(100 mL)猝灭。随后轻轻倾出乙醚，将余下的固体溶于 MeOH/水。产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 10-丁氧基二甲胺四环素，为橄榄绿色固体。

10 3,10-二苄氧基二甲胺四环素的合成



在室温下，向搅拌下的二甲胺四环素 HCl 盐(0.5 g, 0.95 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(152 mg, 3.8 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入苄基溴(0.34 mL, 2.84 mmol)，在 60℃ 下加热 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温，用乙醚(100 mL)猝灭。然后轻轻倾出乙醚，将余下的固体溶于 MeOH/ 水，产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 3,10-二苄氧基二甲胺四环素，为橄榄绿色固体。

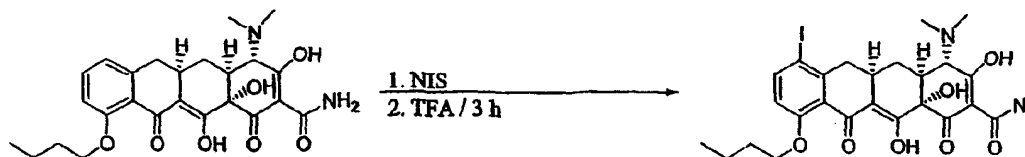
20 3-(山环素氧基)乙酸乙酯的合成



在室温下, 向搅拌下的山环素(0.5 g, 1.2 mmol)的 DMF (5 mL)溶

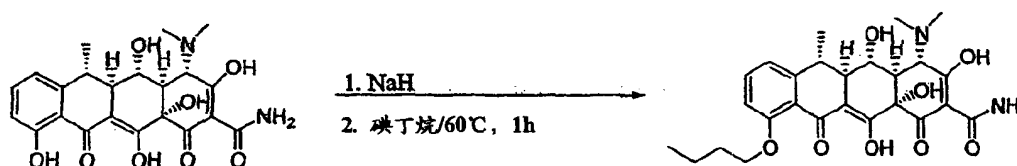
液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(192 mg, 4.8 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入溴乙酸乙酯(0.4 mL, 3.6 mmol), 反应混合物在 60℃下加热 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用乙醚(100 mL)猝灭。然后轻轻倾出乙醚, 将余下的固体溶于 MeOH/水。产物经制备型 HPLC 纯化, 并转化为 HCl 盐, 得到 3-(山环素氧基)乙酸乙酯, 为橄榄绿色固体。

7-碘-10-丁氧基山环素的合成



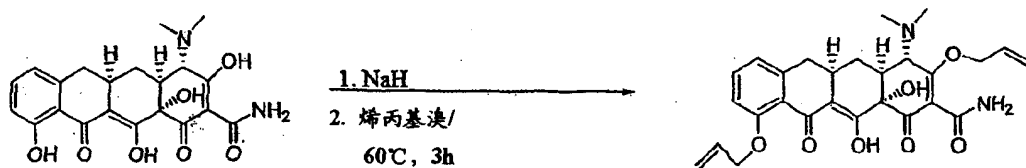
在室温下, 向搅拌下的 10-丁氧基山环素粗品(0.5 g)的三氟乙酸(20 mL)溶液中分两小批加入 N-碘代琥珀酰亚胺(238 mg, 1.06 mmol)。在室温下搅拌生成的深棕色溶液 3 小时。减压蒸发三氟乙酸, 将剩余的胶状固体溶于 MeOH。产物经制备型 HPLC 纯化, 并转化为 HCl 盐, 得到 7-碘-10-丁氧基山环素, 为浅棕色固体。

10-丁氧基强力霉素的合成



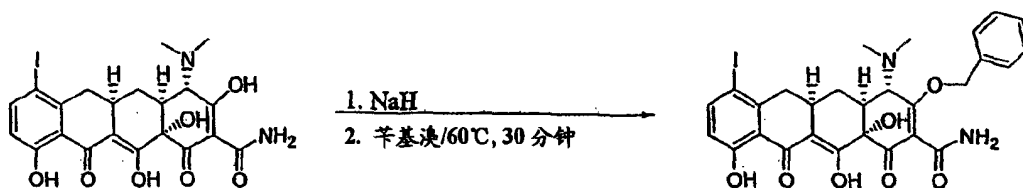
在室温下, 向搅拌下的强力霉素水合物(0.5 g, 1.08 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(173 mg, 4.3 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入碘丁烷(0.37 mL, 3.24 mmol), 反应混合物在 60℃下加热 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用乙醚(100 mL)猝灭。然后轻轻倾出乙醚, 将生成的胶状固体溶于 MeOH。产物经制备型 HPLC 纯化, 并转化为 HCl 盐, 得到 10-丁氧基强力霉素, 为浅棕色固体。

3,10-二烯丙氧基山环素的合成



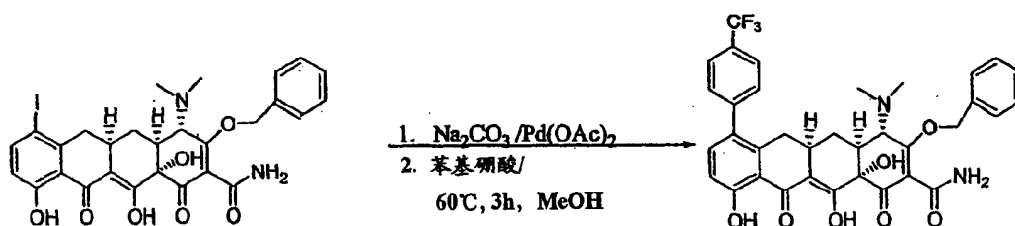
在室温下，向搅拌下的山环素(0.5 g, 1.2 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中分次少量加入 60% NaH 的矿物油分散体(192 mg, 4.8 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入烯丙基溴(0.311 mL, 3.6 mmol)，在 60℃下加热 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温，用乙醚(100 mL)猝灭。然后轻轻倾出乙醚，将剩下的胶状固体溶于 MeOH。产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 3,10-二烯丙氧基山环素，为淡棕色固体。

3-苄氧基-7-碘山环素的合成



在室温下，向搅拌下的 7-碘山环素 TFA 盐(0.5 g, 0.76 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中分次少量加入 60% NaH (121 mg, 3.04 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入苄基溴(0.277 mL, 2.28 mmol)，在 60℃下加热 30 分钟。然后将反应混合物冷却至室温，用乙醚(100 mL)猝灭。然后轻轻倾出乙醚，将剩余的固体溶于 MeOH。产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 3-苄氧基-7-碘山环素，为黄色固体。

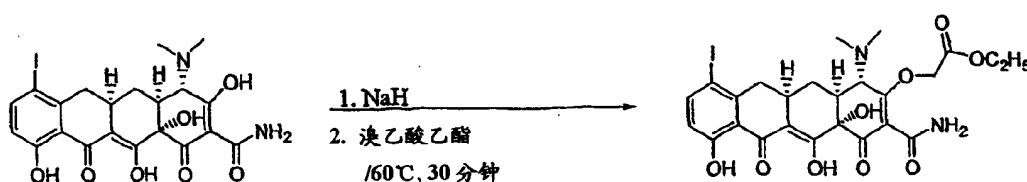
3-苄氧基-7-(3'-三氟甲基苯基)山环素的合成



在氮气、60℃下，向搅拌下的 7-碘-3-苄氧基山环素(1.00 g, 1.58 mmol)和 Pd(OAc)₂ (100 mg, 0.44 mmol)的甲醇(10 mL)悬浮液中加入碳酸钠(670 mg, 6.32 mmol)水(5 mL)溶液。60℃下搅拌得到的悬浮液 10 分钟。然后加入 4-三氟甲基苯基硼酸(0.6 g, 3.16 mmol)的甲醇(10 mL)溶液，在氮气、60℃下加热反应混合物 3 小时。将热反应混合物过滤，浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化，并转化为 HCl 盐，得到 3-苄氧基-7-(3'-三氟甲基苯基)山环素，为淡棕色固体。

10

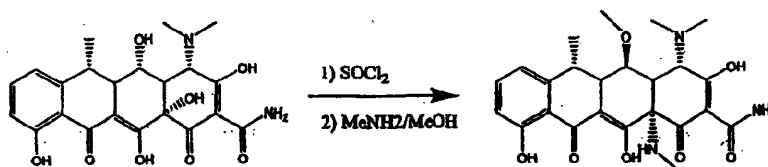
(7-碘-3-山环素氧基)乙酸乙酯的合成



在室温下，向搅拌下的 7-碘山环素 TFA 盐(0.5 g, 0.76 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中分次少量加入 60% NaH(121 mg, 3.04 mmol)。在室温下搅拌得到的悬浮液 5 分钟。加入溴乙酸乙酯(0.252 mL, 2.28 mmol)，在 60℃下加热 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温，用乙醚(100 mL)猝灭。然后轻轻倾出乙醚，将固体溶于 MeOH。产物经制备型 HPLC 纯化，并将得到的固体转化为 HCl 盐，得到(7-碘-3-山环素氧基)乙酸乙酯，为黄色固体。

20

12a-甲氨基强力霉素的合成



将 2 g 强力霉素溶于 10 ml 亚硫酸氯。将反应混合物在 55℃ 下加热约 2 小时。将溶液在冰浴中冷却，然后缓慢加入到冰冷却的乙醚中。生成褐色固体沉淀，过滤，干燥。

5 将 300mg SOCl_2 -强力霉素络合物溶于 3ml 2M 甲胺的甲醇溶液中。原料迅速消失，出现 M+H 为 427 的新峰。随着反应的进行，该物质转化为保留时间较短、质量显示为 440 的新峰。该产物用制备型 HPLC 分离，经 2D NMR 鉴定为所述产物，显示特征性 NMR 峰和 NOE 相互作用。

10 实施例 2: 体外最小抑制浓度(MIC)的测定

以下实验用于确定四环素化合物抗普通细菌的效能。每种化合物各取 2 mg 溶于 100 μL DMSO。然后将溶液加入用阳离子调节的 Mueller Hinton 肉汤(CAMHB)中，得到 200 $\mu\text{g/ml}$ 的化合物终浓度。将四环素化合物溶液稀释至 50 μL 体积，得到 0.098 $\mu\text{g/ml}$ 测试化合物浓度。用实验菌株的对数期新鲜肉汤培养基进行光密度(OD)测定。将细胞稀释至终密度为 1×10^6 CFU/ml。当 OD=1 时，不同属的细胞密度应约为：

大肠杆菌(<i>E. coli</i>)	1×10^9 CFU/ml
金黄色葡萄球菌(<i>S. aureus</i>)	5×10^8 CFU/ml
20 肠球菌(<i>Enterococcus sp.</i>)	2.5×10^9 CFU/ml

向微量滴定板的每个孔中各加入 50 μL 细胞悬浮液。细胞终密度应约为 5×10^5 CFU/ml。将这些板在 35℃ 下环境空气培养箱中保温约 18 小时。用微量板读数仪读板，如有必要进行外观检查。MIC 的定义为抑制生长的四环素化合物的最低浓度。

等同实施方案

本领域那些技术人员将会知道或者仅仅使用常规实验就能够确

定本文所述具体方法的许多等同实施方案。这样的等同实施方案认为在本发明范围内，而且包括在权利要求书范围内。整个申请中引用的所有参考文献、专利和专利申请的内容全都通过引用结合到本文中。这些专利、申请和其它文献中的合适成分、工艺和方法可选用于本发明及其实施方案中。