

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5242161号
(P5242161)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 263/52 (2006.01)

F I

C O 7 D 263/52 C S P

請求項の数 42 (全 150 頁)

(21) 出願番号 特願2007-527494 (P2007-527494)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月20日 (2005. 5. 20)
 (65) 公表番号 特表2008-500391 (P2008-500391A)
 (43) 公表日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/017831
 (87) 国際公開番号 W02005/112945
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005. 12. 1)
 審査請求日 平成20年5月20日 (2008. 5. 20)
 (31) 優先権主張番号 60/573, 623
 (32) 優先日 平成16年5月21日 (2004. 5. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/660, 947
 (32) 優先日 平成17年3月11日 (2005. 3. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505061964
 プレジデント アンド フェローズ オブ
 ハーバード カレッジ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, クインシー
 ストリート 17
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

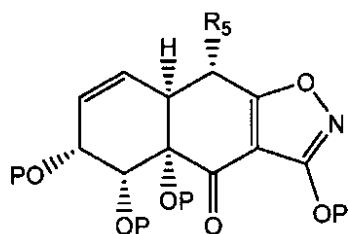
(54) 【発明の名称】 テトラサイクリンおよびそれらの類似物の合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体：

【化 4 7】



ここで、 R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；そして

P の各存在は、別個に、水素または保護基である、

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリの

各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下：

脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x および -NR_x(CO)R_x からなる群より選択される一以上の置換基で置換され；ここで、R_x の各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

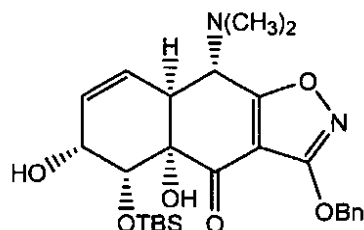
10

化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が次式の化合物、またはその塩、もしくは互変異性体である、化合物：

【化 48】

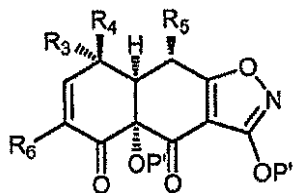


20

【請求項 3】

次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体：

【化 49】



30

ここで、R₃ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール；-OR_C；-C(=O)R_C；-CO₂R_C；-CN；-SCN；-SR_C；-SOR_C；-SO₂R_C；-NO₂；-N(R_C)₂；-NHC(O)R_C；あるいは -C(R_C)₃ である；ここで、R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

40

R₄ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール；-OR_D；-C(=O)R_D；-CO₂R_D；-CN；-SCN；-SR_D；-SOR_D；-SO₂R_D；-NO₂；-N(R_D)₂；-NHC(O)R_D；あるいは -C(R_D)₃ である；ここで、R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオであ

50

る；

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは $-SAr$ であり、ここで、 Ar は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである；そして

P' の各存在は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される、

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリの各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下：

脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ； F ； Cl ； Br ； I ； $-OH$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-CF_3$ ； $-CH_2CF_3$ ； $-CHCl_2$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH_2CH_2OH$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-CH_2SO_2CH_3$ ； $-C(O)R_x$ ； $-CO_2(R_x)$ ； $-CON(R_x)_2$ ； $-OC(O)R_x$ ； $-OCO_2R_x$ ； $-OCON(R_x)_2$ ； $-N(R_x)_2$ ； $-S(O)_2R_x$ および $-NR_x(CO)R_x$ からなる群より選択される一以上の置換基で置換され；ここで、 R_x の各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体。

【請求項 4】

R_3 が、水素；ハロゲン； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ；または低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) であり；そして R_4 が、水素；ハロゲン； $-OR_D$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ；または低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_3 および R_4 の両方が、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_3 が、メチルである；そして R_4 が、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_5 が、 $-N(R_E)_2$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_E の各例が、別個に、水素および低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_E の各例が、メチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_6 が、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_6 が、 $-SAr$ であり、ここで、 Ar が、置換または非置換アリールまたは置換または非置換ヘテロアリールである、請求項 3 に記載の化合物。

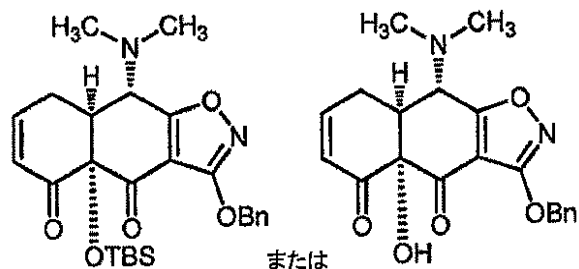
【請求項 12】

Ar が、置換または非置換フェニルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 3 に記載の化合物であって、該化合物が次式の化合物、またはその塩、もしくは互変異性体である、化合物：

【化 50】

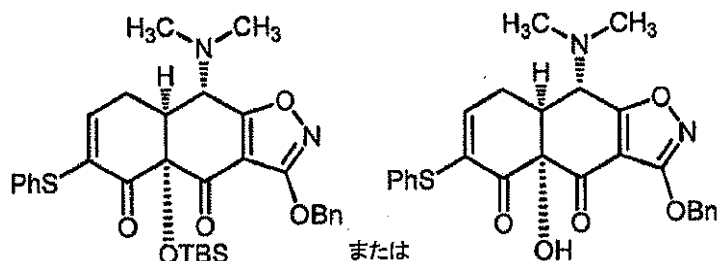


10

【請求項 14】

請求項 3 に記載の化合物であって、該化合物が次式の化合物、またはその塩、もしくは互変異性体である、化合物：

【化 51】

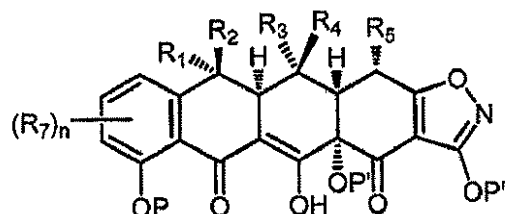


20

【請求項 15】

次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体を調製する方法：

【化 53】



30

ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

40

R_2 は、水素である；

R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオであ

50

る；

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

10

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_7 の各存在は、別個に、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

20

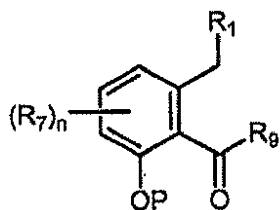
P' の各存在は、別個に、水素または保護基である；そして

n は、0～3（それらの数を含めて）の範囲の整数である；

該方法は、塩基性条件下にて、次式のトルエートと；

【化54】

30

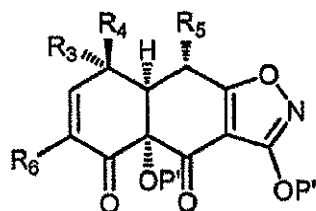


ここで、 R_9 は、 $-OR_i$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SR_i$ または $-N(R_i)_2$ である、ここで、各 R_i は、別個に、水素；保護基；環式または非環式、置換または非置換脂肪族；環式または非環式、置換または非置換ヘテロ脂肪族；置換または非置換アリール；または置換または非置換ヘテロアリールである；そして

40

P は、水素、低級($C_1 \sim C_6$)アルキル、アシル、または保護基である；次式のエノンとを反応させることによる；

【化55】



ここで、 R_6 は、水素である；そして

50

P は ' の各存在は、別個に、水素または保護基である、

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリールの各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下：

脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OC(ON(R_x)₂)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x および -NR_x(CO)R_x からなる群より選択される一以上の置換基で置換され；ここで、R_x の各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

10

方法。

【請求項 16】

R₁ が、メチルである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

R₉ が、フェニルである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

R₉ が、置換フェニルである、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 19】

P が、BOC 保護基である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

P が、ベンジルである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

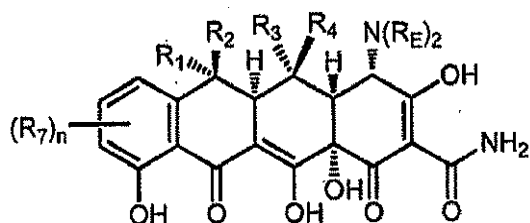
P が、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 22】

前記方法がさらに、前記化合物を脱保護して、次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体を提供する工程を包含する、請求項 15 に記載の方法：

【化 55A】

30

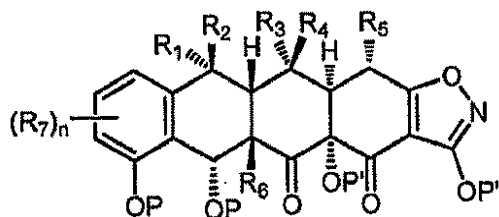


【請求項 23】

次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体を調製する方法：

【化 56】

40



ここで、R₁ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール；-OR_A；-C(=O)R_A；-CO₂R_A；-CN；-SCN；-SR_A；-SOR_A；-SO₂R_A；-NO₂；-N(R_A)₂；-NHC(O)R_A；あるいは -C(R_A)₃ である；こ

50

ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_2 は、水素である；

R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

10

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

20

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

30

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または $-Sar$ であり、ここで、 Ar は、置換もしくは非置換アリー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 の各存在は、別個に、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

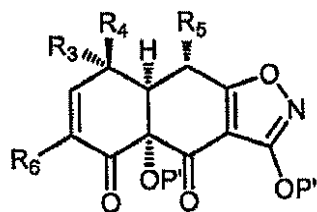
40

P' の各存在は、別個に、水素または保護基である；そして

n は、 $0 \sim 3$ （それらの数を含めて）の範囲の整数である；

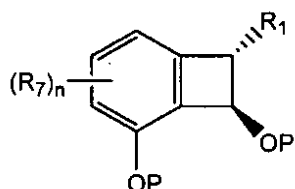
該方法は、次式のエノンと；

【化 5 7】



次式のベンゾシクロブテノールとを反応させることによる：

【化 5 8】



10

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリールの各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下：

脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OC(ON(R_x)₂)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x および -NR_x(CO)R_x からなる群より選択される一以上の置換基で置換され；ここで、R_x の各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

20

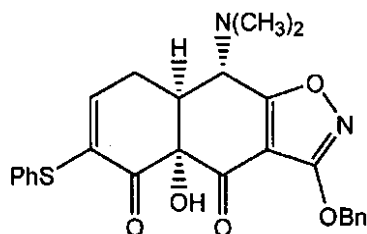
方法。

【請求項 2 4】

前記エノンが、次式の化合物またはその塩、もしくは互変異性体である、請求項 2 3 に記載の方法：

30

【化 5 9】

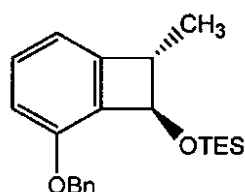


【請求項 2 5】

前記ベンゾシクロブテノールが、次式である、請求項 2 3 に記載の方法：

40

【化 6 0】

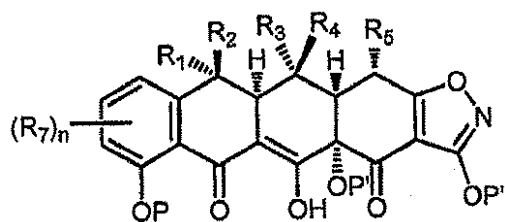


【請求項 2 6】

次式の化合物またはその塩、もしくは互変異性体を調製する方法：

50

【化 65】



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_2 は、水素である；

R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_7 の各存在は、別個に、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロ

10

20

30

40

50

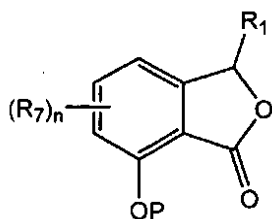
アリールチオである；

P は、水素、低級アルキル基、アシル基または保護基である；そして

n は、0 ~ 3（それらの数を含めて）の範囲の整数である；

該方法は、塩基性条件下にて、次式のフタリドと；

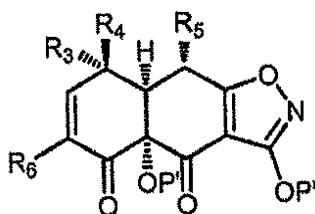
【化 6 6】



10

次式のエノンとを反応させることによる；

【化 6 7】



20

ここで、R₆ は、水素である；そして

P' の各存在は、別個に、水素または保護基である、

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリーの各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下：

脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリーール；アリーールアルキル；ヘテロアリーールアルキル；アルコキシ；アリーールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリーールオキシ；アルキルチオ；アリーールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリーールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OC

30

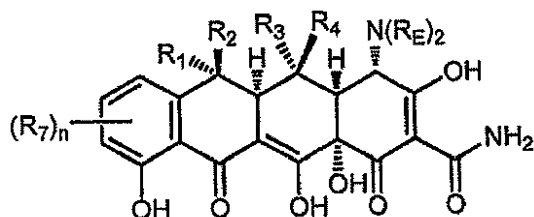
ON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x および -NR_x(CO)R_x からなる群より選択される一以上の置換基で置換され；ここで、R_x の各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリーール、アリーールアルキルおよびヘテロアリーールアルキルからなる群より選択される、

方法。

【請求項 2 7】

前記方法がさらに、前記化合物を脱保護して、次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体を提供する工程を包含する、請求項 2 6 に記載の方法：

【化 6 7 A】

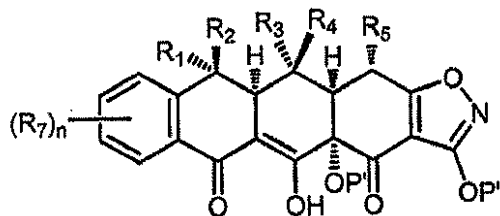


40

【請求項 2 8】

次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体を調製する方法：

【化 6 8】



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_2 は、水素である；

R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオである；

R_7 の各存在は、別個に、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオ

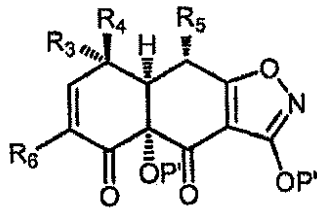
キシ；またはヘテロアリールチオである；

P'の各存在は、水素または保護基である；そして

nは、0～3（それらの数を含めて）の範囲の整数である；

該方法は、次式のエノンの存在下に於て；

【化69】

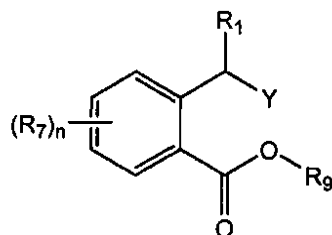


10

ここで、R₆は、水素である；

金属試薬と次式のトルエートとを反応させて金属化トルエートを提供することによる；

【化70】



20

ここで、R₉は、置換または非置換アリールまたは置換または非置換ヘテロアリールである；そして

Yは、ハロゲンまたはS_n(R_y)₃であり、ここで、R_yの各存在は、別個に、アルキルである、

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリールの各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下：

脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_xおよび-NR_x(CO)R_x

30

からなる群より選択される一以上の置換基で置換され；ここで、R_xの各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

方法。

【請求項29】

40

R₁が、水素である、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

Yが、Brである、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

Yが、Iである、請求項28に記載の方法。

【請求項32】

Yが、-S_n(Me)₃である、請求項28に記載の方法。

【請求項33】

R₉が、置換または非置換アリールである、請求項28に記載の方法。

【請求項34】

50

R₉ が、フェニルである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

R₉ が、置換フェニルである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

前記金属試薬が、リチウム試薬である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 37】

前記リチウム試薬が、n - ブチルリチウム、フェニルリチウム、t - ブチルリチウム、メチルリチウム、およびメシチルリチウムからなる群から選択される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記金属試薬が、亜鉛試薬である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 39】

前記金属試薬が、マグネシウム試薬である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 40】

前記金属化トルエートが、グリニャール試薬である、請求項 28 に記載の方法。

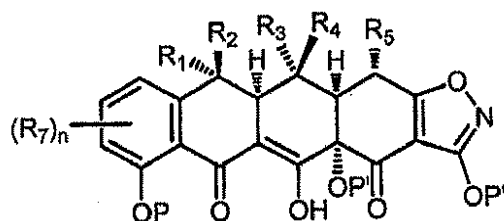
【請求項 41】

前記金属試薬が、0 原子価金属またはエート錯体である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 42】

次式の化合物、またはそれらの塩、もしくは互変異性体：

【化 71】



ここで、R₁ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール；-OR_A；-C(=O)R_A；-CO₂R_A；-CN；-SCN；-SR_A；-SOR_A；-SO₂R_A；-NO₂；-N(R_A)₂；-NHC(O)R_A；あるいは-C(R_A)₃である；ここで、R_Aの各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールチオである；

R₂ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール；-OR_B；-C(=O)R_B；-CO₂R_B；-CN；-SCN；-SR_B；-SOR_B；-SO₂R_B；-NO₂；-N(R_B)₂；-NHC(O)R_B；あるいは-C(R_B)₃である；ここで、R_Bの各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールチオである；

R₃ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；アシル；置換または非置換アリール；置換または非置換ヘテロアリール；-OR_C；-C(=O)R_C；-CO₂R_C；-CN；-SCN；-SR_C；-SOR_C；-SO₂R_C；-NO₂；

$_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; あるいは $-C(R_C)_3$ である ; ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールチオである ;

R_4 は、水素 ; ハロゲン ; 環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族 ; 環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族 ; アシル ; 置換または非置換アリール ; 置換または非置換ヘテロアリール ; $-OR_D$; $-C(=O)R_D$; $-CO_2R_D$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_D$; $-SOR_D$; $-SO_2R_D$; $-NO_2$; $-N(R_D)_2$; $-NHC(O)R_D$; あるいは $-C(R_D)_3$ である ; ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールチオである ;

10

R_5 は、 $-N(R_E)_2$ である ; ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールまたはヘテロアリールである ;

R_7 の各存在は、別個に、水素 ; ハロゲン ; 環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族 ; 環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族 ; アシル ; 置換または非置換アリール ; 置換または非置換ヘテロアリール ; $-OR_G$; $-C(=O)R_G$; $-CO_2R_G$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_G$; $-SOR_G$; $-SO_2R_G$; $-NO_2$; $-N(R_G)_2$; $-NHC(O)R_G$; あるいは $-C(R_G)_3$ である ; ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールチオである ;

20

P は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アシルまたは保護基である ;

P' の各存在は、別個に、水素または保護基である ; そして

n は、0、または 1 ~ 3 (それらの数を含めて) の範囲の整数である ;

ここで、アルキル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、アリールおよびヘテロアリーの各例は、単独で、または、別の基の一部として、必要に応じて、別個に、以下 :

30

脂肪族 ; ヘテロ脂肪族 ; アリール ; ヘテロアリール ; アリールアルキル ; ヘテロアリールアルキル ; アルコキシ ; アリールオキシ ; ヘテロアルコキシ ; ヘテロアリールオキシ ; アルキルチオ ; アリールチオ ; ヘテロアルキルチオ ; ヘテロアリールチオ ; F ; Cl ; Br ; I ; $-OH$; $-NO_2$; $-CN$; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; $-CH_2NH_2$; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $-OC(=O)N(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; $-S(O)_2R_x$ および $-NR_x(CO)R_x$

からなる群より選択される一以上の置換基で置換され ; ここで、 R_x の各例は、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

40

化合物、またはその塩、もしくは互変異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、35 U.S.C. § 119(e) に基づいて、米国仮特許出願 US N 60/660,947 (これは、2005年3月11日に提出された) および US N 60/573,623 (これは、2004年5月21日に提出された) から優先権を主張しており、各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0002】

50

(政府の助成)

本明細書中で記述した研究は、一部には、the National Institutes of Health (R01 AI48825) および the National Science Foundation (博士号を受ける前の共同研究 R10964) からの援助を受けて、行われた。従って、米国政府は、本発明の一定の権利を有し得る。

【背景技術】

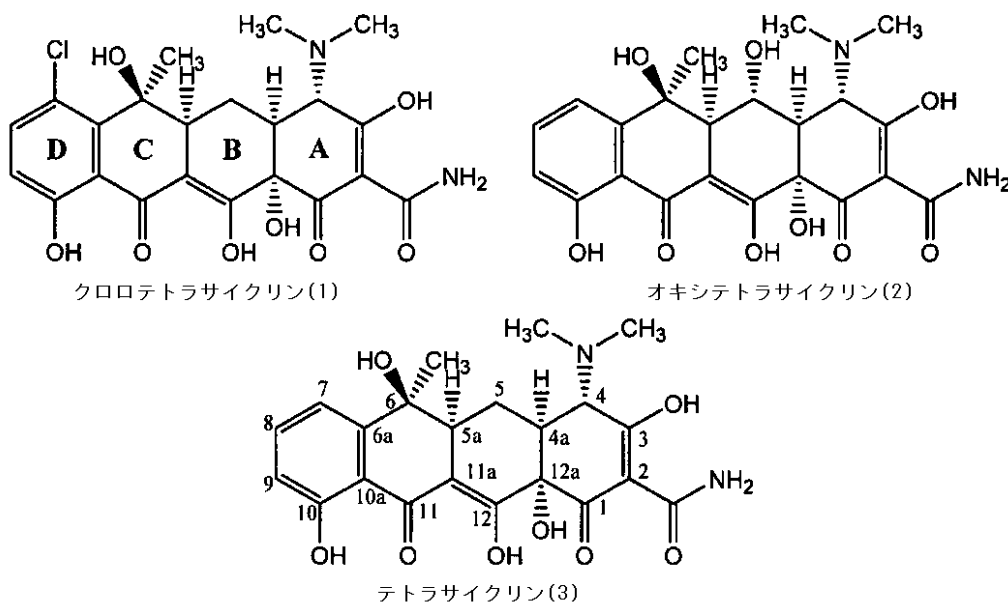
【0003】

(発明の背景)

テトラサイクリンは、広範囲の用途がある抗菌薬であり、これは、ヒトおよび動物の医薬で広く使用されている(非特許文献1；非特許文献2)。発酵または半合成によるテトラサイクリンの全生産量は、年に、数千トンになる。最初のテトラサイクリンであるクロロテトラサイクリン(1)(オーレオマイシン(商標))は、1945年に、Lederle Laboratories (Wyeth-Ayerst Research) により、土壌中のバクテリアである *Streptomyces aureofaciens* から単離された(非特許文献3；Duggar, Aureomycin and Preparation of Some、特許文献1、1949年；その内容は、本明細書中で参考として援用されている)。オキシテトラサイクリン(2)は、それからすぐに、Pfizer Laboratories の研究者により、*S. rimosus* から単離された(非特許文献4)。クロロテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンの構造は、ハーバード大学の R. B. Woodward および共同研究者と協力して、Pfizer の研究者により解明された(非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8)。テトラサイクリン(3)は、後に、クロロテトラサイクリンの水素化分解により調製され、そしてクロロテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンの抗菌活性を保持していることが発見され、また、安定性が高かった(非特許文献9；非特許文献10)。テトラサイクリンは、後に、*S. aureofaciens*、*S. viridofaciens*、および *S. rimosus* の天然産物であることが発見された。

【0004】

【化75】



今日、臨床的に重要である主なテトラサイクリンには、テトラサイクリン(3)(非特許文献9)、オキシテトラサイクリン(2、テラマイシン(商標))(非特許文献11)、ドキシテトラサイクリン(非特許文献12)、およびミノサイクリン(非特許文献13；非特許文献14)が挙げられる。これらのテトラサイクリンは、細菌のタンパク質合成

を阻害することにより、抗菌活性を与える（非特許文献15）。殆どのテトラサイクリンは、殺菌性というよりもむしろ静菌性である（非特許文献16；非特許文献17）。テトラサイクリンは、細菌の細胞質膜を通った後、 Mg^{+2} をキレート化し、このテトラサイクリン- Mg^{+2} 錯体は、細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合することが報告されている（非特許文献18）。この錯体がりボソームと結合すると、アミノアシル-tRNAの結合を阻止し、その結果、タンパク質の合成が阻害される（非特許文献19；非特許文献20）。テトラサイクリンはまた、真核生物のリボソームの40Sサブユニットに結合することが発見されている；しかしながら、それらは、真核生物の細胞中では活発には輸送されないため、真核生物の細胞中において、タンパク質合成に影響を与えるのに十分な濃度に達しない（非特許文献21）。

10

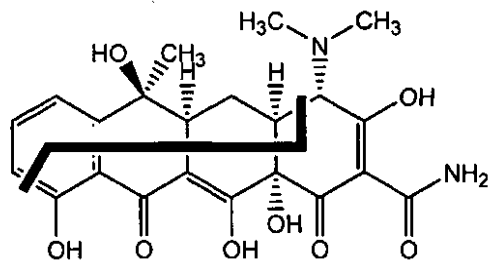
【0005】

これらのテトラサイクリン抗生物質の構造と活性との関係は、50年にわたる親構造の半合成の変性から、実験的に決定されている（非特許文献22）。この天然産物の左上部分（これはまた、疎水性ドメインとして、知られている）を入れ替えると、新しい治療活性剤が得られるのに対して、極性疎水性ドメインを変性すると、活性の損失が起こる。しかしながら、半合成により、当然のことながら、調製でき研究できるテトラサイクリン類似物の数が制限される。

【0006】

【化76】

20



テトラサイクリン(3)

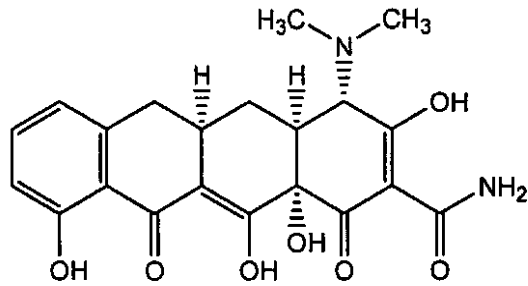
テトラサイクリンは、高密度の極性官能性および立体化学的複雑性を備えた4つの直線的に縮合された6員環から構成されている。1962年、Woodwardおよび共同研究者は、ラセミ6-デスメチル-6-デオキシテトラサイクリン（サンサイクリン（sancycline）、4）（これは、最も簡単な生物活性テトラサイクリンである）の最初の全合成を報告した（非特許文献23）。その合成経路は、時間について顕著な功績があり、22工程の直線的手順で、それらの環を段階的に構成することにより、進行した（全体的な収率、約0.003%）。A-環前駆体であるD-グルコサミンからの（-）-テトラサイクリン（3）の最初のエナンチオ選択的合成（34工程、0.002%の全収率）は、2000年に、Tatsudaおよび共同研究者により、報告された（非特許文献24）。テトラサイクリン構成物質を合成する他のアプローチ（これらはまた、DまたはCD前駆体で開始するABCD環系の段階的な組み立てにより、進行する）には、（±）-12a-デオキシ-5a,6-アンヒドロテトラサイクリンのShemyakin合成（非特許文献25；その内容は、本明細書中で参考として援用されている）および（±）-5-オキシテトラサイクリンのMuxfeldt合成（テラマイシン、22工程、収率0.06%）（非特許文献26；その内容は、本明細書中で参考として援用されている）が挙げられる。テトラサイクリンへの少数の既存の経路（これらは、決して、合成の可変性に向けて設計されていなかった）が長く非効率であるために、テトラサイクリン類似物の合成は、依然として、限られている。

30

40

【0007】

【化 77】



サンサイクリン(4)

10

【特許文献1】米国特許第2,482,055号明細書

【非特許文献1】Schappingerら、「Tetracyclines: Antibiotic Action, Uptake, and Resistance Mechanisms」、Arch. Microbiol.、1996年、第165巻、p.359-69

【非特許文献2】Mitscher、「The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics」、Medicinal Research Series、1978年、第9巻、Marcel Dekker Inc. New York

【非特許文献3】Duggar、Ann. N. Y. Acad. Sci.、1948年、第51巻、p.177-181

20

【非特許文献4】Finlayら、Science、1950年、第111巻、p.85

【非特許文献5】Hochstein、J. Am. Chem. Soc.、1952年、第74巻、p.3708-3709

【非特許文献6】Hochstein、J. Am. Chem. Soc.、1953年、第75巻、p.5455-75

【非特許文献7】Stephens、J. Am. Chem. Soc.、1952年、第74巻、p.4976-77

【非特許文献8】Stephens、J. Am. Chem. Soc.、1954年、第76巻、p.3568-75

30

【非特許文献9】Boothellら、J. Am. Chem. Soc.、1953年、第75巻、p.4621

【非特許文献10】Conoverら、J. Am. Chem. Soc.、1953年、第75巻、p.4622-23

【非特許文献11】Finlayら、Science、1950年、第111巻、p.85

【非特許文献12】Stephensら、J. Am. Chem. Soc.、1963年、第85巻、p.2643

【非特許文献13】Martellら、J. Med. Chem.、1967年、第10巻、p.44

40

【非特許文献14】Martellら、J. Med. Chem.、1967年、第10巻、p.359

【非特許文献15】BentleyおよびO'Hanlon著、「Anti-Infectives: Recent Advances in Chemistry and Structure-Activity Relationships」、The Royal Society of Chemistry、1997年、Cambridge, UK

【非特許文献16】Rasmussenら、Antimicrob. Agents Chemother.、1991年、第35巻、p.2306-11

【非特許文献17】PrimroseおよびWardlaw著、「The Bacter

50

istatic and Bacteriocidal Action of Antibiotics」、Sourcebook of Experiments for the Teaching of Microbiology Society for General Microbiology、Academic Press Ltd.、1982年、London

【非特許文献18】Goldman R、Biochemistry、1983年、第22巻、p. 359 - 368

【非特許文献19】Wissmann R、Forum Mikrobiol、1998年、p. 292 - 99

【非特許文献20】Epe R、EMBO J.、1984年、第3巻、p. 121 - 26

【非特許文献21】Epe R、FEBS Lett、1987年、第213巻、p. 443 - 47

【非特許文献22】Sum R、Curr. Pharm. Design、1998年、第4巻、p. 119 - 32

【非特許文献23】Conover R、J. Am. Chem. Soc、1962年、第84巻、p. 3222 - 24

【非特許文献24】Tatsuta R、Chem. Lett.、2000年、p. 646 - 47

【非特許文献25】Gurevich R、Tetrahedron Lett.、1967年、第8巻、p. 131

【非特許文献26】Muxfeldt R、J. Am. Chem. Soc.、1979年、第101巻、p. 689

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

テトラサイクリン類似物への実用的かつ効率的な合成経路が必要とされており、これは、抗菌活性および潜在的な抗腫瘍活性の向上について試験できる特定の類似物の迅速な調製に影響を与える。このような経路があれば、以前には調製されていなかったテトラサイクリン類似物の調製が可能となる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の要旨)

本発明は、テトラサイクリン類似物を調製する新規合成アプローチに焦点を当てる。これらの合成アプローチは、6 - デオキシテトラサイクリン（これらは、酸および塩基に対して、6 - ヒドロキシテトラサイクリンよりも安定である）を調製する際に、特に有用である。ドキシテトラサイクリンおよびミノサイクリン（これらは、2つの最も臨床的に重要なテトラサイクリンである）だけでなく、チゲサイクリン（最新の臨床候補物である）は、6 - デオキシテトラサイクリン類である。

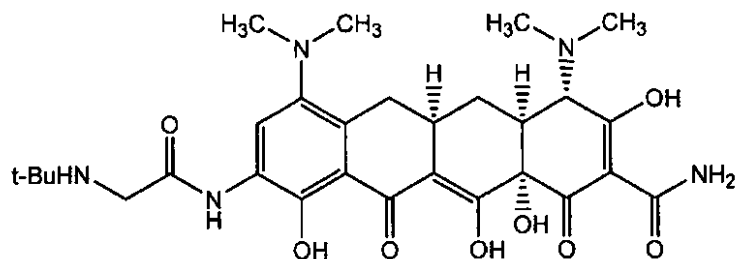
【0010】

10

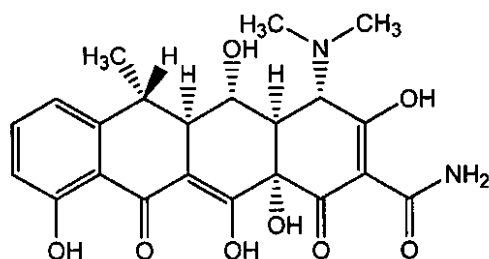
20

30

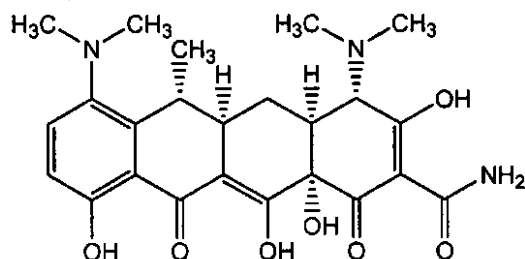
【化 7 8】



チゲサイクリン



(S)-ドキシサイクリン



(S)-ミノサイクリン

これらのアプローチはまた、6 - ヒドロキシテトラサイクリン、ペンタサイクリン、ヘキササイクリン、C 5 - 置換テトラサイクリン、C 5 - 非置換テトラサイクリン、複素環 D - 環を備えたテトラサイクリン、および他のテトラサイクリン類似物を調製する際に、有用である。

【 0 0 1 1】

テトラサイクリン類似物へのこれらの新規合成アプローチは、重要な中間体として高度に官能化したキラルエノン (5) を使用して、テトラサイクリン環系の収束性合成を包含する。第一アプローチは、このエノンと、以下で示すようなトルエート (6) の脱保護またはハロゲン化ベンジルのメタレーションにより形成されたアニオンとの反応を包含する。トルエートの脱保護は、C 5 - 置換基を有するまたは有しない 6 - デオキシテトラサイクリンを調製する際に、特に有用である。このメタレーション (例えば、金属 - ハロゲン交換 (例えば、リチウム - ハロゲン交換)、金属 - メタロイド交換 (例えば、リチウム - メタロイド交換)) は、C 5 - 置換基を有するまたは有しない 6 - デオキシテトラサイクリンだけでなくペンタサイクリンを調製する際に、特に有用である。この環化プロセスにおいて、任意の有機金属試薬が使用され得る。特に有用な試薬には、リチウム試薬、グリニャール試薬、ゼロ - 原子価金属試薬、おほひエート (a t e) 錯体が挙げられ得る。特定の実施態様では、この環化反応には、より穏やかな条件が好まれ得る。

【 0 0 1 2】

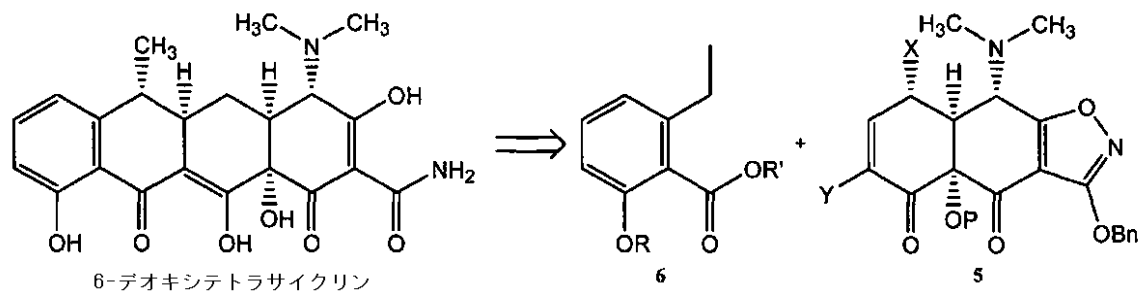
10

20

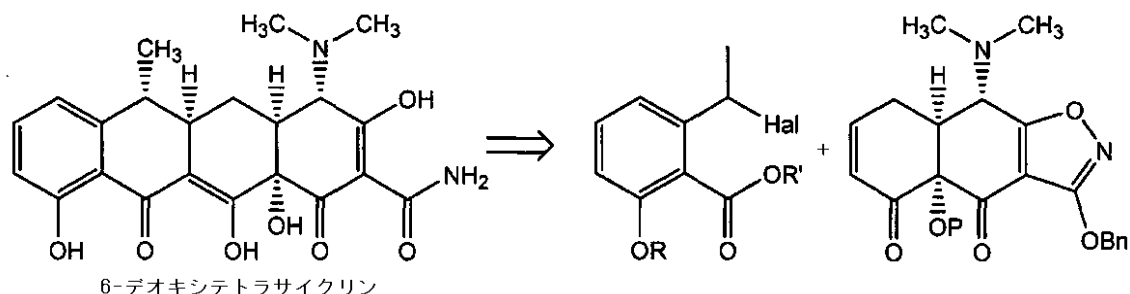
30

40

【化 7 9】



10

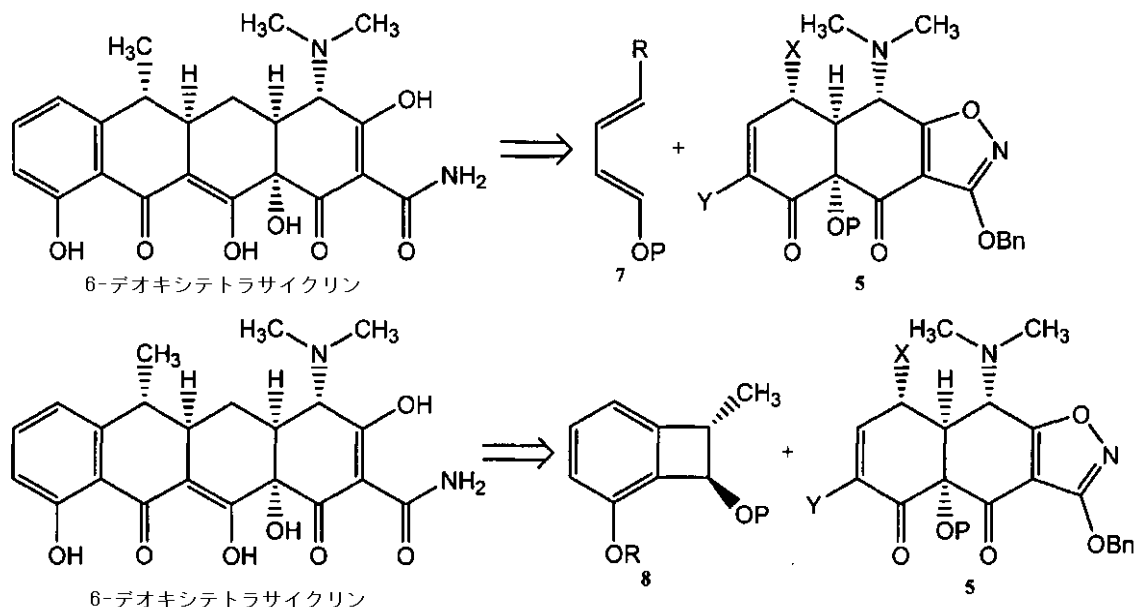


第二のアプローチは、ディールス - アルダー型反応において、エノン (5) とジエン (7) またはベンゾシクロブテノール (8) とを反応させる工程を包含する。

20

【 0 0 1 3 】

【化 8 0】



30

これらの両方のアプローチにおいて、そのキラルエノンは、テトラサイクリン核の官能化 A 環および B 環を提供し、そして D - 環は、トルエート (6)、ハロゲン化ベンジル、またはベンゾシクロブテノール (8) から誘導される。この分子の 2 つの部分を選択的な様式で合わせると、C - 環が形成される。これらのアプローチは、以前には決して調製されなかった多種多様なテトラサイクリン類似物の立体選択的かつ効率的な合成を可能にするだけでなく、D - 環を複素環 (5 員環) または他の環系で置き換えたテトラサイクリン類似物の調製を可能にする。それらはまた、種々のペンタサイクリン、あるいは芳香族および非芳香族炭素環と複素環とを含むそれより高級なサイクリン類の調製を可能にする。

40

【 0 0 1 4 】

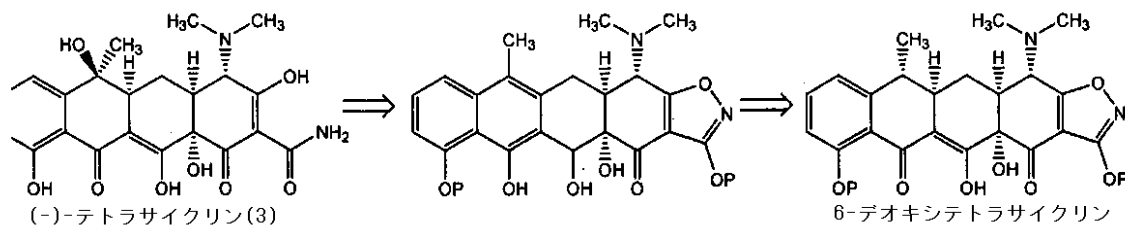
6 - デオキシテトラサイクリン類似物の C 6 における酸化によって、以下のスキームで

50

示すように、6 - オキシテトラサイクリン類似物が調製され得る：

【 0 0 1 5 】

【 化 8 1 】



10

この6 - デオキシテトラサイクリンは、芳香族ナフトール中間体に変換され、これは、自発的な自動酸化を受けて、ヒドロペルオキシドが形成される。このヒドロペルオキシドを水素化分解すると、この6 - オキシテトラサイクリンが得られる。6 - デオキシテトラサイクリン類似物のこの酸化は、D - 環を複素環（5員環）で置き換えたテトラサイクリンだけでなく、ペンタサイクリンならびに芳香族および非芳香族炭素環と複素環とを含む他のポリサイクリンを調製するのに使用できる。

【 0 0 1 6 】

本発明は、これらのテトラサイクリン類似物を調製する合成方法だけでなく、これらの合成で使用される中間体（キラルエノン（5）、トルエート（6）、ジエン（7）、ハロゲン化ベンジルおよびベンゾシクロブテノール（8）を含めて）およびそれらによりアクセ

20

【 0 0 1 7 】

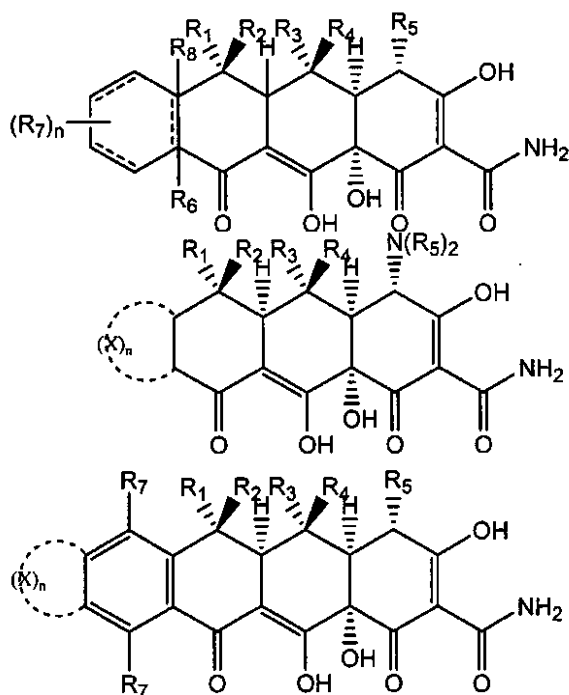
これらの新しいアプローチによって利用可能であり本発明の一部と見なされる広範な化合物のいくつかには、テトラサイクリンおよび種々の類似物が挙げられる。テトラサイクリンの重要な下位分類には、C5 - ヒドロキシル基を有するか有しない6 - デオキシテトラサイクリン、およびC5 - ヒドロキシル基を有するか有しない6 - ヒドロキシテトラサイクリンが挙げられる。例えば、このD - 環の周りの特定の置換基は、本発明の新規方法論を使用して、アクセス可能となる。特定の種類の本発明の化合物では、これらのテトラサイクリン類似物のD - 環（それは、通常、フェニル環である）は、複素環部分であり、これは、二環式または三環式であり得る。他の種類では、このD - 環は、非芳香環で置き換えられる。このD - 環の大きさもまた、6員環には限定されず、それどころか、3員、4員、5員、7員、またはそれより大きくてもよい。ペンタサイクリンの場合、5個の環は、直線配列であっても、そうでなくてもよい。これらのD - 環およびE - 環の各々は、複素環または炭素環であり得、芳香族または非芳香族であり得、そして3個～10個の範囲の任意の数の原子を含有し得る。それに加えて、ヘキササイクリンのような高級なサイクリンが調製され得る。特定の種類では、このC - 環は、完全には形成され得ず、A - B縮合環系が無傷のジサイクリンが生じる。本発明の化合物には、任意の特定の化合物の異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、保護した形状、プロドラッグ、塩、および誘導体が挙げられる。

30

【 0 0 1 8 】

40

【化 8 2】

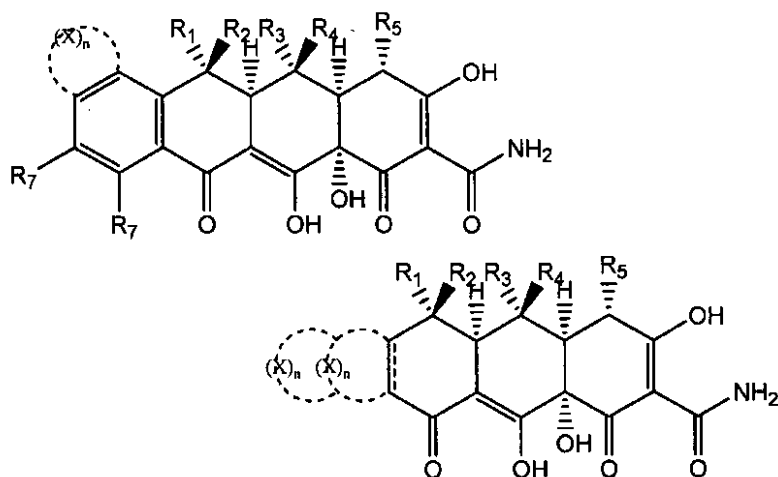


10

20

【 0 0 1 9 】

【化 8 3】



30

本発明はまた、本発明の化合物を合成する際に有用な中間体を含む。これらの中間体には、キラルエノン、トルエート、ハロゲン化ベンジル、およびベンゾシクロブテノールが挙げられる。この中間体は、それらの種々の置換形状、異性体、互変異性体、立体異性体、塩、および誘導体を含む。

【 0 0 2 0 】

別の局面では、本発明は、治療方法、および本発明の新規化合物を含有する医薬組成物を提供する。これらの医薬組成物はまた、薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。これらの方法および医薬組成物は、任意の感染（コレラ、インフルエンザ、気管支炎、座瘡、マラリア、尿路感染症、性感染症（梅毒および淋病を含めて）、在郷軍人病、ライム病、ロッキー山紅斑熱、Q熱、チフス、腺ペスト、ガス壊疽、レプトスピラ症、百日咳、および炭疽を含む）を治療するのに使用され得る。特定の実施態様では、これらの感染は、テトラサイクリン耐性生物体により、引き起こされる。特定の実施態様では、本発明の化合物は、抗悪性腫瘍性または抗増殖活性を示し、この場合、これらの化合物は、癌、自己免疫疾患、炎症疾患および糖尿病性網膜症のような疾患を治療する際に、有用であり得る。これらの方法および組成物は、ヒトおよび他の動物（家畜を含めて）における疾患を治療

40

50

するのに使用され得る。この医薬組成物の経口および非経口投与を含めた任意の投与様式が使用され得る。

【0021】

テトラサイクリンの合成における過去の研究を考えると、本発明の戦略は、大発見に相当し、テトラサイクリンおよび種々の類似物への新しい合成経路を提供する。多種多様なテトラサイクリン類似物を調製する性能、および癌および感染症のような疾患の治療におけるこれらの化合物の使用は、合成有機化学におけるだけでなく医学においても、進歩を印す。テトラサイクリン類の抗生物質は、過去50年間にわたって、医学および獣医学における感染症の治療において、重要な役割を果たしてきた；しかしながら、多年にわたるこれらの抗生物質の利用度が高いために、耐性は、重大な問題となっている。本発明は、
10 幸いにも、テトラサイクリン耐性生物体に対する活性を有するテトラサイクリン類似物の開発を可能にする。従って、本明細書中で記述した開発は、テトラサイクリン類の抗生物質が感染症に対する医師の全設備の一部となることを可能にする。

【0022】

(定義)

特定の官能基および化学用語の定義は、以下でさらに詳細に記述する。本発明の目的のために、それらの化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75版、内表紙に従って同定され、特定の官能基は、一般に、本明細書中で記述したように定義される。さらに、有機化学の一般的な原理だけでなく、特定の官能部分および反応性は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999で記述されている；それらの全内容は、本明細書中で参考として援用されている。
20

【0023】

本発明の特定の化合物は、特定の幾何異性または立体異性形状で存在し得る。本発明は、全てのこのような化合物を意図しており、これらには、シス - およびトランス - 異性体、R - および S - 鏡像異性体、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、それらのラセミ混合物、およびそれらの他の混合物が挙げられ、それらは、本発明の範囲内に入る。アルキル基のような置換基には、追加の非対称炭素が存在し得る。全てのこのような異性体だけでなく、それらの混合物は、本発明に含まれると解釈される。
30

【0024】

本発明に従って、種々の異性体の比のいずれかを含む異性体混合物が利用され得る。例えば、2種だけの異性体を組み合わせる場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0の異性体の比を含む混合物は、全て、本発明で考慮される。当業者は、さらに複雑な異性体混合物について、類似の比が考慮されることを容易に理解する。

【0025】

もし、例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が望ましいなら、それは、不斉合成により、またはキラル補助剤を使う誘導により調製され得、この場合、得られたジアステレオマー混合物は、分離され、その補助基は、開裂されて、純粋な所望鏡像異性体が得られる。あるいは、その分子が塩基性官能基（例えば、アミノ）または酸性官能基（例えば、カルボキシル）を含有する場合、ジアステレオマー塩は、適当な光学活性酸または塩基で形成され、続いて、それにより形成されたジアステレオマーは、当該技術分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィー手段により分割され、引き続いて、純粋な鏡像異性体が回収される。
40

【0026】

当業者は、これらの合成方法が、本明細書中で記述したように、種々の保護基を利用することを理解する。本明細書中で使用する「保護基」との用語は、特定の官能基（例えば、O、SまたはN）が一時的に遮断されて多官能性化合物の他の反応部位で反応が特異的
50

に実行できることを意味する。好ましい実施態様では、保護基は、良好な収率で選択的に反応して、保護基質を生じ、これは、計画された反応で安定である；この保護基は、容易に入手でき好ましくは非毒性の試薬（これらは、他の官能基を攻撃しない）により、良好な収率で、選択的に除去可能であるべきである；この保護基は、（さらに好ましくは、新しいステレオジェニック中心を生じることなく）、容易に分離可能な誘導体を形成する；この保護基は、さらに別の反応部位を回避するために、追加官能性ができるだけ少ない。本明細書中で詳述するように、酸素、イオウ、窒素および炭素保護基が使用され得る。ヒドロキシル保護基には、メチル、メトキシメチル（MOM）、メチルチオメチル（MTM）、*t*-ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（SMOM）、ベンジルオキシメチル（BOM）、*p*-メトキシベンジルオキシメチル（PMBM）、（4-メトキシフェノキシ）メチル（*p*-AOM）、グアヤコールメチル（GUM）、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル（POM）、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル（MEM）、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス（2-クロロエトキシ）メチル、（SEMOR）、テトラヒドロピラニル（THP）、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル（MTHP）、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル（CTMP）、1, 4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、*p*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリルS, S-ジオキシド、トリメチルシリル（TMS）、トリエチルシリル（TES）、トリイソプロピルシリル（TIPS）、ジメチルイソプロピルシリル（IPDMS）、ジエチルイソプロピルシリル（DEIPS）、ジメチルセキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、*t*-ブチルジフェニルシリル（TBDPs）、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（DPMs）、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル（TBMPs）、ギ酸エステル、ギ酸ベンゾイル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、*p*-クロロフェノキシ酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル（レブリン酸エステル（levulinic acid））、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタン酸エステル、ピバリン酸エステル、アダマントエート、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、安息香酸*p*-フェニル、安息香酸2, 4, 6-トリメチル（メシト

10

20

30

40

50

エート)、炭酸アルキルメチル、炭酸 9 - フルオレニルメチル (F m o c)、炭酸アルキルエチル、炭酸アルキル 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル (T r o c)、炭酸 2 - (トリメチルシリル)エチル (T M S E C)、炭酸 2 - (フェニルスルホニル) (P s e c)、炭酸 2 - (トリフェニルホスホニオ)エチル (P e o c)、炭酸アルキルイソブチル、炭酸アルキルビニル、炭酸アルキルアリル、炭酸アルキル p - ニトロフェニル、炭酸アルキルベンジル、炭酸アルキル p - メトキシベンジル、炭酸アルキル 3 , 4 - ジメトキシベンジル、炭酸アルキル o - ニトロベンジル、炭酸アルキル p - ニトロベンジル、チオ炭酸アルキル S - ベンジル、炭酸 4 - エトキシ - 1 - ナフチル、ジチオ炭酸メチル、2 - ヨードベンゾエート、酪酸 4 - アジド、ペンタン酸 4 - ニトロ - 4 - メチル、安息香酸 o - (ジブチロメチル)、ホルミルベンゼンスルホネート、2 - (メチルチオメトキシ)エチル、安息香酸 2 - (メチルチオメトキシメチル)、2 , 6 - ジクロロ - 4 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシネート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテノエート(チグロエート)、o - (メトキシカルボニル)ベンゾエート、- ナフトネート、硝酸エステル、N , N , N ' , N ' - テトラメチルホスホロジアミド酸アルキル、N - フェニルカルバミン酸アルキル、ホウ酸エステル、ジメチルホスフィノチオイル、スルフェン酸 2 , 4 - ジニトロフェニル、サルフェート、メタンスルホネート、およびトシレート (T s) が挙げられる。1 , 2 - または 1 , 3 - ジオールを保護するためには、それらの保護基には、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、1 - t - ブチルエチリデンケタール、1 - フェニルエチリデンケタール、(4 - メトキシフェニル)エチリデンアセタール、2 , 2 , 2 - トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、p - メトキシベンジリデンアセタール、2 , 4 - ジメトキシベンジリデンケタール、3 , 4 - ジメトキシベンジリデンアセタール、2 - ニトロベンジリデンアセタール、エトキシエチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、1 - メトキシエチリデンオルトエステル、1 - エトキシエチリジンオルトエステル、1 , 2 - ジメトキシエチリデンオルトエステル、- メトキシベンジリデンオルトエステル、1 - (N , N - ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、- (N , N - ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、2 - オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ - t - ブチルシリレン基 (D T B S)、1 , 3 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体 (T I P D S)、テトラ - t - ブトキシジシロキサン - 1 , 3 - ジイリデン誘導体 (T B D S)、環状カルボネート、環状ボロネート、ボロン酸エチルおよびボロン酸フェニルが挙げられる。アミノ - 保護基には、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸 9 - フルオレニルメチル (F m o c)、カルバミン酸 9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチル、カルバミン酸 9 - (2 , 7 - ジブromo)フルオレニルメチル、カルバミン酸 2 , 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10 , 10 - ジオキソ - 10 , 10 , 10 , 10 - テトラヒドロチオキサンチル)] メチル (D B D - T m o c)、カルバミン酸 4 - メトキシフェナシル (P h e n o c)、カルバミン酸 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル (T r o c)、カルバミン酸 2 - トリメチルシリルエチル (T e o c)、カルバミン酸 2 - フェニルエチル (h Z)、カルバミン酸 1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチル (A d p o c)、カルバミン酸 1 , 1 - ジメチル - 2 - ハロエチル、カルバミン酸 1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 - ジブromoエチル (D B - t - B O C)、カルバミン酸 1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル (T C B O C)、カルバミン酸 1 - メチル - 1 - (4 - ジフェニルイル)エチル (B p o c)、カルバミン酸 1 - (3 , 5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチル (t - B u m e o c)、カルバミン酸 2 - (2 ' - および 4 ' - ピリジル)エチル (P y o c)、カルバミン酸 2 - (N , N - ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチル、カルバミン酸 t - ブチル (B O C)、カルバミン酸 1 - アダマンチル (A d o c)、カルバミン酸ビニル (V o c)、カルバミン酸アリル (A l l o c)、カルバミン酸 1 - イソプロピルアリル (I p a o c)、カルバミン酸シンナミル (C o c)、カルバミン酸 4 - ニトロシンナミル (N o c)、カルバミン酸

10

20

30

40

50

8 - キノリル、カルバミン酸 N - ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル (C b z)、カルバミン酸 p - メトキシベンジル (M o z)、カルバミン酸 p - ニトロベンジル、カルバミン酸 p - ブロモベンジル、カルバミン酸 p - クロロベンジル、カルバミン酸 2 , 4 - ジクロロベンジル、カルバミン酸 4 - メチルスルフィニルベンジル (M s z)、カルバミン酸 9 - アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸 2 - メチルチオエチル、カルバミン酸 2 - メチルスルホニルエチル、カルバミン酸 2 - (p - トルエンスルホニル) エチル、カルバミン酸 [2 - (1 , 3 - ジチアニル)] メチル (D m o c)、カルバミン酸 4 - メチルチオフエニル (M t p c)、カルバミン酸 2 , 4 - ジメチルチオフエニル (B m p c)、カルバミン酸 2 - ホスホニオエチル (P e o c)、カルバミン酸 2 - トリフェニルホスホニオイソプロピル (P p o c)、カルバミン酸 1 , 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、カルバミン酸 m - クロロ - p - アシルオキシベンジル、カルバミン酸 p - (ジヒドロキシボリル) ベンジル、カルバミン酸 5 - ベンズイソキサゾリルメチル、カルバミン酸 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチル (T c r o c)、カルバミン酸 m - ニトロフェニル、カルバミン酸 3 , 5 - ジメトキシベンジル、カルバミン酸 o - ニトロベンジル、カルバミン酸 3 , 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル (o - ニトロフェニル) メチル、フェノチアジニル - (1 0) - カルボニル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、N' - フェニルアミノチオカルボニル誘導体、t - アミル、チオカルバミン酸 S - ベンジル、カルバミン酸 p - シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸 p - デシルオキシベンジル、カルバミン酸 2 , 2 - ジメトキシカルボニルビニル、カルバミン酸 o - (N , N - ジメチルカルボキサミド) ベンジル、カルバミン酸 1 , 1 - ジメチル - 3 - (N , N - ジメチルカルボキサミド) プロピル、カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルピロピニル、カルバミン酸ジ (2 - ピリジル) メチル、カルバミン酸 2 - フラニルメチル、カルバミン酸 2 - ヨードエチル、カルバミン酸イソボルニル、カ

ルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸 p - (p' - メトキシフェニルアゾ) ベンジル、カルバミン酸 1 - メチルシクロブチル、カルバミン酸 1 - メチルシクロヘキシル、カルバミン酸 1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチル、カルバミン酸 1 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) エチル、カルバミン酸 1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチル、カルバミン酸 1 - メチル - 1 - フェニルエチル、カルバミン酸 1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸 p - (フェニルアゾ) ベンジル、カルバミン酸 2 , 4 , 6 - トリ - t - ブチルフェニル、カルバミン酸 4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジル、カルバミン酸 2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトロフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ) アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (0 - フェニルアゾフェノキシ) プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロシンナミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、o - (ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミド、4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s)、N - 2 , 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2 , 5 - ジメチルピロール、N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (S T A B A S E)、5 - 置換 1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3 , 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン

10

20

30

40

50

、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン (SEM)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン (pyrrolin) - 3 - イル)アミン、四級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル)メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン (MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N - 2 - ピコリルアミノ N' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル)メシチル]メチレンアミン、N (N', N' - ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N (5, 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル)アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボリニン酸 (borinic acid) 誘導体、N - [フェニル (ペンタカルボニルクロム - またはタングステン)カルボニル]アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミン N - オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼン 20 スルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、3 - ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys)、p - トルエンスルホンアミド (Ts)、ベンゼン 30 スルホンアミド、2, 3, 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Mtr)、2, 4, 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (Mtb)、2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Pme)、2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Mte)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Mbs)、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (Mts)、2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (iMds)、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタ 30 メチルクロマン - 6 - スルホンアミド (Pmc)、メタンスルホンアミド (Ms)、 - トリメチルシリルエタンスルホンアミド (SES)、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4', 8' - ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド (DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。代表的な保護基は、本明細書中で詳述されているが、しかしながら、本発明は、これらの保護基に限定されずとは解釈されないことが分かる；むしろ、種々の等価な追加保護基は、上記基準を使用して容易に同定でき、そして本発明の方法で 40 利用できる。さらに、種々の保護基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、3 版、Greene, T. W. and Wuts, P. G. 著、John Wiley & Sons, New York: 1999 で 40 記述されており、その全内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0027】

これらの化合物は、本明細書中で記述されているように、任意数の置換基または官能部分で置換され得ることが分かる。一般に、「置換された」との用語（その前に「必要に応じて」との用語が付いていようといまいと）および本発明の式に含まれる置換基とは、特定した置換基のラジカルを有する所定の構造にある水素ラジカルを置き換えることを意味する。任意の所定の構造にある 1 つより多い位置が特定した基から選択される 1 個より多い置換基で置換され得るとき、その置換基は、どの位置でも、同一または異なり得る。本明細書中で使用する「置換された」との用語は、有機化合物の全ての許容できる置換基を 50 包含すると見なされる。広い局面では、これらの許容できる置換基には、有機化合物の非

環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が挙げられる。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、そのヘテロ原子の原子価を満たす本明細書中で記述した有機化合物の水素置換基および/または任意の許容できる置換基を有し得る。さらに、本発明は、いずれの様式でも、有機化合物の許容できる置換基に限定されるとは解釈されない。本発明で想定される置換基および変数の組合せは、好ましくは、例えば、感染症または増殖障害の治療で有用な安定な化合物の形成を生じるものである。本明細書中で使用する「安定な」との用語は、好ましくは、製造可能な十分な安定性を有し、検出する十分な時間（好ましくは、本明細書中で詳述する目的に有用な十分な時間）にわたってその化合物の完全性を維持する化合物を意味する。

【0028】

本明細書中で使用する「脂肪族」との用語は、飽和および不飽和の両方の直鎖（すなわち、非分枝）、分枝、非環式、環式または多環式脂肪族炭化水素を意味し、これらは、必要に応じて、1個またはそれ以上の官能基で置換されている。当業者に理解されるように、「脂肪族」とは、本明細書中にて、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル部分を含むと解釈されるが、これらに限定されない。それゆえ、本明細書中で使用する「アルキル」との用語は、直鎖、分枝および環式アルキル基を含む。「アルケニル」、「アルキニル」などのような他の一般用語には、類似の規定が適用される。さらに、本明細書中で使用する「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などの用語は、置換基および非置換基の両方を包含する。ある種の実施態様では、本明細書中で使用する「低級アルキル」とは、1個～6個の炭素原子を有するアルキル基（環式、非環式、置換、非置換、分枝または非分枝）を示すように使用される。

【0029】

ある実施態様では、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含有する。それゆえ、例証的な脂肪族基には、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、ビニル、アリル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロブチル、 $-CH_2-$ シクロブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、シクロペンチル、 $-CH_2-$ シクロペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、シクロヘキシル、 $-CH_2-$ シクロヘキシル部分などが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロベニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルキニル基には、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

本明細書中で使用する「アルコキシ」または「チオアルキル」との用語は、先に定義したように、酸素原子またはイオウ原子を介して親分子に結合したアルキル基を意味する。ある実施態様では、このアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施態様では、このアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～4個の脂肪族炭

素原子を含有する。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、第三級ブトキシ、ネオペントキシおよび*n*-ヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。チオアルキルの例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「アルキルアミノ」との用語は、 $-NHR'$ の構造を有する基を意味し、ここで、 R' は、本明細書中で定義した脂肪族である。ある実施態様では、この脂肪族基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施態様では、この脂肪族基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用される脂肪族基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用される脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用される脂肪族基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルキルアミノ基の例には、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*iso*-プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「ジアルキルアミノ」との用語は、 $-NRR'$ の構造を有する基を意味し、ここで、 R および R' は、それぞれ、本明細書中で定義した脂肪族基である。 R および R' は、ジアルキルアミノ部分中にて、同一または異なり得る。ある実施態様では、この脂肪族基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施態様では、この脂肪族基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用される脂肪族基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用される脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、本発明で使用される脂肪族基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含有する。ジアルキルアミノ基の例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ(*n*-プロピル)アミノ、ジ(*iso*-プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ(*n*-ブチル)アミノ、ジ(*tert*-ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(*n*-ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様では、 R および R' は、連結されて、環状構造を形成する。得られた環状構造は、芳香族または非芳香族であり得る。環状ジアミノアルキル基の例には、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、1,3,4-トリアノイル(*trianolyl*)、およびテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

本発明の化合物の上記脂肪族(および他の)部分の置換基の一部の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ； F ； Cl ； Br ； I ； $-OH$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-CF_3$ ； $-CH_2CF_3$ ； $-CHCl_2$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH_2CH_2OH$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-CH_2SO_2CH_3$ ； $-C(O)R_x$ ； $-CO_2(R_x)$ ； $-CON(R_x)_2$ ； $-OC(O)R_x$ ； $-OCO_2R_x$ ； $-OCON(R_x)_2$ ； $-N(R_x)_2$ ； $-S(O)_2R_x$ ； $-NR_x(CO)R_x$ であって、ここで、 R_x の各出現例には、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中で記述した脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、ここで、上記および本明細書中で記述したアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非

10

20

30

40

50

置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加例は、本明細書中で記述された実施例で示された特定の実施態様により、例示される。

【0034】

一般に、本明細書中で使用する「アリール」および「ヘテロアリール」との用語は、好ましくは、3個～14個の炭素原子を有する安定で単環式または多環式の複素環および多価複素環不飽和部分を意味し、それらの各々は、置換または非置換であり得る。置換基には、先に述べた置換基（すなわち、脂肪族部分または本明細書中で開示した他の部分について列挙した置換基）のいずれかが挙げられるが、これらに限定されず、その結果、安定な化合物が形成される。本発明のある実施態様では、「アリール」との用語は、1個または2個の芳香環を有する単環式または二環式の炭素環式の環系を意味し、これには、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本発明のある実施態様では、本明細書中で使用する「ヘテロアリール」との用語は、5個～10個の環原子を有する環式芳香族ラジカルを意味し、その1個の環原子は、S、OおよびNから選択される；1個または2個の環原子は、S、OおよびNから別個に選択された追加ヘテロ原子である；そして残りの環原子は、炭素であり、このラジカルは、例えば、以下の環原子のいずれかを介して、その分子の残りの部分に結合される：ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなど。

【0035】

アリール基およびヘテロアリール基は、置換または非置換であり得ることが分かり、ここで、置換には、その上の水素原子の1個、2個、3個またはそれ以上を以下の部分のいずれか1個またはそれ以上で置き換えることが挙げられ、これらの部分には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_xであって、ここで、R_xの各出現例には、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中で記述した脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、ここで、上記および本明細書中で記述したアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加例は、本明細書中で記述された実施例で示された特定の実施態様により、例示される。

【0036】

本明細書中で使用する「シクロアルキル」との用語は、具体的には、3個～7個の炭素原子、好ましくは、3個～10個の炭素原子を有する基を意味する。適当なシクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されず、これらは、他の脂肪族、ヘテロ脂肪族または複素環部分の場合と同様に、必要に応じて、置換基で置換され得、これらの置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-NR_x(CO)R_xであって、ここで、R_xの各出現例には、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中で記述した脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、ここで、上記および本明細書中で記述したアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加例は、本明細書中で記述された実施例で示された特定の実施態様により、例示される。

$_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $-OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; $-S(O)_2R_x$; $-NR_x(CO)R_x$ であって、ここで、 R_x の各出現例には、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中で記述した脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、ここで、上記および本明細書中で記述したアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加例は、本明細書中で記述された実施例で示された特定の実施態様により、例示される。

【0037】

本明細書中で使用する「ヘテロ脂肪族」との用語は、例えば、炭素原子に代えて、1個またはそれ以上のイオウ原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を含有する脂肪族部分を意味する。ヘテロ脂肪族部分は、分枝、非分枝、環式または非環式であり得、飽和および不飽和の複素環（例えば、モルホリノ、ピロリジニルなど）が挙げられる。ある実施態様では、ヘテロ脂肪族部分は、その上の水素原子の1個またはそれ以上を1個またはそれ以上の部分で別個に置き換えることにより置換され、これらの部分には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：脂肪族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x であって、ここで、 R_x の各出現例には、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中で記述した脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、ここで、上記および本明細書中で記述したアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加例は、本明細書中で記述された実施例で示された特定の実施態様により、例示される。

【0038】

本明細書中で使用する「ハロ」、「ハロゲン」および「ハロゲン化物」との用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を意味する。

【0039】

「ハロアルキル」との用語は、そこに1個、2個または3個のハロゲン原子が結合した上で定義したアルキル基を意味し、これは、クロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチルなどのような基で例示される。

【0040】

本明細書中で使用する「ヘテロシクロアルキル」または「複素環」との用語は、非芳香族の5員環、6員環または7員環または多環式基を意味し、これらには、酸素、イオウおよび窒素から別個に選択された1個と3個の間のヘテロ原子を有する縮合6員環を含む二環式または三環式基が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、(i)各5員環は、0個～1個の二重結合を有し、そして各6員環は、0個～2個の二重結合を有し、(ii)この窒素およびイオウヘテロ原子は、必要に応じて、酸化され得、(iii)この窒素ヘテロ原子は、必要に応じて、四級化され得、そして(iv)上記複素環のいずれかは、ベンゼン環に縮合され得る。代表的な複素環には、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニルおよびテトラヒドロフリルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様では、「

置換ヘテロシクロアルキルまたは複素環」基が使用され、これは、本明細書中で使用する
 ように、その上の水素原子の1個、2個または3個を以下（これらに限定されない）で置
 き換えて置換した上で定義したヘテロシクロアルキル基または複素環基を意味する：脂肪
 族；ヘテロ脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアル
 キル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキ
 ルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I
 ；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH
 ；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-C
 O₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(
 R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_xであって、ここで
 、R_xの各出現例には、別個に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ア
 リールアルキル、またはヘテロアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、
 ここで、上記および本明細書中で記述した脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキルまた
 はヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは、置換または非置換、分枝または非分枝、
 環式または非環式であり得、ここで、上記および本明細書中で記述したアリールまたはヘ
 テロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換
 基の追加例は、本明細書中で記述された実施例で示された特定の実施態様により、例示さ
 れる。

10

【0041】

「炭素環」：本明細書中で使用する「炭素環」との用語は、環の各原子が炭素原子であ
 る芳香環または非芳香環を意味する。

20

【0042】

「別個に、選択される」：「別個に、選択される」との用語は、本明細書中にて、R基
 が同一または異なり得ることを示すように、使用される。

【0043】

「標識された」：本明細書中で使用する「標識された」との用語は、化合物が、その化
 合物の検出を可能にするように結合された少なくとも1種の元素、同位体または化学化合
 物を有することを意味すると解釈される。一般に、標識は、典型的には、3つの種類に入
 る：a) 同位体標識であって、これらは、放射活性または重い同位体であり、それらには
 、²H、³H、³²P、³⁵S、⁶⁷Ga、^{99m}Tc(Tc-99m)、¹¹¹In、
¹²³I、¹²⁵I、¹⁶⁹Ybおよび¹⁸⁶Reが挙げられるが、これらに限定されな
 い；b) 免疫標識であって、これらは、抗体または抗原であり得、それらは、検出可能な
 試薬を生成する酵素（例えば、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ）に結合され得る
 ；およびc) 着色、発光、燐光または蛍光染料。これらの標識は、検出される化合物の生
 物学的活性または特性を妨害しない任意の位置で、その化合物に組み込まれ得ることが理
 解される。特定の実施態様では、この化合物中の水素原子は、インビボでの化合物の分解
 を遅らせるために、重水素原子(²H)で置き換えられる。同位体効果のために、重水素
 化テトラサイクリンの酵素分解は、遅らせられ得、それにより、この化合物のインビボでの
 半減期が長くなる。本発明の特定の実施態様では、生体系における分子間相互作用を直接
 的に解明するために、光親和性標識化が利用される。種々の公知の発光器が使用でき、殆
 どは、ジアゾ化合物、アジドまたはジアジリンのニトレンまたはカルベンへの光変換に頼
 っている(Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam. を参照のこと；この内容は、本明細書中
 で参考として援用されている)。本発明の特定の実施態様では、使用される光親和性標識
 は、o-、m-およびp-アジドベンゾイルであり、これは、1個またはそれ以上のハロ
 ゲン部分で置換されており、それらには、4-アジド-2,3,5,6-テトラフルオロ
 安息香酸が挙げられるが、これに限定されない。

30

40

【0044】

「互変異性体」：本明細書中で使用する「互変異性体」との用語は、水素および二重結

50

合の位置が分子の他の原子に関して変えられた化合物の特定の異性体を意味する。一對の互変異性体が存在するためには、相互変換の機構がなければならない。互変異性体の例には、ケト - エノール形状、イミン - エナミン形状、アミド - イミノアルコール形状、アミジン - アミニジン形状、ニトロソ - オキシム形状、チオケトン - エンチオ 1 形状、N - ニトロソ - ヒドロキシアゾ形状、ニトロ - c i - ニトロ形状、およびピリジオン - ヒドロキシピリジン形状が挙げられる。

【 0 0 4 5 】

本明細書全体を通じて使用される非化学的な用語の定義には、以下が挙げられる：

「動物」：本明細書中で使用する「動物」との用語は、ヒトだけでなく、ヒト以外の動物を意味し、これには、例えば、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類および魚類が挙げられる。好ましくは、ヒト以外の動物は、哺乳類（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、霊長類またはブタ）である。動物は、遺伝子組換え動物またはヒトクローンであり得る。

【 0 0 4 6 】

「会合された」：2 個の要素が、本明細書中で記述したように、互いに会合されているとき、それらは、直接または間接の共有または非共有相互作用により、連結されている。好ましくは、この会合は、共有結合性である。望ましい非共有結合相互作用には、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁気相互作用、静電相互作用、またはそれらの組合せなどが挙げられる。

【 0 0 4 7 】

「有効量」：一般に、活性剤または微粒子の「有効量」とは、所望の生体応答を誘発するのに十分な量を意味する。当業者が理解するように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的終点、その化合物の薬物動態、治療する疾患、投与様式、および患者に依存して、変えられ得る。例えば、テトラサイクリン類似物抗体の有効量は、感染部位において、その感染を引き起こす微生物を殺す（殺菌性）またはこのような微生物の繁殖の阻止する（静菌性）のに十分な濃度を生じる量である。他の例では、テトラサイクリン類似物抗体の有効量は、感染の臨床徴候および症状（これには、発熱、発赤、暖かみ、疼痛、悪寒、菌株および膿の発生が挙げられる）をなくするのに十分な量である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

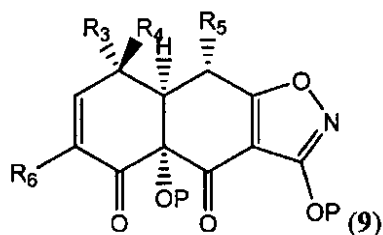
【 0 0 4 8 】

（本発明の特定の好ましい実施態様の詳細な説明）

本発明は、中間体として、以下で示すような非常に官能化されたキラルエノンを使用する収束合成（convergent synthesis）によってテトラサイクリンおよびテトラサイクリン類似物を合成する方法を提供する：

【 0 0 4 9 】

【 化 8 4 】



ここで、R₃ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール；-OR_C；=O；-C(=O)R_C；-CO₂R_C；-CN；-SCN；-SR_C；-SOR_C；-SO₂R_C；-NO₂；-N(R_C)₂；-NHC(O)R_C；あるいは-C(R_C)₃である；ここで、R_Cの各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分

；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

10

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

20

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される；

P は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される。キラルエノン9は、フタルイド(phthalides)のアニオン、トルエートのアニオン、ベンゾシクロブテノール、またはジエンと反応でき、テトラサイクリン類似物(複素環テトラサイクリン、ジサイクリン、トリサイクリン、ペンタサイクリン、複素環ペンタサイクリン、ポリサイクリン、および複素環ポリサイクリンを含めて)が生じる。これらの新しい化合物は、伝統的にテトラサイクリンに感受性の生物体だけでなくテトラサイクリンに耐性であると知られている生物体を含めた微生物に対する抗菌活性について、試験される。殺菌性または静菌性であることが発見された化合物は、医学および獣医学における感染を治療する医薬品を処方する際に、使用される。これらの化合物はまた、抗増殖活性について試験される。このような化合物は、抗増殖疾患(癌を含めて)、抗炎症疾患、自己免疫疾患、良性新生物および糖尿病性網膜症の治療で有用である。テトラサイクリンを合成する本発明のアプローチにより、初期の経路および半合成技術よを使用しても以前には決して調製または利用可能ではなかった多くの化合物の効率的な合成が可能となる。

30

【0050】

(化合物)

40

本発明の化合物には、テトラサイクリン類似物、複素環テトラサイクリン類似物、ジサイクリン、トリサイクリン、ペンタサイクリン、複素環ペンタサイクリン、架橋ペンタサイクリン、複素環ポリサイクリン、架橋ポリサイクリン、および他のポリサイクリンが挙げられる。本発明の特に有用な化合物には、生物学的活性を有するものが挙げられる。特定の実施態様では、本発明の化合物は、抗菌活性を示す。例えば、この化合物は、特定の細菌に関して、 $50\mu g/mL$ 未満、好ましくは、 $25\mu g/mL$ 未満、さらに好ましくは、 $5\mu g/mL$ 未満、最も好ましくは、 $1\mu g/mL$ 未満の平均阻害濃度を有する。例えば、以下の生物体により引き起こされる感染は、本発明の抗菌化合物で治療され得る：グラム陽性-黄色ブドウ球菌、連鎖球菌グループA、緑連鎖菌、肺炎連鎖球菌；グラム陰性-髄膜炎菌、淋菌、インフルエンザ菌、大腸菌、バクテロイデスフラジリス、他のバクテ

50

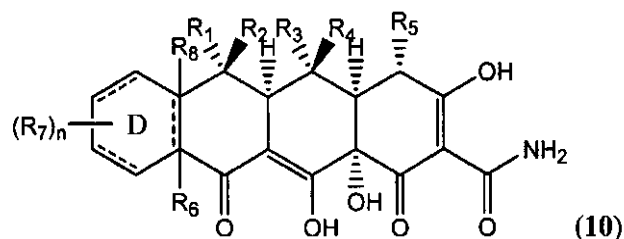
ロイド属；および他のもの - 肺炎マイコプラズマ、梅毒トレポネーマ、リケッチア属、およびクラミジア。他の実施態様では、本発明の化合物は、抗増殖活性を示す。

【 0 0 5 1 】

特定の実施態様では、本発明のテトラサイクリン類似物は、次式で表わされる：

【 0 0 5 2 】

【 化 8 5 】



10

10のD-環は、1個、2個または3個の二重結合を含み得る。特定の実施態様では、このD-環は、芳香族である。他の実施態様では、このD-環は、1個だけの二重結合を含み、さらに他の実施態様では、このD-環は、2個の二重結合を含み、これらは、共役し得るか、または共役し得ない。このD-環は、以下で定義する種々の基 R_7 、 R_6 および R_8 で置換され得る。

【 0 0 5 3 】

10において、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ であり得る；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_1 は、水素であり、他の実施態様では、 R_1 は、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。さらに他の実施態様では、 R_1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、シクロプロピル、またはイソプロピルである。さらに他の実施態様では、 R_1 は、メチルである。

20

30

【 0 0 5 4 】

R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_B$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_B$ ； $-SOR_B$ ； $-SO_2R_B$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_B)_2$ ； $-NHC(O)R_B$ ；あるいは $-C(R_B)_3$ であり得る；ここで、 R_B の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_2 は、水素である。他の実施態様では、 R_2 は、ヒドロキシルまたは保護ヒドロキシル基である。特定の実施態様では、 R_2 は、アルコキシである。さらに他の実施態様では、 R_2 は、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニル基である。特定の実施態様では、 R_1 は、メチルであり、そして R_2 は、ヒドロキシルである。他の実施態様では、 R_1 は、メチルであり、そして R_2 は、水素である。特定の実施態様では、 R_1 および R_2 は、一緒になって、10にスピロ連結された炭素環系または複素環系を形成する。

40

【 0 0 5 5 】

50

R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_3 は、水素である。他の実施態様では、 R_3 は、ヒドロキシル基または保護ヒドロキシル基である。さらに他の実施態様では、 R_3 は、アルコキシである。さらに別の実施態様では、 R_3 は、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。

【0056】

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_4 は、水素である。他の実施態様では、 R_4 は、ヒドロキシル基または保護ヒドロキシル基である。さらに他の実施態様では、 R_4 は、アルコキシである。さらに別の実施態様では、 R_4 は、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。特定の実施態様では、 R_3 および R_4 の両方は、水素である。他の実施態様では、 R_3 および R_4 は、一緒になって、10のB-環にスピロ連結された炭素環系または複素環系を形成する。

【0057】

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり得る。特定の実施態様では、 R_5 は、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ；好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル(エチル)アミノ、ジプロピルアミノ、メチル(プロピル)アミノ、またはエチル(プロピル)アミノである。他の実施態様では、 R_5 は、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、またはアルコキシである。さらに他の実施態様では、 R_5 は、スルフヒドリル、保護スルフヒドリル、またはアルキルチオキシである。

【0058】

R_7 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ；

- $N(R_G)_2$; - $NHC(O)R_G$; あるいは - $C(R_G)_3$ である; ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分; アリール部分; ヘテロアリール部分; アルコキシ; アリールオキシ; アルキルチオ; アリールチオ; アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ; またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_7 は、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アルコキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、またはハロゲンである。

【0059】

R_6 および R_8 は、もし、 R_6 および R_8 が結合する炭素原子間の点線が結合を表わすなら、存在せず、または、それぞれ別個に、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、-OH、-CN、-SCN、-SH、アルキルチオ、-NO₂、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される。特定の実施態様では、 R_6 および R_8 は、存在しない。他の実施態様では、 R_6 または R_8 は、存在しない。

【0060】

変数 n は、0 ~ 8 (それらの数を含めて) の範囲の整数である。当業者が理解するように、D-環が芳香族であるとき、 n は、0 と 4 の間の整数、好ましくは、1 と 3 の間の整数、さらに好ましくは、1 と 2 の間の整数である。特定の実施態様では、 n が 2 であるとき、置換基 R_7 は、オルト立体配置にある。他の実施態様では、 n が 2 であるとき、置換基 R_7 は、パラ立体配置にある。さらに他の実施態様では、 n が 2 であるとき、置換基 R_7 は、メタ立体配置にある。

【0061】

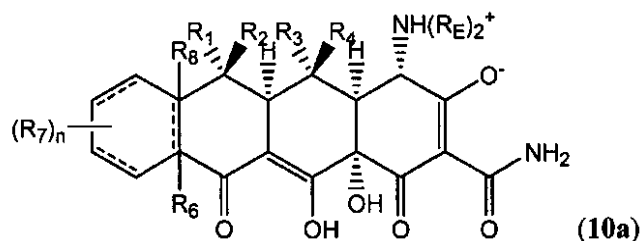
式 10 の点線は、結合または結合不在を表わし得る。

【0062】

当業者が理解するように、式 10 の化合物には、それらの誘導体、標識された形状、塩、プロドラッグ、異性体、および互変異性体が挙げられる。誘導体には、保護形状が挙げられる。塩には、任意の薬学的に受容可能な塩 (HCl、HBr、HI、酢酸塩、および脂肪酸 (例えば、乳酸、クエン酸、ミリストレイン酸、オレイン酸、吉草酸) 塩が挙げられる。特定の実施態様では、本発明の化合物は、式 10 a で示すように、中性 pH にて、双性イオン形状で存在しており、 R_5 は、プロトン化アミノ基であ、そして C-3 ヒドロキシル基は、脱プロトン化されている。

【0063】

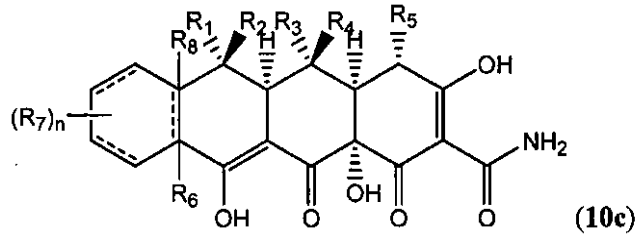
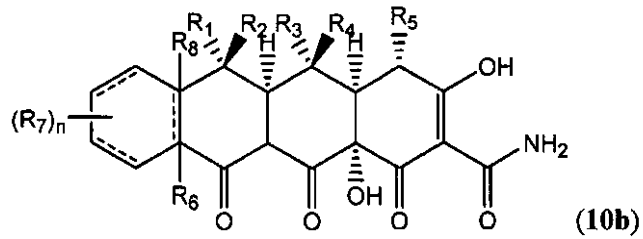
【化 86】



異性体には、幾何異性体、ジアステレオマー、および鏡像異性体が挙げられる。互変異性体には、カルボニル部分のケト形状およびエノール形状の両方だけでなく、置換および非置換複素環の種々の互変異性形状が挙げられる。例えば、式 10 で示された B-環は、描写されているように、エノール部分を含むが、このエノールは、式 10 b および 10 c で以下で示すような特定の化合物では、ケト形状として、存在し得る：

【0064】

【化 8 7】



10

他の互変異性形状は、当業者に理解され、そして核環構造の置換パターンに依存している。描写された式は、例として示されているにすぎず、いずれの様式でも、特定の化合物について存在し得る全範囲の互変異性体を代表するものではない。

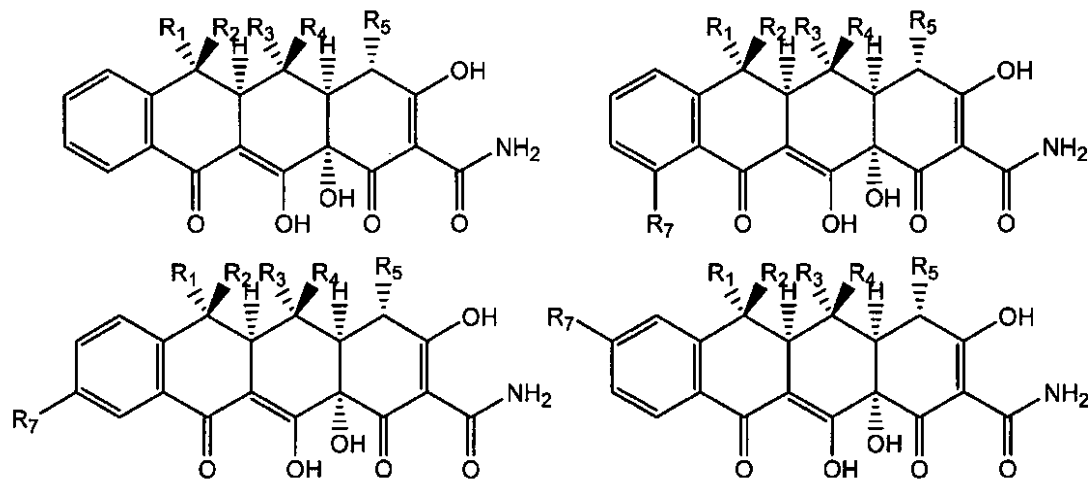
【 0 0 6 5 】

置換または非置換芳香族 D - 環を含む式 10 の化合物の種々の下位分類は、以下で示す。これらの下位分類には、非置換、一置換、二置換および三置換 D - 環が挙げられる。

20

【 0 0 6 6 】

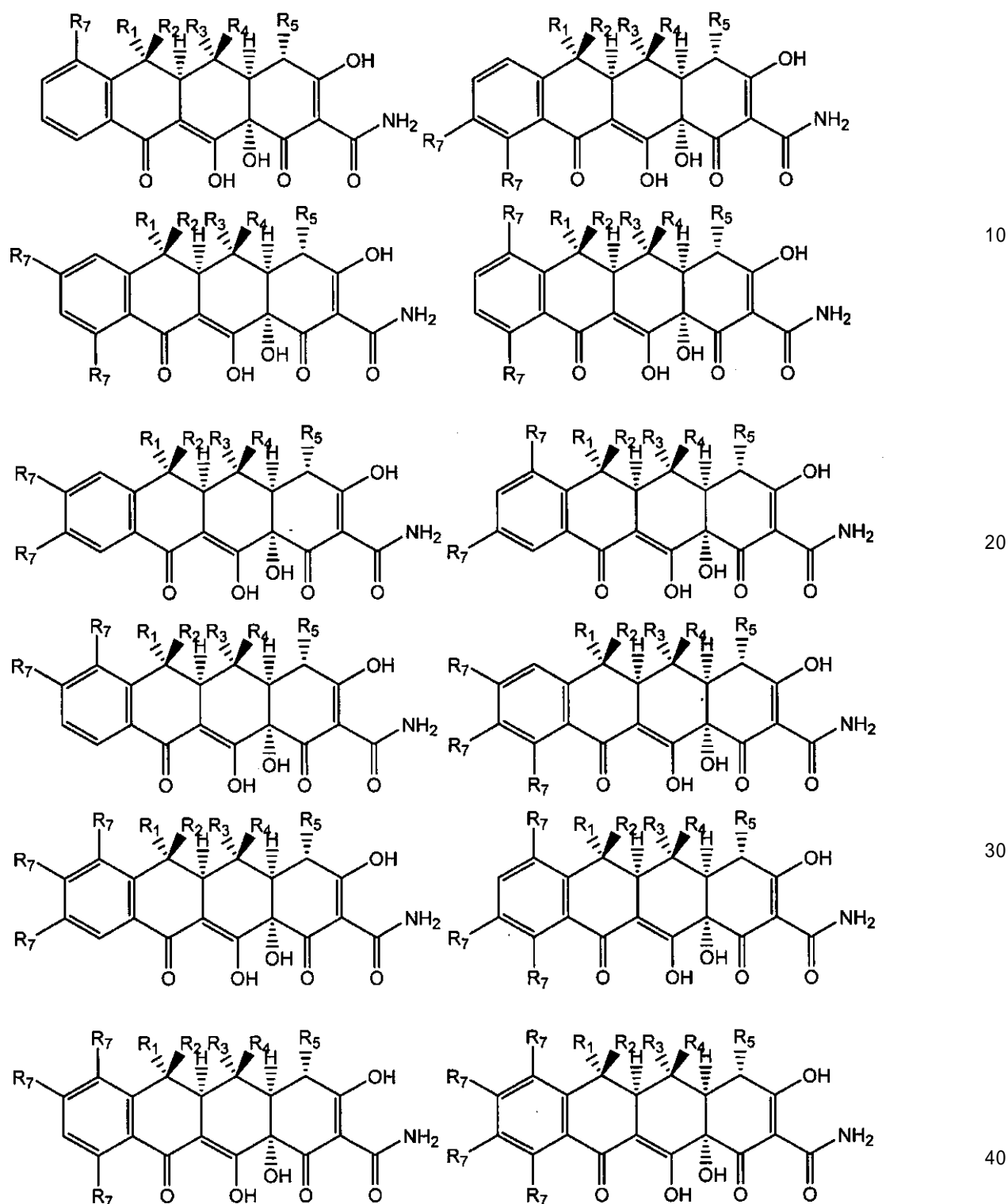
【化 8 8】



30

【 0 0 6 7 】

【化 8 9】



ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 の定義は、上記のとおりであり、そして R_7 は、ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテ

ロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_7 は、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アルコキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、またはハロゲンである。他の実施態様では、 R_7 は、環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；または環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族である。さらに他の実施態様では、 R_7 は、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノである。他の実施態様では、 R_7 は、置換または非置換環式、複素環、アリール、またはヘテロアリールである。特定の実施態様では、 R_7 は、分枝または非分枝アシルである。

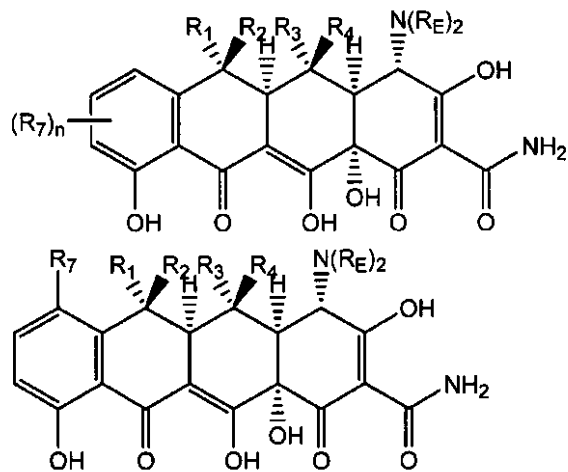
【 0 0 6 8 】

10

C 1 0 でヒドロキシル基を含む式 1 0 の化合物の種々の下位分類は、以下で示す：

【 0 0 6 9 】

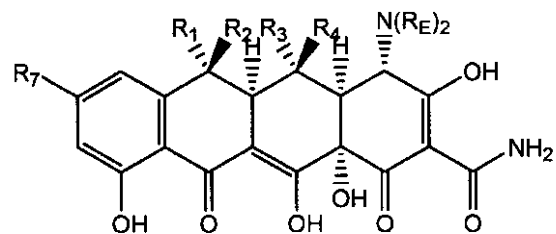
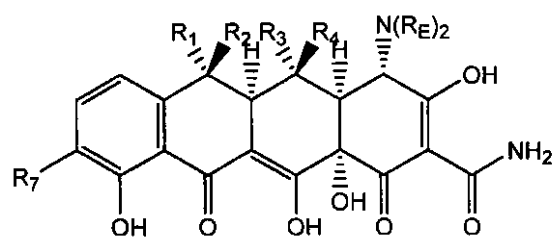
【 化 9 0 】



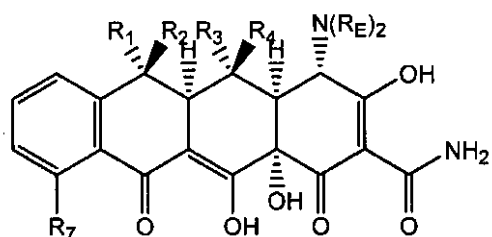
20

【 0 0 7 0 】

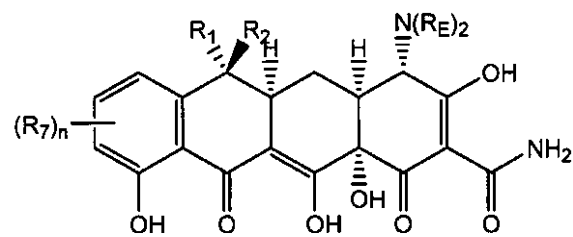
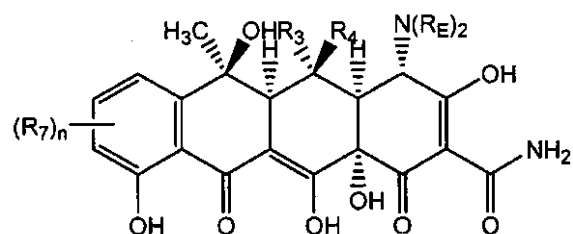
【化 9 1】



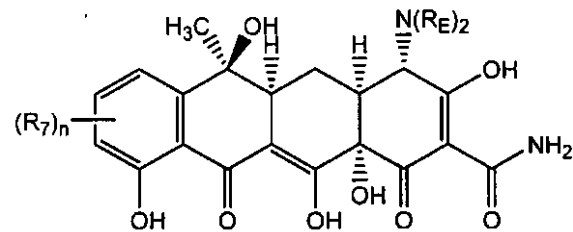
10



20



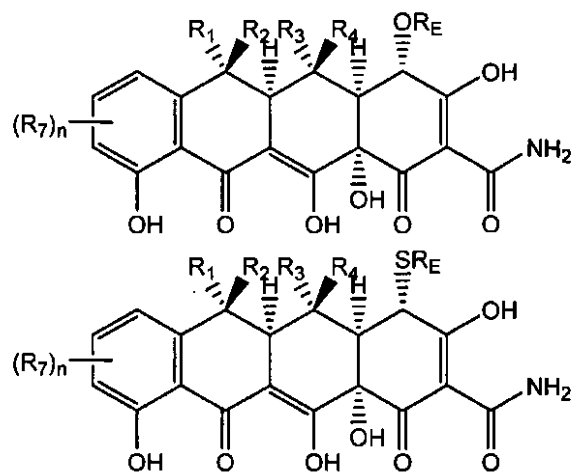
30



40

【 0 0 7 1 】

【化 9 2】

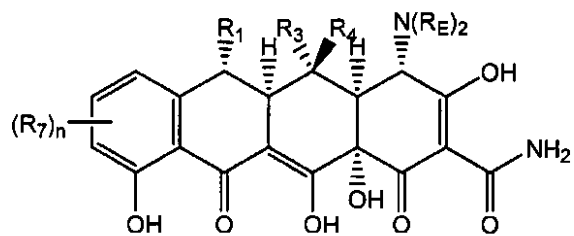


10

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_E および R_7 の定義は、上記のとおりである。特定の実施態様では、これらの化合物は、以下の式で示す 6 - デオキシテトラサイクリンである：

【 0 0 7 2 】

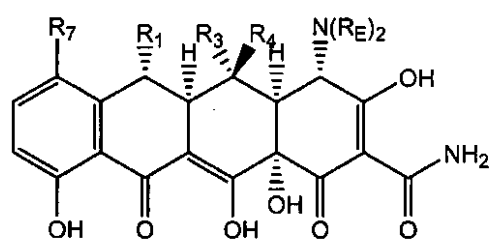
【化 9 3 - 1】



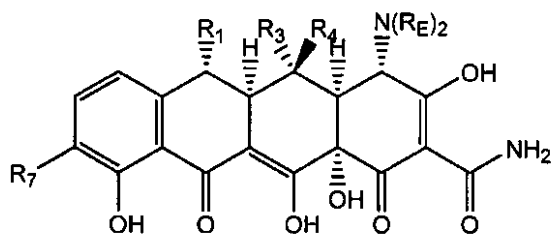
20

【 0 0 7 3 】

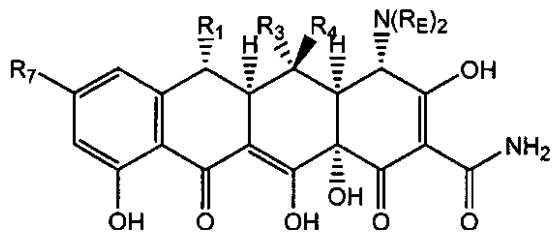
【化 9 3 - 2】



10

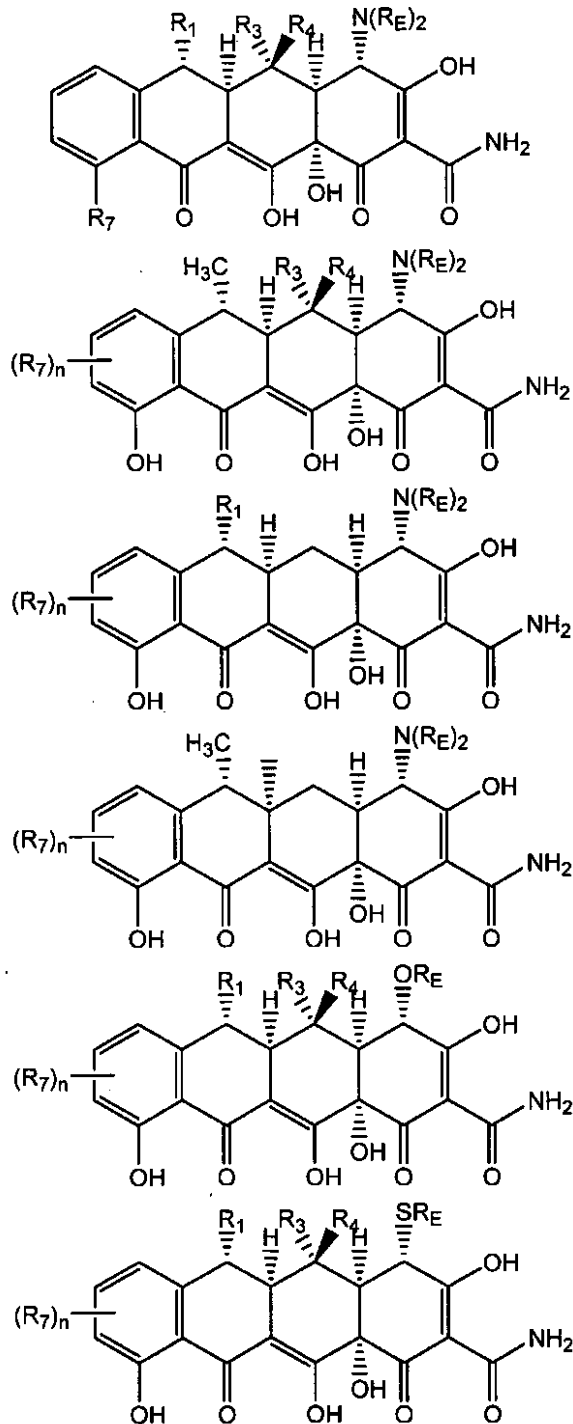


20



【 0 0 7 4】

【化 9 4】



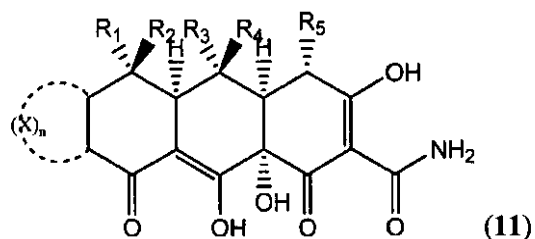
ここで、 R_2 は、水素であり、そして R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_E および R_7 の定義は 40
、上記のとおりである。

【0075】

本発明の別の局面では、テトラサイクリンの D - 炭素環は、式 (11) で示すように、
複素環または炭素環部分で置き換えられる：

【0076】

【化 9 5】



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 の定義は、式 10 について上記のとおりである。

【0077】

10

【化 9 6】



で表わされる D - 環は、置換または非置換アリール、ヘテロアリール、炭素環または複素環部分であり得、ここで、X の各存在は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-C(R_7)_2-$ からなる群から選択される；n は、1 ~ 5（それらの数を含めて）の範囲の整数である；そして隣接 X 部分間の結合は、単結合または二重結合のいずれかである。特定の実施態様では、

【0078】

20

【化 9 7】



は、多環式環系（例えば、二環式または三環式部分）である。他の実施態様では、

【0079】

【化 9 8】



は、単環式部分である。さらに他の実施態様では、

【0080】

【化 9 9】



は、置換または非置換複素環部分である。特定の実施態様では、

【0081】

【化 100】



は、置換または非置換フェニル環ではない。他の実施態様では、

【0082】

【化 101】

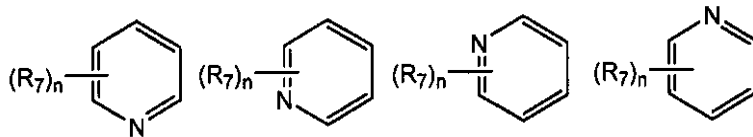


は、以下で示すピリジル部分である：

【0083】

50

【化 1 0 2】



別の実施態様では、

【 0 0 8 4】

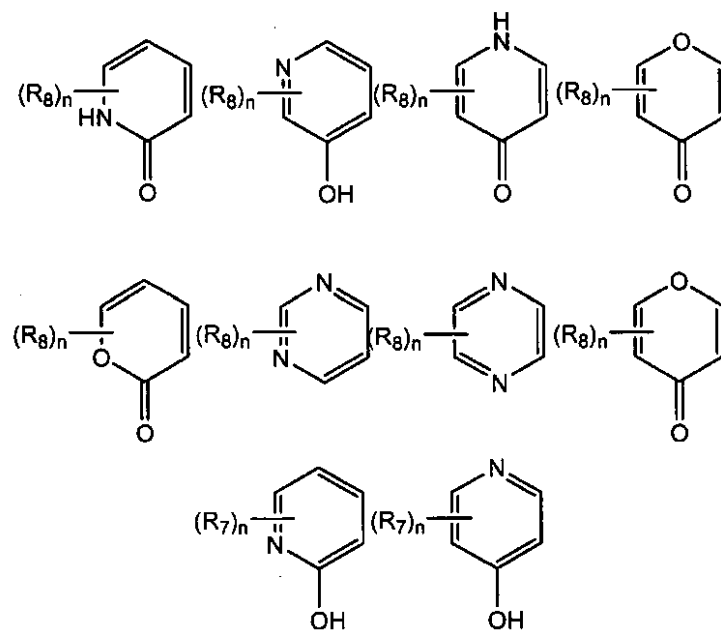
【化 1 0 3】



は、以下からなる群から選択される：

【 0 0 8 5】

【化 1 0 4】



さらに別の実施態様では、

【 0 0 8 6】

【化 1 0 5】



は、以下からなる群から選択される 5 員複素環である：

【 0 0 8 7】

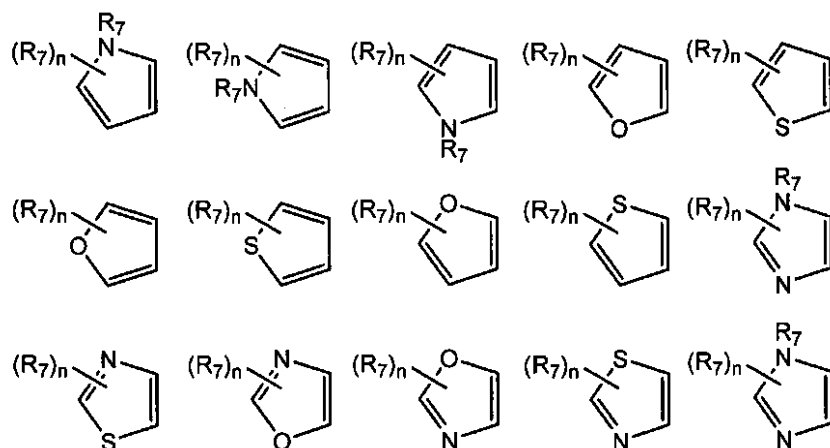
10

20

30

40

【化 1 0 6】



10

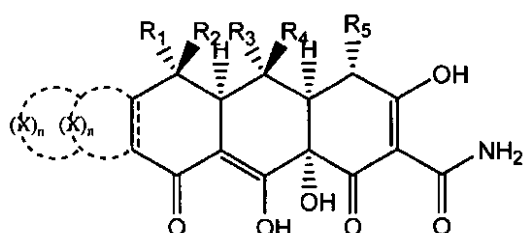
本発明の種々のテトラサイクリン（ヘテロサイクリン）はまた、図 1 4 で示されている。

【 0 0 8 8】

本発明の他の化合物には、次式のペンタサイクリンが挙げられる：

【 0 0 8 9】

【化 1 0 7】



20

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および

【 0 0 9 0】

【化 1 0 8】



30

は、上で定義したとおりである。特定の実施態様では、この化合物の環は、直鎖である。他の実施態様では、この環系は、直鎖ではない。環

【 0 0 9 1】

【化 1 0 9】



の各存在は、特定の実施態様では、単環式環系である。

【 0 0 9 2】

【化 1 1 0】



の各存在は、複素環または炭素環である。

【 0 0 9 3】

【化 1 1 1】

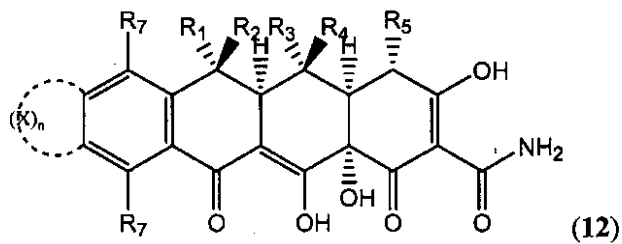


50

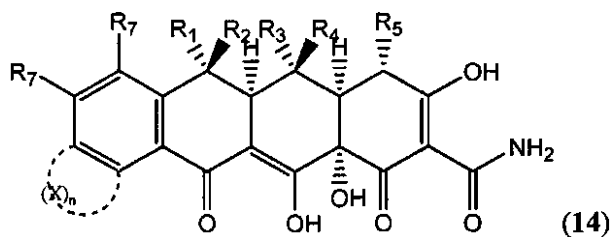
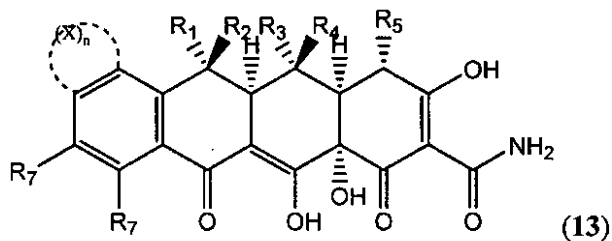
は、3員、4員、5員、6員または7員；好ましくは、5員または6員である。他の種類のペンタサイクリンには、式(12)、(13)および(14)の化合物が挙げられる：

【0094】

【化112】



10



20

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_7 は、上で定義したとおりである。式12、13および14において、

【0095】

【化113】



30

は、置換または非置換アリール、ヘテロアリール、炭素環、または複素環部分を表わし、ここで、Xの各存在は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(R_8)_2-$ からなる群から選択される； n は、1～5（それらの数を含めて）の範囲の整数である；そして隣接X部分間の結合は、単結合または二重結合のいずれかである。特定の実施態様では、

【0096】

【化114】



40

は、多環式環系（例えば、二環式または三環式部分）である。他の実施態様では、

【0097】

【化115】



は、単環式部分である。他の実施態様では、

【0098】

【化 1 1 6】



は、置換または非置換、芳香族または非芳香族炭素環部分、例えば、フェニル環である。
さらに他の実施態様では、

【0 0 9 9】

【化 1 1 7】



10

は、置換または非置換複素環部分である。特定の実施態様では、

【0 1 0 0】

【化 1 1 8】



は、置換または非置換フェニル環である。他の実施態様では、

【0 1 0 1】

【化 1 1 9】

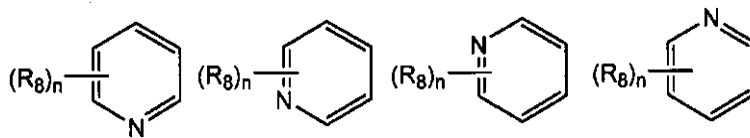
20



は、以下で示すようなピリジニル部分である：

【0 1 0 2】

【化 1 2 0】



30

別の実施態様では、

【0 1 0 3】

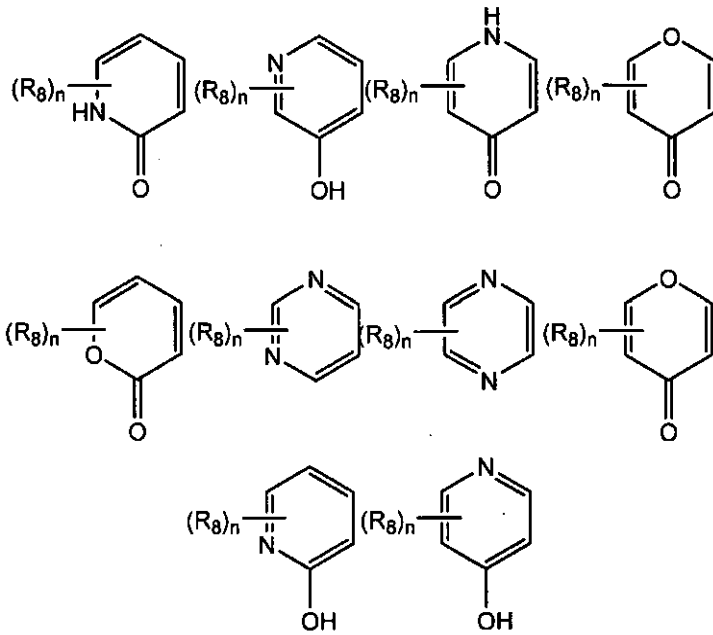
【化 1 2 1】



は、以下からなる群から選択される：

【0 1 0 4】

【化 1 2 2】



10

さらに別の実施態様では、

20

【 0 1 0 5】

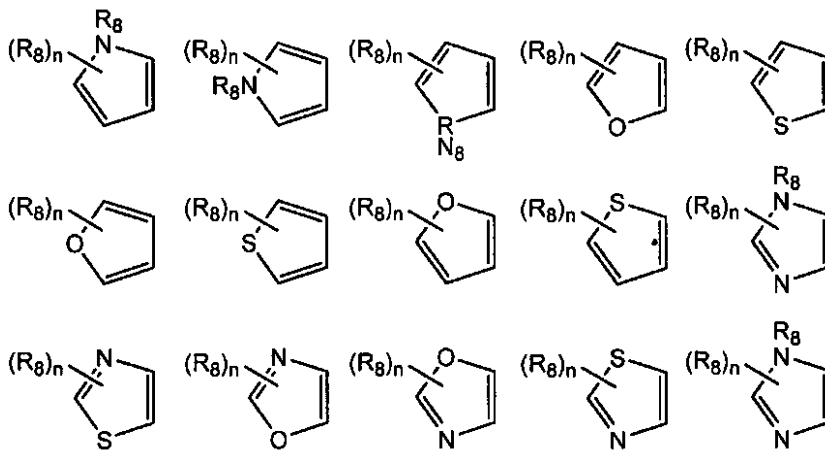
【化 1 2 3】



は、以下からなる群から選択される 5 員複素環である：

【 0 1 0 6】

【化 1 2 4】



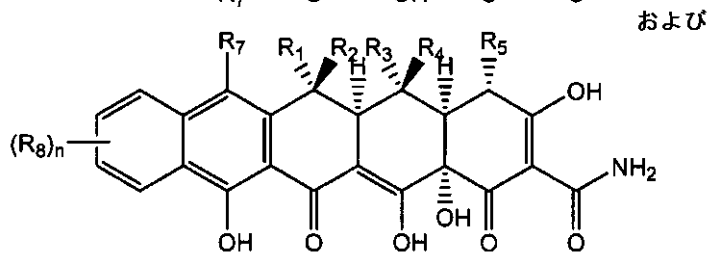
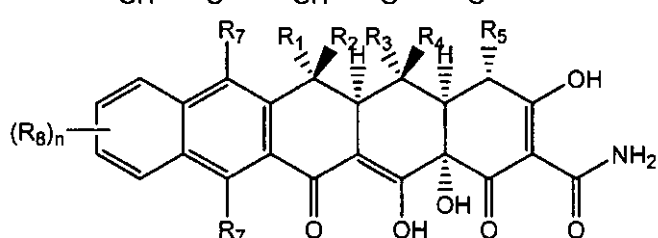
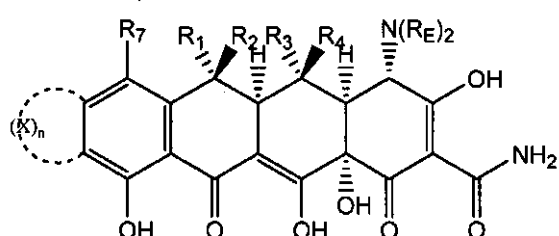
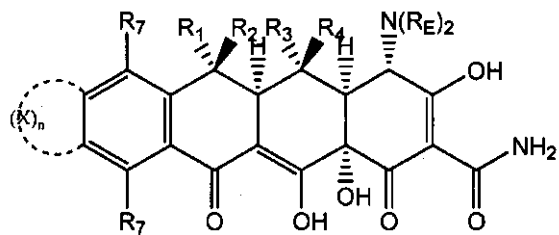
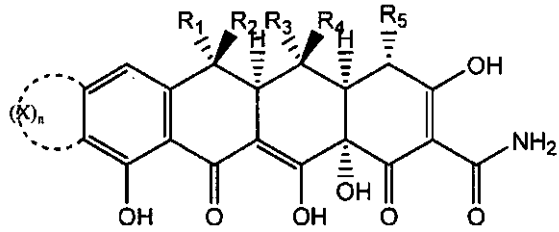
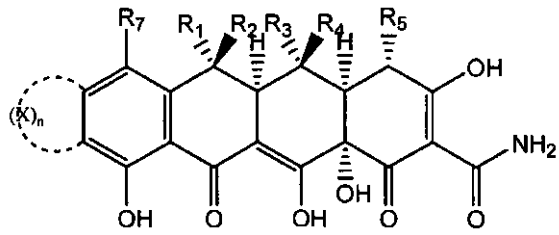
30

式 (1 2) の種々の下位分類には、以下が挙げられる：

【 0 1 0 7】

40

【化 1 2 5】



および

式(13)の種々の下位分類には、以下が挙げられる：
【0108】

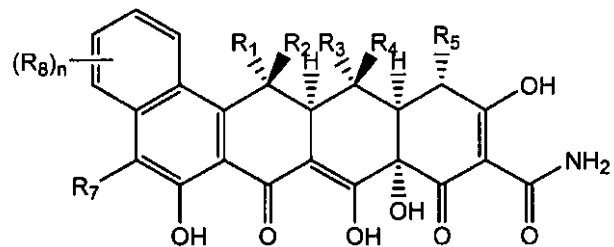
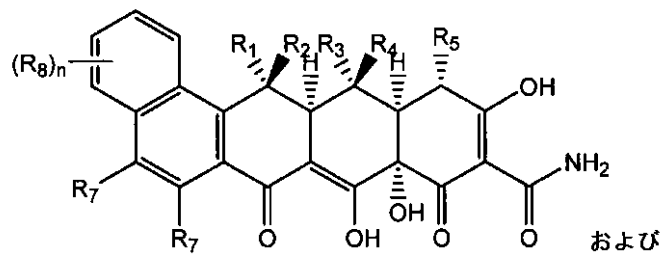
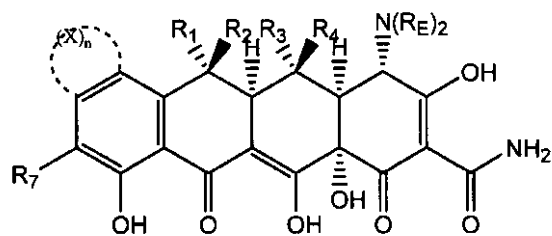
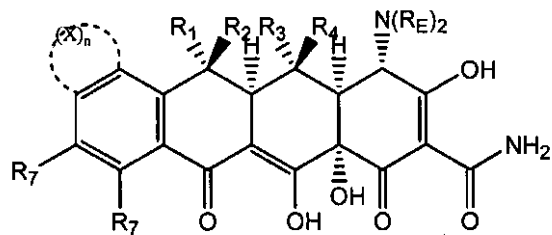
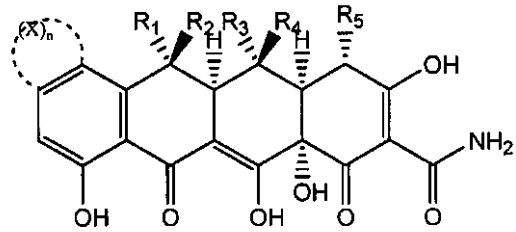
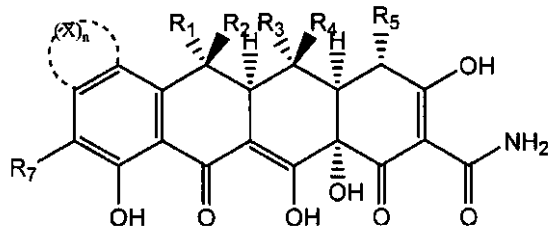
10

20

30

40

【化 1 2 6】



式 (1 4) の種々の下位分類には、以下が挙げられる：

【 0 1 0 9 】

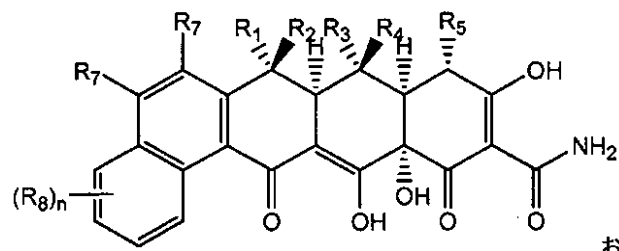
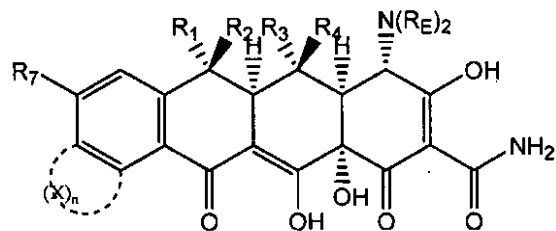
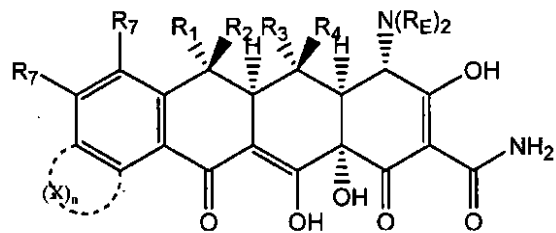
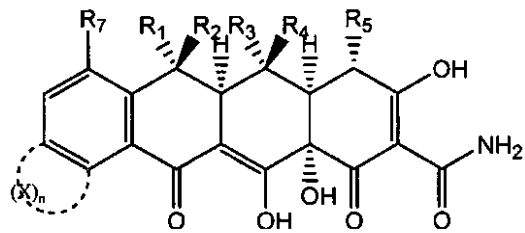
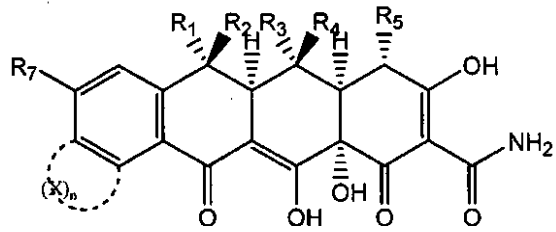
10

20

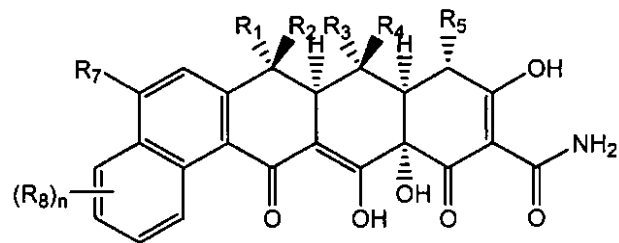
30

40

【化 1 2 7】



および



本発明の種々のペンタサイクリンはまた、図 1 4 で示されている。

【 0 1 1 0】

特定の実施態様では、本発明のテトラサイクリン類似物は、次式で表わされる：

【 0 1 1 1】

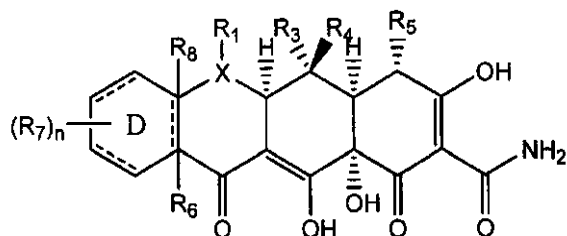
10

20

30

40

【化 1 2 8】



ここで、Xは、窒素、イオウおよび酸素であり、そして R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、およびnは、上で定義したとおりであるが、但し、XがSまたはOであるとき、 R_1 は、存在しない。

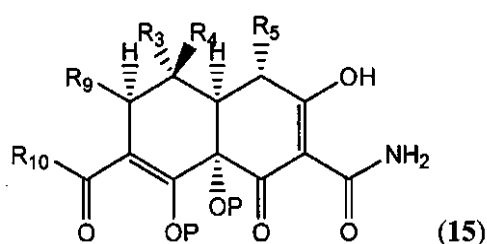
10

【0 1 1 2】

本発明の化合物の他の種類には、式(15)のジサイクリンが挙げられる。

【0 1 1 3】

【化 1 2 9】



20

ここで、 R_3 、 R_4 および R_5 は、上で定義したとおりである。Pは、水素または保護基である。 R_9 は、水素；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_1$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_1$ ；あるいは $-N(R_1)_2$ である；ここで、 R_1 の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。特定の実施態様では、 R_9 は、水素または低級($C_1 \sim C_6$)アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。他の実施態様では、 R_9 は、ビニル基である。さらに他の実施態様では、 R_9 は、置換または非置換アリール基である。さらに他の実施態様では、 R_9 は、置換または非置換複素環基である。

30

【0 1 1 4】

R_{10} は、環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；あるいは置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール部分である。特定の実施態様では、 R_{10} は、置換または非置換フェニル環である。特定の実施態様では、 R_{10} は、置換または非置換複素環である。特定の実施態様では、 R_{10} は、置換または非置換アリール環である。他の実施態様では、 R_{10} は、低級($C_1 \sim C_6$)アルキル、アルケニル、またはアルキニル基である。

40

【0 1 1 5】

(合成方法)

本発明はまた、本発明の化合物だけでなく合成経路に沿った中間体を調製する際に使用される全ての工程および方法を包含する。本発明は、非常に官能化されたキラルエノン(これは、テトラサイクリン核のA-環およびB-環となる)とテトラサイクリン核のD-環となる分子とを結合することによるテトラサイクリンおよび種々の類似物のモジュラー

50

合成 (modular synthesis) を提供する。これらの 2 種の間体を結合すると、好ましくは、エナンチオ選択的様式で、C-環が得られる。この方法により、また、ベンタサイクリン、ヘキササイクリン、またはそれより高級な環系の合成だけでなく、その環系への複素環の取り込みが可能となる。特に、これらの 2 つの断片の結合は、上記のように、エノン (9) との種々の求核付加反応および環化付加反応を含む。

【0116】

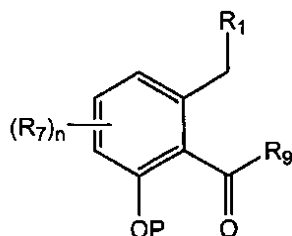
この合成は、安息香酸から出発するエノン (9) の調製で開始する。図 2 で示すように、この合成の第一工程は、*Alcc t l i g e n e s e u l r o p h u s* を使用する安息香酸の微生物ジヒドロキシル化を包含する。次いで、このジオール (図 2 の 1) (これは、好ましくは、光学的に純粋である) は、ヒドロキシル指示エポキシ化にかけられて、アリルエポキシド (図 2 の 2) が生じる。アリルエポキシド 2 を脱保護し再配列すると、異性体アリルエポキシド (図 2 の 3) が生じた。この異性体アリルエポキシドにメタレート化イソオキサゾール (図 2 の 4) が加えられて、5 (図 2) が生じ、これは、引き続いて、メタレートされて、このエポキシドへの求核攻撃により、その 6 員環を閉じた。次いで、中間体 6 (図 2) は、再配列され、脱保護され、そして酸化されて、キラルエノン 9 (図 2) が生じた。当業者が理解するように、図 2 の中間体 6、7、8 および 9 を官能化し再配列すると、異なる種類の本発明の化合物を調製することが可能となる。

【0117】

1 実施態様では、エノン (9) は、トルエート (6) の脱プロトン化から生じるアニオンと反応される。次式のトルエート：

【0118】

【化 130】



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_7 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；そして

n は、0 ~ 3 (それらの数を含めて) の範囲の整数である；

R_9 は、 $-OR_1$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_1$ ；または $-N(R_1)_2$ である；ここで、 R_1 の各存在は、別個に、水素、保護基；環式または非環式、置換または非置換脂肪族部分；環式または非環式、置換または非置換ヘテロ脂肪族部分；置換または非置換アリール部分；または置換または非置換ヘテロアリール部分である；そして

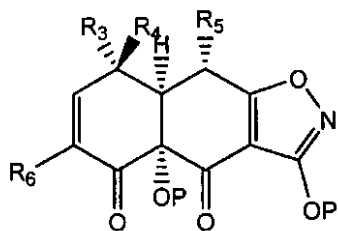
P は、水素、低級 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、アシル基、および保護基からなる群から選択される；

は、塩基性条件（例えば、 LDA 、 $HMDs$ ）下にて、脱プロトン化され、そして得られたアニオンは、次式のエノンと反応されて：

【0119】

【化131】

10



ここで、 R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

20

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

30

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

40

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される；そして

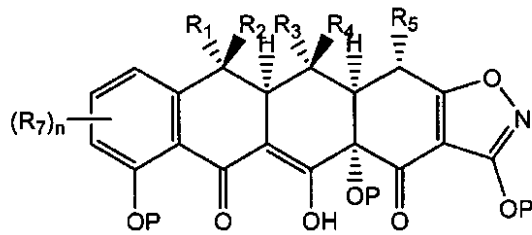
P は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；

50

以下の生成物を形成する：

【 0 1 2 0 】

【 化 1 3 2 】



10

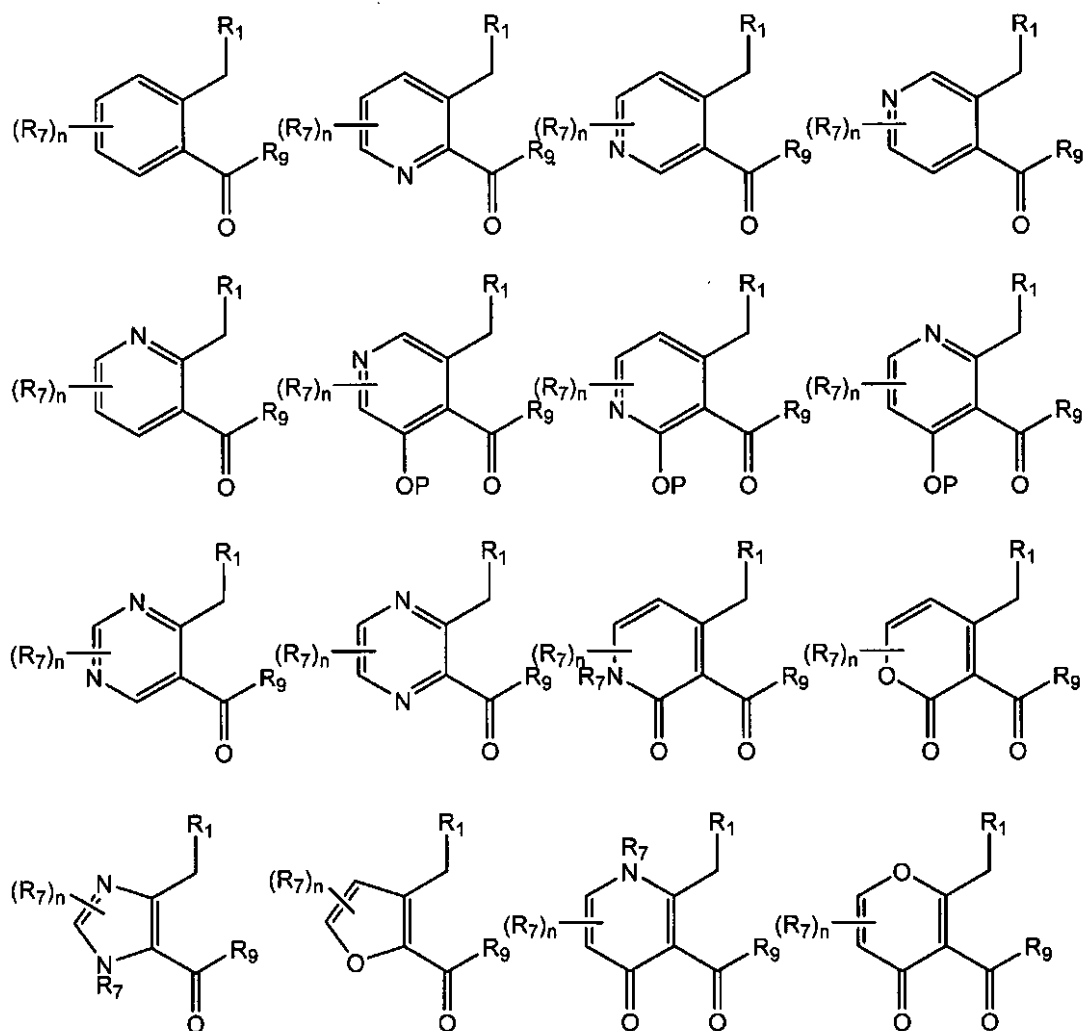
ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 P 、および n は、上で定義したとおりである；

R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_B$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_B$ ； $-SOR_B$ ； $-SO_2R_B$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_B)_2$ ； $-NHC(O)R_B$ ；あるいは $-C(R_B)_3$ である；ここで、 R_B の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。当業者が理解するように、このトルエートは、特定の実施態様では、さらに置換され得る。それに加えて、このトルエートのフェニル環は、図 11 および 13 で示すように、芳香族複素環（例えば、ピリジン環）と置き換えられる。トルエート (6) の炭素環および複素環類似物には、以下が挙げられる：

20

【 0 1 2 1 】

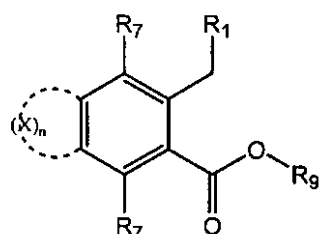
【化 1 3 3】



他のトルエートは、図 21 で示されている。特定の実施態様では、多環式トルエートは、マイケル - ディックマン (Michael - Dieckmann) 反応手順で使用され、ペンタサイクリン、ヘキササイクリン、またはそれより高級なサイクリンが形成される。ペンタサイクリンを調製する際に有用なトルエートは、次式で例示される：

【 0 1 2 2】

【化 1 3 4】



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；ア

10

20

30

40

50

リールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

各 R_7 は、別個に、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

【 0 1 2 3 】

【 化 1 3 5 】



は、置換または非置換アリール、ヘテロアリール、炭素環または複素環部分を表わし、ここで、 X の各存在は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(R_8)_2-$ からなる群から選択される；

R_8 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_H$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_H$ ； $-CO_2R_H$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_H$ ； $-SOR_H$ ； $-SO_2R_H$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_H)_2$ ； $-NHC(O)R_H$ ；あるいは $-C(R_H)_3$ である；ここで、 R_H の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

n は、1～5（それらの数を含めて）の範囲の整数である；

隣接 X 部分間の結合は、単結合または二重結合のいずれかである；そして

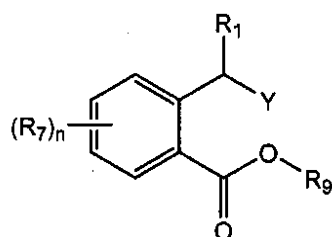
R_9 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリール基からなる群から選択される。

【 0 1 2 4 】

別の実施態様では、エノン（9）は、アニオンと反応されるが、これは、次式のトルエートのメタレーション（例えば、このトルエートと適当な金属試薬との反応による金属-ハロゲン交換、金属-メタロイド交換、リチウム-ハロゲン交換、リチウム-スズ交換など）を介して、発生される；

【 0 1 2 5 】

【 化 1 3 6 】



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；

置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_7 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

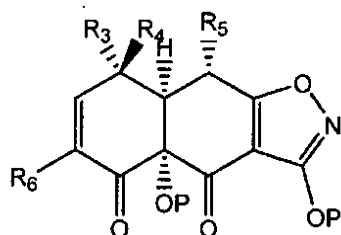
n は、 $0 \sim 3$ （それらの数を含めて）の範囲の整数である；

R_9 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリール基からなる群から選択される；そして

Y は、ハロゲンまたは $Sn(R_y)_3$ であり、ここで、 R_y は、アルキルである。発生したアニオンは、次式のエノンと反応され：

【0126】

【化137】



ここで、 R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチ

オ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

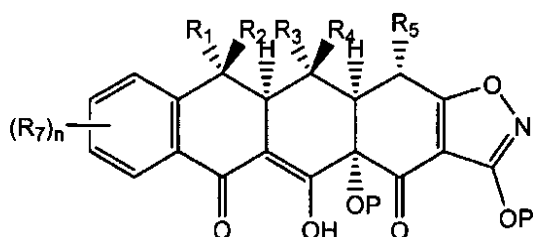
10

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される；そして

P は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；
次式の生成物を発生する；

【0127】

【化138】



20

ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 P 、および n は、上で定義したとおりである；そして

R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_B$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_B$ ； $-SOR_B$ ； $-SO_2R_B$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_B)_2$ ； $-NHC(O)R_B$ ；あるいは $-C(R_B)_3$ である；ここで、 R_B の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。

30

【0128】

エノンと反応される金属アニオン試薬を発生するメタレーション反応では、任意の金属が使用され得る。特定の実施態様では、この金属は、周期表の第Ⅰ族元素である。他の実施態様では、この金属は、周期表の第Ⅱ族元素である。他の実施態様では、この金属は、遷移金属である。このメタレーション反応で有用な代表的な金属には、ナトリウム、リチウム、カルシウム、アルミニウム、カドミウム、銅、ベリリウム、ヒ素、アンチモン、スズ、マグネシウム、チタン、亜鉛、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、亜鉛、白金、パラジウム、水銀、およびルテニウムが挙げられる。特定の好ましい実施態様では、この金属は、リチウム、マグネシウム、チタン、亜鉛、および銅から選択される。さらに他の実施態様では、この金属は、マグネシウム、リチウム、ナトリウム、ベリリウム、亜鉛、水銀、ヒ素、アンチモン、またはスズである。ある特定の実施態様では、リチウム-ハロゲン交換が使用される。このリチウム-ハロゲン交換は、このエノンの存在下にて、その場で実行され得る。このリチウム-ハロゲン交換は、任意のリチウム試薬（これには、例

40

50

例えば、アルキルリチウム試薬、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、メシチルリチウム、およびメチルリチウムが挙げられる)を使用して、前形成され得る。特定の実施態様では、他の有機金属試薬が発生され、このエノンと反応される。例には、グリニャール試薬、ゼロ-原子価金属錯体、エート錯体などが挙げられる。特定の実施態様では、この金属試薬は、マグネシウム試薬であり、これには、金属マグネシウム、マグネシウムアントラセン、活性化マグネシウムターニングなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様では、この試薬は、亜鉛ベースである。この試薬は、このエノンの存在下にて、その場で発生され得るか、またはこの試薬は、別々に発生され得、後に、このエノンと接触され得る。特定の実施態様では、この環化には、より穏やかな条件(例えば、亜鉛試薬)が使用される。

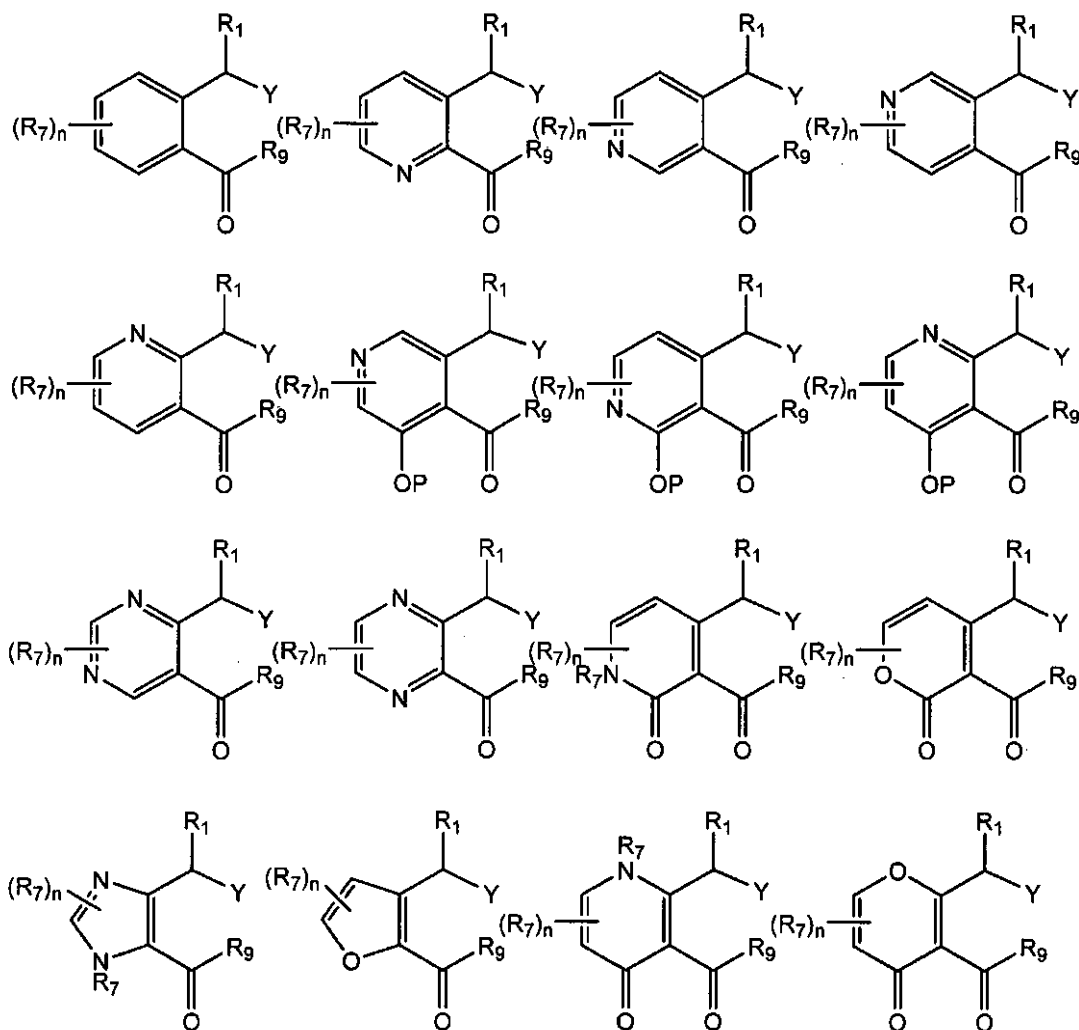
10

【0129】

当業者が理解するように、このトルエートは、特定の実施態様では、さらに置換され得る。それに加えて、このトルエートのフェニル環は、芳香族複素環または環系(例えば、ピリジン環)で置換され得る。トルエートの炭素環および複素環類似物の例には、以下が挙げられる:

【0130】

【化139】



20

30

40

特定の実施態様では、ハロゲン Y は、臭素である。他の実施態様では、 Y は、ヨウ素である。さらに他の実施態様では、 Y は、塩化物である。特定の実施態様では、 Y は、メタロイド(例えば、スズ、セレン、テルルなど)である。特定の実施態様では、 Y は、 $-SnR_3$ であり、ここで、 R の各存在は、別個に、アルキル(例えば、 $-Sn(CH_3)_3$)である。このメタレーション反応後、 Y は、金属(例えば、リチウム、マグネシウム、亜

50

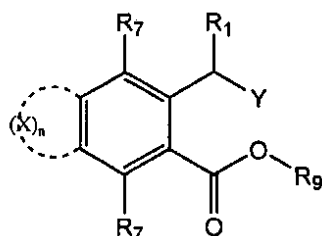
鉛、銅、アンチモン、ナトリウムなど)である。特定の実施態様では、 R_1 は、水素または低級アルキル($C_1 \sim C_6$)である。ある特定の実施態様では、 R_1 は、水素である。他のトルエートは、図21で示されている。

【0131】

他の実施態様では、ペンタサイクリン、ヘキササイクリン、またはそれより高級なサイクリンを調製するために、多環式トルエートが使用され得る。このようなサイクリンの調製で有用なトルエートは、以下の式を有する：

【0132】

【化140】



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

各 R_7 は、別個に、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

【0133】

【化141】



は、置換または非置換アリール、ヘテロアリール、炭素環または複素環部分を表わし、ここで、 X の各存在は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(R_8)_2-$ からなる群から選択される；

R_8 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_H$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_H$ ； $-CO_2R_H$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_H$ ； $-SOR_H$ ； $-SO_2R_H$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_H)_2$ ； $-NHC(O)R_H$ ；あるいは $-C(R_H)_3$ である；ここで、 R_H の

各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

n は、1 ~ 5（それらの数を含めて）の範囲の整数である；そして

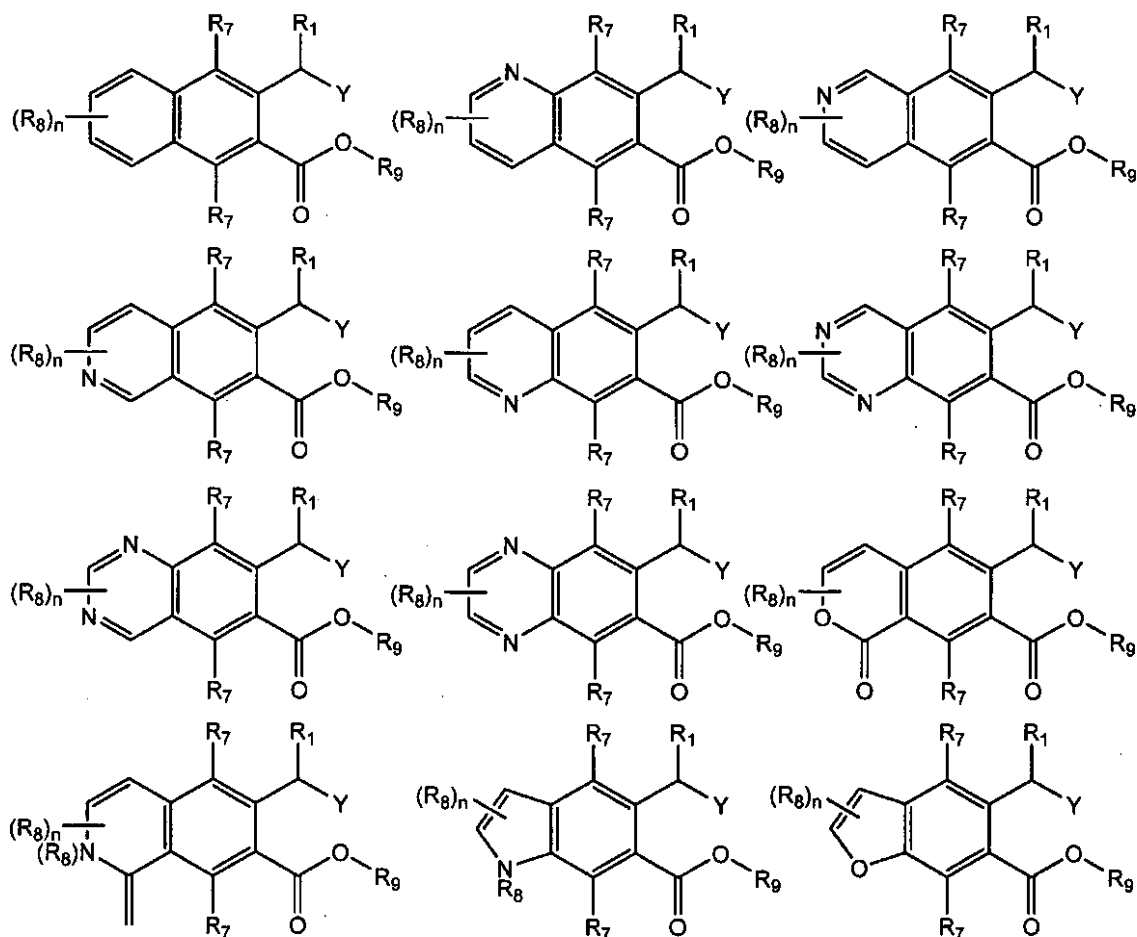
隣接 X 部分間の結合は、単結合または二重結合のいずれかである；

R_9 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリール基からなる群から選択される；そして

Y は、ハロゲンまたは $S_n(R_y)_3$ であり、ここで、 R_y は、アルキルである。特定の実施態様では、ハロゲン Y は、臭素である。他の実施態様では、 Y は、ヨウ素である。さらに他の実施態様では、 Y は、塩化物である。特定の実施態様では、 Y は、メタロイド（例えば、スズ、セレン、テルルなど）である。特定の実施態様では、 Y は、 $-S_nR_3$ であり、ここで、 R の各存在は、別個に、アルキル（例えば、 $-S_n(CH_3)_3$ ）である。このメタレーション反応後、 Y は、金属（例えば、リチウム、マグネシウム、亜鉛、銅、ナトリウム、水銀、アンチモンなど）である。特定の実施態様では、 R_1 は、水素または低級アルキル（ $C_1 \sim C_6$ ）である。ある特定の実施態様では、 R_1 は、水素である。特定の実施態様では、 R_9 は、フェニルまたは置換フェニルである。特定の実施態様では、オルト- R_7 は、アルコキシ（例えば、メトキシ）である。他の実施態様では、 R_7 は、水素である。代表的な多環式トルエートには、以下が挙げられる：

【 0 1 3 4 】

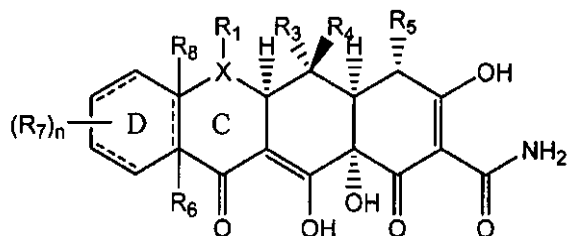
【 化 1 4 2 】



複素環 C - 環を有する以下の式の化合物：

【 0 1 3 5 】

【化 1 4 3】

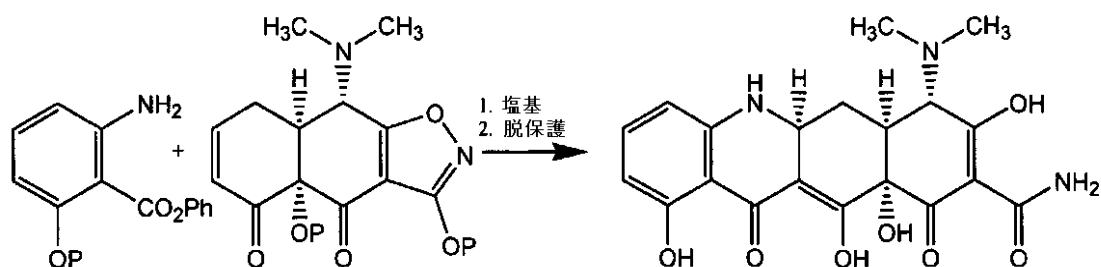


は、対応するアニリド、フェノールまたはチオフェノールから誘導された D - 環前駆体のマイケル - ディックマン反応により、調製され得る。アントラニル酸（すなわち、このマイ

10

【 0 1 3 6】

【化 1 4 4】

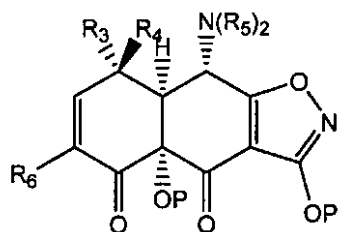


20

別の実施態様では、エノン (9) は、o - キノンジメチドのディールス - アルダー反応において、ベンゾシクロブテノールと反応される。次式のエノン：

【 0 1 3 7】

【化 1 4 5】



30

ここで、 R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

40

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリー

50

ル部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

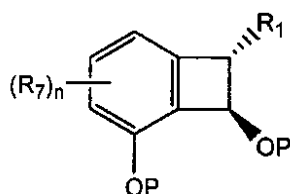
10

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される；

P は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；
は、適当な条件（例えば、加熱）下にて、次式のベンゾシクロブテノールと反応され；

【0138】

【化146】



20

ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

30

R_7 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

40

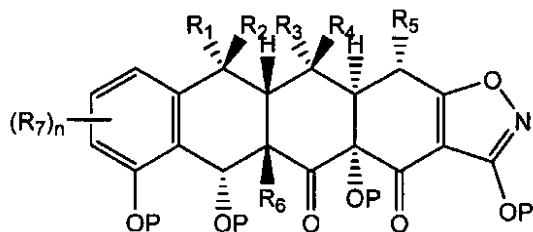
P は、それぞれ、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；そして

n は、0～3（それらの数を含めて）の範囲の整数である；

次式の生成物を形成する；

【0139】

【化 1 4 7】



ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および P は、上で定義したとおりである；そして

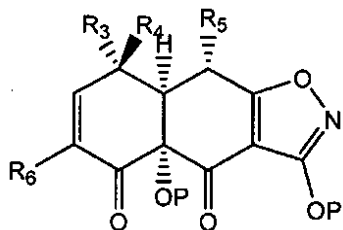
R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_B$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_B$ ； $-SOR_B$ ； $-SO_2R_B$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_B)_2$ ； $-NHC(O)R_B$ ；あるいは $-C(R_B)_3$ である；ここで、 R_B の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。当業者が理解するように、これらの反応物は、さらに置換され得、それでもなお、請求発明の範囲内に入る。例えば、このベンゾシクロブテノール環のフェニル環は、さらに置換され得る。

【0 1 4 0】

別の実施態様では、このエノン、ディールス - アルダー反応において、ジエンと反応されて、トリサイクリンを生じる。次式のエノン：

【0 1 4 1】

【化 1 4 8】



ここで、 R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の

各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

10

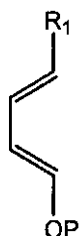
R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオキシ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される；これらは、上で定義したとおりである；そして

P は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；
は、適当な条件（例えば、加熱）下にて、次式のジエンと反応され：

【0142】

【化149】

20



ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；そして

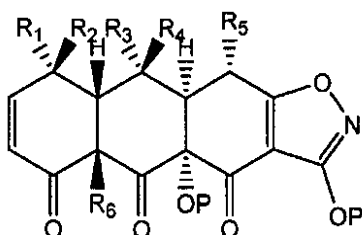
30

P は、それぞれ、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；
次式の保護トリサイクリンを生じる：

【0143】

【化150】

40



ここで、 R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；

50

置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_B$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_B$ ； $-SOR_B$ ； $-SO_2R_B$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_B)_2$ ； $-NHC(O)R_B$ ；あるいは $-C(R_B)_3$ である；ここで、 R_B の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。当業者が理解するように、このエノンおよびジエンは、さらに置換され得、それでもなお、本発明の範囲内に包含される。

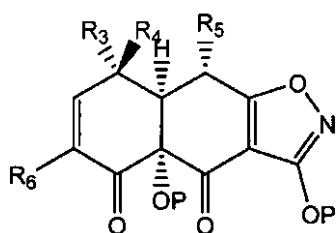
【0144】

10

さらに別の実施態様では、このエノンは、フタリドまたはシアノ-フタリドのアニオンと反応される。次式のエノン：

【0145】

【化151】



20

ここで、 R_3 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(O)R_C$ ；あるいは $-C(R_C)_3$ である；ここで、 R_C の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；または

30

ヘテロアリールチオ部分である；
 R_4 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_D$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(O)R_D$ ；あるいは $-C(R_D)_3$ である；ここで、 R_D の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロ

40

アリールチオ部分である；
 R_5 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ；または $-N(R_E)_2$ である；ここで、 R_E の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

R_6 は、水素、ハロゲン、置換または非置換脂肪族、置換または非置換ヘテロ脂肪族、

50

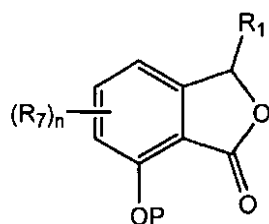
置換または非置換アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SH$ 、アルキルチオ、アリールチオ、 $-NO_2$ 、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノ基からなる群から選択される；

P は、別個に、水素または保護基からなる群から選択される；

は、塩基性条件（例えば、 $LiDA$ 、 Ph_3Cl ）下にて、次式のフタリドと反応され：

【0146】

【化152】



10

ここで、 R_1 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_A$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_A$ ； $-SOR_A$ ； $-SO_2R_A$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_A)_2$ ； $-NHC(O)R_A$ ；あるいは $-C(R_A)_3$ である；ここで、 R_A の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

20

R_7 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_G$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_G$ ； $-CO_2R_G$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_G$ ； $-SOR_G$ ； $-SO_2R_G$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_G)_2$ ； $-NHC(O)R_G$ ；あるいは $-C(R_G)_3$ である；ここで、 R_G の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である；

30

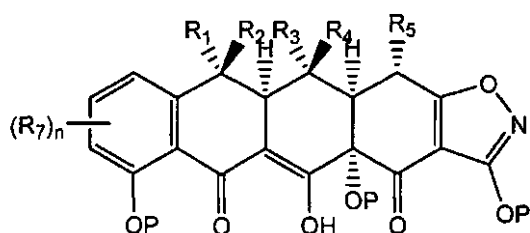
P は、それぞれ、別個に、水素、低級アルキル基、アシル基、または保護基からなる群から選択される；そして

n は、0～3（それらの数を含めて）の範囲の整数である；

次式の生成物を生じる；

【0147】

【化153】



40

ここで、 R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分枝または非分枝アシル；置換または非置換、分枝または非分枝アリ

50

ール；置換または非置換、分枝または非分枝ヘテロアリール； $-OR_B$ ； $=O$ ； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_B$ ； $-SOR_B$ ； $-SO_2R_B$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_B)_2$ ； $-NHC(O)R_B$ ；あるいは $-C(R_B)_3$ である；ここで、 R_B の各存在は、別個に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。

【0148】

次いで、上記反応の生成物は、さらに、官能化、還元、酸化、再配列、保護および脱保護されて、所望の最終生成物が生じる。本発明の化合物の最終合成において使用される種々の代表的な反応は、図2、3、11、12および13で示されている。当業者が理解するように、本発明の化合物を合成する過程において、種々の単離および精製技術（これには、フラッシュクロマトグラフィー、結晶化、蒸留、HPLC、薄層クロマトグラフィー、抽出、濾過などが挙げられる）が使用され得る。これらの技術は、中間体、試薬、生成物、出発物質または溶媒の調製および精製において、使用され得る。

【0149】

（医薬組成物）

本発明はまた、少なくとも1種の上記化合物および本明細書中で記述した化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体を含む医薬組成物を提供し、これらの化合物は、微生物を殺すかその成長を阻止し、特に重要な特定の実施態様では、テトラサイクリン耐性生物体（クロルテトラサイクリン耐性生物体、オキシテトラサイクリン耐性生物体、デメクロサイクリン耐性生物体、ドキシサイクリン耐性生物体、ミノサイクリン耐性生物体、あるいは医学または獣医学で使用するテトラサイクリン類の抗生物質に対して耐性であるいずれかの生物体を含めて）を殺すかその成長を阻止する。他の実施態様では、これらの化合物は、新生物細胞（例えば、癌細胞）に対して、細胞分裂停止または細胞毒性活性を示す。さらに他の実施態様では、これらの化合物は、急速に分裂している細胞（例えば、刺激された炎症細胞）を殺すかその成長を阻止する。

【0150】

上述のように、本発明は、抗菌活性および抗増殖活性を有する新規化合物を提供し、それゆえ、本発明の化合物は、種々の病態（感染症、癌、自己免疫疾患、炎症疾患、および糖尿病性網膜症を含めて）を治療するのに有用である。従って、本発明の別の局面では、医薬組成物が提供され、ここで、これらの組成物は、本明細書中で記述した化合物のいずれか1種を含むし、必要に応じて、薬学的に受容可能な担体を含む。特定の実施態様では、これらの組成物は、必要に応じて、さらに、1種またはそれ以上の追加治療薬（例えば、他の抗菌剤または他の抗増殖剤）を含む。他の実施態様では、これらの組成物は、さらに、抗炎症剤（例えば、アスピリン、イブプロフェン、アセトアミノフェンなど）、鎮痛剤、または解熱剤を含む。

【0151】

また、本発明の化合物のある種のものは、治療に自由な形態で存在でき、または適当な場合、それらの薬学的に受容可能な誘導体として存在できることが分かる。本発明によれば、薬学的に受容可能な誘導体には、薬学的に受容可能な塩、エステル、このようなエステルの塩、または任意の他の付加物または誘導体が挙げられるが、これらに限定されず、それらは、必要な患者に投与すると、直接または間接に、本明細書中で記述した化合物またはそれらの代謝物または残留物（例えば、プロドラッグ）を提供できる。

【0152】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能な塩」とは、適切な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適当な塩であって、合理的な有益性/リスク比と釣り合った塩を意味する。薬学的に受容可能な塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、66:1-19, 1977

10

20

30

40

50

7 (その内容は、本明細書中で参考として援用されている)において、薬学的に受容可能な塩を詳細に記述している。これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中に、その場で調製できるか、遊離塩基官能基と適当な有機または無機酸とを反応させることにより、別々に調製できる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例には、無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸) または有機酸 (例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸) と共にまたは当該技術分野で使用される他の方法 (例えば、イオン交換) を使用することにより形成されたアミノ基の塩がある。他の薬学的に受容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに別の薬学的に受容可能な塩には、適当なとき、非毒性のアモニウム、四級アモニウム、およびアミンカチオンが挙げられ、これらは、対イオンを使用して形成される (例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩)。

【0153】

さらに、本明細書中で使用する「薬学的に受容可能なエステル」との用語とは、インビボで加水分解するエステルを意味し、これらには、ヒトの体内で容易に分解して親化合物またはその塩を残すものが挙げられる。適当なエステル基には、例えば、薬学的に受容可能な脂肪族カルボン酸 (特に、アルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカンジオン酸) から誘導されたものが挙げられ、ここで、各アルキル部分またはアルケニル部分は、有利には、6 個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルが挙げられる。特定の実施態様では、これらのエステルは、エステラーゼのような酵素で開裂される。

【0154】

さらに、本明細書中で使用する「薬学的に受容可能なプロドラッグ」との用語は、本発明の化合物のプロドラッグであって、適切な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適当なプロドラッグであって、合理的な有益性/リスク比と釣り合いかつそれらの目的用途に有効なプロドラッグを意味するだけでなく、可能な場合、本発明の化合物の双性イオン形状も意味する。「プロドラッグ」との用語は、例えば、血液内の加水分解により、インビボで急速に変換されて、上式の親化合物を生じる化合物を意味する。詳細な論述は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、および Edward B. Roche, ed., Bio-reversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 で提供されており、両方の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0155】

上記のように、本発明の医薬組成物は、さらに、薬学的に受容可能な担体を含み、これは、本明細書中で使用するように、望ましい特定の剤形に適するように、任意の全ての溶媒、希釈剤、または他の液状ビヒクル、分散体または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固形結合剤、潤滑剤などが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) は、医薬組成物を処方するのに使用される種々の担体およびそれらの公知の調製技術を開示している。任意の通常の担体媒体が、例えば、望ましくない生体効果を生じることにより、あるいは、有害な様式で、医薬組成物の任意の他の成分と相互作用することにより、本発明の抗癌化合物と非相溶性である範囲以外は、その用途は、本発明の範囲内であると見なされる。薬学的に受容可能な担体として役立ち得る物質の一部の例には、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（例えば、コーンスターチおよびポテトスターチ）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース）；粉末化トラガカント；モルト；ゼラチン；タルク；Cremophor；Solutol；賦形剤（例えば、ココアバターおよび座剤ワックス）；オイル（例えば、落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、とうもろこし油および大豆油）；グリコール（例えば、フロピレングリコール）；エステル（オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質なし水；等張性生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液だけでなく、他の非毒性相溶性潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）および着色剤、解離剤、被覆剤、香料、調香剤および防腐剤および酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されず、それらは、調合者の判断に従って、その組成物中に存在し得る。

【0156】

（化合物および医薬組成物の用途）

本発明は、さらに、感染を治療し腫瘍の成長を阻止する方法を提供する。この方法は、それを必要とする被験体（これには、ヒトまたは動物が挙げられるが、これらに限定されない）に、この化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0157】

本発明の化合物および医薬組成物は、感染（例えば、皮膚感染、GI感染、尿路感染症、尿生殖器感染症、全身性感染）、増殖疾患（例えば、癌）、および自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、狼瘡）を含む任意の疾患または病気を治療または予防する際に、使用され得る。これらの化合物および医薬組成物は、動物、好ましくは、哺乳動物（例えば、家畜、ネコ、イヌ、マウス、ラット）、さらに好ましくは、ヒトに投与され得る。これらの化合物および医薬組成物を動物に送達するには、任意の投与方法が使用され得る。特定の実施態様では、この化合物または医薬組成物は、経口投与される。他の実施態様では、この化合物または医薬組成物は、非経口投与される。

【0158】

さらに別の局面では、本発明の治療方法に従って、本明細書中で記述するように、細菌を本発明の化合物または組成物と接触させることにより、細菌が殺されるか、またはそれらの成長が阻止される。それゆえ、さらに別の局面では、感染を治療する方法が提供され、該方法は、所望の結果を達成するのに必要な量および時間にわたって、それを必要とする被験体に、本発明の化合物、または本発明の化合物を含有する医薬組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。本発明の特定の実施態様では、本発明の化合物または医薬組成物の「治療有効量」とは、細菌を殺すかその成長を阻止するのに有効な量である。これらの化合物および組成物は、本発明の方法に従って、細菌を殺すかその成長を阻止するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。必要な正確な量は、被験体の種、年齢および一般的な健康状態、感染の重症度、特定の化合物、その投与様式

、その活性様式などに依存して、被験体ごとに変わる。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にし投薬を均一にするために、単位剤形で処方される。しかしながら、本発明の化合物および組成物の全毎日用法は、適切な医学的判断の範囲内で、担当医により決定されることが分かる。任意の特定の患者または生物体に特定の治療有効用量レベルは、種々の要因に依存しており、これらには、治療する障害およびその障害の重症度；使用する特定の化合物の活性；使用する特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および常食；使用する特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療の持続時間；使用する特定の化合物と併用または同時使用する薬剤；および医学分野で周知の類似の要因が挙げられる。

【0159】

さらに、適当な薬学的に受容可能な担体を所望の投薬量で処方した後、本発明の医薬組成物は、治療する感染の重症度に依存して、経口的、直腸的、非経口的、大槽内的、腔内的、腹腔内的、局所的（粉末、軟膏または小滴により）、舌下の、経口または鼻内スプレーとしてなどで、投与できる。特定の実施態様では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日1回またはそれ以上で、1日あたり、被験体の体重1kgあたり、約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは、約0.1mg/kg～約40mg/kg、好ましくは、約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、さらに好ましくは、約1mg/kg～約25mg/kgを送達するのに十分な投薬レベルで、経口または非経口投与され得る。所望の投薬量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日おき、毎週、2週ごと、3週ごと、または4週ごとに、送達され得る。特定の実施態様では、所望の投薬量は、複数回の投与（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、またはそれ以上の投与）を使用して、送達され得る。

【0160】

経口および非経口投与用の液状剤形には、薬学的に受容可能な乳濁液、微小乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。これらの活性化合物に加えて、これらの液状剤形は、当該技術分野で通例使用される不活性希釈剤（例えば、水および他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチレングリコール、イソプロピレングリコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油））、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、これらの経口組成物はまた、補助剤（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁液、甘味料、香料および調香剤）も含有できる。非経口投与に特定の実施態様では、本発明の化合物は、可溶化剤（例えば、Cremophor、アルコール、オイル、変性オイル、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、重合体、およびそれらの組み合わせ）と混合される。

【0161】

注射可能製剤（例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液）は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁液を使用して、公知技術に従って、処方され得る。この無菌注射可能製剤はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液、懸濁液または乳濁液（例えば、1,3-ブタンジオール溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、無菌の不揮発性油は、通常、溶媒または懸濁媒体として、使用される。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油が使用でき、これらには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる。それに加えて、注射可能物の調製では、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が使用される。

【0162】

これらの注射可能処方は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の無菌注射可能媒体に溶解または分散できる無菌固形組成物の形状で可溶化剤を取り込むことにより、滅菌できる。

【0163】

薬剤の効果を延ばすために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からのその薬剤の吸収を遅くすることが望ましい。これは、液状懸濁液、または水溶性に乏しい結晶性物質または非晶質物質の使用を伴い得る。次いで、この薬剤の吸収速度は、その溶解度に依存し、これは、順に、結晶の大きさおよび結晶形状に依存し得る。あるいは、非経口投与した薬剤形状の遅延吸収は、その薬剤をオイルビヒクルに溶解または懸濁することを伴う。注射可能デポー形状は、その薬剤のマイクロカプセル化マトリックスを生物分解性重合体（例えば、ポリラクチド-ポリグリコチド）で形成することにより、行われる。薬剤と重合体との比および使用する重合体の性質に依存して、薬剤放出速度が制御できる。他の生体分解性重合体の例には、（ポリ（オルトエステル））およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能処方もまた、その薬剤をリポソームまたは微小乳濁液（これらは、体組織と相溶性である）に取り込むことにより、調製される。

10

【0164】

直腸投与または腔内投与用の組成物には、好ましくは、座剤があり、これらは、本発明の化合物を適当な非刺激性賦形剤または担体（例えば、ココアバター。ポリエチレングリコールまたは座剤ワックス（これらは、室温で固形であるが、対応で液状となり、従って、直腸または腔で溶解して、活性化合物を放出する））と混合することにより、調製できる。

20

【0165】

経口投与用の固形剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒が挙げられる。このような剤形では、その活性化合物は、少なくとも1種の不活性で薬学的に受容可能な賦形剤または担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）および/またはa) 充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、b) 結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア）、c) 湿潤剤（例えば、グリセロール）、d) 崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、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、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム）、e) 溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、f) 吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、g) 加湿剤（例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート）、h) 吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト、粘土）、およびi) 潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物）と混合される。

30

【0166】

類似の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として、使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤形は、被覆および殻（例えば、腸溶性被覆および医薬処方技術で周知の他の被覆）と共に調製できる。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、また、優先的には、腸管の一部にて、必要に応じて、遅延様式で、その活性成分のみを放出する組成であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。類似の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として、使用され得る。

40

【0167】

これらの活性化合物はまた、上で述べたような1種またはそれ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形状であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤形は、被覆および殻（例えば、腸溶性被覆および医薬処方技術で周知の他の被覆）と共に調製できる。このような固形剤形では、その活性化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤（例

50

えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン)と混合され得る。このような剤形はまた、通常の方法と同様に、不活性希釈剤以外の追加物質(例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロース))を含有し得る。カプセル、錠剤および丸薬の場合、それらの剤形はまた、緩衝剤を含有し得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、また、優先的には、腸管の一部にて、必要に応じて、遅延様式で、その活性成分のみを放出する組成であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【0168】

本発明の化合物を局所投与または経皮投与する剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤またはパッチが挙げられる。その活性成分は、必要に応じて、無菌条件下にて、薬学的に受容可能な担体および任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科処方、点耳液および点眼液もまた、本発明の範囲内であると見なされる。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を考慮しており、これらは、ある化合物を体内に制御した送達するという追加の利点がある。このような剤形は、その化合物を適当な媒体に溶解または分散することにより、製造できる。この化合物が皮膚を横切る流動を高めるために、吸収向上剤もまた使用できる。その速度は、速度制御膜を提供することにより、またはその化合物を重合体マトリックスまたはゲルに分散させることにより、いずれかにより、制御できる。

【0169】

また、本発明の化合物および医薬組成物は、併用療法で使用でき、すなわち、これらの化合物および医薬組成物は、1つまたはそれ以上の所望の療法または医学手順と同時に、その前に、またはそれに引き続いて、投与できることが分かる。組合せレジメンで使用する療法(治療法または処置)の特定の組合せは、所望の治療法および/または処置と達成すべき所望の治療効果との適合性を考慮している。また、使用する療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成し得る(例えば、本発明の化合物は、他の抗癌剤と同時に投与され得る)か、または異なる効果を達成し得る(例えば、任意の好ましくない影響を制御する)ことが分かる。

【0170】

さらに別の局面では、本発明はまた、医薬パックまたはキットを提供し、これは、1個またはそれ以上の容器を含み、この容器は、本発明の医薬組成物の1種またはそれ以上の成分で満たされ、特定の実施態様では、併用療法として使用する認可された追加薬剤を含む。必要に応じて、このような容器には、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関により規定された形態の通知を含めることができ、この通知は、その機関によるヒトへの投与のための製造、使用または販売の認可を示している。

【0171】

本発明のこれらの局面および他の局面は、以下の実施例を考慮すると、さらに理解されるが、これらは、本発明のある特定の実施態様を例示すると解釈され、請求の範囲で規定されるその範囲を限定するとは解釈されない。

【実施例】

【0172】

(実施例1 - (-) - テトラサイクリンの合成)

(一般的な手順)

全ての反応は、特に明記しない限り、ゴム製隔壁を取り付けた火炎乾燥丸底フラスコまたは改良シュレンク(Kjeldahl形)フラスコ中で、アルゴンの正圧下にて、実行した。注射器またはステンレス鋼カニユーレを経由して、空気および水分感受性液体および溶液を移した。必要な場合(そう記している)、溶液は、代わりの凍結(液体窒素)/脱気/解凍サイクル(3回以上の反復)により、酸素化した。有機溶液は、約25 Torr(ハウス真空)で、回転乾燥により、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Stillら(Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925; この内容は、本明細書中で参考とし

10

20

30

40

50

て援用されている)により記載されているように、シリカゲル(60、標準等級)にて、実行した。分析用薄層クロマトグラフィーは、蛍光指示薬を含浸した0.25 mMの230~400メッシュシリカゲルを予め被覆したガラス製プレートを使用して、実行した。(254 nm)。薄層クロマトグラフィープレートは、紫外光に晒すか、および/または含セリウムアンモニウム水和物がp-アニスアルデヒド溶液に晒し、続いて、ホットプレートにて加熱することにより、視覚化した。

【0173】

(物質)

以下の例外を除いて、市販の試薬および溶媒をそのまま使用した。クロロトリメチルシラン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、DMPU、HMPA、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミンは、二室素雰囲気下にて、水素化カルシウムから蒸留した。ベンゼン、ジクロロメタン、エチルエーテル、メタノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、およびトルエンは、Pangbornらの方法(Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* 1996, 15, 1518-1520; この内容は、本明細書中で参考として援用されている)で精製した。n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、およびt-ブチルリチウムのモル濃度は、指示薬としてトリフェニルメタンを使用して、2-ブタノールのテトラヒドロフラン溶液で滴定することにより、決定した(Duhamel, L.; Palquevent, J.-C. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3404-3405; この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。

【0174】

(機器)

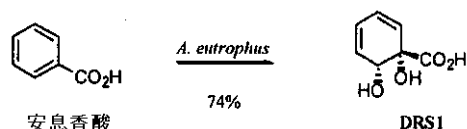
プロトン核磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルおよびカーボン核磁気共鳴(^{13}C NMR)は、Varian Unity/Inova 600(600 MHz)、Varian Unity/Inova 500(500 MHz/125 MHz)、またはVarian Mercury 400(400 MHz/100 MHz) NMR分光器で記録した。プロトンに対する化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場に百万分率のスケール(スケール)で報告され、そしてNMR溶媒中のプロチウムに対して参照される(CHCl_3 : 7.26、 $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$: 7.15、 D_2HCO_2 : 3.31、 CDHCl_2 : 5.32、 $(\text{CD}_2\text{H})\text{CD}_3\text{SO}$: 2.49)。カーボンに対する化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場に百万分率(スケール)で報告され、そして溶媒中の炭素共鳴に対して参照される(CDCl_3 : 77.0、 C_6D_6 : 128.0、 D_3CO_2 : 44.9、 CD_2Cl_2 : 53.8、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 39.5)。データは、以下のようにして、表わされる: 化学シフト、多重度(s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項、br = ブロード)、積分、カップリング定数(Hz)、および帰属。赤外(IR)スペクトルは、ポリスチレン標準を参照して、Perkin-Elmer 1600 FT-IR分光光度計を使用して、得た。データは、以下のようにして、表わされる: 吸収の周波数(cm^{-1})、吸収の強度(s = 強い、sb = 強いブロード、m = 中程度、w = 弱い、br = ブロード)、および帰属(適当な場合)。光学回転は、200 μL または2 mLの溶液セルを使用して、ナトリウムランプ源を備え付けたJASCO DIP-370デジタル旋光計にて、決定した。高解像度質量スペクトルは、the Harvard University Mass Spectrometry Facilitiesにて、得た。

【0175】

(微生物ジヒドロキシル化生成物DRS1)

【0176】

【化 1 5 4】



(グリセロールストック溶液の調製)

Alcaligenes eutrophus B9細胞(凍結乾燥した粉末、20mg、一般に、Prof. George D. Hegeman (Indiana University); Reiner, A. M.; Hegeman, G. D. Biochemistry 1971, 10, 2530から提供される)を、20mL無菌培養チューブにて、栄養ブロス(5mL、prepared by dissolving of Difco Bacto(登録商標)Nutrient Broth(8g)をナノピュア水1Lに溶解することにより、オートクレーブにて、125で滅菌することにより、調製した)に懸濁した。コハク酸ナトリウム水溶液(2.5M水溶液16.7μL、5mMの最終濃度)を加え、この培養チューブを、250rpmにて、30で、細胞の成長が明らかとなるまで(3日間)、振盪した。次いで、この細胞懸濁液のアリコート(250μL)を、20mLの無菌培養チューブにて、ハンター無機基本培地(HMB、以下の段落を参照のこと)(これは、コハク酸ナトリウム(2.5M水溶液16.7μL、5mMの最終濃度)を含有する)5mLに移した。この培養チューブを、250rpmにて、30で、2日間振盪し、それから、その発酵溶液のアリコート(250μL)を、無菌三角フラスコ(これは、HMB(50mL)およびコハク酸ナトリウム水溶液(2.5M溶液16.7μL、5mMの最終濃度)を含有する)にて、継代培養した。このフラスコを、250rpmにて、30で、24時間振盪した。得られた溶液を、グリセロールストック溶液の調製に直接使用した。それゆえ、継代培養した細胞懸濁液の一部(5mL)を、等容量の無菌グリセロールで希釈し、そして得られた溶液を、2mLの無菌エッペンドルフチューブに等分割した。次いで、個々のストック溶液を、-80で保存した。

【0177】

(ハンター無機基本培地)

以下のようにして、ハンター無機基本培地(HMB)を調製した。固形水酸化カリウム(400mg)を、2Lの三角フラスコにて、ナノピュア水500mLに溶解した。ニトリロ三酢酸(200mg)、硫酸マグネシウム(283mg)、塩化カルシウム二水和物(67mg)、モリブデン酸アンモニウム(0.2mg)、硫酸鉄(II)(2.0mg)、ハンター金属(Hutner's Metals)44溶液(1mL、以下の段落を参照のこと)、硫酸アンモニウム(1.0g)、リン酸二水素カリウム(2.72g)およびリン酸一水素ナトリウム七水和物(5.36g)を連続的に加えた。この溶液を、1Lの全容量まで希釈し、そのpHを、濃塩酸で、6.8に調節した。この培地を、濾過により、またはオートクレーブにて加熱することにより、滅菌した。

【0178】

ハンター金属44溶液は、以下のようにして、調製した。250mLの三角フラスコにて、濃硫酸(100μL)をナノピュア水(50mL)に加えた。次いで、固形EDTA(0.50g)、硫酸亜鉛七水和物(2.20g)、硫酸鉄(II)七水和物(1.0g)、硫酸銅(I)(0.39g)、硝酸コバルト(II)六水和物(50mg)および四ホウ酸ナトリウム十水和物(36mg)を順に加え、続いて、ナノピュア水50mLを加えた。

【0179】

(安息香酸ナトリウムの細胞ジヒドロキシ化)

凍結したグリセロールストック溶液の表面を横切って、無菌ピペットの先端に筋を付けて、小さい破片(約10mg)を得た。この凍結破片を125mLの無菌三角フラスコ(これは、HMB(25mL)およびコハク酸ナトリウム水溶液(1.5M溶液140μL

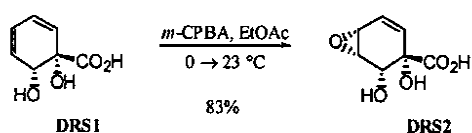
、5 mMの最終濃度)を含有する)に加えた。このフラスコを、250 rpmにて、30
 で、2日間振盪した。無菌ピペットを使用して、その白色不均一溶液のアリコート(1
 0 mL)を哺乳動物細胞成長ジャー(これは、HMB(6 L)およびコハク酸ナトリウム
 水溶液(1.5 M溶液20 mL、5 mMの最終濃度)を含有する)に移した。このジャー
 を、ホットプレートにて、30 の内部温度まで温めた;この培地に、綿で濾過した空気
 を散布した。2日後、この白色不均一溶液を安息香酸ナトリウム水溶液(1.0 M溶液1
 8 mL)およびコハク酸ナトリウム水溶液(1.5 M溶液10 mL)で処理して、ジヒド
 ロキシル化を誘発した。得られた混合物を、30 の内部温度で、6時間にわたって、激
 しく通気した。誘発後、十分な安息香酸ナトリウム水溶液(消費速度に依存して、1.0
 M溶液24~48 mL)を1時間ごとに加えて、10~20 mMの濃度(これは、225
 nmでのUV吸光度により、決定した)を維持した。14時間ごとに、コハク酸ナトリウム
 水溶液(1.5 M溶液10 mL)を加えた。これらの添加は、18時間にわたって、進
 行させ、次いで、その溶液を、30 の内部温度で、一晚通気して、完全な変換を確保し
 た。その発酵ブロスを、6000 rpmで、少しずつ遠心分離して(Sorvall GS-3ローター、モデルSLA-3000)、細胞物質を除去した。その上澄み液を、ロ
 ータリーエバポレーター(浴温<45)を使用して、400 mLの容量まで濃縮した。
 この濃縮物を0 まで冷却し、次いで、濃塩酸水溶液を使用して、pH3.0まで酸性化
 した。酸性化した水溶液を、酢酸エチル(8×500 mL、4×800 mL、8×1 L)
 で繰り返し抽出した。酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ロータリーエバ
 ポレーター(浴温<45)を使用して、濃縮して、淡黄色固形物残渣を得た。この残渣
 をジクロロメタン(2×200 mL)で滴定し、続いて、真空乾燥すると、白色粉末とし
 て、純粋な(1S, 2R)-1, 2-ジヒドロキシシクロヘキサ-3, 5-ジエン-1-
 カルボン酸(DRS1)が得られた。融点95~96 (分解点)(38 g、74%、[
]_D-114.8(EtOH中でc 0.5)、lit.、[]_D-106(EtO
 H中でc 0.5) Jenkins, G.N.; Ribbons, D.W.; Widd
 owson, D.A.; Slawin, A.M.Z.; Williams, D.J.J.
 Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 2647.)。

【0180】

(エポキシドDRS2)

【0181】

【化155】



微生物ジヒドロキシ化生成物DRS1(8.10 g、51.9 mmol、1.0当量
)の酢酸エチル(400 mL)懸濁液に、23 で、m-クロロペルオキシ安息香酸(m
 CPBAは、以下のようにして、精製した: 77% mCPBA (Alrich) 50 gを
 ベンゼン(1 L)に溶解し、次いで、そのベンゼン溶液をpH7.4リン酸緩衝液(3×
 1 L)で洗浄し、Na₂SO₄で3時間乾燥し、そして濃縮して(<40 、熱爆発の危
 険)、白色固形物として、純粋なmCPBAを得た; 10.7 g、62.3 mmol、1
 .2当量)を3つの等部分で加えた。その不均一溶液を10時間攪拌し、次いで、ベンゼ
 ン(80 mL)で希釈し、そして1時間攪拌した。その上澄み液をデカントし、そして固
 形残渣をベンゼン(2×15 mL)で倍散した。得られたペースト状固形物を真空乾燥し
 て、非晶質白色粉末(7.36 g、83%)として、エポキシドDRS2を得た。

【0182】

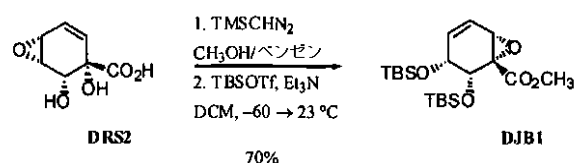
【数 1】

融点 87-91 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.23 (dd, 1H, $J=9.6, 3.9$ Hz, $=\text{CHC}(\text{OCH})$), 5.92 (dd, 1H, $J=9.6, 1.9$ Hz, $=\text{CHC}(\text{CO}_2\text{H})$), 4.40 (d, 1H, $J=1.3$ Hz, CHOH), 3.58 (dd, 1H, $J=4.4, 1.3$ Hz, CHCHOH), 3.49 (m, 1H, $=\text{CCHO}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 175.8, 135.1, 128.8, 75.4, 70.9, 57.5, 50.3; FTIR (—), cm^{-1} 3381 (s, OH), 1738 (s, C=O), 1608 (m), 1255 (m), 1230 (m), 1084 (m, C-O); HRMS (CI) m/z ($\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_5+\text{NH}_4$) $^+$ についての 計算値 190.0715, 実測値 190.0707

(エポキシド D J B 1)

【0 1 8 3】

【化 1 5 6】



エポキシド D R S 2 (7 . 3 6 g 、 4 2 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) のメタノール - ベンゼン (1 : 3 、 1 6 0 m L) 溶液に、23 で、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (2 . 0 M 、 2 5 . 5 m L 、 5 1 . 0 m m o l 、 1 . 2 当量) を加えた。添加するとすぐに、広範囲にわたる気体の発生が観察された。その黄色溶液を 5 分間攪拌し、次いで、濃縮して、淡黄色固形物を得た。この固形物を、ベンゼン (2 × 2 5 m L) から共沸蒸留することにより、乾燥し、乾燥した固形物をジクロロメタン (2 0 0 m L) に懸濁した。次いで、トリエチルアミン (2 0 . 8 m L 、 1 4 9 m m o l 、 3 . 5 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸第三級ブチルジメチルシリル (2 9 . 4 m L 、 1 2 8 m m o l 、 3 . 0 当量) を連続して加えて、均一溶液を得た。この反応溶液を、23 で、30 分間攪拌した。リン酸カリウム緩衝水溶液 (p H 7 . 0 、 0 . 2 M 、 3 0 0 m L) を加え、続いて、ジクロロメタン (1 0 0 m L) を加えた。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 : 9 5 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、淡黄色油状物 (1 2 . 4 g 、 2 段階で 7 0 %) として、エポキシド D J B 1 を得た。

【0 1 8 4】

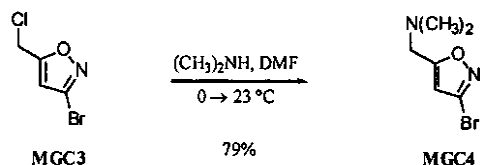
【数 2】

R_f 0.50 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.95 (dd, 1H, $J=9.8, 3.4$ Hz, $=\text{CHCOTBS}$), 5.89 (ddd, 1H, $J=9.8, 2.9, 1.5$ Hz, $=\text{CHCHOCCO}_2$), 4.63 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, $\text{O}_2\text{CCCHOTBS}$), 4.42 (m, 1H, $=\text{CCHOTBS}$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, CHOCCO_2), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 6H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 138.7, 122.6, 69.3, 68.4, 59.7, 52.5, 52.0, 25.9, 25.7, 18.3, 18.2, -4.18, -4.27, -4.45, -5.21; FTIR (—), cm^{-1} 1759 (m, C=O), 1736 (s, C=O), 1473 (m), 1256 (w), 1253 (s), 1150 (s, C-O), 1111 (m, C-O), 1057 (s, C-O), 940 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}_2$) $^+$ についての 計算値 414.2258, 実測値 414.2239.

(イソキサゾール M G C 2 (方法 A))

【0 1 8 5】

【化 1 5 7】



アルコール MGC1 (これは、以下により以前に報告されたようにして、市販の 3 - ヒドロキシ - 5 - イソキサゾールカルボン酸メチルから、2 段階で調製した: Reiss, R.; Schon, M.; Laschat, S.; Jager, V. Eur. J. Org. Chem. 1998, 473 - 479) (48.0 g, 0.234 mol, 1.0 当量) のジクロロメタン (450 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (37.5 mL, 0.269 mol, 1.15 当量)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (289 mg, 2.34 mmol, 0.01 当量) および塩化メタンスルホン (20.8 mL, 0.269 mol, 1.15 当量) を連続して加えた。その反応混合物を、0 で、2.5 時間攪拌し、次いで、濃縮して、橙色油状物を得た。上で調製した橙色油状物および N, N - ジメチルホルムアミド (150 mL) の混合物に、0 で、冷却したジメチルアミン (これは、コールドフィンガーを使用して、ドライアイス / アセトンで凝縮した、26.2 mL, 0.480 mol, 2.0 当量) を加えて、均一溶液を得た。この溶液を、0 で、2 時間攪拌し、次いで、23 まで温めた; その温度で、攪拌を 24 時間継続した。この溶液を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 - ブライン (2 : 1, 300 mL) と酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 500 mL) の間で分配した。有機相を分離し、ブライン (2 x 200 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色残渣を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 4 ~ 1 : 1 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、淡黄色油状物 (40.1 g, 74%) として、イソキサゾール MGC2 を得た。

【0 1 8 6】

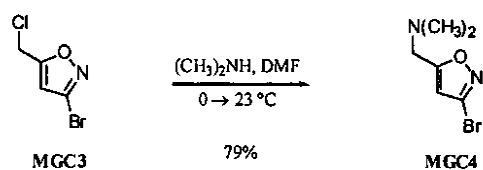
【数 3】

R_f 0.34 (1:1 酢酸エチル - ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.31 (m, 5H, ArH), 5.82 (s, 1H, =CH), 5.23 (s, 2H, OCH_2Ar), 3.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 171.2, 136.1, 128.8, 128.5, 128.7, 94.8, 71.7, 55.1, 45.3; FTIR (ニート), cm^{-1} 2950 (s, CH), 1615 (s), 1494 (s), 1452 (s), 1136 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$) $^+$ についての 計算値 232.1212, 計測値 232.1220.

(イソキサゾール MGC4)

【0 1 8 7】

【化 1 5 8】



イソキサゾール MGC3 (これは、以下で報告されたように、グリオキシル酸から、2 段階で調製した: Pevarello, P.; Varasi, M. Synth. Commun. 1992, 22, 1939.) (174 g, 0.884 mol, 1.0 当量) のアセトニトリル (2 L) 溶液に、0 で、カニユレを経由して、冷却したジメチルアミン (コールドフィンガーを使用して、ドライアイス / アセトンで、0 浴に浸した反応容器に凝縮させた、106 mL, 1.94 mol, 2.2 当量) を滴下した。その反応混合物を、0 で、2 時間攪拌し、次いで、冷却浴を取り除いた。この反応混合物を 23 まで

温めた；その温度で、攪拌を8時間継続した。この混合物をブライン - 炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（1：1、1.5 L）と酢酸エチル（1.5 L）の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を酢酸エチル（3 × 400 mL）でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を500 mLの容量まで濃縮すると、白色沈殿物が形成された。この濃縮物を濾過し、そして濾液を濃縮して、橙色油状物（143 g、79%）として、イソキサゾールMGC4を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（1：9～2：8の酢酸エチル - ヘキサン）により、分析用試料を調製して、淡黄色油状物として、イソキサゾールMGC4を得た。

【0188】

【数4】

10

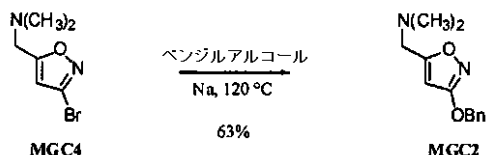
R_f 0.30 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.26 (s, 1H, ビニル), 3.63 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.30 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 140.5, 106.8, 54.5, 45.3; FTIR (ニート), cm^{-1} 3137 (w), 2945 (m), 2825 (m), 2778 (m), 1590 (s), 1455 (m), 1361 (m), 1338 (s), 1281 (s), 1041 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_6\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ についての 計測値 204.9976, 実測値 204.9969.

（イソキサゾールMGC2（方法B））

【0189】

【化159】

20



ベンジルアルコール（1 L）に、23 で、8時間にわたって、金属ナトリウム（32.63 g、1.42 mol、2.03 当量）を少しずつ加えた。得られた混合物を24時間激しく攪拌し、次いで、大口径カニュレ（large bore cannula）を経由して、23 で、純粋イソキサゾールMGC4（143 g、0.700 mol、1.0 当量）に移した。得られた淡褐色混合物を油浴（これは、120 °Cまで予備加熱した）に入れ、その温度で、20時間攪拌した。冷却した反応混合物に酢酸エチル（2 L）を加え、そして攪拌を15分間継続した。塩酸水溶液（1.0 M、2 L）を加え、そして水相を分離した。有機相を1.0 M塩酸水溶液の2つの300 mL部分でさらに抽出した。水相を合わせ、そのpHを、水酸化ナトリウム水溶液（6.0 M、およそ350 mL）をゆっくり加えることにより、9に調節した。得られた混合物をジクロロメタン（3 × 500 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物（102 g、63%）として、イソキサゾールMGC2を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（3：7の酢酸エチル - ヘキサンに次いで、酢酸エチル中の5：95メタノール）により、分析用試料を調製して、淡黄色油状物として、イソキサゾールMGC2を得た（スペクトルデータは、方法Aで調製した物質について得られたものと同じであった）。

30

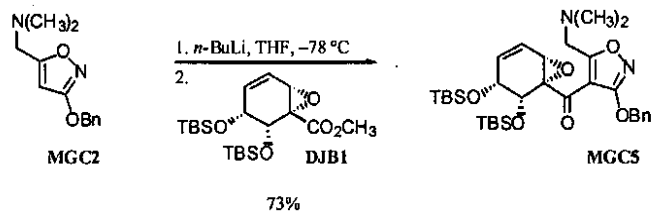
40

【0190】

（ケトンMGC5）

【0191】

【化 1 6 0】



イソキサゾール MGC2 (9.16 g、39.5 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、-78 で、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.47 M、16.0 mL、39.5 mmol、1.0 当量) を加えた。得られた錆色溶液を、-78 で、1 時間攪拌し、それから、カニューレを経由して、メチルエステル DJB1 (9.82 g、23.7 mmol、0.6 当量) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を滴下した。その移動は、テトラヒドロフランの 2 つの 1 mL 部分で定量化した。得られた褐色溶液を、-78 で、1 時間攪拌し、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、250 mL) を加えた。その二相混合物を 23 まで温め、次いで、ジクロロメタン (2 × 300 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 9 ~ 1 : 3 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、淡黄色固形物 (10.6 g、73%) として、ケトン MGC5 を得た。

【0 1 9 2】

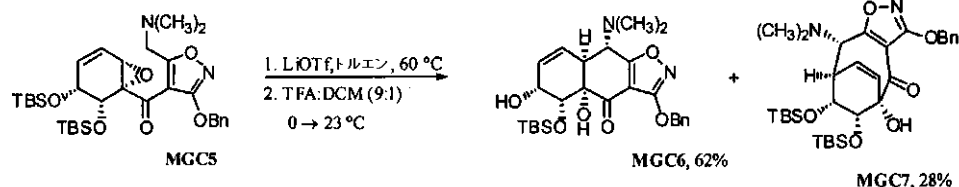
【数 5】

R_f 0.59 (1:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.35 (m, 5H, ArH), 5.90 (ddd, 1H, $J = 9.8, 5.9, 2.0$ Hz, =CHCHOSi), 5.82 (dd, 1H, $J = 9.8, 3.4$ Hz, =CHCHOCC), 5.31 (m, 2H, OCH_2Ar), 4.58 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, (O)CCCHOSi), 4.27 (m, 1H, =CHCHOSi), 3.94 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CHH'N), 3.77 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CHH'N), 3.17 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.5$ Hz, HCOCC(O)), 2.35 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3), -0.07 (s, 3H, SiCH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 191.8, 176.3, 168.9, 136.5, 135.5, 128.8, 128.7, 125.0, 106.9, 72.4, 69.6, 67.8, 67.4, 55.3, 52.6, 45.9, 26.2, 26.0, 18.5, 18.3, -3.1, -3.8, -3.8, -5.1; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 2952 (s, CH), 1682 (s, C=O), 1594 (s), 1502 (s), 1456 (m), 1097 (s, C-O), 774 (s); HRMS (FAB) m/z ($\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2+\text{Na}$) $^+$ についての 計算値 637.3105, 実測値 637.3097.

(ケトン MGC6 および MGC7)

【0 1 9 3】

【化 1 6 1】



ケトン MGC5 (6.02 g、9.80 mmol、1.0 当量) のトルエン (500 mL) 溶液に、23 で、固形トリフルオロメタンスルホン酸リチウム (76.0 mg、0

、490 mmol、0.05 当量)を加えた。得られた不均一淡黄色混合物を油浴(これは、65℃まで予備加熱した)に入れ、その温度で、3時間撹拌した。その反応混合物を23℃まで冷却し、そして濾過した。固形物をトルエン(50 mL)で洗浄し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この油状物をジクロロメタン-トリフルオロ酢酸(10:1、165 mL)で覆い、そして得られた混合物を、23℃で、18時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)を加え、添加するとすぐに、広範囲にわたる気体の発生が観察された。その二相混合物をジエチルエーテル(4×300 mL)で抽出し、有機抽出物を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:9~1:5の酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、白色発泡体(3.20 g、62%)として、ケトンMGC6を得、そして粘稠な黄色油状物(1.68 g、28%)として、ケトンMGC7を得た。

【0194】

ケトンMGC6:

【0195】

【数6】

R_f 0.52 (1:3 酢酸エチル-ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (m, 2H, ArH), 7.36-7.30 (m, 3H, ArH), 5.96 (bs, 1H, =CH), 5.45 (bs, 1H, =CH), 5.32 (m, 2H, OCHH'Ar), 5.33 (bs, 1H, CHOSi), 4.15 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, CHOSi), 3.59 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, CHN(CH₃)₂), 3.34 (bs, 1H, C₃CH), 2.57 (bs, 1H, OH), 2.39 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 189.2, 178.3, 168.6, 135.3, 128.5, 128.4, 128.3, 125.4, 106.4, 79.8, 72.3, 72.2, 67.1, 63.6, 42.9, 26.1, 18.5, -4.0, -4.8; FTIR (—), cm^{-1} 3549 (bs, OH), 3455 (bs, OH), 2942 (s, CH), 1698 (s, C=O), 1617 (m), 1508 (s), 1032 (s, C-O), 906 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$)⁺についての計算値 501.2421, 実測値 501.2422.

ケトンMGC7:

【0196】

【数7】

R_f 0.64 (1:5 酢酸エチル-ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 2H, $J=1.5$ Hz, ArH), 7.40-7.32 (m, 3H, ArH), 5.94 (dd, 1H, $J=9.7, 6.4$ Hz, =CHCHCHOSi), 5.76 (d, 1H, $J=9.7$ Hz, =CHCOH), 5.37 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, OCHH'Ph), 5.32 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, OCHH'Ph), 4.09 (d, 1H, $J=2.9$ Hz, HOCCHOSi), 4.03 (s, 1H, OH), 3.88 (m, 1H, NCHCHCHOSi), 3.74 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, (CH₃)₂NCH), 2.46 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 173.9, 170.5, 135.8, 132.6, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 106.2, 81.6, 74.8, 72.0, 71.7, 69.5, 44.6, 43.2, 26.1, 25.9, 18.7, 18.2, -3.6, -4.1, -4.3, -4.3; FTIR (—), cm^{-1} 3461 (bs, OH), 2940 (s, CH), 1693 (s, C=O), 1663 (s), 1647 (m), 1503 (m), 1080 (s, C-O), 774 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2+\text{H}$)⁺についての計算値 615.3285, 実測値 615.3282.

10

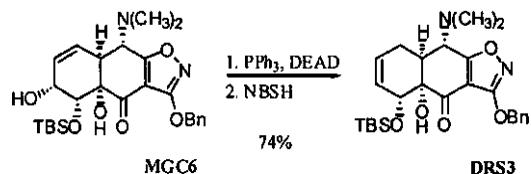
20

30

40

50

(アルケン D R S 3)
 【 0 1 9 7 】
 【 化 1 6 2 】

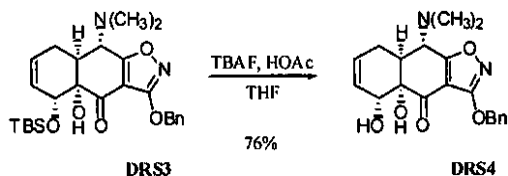


ケトン M G C 6 (5 0 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l 、 1 . 0 当量) およびトリフェニルホ
 スフィン (7 8 9 m g 、 3 . 0 0 m m o l 、 3 . 0 当量) のトルエン (6 . 0 m L) 溶液
 に、0 で、アゾジカルボン酸ジエチル (4 7 2 μ L 、 3 . 0 0 m m o l 、 3 . 0 当量)
 を加えた。その混合物を、0 で、90分間攪拌し、それから、カニユールを経由して、
 2 - ニトロベンゼンスルホニルヒドラジン (6 5 1 m g 、 3 . 0 0 m m o l 、 3 . 0 当量)
 のテトラヒドロフラン (3 m L) 溶液を滴下した。得られた混合物を、0 で、10分
 間攪拌し、次いで、23 まで温めた；攪拌を、その温度で、23時間継続した。リン酸
 カリウム緩衝水溶液 (p H 7 . 0 、 0 . 2 M 、 3 0 m L) を加え、得られた二相混合物を
 ジクロロメタン (2 \times 5 0 m L) で抽出した。有機抽出物を合わせ、そして無水硫酸ナト
 リウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色スラッジを得た
 。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (9 5 : 5 ~ 1 : 9 の酢酸エチル -
 ヘキサン) で精製して、白色固形物 (3 5 6 m g 、 7 4 %) として、アルケン D R S 3 を
 得た。

【 0 1 9 8 】
 【 数 8 】

R_f 0.65 (1:3 酢酸エチル-ヘキサン) ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46
 (d, 2H, J = 6.8 Hz, ArH), 7.39-7.34 (m, 3H, ArH), 5.81 (m, 1H, =CHCH₂), 5.55 (dd,
 1H, J = 10.3, 2.0 Hz, =CHCOSi), 5.39 (d, 1H, J = 12.2 Hz, OCHH'Ph), 5.35 (d, 1H, J
 = 12.2 Hz, OCHH'Ph), 4.15 (s, 1H, CHOSi), 4.04 (bs, 1H, OH), 3.76 (d, 1H, J = 10.7
 Hz, CHN(CH₃)₂), 2.58 (dd, 1H, J = 10.7, 3.9 Hz, C₃CH), 2.47 (m, 8H, N(CH₃)₂,
 =CCH₂), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃), -0.13 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C NMR
 (125 MHz, CDCl_3) δ 191.5, 183.3, 167.9, 135.3, 128.8, 128.7, 128.5, 127.4, 106.8,
 78.3, 72.6, 72.0, 67.9, 60.7, 43.0, 42.1, 26.0, 25.8, 23.6, 18.2, -4.6, -5.0; FTIR (ニ-ト),
 cm^{-1} 3528 (w, OH), 2933 (s, CH), 1702 (s, C=O), 1600 (m), 1507 (s), 1092 (s, C-O),
 1061 (s, C-O); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}+\text{H}$)⁺ についての
 計算値 485.2472, 実測値 485.2457.

(ジオール D R S 4)
 【 0 1 9 9 】
 【 化 1 6 3 】



オレフィン D R S 3 (3 5 0 m g 、 0 . 7 2 3 m m o l 、 1 . 0 当量) のテトラヒドロ
 フラン (7 . 0 m L) 溶液に、0 で、酢酸 (8 3 . 0 μ L 、 1 . 4 4 m m o l 、 2 . 0

当量)と、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0 M、1.44 mL、1.44 mmol、2.0 当量)とを連続して加えた。得られた淡灰色溶液を、0 で、30 分間攪拌し、次いで、23 まで温めた; 攪拌を、その温度で、5 時間継続した。その反応混合物を濃縮して、褐色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:4~1:1の酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、ワックス状白色固形物(202 mg、76%)として、ジオールDRS4を得た。

【0200】

【数9】

R_f 0.38 (1:1 酢酸エチル-ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51-

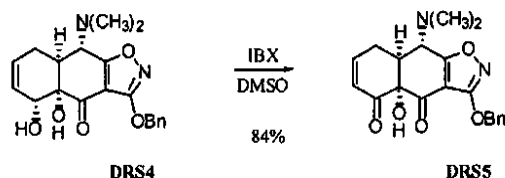
7.48 (m, 2H, ArH), 7.42-7.36 (m, 3H, ArH), 5.84 (m, 1H, =CHCH₂), 5.55 (m, 1H, =CHCOH), 5.36 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz, CHOH), 3.69 (d, 1H, J = 8.8 Hz, CHN(CH₃)₂), 2.67 (m, 1H, C₃CH), 2.47 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.43 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz, =CCHH'), 2.36 (m, 1H, =CCHH'); FTIR (ニート), cm^{-1} 3492 (w, OH), 3272 (s, OH), 1703 (s, C=O), 1606 (m), 1509 (s), 1008 (s, C-O), 732 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$)⁺ についての 計算値 371.1607, 実測値 371.1601.

10

(シクロヘキサノンDRS5)

【0201】

【化164】



20

ジオールDRS4(246 mg、0.665 mmol、1.0 当量)のジメチルスルホキシド(5.0 mL)溶液に、23 で、固形o-ヨードキシ安息香酸(558 mg、1.99 mmol、3.0 当量)を加えた。得られた不均一混合物を5分間攪拌すると、均一になった。その褐色反応混合物を、23 で、36時間攪拌した。水(10 mL)を加えると、過剰のo-ヨードキシ安息香酸が沈殿した。この混合物を濾過し、そして濾液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液-ブライン(1:1、20 mL)と酢酸エチル-ヘキサン(2:1、45 mL)の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)の45 mL部分でさらに抽出した。有機抽出物を合わせ、亜硫酸ナトリウム水溶液(2.0 M、50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡褐色発泡体(206 mg、84%)として、シクロヘキサノンDRS5をえた。

【0202】

30

40

【数 1 0】

R_f 0.15 (1:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.40-7.34 (m, 3H, ArH), 6.98 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 6.12 (ddd, 1H, $J = 12.2, 2.0, 2.0$ Hz, $=\text{CHC}(\text{O})$), 5.35 (m, 2H, OCH_2Ar), 4.75 (bs, 1H, OH), 3.85 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.82 (m, 3H, C_3CH , $=\text{CCH}_2$), 2.48 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 188.2, 182.8, 167.6, 149.7, 135.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 107.9, 79.7, 72.8, 60.4, 45.5, 42.4, 25.4; FTIR (—), cm^{-1} 3447 (w, OH), 1707 (s, C=O), 1673 (s, C=O), 1600 (m), 1512 (s), 1018 (s, C-O), 730 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$) $^+$ について 計算値 369.1450, 実測値 369.1454.

10

(シリル - シクロヘキサノン D R S 6)

【 0 2 0 3 】

【 化 1 6 5 】



20

シクロヘキサノン D R S 5 (47.0 mg、0.130 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、23 で、2,6-ルチジン (75.0 μL 、0.640 mmol、5.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸第三級ブチルジメチルシリル (88.0 μL 、0.380 mmol、3.0 当量) を連続して加えた。その混合物を、23 で、3 時間攪拌し、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、15 mL) を加えた。この二相混合物をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、白色結晶固形物 (56.0 mg、91%) として、シリル - シクロヘキサノン D R S 6 を得た。

30

【 0 2 0 4 】

融点 157 ~ 158 (分解点) ;

【 0 2 0 5 】

【 数 1 1 】

R_f 0.54 (1:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz, ArH), 7.50-7.34 (m, 3H, ArH), 6.94 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 6.10 (ddd, 1H, $J = 10.3, 1.5, 1.5$ Hz, $=\text{CHC}(\text{O})$), 5.36 (m, 2H, OCH_2Ar), 3.79 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.83 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$), 2.78 (m, 1H, C_3CH), 2.46 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.27 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193.4, 187.9, 181.6, 167.7, 149.5, 135.2, 128.8, 128.8, 128.8, 128.6, 108.6, 83.5, 72.8, 59.8, 48.1, 42.2, 26.3, 25.8, 19.3, -2.2, -3.8; FTIR (—), cm^{-1} 2942 (s), 1719 (s, C=O), 1678 (s, C=O), 1602 (m), 1510 (s), 1053 (s, C-O), 733 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si} + \text{H}$) $^+$ について 計算値 483.2315, 実測値 483.2321.

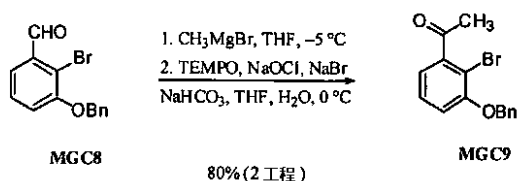
40

(ケトン M G C 9)

50

【 0 2 0 6 】

【 化 1 6 6 】



アルデヒド MGC8 (これは、以下で報告されているように、市販の 3 - ベンジルオキシベンジルアルコールから、2 段階で合成した: Hollinshead, S. P.; Nichols, J. B.; Wilson, J. W. J. Org. Chem. 1994, 59, 6703.) (10.0 g、34.3 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液に、- 5 (NaCl / 氷浴) で、臭化メチルマグネシウムのエーテル溶液 (3.15 M、11.6 mL、36.7 mmol、1.07 当量) を加えた。その淡褐色溶液を、- 5 で、60 分間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (400 mL) と酢酸エチル (400 mL) の間で分配した、有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡黄色油状物 (10.1 g、95 % の粗製物) を得た。この生成物を、さらに精製することなく、使用した。

【 0 2 0 7 】

上で調製した淡黄色油状物 (10.1 g、32.8 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、0 で、臭化ナトリウム (846 mg、8.22 mmol、0.25 当量) および 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシル (51.0 mg、0.329 mmol、0.01 当量) を連続して加えた。炭酸水素ナトリウム (690 mg、8.22 mmol、0.25 当量) の新たに調製した市販 Chlorox 漂白剤 (90 mL) 溶液を 0 まで冷却し、0 で、上で調製した混合物に一度に加えた。得られた山吹色混合物を、0 で、1.5 時間、激しく攪拌し、それから、亜硫酸ナトリウム (1.0 g) を加えた。得られた混合物を、23 で、15 分間攪拌し、次いで、水 (400 mL) と酢酸エチル (400 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡褐色油状物を得た。この生成物をエタノールから再結晶して、白色固形物 (8.08 g、2 段階にわたって、80 %) として、ケトン MGC9 を得た。

【 0 2 0 8 】

【 数 1 2 】

R_f 0.80 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.48 (m, 6H, ArH), 6.98 (m, 2H, ArH), 5.19 (s, 2H, OCH_2Ph), 2.62 (s, 3H, C(=O)CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 155.5, 144.4, 136.3, 128.9, 128.7, 128.3, 127.2, 120.3, 115.2, 109.1, 71.3, 30.9; FTIR (—), cm^{-1} 3065 (w), 3032 (w), 2918 (m), 1701 (s, C=O), 1565 (m), 1426 (m), 1300 (s), 1271 (s), 1028 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}+\text{H}$) $^+$ についての 計算値 304.0099, 実測値 304.0105.

(エポキシド MGC10)

【 0 2 0 9 】

【化 1 6 7】



固形ヨウ化トリメチルスルホキソニウム（694 mg、3.15 mmol、1.3 当量）および固形水素化ナトリウム（オイル中で60%、126 mg、3.15 mmol、1.3 当量、*n*-ヘキサンの3つの2 mL 部分で洗浄した）の混合物に、23 で、注射器を経由して、ジメチルスルホキシド（90 mL）を滴下した。添加するとすぐに、激しい気体の発生が観察された。得られた濁った灰色混合物を、23 で、40 分間攪拌し、次いで、カニユーレを経由して、ケトン MGC9（8.08 g、26.5 mmol、1.0 当量）のジメチルスルホキシド（30 mL）溶液を滴下した。その移動は、ジメチルスルホキシドの2 mL 部分で定量化した。得られた橙色混合物を、23 で、35 時間攪拌し、次いで、ブライン（1 L）とエーテル（500 mL）の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、エーテルの1つの500 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（5：95の酢酸エチル-ヘキサン）で精製して、透明油状物（7.94 g、94%）として、エポキシド MGC10 を得た。

【0 2 1 0】

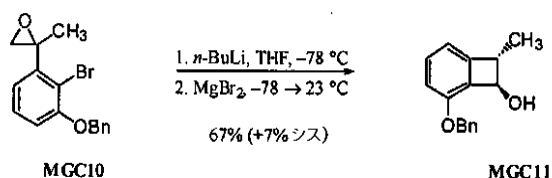
【数 1 3】

R_f 0.90 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.52 (m, 6H, ArH), 7.10 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz, *o*-ArH), 6.88 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ Hz, *o*-ArH), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.03 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $\text{CHH}'\text{OCCH}_3$), 2.87 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $\text{CHH}'\text{OCCH}_3$), 1.67 (s, 3H, COCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 143.4, 136.7, 128.8, 128.4, 128.2, 127.2, 121.2, 112.8, 112.3, 71.2, 59.7, 55.9, 22.9; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 3034 (w), 2981 (w), 2925 (w), 1595 (w), 1567 (s), 1469 (s), 1423 (s), 1354 (s), 1300 (s), 1266 (s), 1028 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}+\text{H}$) $^+$ についての計算値 318.0255, 実測値 318.0254.

(ベンゾシクロブテノール MGC11)

【0 2 1 1】

【化 1 6 8】



エポキシド MGC10（3.11 g、9.74 mmol、1.0 当量）のテトラヒドロフラン（90 mL）を含有する反応容器の側面から下に、-78 で、注射器を経由して、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.60 M、8.25 mL、13.6 mmol、1.4 当量）を滴下した。得られた黄色溶液を、-78 で、20 分間攪拌し、それから、カニユーレを経由して、臭化マグネシウム（3.95 g、21.4 mmol、2.2 当量）のテトラヒドロフラン（25 mL）懸濁液を滴下した。その移動は、テトラヒドロフランの2つの2.5 mL 部分で、定量化した。得られた濁った混合物を、-78 で、6

0 分間攪拌し、次いで、冷却浴を取り除き、その反応混合物を 23 °C まで温めた。この混合物は、温めるとすぐに、透明になり、そして 23 °C で、1 時間攪拌した。この反応混合物をロシエル塩水溶液 (10 重量%、1 L) に注ぎ、そして得られた混合物を酢酸エチル (2 × 400 mL) で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、灰白色固形物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 9 ~ 2 : 9 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色固形物 (1.57 g、67%) として、トランス - ベンゾシクロブテノール MGC11 を得た。

【0212】

【数14】

R_f 0.50 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44

(br d, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.38 (br t, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.22-7.34 (m, 2H, ArH), 6.82 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, *o*-ArH), 6.75 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, *o*-ArH), 5.35 (d, 1H, $J = 12.0$

Hz, OCHH'Ph), 5.25 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.71 (br d, 1H, $J = 5.5$ Hz,

CHOH), 3.31 (br q, 1H, $J = 7.0$ Hz, CHCH₃), 2.21 (br d, 1H, $J = 7.0$ Hz, OH), 1.38 (d,

3H, $J = 7.0$ Hz, CHCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 148.9, 137.4, 131.5,

128.5, 128.4, 127.8, 127.3, 115.2, 114.6, 77.6, 71.2, 50.6, 16.5; FTIR (neat), cm^{-1} 3249

(m, OH), 2958 (w), 1602 (m), 1580 (s), 1453 (s), 1261 (s), 1039 (s); HRMS (ES) m/z

($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2 + \text{H}$)⁺ についての計算値 240.1150, 実測値 240.1154.

(ベンゾシクロブテノール MGC12)

【0213】

【化169】



ベンゾシクロブテノール MGC11 (500 mg、1.72 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、23 °C で、トリエチルアミン (336 μL 、2.41 mmol、1.4 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル (468 μL 、2.07 mmol、1.2 当量) を連続して加えた。その淡黄色溶液を、23 °C で、15 分間攪拌し、次いで、水 (30 mL) とジクロロメタン (30 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 : 95 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、透明油状物として、ベンゾシクロブテノール MGC12 (609 mg、99%) を得た。

【0214】

【数 1 5】

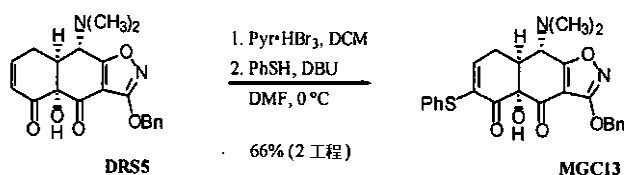
R_f 0.85 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.32 (m, 5H, ArH), 7.24 (m, 2H, ArH), 6.82 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, *o*-ArH), 6.74 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, *o*-ArH), 5.37 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHH'Ph), 5.20 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHH'Ph), 4.87 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, CHOTES), 3.45 (dq, 1H, $J = 7.2, 1.6$ Hz, CHCH₃), 1.42 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CHCH₃), 0.98 (t, 9H, $J = 7.6$ Hz, TES), 0.56 (q, 6H, $J = 7.6$ Hz, TES); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 148.8, 137.6, 131.3, 129.0, 128.7, 128.1, 127.8, 115.1, 114.7, 71.7, 49.9, 16.9, 7.1, 5.2, 5.1; FTIR (—), cm^{-1} 2952 (w), 2923 (w), 2854 (w), 1606 (w), 1469 (w), 1371 (m), 1265 (s), 1086 (s), 1057 (s), 1048 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}$)⁺ について 計算値 354.2015, 実測値 354.2006.

10

(ビニルスルフィド MGC13)

【0 2 1 5】

【化 1 7 0】



20

シクロヘキサノン DRS5 (135 mg、0.367 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、23 で、固形臭化水素酸過臭化ピリジニウム (pyridinium hydrobromide perbromide) (293 mg、0.917 mmol、2.5 当量) を加えた。その褐色溶液を、23 で、17 時間激しく攪拌し、それから、亜硫酸ナトリウム (150 mg、1.19 mmol、3.25 当量) を加えた。得られた混合物を、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、30 mL) とジクロロメタン (30 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡褐色泡状固形物を得た。この生成物を、さらに精製することなく、直ちに使用した。

30

【0 2 1 6】

【数 1 6】

R_f 0.45 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, *o*-ArH), 7.02 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, *m*-ArH), 6.99 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, *p*-ArH), 6.42 (ddd, 1H, $J = 6.0, 3.5, 2.0$ Hz, CH=CBr), 5.12 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, CHH'Ph), 5.03 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, CHH'Ph), 4.00 (br s, 1H, OH), 3.25 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHN(CH₃)₂), 2.28-2.22 (m, 2H, CH₂CH, CH₂CH), 2.16 (dd, 1H, $J = 18.0, 6.0$ Hz, CH₂CH), 1.83 (s, 6H, N(CH₃)₂); FTIR (—), cm^{-1} 3397 (m, OH), 3063 (m), 2943 (m), 1714 (s, C=O), 1606 (s), 1514 (s), 1477 (s), 1371 (m), 1022 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{BrN}_2$)⁺ について 計算値 447.0555, 実測値 447.0545.

40

上で調製した生成物 (164 mg、0.367 mmol、1.0 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、0 で、ベンゼンチオール (39.0 μL 、0.378 mmol、1.03 当量) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7 - エン (56.0 μL 、0.378 mmol、1.03 当量) を連続して加えた。得られた黒褐色混合物を、0 で、25 分間激しく攪拌し、次いで、酢酸エチル - ヘキサン (1:1、30 mL) とリン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、30 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチル - ヘキサン (1:1) の 2 つ

50

の 15 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (15 : 85 ~ 1 : 4 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色発泡体 (116 mg、2 段階にわたって 66%) として、ビニルスルフィド MGC13 を得た。

【0217】

【数17】

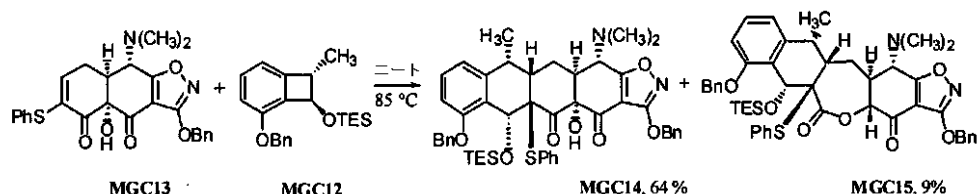
R_f 0.47 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.34

(dd, 2H, $J = 7.0, 1.0$ Hz, $o\text{-ArH}$), 7.23 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz, $o\text{-ArH}$), 6.85-7.04 (m, 6H, ArH), 6.27 (ddd, 1H, $J = 6.0, 3.0, 1.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CPh}$), 5.11 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.02 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.62 (br s, 1H, OH), 3.42 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (ddd, 1H, $J = 20.0, 5.5, 3.0$ Hz, CH_2CH), 2.27-2.34 (m, 2H, CH_2CH , CH_2CH), 1.87 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.9, 187.4, 182.5, 167.6, 145.4, 135.3, 135.2, 132.8, 132.6, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 108.1, 80.3, 72.5, 59.8, 45.7, 41.4, 25.9; FTIR (=t), cm^{-1} 3445 (w, OH), 3056 (w), 2943 (m), 2800 (w), 1711 (s, C=O), 1682 (s), 1600 (m), 1507 (s), 1471 (s), 1451 (m), 1333 (m), 1020 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}+\text{H}$) $^+$ について
計算値 477.1484, 実測値 447.1465.

(ディールス - アルダー付加生成物 MGC14 およびラクトン MGC15)

【0218】

【化171】



ビニルスルフィド MGC13 (131 mg、0.275 mmol、1.0 当量) およびベンゾシクロブテノール MGC12 (750 mg、2.11 mmol、7.7 当量) の混合物を含有する反応容器を油浴 (これは、85 まで予備加熱した) に入れた。その淡黄色溶液を、85 で、48 時間攪拌し、次いで、23 まで冷却した。冷却した混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 19 ~ 1 : 4 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、灰白色泡状固形物 (145 mg、64%) として、ディールス - アルダー付加生成物 MGC14 を得、透明油状物 (20.0 mg、9%) として、ラクトン MGC15 を得、そして透明油状物 (650 mg) として、ベンゾシクロブテノール MGC12 を回収した。

【0219】

ディールス - アルダー付加生成物 MGC14 : 融点 178 ~ 179 ;

【0220】

【数 1 8】

R_f 0.55 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.27 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, $o\text{-ArH}$), 7.06-7.22 (m, 8H, ArH), 6.92-6.96 (m, 3H, ArH), 6.85 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 6.70-6.75 (m, 3H, ArH), 6.55 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, $o\text{-ArH}$), 5.75 (s, 1H, CHOTES), 5.29 (br s, 1H, OH), 5.16 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.10 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.66 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, OCHH'Ph'), 4.63 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, OCHH'Ph'), 4.36 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.02 (dq, 1H, $J = 7.8, 6.0$ Hz, CH_3CH), 2.77 (ddd, 1H, $J = 6.6, 6.0, 4.2$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.41-2.52 (m, 2H, CHCHH'CH , $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_2$), 2.08 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.83 (ddd, 1H, $J = 13.2, 4.2, 4.2$ Hz, CHCHH'CH), 1.34 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, CH_3CH), 0.70 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.48 (d, 6H, $J = 7.8$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.3, 186.1, 181.4, 168.3, 156.3, 143.9, 137.6, 136.6, 135.4, 130.6, 129.8, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 125.4, 121.1, 109.3, 108.4, 80.6, 72.4, 70.2, 66.0, 62.5, 61.7, 43.2, 42.0, 38.1, 37.2, 27.4, 20.5, 6.9, 4.9; FTIR (—), cm^{-1} 3490 (w, OH), 3063 (w), 3023 (w), 2951 (m), 2871 (m), 1715 (s, C=O), 1602 (m), 1589 (m), 1513 (s), 1457 (s), 1366 (m), 1260 (s), 1065 (s), 1012 (s); HRMS (FAB) m/z ($\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{N}_2\text{SSi}+\text{Na}$) $^+$ について
計算値 853.3318, 実測値 853.3314.

10

20

ラクトン M G C 1 5 :

【 0 2 2 1 】

【数 1 9】

R_f 0.55 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.34 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, $o\text{-ArH}$), 7.02-7.18 (m, 11H, ArH), 6.72-6.84 (m, 4H, ArH), 6.54 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, $o\text{-ArH}$), 5.73 (s, 1H, CHOTES), 5.49 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, $(\text{C}=\text{O})\text{OCHC}=\text{O}$), 5.20 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.60 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, OCHH'Ph'), 4.57 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, OCHH'Ph'), 3.49 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.23 (dq, 1H, $J = 9.0, 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.49 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCHCHH'}$), 2.30-2.40 (m, 2H, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_2$), 2.16 (dd, 1H, $J = 12.0, 0.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCHCHH'}$), 1.96 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 0.73 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.46-0.62 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.4, 176.0, 170.0, 157.9, 156.0, 144.0, 136.6, 136.5, 135.6, 129.8, 129.7, 129.4, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 125.1, 121.2, 108.8, 101.9, 75.9, 72.1, 70.1, 64.7, 64.6, 62.9, 41.4, 36.7, 35.6, 27.7, 21.7, 6.9, 4.9; FTIR (—), cm^{-1} 3062 (w), 3033 (w), 2950 (m), 2874 (m), 1731 (s, C=O), 1599 (m), 1590 (m), 1514 (s), 1453 (s), 1365 (m), 1259 (s), 1120 (s), 1059 (s), 1010 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{N}_2\text{SSi}+\text{H}$) $^+$ について
計算値 831.3499, 実測値 831.3509.

30

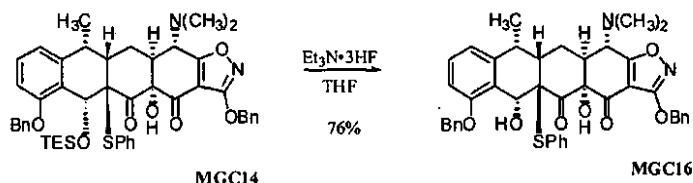
40

(アルコール M G C 1 6)

【 0 2 2 2 】

50

【化 1 7 2】



ディールス - アルダー付加生成物 M G C 1 4 (1 2 0 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) のテトラヒドロフラン (6 m L) 溶液に、 2 3 で、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (2 0 0 μ L 、 1 . 2 3 m m o l 、 8 . 5 当量) を加えた。その混合物を、 2 3 で、 1 2 時間激しく攪拌し、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (p H 7 . 0 、 0 . 2 M 、 3 0 m L) と酢酸エチル (3 0 m L) の間で分配した。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡褐色固形物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 4 ~ 1 : 1 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、無色油状物 (7 8 . 3 m g 、 7 6 %) として、アルコール M G C 1 6 を得た。

【 0 2 2 3】

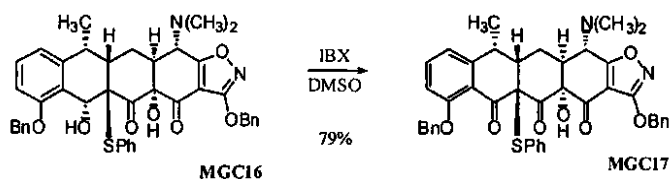
【数 2 0】

R_f 0.20 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); 1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.69 (dd, 2H, $J=7.2, 0.6$ Hz, *o*-ArH), 7.24 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, ArH), 6.92-7.06 (m, 12H, ArH), 6.76 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 6.47 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, *o*-ArH), 5.44 (br s, 1H, CHOH), 5.18 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.16 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.57 (d, 1H, $J=12.6$ Hz, OCHH'Ph'), 4.52 (d, 1H, $J=12.6$ Hz, OCHH'Ph'), 3.44 (dq, 1H, $J=6.6, 5.4$ Hz, CH_3CH), 2.98 (d, 1H, $J=3.0$ Hz, $CHN(CH_3)_2$), 2.90 (m, 1H, $CHCHN(CH_3)_2$), 2.76 (br s, 1H, OH), 2.32 (m, 1H, $CH_3CHCHCH_2$), 1.94 (m, 1H, $CH_3CHCHCH_2$), 1.79 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 1.07 (m, 1H, $CH_3CHCHCH_2$), 0.84 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, CH_3CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.5, 185.6, 179.2, 168.9, 156.9, 139.4, 139.1, 137.1, 136.5, 135.3, 130.5, 129.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 126.9, 124.7, 119.3, 110.0, 106.8, 82.3, 72.5, 69.9, 66.4, 64.2, 59.3, 43.0, 39.1, 37.8, 32.6, 25.3, 16.8; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 3435 (w, OH), 3066 (w), 2964 (w), 2933 (w), 2871 (w), 1738 (s, C=O), 1698 (s, C=O), 1614 (m), 1583 (m), 1513 (s), 1471 (s), 1453 (s), 1369 (m), 1263 (m), 1035 (m), 1014 (m); HRMS (ES) m/z ($C_{42}H_{40}O_7N_2S+H$) $^+$ についての 計算値 717.2634, 実測値 717.2631.

(トリケトン M G C 1 7)

【 0 2 2 4】

【化 1 7 3】



アルコール M G C 1 6 (7 8 . 3 m g 、 0 . 1 0 9 m m o l 、 1 . 0 当量) のジメチルスルホキシド (3 . 0 m L) 溶液に、 2 3 で、固形 *o* - ヨードキシ安息香酸 (4 5 9 m g 、 1 . 6 4 m m o l 、 1 5 . 0 当量) を一度に加えた。得られた不均一混合物を 5 分間

撈拌すると、均一になった。反応容器を光から保護し、そして油浴（これは、35℃まで予備加熱した）に入れた。その褐色溶液を、35℃で、18時間激しく撈拌し、次いで、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 - ブライン - 水（2 : 1 : 1、75 mL）と酢酸エチル - エーテル（1 : 2、35 mL）の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチル - エーテル（1 : 2）の2つの25 mL部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（1 : 2の酢酸エチル - ヘキサン）で精製して、黄色油状物（61.7 mg、79%）として、ケトンMGC17を得た。

【0225】

【数21】

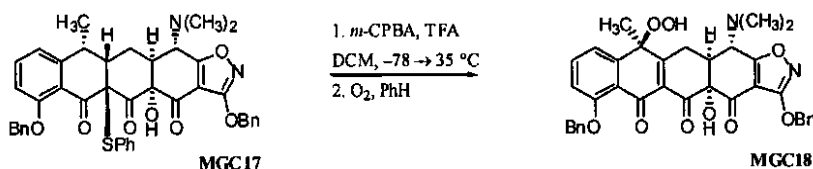
R_f 0.45 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.57

(d, 2H, $J = 7.2$ Hz, o -ArH), 7.40 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.18-7.23 (m, 3H, ArH), 6.94-7.06 (m, 6H, ArH), 6.76-6.84 (m, 3H, ArH), 6.59 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.53 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, o -ArH), 5.09 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, OCHH'Ph), 4.96 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, OCHH'Ph), 4.77 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph'), 4.72 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph'), 4.48 (br s, 1H, OH), 4.06 (dq, 1H, $J = 7.2, 3.0$ Hz, CH_3CH), 3.15 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.20 (ddd, 1H, $J = 12.6, 5.4, 3.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_2$), 2.13 (ddd, 1H, $J = 12.0, 3.0, 0.6$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.81-1.88 (m, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{CHCHCHH}'$), 1.78 (ddd, 1H, $J = 13.8, 5.4, 0.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCHCHH}'$), 1.01 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 187.5, 183.1, 167.8, 160.6, 146.4, 138.2, 137.1, 135.3, 134.3, 131.7, 129.6, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 126.7, 121.3, 118.0, 112.8, 108.3, 82.9, 77.5, 72.4, 70.3, 58.1, 47.0, 44.1, 32.4, 18.7, 18.0, 16.3; FTIR (—), cm^{-1} 3457 (w, OH), 3063 (w), 2939 (w), 2878 (w), 2795 (w), 1727 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1667 (m, C=O), 1593 (s), 1513 (s), 1471 (s), 1453 (s), 1371 (m), 1276 (m), 1044 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}+\text{H}$) $^+$ についての計算値 715.2478, 実測値 715.2483.

(過酸化ケトンMGC18)

【0226】

【化174】



スルフィドMGC17（54.2 mg、0.0758 mmol、1.0当量）のジクロロメタン（4.0 mL）溶液に、-78℃で、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液（1.0 M、0.189 mL、0.189 mmol、2.5当量）および*m*-クロロペルオキシ安息香酸のジクロロメタン溶液（0.5 M、0.228 mL、0.114 mmol、1.5当量）を連続して加えた。得られた濁った混合物を、-78℃で、10分間撈拌し、次いで、-78℃浴を0℃浴に置き換えた。この混合物は、温めるとすぐに、均一になった。その溶液を、0℃で、30分間撈拌し、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液（pH 7.0、0.2 M、10 mL）とジクロロメタン（10 mL）の間で分配した。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃

10

20

30

40

50

縮して、山吹色油状物を得た。この油状物にトルエン（1 mL）を吸収させ、そして40で、高真空下にて、共沸蒸留により乾燥した。得られた黄色油状物をクロロホルム（2 mL）に溶解し、そして反応容器を大気中の酸素に晒した。この混合物を、 ^1H NMR 分光法で証明されるように、酸化が完結するまで、放置した。この混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物として、過酸化物MGC18を得た。この生成物を、テトラサイクリンに直ちに還元した。

【0227】

過酸化物MGC18はまた、Wassermanにより報告された手順（J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4237-4238）により、調製できる：

スルフィドMGC17（7.00 mg、0.00979 mmol、1.0当量）のジクロロメタン（0.5 mL）溶液に、-78で、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液（1.0 M、24.5 L、0.0245 mmol、2.5当量）およびm-クロロペルオキシ安息香酸のジクロロメタン溶液（0.5 M、29.4 L、0.0147 mmol、1.5当量）を連続して加えた。得られた濁った混合物を、-78で、10分間攪拌し、次いで、-78浴を0浴に置き換えた。この混合物は、温めるとすぐに、均一になった。その溶液を、0で、30分間攪拌し、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液（pH 7.0、0.2 M、8 mL）とジクロロメタン（8 mL）の間で分配した。有機相を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、山吹色油状物を得た。この油状物にトルエン（1 mL）を吸収させ、そして40で、高真空下にて、共沸蒸留により乾燥した。得られた黄色油状物をクロロホルム（2 mL）に溶解し、そしてメソ-テトラフェニルポリフィン（0.6 mg、0.979 mmol、0.10当量）を一度に加えた。UV照射（200 W h gのランプ）下にて、10分間にわたって、得られた混合物に酸素を泡立たせた。この混合物を0.5 mLまで濃縮し、そしてメタノール（5 mL）で希釈して、メソ-テトラフェニルポリフィンの沈殿物を得た。得られた混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡黄色固形物として、過酸化物MGC18を得た。

【0228】

【数22】

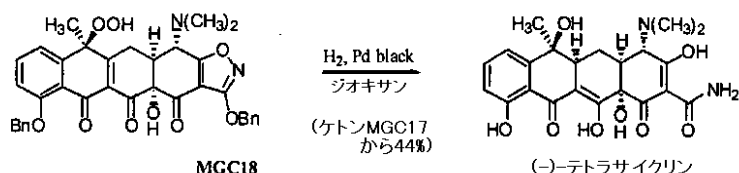
R_f 0.10 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 報告した

ケトの互変異性体) δ 8.95 (br s, 1H, OOH), 7.48 (d, 2H, $J=7.0$ Hz, *o*-ArH), 7.28 (d, 2H, $J=7.0$ Hz, ArH), 6.96-7.16 (m, 8H, ArH), 6.53 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH), 5.14 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.03 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.83 (d, 1H, $J=12.5$ Hz, OCHH'Ph'), 4.74 (d, 1H, $J=12.5$ Hz, OCHH'Ph'), 4.60 (br s, 1H, OH), 3.54 (d, 1H, $J=11.0$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 3.12 (dd, 1H, $J=18.0, 0.5$ Hz, CHCHH'CH), 2.82 (dd, 1H, $J=18.0, 4.5$ Hz, CHCHH'CH), 2.44 (ddd, 1H, $J=11.0, 4.5, 0.5$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1.86 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.01 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , 報告したエノールおよびケトの互変異性体) δ 194.4, 188.6, 187.8, 187.2, 182.3, 178.4, 171.9, 167.7, 165.6, 159.5, 158.4, 147.9, 145.9, 137.0, 136.8, 136.6, 135.4, 135.3, 134.5, 134.3, 133.5, 133.4, 133.1, 132.9, 131.0, 130.8, 130.2, 129.9, 129.7, 129.2, 128.9, 126.8, 126.7, 124.5, 124.3, 122.2, 118.6, 116.9, 116.5, 113.4, 113.3, 113.2, 108.2, 107.9, 103.3, 83.7, 81.7, 80.1, 79.1, 72.4, 70.7, 70.4, 63.9, 59.1, 46.1, 44.9, 41.4, 40.8, 31.5, 30.0, 26.8, 22.9, 21.4; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 3035 (w), 2946 (w), 1907 (w), 1731 (s, C=O), 1410 (s), 1379 (m), 1235 (m), 1170 (m), 1136 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{N}_2+\text{H}$)⁺ についての 計算値 637.2186, 実測値 637.2190.

((-) - テトラサイクリン (MGC29))

【 0 2 2 9 】

【 化 1 7 5 】



過酸化物MGC18 (48.2 mg、0.0758 mmol、1.0当量) のジオキサン (3 mL) 溶液に、23 で、Pdブラック (14.1 mg、0.133 mmol、1.75当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。このPd触媒は、最初は、細かい分散液として存在していたが、5分以内に、凝集塊に集まった。この黄色不均一混合物を、23 で、2時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を分取HPLC (Phenomenex Polymex DVBカラム (10 μ M、250 \times 10 mm、流速4.0 mL/分、溶媒A：メタノール - 0.005 N HCl水溶液 (1:4)、溶媒B：アセトニトリル、これは、シュウ酸 (10 mg) を含有する注入容量の溶媒A (500 μ L) および2分間にわたり5% Bのアイソクラティック溶出を使用し、次いで、20分間にわたる5 ~ 50% Bの勾配溶出を使用する) で精製した。11 ~ 16分間でのピーク溶出を集め、そして濃縮して、黄色粉末 (16.0 mg、トリケトンMGC17から44%) として、(-)-テトラサイクリン塩酸塩を得、これは、全ての点で、天然(-)-テトラサイクリン塩酸塩と同一であった。

【 0 2 3 0 】

【 数 2 3 】

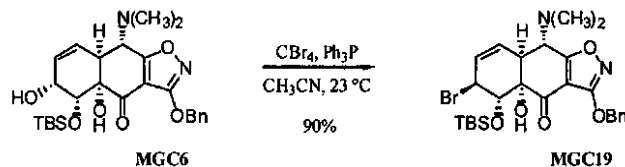
^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 7.50 (dd, 1H, $J = 8.4, 7.8$ Hz, ArH), 7.13 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.91 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 4.03 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.96-3.04 (m, 7H, $\text{HOC}(\text{CH}_3)\text{CH}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.91 (br dd, 1H, $J = 12.6, 2.4$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{NCHCH}$), 2.18 (ddd, 1H, $J = 12.6, 6.0, 2.4$ Hz, $\text{CHCHH}'\text{CH}$), 1.90 (ddd, 1H, $J = 12.6, 12.6, 12.0$ Hz, $\text{CHCHH}'\text{CH}$), 1.60 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 195.4, 174.5, 163.8, 148.3, 137.8, 118.7, 116.4, 116.0, 107.5, 96.5, 74.7, 71.2, 70.1, 43.5, 43.0, 35.9, 27.8, 22.9; UV 最大 (0.1 N HCl), nm 217, 269, 356; $[\alpha]_D = -251^\circ$ ($c = 0.12$ 0.1 M HCl中); lit. (*The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 12版 . Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; entry 9337.) UV 最大 (0.1 N HCl), nm 220, 268, 355; $[\alpha]_D = -257.9^\circ$ ($c = 0.5$ 0.1 M HCl中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 445.1611, 実測値 445.1608.

(実施例 2 - (-) - ドキシサイクリンの合成)

(臭化アリルMGC19)

【 0 2 3 1 】

【化 1 7 6】



アリルアルコール MGC6 (162 mg、0.324 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、0 で、トリフェニルホスフィン (297 mg、1.13 mmol、3.5 当量) および四臭化炭素 (376 mg、1.13 mmol、3.5 当量) を連続して加えた。得られた褐色懸濁液を、0 で、10 分間攪拌し、次いで、次いで、冷却浴を取り除いた。その混合物を 23 まで温め、そして攪拌を、その温度で、10 分間継続した。この混合物を、酢酸エチル (50 mL) と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (40 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチルの追加 50 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状固形物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:9 ~ 2:8 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色固形物として、臭化アリル MGC19 (164 mg、90%) を得た。

【0 2 3 2】

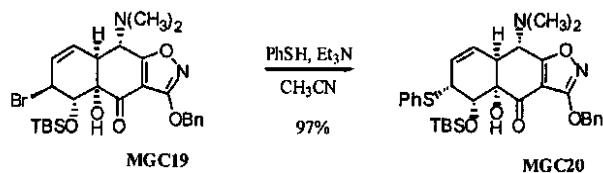
【数 2 4】

R_f 0.30 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (d, 2H, $J = 7.0$, *o*-ArH), 7.06 (dd, 2H, $J = 7.0$, 6.0 Hz, *m*-ArH), 7.01 (d, 1H, $J = 6.0$, *p*-ArH), 5.75 (dd, 1H, $J = 10.5$, 2.5 Hz, =CHCHBr), 5.71 (m, 1H, CH=CHCHBr), 5.17 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, OCHH'Ph), 5.07 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, OCHH'Ph), 4.69 (m, 1H, =CHCHBr), 4.43 (br s, 1H, OH), 4.24 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, CHOTBS), 3.57 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, CHN(CH₃)₂), 2.69 (ddd, 1H, $J = 10.0$, 4.5, 0.5 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1.92 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0.99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 189.3, 181.3, 167.8, 135.2, 129.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 107.3, 80.8, 76.9, 72.4, 64.8, 54.6, 46.3, 41.5, 26.2, 18.4, -2.9, -4.2; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 3499 (m, OH), 2930 (m), 2856 (m), 2799 (w), 1704 (s, C=O), 1605 (s), 1514 (s), 1471 (s), 1362 (s), 1255 (s), 1144 (s), 1053 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Si}+\text{H}$)⁺ についての 計算値 563.1577, 実測値 563.1575.

(硫化アリル MGC20)

【0 2 3 3】

【化 1 7 7】



臭化アリル MGC19 (712 mg、1.26 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル (17 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.229 mL、1.64 mmol、1.3 当量) およびベンゼンチオール (0.150 mL、1.45 mmol、1.15 当量) を連続して加えた。その混合物を、0 で、20 分間攪拌し、次いで、冷却浴を取り除いた。この反応混合物を 23 まで温め、そして攪拌を、その温度で、10 分間継続した。この反応混合物を、酢酸エチル (100 mL) とリン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、100 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸

エチルの追加 30 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、透明油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0.01 : 2 : 8 ~ 0.013 : 7 のトリエチルアミン - 酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色泡状固形物 (728 mg、97%) として、硫化アリル MGC20 を得た。

【0234】

【数25】

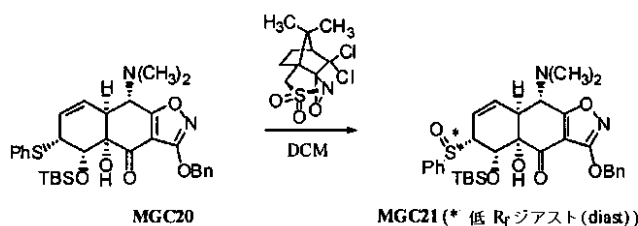
R_f 0.65 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.35

(d, 2H, $J = 7.2$ Hz, o -ArH), 7.19 (m, 2H, o -ArH), 6.95 (m, 3H, p,m -ArH), 6.89 (m, 2H, p,m -ArH), 6.83 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, p -ArH), 5.51 (m, 1H, CH=CHCHSPH), 5.12 (m, 2H, CHOTBS, OCHH'Ph), 5.05 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, OCHH'Ph), 4.73 (dt, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz, CH=CHCHSPH), 4.38 (m, 1H, CH=CHCHSPH), 3.47 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 2.92 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1.75 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.14 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.35 (s, 3H, SiCH₃), 0.31 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 189.9, 177.0, 168.9, 136.7, 135.2, 131.3, 130.3, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 126.2, 124.0, 106.2, 79.2, 72.4, 71.7, 63.2, 49.8, 43.4, 39.0, 26.6, 19.1, -2.9, -4.5; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, C=O), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}+\text{H}$)⁺ についての計算値 593.2505, 実測値 593.2509.

(低 R_f スルホキシド MGC21)

【0235】

【化178】



硫化アリル MGC20 (156 mg、0.263 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、23 で、(-) - [(8, 8) - (ジクロロカルホリル) サンホニル] オキサジリジン ((-) - [(8, 8) - (Dichlorocamphoryl) sunfonyl] oxaziridine) (118 mg、0.395 mmol、1.5 当量) を加えた。その混合物を、23 で、20 時間攪拌し、次いで、濃縮して、淡褐色固形物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0.001 : 2 : 8 ~ 0.001 : 3 : 7 のトリエチルアミン - 酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色固形物 (165 mg、99%) として、低 R_f アリルスルホキシド MGC21 を得た。

【0236】

【数 2 6】

R_f 0.18 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.43 (dd, 2H, $J = 8.0, 1.5$ Hz, *o*-ArH), 7.16 (m, 2H, *o*-ArH), 6.92 (m, 6H, *p,m*-ArH), 5.43 (m, 1H, CH=CHCHS(O)Ph), 5.33 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, CHOTBS), 5.09 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, OCHH'Ph), 5.02 (m, 2H, CH=CHCHS(O)Ph, OCHH'Ph), 3.73 (m, 1H, CH=CHCHS(O)Ph), 3.41 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 2.85 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1.70 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.12 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.39 (s, 3H, SiCH₃), 0.36 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 189.5, 176.9, 168.8, 145.5, 135.2, 130.2, 129.9, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 124.3, 122.9, 106.1, 79.3, 72.4, 70.6, 67.8, 63.1, 43.4, 38.5, 26.6, 19.2, -2.6, -4.7; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, C=O), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}+\text{H}$)⁺ についての計算値 609.2455, 実測値 609.2452.

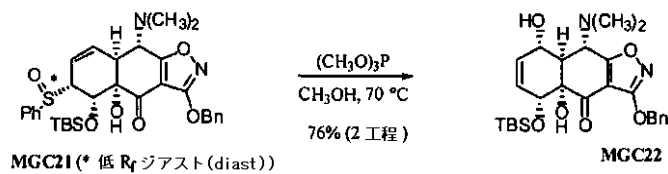
10

(転位アリルアルコール M G C 2 2)

【 0 2 3 7 】

【 化 1 7 9 】

20



低 R_f アリルスルホキシド M G C 2 1 (1 6 0 m g 、 0 . 2 6 3 m m o l 、 1 . 0 当量) のメタノール (5 m L) 溶液に、 2 3 で、亜リン酸トリメチル (0 . 6 2 0 m L 、 5 . 2 6 m m o l 、 2 0 . 0 当量) を加えた。その溶液を油浴 (これは、 6 5 まで予備加熱した) に入れ、その温度で、 3 6 時間攪拌した。この溶液を濃縮して、淡黄色油状物を

この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 . 0 0 1 : 1 : 9 ~ 0 . 0 0 1 : 2 : 8 のトリエチルアミン - 酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色固形物 (1 0 0 m g 、 7 6 %) として、アリルアルコール M G C 2 2 を得た。

30

【 0 2 3 8 】

【数 2 7】

R_f 0.40 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, $o\text{-ArH}$), 7.06 (dd, 2H, $J = 7.5, 7.0$ Hz, $m\text{-ArH}$), 7.00 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $p\text{-ArH}$), 5.85 (m, 1H, $=\text{CHCHOH}$), 5.42 (br d, 1H, $J = 10.5$ Hz, $=\text{CHCHOTBS}$), 5.16 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 5.06 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 4.44 (m, 1H, $=\text{CHCHOH}$), 4.31 (br s, 1H, OH), 4.07 (br s, 1H, $=\text{CHCHOTBS}$), 3.34 (br s, 1H, OH), 3.33 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.75 (br d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.03 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.11 (s, 3H, SiCH_3), -0.13 (s, 3H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 189.7, 182.2, 167.7, 135.2, 129.2, 128.8, 128.3, 128.2, 106.6, 78.6, 71.9, 68.1, 64.1, 59.6, 48.8, 41.2, 25.5, 17.8, -5.2, -5.6; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 3515 (m, OH), 2917 (m), 2852 (m), 1708 (s, C=O), 1601 (s), 1511 (s), 1471 (m), 1369 (m), 1254 (m), 1100 (m), 1022 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$) $^+$ についての計算値 501.2421, 実測値 501.2424.

10

(炭酸ベンジル M G C 2 3)

【0 2 3 9】

20

【化 1 8 0】



アリルアルコール M G C 2 2 (142 mg、0.284 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、23 で、クロロギ酸ベンジル (120 μL 、0.841 mmol、2.95 当量) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (104 mg、0.852 mmol、3.0 当量) を連続して加えた。その反応混合物を、23 で、2 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (50 mL) と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチルの追加 30 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、透明油状物 (180 mg、99%) を得た。この生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。この粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0.001 : 2 : 8 ~ 0.001 : 3 : 7 のトリエチルアミン - 酢酸エチル - ヘキサン) で精製することにより、分析用試料を調製して、白色固形物として、炭酸ベンジル M G C 2 3 を得た。

30

【0 2 4 0】

【数 2 8】

R_f 0.60 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.26 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, *o*-ArH), 7.02 (m, 8H, ArH), 5.75 (br dd, 1H, $J = 10.5, 3.0$ Hz, =CHCHOCO₂Bn), 5.70 (br dd, 1H, $J = 10.5, 2.5$ Hz, =CHCHOTBS), 5.37 (m, 1H, =CHCHOCO₂Bn), 5.10 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 5.06 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 4.91 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph'), 4.88 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph'), 4.41 (m, 1H, =CHCHOTBS), 3.38 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 3.11 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 1.92 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0.92 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 188.9, 179.9, 168.3, 155.2, 135.6, 135.4, 133.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 124.9, 107.0, 77.3, 72.2, 71.6, 69.6, 66.6, 60.3, 44.4, 42.2, 25.9, 18.2, -4.8, -4.8; FTIR (= -t), cm^{-1} 3532 (w, OH), 2948 (m), 2842 (m), 1738 (s, C=O), 1708 (s, C=O), 1608 (s), 1512 (s), 1471 (m), 1383 (m), 1258 (s), 1101 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si} + \text{H}$)⁺ についての計算値 635.2789, 実測値 635.2786.

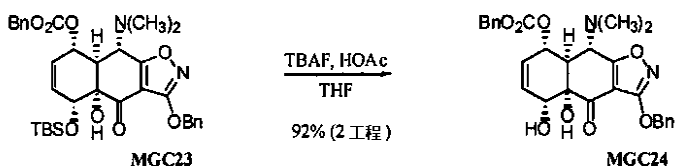
10

(ジオールMGC24)

20

【0 2 4 1】

【化 1 8 1】



炭酸ベンジルMGC23 (180 mg、0.284 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、23 で、酢酸 (40.0 μL 、0.709 mmol、2.5当量) とフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M、0.709 mL、0.709 mmol、2.5当量) とを連続して加えた。得られた黄色溶液を、23 で、4時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (50 mL) とリン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、50 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチルの2つの20 mL部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2:8 ~ 1:1 の酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、白色固形物 (135 mg、2段階にわたって92%) として、ジオールMGC24を得た。

30

【0 2 4 2】

【数 2 9】

R_f 0.15 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, $o\text{-ArH}$), 7.02 (m, 8H, ArH), 5.68 (br dd, 1H, $J = 10.5, 2.5$ Hz, $=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5.63 (br dd, 1H, $J = 10.5, 3.0$ Hz, $=\text{CHCHOH}$), 5.26 (m, 1H, $=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5.09 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$), 5.05 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$), 4.89 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 4.86 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 4.16 (m, 1H, $=\text{CHCHOH}$), 3.24 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.94 (m, 1H, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.25 (br s, 1H, OH), 1.82 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 154.8, 135.1, 134.9, 132.2, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 126.4, 106.7, 76.6, 72.9, 71.3, 70.3, 64.9, 60.3, 44.4, 43.3; FTIR (—), cm^{-1} 3468 (m, OH), 3034 (w), 2949 (m), 2798 (m), 1738 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1606 (s), 1513 (s), 1475 (m), 1379 (m), 1261 (s), 1022 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H}$) $^+$ について、計算値 521.1929, 実測値 521.1926.

10

(シクロヘキサノン MGC 25)

【0 2 4 3】

20

【化 1 8 2】



ジオール MGC 24 (22.5 mg、0.0433 mmol、1.0 当量) のジメチルスルホキシド (0.7 mL) 溶液に、23 で、固形 α -ヨードキシ安息香酸 (79.0 mg、0.281 mmol、6.5 当量) を一度に加えた。その反応混合物は、最初は、不均一であったが、5 分以内に、均一になった。この褐色反応混合物を光から保護し、そして 23 で、12 時間激しく攪拌した。得られた橙色反応混合物を、エーテル (20 mL) と水 (20 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、エーテルの 2 つの 10 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (8 mL、これは、亜硫酸水素ナトリウム 30 mg を含有する) およびブライン (10 mL) で洗浄した。洗浄した溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。濾液を濃縮して、白色油状固形物 (22.2 mg、99%) として、シクロヘキサノン MGC 25 を得た。

30

【0 2 4 4】

【数 3 0】

R_f 0.33 (2:3 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.22 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, $o\text{-ArH}$), 6.99 (m, 8H, ArH), 6.12 (ddd, 1H, $J = 10.4, 4.0, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5.74 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5.41 (ddd, 1H, $J = 4.0, 1.2, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5.18 (br s, 1H, OH), 5.08 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.01 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.89 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, OCHH'Ph'), 4.83 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, OCHH'Ph'), 3.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.85 (ddd, 1H, $J = 8.4, 4.0, 1.2$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.92 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 192.3, 186.2, 180.5, 167.8, 154.8, 141.8, 135.3, 135.2, 129.9, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 107.7, 78.9, 72.5, 69.9, 59.9, 48.4, 41.9; FTIR (—), cm^{-1} 3442 (m, OH), 3030 (w), 2948 (m), 2793 (m), 1742 (s, C=O), 1711 (s, C=O), 1608 (s), 1510 (s), 1448 (m), 1376 (m), 1258 (s), 1056 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8+\text{H}$) $^+$ について の 計算値 519.1767, 実測値 519.1773.

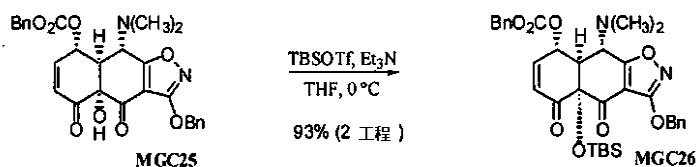
10

(シリル - シクロヘキサノン MGC 26)

【0 2 4 5】

【化 1 8 3】

20



シクロヘキサノン MGC 25 (183 mg、0.353 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (172 μL 、1.24 mmol、3.5 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸第三級ブチルジメチルシリル (243 μL 、1.06 mmol、3.0 当量) を連続して加えた。その反応混合物を、0 で、40 分間攪拌し、次いで、酢酸エチル (50 mL) とリン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、50 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチルの 25 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状固形物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 9 ~ 2 : 8 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、透明油状物 (207 mg、93%) として、シリル - シクロヘキサノン MGC 26 を得た。

30

【0 2 4 6】

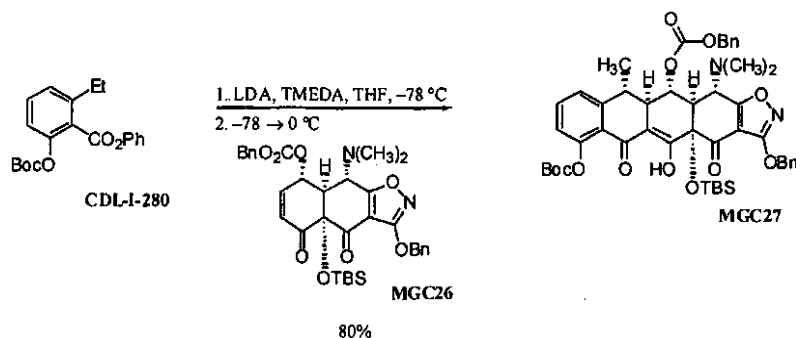
【数 3 1】

R_f 0.50 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.21 (dd, 2H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, *o*-ArH), 7.15 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, *o*-ArH), 7.05 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, *m*-ArH), 6.98 (m, 4H, *m,p*-ArH), 6.30 (ddd, 1H, $J = 10.5, 5.0, 2.0$ Hz, CH=CHCHOCO₂Bn), 5.68 (dd, 1H, $J = 10.5, 1.0$ Hz, CH=CHCHOCO₂Bn), 5.65 (br d, 1H, $J = 5.0$ Hz, CH=CHCHOCO₂Bn), 5.10 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 5.01 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 4.95 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 4.82 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 3.11 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2.94 (br d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1.96 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.59 (s, 3H, SiCH₃), 0.29 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 193.3, 186.7, 180.3, 167.8, 154.9, 140.9, 135.6, 135.3, 129.9, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 108.6, 82.4, 72.4, 69.6, 69.3, 59.7, 50.2, 41.4, 26.5, 19.6, -1.9, -3.4; FTIR (ニ-ト), cm^{-1} 2930 (m), 2855 (m), 1745 (s, C=O), 1722 (s, C=O), 1691 (m), 1613 (m), 1513 (s), 1473 (m), 1455 (m), 1378 (m), 1264 (s), 1231 (s), 1046 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H}$)⁺ についての計算値 633.2632, 実測値 633.2620.

10

20

(マイケル - ディックマン付加生成物 MGC 27)
【0 2 4 7】
【化 1 8 4】



30

N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (39.0 μL , 0.261 mmol、5.5 当量) およびジイソプロピルアミン (34.0 μL , 0.249 mmol、5.25 当量) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、-78 で、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.55 M、155 μL , 0.241 mmol、5.1 当量) を加えた。得られた混合物を、-78 で、30 分間激しく攪拌し、それから、カニューレを経由して、エステル CDL-I-280 (73.0 mg, 0.213 mmol、4.5 当量) のテトラヒドロフラン (1 mL) を滴下した。得られた深紅色混合物を、-78 で、75 分間激しく攪拌し、次いで、カニューレを経由して、シリルシクロヘキサノン MGC 26 (30.0 mg, 0.0474 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (1 mL) を滴下した。得られた淡赤色混合物を、2 時間にわたって、0 までゆっくりと温め、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、10 mL) とジクロロメタン (10 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの 2 つの 10 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム (10 μM , 250 \times 10 mm、流速 3.5 mL/分、溶媒 A: メタノール、溶媒 B: 水); これは、400 μL (メタノール) の注入容量および 75 分間にわたり 10% B のアイソクラティック溶出を使用する) で精製した。36 ~ 42 分間で溶出するピークを集め、そして濃縮し

40

50

て、淡黄色固形物として、マイケル - ディックマン付加生成物 M G C 2 7 (3 3 . 0 m g 、 8 0 %) を得た。

【 0 2 4 8 】

【 数 3 2 】

R_f 0.35 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 16.55 (br s, 1H, エノール), 7.26 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, o -ArH), 7.14 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 6.85-7.05 (m, 6H, ArH), 6.66-6.74 (m, 2H, ArH), 6.51 (dd, 1H, $J = 9.0, 1.5$ Hz, ArH), 5.73 (br d, 1H, $J = 4.0$ Hz, BnOCO_2CH), 5.17 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$), 5.03 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$), 4.99 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 4.93 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 3.58 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.35 (dd, 1H, $J = 12.5, 4.0$ Hz, CH_3CHCH), 2.99 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.56 (dq, 1H, $J = 12.5, 7.0$ Hz, CH_3CH), 2.18 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (s, 3H, CH_3), 0.36 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 186.3, 180.9, 178.4, 167.9, 154.7, 152.1, 150.8, 145.9, 136.1, 135.5, 133.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 123.8, 122.7, 122.6, 108.9, 105.5, 83.0, 82.9, 74.8, 72.4, 69.2, 60.8, 52.7, 43.2, 38.4, 27.5, 26.6, 19.5, 16.3, -1.8, -2.7; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2974 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1760 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1748 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1723 (s, (ニート), cm^{-1} 3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}+\text{H}$) $^+$ について の 計算値 593.2505, 実測値 593.2509.

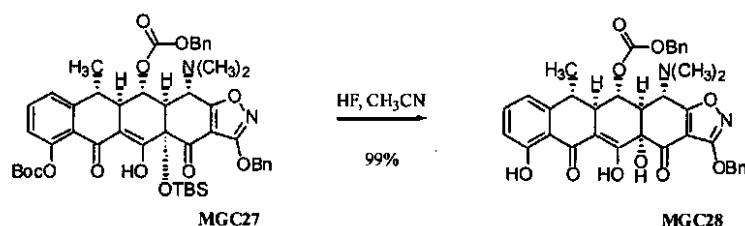
10

20

(マイケル - ディックマン付加生成物 M G C 2 8 の初期脱保護)

【 0 2 4 9 】

【 化 1 8 5 】



30

ポリプロピレン反応容器 (これは、マイケル - ディックマン付加生成物 M G C 2 7 (3 3 . 0 m g 、 0 . 0 3 7 5 m m o l 、 1 . 0 当量) のアセトニトリル (7 . 0 m L) 溶液を含有する) に、23 で、フッ化水素酸 (1 . 2 m L 、 4 8 % 水溶液) を加えた。得られた混合物を、23 で、60 時間激しく攪拌し、次いで、 K_2HPO_4 (7 . 0 g) を含有する水 (5 0 m L) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物 (2 5 . 0 m g 、 9 9 %) として、五環式フェノール M G C 2 8 を得た。この生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

40

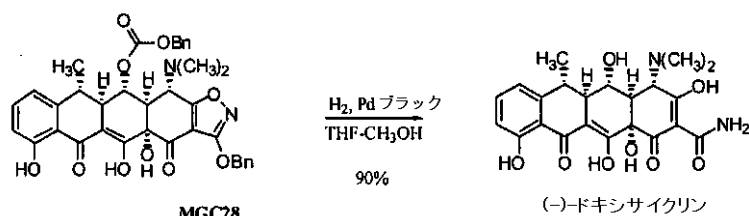
【 0 2 5 0 】

【数 3 3】

R_f 0.05 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6 , 未精製) δ 14.86 (br s, 1H, エノール), 11.95 (s, 1H, フェノール), 7.23 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, *o*-ArH), 7.14 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, *o*-ArH), 6.94-7.02 (m, 6H, ArH), 6.86 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.76 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 5.46 (dd, 1H, $J = 3.6, 3.0$ Hz, BnOCO_2CH), 5.12 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.04 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.92 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.41 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.82 (dd, 1H, $J = 9.6, 3.0$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.65 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.6$ Hz, CH_3CHCH), 2.78 (dq, 1H, $J = 13.2, 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.05 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , 未精製) δ 193.4, 186.2, 181.3, 172.3, 167.9, 163.3, 154.6, 145.8, 136.6, 135.8, 128.6, 128.4, 127.2, 116.8, 116.0, 115.6, 107.6, 104.7, 76.8, 73.9, 72.5, 69.5, 60.3, 48.7, 43.0, 41.8, 37.5, 15.3; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 3424 (m, OH), 3059, 3030, 2925, 2857, 1744 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1614 (s), 1582 (s), 1455 (s), 1252 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{N}_2 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 667.2292, 実測値 667.2300.
((-) - ドキシサイクリン (M G C 3 0))

【 0 2 5 1 】

【 化 1 8 6 】



五環式フェノール MGC28 (25.0 mg、0.0375 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン-メタノール (1:1、2.0 mL) 溶液に、23 で、Pd ブラック (7.00 mg、0.0657 mmol、1.75 当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。この Pd 触媒は、最初は、細かい分散液として存在していたが、5 分以内に、凝集塊に集まった。この黄色不均一混合物を、23 で、2 時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物 (^1H NMR 分析に基づいて、>95% ドキシサイクリン) を得た。この生成物を分取 HPLC (Phenomenex Polymerx DVB カラム (10 μM , 250 \times 10 mm、流速 4.0 mL/分、溶媒 A: メタノール-0.005 N HCl 水溶液 (1:4)、溶媒 B: アセトニトリル、これは、シュウ酸 (10 mg) を含有する注入容量の溶媒 A (400 μL) および 2 分間にわたり 5% B のアイソクラティック溶出を使用し、次いで、20 分間にわたる 5~50% B の勾配溶出を使用する) で精製した。12~17 分間でのピーク溶出を集め、そして濃縮して、黄色粉末 (16.2 mg、90%) として、(-)-ドキシサイクリン塩酸塩を得、これは、全ての点で、天然 (-)-ドキシサイクリン塩酸塩と同一であった。

【 0 2 5 2 】

【数 3 4】

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 7.47 (t, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.93 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.83 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 4.40 (s, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}$), 3.53 (dd, 1H, $J=12.0, 8.4$ Hz, CHOH), 2.95 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2.88 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2.80 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.74 (dq, 1H, $J=12.6, 6.6$ Hz, CH_3CH), 2.58 (dd, 1H, $J=12.6, 8.4$ Hz, CH_3CHCH), 1.55 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, CH_3CHCH); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 195.3, 188.2, 173.8, 172.1, 163.2, 149.0, 137.7, 117.1, 116.9, 116.6, 108.4, 96.0, 74.5, 69.8, 66.9, 47.5, 43.4, 43.0, 41.9, 40.0, 16.3; UV 最大 (0.01 N メタノール性HCl), nm 218, 267, 350; $[\alpha]_D = -109^\circ$ ($c = 0.16$ 0.01 Mメタノール性HCl中); lit. (*The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 12版 . Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; entry 3496.) UV 最大 (0.01 N メタノール性HCl), nm 267, 351; $[\alpha]_D = -110^\circ$ ($c = 1$ 0.01 Mメタノール性HCl中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2+\text{H}$) $^+$ についての計算値 445.1611, 実測値 445.1603.

10

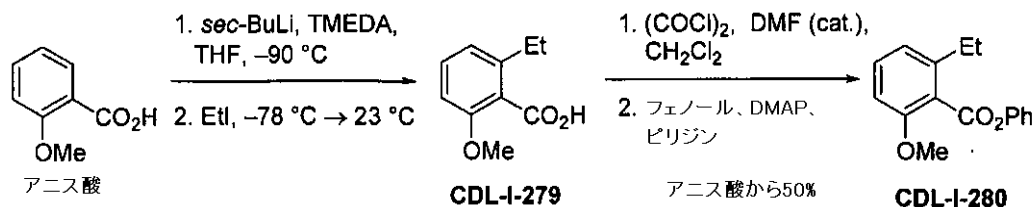
(実施例 3 - 6 - デオキシテトラサイクリンの合成)

20

(エステル CDL - 1 - 280)

【0253】

【化187】



N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (4.9 mL、33 mmol、2.5 当量) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、 -78°C で、sec-ブチリチウムのシクロヘキサン (1.40 M、24.0 mL、33.6 mmol、2.6 当量) 溶液を加えた。得られた黄色溶液を、液体窒素 - エタノール浴にて、 -90°C (内部温度) まで冷却した。この黄色溶液に、カニューレを経由して、30 分間にわたって、o-アニス酸 (2.00 g、13.1 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。得られた橙色懸濁液を、 -90°C で、さらに 30 分間攪拌し、次いで、15 分間にわたって、 -78°C まで温め、それから、ヨードエタン (4.2 mL、52 mmol、4.0 当量) を加えた。この混合物を、15 分間にわたって、 23°C まで温め、そして水 (50 mL) とエーテル (50 mL) の間で分配した。水層を分離し、そして塩酸水溶液 (1.0 M、100 mL) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (4 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物 (1.8 g) を得た。その粗生成物の ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 分析により、8:2 の比のカルボン酸 CDL - 1 - 279 (3.89、 OCH_3) と未反応アニス酸 (4.07、 OCH_3) とが明らかとなった。その残渣のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、 23°C で、塩化オキサリル (1.0 mL、11 mmol、0.8 当量) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 μL) を連続して加えた。N, N - ジメチルホルムアミドを加えるとすぐに、激しい気体の発生が観察された。その反応混合物を、 23°C で、2 時間攪拌し、それから、 23°C で、フェノール (1.4 g、15 mmol、1.1 当量)、ピリジン (2.4 mL、30 mmol、2.3 当量) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (10 mg、0.0

30

40

50

81 mmol、0.006 当量)を連続して加えた。次いで、得られた褐色反応混合物を、23 で、2時間撹拌した。塩酸水溶液(1 M、50 mL)を加え、そして得られた混合物を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、次いで、水酸化ナトリウム水溶液(0.1 M、50 mL)で洗浄し、続いて、ブライン(50 mL)で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、透明油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5:95 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、無色油状物(1.7 g、50%)として、エステルCDL-I-280を得た。

【0254】

【数35】

10

R_f 0.28 (5:95 酢酸エチル-ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56

(t, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.37 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.31-7.26 (m, 3H, ArH), 6.93

(d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.85 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 2.79 (q,

2H, $J = 7.8$ Hz, CH_2CH_3), 1.33 (t, 3H, $J = 7.8$ Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz,

CDCl_3) δ 166.9, 156.5, 150.8, 142.8, 130.9, 129.5, 125.9, 122.5, 121.6, 120.9, 108.5,

55.9, 26.6, 15.6; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2970(m), 1740 (s, C=O), 1583 (s), 1488 (s),

1471 (s), 1438 (m), 1298 (w), 1270 (s), 1236 (s), 1186 (s), 1158 (m), 1091 (m), 1046

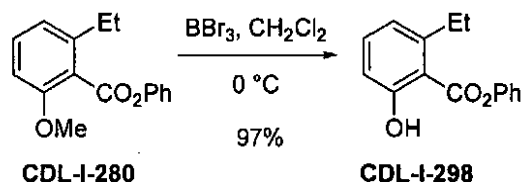
(s), 1001 (w); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 257.1178, 実測値 257.1183.

20

(フェノールCDL-I-298)

【0255】

【化188】



30

エステルCDL-I-280(662 mg、2.58 mmol、1.0 当量)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、0 で、三臭化ホウ素のジクロロメタン(1.0 M、5.2 mL、5.2 mmol、2.0 当量)溶液を加えた。得られた黄色溶液を、0 で、70 分間撹拌し、それから、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50 mL)を加えた。得られた二相混合物を、0 で、20 分間撹拌し、ジクロロメタン(50 mL)を加え、層分離し、そして水相をジクロロメタン(50 mL)でさらに抽出した。有機層を合わせ、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、無色油状物(605 mg、97%)として、フェノールCDL-I-298を得た。

【0256】

【数 3 6】

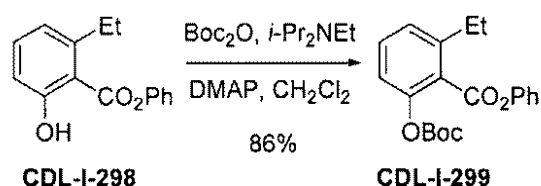
R_f 0.47 (5:95 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (s, 1H, OH), 7.49 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.41 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.35 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.24 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 6.85 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 3.13 (q, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_2CH_3), 1.34 (t, 3H, $J = 7.8$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 163.2, 149.8, 147.8, 135.1, 129.7, 126.4, 122.0, 121.6, 115.9, 111.1, 29.8, 16.4; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2973 (w), 1670 (s, C=O), 1609 (m), 1588 (m), 1490 (w), 1444 (m), 1311 (m), 1295 (m), 1234 (m), 1187 (s), 1162 (s), 1105 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3 + \text{H}$) $^+$ について の 計算値 243.1021, 実測値 243.1014.

10

(エステル C D L - I - 2 9 9)

【 0 2 5 7 】

【 化 1 8 9 】



20

フェノール C D L - I - 2 9 8 (6 0 5 m g 、 2 . 5 0 m m o l 、 0 . 1 当量) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液に、 2 3 で、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 2 0 μL 、 2 . 9 9 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 二炭酸ジ - t - ブチル (6 4 5 m g 、 2 . 9 6 m m o l 、 1 . 2 当量) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (3 1 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を連続して加えた。その反応混合物を、 2 3 で、 1 時間攪拌し、それから、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 0 m L) を加えた。ジクロロメタン (5 0 m L) を加え、層分離し、そして水相をジクロロメタン (5 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 9 のエーテル - ヘキサン) で精製して、無色油状物として、エステル C D L - I - 2 9 9 を得、これは、 - 1 4 で一晩放置すると、結晶化した (7 3 3 m g 、 8 6 %) 、融点 5 8

30

【 0 2 5 8 】

【 数 3 7 】

R_f 0.23 (1:9 エーテル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.42 (m, 3H, ArH), 7.31-7.26 (m, 3H, ArH), 7.22 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.15 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 2.86 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.31 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 151.6, 150.6, 148.7, 144.5, 131.3, 129.4, 126.8, 126.1, 125.4, 121.7, 120.5, 83.8, 27.5, 26.8, 15.6; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2964 (w), 1754 (s, C=O), 1586 (w), 1491 (w), 1467 (w), 1457 (w), 1368 (w), 1278 (s), 1234 (s), 1190 (s), 1145 (s), 1051 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5 + \text{NH}_4$) $^+$ について の 計算値 360.1811, 実測値 360.1808.

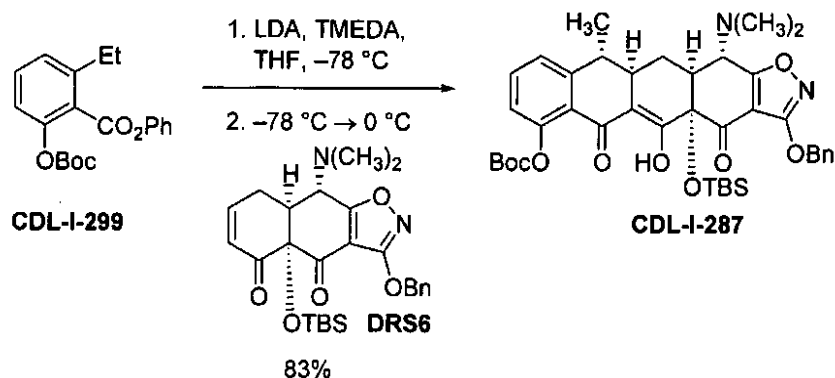
40

(マイケル - ディックマン付加生成物 C D L - I - 2 8 7)

【 0 2 5 9 】

50

【化 190】



10

ジイソプロピルアミン (10 μL 、0.071 mmol、7.1 当量) および N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (10 μL 、0.066 mmol、6.6 当量) のテトラヒドロフラン (300 μL) 溶液に、 -78°C で、n - ブチルリチウムのヘキサン (1.45 M、47 μL 、0.068 mmol、6.8 当量) 溶液を加えた。得られた溶液を、 -78°C で、30 分間攪拌し、それから、エステル CDL - I - 299 (17 mg、0.050 mmol、5.0 当量) のテトラヒドロフラン (200 μL) を加えて、深紅色溶液を形成した。この溶液を、 -78°C で、75 分間攪拌し、次いで、 -78°C で、エノン DRS6 (5.0 mg、0.010 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (100 μL) 溶液を加えた。その反応混合物の色は、この添加に続いて、深紅のままであった。この混合物を、150 分間にわたって、 0°C まで温めた。 0°C に達するとすぐに、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、15 mL) を加えた。得られた黄色混合物をジクロロメタン (3 \times 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム (5 μM 、250 \times 10 mm、流速 3.5 mL / 分、溶媒 A : 水、溶媒 B : メタノール) ; これは、メタノール 500 μL の注入容量および 89.5 % B のアイソクラティック溶出を使用する) で精製した。31 ~ 40 分間で溶出するピークを集め、そして濃縮して、淡黄色固形物 (6.1 mg、83%、融点 114 $^{\circ}\text{C}$) として、マイケル - デ

20

30

【0260】

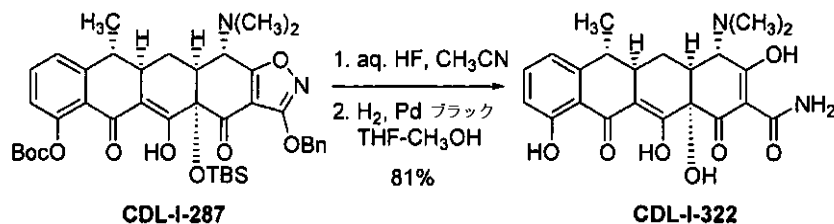
【数 38】

R_f 0.37 (2:8 テトラヒドロフラン - ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H, 16.24, エノール -OH), 7.55-7.50 (m, 3H, ArH), 7.40-7.35 (m, 4H, ArH), 7.10 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 5.39-5.34 (m, 2H, OCH_2Ph), 3.92 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.81-2.71 (m, 2H, CH_3CH , CH_3CHCH), 2.55 (dd, 1H, $J = 10.7, 5.7$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.48 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (ddd, 1H, $J = 14.7, 9.3, 5.7$, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 9H, Boc), 0.84 (s, 9H, TBS), 0.27 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.4, 183.1, 182.8, 181.6, 167.6, 151.7, 150.2, 147.4, 135.0, 134.0, 128.5, 128.5, 123.4, 123.0, 122.4, 108.3, 107.4, 94.8, 83.9, 81.5, 72.5, 61.5, 46.4, 41.9, 39.5, 34.9, 27.7, 26.0, 20.7, 19.0, 16.0, -2.6, -3.7; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2923 (m), 2841 (m), 1759 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1605 (s), 1508 (s), 1467 (m), 1456 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1262 (m), 1231 (s), 1144 (s), 1005 (w); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}+\text{H}$) $^{+}$ についての計算値 731.3364, 実測値 731.3370.

40

50

(6 - デオキシテトラサイクリン C D L - I - 3 2 2)
 【 0 2 6 1 】
 【 化 1 9 1 】



10

ポリプロピレン反応容器（これは、マイケル - ディックマン付加生成物 C D L - I - 2 8 7 (1 5 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l 、 1 . 0 当量) のアセトニトリル (3 . 5 m L) 溶液を含有する) に、 2 3 で、フッ化水素酸 (0 . 6 m L 、 4 8 % 水溶液) を加えた。その反応混合物を、 2 3 で、 5 5 時間攪拌し、次いで、 K_2HPO_4 (4 . 0 g) を含有する水 (2 0 m L) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (4 × 2 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡黄色油状物を得た。その残渣のメタノール - テトラヒドロフラン (1 : 1 、 2 m L) 溶液に、 P d ブラック (7 . 6 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l 、 3 . 4 当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 a t m) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。その混合物を、 2 3 で、 2 時間攪拌した。 5 分以内に、その色は、淡黄色が暗黄色に変わった。この反応混合物を、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物 (1 0 m g) を得た。この生成物を分取 H P L C (P h e n o m e n e x P o l y m e r x D V B カラム (1 0 μ m 、 2 5 0 × 1 0 m m 、 流速 5 m L / 分、溶媒 A : メタノール - 0 . 0 2 N H C l (1 : 4) 、溶媒 B : アセトニトリル、 3 6 5 n m での UV 検出) ; これは、シュウ酸一水和物 (1 0 m g) を含有するメタノール 4 0 0 μ L の注入容量および 1 5 分間にわたる 1 8 % B のアイソクラティック溶出に次いで、 1 5 分間で 1 8 ~ 6 0 % B の線形勾配溶出を使用する) で精製した。 1 7 . 5 ~ 2 2 . 5 分間で溶出するピークを集め、そして濃縮して、黄色粉末 (8 . 1 m g 、 8 1 %) として、 6 - デオキシテトラサイクリン塩酸塩 (C D L - I - 3 2 2 . H C l) を得た。

20

【 0 2 6 2 】

【 数 3 9 】

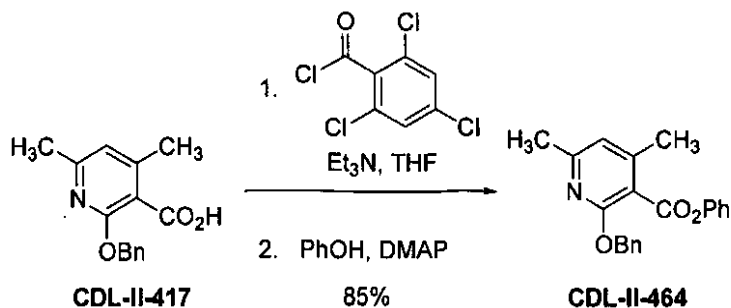
30

1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 7.49 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 4.09 (s, 1H, $CHN(CH_3)_2$), 3.03 (br s, 3H, $N(CH_3)_2$), 2.97 (br s, 3H, $N(CH_3)_2$), 2.90 (br d, 1H, $J = 12.7$ Hz, $CHCHN(CH_3)_2$), 2.67 (ddd, 1H, $J = 12.7, 12.7, 5.2$ Hz, CH_3CHCH), 2.61-2.56 (m, 1H, CH_3CH), 2.30 (ddd, $J = 13.7, 5.2, 2.9$ Hz, $CHH'CHCHN(CH_3)_2$), 1.54 (ddd, $J = 13.7, 12.7, 12.7$ Hz, $CHH'CHCHN(CH_3)_2$), 1.38 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3CH). HRMS (ES) m/z ($C_{22}H_{24}N_2O_7 + H$) $^+$ についての計算値 429.1662, 実測値 429.1660.

40

(実施例 4 - ピリドンサンサイクリン類似物の合成)
 (フェニルエステル C D L - I I - 4 6 4)
 【 0 2 6 3 】

【化 1 9 2】



10

カルボン酸 CDL - II - 417 (これは、A. N. Osman, M. M. Ismail, M. A. Barakat, *Revue Roumaine de Chimie* 1986, 31, 615-624 により、報告されている) (534 mg、2.08 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (320 μ L、2.28 mmol、1.1 当量) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、23 で、塩化 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイル (356 μ L、2.28 mmol、1.1 当量) を加えた。添加するとすぐに、白色沈殿物が形成された。その反応混合物を、23 で、30 分間撹拌した。上で調製した反応混合物に、カニューレを経由して、0 で、フェノール (489 mg、5.20 mmol、2.5 当量) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (5.20 mmol、2.5 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を、10 分間にわたって、23 まで温め、その温度で、90 分間撹拌した。次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、30 mL) を加え、そして得られた混合物をジクロロメタン (3 \times 30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、無色油状物を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (6 : 94 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、白色固形物 (590 mg、85%、融点 65) として、フェニルエステル CDL - II - 464 を得た。

20

【0 2 6 4】

【数 4 0】

 R_f 0.33 (1:9 酢酸エチル-ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49

30

(d, 2H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.40-7.24 (m, 6H, ArH), 7.14 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 6.69(s, 1H, pyr-H), 5.49 (s, 2H, CH_2Ph), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 160.1, 157.8, 150.7, 148.5, 137.3, 129.4, 128.3, 127.7,127.6, 125.9, 121.7, 118.1, 113.4, 67.8, 24.1, 19.2; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 1738 (s, C=O), 1600 (s), 1569 (s), 1492 (m), 1441 (m), 1400 (m), 1333 (s), 1272 (s), 1185 (s),1159 (m), 1097 (m), 1051 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}$) $^+$ についての

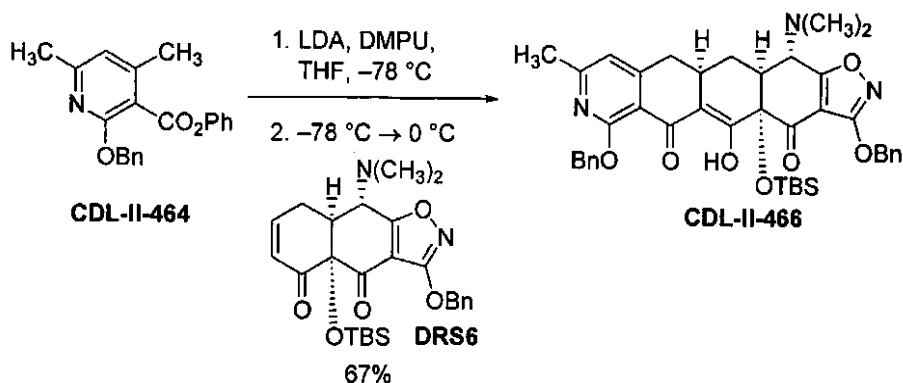
計算値 334.1443, 実測値 334.1442.

40

(マイケル - ディックマン付加生成物 CDL - II - 466)

【0 2 6 5】

【化 1 9 3】



10

ジイソプロピルアミン (20 μL 、0.14 mmol、4.5 当量) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に、 -78°C で、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.67 M、80 μL 、0.13 mmol、4.2 当量) を加えた。得られた溶液を、15 分間にわたって、 0°C まで温めた。上で調製した混合物に、 0°C で、*N,N'*-ジメチルプロピレン尿素 (17 μL 、0.14 mmol、4.5 当量) を加え、それから、この混合物を -78°C まで冷却した。次いで、 -78°C で、エステル CDL-II-464 (31 mg、0.093 mmol、3.0 当量) のテトラヒドロフラン (250 μL) を加えた。得られた黄色溶液を、 -78°C で、5 分間攪拌し、次いで、 -78°C で、エノン DRS6 (15 mg、0.031 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (250 μL) 溶液を加えた。得られた深紅色混合物を、4 時間にわたって、 0°C まで温めた。この深紅色混合物に、 0°C で、酢酸 (40 μL) を加え、続いて、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、2 M、15 mL) を加えた。得られた黄色混合物をジクロロメタン (3 \times 15 mL) で抽出した。次いで、有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム (5 μm 、250 \times 10 mm、流速 3.5 mL/分、溶媒 A: 水、溶媒 B: メタノール、350 nm での UV 検出)、DMSO (500 μL) の注入容量および 30 分間にわたる 92 ~ 100 % B の勾配溶出を使用する) で精製した。21 ~ 29 分間で溶出するピークを集め、そして濃縮して、淡黄色固形物 (15.0 mg、67%) として、エノール CDL-II-466 を得た。

20

30

【0 2 6 6】

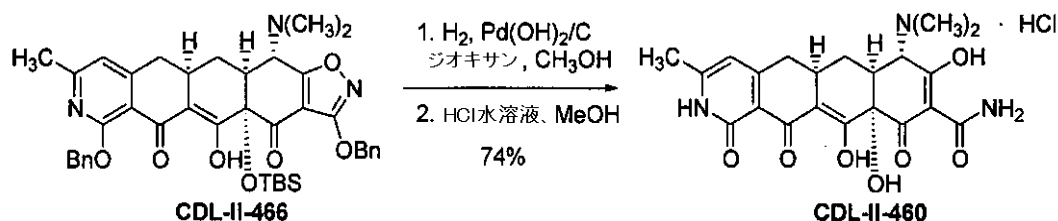
【数 4 1】

R_f 0.55 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.05 (s, 1H, エノール-OH), 7.52-7.26 (m, 10H, ArH), 6.66 (s, 1H, pyr-H), 5.57 (d, 1H, $J=12.7$ Hz, OCHH'Ph), 5.43 (d, $J=12.7$ Hz, 1H, OCHH'Ph), 5.33-5.28 (m, 2H, OCH₂Ph), 3.99 (d, 2H, $J=10.5$ Hz, CHN(CH₃)₂), 3.04-3.00 (m, 1H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.84 (dd, 1H, $J=16.1, 4.9$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.74 (dd, 1H, $J=16.1, 16.1$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.53 (dd, 1H, $J=10.5, 3.9$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2.51-2.43 (m, 10H, N(CH₃)₂, Ar-CH₃, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2.07 (d, 1H, $J=14.2$ Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.22 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187.9, 185.2, 182.5, 178.8, 167.9, 161.9, 161.8, 154.8, 137.9, 135.6, 129.1, 129.0, 129.0, 128.7, 127.9, 127.9, 116.4, 111.6, 108.6, 107.5, 82.0, 73.0, 68.1, 61.7, 46.9, 42.0, 39.2, 28.6, 26.1, 24.6, 23.0, 19.3, -2.4, -3.5; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2939 (m), 2857 (w), 1720 (s, C=O), 1593 (s), 1510 (s), 1469 (m), 1449 (m), 1326 (s), 1254 (m), 1187 (w), 1157 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1007 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}+\text{H}$)⁺ についての計算値 722.3262, 実測値 722.3261.

(ピリドンサンサイクリン類似物 CDL-II-460)

【0 2 6 7】

【化 1 9 4】



マイケル-ディックマン付加生成物 CDL-II-466 (10 mg、0.014 mmol、1.0 当量) のジオキサン-メタノール (1:1、10 mL) 溶液に、23 で、炭素上水酸化パラジウム (20 重量% Pd、湿潤、水の最大値 50%、10 mg、0.0094 mmol、0.7 当量) を加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。得られた混合物を、23 で、2 時間撹拌した。その色は、5 分後、緑色に変わり、次いで、反応時間内に、徐々に黄色になった。この混合物を綿のプラグで濾過し、次いで、濃縮して、黄色油状物を得た。その残渣のメタノール (10 mL) 溶液に、23 で、塩酸水溶液 (37%、100 μL) を加えた。この反応は、分析用 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム (5 μm 、250 \times 4.6 mm、流速 1 mL/分、溶媒 A: 水中の 0.1% TFA、溶媒 B: アセトニトリル中の 0.1% TFA、395 nm での UV 検出); これは、15 分間にわたる 10 ~ 100% B の勾配溶出を使う) でモニターした。7.0 分間のピークは、所望生成物を示していた。23 で 3 時間撹拌した後、この脱保護は完結し、その混合物を濃縮して、黄色油状物を得た。この粗混合物を分取 HPLC (Phenomenex Polymerx DVB カラム (10 μm 、250 \times 10 mm、流速 4 mL/分、溶媒 A: 0.01 N 塩酸水溶液、溶媒 B: アセトニトリル、365 nm での UV 検出); これは、シュウ酸-水和物 (30 mg) を含有するメタノール 500 μL の注入容量および 40 分間にわたる 0 ~ 20% B の線形勾配を使用する) で精製した。20 ~ 29 分間で溶出するピークを集め、そして濃縮して、黄色粉末 (4.8 mg、74%) として、CDL-II-460 の塩酸塩を得た。

【 0 2 6 8 】

【 数 4 2 】

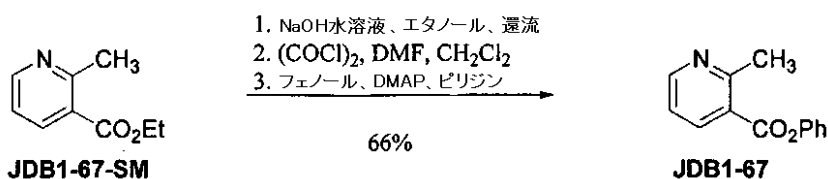
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 6.37 (s, 1H, ArH), 4.06 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.05-2.95 (m, 8H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (dd, 1H, $J = 16.1, 3.9$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (dd, 1H, $J = 16.1, 16.1$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.18 (br. d, 1H, $J = 12.7$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.59 (ddd, 1H, $J = 12.7, 12.7, 12.7$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 187.3, 183.5, 177.8, 172.1, 160.6, 159.8, 153.3, 115.3, 107.2, 106.9, 95.6, 74.2, 68.4, 41.5, 35.7, 34.5, 33.9, 31.0, 19.2; HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7+\text{H}$) $^+$ についての計算値 430.1614, 実測値 430.1607.

10

(実施例 5 - ピリジンサンサイクリン類似物 (7 - アザ - 10 - デオキシサンサイクリン) の合成)

【 0 2 6 9 】

【 化 1 9 5 】



20

2 - メチル - ニコチン酸エチルエステル JDB1-67-SM (0.589 g、3.56 mmol、1.0 当量)、水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 M、3.9 mL、3.9 mmol、1.1 当量) およびエタノール (5 mL) の溶液を、還流状態で、18 時間加熱した。その反応混合物を 23 °C まで冷却し、そして濃縮して、白色固形物として、そのカルボン酸塩 (710 mg) を得た。ジクロロメタン (20 mL) 中のこのカルボン酸塩の混合物に、23 °C で、塩化オキサリル (357 μL 、4.09 mmol、1.15 当量) を加えた。添加するとすぐに、激しい気体の発生が観察された。この反応混合物を、23 °C で、30 分間攪拌し、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド (20 μL) を加えた。23 °C で、さらに 30 分間攪拌した後、フェノール (837 mg、8.90 mmol、2.5 当量)、ピリジン (864 μL 、10.7 mmol、3.0 当量) およびジメチルアミノピリジン (3 mg) を連続して加えた。得られた溶液を、23 °C で、90 分間攪拌し、それから、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.05、0.2 M、5.0 mL) を加えた。得られた混合物を、水 (30 mL) と酢酸エチル (50 mL) の間で分配した。水相を、酢酸エチルの追加 50 mL 部分で抽出した。有機層を合わせ、そして水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL、1 M)、ブライン (50 mL) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液をデカントし、そして濃縮して、無色油状物 (900 mg) を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (25 : 75 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、無色油状物 (500 mg、66 %) として、エステル JDB1-67 を得た。

30

40

【 0 2 7 0 】

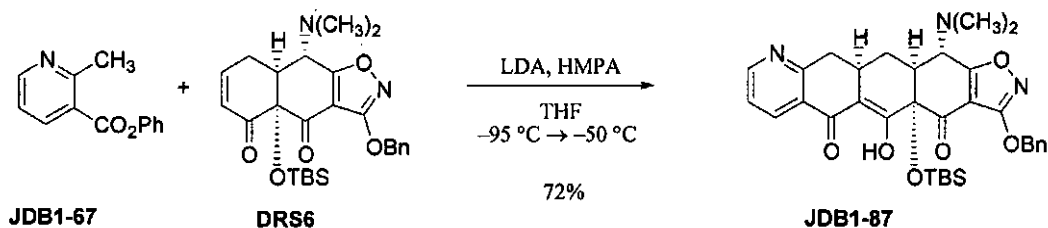
【数 4 3】

R_f 0.15 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (dd, 1H, $J = 1.7, 4.95$ Hz, pyr-H), 8.44 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.8$ Hz, pyr-H), 7.48-7.43 (m, 2H, ArH), 7.33-7.20 (m, 4H, ArH, pyr-H), 2.93 (s, 1H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 160.8, 152.4, 150.5, 138.9, 129.5, 126.1, 124.5, 121.6, 121.0, 25.0; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 3406 (m), 1948 (w), 1747 (s), 1578 (s), 1487 (s), 1435 (s), 1273 (s), 1237 (s), 1191 (s), 1046 (s), 915 (m), 822 (m), 749 (s), 689 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 214.0868, 実測値 214.0866.

10

【 0 2 7 1 】

【化 1 9 6】



20

ジイソプロピルアミン (26.5 μL 、0.202 mmol、8.05 当量) のテトラヒドロフラン (0.750 mL) 溶液に、-78 で、 n -ブチルリチウムのヘキサン (1.47 M、136 μL 、0.200 mmol、8.03 当量) 溶液を加えた。その反応混合物を、攪拌しながら、短時間 (10 分間) で、氷浴に移し、次いで、-78 まで冷却した。上で調製した混合物に、-78 で、ヘキサメチルホスホラミド (49.0 μL 、0.399 mmol、16.0 当量) を加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌すると、無色溶液が形成された。得られた溶液を、カニューレを経由して、-95 で、エステル JDB1-67 (36.0 mg、0.169 mmol、6.79 当量) およびエノン DRS6 (12.2 mg、0.0249 mmol、1.00 当量) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に滴下した。その淡赤色混合物を、50 分間にわたって、-50 まで温め、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、5.0 mL) とジクロロメタン (25 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタン (3 \times 15 mL) でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液をデカントし、そして濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム (10 μm 、250 \times 10 mm、3.5 mL/分、溶媒 A: 水、溶媒 B: メタノール、350 nm での UV 検出); これは、メタノール 500 μL の注入容量および 30 分間にわたる 85 ~ 100 % B の勾配抽出を使用する) で精製した。21 ~ 27 分間でのピークを集め、そして濃縮して、白色固形物 (11.0 mg、72 %) として、エノール JDB1-87 を得た。

30

40

【 0 2 7 2 】

【数 4 4】

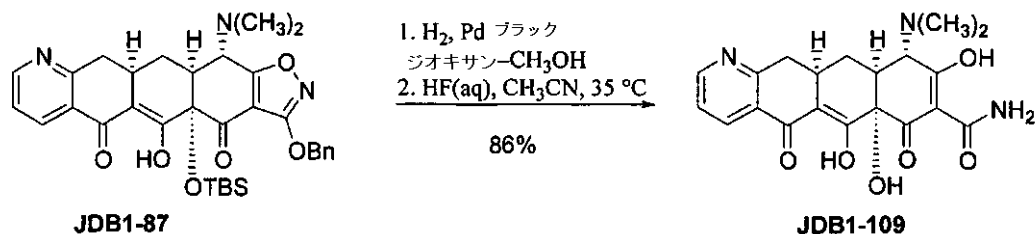
R_f 0.07 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15.21 (s, 1H, エノール), 8.63 (d, 1H, $J=4.5$ Hz, pyr-H), 8.19 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, pyr-H), 7.54-7.43 (m, 5H, ArH), 7.34 (d, 1H, $J=4.5, 7.5$ Hz, pyr-H), 5.36 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.33 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.03 (d, 1H, $J=10.7$ Hz, CHN(CH₃)₂), 3.36-3.31 (m, 1H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 3.23 (dd, 1H, $J=16.3, 5.6$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.99 (dd, 1H, $J=16.3, 16.3$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.63 (ddd, 1H, $J=1.6, 4.4, 10.7$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2.54-2.48 (m, 7H, N(CH₃)₂, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2.19 (dd, 1H, $J=1.6, 14.5$ Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.26 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187.7, 183.5, 182.6, 182.2, 167.9, 161.2, 153.4, 137.6, 134.1, 129.2, 129.1, 129.1, 126.8, 123.0, 108.7, 106.9, 82.2, 73.0, 61.8, 47.0, 42.1, 41.4, 30.1, 28.4, 26.1, 23.2, 19.3, -2.4, -3.5; HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$)⁺ についての計算値 602.2686, 実測値 602.2686.

10

【0 2 7 3】

【化 1 9 7】

20



エノール JDB1-87 (6.5 mg、0.011 mmol、1.0 当量) のジオキサソ-メタノール (7:2、9.0 mL) 溶液に、23 で、Pd ブラック (3.0 mg、0.028 mmol、2.6 当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。その緑色混合物を 7 時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物 (7.0 mg) として、カルボキサミドを得た。ポリプロピレン反応容器 (これは、このカルボキサミドのアセトニトリル (4.5 mL) 溶液を含有する) に、23 で、フッ化水素酸水溶液 (48%、0.5 mL) を加えた。その反応混合物を 35 まで加熱し、その温度で、27 時間攪拌した。過剰のフッ化水素酸をメトキシトリメチルシラン (3.5 mL、25 mmol) でクエンチした。この反応混合物を濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を分取 HPLC (Phenomenex Polymerx DV B カラム (10 μm 、250 \times 10 mm、4 mL/分、溶媒 A: 水中の 0.5% トリフルオロ酢酸、溶媒 B: メタノール-アセトニトリル (1:1) 中の 0.5% トリフルオロ酢酸、350 nm での UV 検出); これは、メタノール 500 μL の注入容量および 40 分間にわたる 0~20% B の線形勾配を使用する) で精製した。35~45 分間のピークを集め、そして濃縮して、黄色油状物を得た。この油状物をメタノール 1 mL に溶解し、濃塩酸 (20 μL) で処理し、次いで、濃縮して、黄色粉末 (3.7 mg、86%) として、JDB1-109 の塩酸塩を得た。

30

40

【0 2 7 4】

【数 4 5】

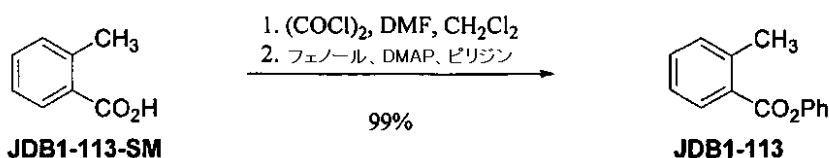
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 8.79-8.77 (m, 2H, pyr-H) 7.91 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, pyr-H), 4.12 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.41-3.22 (m, 2H, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.11-3.00 (m, 8H, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.34 (ddd, 1H, $J = 12.9, 4.4, 2.4$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.77 (ddd, 1H, $J = 12.9, 12.9, 12.9$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 400.1508, 実測値 400.1504.

10

(実施例 6 - 10 - デオキシサンサイクリンの合成)

【0 2 7 5】

【化 1 9 8】



カルボン酸 JDB1-113-SM (500 mg、3.67 mmol、1.0 当量) および塩化オキサリル (367 μL 、4.22 mmol、1.15 当量) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、23 で、N, N - ジメチルホルムアミド (20 μL) を加えた。激しい気体の発生が観察された。23 で、80 分間撹拌した後、フェノール (863 mg、9.18 mmol、2.5 当量)、ピリジン (890 μL 、11.0 mmol、3.0 当量) およびジメチルアミノピリジン (3 mg) を、連続して加えた。得られた溶液を、23 で、90 分間撹拌し、それから、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.05、0.2 M、5.0 mL) を加えた。得られた混合物を、水 (30 mL) と酢酸エチル (50 mL) の間で分配した。水相を酢酸エチルの追加 50 mL 部分で抽出した。有機層を合わせ、そして水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL、1 M)、ブライン (50 mL) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液をデカントし、そして濃縮して、無色油状物 (850 mg) を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (25 : 75 の酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、無色油状物 (774 mg、99%) として、エステル JDB1-113 を得た。

【0 2 7 6】

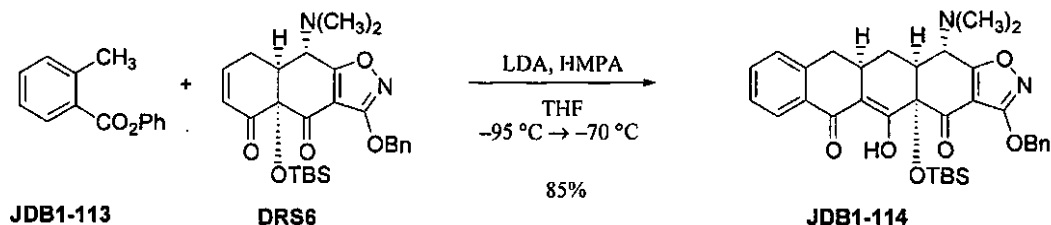
【数 4 6】

R_f 0.43 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.49-7.20 (m, 8H, ArH, OArH), 2.69 (s, 3H, ArCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 150.9, 141.3, 132.7, 132.0, 131.2, 129.5, 128.5, 125.9, 125.8, 121.8, 22.0; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 3046 (w), 2923 (w), 1739 (s), 1594 (m), 1487 (m), 1287 (m), 1241 (s), 1189 (s), 1159 (m), 1041 (s), 733 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2 + \text{NH}_4$) $^+$ についての計算値 230.1181, 実測値 230.1187.

【0 2 7 7】

40

【化 1 9 9】



ジイソプロピルアミン (7.4 μL 、0.057 mmol、8.3 当量) のテトラヒドロフラン (0.50 mL) 溶液に、-78 で、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.47 M、38.0 μL 、0.0565 mmol、8.26 当量) を加えた。その反応混合物を、撹拌しながら、短時間 (10 分間) で氷浴に移し、次いで、-78 まで冷却した。上で調製した混合物に、-78 で、ヘキサメチルホスホラミド (13.9 μL 、0.113 mmol、16.5 当量) を加えた。得られた混合物を 5 分間撹拌すると、無色溶液が形成された。得られた溶液を、カニューレを経由して、-95 で、エステル JDB1-113 (10.0 mg、0.0471 mmol、6.88 当量) およびエノン DRS6 (3.3 mg、0.00684 mmol、1.00 当量) のテトラヒドロフラン (0.50 mL) 溶液に滴下した。その淡赤色混合物を、30 分間にわたって、-70 まで温め、次いで、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、5.0 mL) とジクロロメタン (20 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの追加 20 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液をデカントし、そして濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム (10 μm 、250 \times 10 mm、3.5 mL/分、溶媒 A : 水、溶媒 B : メタノール、350 nm での UV 検出) ; これは、メタノール 500 μL の注入容量および 30 分間にわたる 85 ~ 100 % B の勾配抽出を使用する) で精製した。25 ~ 30 分間のピークを集め、そして濃縮して、白色固形物 (3.5 mg、85 %) として、エノール JDBI-87 を得た。

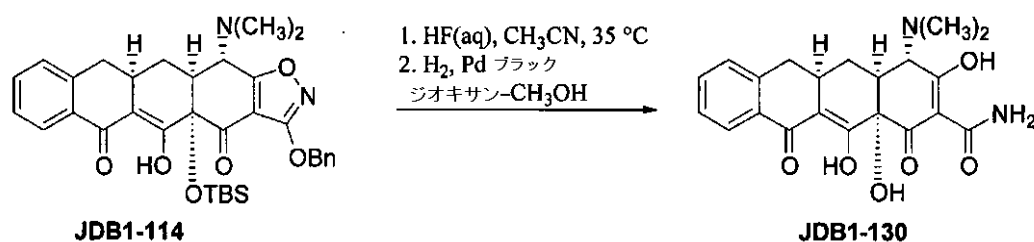
【0278】

【数 47】

R_f 0.46 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン) ; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15.53 (s, 1H, エノール), 7.94 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.54 - 7.28 (m, 8H, ArH, OCH_2ArH), 5.37-5.34 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.05 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.24-3.18 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.99 (dd, 1H, $J = 15.5, 5.6$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.88 (dd, 1H, $J = 15.5, 15.5$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (dd, 1H, $J = 4.4, 10.7$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.54-2.44 (m, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.14 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.25 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187.8, 183.0, 182.8, 182.4, 167.7, 141.7, 135.4, 133.4, 130.9, 129.0, 128.9, 128.9, 128.1, 127.5, 126.5, 108.5, 106.8, 82.1, 72.8, 61.5, 58.5, 46.9, 41.9, 38.6, 29.0, 25.9, 23.1, 19.1, -2.6, -3.7; HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$) $^+$ についての 計算値 601.2734, 実測値 601.2730.

【0279】

【化 200】



エノール JDB1-114 (15.1 mg、0.0251 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を含有するポリプロピレン反応容器に、23 で、フッ化水素酸 (1.1 mL、48% 水溶液) を加えた。得られた混合物を、23 で、12 時間激しく攪拌し、次いで、K₂HPO₄ (4.7 g) を含有する水 (50 mL) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色固形物 (12.2 mg、99%) として、中間体アルコールを得た。その残渣のメタノール-ジオキサン (1:1、3.0 mL) 溶液に、Pd ブラックを一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。その混合物を、23 で、20 分間攪拌した。5 分以内に、その色は、淡黄色から緑色に変わった。この反応混合物を、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色固形物 (13 mg) を得た。この生成物を分取 HPLC (Phenomenex Polymerx DVB カラム (10 μm、250 × 10 mm、流速 5 mL/分、溶媒 A: 0.01 N HCl、溶媒 B: アセトニトリル、350 nm での UV 検出); これは、2 回の注入でシュウ酸一水和物 (10 mg) を含有するメタノール 450 μL の注入容量および 30 分間で 5 ~ 50% B の線形溶出を使用する) で精製した。16 ~ 22 分間で溶出するピークを集め、そして濃縮して、白色粉末 (9.1 mg、91%) として、10-デオキシサンサイクリン塩酸塩 (JDB1-130-HCl) を得た。

【0280】

【数 48】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 塩酸塩) δ 7.96 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, ArH) 7.51 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz, ArH), 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz, ArH), 7.30 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 4.04 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3.31-2.99 (m, 8H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, N(CH₃)₂), 2.87 (dd, 1H, *J* = 15.4, 4.3 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.61 (dd, 1H, *J* = 15.4, 15.4 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.21 (ddd, *J* = 12.8, 5.0, 2.5 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 1.66 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 12.8, 12.8 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂).

(実施例 7 - 構造的に多様な 6-デオキシテトラサイクリン抗生物質への収束性のエナンチオ選択的合成経路)

テトラサイクリン類のうちで、半合成アプローチは、6-デオキシテトラサイクリン類のドキシサイクリン (図 15 A の 2) およびミノサイクリン (図 15 A の 3) (これらは、この種類において、臨床的に最も重要な薬剤である) の発見につながった。6-デオキシテトラサイクリンは、それらの 6-ヒドロキシ相当物と比較して、かなり改善された安定性を示し、そして抗菌アッセイにおいて、同等またはそれ以上の有効性を示す (Stephens ら、J. Am. Chem. Soc. 85, 2643 (1963); M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine (Birkhauser Verlag, Boston, 2001); これらの各々の内容

は、本明細書中で参考として援用されている)。現在では、半合成または改良生合成のいずれも、テトラサイクリンに似たリード構造を追求して化学者が探索しようとし得る新規構造の大多数に対応できないことが明白である; 図15AにおけるD-環の複素環類似物4および5、またはペンタサイクリン6のような新しい環系(図15A)のような構造は、代表的なものである。実現可能な実験室での合成経路なしでは、これらの構造およびそれらが代表する複雑な化学空間の領域は、新しい抗生物質の研究に譲らなければならない。ここで、本発明者は、安息香酸から鏡像異性的に純粋な部類の6-デオキシテトラサイクリンを合成する効率的で短い経路を報告する。本発明者が記述する経路により、AB前駆体7または8(図15B)と種々の異なるD-環前駆体との著しく後期のカップリング反応により、(C5においてヒドロキシルを備えているか備えていない)6-デオキシテトラサイクリンの合成が可能となり、そしてドキシサイクリン(図15Aの2)、それらの複素環類似物4および5(図15A)、ペンタサイクリン6(図15A)だけでなく、他の6-デオキシテトラサイクリン類似物が提供される。

【0281】

後期C-環構築(AB+D ABCD、図15B)が関与している合成アプローチの戦略的に有利な点は、細菌性リボースへのテトラサイクリンの結合において重要な役割を果たすことが知られている極性官能基の多くが、AB断片内に存在していることにある(D. E. Brodersenら、Cell 103, 1143(2000); M. Piollettiら、EMBO J. 20, 1829(2001); これらの各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている)のに対して、このD-環またはその近くにおける非常に大きい構造的な変化は、許容されるだけでなく、細菌耐性を克服する手段として言及されている。最新の臨床候補物であるチゲサイクリン(P. - E. Sum, P. Petersen, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 1459(1999); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、すなわち、D-環置換基を有するミノサイクリン誘導体は、代表的なものであり、FDAによる評価では、最も有望な新抗生物質の1つであると報告されている(K. Bush, M. Macielag, M. Weidner-Wells, Curr. Opin. Microbiol. 7, 466(2004); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。古典的には、これらのテトラサイクリン抗生物質を合成するアプローチは、(±)-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンのWoodward合成(サンサイクリン、25工程、収率約0.002%)(J. J. Korstら、J. Am. Chem. Soc. 90, 439(1968); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、(±)-12a-デオキシ-5a, 6-アンヒドロテトラサイクリンのShemyakin合成(A. I. Gurvichら、Tetrahedron Lett. 8, 131(1967); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、および(±)-5-オキシテトラサイクリンのMuxfeldt合成(テラマイシン、22工程、収率0.06%)(H. Muxfeldtら、J. Am. Chem. Soc. 101, 689(1979); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)で代表されるように、ABCD環系の段階的な組み立てにより進行し、そしてDまたはCD前駆体で開始する。()-テトラサイクリンそれ自体の公開された合成は、1つだけ現れ、これは、D-グルコサミン(A-環前駆体、34工程、収率0.002%)(K. Tatsutaら、Chem. Lett. 646(2000); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)からであるのに対して、このテトラサイクリン環系の最も効率的な構築は、今までのところ、Stork研究所による(±)-12a-デオキシテトラサイクリンの合成であることは、疑う余地がない(16工程、収率18~25%)(G. Storkら、J. Am. Chem. Soc. 118, 5304(1996); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。後者の研究は、多分、テトラサイクリン合成における最も大きな難題である(それは、12a-デオキシテトラサイクリンを基質として使っても、達成できず、このことは、それ以前の合成の努力の結果により裏付けられた結論である)C12a酸素化を確認するのに役立った(J. J. Korstら、J. Am. Chem. Soc. 90, 439

10

20

30

40

50

(1968); A. I. Gurevichら、Tetrahedron Lett. 8, 131 (1967); H. Muxfeldtら、J. Am. Chem. Soc. 101, 689 (1979); これらの各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている)。この問題は、重大であり、C12aにとっては、酸素化は、抗菌活性を大きく高められる(W. Rogalski, in Handbook of Experimental Pharmacology, J. J. Hlavka, J. H. Boothe, Eds. (Springer-Verlag, New York, 1985), vol. 78, chap. 5; この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。本発明者が開発した6-デオキシテトラサイクリンへの合成アプローチの重要な特徴は、その手順の第一工程においてC12aヒドロキシル基を導入すること(図16)、およびその工程で生成されるステレオジェニック(sterogenic)中心を使用して、標的分子内の全ての他のもの精巧化することにある。A-環におけるビニル様(vinyllogous)カルバミン酸官能基を保護するために、本発明者は、その目的のためにStorkおよびHaggedomにより開発された5-ベンジルオキシイソキサゾール基を使用した(G. Stork, A. A. Haggedom, III, J. Am. Chem. Soc. 100, 3609 (1978); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)(これは、本書において、臨床的に可能であることが証明された技術革新である)のに対して、A-環のジメチルアミノ基は、変性せずに組み込まれた。

【0282】

本発明による6-デオキシテトラサイクリンの合成は、Alcaligenes eutrophusの突然変異株を使う安息香酸の全細胞微生物ジヒドロキシル化により、開始し(A. M. Reiner, G. D. Hegeman, Biochemistry 10, 2530 (1971); A. G. Myersら、Org. Lett. 3, 2923 (2001); これらの各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている)、収率79%(90gのバッチ、約13g/L、図16)で、>95% eeで、ジオール9(図16)が生成された。この微結晶生成物(9、m-CPBA、EtOAc)のヒドロキシル指示エポキシ化により、収率83%で、-配向エポキシド10(図16)が得られた; この生成物(トリメチルシリルジアゾメタン)のエステル化に続いて、トリフリト酸第三級ブチルジメチルシリル(3当量)の存在下にて、ビス-シリル化およびそれと同時に起こるエポキシドの異性化により、収率70%で、エポキシエステル11が得られた(図16)(A. G. Myersら、Org. Lett. 3, 2923 (2001); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。それとは別に、3-ベンジルオキシ-5-ジメチルアミノメチルイソキサゾール(これは、モル規模で、簡単な4工程の手順により、グリオキシル酸から調製した)(D. M. Vyas, Y. Chiang, T. W. Doyle, Tetrahedron Lett. 25, 487 (1984); P. Pevarello, M. Varasi, Synth. Commun. 22, 1939 (1992); これらの各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている)は、C4にて、n-ブチルリチウムで、脱プロトン化され、次いで、得られた有機リチウム試薬(図16の12)は、エポキシエステル11(図16)に加えられ、ケトン13(73%)(図16)が形成された。この合成の注目すべき変換および重要な工程では、ケトン13(図16)を、60℃で、トリフリト酸リチウム(5mol%)に晒し、続いて、その転位生成物(TFA)のアリルシリルエーテルを選択的に除去すると、フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製後、収率62%で、三環式AB前駆体14(図16)が得られた。13の14(図16)への変換には、そのNN-ジメチルアミノ基によるアリルエポキシドの初期S_N-プライム開環(prime opening)に続いて、イリド形成および[2,3]-シグマトロピック転位(Sommelet-Hauser転位を思い起こさせるプロセス)が関与していると考えられている(S. H. Pine, Organic Reactions, 18, 403 (1970); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。化合物14(図16)は、AB融合に必要なシスの空間的配置だけでなく、-配向N,N-ジメチルアミノ置換基(これは、誘導体のX線結晶解析により

10

20

30

40

50

、確認した)を有し、そして以下で連続して詳述するように、A B前駆体エノン7(4工程、収率49%、図16)および5-ヒドロキシ-6-デオキシテトラサイクリンのA B前駆体であるエノン8(8工程、収率56%、図16)の両方を合成するための共通の中間体として、役立つ。

【0283】

A B前駆体エノン7(図15)を合成するために、中間体14は、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチルおよびo-ニトロベンゼンスルホニルヒドラジド(最後に加えた、手順の変更)の存在下にて、還元転位(A. G. Myers, B. Zheng, Tetrahedron Lett. 37, 4841 (1996);この内容は、本明細書中で参考として援用されている)にかけられて、収率74%で、転位されたシクロアルケン15が得られた。次いで、15内のシリルエーテル基を加水分解し(HCl、メタノール)、得られたアリルアルコールを酸化し(IBX、DMSO)(M. Frigerio, M. Santagostino, Tetrahedron Lett. 35, 8019 (1994);この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、そして残留している(第三級)カルビノールを保護すると(TBSOTf、2,6-ルチジン)(E. J. Coreyら、Tetrahedron Lett. 22, 3455 (1981);この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、フラッシュカラムクロマトグラフィー後、収率66%(3工程)で、エノン7(図15)が得られた。ある程度長いが僅かに効率的な手順により、中間体14(図15)はまた、エノン8(図15)(5-ヒドロキシ-6-デオキシテトラサイクリンのA B前駆体)に変換できた。この手順は、14(図15)のフェニルチオエーテル16への変換(網目構造を保持して(with net retention))、キラル酸化剤を使用するジアステレオ選択的スルホキシ化(F. A. Davisら、J. Org. Chem. 57, 7274 (1992);この内容は、本明細書中で参考として援用されている)(99:1 selectivity)、およびMislow-Evans転位(E. N. Prilezhaeva, Russ. Chem. Rev. 70, 897 (2001);この内容は、本明細書中で参考として援用されている)を含み、収率66%(4工程)で、アリルアルコール17が生成した。このスルホキシ化工程における高いジアステレオ選択性は、効率的な熱的転位を受けたジアステレオマー(特定された条件下にて、主要な異性体)の1つだけに対して、必須であった。クロロギ酸ベンジルを使用してアリルアルコール17(図15)を保護した後、7(図15)の合成の最後の3工程とほぼ同じ手順を使用して、収率85%(14からの収率56%および8工程)で、得られた炭酸ベンジルがエノン8(図15)に変換された。

【0284】

6-デオキシテトラサイクリンは、単一の操作において、全ての必須の官能基および原子の空間的配置を備えて、組み立てられた。このプロセスでは、A B前駆体7または8(図15)は、マイケル-ディックマン反応手順において、ある範囲の異なるカルボアニオンD-環前駆体とカップリングされ(T. - L. Ho, Tandem Organic Reactions (Wiley, New York, 1992);この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、これは、6-デオキシテトラサイクリンの2個の炭素-炭素結合およびC-環を形成する(図15B、17および18)。このプロセスは、多分、A B前駆体8からの(-)-ドキシサイクリンの3-工程により、最もよく詳述される(図17)。D-環前駆体18(4.5当量、LDA、TMEDA、THF、約78)(これは、アニス酸から、5工程(収率42%)で合成された)の脱プロトン化に続いて、エノン8(1当量、約780)を加えると、rp-HPLCで精製した後、収率79%で、ジアステレオ的に純粋な形状で、四環式カップリング生成物19(図17)が得られた。その保護基を除去し(2工程、収率90%)、そして精製すると(rp-HPLC)、(-)-ドキシサイクリン塩酸塩(18工程、安息香酸から収率8.3%)が得られた。四環式生成物19(図17)を生成する収束性カップリング反応の驚くべき特徴は、その立体選択性にある。理論上、4種のジアステレオ異性生成物が形成できるも

の、主として、1種が生成され、これは、公知の生物学的に活性な6-デオキシテトラサイクリンのものに対応する立体配置(5aR, 6R)を有する。少ない方のジアステレオマー不純物は、6-エピ-19(図17)であると考えられるず、これもまた、別のrp-HPLC画分(収率<7%)で、単離された。特に、o-トルエートアニオンのマイケル-ディックマン環化手順(T. L. Ho, *Tandem Organic Reactions* (Wiley, New York, 1992); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)、および縮合(F. J. Leeper, J. Staunton, J. C. S. Chem. Comm., 406 (1978); F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* 43, 178, (1978); J. H. Dodd, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 20, 3593 (1979); これらの各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている)は、合成において、広範囲に前例が挙げられているが、本発明者は、本発明の場合のような高い程度のジアステレオ選択性を示す例を知らない。トルエート縮合におけるフェニルエステル活性化もまた、前例が挙げられているが、完全に芳香族化された環化生成物を形成する系におけるものである(Whiteら, *J. Org. Chem.* 51, 1150 (1986); この内容は、本明細書中で参考として援用されている)。本発明者は、D-環前駆体18(図17)のフェニルエステル基が環化の成功に必須であること; 簡単なアルキルエステルおよびフタリド誘導アニオンから誘導されたアニオンがマイケル付加を受けるが、得られた付加物は環化しないことを認めた。多分、19(図17)を生成する縮合よりもさらに驚くべきことは、18とエノン7(図18、エントリー1)との平行変換であり、これは、rp-HPLC(ジアステレオ異性的に純粋; C6でエピ異性である少ない方のジアステレオマーもまた、別に単離された)による精製後、>20:1のジアステレオ選択性で、収率81%で、保護形状で、(-)-6-デオキシテトラサイクリンを形成する。7および8への付加は、(図示しているように)、各エノンの「上」面に付加することにより、殆ど排他的に進行すると思われ、天然テトラサイクリンに対応するC5a-立体配置を生じるが、この場合にこうなる理由は明らかではない。

【0285】

エントリー2~5(図18)の例で示すように、効率的かつ立体選択的な縮合は、D-環基質18(図17)から誘導されたo-トルエートアニオンには限定されない; 新規D-環複素環類似物4および5(図18)は、ペンタサイクリン誘導体6(図18)のように、関連した手順により、種々の異なる構造のo-トルエートアニオンから合成された。各場合において、o-トルエートアニオンの発生および捕獲には、特別な条件が必要であった。エントリー3~5(図18)については、アニオンの発生は、エノン7の存在下にて、選択的脱プロトン化(エントリー3)またはリチウム-ハロゲン交換(エントリー4および5)のいずれかにより、その場で、最もうまく行われた。多数の潜在的に競合する非生成的な反応手順(例えば、7のエノール化)は、その場でのアニオンの発生中に、行われ得る; これらの変換で認められた効率は、この点から見ると、驚くべきである。その場でのアニオンの発生により、o-アルコキシ置換基を欠いたo-トルエート(エントリー3および4)(これは、以前の研究では問題であることが知られている基質である(F. M. Hauserら, *Synthesis* 72 (1980); この内容は、本明細書中で参考として援用されている))を使用することが可能となることもまた、注目に値する。最後に、その場でのまたは段階的なハロゲン-金属交換によりo-トルエートアニオン形成(エントリー4および5)は、前例がない。

【0286】

これらの合成手順が効率的であることにより、標準的な連続希釈法(5~20mgの量)を使用する抗菌性試験に十分な量の各テトラサイクリン類似物を調製することが可能となった。5種のグラム陽性および5種のグラム陰性生物体(図18)を使用する全細胞抗菌アッセイにおいて、各類似物に対して、最小阻止濃度(MICs)が報告されている。今までのところ、ペンタサイクリン誘導体6(図18)は、試験した各グラム陽性株(テトラサイクリン、メチシリンおよびバンコマイシンに耐性を有する株を含む)の各々にお

10

20

30

40

50

いて、テトラサイクリンと同等またはそれ以上の活性を有し、最も有望な抗菌特性を示した。

【 0 2 8 7 】

(実験)

(一般的な手順)

全ての反応は、特に明記しない限り、ゴム製隔壁を取り付けた火炎乾燥丸底フラスコまたは改良シュレンク (K j e l d a h l 形) フラスコ中で、アルゴンの正圧下にて、実行した。注射器またはステンレス鋼カニューレを経由して、空気および水分感受性液体および溶液を移した。有機溶液は、約 2 5 T o r r (ハウス真空) で、回転乾燥により、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、S t i l l ら (S t i l l , W . C ; K a h n , M . ; M i t r a , A . J O r g . C h e m . 1 9 7 8 , 4 3 , 2 9 2 3 - 2 9 2 5 ; この内容は、本明細書中で参考として援用されている) により記載されているように、シリカゲル (6 0 、標準等級) にて、実行した。分析用薄層クロマトグラフィーは、蛍光指示薬を含浸した 0 . 2 5 m M の 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュシリカゲルを予め被覆したガラス製プレートを使用して、実行した。 (2 5 4 n m) 。薄層クロマトグラフィープレートは、紫外光に晒すか、および / または含セリウムアンモニウム水和物が p - アニスアルデヒド溶液に晒し、続いて、ホットプレートにて加熱することにより、視覚化した。

【 0 2 8 8 】

(物質)

以下の例外を除いて、市販の試薬および溶媒をそのまま使用した。トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン、D M P U 、H M P A 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミンは、二窒素雰囲気下にて、水素化カルシウムから蒸留した。ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、およびトルエンは、P a n g b o r n らの方法 (P a n g b o r n , A . B . ; G i a r d e l l o , M . A . ; G r u b b s , R . H . ; R o s e n , R . K . ; T i m m e r s , F . J . O r g a n o m e t a l l i c s 1 9 9 6 , 7 5 , 1 5 1 8 - 1 5 2 0 ; この内容は、本明細書中で参考として援用されている) で精製した。

【 0 2 8 9 】

(機器)

プロトン核磁気共鳴 (^1H N M R) スペクトルおよびカーボン核磁気共鳴 (^{13}C N M R) スペクトルは、V a r i a n U n i t y / I n o v a 6 0 0 (6 0 0 M H z) 、V a r i a n U n i t y / I n o v a 5 0 0 (5 0 0 M H z / 1 2 5 M H z) 、または V a r i a n M e r c u r y 4 0 0 (4 0 0 M H z / 1 0 0 M H z) N M R 分光器で記録した。プロトンに対する化学シフトは、百万分率 (スケール) で報告され、そして N M R 溶媒中のプロチウムに対して参照される (CHCl_3 : 7 . 2 6 、 $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$: 7 . 1 5 、 D_2HCO_2 : 3 . 3 1 、 CDHCl_2 : 5 . 3 2 、(CD_2H) CD_3SO : 2 . 4 9) 。カーボンに対する化学シフトは、百万分率 (スケール) で報告され、そして溶媒中の炭素共鳴に対して参照される (CDCl_3 : 7 7 . 0 、 C_6D_6 : 1 2 8 . 0 、 D_3CO_2 : 4 4 . 9 、 CD_2Cl_2 : 5 3 . 8 、(CD_3) $_2\text{SO}$: 3 9 . 5) 。データは、以下のようにして、表わされる : 化学シフト、多重度 (s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項、b r = ブロード) 、積分、カップリング定数 (H z) 、および帰属。赤外 (I R) 吸光度スペクトルは、ポリスチレン標準を参照して、P e r k i n - E l m e r 1 6 0 0 F T - I R 分光光度計を使用して、得た。データは、以下のようにして、表わされる : 吸収の周波数 (cm^{-1}) 、吸収の強度 (s = 強い、m = 中程度、w = 弱い、b r = ブロード) 、および帰属 (適当な場合) 。光学回転は、ナトリウムランプ源を備え付けた J A S C O D I P - 3 7 0 デジタル旋光計を使用して、決定した。高解像度質量スペクトルは、t h e H a r v a r d U n i v e r s i t y M a s s S p e c t r o m e t r y F a c i l i t i e s にて、得た。

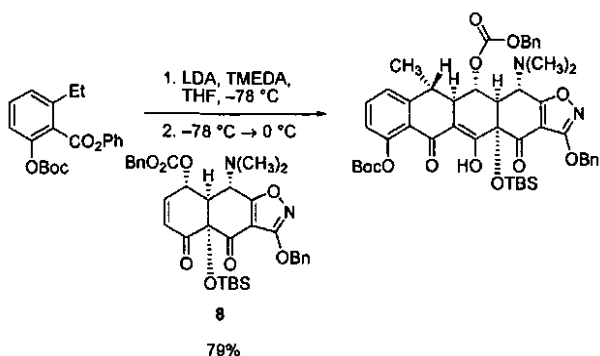
【 0 2 9 0 】

((-) - ドキシサイクリンの合成)

(環化工程)

【 0 2 9 1 】

【 化 2 0 1 】



10

N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (3 9 μ L、0 . 2 6 m m o l、5 . 5 当量) およびジイソプロピルアミン (3 4 μ L、0 . 2 5 m m o l、5 . 1 当量) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液に、 - 7 8 で、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 . 5 5 M、1 5 5 μ L、0 . 2 4 0 m m o l、5 . 1 当量) を加えた。得られた混合物を、 - 7 8 で、3 0 分間激しく攪拌し、それから、カニューレを経由して、t - ブチル炭酸 2 - (フェノキシカルボニル) - 3 - エチルフェニル (7 3 . 0 m g、0 . 2 1 3 m m o l、4 . 5 当量) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液を滴下した。得られた深紅色混合物を、 - 7 8 で、7 5 分間激しく攪拌し、次いで、カニューレを経由して、エノン 8 (3 0 . 0 m g、0 . 0 4 7 4 m m o l、1 当量) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液を滴下した。得られた淡赤色混合物を、2 時間にわたって、0 までゆっくりと温めた。次いで、この氷冷生成物溶液を、リン酸カリウム緩衝水溶液 (p H 7 . 0、0 . 2 M、1 0 m L) とジクロロメタン (1 0 m L) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの 2 つの 1 0 m L 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を分取 H P L C (C o u l t e r U l t r a s p h e r e O D S カラム [1 0 μ m、2 5 0 \times 1 0 m m、3 5 0 n m での U V 検出、注入容量 : 4 0 0 μ L (メタノール)、メタノール - 水 (9 : 1) を使うアイソクラティック溶出、流速 : 3 . 5 m L / 分] で精製した。3 6 ~ 4 2 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、ジアステレオ異性的に純粋な形状で描写される五環式付加生成物 (3 3 . 0 m g、7 9 %、淡黄色固形物) を得た。

20

30

【 0 2 9 2 】

【数 4 9】

R_f 0.35 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 16.55 (br s, 1H, エノール), 7.26 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, *o*-ArH), 7.14 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 6.85-7.05 (m, 6H, ArH), 6.66-6.74 (m, 2H, ArH), 6.51 (dd, 1H, $J = 9.0, 1.5$ Hz, ArH), 5.73 (br d, 1H, $J = 4.0$ Hz, BnOCO_2CH), 5.17 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 5.03 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph), 4.99 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph'), 4.93 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, OCHH'Ph'), 3.58 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.35 (dd, 1H, $J = 12.5, 4.0$ Hz, CH_3CHCH), 2.99 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.56 (dq, 1H, $J = 12.5, 7.0$ Hz, CH_3CH), 2.18 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (s, 3H, CH_3), 0.36 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 186.3, 180.9, 178.4, 167.9, 154.7, 152.1, 150.8, 145.9, 136.1, 135.5, 133.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 123.8, 122.7, 122.6, 108.9, 105.5, 83.0, 82.9, 74.8, 72.4, 69.2, 60.8, 52.7, 43.2, 38.4, 27.5, 26.6, 19.5, 16.3, -1.8, -2.7; FTIR (ニ-トフィルム), cm^{-1} 2974 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1760 (s, C=O), 1748 (s, C=O), 1723 (s, C=O), 1606 (m), 1513 (m), 1471 (m), 1370 (m), 1260 (s), 1232 (s), 1148 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}$) $^+$ についての 計算値 881.3681, 実測値 881.3684.

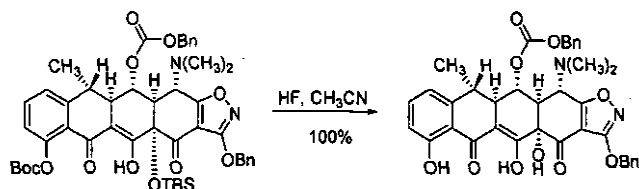
10

20

(脱保護工程 1)

【0 2 9 3】

【化 2 0 2】



30

ポリプロピレン反応容器 (これは、上記実験から得た精製五環式付加生成物 (33.0 mg、0.0375 mmol、1 当量) のアセトニトリル (7.0 mL) 溶液を含有する) に、23 で、フッ化水素酸 (1.2 mL、48% 水溶液) を加えた。得られた混合物を、23 で、60 時間激しく攪拌し、次いで、リン酸水素二カリウム (7.0 g) を含有する水 (50 mL) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物 (25.0 mg、100%) として、描写された生成物を得た。この生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0 2 9 4】

【数 5 0】

R_f 0.05 (1:4 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6 , 未精製) δ 14.86 (br s, 1H, エノール), 11.95 (s, 1H, フェノール), 7.23 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, *o*-ArH), 7.14 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, *o*-ArH), 6.94-7.02 (m, 6H, ArH), 6.86 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.76 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 6.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 5.46 (dd, 1H, $J = 3.6, 3.0$ Hz, BnOCO_2CH), 5.12 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$), 5.04 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$), 4.92 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.41 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.82 (dd, 1H, $J = 9.6, 3.0$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.65 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.6$ Hz, CH_3CHCH), 2.78 (dq, 1H, $J = 13.2, 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.05 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , 未精製) δ 193.4, 186.2, 181.3, 172.3, 167.9, 163.3, 154.6, 145.8, 136.6, 135.8, 128.6, 128.4, 127.2, 116.8, 116.0, 115.6, 107.6, 104.7, 76.8, 73.9, 72.5, 69.5, 60.3, 48.7, 43.0, 41.8, 37.5, 15.3; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 3424 (m, OH), 3059, 3030, 2925, 2857, 1744 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1614 (s), 1582 (s), 1455 (s), 1252 (s); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10} + \text{H}^+$) $^+$ についての計算値 667.2292, 実測値 667.2300.

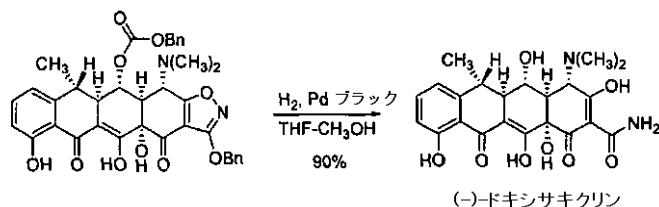
10

(脱保護工程 2)

20

【0 2 9 5】

【化 2 0 3】



上記手順から得た生成物 (25.0 mg、0.0375 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン-メタノール (1:1、2.0 mL) 溶液に、23 で、パラジウムブラック (7.00 mg、0.0657 mmol、1.75 当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。このパラジウム触媒は、最初は、細かい分散液として観察されたが、5 分以内に、凝集塊に集まった。この黄色不均一混合物を、23 で、2 時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を、分取 HPLC (Phenomenex Polymerx DVB カラム (10 μm 、250 \times 10 mm、350 nm) の UV 検出、溶媒 A: メタノール-0.005 N HCl 水溶液 (1:4)、溶媒 B: アセトニトリル、注入容量: 400 μL (溶媒 A は、シュウ酸 10 mg を含有する)、2 分間にわたる 5% B のアイソクラティック溶出、次いで、20 分間にわたる 50% B の勾配溶出、流速: 4.0 mL/分] で精製した。12 ~ 17 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、黄色粉末 (16.2 mg、90%) として、(−)-ドキシサイクリン塩酸塩を得、これは、天然 (−)-ドキシサイクリン塩酸塩と同一であった [逆相 HPLC (同時注入)、 ^1H NMR (合成および天然ドキシサイクリンの混合物の測定を含む)、 ^{13}C NMR、[]_D、UV)。

30

40

【0 2 9 6】

【数 5 1】

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 7.47 (t, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.93 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.83 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 4.40 (s, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}$), 3.53 (dd, 1H, $J=12.0, 8.4$ Hz, CHOH), 2.95 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2.88 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2.80 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.74 (dq, 1H, $J=12.6, 6.6$ Hz, CH_3CH), 2.58 (dd, 1H, $J=12.6, 8.4$ Hz, CH_3CHCH), 1.55 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, CH_3CHCH); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 195.3, 188.2, 173.8, 172.1, 163.2, 149.0, 137.7, 117.1, 116.9, 116.6, 108.4, 96.0, 74.5, 69.8, 66.9, 47.5, 43.4, 43.0, 41.9, 40.0, 16.3; UV 最大 (0.01 M メタノール性HCl), nm 218, 267, 350; $[\alpha]_D = -109^\circ$ ($c = 0.16$ 0.01 Mメタノール性HCl中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 445.1611, 実測値 445.1603.

10

文献値 (The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 12th ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; エントリー 3496): UV max (0.01 M の含メタノールHCl)、nm 267、351; $[\alpha]_D = -110^\circ$ (0.01 M含メタノールHCl中の $c = 1$)。

20

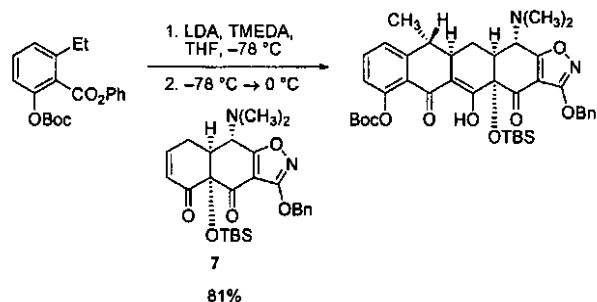
【0297】

((-) - 6 - デオキシテトラサイクリンの合成)

(環化工程)

【0298】

【化204】



30

ジイソプロピルアミン (17 μL 、0.12 mmol、3.9 当量) および $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'$ -テトラメチルエチレンジアミン (19 μL 、0.13 mmol、4.1 当量) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、 -78°C で、 N -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.65 M、75 μL 、0.12 mmol、3.9 当量) を加えた。得られた溶液を、 -78°C で、30 分間攪拌し、それから、注射器を経由して、炭酸 2-(フェノキシカルボニル)-3-エチルフェニル (31.8 mg、0.093 mmol、3.0 当量) のテトラヒドロフラン (250 μL) 溶液を滴下した。得られた深紅色混合物を、 -78°C で、90 分間激しく攪拌し、次いで、注射器を経由して、エノン 7 (15.0 mg、0.031 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (250 μL) 溶液を滴下した。得られた淡赤色混合物を、3 時間にわたって、 0°C までゆっくりと温めた。次いで、この氷冷生成物溶液を、リン酸カリウム緩衝水溶液 ($\text{pH } 7.0$ 、0.2 M、15 mL) とジクロロメタン (15 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの 2 つの 15 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物

40

50

を分取HPLC (Coulter Ultrasphere ODSカラム [5 μ m、250 \times 10 mm、350 nmでのUV検出、注入容量: 500 μ L (メタノール)、メタノール - 水 (89 : 11) を使うアイソクラティック溶出、流速: 3.5 mL / 分] で精製した。39 ~ 60 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、ジアステレオ異性的に純粋な形状で描写される五環式付加生成物 (18.5 mg、81%、淡黄色発泡体) を得た。

【0299】

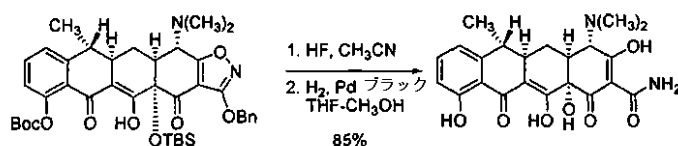
【数52】

R_f 0.37 (2:8 テトラヒドロフラン-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H, 16.24, enol-OH), 7.55-7.50 (m, 3H, ArH), 7.40-7.35 (m, 4H, ArH), 7.10 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 5.39-5.34 (m, 2H, OCH_2Ph), 3.92 (d, 1H, J = 10.7 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.81-2.71 (m, 2H, CH_3CH , CH_3CHCH), 2.55 (dd, 1H, J = 10.7, 5.7 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.48 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (d, 1H, J = 14.7 Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (ddd, 1H, J = 14.7, 9.3, 5.7, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 9H, Boc), 0.84 (s, 9H, TBS), 0.27 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.4, 183.1, 182.8, 181.6, 167.6, 151.7, 150.2, 147.4, 135.0, 134.0, 128.5, 128.5, 123.4, 123.0, 122.4, 108.3, 107.4, 94.8, 83.9, 81.5, 72.5, 61.5, 46.4, 41.9, 39.5, 34.9, 27.7, 26.0, 20.7, 19.0, 16.0, -2.6, -3.7; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2923 (m), 2841 (m), 1759 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1605 (s), 1508 (s), 1467 (m), 1456 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1262 (m), 1231 (s), 1144 (s), 1005 (w); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}+\text{H}$) $^+$ についての計算値 731.3364, 実測値 731.3370.

(脱保護)

【0300】

【化205】



ポリプロピレン反応容器 (これは、上記実験から得た精製五環式付加生成物 (15.0 mg、0.0205 mmol、1当量) のアセトニトリル (3.5 mL) 溶液を含有する) に、23 で、濃フッ化水素酸水溶液 (48 重量%、0.6 mL) を加えた。その反応混合物を、23 で、55 時間攪拌し、次いで、リン酸水素二カリウム (4.0 g) を含有する水 (20 mL) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (4 \times 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、淡黄色油状物を得た。その残渣をメタノール - テトラヒドロフラン (1 : 1、2 mL) に溶解し、得られた溶液に、パラジウムブラック (7.6 mg、0.071 mmol、3.5 当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。その黄色混合物を、23 で、2 時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物 (10 mg) を得た。この生成物を、分取HPLC (Phenomenex Polymerx DVBカラム [10 μ m、250 \times 10 mm、365 nmでのUV検出、溶媒A: メタノール - 0.02 N HCl (1 : 4)、溶媒B: アセトニトリル、注入容量: 400 μ L (10 mg のシュウ酸を含有するメタノール)、15 分間にわたる 18% B を使うアイソクラティック溶出に次いで、15 分間にわたる 18 60%

Bを使う勾配溶出、流速：5 mL / 分]で精製した。17.5～22.5分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、黄色粉末(8.1 mg、85%)として、6-デオキシテトラサイクリン塩酸塩を得た。

【0301】

【数53】

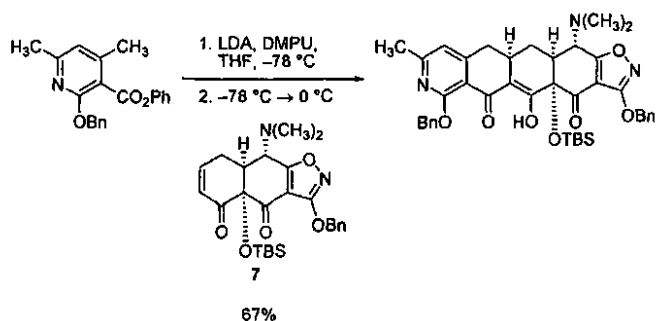
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 7.49 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 6.95 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 6.84 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 4.09 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.03 (br s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.97 (br s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.90 (br d, 1H, $J=12.7$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.67 (ddd, 1H, $J=12.7, 12.7, 5.2$ Hz, CH_3CHCH), 2.61-2.56 (m, 1H, CH_3CH), 2.30 (ddd, 1H, $J=13.7, 5.2, 2.9$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (ddd, 1H, $J=13.7, 12.7, 12.7$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (d, 3H, $J=6.8$ Hz, CH_3CH); UV 最大 (0.01 M メタノール性 HCl), nm 269, 353; $[\alpha]_D = -142^\circ$ (c = 0.20 0.01 M メタノール性 HCl中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 429.1662, 実測値 429.1660.

(テトラサイクリンの(-)-D-環ピリドン類似物)

(環化工程)

【0302】

【化206】



ジイソプロピルアミン(20 μL 、0.14 mmol、4.6当量)のテトラヒドロフラン(2.5 mL)溶液に、-78 で、N-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.67 M、80 μL 、0.13 mmol、4.3当量)を加えた。得られた溶液を、15分間にわたって、0 まで温めた。N,N'-ジメチルプロピレン尿素(17 μL 、0.14 mmol、4.5当量)を加え、そして得られた溶液を-78 まで冷却した。次いで、注射器を経由して、この冷却した反応溶液に、2-(ベンジルオキシ)-4,6-ジメチルピリジン-3-カルボン酸フェニル(31.0 mg、0.0930 mmol、2.99当量)のテトラヒドロフラン(250 μL)を加えた。得られた黄色溶液を、-78 で、5分間攪拌し、次いで、注射器を経由して、エノン7(15.0 mg、0.0311 mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(250 μL)溶液を加えた。得られた深紅色混合物を、4時間にわたって、0 まで温めた。この深紅色混合物に、0 で、酢酸(40 μL)を加えた。次いで、この氷冷生成物溶液を、リン酸カリウム緩衝水溶液(pH 7.0、0.2 M、15 mL)とジクロロメタン(15 mL)の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの2つの15 mL部分でさらに抽出した。有機抽出物を合わせ、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を、分取HPLC(Coulter Ultrasphere ODSカラム[5 μm 、250 \times 10 mm、350 nmでのUV検出、溶媒A：水、溶媒B：メタノール、注入容量：500 μL のDMSO、30分間にわたる92 100% Bを使う勾配溶出、流速：3.5 mL / 分]で精製した。21～29分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、ジアステレオ異性的に純粋な形状で描写される

五環式付加生成物 (15 . 0 m g 、 67 % 、 淡黄色固形物) を得た。

【 0303 】

【 数54 】

R_f 0.55 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ

16.05 (s, 1H, エノール-OH), 7.52-7.26 (m, 10H, ArH), 6.66 (s, 1H, pyr-H), 5.57 (d, 1H, $J=12.7$ Hz, OCHH'Ph), 5.43 (d, $J=12.7$ Hz, 1H, OCHH'Ph), 5.33-5.28 (m, 2H, OCH₂Ph), 3.99 (d, 2H, $J=10.5$ Hz, CHN(CH₃)₂), 3.04-3.00 (m, 1H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.84 (dd, 1H, $J=16.1, 4.9$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.74 (dd, 1H, $J=16.1, 16.1$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.53 (dd, 1H, $J=10.5, 3.9$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2.51-2.43 (m, 10H, N(CH₃)₂, Ar-CH₃, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2.07 (d, 1H, $J=14.2$ Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.22 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187.9, 185.2, 182.5, 178.8, 167.9, 161.9, 161.8, 154.8, 137.9, 135.6, 129.1, 129.0, 129.0, 128.7, 127.9, 127.9, 116.4, 111.6, 108.6, 107.5, 82.0, 73.0, 68.1, 61.7, 46.9, 42.0, 39.2, 28.6, 26.1, 24.6, 23.0, 19.3, -2.4, -3.5; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2939 (m), 2857 (w), 1720 (s, C=O), 1593 (s), 1510 (s), 1469 (m), 1449 (m), 1326 (s), 1254 (m), 1187 (w), 1157 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1007 (m); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}+\text{H}$)⁺ について の 計算値 722.3262, 実測値 722.3261.

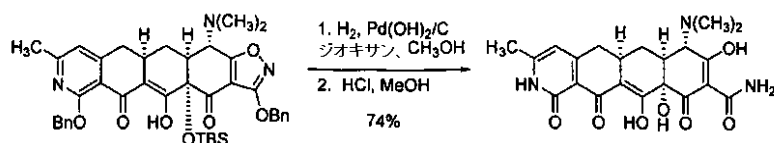
10

20

(脱保護)

【 0304 】

【 化207 】



30

上記実験から得た精製五環式付加生成物 (10 m g 、 0 . 014 m m o l 、 1 当量) の ジオキサン - メタノール (1 : 1 、 10 m L) 溶液に、 23 で、パールマン触媒 (10 m g 、 0 . 0094 m m o l 、 0 . 68 当量) を加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 a t m) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。その反応混合物は、10分以内に、緑色になるのが観察された。23 で、2時間攪拌した後、この反応混合物を綿のプラグで濾過し、そして濾液を濃縮した。その油状黄色残渣をメタノール (10 m L) に溶解し、そして得られた溶液に、23 で、濃塩酸水溶液 (37 重量%、100 μ L) を加えた。この反応混合物を、23 で、3時間攪拌し、次いで、濃縮した。この生成物を、分取 HPLC (P h e n o m e n e x P o l y m e r x D V B カラム [10 μ m 、 250 \times 10 m m 、 365 n m での UV 検出、溶媒 A : 0 . 01 N 塩酸水溶液、溶媒 B : アセトニトリル、注入容量 : 500 μ L (シュウ酸 30 m g を含有するメタノール) 、 40 分間にわたる 0 ~ 20 % B を使う線形溶出、流速 : 4 m L / 分] で精製した。20 ~ 29 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、黄色粉末 (4 . 8 m g 、 74 %) として、D - 環ピリドン塩酸塩を得た。

40

【 0305 】

【数 5 5】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 6.37 (s, 1H, ArH), 4.06 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.05-2.95 (m, 8H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (dd, 1H, $J = 16.1, 3.9$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (dd, 1H, $J = 16.1, 16.1$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.18 (br. D, 1H, $J = 12.7$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.59 (ddd, 1H, $J = 12.7, 12.7, 12.7$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 187.3, 183.5, 177.8, 172.1, 160.6, 159.8, 153.3, 115.3, 107.2, 106.9, 95.6, 74.2, 68.4, 41.5, 35.7, 34.5, 33.9, 31.0, 19.2; UV 最大 (0.01 M メタノール性HCl), nm 267, 370; $[\alpha]_D = -146^\circ$ (c = 0.43 0.01 Mメタノール性HCl中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 430.1614, 実測値 430.1607.

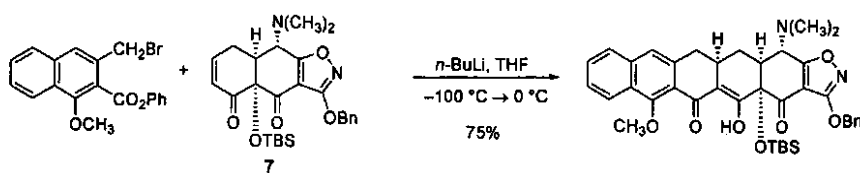
10

((-) - ペンタサイクリンの合成)

(環化工程)

【 0 3 0 6 】

【 化 2 0 8 】



20

3 - (ブロモメチル) - 1 - メトキシナフタレン - 2 - カルボン酸フェニル (1 0 5 mg、0 . 2 8 3 mmol、4 . 0 2 当量) およびエノン 7 (3 4 . 0 mg、0 . 0 7 0 5 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (2 . 8 0 mL) 溶液に、- 1 0 0 で、N - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2 . 6 5 M、1 0 7 μL 、0 . 2 8 4 mmol、4 . 0 3 当量) を加えた。得られた淡赤色反応混合物を、7 0 分間にわたって、0 まで温めた。次いで、この氷冷生成物溶液を、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7 . 0、0 . 2 M、1 5 mL) とジクロロメタン (1 5 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの 2 つの 1 5 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を、分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム [1 0 μm 、2 5 0 \times 1 0 mm、3 5 0 nm での UV 検出、溶媒 A : 水、溶媒 B : メタノール、2 回の別々の注入 (各 7 5 0 μL 、アセトニトリル)、2 0 分間にわたる 9 4 % B を使うアイソクラティック溶出に続いて、2 0 分間にわたる 9 4 1 0 0 % B を使う勾配溶出、流速 : 3 . 5 mL / 分] で精製した。2 4 ~ 3 8 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、ジアステレオ異性的に純粋な形状で描写される六環式付加生成物 (3 6 . 1 mg、7 5 %、白色固形物) を得た。

30

【 0 3 0 7 】

40

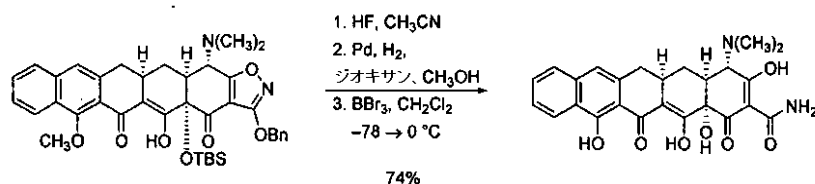
【数 5 6】

R_f 0.37 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 16.25 (s, 1H, enol-OH), 8.30 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.75 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.59-7.34 (m, 7H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 5.38 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.08-3.05 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, 2.95-2.90 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.58 (dd, 1H, $J = 10.7, 5.9$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.51 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.50-2.48 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.20-2.14 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.29 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.9, 184.1, 183.0, 182.0, 167.8, 159.2, 137.5, 136.7, 135.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.5, 127.5, 126.4, 124.2, 121.8, 119.5, 108.7, 108.7, 82.4, 72.8, 63.8, 61.6, 46.8, 42.1, 40.7, 29.3, 26.2, 23.1, 19.3, -2.2, -3.5; FTIR (ニートフィルム), cm^{-1} 2934 (m), 2852 (m), 1718 (s, C=O), 1610 (s), 1513 (s), 1472 (m), 1452 (m), 1369 (m), 1339 (w), 1293 (m), 1252 (m), 1190 (w), 1159 (m), 1067 (m), 1026 (w), 1011 (w); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}+\text{H}$) $^+$ についての計算値 681.2996, 実測値 681.2985.

10

20

(脱保護)
【0308】
【化209】



ポリプロピレン反応容器（これは、上記実験から得た精製六環式付加生成物（24.0 mg、0.035、1当量）のアセトニトリル（9.0 mL）溶液を含有する）に、23 で、濃フッ化水素酸水溶液（48重量%、1.0 mL）を加えた。その反応混合物を、23 で、22時間攪拌し、次いで、リン酸水素ナトリウム（12.0 g）を含有する水（50 mL）に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。その残渣をメタノール-ジオキサン（1:1、5 mL）に溶解し、得られた溶液に、パラジウムブラック（10.0 mg、0.0940 mmol、2.67当量）を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素（1 atm）でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。その黄色混合物を、23 で、4時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。その残渣をジクロロメタン（4.5 mL）に溶解し、得られた溶液に、-78 で、三臭化ホウ素の溶液（ジクロロメタン中で1.0 M、0.5 mL、14当量）を加えた。その暗赤色混合物を、-78 で、15分間、次いで、23 で、3.5時間攪拌した。メタノール（20 mL）を加え、得られた黄色溶液を、23 で、1時間攪拌した。この溶液を濃縮して、黄色油状物を得た。この生成物を、分取HPLC（Phenomenex Polymerx DVBカラム [7 μm , 150 × 21.2 mm, 350 nm]でのUV検出、溶媒A: 0.01 N HCl、溶媒B: アセトニトリル、注入容量: 500 μL （シュウ酸10 mgを含有するメタノール）、60分間にわたる25-50% Bを使う勾配溶出、流速: 6 mL/分]で精製した。30-35分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、黄色粉末（13.1 mg、74%）として、ペンタサイクリン塩

30

40

50

酸塩を得た。

【 0 3 0 9 】

【 数 5 7 】

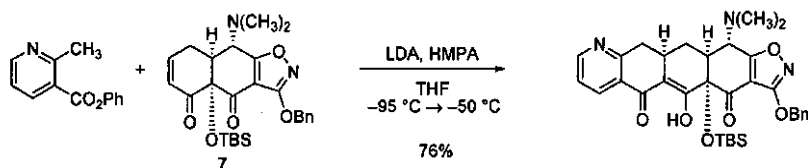
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 8.36 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.74 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.64 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz, ArH), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz, ArH), 7.1 (s, 1H, ArH), 4.10 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.13-2.97 (m, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.67 (dd, 1H, $J = 14.3, 14.3$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.22 (ddd, 1H, $J = 13.6, 4.9, 2.9$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (ddd, 1H, $J = 13.6, 13.6, 13.6$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$); UV max (0.01 M メタノール性HCl), nm 268, 345, 402; $[\alpha]_D = -113^\circ$ ($c = 0.18$ 0.01 Mメタノール性HCl中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 465.1662, 実測値 465.1656.

10

((-) - 7 - アザ - 10 - デオキシサンサイクリンの合成)

【 0 3 1 0 】

【 化 2 1 0 】



20

(環化工程)

ジイソプロピルアミン (13.2 μL 、0.0945 mmol、5.00 当量) のテトラヒドロフラン (0.750 mL) 溶液に、-78 で、N - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.65 M、33.0 μL 、0.0945 mmol、5.00 当量) を加えた。得られた溶液を、氷浴 (10 分間) にて、短時間温め、次いで、-78 まで冷却した。ヘキサメチルホスホラミド (33.0 μL 、0.189 mmol、10.0 当量) を加えると、無色溶液が生成し、次いで、この溶液を、カニューレを経由して、-95 で、テトラヒドロフラン (0.750 mL) 中に 2 - メチルピリジン - 3 - カルボン酸フェニル (16.0 mg、0.0755 mmol、4.00 当量) およびエノン 7 (9.1 mg、0.019 mmol、1 当量) を含有する溶液に滴下移動 (冷) して、淡赤色混合物を形成した。この反応溶液を、50 分間にわたって、-50 まで温めた。次いで、この生成物を、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7.0、0.2 M、10 mL) とジクロロメタン (25 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの 3 つの 15 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を、分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム [10 μm 、250 \times 10 mm、350 nm での UV 検出、溶媒 A : 水、溶媒 B : メタノール、注入容量 : 50 μL (メタノール)、30 分間にわたる 85 : 100 % B の勾配溶出、流速 : 3.5 mL / 分] で精製した。21 ~ 27 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、ジアステレオ異性的に純粋な形状の五環式付加生成物 (8.6 mg、76 %、白色固形物) を得た。

30

40

【 0 3 1 1 】

【数 5 8】

R_f 0.07 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15.21 (s, 1H, エノール), 8.63 (d, 1H, $J=4.5$ Hz, pyr-H), 8.19 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, pyr-H), 7.54-7.43 (m, 5H, ArH), 7.34 (d, 1H, $J=4.5, 7.5$ Hz, pyr-H), 5.36 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 5.33 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCHH'Ph), 4.03 (d, 1H, $J=10.7$ Hz, CHN(CH₃)₂), 3.36-3.31 (m, 1H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 3.23 (dd, 1H, $J=16.3, 5.6$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.99 (dd, 1H, $J=16.3, 16.3$ Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2.63 (ddd, 1H, $J=1.6, 4.4, 10.7$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2.54-2.48 (m, 7H, N(CH₃)₂, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2.19 (dd, 1H, $J=1.6, 14.5$ Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.26 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187.7, 183.5, 182.6, 182.2, 167.9, 161.2, 153.4, 137.6, 134.1, 129.2, 129.1, 129.1, 126.8, 123.0, 108.7, 106.9, 82.2, 73.0, 61.8, 47.0, 42.1, 41.4, 30.1, 28.4, 26.1, 23.2, 19.3, -2.4, -3.5; HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$)⁺ についての計算値 602.2686, 実測値 602.2686.

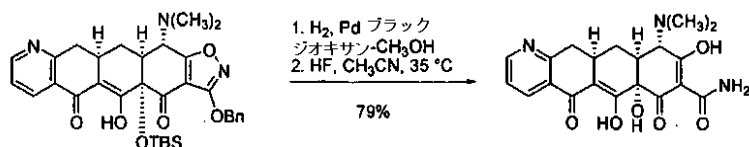
10

(脱保護)

20

【0 3 1 2】

【化 2 1 1】



上記実験から得た精製五環式付加生成物 (6.5 mg、0.011 mmol、1 当量) のジオキサン-メタノール (7:2、9.0 mL) 溶液に、23 で、パラジウムブラック (3.0 mg、0.028 mmol、2.6 当量) を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素 (1 atm) でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。得られた緑色混合物を、23 で、7 時間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色油状物 (7.0 mg) を得た。その残渣をアセトニトリル (4.5 mL) に溶解し、ポリプロピレン反応容器に移し、そして得られた溶液に、23 で、濃フッ化水素酸水溶液 (48 重量%、0.5 mL) を加えた。その反応混合物を、27 時間にわたって、35 まで加熱した。メトキシトリメチルシラン (3.5 mL、25 mmol) を加えることにより、過剰のフッ化水素酸をクエンチした。この反応混合物濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を、分取 HPLC (Phenomenex Polymerx DVB カラム [10 μm 、250 \times 10 mm、350 nm での UV 検出、溶媒 A: 水中の 0.5% トリフルオロ酢酸、溶媒 B: メタノール-アセトニトリル (1:1) 中の 0.5% トリフルオロ酢酸、注入容量: 500 μL (メタノール)、40 分間にわたる 0-20% B を使う勾配溶出、流速: 4 mL/分] で精製した。35-45 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、黄色油状物を得た。この油状物を含メタノール HCl (1.0 mL、0.10 M) に溶解し、そして濃縮して、黄色粉末 (3.7 mg、79%) として、7-アザ-10-デオキシサンサイクリン塩酸塩を得た。

30

40

【0 3 1 3】

【数 5 9】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 8.79-8.77 (m, 2H, pyr-H) 7.91 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, pyr-H), 4.12 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.41-3.22 (m, 2H, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, 3.11-3.00 (m, 8H, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2.34 (ddd, 1H, $J = 12.9, 4.4, 2.4$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.77 (ddd, 1H, $J = 12.9, 12.9, 12.9$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$); UV 最大 (0.01 M メタノール性 HCl), nm 264, 345; $[\alpha]_{\text{D}} = -154^\circ$ ($c = 0.15$ 0.01 M メタノール性 HCl 中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$) $^+$ についての計算値 400.1508, 実測値 400.1504.

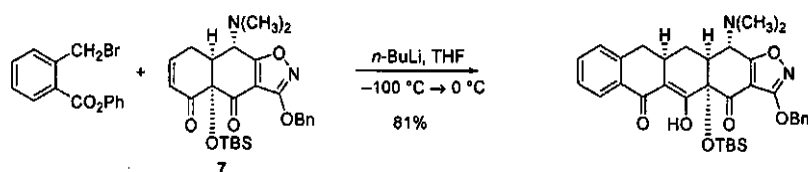
10

((-) - 10 - デオキシサンサイクリンの合成)

(環化工程)

【 0 3 1 4 】

【 化 2 1 2 】



20

2 - (ブロモメチル) 安息香酸フェニル (45 . 6 mg、0 . 157 mmol、3 . 9 7 当量) およびエノン 7 (19 . 0 mg、0 . 0394 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (1 . 57 mL) 溶液に、 - 100 で、N - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2 . 65 M、59 μL 、0 . 16 mmol、4 . 0 当量) を加えた。得られた淡赤色溶液を、30 分間にわたって、0 まで温めた。次いで、この氷冷生成物溶液を、リン酸カリウム緩衝水溶液 (pH 7 . 0、0 . 2 M、5 mL) とジクロロメタン (25 mL) の間で分配した。有機相を分離し、そして水相を、ジクロロメタンの追加 15 mL 部分でさらに抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を、分取 HPLC (Coulter Ultrasphere ODS カラム [10 μm 、250 \times 10 mm、溶媒 A : 水、溶媒 B : メタノール、注入容量 : 1 . 0 mL (メタノール)、30 分間にわたる 85 100 % B を使う勾配溶出、350 nm での UV 検出、流速 : 3 . 5 mL / 分] で精製した。25 ~ 30 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、ジアステレオ異性的に純粋な形状の五環式付加生成物 (19 . 2 mg、81 %、白色固形物) を得た。

30

【 0 3 1 5 】

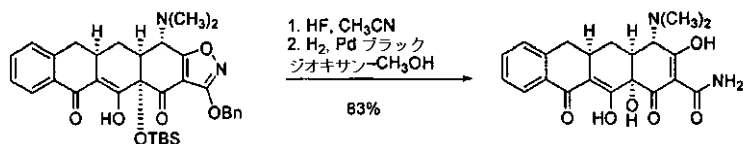
【数 6 0】

R_f 0.46 (3:7 酢酸エチル-ヘキサン); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15.53 (s, 1H, エノール), 7.94 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.54 - 7.28 (m, 8H, ArH, OCH_2ArH), 5.37-5.34 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.05 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.24-3.18 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.99 (dd, 1H, $J = 15.5, 5.6$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.88 (dd, 1H, $J = 15.5, 15.5$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (dd, 1H, $J = 4.4, 10.7$ Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.54-2.44 (m, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.14 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.25 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187.8, 183.0, 182.8, 182.4, 167.7, 141.7, 135.4, 133.4, 130.9, 129.0, 128.9, 128.9, 128.1, 127.5, 126.5, 108.5, 106.8, 82.1, 72.8, 61.5, 58.5, 46.9, 41.9, 38.6, 29.0, 25.9, 23.1, 19.1, -2.6, -3.7; HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$) $^+$ についての 計算値 601.2734, 実測値 601.2730.

(脱保護)

【0 3 1 6】

【化 2 1 3】



ポリプロピレン反応容器（これは、上記実験から得た五環式付加生成物（15.1 mg、0.0251 mmol、1当量）のアセトニトリル（10 mL）溶液を含有する）に、23 で、濃フッ化水素水溶液（48 重量%、1.1 mL）を加えた。その反応混合物を、23 で、12 時間激しく攪拌し、次いで、リン酸水素二カリウム（4.7 g）を含有する水（50 mL）に注ぎ、この生成物を酢酸エチル（3 × 25 mL）で抽出した。有機相を合わせ、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した溶液を濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色固形物（12.2 mg、99%）を得た。その残渣をメタノール-ジオキサン（1:1、3.0 mL）に溶解し、得られた溶液に、パラジウムブラック（6.5 mg、0.061 mmol、2.4 当量）を一度に加えた。フラスコを短時間脱気することにより、次いで、純粋な水素（1 atm）でフラッシュすることにより、水素雰囲気を導入した。得られた淡黄色混合物を、23 で、20 分間攪拌し、次いで、綿のプラグで濾過した。濾液を濃縮して、黄色固形物を得た。この生成物を、分取 HPLC（Phenomenex Polymerx DVB カラム [10 μm , 250 × 10 mm, 350 nm] での UV 検出、溶媒 A: 0.01 N HCl、溶媒 B: アセトニトリル、注入容量: 1.0 mL (10 mg のシュウ酸を含有するメタノール)、30 分間にわたる 5-50% B を使う抽出、流速: 5 mL/分] で精製した。16 ~ 22 分間で溶出する画分を集め、そして濃縮して、白色粉末（9.1 mg、83%）として、10-デオキシサンサイクリン塩酸塩を得た。

【0 3 1 7】

【数 6 1】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , 塩酸塩) δ 7.96 (d, 1H, $J=7.3$ Hz, ArH) 7.51 (dd, 1H, $J=7.3, 7.3$ Hz, ArH), 7.39 (dd, 1H, $J=7.3, 7.3$ Hz, ArH), 7.30 (d, 1H, $J=7.3$ Hz, ArH), 4.04 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.31-2.99 (m, 8H, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.87 (dd, 1H, $J=15.4, 4.3$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (dd, 1H, $J=15.4, 15.4$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2.21 (ddd, $J=12.8, 5.0, 2.5$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1.66 (ddd, 1H, $J=12.8, 12.8, 12.8$ Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$); UV 最大 (0.01 M メタノール性 HCl), nm 264, 348; $[\alpha]_{\text{D}} = -147^\circ$ ($c=0.15$ 0.01 M メタノール性 HCl 中); HRMS (ES) m/z ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6+\text{H}$) $^+$ についての 計算値 399.1556, 実測値 399.1554.

10

(生物学的試験)

NCCLS により推奨された方法 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002. Methods, for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard - fifth edition. NCCLS document M100-S12. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.; この内容は、本明細書中で参考として援用されている) に従って、全細胞抗菌活性を決定した。試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、得られた溶液を水で希釈して (1:10)、1 mL あたり 256 g のテトラサイクリン類似物の最終濃度を有するストック溶液を生成した。96 - ウェルマイクロタイタープレートにてストック溶液の 50 μL アリコートをし、カチオン調節 Mueller - Hinton ブロス (MHB; Becton - Dickinson, Cockeysville, MD) で連続希釈した。次いで、このマイクロタイタープレートの適当なウェルに、試験生物体 (溶液の 50 μL アリコート - 5×10^{-5} CFU/mL) を加えた。接種したプレートを、35 で、18 ~ 24 時間にわたって、好氣的にインキュベートした。MIC は、目に見える成長を阻害する測定された最も低い濃度であった。最小阻害濃度 (MIC) アッセイにおいて、5 種のグラム陽性および 5 種のグラム陰性菌株を検査した。これらのグラム陽性株は、Staphylococcus aureus ATCC 29213、Staphylococcus epidermidis ACH - 0016、Staphylococcus haemolyticus ACH - 0013、Enterococcus faecalis ATCC 700802 (VRE またはバンコマイシン耐性腸球菌株)、および Staphylococcus aureus ATCC 700699 (これは、tetM 耐性遺伝子を運ぶ) であった。これらのグラム陰性株は、Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853、Klebsiella pneumoniae ATCC 13883、E. coli ATCC 25922、E. coli ACH - 0095 (これは、抗生物質に多剤耐性である)、および E. coli ATCC 53868 : : pBR322 (これは、テトラサイクリン耐性をコード化するプラスミドを含む) であった。これらの菌株は、それらの起源および抗生物質に対する公知の耐性の他の特定の詳細と共に、以下で列挙する。

20

30

40

【0318】

(細菌菌株)

(グラム陽性生物体)

Staphylococcus aureus ATCC 29213

MIC 試験用の QC 株

Staphylococcus aureus ATCC 700699

50

メチシリン耐性およびテトラサイクリン耐性の臨床分離株であり、バンコマイシンに対して中間の耐性を有する

Staphylococcus epidermidis ACH - 0018

臨床分離株 (Achillion株コレクション)

Staphylococcus haemolyticus ACH - 0013

臨床分離株 (Achillion株コレクション)

Enterococcus faecalis ATCC 700802

バンコマイシン耐性臨床分離株

(グラム陰性生物体)

E. coli ATCC 25922

10

MIC試験用のQC株

E. coli ATCC 53868 : : pBR322

テトラサイクリン耐性マーカーを備えたプラスミドを運ぶ実験室株

E. coli ACH - 0095

多剤耐性臨床分離株 (Achillion strain collection)

Klebsiella pneumoniae ATCC 13883

MIC試験用のQC株

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

MIC試験用のQC株

ATCC = American Type Culture Collection、M
anassas, VA

20

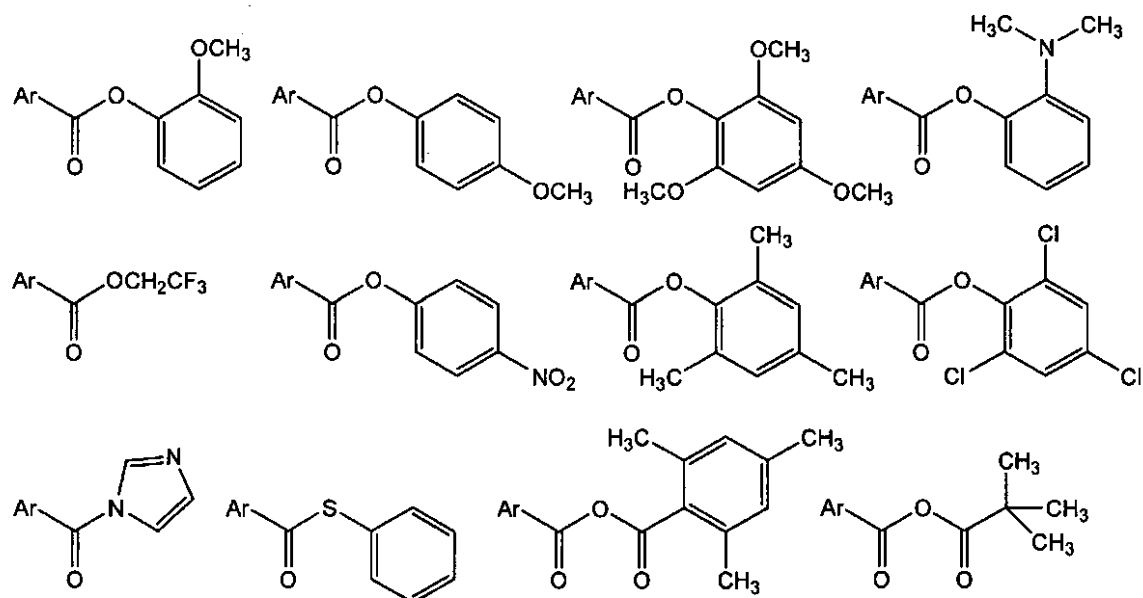
(実施例8 - テトラサイクリン類似物への代替経路)

上記研究の多くは、*o*-トルエート誘導体のフェニルエステルのメタライゼーションによるカルボアニオンD-環前駆体の発生を示す。これらの自己縮合反応は、時には、4～5当量までの所定のD-環前駆体を使用する必要があった。炭素上の電子吸引性置換基の存在は、実施例7および本明細書中の他の箇所で記述したように、メタレーションおよびカップリングの効率を大きく改善する。AB求電子試薬の存在下にて、その場で行われる臭化ベンジルのリチウム-ハロゲン交換は、ベンジルメタレーションが失敗する場合、カップリング生成物を生じることが分かった(実施例7を参照のこと)。これらの臭化ベンジルは、驚くべき効率(定量収率に近い)で調製でき、驚くほどに安定である。それらが開発されると、数キロ規模で行うことが可能なカップリング反応につながり得る。カップリング反応を最適化するために、多くの異なるフェニルエステル置換基(下記を参照)が使用され得る。

30

【0319】

【化 2 1 4】



10

しかしながら、ベンジルメタレーションに最適な基は、リチウム - ハロゲン交換に最適な基と同じではあり得ない。それに加えて、このリチウム - ハロゲン交換プロセスには、エステル変性を除いて、他の金属試薬が使用され得、これには、他のアルキルリチウム試薬（例えば、フェニルリチウム、メシルリチウム）、グリニャール試薬（例えば、塩化イソプロピルマグネシウム）および亜鉛系が挙げられるが、これらに限定されない。カップリング用の種々のゼロ原子価金属を使用するバルビエ（Barbier）型カップリングが探索される。

20

【0320】

これらのA B - 環前駆体はまた、代替経路により、調製され得る。殆どの6 - デオキシテトラサイクリン類似物の合成工程数は、安息香酸から14工程である。これらの14工程のうちの11工程は、A B - 環前駆体の合成に捧げられる。これらのA B - 環前駆体への経路の長さまたは効率におけるいずれかの改良は、その合成に全体的に影響を及ぼす。このA B - 環前駆体の代替合は、図22および23で示す。代替的なA - 環の閉環手順のうちには、マイケル付加、パラジウム媒介プロセス、およびイミニウム（iminium）イオン誘発閉環がある。図23で示すように、このA B - 環前駆体の合成において、微生物ジヒドロキシル化に代えて、超原子価（Hypervalent）ヨウ素試薬もまた、使用され得る。

30

【0321】

（他の実施態様）

前述のものは、本発明の特定の非限定的な好ましい実施態様の記述である。当業者は、上記請求の範囲で規定される本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この記述に対して種々の変更および改良を行い得ることを理解する。

40

【図面の簡単な説明】

【0322】

【図1】図1は、安息香酸から出発するテトラサイクリンおよびテトラサイクリン類似物のモジュラー合成を示す。

【図2】図2は、安息香酸から出発してキラルエノン10とベンゾシクロブテノール11との間のo - キノンジメチドディールス - アルダー反応が関与する（-） - テトラサイクリンの全合成を描写する。この17工程の合成の全収率は、1.1%であった。

【図3】図3は、18工程での（-） - ドキシテトラサイクリンの全合成である（全収率8.2%）。この合成は、テトラサイクリン核を生じるキラルエノン23とアニオン24との反応を包含する。最初の7工程は、図2で示した（-） - テトラサイクリンの合成の

50

最初の 7 工程と同じである。

【図 4】図 4 は、図 2 で示した (-) - テトラサイクリンおよび (-) - ドキシテトラサイクリンの合成で使用されるイソオキサゾール 4 の第一および第二世代合成を示す。

【図 5】図 5 は、図 2 で示した (-) - テトラサイクリンの合成で使用されるベンゾシクロブテノール 11 の合成を示す。

【図 6】図 6 は、ジサイクリンの合成を示す。ジサイクリンは、テトラサイクリンの抗菌活性に重要であると考えられる親水性領域を維持する。

【図 7】図 7 は、キラルエノン 10 およびジエン (41) とのディールス - アルダー反応によるトリサイクリンの合成を描写する。トリサイクリンは、テトラサイクリンの抗菌活性に重要であると考えられる疎水性領域を維持する。

【図 8】図 8 は、ペンタサイクリンの合成を示す。

【図 9】図 9 は、アニオン 47 とキラルエノンとを反応させることによる架橋ペンタサイクリンの合成を示す。

【図 10】図 10 は、テトラサイクリン類似物を合成するたろの類似物プラットフォームとして使用され得る 5 種の化合物を示す。

【図 11】図 11 は、サンサイクリンのピリドン / ヒドロキシピリジン類似物の合成を示すスキームである。

【図 12】図 12 は、14 工程での安息香酸からの 6 - デオキシテトラサイクリンの全合成を示す (全収率 8 %) 。最初の 10 工程は、図 2 で示した (-) - テトラサイクリンの合成における最初の 10 工程と同じである。

【図 13】図 13 A は、サンサイクリンのピリジン類似物である 7 - アザ - 10 - デオキシサンサイクリンの合成を示す。図 13 B は、10 - デオキシサンサイクリンの合成を示す。

【図 14 A】図 14 A は、本発明の方法によりアクセス可能になる可能性があるヘテロサイクリン、テトラサイクリン類似物、ペンタサイクリンおよびポリサイクリンの多数の例を示す。

【図 14 B】図 14 B は、本発明の方法によりアクセス可能になる可能性があるヘテロサイクリン、テトラサイクリン類似物、ペンタサイクリンおよびポリサイクリンの多数の例を示す。

【図 15】図 15 は、種々のテトラサイクリン抗生物質の化学構造を示す。(-) - テトラサイクリン (1) は、まず最初に、発酵生成物であるオーレオマイシン (7 - クロロテトラサイクリン) の水素化分解により、半合成的に生成されたが、後に、天然産物であることが発見され、現在では、発酵により、生成される (M . Nelson , W . Hillen , R . A . Greenwald , Eds . , Tetracyclines in Biology , Chemistry and Medicine (Birkhauser Verlag , Boston , 2001) ; この内容は、本明細書中で参考として援用されている) 。 (-) - ドキシテトラサイクリン (2) およびミノサイクリン (3) は、臨床的に重要な非天然抗生物質であり、両方共に、発酵生成物の多段階化学変換 (半合成) により、製造される (M . Nelson , W . Hillen , R . A . Greenwald , Eds . , Tetracyclines in Biology , Chemistry and Medicine (Birkhauser Verlag , Boston , 2001) ; この内容は、本明細書中で参考として援用されている) 。構造 4 ~ 6 は、任意の公知の半合成経路では調製できないが、図 15 B で描写された収束性アセンブリにより現在アクセス可能であるテトラサイクリン様分子の代表的なものである。図 15 B は、構造的に様々なカルボアニオン D - 環前駆体と A B 前駆体 7 または 8 のいずれかとのカップリングからテトラサイクリンの C - 環を形成する一般的なマイケル - ディックマン反応手順を描写する。

【図 16】図 16 は、7 工程での安息香酸の重要な二環式中間体 14 への変換を示す。次いで、この生成物は、示された 4 工程手順により、A B 前駆体エノン 7 を調製するのに使用されるか、または示された 8 工程手順により、エノン 8 (6 - デオキシ - 5 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シテトラサイクリン誘導体に対するA B前駆体)を調製するのに使用される。

【図17】図17は、18から誘導されたo-トルエートアニオンとA B前駆体エノン8との収束性カップリングによる、臨床的に重要な抗生物質である(-)-ドキシテトラサイクリン(2)の合成を示す。

【図18】図18は、構造的に多様なD-環前駆体とA B前駆体7または8とのカップリングによる構造的に多様な6-デオキシテトラサイクリンの合成を示す。安息香酸からの工程数および全収率は、合成された各構造の下の括弧内で示されている。MIC値($\mu\text{g}/\text{mL}$)もまた、5種のグラム陽性微生物および5種のグラム陰性微生物に対する各類似物の全細胞抗菌試験について、示されている。テトラサイクリン(1)、試験対照に対応するMICは、下部で示されている。

10

【図19】図19は、リチウムアニオンとキラルエノンとの生成物としての結晶性マイケル付加物を示す。

【図20】図20は、マイケル-ディックマン反応手順によるペンタサイクリンの合成を示す。

【図21A】図21Aは、種々の新規なテトラサイクリン類似物およびそれらの対応するD-環前駆体の合成を示す。これらの化合物は、テトラサイクリン分野における重要なギャップに相当し、実行可能な合成を欠いているために、文献で見つかりそうにない。

【図21B】図21Bは、種々の新規なテトラサイクリン類似物およびそれらの対応するD-環前駆体の合成を示す。これらの化合物は、テトラサイクリン分野における重要なギャップに相当し、実行可能な合成を欠いているために、文献で見つかりそうにない。

20

【図21C】図21Cは、種々の新規なテトラサイクリン類似物およびそれらの対応するD-環前駆体の合成を示す。これらの化合物は、テトラサイクリン分野における重要なギャップに相当し、実行可能な合成を欠いているために、文献で見つかりそうにない。

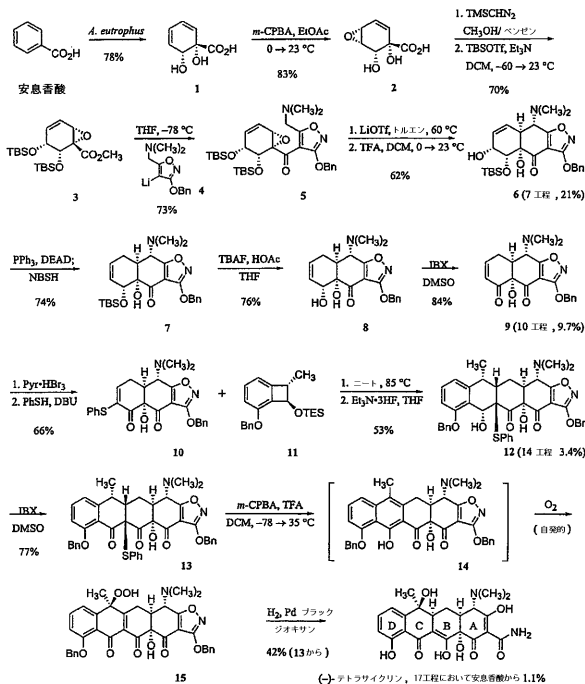
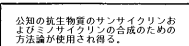
【図22】図22は、1S, 2R-シス-ジヒドロキシ安息香酸からのA Bエノン前駆体の代替手順を示す。

【図23】図23は、A B前駆体への新規経路を示す。これらの経路は、安息香酸の微生物ジヒドロキシル化を含まない。

【圖 2】

Figure 2

テトラサイクリンの全合成



【 図 4 】

Figure 4

Figure 4
イソキサゾール4の合成

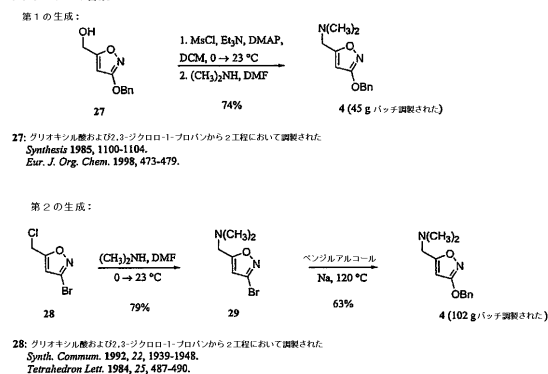
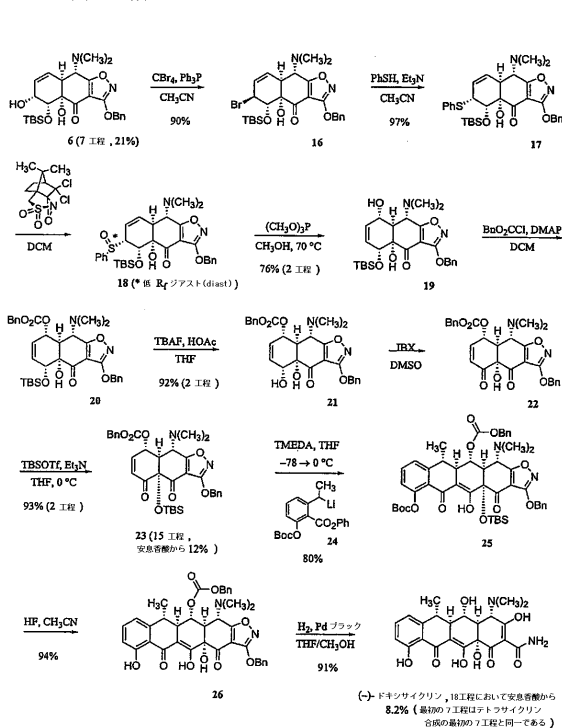
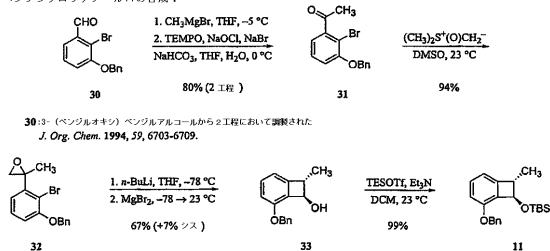


Figure 5

ベンゾシクロブテノールIIの合成：



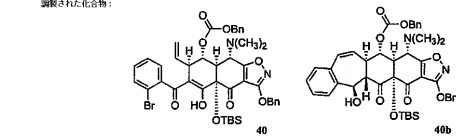
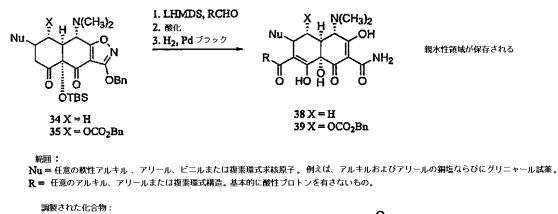
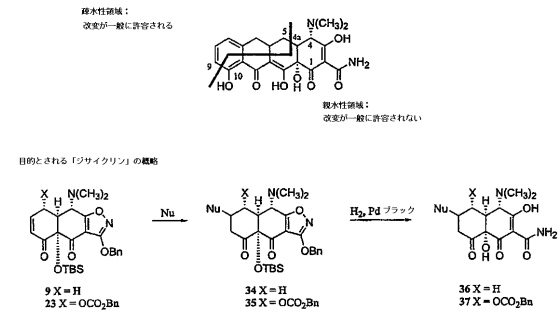
(a) Akgün, E.; Glinski, M. B.; Dhawan, K. L.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2730.

(b) Dhawan, K. L.; Gowland, B. D.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 922. に基づく 32~33 の酸化

【図 6】

Figure 6

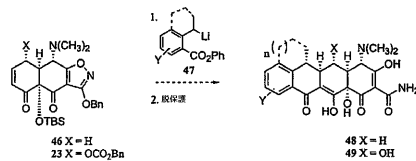
本発明者らのモジュラー合成によって利用可能な選択された 類似物
テトラサイクリンの抗生物質活性のための例



【図 9】

Figure 9

目的とされる「架橋ペンタサイクリン」の概略

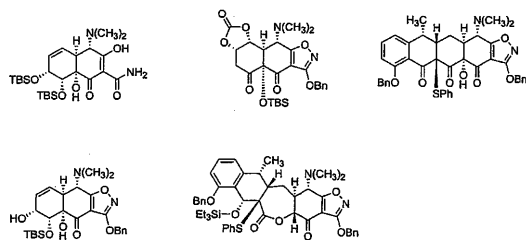


説明：
他の Michael-Dieckmann 反応と同一。

【図 10】

Figure 10

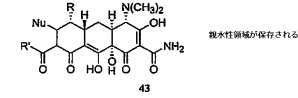
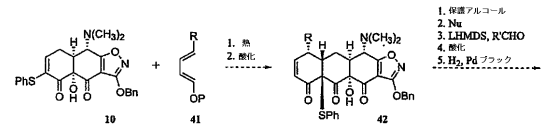
潜在的な類似物 基本骨格として合成された化合物



【図 7】

Figure 7

目的とされる「トリサイクリン」の概略

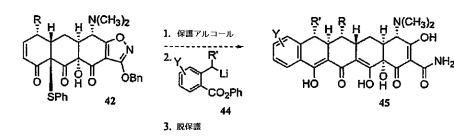


説明：
Nu = 任意の親性アルキル、アリール、ビニルまたは置換環式基原子。例えば、アルキルおよびアリールの置換ならびにグリニャール試薬。
R' = 立体的に障害のないアルキルまたは置換基。アリールはあまり適当でない。
R' = 任意のアルキル、アリールまたは置換環式構造。基本的に酸性プロトンを含まないもの。

【図 8】

Figure 8

目的とされる「ペンタサイクリン」の概略

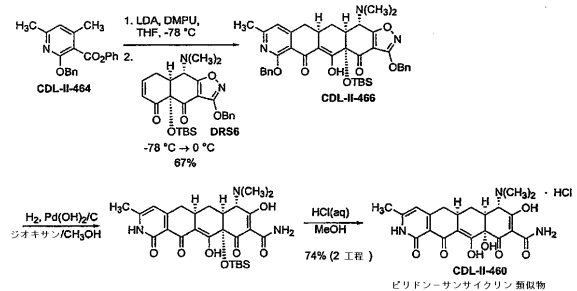


説明：
他の Michael-Dieckmann 反応と同一。

【図 11】

Figure 11

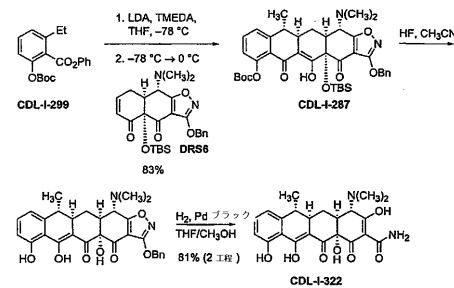
ピリドンサンサイクリン類似物の全合成



【図 12】

Figure 12

6-デオキシテトラサイクリンの全合成

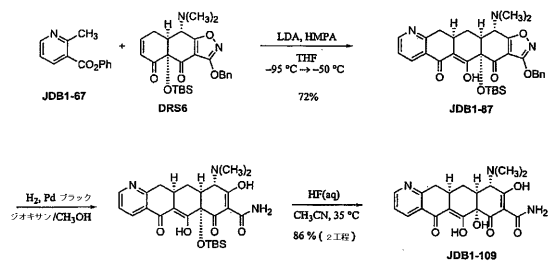


6-デオキシテトラサイクリン、1-4 工程において全合成される。
【最初の 1 の工程は、テトラサイクリン全合成の最初の 1 の工程と同一である】

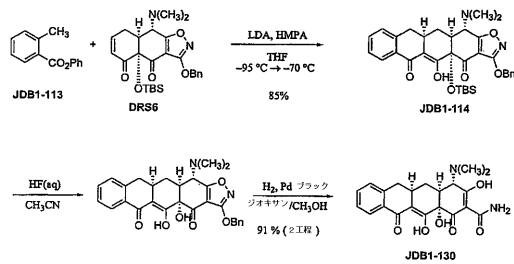
【図 13】

Figure 13

A. 7-アザ-10-デオキシサンサイクリンの合成



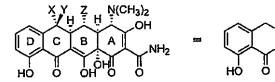
B. 10-デオキシサンサイクリンの合成



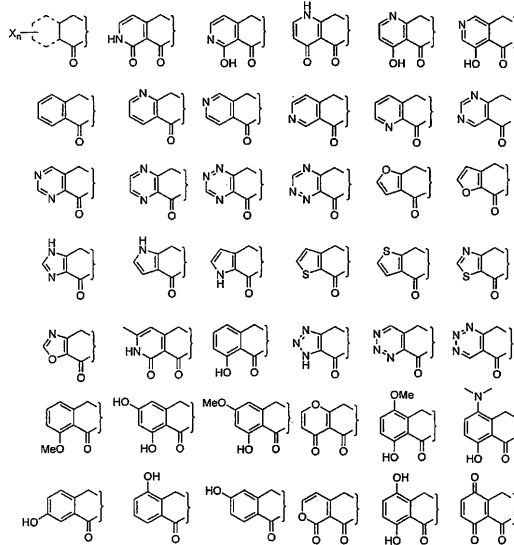
【図 14 A】

Figure 14A

代表的な構造



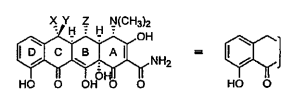
D-環改造



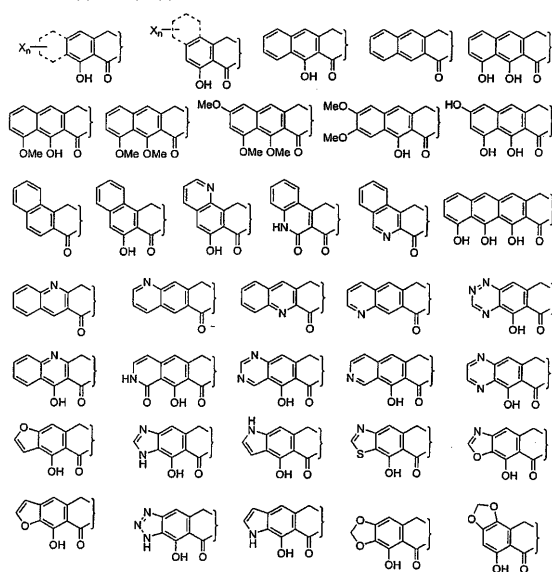
【図 14 B】

Figure 14B

代表的な構造

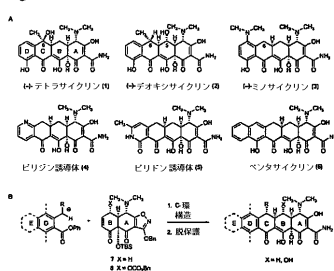


ペンタサイクリンおよびトリサイクリン



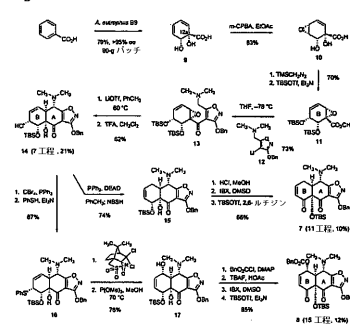
【図 15】

Figure 15



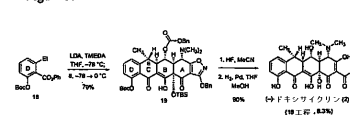
【図 16】

Figure 16



【図 17】

Figure 17



【図 21B】

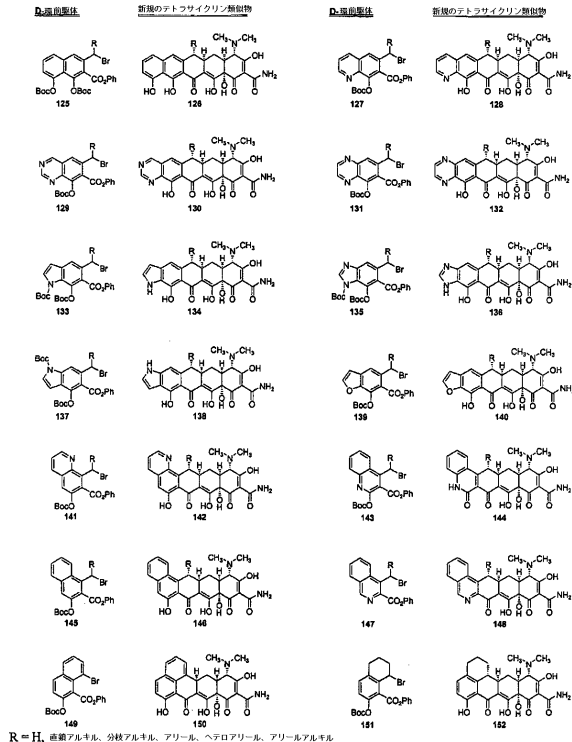


Figure 21B

【図 21C】

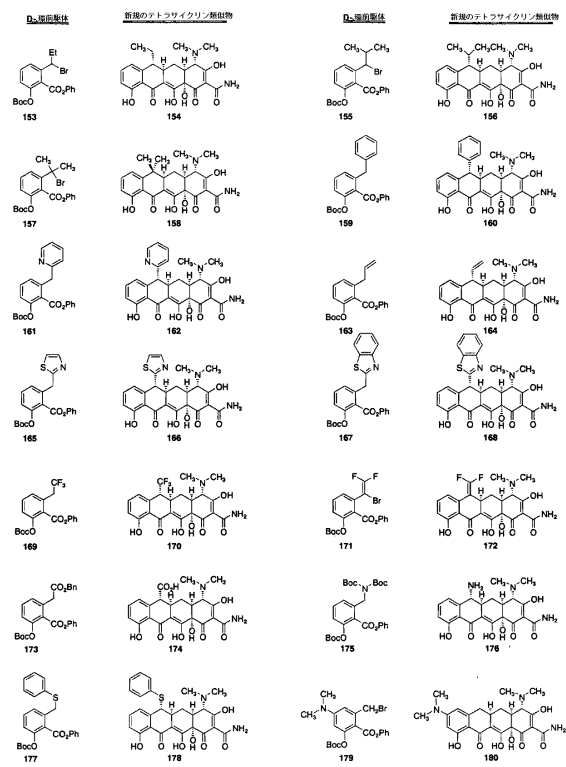


Figure 21C

【図 22】

1S,2R-シズジヒドロキシン安息香酸からのABエノン前駆体の代替手順

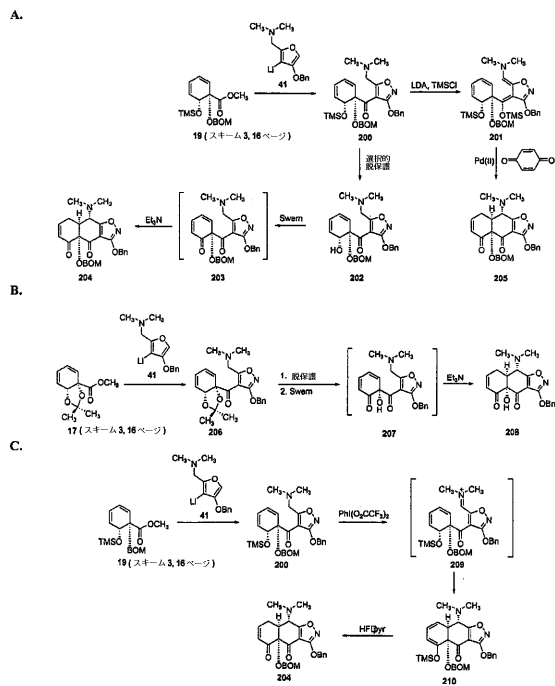


Figure 22

【図 23】

安息香酸の微生物ジヒドロキシル化を含まない短縮経路への新規経路

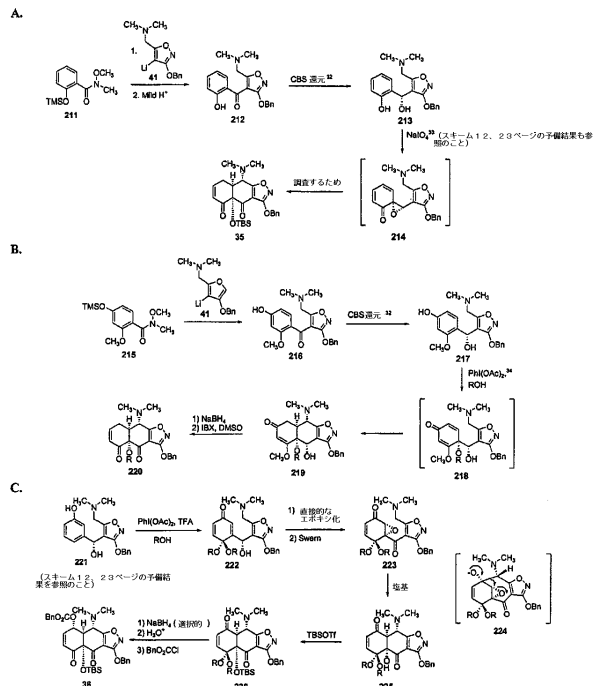


Figure 23

フロントページの続き

- (72)発明者 マイヤーズ, アンドルー ジー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02116, ボストン, ブラドック パーク 41 ナ
ンバー 2
- (72)発明者 シャレスト, マーク ジー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02135, プリントントン, コモンウェルス コート
14, ナンバー 14
- (72)発明者 ラーナー, クリスチャン ディー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, バンクス ストリート 1
8
- (72)発明者 ブルベーカー, ジェーソン ディー.
アメリカ合衆国 コネチカット 06410, チェシャー, ノブ ヒル ロード 116
- (72)発明者 シーゲル, ディオニシオ アール.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 66ティーエイチ
ストリート 318, アpartment 3アール

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 米国特許第03019260(US, A)
米国特許第03219671(US, A)
米国特許第03338963(US, A)
国際公開第02/085303(WO, A1)
国際公開第2004/038001(WO, A1)
国際公開第2005/030149(WO, A1)
特表2007-515411(JP, A)
国際公開第2004/064728(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 263/52
CA/REGISTRY(STN)