

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年2月17日(2011.2.17)

【公表番号】特表2010-513527(P2010-513527A)

【公表日】平成22年4月30日(2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-017

【出願番号】特願2009-542938(P2009-542938)

【国際特許分類】

C 07 C 237/26 (2006.01)  
C 07 C 235/82 (2006.01)  
A 61 P 31/04 (2006.01)  
A 61 P 31/12 (2006.01)  
A 61 P 33/00 (2006.01)  
A 61 P 33/06 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
A 61 P 17/10 (2006.01)  
A 61 P 17/00 (2006.01)  
A 61 P 25/00 (2006.01)  
A 61 K 31/65 (2006.01)  
C 07 D 207/20 (2006.01)  
C 07 D 211/14 (2006.01)  
C 07 D 239/26 (2006.01)  
C 07 D 263/32 (2006.01)  
C 07 D 261/08 (2006.01)  
C 07 D 277/20 (2006.01)  
C 07 D 277/30 (2006.01)  
C 07 D 209/44 (2006.01)  
C 07 D 211/18 (2006.01)  
C 07 D 295/12 (2006.01)  
C 07 D 207/337 (2006.01)  
C 07 D 261/02 (2006.01)  
C 07 D 241/12 (2006.01)  
C 07 D 265/02 (2006.01)  
C 07 D 207/50 (2006.01)  
C 07 D 261/04 (2006.01)  
C 07 D 295/18 (2006.01)  
C 07 D 215/14 (2006.01)  
C 07 D 231/12 (2006.01)  
C 07 D 233/64 (2006.01)  
C 07 D 307/68 (2006.01)  
C 07 D 307/52 (2006.01)  
C 07 D 307/54 (2006.01)  
C 07 D 309/22 (2006.01)  
C 07 D 211/70 (2006.01)  
C 07 D 211/38 (2006.01)  
C 07 D 211/16 (2006.01)  
C 07 D 271/06 (2006.01)  
C 07 D 213/56 (2006.01)  
C 07 C 237/36 (2006.01)

C 0 7 C 237/34 (2006.01)  
C 0 7 C 235/84 (2006.01)  
C 0 7 C 239/20 (2006.01)  
C 0 7 C 251/48 (2006.01)  
C 0 7 C 251/52 (2006.01)  
C 0 7 C 243/18 (2006.01)  
C 0 7 C 271/22 (2006.01)  
C 0 7 C 251/38 (2006.01)  
C 0 7 C 259/10 (2006.01)  
C 0 7 C 255/59 (2006.01)  
C 0 7 C 243/28 (2006.01)  
C 0 7 C 281/06 (2006.01)  
C 0 7 C 271/28 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 C 237/26  
C 0 7 C 235/82 C S P  
A 6 1 P 31/04  
A 6 1 P 31/12  
A 6 1 P 33/00  
A 6 1 P 33/06  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 17/10  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 K 31/65  
C 0 7 D 207/20  
C 0 7 D 211/14  
C 0 7 D 239/26  
C 0 7 D 263/32  
C 0 7 D 261/08  
C 0 7 D 277/30  
C 0 7 D 209/44  
C 0 7 D 211/18  
C 0 7 D 295/12 Z  
C 0 7 D 207/337  
C 0 7 D 261/02  
C 0 7 D 241/12  
C 0 7 D 265/02  
C 0 7 D 207/50  
C 0 7 D 261/04  
C 0 7 D 295/18 A  
C 0 7 D 215/14  
C 0 7 D 231/12 B  
C 0 7 D 233/64 1 0 1  
C 0 7 D 307/68  
C 0 7 D 307/52  
C 0 7 D 307/54  
C 0 7 D 309/22  
C 0 7 D 211/70  
C 0 7 D 211/38

C 0 7 D 211/16  
C 0 7 D 271/06  
C 0 7 D 295/18 Z  
C 0 7 D 213/56  
C 0 7 C 237/36  
C 0 7 C 237/34  
C 0 7 C 235/84  
C 0 7 C 239/20  
C 0 7 C 251/48  
C 0 7 C 251/52  
C 0 7 C 243/18  
C 0 7 C 271/22  
C 0 7 C 251/38  
C 0 7 C 259/10  
C 0 7 C 255/59  
C 0 7 C 243/28  
C 0 7 C 281/06  
C 0 7 C 271/28

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年12月20日(2010.12.20)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】細菌感染、ウイルス感染、および寄生虫感染の治療のためのテトラサイクリン誘導体

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2006年12月21日に出願された米国仮特許出願第60/876,313号、および2007年6月8日に出願された米国仮特許出願第60/943,003号への優先権を主張する。これらの米国仮特許出願の内容は、それらの全体が本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

テトラサイクリン抗生物質の開発は、殺菌性および/または静菌性組成物を生成することができる微生物の証拠について、世界の多くの地域から集められた土壌標本の系統的なスクリーニングの直接的な結果であった。これらの新規な化合物の最初のものは、クロロテトラサイクリンという名前で、1948年に導入された。2年後、オキシテトラサイクリンが利用できるようになった。1952年、これらの化合物の化学的構造の解明により、その類似性が確認され、このグループの第三のメンバーであるテトラサイクリンの製造のための、分析の基礎が整えられた。初期のテトラサイクリン類に存在する、環に結合するメチル基の新しいファミリーのテトラサイクリン化合物は、1957年に生成され、1967年に公入手可能となり、ミノサイクリンは1972年まで使用されていた。

【0003】

最近の研究努力では、様々な治療条件および投与経路の下で有効な、新しいテトラサイ

クリン抗生物質組成物を開発することに焦点を当てている。また、新しいテトラサイクリン類縁体も研究され、最初に導入されたテトラサイクリン化合物と同じまたはそれより高い効果があることが証明されるかもしれない。例示として、特許文献1；特許文献2；特許文献3；特許文献4；特許文献5；特許文献6；特許文献7；特許文献8；特許文献9；特許文献10および特許文献11が挙げられる。これらの特許は、多様な医薬的に活性なテトラサイクリンおよびテトラサイクリン類縁体組成物の代表的なものである。

#### 【0004】

歴史的には、それらの最初の開発および導入の後すぐに、テトラサイクリン類には、リケッチャ、数多くのグラム陽性菌およびグラム陰性菌、ならびに結膜炎を始めとするリンパ肉芽腫症性病およびオウム病に関する原因物質に対し、高い薬理学的效果があることが発見された。したがって、テトラサイクリン類は、「広範囲の」抗生物質として知られ始めた。次に、それらのインビトロ抗菌活性の確立、実験的感染における有効性、および薬理特性により、テトラサイクリン類は、全体として、急激に治療目的に広く使用され始めた。しかし、このような大きな病気および小さな病気の両方にテトラサイクリン類を広範に使用することにより、共生および病原性の両方の高感受性細菌種（たとえば、肺炎球菌およびサルモネラ）においてすら、これらの抗生物質に対する耐性が直接発生することとなった。テトラサイクリン耐性微生物の台頭により、抗生物質の選択として、テトラサイクリン類の使用が概して低下する結果となっている。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】米国特許第2,980,584号明細書

【特許文献2】米国特許第2,990,331号明細書

【特許文献3】米国特許第3,062,717号明細書

【特許文献4】米国特許第3,165,531号明細書

【特許文献5】米国特許第3,454,697号明細書

【特許文献6】米国特許第3,557,280号明細書

【特許文献7】米国特許第3,674,859号明細書

【特許文献8】米国特許第3,957,980号明細書

【特許文献9】米国特許第4,018,889号明細書

【特許文献10】米国特許第4,024,272号明細書

【特許文献11】米国特許第4,126,680号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

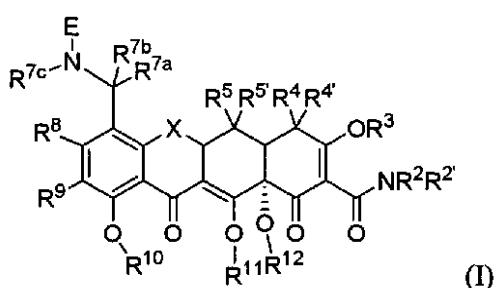
#### 【0006】

##### (発明の要旨)

—実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式Iの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

#### 【0007】

#### 【化1】



(式中、

Xは、 $\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{1-3}\text{Y}, \text{Y})$ 、 $\text{C}(\text{R}^6, \text{R}^6)$ 、 $\text{C}=\text{C}(\text{R}^6, \text{R}^6)$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)$ 、または

O であり；

E は、 NR<sup>7 d</sup> R<sup>7 e</sup>、 OR<sup>7 f</sup> または (CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 1</sub> C (= W') WR<sup>7 g</sup> であり；

W は、 O、 S、 NR<sup>7 h</sup> または CR<sup>7 i</sup> R<sup>7 j</sup> であり；

W' は、 O、 S または NR<sup>7 k</sup> であり；

R<sup>2</sup>、 R<sup>2'</sup>、 R<sup>4'</sup>、 R<sup>4 a</sup> および R<sup>4 b</sup> は、 それぞれ独立して、 水素、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 アリールアルキル、 アリール、 複素環、 ヘテロ芳香族、 またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、 R<sup>10</sup>、 R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、 それぞれ、 水素またはプロドラッグ部分であり；

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

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

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

R<sup>7 a</sup>、 R<sup>7 b</sup>、 R<sup>7 c</sup>、 R<sup>7 d</sup>、 R<sup>7 e</sup>、 R<sup>7 f</sup>、 R<sup>7 g</sup>、 R<sup>7 h</sup>、 R<sup>7 i</sup>、 R<sup>7 j</sup> および R<sup>7 k</sup> は、 それぞれ独立して、 水素、 アリル、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヒドロキシル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アミノ、 アルキルアミノ、 アミノアルキル、 アシル、 アリール、 アリールアルキル、 アルキルカルボニルオキシ、 アルキルカルボニルオキシアルキル、 またはアリールカルボニルオキシ、 あるいは R<sup>7 c</sup> および R<sup>7 d</sup>、 または R<sup>7 c</sup> および R<sup>7 f</sup> は、 結合して環を形成し；

R<sup>8</sup> は、 水素、 ヒドロキシル、 ハロゲン、 チオール、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリール、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 またはアリールアルキルであり；

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

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

Z' は、 O、 S、 または NR<sup>9 f</sup> であり；

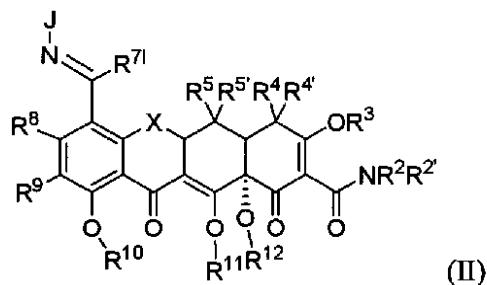
R<sup>9 a</sup>、 R<sup>9 b</sup>、 R<sup>9 c</sup>、 R<sup>9 d</sup>、 R<sup>9 e</sup> および R<sup>9 f</sup> は、 それぞれ独立して、 水素、 アシル、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 アリールアルキル、 アリール、 複素環、 ヘテロ芳香族、 またはプロドラッグ部分であり；

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

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

別の実施形態では、 本発明は、 少なくとも一部において、 式 II の置換テトラサイクリン化合物、 およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

## 【化2】



(式中、

Xは、 $\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{1-3}\text{Y}, \text{Y})$ 、 $\text{CR}^6\text{'}\text{R}^6$ 、 $\text{C}=\text{CR}^6\text{'}\text{R}^6$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^6$ 、または $\text{O}$ であり；

Jは、 $\text{NR}^{7m}\text{R}^{7n}$ 、 $\text{OR}^{7o}$ 、またはヘテロアリルであり；

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

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

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

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

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

$\text{R}^{71}$ 、 $\text{R}^{7m}$ 、 $\text{R}^{7n}$ および $\text{R}^{7o}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^9$ は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_0\text{-}_3(\text{NR}^{9c})_0\text{-}_1\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

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

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

$\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9d}$ 、 $\text{R}^{9e}$ および $\text{R}^{9f}$ は、それぞれ独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アル基チオ、アル基スルフィニル、アル基スルホニル、アル基アミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

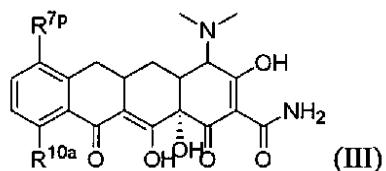
$\text{R}^{1-3}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アル基チオ、アル基スルフィニル、アル基スルホニル、アル基アミノ、またはアリールアルキルであり；および

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

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 I II の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0009】

【化3】



(式中、

R<sup>7p</sup> は、アシル、アルキルアミノ、またはヘテロアリ - ルであり；

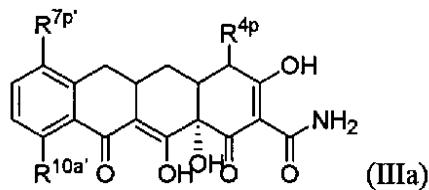
R<sup>10a</sup> は、水素、アリール、カルボキシレート、またはアルコキシカルボニルであり；

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

別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 I II a の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0010】

【化4】



(式中、

R<sup>4p</sup> は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または水素であり；

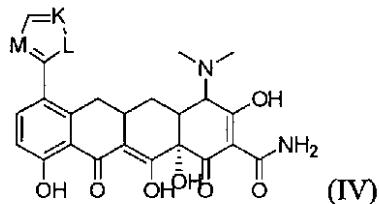
R<sup>7p</sup> は、水素、アミノ、アシル、ヘテロアリ - ル、アミノアルキルであり；

R<sup>10a'</sup> は、水素、ヘテロアリ - ル、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、シアノ、アルキル、またはアルコキシである。)

また、本発明は、少なくとも一部において、式 IV の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0011】

【化5】



(式中、

L は、O、NH、またはSH であり；

K は、N または CR<sup>7p</sup> であり；

M は、N または CR<sup>7p</sup> であり；

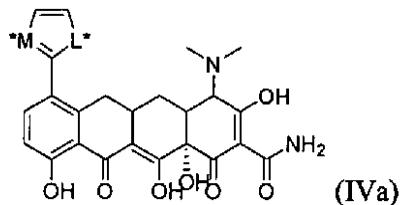
$R^{7p}$  は水素であり；

$R^{7p}$  は、水素、アミノアルキル、またはアルコキシカルボニルアミノアルキルである。)

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式IVaの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0012】

【化6】



(式中、

$L^*$  は、O、NH、またはSであり；

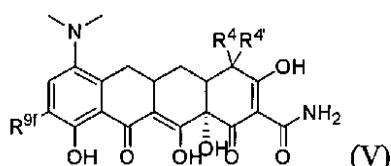
\*Mは、N、CH、またはCR<sup>7p</sup>s'であり；

$R^{7ps}$  は、アミノアルキルである。)

別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式Vの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0013】

【化7】



(式中、

$R^4$  は水素であり；

$R^{4'}$  は、水素またはアルキルアミノであり；

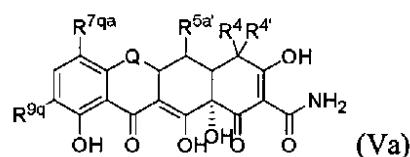
$R^{9f}$  は、CR<sup>9g</sup>NR<sup>9h</sup>またはCR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>NR<sup>9k</sup>R<sup>9l</sup>であり；

$R^{9g}$ 、 $R^{9h}$ 、 $R^{9i}$ 、 $R^{9j}$ 、 $R^{9k}$ および $R^{9l}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ウレアまたはアルコキシであり、あるいは $R^{9k}$ および $R^{9l}$ は、結合して環を形成する。)

別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式Vaの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0014】

【化8】



(式中、

Qは、-CH<sub>2</sub>または-C=CH<sub>2</sub>であり；

$R^4$  は、水素であり；

$R^{4'}$  は、水素またはアルキルアミノであり；

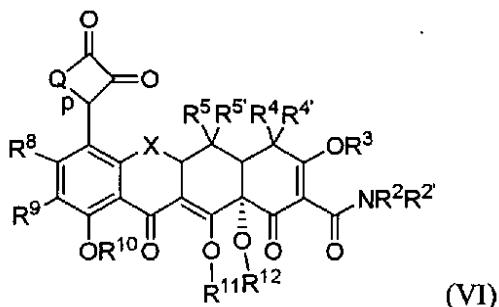
$R^{5a'}$  は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>7</sup> ～ a は、 - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> または水素であり；  
 R<sup>9</sup> ～ a は、 C R<sup>9</sup> g' N R<sup>9</sup> h' または C R<sup>9</sup> i' R<sup>9</sup> j' N R<sup>9</sup> k' R<sup>9</sup> l' であり；  
 R<sup>9</sup> g' 、 R<sup>9</sup> h' 、 R<sup>9</sup> i' 、 R<sup>9</sup> j' 、 R<sup>9</sup> k' および R<sup>9</sup> l' は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ウレア、またはアルコキシであり、あるいは R<sup>9</sup> k' および R<sup>9</sup> l' は結合して、環を形成する。)

一実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 VI の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 1 5 】

【 化 9 】



(式中、

X は、 C H C ( R<sup>1</sup> ～ 3 Y , Y ) 、 C R<sup>6</sup> ～ R<sup>6</sup> 、 C = C R<sup>6</sup> ～ R<sup>6</sup> 、 S 、 N R<sup>6</sup> 、 または O であり；

p は、単結合または二重結合であり；

Q は、 p が二重結合の場合、 C R<sup>7</sup> s' であり、あるいは p が単結合の場合、 C R<sup>7</sup> s' ～ R<sup>7</sup> s' であり；

R<sup>2</sup> 、 R<sup>2</sup> ' 、 R<sup>4</sup> ' 、 R<sup>4</sup> a および R<sup>4</sup> b は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup> 、 R<sup>1</sup> 0 、 R<sup>1</sup> 1 および R<sup>1</sup> 2 は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>4</sup> は、 N R<sup>4</sup> a R<sup>4</sup> b 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

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

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

R<sup>7</sup> s 、 R<sup>7</sup> s' および R<sup>7</sup> s' ' は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アシル、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>8</sup> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>9</sup> は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0</sub> ～ 3 ( N R<sup>9</sup> c )<sub>0</sub> ～ 1 C ( = Z' ) Z R<sup>9</sup> a であり；

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

Z'は、O、S、またはN R<sup>9 f</sup>であり；

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

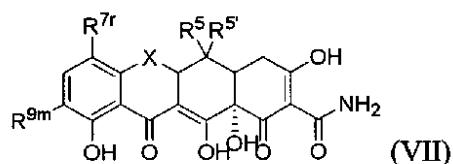
R<sup>1 3</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；および

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

さらなる実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式VIIの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0016】

【化10】



(式中、

Xは、C R<sup>6</sup> R<sup>6</sup>であり；

R<sup>5</sup>は、ヒドロキシルまたは水素であり；

R<sup>5'</sup>は水素であり；

R<sup>6</sup>'は、水素またはアルキルであり；

R<sup>6</sup>は水素であり；

R<sup>7 r</sup>は、水素またはアルキルアミノであり；

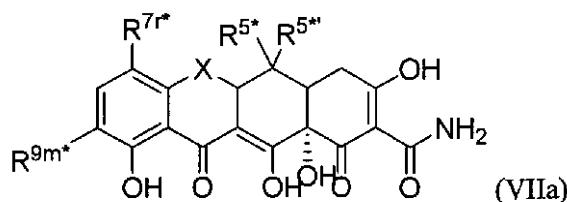
R<sup>9 m</sup>は、ヘテロアリール、アミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシアミノカルボニル、または-C R<sup>9 m</sup> N R<sup>9 m</sup>'であり；

R<sup>9 m</sup>'およびR<sup>9 m</sup>’は、それぞれ、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。)

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式VIIaの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0017】

【化11】



(式中、

Xは、C R<sup>6</sup>\* R<sup>6</sup>\*であり；

R<sup>5</sup>\*は、水素であり；

R<sup>5</sup>\*'は、水素、ヒドロキシルであり；

$R^{6*}$  は、水素またはアルキルであり；

$R^{6*}$  は、水素であり；

$R^{7r*}$  は、水素、アルキル、ヘテロアリール、アシリル、またはアルキルアミノであり；

$R^{9m*}$  は、アミノアルキル、複素環部分、アリール、 $-CONR^{9ma}R^{9mb}$ 、 $-COR^{9mc}$ 、 $-COOR^{9m*}$ 、アルキル、シクロアルキル、または水素であり；

$R^{9m*}$  は、アミノアルキル、アリール、またはアルキルであり；

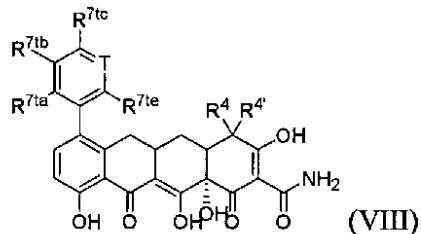
$R^{9m*}$  は、アルキル、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

$R^{9ma}$  および  $R^{9mb}$  は、それぞれ、水素、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはアルコキシであり、あるいはこれらは結合して環を形成する。)

また、本発明は、少なくとも一部において、式VIIの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0018】

【化12-1】



(式中、

$T$  は、N または  $CR^{7td}$  であり；

$R^4$  は、アルキルアミノまたは水素であり；

$R^{4'}$  は水素であり；

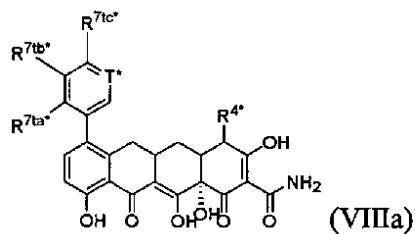
$R^{7td}$  は水素であり；

$R^{7ta}$ 、 $R^{7tb}$ 、 $R^{7tc}$  および  $R^{7td}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルオキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノアルキルアミノカルボニル、アミノアルキルアミノカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、アシリルアミノアルキルアミノカルボニル、アルコキシアミノカルボニル、アルコキシアルキルアミノカルボニルまたはアルキルアミノアルキルカルボニルアミノであり、あるいは  $R^{7tb}$  および  $R^{7tc}$  は、結合して環を形成する。)

別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式VIIaの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0019】

【化12-2】



(式中、

$T^*$  は、N または CH であり；

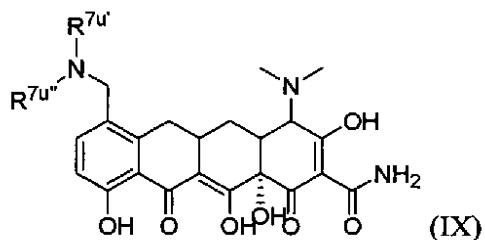
$R^{4*}$  は、水素またはアルキルアミノであり；

$R^{7t_a}$ \* は、水素またはハロゲンであり；  
 $R^{7t_b}$ \* は、水素、 $-CH=CHCN$ 、ヒドロキシアルキル、 $-CONR^{7t_b}$   $R^7$   
 $t_{bb}$ 、 $-NHCOR^{7t_b}$  であり；  
 $R^{7t_b}$  および  $R^{7t_b}$  は、結合して環を形成し；あるいは  $R^{7t_b}$  は、水素またはアルキルであり、そして  $R^{7t_b}$  は、水素、アルコキシ、アルキル、または  $-(CH_2)_x R^{7t_b}$  であり；  
 $R^{7t_b}$  は、アミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシル、アリール、複素環部分、またはアルコキシカルボニルアミノであり；  
 $R^{7t_b}$  は、 $-(CH_2)_y R^{7t_b}$  (式中、 $R^{7t_b}$  はアミノである) であり；  
 $R^{7t_c}$ \* は、水素、 $-O(CH_2)_z R^{7t_c}$ 、 $-CONHR^{7t_c}$ 、または  $-NHCOR^{7t_d}$  (式中、 $R^{7t_c}$  は、 $-(CH_2)_w R^{7t_c}$  であり、 $R^{7t_c}$  および  $R^{7t_c}$  は、それぞれ、アミノであり；  
 $R^{7t_d}$  は、アルコキシであり；あるいは  
 $R^{7t_b}$  および  $R^{7t_c}$  は、結合して環を形成し；  
 $w$ 、 $x$ 、 $y$  および  $z$  は、それぞれ独立して、0 と 5 との間の整数である。)

また一実施形態では、本発明は、式 IX の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0020】

【化13】



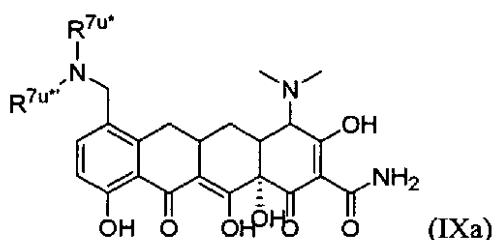
(式中、

$R^{7u}$  は、水素またはシクロアルキルであり；  
 $R^{7u}'$  は、アルキル、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニル、またはアミノアルキルであり、あるいは  $R^{7u}$  および  $R^{7u}'$  は、結合して環を形成する。)

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 (IXa) の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0021】

【化14】



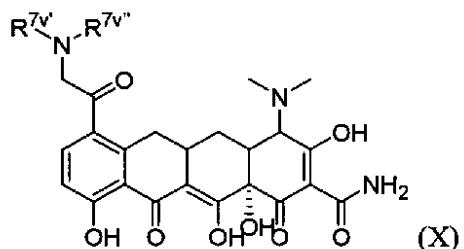
(式中、

$R^{7u}$ \* は、水素であり；  
 $R^{7u}$ \* は、アルキルまたは  $-(CH_2)_d R^{7u}$  (式中、 $d$  は、0 と 5 との間の整数であり、そして  $R^{7u}$  はアミノである) であり；あるいは  
 $R^{7u}$ \* および  $R^{7u}$ \* は、結合して環を形成する。)

また別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 X の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0022】

【化15】



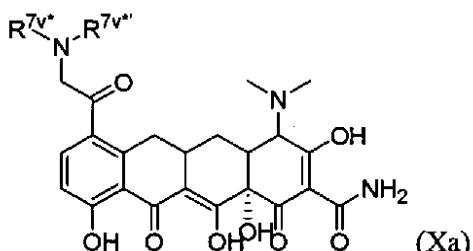
（式中、

 $R^{7v}$  は、アルキル、水素、またはアリルであり； $R^{7v''}$  は、アリールアルキル、またはアルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニルであり；あるいは $R^{7v}$  および  $R^{7v''}$  は、結合して環を形成する。）

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 Xa の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0023】

【化16】



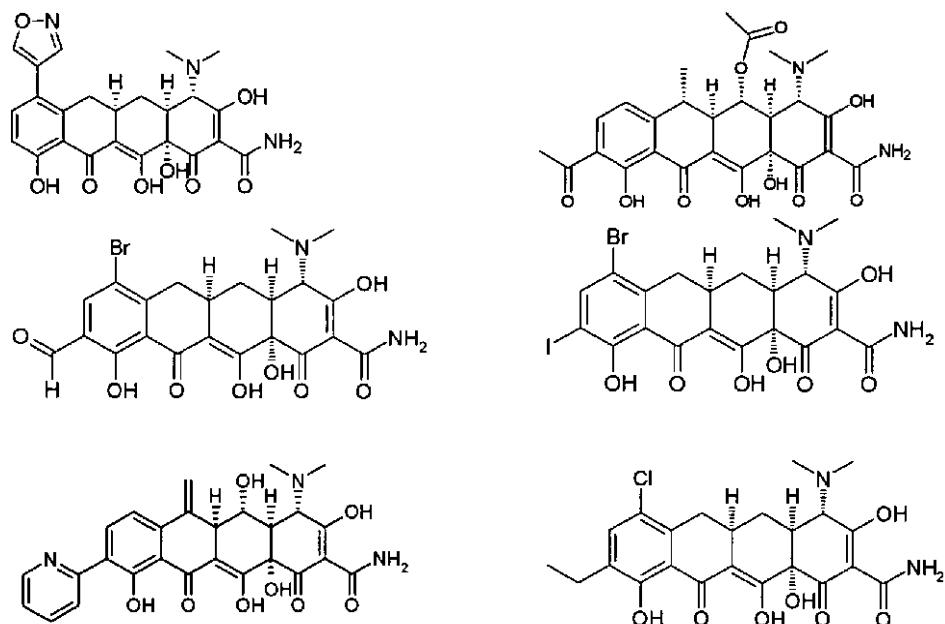
（式中、

 $R^{7v*}$  は、アルキル、水素、またはアリルであり； $R^{7v**}$  は、アリールアルキル、または  $-C(=O)OC(H_2)_fR^{7v^a}$  であり；あるいは $R^{7v*}$  および  $R^{7v**}$  は、結合して環を形成し； $f$  は、0 と 5 との間の整数であり； $R^{7v^a}$  は、アルキルカルボニルオキシである。）

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式：

【0024】

## 【化17】



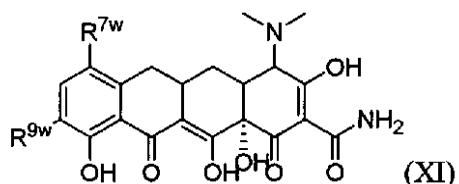
の置換テトラサイクリン化合物、およびこれらの医薬的に許容しうる塩類に関する。

## 【0025】

別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式XⅠの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

## 【0026】

## 【化18】



(式中、

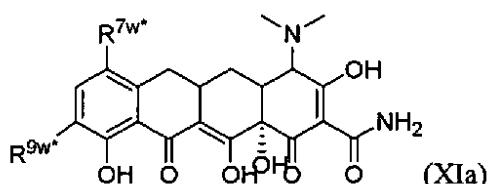
$R^{7w}$  は、シクロアルキルであり；

$R^{9w}$  は、水素またはアミノアルキルである。)

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式XⅠaの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

## 【0027】

## 【化19】



(式中、

$R^{7w*}$  は、シクロアルキルであり；

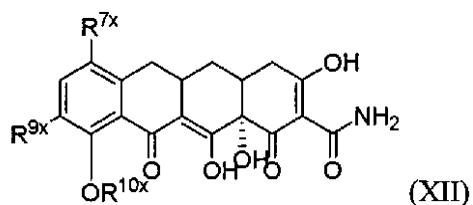
$R^{9w*}$  は、水素または  $-CH_2NR^{9wa}R^{9wb}$  であり；

$R^{9wa}$  は、アルキルであり、そして  $R^{9wb}$  は、アリルである。)

一実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式XⅡの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0028】

【化20】



(式中、

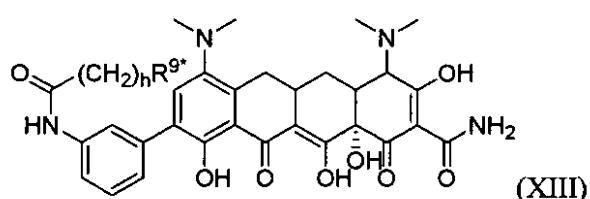
$R^{7x}$  は、イソプロピル、ジメチルアミノ、または水素であり；  
 $R^{9x}$  は、メチル、エチル、フラニル、イソプロピル、シクロプロピル、2-ジメチルブロピル、 $C(=O)NR^{9x}$ 、 $R^{9x}$ 、 $C(=O)OR^{9x}$ 、 $C(=O)R^{9x}$ 、チアゾリル、オキサジアゾリル、水素、フェニル、ベンズアミジル、ジヒドロピラン、ピラゾリル、イミダゾリル、またはピロリルであり；  
 $R^{9x}$  および  $R^{9x}$  は、それぞれ独立して、水素、t-ブチル、フェニル、ヒドロキシエチル、エチル、2-ジメチルブロピル、またはアルコキシエチルであり；  
 $R^{10x}$  は、水素またはアルキルである。)ただし、 $R^{9x}$  および  $R^{10x}$  が両方とも水素の場合、 $R^{7x}$  は、水素でもジメチルアミノでもない。

【0029】

一実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式XIIIの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0030】

【化21】

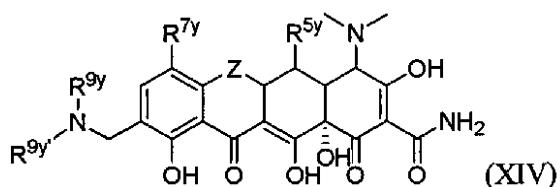
 $h$  は、0と5との間の整数であり；

$R^{9x}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアミノカルボニルである。)

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式XIVの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0031】

【化22】



(式中、

$Z$  は、 $-CH_2-$  または  $-CH_2-$  であり；  
 $R^{5y}$  は、水素またはヒドロキシルであり；  
 $R^{7y}$  は、水素またはジメチルアミノであり；

$R^{9y}$  は、水素であり；

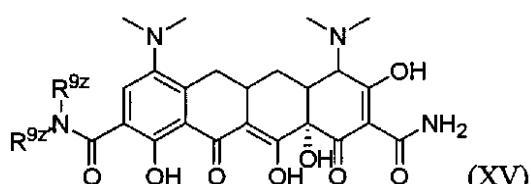
$R^{9y'}$  は、 $-CH_2-$  - シクロアルキル、または $-CH_2-$  - 置換アリールであり；あるいは

$R^{9y}$  および $R^{9y'}$  は結合して、置換ピペリジニル環またはテトラシクロピペリジニル環をつくる。）

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 XV の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0032】

【化23】



(式中、

$R^{9z}$  は、水素であり；

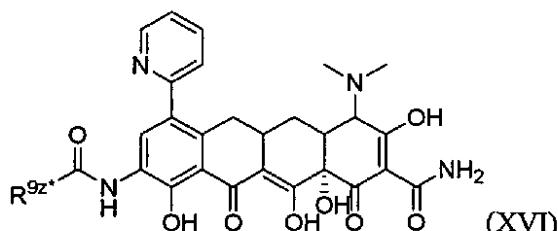
$R^{9z'}$  は、ハロゲン置換アルキルであり；あるいは

$R^{9z}$  および $R^{9z'}$  は、結合して置換ピペリジニル環を形成する。）

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、式 XVI の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

【0033】

【化24】



(式中、

$R^{9z^*}$  は、 $- (CH_2)_t R^{9z^a}$  であり；

$t$  は、0 ~ 1 の整数であり；

$R^{9z^a}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアミノカルボニルである。）

一実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、治療有効量の本発明のテトラサイクリン化合物、たとえば、式 I、II、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VII、VIIa、VIIb、VIIc、IX、IXa、X、Xa、XI、XIa、XII、XIIa、XIIb、XIV、XIVa、XV、XVa または XVb の化合物、あるいは表 2 に列挙された化合物と、医薬的に許容しうる担体とを含む医薬組成物に関する。

【0034】

さらに別の実施形態では、本発明は、少なくとも一部において、有効量の本発明のテトラサイクリン化合物、たとえば、式 I、II、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VII、VIIa、VIIb、VIIc、IX、IXa、X、Xa、XI、XIa、XII、XIIa、XIIb、XIV、XIVa、XV、XVa または XVb の化合物、表 2 に列挙された化合物、あるいは本明細書に他で記載されたテトラサイクリン化合物を投与することにより、

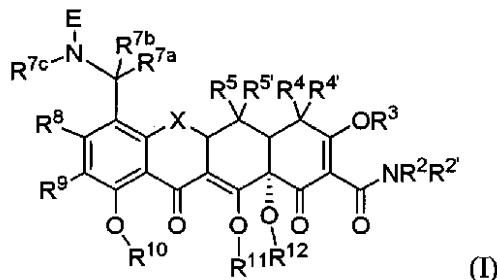
テトラサイクリン応答性状態にある対象を治療する方法に関する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式(I) :

【化207】



の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(式中、

Xは、CHC(R<sup>1</sup>Y, Y)、CR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>、C=CR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>、S、NR<sup>6</sup>、またはOであり；

Eは、NR<sup>7d</sup>R<sup>7e</sup>、OR<sup>7f</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(=W')WR<sup>7g</sup>であり；Wは、O、S、NR<sup>7h</sup>またはCR<sup>7i</sup>R<sup>7j</sup>であり；

W'は、O、SまたはNR<sup>7k</sup>であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

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

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

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

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>7g</sup>、R<sup>7h</sup>、R<sup>7i</sup>、R<sup>7j</sup>およびR<sup>7k</sup>は、それぞれ独立して、水素、アリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル、またはアリールカルボニルオキシ、あるいはR<sup>7c</sup>およびR<sup>7d</sup>、またはR<sup>7c</sup>およびR<sup>7f</sup>は、結合して環を形成し；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキル、チオニトロソ、ま

たは - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 - 3</sub> ( N R<sup>9 c</sup> )<sub>0 - 1</sub> C ( = Z' ) Z R<sup>9 a</sup> であり；  
Z は、 C R<sup>9 d</sup> R<sup>9 e</sup> 、 S 、 N R<sup>9 b</sup> 、 または O であり；

Z' は、 O 、 S 、 または N R<sup>9 f</sup> であり；

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

R<sup>1 3</sup> は、 水素、 ヒドロキシ、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 またはアリールアルキルであり； および

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

( 項目 2 )

X は、 C R<sup>6</sup> R<sup>6</sup> であり、 R<sup>4</sup> は、 N R<sup>4 a</sup> R<sup>4 b</sup> であり、 R<sup>4 a</sup> および R<sup>4 b</sup> は、 それぞれ、 アルキルであり、 そして R<sup>2</sup> 、 R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> 、 R<sup>4</sup> 、 R<sup>5</sup> 、 R<sup>5</sup> 、 R<sup>6</sup> 、 R<sup>6</sup> 、 R<sup>8</sup> 、 R<sup>9</sup> 、 R<sup>1 0</sup> 、 R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> は、 それぞれ、 水素である、 項目 1 の化合物。

( 項目 3 )

R<sup>7 a</sup> および R<sup>7 b</sup> は、 水素である、 項目 2 の化合物。

( 項目 4 )

E は、 O R<sup>7 f</sup> である、 項目 3 の化合物。

( 項目 5 )

R<sup>7 c</sup> は、 水素である、 項目 4 の化合物。

( 項目 6 )

R<sup>7 f</sup> は、 アルキルである、 項目 5 の化合物。

( 項目 7 )

前記アルキルは、 非置換アルキルである、 項目 6 の化合物。

( 項目 8 )

前記非置換アルキルは、 エチル、 イソプロピル、 または t - ブチルである、 項目 7 の化合物。

( 項目 9 )

前記アルキルは、 置換アルキルである、 項目 6 の化合物。

( 項目 10 )

前記置換アルキルは、 アルコキシ置換アルキルである、 項目 9 の化合物。

( 項目 11 )

前記アルコキシ置換アルキルは、 メトキシエチルである、 項目 10 の化合物。

( 項目 12 )

前記置換アルキルは、 ハロゲン置換アルキルである、 項目 9 の化合物。

( 項目 13 )

前記ハロゲン置換アルキルは、 フッ素置換アルキルである、 項目 12 の化合物。

( 項目 14 )

前記フッ素置換アルキルは、 F C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - ; F<sub>2</sub> C H C H<sub>2</sub> - ; C F<sub>3</sub> C H<sub>2</sub> - ; または C F<sub>2</sub> H - である、 項目 13 の化合物。

( 項目 15 )

R<sup>7 f</sup> は、 アリルである、 項目 5 の化合物。

( 項目 16 )

前記置換アルキルは、 アルキルカルボニルアルキル、 アルコキシカルボニルアルキル、 またはカルボキシレートアルキルである、 項目 9 の化合物。

(項目17)

前記アルキルカルボニルアルキルは、 $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -であり、nは、0と6との間の整数である、項目16の化合物。

(項目18)

nは1である、項目17の化合物。

(項目19)

前記アルコキシカルボニルアルキルは、 $\text{CH}_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_m$ -であり、mは、0と6との間の整数である、項目16の化合物。

(項目20)

mは1である、項目19の化合物。

(項目21)

前記カルボキシレートアルキルは、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_q$ -であり、qは、0と6との間の整数である、項目16の化合物。

(項目22)

qは1である、項目21の化合物。

(項目23)

$\text{R}^{7c}$ および $\text{R}^{7f}$ は結合し、環を形成する、項目4の化合物。

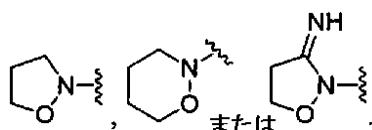
(項目24)

前記環は、5員または6員環である、項目13の化合物。

(項目25)

前記環は、

【化208】



である、項目18の化合物。

(項目26)

$\text{R}^{7c}$ は、アルキルである、項目4の化合物。

(項目27)

前記アルキルは、メチルである、項目26の化合物。

(項目28)

$\text{R}^{7f}$ は、アルキルである、項目27の化合物。

(項目29)

前記アルキルは、メチルまたはエチルである、項目28の化合物。

(項目30)

前記アルキルは、エチルである、項目26の化合物。

(項目31)

$\text{R}^{7f}$ は、アルキルである、項目30の化合物。

(項目32)

前記アルキルは、エチルである、項目31の化合物。

(項目33)

Eは、 $\text{NR}^{7d}\text{R}^{7e}$ である、項目3の化合物。

(項目34)

$\text{R}^{7c}$ は、アルキルである、項目33の化合物。

(項目35)

前記アルキルは、エチルである、項目34の化合物。

(項目36)

$\text{R}^{7d}$ は、水素である、項目35の化合物。

(項目37)

R<sup>7e</sup>は、アルキルである、項目36の化合物。

(項目38)

前記アルキルは、エチルである、項目37の化合物。

(項目39)

Eは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(=W')WR<sup>7g</sup>である、項目3の化合物。

(項目40)

Eは、-C(=W')WR<sup>7g</sup>である、項目39の化合物。

(項目41)

Wは、酸素である、項目40の化合物。

(項目42)

W'は、酸素である、項目41の化合物。

(項目43)

R<sup>7g</sup>は、アルコキシである、項目42の化合物。

(項目44)

前記アルコキシは、メトキシである、項目43の化合物。

(項目45)

R<sup>7c</sup>は、アリルである、項目44の化合物。

(項目46)

Eは、-CH<sub>2</sub>(C=W')WR<sup>7g</sup>である、項目39の化合物。

(項目47)

Wは、CR<sup>7i</sup>R<sup>7j</sup>である、項目46の化合物。

(項目48)

R<sup>7i</sup>、R<sup>7j</sup>およびR<sup>7g</sup>は、それぞれ、水素である、項目47の化合物。

(項目49)

W'は、NR<sup>7k</sup>である、項目48の化合物。

(項目50)

R<sup>7k</sup>は、アルコキシである、項目49の化合物。

(項目51)

前記アルコキシは、メトキシである、項目50の化合物。

(項目52)

R<sup>7c</sup>は、アルキルである、項目51の化合物。

(項目53)

前記アルキルは、メチルである、項目52の化合物。

(項目54)

R<sup>7g</sup>は、アルキルカルボニルオキシアルキルである、項目42の化合物。

(項目55)

前記アルキルカルボニルオキシアルキルは、R<sup>7g<sup>a</sup></sup>R<sup>7g<sup>b</sup></sup>R<sup>7g<sup>c</sup></sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-であり、ここで、rは、1と5との間の整数であり、R<sup>7g<sup>a</sup></sup>R<sup>7g<sup>b</sup></sup>R<sup>7g<sup>c</sup></sup>は、それぞれ独立して、アルキルまたは水素である、項目54の化合物。

(項目56)

R<sup>7g<sup>a</sup></sup>R<sup>7g<sup>b</sup></sup>R<sup>7g<sup>c</sup></sup>は、それぞれ独立して、アルキルまたは水素である、項目55の化合物。

(項目57)

R<sup>7g<sup>a</sup></sup>R<sup>7g<sup>b</sup></sup>R<sup>7g<sup>c</sup></sup>は、それぞれ、アルキルである、項目56の化合物。

(項目58)

前記アルキルは、メチルである、項目56の化合物。

(項目59)

rは1である、項目58の化合物。

(項目60)

R<sup>7c</sup> は、水素またはアルキルである、項目 5 9 の化合物。

(項目 6 1 )

前記アルキルは、シクロアルキルである、項目 6 0 の化合物。

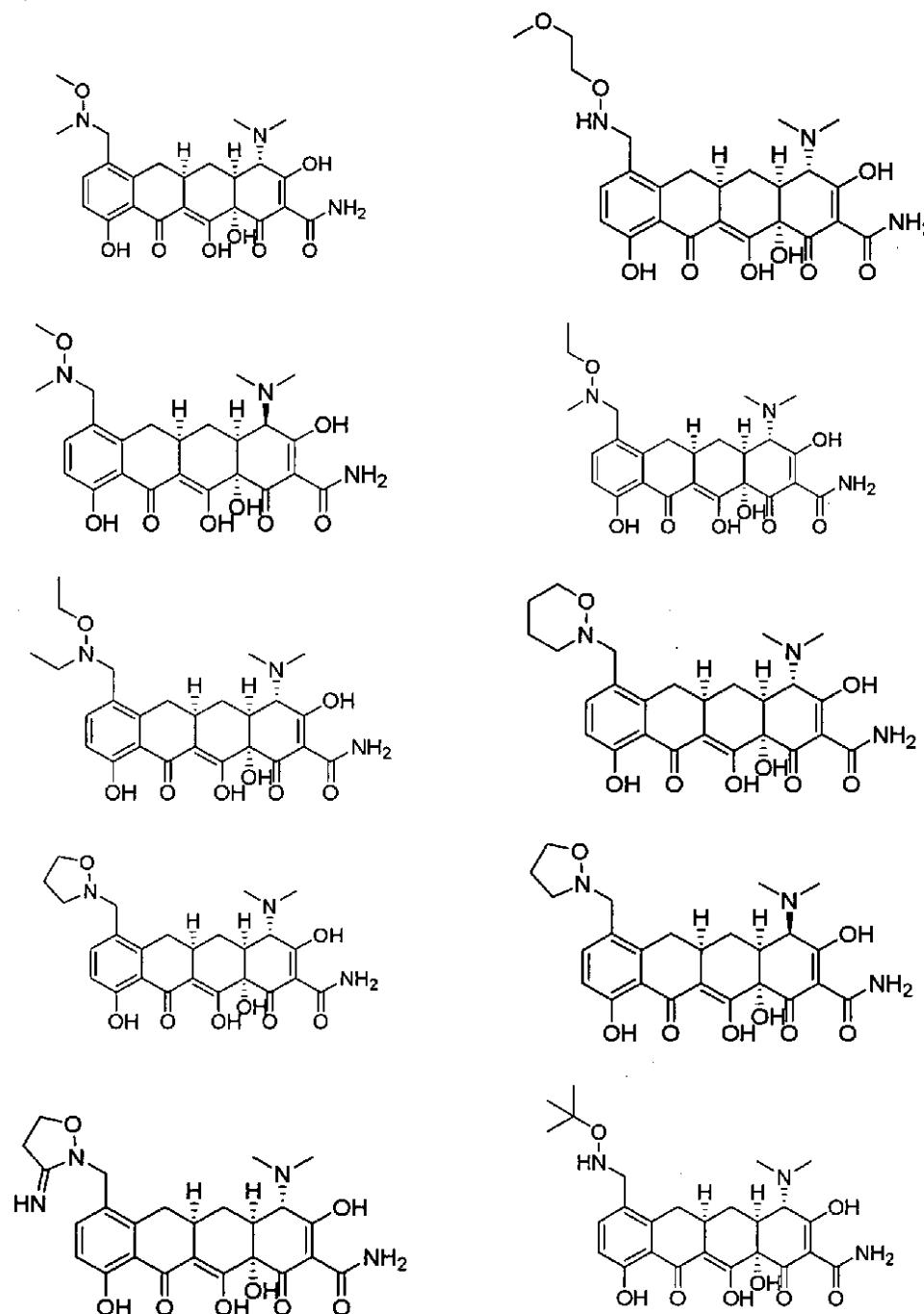
(項目 6 2 )

前記シクロアルキルは、シクロプロピルである、項目 6 1 の化合物。

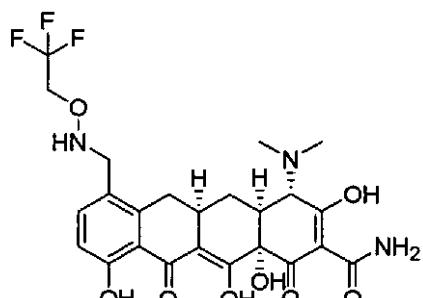
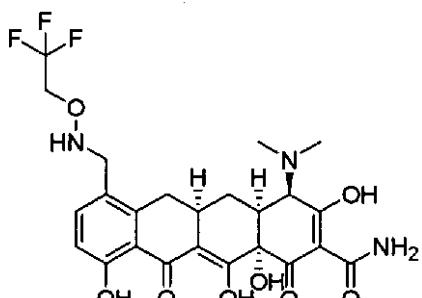
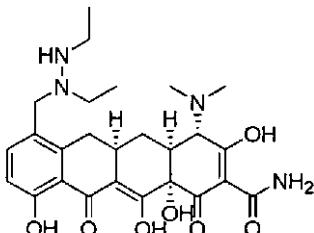
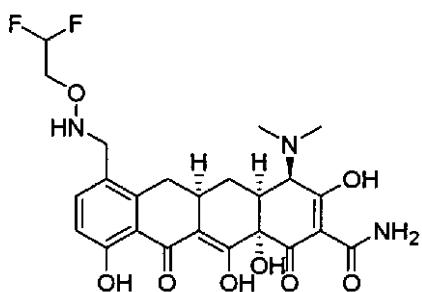
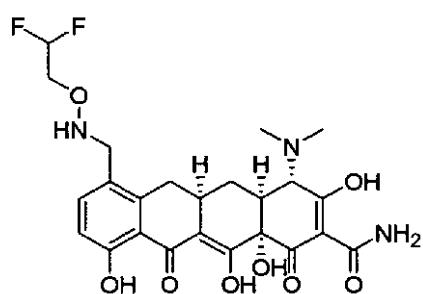
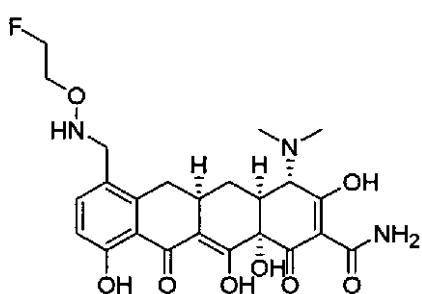
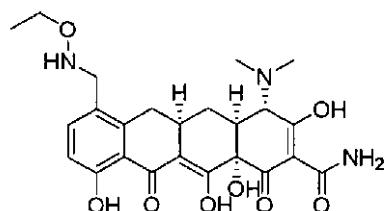
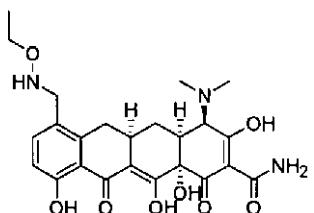
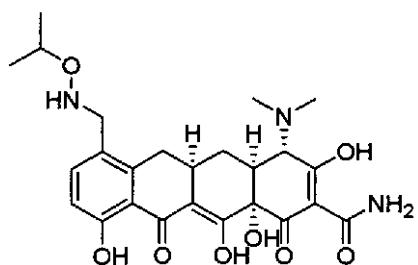
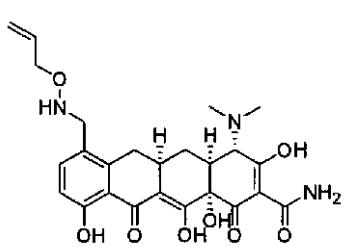
(項目 6 3 )

前記置換テトラサイクリン化合物は、

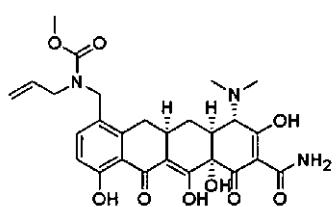
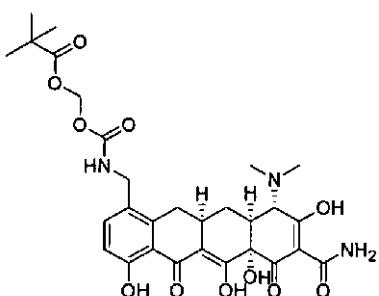
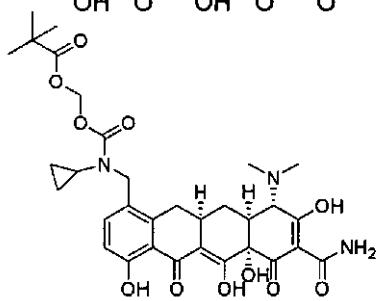
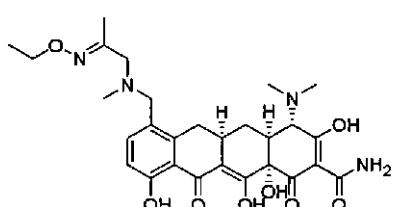
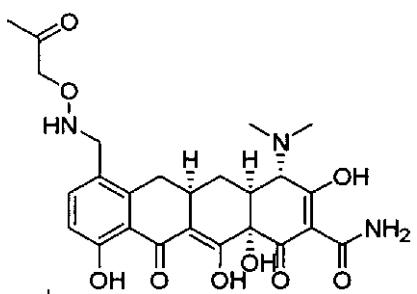
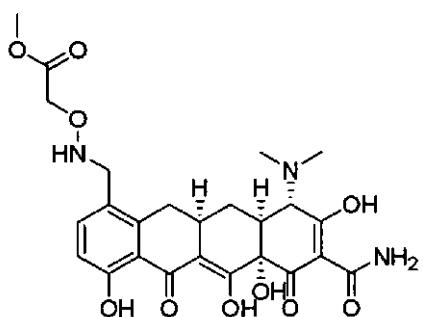
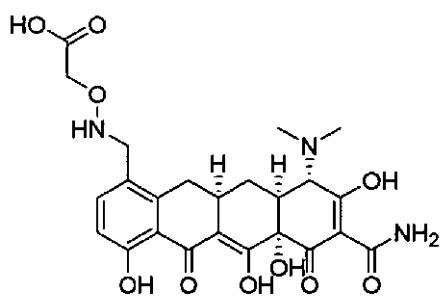
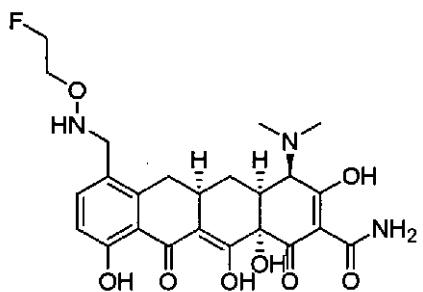
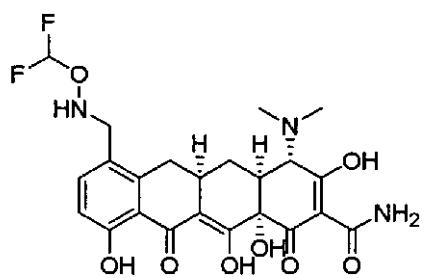
【化 2 0 9】



【化 2 1 0】



【化 2 1 1】

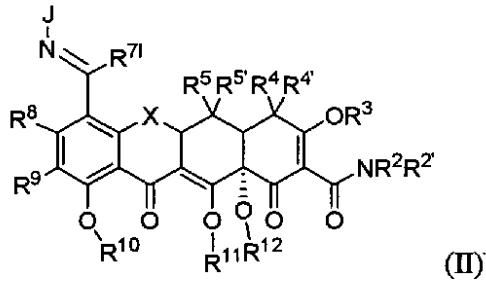


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 1 の化合物。

(項目 6 4)

式 I I :

## 【化212】



の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(式中、

Xは、C H C (R<sup>1</sup>~<sup>3</sup> Y, Y)、C R<sup>6</sup> ' R<sup>6</sup>、C = C R<sup>6</sup> ' R<sup>6</sup>、S、N R<sup>6</sup>、またはOであり；

Jは、N R<sup>7</sup>m R<sup>7</sup>n、O R<sup>7</sup>o、またはヘテロアリ-ルであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>4</sup> ' R<sup>4</sup>aおよびR<sup>4</sup>bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>0、R<sup>1</sup>1およびR<sup>1</sup>2は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>4</sup>は、N R<sup>4</sup>a R<sup>4</sup>b、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

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

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

R<sup>7</sup>1、R<sup>7</sup>m、R<sup>7</sup>nおよびR<sup>7</sup>oは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または-(C H<sub>2</sub>)<sub>0~3</sub>(N R<sup>9</sup>c)<sub>0~1</sub>C(=Z')Z R<sup>9</sup>aであり；

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

Z'は、O、S、またはN R<sup>9</sup>fであり；

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

R<sup>1</sup>3は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキ

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

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

(項目 65)

X は、 $C R^6$ 、 $R^6$  であり、 $R^4$  は  $N R^{4a} R^{4b}$  であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ、アルキルであり、そして  $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、水素である、項目 64 の化合物。

(項目 66)

J は、 $O R^7$  である、項目 65 の化合物。

(項目 67)

$R^9$  は、水素である、項目 66 の化合物。

(項目 68)

$R^7$  は、アルキルである、項目 67 の化合物。

(項目 69)

前記アルキルは、エチルまたは t - ブチルである、項目 68 の化合物。

(項目 70)

$R^{71}$  は、アルキルである、項目 69 の化合物。

(項目 71)

前記アルキルは、メチルである、項目 70 の化合物。

(項目 72)

$R^{71}$  は、アミノアルキルである、項目 69 の化合物。

(項目 73)

前記アミノアルキルは、ジアルキルアミノアルキルである、項目 72 の化合物。

(項目 74)

前記ジアルキルアミノアルキルは、ジメチルアミノエチルである、項目 73 の化合物。

(項目 75)

$R^9$  は、アミノである、項目 66 の化合物。

(項目 76)

$R^{71}$  は、アルキルである、項目 75 の化合物。

(項目 77)

前記アルキルは、メチルである、項目 76 の化合物。

(項目 78)

$R^7$  は、アルキルである、項目 77 の化合物。

(項目 79)

前記アルキルは、非置換アルキルである、項目 78 の化合物。

(項目 80)

前記非置換アルキルは、エチルまたは t - ブチルである、項目 79 の化合物。

(項目 81)

前記アルキルは、置換アルキルである、項目 78 の化合物。

(項目 82)

前記置換アルキルは、ハロゲン置換アルキルである、項目 81 の化合物。

(項目 83)

前記ハロゲン置換アルキルは、フッ素置換アルキルである、項目 82 の化合物。

(項目 84)

前記フッ素置換アルキルは、 $C F_3 C H_2^-$  である、項目 83 の化合物。

(項目 85)

$R^9$  は、アミノアルキルである、項目 66 の化合物。

(項目 8 6 )

前記アミノアルキルは、t - ブチルアミノメチルである、項目 8 5 の化合物。

(項目 8 7 )

R<sup>7</sup>° は、アルキルである、項目 8 6 の化合物。

(項目 8 8 )

前記アルキルは、エチルである、項目 8 7 の化合物。

(項目 8 9 )

R<sup>7</sup>¹ は、アルキルである、項目 8 8 の化合物。

(項目 9 0 )

前記アルキルは、メチルである、項目 8 9 の化合物。

(項目 9 1 )

J は、N R<sup>7</sup>ᵐ R<sup>7</sup>ⁿ である、項目 6 5 の化合物。

(項目 9 2 )

R<sup>9</sup> は、水素である、項目 9 1 の化合物。

(項目 9 3 )

R<sup>7</sup>¹ および R<sup>7</sup>ᵐ は、それぞれ、水素である、項目 9 2 の化合物。

(項目 9 4 )

J は、アルキルである、項目 9 3 の化合物。

(項目 9 5 )

前記アルキルは、t - ブチルである、項目 9 4 の化合物。

(項目 9 6 )

J は、ヘテロアリ - ルである、項目 6 5 の化合物。

(項目 9 7 )

前記ヘテロアリ - ルは、ピロリルである、項目 9 6 の化合物。

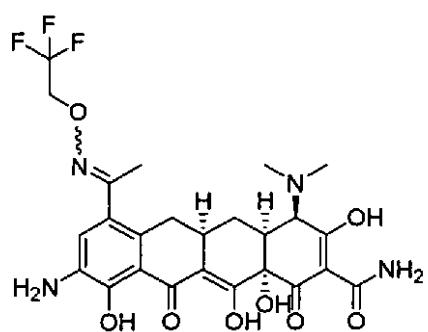
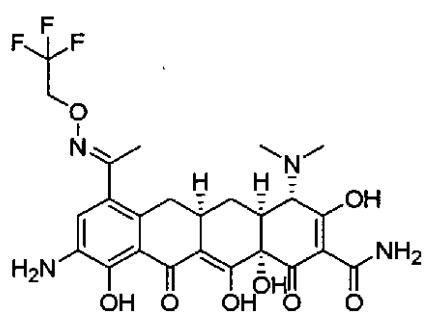
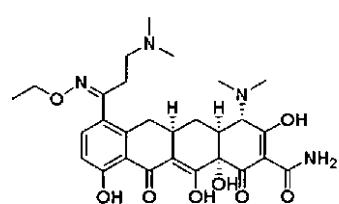
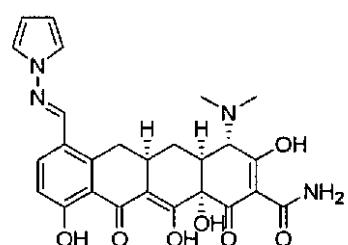
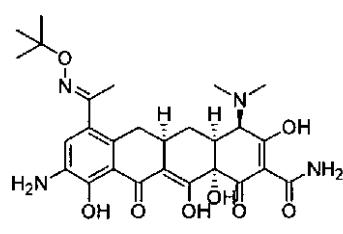
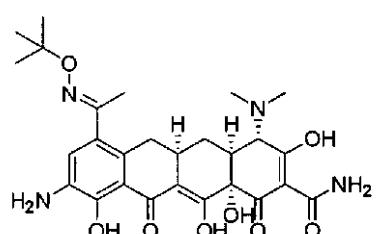
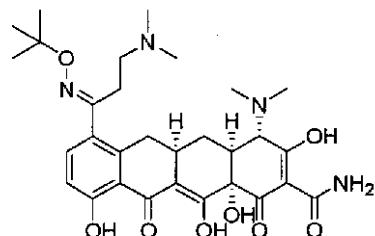
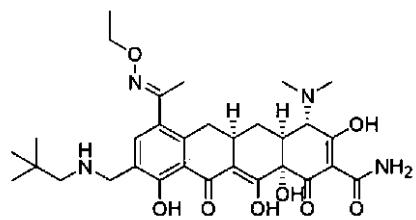
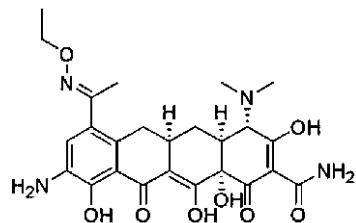
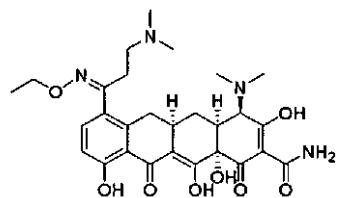
(項目 9 8 )

R<sup>9</sup> および R<sup>7</sup>¹ は、それぞれ、水素である、項目 9 7 の化合物。

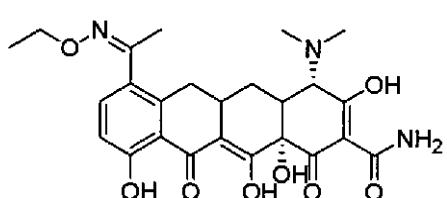
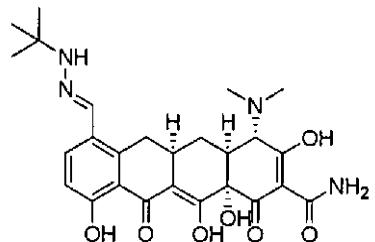
(項目 9 9 )

前記置換テトラサイクリン化合物は、

【化 2 1 3】



【化 2 1 4】

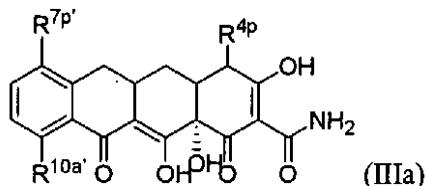


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 6 4 の化合物。

(項目 100)

式 (IIIa) :

【化 215】



(式中、

R<sup>4p</sup> は、 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または水素であり；

R<sup>7p</sup> は、水素、アミノ、アシル、ヘテロアリ - ル、アミノアルキルであり；

R<sup>10a'</sup> は、水素、ヘテロアリ - ル、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、シアノ、アルキル、またはアルコキシである) の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目 101)

R<sup>4p</sup> は、 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である、項目 100 の化合物。

(項目 102)

R<sup>10a'</sup> は、水素である、項目 101 の化合物。

(項目 103)

R<sup>7p</sup> は、アシル、ヘテロアリ - ル、またはアミノアルキルである、項目 102 の化合物。

(項目 104)

前記アシルは、CH<sub>3</sub>CO - である、項目 103 の化合物。

(項目 105)

前記ヘテロアリ - ルは、ピリミジニルまたはピラジニルである、項目 103 の化合物。

(項目 106)

前記アミノアルキルは、ピペリジニルアルキルである、項目 103 の化合物。

(項目 107)

前記ピペリジニルアルキルは、4 - メチルピペリジニルメチルである、項目 106 の化合物。

(項目 108)

R<sup>7p</sup> は、ジメチルアミノである、項目 101 の化合物。

(項目 109)

R<sup>10a'</sup> は、ヘテロアリ - ル、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、またはシアノである、項目 108 の化合物。

(項目 110)

前記ヘテロアリ - ルは、オキサゾリルまたはピラゾリルである、項目 109 の化合物。

(項目 111)

前記アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニルである、項目 109 の化合物。

(項目 112)

R<sup>7p</sup> は、水素である、項目 101 の化合物。

(項目 113)

R<sup>10a'</sup> は、アルコキシカルボニルまたはアルキルである、項目 112 の化合物。

(項目 114)

前記アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニルである、項目 113 の化合物。

(項目 115)

前記アルキルは、メチルである、項目 113 の化合物。

(項目 116)

R<sup>4 p</sup>' は、水素である、項目 100 の化合物。

(項目 117)

R<sup>7 p</sup>' は、ジメチルアミノである、項目 116 の化合物。

(項目 118)

R<sup>10 a</sup>' は、アルキルまたはアルコキシである、項目 117 の化合物。

(項目 119)

前記アルキルは、メチルである、項目 118 の化合物。

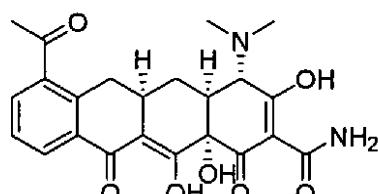
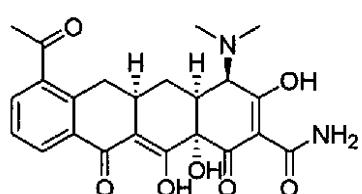
(項目 120)

前記アルコキシは、メトキシである、項目 118 の化合物。

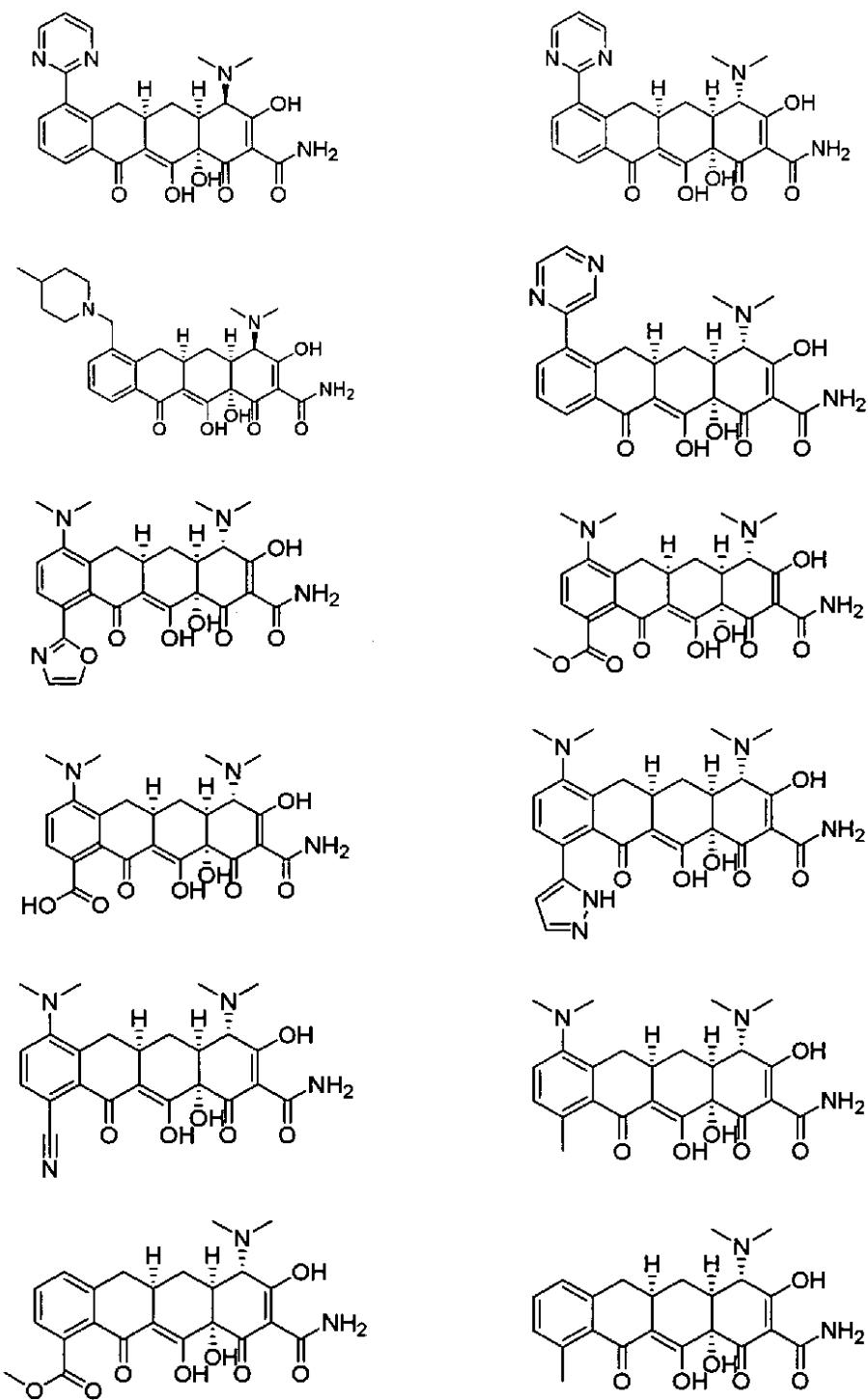
(項目 121)

前記置換テトラサイクリン化合物が、

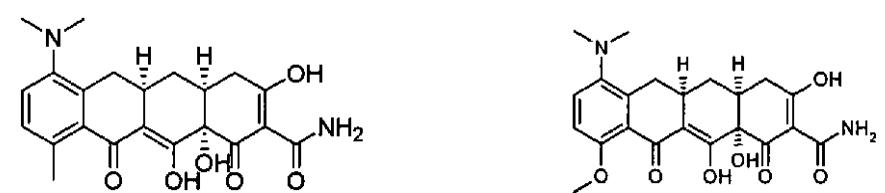
【化 216】



【化 2 1 7】



【化 2 1 8】

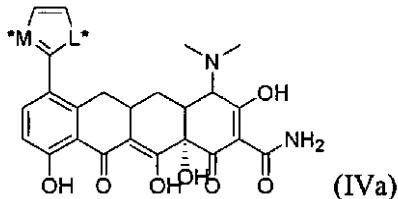


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目100の化合物。

(項目122)

式(IVa)：

【化219】



(式中、

$L^*$ は、O、NH、またはSであり；

\*Mは、N、CH、またはCR<sup>7p5</sup>であり；

R<sup>7p5</sup>は、アミノアルキルである)の置換テトラサイクリン化合物およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目123)

\*Mは、Nである、項目122の化合物。

(項目124)

$L^*$ は、Sである、項目123の化合物。

(項目125)

$L^*$ は、Oである、項目123の化合物。

(項目126)

\*Mは、CHである、項目122の化合物。

(項目127)

\*Lは、NHである、項目126の化合物。

(項目128)

\*Lは、Oである、項目122の化合物。

(項目129)

Mは、CR<sup>7p5</sup>である、項目128の化合物。

(項目130)

R<sup>7p5</sup>は、アミノアルキルである、項目129の化合物。

(項目131)

前記アミノアルキルは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>7p5</sup>aR<sup>7p5</sup>bであり、ここで、tは、0~5の整数であり、R<sup>7p5</sup>aは、水素またはアルキルであり、そしてR<sup>7p5</sup>bは、アルキルまたはアルコキシカルボニルである、項目130の化合物。

(項目132)

tは、1である、項目131の化合物。

(項目133)

R<sup>7p5</sup>aは、アルキルである、項目132の化合物。

(項目134)

前記アルキルは、メチルである、項目133の化合物。

(項目135)

R<sup>7p5</sup>bは、アルキルまたはアルコキシカルボニルである、項目133の化合物。

(項目136)

前記アルキルは、メチルである、項目135の化合物。

(項目137)

前記アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニルである、項目135の化合物。

(項目138)

R<sup>7 p a</sup> は、水素である、項目 132 の化合物。

(項目 139)

R<sup>7 p b</sup> は、アルキルである、項目 138 の化合物。

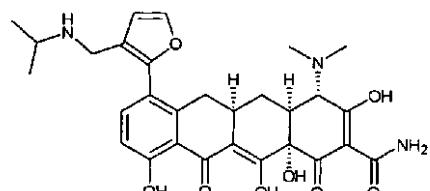
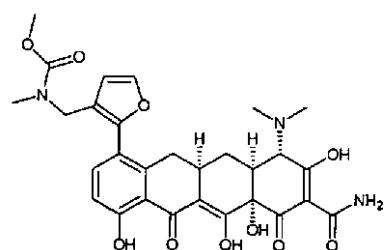
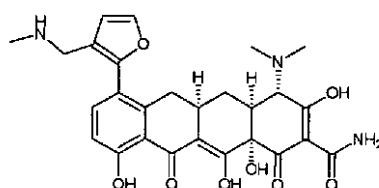
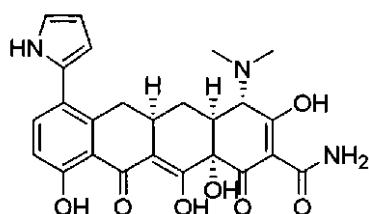
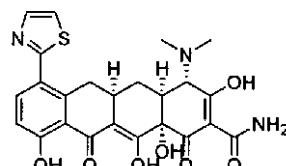
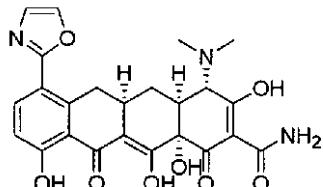
(項目 140)

前記アルキルは、メチル、イソプロピル、またはt-ブチルである、項目 139 の化合物。

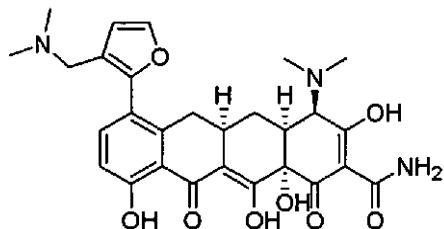
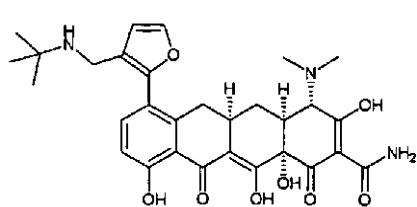
(項目 141)

前記化合物は、

【化 220】



【化 221】

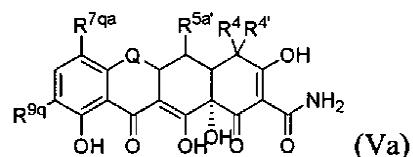


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 122 の化合物。

(項目 142)

式 (Va) :

【化 222】



(式中、

Qは、-CH<sub>2</sub>または-C=CH<sub>2</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、水素であり；

R<sup>4</sup>は、水素またはアルキルアミノであり；

R<sup>5a</sup>は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>7q a</sup>は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または水素であり；

R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9g</sup>NR<sup>9h</sup>またはCR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>NR<sup>9k</sup>R<sup>9l</sup>であり；

R<sup>9g</sup>、R<sup>9h</sup>、R<sup>9i</sup>、R<sup>9j</sup>、R<sup>9k</sup>およびR<sup>9l</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ウレア、またはアルコキシであり、あるいはR<sup>9k</sup>およびR<sup>9l</sup>は、結合して環を形成する)の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目143)

Qは-C=CH<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>はアルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>はヒドロキシルであり、そしてR<sup>7q a</sup>は水素である、項目142の化合物。

(項目144)

R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>NR<sup>9k</sup>R<sup>9l</sup>である、項目143の化合物。

(項目145)

R<sup>9i</sup>およびR<sup>9j</sup>は、それぞれ、水素である、項目144の化合物。

(項目146)

R<sup>9k</sup>はアルキルであり、そしてR<sup>9l</sup>はアルコキシである、項目145の化合物。

(項目147)

前記アルキルは、メチルである、項目146の化合物。

(項目148)

前記アルコキシは、メトキシである、項目146の化合物。

(項目149)

Qは、-CH<sub>2</sub>である、項目142の化合物。

(項目150)

R<sup>4</sup>およびR<sup>5a</sup>は、それぞれ、水素であり、そしてR<sup>7q a</sup>は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、項目149の化合物。

(項目151)

R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9g</sup>NR<sup>9h</sup>である、項目150の化合物。

(項目152)

R<sup>9g</sup>は、アルキルである、項目151の化合物。

(項目153)

前記アルキルは、メチルである、項目152の化合物。

(項目154)

R<sup>9h</sup>は、アルコキシである、項目153の化合物。

(項目155)

前記アルコキシは、メトキシである、項目154の化合物。

(項目156)

R<sup>4</sup>はアミノアルキルであり、R<sup>5a</sup>およびR<sup>7q a</sup>は、それぞれ、水素である、項目149の化合物。

(項目157)

R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>NR<sup>9k</sup>R<sup>9l</sup>である、項目156の化合物。

(項目158)

R<sup>9i</sup>およびR<sup>9j</sup>は、それぞれ、水素である、項目157の化合物。

(項目159)

R<sup>9k</sup>は、水素である、項目158の化合物。

(項目160)

R<sup>9l</sup>は、アルコキシである、項目159の化合物。

(項目161)

前記アルコキシは、エトキシである、項目160の化合物。

(項目162)

R<sup>9k</sup>は、アルキルである、項目158の化合物。

(項目163)

前記アルキルは、メチルである、項目162の化合物。

(項目164)

R<sup>9l</sup>は、アルコキシである、項目163の化合物。

(項目165)

前記アルコキシは、メトキシである、項目164の化合物。

(項目166)

R<sup>4</sup>はアルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>は水素であり、そしてR<sup>7q</sup>は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、項目149の化合物。

(項目167)

R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9g</sup>NR<sup>9h</sup>である、項目166の化合物。

(項目168)

R<sup>9g</sup>は、水素である、項目167の化合物。

(項目169)

R<sup>9h</sup>は、アルコキシである、項目168の化合物。

(項目170)

前記アルコキシは、メトキシである、項目169の化合物。

(項目171)

R<sup>9g</sup>はアルキルであり、そしてR<sup>9l</sup>はアルコキシである、項目167の化合物。

(項目172)

前記アルキルは、メチルである、項目171の化合物。

(項目173)

前記アルコキシは、メトキシである、項目171の化合物。

(項目174)

R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>NR<sup>9k</sup>R<sup>9l</sup>である、項目166の化合物。

(項目175)

R<sup>9i</sup>およびR<sup>9j</sup>は、それぞれ、水素である、項目174の化合物。

(項目176)

R<sup>9k</sup>は、水素である、項目175の化合物。

(項目177)

R<sup>9l</sup>は、アルコキシ、アルキルカルボニルアミノ、またはアルキルウレアである、項目176の化合物。

(項目178)

前記アルコキシは、メトキシである、項目177の化合物。

(項目179)

前記アルキルカルボニルアミノは、t-ブチルカルボニルアミノである、項目177の化合物。

(項目180)

前記アルキルウレアは、t-ブチルウレアである、項目177の化合物。

(項目181)

R<sup>9k</sup>はアルキルであり、そしてR<sup>9l</sup>はアルコキシである、項目175の化合物。

(項目182)

前記アルキルは、メチルである、項目181の化合物。

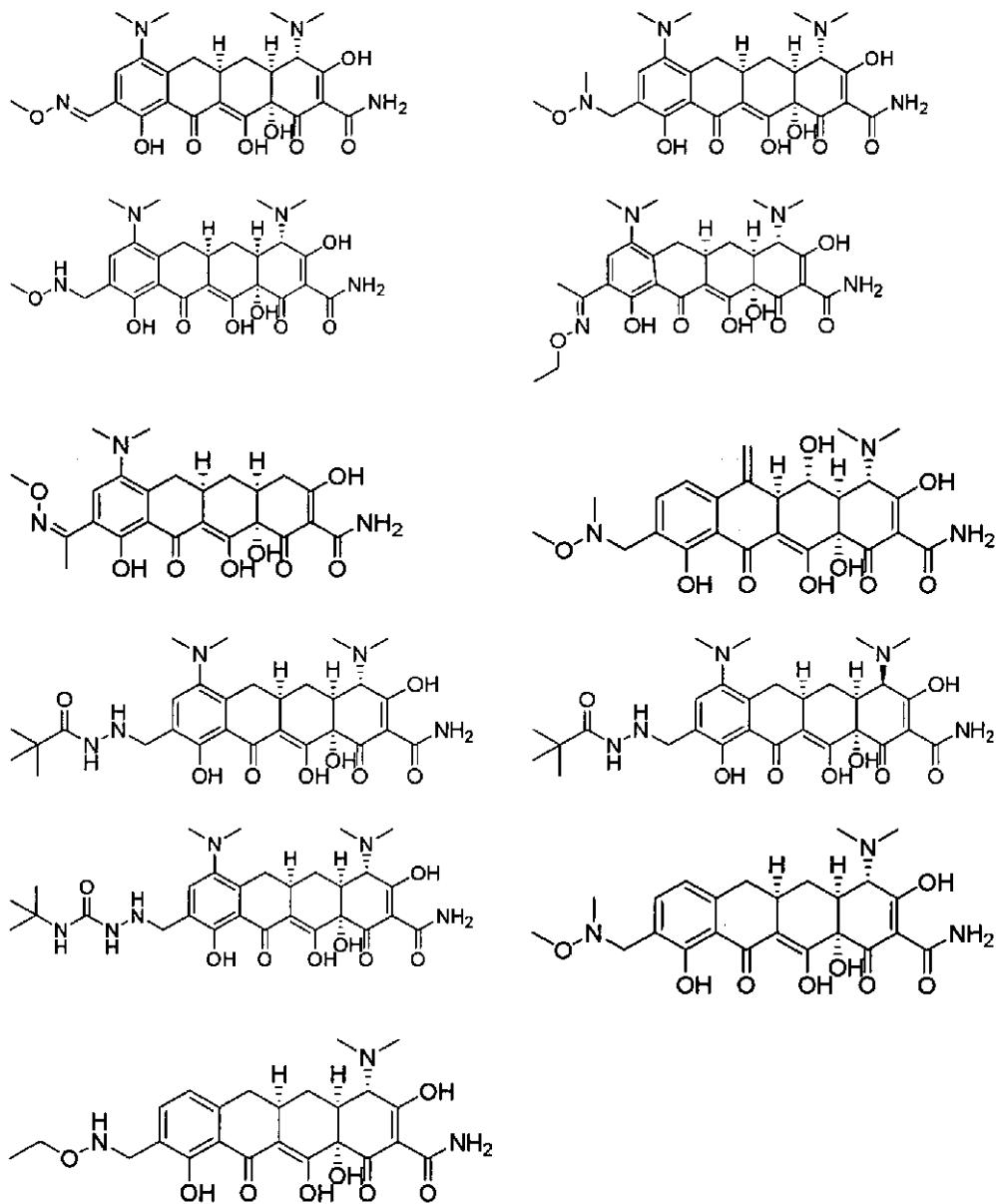
(項目183)

前記アルコキシは、メトキシである、項目181の化合物。

(項目184)

前記化合物は、

## 【化223】

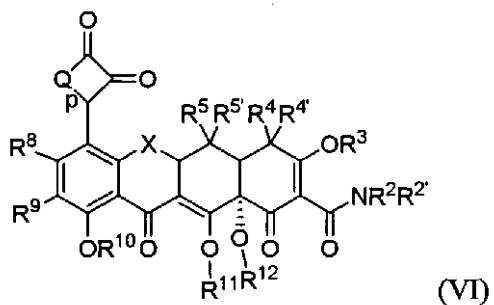


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目142の化合物。

(項目185)

式(VI)：

## 【化224】



の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(式中、

Xは、C H C (R<sup>1</sup>~<sup>3</sup>Y, Y)、CR<sup>6</sup>’R<sup>6</sup>、C=CR<sup>6</sup>’R<sup>6</sup>、S、NR<sup>6</sup>、またはOであり；

pは、単結合または二重結合であり；

Qは、pが二重結合の場合、CR<sup>7</sup>sであり、あるいはpが単結合の場合、Qは、CR<sup>7</sup>s’R<sup>7</sup>s’であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>’、R<sup>4</sup>’、R<sup>4</sup>aおよびR<sup>4</sup>bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>0、R<sup>1</sup>1およびR<sup>1</sup>2は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；R<sup>4</sup>は、NR<sup>4</sup>a R<sup>4</sup>b、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

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

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

R<sup>7</sup>s、R<sup>7</sup>s’およびR<sup>7</sup>s’’は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アシル、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>9</sup>は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>~<sub>3</sub>(NR<sup>9</sup>c)<sub>0</sub>~<sub>1</sub>C(=Z')ZR<sup>9</sup>aであり；

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

Z’は、O、S、またはNR<sup>9</sup>fであり；

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

R<sup>1</sup>~<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；および

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

(項目186)

XはCR<sup>6</sup>’R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup>a R<sup>4</sup>bであり、R<sup>4</sup>aおよびR<sup>4</sup>bは、それぞれ、アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>’、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>’、R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>’、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>’、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>1</sup>0、R<sup>1</sup>1およびR<sup>1</sup>2は、それぞれ、水素である、項目185の化合物。

(項目 187)

p は二重結合であり、そして Q は CR<sup>7s</sup> である、項目 186 の化合物。

(項目 188)

R <sup>7s</sup> は、アミノである、項目 187 の化合物。

(項目 189)

R <sup>7s</sup> は、アルキルアミノである、項目 188 の化合物。

(項目 190)

前記アルキルアミノは、メチルアミノである、項目 189 の化合物。

(項目 191)

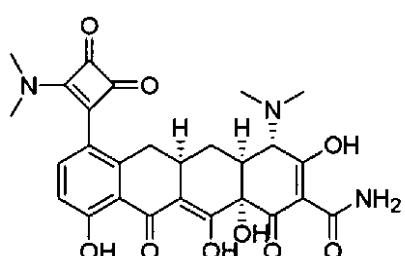
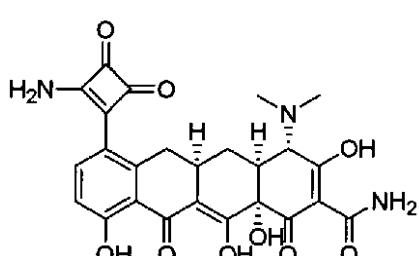
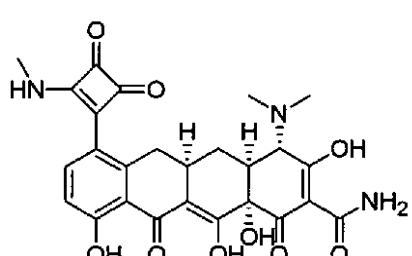
前記アルキルアミノは、ジアルキルアミノである、項目 190 の化合物。

(項目 192)

前記ジアルキルアミノは、ジメチルアミノである、項目 191 の化合物。

(項目 193)

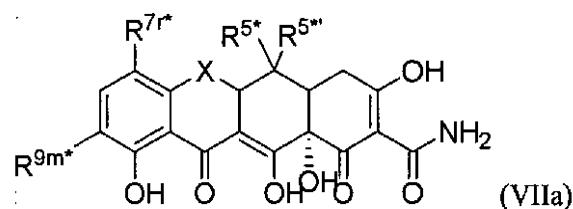
前記置換テトラサイクリン化合物は、

**【化225】**

およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 185 の化合物。

(項目 194)

式 (VIIa) :

**【化226】**

の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(式中、

X は、CR<sup>6\*</sup> 、R<sup>6\*</sup> であり；

R<sup>5\*</sup> は、水素であり；

R<sup>5\*</sup> は、水素、ヒドロキシルであり；

R<sup>6\*</sup> は、水素またはアルキルであり；

R<sup>6\*</sup> は、水素であり；

R<sup>7r\*</sup> は、水素、アルキル、ヘテロアリール、アシリル、またはアルキルアミノであり；

$R^{9m^*}$  は、アミノアルキル、複素環部分、アリール、-CONR<sup>9m<sup>a</sup> R<sup>9m<sup>b</sup>、-COR<sup>9m<sup>a</sup>、-COOR<sup>9m<sup>a</sup>、アルキル、シクロアルキル、または水素であり；  
 $R^{9m^*}$  は、アミノアルキル、アリール、またはアルキルであり；  
 $R^{9m^*}$  は、アルキル、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；  
 $R^{9m^a}$  および  $R^{9m^b}$  は、それぞれ、水素、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはアルコキシであり、あるいはこれらは結合して環を形成する。)</sup></sup></sup></sup>

(項目 195)

$R^{5^*}$  はヒドロキシルであり、 $R^{6^*}$  はアルキルであり、そして  $R^{7r^*}$  は水素である、項目 194 の化合物。

(項目 196)

$R^{9m^*}$  は、ヘテロアリルである、項目 195 の化合物。

(項目 197)

前記アリールは、オキサゾリルである、項目 197 の化合物。

(項目 198)

$R^{5^*}$  および  $R^{6^*}$  は、それぞれ、水素である、項目 194 の化合物。

(項目 199)

$R^{7r^*}$  は、アルキルアミノである、項目 198 の化合物。

(項目 200)

前記アルキルアミノは、ジメチルアミノである、項目 199 の化合物。

(項目 201)

$R^{9m^*}$  は、アミノアルキル、複素環部分、アリール、-CONR<sup>9m<sup>a</sup> R<sup>9m<sup>b</sup>、-COR<sup>9m<sup>a</sup>、-COOR<sup>9m<sup>a</sup>、アルキル、またはシクロアルキルである、項目 200 の化合物。</sup></sup></sup></sup>

(項目 202)

前記アミノアルキルは、ジメチルアミノプロピルである、項目 201 の化合物。

(項目 203)

前記複素環部分は、ジヒドロピラニルである、項目 201 の化合物。

(項目 204)

前記アリールは、フェニル、ベンズアミド、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、メチルピラゾリル、メチルイミダゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、またはピロリルである、項目 201 の化合物。

(項目 205)

前記オキサジアゾリルは、アルキル置換されている、項目 204 の化合物。

(項目 206)

前記アルキルは、メチルまたはイソプロピルである、項目 205 の化合物。

(項目 207)

前記フラニルは、カルボキシレート置換されている項目 204 の化合物。

(項目 208)

前記アルキルは、メチル、エチル、イソプロピル、ネオペンチル、またはトリフルオロメチルである、項目 201 の化合物。

(項目 209)

前記シクロアルキルは、シクロプロピルである、項目 201 の化合物。

(項目 210)

$R^{9m^a}$  は、水素である、項目 201 の化合物。

(項目 211)

$R^{9m^b}$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、フェニル、またはアルキルである、項目 210 の化合物。

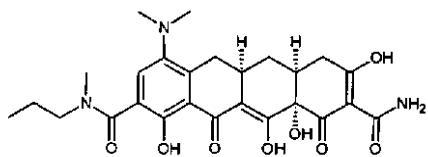
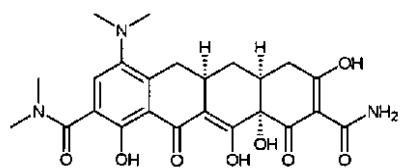
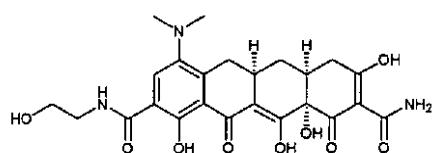
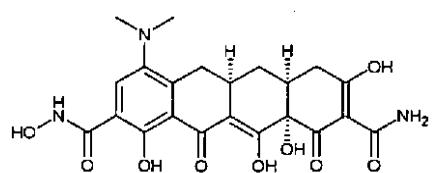
(項目 212)

前記ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシエチルである、項目 211 の化合物。

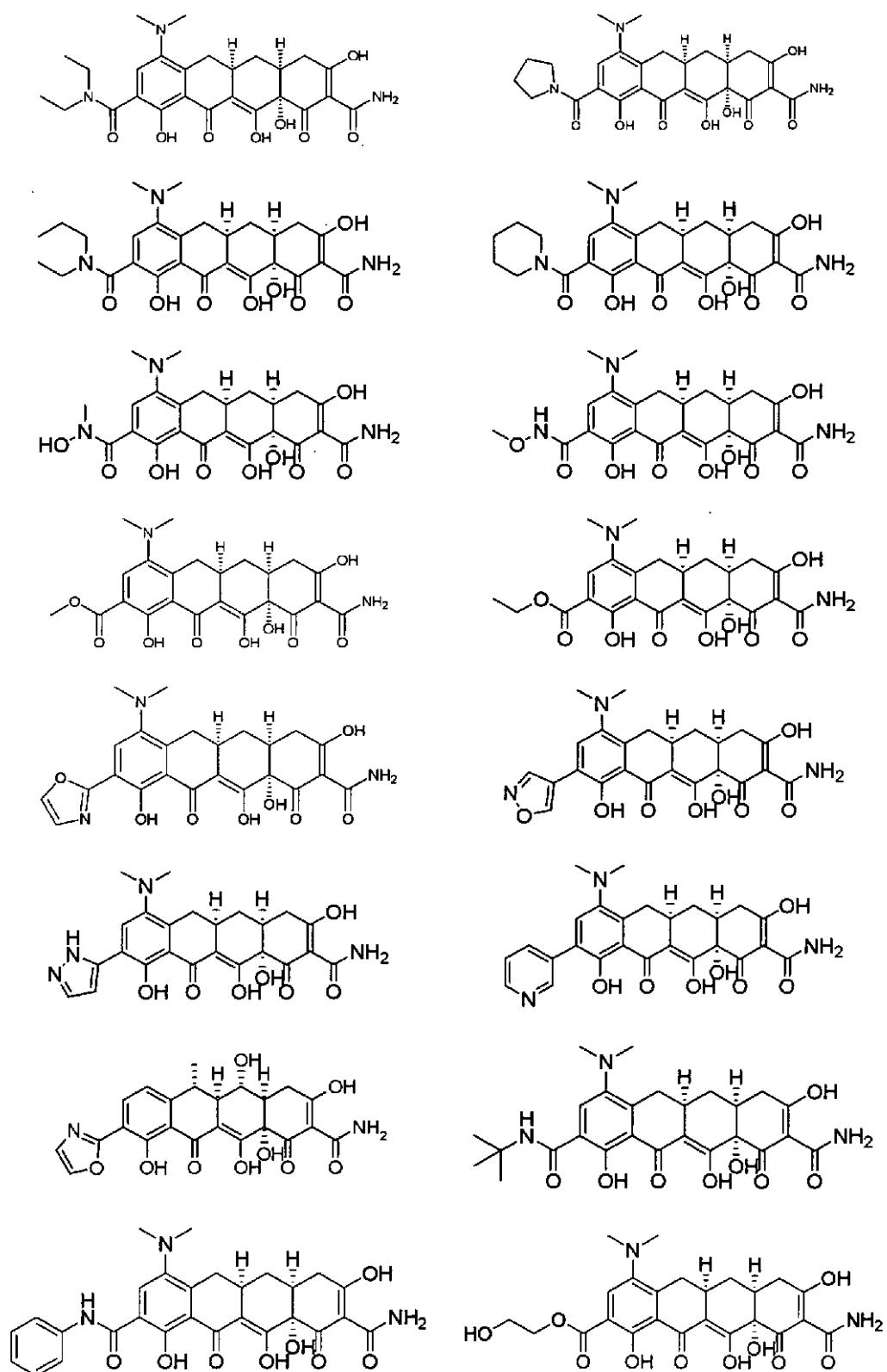
(項目 213)



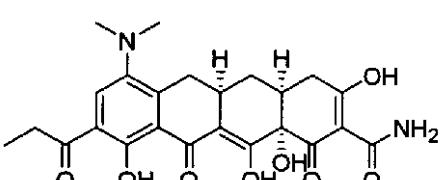
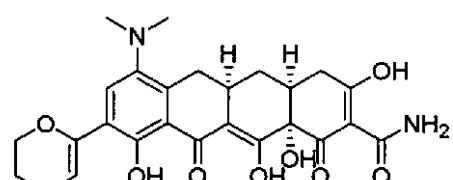
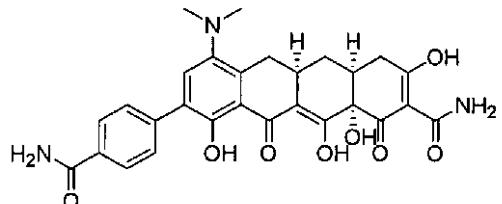
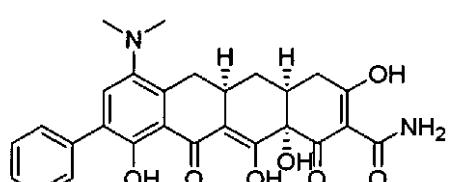
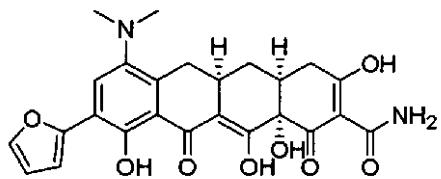
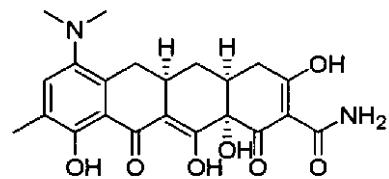
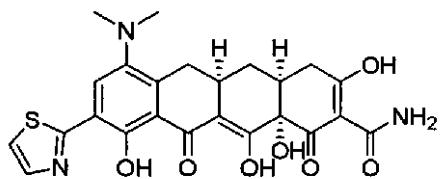
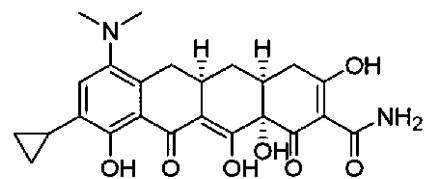
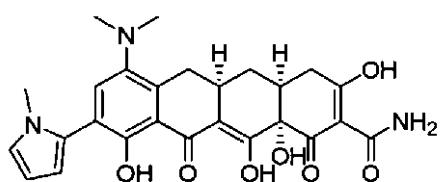
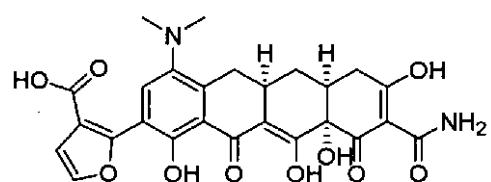
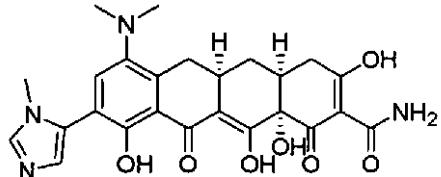
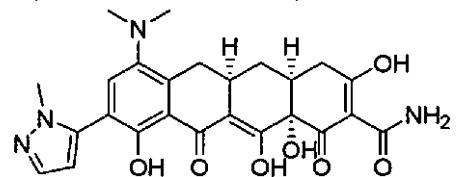
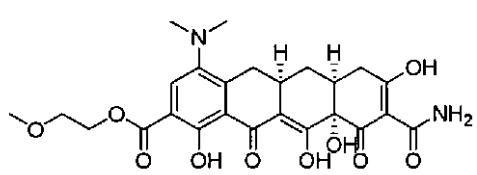
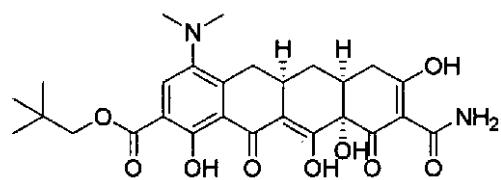
【化 2 2 7】



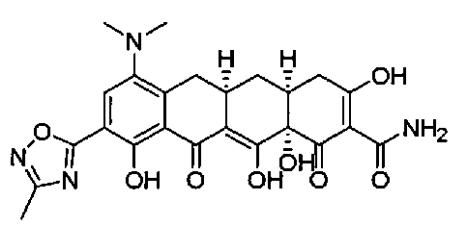
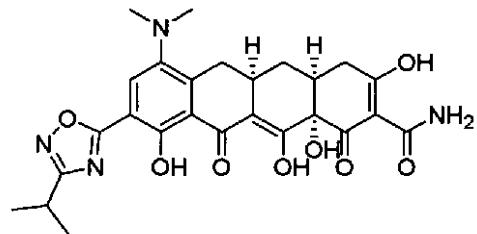
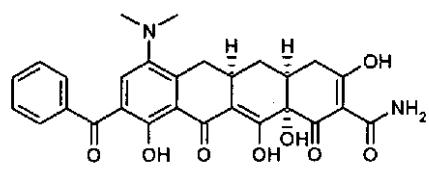
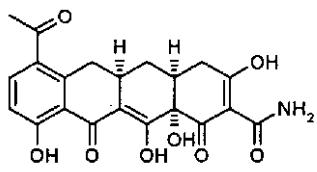
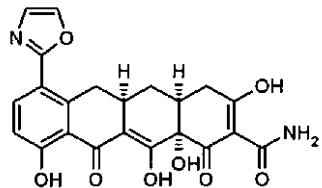
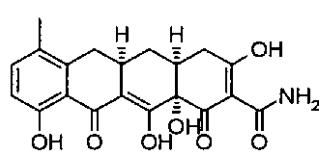
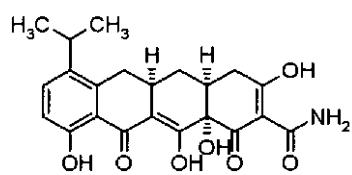
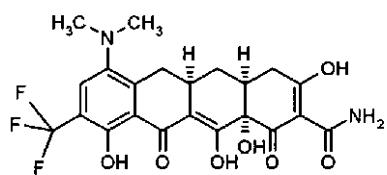
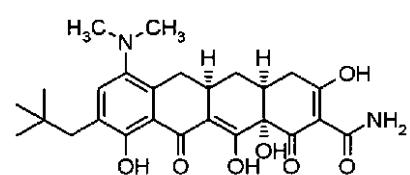
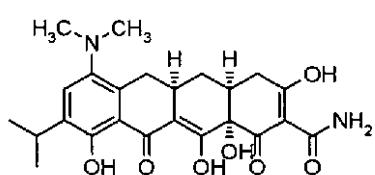
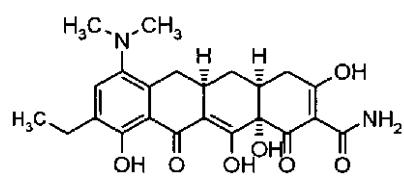
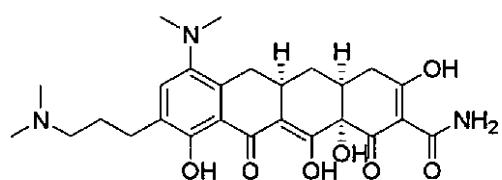
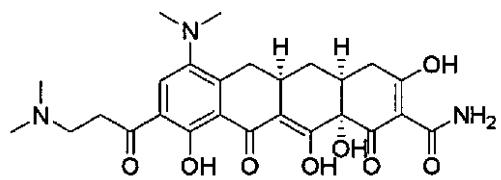
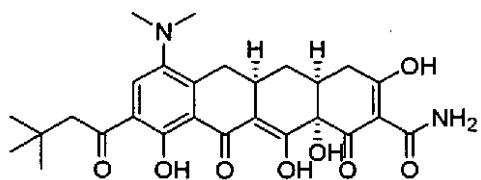
【化 2 2 8】



【化 2 2 9】



【化 2 3 0】

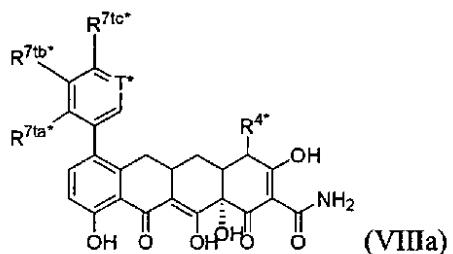


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 1 9 4 の化合物。

(項目 2 3 2)

式 (V I I I I a) :

## 【化231】



の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(式中、

$T^*$  は、NまたはCHであり；

$R^{4*}$  は、水素またはアルキルアミノであり；

$R^{7ta*}$  は、水素またはハロゲンであり；

$R^{7tb*}$  は、水素、 $-CH=CHCN$ 、ヒドロキシアルキル、 $-CONR^{7tb}aR^{7tb}_b$ 、 $-NHCOR^{7tb}d$ であり；

$R^{7tb}a$  および  $R^{7tb}b$  は、結合して環を形成し；あるいは  $R^{7tb}a$  は、水素またはアルキルであり、そして  $R^{7tb}b$  は、水素、アルコキシ、アルキル、または $-(CH_2)_xR^{7tb}c$  であり；

$R^{7tb}c$  は、アミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシル、アリール、複素環部分、またはアルコキシカルボニルアミノであり；

$R^{7tb}d$  は、 $-(CH_2)_yR^{7tb}e$  (式中、 $R^{7tb}e$  はアミノである) であり；

$R^{7tc*}$  は、水素、 $-O(CH_2)_zR^{7tc}a$ 、 $-CONHR^{7tc}b$ 、または $-NHCOR^{7tc}d$  (式中、 $R^{7tc}b$  は、 $-(CH_2)_wR^{7tc}c$  であり、 $R^{7tc}a$  および  $R^{7tc}c$  は、それぞれ、アミノである) であり；

$R^{7td}$  は、アルコキシであり；あるいは

$R^{7tb*}$  および  $R^{7tc*}$  は、結合して環を形成し；

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0と5との間の整数である。)

(項目233)

$T^*$  は CH であり、そして  $R^{4*}$  はアルキルアミノである、項目232の化合物。

(項目234)

$R^{7ta*}$  および  $R^{7tc*}$  は、それぞれ、水素である、項目233の化合物。

(項目235)

$R^{7tb*}$  は、 $-CH=CHCN$  である、項目234の化合物。

(項目236)

$R^{7tb*}$  は、ヒドロキシアルキルである、項目234の化合物。

(項目237)

前記ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシプロピルである、項目236の化合物。

(項目238)

$R^{7tb}a$  は、 $-CONR^{7tb}aR^{7tb}b$  である、項目234の化合物。

(項目239)

$R^{7tb}a$  は、水素である、項目238の化合物。

(項目240)

$R^{7tb}b$  は、水素、アルコキシ、またはアルキルである、項目239の化合物。

(項目241)

前記アルコキシは、メトキシである、項目240の化合物。

(項目242)

前記アルキルは、ブチルである、項目240の化合物。

(項目243)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b は、 - (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>x</sub> R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c である、項目 240 の化合物。

(項目 244)

x は、1 である、項目 243 の化合物。

(項目 245)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c は、アリールである、項目 244 の化合物。

(項目 246)

前記アリールは、フラニルである、項目 245 の化合物。

(項目 247)

x は、2 である、項目 243 の化合物。

(項目 248)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c は、アミノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルアミノ、または複素環部分である、項目 247 の化合物。

(項目 249)

前記アミノは、-NH<sub>2</sub>、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、またはジイソプロピルアミノである、項目 248 の化合物。

(項目 250)

前記アルコキシカルボニルは、エトキシカルボニルである、項目 248 の化合物。

(項目 251)

前記アルコキシは、メトキシである、項目 248 の化合物。

(項目 252)

前記アルキルカルボニルアミノは、メチルカルボニルアミノである、項目 248 の化合物

。

(項目 253)

前記複素環部分は、ピペリジニルまたはモルホリニルである、項目 248 の化合物。

(項目 254)

x は、3 である、項目 243 の化合物。

(項目 255)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c は、アミノまたはアルコキシである、項目 254 の化合物。

(項目 256)

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目 255 の化合物。

(項目 257)

前記アルコキシは、メトキシである、項目 255 の化合物。

(項目 258)

x は、4 である、項目 243 の化合物。

(項目 259)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c は、アミノである、項目 258 の化合物。

(項目 260)

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目 259 の化合物。

(項目 261)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>a は、アルキルである、項目 238 の化合物。

(項目 262)

前記アルキルは、メチルである、項目 261 の化合物。

(項目 263)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b は、- (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>x</sub> R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c である、項目 262 の化合物。

(項目 264)

x は、2 である、項目 263 の化合物。

(項目 265)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c は、アミノである、項目 264 の化合物。

(項目 266)

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目 265 の化合物。

(項目267)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>a および R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b は結合し、環を形成する項目238の化合物。

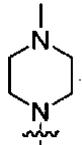
(項目268)

前記環は、5員または6員環である、項目267の化合物。

(項目269)

前記環は、

【化232】



である、項目268の化合物。

(項目270)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>\* は、-NHCOR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>d である、項目234の化合物。

(項目271)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>d は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c である、項目270の化合物。

(項目272)

y は、2または4であり、そして R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c はアミノである、項目271の化合物。

(項目273)

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目272の化合物。

(項目274)

R<sup>7</sup>t<sup>c</sup>\* は、水素である、項目233の化合物。

(項目275)

R<sup>7</sup>t<sup>a</sup>\* は、ハロゲンである、項目274の化合物。

(項目276)

前記ハロゲンは、フッ素である、項目275の化合物。

(項目277)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>\* は、-CONR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>aR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b である、項目276の化合物。

(項目278)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>a は、水素である、項目277の化合物。

(項目279)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c である、項目278の化合物。

(項目280)

x は2であり、そして R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c はアミノである、項目279の化合物。

(項目281)

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目280の化合物。

(項目282)

T\* は CH であり、そして R<sup>4</sup>\* は水素である、項目232の化合物。

(項目283)

R<sup>7</sup>t<sup>a</sup>\* および R<sup>7</sup>t<sup>c</sup>\* は、それぞれ、水素である、項目282の化合物。

(項目284)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>\* は、-CONR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>aR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b である、項目283の化合物。

(項目285)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>a は、水素である、項目284の化合物。

(項目286)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>b は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>c である、項目285の化合物。

(項目287)

x は、2である、項目286の化合物。

(項目288)

R<sup>7</sup>t<sup>b</sup>cは、アミノである、項目287の化合物。

(項目289)

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目288の化合物。

(項目290)

R<sup>7</sup>t<sup>a</sup>\*およびR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>\*は、それぞれ、水素である、項目233の化合物。

(項目291)

R<sup>7</sup>t<sup>c</sup>\*は、-CONHR<sup>t</sup>c<sup>b</sup>である、項目290の化合物。

(項目292)

R<sup>t</sup>c<sup>b</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>R<sup>t</sup>c<sup>c</sup>である、項目291の化合物。

(項目293)

wは、2である、項目292の化合物。

(項目294)

R<sup>7</sup>t<sup>c</sup>\*は、-NHCOR<sup>7</sup>t<sup>d</sup>（式中、R<sup>7</sup>t<sup>d</sup>はアルコキシである）である、項目290の化合物。

(項目295)

前記アルコキシは、ハロゲン置換アルコキシである、項目294の化合物。

(項目296)

前記ハロゲン置換アルコキシは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fである、項目295の化合物。

(項目297)

T\*はNであり、そしてR<sup>4</sup>\*はアルキルアミノである、項目232の化合物。

(項目298)

R<sup>7</sup>t<sup>a</sup>\*は、水素である、項目297の化合物。

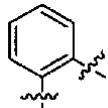
(項目299)

R<sup>7</sup>b\*およびR<sup>7</sup>c\*は、結合し、環を形成する、項目298の化合物。

(項目300)

前記環が、

【化233】



である、項目299の化合物。

(項目301)

R<sup>7</sup>t<sup>a</sup>\*およびR<sup>7</sup>t<sup>b</sup>\*は、それぞれ、水素である、項目297の化合物。

(項目302)

R<sup>7</sup>t<sup>c</sup>\*は、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sup>t</sup>c<sup>a</sup>である、項目297の化合物。

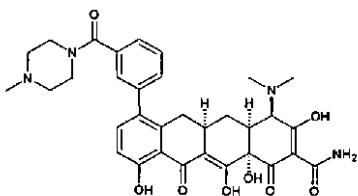
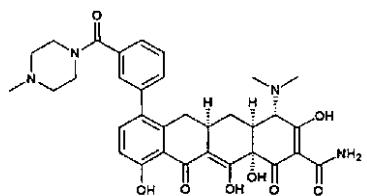
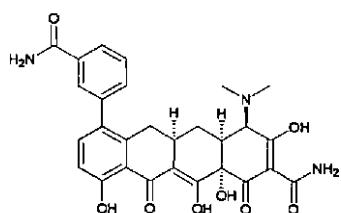
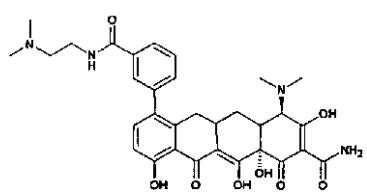
(項目303)

zは、3である、項目302の化合物。

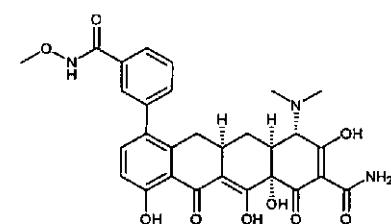
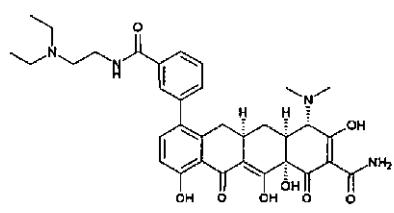
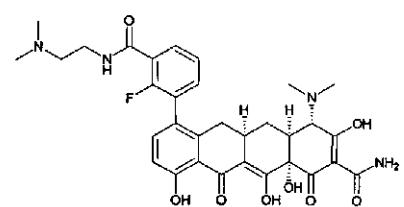
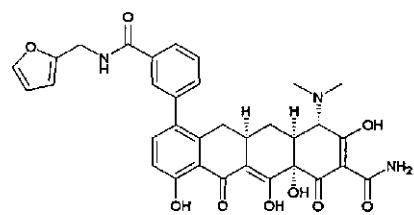
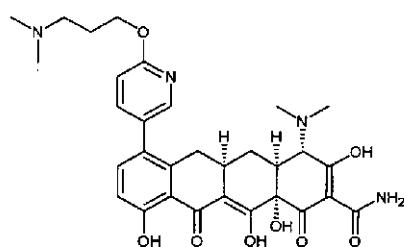
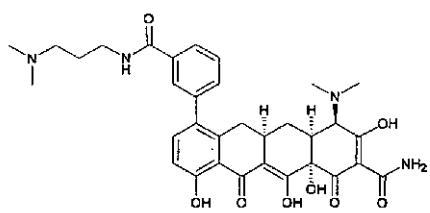
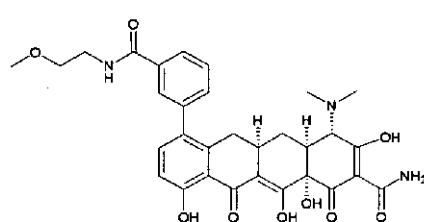
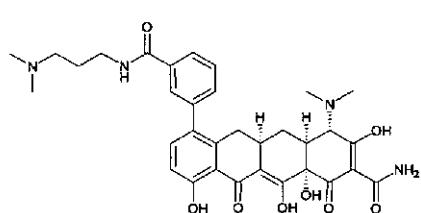
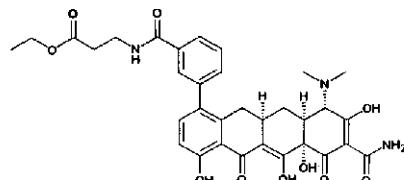
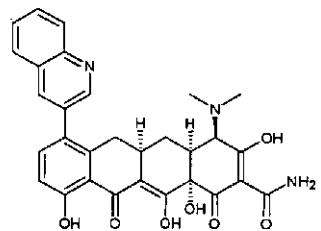
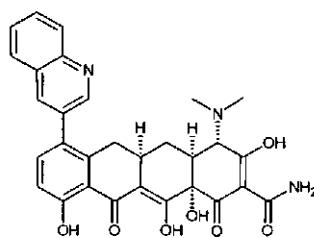
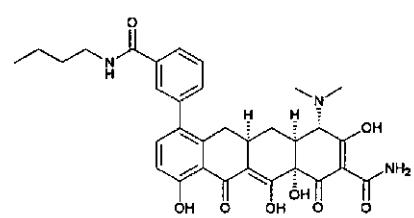
(項目304)

前記化合物は、

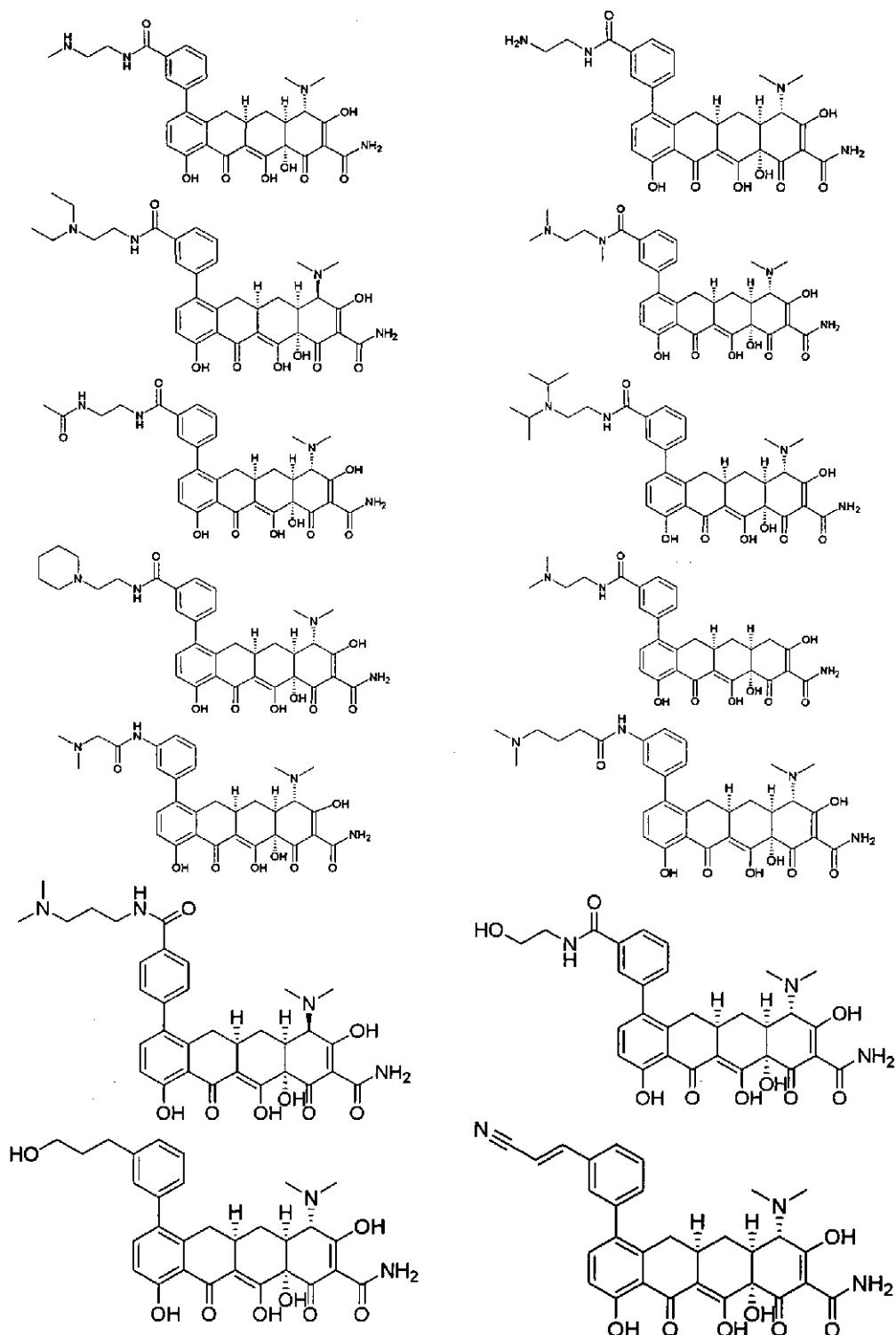
【化 2 3 4】



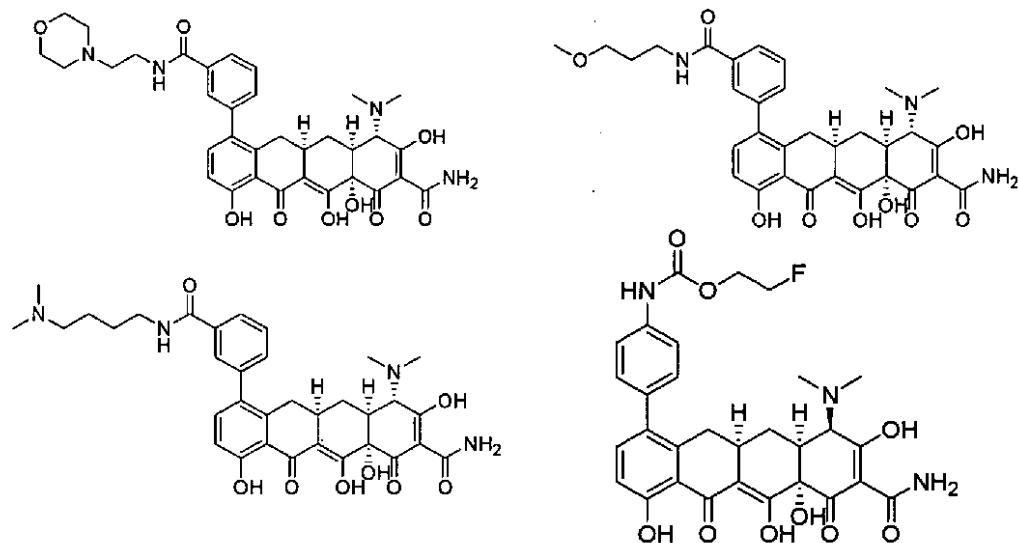
【化 2 3 5】



【化 2 3 6】



【化 2 3 7】

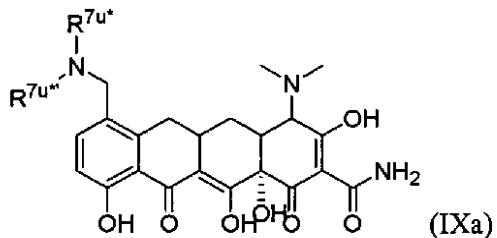


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 232 の化合物。

( 項目 3 0 5 )

式 ( I X a ) :

【化 2 3 8】



(式中、

R<sup>7</sup>u\* は、水素であり；

$R^7u^*$  は、アルキルまたは  $(CH_2)_dR^7u^a$  (式中、 $d$  は、0 と 5 の間の整数であり、そして  $R^7u^a$  はアミノである) であり；あるいは

R<sup>7</sup>u\* および R<sup>7</sup>u\*’ は、結合して環を形成する)の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

( 項目 3 0 6 )

$\text{R}^7\text{u}^*$  は、水素である、項目 305 の化合物。

( 項目 307 )

R<sup>7</sup>u<sup>\*</sup>は、アルキルである、項目306の化合物。

( 項目 308 )

前記アルキルは、シクロアルキル部分、*t*-ブチル、またはイソプロピルであり、ここで  
該シクロアルキル部分は、シクロプロピルまたはシクロペンチルである、項目307の  
化合物

化  
目  
物  
。

$R^{7u*}$  は  $- (CH_2)_n R^{7ua}$  である。項目 306 の化合物。

三、

( 項目 310 )

dは4であり、そしてR<sup>7 u a</sup>はアミノである。項目309の化合物。

( 項目 311 )

前記アミノは、ジメチルアミノである、項目311の化合物。

(項目 3 1 2 )

$R^{7-u}^*$  および  $R^{7-u}^*$  は、結合して環を形成する、項目 3 0 5 の化合物。

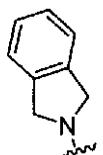
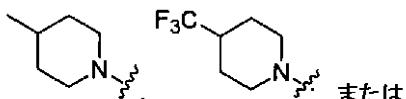
(項目 3 1 3 )

前記環は、5 または 6 員環である、項目 3 1 2 の化合物。

(項目 3 1 4 )

前記環は、

【化 2 3 9】

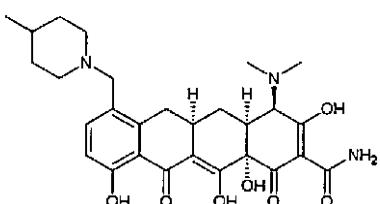
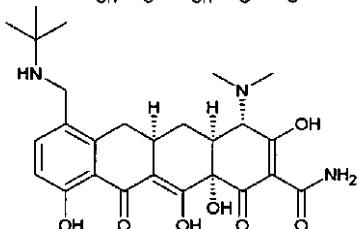
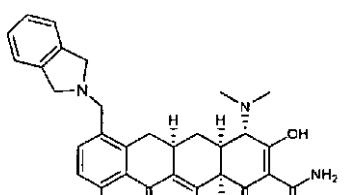
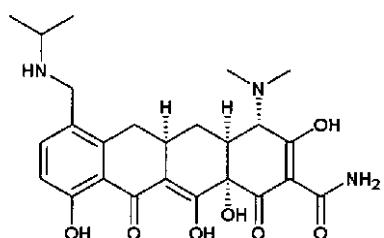
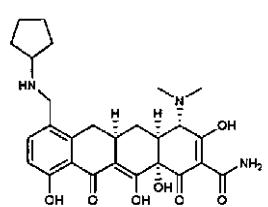
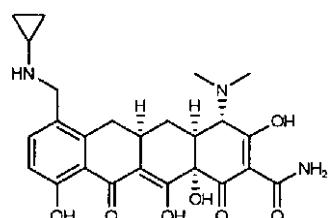


である、項目 3 1 3 の化合物。

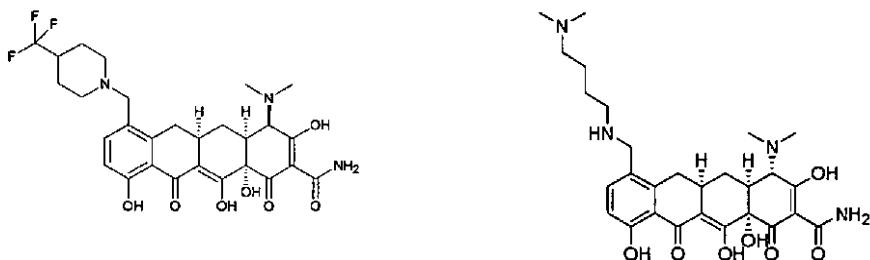
(項目 3 1 5 )

前記化合物は、

【化 2 4 0】



【化241】

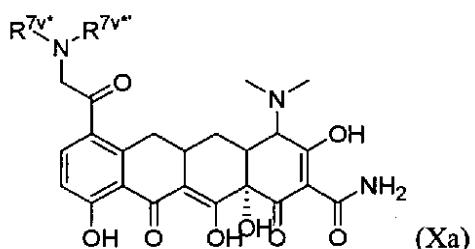


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目305の化合物。

(項目316)

式(Xa)：

【化242】



(式中、

R<sup>7v</sup> は、アルキル、水素、またはアリルであり；

R<sup>7v</sup>’ は、アリールアルキル、または-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>R<sup>7v</sup><sup>a</sup> であり；あるいは

R<sup>7v</sup> および R<sup>7v</sup>’ は、結合して環を形成し；

f は、0 と 5 との間の整数であり；

R<sup>7v</sup><sup>a</sup> は、アルキルカルボニルオキシである)の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目317)

R<sup>7v</sup> は、水素である、項目316の化合物。

(項目318)

R<sup>7v</sup>’ は、アリールアルキルである、項目317の化合物。

(項目319)

前記アリールアルキルは、ベンジルである、項目318の化合物。

(項目320)

前記ベンジルは、2,6-ジフルオロベンジルである、項目319の化合物。

(項目321)

R<sup>7v</sup> は、アルキルまたはアリルである、項目316の化合物。

(項目322)

前記アルキルは、メチルである、項目321の化合物。

(項目323)

R<sup>7v</sup>’ は、-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>R<sup>7v</sup><sup>a</sup> である、項目322の化合物。

(項目324)

f は 1 であり、そして R<sup>7v</sup><sup>a</sup> は t - ブチルカルボニルオキシである、項目323の化合物。

(項目325)

R<sup>7v</sup> および R<sup>7v</sup>’ は、結合して環を形成する、項目316の化合物。

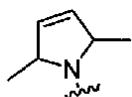
(項目 3 2 6)

前記環は、5または6員脂肪族または芳香族環である、項目325の化合物。

(項目 3 2 7)

前記環は、

【化243】

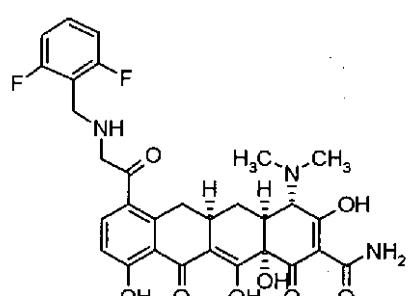
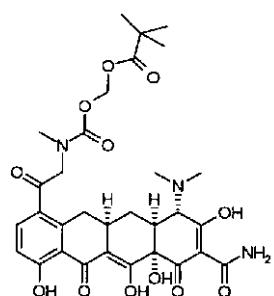
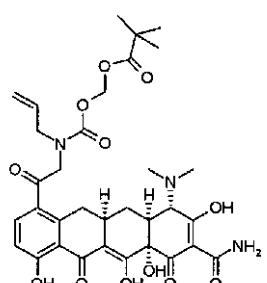
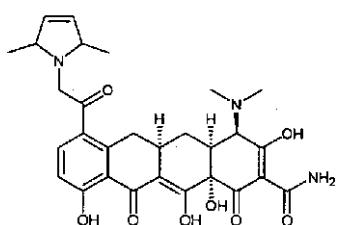


である、項目326の化合物。

(項目 3 2 8)

前記置換テトラサイクリン化合物は、

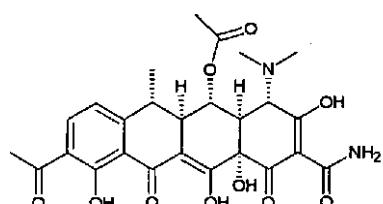
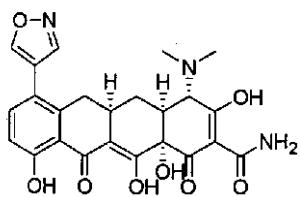
【化244】



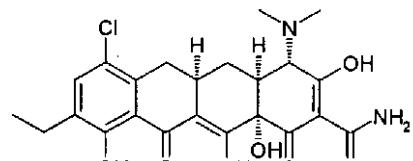
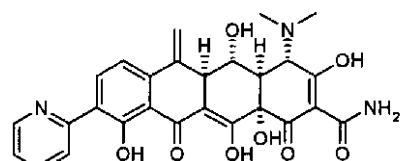
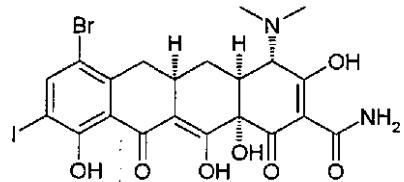
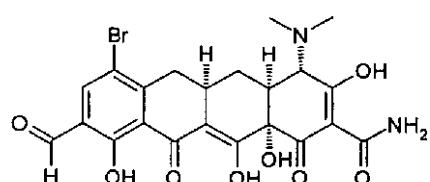
およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目315の化合物。

(項目 3 2 9)

【化245】



## 【化246】

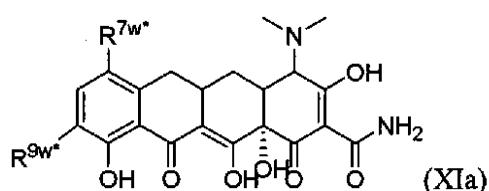


からなる群より選択される置換テトラサイクリン化合物、およびこれらの医薬的に許容しうる塩。

(項目330)

式XIIa:

## 【化247】



(XIIa)

(式中、

$R^{7w*}$ は、シクロアルキルであり；

$R^{9w*}$ は、水素または $-CH_2NR^{9wa}R^{9wb}$ であり；

$R^{9wa}$ は、アルキルであり、そして $R^{9wb}$ はアリルである)の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目331)

前記シクロアルキルは、シクロプロピルである、項目330の化合物。

(項目332)

$R^{9w*}$ は、水素である、項目331の化合物。

(項目333)

$R^{9w*}$ は、 $-CH_2NR^{9wa}R^{9wb}$ である、項目331の化合物。

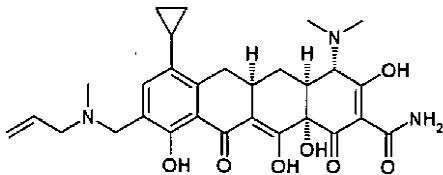
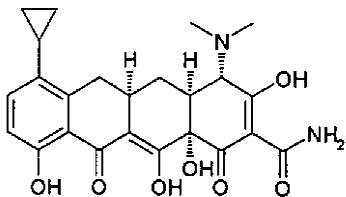
(項目334)

$R^{9wa}$ は、メチルである、項目333の化合物。

(項目335)

前記化合物は、

## 【化248】

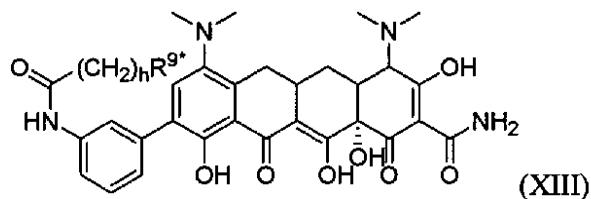


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目330の化合物。

(項目 336)

式 (XIII) :

【化249】



(式中、

h は、0 と 5 の間の整数であり；

R<sup>9\*</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアミノカルボニルである) の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目 337)

h は、2 または 3 である、項目 336 の化合物。

(項目 338)

前記アミノは、アルキルアミノである、項目 337 の化合物。

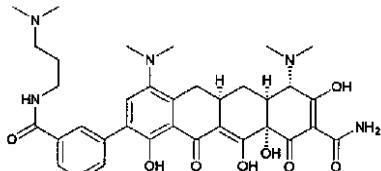
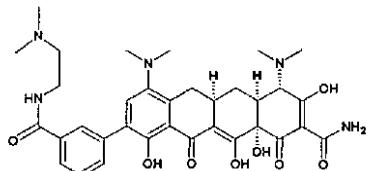
(項目 339)

前記アルキルアミノは、ジメチルアミノである、項目 338 の化合物。

(項目 340)

前記化合物は、

【化250】

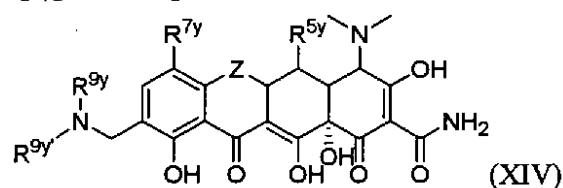


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 336 の化合物。

(項目 341)

式 XIV :

【化251】



(式中、

Z は、-C=CH<sub>2</sub> または -CH=CH<sub>2</sub> であり；R<sup>5y</sup> は、水素またはヒドロキシルであり；R<sup>7y</sup> は、水素またはジメチルアミノであり；R<sup>9y</sup> は、水素であり；R<sup>9y'</sup> は、-CH<sub>2</sub>-シクロアルキル、または -CH<sub>2</sub>-置換アリールであり；あるいは

は

R<sup>9</sup>y および R<sup>9</sup>y' は結合して、置換ピペリジニル環またはテトラシクロピペリジニル環を形成する)の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目 342)

Z は -C=CH<sub>2</sub> であり、R<sup>5</sup>y はヒドロキシルであり、そして R<sup>7</sup>y は水素である、項目 341 の化合物。

(項目 343)

R<sup>9</sup>y および R<sup>9</sup>y' は、結合して置換ピペリジニル環をつくる項目 342 の化合物。

(項目 344)

前記置換ピペリジニル環は、ハロゲン置換ピペリジニルである、項目 343 の化合物。

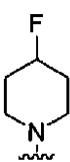
(項目 345)

前記ハロゲンは、フッ素である、項目 344 の化合物。

(項目 346)

前記置換ピペリジニル環は、

【化 252】



である、項目 344 の化合物。

(項目 347)

Z は CH<sub>2</sub> であり、R<sup>5</sup>y および R<sup>7</sup>y は、それぞれ、水素である、項目 341 の化合物。

(項目 348)

R<sup>9</sup>y および R<sup>9</sup>y' は、結合して置換ピペリジニル環を形成する、項目 347 の化合物。

(項目 349)

前記置換ピペリジニル環は、ハロゲン置換ピペリジニルである、項目 348 の化合物。

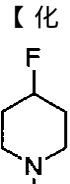
(項目 350)

前記ハロゲンは、フッ素である、項目 349 の化合物。

(項目 351)

前記置換ピペリジニル環は、

【化 253】



である、項目 349 の化合物。

(項目 352)

Z は CH<sub>2</sub> であり、R<sup>5</sup>y は水素であり、そして R<sup>7</sup>y はジメチルアミノである、項目 341 の化合物。

(項目 353)

R<sup>9</sup>y は、水素である、項目 352 の化合物。

(項目 354)

R<sup>9</sup>y' は、-CH<sub>2</sub>-シクロアルキルである、項目 353 の化合物。

(項目 355)

前記シクロアルキルは、シクロプロピルである、項目354の化合物。

(項目356)

R<sup>9y</sup>'は、-CH<sub>2</sub>-置換アリールである、項目352の化合物。

(項目357)

前記置換アリールは、ヒドロキシル置換フェニルである、項目356の化合物。

(項目358)

前記ヒドロキシル置換フェニルは、2,3-ジフェノリルである、項目357の化合物。

(項目359)

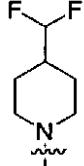
R<sup>9y</sup>およびR<sup>9y'</sup>は、結合して置換ピペリジニル環を形成する、項目352の化合物。

。

(項目360)

前記ピペリジニル環は、

【化254】



である、項目359の化合物。

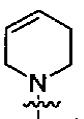
(項目361)

R<sup>9y</sup>およびR<sup>9y'</sup>は、結合してテトラヒドロピペリジニル環を形成する、項目352の化合物。

(項目362)

前記テトラヒドロピペリジニル環は、

【化255】

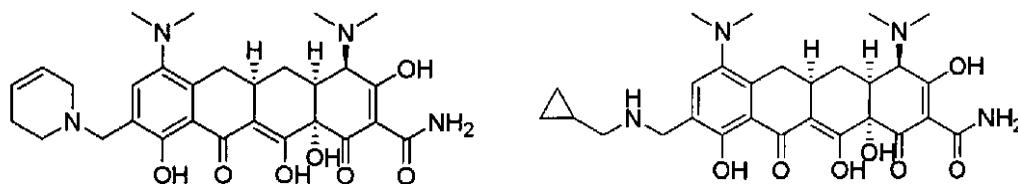


である、項目361の化合物。

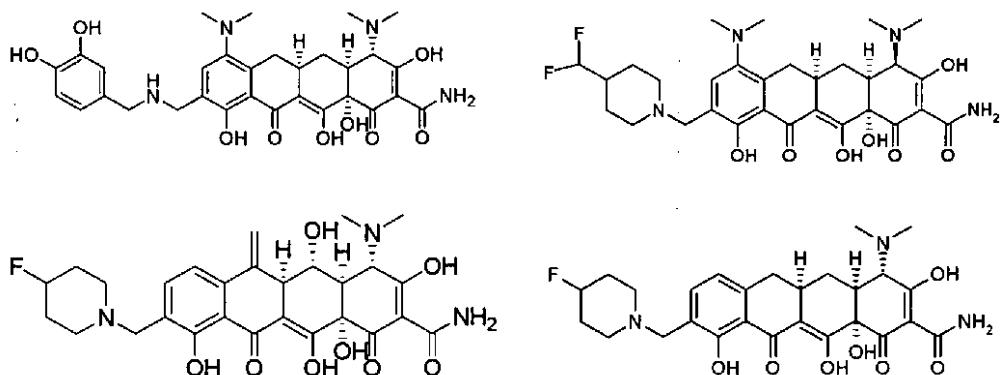
(項目363)

前記化合物は、

【化256】



## 【化257】

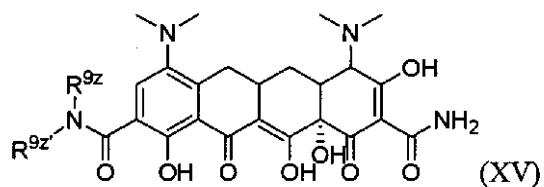


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目341の化合物。

(項目364)

式XV:

【化258】



(式中、

$R^{9z}$ は、水素であり；

$R^{9z'}$ は、ハロゲン置換アルキルであり；あるいは

$R^{9z}$ および $R^{9z'}$ は、結合して置換ピペリジニル環を形成する)の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目365)

$R^{9z}$ は水素であり、そして $R^{9z'}$ はハロゲン置換アルキルである、項目364の化合物。

(項目366)

前記ハロゲン置換アルキルは、 $C_F_3(CH_2)_p$ - (式中、 $p$ は、0~5の整数である)である、項目365の化合物。

(項目367)

$p$ は1である、項目366の化合物。

(項目368)

$R^{9z}$ および $R^{9z'}$ は、結合して置換ピペリジニル環を形成する、項目364の化合物。

(項目369)

前記置換ピペリジニル環は、アルキル置換ピペリジニル環である、項目368の化合物。

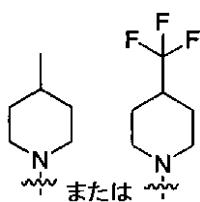
(項目370)

前記アルキル置換ピペリジニル環は、メチル置換ピペリジニル、またはトリフルオロメチル置換ピペリジニルである、項目369の化合物。

(項目371)

前記アルキル置換ピペリジニル環は、

## 【化259】

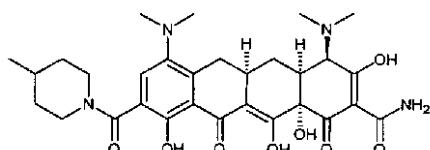
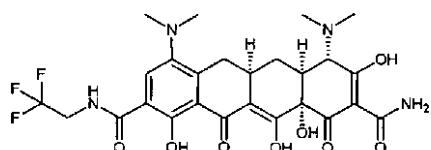
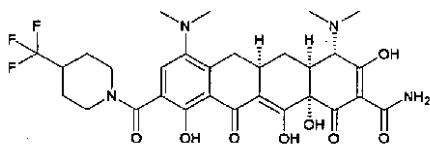
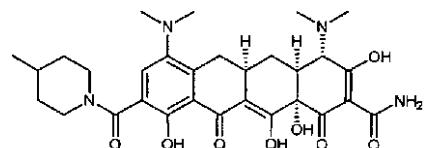


である、項目370の化合物。

(項目372)

前記化合物は、

## 【化260】

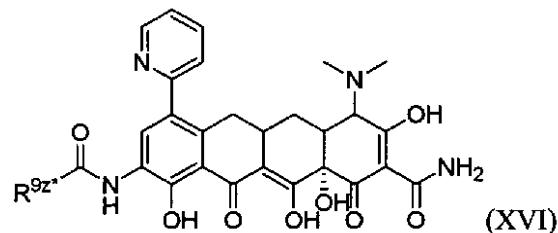


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目364の化合物。

(項目373)

式XVII:

## 【化261】



(式中、

$R^{9z*}$  は、 $- (C H_2)_t R^{9z^a}$  であり；

$t$  は、0 ~ 1 の整数であり；

$R^{9z^a}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアミノカルボニルである) の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

(項目374)

$t$  は 1 であり、そして  $R^{9z^a}$  はアミノである、項目373の化合物。

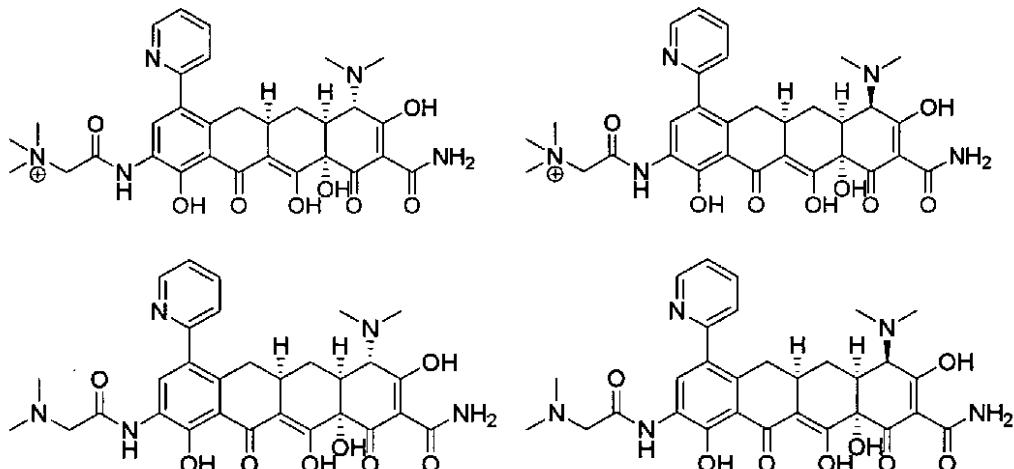
(項目375)

前記アミノは、ジメチルアミノ、またはトリメチルアンモニウムである、項目374の化合物。

(項目376)

前記化合物は

【化 2 6 2】



およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、項目 3 7 3 の化合物。

(項目 3 7 7)

対象におけるテトラサイクリン応答性状態を治療する方法であって、該対象に、有効量の項目 1 ~ 3 7 6 のいずれか 1 つのテトラサイクリン化合物を、該対象が治療されるように、投与することを含む、方法。

(項目 3 7 8)

前記テトラサイクリン応答性状態は、細菌感染、ウィルス感染、または寄生虫感染である、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 7 9)

前記細菌感染は、E. coli に関する、項目 3 7 8 の方法。

(項目 3 8 0)

前記細菌感染は、S. aureus に関する、項目 3 7 8 の方法。

(項目 3 8 1)

前記細菌感染は、S. pneumoniae に関する、項目 3 7 8 の方法。

(項目 3 8 2)

前記細菌感染は、他のテトラサイクリン抗生物質に対し耐性がある、項目 3 7 8 の方法。

(項目 3 8 3)

前記テトラサイクリン応答性状態は、マラリアである、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 8 4)

前記テトラサイクリン応答性状態は、炎症のプロセスである、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 8 5)

前記テトラサイクリン応答性状態は、ざ瘡である、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 8 6)

前記テトラサイクリン応答性状態は、赤鼻である、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 8 7)

前記テトラサイクリン応答性状態は、多発性硬化症である、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 8 8)

前記対象は、ヒトである、項目 3 7 7 の方法。

(項目 3 8 9)

前記テトラサイクリン化合物を、医薬的に許容しうる担体とともに投与する、項目 3 7 7 ~ 3 8 9 のいずれか 1 つの方法。

(項目 3 9 0)

治療有効量の項目 1 ~ 3 7 6 のいずれか 1 つのテトラサイクリン化合物と、医薬的に許容

しる担体とを含む、医薬組成物。

(項目391)

前記治療有効量は、テトラサイクリン化合物応答性状態を治療するのに有効である、項目390の医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】ドキシサイクリンと化合物Aとの間のラット足浮腫モデルにおけるカラギーナン誘発炎症の調節のグラフによる比較を示す。

【図2】ミノサイクリンと化合物Pとの間のラット足浮腫モデルにおけるカラギーナン誘発炎症の調節のグラフによる比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

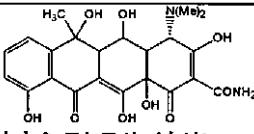
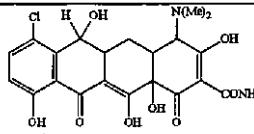
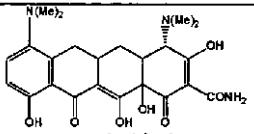
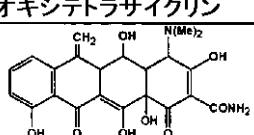
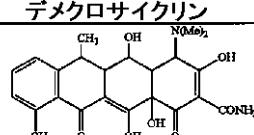
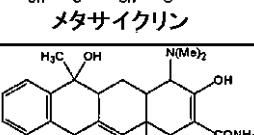
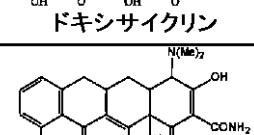
(発明の詳細な説明)

本発明は、少なくとも部分的において、新規な置換テトラサイクリン化合物に関する。これらのテトラサイクリン化合物は、細菌感染、炎症および新生物のような、数多くのテトラサイクリン化合物応答性状態を治療するため、および一般的に、ミノサイクリンおよびテトラサイクリン化合物に関する他の公知の用途、たとえば、テトラサイクリン流出のプロックおよび遺伝子発現の調節に使用することができる。用語「テトラサイクリン化合物」には、テトラサイクリンに類似する環構造を持つ多くの化合物が含まれる。テトラサイクリン化合物の例として、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、サンサイクリン、ケロカルジン、ロリテトラサイクリン、リメサイクリン、アピサイクリン、クロモサイクリン、グアメサイクリン、メグルサイクリン、メフィルサイクリン、ピニメピサイクリン、ピバサイクリン、エタモサイクリン、ペニモサイクリン、その他が挙げられる。また、類似の四環構造を含む他の誘導体および類縁体も含まれる。(Rogalski, 「Chemical Modifications of Tetracyclines」参照。この文献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。)表1に、テトラサイクリンおよび数種の公知の他のテトラサイクリン誘導体を示す。

【0037】

【表1】

表1

 オキシテトラサイクリン	 デメクロサイクリン	 ミノサイクリン
 メタサイクリン	 ドキシサイクリン	 クロロテトラサイクリン
 テトラサイクリン	 サンサイクリン	 ケロカルジン

本発明の方法を使用して変性されてもよい他のテトラサイクリン化合物として、6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；テトラシクリノ-ピラゾール；7-クロロ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；4-ヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；12-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；5-ヒドロキシ-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン；4-デジメチルアミノ-12-デオキシアンヒドロテトラサイクリン；7-ジメチルアミ

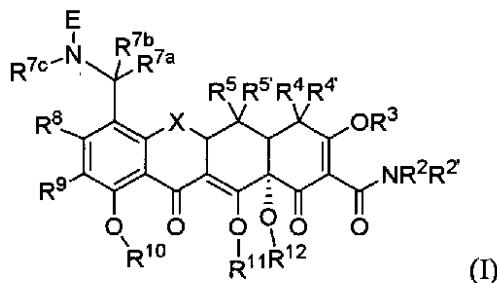
ノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン ; テトラシクリノニトリル ; 4 - オキソ - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン 4 , 6 - ヘミケタール ; 4 - オキソ - 11aC1 - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン - 4 , 6 - ヘミケタール ; 5a , 6 - アンヒドロ - 4 - ヒドラゾン - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン ; 4 - ヒドロキシイミノ - 4 - デジメチルアミノ - 5a , 6 - アンヒドロテトラサイクリン類 ; 4 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ 5a , 6 - アンヒドロテトラサイクリン ; 4 - メチルアミノ - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン ; 4 - ヒドラゾノ - 11a - クロロ - 6 - デオキシ 6 - デメチル - 6 - メチレン - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン ; テトラサイクリン四級アンモニウム化合物 ; アンヒドロテトラサイクリンベタイン類 ; 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルブリテトラミド類 ; 4 - ケトテトラサイクリン類 ; 5 - ケトテトラサイクリン類 ; 5a , 11a デヒドロテトラサイクリン類 ; 11aC1 - 6 , 12 - ヘミケタールテトラサイクリン類 ; 11aC1 - 6 - メチレンテトラサイクリン類 ; 6 , 13 ジオールテトラサイクリン類 ; 6 - ベンジルチオメチレンテトラサイクリン類 ; 7 , 11a - ジクロロ - 6 - フルオロ - メチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類 ; 6 - フルオロ( ) - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類 ; 6 - アセトキシ - 6 - デメチルテトラサイクリン類 ; 6 - アセトキシ - 6 - デメチルテトラサイクリン類 ; 7 , 13 - エピチオテトラサイクリン類 ; オキシテトラサイクリン類 ; ピラゾロテトラサイクリン類 ; テトラサイクリンの 11a ハロゲン ; テトラサイクリンの 12a ホルミルおよび他のエステル類 ; テトラサイクリンの 5 , 12a エステル類 ; テトラサイクリンの 10 , 12a - ジエステル類 ; イソテトラサイクリン ; 12 - a - デオキシアンヒドロテトラサイクリン類 ; 6 - デメチル - 12a - デオキシ - 7 - クロロアンヒドロテトラサイクリン類 ; B - ノルテトラサイクリン類 ; 7 - メトキシ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類 ; 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 5a - エピテトラサイクリン類 ; 8 - ヒドロキシ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類 ; モナルデン ; クロモサイクリン ; 5a メチル - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン類 ; 6 - オキサテトラサイクリン類、および 6 - チアテトラサイクリン類が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0038】

一実施形態では、本発明は、式Iの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0039】

## 【化25】



(式中、

X は、  $\text{CHC}(\text{R}^{1-3}\text{Y}, \text{Y})$  、  $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$  、  $\text{C}=\text{CR}^{6'}\text{R}^6$  、  $\text{S}$  、  $\text{NR}^6$  、 または  $\text{O}$  であり；

E は、  $\text{NR}^{7d}\text{R}^{7e}$  、  $\text{OR}^{7f}$  または  $(\text{CH}_2)_0 \dots_1 \text{C}(\text{=W}')\text{WR}^{7g}$  であり； W は、 O 、 S 、  $\text{NR}^{7h}$  または  $\text{CR}^{7i}\text{R}^{7j}$  であり；

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

$\text{R}^2$  、  $\text{R}^{2'}$  、  $\text{R}^{4'}$  、  $\text{R}^{4a}$  および  $\text{R}^{4b}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルス

ルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ は、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

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

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

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{7f}$ 、 $R^{7g}$ 、 $R^{7h}$ 、 $R^{7i}$ 、 $R^{7j}$ および $R^{7k}$ は、それぞれ独立して、水素、アリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル、またはアリールカルボニルオキシ、あるいは $R^{7c}$ および $R^{7d}$ 、または $R^{7c}$ および $R^{7f}$ は、結合して環を形成し；

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$R^9$ は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または $-(CH_2)_0-3(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

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

$Z'$ は、 $O$ 、 $S$ 、または $NR^{9f}$ であり；

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

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

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

一実施形態では、 $X$ は $CR^{6'}R^6$ であり、 $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、アルキルであり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ、水素であり、そして $R^{7a}$ および $R^{7b}$ は水素である。さらなる実施形態では、 $E$ は $OR^{7f}$ であり、 $R^{7c}$ は水素であり、そして $R^{7f}$ はアルキル（たとえば、メチル、エチルまたは $t$ -ブチル）またはアリルである。

#### 【0040】

別の実施形態では、 $R^{7c}$ はアルキル（たとえば、メチルまたはエチル）であり、そして $R^{7f}$ はアルキル（たとえば、メチル、エチル、イソプロピルまたは $t$ -ブチル）であ

り、これらは、ハロゲン（たとえば、フッ素）で置換されてもよい。

【0041】

さらに別の実施形態では、 $R^{7c}$  および  $R^{7f}$  は、結合し環をつくる。

【0042】

一実施形態では、E は  $N R^{7d} R^{7e}$  であり、 $R^{7c}$  はアルキル（たとえば、エチル）であり、 $R^{7d}$  は水素であり、そして  $R^{7e}$  はアルキル（たとえば、エチル）である。

【0043】

さらなる実施形態では、E は  $(C H_2)_{0-1} C(=W') W R^{7g}$ 、たとえば、E は  $C(=W') W R^{7g}$  である。したがって、 $R^{7c}$  はアルキル（たとえば、メチル）であり、W および  $W'$  は、それぞれ、O であり、そして  $R^{7g}$  はアルキル（たとえば、メチル）である。あるいは、E は  $C H_2 C(=W') W R^{7g}$  であり、 $R^{7c}$  はアルキル（たとえば、メチル）であり、W は  $C R^{7i} R^{7j}$  であり、そして  $R^{7g}$ 、 $R^{7i}$  および  $R^{7j}$  は、それぞれ、水素である。さらなる実施形態では、W' は  $N R^{7h}$  であり、そして  $R^{7h}$  はアルコキシ（たとえば、エトキシ）である。

【0044】

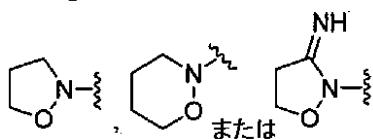
一実施形態では、X は、 $C R^{6'} R^6$  であり、 $R^4$  は  $N R^{4a} R^{4b}$  であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'} R^5$ 、 $R^{5'} R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、水素であり、E は  $O R^{7f}$  であり、 $R^{7f}$  はアリル（たとえば、 $C H_2 = C H C H_2 -$ ）またはアルキル（たとえば、エチル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシ置換アルキル（たとえば、メトキシエチル）、ハロゲン置換アルキル（たとえば、フッ素で置換されたアルキル、たとえば、 $F C H_2 C H_2 -$ 、 $F_2 C H C H_2 -$ 、 $C F_3 C H_2 -$  または  $C F_2 H -$ ）、アルキルカルボニルアルキル（たとえば、 $C H_3 CO(C H_2)_n -$ （式中、n は、0 ~ 6 の整数、たとえば 1）、アルコキシカルボニルアルキル（たとえば、 $C H_3 O CO(C H_2)_m -$ （式中、m は、0 ~ 6 の整数、たとえば 1）、またはカルボキシレートアルキル（ $H O O C(C H_2)_q -$ （式中、q は、0 ~ 6 の整数、たとえば 1）である。

【0045】

一実施形態では、X は、 $C R^{6'} R^6$  であり、 $R^4$  は  $N R^{4a} R^{4b}$  であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'} R^5$ 、 $R^{5'} R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、水素であり；E は  $O R^{7f}$  であり、そして  $R^{7c}$  および  $R^{7f}$  は結合して環をつくり、たとえば、5員または6員環（たとえば、

【0046】

【化26】



）である。

【0047】

別の一実施形態では、X は  $C R^{6'} R^6$  であり、 $R^4$  は  $N R^{4a} R^{4b}$  であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'} R^5$ 、 $R^{5'} R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、水素であり、E は  $O R^{7f}$  であり、 $R^{7c}$  および  $R^{7f}$  は、それぞれ独立して、アルキル（たとえば、メチルまたはエチル）であってもよい。

【0048】

さらに別の実施形態では、X は  $C R^{6'} R^6$  であり、 $R^4$  は  $N R^{4a} R^{4b}$  であり、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'} R^5$ 、 $R^{5'} R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$

、R<sup>1</sup><sup>1</sup>およびR<sup>1</sup><sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、EはNR<sup>7</sup><sup>d</sup>R<sup>7</sup><sup>e</sup>であり、R<sup>7</sup><sup>c</sup>はアルキル(たとえば、エチル)であり、R<sup>7</sup><sup>d</sup>は水素であり、そしてR<sup>7</sup><sup>e</sup>はアルキル(たとえば、エチル)である。

## 【0049】

別の実施形態では、XはCR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキル(たとえば、メチル)であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>'R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>7</sup><sup>a</sup>、R<sup>7</sup><sup>b</sup>、R<sup>7</sup><sup>c</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>1</sup><sup>1</sup>およびR<sup>1</sup><sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、Eは-C(=W')WR<sup>7</sup><sup>g</sup>であり、WおよびW'は、それぞれ、酸素であり、R<sup>7</sup><sup>c</sup>は、アリル(たとえば、CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-)であり、そしてR<sup>7</sup><sup>g</sup>はアルコキシ(たとえば、メトキシ)である。

## 【0050】

一実施形態では、Xは、CR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキル(たとえば、メチル)であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>'R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>7</sup><sup>a</sup>、R<sup>7</sup><sup>b</sup>、R<sup>7</sup><sup>c</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>1</sup><sup>1</sup>およびR<sup>1</sup><sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、Eは-CH<sub>2</sub>(C=W')WR<sup>7</sup><sup>g</sup>であり、R<sup>7</sup><sup>c</sup>はアルキル(たとえば、メチル)であり、WはCR<sup>7</sup><sup>i</sup>R<sup>7</sup><sup>j</sup>であり、R<sup>7</sup><sup>i</sup>、R<sup>7</sup><sup>j</sup>およびR<sup>7</sup><sup>g</sup>は、それぞれ、水素であり、W'はNR<sup>7</sup><sup>k</sup>であり、そしてR<sup>7</sup><sup>k</sup>はアルコキシ(たとえば、エトキシ)である。

## 【0051】

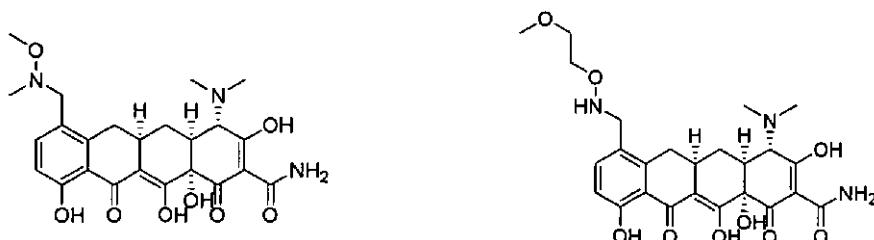
さらなる実施形態では、一実施形態では、XはCR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキル(たとえば、メチル)であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>'R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>7</sup><sup>a</sup>、R<sup>7</sup><sup>b</sup>、R<sup>7</sup><sup>c</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>1</sup><sup>1</sup>およびR<sup>1</sup><sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、Eは-C(=W')WR<sup>7</sup><sup>g</sup>であり、WおよびW'は、それぞれ、酸素であり、R<sup>7</sup><sup>g</sup>はアルキルカルボニルオキシアリル(たとえば、R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>a</sup>R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>b</sup>R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>c</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (式中、rは1と5との間の整数であり、そしてR<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>a</sup>R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>b</sup>R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>c</sup>は、それぞれ独立して、アルキルまたは水素である)である。一実施形態では、R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>a</sup>R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>b</sup>R<sup>7</sup><sup>g</sup><sup>c</sup>は、それぞれ、アルキル(たとえば、メチル)であり、rは1であり、そしてR<sup>7</sup><sup>c</sup>は水素またはアルキル(たとえば、シクロアルキル、たとえばシクロプロピル)である。

## 【0052】

式(I)の置換テトラサイクリン化合物の例として、

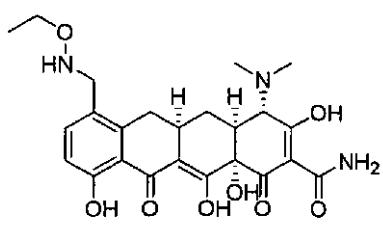
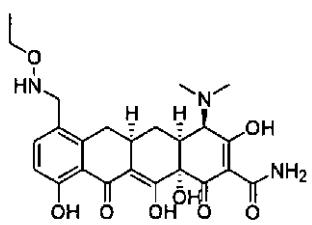
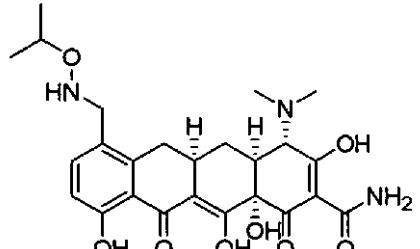
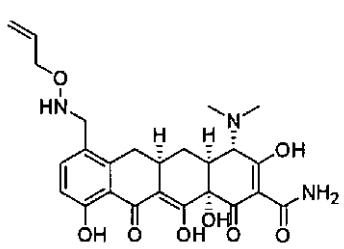
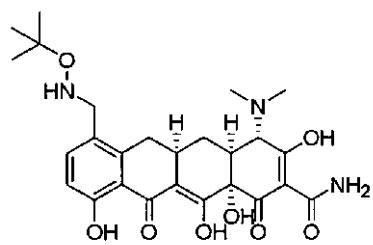
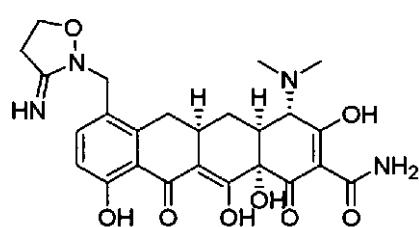
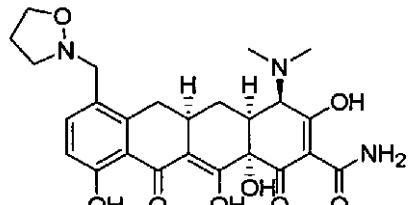
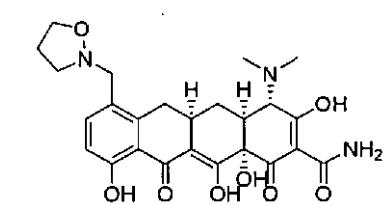
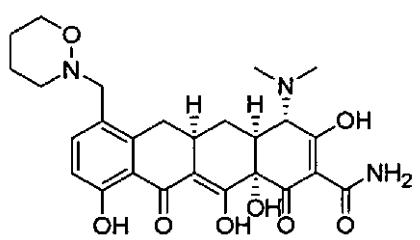
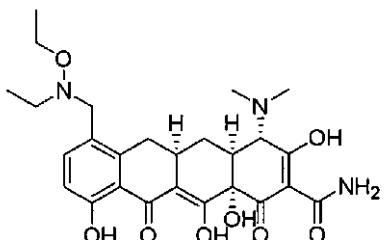
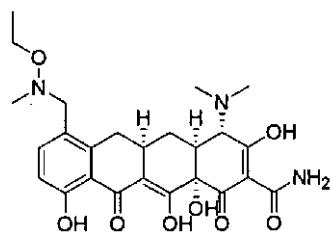
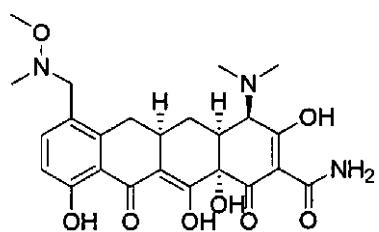
## 【0053】

## 【化27】



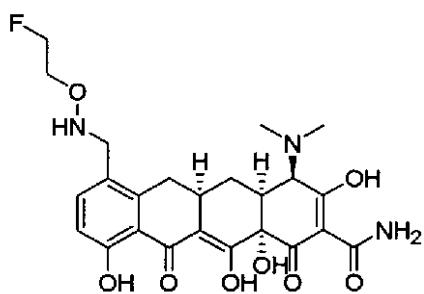
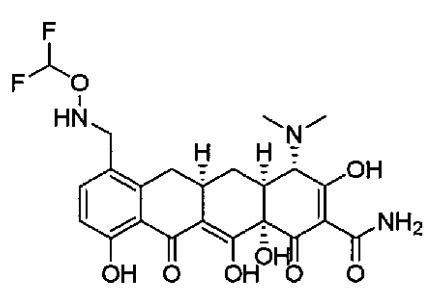
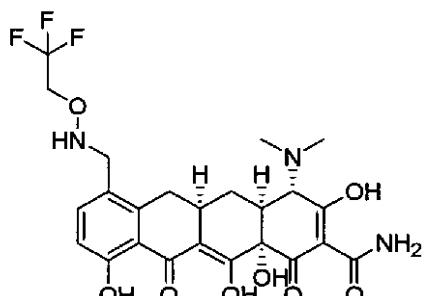
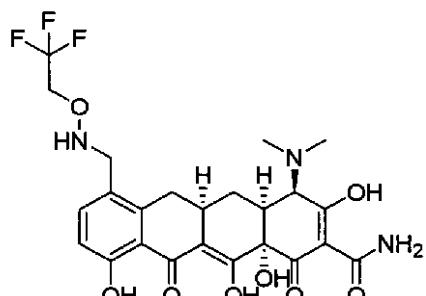
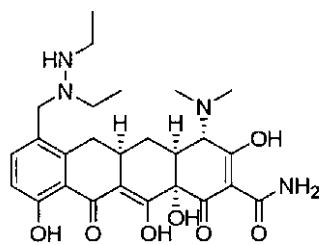
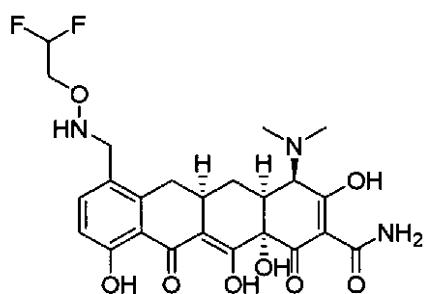
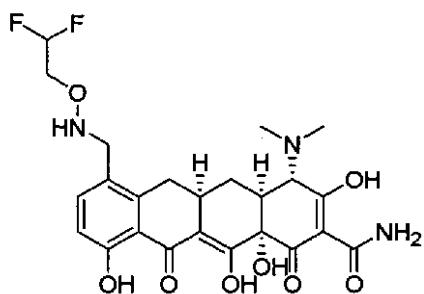
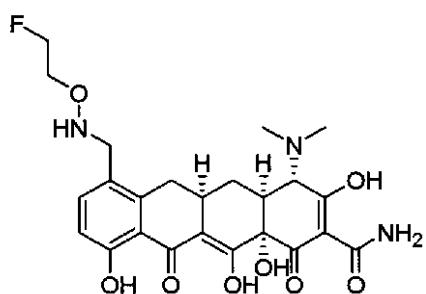
## 【0054】

【化 2 8】



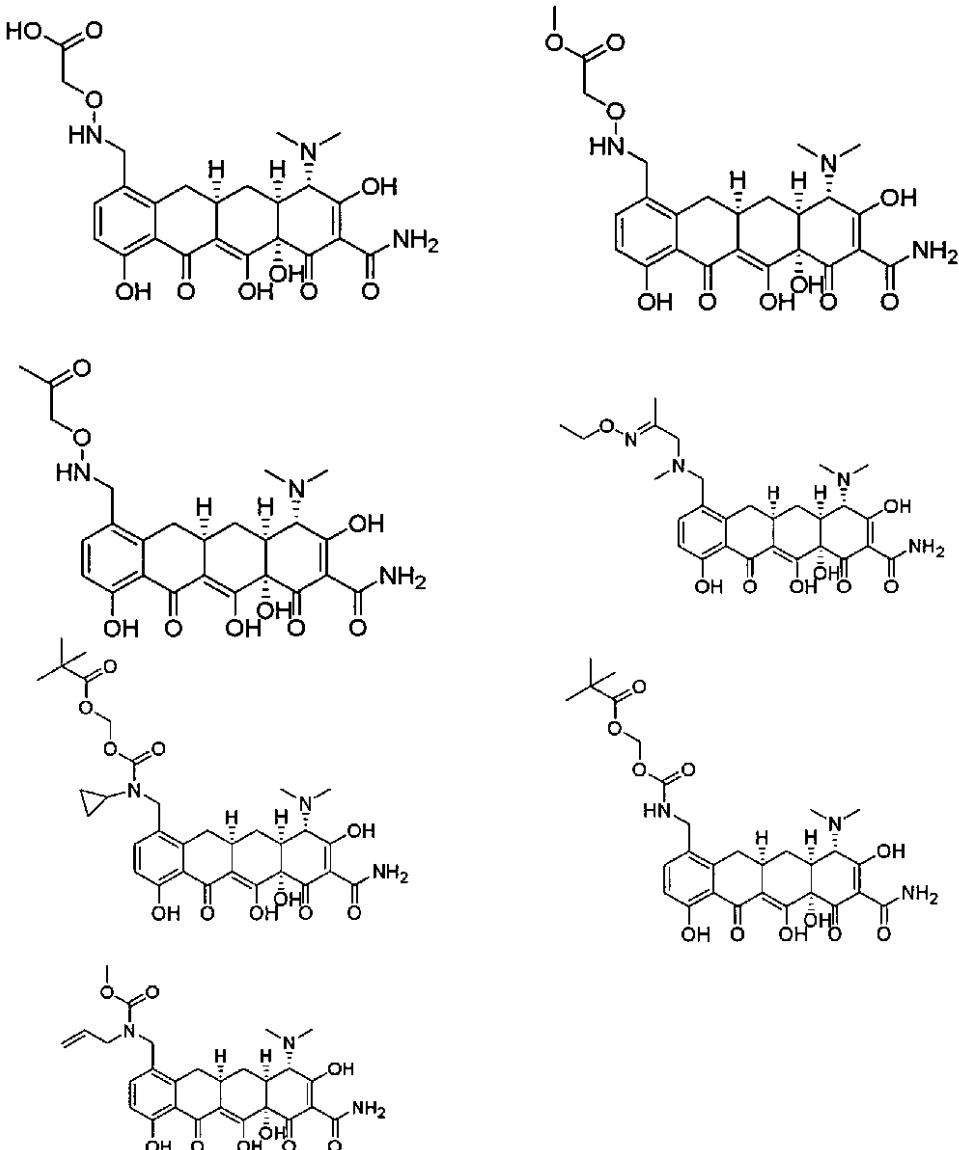
【 0 0 5 5 】

【化 2 9】



【 0 0 5 6 】

## 【化30】



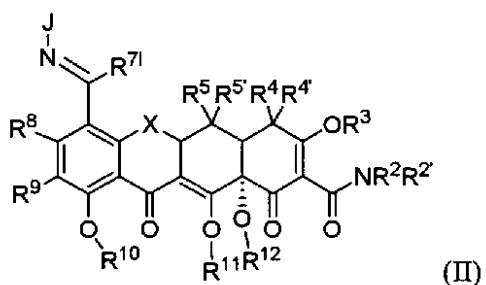
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0057】

別の実施形態では、本発明は、式IIの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0058】

## 【化31】



(式中、

Xは、 $\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{1\sim 3}\text{Y})_2$ 、 $\text{CR}^6\text{'}\text{R}^6$ 、 $\text{C}=\text{CR}^6\text{'}\text{R}^6$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^6$ 、または $\text{O}$ であり；

Jは、 $\text{NR}^{7\text{m}}\text{R}^{7\text{n}}$ 、 $\text{OR}^{7\text{o}}$ 、またはヘテロアリールであり；

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

$R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり； $R^4$ は、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

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

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

$R^{71}$ 、 $R^{7m}$ 、 $R^{7n}$ および $R^{7o}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$R^9$ は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または $-(CH_2)_0\cdots_3(NR^{9c})_0\cdots_1C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

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

$Z'$ は、 $O$ 、 $S$ 、または $NR^{9f}$ であり；

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

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

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

一実施形態では、 $X$ は $CR^{6'}R^6$ であり、 $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ、水素であり、 $J$ は $OR^{7o}$ であり、 $R^{7o}$ はアルキル（たとえば、エチルまたは $t$ -ブチル）であり、そして $R^{71}$ はアルキル（たとえば、メチル）、またはアミノアルキル（たとえば、ジメチルアミノエチルのようなジアルキルアミノアルキル）である。

### 【0059】

一実施形態では、 $X$ は、 $CR^{6'}R^6$ であり、 $R^4$ は $NR^{4a}R^{4b}$ であり、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞ

、水素であり、R<sup>9</sup>はアミノであり、R<sup>7</sup><sup>1</sup>はアルキル（たとえば、メチル）であり、JはOR<sup>7</sup>°であり、R<sup>7</sup>°はアルキル（たとえば、フッ素置換アルキルのようなハロゲン置換アルキル、たとえばCF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、エチルまたはt-ブチル）である。

#### 【0060】

別の実施形態では、Xは、CR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>'、R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>8</sup>、R<sup>1</sup>°、R<sup>1</sup>°およびR<sup>1</sup>°<sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、R<sup>9</sup>はアミノアルキル（たとえば、t-ブチルアミノメチル）であり、R<sup>7</sup>°はアルキル（たとえば、エチル）であり、そしてR<sup>7</sup><sup>1</sup>はアルキル（たとえば、メチル）である。

#### 【0061】

さらに別の実施形態では、XはCR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>'、R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>1</sup>°、R<sup>1</sup>°およびR<sup>1</sup>°<sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、JはNR<sup>7</sup>mR<sup>7</sup>nであり、R<sup>7</sup><sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>mは、それぞれ、水素であり、そしてR<sup>7</sup>nはアルキル（たとえば、t-ブチル）である。

#### 【0062】

さらなる実施形態では、XはCR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>'、R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>7</sup>°、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>1</sup>°、R<sup>1</sup>°およびR<sup>1</sup>°<sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、Jはヘテロアリ-ル（たとえば、ピロリル）である。

#### 【0063】

一実施形態では、XはCR<sup>6</sup>'R<sup>6</sup>であり、R<sup>4</sup>はNR<sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>4</sup><sup>b</sup>であり、R<sup>4</sup><sup>a</sup>およびR<sup>4</sup><sup>b</sup>は、それぞれ、アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>'、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup><sup>a</sup>、R<sup>4</sup><sup>b</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>'、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'、R<sup>8</sup>、R<sup>1</sup>°、R<sup>1</sup>°およびR<sup>1</sup>°<sup>2</sup>は、それぞれ、水素であり、そしてJはOR<sup>7</sup>°である。したがって、R<sup>9</sup>は水素であり、そしてR<sup>7</sup>°はアルキル（たとえば、メチル、エチルまたはt-ブチル）である。

#### 【0064】

別の実施形態では、R<sup>7</sup><sup>1</sup>はアルキル（たとえば、メチル）である。あるいはR<sup>7</sup><sup>1</sup>はアミノアルキルであり、R<sup>9</sup>はアミノであり、そしてR<sup>7</sup>°はアルキル（たとえば、エチルまたはt-ブチル）である。

#### 【0065】

さらなる実施形態では、R<sup>7</sup><sup>1</sup>はアルキル（たとえば、メチル）であり、R<sup>9</sup>はアミノアルキルであり、そしてR<sup>7</sup>°はアルキル（たとえば、エチル）である。さらに別の実施形態では、R<sup>7</sup><sup>1</sup>はアルキル（たとえば、メチル）である。

#### 【0066】

一実施形態では、JはNR<sup>7</sup>mR<sup>7</sup>nであり、R<sup>9</sup>m、R<sup>7</sup><sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>mは、それぞれ、水素であり、そしてR<sup>7</sup>nはアルキル（たとえば、t-ブチル）である。

#### 【0067】

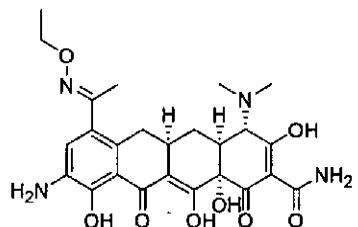
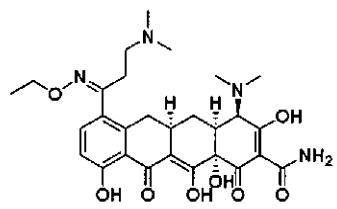
別の実施形態では、Jはヘテロアリ-ル（たとえば、ピロリル）であり、そしてR<sup>9</sup>およびR<sup>7</sup><sup>1</sup>は、それぞれ、水素である。

#### 【0068】

式IIの置換テトラサイクリン化合物の例として、

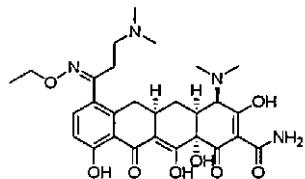
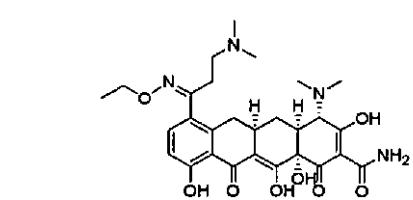
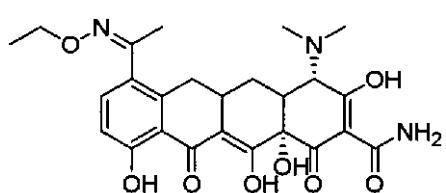
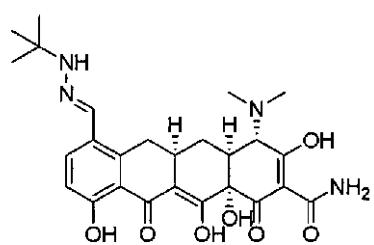
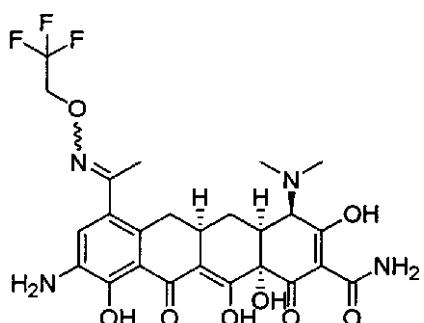
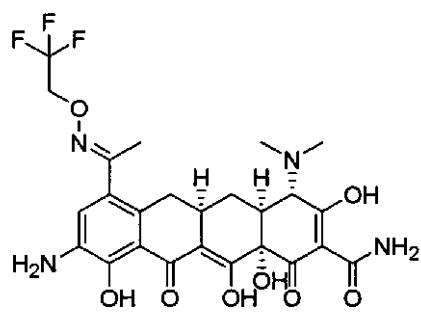
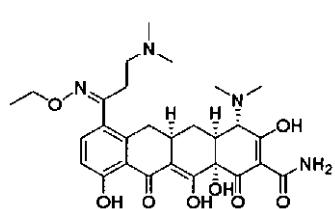
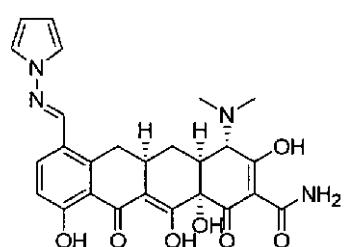
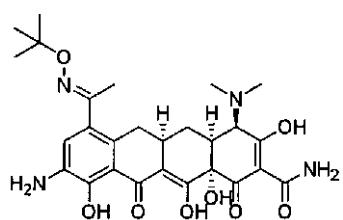
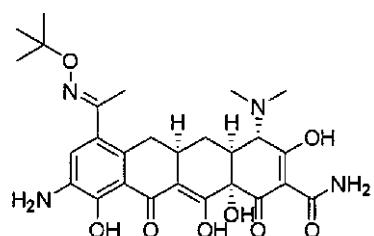
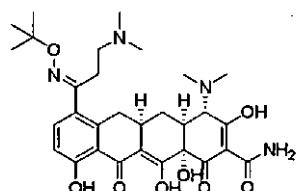
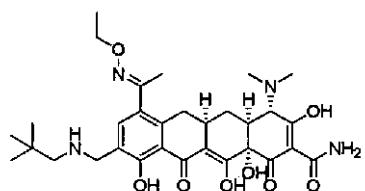
#### 【0069】

【化32】



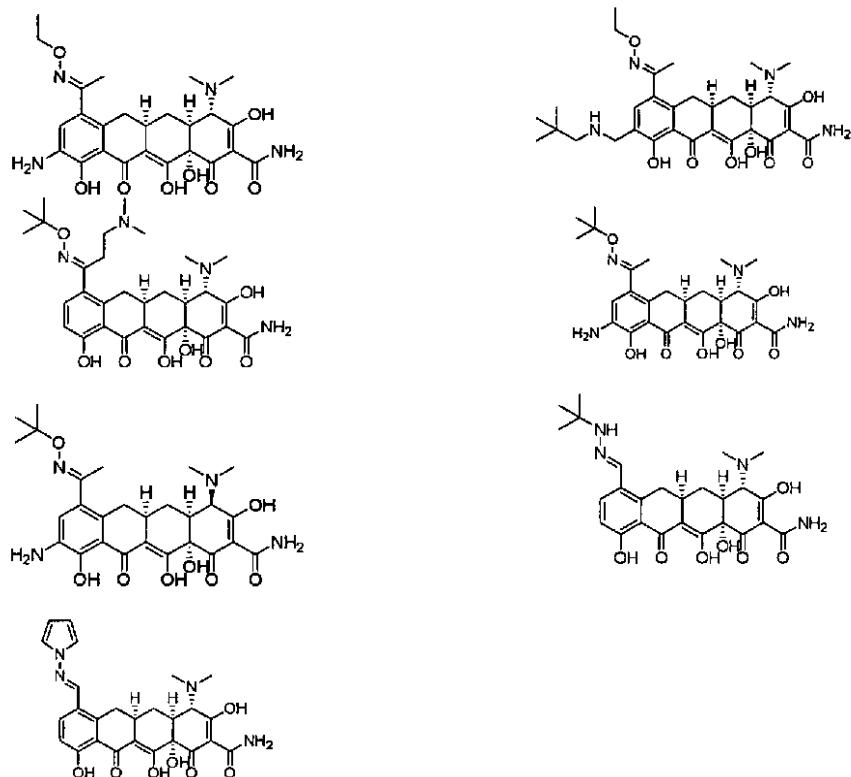
【0070】

【化 3 3】



【 0 0 7 1 】

## 【化34】



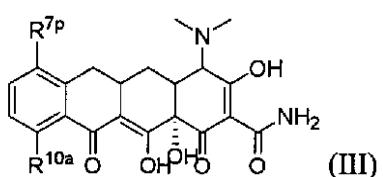
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0072】

別の実施形態では、本発明は、式I-IIの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

## 【0073】

## 【化35】



(式中、

$R^{7P}$ は、アシル、アルキルアミノ、またはヘテロアリ-ルであり；

$R^{10a}$ は、水素、アリール、カルボキシレート、またはアルコキシカルボニルであり；

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

一実施形態では、 $R^{7P}$ はアルキルアミノ（たとえば、ジメチルアミノのようなジアルキルアミノ、または置換ピペリジニル）、アシル、またはヘテロアリ-ル（たとえば、ピリミジンまたはピラジン）である。

## 【0074】

さらなる実施形態では、 $R^{10a}$ は、ヘテロアリ-ル（たとえば、オキサゾリル）、カルボキシレート、またはアルコキシカルボニル（たとえば、メトキシカルボニル）である。

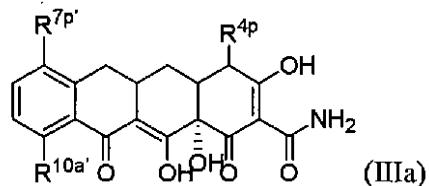
## 【0075】

さらに別の実施形態では、本発明は、式I-IIaの置換テトラサイクリン化合物、およ

びその医薬的に許容しうる塩を含む。

【0076】

【化36】



(式中、

R<sup>4p</sup> は、 - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> または水素であり；

R<sup>7p</sup> は、水素、アミノ、アシル、ヘテロアリ - ル、アミノアルキルであり；

R<sup>10a</sup> は、水素、ヘテロアリ - ル、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、シアノ、アルキル、またはアルコキシである。)

一実施形態では、R<sup>4p</sup> は - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であり、R<sup>10a</sup> は水素であり、そして R<sup>7p</sup> はアシル（たとえば、C H<sub>3</sub> C O - ）、ヘテロアリ - ル（たとえば、ピリミジニルまたはピラジニル）、またはアミノアルキル（たとえば、ピペリジニルアルキル、たとえば 4 - メチルピペリジニルメチル）である。

【0077】

別の実施形態では、R<sup>4p</sup> は - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であり、R<sup>7p</sup> はジメチルアミノであり、そして R<sup>10a</sup> はヘテロアリ - ル（たとえば、オキサゾリルまたはピラゾリル）、アルコキシカルボニル（たとえば、メトキシカルボニル）、カルボキシレート、またはシアノである。

【0078】

さらに別の実施形態では、R<sup>4p</sup> は - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であり、R<sup>7p</sup> は水素であり、そして R<sup>10a</sup> はアルコキシカルボニル（たとえば、メトキシカルボニル）、またはアルキル（たとえば、メチル）である。

【0079】

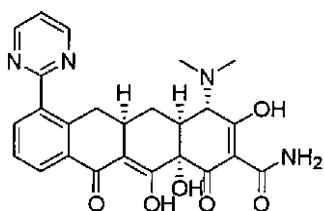
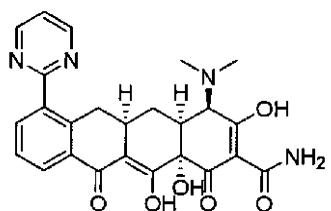
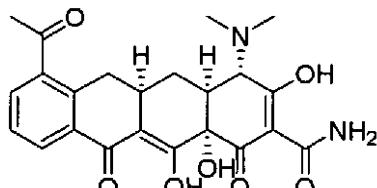
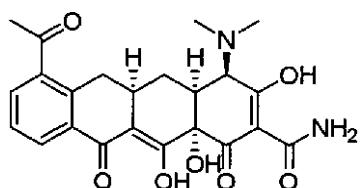
別の実施形態では、R<sup>4p</sup> は水素であり、R<sup>7p</sup> はジメチルアミノであり、そして R<sup>10a</sup> はアルキル（たとえば、メチル）、またはアルコキシ（たとえば、メトキシ）である。

【0080】

式 I II および I II a の置換テトラサイクリン化合物の例として、

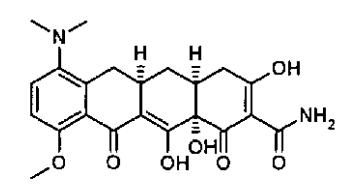
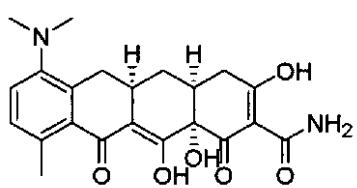
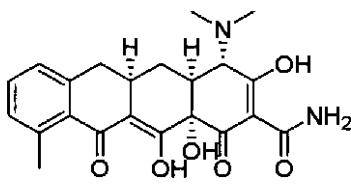
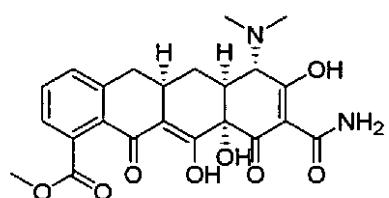
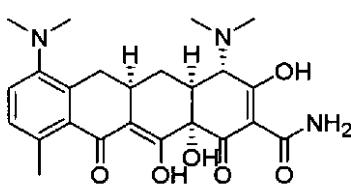
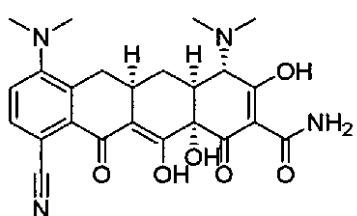
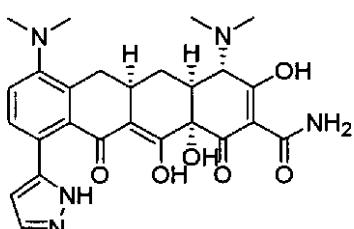
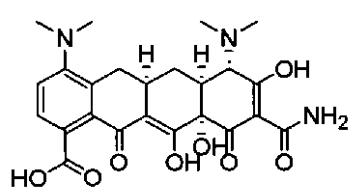
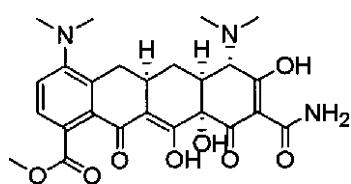
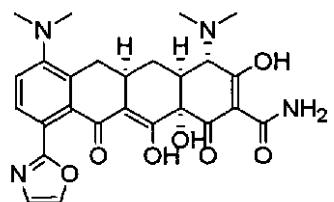
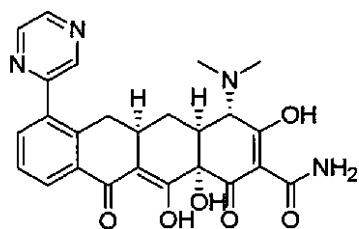
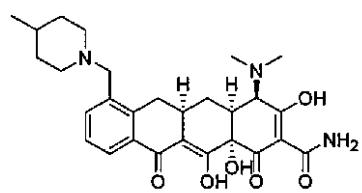
【0081】

【化37】



【0082】

## 【化 3 8】



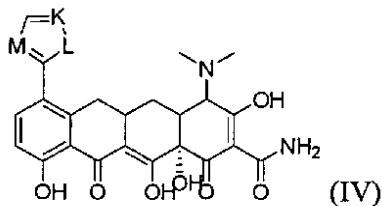
およびこれらの医薬的に許容しうる塩が挙げられる。

## 【 0 0 8 3 】

別の実施形態では、本発明は、式 I V の置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【 0 0 8 4 】

## 【化39】



(式中、

Lは、O、NH、またはSHであり；

Kは、NまたはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり；

Mは、NまたはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり；

R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>は水素であり；

R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>は、水素、アミノアルキル、またはアルコキシカルボニルアミノアルキルである。)

—実施形態では、LはOであり、KはNであり、MはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり、そしてR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>は水素である。

## 【0085】

別の実施形態では、LはOであり、KはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>は水素であり、そしてMはNである。あるいはMはR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり、そしてR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>はアルキルアミノ（たとえば、メチルアミノアルキル、イソプロピルアミノアルキルまたはt-ブチルアミノアルキル）、またはアルコキシカルボニルアミノアルキルである。

## 【0086】

別の実施形態では、LはSHであり、KはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>は水素であり、そしてMはNである。

## 【0087】

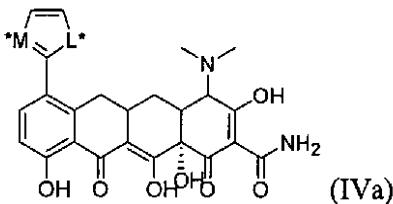
さらに別の実施形態では、LはNHであり、KはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり、MはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>であり、そしてR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>およびR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>は、それぞれ、水素である。

## 【0088】

別の実施形態では、式IVaの置換テトラサイクリン化合物およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0089】

## 【化40】



(式中、

L<sup>\*</sup>は、O、NH、またはSであり；

\*Mは、N、CH、またはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>S<sup>7</sup>であり；

R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>S<sup>7</sup>は、アミノアルキルである。)

—実施形態では、\*MはNであり、そしてL<sup>\*</sup>は、SまたはOである。

## 【0090】

別の実施形態では、\*MはCHであり、そしてL<sup>\*</sup>は、NHまたはOである。

## 【0091】

さらなる実施形態では、MはCR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>S<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>S<sup>7</sup>はアミノアルキル（たとえば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>aR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>b（式中、tは0～5の整数であり、R<sup>7</sup>P<sup>7</sup>aは、水素またはアルキルであり、そしてR<sup>7</sup>P<sup>7</sup>bは、アルキルまたはアルコキシカルボ

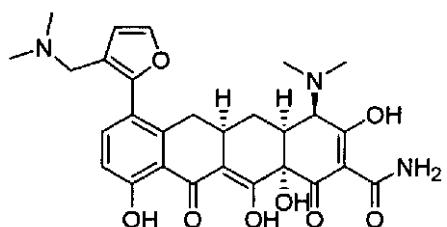
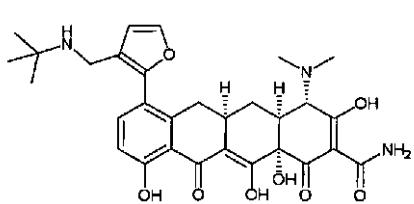
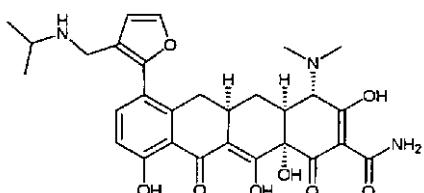
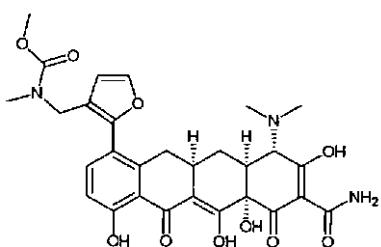
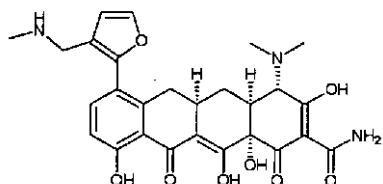
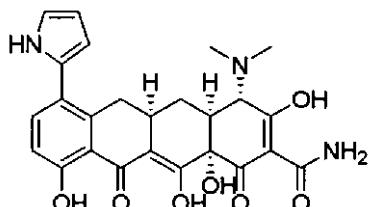
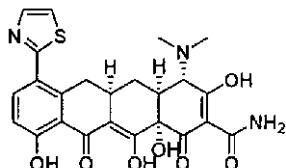
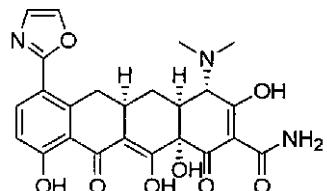
ニルである)である。一実施形態では、 $t$ は1であり、 $R^{7-p^a}$ はアルキル(たとえば、メチル)であり、そして $R^{7-p^b}$ はアルキル(たとえば、メチル)、またはアルコキシカルボニル(たとえば、メトキシカルボニル)である。別の実施形態では、 $R^{7-p^a}$ は水素であり、そして $R^{7-p^b}$ はアルキル(たとえば、メチル、イソプロピルまたは $t$ -ブチル)である。

【 0 0 9 2 】

式 I V および I V a の置換テトラサイクリン化合物として、

【 0 0 9 3 】

【化 4 1】



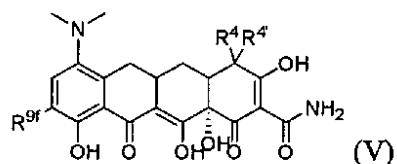
およびこれらの医薬的に許容しうる塩が挙げられる。

[ 0 0 9 4 ]

また、本発明は、式Vの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

[ 0 0 9 5 ]

【化 4 2】



(式中、

$R^4$  は水素であり；

$R^4'$  は、水素またはアルキルアミノであり；

$R^9f$  は、 $CR^9gNR^9h$  または  $CR^9iR^9jNR^9kR^9l$  であり；

$R^9g$ 、 $R^9h$ 、 $R^9i$ 、 $R^9j$ 、 $R^9k$  および  $R^9l$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ウレアまたはアルコキシであり、あるいは  $R^9k$  および  $R^9l$  は結合して環を形成する。）

一実施形態では、 $R^4$  は水素であり、 $R^4'$  はアルキルアミノ（たとえば、ジメチルアミノのようなジアルキルアミノ）であり、 $R^9f$  は  $CR^9gNR^9h$  であり、 $R^9g$  は水素であり、そして  $R^9h$  はアルコキシ（たとえば、メトキシ）である。別の実施形態では、 $R^9g$  はアルキル（たとえば、メチル）であり、そして  $R^9h$  はアルコキシ（たとえば、エトキシ）である。

#### 【0096】

別の実施形態では、 $R^9f$  は  $CR^9iR^9jNR^9kR^9l$  であり、 $R^9i$  および  $R^9j$  は、それぞれ、水素であり、 $R^9k$  はアルキル（たとえば、メチル）であり、そして  $R^9l$  はアルコキシ（たとえば、メトキシまたはエトキシ）である。あるいは、 $R^9k$  および  $R^9l$  は結合し、環（たとえば、6員環）を形成する。別の実施形態では、 $R^9l$  は、アルキルカルボニルで置換されてもよいアミノ、またはアルキル（たとえば、t-ブチル）で置換されてもよいウレア部分である。

#### 【0097】

さらに別の実施形態では、 $R^9k$  は水素であり、 $R^9l$  はアルコキシ（たとえば、メトキシ）である。

#### 【0098】

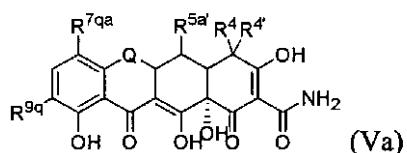
さらなる実施形態では、 $R^4$  および  $R^4'$  は、それぞれ、水素であり、 $R^9f$  は  $CR^9gNR^9h$  であり、 $R^9g$  はアルキル（たとえば、メチル）であり、そして  $R^9h$  はアルコキシ（たとえば、メトキシ）である。

#### 【0099】

さらに別の実施形態では、本発明は、式Vaの置換テトラサイクリン化合物、およびそのその医薬的に許容しうる塩を含む。

#### 【0100】

#### 【化43】



（式中、

$Q$  は、 $-CH_2$  または  $-C=CH_2$  であり；

$R^4$  は、水素であり；

$R^4'$  は、水素またはアルキルアミノであり；

$R^{5a'}$  は、水素またはヒドロキシルであり；

$R^{7q a}$  は、 $-N(CH_3)_2$  または水素であり；

$R^{9q}$  は、 $CR^9g'NR^9h'$  または  $CR^9i'R^9j'NR^9k'R^9l'$  であり；

$R^{9g'}$ 、 $R^{9h'}$ 、 $R^{9i'}$ 、 $R^{9j'}$ 、 $R^{9k'}$  および  $R^{9l'}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ウレアまたはアルコキシであり、あるいは  $R^{9k'}$  および  $R^{9l'}$  は結合して環を形成する。）

一実施形態では、 $Q$  は  $-C=CH_2$  であり； $R^4'$  はアルキルアミノであり； $R^{5a'}$  はヒドロキシルであり、 $R^{7q a}$  は水素であり、そして  $R^{9q}$  は  $CR^9i'R^9j'NR^9k'R^9l'$  である。さらなる実施形態では、 $R^{9i'}$  および  $R^{9j'}$  は、それぞれ、水素であり、そして  $R^{9k'}$  はアルキル（たとえば、メチル）であり、そして  $R^{9l'}$  はアルコキシ（たとえば、メトキシ）である。

## 【0101】

別の実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>’およびR<sup>5a</sup>’は、それぞれ、水素であり；R<sup>7q a</sup>’は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9g</sup>’NR<sup>9h</sup>’であり、R<sup>9g</sup>’はアルキル(たとえば、メチル)であり、そしてR<sup>9h</sup>’はアルコキシ(たとえば、メトキシ)である。

## 【0102】

さらなる実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>’はアミノアルキルであり；R<sup>5a</sup>’およびR<sup>7q a</sup>’は、それぞれ、水素であり；R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9i</sup>’R<sup>9j</sup>’NR<sup>9k</sup>’R<sup>9l</sup>’であり；R<sup>9i</sup>’、R<sup>9j</sup>’およびR<sup>9k</sup>’は、それぞれ、水素であり、R<sup>9l</sup>’はアルコキシ(たとえば、エトキシ)である。

## 【0103】

一実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>’はアミノアルキルであり；R<sup>5a</sup>’およびR<sup>7q a</sup>’は、それぞれ、水素であり；R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9i</sup>’R<sup>9j</sup>’NR<sup>9k</sup>’R<sup>9l</sup>’であり；R<sup>9i</sup>’およびR<sup>9j</sup>’は、それぞれ、水素であり；R<sup>9k</sup>’はアルキル(たとえば、メチル)であり、そしてR<sup>9l</sup>’はアルコキシ(たとえば、メトキシ)である。

## 【0104】

さらに別の実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>’はアルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>’は水素であり；R<sup>7q a</sup>’は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9g</sup>’NR<sup>9h</sup>’であり；R<sup>9g</sup>’は水素であり、そしてR<sup>9h</sup>’はアルコキシ(たとえば、メトキシ)である。

## 【0105】

別の実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>’はアルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>’は水素であり、R<sup>7q a</sup>’は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9g</sup>’NR<sup>9h</sup>’であり、R<sup>9g</sup>’はアルキル(たとえば、メチル)であり、そしてR<sup>9l</sup>’はアルコキシ(たとえば、メトキシ)である。

## 【0106】

さらなる実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>’はアルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>’は水素であり、R<sup>7q a</sup>’は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9i</sup>’R<sup>9j</sup>’NR<sup>9k</sup>’R<sup>9l</sup>’であり、R<sup>9i</sup>’、R<sup>9j</sup>’およびR<sup>9k</sup>’は、それぞれ、水素であり、そしてR<sup>9l</sup>’はアルコキシ(たとえば、メトキシ)、アルキルカルボニルアミノ(たとえば、t-ブチルカルボニルアミノ)、またはアルキルウレア(たとえば、t-ブチルウレア)である。

## 【0107】

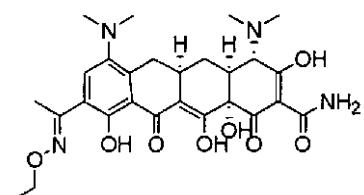
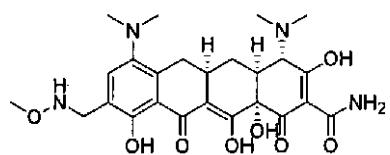
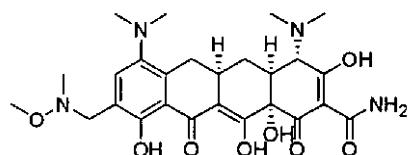
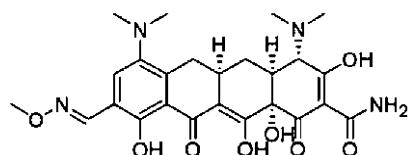
さらに別の実施形態では、Qは-CH<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>’はアルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>’は水素であり、R<sup>7q a</sup>’は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり、R<sup>9q</sup>’はCR<sup>9i</sup>’R<sup>9j</sup>’NR<sup>9k</sup>’R<sup>9l</sup>’であり、R<sup>9i</sup>’およびR<sup>9j</sup>’は、それぞれ、水素であり、R<sup>9k</sup>’はアルキル(たとえば、メチル)であり、そしてR<sup>9l</sup>’はアルコキシ(たとえば、メトキシ)である。

## 【0108】

式VおよびVaの置換テトラサイクリン化合物として、

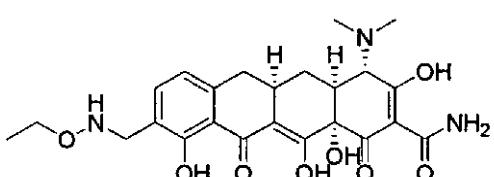
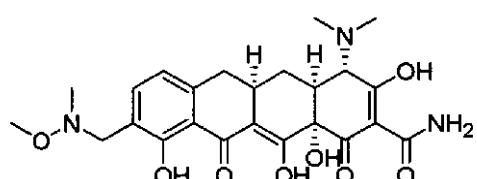
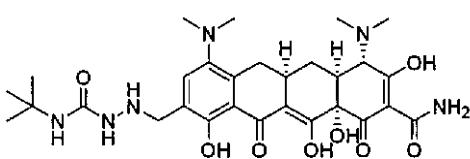
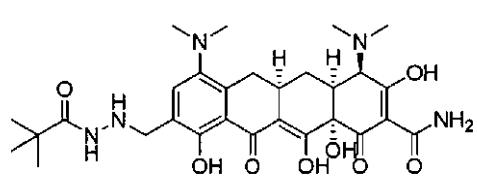
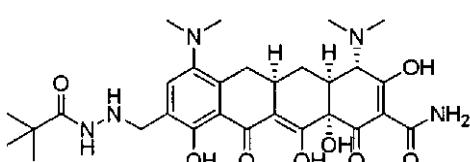
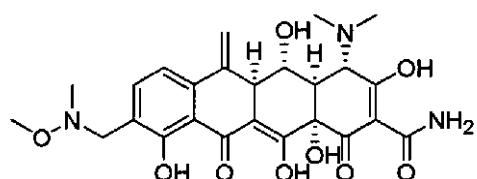
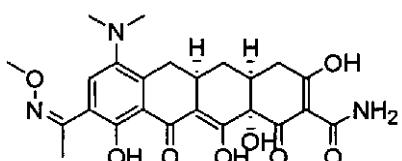
## 【0109】

【化44】



【0110】

【化45】



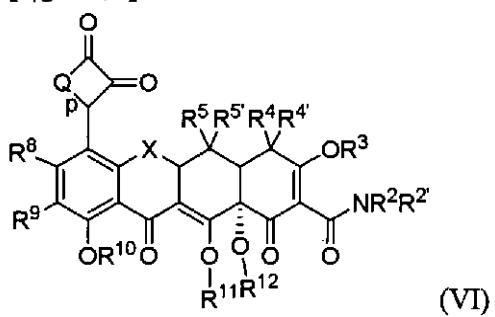
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

【0111】

—実施形態では、また本発明は、式V Iの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

【0112】

## 【化46】



(式中、

X は、 C H C ( R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> Y , Y ) 、 C R<sup>6</sup> ' R<sup>6</sup> 、 C = C R<sup>6</sup> ' R<sup>6</sup> 、 S 、 N R<sup>6</sup> 、 または O であり；

p は、 単結合または二重結合であり；

Q は、 p が二重結合の場合、 C R<sup>7</sup> s であり、あるいは p が単結合の場合、 C R<sup>7</sup> s ' R<sup>7</sup> s ' であり；

R<sup>2</sup> 、 R<sup>2</sup> ' 、 R<sup>4</sup> ' 、 R<sup>4</sup><sup>a</sup> および R<sup>4</sup><sup>b</sup> は、 それぞれ独立して、 水素、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 アリールアルキル、 アリール、 複素環、 ヘテロ芳香族、 またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup> 、 R<sup>10</sup> 、 R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、 それぞれ、 水素またはプロドラッグ部分であり； R<sup>4</sup> は、 N R<sup>4</sup><sup>a</sup> R<sup>4</sup><sup>b</sup> 、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヒドロキシル、 ハロゲン、 または水素であり；

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

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

R<sup>7</sup> s 、 R<sup>7</sup> s ' および R<sup>7</sup> s '' は、 それぞれ、 水素、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヒドロキシル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アミノ、 アミノアルキル、 アルキルアミノ、 アリール、 アシル、 アリールアルキル、 アルキルカルボニルオキシ、 またはアリールカルボニルオキシであり；

R<sup>8</sup> は、 水素、 ヒドロキシル、 ハロゲン、 チオール、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリール、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 またはアリールアルキルであり；

R<sup>9</sup> は、 水素、 ニトロ、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリール、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アリールアルキル、 アミノ、 アミノアルキル、 アミド、 アリールアルケニル、 アリールアルキニル、 チオニトロソ - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0</sub> ~<sub>3</sub> ( N R<sup>9</sup><sup>c</sup> )<sub>0</sub> ~<sub>1</sub> C ( = Z' ) Z R<sup>9</sup><sup>a</sup> であり；

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

Z' は、 O 、 S 、 または N R<sup>9</sup><sup>f</sup> であり；

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

R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> は、 水素、 ヒドロキシ、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アルキルスルフィニル、 アルキルスルホニル、 アルキルアミノ、 またはアリール

アルキルであり；および

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

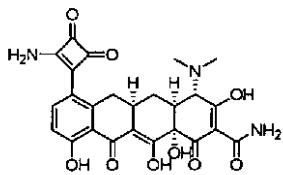
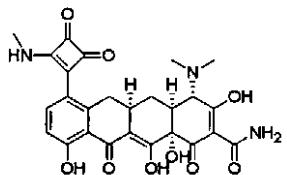
一実施形態では、X は CR<sup>6'</sup>R<sup>6</sup> であり、R<sup>4</sup> は NR<sup>4'a</sup>R<sup>4'b</sup> であり、R<sup>4'a</sup> および R<sup>4'b</sup> は、それぞれ、アルキル（たとえば、メチル）であり、そして R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、それぞれ、水素である。別の実施形態では、p は二重結合であり、Q は CR<sup>7's</sup> である。さらなる実施形態では、R<sup>7's</sup> は、アミノ、アルキルアミノ（たとえば、メチルアミノ）、またはジアルキルアミノ（たとえば、ジメチルアミノ）である。

【0113】

式 V I の置換テトラサイクリン化合物の例として、

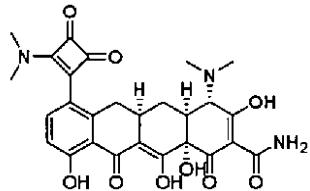
【0114】

【化47】



【0115】

【化48】



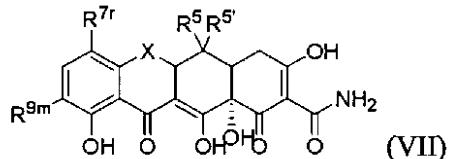
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

【0116】

一実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式 V I I の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

【0117】

【化49】



(式中、

X は CR<sup>6'</sup>R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> は、ヒドロキシルまたは水素であり；

R<sup>5'</sup> は、水素であり；

R<sup>6'</sup> は、水素またはアルキルであり；

R<sup>6</sup> は、水素であり；

R<sup>7'r</sup> は、水素またはアルキルアミノであり；

R<sup>9'm</sup> は、ヘテロアリール、アミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシアミノカルボニル、または -CR<sup>9'm</sup>NR<sup>9'm'</sup> であり；

R<sup>9'm'</sup> および R<sup>9'm''</sup> は、それぞれ、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ア

ルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。)

一実施形態では、XはCR<sup>6\*</sup>R<sup>6</sup>であり、そしてR<sup>5</sup>、R<sup>5\*</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6\*</sup>は、それぞれ、水素であり、R<sup>7</sup>はアルキルアミノ（たとえば、ジメチルアミノのようなジアルキルアミノ）、およびR<sup>9m</sup>は、ヘテロアリ-ル（たとえば、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリルまたはピリジニル）、アミノカルボニル（たとえば、ジアルキルアミノカルボニル、たとえばジエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、プロピルメチルアミノカルボニル、ピロリジニルまたはビペリジニル）、ヒドロキシアミノカルボニル（たとえば、ヒドロキシアミノメチルカルボニル）、アルコキシアミノカルボニル（たとえば、メトキシアミノカルボニル）、アルコキシカルボニル（たとえば、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニル）、または-CR<sup>9m\*</sup>NR<sup>9m\*</sup>である。したがって、R<sup>9m\*</sup>はアルキル（たとえば、メチル）であり、そしてR<sup>9m\*</sup>はアルコキシ（たとえば、メトキシ）である。

#### 【0118】

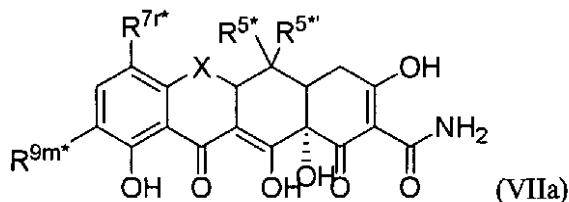
別の実施形態では、XはCR<sup>6\*</sup>R<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>はアルキルであり、R<sup>5</sup>はヒドロキシルであり、R<sup>5\*</sup>およびR<sup>6\*</sup>は、それぞれ、水素であり、そしてR<sup>9m</sup>はヘテロアリ-ルである。

#### 【0119】

さらに別の実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式VIIaの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

#### 【0120】

#### 【化50】



（式中、

Xは、CR<sup>6\*</sup>R<sup>6</sup>であり；

R<sup>5\*</sup>は、水素であり；

R<sup>5\*\*</sup>は、水素、ヒドロキシルであり；

R<sup>6\*</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>6\*\*</sup>は、水素であり；

R<sup>7r\*</sup>は、水素、アルキル、ヘテロアリ-ル、アシル、またはアルキルアミノであり；

R<sup>9m\*</sup>は、アミノアルキル、複素環部分、アリール、-CONR<sup>9ma</sup>R<sup>9mb</sup>、-COR<sup>9mc</sup>、-COOR<sup>9md</sup>、アルキル、シクロアルキル、または水素であり；

R<sup>9m\*\*</sup>は、アミノアルキル、アリール、またはアルキルであり；

R<sup>9m\*\*\*</sup>は、アルキル、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R<sup>9ma</sup>およびR<sup>9mb</sup>は、それぞれ、水素、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはアルコキシであり、あるいはこれらは結合して環を形成する。）

一実施形態では、R<sup>5\*</sup>はヒドロキシルであり、R<sup>6\*</sup>はアルキルであり、R<sup>7r\*</sup>は水素であり、R<sup>9m\*</sup>はアリール（たとえば、オキサゾリルのようなヘテロアリ-ル）である。

#### 【0121】

さらに別の実施形態では、R<sup>5\*</sup>およびR<sup>6\*</sup>は、それぞれ、水素であり、R<sup>7r\*</sup>はアルキルアミノ（たとえば、ジアルキルアミノ、たとえばジメチルアミノ）であり、そしてR<sup>9m\*</sup>はアミノアルキル（たとえば、ジメチルアミノプロピル）、複素環部分（たとえば、ジヒドロピラニル部分、たとえば

【0122】

【化51】



)、アリール(たとえば、フェニルまたはベンズアミド、またはヘテロアリ-ル部分、たとえばオキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば、メチルまたはイソプロピル置換オキサゾリルのようなアルキル置換オキサジアゾリル)、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、メチルピラゾリル、メチルイミダゾリル、オキサジアゾリル、フラニル(たとえば、カルボキシレート置換フラニル)またはピロリル)、アルキル(たとえば、メチル、エチル、イソプロピル、ネオペンチルまたはトリフルオロメチル)、またはシクロアルキル(たとえば、シクロプロピル)である。

【0123】

さらに別の実施形態では、 $R^{5*}$ および $R^{6*}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7r*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジアルキルアミノ、たとえばジメチルアミノ)であり、 $R^{9m^a}$ は-CONR<sup>9ma</sup>R<sup>9mb</sup>-であり、 $R^{9m^a}$ は水素であり、そして $R^{9m^b}$ は、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル(たとえば、ヒドロキシエチル)、アルコキシ(たとえば、メトキシ)、アリール(たとえば、フェニル)、またはアルキル(たとえば、t-ブチル)である。さらなる実施形態では、 $R^{9m^a}$ はアルキル(たとえば、メチル、エチルまたはプロピル)であり、そして $R^{9m^b}$ は、アルキル(たとえば、メチル、エチルまたはプロピル)、またはヒドロキシルである。さらに別の実施形態では、 $R^{9m^a}$ および $R^{9m^b}$ は結合して環(たとえば、5または6員環)を形成する。

【0124】

一実施形態では、 $R^{5*}$ および $R^{6*}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7r*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジアルキルアミノ、たとえばジメチルアミノ)であり、 $R^{9m^a}$ は-COOR<sup>9m\*</sup>であり、 $R^{9m^a}$ は、アルキル(たとえば、メチル、エチルまたはネオペンチル)、アルコキシアルキル(たとえば、メトキシエチル)、またはヒドロキシアルキル(たとえば、ヒドロキシエチル)である。

【0125】

別の実施形態では、 $R^{5*}$ および $R^{6*}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7r*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジアルキルアミノ、たとえばジメチルアミノ)であり、 $R^{9m^a}$ は-COR<sup>9m\*</sup>であり、そして $R^{9m^a}$ は、アルキル(たとえば、エチルまたはネオペンチル)、アミノアルキル(たとえば、ジメチルアミノエチル)、またはフェニルである。

【0126】

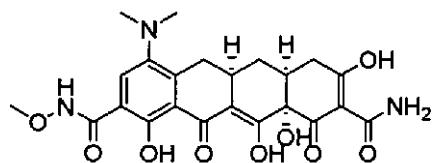
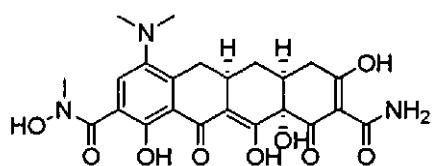
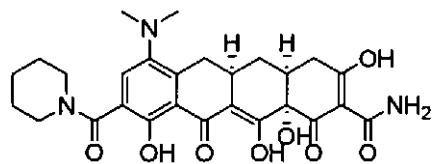
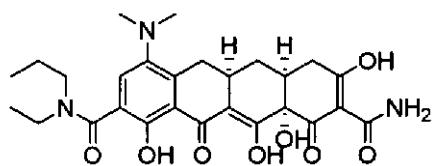
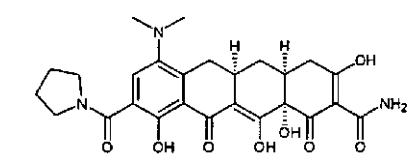
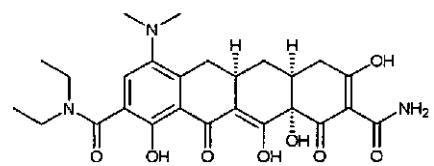
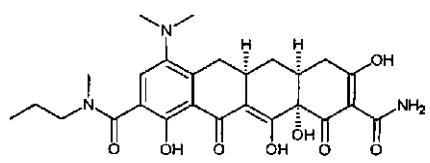
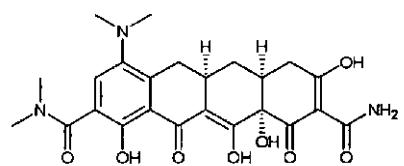
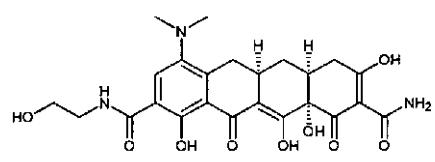
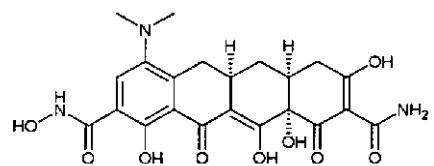
もうひとつの実施形態では、 $R^{5*}$ および $R^{6*}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{9m^a}$ は水素であり、そして $R^{7r*}$ は、アルキル(たとえば、メチルまたはイソプロピル)、アリール(たとえば、ヘテロアリ-ル、たとえばオキサゾリル)、またはアシリルである。

【0127】

式VIIおよびVIIaの置換テトラサイクリン化合物の例として、

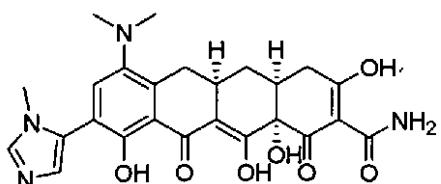
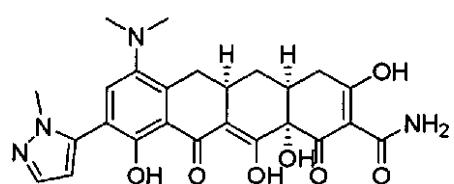
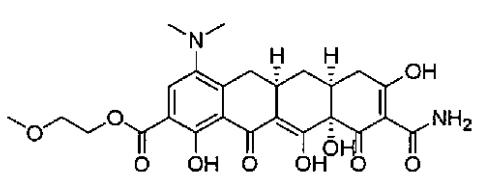
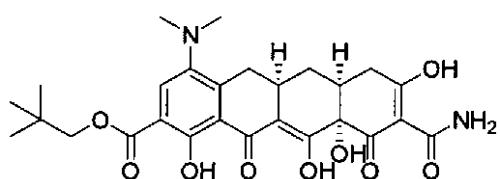
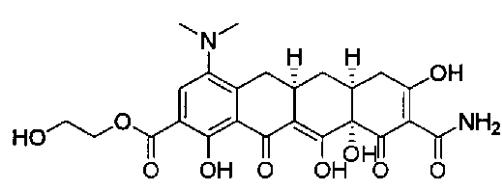
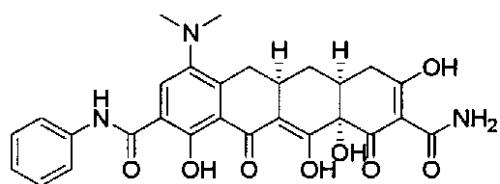
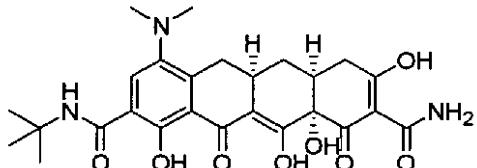
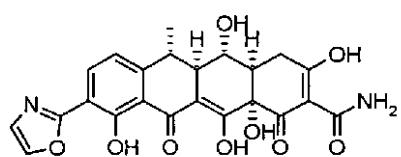
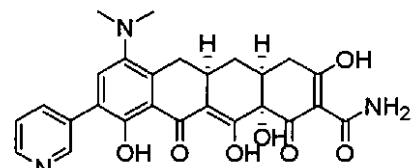
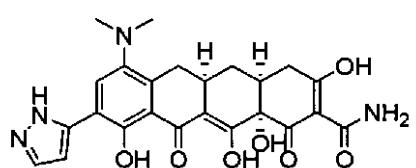
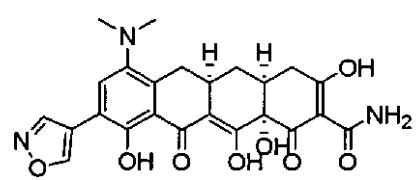
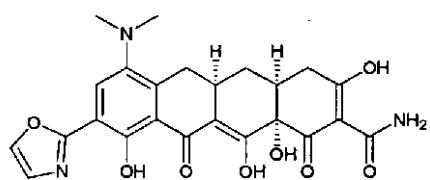
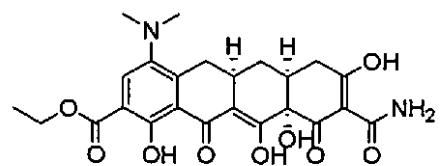
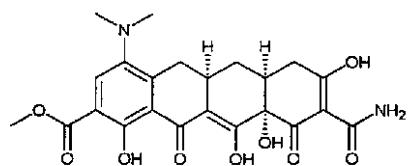
【0128】

【化 5 2】



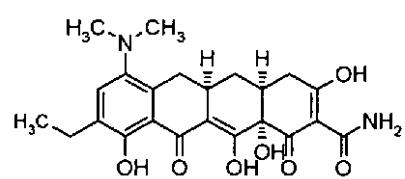
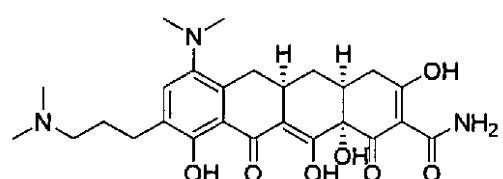
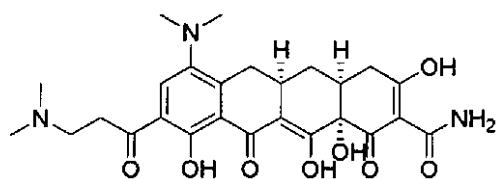
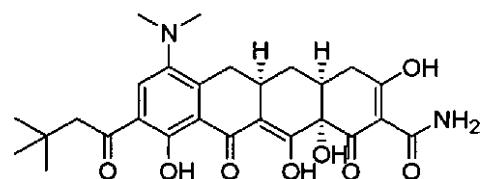
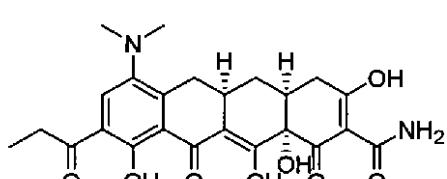
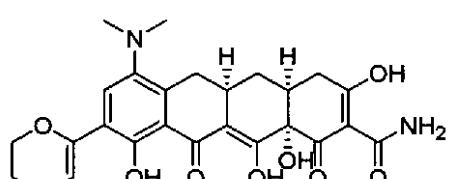
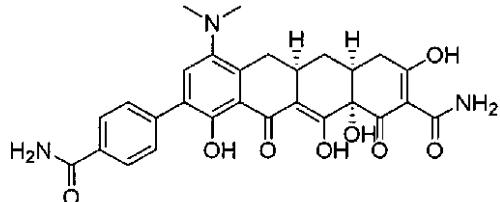
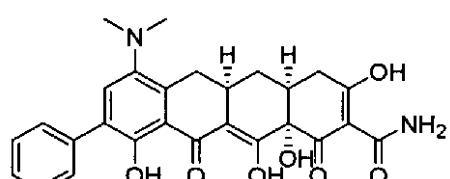
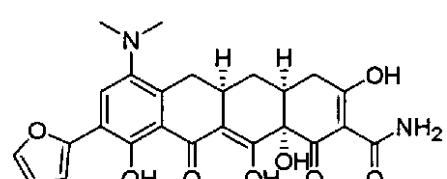
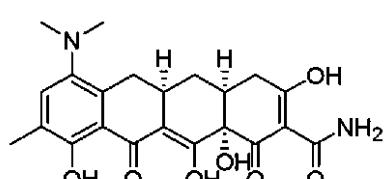
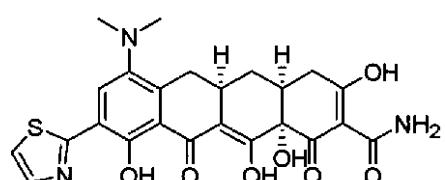
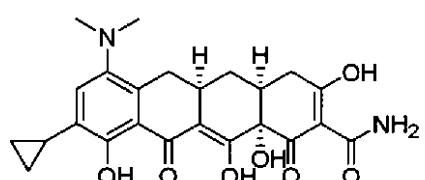
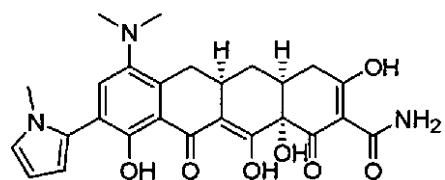
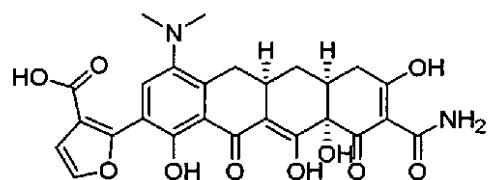
【0 1 2 9】

【化 5 3】



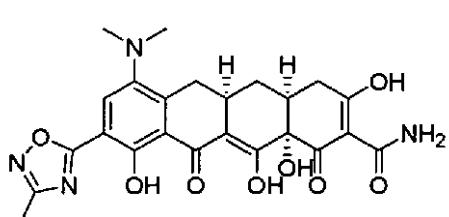
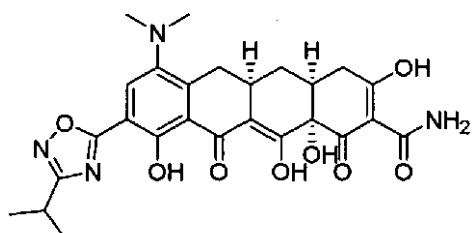
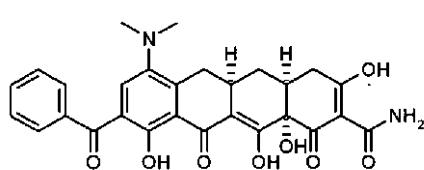
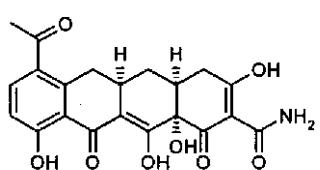
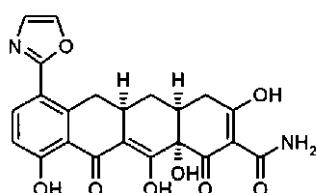
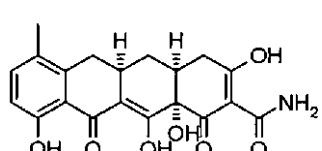
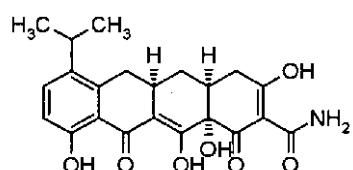
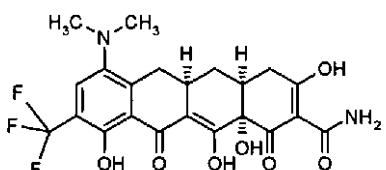
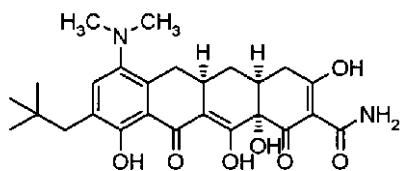
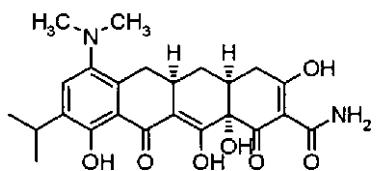
【 0 1 3 0 】

【化 5 4】



【 0 1 3 1 】

## 【化55】



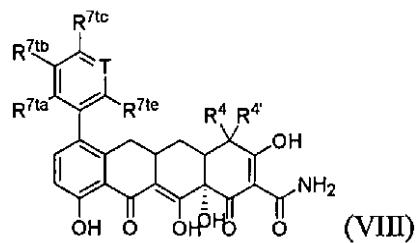
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0132】

さらに別の実施形態では、式VIIの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0133】

## 【化56】



(式中、

Tは、NまたはCR<sup>7t</sup><sub>d</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、アルキルアミノまたは水素であり；

R<sup>4'</sup>は水素であり；

R<sup>7t</sup><sub>e</sub>は水素であり；

$R^{7-t^a}$ 、 $R^{7-t^b}$ 、 $R^{7-t^c}$ および $R^{7-t^d}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルオキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノアルキルアミノカルボニル、アミノアルキルアミノカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリ-ルアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、アシルアミノアルキルアミノカルボニル、アルコキシアミノカルボニル、アルコキシアルキルアミノカルボニル、またはアルキルアミノアルキルカルボニルアミノであり、あるいは $R^{7-t^b}$ および $R^{7-t^c}$ は、結合して環を形成する。)

一実施形態では、 $R^4$ はアルキルアミノ（たとえば、ジメチルアミノのようなジアルキルアミノ）であり、 $R^{4'}$ は水素であり、TはNであり、 $R^{7-t^a}$ および $R^{7-t^d}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7-t^b}$ および $R^{7-t^c}$ は、結合して環を形成する。別の実施形態では、 $R^{7-t^c}$ はアルキルアミノアルキルオキシ（たとえば、ジメチルアミノアルキルオキシのようなジアルキルアミノアルキルオキシ）である。

#### 【0134】

さらなる実施形態では、Nは $C R^{7-t^d}$ であり、 $R^{7-t^a}$ 、 $R^{7-t^c}$ および $R^{7-t^d}$ は、それぞれ、水素である。別の実施形態では、 $R^{7-t^d}$ は、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノアルキルアミノカルボニル（たとえば、メチルアミノアルキルアミノカルボニル）、ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル（たとえば、ジメチルアミノアルキルアミノカルボニル、ジエチルアミノアルキルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノアルキルアミノカルボニル、ピロリジニルアルキルアミノカルボニルまたはビペリジニルアルキルアミノカルボニル）、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アミノアルキルアミノカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、アルキルアミノアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリ-ルアルキルアミノカルボニル（たとえば、フラニルアルキルアミノカルボニル）、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル（たとえば、エトキシカルボニルアルキルアミノカルボニル）、アシルアミノアルキルアミノカルボニル、アルコキシアミノカルボニル（たとえば、メトキシアミノカルボニル）、アルコキシアルキルアミノカルボニル（たとえば、メトキシアルキルアミノカルボニル）、またはアルキルアミノアルキルカルボニルアミノ（たとえば、ジメチルアミノアルキルカルボニルアミノのようなジアルキルアミノアルキルカルボニルアミノ）である。

#### 【0135】

別の実施形態では、 $R^{7-t^a}$ 、 $R^{7-t^b}$ および $R^{7-t^d}$ は水素であり、そして $R^{7-t^c}$ はアルキルアミノカルボニルである。

#### 【0136】

さらに別の実施形態では、 $R^{7-t^a}$ はハロゲン（たとえば、フッ素）であり、 $R^{7-t^c}$ および $R^{7-t^d}$ は、それぞれ、水素であり、そして $R^{7-t^b}$ はアルキルアミノアルキルアミノカルボニル（たとえば、ジメチルアミノアルキルアミノカルボニルのようなジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル）である。

#### 【0137】

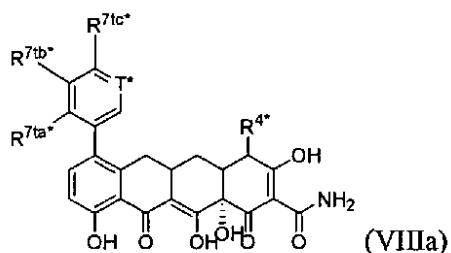
一実施形態では、 $R^4$ および $R^{4'}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7-t^a}$ 、 $R^{7-t^c}$ および $R^{7-t^d}$ は、それぞれ、水素であり、そして $R^{7-t^b}$ はアルキルアミノアルキルアミノカルボニル（たとえば、ジメチルアミノアルキルアミノカルボニルのようなジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル）である。

#### 【0138】

さらなる実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式VIIIAの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

#### 【0139】

## 【化57】



(式中、

$T^*$  は、NまたはCHであり；

$R^{4*}$  は、水素またはアルキルアミノであり；

$R^{7ta*}$  は、水素またはハロゲンであり；

$R^{7tb*}$  は、水素、 $-CH=CHCN$ 、ヒドロキシアルキル、 $-CONR^{7tb}aR^{7tb}$ 、 $-NHCOR^{7tb}d$ であり；

$R^{7tb}a$  および  $R^{7tb}b$  は、結合し環を形成し；あるいは  $R^{7tb}a$  は、水素またはアルキルであり、そして  $R^{7tb}b$  は、水素、アルコキシ、アルキル、または $-(CH_2)_xR^{7tb}c$  であり；

$R^{7tb}c$  は、アミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシル、アリール、複素環部分、またはアルコキシカルボニルアミノであり；

$R^{7tb}d$  は、 $-(CH_2)_yR^{7tb}e$  (式中、 $R^{7tb}e$  はアミノである) であり；

$R^{7tc*}$  は、水素、 $-O(CH_2)_zR^{7tc}a$ 、 $-CONHR^{7tc}b$ 、または $-NHCOR^{7tc}d$  (式中、 $R^{7tc}b$  は、 $-(CH_2)_wR^{7tc}c$  であり、 $R^{7tc}a$  および  $R^{7tc}c$  は、それぞれ、アミノであり；

$R^{7td}$  は、アルコキシであり；あるいは

$R^{7tb}*$  および  $R^{7tc}*$  は、結合して環を形成し；

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0 と 5 との間の整数である。)

一実施形態では、 $T^*$  は CH であり、 $R^{4*}$  はアルキルアミノ (たとえば、ジメチルアミノ) であり、 $R^{7ta*}$  および  $R^{7tc*}$  は、それぞれ、水素であり、そして  $R^{7tb*}$  は、 $-CH=CHCN$ 、ヒドロキシアルキル (たとえば、ヒドロキシプロピル)、または $-CONR^{7tb}aR^{7tb}b$  である。一実施形態では、 $R^{7tb}a$  は水素であり、 $R^{7tb}b$  は、水素、アルコキシ (たとえば、メトキシ)、アルキル (たとえば、ブチル)、あるいは  $R^{7tb}b$  は、 $-(CH_2)_xR^{7tb}c$  (式中、x が 1 の場合、 $R^{7tb}c$  は、アリール (たとえば、フラニルのようなヘテロアリール) でもよく、x が 2 の場合、 $R^{7tb}c$  は、アミノ (たとえば、 $-NH_2$ 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはジイソプロピルアミノ)、アルコキシカルボニル (たとえば、エトキシカルボニル)、ヒドロキシル、アルコキシ (たとえば、メトキシ)、アルキルカルボニルアミノ (たとえば、メチルカルボニルアミノ)、または複素環部分 (たとえば、ビペリジニルまたはモルホリニル) でもよく、x が 3 の場合、 $R^{7tb}c$  は、アミノ (たとえば、ジメチルアミノ) またはアルコキシ (たとえば、メトキシ) でもよく、あるいは x が 4 の場合、 $R^{7tb}c$  は、アミノ (たとえば、ジメチルアミノ) である。

## 【0140】

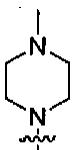
別の実施形態では、 $R^{7tb}a$  はアルキル (たとえば、メチル) であり、そして  $R^{7tb}b$  は、 $-(CH_2)_xR^{7tb}c$  (式中、x が 2 の場合、 $R^{7tb}c$  はアミノ (たとえば、ジメチルアミノ) でもよい) である。

## 【0141】

さらなる実施形態では、 $R^{7tb}a$  および  $R^{7tb}b$  は、結合して環 (たとえば、5 または 6 員環、たとえば

## 【0142】

## 【化58】



)をつくる。

## 【0143】

一実施形態では、 $T^*$ はCHであり、そして $R^{4*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)であり、 $R^{7ta*}$ および $R^{7tc*}$ は、それぞれ、水素であり、そして $R^{7tb*}$ は $-NHCOR^{7tb_d}$ であり、 $R^{7tb_d}$ は $-(CH_2)_yR^{7tb_c}$ であり、yは2または4であり、そして $R^{7tb_c}$ はアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)である。

## 【0144】

別の実施形態では、 $T^*$ はCHであり、 $R^{4*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)であり、 $R^{7tc*}$ は水素であり、 $R^{7ta*}$ はハロゲン(たとえば、フッ素)であり、 $R^{7tb*}$ は $-CONR^{7tb_a}R^{7tb_b}$ (式中、 $R^{7tb_a}$ は水素であり、そして $R^{7tb_b}$ は $-(CH_2)_xR^{7tb_c}$ である)である。一実施形態では、xは2であり、そして $R^{7tb_c}$ はアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)である。

## 【0145】

さらなる実施形態では、 $T^*$ はCHであり、 $R^{4*}$ は水素であり、 $R^{7ta*}$ および $R^{7tc*}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7tb*}$ は $-CONR^{7tb_a}R^{7tb_b}$ であり、 $R^{7tb_a}$ は水素であり、 $R^{7tb_b}$ は $-(CH_2)_xR^{7tb_c}$ (式中、xが2の場合、 $R^{7tb_c}$ はアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)でもよい)である。

## 【0146】

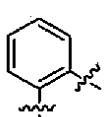
さらに別の実施形態では、 $T^*$ はCHであり、 $R^{4*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)であり、 $R^{7ta*}$ および $R^{7tb*}$ は、それぞれ、水素であり、 $R^{7tc*}$ は $-CONHR^{7cb}$ であり、 $R^{7cb}$ は $-(CH_2)_wR^{7cc}$ (式中、wが2の場合、 $R^{7cc}$ は $-NHCOR^{7cd}$ であり、そして $R^{7cd}$ はアルコキシ(たとえば、ハロゲン置換アルコキシ、たとえば $-CH_2CH_2F$ )である。

## 【0147】

別の実施形態では、 $T^*$ はNであり、 $R^{4*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)であり、 $R^{7ta*}$ は水素であり、 $R^{7b*}$ および $R^{7c*}$ は、結合して環(たとえば、

## 【0148】

## 【化59】



)を形成する。

## 【0149】

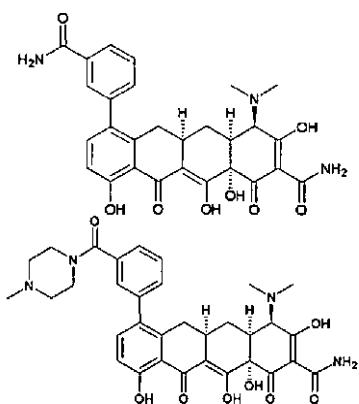
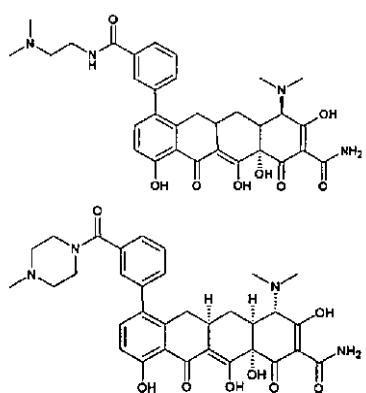
一実施形態では、 $T^*$ はNであり、 $R^{4*}$ はアルキルアミノ(たとえば、ジメチルアミノ)であり、 $R^{7ta*}$ および $R^{7tb*}$ は、それぞれ、水素であり、そして $R^{7tc*}$ は $-O(CH_2)_zR^{7ca}$ (式中、zは3である)である。

## 【0150】

式VIIIAおよびVIIIAの置換テトラサイクリン化合物の例として、

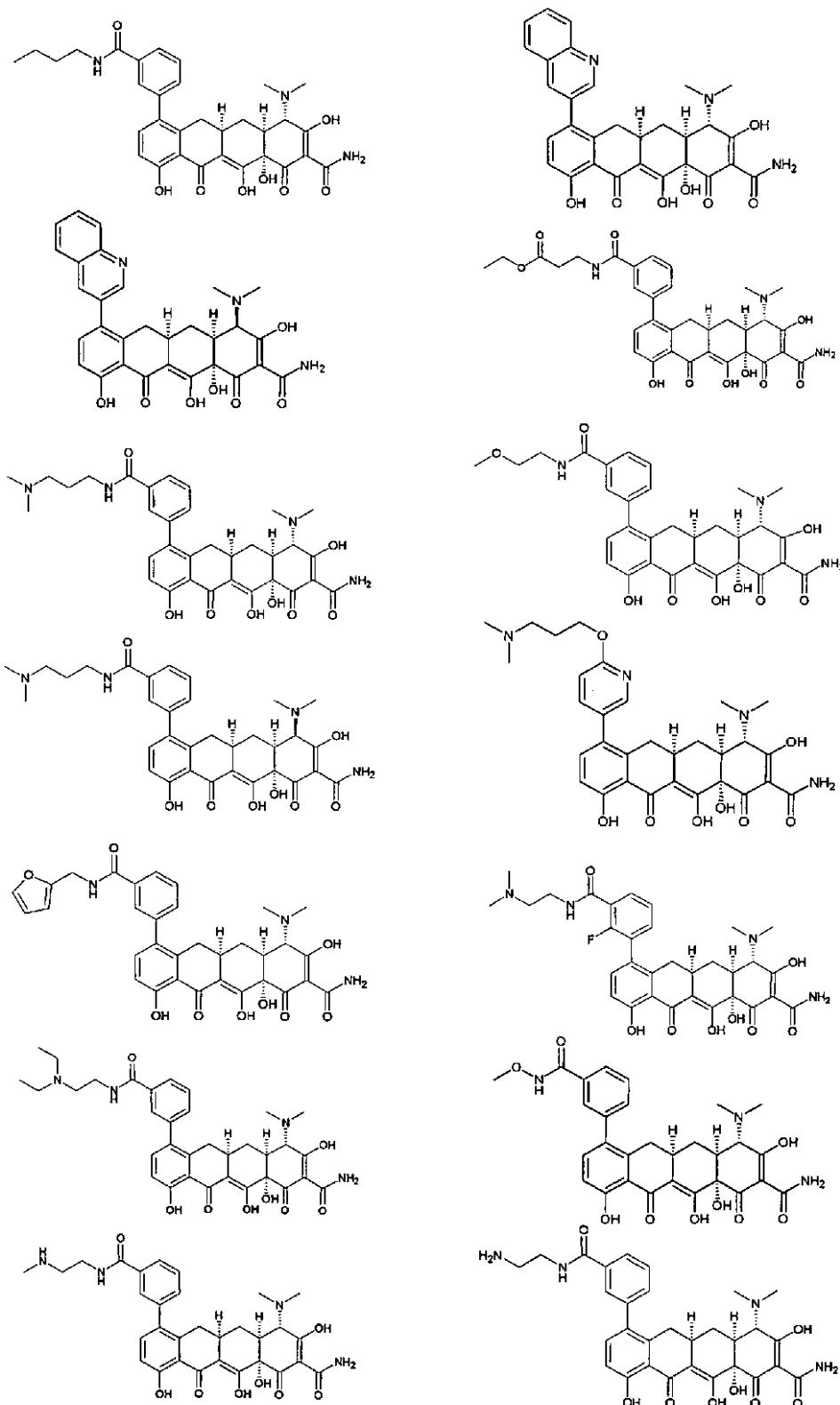
## 【0151】

【化 6 0】



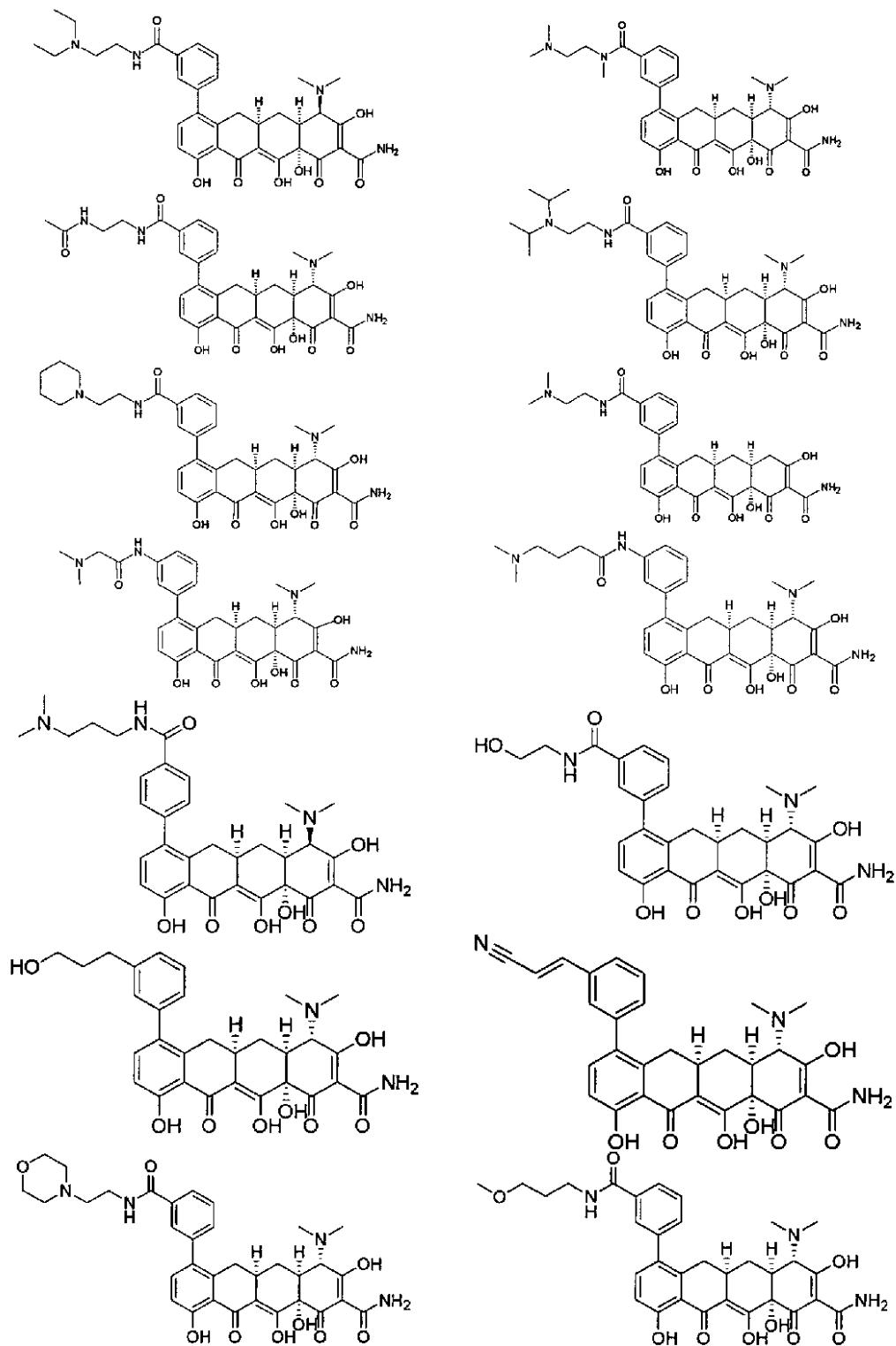
【 0 1 5 2 】

【化 6 1】



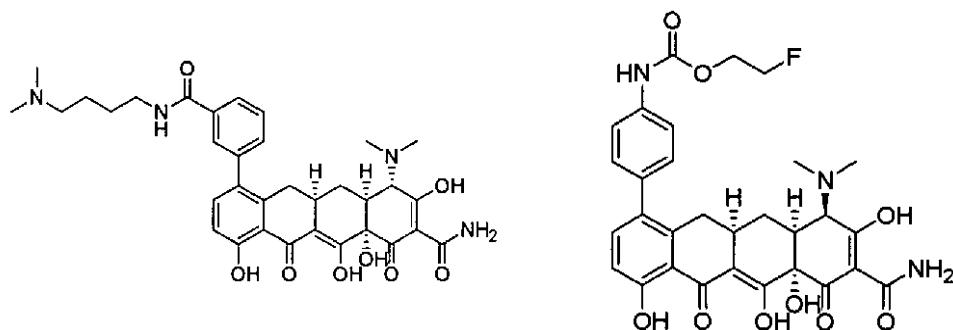
【0 1 5 3】

【化 6 2】



【 0 1 5 4 】

## 【化63】



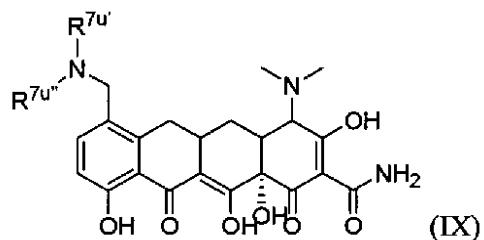
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0155】

また、本発明の置換テトラサイクリン化合物は式IXの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0156】

## 【化64】



(式中、

$R^{7u'}$  は、水素またはシクロアルキルであり；

$R^{7u''}$  は、アルキル、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニル、またはアミノアルキルであり、あるいは $R^{7u'}$  および $R^{7u''}$  は、結合して環を形成する。)

一実施形態では、 $R^{7u'}$  は水素であり、そして $R^{7u''}$  はアルキル（たとえば、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピルまたはシクロペンチル）である。あるいは、 $R^{7u'}$  は、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニル、またはアミノアルキル（たとえば、ジメチルアミノアルキルのようなジアルキルアミノアルキル）である。

## 【0157】

別の実施形態では、 $R^{7u'}$  および $R^{7u''}$  は、結合して環（たとえば、置換ビペリジニル環）を形成する。該環の置換基の例として、たとえば、アルキル置換基であって、1個以上のハロゲン（たとえば、フッ素）で置換されてもよく、または置換されていなくてもよい基が挙げられる。一実施形態では、環は、インドール環である。

## 【0158】

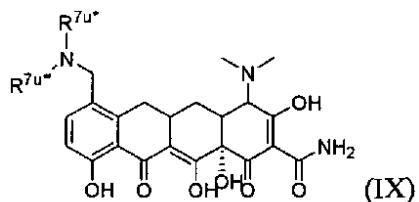
別の実施形態では、 $R^{7u'}$  はシクロアルキル（たとえば、シクロプロピル）であり、そして $R^{7u''}$  はアルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニルである。

## 【0159】

別の実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式IXaの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0160】

## 【化65】



(式中、

$R^{7u*}$  は水素であり；

$R^{7u*}$  は、アルキルまたは $-(CH_2)_dR^{7u^a}$ （式中、dは、0と5との間の整数であり、そして $R^{7u^a}$ はアミノである）であり、あるいは

$R^{7u*}$ および $R^{7u*}$ は、結合して環を形成する。）

一実施形態では、 $R^{7u*}$ は水素であり、そして $R^{7u*}$ はアルキル（たとえば、シクロプロピルまたはシクロペンチルのようなシクロアルキル部分、t-ブチルまたはイソプロピル）である。

## 【0161】

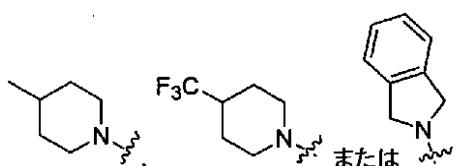
別の実施形態では、 $R^{7u*}$ は水素であり、そして $R^{7u*}$ は、 $-(CH_2)_dR^{7u^a}$ （式中、dは4でもよく、および $R^{7u^a}$ はアミノ（たとえば、ジメチルアミノ）でもよい）である。

## 【0162】

さらなる実施形態では、 $R^{7u*}$ および $R^{7u*}$ は、結合して環（たとえば、

## 【0163】

## 【化66】



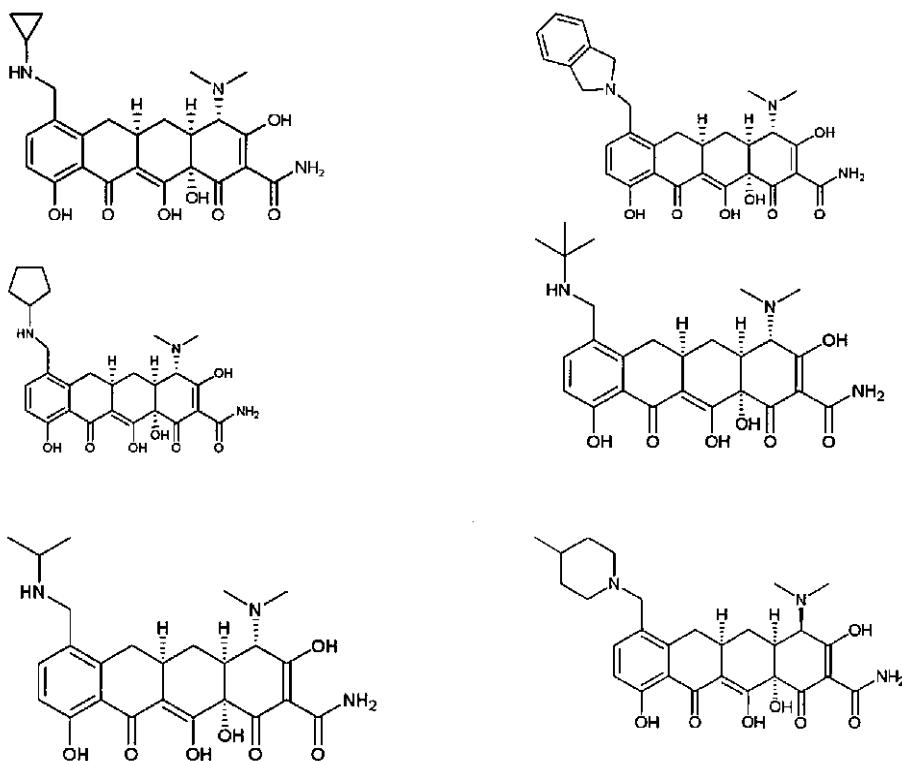
のような5または6員環）を形成する。

## 【0164】

式IXまたはIXaの置換テトラサイクリン化合物の例として、

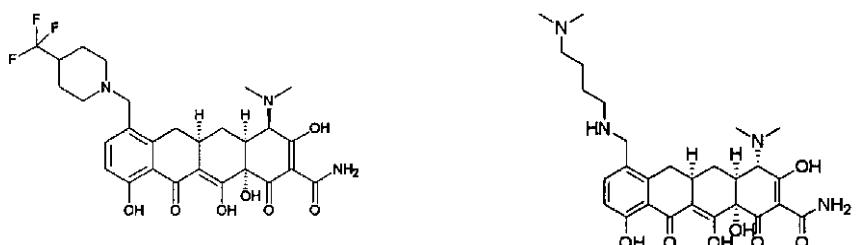
## 【0165】

## 【化67】



## 【0166】

## 【化68】



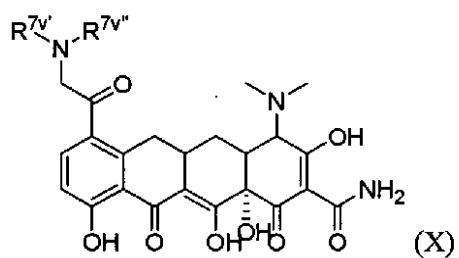
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0167】

本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式Xの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0168】

## 【化69】



(式中、

$R^{7V'}$  は、アルキル、水素またはアリルであり；

$R^{7V''}$  は、アリールアルキルまたはアルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニルであり；あるいは

$R^{7v^*}$  および  $R^{7v^{**}}$  は、結合して環を形成する。)

一実施形態では、 $R^{7v^*}$  は、アルキルまたはアリルであり、そして  $R^{7v^{**}}$  はアルキルカルボニルオキシアルキルオキシカルボニルである。

【0169】

別の実施形態では、 $R^{7v^*}$  および  $R^{7v^{**}}$  は、結合して環を形成する。

【0170】

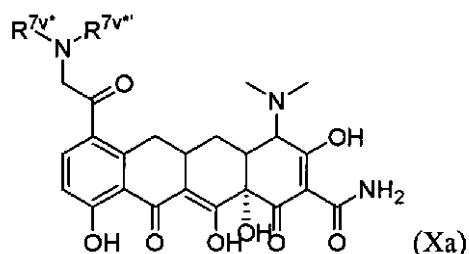
さらに別の実施形態では、 $R^{7v^*}$  は水素であり、そして  $R^{7v^{**}}$  は、アリールアルキル、たとえばフェニルアルキルであり、これは、1個以上のハロゲン（たとえば、フッ素）で置換されてもよい。

【0171】

一実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式Xaの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

【0172】

【化70】



（式中、

$R^{7v^*}$  は、アルキル、水素またはアリルであり；

$R^{7v^{**}}$  は、アリールアルキルまたは  $-COO(CH_2)_fR^{7v^a}$  であり；あるいは  $R^{7v^*}$  および  $R^{7v^{**}}$  は、結合して環を形成し；

$f$  は、0と5との間の整数であり；

$R^{7v^a}$  は、アルキルカルボニルオキシである。）

一実施形態では、 $R^{7v^*}$  は水素であり、そして  $R^{7v^{**}}$  はアリールアルキル（たとえば、ベンジル、たとえば2,6-ジフルオロベンジル）である。

【0173】

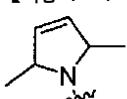
別の実施形態では、 $R^{7v^*}$  は、アルキル（たとえば、メチル）またはアリルであり、そして  $R^{7v^{**}}$  は、 $-COO(CH_2)_fR^{7v^a}$ （式中、 $f$  は1でもよく、および  $R^{7v^a}$  は  $t$ -ブチルカルボニルオキシでもよい）である。

【0174】

さらなる実施形態では、 $R^{7v^*}$  および  $R^{7v^{**}}$  は、結合して環（たとえば、5または6員脂肪族または芳香族環、たとえば

【0175】

【化71】



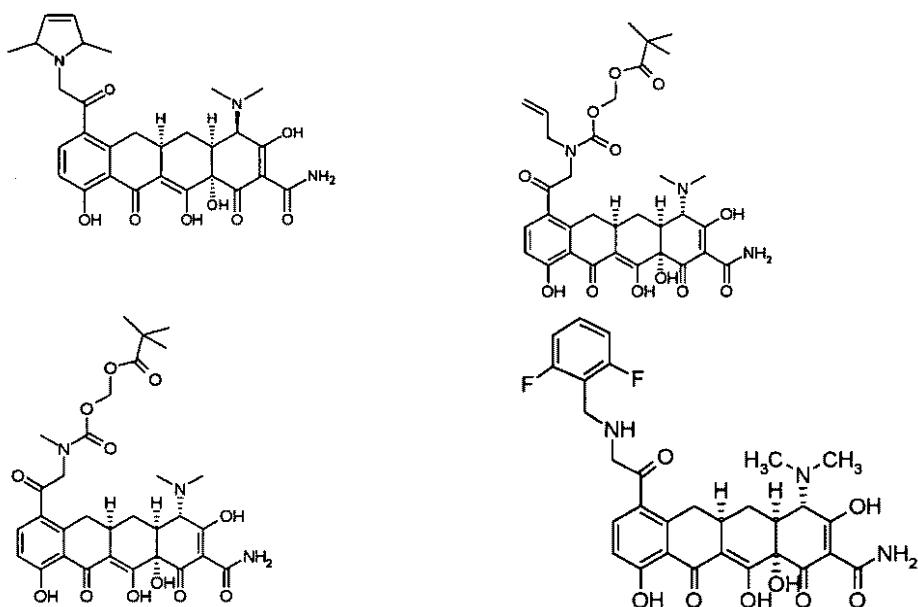
）を形成する。

【0176】

式XおよびXaの置換テトラサイクリン化合物の例として、

【0177】

## 【化72】



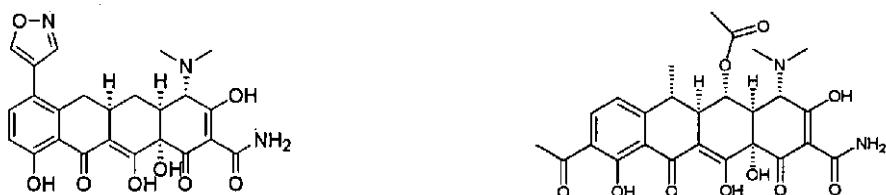
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0178】

さらに別の実施形態では、置換テトラサイクリン化合物は、以下の式

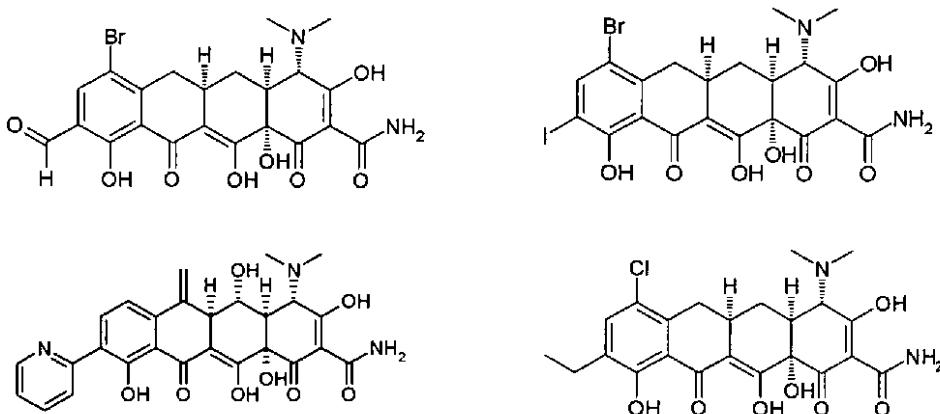
## 【0179】

## 【化73】



## 【0180】

## 【化74】



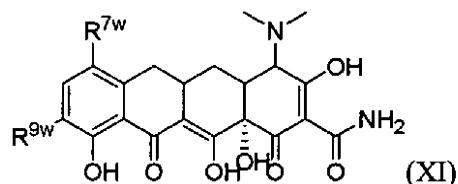
の化合物、およびこれらの医薬的に許容しうる塩類を含む。

## 【0181】

別の実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式X-Iの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0182】

## 【化75】



(式中、

$R^{7w}$  は、シクロアルキルであり；

$R^{9w}$  は、水素またはアミノアルキルである。)

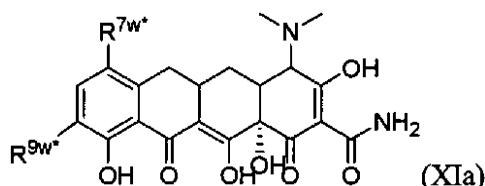
—実施形態では、シクロアルキルはシクロプロピルである。別の実施形態では、 $R^{9w}$  は水素である。さらなる実施形態では、 $R^{9w}$  はアミノアルキル（たとえば、ジアルキルアミノ）である。

## 【0183】

さらに別の実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式XⅠaの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0184】

## 【化76】



(式中、

$R^{7w*}$  は、シクロアルキルであり；

$R^{9w*}$  は、水素または  $-CH_2NR^{9w^a}R^{9w^b}$  であり；

$R^{9w^a}$  はアルキルであり、そして  $R^{9w^b}$  はアリルである。)

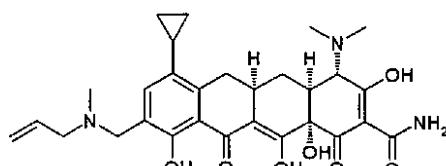
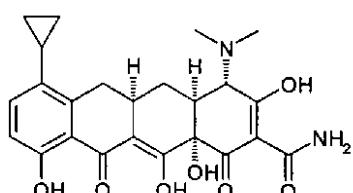
—実施形態では、シクロアルキルはシクロプロピルであり、 $R^{9w*}$  は水素である。別の実施形態では、 $R^{9w*}$  は  $-CH_2NR^{9w^a}R^{9w^b}$  (式中、 $R^{9w^a}$  はメチルである) である。

## 【0185】

式XⅠおよびXⅠaの置換テトラサイクリン化合物の例として、

## 【0186】

## 【化77】



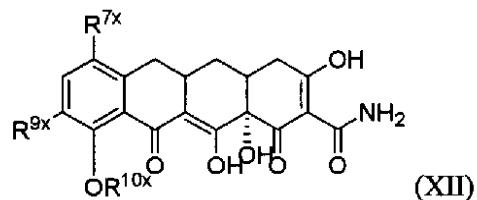
およびこれらの医薬的に許容しうる塩が挙げられる。

## 【0187】

別の実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物は、式XⅡの置換テトラサイクリン化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0188】

## 【化78】



(式中、

$R^{7x}$ は、イソプロピル、ジメチルアミノ、または水素であり；  
 $R^{9x}$ は、メチル、エチル、フラニル、イソプロピル、シクロプロピル、2-ジメチルプロピル、 $C(=O)NR^{9x}$ 、 $R^{9x}$ 、 $C(=O)OR^{9x}$ 、 $C(=O)R^{9x}$ 、チアゾリル、オキサジアゾリル、水素、フェニル、ベンズアミジル、ジヒドロピラン、ピラゾリル、イミダゾリル、またはピロリルであり；  
 $R^{9x}$ および $R^{9x}$ は、それぞれ独立して、水素、t-ブチル、フェニル、ヒドロキシエチル、エチル、2-ジメチルプロピル、またはアルコキシエチルであり；  
 $R^{10x}$ は、水素またはアルキルである。)ただし、 $R^{9x}$ および $R^{10x}$ が両方とも水素の場合、 $R^{7x}$ は、水素でもジメチルアミノでもない。

## 【0189】

さらなる実施形態では、 $R^{7x}$ はイソプロピルであり、 $R^{9x}$ および $R^{10x}$ は、それぞれ、水素である。

## 【0190】

別の実施形態では、 $R^{7x}$ はジメチルアミノである。 $R^{9x}$ 基の例として、エチル、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、2-ジメチルプロピル、フェニル、4-ベンズアミジル、2-フラニル、3,4-ジヒドロピラニル、および2-チアゾリルが挙げられる。ある場合は、 $R^{9x}$ 基は、さらに置換されうる。たとえば、 $R^{9x}$ フラニル基は、カルボキシレート(-COOH)のような置換基で置換されてもよい。

## 【0191】

別の実施形態では、 $R^{9x}$ は $C(=O)NR^{9x}$ 、 $R^{9x}$ は水素である。 $R^{9x}$ の例として、フェニルおよびt-ブチルが挙げられる。 $R^{9x}$ に関する他の選択肢として、 $C(=O)OR^{9x}$ (式中、 $R^{9x}$ は、2-ヒドロキシエチル、2-ジメチルプロピル、または2-メトキシエチルでもよい)が挙げられる。また、 $R^{9x}$ は、 $R^{9x}$ が、エチルまたは2-ジメチルプロピルの場合、 $C(=O)R^{9x}$ でもよい。

## 【0192】

別の実施形態では、 $R^{9x}$ は、置換オキサジアゾリルである。置換基の例として、本発明の化合物がその機能を発揮させるようにするもの、たとえば、アルキル、たとえばメチルまたはイソプロピル(これらに限定されない)が挙げられる。

## 【0193】

さらに別の実施形態では、 $R^{9x}$ は、置換ピラゾリル、イミダゾリル、またはピロリルである。 $R^{9x}$ は、1個以上の置換基で置換されてもよい。そのような置換基の例として、アルキル、たとえば、メチル、エチル、その他が挙げられる。さらに他の実施形態では、ピラゾリル、イミダゾリルおよび/またはピロリル基は、N-置換、たとえばN-メチル置換される。

## 【0194】

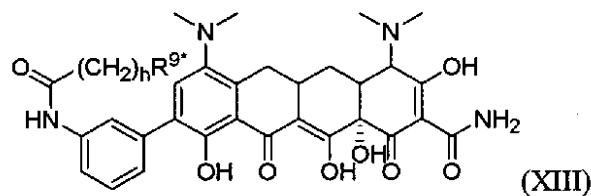
さらに他の実施形態では、 $R^{9x}$ は水素であり、そして $R^{10x}$ はメチルである。

## 【0195】

別の実施形態では、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式XIIIの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0196】

## 【化79】



(式中、

$h$  は、0と5との間の整数であり；

$R^{9*}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアミノカルボニルである。)

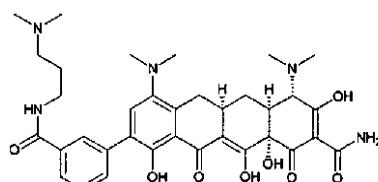
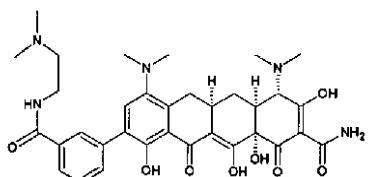
一実施形態では、 $h$  は、2または3であり、そしてアミノはアルキルアミノ（たとえば、ジメチルアミノ）である。

## 【0197】

式XIIの置換テトラサイクリン化合物として、

## 【0198】

## 【化80】



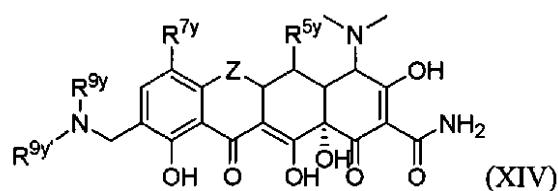
およびこれらの医薬的に許容しうる塩が挙げられる。

## 【0199】

また、本発明の置換テトラサイクリンは、式XIVの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0200】

## 【化81】



(式中、

$Z$  は、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2-$ であり；

$R^{5y}$  は、水素、またはヒドロキシルであり；

$R^{7y}$  は、水素、またはジメチルアミノであり；

$R^{9y}$  は、水素であり；

$R^{9y'}$  は、 $-CH_2-$  - シクロアルキル、または $-CH_2-$  - 置換アリールであり；あるいは

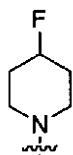
$R^{9y}$  および $R^{9y'}$  は、結合して、置換ピペリジニル環またはテトラシクロピリジニル環をつくる。)

一実施形態では、 $Z$  は $-CH_2-$  であり、 $R^{5y}$  はヒドロキシルであり、 $R^{7y}$  は水素であり、 $R^{9y}$  および $R^{9y'}$  は、結合して置換ピペリジニル環（たとえば、ハロゲン

置換ピペリジニル環、たとえばフッ素置換ピペリジニル環、たとえば

【0201】

【化82】



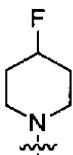
)をつくる。

【0202】

別の実施形態では、ZはC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>であり、R<sup>5y</sup>およびR<sup>7y</sup>は、それぞれ、水素であり、R<sup>9y</sup>およびR<sup>9y'</sup>は、結合して、置換ピペリジニル環(たとえば、ハロゲン置換ピペリジニル環、たとえばフッ素置換ピペリジニル環、たとえば

【0203】

【化83】



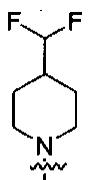
)をつくる。

【0204】

さらに別の実施形態では、ZはC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>であり、R<sup>5y</sup>は水素であり、R<sup>7y</sup>はジメチルアミノであり、R<sup>9y</sup>は水素であり、そしてR<sup>9y'</sup>は-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-シクロアルキル(たとえば、-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-シクロプロピル)、-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-置換アリール(たとえば、2,3-ジフェノリルのようなヒドロキシリル置換フェニル)であり、あるいはR<sup>9y</sup>およびR<sup>9y'</sup>は、結合して置換ピペリジニル環(たとえば、

【0205】

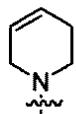
【化84】



)またはテトラヒドロピリジニル環(たとえば、

【0206】

【化85】



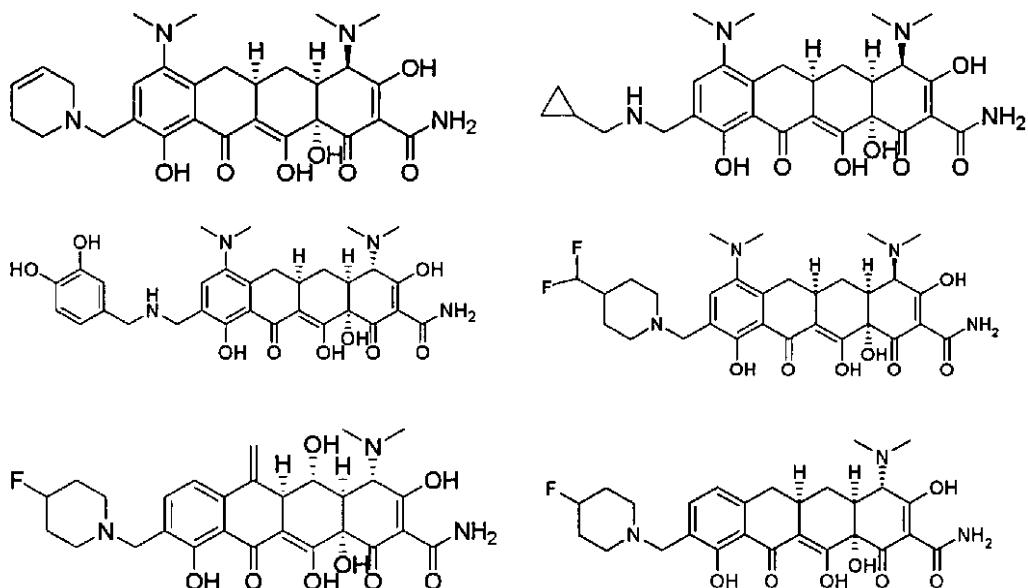
)を形成する。

【0207】

式XIVの置換テトラサイクリン化合物の例として、

【0208】

## 【化 8 6】



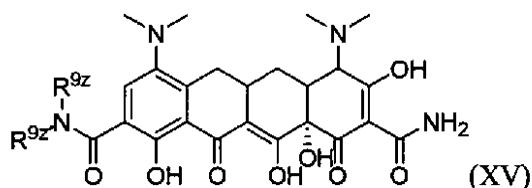
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

## 【0 2 0 9】

また、本発明の置換テトラサイクリン化合物は、式 XV の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

## 【0 2 1 0】

## 【化 8 7】



(式中、

$R^{9z}$  は、水素であり；

$R^{9z'}$  は、ハロゲン置換アルキルであり；あるいは

$R^{9z}$  および  $R^{9z'}$  は、結合して置換ピペリジニル環を形成する。)

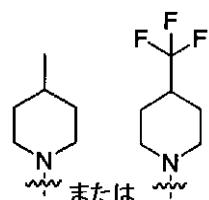
一実施形態では、 $R^{9z}$  は水素であり、そして  $R^{9z'}$  は、 $C_2F_3(C_2H_2)_p$  - (式中、 $p$  は、0 ~ 5 の整数 (たとえば、1) である) のような、ハロゲン置換アルキルである。

## 【0 2 1 1】

別の実施形態では、 $R^{9z}$  および  $R^{9z'}$  は、結合して置換ピペリジニル環 (たとえば、アルキル置換ピペリジニル環、たとえばメチル置換ピペリジニルまたはトリフルオロメチル置換ピペリジニル、たとえば

## 【0 2 1 2】

## 【化 8 8】



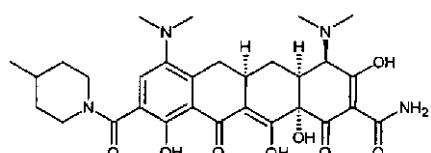
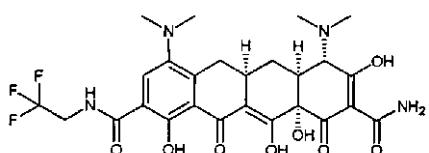
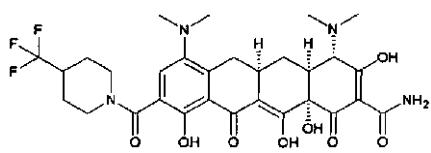
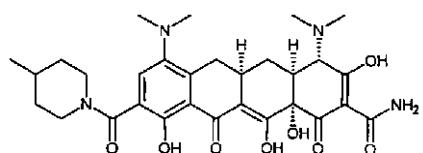
) を形成する。

## 【0 2 1 3】

式XVの置換テトラサイクリン化合物の例として、

【0214】

【化89】



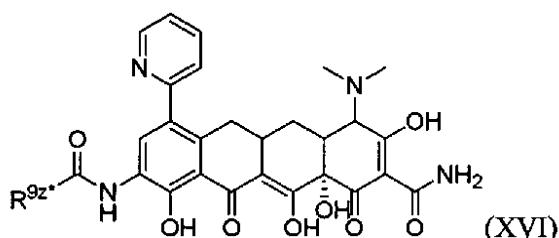
およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

【0215】

別の実施形態では、置換テトラサイクリン化合物は、式XVIの化合物、およびその医薬的に許容しうる塩を含む。

【0216】

【化90】



(XVI)

(式中、

$R^{9z*}$  は、 $- (C H_2)_t R^{9z^a}$  であり；

$t$  は、0～1の整数であり；

$R^{9z^a}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはアミノカルボニルである。)

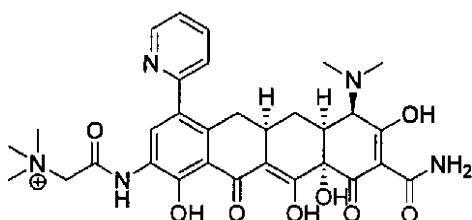
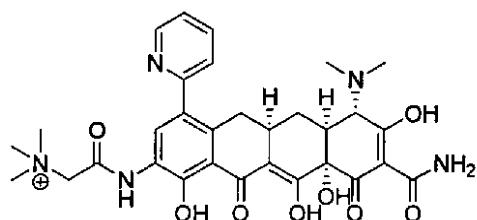
一実施形態では、 $t$  は 1 であり、そして  $R^{9z^a}$  はアミノ（たとえば、ジメチルアミノまたはトリメチルアンモニウム）である。

【0217】

式XVIの置換テトラサイクリン化合物の例として

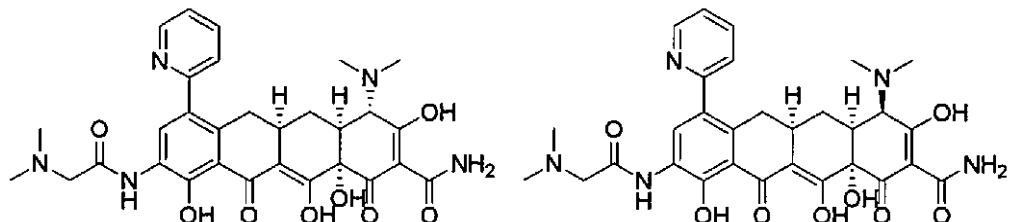
【0218】

【化91】



【0219】

【化 9 2】



およびこれらの医薬的に許容しうる塩類が挙げられる。

#### 本発明のテトラサイクリン化合物を合成する方法

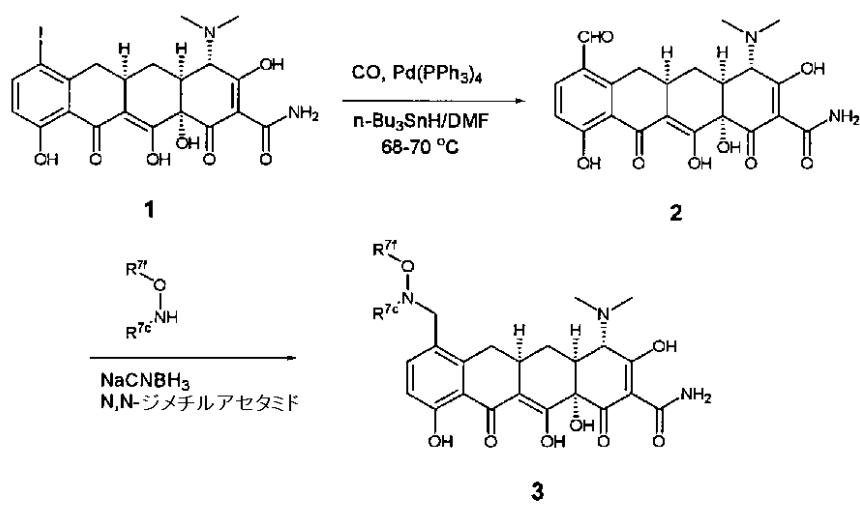
本発明の置換テトラサイクリン化合物は、以下のスキームに記載された方法を使用し、当該分野で認識されている技術を使用することにより、合成することができる。本明細書に記載する全ての新規な置換テトラサイクリン化合物は、化合物として本発明に包含される。

【 0 2 2 0 】

スキーム 1 では、7 - 置換テトラサイクリン類を合成する一般的合成スキームを示す。ヨードサンサイクリン(1)のパラジウム触媒カップリングを行い、7 - 置換アルデヒド中間体(2)を形成する。該アルデヒド中間体を、ヒドロキシリルアミンの存在下で還元し、目的生成物(3)を得る。化合物 P、Y、U、D R および D S は、スキーム 1 で記載したように合成することができる。

〔 0 2 2 1 〕

【化 9 3】

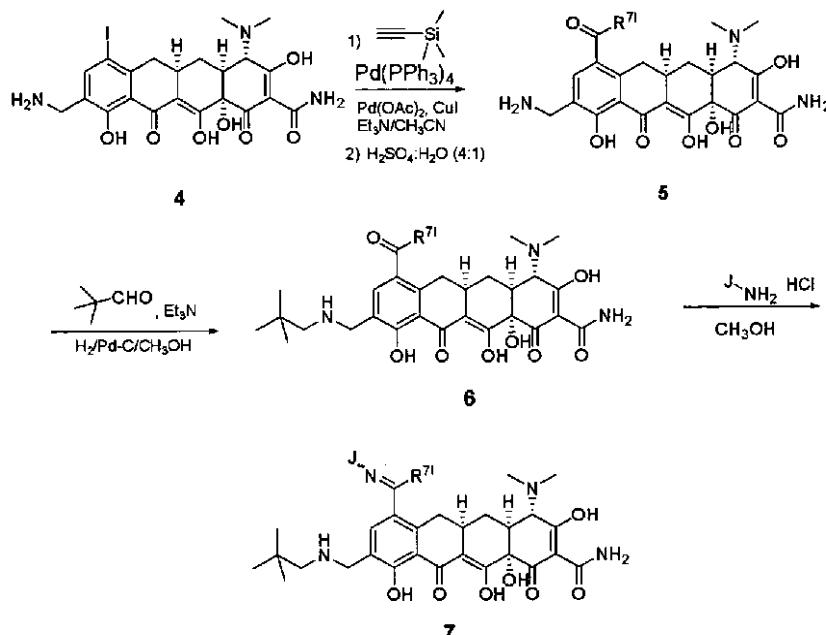


スキーム1

7 - および 9 - 置換テトラサイクリン化合物は、7 - ヨード - 9 - アミノアルキルサンサイクリン誘導体(4)を、トリメチルシリルエチンと、パラジウム触媒の存在下に反応させ、7置換アルキニル中間体を得ることによって合成してもよい。次いで、酸加水分解により、7 - アシル中間体(5)を得る。*t* - ブチルアルデヒド、水素および炭素上のパラジウムを使用してアミノ基の還元アルキル化により化合物6を形成し、次いで、これを第一ヒドロキシルアミンと反応させることによって、オキシム7を形成することができ、このようにして9位の誘導化を行ってもよい。化合物Nは、スキーム2で記載するように合成することができる。

[ 0 2 2 2 ]

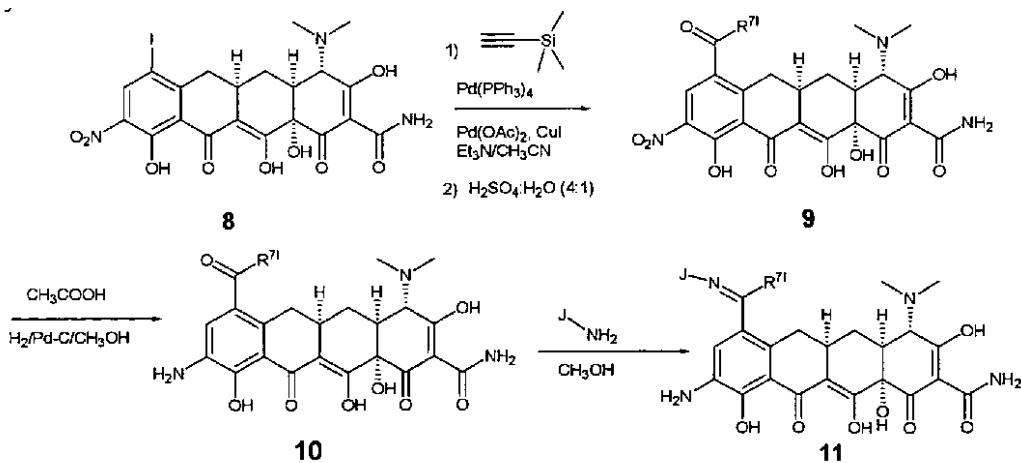
## 【化94】



また、7--および9--置換テトラサイクリン化合物は、スキーム3に示すように、調製してもよい。7-ヨード-9-ニトロ置換サンサイクリン誘導体(8)から出発し、ヒヤマカップリング、次いで酸加水分解を行うことにより、7-アシル-9-ニトロ中間体(9)を得る。次いで、ニトロ部分を、パラジウム触媒(10)の存在下、水素ガスによって、アミノ基に還元する。アシル基を第一ヒドロキシリルアミンで反応させることにより、生成物11を得る。化合物M、Q、R、DTおよびDUは、スキーム3で示すように合成することができる。

## 【0223】

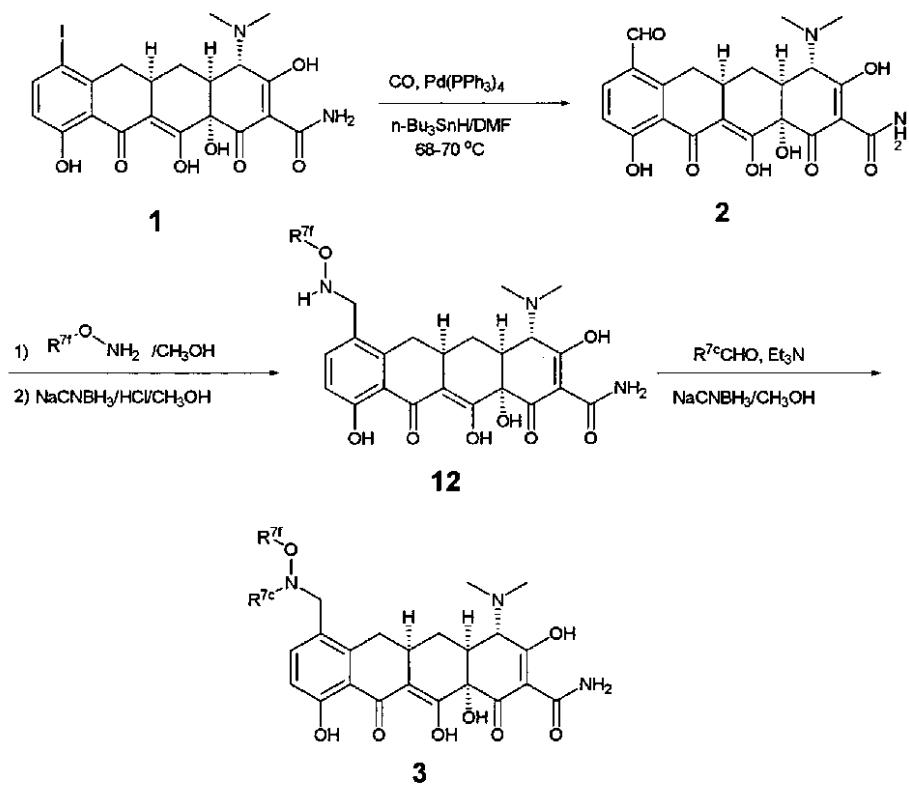
## 【化95】



また、スキーム4を、7--置換テトラサイクリン類の合成方法として挙げる。先に記載したように、ヨードサンサイクリン(1)のパラジウム触媒カルボニル化を行い、7--置換アルデヒド中間体(2)を形成する。アルデヒド中間体を、ヒドロキシリルアミンの存在下で還元し、化合物12を得、次いでこれを、ホルムアルデヒドおよびトリエチルアミンと反応させ、次いで還元を行い、目的生成物(3)を得る。化合物AA、AM、AB、AE、AF、AG、DV、DW、DX、DY、DZ、EA、EB、EC、ED、EE、EF、EG、およびEHは、スキーム4で説明するように合成することができる。

## 【0224】

【化 9 6】

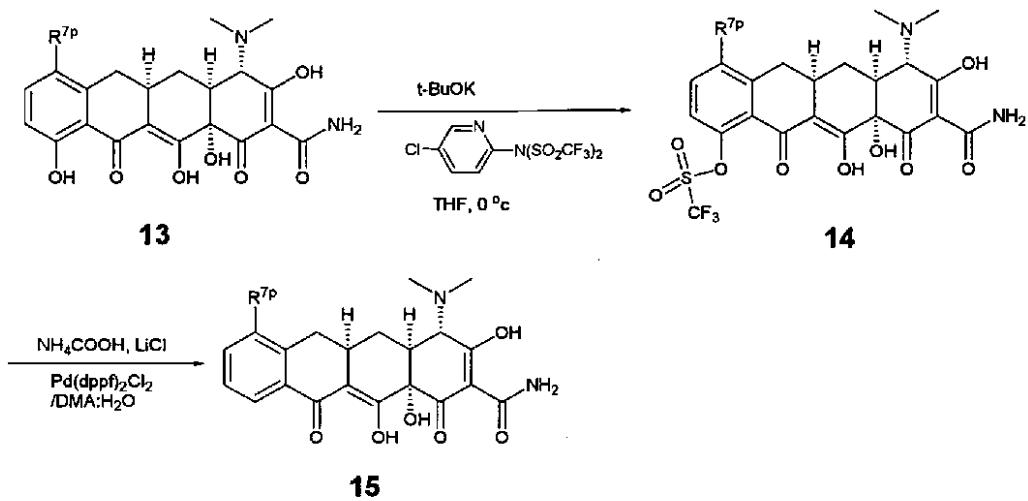


スキーム4

スキーム 5 は、10位にヒドロキシを持つ、置換テトラサイクリンの合成を詳述する。7-置換テトラサイクリン化合物を、N-(5-クロロ-2-ピリジル)ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)と反応させ、トリフルオロメタン置換中間体(14)を形成し、これは、次いで、パラジウム触媒の存在下、アンモニウムホルメートと反応させ、目的生成物(15)を形成することができる。化合物D、E、G、H、SおよびWは、スキーム5に示すように合成することができる。

【 0 2 2 5 】

【化 9 7】



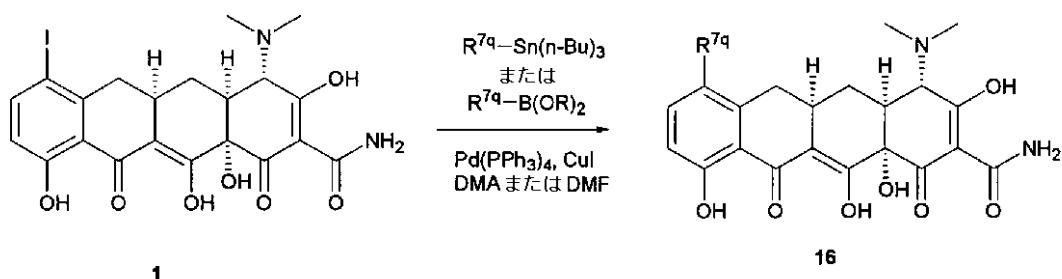
スキーム5

スキーム 6 は、7-置換テトラサイクリン類の一般的合成を概略する。7-ヨードサンサイクリン誘導体(1)を、パラジウム触媒の存在下で、アルキルスズ誘導体またはボロロン酸誘導体と反応させることによって、スタイル(Style)カップリングまたはスズキカップリングに供し、目的生成物(16)を形成する。化合物J、K、LおよびTは

、スキーム 6 で説明するように、合成することができる。

【 0 2 2 6 】

【化 9 8】

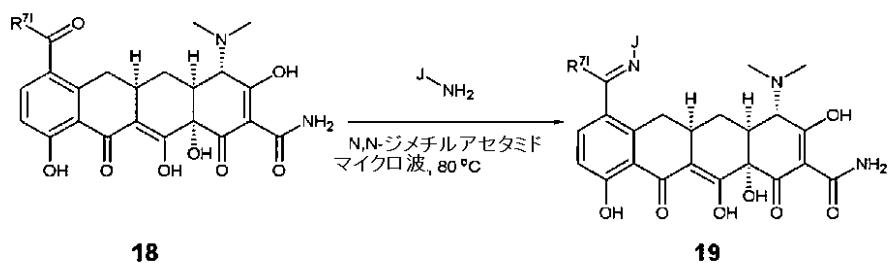
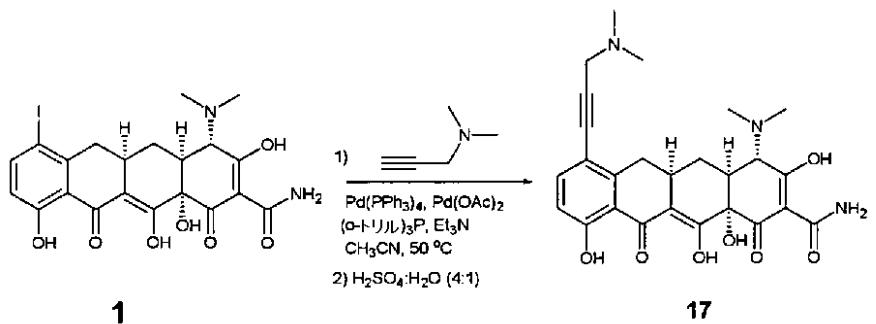


スキーム 6

また、7-置換オキシム誘導体は、スキーム7に示すように調製してもよい。7-ヨードサンサイクリン誘導体(1)は、パラジウムの存在下、置換アルキンと反応させ、アルキニル誘導体17を合成することができる。化合物17を、当該分野で公知の任意の技術によって、アシリル置換化合物18に変換してもよい。目的のオキシム生成物19は、アシリル部分を、第一ヒドロキシリルアミンで反応させることによって得ることができる。化合物I、O、およびANは、スキーム7で示されるように、合成することができる。

【 0 2 2 7 】

【化 9 9】

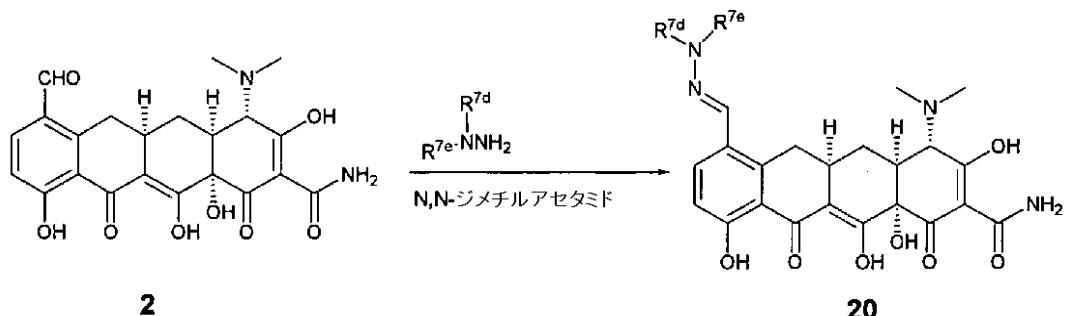


スキーム7

スキーム 8 は、7-置換ヒドラゾン化合物の合成を示す一般的合成スキームである。先のスキーム 4 で記載したように生成した7-置換アルデヒドテトラサイクリン誘導体を、第一ヒドラゾンと組合せ、目的生成物 20 を形成する。化合物 X および A-C は、スキーム 8 で示すように合成することができる。

【 0 2 2 8 】

【化 1 0 0】

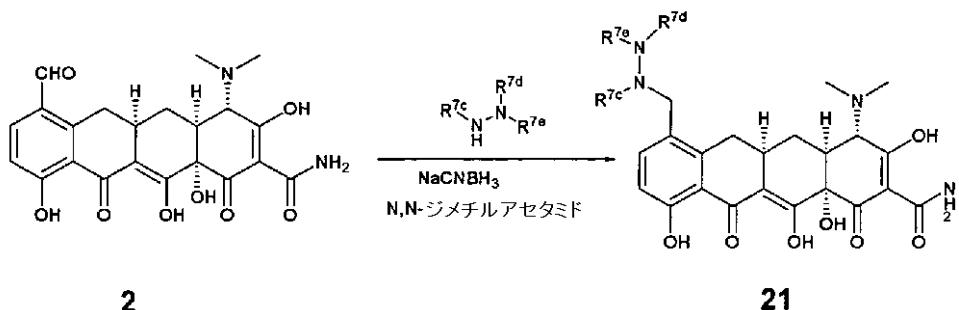


スキーム8

また、7-置換ヒドラジン類は、スキーム9で示すように合成してもよい。先のスキーム4で記載したように合成した化合物2を、還元剤の存在下、第二ヒドラジンと反応させ、化合物21を形成してもよい。化合物2は、スキーム9で示すように、合成することができる。

[ 0 2 2 9 ]

【化 1 0 1】

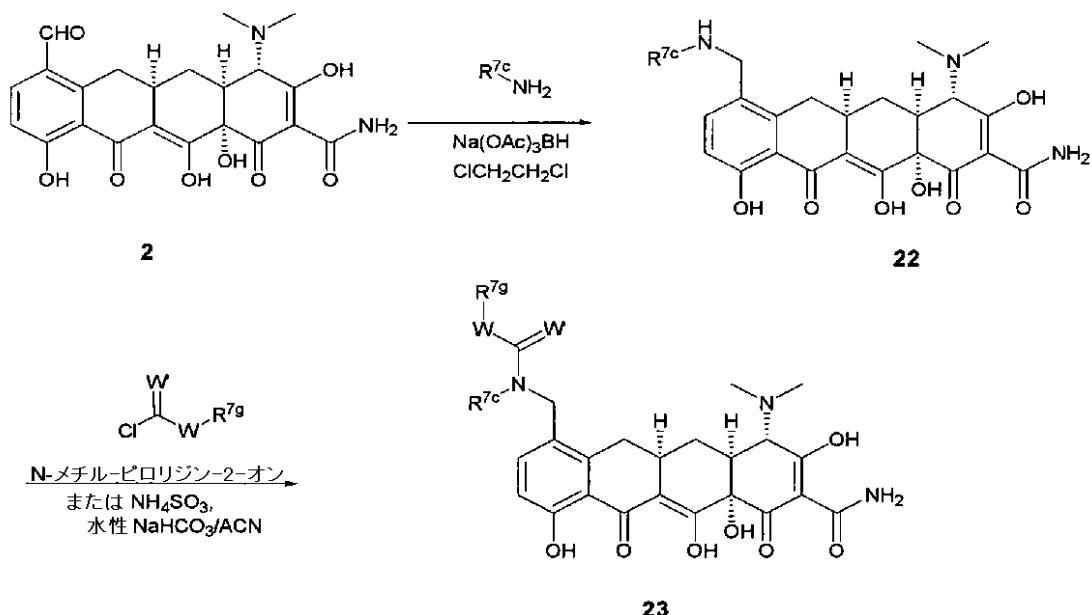


スキーム9

さらに、スキーム 10 は、7-置換アミノアルキルテトラサイクリン化合物を合成する方法を示す。化合物 2 を、還元剤の存在下、第一アミンと反応させ、第二アミン中間体(22)を形成し、次いで、これを酸塩化物と混合し、化合物 23 を形成する。化合物 F、H、CV および CW は、スキーム 10 に説明するように、合成することができる。

【 0 2 3 0 】

【化 1 0 2】

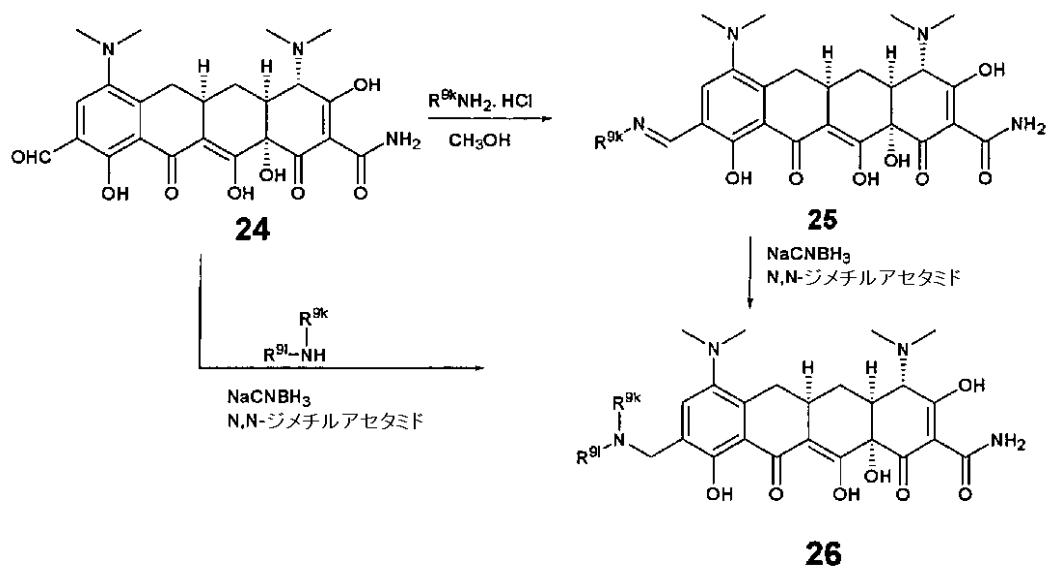


スキーム10

スキーム11は、9-置換アミノアルキル置換テトラサイクリン化合物を生成する一般的方法を示す。化合物24は、第二アミンと直接反応させ、26に類似する化合物を形成してもよい。あるいは、化合物24を、第一アミンと混合し、置換イミン25を得、これをさらに還元して、アミノアルキル化合物26を生成してもよい。化合物V、AKおよびAHは、スキーム11で示すように合成することができる。

[ 0 2 3 1 ]

【化 1 0 3】

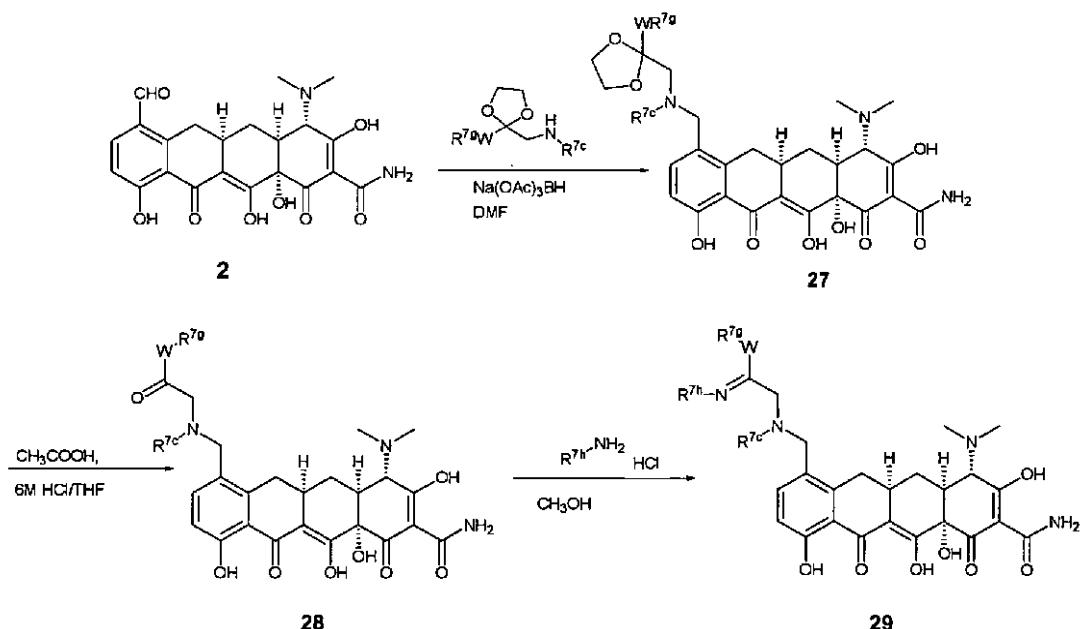


スキーム11

また、7-置換テトラサイクリンは、スキーム12で示すように生成してもよい。再び、化合物2から出発して、ジオキサラニル第二アミンによる還元アルキル化により、中間体27を得る。続いて、27を酸性条件に曝露し、保護基を脱離し、中間体28を形成し、次いで、これを、第一アミンと反応させ、生成物29を形成する。化合物ALは、スキーム12に示すように合成することができる。

【 0 2 3 2 】

【化 1 0 4】

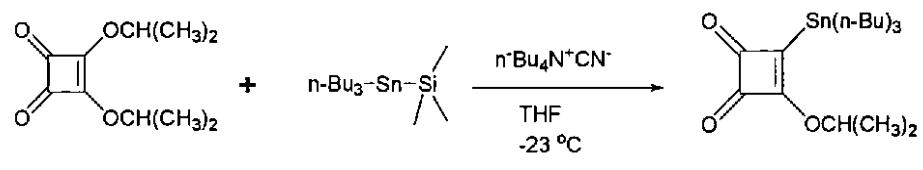


スキー／12

スキーム 13 および 14 は、シクロブテン 7-置換テトラサイクリン化合物の一般的合成を示す。30 から始め、30 を、トリメチルシリル置換アルキルスズ誘導体と反応させることにより、スズ試薬 31 を合成する。

[ 0 2 3 3 ]

【化 1 0 5】

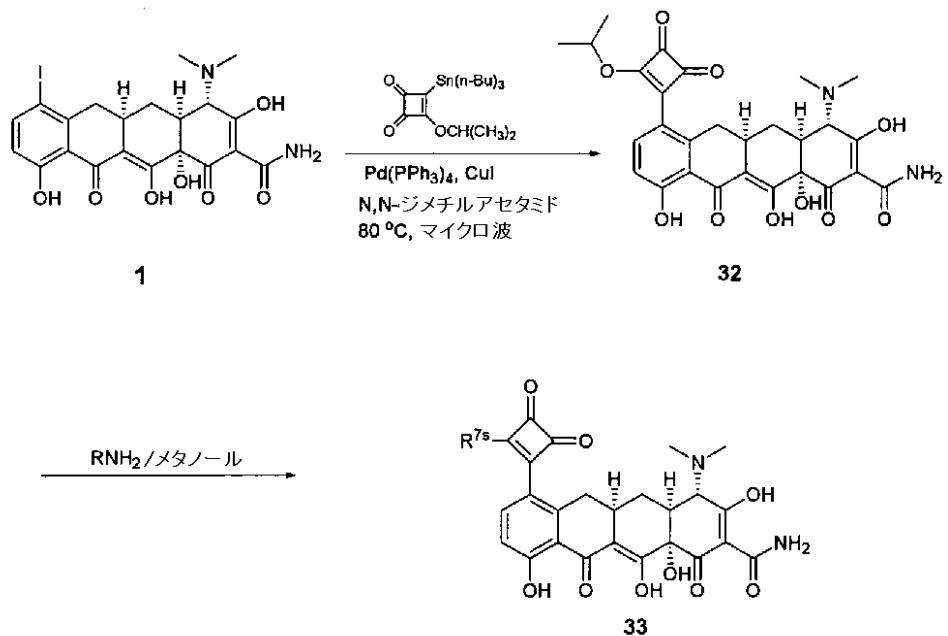


第七—113

スキーム 14 は引き続き、成分 31を、7-ヨード置換サンサイクリン(1)とスティルカップリング反応で反応させて、32を形成することによる、シクロブテンジオン7-置換テトラサイクリン化合物の合成を示す。生成物33のアミノ置換は、メタノール中で、32を第一アミンと反応させることによって、行われる。化合物 A D、A I および A J は、スキーム 13 および 14 で示されるように、合成することができる。

[ 0 2 3 4 ]

【化 1 0 6】

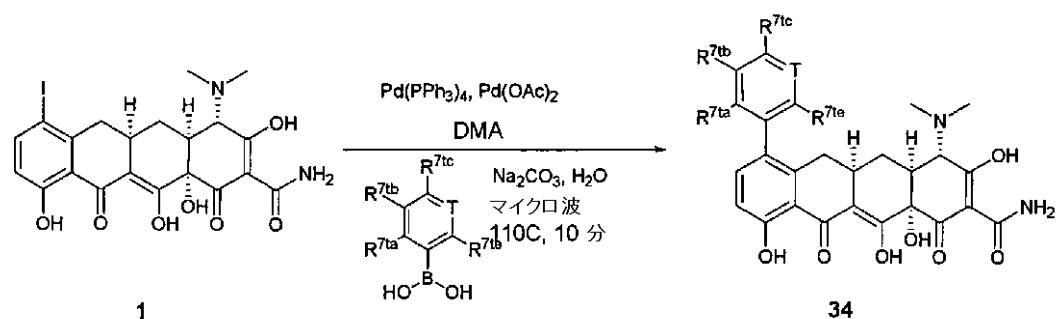


スキーム14

スキーム 15 は、置換芳香族 7-置換テトラサイクリン化合物の合成を一般的に示す。1 から始め、ボロン酸およびパラジウム触媒の存在下で、スズキカップリング反応を行い、一般式 34 の化合物を形成する。化合物 A O、A P、A Q、A R、A S、A T、A U、A V、A W、A X、A Y、A Z、B A、B B、B N、D K、D L、D M、D N、D O および D P は、スキーム 15 に示すように合成することができる。

【 0 2 3 5 】

【化 1 0 7 】

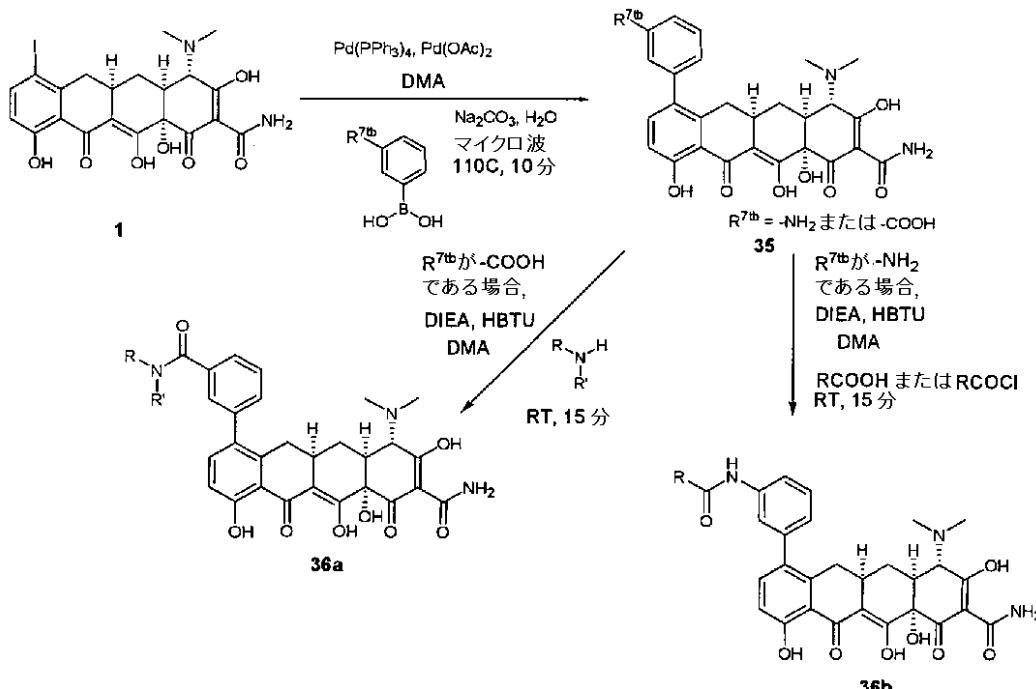


スキーム15

また、スキーム 16 は、置換芳香族 7-置換テトラサイクリン化合物の合成を示す。再び、7-ヨード置換サンサイクリン(1)から出発し、パラジウム触媒の存在下、ボロン酸とスズキカップリング反応を行い、中間体 35(ここで、R<sup>7 t b</sup>は、アミンまたはカルボン酸である)を得る。R<sup>7 t b</sup>が、カルボン酸部分の場合、塩基および代表的なカップリング剤の存在下、第二アミンへのカップリングにより、36aに類似する7置換テトラサイクリン類を形成する。化合物 B C、B D、B E、B F、B G、B H、B I、B J、B KおよびD Qは、この方法で説明するように合成することができる。R<sup>7 t b</sup>がアミノ部分の場合、塩基および代表的なカップリング剤の存在下、酸塩化物またはカルボン酸へのカップリングにより、36bに類似する7-置換テトラサイクリン類を形成する。化合物 B OおよびB Pは、この方法で合成することができる。

【 0 2 3 6 】

## 【化108】

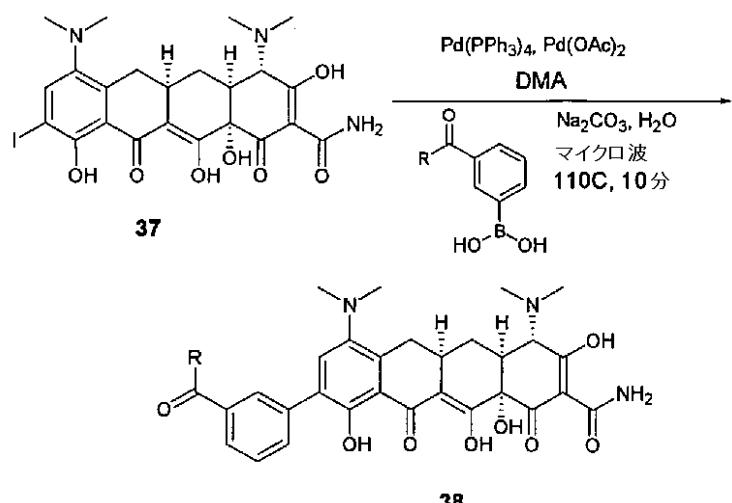


スキーム16

スキーム17は、芳香族置換された9-置換テトラサイクリン化合物を合成する方法を示す。スズキ条件下で、適正なパラジウム触媒の存在下、ボロン酸と混合することにより、9-ヨードテトラサイクリン誘導体を反応させ、化合物38に類似する化合物を得る。化合物B LおよびB Mは、スキーム17で説明するように合成することができる。

## 【0237】

## 【化109】

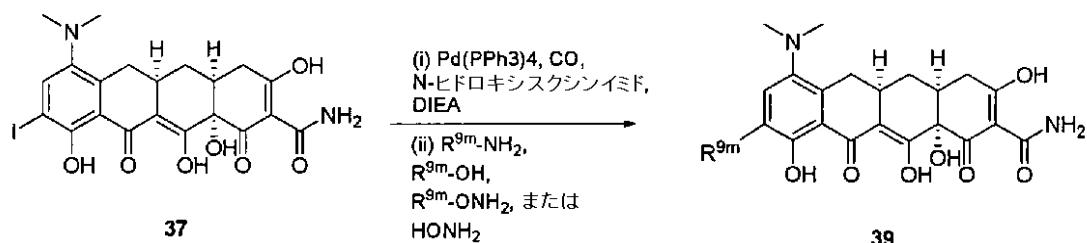


スキーム17

また、スキーム18は、9-置換テトラサイクリン化合物を合成する方法を示す。37を、N-ヒドロキシスクシンイミドの存在下、パラジウム触媒および一酸化炭素と反応させることにより、活性化エステル中間体生成する。この中間体を、求核性化合物、たとえば、アルコール類、ヒドロキシリルアミン類またはアミン類と反応させることにより、それぞれ、目的とする、39に類似するエステル、ヒドロキサム酸またはアミドを得る。化合物B Q、B R、B S、B T、B U、B V、B W、B X、B YおよびB Zも類似の方法で合成した。

## 【0238】

## 【化110】

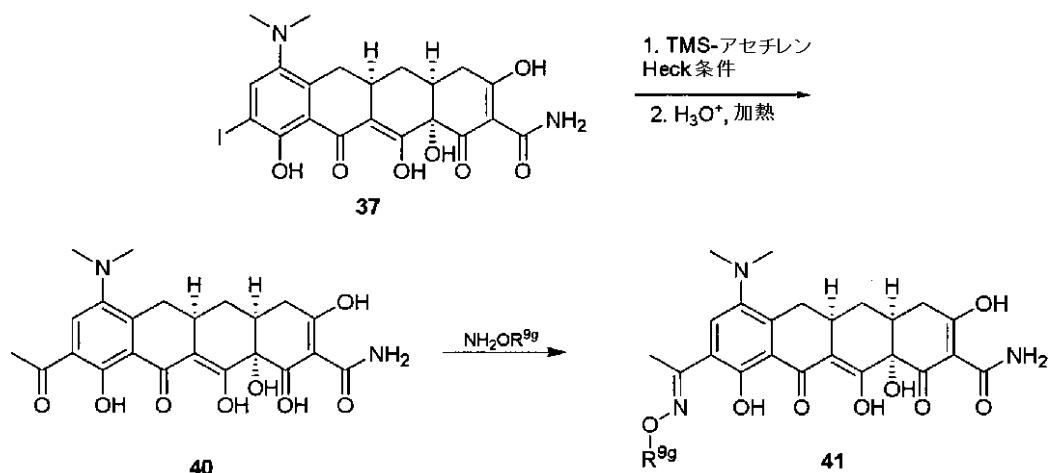


スキーム18

9-置換オキシムテトラサイクリン化合物は、スキーム19で示すように生成してもよい。9-ヨード置換テトラサイクリン誘導体を、Heck条件に供し、アルキン中間体を形成し、これを酸加水分解によって40に変換する。続いて、中間体40を適正なヒドロキシリルアミンと反応させ、目的生成物41を得る。化合物CGおよびCHは、スキーム19で示すように合成することができる。

## 【0239】

## 【化111】

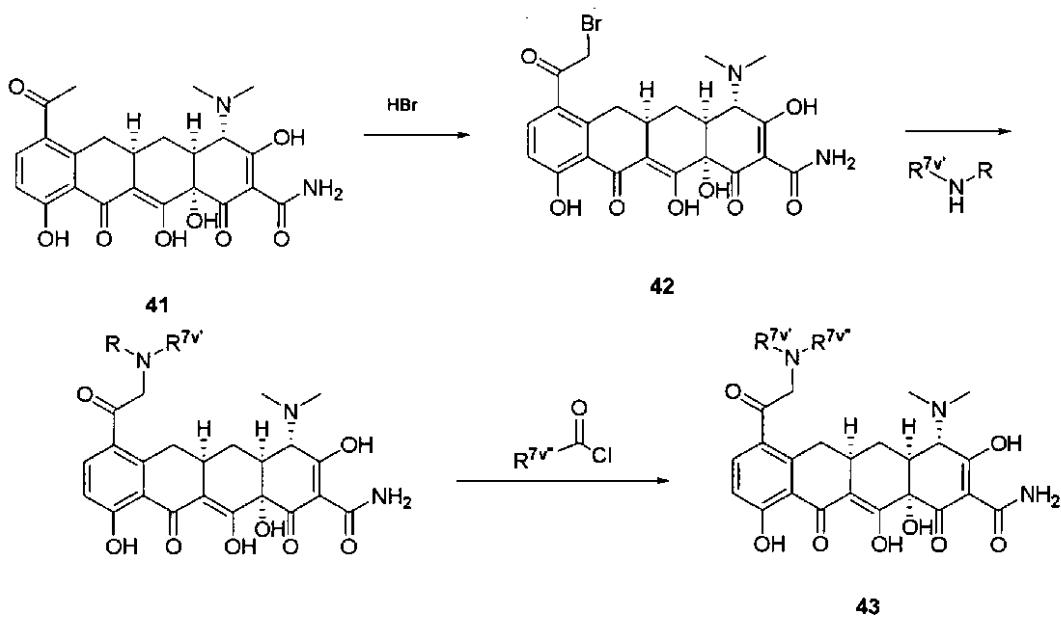


スキーム19

また、スキーム20に示すように、7-置換テトラサイクリン化合物は、アシリル中間体41を臭化水素と反応させることにより生成することができ、-ブロモケトン置換テトラサイクリン42を形成する。臭素化テトラサイクリンを、第二アミンで反応させ、次いで酸塩化物に曝露することにより、目的生成物43を形成することができる。化合物CZ、DAおよびDBは、スキーム20で示すように、合成することができる。

## 【0240】

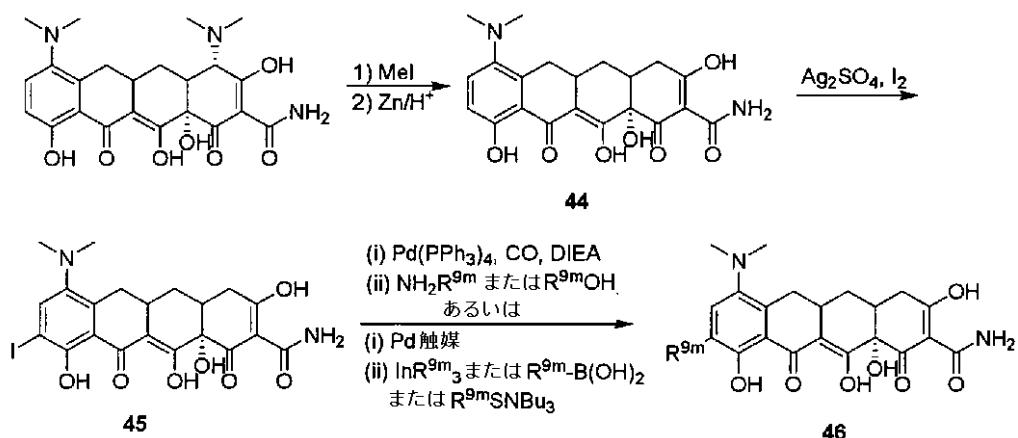
## 【化112】



スキーム 21 に示すように、9-置換 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物を、ミノサイクリンから出発し、これを、ヨウ化メチルおよび亜鉛のデジメチルアミノ条件下曝露することにより合成してもよく、4 - デジメチルサンサイクリン 44 を形成する。中間体 44 を 9 位でハロゲン化し、中間体 45 を形成し、45 を適正なパラジウム条件下曝露することにより、46 に類似する化合物を形成する。化合物 B Q、B R、B W、B X、B Y、B Z、C A、C B、C C、C D、C E、C F、E I、E J、E K、E L、E M、C I、C J、C K、C L、E N、E O、E P、E Q、E R、E S、E T、E U、E V、E W、E X、F M および F N は、スキーム 21 に示すように合成することができる。

## 【0241】

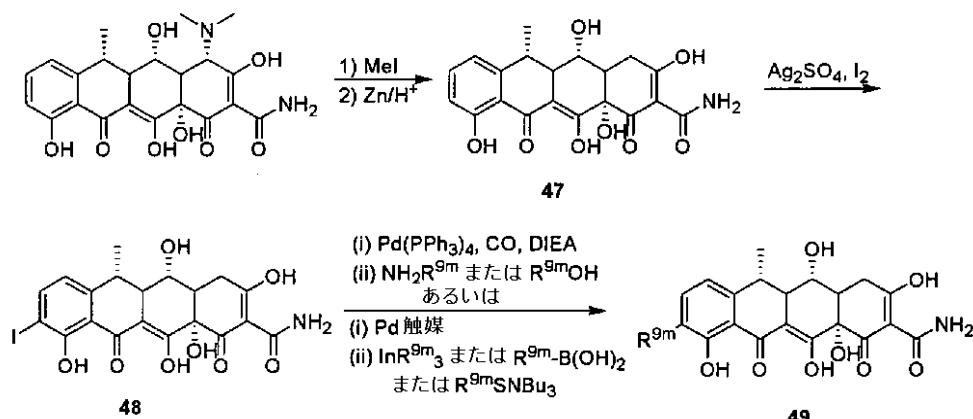
## 【化113】



スキーム 22 に示すように、9-置換 4 - デジメチルアミノドキシサイクリン化合物は、ドキシサイクリンから出発し、これをヨウ化メチルおよび亜鉛のデジメチルアミノ条件下曝露することにより合成してもよく、4 - デジメチルドキシサイクリン 47 を形成する。中間体 47 を、9 位でハロゲン化し、中間体 48 を形成し、48 を適正なパラジウム条件下曝露することにより、49 に類似する化合物を形成する。化合物 C P は、スキーム 22 に示すように合成することができる。

## 【0242】

## 【化114】

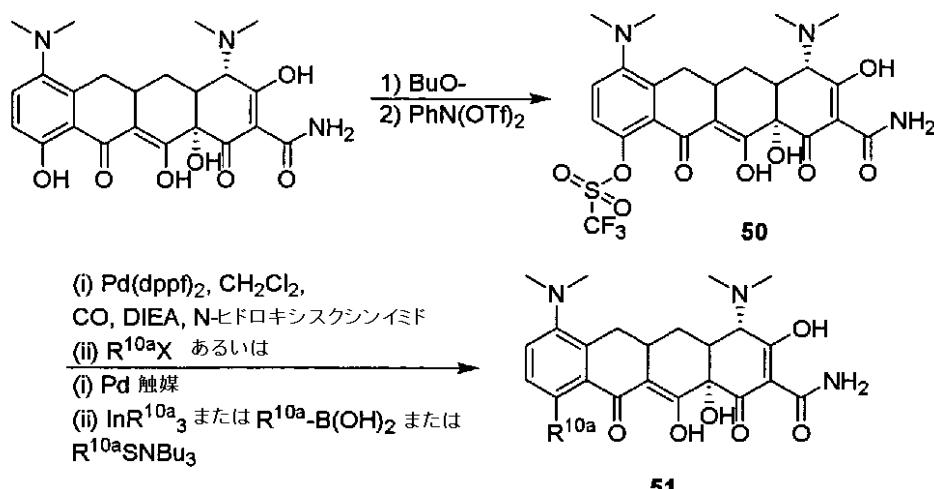


スキーム 22

スキーム 23 は、10置換テトラサイクリン化合物の合成を示す。ミノサイクリンから出発し、10位のヒドロキシドを強塩基の存在下脱プロトン化し、次いでトリフレートを添加し、中間体 50 を形成し、次いでこれを、ステイルまたはスズキ条件、あるいはカルボニル化条件に付し、10置換化合物 51 に類似する化合物を形成する。化合物 C M、C N、C O、E Y、E Z、F A、F O、F P および F Q は、スキーム 23 に示すように合成することができる。

## 【0243】

## 【化115】

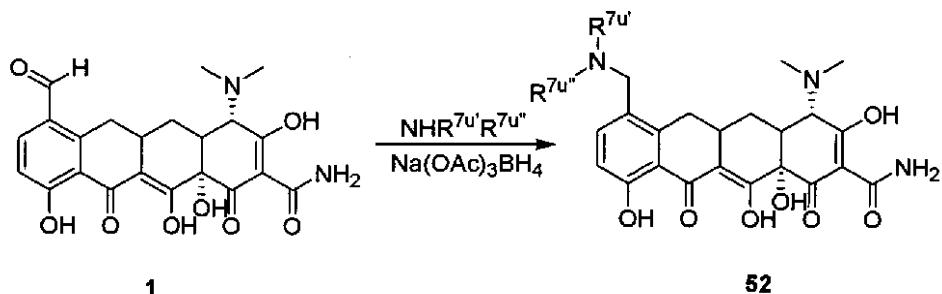


スキーム 23

スキーム 24 は、7-アミノメチル置換テトラサイクリン化合物の合成を示す。化合物 1 を還元剤の存在下第二アミンに曝露し、52 に類似した化合物を形成 (from) する。化合物 D C、D D、D E、D F、D G、D H、D I、D J および F C は、スキーム 24 で示すように合成することができる。

## 【0244】

【化 1 1 6】

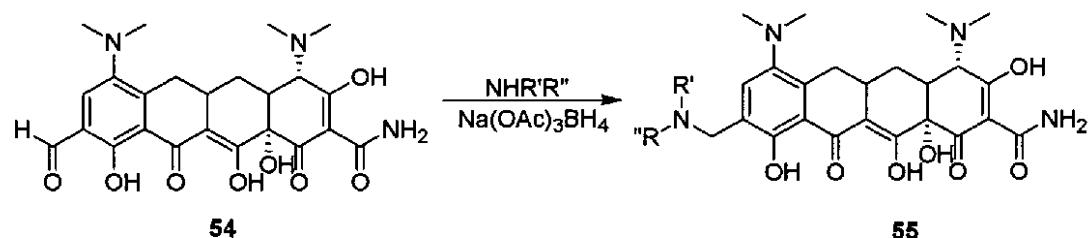


スキーム24

スキーム25は、9-アミノメチル置換テトラサイクリン化合物を合成する方法を提供する。9-ホルミル置換化合物54を還元剤の存在下第二アミンと反応させ、9-アミノメチル置換テトラサイクリン化合物55を得る。化合物FD、FE、FF、FG、FH、FI、FJ、FKおよびFLは、スキーム25で示すように合成することができる。

【 0 2 4 5 】

【化 1 1 7】

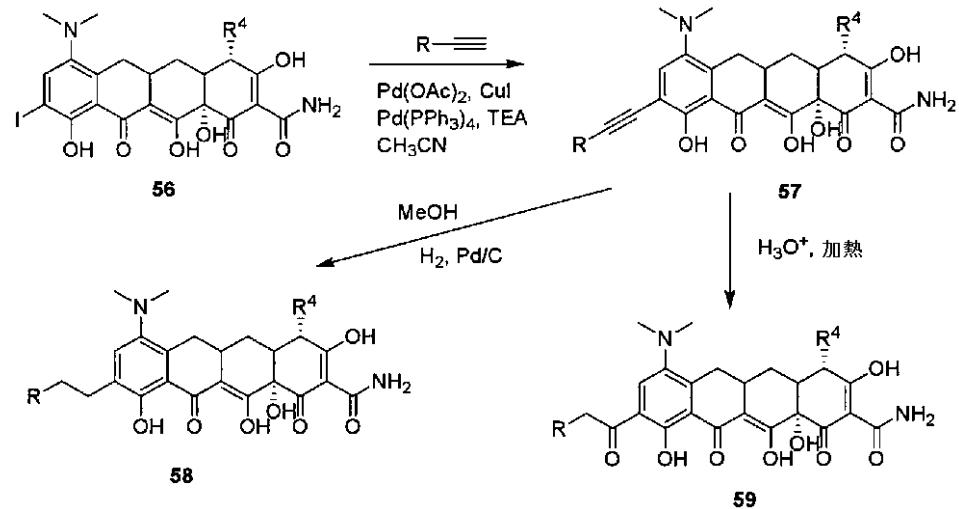


スキーム25

スキーム26は、9-アルキルまたは9-カルボニル置換テトラサイクリン化合物を合成する方法を示す。9-ヨードミノサイクリンまたは9-ヨード-4-デジメチルミノサイクリン化合物56から出発し、次いでパラジウム触媒によるアルキニル化により、中間体57を形成する。中間体57を、水素化分解により9-アルキル置換テトラサイクリン化合物(58)を形成してもよく、あるいは酸触媒による加水分解により9-カルボニル置換テトラサイクリン化合物(59)を形成してもよい。化合物FR、FS、FTおよびFUは、スキーム26で示すように生成することができる。

【 0 2 4 6 】

【化 1 1 8 】



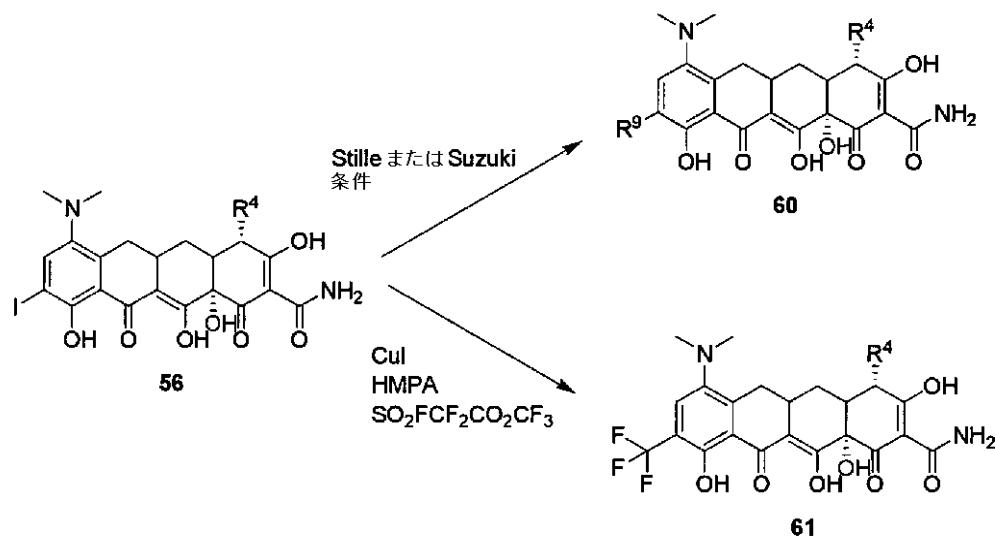
スキーム26

また、9-アルキル置換テトラサイクリン化合物は、スキーム27に示すように合成し

てもよい。再び、9-ヨードミノサイクリンまたは9-ヨード-4-デジメチルミノサイクリン化合物56から出発し、スズキまたはスティルカップリング条件により、9-アルキル置換テトラサイクリン化合物(60)を生成してもよく、あるいはフッ素化エステル化合物を用い、ヨウ化銅と反応させ、9-トリフルオロアルキル置換化合物61を得る。化合物F V、F W、F X、F Y、G AおよびG Bは、スキーム27に示すように合成することができる。

【0247】

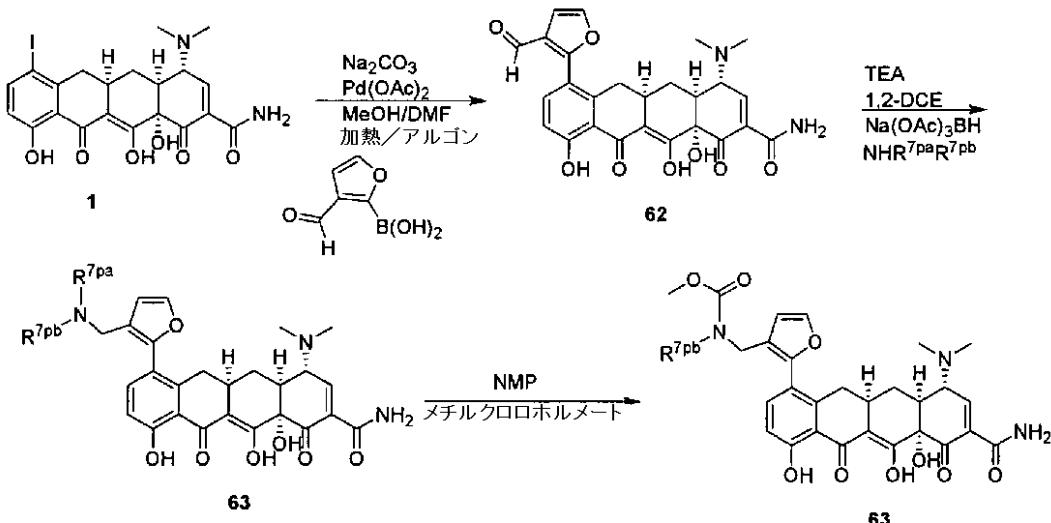
【化119】



7-フラニル置換テトラサイクリン化合物は、スキーム28に示すように合成してもよい。7-ヨードサンサイクリン(1)を、酢酸パラジウム(II)および炭酸ナトリウムの存在下、ホルミル置換フラニルボロン酸に供し、中間体62を得る。次いで、適正な還元剤および第二アミンの存在下で還元的アミノ化を行い、ホルミル部分を第三アルキルアミン(63)に変換する。さらに、第三アミンの置換基を、化合物63のメチルクロロホルメートとの反応で示すように誘導体化し、化合物64を形成する。化合物F B、C Q、C R、C SおよびC Tは、スキーム28に示すように、合成することができる。

【0248】

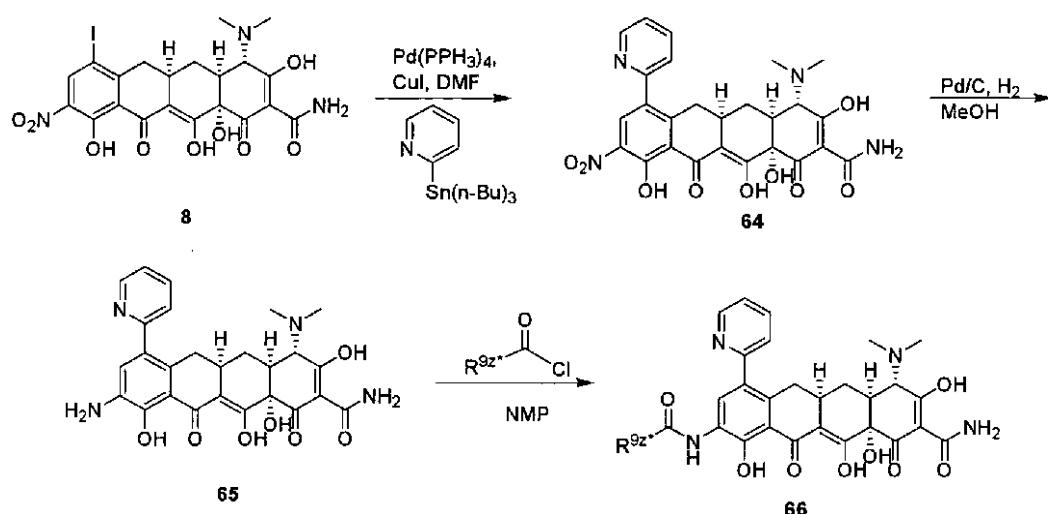
【化120】



7 - ピリジニル - 9 - アミノカルボニル置換テトラサイクリンは、スキーム 29 に示すように合成してもよい。7 - ヨード - 9 - ニトロテトラサイクリン化合物（8）の7位を、スティル条件下で反応させ、7 - ピリジニル中間体 64 を形成し、次いでこれを還元条件に供し、7 - ピリジニル - 9 - アミノテトラサイクリン化合物 65 を形成した。次いで、化合物 65 のアミノ部分を、クロロホルムと反応させ、目的とする、9 位のアミノカルボニル置換基（66）を形成する。化合物 G S、G T、G U および G V も、スキーム 29 で示すように合成することができる。

【0249】

【化121】

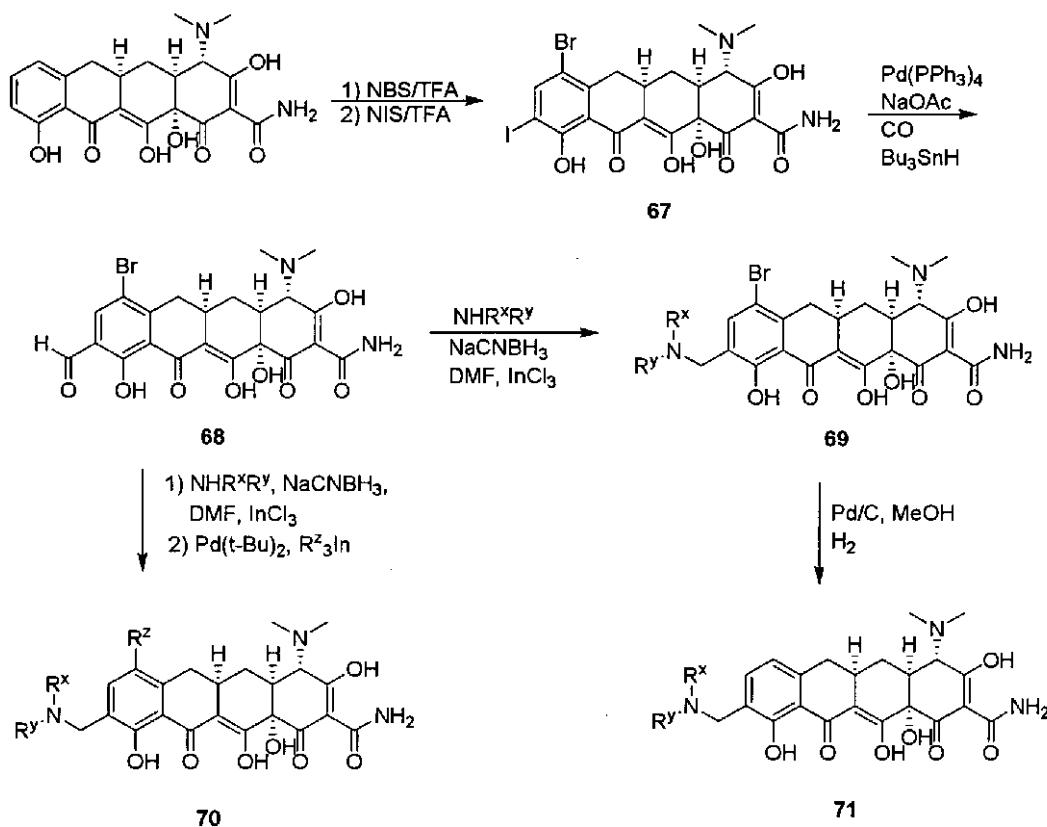


スキーム 29

スキーム 30 は、9 - アミノメチル置換サンサイクリン化合物および 7 - 置換 9 - アミノメチルテトラサイクリン化合物の両方を生成する方法を示す。サンサイクリンの7位を N - ブロモスクシンイミドで臭素化し、および 9 位を N - ヨードスクシンイミドでヨウ素化し、ジハロゲン化活性中間体 67 を得、次いで、これを 9 位でホルミル化し、7 - ブロモ - 9 - ホルミル置換テトラサイクリン化合物（68）を得た。次いで、化合物 68 を適正な第二アミンおよび還元剤の存在下、還元的アミノ化方法に付し、化合物 69 を形成した。次いで、水素ガスの存在下、69 を炭素上のパラジウムに曝露することにより、7 位のブロモ部分を除去し、9 - アミノメチルサンサイクリン化合物（71）を得た。あるいは、反応性中間体 68 を、先ず先に記載したような還元的アミノ化条件に曝露し、次いでパラジウム - インジウムクロスカップリング反応に供し、7 - 置換 - 9 - アミノメチルテトラサイクリン化合物（70）を形成してもよい。化合物 G N、G O、G P および G Q は、スキーム 30 に示すように、合成することができる。

【0250】

## 【化122】

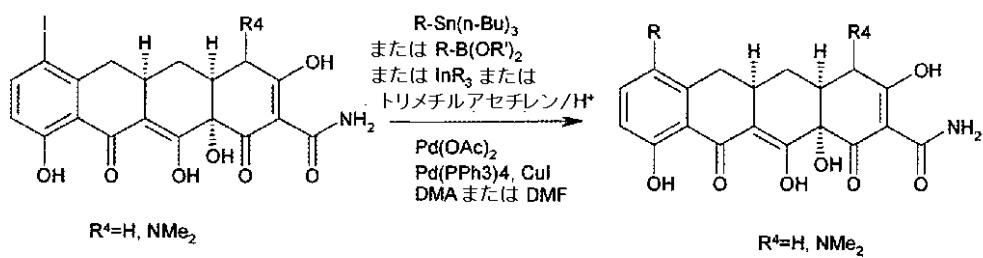


スキーム 30

7 - 置換テトラサイクリン化合物は、一般的に、スキーム 31 に示すように合成してもよい。7 - ヨードテトラサイクリン化合物 (71) を、スズキ、スティルまたはインジウム - パラジウムクロスカップリング反応下で反応させ、7 - 置換テトラサイクリン化合物を形成する。化合物 G C、G D、G E、G F および G H は、スキーム 31 に示すように合成することができる。

## 【0251】

## 【化123】



71

72

スキーム 31

用語「アルキル」は、飽和脂肪族基、たとえば、直鎖アルキル基（たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、その他）、分岐鎖アルキル基（イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル、その他）、シクロアルキル（脂環式）基（シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む。用語アルキルは、さらに、炭化水素主鎖の 1 個以上の炭素と置き換わった酸素、窒素、イオウまたはリン原子を含みうるアルキル基も含む。ある実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖（たとえば、直鎖では C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>、分

岐鎖では C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) に 6 個以下の炭素原子を有し、より好ましくは 4 個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルは、好ましくはその環構造内に 3 ~ 8 個の炭素原子を有し、より好ましくはその環構造内に 5 個または 6 個の炭素を有する。用語 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> は、1 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキル基を含む。

#### 【 0 2 5 2 】

さらに、用語アルキルは、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含み、後者は、炭化水素主鎖の 1 個以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を言う。そのような置換基として、たとえば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシリアルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。シクロアルキルも、さらに、たとえば、先に記載した置換基で置換されうる。「アルキルアリール」または「アリールアルキル」部分は、アリール(たとえば、フェニルメチル(ベンジル))でアルキル置換されている。用語「アルキル」は、天然および非天然アミノ酸の側鎖も含む。

#### 【 0 2 5 3 】

用語「アリール」は、0 ~ 4 個の複素原子を含んでもよい、5 および 6 員单環式芳香族基を含む基を含み、たとえば、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどである。さらに、用語「アリール」は、たとえば三環式、二環式のような多環式アリール基、たとえば、ナフタレン、ベンズオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、またはインドリジンを含む。環構造内に複素原子を有するこれらのアリール基は、「アリール複素環」、「複素環」、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」とも言う。芳香族環の 1 個以上の環位置は、先に記載したような置換基、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシリアルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分で置換されうる。また、アリール基は、多環(たとえば、テトラリン)を形成するように、脂環式または芳香族ではない複素環環と、縮合または架橋しうる。

#### 【 0 2 5 4 】

用語「アルケニル」は、長さおよび可能な置換に関して先に記載したアルキルに類似するが、少なくとも1個の二重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。

#### 【0255】

たとえば、用語「アルケニル」は、直鎖アルケニル基（たとえば、エチレンイル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、その他）、分岐鎖アルケニル基、シクロアルケニル（脂環式）基（シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。用語アルケニルは、さらに、炭化水素主鎖の1個以上の炭素を置き換える酸素、窒素、イオウまたはリン原子を含むアルケニル基を含む。ある実施形態では、直鎖または分岐鎖アルケニル基は、その主鎖内に6個以下の炭素原子を有する（たとえば、直鎖ではC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>、分岐鎖ではC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>）。同様に、シクロアルケニル基は、好ましくはそれらの環構造内に3～8個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造内に5個または6個の炭素を有する。用語C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>は、2～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

#### 【0256】

さらに、用語アルケニルは、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含み、後者は、炭化水素主鎖の1個以上の炭素上の水素を置き換えた置換基を有するアルケニル部分を言う。そのような置換基として、たとえば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。

#### 【0257】

用語「アルキニル」は、長さおよび可能な置換に関して先に記載したアルキルに類似するが、少なくとも1個の三重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。

#### 【0258】

たとえば、用語「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、その他）、分岐鎖アルキニル基、ならびにシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。用語アルキニルは、さらに、炭化水素主鎖の1個以上の炭素を置き換える酸素、窒素、イオウまたはリン原子を含むアルキニル基を含む。ある実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキニル基は、その主鎖内に6個以下の炭素原子を有する（たとえば、直鎖ではC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>、分岐鎖ではC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>）。用語C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>は、2～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。

#### 【0259】

さらに、用語アルキニルは、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含み、後者は、炭化水素主鎖の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を言う。そのような置換基として、たとえば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキル

アミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。

#### 【0260】

炭素の数を他で特定しない限り、本明細書で使用される「低級アルキル」は、先に規定したようなアルキルを意味するが、その主鎖構造内に1～5個の炭素を有するものである。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、たとえば、2～5個の炭素原子の鎖長を有する。

#### 【0261】

用語「アシル」は、アシルラジカル（ $\text{CH}_3\text{CO}-$ ）またはカルボニル基を含有する化合物および部分を含む。また、置換アシル部分も含む。用語「置換アシル」は、水素原子の1個以上が、たとえば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分で置き換えられたアシル基を含む。

#### 【0262】

用語「アシルアミノ」は、アシル部分がアミノ基に結合する部分を含む。たとえば、該用語は、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイド基を含む。

#### 【0263】

用語「アロイル」は、カルボニル基に結合するアリールまたはヘテロ芳香族部分を持つ化合物および部分を含む。アロイル基の例として、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシ、その他が挙げられる。

#### 【0264】

用語「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、先に記載したアルキル基であって、さらに、炭化水素主鎖の1個以上の炭素を置き換える酸素、窒素またはイオウ原子、たとえば、酸素、窒素またはイオウ原子を含むアルキル基を含む。

#### 【0265】

用語「アルコキシ」は、酸素原子に共有結合で結合した置換および非置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基が上げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカル

ボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分のような基で置換される。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、その他が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0266】

用語「アミン」または「アミノ」は、窒素原子が、少なくとも1個の炭素または複素原子に共有結合で結合する化合物を含む。該用語は、窒素が少なくとも1個の追加のアルキル基に結合する基および化合物を含む「アルキルアミノ」を含む。用語「ジアルキルアミノ」は、窒素原子が少なくとも2個の追加のアルキル基に結合する基を含む。用語「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」は、たとえば、窒素が、それぞれ、少なくとも1個または2個のアリール基に結合する基を含む。用語「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」または「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1個のアルキル基と少なくとも1個のアリール基とに結合するアミノ基を言う。用語「アルカミノアルキル」は、窒素原子に結合し、またアルキル基にも結合するアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を言う。

#### 【0267】

用語「アミド(amide)」、「アミド(amido)」または「アミノカルボニル」は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合する窒素原子を含有する化合物または部分を含む。該用語は、「アルカミノカルボニル」または「アルキルアミノカルボニル」基を含み、これらは、カルボニル基に結合するアミノ基に結合するアルキル、アルケニル、アリールまたはアルキニル基を含む。カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合するアミノ基に結合するアリールまたはヘテロアリール部分を含むアリールアミノカルボニルおよびアリールカルボニルアミノ基も含まれる。用語「アルキルアミノカルボニル」、「アルケニルアミノカルボニル」、「アルキニルアミノカルボニル」、「アリールアミノカルボニル」、「アルキルカルボニルアミノ」、「アルケニルカルボニルアミノ」、「アルキニルカルボニルアミノ」および「アリールカルボニルアミノ」は、用語「アミド」に含まれる。また、アミドは、ウレア基(アミノカルボニルアミノ)およびカルバメート(オキシカルボニルアミノ)も含む。

#### 【0268】

用語「カルボニル」または「カルボキシ」は、二重結合によって酸素原子に結合する炭素を含有する化合物および部分を含む。カルボニルは、さらに、本発明の化合物が意図する機能を発揮できるようにするいかなる部分でも置換される。たとえば、カルボニル部分は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アミノ、その他で置換されてもよい。カルボニルを含有する部分の例として、アルデヒド類、ケトン類、カルボン酸類、アミド類、エステル類、無水物類、その他が挙げられる。

#### 【0269】

用語「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」は、二重結合によってイオウ原子に結合する炭素を含有する化合物および部分を含む。

#### 【0270】

用語「エーテル」は、2つの異なる炭素原子または複素原子に結合する酸素を含有する化合物または部分を含む。たとえば、該用語は、「アルコキシアルキル」を含み、これは、別のアルキル基に共有結合する酸素原子に共有結合で結合する、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基を言う。

## 【0271】

用語「エステル」は、カルボニル基の炭素に結合する酸素原子に結合する炭素または複素原子を含有する化合物および部分を含む。用語「エステル」は、アルコキシカルボキシ基、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、その他を含む。アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、先に規定した通りである。

## 【0272】

用語「チオエーテル」は、2つの異なる炭素または複素原子に結合するイオウ原子を含有する化合物および部分を含む。チオエーテル類の例として、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、およびアルクチオアルキニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「アルクチオアルキル」は、アルキル基に結合するイオウ原子に結合するアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する化合物を含む。同様に、用語「アルクチオアルケニル」および「アルクチオアルキニル」は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合で結合するイオウ原子に結合する化合物または部分を言う。

## 【0273】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシリ」は、-OHまたは-O<sup>-</sup>を持つ基を含む。

## 【0274】

用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素、その他を含む。用語「パーハロゲン化」は、一般的に、全ての水素がハロゲン原子に置き換わった部分を言う。

## 【0275】

用語「多環式」または「多環式ラジカル」は、2個以上の炭素が、2個の隣接する環で共有されている2個以上の環（たとえば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリル）を含み、たとえば、該環は、「縮合環」である。隣り合わない原子を介して結合する環は、「架橋」環といわれる。多環のそれぞれの環は、先に記載したような置換基、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミド、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分で置換される。

## 【0276】

用語「複素原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を含む。好ましい複素原子は、窒素、酸素、イオウ、およびリンである。

## 【0277】

用語「プロドラッグ部分」は、インビボでヒドロキシリ基に代謝することができる部分を含み、該部分は、有利なことにインビボでエステル化したまま存在する。プロドラッグ部分は、インビボで、エステラーゼにより、あるいは他のメカニズムにより、代謝して、ヒドロキシリ基または他の有利な基になるのが好ましい。プロドラッグおよびこれらの用途の例は、当該分野で周知である（たとえば、Bergeら（1977）「Pharmaceutical Salts」J. Pharm. Sci. 66: 1-19参照）。プロドラッグは、化合物の最終単離および精製の間にその場で、あるいはその遊離の酸形態において精製化合物を分離して反応させる、または適切なエステル化剤でヒドロキシリを反

応させることによって、生成することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸で処理することにより、エステルに変換することができる。プロドラッグ部分の例として、置換および非置換、分岐状または分岐していない低級アルキルエステル部分（たとえば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキル-アミノ低級アルキルエステル（たとえば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（たとえば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（たとえば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アルキルエステル（たとえば、ベンジルエステル）、置換（たとえば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換基で）されたアリールおよびアリール-低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド、およびヒドロキシアミドが挙げられる。好ましいプロドラッグ部分は、プロピオン酸エステルおよびアシルエステルである。

#### 【0278】

本発明のテトラサイクリン化合物のいくつかの構造は、不斉炭素原子を含むことが注目されるだろう。したがって、そのような非対称性から生じる異性体（たとえば、全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー）は、他に示唆がない限り、本発明に包含されると考えられる。そのような異性体は、実質的に純粋な形態において、古典的な分離技術によって、および立体化学的コントロール合成によって得ることができる。さらに、本願で検討する構造および他の化合物および部分は、それらの全ての互変異性体も含む。

#### テトラサイクリン応答性状態を治療する方法

また、本発明は、対象に、有効量の本発明のテトラサイクリン化合物（たとえば、式I、II、III、IIIA、IV、IVA、V、Va、VI、VII、VIIA、VIIIA、IX、IXa、X、Xa、XI、XIa、XII、XIIa、XIV、XVまたはXVIの化合物、あるいは表2に挙げた、または本明細書の他で記載した化合物）を、テトラサイクリン応答性状態が治療されるように投与することによって、対象におけるテトラサイクリン応答性状態を治療する方法に関する。

#### 【0279】

用語「治療すること」は、該状態、疾患または障害、たとえばテトラサイクリン化合物応答性状態の少なくとも1つの症状を治癒すること、および改善することを含む。

#### 【0280】

専門用語「テトラサイクリン化合物応答性状態」または「テトラサイクリン応答性状態」は、本発明のテトラサイクリン化合物の投与によって、治療されうる、予防しうる、あるいはその他改善されうる状態を含む。テトラサイクリン化合物応答性状態として、細菌、ウイルス、寄生虫および真菌類感染（他のテトラサイクリン化合物に耐性のあるものを含む）、癌（たとえば、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺メラノーマおよびリンパ癌、および米国特許第6,100,248号に記載される（これに限定されない）ような、望ましくない細胞増殖を特徴とする他の障害）、関節炎、骨粗鬆症、糖尿病、卒中、AMI、大動脈瘤、神経変性疾患、およびテトラサイクリン化合物が活性であることが発見されている他の状態（たとえば、米国特許第5,789,395号、第5,834,450；6,277,061号および第5,532,227号参照。各特許は、参照により明確に本明細書に組み入れられる。）が挙げられる。本発明の化合物は、重大な哺乳類のおよび獣医学的疾患、たとえば、下痢、尿路感染症、皮膚および皮膚構造の感染症、耳、鼻およびどの感染症、傷感染症、乳腺炎などを予防またはコントロールするために使用することができる。さらに、本発明のテトラサイクリン化合物を使用する、新生物を治療する方法も含まれる（van der Boer et al., Cancer Res., 48: 6686-6690 (1988)）。さらなる実施形態では、テトラサイクリン応答性状態は、細菌感染ではない。別の実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物は、本質的に、非抗細菌性である。たとえば、本発明の非抗細菌性テトラサイクリン化合物のMIC値は、約4 $\mu$ g/mlを超える（当該分野で公知のアッセイおよび/または実施例2で示されたアッセイにより測定）。

**【 0 2 8 1 】**

また、テトラサイクリン化合物応答性状態は、炎症プロセス関連状態（I P A S）を含む。用語「炎症プロセス関連状態」は、炎症または炎症因子（たとえば、マトリックスメタロプロテナーゼ（M M P）、一酸化窒素（N O）、T N F、インターロイキン、血漿タンパク質、細胞防衛システム、サイトカイン、脂肪代謝物、プロテアーゼ、毒性ラジカル、接着分子、その他）が関与する、またはある場所に異常な量、たとえば、対象を変化させる、たとえば対象のためになるのに有用であるかもしれない量で存在する状態を含む。用語「炎症プロセス関連状態」は、急性期タンパク質（たとえば、C反応性タンパク質）が増加する状態も含む。炎症プロセスは、生体組織の損傷に対する応答である。炎症の原因は、身体的な損傷、化学物質、微生物、組織壊死、癌または他の薬剤によるものである。急性炎症は、短期間のもので、数日しか続かない。しかし、長く続くものであれば、それは、慢性炎症という。

**【 0 2 8 2 】**

また、テトラサイクリン応答性状態は、炎症性障害も含む。炎症性障害は、一般的に、熱、赤味、むくみ、疼痛および機能喪失を特徴とする。炎症性障害の原因の例として、微生物感染（たとえば、細菌感染および真菌感染）、物理的要因（たとえば、火傷、照射および外傷）、化学薬剤（たとえば、毒物および腐食剤）、組織壊死、および種々のタイプの免疫反応が挙げられるが、これらに限定されない。

**【 0 2 8 3 】**

炎症性障害の例として、骨関節炎、リウマチ性関節炎、急性および慢性感染症（細菌および真菌、ジフテリアおよび百日咳を含む）；急性および慢性気管支炎、副鼻腔炎、および普通の風邪を含む上気道感染；急性および慢性胃腸炎および大腸炎；急性および慢性膀胱炎および尿道炎；急性および慢性皮膚炎；急性および慢性結膜炎；急性および慢性漿膜炎（心膜炎、腹膜炎、滑膜炎、肋膜炎および腱炎）；尿毒症性心膜炎；急性および慢性胆のう炎；急性および慢性腎炎；急性および慢性ブドウ膜炎；薬物反応；動物による咬傷（たとえば、クモによる咬傷、ヘビによる咬傷、虫による咬傷など）；火傷（熱、化学薬品および電気）；炎症性腸障害（I B D）；通常の閉塞性肺疾患（C O P D）；急性呼吸窮迫症候群（A R D S）；血管炎；喘息；敗血症；腎炎；肺炎；肝炎；狼瘡；ウィルス感染；寄生虫感染；および日焼けが挙げられるが、これらに限定されない。

**【 0 2 8 4 】**

また、テトラサイクリン化合物応答性状態は、N O 関連状態も含む。用語「N O 関連状態」は、一酸化窒素（N O）または誘導一酸化窒素シンターゼ（i N O S）に関与する、または関連する状態を含む。N O に関連する状態は、異常な量のN O および / または i N O S を特徴とする状態を含む。N O 関連状態は、本発明のテトラサイクリン化合物を投与することによる治療ができることが好ましい。該障害、疾患および状態は、米国特許第6,231,894号、第6,015,804号、第5,919,774号に記載され、および第5,789,395号は、複数のN O 関連状態としても含まれる。これらの特許はそれぞれその全体を、参照によって、本明細書に組み込まれる。

**【 0 2 8 5 】**

テトラサイクリン化合物応答性状態の他の例として、マラリア、老化、糖尿病、血管発作、出血性発作、神経変性障害（アルツハイマー病およびハンチントン病）、心臓疾患（梗塞後の再灌流関連傷害）、若年性糖尿病、炎症性障害、骨関節炎、リウマチ性関節炎、急性、再発性および慢性感染症（細菌、ウィルスおよび真菌）；急性および慢性気管支炎、副鼻腔炎、および普通の風邪を含む呼吸器感染；急性および慢性胃腸炎および大腸炎；急性および慢性膀胱炎および尿道炎；急性および慢性皮膚炎；急性および慢性結膜炎；急性および慢性漿膜炎（心膜炎、腹膜炎、滑膜炎、肋膜炎および腱炎）；尿毒症性心膜炎；急性および慢性胆のう炎；のう胞線維症、急性および慢性腎炎；急性および慢性ブドウ膜炎；薬物反応；虫による咬傷；火傷（熱、化学薬品、および電気）；および日焼けが挙げられるが、これらに限定されない。

**【 0 2 8 6 】**

また、用語「炎症プロセス関連状態」は、一実施形態では、マトリックスメタロプロテイナーゼ関連状態（MMPAS）も含む。MMPASは、異常な量の MMP または MMP 活性を特徴とする状態を含む。これらは、また、本発明の化合物を使用して治療されうるテトラサイクリン化合物応答性状態としても含まれる。

#### 【0287】

他のテトラサイクリン化合物応答性状態の例として、動脈硬化、血管新生、角膜の潰瘍、気腫、骨関節炎、多発性硬化症（Liedtkeら、Ann. Neurol. 1998、44：35-46；Chandlerら、J. Neuroimmunol. 1997、72：155-71）、骨肉腫、骨髄炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、皮膚および眼疾患、歯周炎、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、炎症性障害、腫瘍増殖および浸潤（Stetler-Stevensonら、Ann. Rev. Cell. Biol. 1993、9：541-73；Tryggvasonら、Biochim. Biophys. Acta 1987、907：191-217；Liら、Mol. Mol. Carcinog. 1998、22：84-89））、腫瘍転移、急性肺障害、卒中、虚血、糖尿病、大動脈瘤または血管性動脈瘤、皮膚組織創傷、ドライアイ、骨および軟骨退化（Greenwaldら、Bone 1998、22：33-38；Ryanら、Curr. Op. Rheumatol. 1996、8；238-247）が挙げられるが、これらに限定されない。他のMMPASとして、米国特許第5,459,135号、第5,321,017号、第5,308,839号、第5,258,371号、第4,935,412号、第4,704,383号、第4,666,897号、および再発行特許第34,656号、これらはその全体を、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0288】

別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は癌である。本発明のテトラサイクリン化合物が治療に有用でありえる癌の例として、全ての固形腫瘍、すなわち、癌腫、たとえば腺癌、および肉腫が挙げられる。腺癌は、腺性の組織から誘導される癌腫、または腫瘍細胞が見分けのつく腺性構造を形成する癌腫である。肉腫は、その細胞が、胎生期結合組織のような原線維または均質な実体中に埋め込まれている腫瘍を広く含む。本発明の方法を使用して治療することができる癌腫の例として、前立腺、乳房、卵巣、精巣、肺、大腸および乳房の癌腫が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法は、これらの腫瘍タイプの治療に限定されず、任意の器官系から誘導される任意の固形腫瘍にまで及ぶ。治療することができる癌の例として、結腸癌、膀胱癌、乳癌、メラノーマ、卵巣がん、前立腺癌、肺癌、および種々の他の癌も挙げられるが、これらに限定されない。また、本発明の方法は、たとえば、前立腺、乳房、腎臓、卵巣、精巣および大腸の腺癌のような、腺癌における癌増殖を抑制する。

#### 【0289】

一実施形態では、本発明のテトラサイクリン応答性状態は癌である。本発明は、有効量の置換テトラサイクリン化合物を、癌細胞の増殖が起こるのを抑制する、すなわち、細胞増殖、侵襲、転移、または腫瘍発生を減らす、遅くするまたは止めるように投与することにより、癌を患うまたは癌を患う恐れのある対象を治療する方法に関する。抑制は、炎症のプロセスの抑制、炎症のプロセスのダウンレギュレーション、ある他のメカニズム、あるいはメカニズムの組合せにより起こる。あるいは、テトラサイクリン化合物は、癌の再発を予防する、たとえば、治療する外科的切除術または照射療法後の残っている癌を治療するのに有用である。本発明により有用なテトラサイクリン化合物は、他の癌治療に比べて実質的に毒がないので、特に有用である。さらなる実施形態では、本発明の化合物は、標準的な癌治療、化学療法（これに限定されない）と組合せて投与される。

#### 【0290】

テトラサイクリン化合物応答性状態の他の例として、精神神経性障害および神経変性障害の両方を含む神経性障害が挙げられ、たとえば、アルツハイマー病、アルツハイマー病に関連する痴呆（たとえばピック病）、パーキンソンおよび他のレビー小体病（Lewy diffuse body disease）、老人性痴呆、ハンチントン病、ジル・

ドウ・ラ・トウレット症候群、多発性硬化症（たとえば、再発性および寛解性多発性硬化症、原発性進行性多発性硬化症、および二次性進行性多発性硬化症を含むがこれらに限定されない）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、進行性核上性麻痺、テンカン、およびクロイツフェルト・ヤコブ病；自律神経機能障害、たとえば、高血圧および睡眠障害、および精神神経性障害、たとえば、うつ、統合失調症、統合失調症性障害、コルサコフ神経病、そう病、不安障害、または恐怖症；学習または記憶障害、たとえば、記憶喪失または加齢性記憶喪失、注意欠陥障害、運動性障害、大うつ病性障害、そう病、強迫性障害、向精神物質使用による障害（psychoactive substance use disorder）、不安症、恐怖症、パニック障害、および双極性感情障害、たとえば、重い双極性感情（気分）障害（BP-1）、双極性感情神経性障害、たとえば、偏頭痛および肥満が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、神経性障害として、たとえば、the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (DSM) に列挙されているものが挙げられる。この文献の最新の版の全体は、参照により本明細書に組み入れられる。テトラサイクリン化合物応答性状態の他の例は、国際公開第03/005971A2号、および米国特許出願第60/421,248号および第60/480,482号に記載され、これらはそれぞれ、参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0291】

専門用語、別の治療薬または治療「と組合わせて」は、テトラサイクリン化合物（たとえば、阻害剤）と他の治療剤または治療とを同時に投与する、先ずテトラサイクリン化合物を投与し、次いで他の治療剤の投与または治療を行う、および他の治療剤の投与または治療を行い、次いでテトラサイクリン化合物を投与することを含む。他の治療剤は、特定のテトラサイクリン応答性状態の症状を、治療する、予防する、または軽減する当該分野で公知の任意の薬剤である。さらに、テトラサイクリン化合物の投与と組合わせて投与する時、該他の治療剤は、患者に利益のある任意の薬剤でよい。一実施形態では、本発明の方法によって治療される癌として、米国特許第6,100,248号、第5,843,925号、第5,837,696号、または第5,668,122号に記載されているものが挙げられ、これらの全体は、参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0292】

別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は糖尿病、たとえば、若年性糖尿病、真性糖尿病、I型糖尿病、またはII型糖尿病が挙げられる。さらなる実施形態では、タンパク質グルコシル化は、本発明のテトラサイクリン化合物の投与に影響を受けない。別の実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物は、標準的な糖尿病治療、たとえば、インシュリン治療（これに限定されない）と組合わせて投与される。さらなる実施形態では、IPASは、米国特許第5,929,055号および第5,532,227号に記載された障害を含み、これらの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0293】

別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は、骨量障害である。骨量障害は、骨の形成、修復または再構築が有用な障害および状態を含む。たとえば、骨量障害として、骨粗鬆症（たとえば、骨の強度および骨密度の減少）、骨折、外科的手段に関連する骨形成（たとえば、顔面再構築）、骨形成不全症（遺伝性骨粗鬆症）、低ホスファターゼ症、パジェット病、線維性骨異形成症、大理石骨病、骨髄腫骨疾患、および骨のカルシウムの欠乏、たとえば、原発性副甲状腺機能亢進症に関連するものが挙げられる。骨量障害は、本発明のテトラサイクリン化合物で治療することができる、骨の形成、修復または再構築が対象にとって有利な全ての状態、および対象の骨または骨格系に関連する他の全ての障害を含む。さらなる実施形態では、骨量障害として、米国特許第5,459,135号、第5,231,017号、第5,998,390号、第5,770,588号明細書、再発行特許第34,656号、第5,308,839号、第4,925,833号、第3,304,227号および第4,666,897号に記載されたものが挙げられる、

これらの全体は、参照によって、本明細書に組み込まれる。

【0294】

別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は、急性肺障害である。急性肺障害として、成人呼吸促迫症候群（A R D S）、ポンプ後症候群（P P S）、無気肺（たとえば、肺の衰弱（C o l l a p s e d l u n g））および外傷が挙げられる。外傷として、外的な薬剤または事象により起こる生体組織の任意の障害を含む。外傷の例として、挫傷、硬い表面との接触、または肺に対する切断および他の損傷が挙げられるが、これらに限定されない。

【0295】

また、本発明は、本発明の置換テトラサイクリン化合物を投与することにより、急性肺障害を治療する方法に関する。

【0296】

また、本発明のテトラサイクリン応答性状態は、慢性肺障害も含む。本発明は、テトラサイクリン化合物、たとえば、本明細書に記載したものを投与することにより、慢性肺障害を治療する方法に関する。該方法は、対象に有効量の置換テトラサイクリン化合物を、慢性肺障害が治療されるように投与することを含む。慢性肺障害の例として、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、のう胞線維症、および肺気腫が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物を、米国特許第5,977,091号、第6,043,231号、第5,523,297号、および第5,773,430号明細書（これらの全体は、参照により、本明細書に組み込まれる）に記載されるもののような急性および／または慢性肺障害を治療するために使用する。

【0297】

さらに別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は、虚血、卒中、出血性卒中または虚血性卒中を含む。また、本発明は、有効量の本発明の置換テトラサイクリン化合物を投与することにより、虚血、卒中、出血性卒中または虚血性卒中を治療する方法に関する。さらなる実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物を、米国特許第6,231,894号、第5,773,430号、第5,919,775号、または第5,789,395号明細書（これらは参照により本明細書に組み込まれる）に記載の障害を治療するために使用する。

【0298】

別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は、皮膚の創傷である。また、本発明は、少なくとも部分的に、上皮組織（たとえば、皮膚、粘膜）の急性外傷性障害（たとえば、切断、火傷、搔爬、その他）に対する治癒応答性を改善する方法に関する。該方法は、急性創傷を治癒するための、上皮組織の能力を改善するために、本発明のテトラサイクリン化合物（抗細菌作用を持っていても持っていないてもよい）を使用することを含む。該方法は、治癒組織のコラーゲン蓄積の速度を増加させうる。また、該方法は、MMPのコラーゲン分解活性および／またはゼラチン分解活性を減少させることによって、上皮組織のタンパク質分解活性を減少させうる。さらなる実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物を、皮膚の表面に（たとえば局所的に）投与する。さらなる実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物を、皮膚の創傷、および他の障害、たとえば、米国特許第5,827,840号、第4,704,383号、第4,935,412号、第5,258,371号、第5,308,839号、第5,459,135号、第5,532,227号、および第6,015,804号明細書（これらの全体は、それぞれ、参照により本明細書に組み入れられる）に記載の障害を治療するために使用する。

【0299】

さらに別の実施形態では、テトラサイクリン化合物応答性状態は、対象（たとえば、大動脈動脈瘤または血管動脈瘤、その他を患う、またはそのリスクのある対象）の血管組織の大動脈動脈瘤または血管動脈瘤である。テトラサイクリン化合物は、血管動脈瘤の寸法を減少させるのに有効でありえ、あるいはたとえば、動脈瘤を防ぐために、血管動脈瘤の発生の前に対象に投与してもよい。一実施形態では、血管組織は、動脈であり、たとえ

ば、腹部の大動脈である。さらなる実施形態では、本発明のテトラサイクリン化合物を、米国特許第6,043,225号および第5,834,449号（これらの全体は、参照により、本明細書に組み込まれる）に記載の障害を治療するために使用する。

#### 【0300】

細菌感染は、多様なグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌によって起こりうる。本発明の化合物の中には、他のテトラサイクリン化合物に対して耐性のあるおよび／または感受性のある微生物に対する抗生物質として有用なものもある。本発明のテトラサイクリン化合物の抗生物質活性は、Waitz, J. A., C L S I, Document M7-A2、第10巻、no. 8、13-20ページ、第2編、Villaanova, PA(1990)に記載されたインビトロ標準培養液希釈方法を使用して測定してもよい。

#### 【0301】

また、テトラサイクリン化合物は、たとえば、リケッチア；数多くのグラム陽性およびグラム陰性細菌；および結膜炎またはオウム病を含むリンパ肉芽腫症性病に応答性のある薬剤のような、従来からテトラサイクリン化合物で治療された感染を治療するために使用してもよい。テトラサイクリン化合物は、たとえば、*K. pneumoniae*、*Salmonella*、*E. hirae*、*A. baumannii*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*、*P. aeruginosa*、*E. faecium*、*E. coli*、*S. aureus*、または*E. faecalis*の感染を治療するために使用してもよい。一実施形態では、テトラサイクリン化合物は、他のテトラサイクリン抗生物質化合物に対して耐性のある細菌感染を治療するために、使用される。本発明のテトラサイクリン化合物は、医薬的に許容しうる担体とともに投与してもよい。

#### 【0302】

専門用語、化合物の「有効量」は、テトラサイクリン化合物応答性状態を治療または予防するのに必要なまたは十分な量である。有効量は、対象の大きさおよび重さ、病気の種類、または特定のテトラサイクリン化合物のような要因によって変化しうる。たとえば、テトラサイクリン化合物の選択は、「有効量」を選定するのに影響を及ぼす。当業者であれば、先に記載した要因を検討し、困難な実験なしで、テトラサイクリン化合物の有効量に関して、決定するであろう。

#### 【0303】

また、本発明は、微生物感染および関連疾患に対する治療方法に関する。該方法には、有効量の1つ以上のテトラサイクリン化合物を対象に投与することが含まれる。対象は、植物でもよいが、動物、たとえば哺乳類、たとえばヒトが有利である。

#### 【0304】

本発明の治療方法では、1つ以上の本発明のテトラサイクリン化合物を、単独で対象に投与してもよいし、あるいはより通常では、本発明の化合物は、従来の賦形剤、すなわち、非経口または経口、あるいは他の所望の投与に適した、および活性化合物と反応して有害でなく、それを受けける者に有害でない、医薬的に許容しうる有機または無機担体物質と混合した医薬組成物の一部として投与される。

#### 【0305】

##### 本発明の医薬組成物

また、本発明は、治療有効量のテトラサイクリン化合物（たとえば、式I、II、III、II<sub>I</sub>、II<sub>II</sub>a、IV、IVa、V、Va、VI、VI<sub>I</sub>、VI<sub>II</sub>a、VI<sub>II</sub>I、VI<sub>II</sub>II、IX、IXa、X、Xa、XI、Xa、XI<sub>I</sub>、XI<sub>II</sub>、XI<sub>III</sub>、XVまたはXV<sub>I</sub>の化合物、表2に挙げた化合物、あるいは本明細書に記載した任意の他の化合物）と、場合によっては、医薬的に許容しうる担体とを含む医薬組成物に関する。

#### 【0306】

専門用語「医薬的に許容しうる担体」は、テトラサイクリン化合物（複数を含む）と一緒に投与することができ、それらの目的とする機能を発揮する、たとえば、テトラサイクリン応答性状態の治療または予防を行うようにする物質を含む。適切な医薬的に許容しうる担体として、水、塩溶液、アルコール、植物油、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラ

クトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、石油系脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、その他が挙げられるが、これらに限定されない。医薬製剤は、滅菌することができ、および所望であれば、添加剤、たとえば、本発明の化合物と反応して有害ではない、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩、緩衝液、着色剤、香味および／または芳香物質などと混合することもできる。

#### 【0307】

天然では塩基性である本発明のテトラサイクリン化合物は、種々の無機および有機酸で多様な塩を形成することができる。天然では塩基性の本発明のテトラサイクリン化合物の医薬的に許容しうる酸付加塩を生成するために使用してもよい酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、医薬的に許容しうるアニオンを含有する塩を形成するものであり、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性ホスフェート、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシネート(*gentisinate*)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロネート(*glucaronate*)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩[すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]が挙げられる。該塩類は、対象、たとえば哺乳類に投与するためには、医薬的に許容しうるものでなければならないが、実際には、最初に反応混合物から本発明のテトラサイクリン化合物を医薬的に許容しうる塩ではないものとして単離し、次いでこれをアルカリ試薬により処理し、簡単に遊離の塩基性化合物に戻し、続けてこれを医薬的に許容しうる酸付加塩に戻すのが望ましいことが多い。本発明の塩基性化合物の酸付加塩は、水性溶剤溶媒中、または適切な有機溶剤、たとえばメタノールまたはエタノール中で、塩基性化合物を、実質的に等量の選択された鉱酸または有機酸で処理することによって簡単に生成される。溶剤を注意深く蒸留すると、目的とする固形塩が簡単に得られる。先の実験の項で具体的に記載しなかった、本発明の他のテトラサイクリン化合物の生成は、当業者には明らかな、先に記載した反応を組合させて使用することによって、達成することができる。

#### 【0308】

先の実験の項で具体的に記載しなかった、本発明の他のテトラサイクリン化合物の生成は、当業者には明らかな、先に記載した反応を組合させて使用することによって、達成することができる。

#### 【0309】

天然では酸性の本発明のテトラサイクリン化合物は、種々の塩基性塩を形成することができる。天然では酸性の本発明のテトラサイクリン化合物の、医薬的に許容しうる塩基性塩を生成するために試薬として使用してもよい、化学塩基は、そのような化合物と非毒性の塩基性塩を形成するものである。そのような非毒性塩基性塩として、医薬的に許容しうるカチオンから誘導される、たとえば、アルカリ金属カチオン(たとえば、カリウムおよびナトリウム)およびアルカリ土類金属カチオン(たとえば、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニウムまたはN-メチルグルカミン-(メグルミン)のような水溶性アミン付加塩、低級アルカノールアンモニウム、および医薬的に許容しうる他の有機アミン類の塩基性塩が挙げられるが、これらに限定されない。天然では酸性の本発明のテトラサイクリン化合物の医薬的に許容しうる塩基性付加塩は、従来の方法によって、医薬的に許容しうるカチオンで形成してもよい。したがって、これらの塩は、本発明のテトラサイクリン化合物を、目的とする医薬的に許容しうるカチオンの水溶液で処理し、得られた溶液を、好ましくは減圧下で、蒸留乾固することによって、簡単に生成することができる。あるいは、本発明のテトラサイクリン化合物の低級アルキルアルコール溶液を、目的とする金属のアルコキシドと混合し、続いて該溶液を蒸発乾固してもよい。

#### 【0310】

先の実験の項で具体的に記載しなかった、本発明の他のテトラサイクリン化合物の生成は、当業者には明らかな、先に記載した反応を組合させて使用することによって、達成することができる。

#### 【0311】

本発明のテトラサイクリン化合物およびその医薬的に許容しうる塩は、経口、非経口、または局所的経路のいずれでも投与することができる。一般的に、これらの化合物は、治療される対象の重さおよび状態、および選択した特定の投与経路に依り、効果的な用量で投与することが最も望ましい。治療される対象の種類および前記医薬に対する個々の応答、ならびに選択した医薬製剤の種類およびそのような投与を行う期間および間隔に依って、バリエーションが生まれ得る。

#### 【0312】

本発明の医薬組成物は、対象、たとえば哺乳類におけるテトラサイクリン応答性状態を治療するために、単独で、または他の公知の組成物と組合させて投与してもよい。好ましい哺乳類として、愛玩動物(たとえば、ネコ、イヌ、フェレット、その他)、牧場の動物(ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギ、その他)、実験動物(ラット、マウス、サル、その他)、および霊長動物(チンパンジー、ヒト、ゴリラ)が挙げられる。専門用語、公知の組成物「と組合せて」は、本発明の組成物と公知の組成物とを同時に投与する、先に本発明の組成物を、次いで公知の組成物を投与する、および先に公知の組成物を、次いで本発明の組成物を投与することを含むものである。

#### 【0313】

本発明のテトラサイクリン化合物は、単独で、または医薬的に許容しうる担体または希釈剤と組合させて、先に記載した任意の経路によっても投与することができ、該投与は、单一または複数用量で行ってよい。たとえば、本発明の新規な治療剤は、多種多様の異なる投与形態で投与してよく、すなわち、それらは、種々の医薬的に許容しうる不活性な担体と組合せ、錠剤、カプセル、ロゼンジ剤、トローチ剤、ハードキャンディ、粉剤、噴霧剤(たとえば、エアロゾル、その他)、クリーム、ロウ膏、座薬、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション、軟膏剤、水性懸濁液、注射液剤、エリキシル液、シロップなどの形態で、有利に投与することができる。そのような担体として、固体希釈剤または充填剤、無菌の水性溶媒および種々の非毒性有機溶剤、その他が挙げられる。さらに、経口医薬組成物は、適切に甘くおよび/または風味を付けることができる。一般的に、本発明の治療的に有効な化合物は、約5.0%～約70重量%の範囲の濃度のそのような用量形態で存在する。

#### 【0314】

経口投与に関して、微結晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよびグリシンのような種々の賦形剤を含有する錠剤は、デンブン(および好ましくはトウモロコシ、ジャガイモまたはタピオカデンブン)、アルギン酸およびある複合ケイ酸塩のような種々の崩壊剤とともに、ポリビニルピロリドン、サッカロース、ゼラチンおよびアカシアのような造粒結合剤とを使用してもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤は、錠剤形成プロセルで非常に有用であることが多い。また、類似の種類の固体組成物は、ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用してもよく、この関連の好ましい物質として、ラクトースまたは乳糖、および高分子ポリエチレングリコールも挙げられる。水性懸濁液および/またはエリキシル液が、経口投与に要求される場合、活性成分は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよび種々のこののようなものの組合せとともに、種々の甘味剤または風味剤、着色料または染料、およびもし望むなら、乳化剤および/または懸濁剤と組合せてもよい。本発明の組成物は、投与後、テトラサイクリン組成物がある期間にわたって放出されるように調剤してもよい。

#### 【0315】

非経口投与(腹腔内、皮下、静脈内、皮膚内または筋肉注射を含む)に関して、本発明の治療化合物のゴマ油またはピーナツ油、あるいは水性プロピレングリコール溶液を使用

してもよい。水性溶液は、必要であれば、適切に緩衝液処理を行う（好ましくは8を超えるpH）べきであり、液状希釈剤は、先ず、等張にされる。これらの水性溶液は、静脈内注射の目的に適切である。油性溶液は、関節内、筋肉内および皮下注射の目的に適切である。無菌条件下のこれらの溶液の全ての調製は、当業者に周知の標準的な製薬的技術によって、簡単に行われる。非経口投与に関して、適切な製剤の例として、溶液、好ましくは油性または水性溶液、および懸濁液、乳液および座薬を含むインプラントが挙げられる。治療化合物は、滅菌形態、複数回または一回投与形態で、注射剤で一般的に使用されている無菌生理食塩水または5%食塩デキストロース溶液のような流体担体に分散されるように、調剤化されてもよい。

#### 【0316】

さらに、皮膚の炎症状態を治療する場合、本発明の化合物を局所的に投与することも可能である。局所投与方法の例として、経皮的、頬粘膜下または舌下の投与が挙げられる。局所投与に関し、治療化合物は、薬理的に不活性な局所担体、たとえば、ゲル、軟膏剤、ローションまたはクリームと適切に混合することができる。そのような局所担体として、水、グリセロール、アルコール、プロピレングリコール、脂肪アルコール、トリグリセリド、脂肪酸エステル、または鉱物油が挙げられる。他の可能な局所担体は、液状ワセリン、パルミチン酸イソプロピル、ポリエチレングリコール、エタノール95%、水中の5%ポリオキシエチレンモノラウレート、水中の5%ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。さらに、抗酸化剤、湿潤剤、粘度安定剤などの物質も、必要に応じて加えてもよい。

#### 【0317】

経腸的投与に関し、タルクおよび/または炭酸担体バインダーなどを有する錠剤、糖衣錠またはカプセルが特に適切で、担体は、ラクトースおよび/またはトウモロコシデンプンおよび/またはジャガイモデンプンが好ましい。甘味剤ベヒクルが使用されたシロップ、エリキシル液などを使用することも可能である。徐放性組成物を調剤化することができ、活性成分を、たとえば、マイクロカプセル化、複数回コーティング、その他によって、差動的に分解されうるコーティングで保護したものが挙げられる。

#### 【0318】

ヒト対象の治療に加えて、本発明の治療方法には、重大な獣医学的用途もあり、たとえば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、ブタなどのような家畜；ニワトリ、アヒル、ガチョウ、シチメンチョウなどのトリ；ウマ；およびイヌやネコのような愛玩動物の治療のための用途がある。また、本発明の化合物は、植物のような動物ではない対象を治療するために使用してもよい。

#### 【0319】

ある治療で使用される活性化合物の実際に好ましい量は、利用される具体的な化合物、調剤化される特定の組成物、投与のモード、投与の特定部位、その他に従って、変化することは理解されるであろう。ある投与のプロトコルのための最適投与速度は、先のガイドラインに関して行われた従来の用量決定試験を用いて、当業者によって簡単に確認することができる。

#### 【0320】

一般的に、治療用の本発明の化合物は、従来のテトラサイクリン治療で用いられた用量で、対象に投与することができる。たとえば、the Physicians' Desk Referenceを参照のこと。たとえば、1つ以上の本発明の化合物の適切な有用用量は、0.01~100ミリグラム/受容者の体重1kg/日の範囲であり、好ましくは0.1~50ミリグラム/受容者の体重1kg/日の範囲であり、より好ましくは1~20ミリグラム/受容者の体重1kg/日の範囲である。所望の用量を、毎日1回、または数回のサブ投与量で適切に投与され、たとえば、2~5回のサブ投与量を、1日を通して適正な間隔を置いて、または他の適正なスケジュールで投与される。

#### 【0321】

一般的に正常な使用環境でそれらの効果を確保するために、正常な従来からの公知の使用上の注意が、テトラサイクリン類の投与に関して取られることも理解されるであろう。

特に、インビボで、ヒトおよび動物の治療のために使用される場合、従来の公知の矛盾および毒性結果を避けるために、医師は、全ての感知しうる注意を行うべきである。したがって、従来から認識されている胃腸障害および炎症の有害反応、腎毒性、過敏性反応、血液の変化、およびアルミニウム、カルシウム、およびマグネシウムイオンを介する吸収障害は、従来のように、適切に考慮されるべきである。

【0322】

さらに、本発明は、式I、II、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、  
VII、VIIa、VIII、VIIa、IX、IXa、X、Xa、XI、Xa、  
XI、XII、XIV、XVまたはXVIのテトラサイクリン化合物、表2に列挙された  
化合物、または医薬品の製造のために、本明細書に記載された任意の他の化合物の用途に  
関する。医薬品は、医薬的に許容しうる担体と、有効量の、たとえば、テトラサイクリン  
応答性状態を治療するのに有効な量のテトラサイクリン化合物とを含んでもよい。

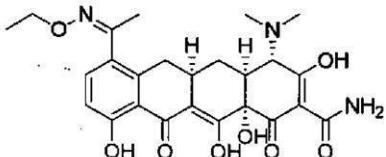
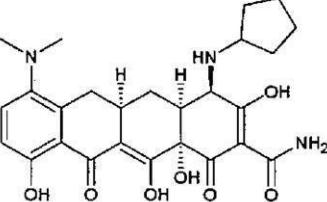
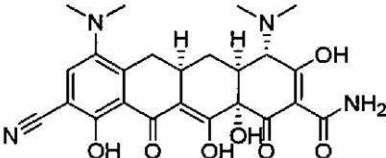
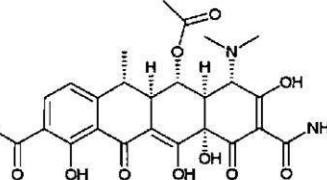
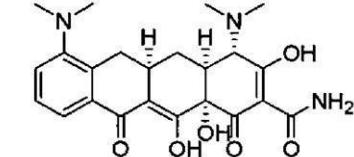
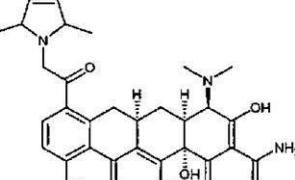
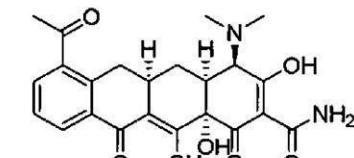
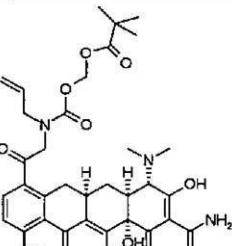
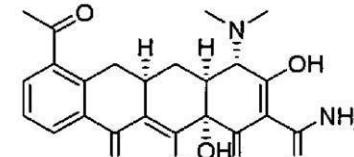
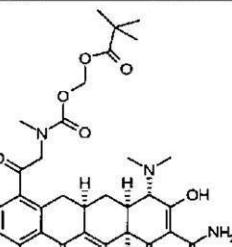
【0323】

一実施形態では、置換テトラサイクリン化合物は、表2の化合物である。

【0324】

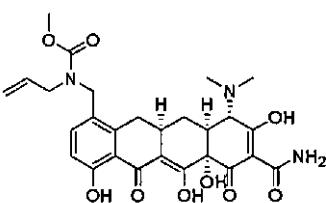
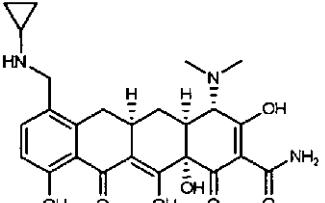
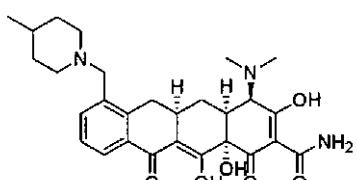
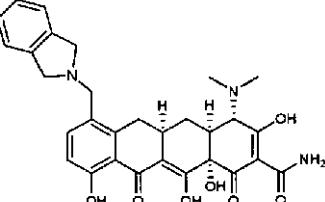
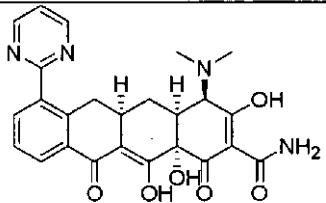
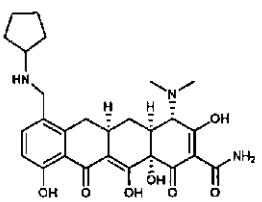
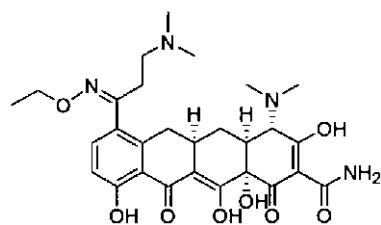
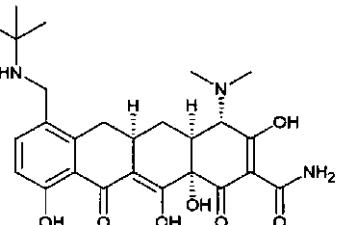
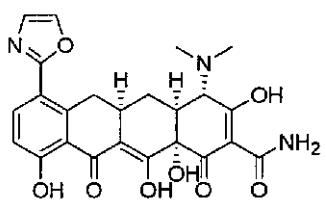
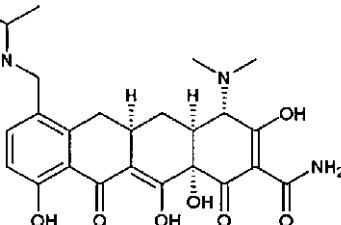
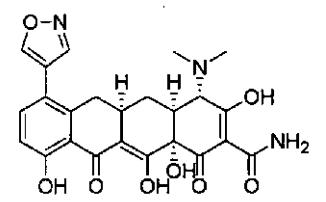
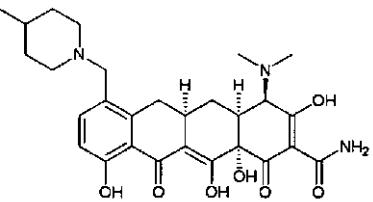
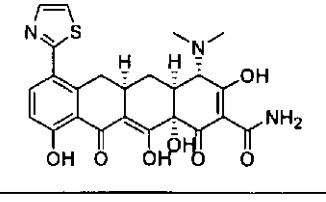
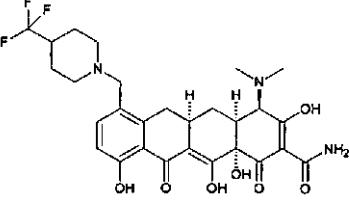
【表2-1】

表2

コード	化合物	コード	化合物
A		CX	
B		CY	
C		CZ	
D		DA	
E		DB	

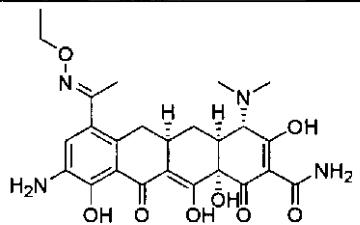
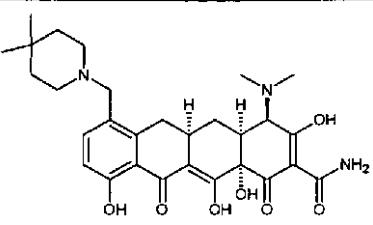
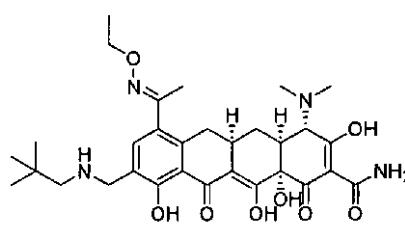
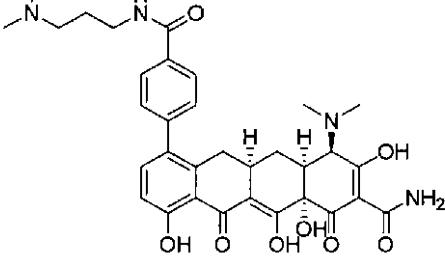
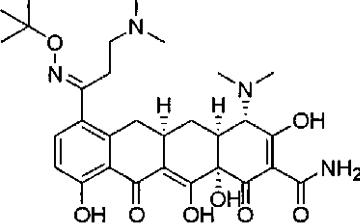
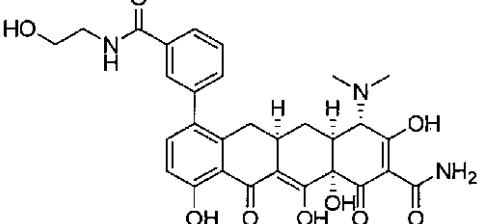
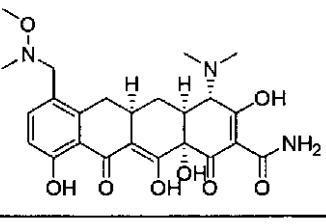
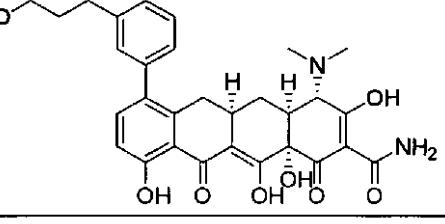
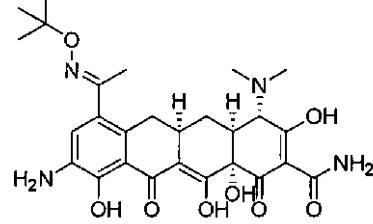
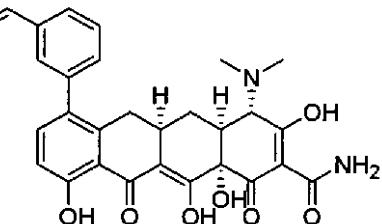
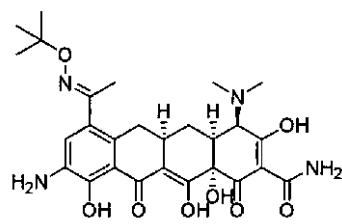
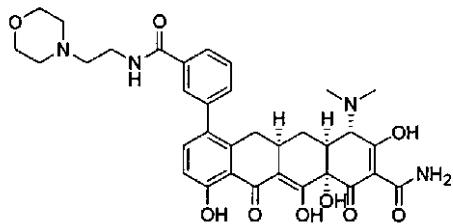
【0325】

【表 2 - 2】

F		DC	
G		DD	
H		DE	
I		DF	
J		DG	
K		DH	
L		DI	

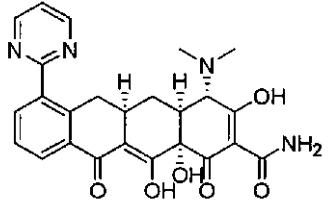
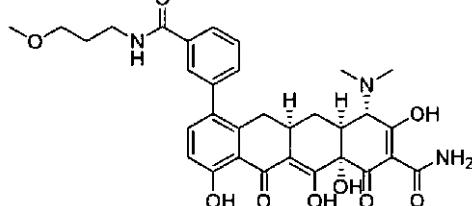
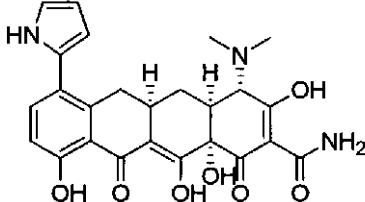
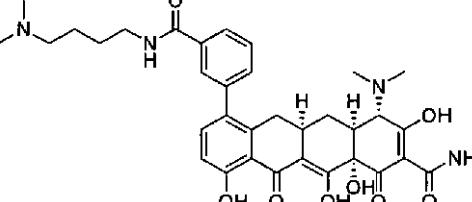
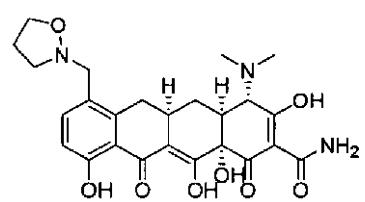
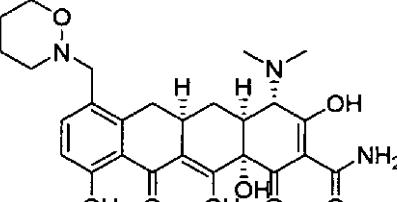
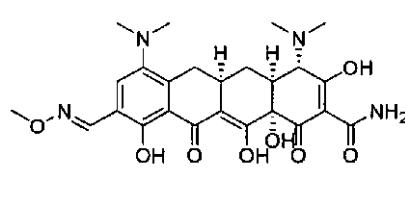
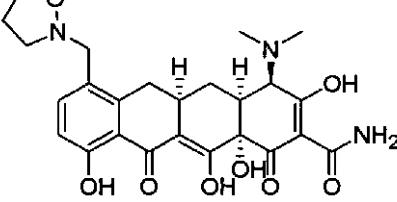
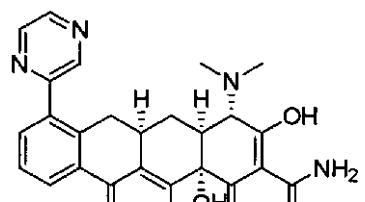
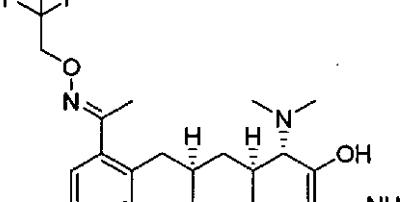
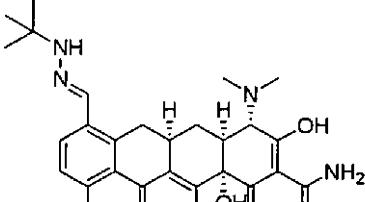
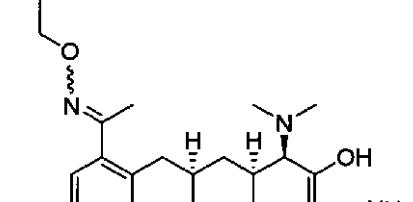
【0326】

【表 2 - 3】

M		DJ	
N		DK	
O		DL	
P		DM	
Q		DN	
R		DO	

【0 3 2 7】

【表 2 - 4】

S		DP	
T		DQ	
U		DR	
V		DS	
W		DT	
X		DU	

【0328】

【表2-5】

Y		DV	
Z		DW	
AA		DX	
AB		DY	
AC		DZ	

【0329】

【表 2 - 6】

AD		EA	
AE		EB	
AF		EC	
AG		ED	
AH		EE	

【0330】

【表2-7】

AI		EF	
AJ		EG	
AK		EH	
AL		EI	
AM		EJ	
AN		EK	

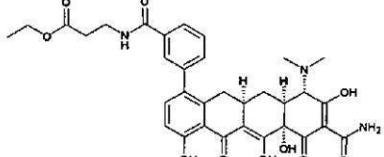
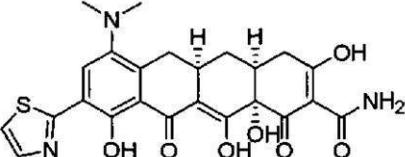
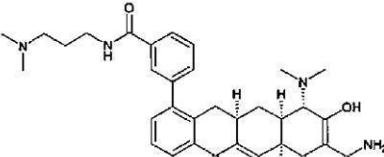
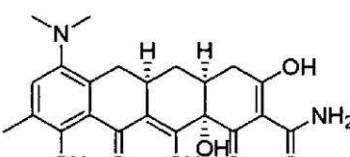
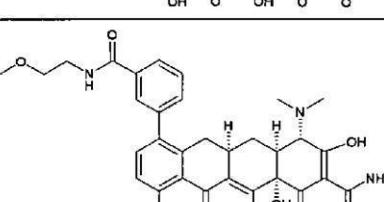
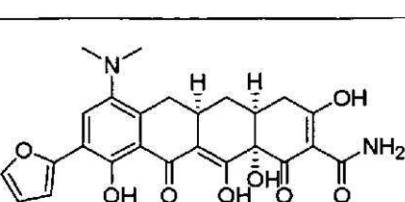
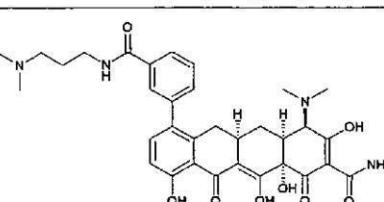
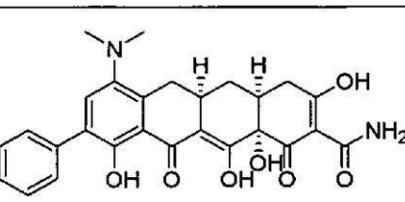
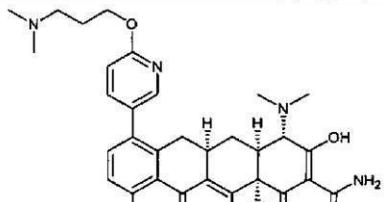
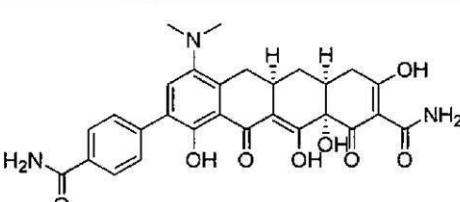
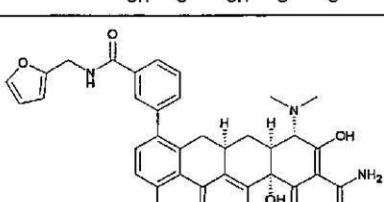
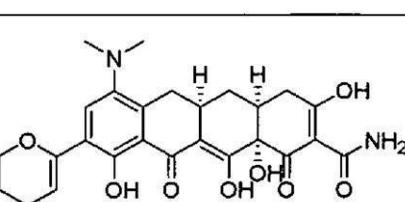
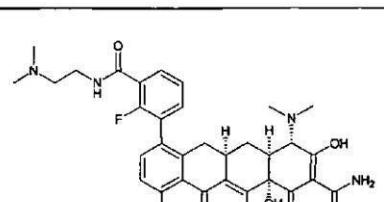
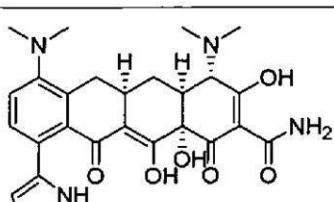
【0331】

【表2-8】

AO		EL	
AP		EM	
AQ		EN	
AR		EO	
AS		EP	
AT		EQ	
AU		ER	

【0332】

【表 2 - 9】

AV		ES	
AW		ET	
AX		EU	
AY		EV	
AZ		EW	
BA		EX	
BB		EY	

【0 3 3 3】

【表 2 - 10】

BC		EZ	
BD		FA	
BE		FB	
BF		FC	
BG		FD	
BH		FE	

【0334】

【表 2 - 11】

BI		FF	
BJ		FG	
BK		FH	
BL		FI	
BM		FJ	
BN		FK	
BO		FL	

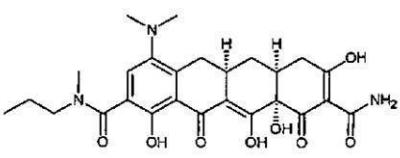
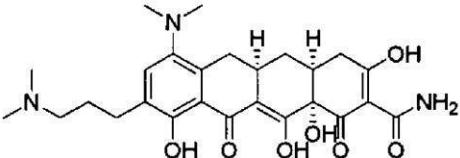
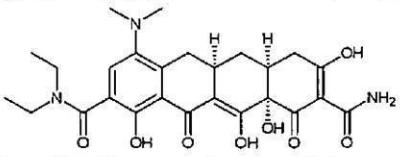
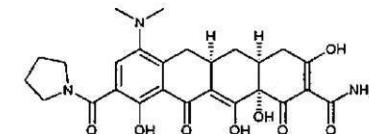
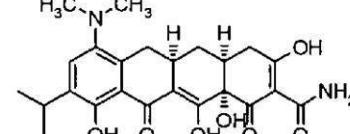
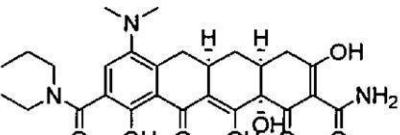
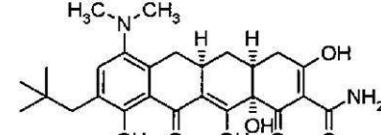
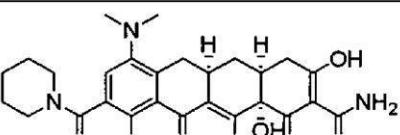
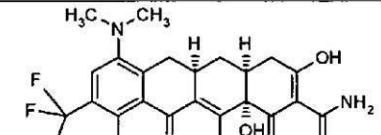
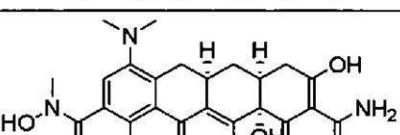
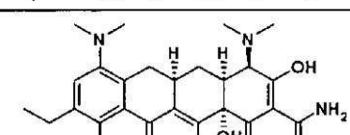
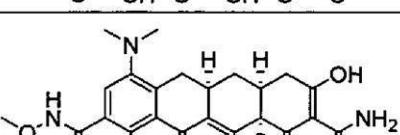
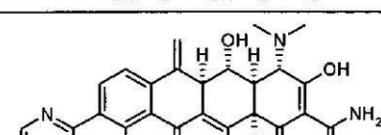
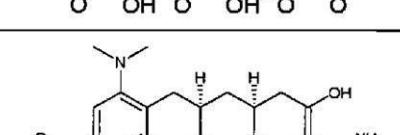
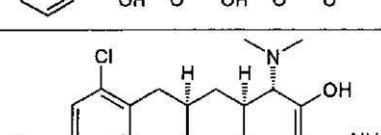
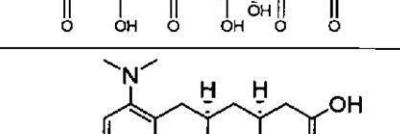
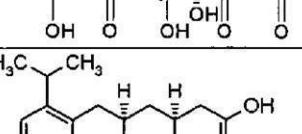
【0 3 3 5】

【表 2 - 1 2】

BP		FM	
BQ		FN	
BR		FO	
BS		FP	
BT		FQ	
BU		FR	
BV		FS	
BW		FT	

【0 3 3 6】

【表 2 - 1 3】

BX		FU	
BY		FV	
BZ		FW	
CA		FX	
CB		FY	
CC		FZ	
CD		GA	
CE		GB	
CF		GC	

【0 3 3 7】

【表 2 - 1 4】

CG		GD	
CH		GE	
CI		GF	
CJ		GH	
CK		GI	
CL		GK	
CM		GL	
CN		GM	

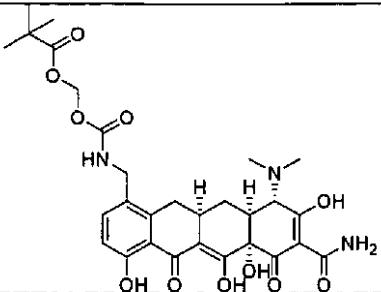
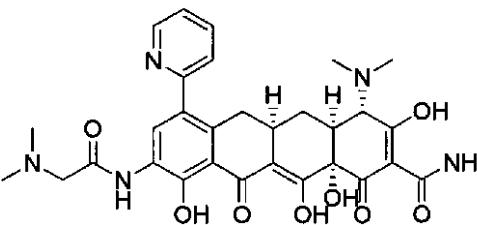
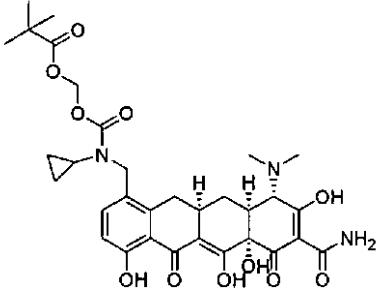
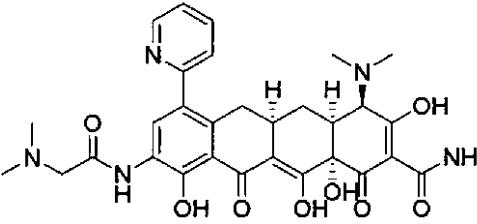
【0 3 3 8】

【表 2 - 15】

CO		GN	
CP		GO	
CQ		GP	
CR		GQ	
CS		GR	
CT		GS	
CU		GT	

【0339】

【表2-16】

CV		GU	
CW		GV	

## 【実施例】

## 【0340】

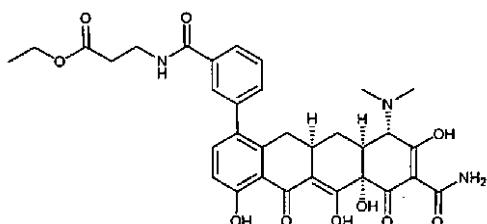
## 本発明の実施例

## 実施例1：本発明の選択化合物の合成

3-[3-((6aS,10S,10aS,11aR)-8-カルバモイル-10-ジメチルアミノ-4,6,6a,9-テトラヒドロキシ-5,7-ジオキソ-5,6a,7,10,10a,11,11a,12-オクタヒドロ-ナフタセン-1-イル)-ベンゾイルアミノ]-プロピオン酸エチルエステル（化合物AV）

## 【0341】

## 【化124】



1.00 g の量の7-ヨードサンサイクリントリフルオロ酢酸塩、177 mg のパラジウム(0)テトラキストリフェニルホスフィン、35 mg の酢酸パラジウム(II)および457 mg のエチル3-(3-ボロベンゾイルアミノ)プロピオネート、98%を、乾燥した、磁気攪拌棒を備えた20 mL のマイクロ波反応容器に入れた。乾燥ジメチルセタミド(DMA, 10 mL)を加え、アルゴンを溶液中に5分間バブリングした。別のバイアルで、酢酸ナトリウム(487 mg)を蒸留水(5 mL)に溶解し、アルゴンを溶液中に5分間バブリングした。酢酸ナトリウム溶液をマイクロ波反応容器に加え、これをクリンパで密閉した。次いで、反応混合物をマイクロ波照射に110°で10分間供し、反応をLC/MSによってモニターした。反応混合物を、セライトパッドでろ過し、メタノールで洗浄した。有機溶剤をエバポレートした後、水溶液を、フッ素化DVB(ジビニルベンゼン)カラムを用い、50/50メタノール/アセトニトリル、0.1%TFA溶液から0.1%TFA水溶液の勾配で精製した。画分を集め、エバポレートし、最小体積とした。次いで、残渣を分取HPLCクロマトグラフィー(C18, 0.2%ギ酸を含む水中での27~32%アセトニトリルの直線勾配)により精製した。画分をエバポレートし、次いで、得られた残渣を、4-エピマーを分離するために、再び分取HPLCクロマト

グラフィー ( C 18 , 20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 20 - 35 % アセトニトリルの直線勾配 , pH 7 . 4 ) で精製した。画分を集め、有機溶剤を エバポレート した。得られた水溶液を DVB カラムに入れ、蒸留水、次いで 0 . 1 % 塩酸溶液で洗浄した。メタノールとアセトニトリルとの 50 / 50 混合物で溶出した後、溶液を エバポレート し、残渣を高真空および P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 下で一晩乾燥し、黄色固体を HCl 塩として得た。ESI MS : m / z 634 ( M H<sup>+</sup> ) 。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz , 0 ppm で内部標準としてテトラメチルシラン ( TMS ) ) :

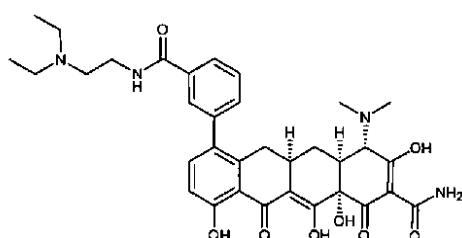
7.78 (dm, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.13(q, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.63 (t, 2H), 2.97-2.80 (m, 8H), 2.77 (dd, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.53 (q, 1H), 1.23 (t, 3H) . 化合物 A O 、 A P 、 A Q 、 A R 、 A S 、 A T 、 A U 、 A W 、 A X 、 A Y 、 A Z 、 B A 、 B B 、 D K 、 D L 、 D M 、 D N 、 D O および D P は、類似の方法で調製した。

## 【 0342 】

( 4S , 4aS , 5aR , 12aS ) - 7 - [ 3 - ( 2 - ジエチルアミノ - エチルカルバモイル ) - フェニル ] - 4 - ジメチルアミノ - 3 , 10 , 12 , 12a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4a , 5 , 5a , 6 , 11 , 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 B C )

## 【 0343 】

## 【 化 125 - 1 】



2 . 5 g の量の 7 - ヨードサンサイクリントリフルオロ酢酸塩、 221 mg のパラジウム ( 0 ) テトラキストリフェニルホスфин、 43 mg の酢酸パラジウム ( II ) および 777 mg の 3 - カルボキシフェニルボロン酸を、乾燥した、磁気攪拌棒を備える 20 mL マイクロ波反応容器に入れた。乾燥 DMA ( 13 mL ) を加え、アルゴンを溶液中に 5 分間バブリングした。別のバイアルに、酢酸ナトリウム ( 105 . 99 g / mol , 1 . 215 g , 11 . 46 mmol , 3 . 0 当量 ) を蒸留水 ( 7 mL ) に溶解し、アルゴンを溶液中に 5 分間バブリングした。酢酸ナトリウム溶液をマイクロ波反応容器に加え、これをクリンパで密封した。次いで、反応混合物を 110 °C で 10 分マイクロ波照射に供し、反応を LC / MS によってモニターした。反応混合物をセライトパッドでろ過し、メタノールで洗浄した。有機溶剤を エバポレート した後、水溶液を、フッ素化 DVB ( ジビニルベンゼン ) カラムを用い、 50 / 50 メタノール / アセトニトリル、 0 . 1 % TFA 溶液から 0 . 1 % TFA 水溶液の勾配で精製した。画分を集め、蒸発乾固し、オレンジ色固体を得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

## 【 0344 】

340 mg の量の 7 - ( 3 - カルボキシフェニル ) - サンサイクリント F A 塩と、 212 mg の O - ベンゾトリニアゾール - 1 - イル - N , N , N ' N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェートとを、乾燥した、磁気攪拌棒を備える 10 mL バイアルに入れた。乾燥 DMA ( 2 . 5 mL ) 、次いでジイソプロピルエチルアミン ( 180 μL ) を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、 N , N - ジエチルエチレンジアミン、 98 % ( 150 μL ) を加え、反応混合物を室温で 15 分攪拌し、反応を LC / MS によってモニターした。混合物を、セライトでろ過し、回転蒸発器で エバポレート し、残渣を分取 HPLC クロマトグラフィー ( C 18 , 0 . 2 % ギ酸を含む水中での 25 - 35 % アセトニトリルの直線勾配 ) で精製した。画分を集め、 エバポレート し、得られた残渣を、 4 - エピマーを分離するために、再び、分取 HPLC クロマトグラフィー ( C 18 , 20 mM トリエタ

ノールアミン水溶液中での 20 - 35 % アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) で精製した。画分を集め、有機溶剤をエバポレートした。得られた水溶液を DVB カラムに入れ、DI 水、次いで 0.1 % 塩酸溶液で洗浄した。メタノールとアセトニトリルとの 50 / 50 混合物で溶出した後、溶液をエバポレートし、残渣を高真空および P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 下で一晩乾燥し、黄色固体を HCl 塩として得た。ESIMS : m/z 633 (M<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 0 ppm

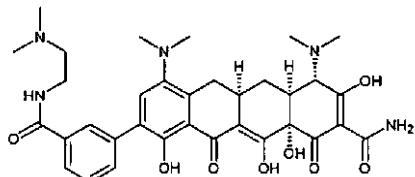
で内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) ) : 7.87 (dm, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.45-3.30 (m, 6H), 3.02-2.85 (m, 8H), 2.78 (dd, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.53 (q, 1H), 1.35 (t, 6H). 化合物 B D、B E、B F、B G、B H、B I、B J、B K および D Q を、類似の方法で調製した。

#### 【0345】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4, 7-ビス -ジメチルアミノ -9 - [3 - (2 -ジメチルアミノ -エチルカルバモイル) -フェニル] -3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ -1, 11 -ジオキソ -1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a -オクタヒドロ -ナフタセン -2 -カルボン酸アミド (化合物 BL)

#### 【0346】

#### 【化125-2】



500 mg の量の 9 - ヨード - ミノサイクリン遊離塩基、100 mg のパラジウム (0) テトラキストリフェニルホスфин、20 mg の酢酸パラジウム (II) および 234 mg の [3 - (3 - N, N -ジメチルアミノエチルアミノカルボニル) - フェニル] - ボロン酸を、乾燥した、磁気攪拌棒を備える 20 mL マイクロ波反応容器に入れた。乾燥 DMA (4 mL) を加え、アルゴンを 5 分間溶液にバブリングした。別のバイアルで、酢酸ナトリウム (274 mg) を DI 水 (2 mL) に溶解し、アルゴンを溶液中に 5 分間バブルングした。酢酸ナトリウム溶液をマイクロ波反応容器に加え、これをクリンパで密閉した。次いで、反応混合物を、110 °C で 10 分マイクロ波照射に供し、反応を LC/MS によってモニターした。反応混合物をセライトパッドでろ過し、メタノールで洗浄した。有機溶剤をエバポレートした後、水溶液をフッ素化 DVB (ジビニルベンゼン) カラムを用い、50 / 50 メタノール / アセトニトリル, 0.1% TFA 溶液から 0.1% TFA 水溶液の勾配で精製した。画分を集め、エバポレートし、最小体積とした。次いで、残渣を HPLC クロマトグラフィー (C18, 0.2% ギ酸を含む水中での 10 - 20% アセトニトリルの直線勾配) で精製した。画分を集め、エバポレートし、得られた残渣を、4 - エピマーを分離するために、再び分取 HPLC クロマトグラフィー (C18, 20 mM トリエタノールアミン水溶液中の 10 - 20% アセトニトリル直線勾配, pH 7.4) で精製した。画分を集め、有機溶剤をエバポレートした。得られた水溶液を DVB カラムに入れ、蒸留水、次いで 0.1% 塩酸溶液で洗浄した。メタノールとアセトニトリルとの 50 / 50 混合物で溶出した後、溶液をエバポレートし、残渣を高真空および P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 下で一晩乾燥し、黄色固体を HCl 塩として得た。ESIMS : m/z 648 (M<sup>+</sup>) . <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 0 ppm

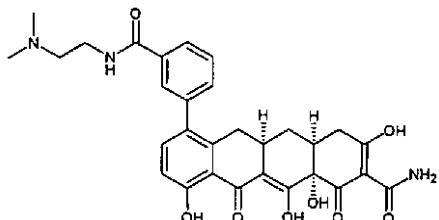
m で内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) ) : 8.26 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.50-3.30 (m, 9H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 9H), 2.62 (t, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.71 (q, 1H). 化合物 BM を、類似の方法で調製した。

#### 【0347】

4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - [ 3 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルカルバモイル ) - フェニル ] - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 B N )

【 0 3 4 8 】

【 化 1 2 6 】



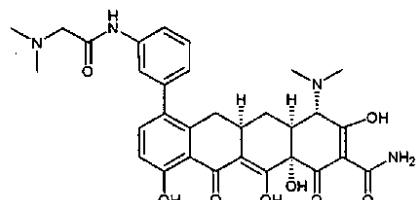
1 . 0 0 g の量の 7 - ヨード - 4 - デジメチルサンサイクリン遊離塩基、 2 3 3 m g のパラジウム ( 0 ) テトラキストリフェニルホスフィン、 4 5 m g の酢酸パラジウム ( I I ) および 5 4 4 m g の [ 3 - ( 3 - N , N - ジメチルアミノエチルアミノカルボニル ) - フェニル ] - ボロン酸を、 乾燥した、 磁気攪拌棒を備える 2 0 m L マイクロ波反応容器に入れた。乾燥 D M A ( 8 m L ) を加え、 アルゴンを溶液中に 5 分間バブリングした。別のバイアルで、 酢酸ナトリウム ( 6 4 0 m g ) を蒸留水 ( 4 m L ) に溶解し、 アルゴンを溶液中に 5 分間バブリングした。酢酸ナトリウム溶液をマイクロ波反応容器に加え、 これをクリンパで密閉した。次いで、 反応混合物を 1 1 0 ℃ で 1 0 分マイクロ波照射に供し、 反応を L C / M S によってモニターした。反応混合物をセライトパッドでろ過し、 メタノールで洗浄した。有機溶剤を エバポレート した後、 水溶液を、 フッ素化 D V B ( ジビニルベンゼン ) カラムを用い、 5 0 / 5 0 メタノール / アセトニトリル、 0 . 1 % T F A 溶液から 0 . 1 % T F A 水溶液の勾配で精製した。 画分 を集め、 エバポレート し、 最小体積とした。次いで、 残渣を、 分取 H P L C クロマトグラフィー ( C 1 8 , 0 . 2 % ギ酸を含む水中での 2 0 - 3 5 % アセトニトリルの直線勾配 ) で精製した。 画分 を集め、 エバポレート し、 得られた残渣を、 4 - エピマーを分離するために、 再び分取 H P L C クロマトグラフィー ( C 1 8 , 2 0 m M トリエタノールアミン水溶液中での 1 5 - 3 5 % アセトニトリルの直線勾配, p H 7 . 4 ) で精製した。 画分 を集め、 有機溶剤を エバポレート した。得られた水溶液を D V B カラムに入れ、 蒸留水、 次いで 0 . 1 % 塩酸溶液で洗浄した。メタノールとアセトニトリルとの 5 0 / 5 0 混合物で溶出した後、 溶液を エバポレート し、 残渣を、 高真空および P 2 O 5 下で一晩乾燥し、 黄色固体を H C 1 塩として得た。 E S I M S : m / z 5 6 2 ( M H + ) . 1 H - N M R ( 3 0 0 M H z , 0 p p m で 内部標準としてテトラメチルシラン ( T M S ) ) : 7.87 ( d m , 1 H ) , 7.78 ( s , 1 H ) , 7.60-7.45 ( m , 2 H ) , 7.41 ( d , 1 H ) , 6.90 ( d , 1 H ) , 3.76 ( m , 2 H ) , 3.38 ( t , 2 H ) , 3.21 ( dd , 1 H ) , 2.98 ( s , 6 H ) , 2.85-2.62 ( m , 2 H ) , 2.57-2.22 ( m , 3 H ) , 1.90-1.80 ( m , 1 H ) , 1.48 ( q , 1 H ) 。

【 0 3 4 9 】

( 4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 4 - ジメチルアミノ - 7 - [ 3 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ ) - フェニル ] - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 B O )

【 0 3 5 0 】

【 化 1 2 7 】



2.50 g の量の 7 - ヨードサンサイクリントリフルオロ酢酸塩、221 mg のパラジウム(0)テトラキストリフェニルホスフィン、42 mg の酢酸パラジウム(II)および812 mg の 3 - アミノ - フェニルボロン酸を、乾燥した、磁気攪拌棒を備える 20 mL マイクロ波反応容器に入れた。乾燥 DMA (13 mL) を加え、アルゴンを溶液中に 5 分間バブリングした。別のバイアルで、酢酸ナトリウム (1.22 g) を蒸留水 (7 mL) に溶解し、アルゴンを溶液中に 5 分間バブリングした。酢酸ナトリウム溶液をマイクロ波反応容器に加え、これをクリンパで密閉した。次いで、反応混合物を 120 度で 20 分マイクロ波照射に供し、反応を LC / MS によってモニターした。次いで、反応混合物セライトパッドでろ過し、メタノールで洗浄した。有機溶剤をエバポレートした後、水溶液を、フッ素化 DVB (ジビニルベンゼン) カラムを用い、50 / 50 メタノール / アセトニトリル、0.1% TFA 溶液から 0.1% TFA 水溶液の勾配で精製した。画分を集め、蒸発乾固し、茶色の固体を得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

## 【0351】

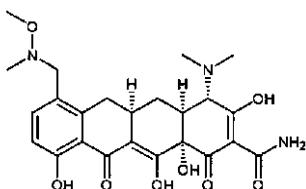
250 mg の量の 7 - (3 - アミノ - フェニル) - サンサイクリン TFA 塩および 250 μL のジイソプロピルエチルアミンを、乾燥した、磁気攪拌棒を備える 5 mL マイクロ波反応容器に入れた。5 分間攪拌した後、ジメチルアミノアセチルクロライド、85% (667 mg) を加え、反応容器を密閉し、反応混合物を、100 度で 5 分マイクロ波照射に供し、反応を LC / MS によってモニターした。混合物をセライトでろ過し、回転蒸発器でエバポレートし、残渣を、分取 HPLC クロマトグラフィー (C18, 0.2% ギ酸を含む水中での 10 - 30% アセトニトリルの直線勾配) で精製した。画分を集め、エバポレートし、得られた残渣を、4 - エピマーを分離するために、再び分取 HPLC クロマトグラフィー (C18, 20 mM トリエタノールアミン水溶液中の 15 - 25% アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) で精製した。画分を集め、有機溶剤をエバポレートした。得られた水溶液を DVB カラムに入れ、蒸留水、次いで 0.1% 塩酸溶液で洗浄した。メタノールとアセトニトリルとの 50 / 50 混合物で溶出した後、溶液をエバポレートし、残渣を、高真空および P2O5 下で一晩乾燥し、黄色固体を HCl 塩として得た。ESIMS : m/z 591 (MH+) . 1H-NMR (300 MHz, 0 ppm) で内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) ) : 7.56 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.20-2.70 (m, 15H), 2.48 (t, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.51, (m, 1H). 化合物 B P を類似の方法で調製した。

## 【0352】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 7 - [(メトキシ - メチル - アミノ) - メチル] - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 P)

## 【0353】

## 【化128】



7 - ホルミルサンサイクリン TFA 塩 (2.23 g) および N, O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (780 mg) の N, N - ジメチルアセタミド (15 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、室温で 10 分攪拌した。この溶液に、ナトリウムシアノボロハイドライド (302 mg) を加えた。溶液を 5 分間攪拌し、LC - MS でモニターした。反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ込み、得られた析出物を、真空下、ろ過により集めた。粗生成

物を分取 HPLC ( C18 カラム, 20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 10 - 40 % アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4 ) で精製した。分取 HPLC 画分を集め、有機溶剤 (アセトニトリル) を真空エバポレートした。得られた水溶液を清潔な PDVBSP E カラムに入れ、蒸留水、次いで 0.1 M 酢酸ナトリウム溶液、その後蒸留水で洗浄した。生成物をアセトニトリル中の 0.1 % TFA で溶出した。真空下濃縮した後、565 mg を TFA 塩として得た。該 TFA 塩を、メタノール性 HC1 を加え、次いで真空エバポレートすることによって、塩酸塩に変換した。この操作を 2 回繰り返し、黄色固体を得た。ESIMS : m/z 488 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 (1H, J = 8.6 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.73 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08-2.95 (8H), 2.61 (s, 3H), 2.38

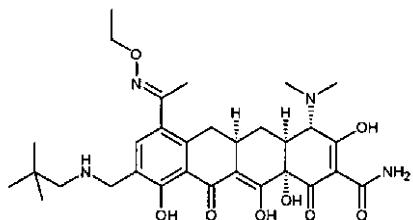
(t, 1H, J = 14.8), 2.22 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). 化合物 Y、U および DR を類似の方法で調製した。化合物 DS は、類似の方法で合成できる。

#### 【0354】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-9-[ (2, 2-ジメチルプロピルアミノ)-メチル]-7-(1-エトキシイミノ-エチル)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド (化合物 N)

#### 【0355】

#### 【化129】



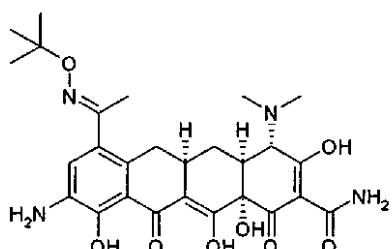
7-アセチル-9-[ (2, 2-ジメチルプロピルアミノ)-メチル]-サンサイクリン (0.383 mmol) および O-エチルヒドロキシアミン塩酸塩 (2.30 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液を一晩攪拌した。溶剤をエバポレートし、分取 HPLC (C18 カラム (0.1 % TFA を含む水中での 15 - 30 % アセトニトリルの直線勾配) で精製し、黄色固体を得た。ESIMS : m/z 599 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.60 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.08 (s, 1H), 3.11-2.90 (11H), 2.52 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.06 (s, 9H)。

#### 【0356】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-9-アミノ-7-(1-tert-ブトキシミノ-エチル)-4-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド (化合物 Q)

#### 【0357】

#### 【化130】



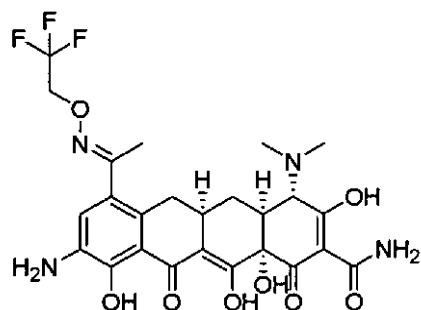
7 - アセチル - 9 - アミノサンサイクリン塩酸塩 (0.79 mmol) および O - t e r t - ブチルヒドロキシアミン塩酸塩 (4.74 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を、一晩攪拌した。メタノールをエバポレートし、得られた化合物を、C18カラムを使用する分取HPLC (0.1% TFAを含む水中での15-35%アセトニトリルの直線勾配)で精製し、黄色固体を得た。<sup>E S I M S</sup> m/z 543 (M<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.54 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.14-2.99 (9H), 2.52 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). 化合物MおよびRを、類似の方法で調製した。化合物DUは類似の方法で調製できる。

## 【0358】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 9 - アミノ - 4 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 7 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシイミノ) - エチル] - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物DT)

## 【0359】

## 【化131】



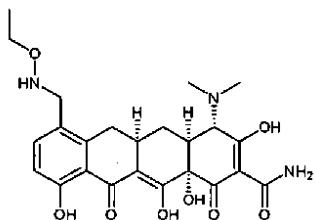
7 - アセチル - 9 - アミノ - サンサイクリン (1.5 mmol) および 2, 2, 2 - トリフルオロエチルヒドロキシアミン塩酸塩 (3 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液を一晩攪拌した。メタノールを減らし、粗生成物を、C18カラム (0.1% TFAを含む水中での10-35%アセトニトリルの直線勾配)を使用する分取HPLCで精製し、黄色固体を得た。<sup>M S</sup> (M<sub>z</sub> + 1 = 569) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.48 (s, 1H), 4.63 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 3.10-2.96 (9H), 2.50 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). 化合物MおよびRを類似の方法で調製した。化合物DUは、類似の方法で調製できる。

## 【0360】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 - ジメチルアミノ - 7 - (エトキシアミノ - メチル) - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物AA)

## 【0361】

## 【化132】



7 - ホルミル - サンサイクリン (1.5 g) を、メタノール (30 mL) および O - (エトキシ) メチルアミン (1.5 g) と合わせた。反応溶液をアルゴンで覆い3時間室温で攪拌し、HPLCおよびLC/MSでモニターした。溶剤を真空エバポレートし、黄色固体 (2.3 g) をオキシムとして単離した。<sup>E S I M S</sup> : m/z 485 (M<sup>+</sup>).

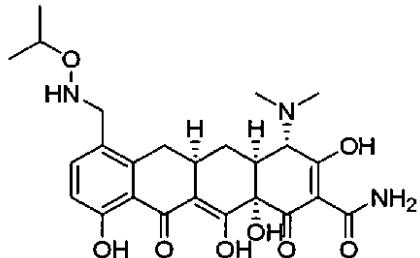
該オキシム(2.3g)をHClで飽和したメタノール(45mL)に懸濁し、氷浴で冷却した。585mgの量のNaCNBH<sub>3</sub>を少量ずつ加え、次いでシリジンを介してHClで飽和したメタノールを数滴加えた。還元剤を2時間かけて加え、反応をHPLCおよびLC/MSでモニターした。溶剤を真空エバポレートし、精製した。化合物をHPLC(C18, 20mMトリエタノールアミン水溶液中10-45%アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4)で精製した。精製化合物を真空乾燥し、HClで飽和したメタノール(20mL)に再び溶解し、塩を変換した。化合物をP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で一晩乾燥し、生成物(0.21mg, 13%)を黄色粉末として得た。ESIMS: m/z 488 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.63 (1H, d, J = 9Hz), 6.93 (1H, d, J = 9Hz), 4.53 (s, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 8H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz). 化合物AM、AB、AE、AFおよびAGを、類似の方法で調製した。

## 【0362】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-7-(イソプロポキシアミノ-メチル)-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物DV)

## 【0363】

## 【化133】



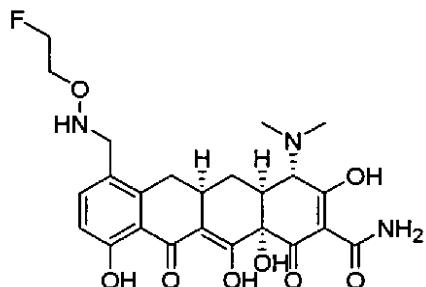
7-ホルミルサンサイクリン(1.8mmol)およびO-イソプロピルヒドロキシアミン塩酸塩(9mmol)のメタノール(25mL)溶液を一晩攪拌した。溶剤を減らし、粗生成物をさらに精製することなく、次の反応に使用した。7-(イソプロポキシアミノ-メチル)-サンサイクリン(2mmol)のHClで飽和したメタノール溶液を氷浴で冷却し、同温度で攪拌しながら、NaCNBH<sub>3</sub>を少しずつ添加した。溶剤をエバポレートし、粗生成物を、C18カラム(20mMトリエタノールアミン水溶液中15-30%アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4)を使用する分取HPLCで精製し、黄色固体を得た。MS (Mz + 1 = 502); <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.63 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.44 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 3.27-2.97 (9H), 2.43 (t, 1H, J = 14.4), 2.27 (m, 1H), 1.29 (m, 6H). 化合物AM、AB、AE、AF、AG、DX、DZ、EA、EBおよびEDを、類似の方法で調製した。化合物EEおよびEFは、類似の方法で合成できる。

## 【0364】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-7-[ (2-フルオロ-エトキシアミノ)-メチル]-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物DW)

## 【0365】

## 【化134】



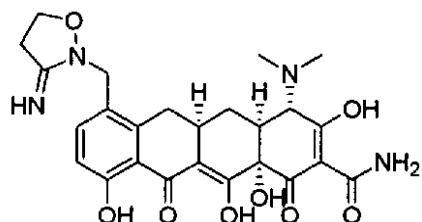
7 - ホルミルサンサイクリン (4 mmol) および 2 - フルオロエチルヒドロキシアミン塩酸塩 (10 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を一晩攪拌した後、LC-MS は、反応の完了を示した。溶剤を減らし、粗生成物を、さらに精製することなく次の反応に使用した。7 - (2' - フルオロ - エトキシイミノ - メチル) - サンサイクリン (2 mol) の HCl で飽和した冷却メタノール溶液に、同温度で攪拌しながら、NaCNBH<sub>3</sub> (8 mmol) を8時間かけて少しづつ加えた。溶剤を減らし、粗生成物を、C18カラム (20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 10 - 40% アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) を使用する分取 HPLC で精製し、黄色固体を得た。MS (Mz + 1 = 506); <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.65 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.61-4.55 (3H), 4.46 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 3.26-2.97 (9H), 2.45 (t, 1H, J = 14.4), 2.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). 化合物 AM、AB、AE、AF、AG、DX、DZ、EA、EB および ED を、類似の方法で調製した。化合物 EE および EF は、類似の方法で合成できる。

## 【0366】

4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 7 - (3 - イミノ - イソキサゾリジン - 2 - イルメチル) - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 EC)

## 【0367】

## 【化135】



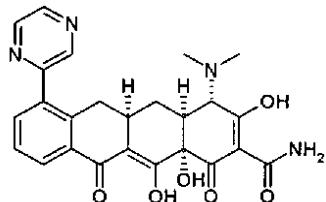
7 - ホルミルサンサイクリン (2 mmol) および 3 - アミノオキシ - プロピオンニトリル (4 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液を、一晩攪拌した。溶剤を減らし、粗生成物をさらに精製することなく次の反応に使用した。7 - (2' - シアノエトキシイミノ - メチル) - サンサイクリンのメタノールおよび HCl 溶液を、氷浴で冷却し、NaCNBH<sub>3</sub> を少しづつ加え、1.5 時間攪拌した。溶剤を エバボレート し、化合物を、C-18 カラム (20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 10 - 40% アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) を使用する分取 HPLC で精製し、黄色固体を得た。MS (Mz + 1 = 513); <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.41 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.50 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.20-2.94 (9H), 2.38 (t, 1H, J = 15.3 Hz), 2.28 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). 化合物 AM、AB、AE、AF、AG、DX、DZ、EA、EB および ED を、類似の方法で調製した。化合物 EE および EF は、類似の方法で合成できる。

## 【0368】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 - ジメチルアミノ - 3, 12, 12a - トリヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 7 - ピラジン - 2 - イル - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物W)

【0369】

【化136】



7 - ヨード - サンサイクリン (1 g) を CuI (0.029 g)、Pd<sub>2</sub>(d<sub>b</sub>a)<sub>3</sub> (0.140 g)、トリ - 2 - フリルホスフィン (0.284 g)、2 - トリブチルスタンニルピラジン (0.677 g,) および DMF (6 mL) と 20 mL のガラス製マイクロ波バイアル中で合わせた。反応混合物を、100 10 分間、高吸収でマイクロ波照射に供し、HPLC および LC / MS でモニターした。溶剤を真空エバポレートし、該化合物の遊離塩基を、8 g の生成物を 1.8 L の水 (0.1% TFA) に注ぎ込むことにより作った。セライトを加え、物質をセライトプラグでろ過した。水ろ液を準備した DVB カラムに載せ、水 (0.1% TFA)、0.25 M の NaOAc で塩基性の pH となるまで洗浄した。次いで DVB カラムを中性の pH となるまで蒸留水で洗浄し、次いで化合物を CH<sub>3</sub>CN で遊離塩基として溶出した。

【0370】

得られた 7 - ピラジン - サンサイクリン - 遊離塩基 (1 g) を、乾燥 THF (15 mL) と合わせ、反応溶液を、アルゴンで覆い、氷浴で冷却した。カリウム t - ブトキシド (1.17 g) を一度に加えた。得られた不均一な混合物を氷浴中で 45 分攪拌した。N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホニアミド) (1.49 g) を一度に加えた。得られた溶液を氷浴中で 45 分攪拌し、次いで室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。反応を HPLC および LC / MS でモニターした。反応混合物を 200 mL の 0.5 M の HCl に注ぎ入れ、セライトを加え、混合物をセライトプラグでろ過した。水ろ液を準備した DVB カラムに載せ、0.5 M の HCl、水で洗浄し、次いで CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) で溶出した。生成物を蒸発乾固し、HPLC (C18, 0.1% TFA) を含む水中での 5 - 45% アセトニトリルの直線勾配) で精製した。きれいな画分を蒸発乾固した。

【0371】

得られた 7 - ピラジン - 10 - トリフレート - サンサイクリン (0.220 g) を、ギ酸アンモニウム (0.112 g)、塩化リチウム (0.074 g)、Pd<sub>2</sub>(d<sub>p</sub>p<sub>f</sub>)<sub>2</sub>C<sub>12</sub> (0.052 g)、DMA (1.5 mL) および水 (1.5 mL) とガラス製マイクロ波バイアル中で合わせ、次いでアルゴンでバージし、マイクロ波を 100 で 10 分間、高吸収で照射した。反応を HPLC および LC / MS でモニターし、100 mL の水 (0.1% TFA) に注ぎ入れ、セライトでろ過した。黄色の溶出物を、準備した 2 g の DVB カートリッジに入れ、CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) で溶出した。溶剤をエバポレートし、HPLC (C18, 0.1% TFA) を含む水中での 5 - 45% アセトニトリルの直線勾配) で精製した。精製化合物を真空乾燥し、HCl で飽和したメタノール (20 mL) に再び溶解し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で一晩乾燥し、生成物 (0.035 g, 16%) を黄色粉末として得た。ESIMS : m/z 477 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.77 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.97 (m, 9H), 2.63 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). 化合物 D、E、F、G および S を、類似の方法で調製した。

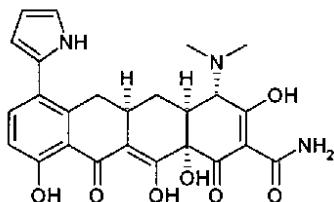
【0372】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 7 - (1H - ピロール - 2 - イル) - 1, 4

, 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド(化合物T)

【0373】

【化137】



7 - ヨード - サンサイクリン ( 1 g ) を、 P d ( O A c )<sub>2</sub> ( 0 . 0 3 4 g ) 、メタノール ( 1 m L ) および D M F ( 2 m L ) とガラス製マイクロ波バイアル中で合わせ、 反応混合物をアルゴンでバージした。 N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 0 . 4 8 2 g ) を水 ( 1 m L ) に溶解し、 反応容器に加えた。 1 - N - B o c - ピロール - 2 - ボロン酸 ( 0 . 6 4 5 g ) を D M F ( 1 m L ) に溶解し、 これを反応容器に加えた。 得られた混合物を 1 0 0 で 1 0 分間マイクロ波で照射し、 反応を H P L C および L C / M S でモニターした。 反応混合物をセライトでろ過し、 溶剤を真空中で減らした。 ついで、 粗反応混合物を 5 0 0 m L のジエチルエーテルで析出させ、 黄色の析出物を得、 次いでこれをろ過し、 新しいジエチルエーテルで濯ぎ、 真空乾燥し、 7 0 0 m g の黄色固体を得た。 黄色固体を T F A ( 1 0 m L ) に加え、 室温で 5 分間攪拌し、 次いで溶剤をエバポレートした。 得られた物質を、 H P L C ( C 1 8 , 0 . 1 % T F A を含む水中での 1 5 - 5 0 % アセトニトリルの直線勾配 ) で精製し、 真空乾燥し、 H C 1 で飽和したメタノール ( 2 0 m L ) に再び溶解し、 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で一晩乾燥し、 生成物 ( 0 . 0 2 0 g , 3 % ) を黄色粉末として得た。 E S I M S : m / z 4 8 0 ( M H<sup>+</sup>) . <sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D<sub>3</sub> O D ) 7.53 ( 1 H , d , J = 9 H z ) , 6.87 ( 1 H , d , J = 9 H z ) , 6.80 ( m , 1 H ) , 6.16 ( m , 1 H ) , 6.08 ( m , 1 H ) , 4.06 ( s , 1 H ) , 3.18 ( m , 1 H ) , 2.98 ( m , 9 H ) ,

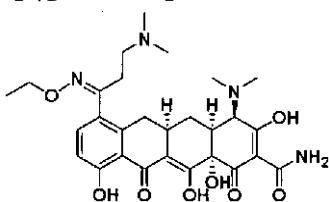
2.49 ( m , 1 H ) , 2.09 ( m , 1 H ) , 1.61 ( m , 1 H ) . 化合物 J 、 K および L を、 類似の方法で調製した。

【0374】

( 4 R , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 4 - ジメチルアミノ - 7 - ( 3 - ジメチルアミノ - 1 - エトキシイミノ - プロピル ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド(化合物AN)

【0375】

【化138】



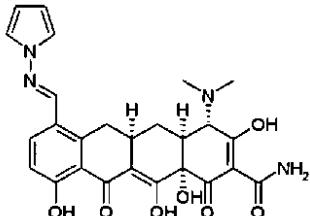
7 - ( 3 ' - ジメチルアミノ - プロピオニル ) - サンサイクリン ( 5 . 1 2 m m o l ) および O - エトキシリルアミン塩酸塩 ( 4 1 m m o l ) の N , N - ジメチルアセタミド溶液を、 マイクロ波条件下、 8 0 で 7 0 分攪拌した。 生成物を C 1 8 カラム ( 0 . 1 % T F A を含む水中での 1 0 - 4 0 % アセトニトリルの直線勾配 ) を使用する分取 H P L C で精製し、 黄色固体を得た。 : E S I M S : m / z 5 5 7 ( M H<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D<sub>3</sub> O D ) 7.39 ( m , 1 H ) , 6.91 ( m , 1 H ) , 4.86 ( 1 H , d , J = 3.9 H z ) , 4.26 - 4.08 ( m , 2 H ) , 3.5 ( m , 1 H ) , 3.30 - 2.87 ( 18 H ) , 2.50 ( m , 1 H ) , 2.20 ( m , 1 H ) , 1.56 ( m , 1 H ) , 1.36 - 1.19 ( m , 3 H ) . 化合物 O もこの方法で調製した。

【0376】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-7-(ピロール-1-イルイミノメチル)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物AC)

【0377】

【化139】



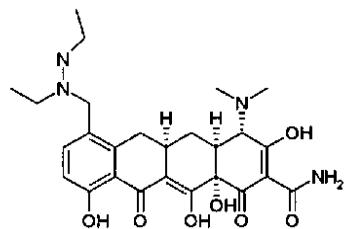
7-ホルミルサンサイクリン(0.4g)を、1-アミノピロール(0.223g)およびDMA(8mL)と合わせ、アルゴンで覆い、室温で30分攪拌した。反応をHPLCおよびLC/MSでモニターした。粗反応混合物を水(0.1%TFA)(100mL)に注ぎ込み、準備した5gのDVBカートリッジに入れた。搭載したカートリッジを水洗し、次いでCH<sub>3</sub>CN(0.1%TFA)で溶出し、生成物をHPLC(C18, 20mMトリエタノールアミン水溶液中での10-70%アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4)で精製した。精製化合物を真空乾燥し、HClで飽和したメタノール(20mL)に再び溶解し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で一晩乾燥し、生成物(0.035g, 8%)を黄色粉末として得た。ESIMS: m/z 507(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.78(s, 1H), 8.12(1H, d, J = 9Hz), 7.23(2H, t, J = 3Hz), 6.93(1H, d, J = 9Hz), 6.17(2H, t, J = 3Hz), 4.08(s, 1H), 3.54(m, 1H), 2.97(m, 9H), 2.47(m, 1H), 2.24(m, 1H), 1.65(m, 1H). 化合物Xもこの方法で調製した。

【0378】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-7-(N,N'-ジエチルヒドラジノメチル)-4-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物Z)

【0379】

【化140】



7-ホルミルサンサイクリン(0.5g)を、1, 2-ジエチルヒドラジン(0.546g), トリエチルアミン(0.472g)およびDMA(10mL)と合わせ、アルゴンで覆い、室温で45分攪拌した。NaCNBH<sub>3</sub>(0.084g)を反応混合物に加え、室温で一晩攪拌した。反応をHPLCおよびLC/MSでモニターし、朝までに反応が完了した。反応混合物を水(0.1%TFA)に注ぎ入れ、準備した5gのDVBカートリッジに入れ、CH<sub>3</sub>CN(0.1%TFA)で溶出した。化合物をHPLC(C18, 20mMトリエタノールアミン水溶液中での5-60%アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4)で精製した。精製化合物を真空乾燥し、HClで飽和したメタノール(20mL)に再び溶解し、塩を変換した。化合物をP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で一晩乾燥し、生成物(0.030g, 6%)を黄色粉末として得た。ESIMS: m/z 515(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53(1H, d, J = 9Hz), 6.87(1H, d, J = 9Hz), 4.18(m, 1H), 4.06(s, 2H)

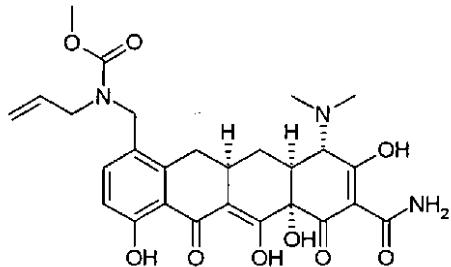
), 3.19 (m, 1H), 3.00 (m, 10H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.24 (3H, t, J = 9Hz), 1.13 (m, 3H)。

【0380】

アリル - ((6aS, 10S, 10aS, 11aR)-8-カルバモイル - 10 - ジメチルアミノ - 4, 6, 6a, 9 - テトラヒドロキシ - 5, 7 - ジオキソ - 5, 6a, 7, 10, 10a, 11, 11a, 12 - オクタヒドロ - ナフタセン - 1 - イルメチル) - カルバミン酸メチルエステル(化合物F)

【0381】

【化141】



7 - ホルミルサンサイクリン (1.5 mmol) およびアリルアミン (4.5 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (50 mL) 溶液を 30 分攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを加え、さらに 3 時間攪拌した。溶剤および過剰の試薬を エバポレートし、粗物質を C18カラム (0.2% ギ酸を含む水中での 15 - 30 アセトニトリルの直線勾配) を使用する分取 HPLC で精製し、7 - アリルアミノメチル - サンサイクリンを黄色固体として得た。ESIMS : m/z 484 (MH<sup>+</sup>)。

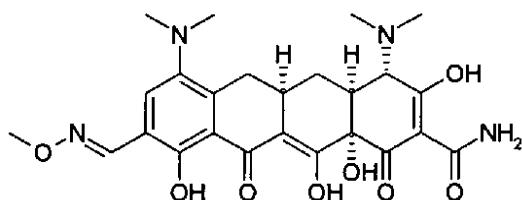
7 - アリルアミノメチル - サンサイクリン (0.78 mmol) の N, N - ジメチルアセタミド (7 mL) 溶液に、メチルクロロホルメート (1.6 mmol) を滴下し、反応混合物を 1 時間攪拌した。追加のメチルクロロホルメート (1.6 mmol) を加え、さらに 3 時間攪拌した。得られた生成物を、C18カラム (0.2% ギ酸を含む水中での 15 - 30 アセトニトリルの直線勾配) を使用する分取 HPLC で精製し、黄色固体を得た。ESIMS : m/z 542 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.08 (1H, d, J = 0.9 Hz), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.21-2.92 (9H), 2.30-1.94 (2H), 1.59 (m, 1H)。

【0382】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4, 7 - ビス - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 9 - (メトキシイミノ - メチル) - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド(化合物V)

【0383】

【化142】



9 - ホルミルミノサイクリン (1.19 mmol) および O - メチルヒドロキシアミン塩酸塩 (5.96 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液を、1.5 時間攪拌した。溶剤を エバポレートし、C18カラム (20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 10 - 50% アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) を使用する分取 HPLC で精製し、黄色

固体を得た。ESIMS m/z 515 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.13 (1H, d, J = 1.2Hz), 3.99 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.09-2.98 (14H), 2.43 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). 化合物A KおよびA Hは、先に記載した

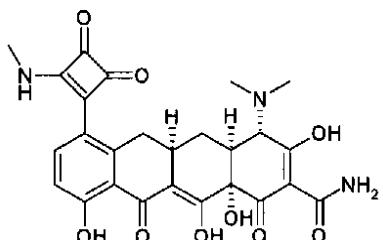
ように調製することができる。

【0384】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-7-(2-メチルアミノ-3, 4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニル)-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物A D)

【0385】

【化143】



N, N-ジメチルアセタミド中の7-ヨードサンサイクリン(2mmol)、3-イソプロポキシ-4-トリブチルスタンナイル-シクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン(4.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.4mmol)およびCuI(0.4mmol)の混合物を、80で50分マイクロ波照射した。得られた化合物を、DVBカラムを用いて精製し、7-(2'-イソプロポキシ-3', 4'-ジオキソシクロブタ-1'-エニル)-サンサイクリンを黄色固体として得た。ESIMS m/z 553 (MH<sup>+</sup>)。

【0386】

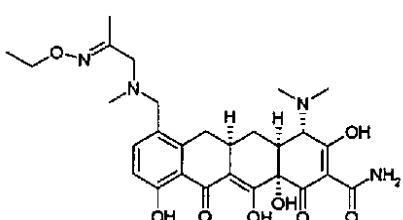
7-(2'-イソプロポキシ-3', 4'-ジオキソシクロブタ-1'-エニル)-サンサイクリン(0.9mmol)のメタノール(20mL)溶液に、1mLの無水エタノール中の33%メチルアミンを加え、反応混合物を40分攪拌した。得られた生成物を、C18カラム(20mMトリエタノールアミン水溶液中での10-40%アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4)を用いる分取HPLCで精製し、黄色固体を得た。ESIMS m/z 524 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.01 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07-2.82 (9H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). 化合物A IおよびA Jは、この方法で調製できる。

【0387】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-7-{[(2-エトキシリミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-メチル}-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物A L)

【0388】

【化144】



7-ホルミルサンサイクリン(2mmol)およびメチル-(2-メチル-[1, 3]

ジオキソラン - 2 - イルメチル ) - アミン ( 6 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 30 mL ) 溶液を、 40 分攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド ( 6 mmol ) を加え、反応系を 6 時間攪拌した。溶剤を エバポレートし、粗物質をテトラヒドロフラン ( 10 mL ) 、酢酸 ( 10 mL ) および 6 M の HCl ( 10 mL ) の混合物に溶解した。この溶液を 60 °C で 6 時間攪拌した。反応が完了し、溶剤および過剰の試薬を エバポレートし、粗物質を、 C18 カラム ( 20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 20 - 50 % アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4 ) を使用する分取 HPLC で精製し、 7 - { [ ( メチル - 2' - オキソ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - サンサイクリンを黄色固体として得た。 ESI MS m/z 514 ( MH+ ).

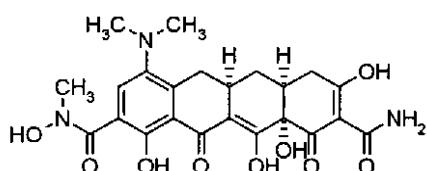
7 - { [ メチル - ( 2' - オキソ - プロピル ) - アミノ ] - メチル } - サンサイクリン ( 0.63 mmol ) および O - エチルヒドロキシアミン塩酸塩 ( 3.15 mmol ) のメタノール ( 15 mL ) 溶液を、 8 時間攪拌した。溶剤を エバポレートし、 C18 カラム ( 20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 20 - 50 % アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4 ) を使用する分取 HPLC で精製し、黄色固体を得た。 ESI MS m/z 557 ( MH+ ); <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) δ 7.69 ( 1H, d, J = 8.7 Hz ), 6.99 ( 1H, d, J = 8.7 Hz ), 4.65 ( m, 1H ), 4.35 ( m, 1H ), 4.24 ( 2H, q, J = 7.1 Hz ), 4.15 ( s, 1H ), 4.07 ( brs, 2H ), 3.24-2.85 ( 12H ), 2.50 ( m, 1H ), 2.30 ( m, 1H ), 1.95 ( s, 3H ), 1.52 ( m, 1H ), 1.31 ( 3H, t, J = 7.1 Hz ).

#### 【 0389 】

( 4aS, 5aR, 12aS ) - 7 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2, 9 - ジカルボン酸 2 - アミド 9 - ( ヒドロキシ - メチル - アミド ) 4 - デジメチルアミノ - ミノサイクリン - 9 - N - メチルヒドロキサム酸 ( 化合物 CC )

#### 【 0390 】

#### 【 化 145 】



ミノサイクリン / HCl 塩 ( 200 g, 0.406 mol ) を、 3 L の水に懸濁し、 NaHCO<sub>3</sub> ( 34 g, 0.406 mol ) を 3 回に分けて加え、 pH を 6.5 ~ 7.0 に調節した。次いで、溶液を 1.5 L の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出した。溶液を濃縮乾固し、ミノサイクリンを遊離塩基として得、次いで THF ( 1.6 L ) に溶解し、アルゴン下で、上に設置された攪拌器および温度探子を備える 3 L の 3 ツ口フラスコに充填した。ヨウ化メチル ( 289 g, 2.03 mol ) を加え、溶液を 40 ~ 45 °C で約 16 時間加熱し、その時点で、HPLC により溶液中にミノサイクリンが残っていないことを確認した。次いで氷浴中で、溶液を 6 L のヘプタンに注ぎ入れ、 < 5 °C で少なくとも 20 分攪拌した。析出物をろ過し、ヘキサン ( 400 mL ) で洗浄した。固体を減圧乾燥し、恒量とした。 186 g の量のミノサイクリンのメチルアンモニウム塩を単離した。

#### 【 0391 】

上に設置された攪拌器および温度探子を備える 3 L の 3 ツ口 RBF 中の 200 mL の DMF 、 50 mL の TFA および 15 mL の水の混合物を、氷浴で < 5 °C に冷却した。 4 - メチルアンモニウムミノサイクリン ( 100 g ) をフラスコに加えた。溶解したら、 Zn 粉末 ( 14 g, 100 メッシュ ) を約 30 分毎に 6 回に分けて加えた ( 各添加で約 2.33 g ) 。反応を HPLC でモニターした。約 10 % 未満の 4 - トリメチルアンモニウムミノサイクリンが残った時、溶液をセライト床でろ過し、 500 mL の水で洗浄した。次いで、該溶液を 2 L の水に注ぎ入れ、 pH をアンモニア水で pH 3.5 に調整した。水溶液を先ず 1 L のジクロロメタンで抽出し ( 2 回 ) 、合わせた有機層を 1 L の水で逆洗し、硫

酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して減圧下で油状まで濃縮し、4-デジメチルアミノミノサイクリン(4.8g)を得た。

#### 【0392】

4-デジメチルミノサイクリン(4.8g, 0.115mol)を、アルゴン雰囲気下、フラスコに充填し、メタンスルホン酸(350mL)を加えた。Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(75g, 0.24mol)およびヨウ素(61.5g, 0.24mol)を加え、混合物を3時間攪拌した。HPLCで反応の完了を確認し、混合物を4%亜硫酸ナトリウム水溶液(3.5L)に注ぎ入れ、少なくとも1時間攪拌した。溶液をセライト床でろ過し、次いで200mLの水で洗浄した。水層をジビニルベンジル樹脂を含むカラムに入れた。全体として1.0%のトリフルオロ酢酸を含む水中での20-60%有機物(1:1メタノール:アセトニトリル)の勾配を使用して、化合物4-デジメチルアミン-9-ヨードミノサイクリンを溶出した。合わせた画分の有機物を減らし、pHをNaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH7に調整し、塩化メチレンで抽出し、20gの4-デジメチルアミン-9-ヨードミノサイクリンを遊離塩基として得た。

#### 【0393】

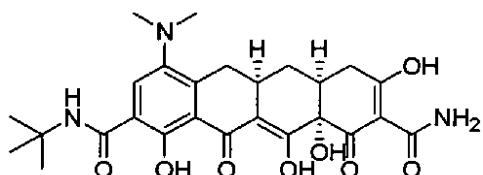
500mLのフラスコに(2.00g)4-デジメチルアミノ-9-ヨードミノサイクリン遊離塩基およびNMP(37mL)、N-ヒドロキシスクシンイミド(3.9g)を加えた。上記反応液から残っている水を除去するために、トルエン(37mL)を加え、全てのトルエンが蒸発するまで、フラスコを回転蒸発器(35mmHg, 45°)上に置いた。フラスコにアルゴンで充填し、次いで内容物をカニューレを介して乾燥した500Lフラスコに移した。500mLフラスコに、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.00g)およびDIEA(2.60mL)を加えた。フラスコを真空下(20mmHg)に置き、一酸化炭素で3回バージした。次いで、フラスコを、1.0気圧の一酸化炭素下で60°に加熱し、1時間攪拌した。続いて、メチルヒドロキアミン(1.7mL)およびDIEA(0.5mL)を加え、反応系をマイクロ波反応器中、100°で1分加熱した。反応系を水(1.0L)に加え、トリフルオロ酢酸を使用して、pHを2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、逆相カラムにいれ、粗生成物を、逆相HPLC(C18, 0.1%TFA)を含む水中での10-30%MeCNの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、4-デジメチルアミノ-9-N-メチルヒドロキサム酸ミノサイクリンのHCl塩(1000mg, 44%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, 化学シフト: 単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.5-1.7(m, 1H), 2.1-2.25(m, 1H), 2.35-2.7(m, 3H), 2.9-3.1(m, 1H), 3.2-3.3(brs, 7H), 3.35(s, 2H), 3.45(s, 2H), 7.91(s, 1H). MW C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>48に関する計算値7.46, ESIMS測定値m/z 488.25(MH<sup>+</sup>). 化合物BQ、BR、BS、BT、BU、BV、BW、BX、BY、BZ、CA、CB、CD、CE、CF、EJ、EKおよびEMを、先に記載したように調製した。

#### 【0394】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2, 9-ジカルボン酸2-アミド9-tert-ブチルアミド(化合物EI)

#### 【0395】

#### 【化146】



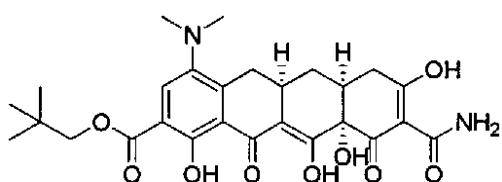
500 mL のフラスコに、(2.00 g, 4.30 mmol) 4 - デジメチルアミノ - 9 - ヨードミノサイクリン遊離塩基(化合物CCの合成を参照)、NMP(37 mL)、N - ヒドロキシスクシンイミド(3.9 g, 38 mmol)を加えた。上記の反応液から残っている水を除去するため、トルエンを加え(37 mL)、全てのトルエンが蒸発するまで、フラスコを回転蒸発器(5 mmHg, 45)上に置いた。フラスコにアルゴンを充填し、次いで、内容物をカニューレを介して乾燥した500 L フラスコに移した。0.5 L のフラスコにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.00 g, 1.67 mmol)およびDEA(2.60 mL, 1.48 mmol)を加えた。フラスコを真空中(20 mmHg)に置き、一酸化炭素で3回バージした。次いで、フラスコを、1.0気圧の一酸化炭素下、60に加熱し、全ての4 - デジメチルアミノ - 9 - ヨードミノサイクリンが消費され、LCMSによって測定される、対応NHS - エステル中間体のピーク556 M/Z の(M+1)が形成されるまで、1時間攪拌した。続いて、tert - プチルアミン(4.0 mL, 38 mmol)およびDEA(4.0 mL, 38 mmol)を加え、反応系を、マイクロ波反応器を用い、100で1分加熱した。反応系をアセトニトリル(150 mL)、次いで水(0.8 L)に加え、トリフルオロ酢酸を用いて、pHを2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、粗生成物を、HPLC(C18, 0.2%ギ酸を含む水中での30 - 45%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分を、DVB ブラグに入れ、HCl水溶液(1.0 L, 0.01 N)で洗浄し、メタノールで溶出し、4 - デジメチル - 9 - tert - プチルカルボキシアミドミノサイクリンのHCl塩(500 mg, 0.91 mmol, 20%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, 化学シフト: 単位 ppm、0 ppmで内部標準としてTMS) 1.4(s, 9H), 1.6-1.8(m, 1H), 2.1-2.25(m, 1H), 2.35-2.7(m, 3H), 2.9-3.1(m, 1H), 3.15-3.3(m, 1H), 3.38(s, 1H), 8.45(s, 1H). MS(エレクトロンスプレー) C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>に関する計算値513.54, 測定値(MH<sup>+</sup>)514.25。化合物BQ、BR、BS、BT、BU、BV、BW、BX、BY、BZ、CA、CB、CD、CE、CF、EJ、EKおよびEMを、先に記載したように調製した。

## 【0396】

(5aR, 6aS, 10aS) - 9 - カルバモイル - 4 - デジメチルアミノ - 1, 8, 10a, 11 - テトラヒドロキシ - 10, 12 - ジオキソ - 5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12 - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸 2, 2 - デジメチルプロピルエステル(化合物EL)

## 【0397】

## 【化147】



250 mL のフラスコに、(1.50 g, 2.78 mmol) 4 - デジメチルアミノ - 9 - ヨードミノサイクリン遊離塩基(化合物CCの合成を参照)およびNMP(12 mL)を加えた。上記の反応液から残っている水を除去するため、トルエンを加え(25 mL)、全てのトルエンが蒸発するまで、フラスコを回転蒸発器(5 mmHg, 45)に置いた。フラスコにアルゴンを充填し、次いで内容物を、カニューレを介して乾燥した50 mL フラスコに移した。50 mL のフラスコにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.70 g, 0.56 mmol)およびDEA(1.30 mL, 8.33 mmol)を加えた。フラスコを真空中(30 mmHg)に置き、一酸化炭素で3回バージした。次いで、フラスコを、1.0気圧の一酸化炭素下、60に加熱した。ネオペンチルアルコール(7.5 mL, 68 mmol)を加え、反応系を、全ての4 - デジメ

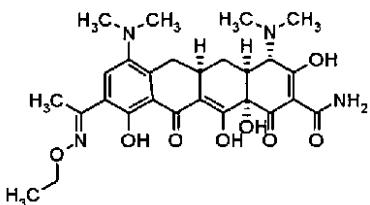
チルアミノ - 9 - ヨードミノサイクリンが消費され、LCMSによって測定される、生成物が形成されるまで、一晩攪拌した。反応系を、アセトニトリル(300mL)に加え、次いで水(0.7L)を加え、最後にpHをトリフルオロ酢酸を使用して、2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、粗生成物を、HPLC(C18, 0.2%ギ酸を含む水中での50-60%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、メタノールで溶出し、4-デジメチル9-ネオペンチルカルボキシエステルミノサイクリンのHCl塩(450mg, 0.97mmol, 35%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, 化学シフト: 単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.08(s, 9H), 1.6-1.8(m, 1H), 2.1-2.25(m, 1H), 2.35-2.7(m, 3H), 2.9-3.15(m, 1H), 3.15-3.0(m, 1H), 4.05-4.2(m, 2H), 8.4(s, 1H)。MS(エレクトロンスプレー) C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>に関する計算値528.54, 測定値(M+1)529.25。化合物BQ、BR、BS、BT、BU、BV、BW、BX、BY、BZ、CA、CB、CD、CE、CF、EJ、EKおよびEMを、先に記載したように調製した。

## 【0398】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-9-(1-エトキシイミノ-エチル)-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物CG)

## 【0399】

## 【化148】



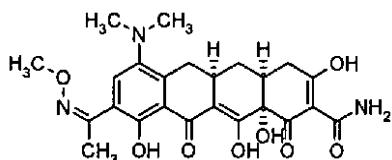
100mLの丸底フラスコに、攪拌棒、9-アセチルミノサイクリン(1.75g)、O-エチルヒドロキシアミン(1.548g)および30mLのメタノールを充填した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、一方反応の進行をHPLC/LCMSでモニターした。完了したら、反応混合物を水(500mL)に注ぎ込み、分取HPLC(C18, 20mMトリエタノールアミン水溶液およびTFA中での15-55%アセトニトリルの直線勾配, pH7.4)で精製した。生成物画分を水で希釈し、DVBプラグ(0.5"×3"直径)に入れ、十分に水洗した。次いで、生成物をメタノールで溶出し、溶液を蒸発乾固させた。0.454gの量の化合物を単離した。ESIMS: m/z 543.4(MH<sup>+</sup>)観察<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.34(s, 1H), 4.18(q, 2H), 3.68(t, 1H), 3.36(m, 1H), 2.90(m, 2H), 2.87(s, 6H), 2.59(s, 6H), 2.20(s, 3H), 2.19(m, 2H), 2.61(q, 1H), 1.30(t, 3H)。

## 【0400】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-9-(1-メトキシイミノ-エチル)-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物CH)

## 【0401】

## 【化149】



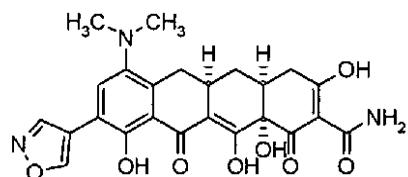
9 - アセチル - 4 - デジメチルアミノミノサイクリン (2.02 g) および MeONH<sub>2</sub> (1.56 g) の混合物に、メタノール (30 mL) を加え、反応系を室温で 2.4 時間攪拌した。反応が完了したら (LCMSによりモニター)、反応混合物を水に注ぎ入れ、分取 HPLC (C18, 20 mM トリエタノールアミン水溶液および TFA 中での 15 - 55% アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) で精製した。0.667 g を単離した。ESIMS m/z 486.25 (MH<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.47 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.60 (q, 1H)。

## 【0402】

(4aS, 5aR, 12aS) - 7 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 9 - イソキサゾール - 4 - イル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸 (化合物 CJ)

## 【0403】

## 【化150】



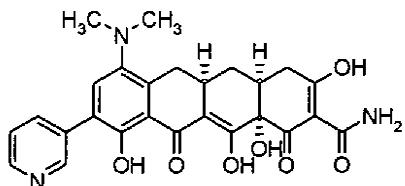
9 - ヨード - 4 - デジメチルアミノミノサイクリン (2.0 g) に、予めアルゴンでバージし、いかなる酸素も除去した DMF (15 mL)、予め調製した Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (784 mg) の水 (5.0 mL) 溶液、DCM (541 mg) と錯化したジクロロ (1, 1' - ビス - ジフェニルホスフィン) (フェロセン) Pd (0)、および 4 - イソキサゾールボロン酸ピナコールエステル (1.08 g) を加えた。反応系を、100 の温度で 1 分間マイクロ波照射に供した。その後、反応系を、アセトニトリル (20%) および TFA (0.2%) を含む水溶液に加えた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、C18 逆相カラムに入れ、粗生成物を逆相 HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 20 - 40% MeCN の直線勾配) で精製した。最終生成物を含む画分を、DVB プラグに入れ、HCl 水溶液 (1.0 L, 0.01 N) で洗浄し、メタノールで溶出し、4 - デジメチルアミノ - 9 - (イソキサゾール - 4 - イル) - ミノサイクリンの HCl 塩 (1000 mg, 1.93 mmol, 51%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (Bruker DPX 300 300 MHz スペクトルメータ、化学シフト：単位 ppm、0 ppm で内部標準として TMS) δ 1.6-1.8 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.35-2.7 (m, 3H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.18-3.3 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 6H), 8.3 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。MW C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> に関する計算値 481.47, ESIMS 測定値 m/z 482 (MH<sup>+</sup>)。化合物 CI、CK、EP、EQ、ER、ES、ET、EU、EV、EW および EX を、この方法で調製した。

## 【0404】

(4aS, 5aR, 12aS) - 7 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 9 - ピリジン - 3 - イル - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 CL)

## 【0405】

【化 1 5 1】



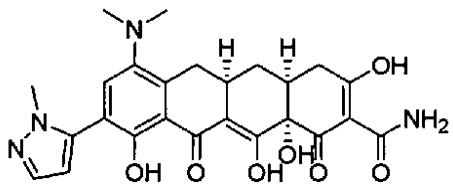
500 mL の丸底フラスコに、9-ヨード-4-デジメチルアミノミノサイクリン(2.0 g)、NMP(10 mL)およびトルエン(10 mL)を加えた。次いで、トルエンおよび9-ヨード-4-デジメチルアミノミノサイクリンを含有するストック溶液の残留水を、回転蒸留(5.0 mmHg, 45)によって除去し、アルゴンを充填し、10 mLのNMP中の9-ヨード-4-デジメチルアミノミノサイクリンの0.37 Mストック溶液を得た。マイクロ波バイアルに、トリス(ジベンジルジエンアセトン)-ジパラジウム(0)(339 mg)、トリ-2-フリルホスфин(858 mg)、CuI(70 mg)、ストック溶液9-ヨード-4-デジメチルアミノミノサイクリン、次いで3-(トリ-n-ブチルスタンニル)-ピリジン(3 mL)を加えた。マイクロ波バイアルにキャップをし、加熱し、マイクロ波反応器を使用して、100 の温度で10分維持した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水(1.0 L)に加え、トリフルオロ酢酸を使用して、pHを2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、粗生成物を逆相HPLC(C18, 0.1% TFAを含む水中での20-40% MeCNの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分を、DVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0 L, 0.01 N)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、HCl塩(350 mg, 0.66 mmol, 18%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(Bruker DPX300 300 MHzスペクトルメータ、化学シフト: 単位 ppm、0 ppmで内部標準としてTMS) 1.6-1.8(m, 1H), 2.1-2.25(m, 1H), 2.4-2.7(m, 3H), 2.95-3.15(m, 1H), 3.18-3.3(m, 2H), 3.35-3.45(m, 9H), 8.20-8.29(m, 1H), 8.3(s, 1H), 8.91-8.93(d, 1H, J = 5 Hz), 9.01-9.09(m, 1H), 9.3(s, 1H), MW: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>に関する計算値は、491.50である。ESIMS: 測定値m/z 492.00(MH<sup>+</sup>)。化合物CI、CK、EP、EQ、ER、ES、ET、EU、EV、EWおよびEXは、この方法で調製した。

〔 0 4 0 6 〕

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 9 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド( 化合物 E N )

【 0 4 0 7 】

【化 1 5 2】



9 - ヨード - 4 - デジメチルミノサイクリン (1.5 g, 2.78 mmol, 化合物 C の合成を参照) に、N - メチルピロリドン (10 mL, 予めアルゴンでバージしいかなる酸素も除去した)、予め調製した NaCO<sub>3</sub> (584 mg, 5.56 mmol) の水溶液 (4.0 mL, これもアルゴンで予めバージした)、1', 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - フェロセンジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの 1 : 1 錯体 (400 mg, 0.556 mmol)、および 1 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (867 mg,

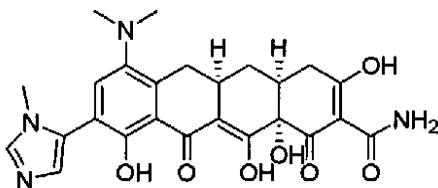
4.17 mmol)を加えた。反応系を、100の温度で2分間マイクロ波照射に供した。その後、反応系を、アセトニトリル(10%)およびTFA(0.2%)を含む水溶液に加えた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での15-25%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、メタノールで溶出し、4-デジメチル-9-(1-メチル-ピラゾール)ミノサイクリンのHCl塩(510mg, 0.96mmol, 35%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(Bruker DPX300 300MHzスペクトルメータ、化学シフト：単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.6-1.8(m, 1H), 2.1-2.25(m, 1H), 2.35-2.65(m, 3H), 2.8-3.2(m, 6H), 3.2-3.3(m, 1H), 3.79(s, 3H), 6.4(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.75(brs, 1H). MS(エレクトロンスプレー) C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>に関する計算値494.50, 測定値(M+1)495.20. 化合物CI、CK、EP、EQ、ER、ES、ET、EU、EV、EWおよびEXを、この方法で調製した。

## 【0408】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-9-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物EO)

## 【0409】

## 【化153】



100mLの丸底フラスコに、9-ヨード4-デジメチルミノサイクリン(1.5g, 2.78mmol, 化合物CCの合成を参照)、N-メチルピロリドン(10mL)およびトルエン(10mL)を加えた。次いで、トルエンおよび9-ヨード4-デジメチルミノサイクリンを含むストック溶液の残留水を、回転蒸留(5.0mmHg, 45)によって除去し、アルゴンを充填し、10mLのNMP中の9-ヨード4-デジメチルミノサイクリンの0.28Mストック溶液を得た。20mLマイクロ波バイアルに、トリス(ジベンジルジエンアセトン)ジパラジウム(0)(250mg, 0.28mmol)、トリ-2-フリルホスフィン(645mg, 2.8mmol)、CuI(53mg, 0.28mmol)および9-ヨード-4-デジメチルミノサイクリンのストック溶液、次いで1-メチル-5-トリプチルスタンナニル-1H-イミダゾール(2.0g, 5.56mmol)を加えた。マイクロ波バイアルにキャップをし、マイクロ波反応器を使用して15分で100に加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水(1.0L)に加え、トリフルオロ酢酸を使用して、pHを2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムにいれ、粗生成物を、HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での10-25%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、HCl塩(510mg, 0.96mmol, 35%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHzスペクトルメータ、化学シフト：単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS)

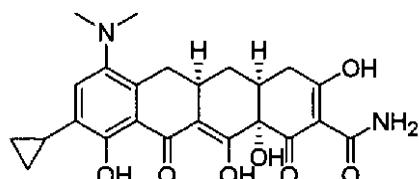
1.6-1.8(m, 1H), 2.1-2.25(m, 1H), 2.3-2.65(m, 3H), 2.8-3.0(m, 7H), 3.4-3.5(m, 2H), 3.89(s, 3H), 7.7(d, J = 7.4 Hz, 2H), 9.1(s, 1H). MS(エレクトロンスプレー) C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>に関する計算値494.50, 測定値(M+1)495.20. 化合物CI、CK、EP、EQ、ER、ES、ET、EU、EV、EWおよびEXを、この方法で調製した。

## 【0410】

(4aS, 5aR, 12aS)-9-シクロプロピル-7-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物E R)

【0411】

【化154】



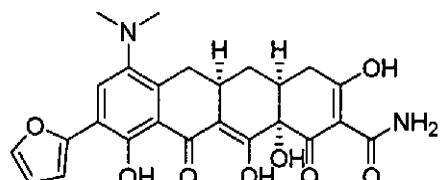
200 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(THF, 20 mL)、攪拌棒および三塩化インジウム(IndCl<sub>3</sub>, 2.21 g, 10.0 mmol)を加えた。次いでフラスコを、ドライアイス浴中に置くことにより-78℃に冷却した。シクロプロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液(60 mL, 0.5 N, 30 mmol)を、反応系を攪拌しながら、ゆっくりと5分かけて加え、トリシクロプロピル-インジウム中間体のストック溶液を生成した。次に、反応系を室温まで温めた。9-ヨード-4-デジメチルミノサイクリン(2.0 g, 1.2 mmol, 化合物CCの合成を参照)に、NMP(18 mL)およびトルエン(18 mL)を加えた。次いで、トルエンおよび9-ヨード-4-デジメチルミノサイクリンを含むストック溶液の残留水を、回転蒸留(5.0 mmHg, 45℃)によって除去し、アルゴンを充填し、10 mLのNMP中の9-ヨード4-デジメチルミノサイクリンの0.2 Mストック溶液を得た。次に、トランス-(PdC<sub>12</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(0.378, 0.74 mmol)を、反応系および前記トリシクロプロピル-インジウム中間体ストック溶液(29 mL)に加えた。反応系を3時間で60℃に加熱した。次いで反応系を、アセトニトリル(20%)を含む水溶液(2.0 L)に加え、TFAを、pHが2になるまで加えた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、HPLC(C18, 0.1% TFAを含む水中での20-35%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分を、DVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0 L, 0.01 N)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、9-シクロプロピルミノサイクリンのHCl塩(450 mg, 0.92 mmol, 76%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, 化学シフト: 単位 ppm、0 ppmで内部標準としてTMS) 0.70-0.90(m, 1H), 0.91-1.15(m, 1H), 1.58-1.80(m, 1H), 2.00-2.40(m, 2H), 2.40-2.65(m, 3H), 2.80-3.10(s, 1H), 3.10-3.40(brm, 8H), 7.45(s, 1H). MS(エレクトロスプレー) C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>に関する計算値 454.48, 測定値(M+1) 455.20. 化合物CI、CK、EP、EQ、ER、ES、ET、EU、EV、EWおよびEXを、この方法で調製した。

【0412】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-9-フラン-2-イル-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物EU)

【0413】

【化155】



MS(ESI+) m/z 理論的計算値 480.47, 測定値 481.2 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.29(s, 1H), 7.65(t, 1H), 7.20(d, 1H), 6.61(m, 1H), 3.24

(d, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.13 (dm, 1H), 1.65 (m, 1H)

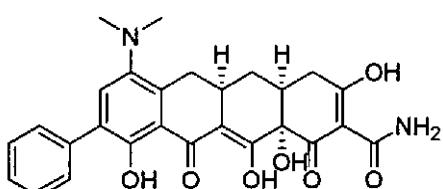
o

[ 0 4 1 4 ]

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 9 - フェニル - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 - 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 E V )

[ 0 4 1 5 ]

【化 1 5 6 】



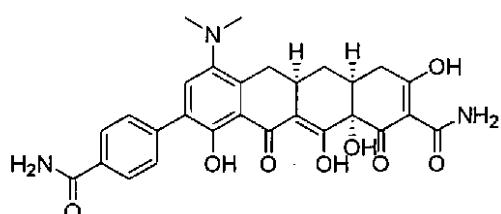
M S ( E S I + ) m / z 理論的計算值 490 . 509 , 測定值 . 491 . 20 ( M H + )  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.91 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 3.19 (m, 2H),  
2.98(m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.14 (dm, 1H), 1.65 (m, 1H)。

[ 0 4 1 6 ]

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 9 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 7 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 E W )

【 0 4 1 7 】

【化 157】



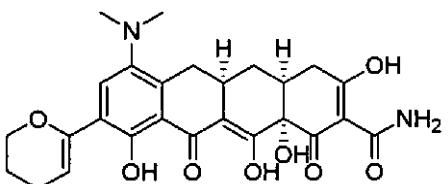
M S ( E S I + ) m / z 理論的計算值 . 5 3 3 . 5 3 , 測定值 . 5 3 4 . 2 0 ( M H + )  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.96 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.01 (m, 1H),  
2.52(m, 3H), 2.16 (dm, 1H), 1.67 (m, 1H)。

【 0 4 1 8 】

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 9 - ( 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 2 - イル )  
- 7 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 E X )

[ 0 4 1 9 ]

【化 1 5 8】



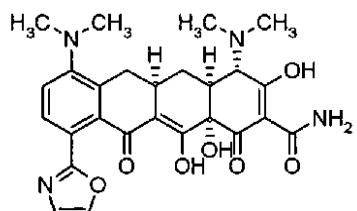
MS (ESI+) m/z 理論的計算值 . 496.51 , 測定值 . 497.20 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.56 (s, 1H), 5.70 (t, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.01 (m, 1H),  
2.72(m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.36 (m, 2H), 1.99-2.3(m, 5H), 1.94 (m, 2H), 1.5-1.85(m, 2H)。

## 【0420】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4, 7-ビス-ジメチルアミノ-3, 12, 12a-トリヒドロキシ-10-オキサゾール-2-イル-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド  
(化合物CM)

## 【0421】

## 【化159】



無水遊離塩基ミノサイクリン(11.4g)の無水THF溶液に、アルゴン(163mL)下、0°で、カリウムtert-ブトキシド(87.5mL)の1M溶液を滴下した。45分後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(18.8g)を一度に加えた。1時間後、溶液をゆっくり室温に温めた。さらに2時間後、0.1MのHClの溶液およびセライトを激しく攪拌し、ここに溶液をゆっくり注ぎ入れた。15分後、溶液を、セライトの大きなプラグでろ過し、0.1MのHClで濯いだ。水層を精製用のDVB樹脂に入れた。溶液を入れた後、0.1MのHCl溶液を1mLの濃HClを含むCH<sub>3</sub>CNで溶出した。黄色の溶出液を、無色になるまで集めた。溶液を減圧濃縮し、さらに高真空で乾燥し、13.2gのミノサイクリン10-トリフレートを茶色の固体として、90%の収率で得た。

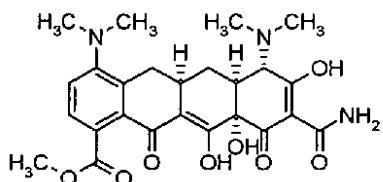
## 【0422】

ミノサイクリン10-トリフレート(1.0g)に、DMF(10mL)、DCMと錯化したジクロロ(1,1'-ビス)(ジフェニルホスフィン)-フェロセンPd(II)(1.0g)、DIEA(0.50mL)および2-トリプチルスタニルオキサゾールを加えた。反応系を、マイクロ波反応器を使用して、5分で110°に加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水(0.5L)に加え、トリフルオロ酢酸を使用して、pHを2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、粗生成物を、逆相HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での20-40%MeCNの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、生成物のHCl塩(100mg, 0.71mmol)を得た。ESIMS: m/z 509(MH+); <sup>1</sup>H-NMR(Bruker DPX 300 300MHzスペクトルメータ、化学シフト: 単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.6-1.8(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.55-2.7(m, 1H), 2.95-3.15(m, 7H), 3.25-3.3(m, 6H), 3.35-3.45(m, 1H), 7.5(s, 1H), 7.85(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15(s, 1H).

(5aR, 6aS, 7S, 10aS)-9-カルバモイル-4, 7-ビス-ジメチルアミノ-8, 10a, 11-トリヒドロキシ-10, 12-ジオキソ-5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12-オクタヒドロ-ナフタセン-1-カルボン酸メチルエステル  
(化合物CN)

## 【0423】

## 【化160】



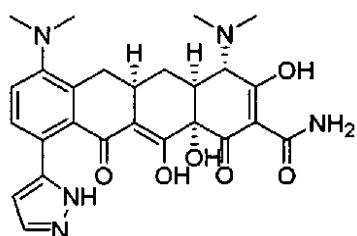
500 mL のフラスコに、(2.00 g) ミノサイクリン - 10 - トリフレートおよびNMP (37 mL) を加えた。上記の反応液から残っている水を除去するため、トルエンを加え (37 mL)、全てのトルエンが蒸発するまで、フラスコを回転蒸発器 (35 mm Hg, 45 °C) に置いた。フラスコにアルゴンを充填し、次いで、内容物を、カニュニレを介して乾燥した 250 mL のフラスコに移した。250 mL のフラスコに、ジクロロ (1,1'-ビス-ジフェニルホスフィン) (フェロセン) Pd (II) のジクロロメタン付加物 (1.0 g)、DIEA (0.50 mL) および DIEA (2.60 mL) を加えた。フラスコを、真空下 (20 mm Hg) に置き、一酸化炭素で 3 回バージした。次いで、フラスコを 1.0 気圧の一酸化炭素下、60 °C に加熱し、1 時間攪拌した。1 時間後、メタノールを加え (50 mL)、反応系をさらに 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水 (0.5 L) に加え、トリフルオロ酢酸を使用して、pH を 2 に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、粗生成物を逆相 HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 15-35% MeCN の直線勾配) で精製した。最終生成物を含む 画分 を、DVB プラグに入れ、HCl 水溶液 (1.0 L, 0.01 N) で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、生成物の HCl 塩 (400 mg, 0.70 mmol) を得た。ESIMS m/z 500 (MH+). <sup>1</sup>H-NMR (Bruker DPX 300 300 MHz スペクトルメータ、化学シフト：単位 ppm、0 ppm で内部標準として TMS) 1.6-1.8 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.35-2.7 (m, 1H), 2.95-3.25 (m, 14H), 3.25-3.3 (m, 7H), 3.85 (3, 3H), 4.15 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H). 化合物 CO をこの方法で調製した。

## 【0424】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-10-(2H-ピラゾール-3-イル)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド (化合物 EY)

## 【0425】

## 【化161】



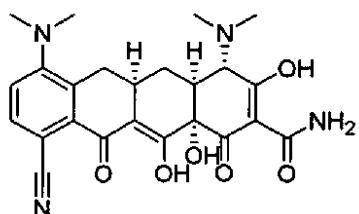
ミノサイクリン - 10 - トリフレート (2.0 g, 2.45 mmol, 化合物 CM の合成を参照) に、NMP (15 mL, 予めアルゴンでバージしいかなる酸素も除去した)、予め調製した Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mg, 14 mmol) の水溶液 (5.0 mL, これもアルゴンで予めバージした) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.0 mg, 9.0 mmol) を加えた。反応系を 125 °C の温度で 4 分間マイクロ波照射に供した。次いで、反応混合物をアセトニトリル (10%) を含む水溶液 (2.0 L) に加え、TFA を、pH が 2 に達するまで加えた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 15-25% アセトニトリルの直線勾配

)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、メタノールで溶出し、10-ピラゾールミノサイクリンのHCl塩(150mg, 0.24mmol, 10%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, 化学シフト: 単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.6-1.8(m, 1H), 2.29-2.41(m, 1H), 2.42-2.60(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.1(brs, 4H), 3.18(brs, 7H), 3.35-3.45(m, 2H), 4.18(s, 1H), 6.7(s, 1H), 7.59(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15(s, 1H). MS(エレクトロンスプレー) C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値 507.54, 測定値(M+2) 254.8(測定質量は、二重荷電種を示し、したがって、分子量測定値は、実際の分子量の半分である。)

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-10-シアノ-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物EZ)

【0426】

【化162】



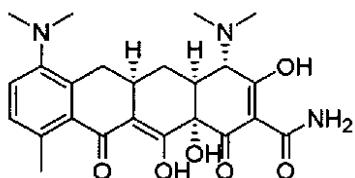
ミノサイクリン-10-トリフレート(4.0g, 2.45mmol, 化合物CMの合成を参照)に、NMP(30mL, 予めアルゴンでバージしいかなる酸素も除去した)、Zn(CN)<sub>2</sub>(2.3g, 19.6mmol)およびテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.9g, 1.6mmol)を加えた。反応系を、110の温度で10分間マイクロ波照射に供した。次いで、反応混合物を、アセトニトリル(10%)を含む水溶液(2.0L)に加え、TFAをpHが2になるまで加えた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での20-40%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、NaOAc水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、メタノールで溶出し、10-シアノミノサイクリンの遊離塩基(250mg, 0.24mmol, 10%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, 化学シフト: 単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.6-1.8(m, 1H), 2.05-2.21(m, 1H), 2.30-2.50(m, 1H), 2.65(s, 6H), 2.8(brs, 7H), 3.00-3.20(m, 1H), 3.25-3.35(m, 1H), 7.20-7.35(m, 1H), 7.05-7.20(m, 1H). MS(エレクトロンスプレー) C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値 466.49, 測定値(M+1) 467.20。

【0427】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,12,12a-トリヒドロキシ-10-メチル-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物FA)

【0428】

【化163】



200mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(THF, 40mL)、攪拌棒および三塩化インジウム(IncI<sub>3</sub>, 4.4g, 20.0mmol)を加えた。次いで、フ

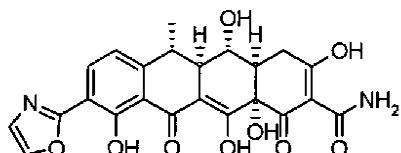
ラスコを、ドライアイス浴に置くことによって、-78に冷却した。反応系を攪拌し、そこにメチルマグネシウムクロライドのTHF溶液(20mL, 3.0N, 60mmol)をゆっくり5分間で加え、トリメチルインジウム中間体ストック溶液を生成した。次いで、反応系を室温に温めた。ミノサイクリン-10-トリフレート(1.0g, 0.61mmol, 化合物CMの合成を参照)に、NMP(10mL)、トランス-PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1.0g, 1.4mmol)および前記トリメチルインジウム中間体ストック溶液(15mL)を加えた。反応系を、110の温度で4分間マイクロ波照射に供した。次に、反応系をアセトニトリル(10%)を含む水溶液(2.0L)に加え、TFAをpHが2になるまで加えた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムに入れ、HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での15-30%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、NaOAc水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、メタノールで溶出し、10-メチルミノサイクリンの遊離塩基(200mg, 0.44mmol, 67%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz分光計, ppm単位での化学シフト(0ppmの内部標準としてTMSを用いる)) 1.58-1.8(m, 1H), 2.30-2.50(m, 1H), 2.45-2.60(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.90-3.20(br m, 8H), 4.19(s, 1H), 7.48(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89(d, J = 7.5 Hz, 1H). MS(エレクトロスプレー) C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値 455.51, 測定値(M+1) 456.25。

## 【0429】

(4aR, 5S, 5aR, 6R, 12aS)-3, 5, 10, 12, 12a-ペントヒドロキシ-6-メチル-9-オキサゾール-2-イル-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物CP)

## 【0430】

## 【化164】



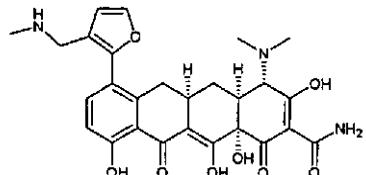
500mLの丸底フラスコに、9-ヨード-4-デジメチルアミノドキシサイクリン(3.7mmol)、NMP(10mL)およびトルエン(10mL)を加えた。トルエンおよび9-ヨード-4-デジメチルアミノドキシサイクリンを含むストック溶液の残留水を、回転蒸留(5.0mmHg, 45)によって除去し、アルゴンを充填し、10mLのNMP中の9-ヨード-4-デジメチルアミノドキシサイクリンの0.37Mストック溶液を得た。マイクロ波バイアルに、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.37mmol)、ストック溶液9-ヨード-4-デジメチルアミノドキシサイクリン、次いで0.36MのTHF中のオキサゾール-2-イル亜鉛(10mmol)を加えた。マイクロ波バイアルキャップをし、マイクロ波反応器を使用し、100に加熱し、そのまま10分維持した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水(1.0L)に加え、トリフルオロ酢酸を使用してpHを2に下げた。次いで、溶液をセライトでろ過し、触媒を除去し、逆相カラムにいれ、粗生成物を逆相HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での10-25%MeCNの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分をDVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、HCl塩を得た。<sup>1</sup>H-NMR(Bruker DPX300 300MHzスペクトルメータ、化学シフト: 単位ppm、0ppmで内部標準としてTMS) 1.56-1.58(d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.30-2.55(m, 2H), 2.7-2.85(m, 1H), 2.9-3.15(m, 2H), 3.36(s, 6H), 3.62-3.72(m, 1H), 7.12-7.14(d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.37(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.10-8.13(d, 1H, J = 8.3 Hz), MW C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>に関する計算値 468.42, ESI-MS測定値m/z 469.10(MH<sup>+</sup>)。

## 【0431】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 4 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 7 - (3 - メチルアミノメチル - フラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物CQ)

## 【0432】

## 【化165】



アルゴンラインを備えた、2ツ口丸底フラスコ中で、7 - ヨード - サンサイクリン・TFA (2 g) を、メタノール (150 mL) 中の酢酸パラジウム (II) (83 mg) と合わせた。70 (油浴温度) で10分間加熱しながら、内容物を、アルゴンでバージした。別に、炭酸ナトリウム (40 mLの水中1.17 g) を、アルゴンで5分間バージし、その後、反応溶液に添加した。次いで、これに、3 - ホルミル - フラン - 2 - イルボロン酸 (40 mLのDMF中、1.0 g) のアルゴン脱ガス溶液を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、70 で1~2時間攪拌した。反応が完了した時 (LC-MSでモニターした)、反応溶液を、セライトで重力ろ過し、触媒を除去し、溶剤を真空中で除去した。固体物質をメタノールに溶解し、300 mLのジエチルエーテルを使用し、析出させた。ろ過後得られた固体物を、真空オーブンで一晩乾燥し、そのまま次のステップで使用した。

## 【0433】

7 - (3' - ホルミル - フラン - 2' - イル) - サンサイクリン (1.02 g)、メチルアミン塩酸塩 (0.216 g) およびトリエチルアミン (404 μL) の混合物を、DMF (30 mL) 中で0.5時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.26 g) を加え、反応混合物を5時間攪拌した。反応の完了をHPLC/LC-MSでモニターした。次いで、溶剤をエバポレートし、得られた粗物質を5 mLのメタノールに再び溶解し、400 mLのジエチルエーテルを使用し析出させた。ろ過後得られた固体を、分取HPLC (C18, 0.1% TFAを含む水中での5~35%アセトニトリルの直線勾配) によって精製し、黄色固体を得、これを、飽和MeOH/HClを使用して、そのHCl塩に変換した。ESIMS: m/z 524 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.08(s, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.20-2.88(m, 8H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 1H). 化合物CS、CTおよびFBを、類似の方法

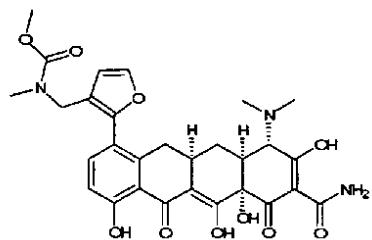
で合成した。

## 【0434】

2 - ((6aS, 10S, 10aS, 11aR) - 8 - カルバモイル - 10 - ジメチルアミノ - 4, 6, 6a, 9 - テトラヒドロキシ - 5, 7 - ジオキソ - 5, 6a, 7, 10, 10a, 11, 11a, 12 - オクタヒドロ - ナフタセン - 1 - イル) - フラン - 3 - イルメチル] - メチル - カルバミン酸メチルエステル (化合物CR)

## 【0435】

## 【化166】



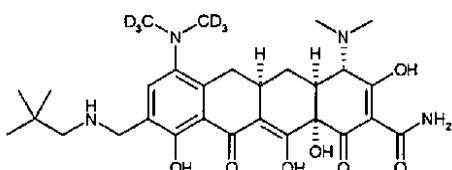
7 - ( 3 - メチルアミノメチル - フラン - 2 - イル ) - サンサイクリン ( 523 mg ) を、 10 mL の NMP に溶解し、 メチルクロロホルムート ( 187 μL ) を該溶液に加えた。 反応混合物を室温で 20 分攪拌した。 完了後、 生成物を 250 mL のジエチルエーテルを使用して析出させた。 罂過後に得られた固体を、 分取 HPLC ( C18, 0.1% TFA を含む水中での 10 - 45 % アセトニトリルの直線勾配 ) を使用して精製した。 画分をエバボレートし、 次いで得られた固体を、 飽和 MeOH / HC1 を使用して、 その HC1 塩に変換した。 ESIIMS : ( m/z ) 582 ( MH+ ). <sup>1</sup>HNMR ( 300MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 7.55-7.50 ( m, 1H ), 7.48-7.40 ( d, 1H ), 6.94-6.88 ( d, 1H ), 6.50-6.46 ( m, 1H ), 4.40-4.11 ( m, 2H ), 4.06 ( s, 1H ), 3.65-3.52 ( m, 3H ), 3.20-2.90 ( m, 8H ), 2.74-2.60 ( m, 4H ), 2.52-2.38 ( m, 1H ), 2.12-1.88 ( m, 1H ), 1.62-1.48 ( m, 1H ). 化合物 CS 、 CT および FB を、 類似の方法で合成した。

## 【0436】

( 4S, 12aS ) - 7 - ( ピス - トリデューテロメチル - アミノ ) - 4 - ジメチルアミノ - 9 - [ ( 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ ) - メチル ] - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 CU )

## 【0437】

## 【化167】



ジベンジルアゾジカルボキシレート ( 132 mmol ) をトリフルオロ酢酸 ( 400 mL ) に 5 ~ 10 度加え、 攪拌し、 溶液を得た。 温度を 10 度未満に維持しながら、 サンサイクリン ( 88 mmol ) を少しづつ加えた。 反応混合物を 5 ~ 10 度で 7 時間攪拌し、 混合物を濃縮した。 残渣をメタノールに溶解し、 5 % Pd / C ( 20 g ) の存在下、 40 psi の H<sub>2</sub> で 3 時間水素化した。 反応が完了した後、 触媒を罠過し、 メタノールを除去した。

## 【0438】

粗 7 - アミノサンサイクリンをメタノールに溶解した。 この溶液に、 重水素化 - ホルムアルデヒドおよび 5 % Pd / C を加えた。 反応混合物を、 重水素化ガスを用い水素化した。 反応が完了した後、 粗物質を、 ジクロロメタンによって、 pH 2 で抽出し、 次いで pH 7 で抽出した。 pH 7 での有機抽出物を集め、 溶剤を除去した。 残渣を 1 N の HC1 に溶解し、 分取 HPLC で精製した ( 約 5 g ) 。

## 【0439】

トリフル酸 ( 160 mL ) を、 3 ツ口丸底フラスコに窒素下で加えた。 7 - ( ピス - トリデューテロメチル - アミノ ) - サンサイクリン - 塩酸塩 ( 0.065 mol ) を少しづつ酸に加え、 温度を 20 - 25 度の間に保った。 N - ヒドロキシメチルフタルイミドを加え ( 25.5 g ) 、 温度を 20 - 25 度の間に保った。 反応混合物を 1 ~ 2 時間攪拌し、 N - ヒドロキシメチルフタルイミドの第二の部分 ( 6.5 g ) を加え、 温度を 20 - 25

の間に保った。反応が完了した時、酸溶液を、水の温度が 25 を超えないように、氷／水混合物にゆっくり加えた。10 分間攪拌した後、生成物をろ過し、水洗した。固体をアセトン（約 0.3 L）に溶解し、5 分間攪拌した。続いて、物質を、トリエチルアミンを用いて pH 6.0 ~ 6.5 まで中和した。安定な pH が約 10 分間観察された後、6 L の水をアセトン溶液に加え、黄色固体を完全に析出させた。固体をろ過により集め、水およびイソプロパノールで洗浄した。溶剤を除去し、残渣をさらに減圧下、30 で 2 日間乾燥した。生成物を、ビス - およびトリス - アルキル化生成物の混合物として、HPLC 分析に基づいて約 60 : 40 の比で単離した。

#### 【0440】

1 L の 3 ツ口丸底フラスコに、中間体（40 g）をアルゴン下で充填した。エチルアルコール（2 L，無水，200 ブルーフ）を攪拌しながら加え、得られた懸濁液を 0 ~ 8 に冷却した。メチルアミンのエタノール溶液（160 mL，33%，約 8 M）を、反応温度が 15 未満を保つように、徐々に加えた。反応系をアルゴン雰囲気下、18 ~ 28 で 15 ~ 23 時間攪拌した。完了し、セライト（16 g）を加え、次いで反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、1 ~ 2 時間攪拌した。得られたフタルアミド副生物およびセライトの懸濁液をろ過し、無水エタノールで洗浄した。ろ液を、氷浴を用い 12 L の 3 ツ口丸底フラスコにアルゴン下で充填し、t - ブチルメチルエーテル（600 L）を攪拌しながら素早く加えると、黄色の懸濁液を得た。該懸濁液を 2 ~ 3 時間攪拌し、次いでろ過し、THF で洗浄した。次いで、溶剤を除去し、生成物を減圧乾燥（ラテックスフィルム下）し、高真空下室温で一晩乾燥し、21.8 g の生成物を黄色固体として得た。

#### 【0441】

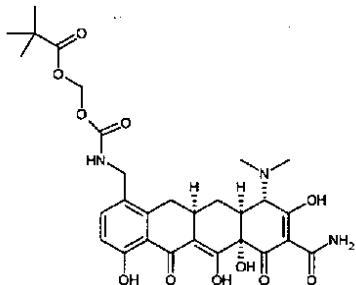
メタノール（120 mL）を、1 L の耐圧ビンにアルゴン下で充填し、次いでトリエチルアミン（15 mL）を加えた。先の反応からの生成物（20 g）を、この混合溶剤に懸濁し、10 分攪拌した。トリメチルアセトアルデヒド（20 mL）を懸濁液に 10 分で加えた。得られた溶液を 10 ~ 15 分攪拌した後、5% Pd / C（10 g）を加えた。反応混合物をアルゴンで 2 回バージし、次いで H<sub>2</sub> で 3 回バージした。反応系を、40 - 50 psi の水素圧力下で 2 ~ 4 時間攪拌した。反応が完了し、溶液を、アルゴン流の下で、セライト床を介してろ過し、メタノール（3 × 10 mL）で洗浄した。分取 HPLC . E SIMS : m/z 563 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0442】

2,2 - ジメチルプロピオン酸（6 aS, 10 S, 10 aS, 11 aR) - 8 - カルバモイル - 10 - ジメチルアミノ - 4, 6, 6 a, 9 - テトラヒドロキシ - 5, 7 - ジオキソ - 5, 6 a, 7, 10, 10 a, 11, 11 a, 12 - オクタヒドロ - ナフタセン - 1 - イルメチルカルバモイルオキシメチルエステル（化合物 CV）

#### 【0443】

#### 【化 168】



40 mL のアセトニトリルおよび 40 mL の飽和ナトリウム水素炭酸塩の混合物中の、7 - アミノメチルサンサイクリン TFA 塩（1.5 g）および亜硫酸アンモニウム（100 mg）の混合物を、アルゴンで 15 分バージした。クロロホルムメートの乾燥アセトニトリル溶液を、反応混合物にゆっくり加えた。次いで、反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。目的とする物質を酢酸エチルで数回抽出した。合わせて酢酸エチル溶液を、ブラインで 1 回洗浄し、溶剤を エバボレート した。生成物を、C18 カラム（0.1% TFA を含む

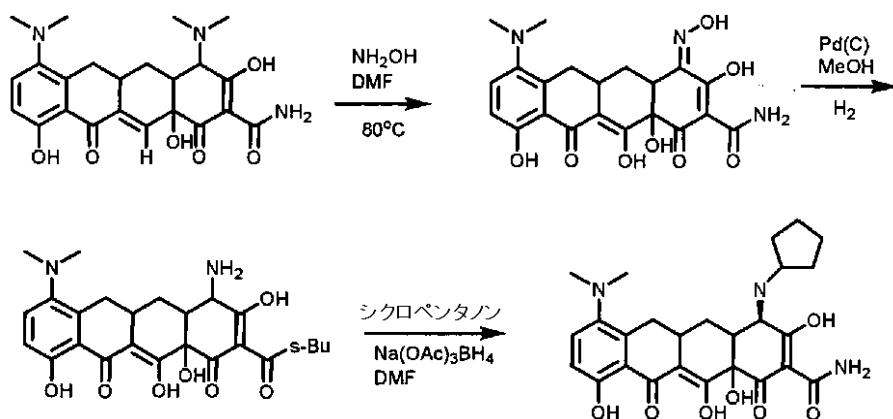
水中での 5 - 30 % アセトニトリルの直線勾配) によって得た。 E S I M S : m / z 602 (M H +) . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.46 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.72-5.67 (m, 2H), 4.15-4.40 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.2-2.90 (m, 9H), 2.40-2.15 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.10 (s, 9H). 化合物 C W も、先に記載したように調製した。

## 【0444】

(4 R , 4 a S , 5 a R , 12 a S ) - 4 - シクロペニチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 C X )

## 【0445】

## 【化169】



ミノサイクリン・2 H C 1 (29.3 g) の D M F (300 mL) 溶液に、ヒドロキシアミン 50 % の H<sub>2</sub>O (7.98 mL) 溶液を加えた。大気に曝露しながら、溶液を 2 時間で 80 °C に加熱した。室温に冷却した後、溶液を水で希釈した。水溶液を、アセトニトリルおよび水 (5 % - 10 % - 20 % - 50 %) の 500 mL の勾配で溶出しながら、DVB 樹脂のプラグを介してろ過した。50 % 勾配の時、生成物が黄色の溶液として溶出した。溶液を減圧濃縮し、さらに真空乾燥し、12 g を黄色 / オレンジ色固体として 45 % の収率で得た。

## 【0446】

4 - オキシイミノミノサイクリン (11.1 g) の M e O H (250 mL) および A c O H (7.22 mL) 溶液に、炭素上の 5 % P d を加え、H<sub>2</sub> で フラッシュ した。溶液を、真空下に、3 連続サイクルの間置いた。最終サイクル後、フラスコを、50 p s i の H<sub>2</sub> 下に 16 時間置いた。フラスコを窒素で フラッシュ した後、溶液を、M e O H で灌ぎながら、セライトのプラグでろ過した。溶液を減圧濃縮し、粘稠な油状物を得た。該油状物を、激しく攪拌しながら、イソプロパノール (1 L) に注ぎ入れ、得られた懸濁液を、冷イソプロパノールで灌ぎながら、焼結漏斗で集めた。4 - アミノ - ミノサイクリン生成物をさらに高真空下で一晩乾燥し、7.6 g を薄茶色の固体として 71 % の収率で得た。1.2 g (1.8 mmol) の 4 - アミノ - ミノサイクリン T F A 塩を、10 mL の D M F 中の 3 当量のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドの存在下、過剰のシクロペニタノン (約 10 当量) と還元的にカップリングした。反応混合物を室温で数時間攪拌した。反応を分析 H P L C でモニターした。最終生成物を分取 H P L C で単離した。E S I M S m / z 498 (M H +) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.91 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.78-1.74 (m, 1H)。

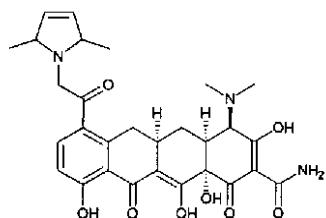
## 【0447】

(4 R , 4 a S , 5 a R , 12 a S ) - 4 - ジメチルアミノ - 7 - [ 2 - ( 2 , 5 - ジメチル 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イル ) - アセチル ] - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a

## - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 C Z )

【 0 4 4 8 】

【 化 1 7 0 】



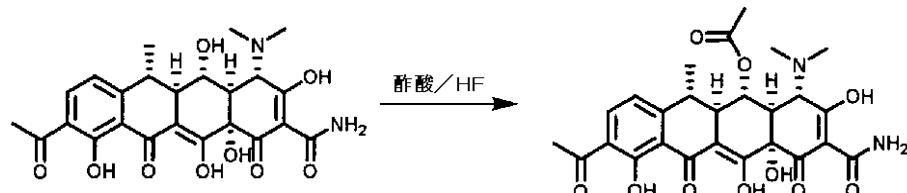
7 - アセチルサンサイクリン ( 2 mmol ) の酢酸および水溶液に、臭化水素、次いで臭素を加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、エーテルに注ぎいれた。固体中間体をろ過により集めた。粗生成物、 - プロモケトンを、 N - メチル - ピロリジン - 2 - オンに溶解し、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> および 2 , 5 - ジメチルピロリジン ( 1 mL ) を加え、 45 分攪拌した。粗物質を、 C18カラム ( 0 . 1 % TFA を含む水中での 5 - 30 % アセトニトリルの直線勾配 ) を使用する分取 HPLC で精製し、生成物を黄色固体として得た。 ESI MS m / z 552 ( M H<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 8.05 ( m, 1H ), 6.99 ( m, 1H ), 5.96 ( 2H, d, J = 0.8 Hz ), 5.20 ( m, 1H ), 4.54 ( m, 2H ), 3.78 ( m, 1H ), 3.23-2.88 ( 8H ), 2.53 ( m, 1H ), 2.16 ( m, 1H ), 1.67-1.41 ( 7H ). 化合物 DB を、類似の方法で調製した。

【 0 4 4 9 】

酢酸 ( 4 S , 4 aR , 5 S , 5 aR , 6 R , 12 aS ) - 9 - アセチル - 2 - カルバモイル - 4 - ジメチルアミノ - 3 , 10 , 12 , 12 a - テトラヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 5 - イルエステル ( 化合物 CY )

【 0 4 5 0 】

【 化 1 7 1 】



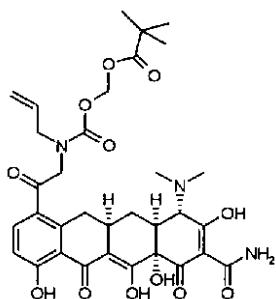
ドライアイス中で、プロピレン管中の 10 mL の濃縮 HF に、 1 g の 9 - アセチル - ドキシサイクリンを一度に、次いで 10 mL の氷酢酸を加えた。反応混合物を室温で一晩放置した。アルゴンのゆっくりした流れにより、過剰の HF を静かに除去した。次いで、残渣をメタノールにより取り、蒸発乾固した。粗物質を直接 C18カラム ( 0 . 1 % TFA を含む水中での 1 - 100 % アセトニトリルの直線勾配 ) により精製した。最終生成物を黄色固体として単離した。 ESI MS : m / z 529 ( M H<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 8.08 ( 1H, d, ), 7.1 ( 1H, d, ), 5.25 ( m, 1H ), 3.79 ( s, 1H ), 3.01 ( s, 6H, ), 2.90 ( m, 2H ), 2.65 ( s, 3H ), 2.22 ( s, 3H ), 1.36 ( d, 3H ) 。

【 0 4 5 1 】

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 { アリル - [ 2 - ( ( 6 aS , 10 S , 10 aS , 11 aR ) - 8 - カルバモイル - 10 - ジメチルアミノ - 4 , 6 , 6 a , 9 - テトラヒドロキシ - 5 , 7 - ジオキソ - 5 , 6 a , 7 , 10 , 10 a , 11 , 11 a , 12 - オクタヒドロ - ナフタセン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - カルバモイルオキシ } - メチルエステル ( 化合物 DA )

【 0 4 5 2 】

## 【化172】



7 - アセチルサンサイクリン ( 2 m m o l ) を、酢酸および水に溶解した。臭化水素、次いで臭素を加え、10分攪拌した。中間体をエーテルから析出させ、粗中間体、 - ブロモケトンをN - メチル - ピロリジン - 2 - オンに溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>およびアリルアミン ( 0 . 8 mL ) を加え、反応混合物を10分攪拌した。溶液をエーテルから析出させ、さらに精製し、7 - ( 2 ' - アリルアミノ - アセチル ) - サンサイクリンを黄色固体として得た。MS ( M z + 1 = 512 ) .

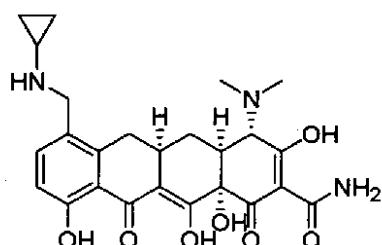
7 - ( 2 ' - アリルアミノ - アセチル ) - サンサイクリン ( 1 . 2 m m o l ) およびNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>の炭酸水素ナトリウムの飽和溶液およびアセトニトリルの混合物懸濁液に、2 , 2 - ジメチルプロピオニルメチルクロロホルムートのアセトニトリル溶液をゆっくり加えた。反応混合物を10分攪拌した。生成物を、酢酸エチルで抽出し、さらにC18カラム ( 0 . 1 % TFAを含む水中での35 - 45%アセトニトリルの直線勾配 ) を使用する分取HPLCで精製し、最終生成物を黄色固体として得た。ESIMS m / z 670 ( M H + ) ; <sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.92 ( m, 1H ), 6.94 ( m, 1H ), 5.84-5.68 ( 3H ), 5.20 ( m, 2H ), 4.69 ( m, 1H ), 4.43 ( m, 1H ), 4.11-3.97 ( 3H ), 3.49 ( m, 1H ), 3.10-2.84 ( 8H ), 2.46 ( m, 1H ), 2.21 ( m, 1H ), 1.65 ( m, 1H ), 1.17 ( m, 9H ). 化合物DBを類似の方法で調製した。

## 【0453】

( 4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - シクロプロビルアミノメチル - 4 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物DC )

## 【0454】

## 【化173】



1 . 5 g ( 2 . 6 9 m m o l ) の量の7 - ホルミル - サンサイクリンTFA塩を、10 mLのDMF中、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドの存在下で、562 mLのシクロプロビルアミンで還元的にアミノ化した。反応混合物を室温で数時間攪拌した。反応系をC18カラム ( 0 . 1 % TFAを含む水中での1 - 1 0 0 % アセトニトリルの直線勾配 ) に供した。ESIMS : ( m / z ) 484 ( M H + ) . <sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD )

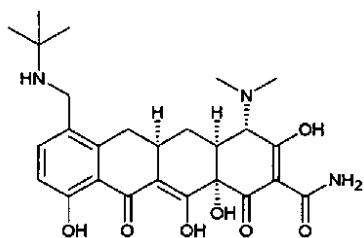
7.64-760 ( m, 1H ), 6.95-6.91 ( m, 1H ), 4.36 ( s, 2H ), 4.14 ( s, 1H ), 3.23 ( m, 1H ), 3.07-3.00 ( m, 8H ), 2.87 ( m, 1H ), 2.50 ( m, 1H ), 2.4 ( m, 1H ), 1.55 ( m, 1H ), 0.95 ( m, 4H ). 化合物DD、DE、DG、DH、DI、DJおよびFCを、類似の方法で調製した。

( 4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ( t e r t - プチルアミノ - メチル ) - 4 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸

## アミド(化合物D F)

【0455】

【化174】



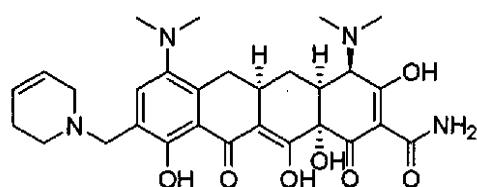
7 - ホルミルサンサイクリン (1 mmol) 、 tert - ブチルアミン (3 mmol) および三塩化インジウム (0.1 mmol) の混合物を DMF 中で 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (3 mmol) を加え、さらに 7 時間攪拌した。生成物を C18 カラム (0.1% TFA を含む水中での 5 - 30% アセトニトリルの直線勾配) で精製し、黄色固体を得た。ESIMS m/z 500 (M+); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.23-3.01 (9H), 2.49 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。化合物 D D 、 D E 、 D G 、 D H 、 D I 、 D J および F C を、類似の方法で調製した。

【0456】

(4R, 4aS, 5aR, 12aS) - 9 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 , 7 - ビス - ジメチルアミノ - 3 , 10 , 12 , 12a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4a , 5 , 5a , 6 , 11 , 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 F E )

【0457】

【化175】



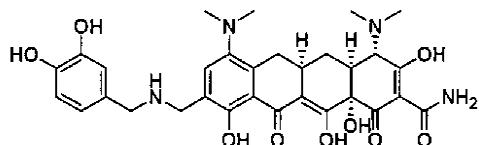
9 - ホルミルミノサイクリン (9 mmol) および 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン (27 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (120 mL) 溶液を、40 分攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (18 mmol) を少しづつ 1 時間で加えた。得られた混合物をさらに 2 時間攪拌した。続いて、溶剤を減らし、生成物を、C18 カラム (20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 10 - 40 アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) を使用する HPLC で精製し、黄色固体を得た。MS (Mz + 1 = 553); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.86 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.47-3.34 (8H), 3.22-2.98 (8H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)。化合物 F F および F J を類似の方法で調製した。化合物 F L は、この方法で調製できる。

【0458】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 9 - [ (3, 4 - ジヒドロキシ - ベンジルアミノ) - メチル] - 4 , 7 - ビス - ジメチルアミノ - 3 , 10 , 12 , 12a - テトラヒドロキシ - 1 , 11 - ジオキソ - 1 , 4 , 4a , 5 , 5a , 6 , 11 , 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 カルボン酸アミド (化合物 F D )

【0459】

## 【化176】



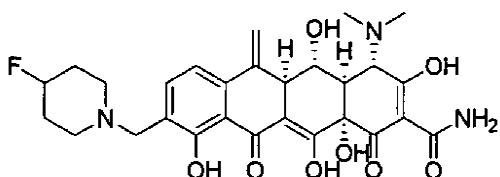
M-H<sub>e</sub>= 607; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.51 (s, 1H), 6.82-6.9 (m, 3H), 4.4-4.4 (m, 4H), 3.06 (s, 6H), 2.75 (s, 6H) 2.63 (sm 2H), 2.43-2.49 (m, 4H) 1.8 (m, 2H).

## 【0460】

(4S, 4aR, 5S, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-9-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-3, 5, 10, 12, 12a-ペンタヒドロキシ-6-メチレン-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物F G)

## 【0461】

## 【化177】



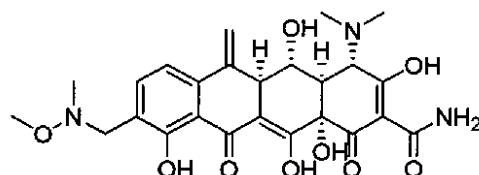
9-ホルミルメタサイクリン(0.56g, 1mmol)および4-フルオロピペリジンH C 1(0.28g, 2mmol)の混合物を、DMF(7mL)中、アルゴン下室温で攪拌した。これに、トリエチルアミン(202μL, 2mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、ナトリウムシアノボロハイドライド(0.19g, 3mmol)を加え、反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。DMFを除去し、粗物質を、分取HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での10-40%アセトニトリルの直線勾配)を使用して精製した。エバポレーション後得られた黄色固体を、メタノール-H C 1の飽和溶液を使用して、そのH C 1塩に変換した。MS(ESI+) m/z 557.57, 測定値 558.30 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 4.55 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.55-3.32 (m, 3H), 3.02-2.78 (m, 7H), 2.40-1.91 (m, 4H). 化合物F FおよびF Jを類似の方法で調製した。化合物F Lはこの方法で調製できる。

## 【0462】

(4S, 4aR, 5S, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-3, 5, 10, 12, 12a-ペンタヒドロキシ-9-[メトキシ-メチル-アミノ]-メチル]-6-メチレン-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物F H)

## 【0463】

## 【化178】



9-ホルミルメタサイクリン(0.56g, 1mmol)およびN, O-ジメチルヒドロキシアミンH C 1(0.19g, 2mmol)の混合物を、DMF(10mL)中、アルゴン下室温で1時間攪拌した。次いで、ナトリウムシアノボロハイドライド(0.09

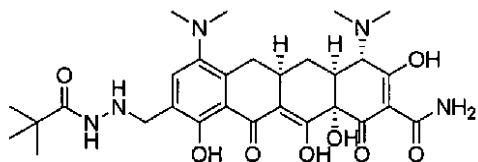
g, 1.5 mmol) を加え、反応混合物を室温でさらに1分攪拌した。DMFを除去し、粗物質を、分取HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での15-40%アセトニトリルの直線勾配)を使用して精製した。エバボレーション後得られた黄色固体を、メタノール-HClの飽和溶液を使用して、そのHCl塩に変換した。MS(ESI+) m/z 515.51, 測定値. 516.25 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 4.60 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.12-2.94 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.10 (s, 1H). 化合物FFおよびFJを類似の方法で調製した。化合物FLは、この方法で調製できる。

## 【0464】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-9-[N', - (2,2-ジメチルプロピオニル)-ヒドラジノメチル]-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物FI)

## 【0465】

## 【化179】



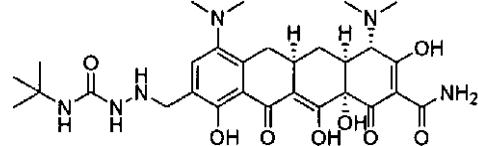
9-ホルミルミノサイクリン(1.21 g, 2.50 mmol)の無水ジクロロエタン(25 mL)溶液に、室温で、ピバロイルヒドラジド(0.465 g, 4.00 mmol)を加えた。16時間後、溶液を減圧下濃縮した。粗生成物を室温で酢酸に再溶解し、ボラントリメチルアミン複合体(0.191 g, 2.63 mmol)を加えた。12時間後、溶液を2%TFA水に注ぎ入れた。水溶液を固体抽出用DVBカラムに入れ、生成物を、1%TFA/C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CNで溶出することにより単離した。粗生成物をさらに、分取HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での10-60%アセトニトリルの直線勾配)で精製することにより、0.47 gを32%の収率で黄色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.15(s, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.23-2.90 (m, 16H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.12 (s, 9H). LC/MS (MH<sup>+</sup>) 586. 化合物FFおよびFJを、類似の方法で合成した。化合物FLは、類似の方法で合成できる。

## 【0466】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4,7-ビス-ジメチルアミノ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-9-(4'-tert-ブチル-セミカルバジド-1'-メチル)-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物FK)

## 【0467】

## 【化180】



9-ホルミルミノサイクリン(1.21 g, 2.50 mmol)の無水ジクロロエタン(25 mL)溶液に、室温で、t-ブチルセミカルバジド(0.391 g, 3.00 mmol)を加えた。16時間後、溶液を減圧下濃縮した。粗生成物を室温で酢酸(8.3 mL)に再溶解し、ボラントリメチルアミン複合体(0.191 g, 2.63 mmol)を

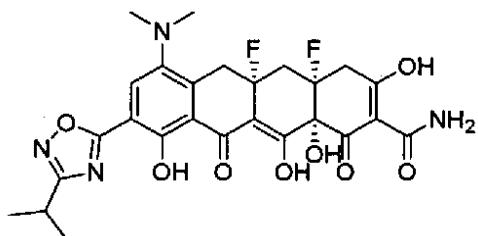
加えた。12時間後、溶液を2%TFA水に注ぎ入れた。水溶液を固体抽出用DVBカラムに入れ、生成物を1%TFA/CH<sub>3</sub>CNで溶出することにより単離した。粗生成物をさらに分取HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での10-60%アセトニトリルの直線勾配)で精製し、0.53gを35%の収率で黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.06(s, 1H), 4.42-4.39(m, 2H), 4.11(s, 1H), 3.32-3.14(m, 4H), 3.07-2.91(m, 7H), 2.56-2.43(m, 1H), 2.37-2.28(m, 1H), 1.72-1.57(m, 1H), 1.20(s, 9H). LC/MS(MH<sup>+</sup>) 601. 化合物FFおよびFJを類似の方法で合成した。化合物FLは類似の方法で合成できる。

## 【0468】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-9-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物FM)

## 【0469】

## 【化181】



500mLのフラスコに、(4.00g, 8.60mmol)4-デジメチルアミン-9-ヨードミノサイクリン遊離塩基(化合物CCの合成を参照)、NMP(50mL)、N-ヒドロキシスクシンイミド(3.9g, 38mmol)を加えた。反応フラスコに、攪拌棒、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.00g, 1.67mmol)およびDIEA(3.0mL, 1.7mmol)を加えた。フラスコを真空中(20mmHg)に置き、一酸化炭素で3回バージした。次いで、フラスコを、1.0気圧の一酸化炭素下、60℃に加熱し、4-デジメチルアミン-9-ヨードミノサイクリンが消費され、対応する9-NHS-エステル-4-デジメチルアミノミノサイクリン中間体[556M/Zの(M+1)]のピークが形成され、LCMSによって観察されるまで、1時間攪拌した。次いで、NHS-エステル中間体を、N'-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミドアミド(2.0g, 19.6mmol)と室温で2時間反応させ、LCMSで検出される、非環化中間体[543M/Zの(M+1)]を得た。非環化中間体を、50mLのアセトニトリルをそこに加え、次いで反応混合物を水で希釈し、総体積2.0Lとすることによって、単離した。続いて、水を、トリフルオロ酢酸を使用してpH2に調整した。次いで該水溶液をろ過し、ジビニルベンゼン樹脂のプラグに入れ、精製(10-60%MeCN, 0.1%TFA)し、1gの粗非環化中間体を得た。500mLの丸底フラスコ中の非環化-中間体(2.0g, 3.7mmol)に、NMP(80mL)およびトルエン(80mL)を加えた。続く環化ステップの間、加水分解を防ぐため、全てのトルエン/水が蒸発するまで、回転蒸発器(5mmHg, 45℃)に供し、非環化中間体から残留水を除去した。次に、フラスコにアルゴンを充填し、ジイソプロピルアミン(2mL, 1.13mmol)を加えた。環化を促進するため、マイクロ波照射により、内容物を8分で125℃に加熱した。次いで、反応系をアセトニトリルに加え、水で希釈し、最終体積を2リットルとし、トリフルオロ酢酸を加え、最終pHを2とした。次いで、溶液をセライトでろ過して触媒を除去し、逆相カラムに入れ、粗生成物をHPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での30-40%アセトニトリルの直線勾配)で精製した。最終生成物を含む画分を、DVBプラグに入れ、HCl水溶液(1.0L, 0.01N)で洗浄し、メタノールで溶出し、9-(3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾイル)-4-デジメチルアミノミノサイクリンのHCl塩(280mg, 0.53mmol)

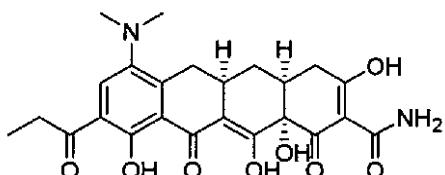
o 1 , 1 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 3 0 0 M H z , 化学シフト : 単位 p p m 、 0 p p m で内部標準として T M S ) 1.47 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.55-1.75 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.15-2.6 (m, 3H), 2.6-2.9 (m, 7H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 3H), 8.00 (s, 1H)。 E S I - M S ( エレクトロンスプレー ) C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> に関する計算値 5 2 4 . 5 4 , 測定値 ( M + 1 ) , 5 2 5 . 2 5 . 化合物 F N も類似の方法で合成した。

## 【 0 4 7 0 】

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 9 - プロピオニル - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 F R )

## 【 0 4 7 1 】

## 【 化 1 8 2 】



反応フラスコ ( プロピンの場合、反応には耐圧反応器を使用した ) に、9 - ヨード - 4 - デジメチルアミノミノサイクリン ( 1 0 g , 1 8 . 5 1 m m o l , 化合物 C C の合成を参照 ) 、酢酸パラジウム ( I I ) ( 0 . 4 1 5 g , 1 . 8 5 m m o l ) 、 C u I ( 0 . 7 0 5 g , 3 . 7 0 m m o l ) 、 P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 2 . 1 4 g , 1 . 8 5 m m o l ) およびアセチレン ( 4 当量 ) を充填した。溶剤を反応混合物に加え、次いでアセチレン試薬 および E t<sub>3</sub>N を加え、反応フラスコをアルゴンで 1 分間パージした。反応フラスコを 7 5 に加熱し、 L C M S によって、規則的な間隔で反応系をサンプリングすることにより示されたように、出発物質が消費されるまで ( 通常の反応時間は 5 分から 1 時間の間である ) 攪拌した。次いで、反応混合物を、セライト床により、温めながら過し、 5 0 m L の M e C N で 4 回洗浄した。合わせたろ液を蒸発乾固し、さらに高真空下 1 8 時間乾燥し、粗アセチレン置換生成物を得た。これを精製することなく次のステップに使用した。

## 【 0 4 7 2 】

先のステップからの乾燥生成物を含むフラスコに、 T F A 溶液 ( 1 0 0 m L ) を加え、室温で 5 分、次いで 8 0 で 5 分攪拌した。 H<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> の 8 0 % 溶液 ( 1 0 0 m L ) を、新しく調製し、( 熱い間に ) 反応混合物に約 6 0 秒で加えた。析出が一瞬の間見えた後、反応系は、溶液に変わった。 L C M S モニタリングにより反応の完了が確認されるまで、反応混合物を 7 5 で攪拌した。反応混合物を 8 0 0 m L の氷水に注ぎ入れ、 2 0 分攪拌した。懸濁液をセライト床でろ過し、析出物を 1 0 0 m L の希 H C 1 ( 約 2 ~ 3 % ) および / または希ギ酸 ( 約 2 ~ 3 % ) で 6 回洗浄した。黄色のろ液を、 0 . 2 2 μ のフリットで再びろ過し、分取 H P L C ( C 1 8 , 0 . 2 % ギ酸を含む水中での 2 5 - 5 5 % アセトニトリルの直線勾配 , 2 8 0 n m ) で精製し、近くで溶出する不純物 ( M S でのみ検出される、測定値 . m / z 5 5 7 . 2 ) を注意深く除去した。合わせた純粋な画分を水で 3 回希釈し、溶液を清潔な D V B カラムに入れ、約 1 % の H C 1 を含む水 ( 約 2 L ) で洗浄し、メタノールで溶出した。メタノール溶液を蒸発乾固し、さらに高真空下で 1 8 時間乾燥し、 3 . 1 7 g の目的生成物を H C 1 塩として得た。 M S ( E S I + ) m / z 理論的計算値 . 4 7 0 . 4 7 , 測定値 . 4 7 1 . 2 0 ( M H<sup>+</sup>) . <sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , CD<sub>3</sub>OD) 8.25 (s, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.12 (dm, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.17 (t, 3H)。

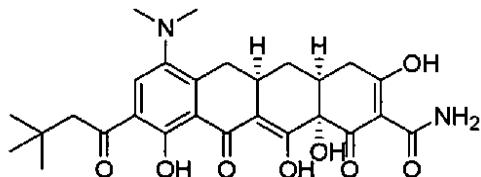
## 【 0 4 7 3 】

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 9 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a

, 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 F S )

【 0 4 7 4 】

【 化 1 8 3 】



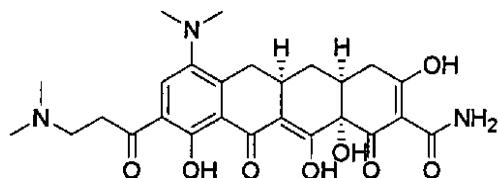
M S ( E S I + ) m / z 理論的計算値 . 5 1 2 . 5 5 , 測定値 . 5 1 3 . 2 5 ( M H + )  
. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.16 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.97 (m, 1H)  
, 2.50(m, 3H), 2.12 (dm, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.06 (s, 9H)。

【 0 4 7 5 】

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 9 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピオニル ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 ,  
4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸ア  
ミド ( 化合物 F T )

【 0 4 7 6 】

【 化 1 8 4 】



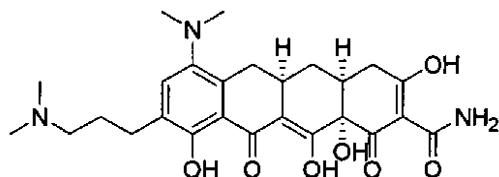
M S ( E S I + ) m / z 理論的計算値 . 5 1 3 . 5 4 , 測定値 . 5 1 4 . 3 0 ( M H + )  
. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.38 (s, 1H), 3.69(m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.22 (m, 1H)  
, 3.00(m, 7H), 2.51 (m, 3H), 2.14 (dm, 1H), 1.69 (m, 1H)。

【 0 4 7 7 】

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 9 - ( 3 - ジメチルアミノ - プ  
ロピル ) - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 ,  
4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド  
( 化合物 F U )

【 0 4 7 8 】

【 化 1 8 5 】



N , N - ジメチルプロパルギルアミンから調製した 9 - アセチレンミノサイクリン中間  
体 ( 0 . 8 7 0 g ) を、 M e O H ( 2 0 m L ) に溶解し、 1 0 % P d / C ( 0 . 0 9 2 g )  
の存在下、水素雰囲気 ( 5 0 p s i ) で 3 時間攪拌し、反応を L C M S でモニターしそ  
の完了を確認した。反応混合物をセライト床でろ過し、 1 0 m L の M e O H で 2 回洗浄し  
、合わせたろ液を蒸発乾固した。生成物を、分取 H P L C ( C 1 8 , 0 . 2 % ギ酸を含む  
水中での 1 5 - 5 5 % アセトニトリルの直線勾配 , 2 8 0 n m ) で精製した。純粋な生成  
物画分を D V B カラムで濃縮し、 H C l 塩に変換し、純粋メタノールで溶出した。メタノ  
ール溶液を蒸発乾固し、さらに高真空下で 1 2 時間乾燥し、目的生成物をその H C l 塩 ( 0 . 1 8 0 g ) として得た。 M S ( E S I + ) m / z 4 9 9 . 5 6 , 測定値 . 5 0 0 . 3  
0 ( M H + ) . <sup>1</sup>H N M R (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.93 (s, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.98 (m, 1H),

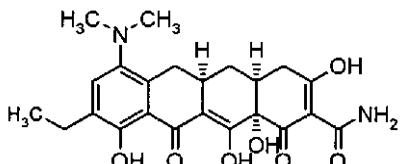
2.90(s, 6H), 2.82(t, 2H), 2.48(m, 3H), 2.11(m, 3H), 1.65(m, 1H)。

【0479】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-9-エチル-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物FV)

【0480】

【化186】



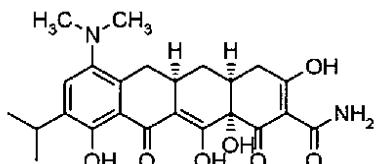
100mL容の2口フラスコに、9-ヨード-4-デジメチルアミノ-ミノサイクリン遊離塩基(3.0g, 5.56mmol, 化合物CCの合成を参照)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.291g, 0.569mmol)を充填し、フラスコを真空中で脱ガスし、次いでアルゴンで3回脱ガスした。該フラスコに30mLのTHFを加え、溶液/懸濁液を2~3分攪拌した。Et<sub>3</sub>Sn(エチルマグネシウムクロライド(3当量)およびInCl<sub>3</sub>の反応により調製)(23.1mL, 5.55mmol)の0.24M溶液を、反応混合物に加えた。フラスコに還流冷却器を取り付け、反応混合物を還流(油浴温度=85℃)した。1時間後、反応のアリコートが、出発物質の消費を示した(LCMSによる)。反応フラスコを油浴からはずし、室温まで放冷した。反応混合物を、60mLの水で希釈し、TFAで処理し、pHを2に調整した。有機溶剤を回転蒸留で減らした。次いで、残渣混合物を、1%TFAを含む水25mLで希釈し、セライトでろ過した。セライト層を、20mLの1%TFA/水で3回洗浄した。得られた黄色の溶液を、分取HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での20%-50%アセトニトリルの直線勾配, 280nm)を使用して精製した。主画分を水で4倍に希釈し、DVBカラムに入れ、先ず水中の1%HClで洗浄し、次いでMeOHで溶出した。次いで、黄色MeOH溶液を蒸発乾固し、再びMeOH/希HClに溶解し、蒸発乾固した。これをさらに、高真空下で16時間乾燥し、1.272gの純粋な物質を得た。MS(ESI+)m/z理論的計算値442.46, 測定値443.20(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.78(s, 1H), 3.18(m, 4H), 2.95(m, 1H), 2.73(q, 2H), 2.43(m, 3H), 2.11(dm, 1H), 1.64(m, 1H), 1.24(t, 3H)。

【0481】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-9-イソプロピル-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物FW)

【0482】

【化187】



MS(ESI+)m/z理論的計算値456.49, 測定値457.20(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.73(1H), 3.11(m, 1H), 2.94(m, 1H), 2.43(m, 3H), 2.11(dm, 1H), 1.63(m, 1H), 1.26(m, 6H)。

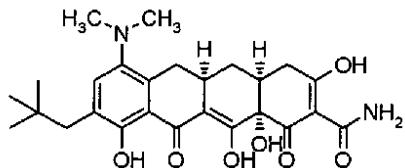
【0483】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-9-(2, 2-ジメチルプロピル)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a

, 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 F X )

【 0 4 8 4 】

【 化 1 8 8 】



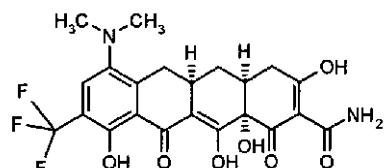
M S ( E S I + ) m / z 理論的計算値 . 4 8 4 . 5 4 , 測定値 . 4 8 5 . 2 5 ( M H + )  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.69 (s, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.45(m, 3H), 2.12 (dm, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。

【 0 4 8 5 】

( 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 9 - トリフルオロメチル - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 F Y )

【 0 4 8 6 】

【 化 1 8 9 】



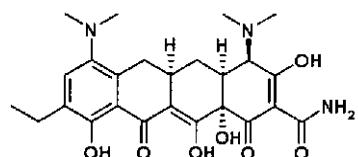
1 0 0 mL の 2 口フラスコに、攪拌棒、9 - ヨード - 4 - デジメチルアミノ - ミノサイクリン ( 1 . 8 6 g , 3 . 4 3 mmol ) , 化合物 C C の合成を参照 ) 、 C u I ( 0 . 7 2 1 g , 3 . 7 8 mmol ) 、 H M P A ( 1 0 mL ) およびメチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( スルホニル ) - アセテート ( 1 . 2 mL , 9 . 4 3 mmol ) を充填した。反応混合物をアルゴンでバージし、反応混合物を L C M S で頻繁にモニタリングしながら、 8 0 で攪拌した。 3 0 分後、別の 1 . 2 mL のメチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( スルホニル ) - アセテートを反応混合物に加え、その温度で攪拌した。 L C M S により示すように、出発物質が消費され、反応混合物を室温に冷却し、 2 0 0 mL の水に注ぎ込んだ。懸濁液を 2 時間攪拌し、ろ過し、 2 0 mL の水で 5 回洗浄し、風乾した。粗物質を M e C N ( 2 % T F A を含む ) に溶解し、水で 5 倍に希釈し、分取 H P L C ( C 1 8 , 0 . 1 % T F A を含む水中での 2 0 % - 5 5 % アセトニトリルの直線勾配 , 2 8 0 n m ) で精製した。純粋な生成物画分を、 D V B カラムで濃縮し、 H C 1 塩に変換し、 M e O H で溶出し、メタノール性溶液を蒸発乾固させた。さらに高真空中で 1 6 時間乾燥し、 0 . 2 4 1 g の目的生成物を得た。 M S ( E S I + ) m / z 理論的計算値 . 4 8 2 . 4 1 , 測定値 . 4 8 3 . 3 5 ( M H + ) . <sup>1</sup>H N M R (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.16 (s, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.13(dm, 1H), 1.66 (m, 1H)。

【 0 4 8 7 】

( 4 R , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 4 , 7 - ビス - ジメチルアミノ - 9 - エチル - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 F Z )

【 0 4 8 8 】

## 【化190】



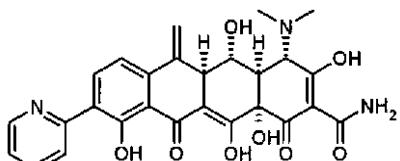
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.30(s, 1H), 3.78(d, 1H), 3.44(m, 1H), 3.01(br.s, 6H), 2.99-2.85(m, 2H), 2.68(q, 2H), 2.62(s, 6H), 2.28-2.02(m, 1H), 1.63(q, 1H), 1.21(t, 3H). LCMS (m/z): 486 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0489】

(4S, 4aR, 5S, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-3, 5, 10, 12, 12a-ペンタヒドロキシ-6-メチレン-1, 11-ジオキソ-9-ピリジン-2-イル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物GA)

## 【0490】

## 【化191】



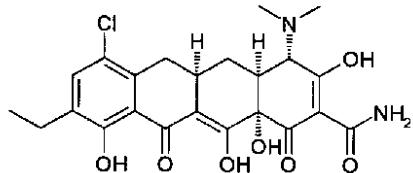
9-ヨード-メタサイクリン(569 mg, 1 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(115 mg, 0.1 mmol)およびヨウ化銅(38 mg)を、20 mLのDMFに取った。これに、ピリジン-2-イルトリブチルスタンナン(441 mg, 1.2 mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の完了をLCMSを使用してモニターした。次いで、溶剤を真空除去し、粗物質を、分取HPLC(C18, 0.1%TFAを含む水中での10-40%アセトニトリルの直線勾配)を用いて精製した。エバボレーション後に得られた黄色固体を、メタノール-HClの標準溶液を使用して、そのHCl塩に変換した。MS(ESI+) m/z 519.50, 測定値. 520.25 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.80(d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.51(t, 1H), 8.28(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89(t, 1H), 7.35(d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.71(s, 1H), 5.15(s, 1H) 4.55(s, 1H), 3.89(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.06-2.88(m, 7H)。

## 【0491】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-7-クロロ-4-ジメチルアミノ-9-エチル-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物GB)

## 【0492】

## 【化192】



還流冷却器を備えた、100 mLの2または3ツ口丸底フラスコに、無水InCl<sub>3</sub>(1.21 g, 4.05 mmol)を充填し、ヒートガンを用いて真空乾燥した。フラスコを周辺温度に冷却し、アルゴンでフラッシュした後、無水THF(24.0 mL)を加えた。溶液を-78℃に冷却し、EtMgBr(12.2 mL, 12.2 mmol)を、T

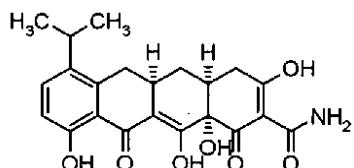
H F 中の 1 M 溶液として加えた。15 分後、溶液を室温にゆっくり温めると、透明な不均一溶液が形成した。反応フラスコに、7 - クロロ - 9 - ヨードサンサイクリン (2.07 g, 3.60 mmol) および Pd (t-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.092 g, 0.180 mmol) を加えた。溶液を、アルゴン下で、完了するまで（約1時間）還流加熱した。周辺温度に冷却した後、溶液を MeOH (0.5 mL) でクエンチし、1 M の HCl の冷溶液 (0.3 L) を攪拌しながら、そこに注ぎいれた。1時間後、溶液をセライトパッドでろ過し、水で灌いた。水溶液を固体抽出用 DVB カラムに入れ、生成物を、1% TFA / CH<sub>3</sub>CN で溶出することによって単離した。粗生成物をさらに、分取 HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 15 - 65% アセトニトリルの直線勾配) で精製し、1.31 g を 76% の収率で黄色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.38 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 8H), 2.69-2.50 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (MH<sup>+</sup>) 477.

## 【0493】

(4aS, 5aR, 12aS)-3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 7 - イソプロピル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド（化合物 G C）

## 【0494】

## 【化193】



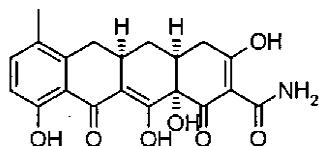
100 mL の 2 口フラスコに、攪拌棒、7 - ヨード - 4 - デジメチルアミノ - サンサイクリン (1.5 g, 3.02 mmol) 、酢酸パラジウム (II) (0.068 g, 0.31 mmol) 、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.349 g, 0.31 mmol) およびメタノール (20 mL) を充填した。次いで、反応混合物をアルゴンでバージした。懸濁液を、先ず Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.962 g, 0.91 mmol) の水溶液で、次いで 2 - プロペニル - ボロン酸 (Tet. Lett. 2001, 42, 4083 - 4085 の編成法により調製) の DMF 溶液 (0.391 g, 3 mL の DMF 中 4.55 mmol) で処理した。反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌し、LCMS でモニターした。反応が完了したら、水 (200 mL) で析出し、得られた析出物をろ過し、水洗し、風乾した。粗生成物を、分取 HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 30% - 75% アセトニトリルの直線勾配, 280 nm) で精製した。純粋な生成物画分を蒸発乾固し、得られた物質をそのまま次のステップに使用した。先のステップからの生成物 (0.670 g) を、メタノールに溶解し、0.080 g の 10% Pd/C で処理し、水素雰囲気下 (50 psi) で 3 時間攪拌した。出発物質が消費され、反応混合物をセライト床でろ過し、フィルターを 20 mL のメタノールで 2 回洗浄し、合わせた有機溶液を蒸発乾固した。これを分取 HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 30% - 75% アセトニトリルの直線勾配, 280 nm) で精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発乾固した。さらに高真空下で 18 時間乾燥させると、0.252 g の目的生成物が単離された。MS (ESI+) m/z 理論的計算値 .413.42, 測定値 .414.10 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.42 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.16 (dd, 6H).

## 【0495】

(4aS, 5aR, 12aS)-3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 7 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド（化合物 G D）

## 【0496】

## 【化194】



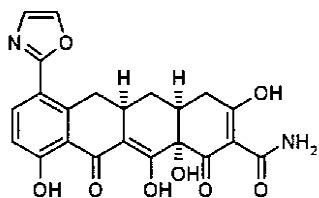
MS (ESI+) m/z 理論的計算値 . 385.37 , 測定値 . 386.15 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.26 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.44(m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。

## 【0497】

(4aS, 5aR, 12aS) - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 7 - オキサゾール - 2 - イル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 G E)

## 【0498】

## 【化195】



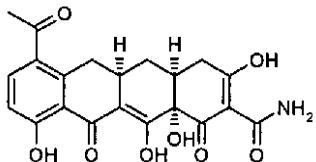
MS (ESI+) m/z 理論的計算値 . 438.39 , 測定値 . 439.20 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.64(m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)。

## 【0499】

(4aS, 5aR, 12aS) - 7 - アセチル - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 G F)

## 【0500】

## 【化196】



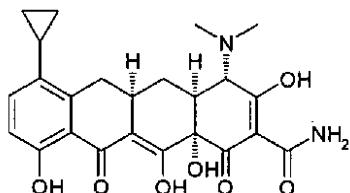
MS (ESI+) m/z 理論的計算値 . 413.38 , 測定値 . 414.20 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.96 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.45 (dd, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.41 (m, 3H), 1.99 (dm, 1H), 1.55(m, 1H)。

## 【0501】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS) - 7 - シクロプロピル - 4 - ジメチルアミノ - 3, 10, 12, 12a - テトラヒドロキシ - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド (化合物 G H)

## 【0502】

## 【化197】



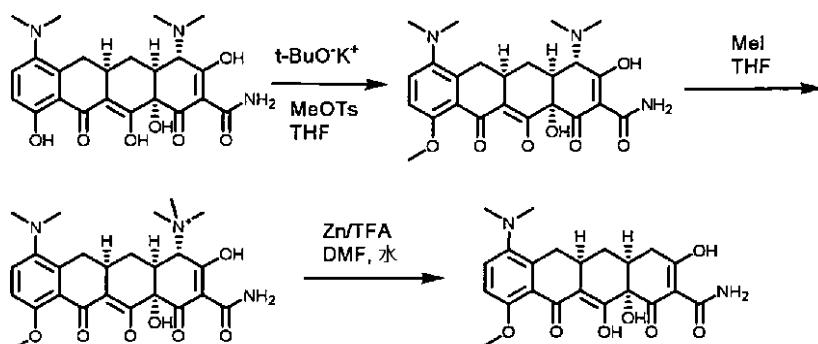
還流冷却器を備える 1000 mL の 2 または 3 ツロ丸底フラスコに、無水  $\text{InCl}_3$  (12.1 g, 40.5 mmol) を充填し、ヒートガンで真空乾燥した。フラスコを周辺温度に冷却し、アルゴンで フラッシュ した後、無水 THF (240 mL) を加えた。溶液を -78 $^{\circ}\text{C}$  に冷却し、 $\text{c-PtMgBr}$  (244 mL, 122 mmol) を THF の 0.5 M 溶液として加えた。15 分後、溶液を室温にゆっくりと温めると、透明な不均一溶液が形成した。反応フラスコに、7-ヨードサンサイクリン (19.4 g, 36.0 mmol) および  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3)_2$  (0.920 g, 1.80 mmol) を加えた。該溶液を、完了するまで (約 1 時間)、アルゴン下で還流加熱した。周辺温度に冷却した後、溶液を MeOH (1 mL) でクエンチし、1 M の HCl の冷溶液 (3 L) を攪拌し、そこに注ぎ入れた。1 時間後、水で灌ぎながら、溶液をセライトパッドでろ過した。水溶液を固体抽出用 DVB カラムに入れ、生成物を、1% TFA /  $\text{CH}_3\text{CN}$  で溶出することによって、単離した。粗生成物を、さらに、分取 HPLC (C18, 0.1% TFA を含む水中での 20-60% アセトニトリルの直線勾配) で精製し、11.8 g を 72% の収率で黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) δ: 7.18 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 6.61 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.99 (s, 1 H), 3.34 (dd,  $J = 9.1, 2.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.05-2.84 (m, 10 H), 2.32-2.09 (m, 2 H), 0.86-0.75 (m, 2 H), 0.51-0.37 (m, 2 H). LC/MS ( $\text{MH}^+$ ) 455.

## 【0503】

(4aS, 5aR, 12aS)-7-ジメチルアミノ-3, 12, 12a-トリヒドロキシ-10-メトキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド (化合物 G I)

## 【0504】

## 【化198】



ミノサイクリン (6 g) の THF (80 mL) 溶液を、-68 $^{\circ}\text{C}$  に冷却し、固形  $\text{tert-BuO}^- \text{K}^+$  (5.37 g) で処理し、60 分攪拌した。懸濁液を室温まで 1.5 時間放置し温めた。反応系を 4 $^{\circ}\text{C}$  に冷却し、MeOTs (5.5 mL) で処理し、室温まで攪拌してゆっくり温めた。5 時間後、反応は約 75% 進み、この時、該反応系を 0.75 L のエーテルに注ぎ入れ、室温で 1 時間攪拌し、ろ過 (ゆっくりろ過) し、エーテル (3 × 200 mL) で洗浄した。真空下で一晩乾燥し、12.2 g の粗 (暗緑色) 固体を単離した。固体を全て、先ず 10% MeCN / 水 (約 500 mL) に溶解し、該溶液 (暗緑色) を、希 HCl で酸性とした ( $\text{pH} = 2$ )。次いで、溶液をトリエタノールアミン - 水性緩衝液 ( $\text{pH} = 7.4$ ) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液および 3 ~ 4 mL のトリエタノールアミンで、 $\text{pH}$  を 7.3 ~ 7.4 に調整した。溶液をセライトでろ過し、ろ液を水 (2

L)で希釈した。物質を、分取HPLC(C18, 20mMトリエタノールアミン水溶液およびTFAでの15-35%アセトニトリルの直線勾配, pH7.4)を用いて精製した。生成物画分を素早くTFAで酸性とした。純粋な画分を集め、pHをNaHCO<sub>3</sub>水溶液で7.3に調整し、次いでトリエタノールアミン/TFA緩衝液(pH=7.4)で希釈した。生成物画分(水で3倍に希釈)をDVBカラムに入れた後、トリエタノールアミンを水で洗い流した。生成物を純粋メタノールで溶出し、黄色溶液を蒸発乾固した。生成物をさらに高真空下18時間乾燥し、1.37g(分離された)の黄色固体を得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

## 【0505】

10-メトキシミノサイクリン(1.3g)のTHF(15mL, 簡単に温めた)溶液に、MeI(1.5mL, 過剰)を加え、室温で攪拌した。反応混合物のLC/MSモニタリングで、出発物質の消費が示された時、反応混合物を160mLのt-BMEで処理した。得られた黄色懸濁液を2時間攪拌し、析出物をろ過し、100mLのt-BMEで3回洗浄し、真空乾燥(エアスピレーター)した。固体をさらに高真空下で3時間乾燥した。1.6gの黄色粉末が単離された。

## 【0506】

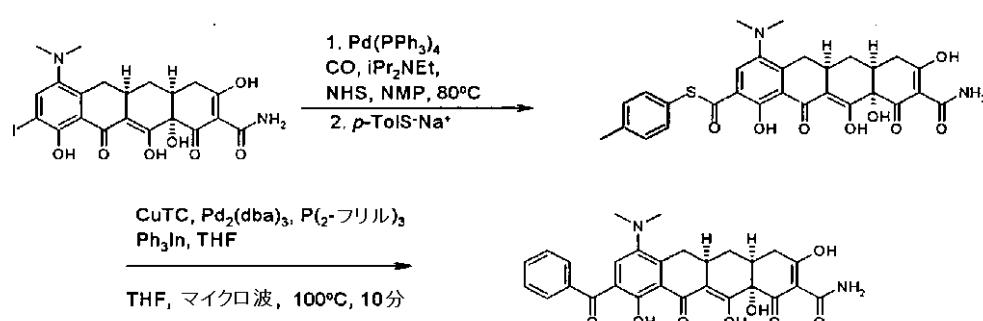
デジメチルアミノ化ステップを、4-デジメチルアミノミノサイクリンの合成で先に記載した、標準的な還元条件を用いて行った。生成物を、分取HPLC(C18, 0.2%ギ酸を含む水中での15-35%アセトニトリルの直線勾配)を用いて精製し、0.245gの生成物をそのHC1塩として得た。MS(EI+)m/z理論的計算値.428.43, 測定値.429.15(MH<sup>+</sup>).<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.91(d, 1H), 7.27(d, 1H), 3.94(s, 3H), 3.04(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.44(m, 3H), 2.15(dm, 1H), 1.63(m, 1H)。

## 【0507】

(4aS, 5aR, 12aS)-9-ベンゾイル-7-ジメチルアミノ-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物GK)

## 【0508】

## 【化199】



9-ヨード-4-デジメチルアミノ-ミノサイクリン(DDAM, 遊離塩基, 6g, 11.1mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.37g, 1.185mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(6.51g, 56.56mmol)のNMP(50mL)懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(9mL)を加えた。反応混合物を脱ガス(真空/アルゴンサイクル)し、次いで反応フラスコを油浴で80℃に加熱した。ブチルゴムバルーンにCOを詰め、反応フラスコにつないだ。次いで反応混合物を脱ガスし、COを3回詰めなおし、CO雰囲気下で攪拌した。反応をLC-MSでモニターし、9-I-4-DDAMの>98%が消費された(4-デジメチルアミノ-ミノサイクリンの9-ヒドロキシスクシンイミドエステルが形成, 測定値.m/z 556)時、反応混合物を(カニューレを使用して)乾燥した、ナトリウム4-メチルベンゼンチオレイト(3.78g, 25.6mmol)および攪拌棒を含む200mLフラスコに移した。この反応混合物を、先ず80℃で1.5時間、次いで室温で2時間攪拌した。LC-MSが、目的の9-Tol-S

- エステルの形成を示した（測定値  $m/z = 565$ ）。次いで、反応混合物をセライト床でろ過し、ろ液を水（500 mL）に注ぎいれた。得られた懸濁液を30分攪拌し、次いで希HClで酸性（pH = 1）にした。生成物を、EtOAc（3 × 350 mL）で抽出し、有機層を400 mLの水で3回、次いでブライン（200 mL）で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発乾固し、8.3 gの粗チオエステルを得た。該粗生成物を次のステップに使用した。

#### 【0509】

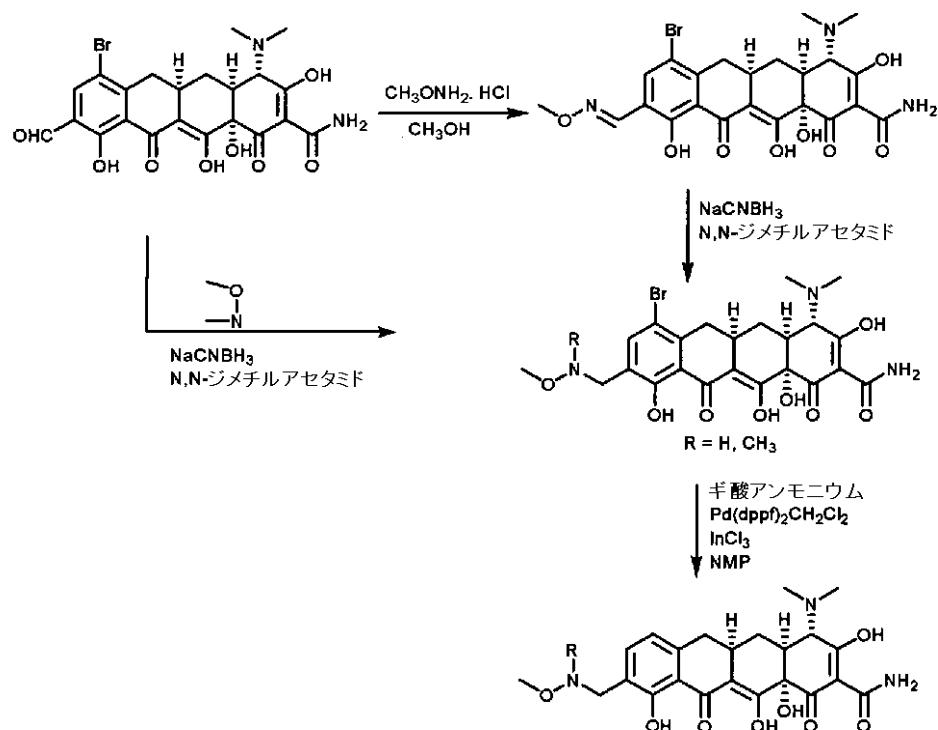
粗9-(4-メチルフェニル)チオカルボキシルアシル-4-ジメチルアミノ-ミノサイクリン（1.2 g, 2.12 mmol）、銅（I）-チオフェンカルボキシレート（0.650 g, 3.4 mmol）、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（0.106 g, 0.116 mmol）およびP(2-フリル)<sub>3</sub>（0.196 g, 0.84 mmol）の無水THF（10 mL）懸濁液に、アルゴン下で、予め調製したPh<sub>3</sub>Sn（先に調製した16 mLの0.29 MのTHF溶液）溶液を加えた。規則的な間隔でモニターしながら、反応混合物を90°で2時間加熱した。もし反応が止まるようであれば、新しい触媒および試薬を反応混合物に加え、反応が完了するまで、90°で攪拌を続けた。反応混合物をセライト床でろ過し、セライト床を10 mLのTHFで3回洗浄した。合わせたろ液および洗浄液を蒸発乾固した（粘稠な油状物）。残渣を5 mLのTFAを含むMeCN（100 mL）に溶解し、水（500 mL）で希釈した。懸濁液をセライト床でろ過し、ろ液を分取HPLC（C18, 0.2%のギ酸を含む水での25%-45%アセトニトリルの直線勾配）を使用して精製した。生成物画分を合わせ、約1.8 Lの水で希釈し、DVBカラム（0.5" × 3" 直径）に入れた。生成物を、先ず8-10%メタノール/水（600 mL）で、次いで約1%HCl/20%MeOH/水を含む溶液（約1200 mL、総体積）で洗浄した。生成物をMeOHで溶出した。黄色溶液を集め、蒸発乾固し、MeOH（20 mL）/5%HCl（2 mL）中に懸濁/溶解し、再び蒸発乾固した。生成物をさらに、高真空中で一晩乾燥し、0.412 gの生成物を得た。MS (ESI+) m/z 理論的計算値 .518.519, 測定値 .519.25 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.51 (m, 3H), 2.15 (dm, 1H), 1.68 (m, 1H)。

#### 【0510】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-9-[（メトキシ-メチル-アミノ）-メチル-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド（化合物GL）

#### 【0511】

## 【化 2 0 0】



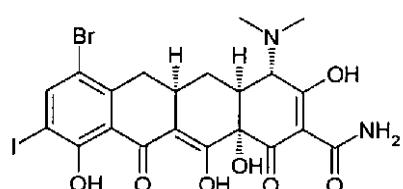
7 - ブロモ - 9 - ホルミル - サンサイクリン ( 1 . 9 2 m m o l ) を、 N , O - ジメチルヒドロキシアミン H C 1 塩 ( 3 . 8 4 m m o l ) および DMA ( 8 m L ) と合わせ、 アルゴン雰囲気下、 室温で 1 . 5 時間攪拌した。ナトリウムシアノボロハイドライド ( 2 . 3 m m o l ) を加え、 反応を LC / MS によってモニターした。反応は 1 0 分以内に完了した。反応混合物をジエチルエーテル ( 3 0 0 m L ) 内で粉碎し、 ろ過し、 1 . 3 g の 7 - ブロモ - 9 - メトキシアミノメチルサンサイクリンを得た。7 - ブロモ - 9 - メトキシアミノメチルサンサイクリン ( 0 . 8 8 m m o l ) を、 ギ酸アンモニウム ( 8 . 8 3 m m o l ) 、 P d ( d p p f ) <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 0 8 8 3 m m o l ) 、 I n C l <sub>3</sub> ( 0 . 4 4 2 m m o l ) および N M P ( 7 m L ) と、 マイクロ波バイアル内で合わせ、 これを 1 0 0 度 5 分間、 高吸収でマイクロ波中に置いた。反応混合物を水 ( 4 0 0 m L 、 0 . 1 % T F A を含む ) に注ぎ入れ、 セライトでろ過した。粗生成物を、 C - 1 8 カラム ( 0 . 1 % T F A を含む水中での 1 0 - 4 0 % アセトニトリルの直線勾配 ) を使用する分取 H P L C で精製した。E S I - M S : ( M H + ) = 4 8 8 . <sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 7 . 6 4 ( 1 H , d , J = 9 H z ) , 6 . 9 0 ( 1 H , d , J = 6 H z ) , 4 . 6 7 ( m , 2 H ) , 4 . 1 1 ( s , 1 H ) , 3 . 9 8 ( m , 3 H ) , 3 . 1 7 ( m , 4 H ) , 2 . 9 7 ( m , 9 H ) , 2 . 6 1 ( m , 1 H ) , 2 . 2 3 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 ( m , 1 H ) . 化合物 G M も類似の方法で合成した。

## 【0 5 1 2】

( 4 S , 4 a S , 5 a R , 1 2 a S ) - 7 - ブロモ - 4 - ジメチルアミノ - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロキシ - 9 - ヨード - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - オクタヒドロ - ナフタセン - 2 - カルボン酸アミド ( 化合物 G N )

## 【0 5 1 3】

## 【化 2 0 1】



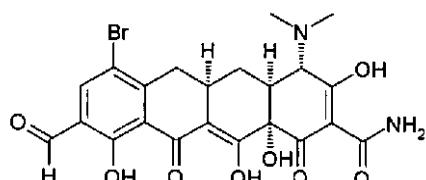
サンサイクリン・TFA (53.2 g, 101 mmol) のTFA (400 mL) 溶液に、0 度で、NBS粉末 (85.4 g, 303 mmol) を少しづつ、15分かけて滴下した。2時間後、固体NIS (45.4 g, 202 mmol) を加え、0 度さらに5時間攪拌した。pHを固体NaOAcで7.5に調整された10%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>の溶液 (500 mL) を0 度激しく攪拌し、ここへ前記溶液を注ぎ入れた。30分後、得られた懸濁生成物を細かいフリット漏斗で集め、水で濯いだ。粗生成物を、DVB (約200 g) のTHF (300 mL) の溶液に再溶解させ、次いで0.5MのHCl溶液を激しく攪拌し、ここに注ぎ入れた。懸濁液を調製したDVBカラムに注ぎ入れ、入れた後、生成物を1%HClを含むMeOHで溶出した。溶液中の生成物を、減圧下濃縮し、次いで高真空中で乾燥し、57.5 gを黄色固体として92%の収率で得た。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.02 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.17-2.78 (m, 9H), 2.29-2.06 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 1H). LC/MS (MH<sup>+</sup>) 620. 化合物GQを類似の方法で合成した。

## 【0514】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-7-ブロモ-4-ジメチルアミノ-9-ホルミル-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド (化合物GO)

## 【0515】

## 【化202】



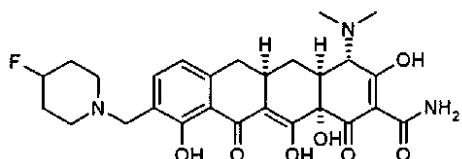
オープンで乾燥した、内部温度計を持つ500 mLの3ツ口フラスコに、9-ヨード-7-ブロモサンサイクリン (18.9 g, 30.5 mmol) 、無水NaOAc粉末 (5.00 g, 61.0 mmol) 、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.52 g, 2.50 mmol) および無水NMP (102 mL) を充填した。フラスコを、20分間一酸化炭素で溶液をバーリングすることによりバージし、ついで、一酸化炭素の大きなバルーンをフラスコの頂部に固定し、陽圧を維持した。反応フラスコを70 度に加熱した。30分で反応温度に達し、Bu<sub>3</sub>SnH (9.02 mL, 33.6 mmol) を、シリンドリポンプを用い、2.26 mL / 時間の速度で、全体で4時間加えた。反応が完了した後、反応系を周辺温度に冷却し、次いでセライトおよびフッ化カリウム (17.7 g, 305 mmol) を含む2.5%TFA/H<sub>2</sub>O溶液 (1000 mL) を攪拌し、そこに注ぎ入れた。15分後、溶液をセライトプラグでろ過し、1%TFA/H<sub>2</sub>Oで濯いだ。合わせた水溶液を、予め調製したDVB樹脂のカラム (7 × 15 cm、DVBカラムを装填) に入れた。搭載後、1%TFA/H<sub>2</sub>Oの溶液 (約1 L) を溶出し、次いで1%TFAを含むCH<sub>3</sub>CN / 水の勾配で溶出し、目的生成物を得た。生成物を含む画分を、減圧下濃縮し、14 gを71%の収率でTFA塩として得た。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) (メチルヘミアセタールとして存在する) δ 7.74 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.22-3.15 (m, 3H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 1H). LC/MS (MH<sup>+</sup>) 523, 521、Brによる。化合物GQを類似の方法で合成した。

## 【0516】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-9-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド (化合物GP)

## 【0517】

## 【化 2 0 3】



7 - ブロモ - 9 - ホルミルサンサイクリン ( 1 . 0 7 g , 2 m m o l ) 、 I n C l <sub>3</sub> ( 0 . 0 2 g , 0 . 2 m m o l ) および 4 - フルオロピペリジン H C 1 ( 0 . 8 4 g , 6 m m o l ) の混合物を、 D M F ( 2 0 m L ) 中、アルゴン下、室温で攪拌した。これに、トリエチルアミン ( 8 0 8 μ L , 6 m m o l ) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、ナトリウムシアノボロハイドライド ( 0 . 1 9 g , 3 m m o l ) を加え、反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応の完了を L C M S によってモニターした。反応を、水 / 0 . 1 % T F A ( 1 L ) を加えることによってクエンチし、溶液の pH を、 T F A を加えることによって、 2 に調整した。次いで、得られた溶液を、セライトに通し、 2 0 0 m L の水で洗浄した。次いで、水層を D V B カラムに入れ、水洗し、目的の生成物をメタノールで溶出した。溶剤を エバポレートし、茶黄色固体を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

## 【0 5 1 8】

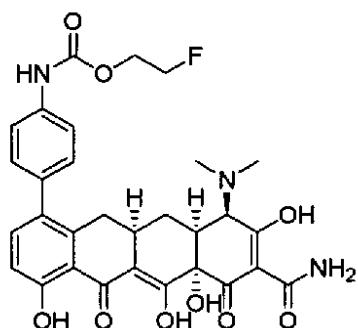
7 - ブロモ - 9 - ( 4 ' - フルオロピペリジニル ) - アミノメチルサンサイクリン ( 1 . 0 7 g ) を、 5 0 m L のメチルアルコールに採った。これに、 P d / C ( 5 % , 2 5 0 m g ) を加え、反応混合物を、 4 5 p s i で 6 時間水素化した。反応系をセライトでろ過し、黄色のろ液を蒸発乾固し、黄色固体を得、これを、分取 H P L C ( C 1 8 , 0 . 1 % T F A を含む水中での 7 - 2 5 % アセトニトリルの直線勾配 ) を使用して精製した。有機溶剤を減らし、水層を D V B カラムに入れ、水を除去した。目的生成物を、メタノールで溶出した。得られた黄色固体を、メタノール - H C 1 の飽和溶液を使用して、その H C 1 塩に変換した。 M S ( E S I + ) m / z 5 2 9 . 5 6 , 測定値 . 5 3 0 . 0 0 ( M H <sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H N M R ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.65-3.44 (m, 2H), 3.30-2.91 (m, 10H), 2.62 (t, 1H), 2.41-1.92 (m, 5H), 1.52 (m, 1H). 化合物 G Q を類似の方法で合成した。

## 【0 5 1 9】

[ 4 - ( ( 6 a S , 1 0 R , 1 0 a S , 1 1 a R ) - 8 - カルバモイル - 1 0 - ジメチルアミノ - 4 , 6 , 6 a , 9 - テトラヒドロキシ - 5 , 7 - ジオキソ - 5 , 6 a , 7 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 , 1 1 a , 1 2 - オクタヒドロ - ナフタセン - 1 - イル ) - フェニル ] - カルバミン酸 2 - フルオロ - エチルエステル ( 化合物 G R )

## 【0 5 2 0】

## 【化 2 0 4】



7 - ヨードサンサイクリントリフルオロアセテート ( 6 5 4 . 4 3 m g , 1 m m o l ) 、 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 1 5 . 6 m g , 0 . 1 m m o l ) および 酢酸パラジウム ( I I ) ( 2 2 . 5 , 0 . 1 m m o l ) の 2 0 m L メタノール溶液を、アルゴンで 1 0 分バージした。炭酸ナトリウム ( 4 2 4 m g , 4 m m o l ) の 5 m L 水溶液を加え、混合物をさら

に5分間パージした。4-ニトロフェニルボロン酸(0.33g, 2mmol)のDMF(5mL)溶液をアルゴンでパージし、混合物に加えた。反応混合物を65℃に加熱し、同温度で3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、セライトパッドでろ過した。ろ液を採り、溶剤をエバポレートし、粗生成物をエーテルで析出させ、これを精製することなく次のステップに使用した。

#### 【0521】

7-(4'-ニトロ-フェニル)-サンサイクリン(1.0g)を50mLのメチルアルコールに採った。これに、Pd/C(5%, 250mg)を加え、反応混合物を、45psiで3時間水素化した。反応系をセライトでろ過し、黄色のろ液を蒸発乾固し、黄色固体を得、これを精製することなく次のステップに使用した。

#### 【0522】

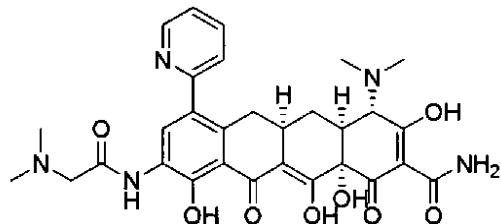
7-(4'-アミノ-フェニル)-サンサイクリン(2.02g, 2mmol)を25mLのNMPに採った。この溶液に、2-フルオロエチルクロロフォルメート(1.01g, 8mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を2Lの0.1%TFAを含む水に注ぎ込み、次いでセライトでろ過し、透明な黄色溶液を得、これを、分取HPLC(C18, 20mMトリエタノールアミン水溶液中の10-50%アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4)を使用して精製した。有機溶剤を減らし、水層をDVBカラムに入れ、6Lの水で洗浄した。次いで、目的生成物をメタノールで溶出した。得られた黄色固体を、メタノール-HClの飽和溶液を使用し、そのHCl塩に変換した。MS(EI+): m/z 595.57, 測定値. 596.35 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.00-2.73 (m, 6H), 2.50 (t, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.51 (m, 1H)。

#### 【0523】

(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4-ジメチルアミノ-9-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-3, 10, 12, 12a-テトラヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-7-ピリジン-2-イル-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-ナフタセン-2-カルボン酸アミド(化合物GU)

#### 【0524】

#### 【化205】



7-ヨード-9-ニトロサンサイクリン(0.58g, 1mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.11g, 0.1mmol)、CuI(0.038g, 0.2mmol)を無水DMF(20mL)にとり、アルゴンで5分間パージした。この溶液に、2-ピリジニル-スタンナン(0.44g, 1.2mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応系を1Lの水/0.1%TFA溶液に注ぎ入れ、セライトでろ過し、水/0.1%TFA(100mL)で洗浄した。次いで、水層をDVBカラムに入れた。生成物を、15~20%アセトニトリルで単離し、溶剤をエバポレートし、黄褐色の粉末を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

#### 【0525】

7-ピリジン-2-イル-9-ニトロサンサイクリン(200mg)を20mLのメチルアルコールに採った。これに、Pd/C(5%, 20mg)を加え、反応混合物を40psiで2時間水素化した。反応系をセライトでろ過し、黄色のろ液を蒸発乾固し、黄色

固体を得、これをさらに精製することなく最終ステップに使用した。

【0526】

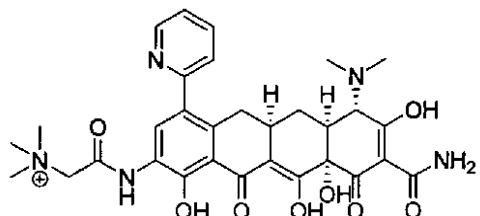
7 - ピリジン - 2 - イル - 9 - アミノサンサイクリン (0.50 g, 1 mmol) を、7 mL の NMP に採った。この溶液に、N,N-ジメチルグリシルクロリド (2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 ~ 60 分攪拌した。反応混合物を、1 L の 0.1% TFA を含む水に注ぎ入れ、次いでセライトでろ過し、透明な黄色溶液を得、次いで、分取 HPLC (C18, 20 mM トリエタノールアミン水溶液中での 10 - 25% アセトニトリルの直線勾配, pH 7.4) を使用して精製した。MS (ESI+) m/z 591.61, 測定値 .592.35 (M<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.21-2.90 (m, 14H), 2.68 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). 化合物 GT および GV も、類似の方法で合成した。

【0527】

[((5aR,6aS,7S,10aS)-9-カルバモイル-7-ジメチルアミノ-1,8,10a,11-テトラヒドロキシ-10,12-ジオキソ-4-ピリジン-2-イル-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-オクタヒドロ-ナフタセン-2-イルカルバモイル)-メチル] - トリメチルアンモニウム (化合物 GS)

【0528】

【化206】



MS (ESI+) m/z 606.65, 測定値 .606.35 (M<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.40 (s, 9H), 3.21-2.90 (m, 7H), 2.67 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.52 (m, 1H).

実施例 2 抗細菌活性

この実施例では、本発明の方法で使用されるテトラサイクリン化合物のグラム (+) およびグラム (-) 抗細菌活性を評価した。

【0529】

グラム (-) およびグラム (+) 抗細菌の最小発育阻止濃度 (MIC) の値 (μg/mL) を、抗細菌感受性試験用の CLSI 方法を使用して得た。試験中毎日、化合物の段階希釈を、Tecan 口ボットワークステーションを使用して、微量希釈プレート内で調製した。代表的な、かつ敏感で耐性のあるグラム陰性株の Mueller Hinton プロス培養物を、0.5 McFarland 標準液の混濁度に一致するように、成長させまたは調整した。1 : 200 希釈を、適切なプロス (カチオンが添加された Mueller Hinton プロス) 中で作り、最終接種量を 1 × 10<sup>5</sup> cfu とした。周辺空気中、35 度で 18 ~ 24 時間インキュベートしたプレートを、分光光度的に読み、細菌成長の証拠として手動でチェックした。成長を阻害した化合物の最低希釈を、MIC として記録した。溶解したウマの血液を、S. pneumoniae を試験するためのプロスを補助するために使用した。各化合物の MIC 値を、S. aureus、S. pneumoniae、P. acnes、E. coli および腸内細菌 (バクテロイド・セタイオタオミクロン B. theta.) に対して評価した。結果を表 3 に示す。良好な抗細菌活性 (たとえば、約 4 μg/mL 未満) を「\*\*\*」で示し、効果が比較的低度の抗細菌活性 (約 4 μg/mL と 8 μg/mLとの間) を「\*\*」で示し、効果が微弱またはない抗細菌活性 (約 8 μg/mL を超える) を「\*」で示す。記号「-」は、データが得られなかったこ

とを示す。

【0530】

【表3-1】

表3

化合物コード	<i>S. aureus</i> RN450	<i>S. pneumoniae</i> 157E - Strep	<i>P. acnes</i> ATCC 6919	<i>P. acnes</i> ATCC 11827	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> MG 1655	<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741
A	***	***	***	***	***	**	*
B	***	***	***	***	*	*	**
C	***	***	***	***	*	*	*
D	***	***	**	**	*	*	*
E	***	***	***	***	**	*	*
F	***	***	***	***	*	*	**
G	***	***	**	**	**	*	*
H	***	***	**	**	*	*	*
J	***	***	***	***	***	***	***
K	***	***	***	***	***	***	***
L	***	***	***	***	***	***	***
M	***	***	***	***	***	**	**
N	***	***	***	***	***	**	***
O	***	***	***	***	***	***	***
P	***	***	***	***	**	**	**
Q	***	***	***	***	**	**	**
R	***	***	***	***	*	*	**
S	***	***	**	**	*	*	*
T	***	***	***	***	***	***	**
U	***	***	***	***	***	**	**
V	***	***	***	***	*	*	**
W	***	***	***	***	*	*	*
X	***	***	***	***	***	***	***
Y	***	**	***	***	*	*	*
Z	***	***	***	***	**	**	*
AA	***	***	***	***	**	**	**
AB	***	***	***	***	**	*	**
AC	***	***	***	***	**	*	**
AD	***	***	***	***	**	**	*
AE	***	***	***	***	**	*	**
AF	***	***	***	***	**	**	***
AL	***	***	***	***	**	**	**
AM	**	**	***	***	*	*	**

【0531】

【表3-2】

AN	***	***	***	***	***	***	**
DR	***	***	***	***	**	*	**
DT	***	***	***	***	**	**	**
DV	***	***	***	***	**	*	**
DW	***	***	***	***	***	*	**
DX	***	***	***	***	**	**	***
DY	***	**	***	***	*	*	**
DZ	***	***	***	***	**	*	***
EA	***	**	***	***	*	*	**
EB	***	**	***	***	*	*	**
EC	***	***	-	-	*	*	-
ED	***	***	***	***	**	**	***
GL	**	**	**	**	*	*	**
GM	***	***	***	**	*	*	**
ドキシサイクリン	***	***	***	***	***	***	**
ミノサイクリン	***	***	***	***	***	***	**

## 実施例3：毒性プロフィール

この実施例では、本発明の方法で使用されるテトラサイクリン化合物の細胞毒性を評価した。

## 【0532】

哺乳類細胞の細胞毒性を調べ、本発明のテトラサイクリン化合物に伴う、可能性のあるインビオでの危険性を評価した。可溶性の非毒性酸化還元染料（「Resazurin」；アラマーブルー）を使用し、テトラサイクリン化合物の細胞代謝における効果を評価した。実験の開始で、哺乳類COS-1またはCHO細胞の培養物を洗浄し、トリプシン処理を行い、収集した。細胞懸濁液を調製し、黒い壁の96ウェルマイクロタイプレートに接種し、5%CO<sub>2</sub>および約95%湿度中、37℃で一晩、インキュベートした。次の日、試験薬物の段階希釈を無菌状態で調製し、細胞プレートに移した。次いで、プレートを上の条件下で24時間インキュベートした。インキュベーション期間の後、培地/薬物を吸引し、50μLのレサズリンを加えた。次いで、プレートを上の条件下で2時間、次いで暗所室温でさらに30分インキュベートした。蛍光測定を行い（励起535nm、放射590nm）、処理細胞対コントロール細胞での毒性効果を、各ウェルにおける蛍光度に基づいて比較した。結果を表4に示す。比較のため、ミノサイクリンおよびドキシサイクリン毒性スコアを示す。約35μg/mL未満の濃度で細胞毒性を示す化合物を「\*\*」で示し、約35μg/mLと約75μg/mLとの間の濃度で細胞毒性を示す化合物を「\*\*」で示し、最小または細胞毒性を示さない化合物を「\*」（たとえば、約75μg/mLを超える濃度で）で示す。

## 【0533】

【表4】

表4

化合物	COS-1 細胞毒性 $IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	CHO 細胞毒性 $IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	化合物	COS-1 細胞毒性 $IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	CHO 細胞毒性 $IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
ミノサイクリン	*	*	W	*	*
ドキシサイクリン	*	*	X	***	***
A	***	***	Y	*	*
B	***	***	Z	*	*
C	*	*	AA	*	*
D	*	*	AB	***	***
E	*	*	AC	***	***
F	***	***	AD	***	***
G	*	*	AE	*	***
H	*	*	AF	**	**
J	***	***	AL	***	***
K	***	***	AM	*	*
L	***	***	AN	*	*
M	*	*	DR	**	**
N	*	*	DV	***	***
O	**	***	DW	*	*
P	*	*	DX	***	**
Q	***	***	DY	*	*
R	***	***	DZ	***	***
S	*	*	EA	*	*
T	***	***	ED	***	***
U	*	**	GL	**	**
V	***	***	GM	***	***

## 実施例4：光毒性の可能性

この実施例では、本発明の方法で使用するテトラサイクリン化合物の光毒性の可能性を評価する。特に、3T3線維芽細胞を収集し、 $1 \times 10^5$ 個の細胞 / mL の濃度でプレートに蒔き、該プレートを5%CO<sub>2</sub>および約95%湿度中、37℃で一晩インキュベートした。次の日、培地をプレートから取除き、ハンクス平衡塩溶液(HBSS)で置き換えた。薬物希釈をHBSSで作り、プレートに加えた。試験した各化合物に関し、化合物毒性のコントロールとして、光に当たない複製プレートを調製した。次いで、プレートを、暗い引き出しの中(コントロール用)、またはUV光下(1.6~1.8mW/cm<sup>2</sup>の指示値)で50分、インキュベートした。次いで、細胞をHBSSで洗浄し、新しい培地を加え、プレートを先に記載したように一晩インキュベートした。次の日、ニュートラルレッドを細胞生存能の指示薬として加えた。次いで、プレートをさらに3時間インキュベートした。次いで、細胞をHBSSで洗浄し、吸収紙上にプロットし、過剰の液体を除去した。50%EtOH、10%氷酢酸の溶液を加え、20分のインキュベーション後、535nmでのプレートの吸収をWallace Victor 5分光光度計を使用して読んだ。光毒性は、光処理培養物とコントロール培養物との間の違いを反映していた。結果を表5に示す。比較のため、テトラサイクリン誘導体COL-3、ならびにドキシサイクリンおよびミノサイクリンの結果を示す。光毒性を示す化合物を「\*\*\*\*」で示し(たとえば、5μg/mL未満)、中程度の光毒性を示す化合物を「\*\*\*」で示し(たとえば、5μg/mLを超えおよび約25μg/mL未満)、いくらか光毒性を示す化合物を「\*\*」で示し(たとえば、約25μg/mLを超えおよび約75μg/mL未満)、および最低の光毒性または光毒性がない化合物を「\*」で示す(たとえば、約75μg/mLを超える)。

【0534】

【表5】

表5

化合物コード	暗所毒性50 (μM)	UV毒性50 (μM)	化合物コード	暗所毒性50 (μM)	UV毒性50 (μM)
ミノサイクリン	*	*	V	*	*
ドキシサイクリン	*	***	W	*	**
COL-3	**	****	X	*	***
A	*	***	Y	*	*
B	*	*	Z	*	*
C	*	**	AA	*	*
D	*	**	AB	*	***
E	*	**	AC	*	*
F	*	**	AD	*	*
G	*	**	AE	*	**
H	*	*	AF	*	*
J	*	*	AL	*	***
K	*	*	AM	*	*
L	*	****	AN	*	*
M	*	*	DR	*	*
N	*	*	DV	*	**
O	*	**	DW	*	*
P	*	**	DX	*	**
Q	*	*	DY	*	*
R	*	*	DZ	*	***
S	*	**	EA	*	*
T	*	*	ED	*	*
U	*	*	GM	*	**

## 実施例5. 酸化の半減期測定

この実施例では、本発明のミノサイクリンおよびテトラサイクリン化合物の半減期を、Nillgesら(Nillges M, Enochs W, Swartz H. J. Org. Chem. 1991, 56, 5623-30)が記載する、酸化的条件下で評価した。理論に限定されるわけではないが、組織の染色は、酸化的不安定性から引き起こされ得ると考えられる。テトラサイクリン化合物を、連続フローマイクロ反応器中で、15モル過剰の過ヨウ素酸ナトリウムをpH11および22で使用して、加速酸化に供した。アスコルビン酸を用いて、各反応混合物のアリコートを種々の時点でクエンチし、各化合物の消滅をRP-HPLCで測定した。擬似一次速度定数および $t_{1/2}$ 値は、 $\log(A_0 - A_t / A_0)$ 対時間のプロット(ここで、 $A_0$ は、時間=0の時の各化合物で測定されるHPLC面積であり、 $A_t$ は、時間=tの時のHPLC面積である)から得られた。結果は、ミノサイクリンの酸化半減期は8.2秒であり、一方Bの酸化半減期は495秒であった。

## 【0535】

## 実施例6: S. aureus モデルによるインビボ抗細菌活性

この実施例では、本発明の方法で使用されるテトラサイクリン化合物のインビボ抗細菌活性を評価する。

## 【0536】

5匹のマウスの群に、ムチン媒体中のS. aureus RN450の致死量を、腹腔内注射した。24時間後に調べ、生存を評価した。無処理の動物は、100%の死亡率であった。ミノサイクリン、ドキシサイクリンまたは試験化合物を単回投与での皮下注射処置で、生存率は100%であった。ある場合は、用量応答実験を、化合物に関して、PD<sub>50</sub>(50%の動物を保護する化合物の用量)を計算することができた。結果

を表6に示す。

【0537】

【表6】

表6

化合物	用量 (mg/kg)	生存率	PD50 (mg/kg)
未処置	-	0(0/5)	--
ミノサイクリン	5	100 (5/5)	0.72
ドキシサイクリン	5	100 (5/5)	0.13
A	5	100 (5/5)	--
C	5	100 (5/5)	--
P	5	100 (5/5)	0.13
Q	5	100 (5/5)	0.45
V			1.4
W			1.08
AA	5	100 (5/5)	--
AD			4.54
AF			0.23
DV			1.1
DW			0.48
DX		0.58	0.58
DZ			1.11

実施例7：ラットカラギーナン誘発足浮腫炎症モデルに関する、インビボ抗炎症活性

本発明の方法で使用されるテトラサイクリン化合物の潜在的抗炎症性を調べるために、テトラサイクリン化合物を、カラギーナン誘発ラット足炎症のモデルで評価する。使用したモデルは、炎症反応を誘発するため、カラギーナンをラットの足底下に注射した。試験化合物または生理食塩水（コントロール）を、カラギーナン（1.5 mg / 0.1 mL）の足底下注射の30分前に、腹腔内投与した。足底下注射の前およびカラギーナンの注射から3時間後に、プレチスマメーター（plethysmometer）を使用して、足の体積を測定した（mm<sup>2</sup>）。結果を図1および2に示す。クルスカルワリスワンウェイ（Kruskal-Wallis One Way）ANOVAにより測定された有意差が、未処置コントロール対処置動物の炎症の間で見られた（p = 0.5）。

【0538】

図1は、化合物Aの種々の用量に関し、ドキシサイクリンのカラギーナン誘発炎症の調節を比較する。ドキシサイクリンは、約50 mg / kgで50%効果的濃度（EC<sub>50</sub>）を示し、一方化合物Aは、活性の改善を示した。

【0539】

図2は、化合物Pの種々な用量と比較した、ミノサイクリンのカラギーナン誘発炎症の調節を比較した。ミノサイクリンは、約50 mg / kgでEC<sub>50</sub>を示し、一方、化合物Pは、同じくらいたる改善された活性を示した。

【0540】

等価

当業者は、慣用の実験以上を必要とせずに、数多くの本明細書に記載した具体的な手順に等価の手順を認識するあるいは確かめることができるであろう。そのような等価物は、本発明の範囲に包含され、以下の請求項によってカバーされると考えられる。本願全体で挙げられた全ての参考文献、特許、特許出願の内容は、参照により、本明細書に組み込まれる。それらの特許、出願および他の文献の適切な成分、プロセスおよび方法は、本発明およびその実施形態のために選択される。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

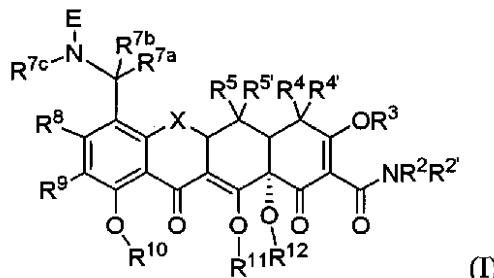
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化207】



の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩：

(式中、

Xは、C H C (R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup> Y, Y)、C R<sup>6</sup>’ R<sup>6</sup>、C = C R<sup>6</sup>’ R<sup>6</sup>、S、N R<sup>6</sup>、またはOであり；

Eは、N R<sup>7</sup>’ d R<sup>7</sup>’ e、O R<sup>7</sup>’ f または(C H<sub>2</sub>)<sub>0~1</sub> C (=W’) W R<sup>7</sup>’ g であり；

Wは、O、S、N R<sup>7</sup>’ h またはC R<sup>7</sup>’ i R<sup>7</sup>’ j であり；

W’は、O、SまたはN R<sup>7</sup>’ k であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>’、R<sup>4</sup>’、R<sup>4</sup>” およびR<sup>4</sup>” b は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>” 0、R<sup>1</sup>” 1 およびR<sup>1</sup>” 2 は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>4</sup>” は、N R<sup>4</sup>” a R<sup>4</sup>” b 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシリル、ハロゲン、または水素であり；

R<sup>5</sup>” およびR<sup>5</sup>’ は、それぞれ、ヒドロキシリル、水素、チオール、アルカノイル、アロイル、アルカロイル、アリール、ヘテロ芳香族、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

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

R<sup>7</sup>” a、R<sup>7</sup>” b、R<sup>7</sup>” c、R<sup>7</sup>” d、R<sup>7</sup>” e、R<sup>7</sup>” f、R<sup>7</sup>” g、R<sup>7</sup>” h、R<sup>7</sup>” i、R<sup>7</sup>” j およびR<sup>7</sup>” k は、それぞれ独立して、水素、アリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシリル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル、またはアリールカルボニルオキシであるか、あるいはR<sup>7</sup>” c およびR<sup>7</sup>” d、またはR<sup>7</sup>” c およびR<sup>7</sup>” f は、結合して環を形成し；

R<sup>8</sup>” は、水素、ヒドロキシリル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

R<sup>9</sup>” は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、

アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または $-(CH_2)_0\sim_3(NR^{9c})_{0\sim_1}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

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

Z'は、O、S、または $NR^{9f}$ であり；

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

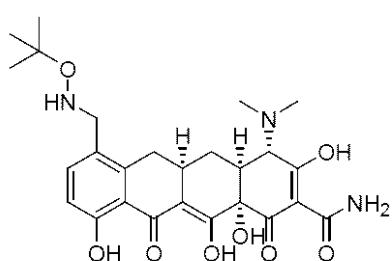
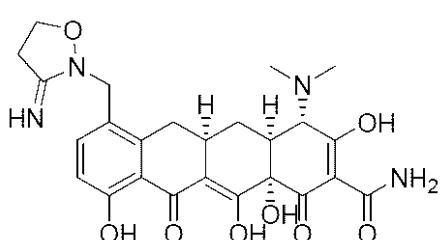
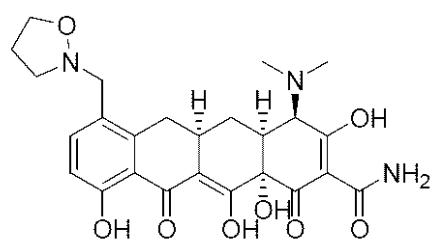
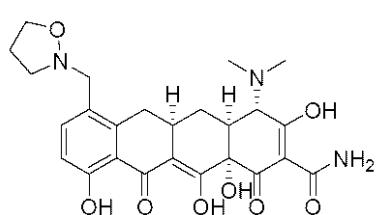
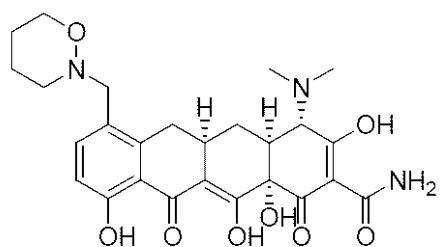
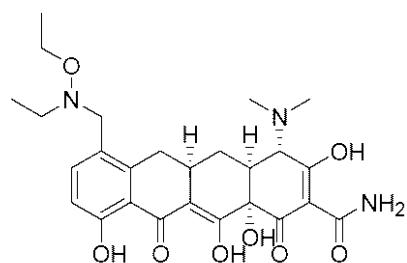
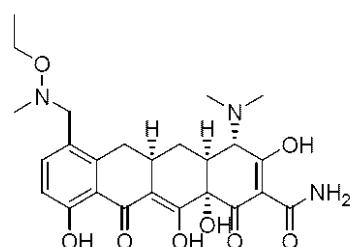
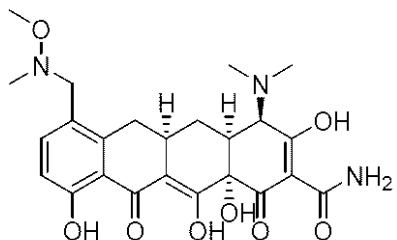
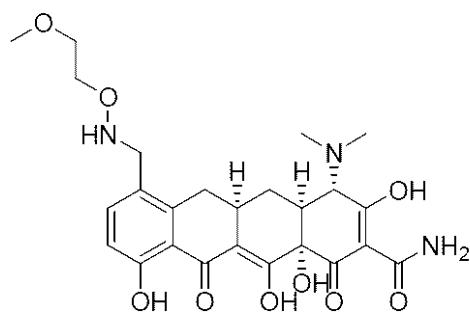
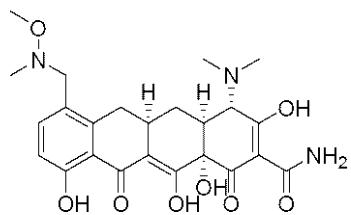
$R^{1\sim 3}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；および

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

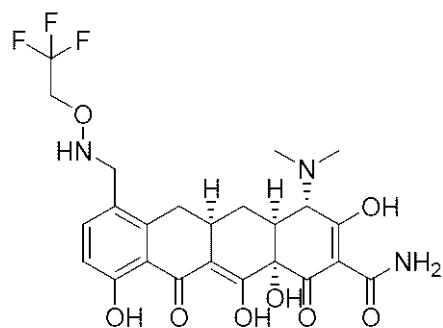
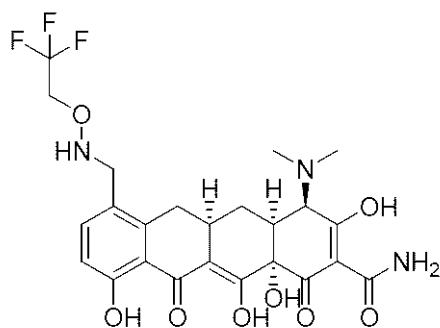
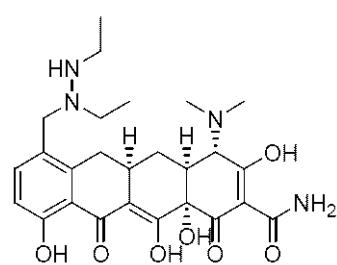
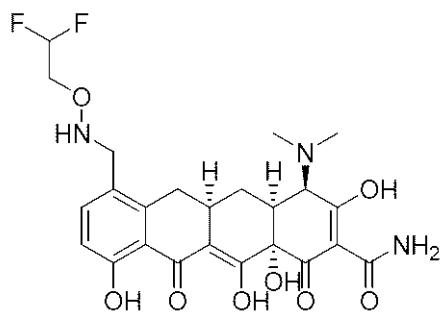
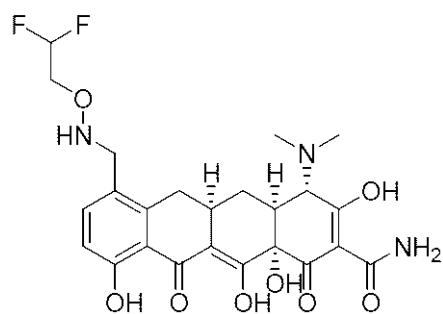
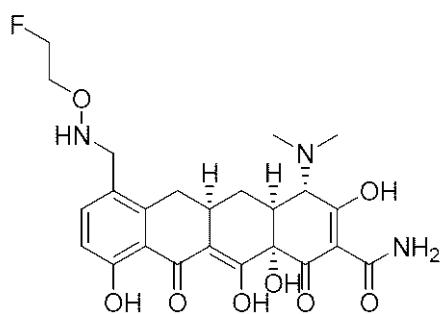
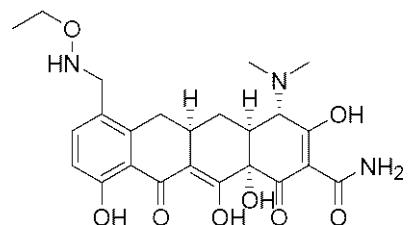
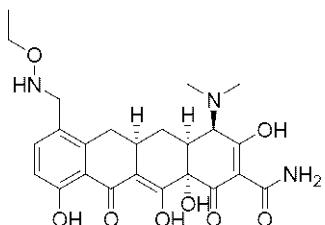
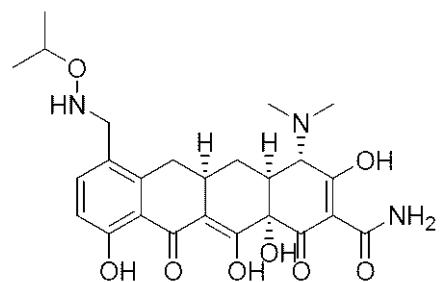
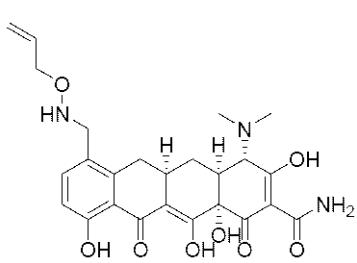
【請求項2】

前記置換テトラサイクリン化合物は、

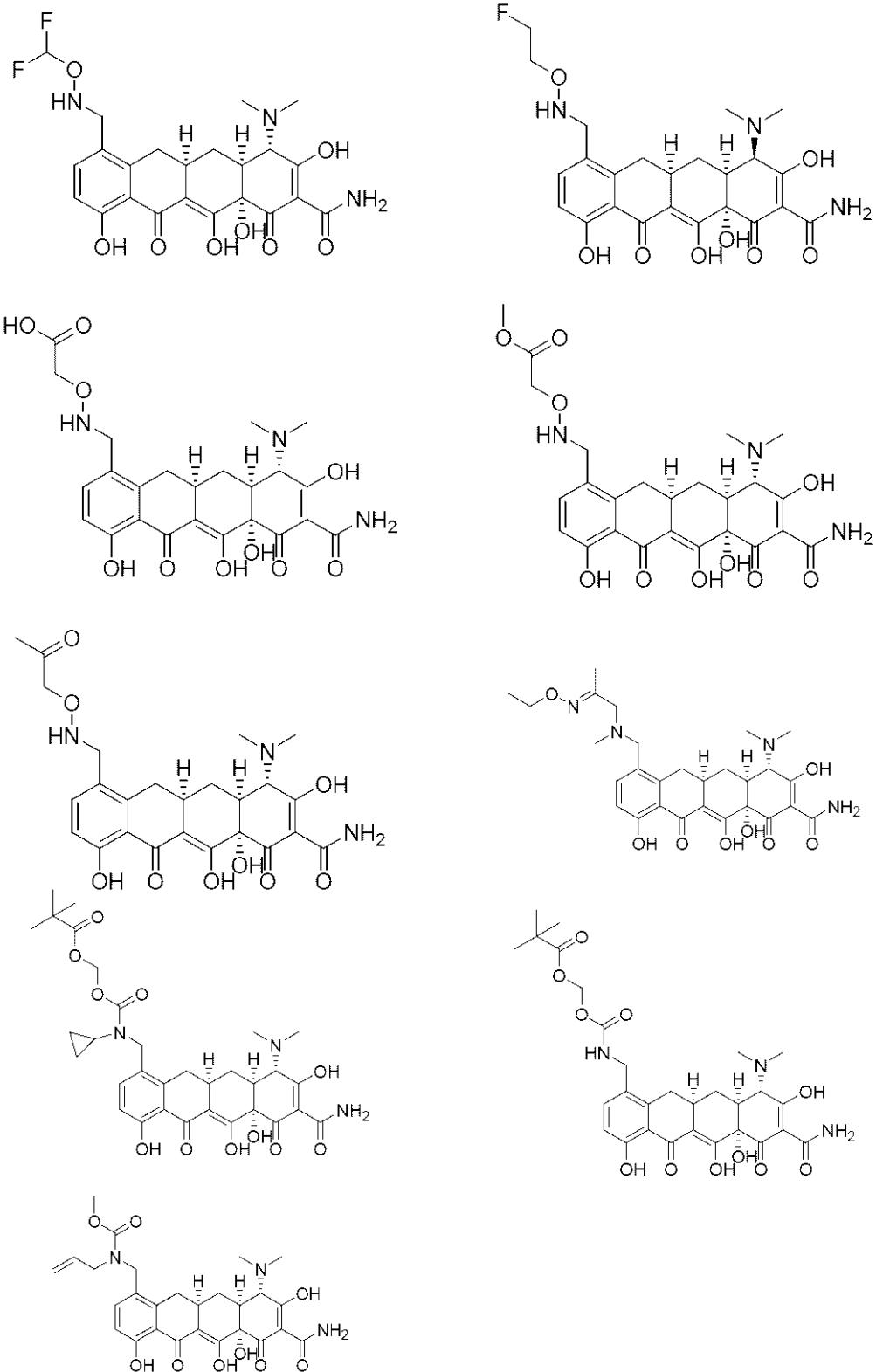
【化 2 0 9】



【化 2 1 0】



【化 2 1 1】

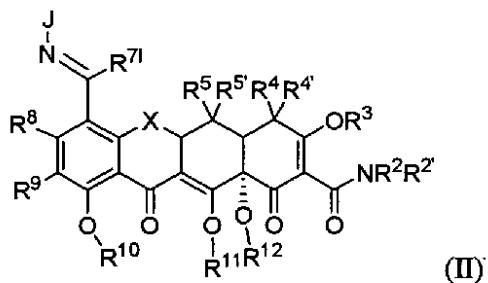


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

式 II :

## 【化212】



の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩：

(式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{1\sim 3}\text{Y}, \text{Y})$ 、 $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、 $\text{C}=\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

Jは、 $\text{NR}^{7m}\text{R}^{7n}$ 、 $\text{OR}^{7o}$ 、またはヘテロアリルであり；

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

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

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

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

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

$\text{R}^{71}$ 、 $\text{R}^{7m}$ 、 $\text{R}^{7n}$ および $\text{R}^{7o}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^9$ は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_0\sim_3(\text{NR}^{9c})_{0\sim 1}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

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

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

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

$\text{R}^{1\sim 3}$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アル

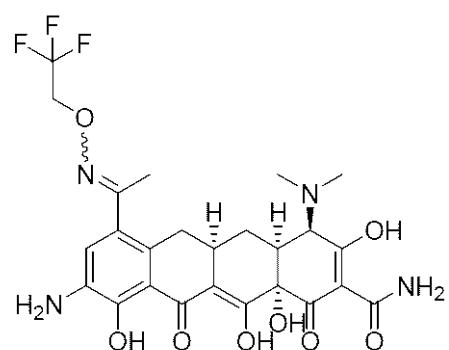
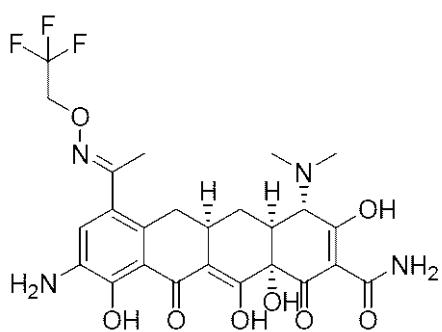
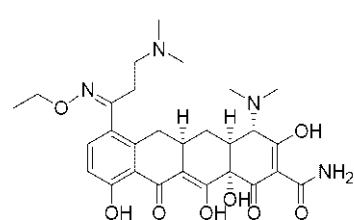
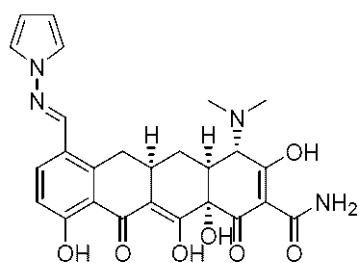
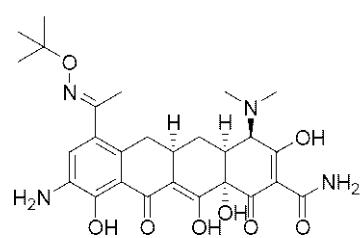
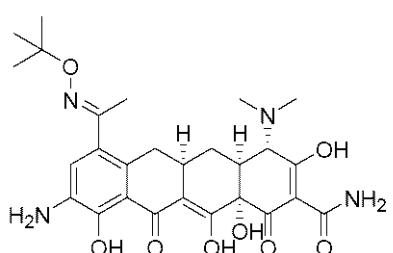
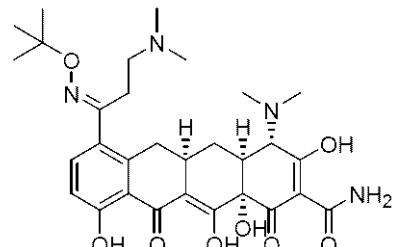
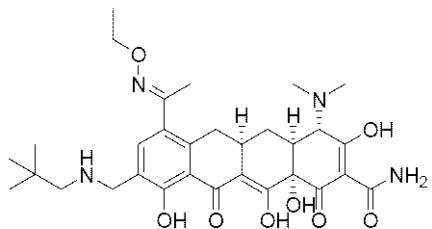
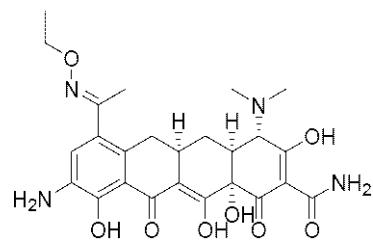
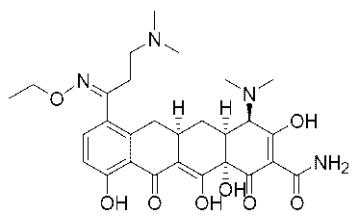
キルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；および

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

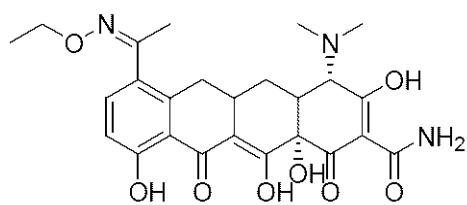
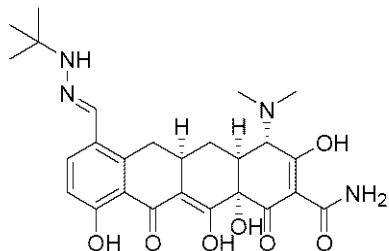
【請求項 4】

前記置換テトラサイクリン化合物は、

【化 2 1 3】



## 【化 2 1 4】

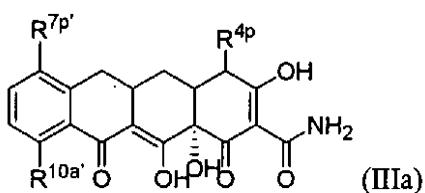


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項3の化合物。

## 【請求項 5】

式 ( I I I a ) :

## 【化 2 1 5】



(式中、

R<sup>4p</sup> は、 - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> または水素であり；

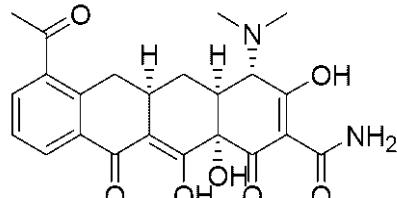
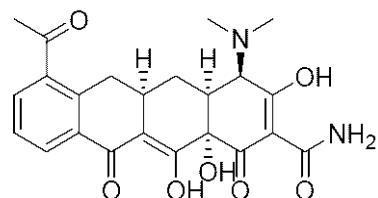
R<sup>7p</sup> は、水素、アミノ、アシル、ヘテロアリ - ル、アミノアルキルであり；

R<sup>10a'</sup> は、水素、ヘテロアリ - ル、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、シアノ、アルキル、またはアルコキシである) の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

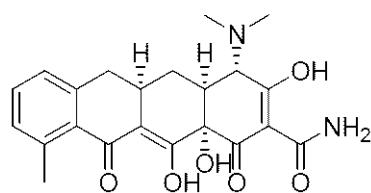
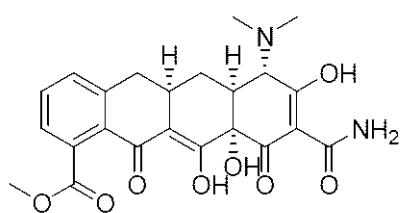
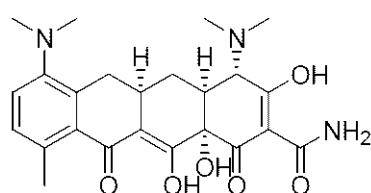
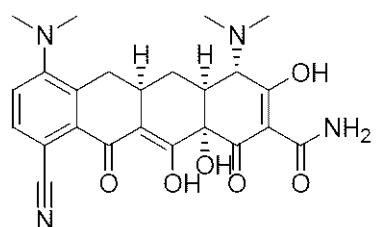
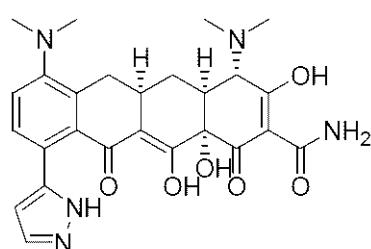
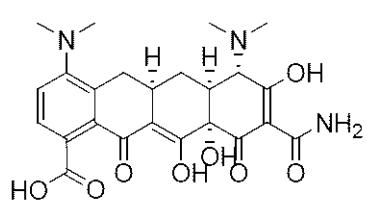
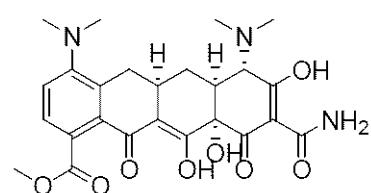
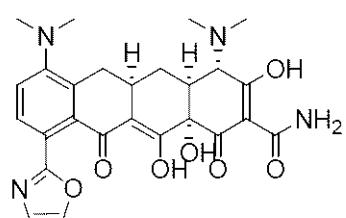
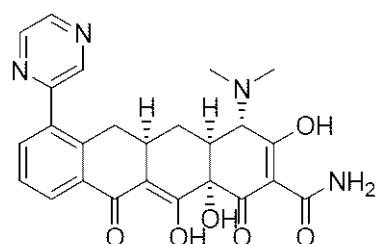
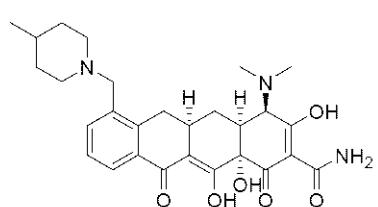
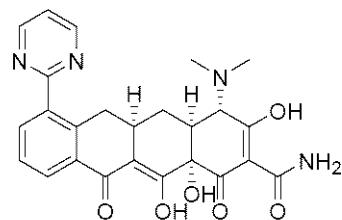
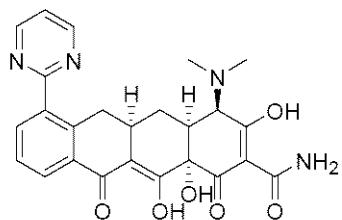
## 【請求項 6】

前記置換テトラサイクリン化合物が、

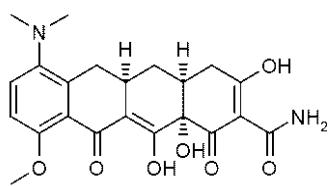
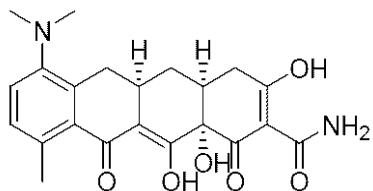
## 【化 2 1 6】



【化 2 1 7】



## 【化 2 1 8】

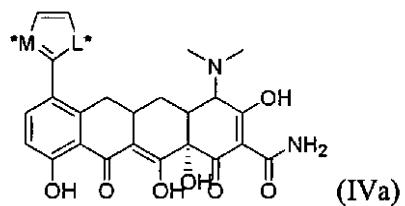


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項5の化合物。

## 【請求項 7】

式 ( I V a ) :

## 【化 2 1 9】



(式中、

$L^*$  は、O、NH、またはSであり；

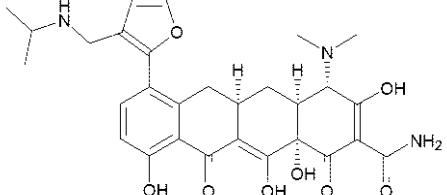
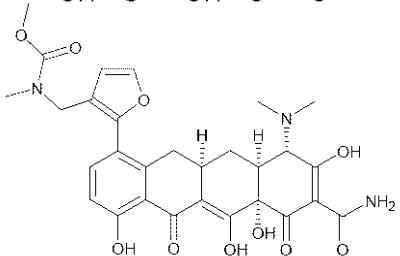
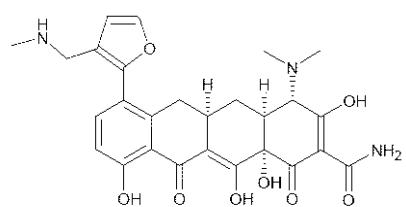
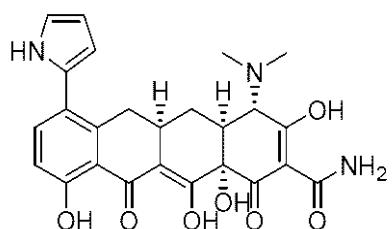
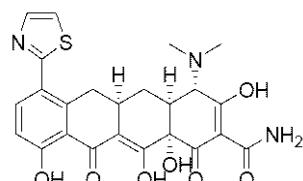
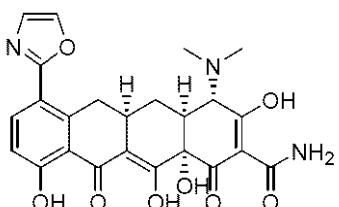
\*Mは、N、CH、またはCR<sup>7</sup>ps'であり；

CR<sup>7</sup>ps'は、アミノアルキルである)の化合物およびその医薬的に許容しうる塩。

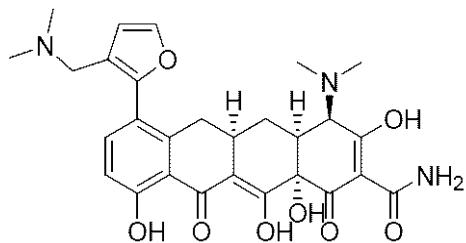
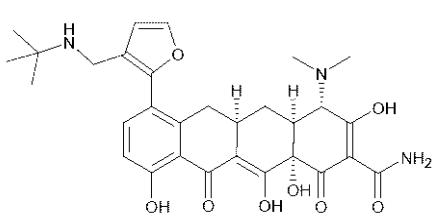
## 【請求項 8】

前記化合物は、

## 【化 2 2 0】



## 【化221】

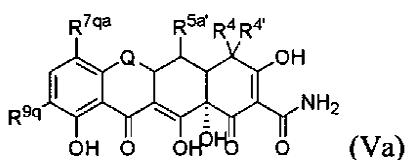


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項7の化合物。

## 【請求項9】

式(Va)：

## 【化222】



(式中、

Qは、-CH<sub>2</sub>または-C=CH<sub>2</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、水素であり；

R<sup>4'</sup>は、水素またはアルキルアミノであり；

R<sup>5a'</sup>は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>7qa</sup>は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または水素であり；

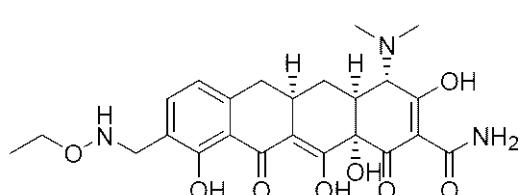
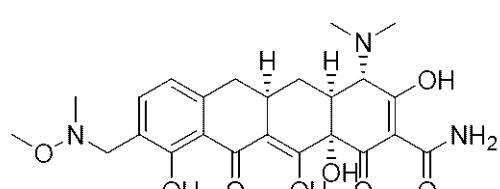
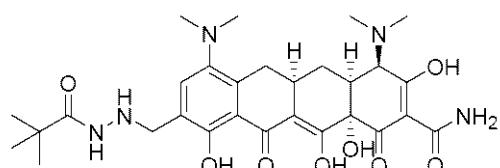
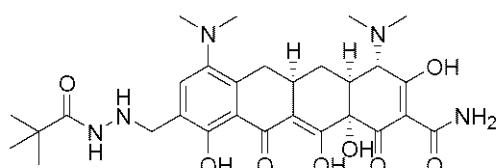
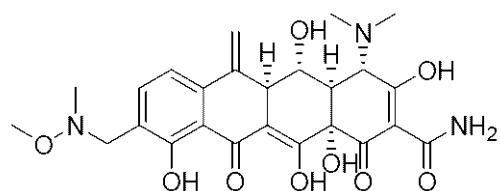
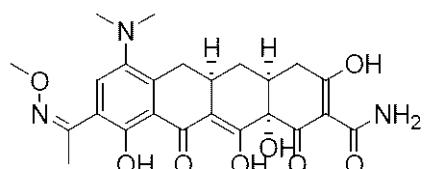
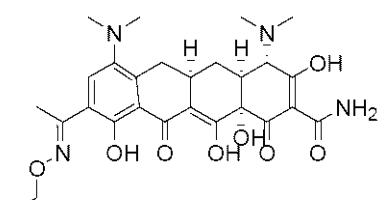
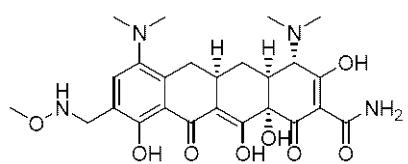
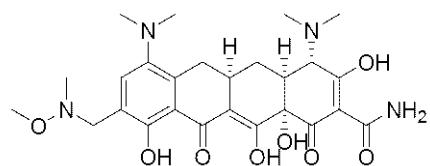
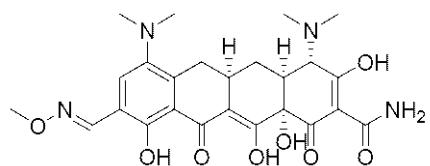
R<sup>9q</sup>は、CR<sup>9g</sup>'NR<sup>9h</sup>'またはCR<sup>9i</sup>'R<sup>9j</sup>'NR<sup>9k</sup>'R<sup>9l</sup>'であり；

R<sup>9g</sup>'、R<sup>9h</sup>'、R<sup>9i</sup>'、R<sup>9j</sup>'、R<sup>9k</sup>'およびR<sup>9l</sup>'は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ウレア、またはアルコキシであり、あるいはR<sup>9k</sup>'およびR<sup>9l</sup>'は、結合して環を形成する)の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項10】

前記化合物は、

## 【化223】

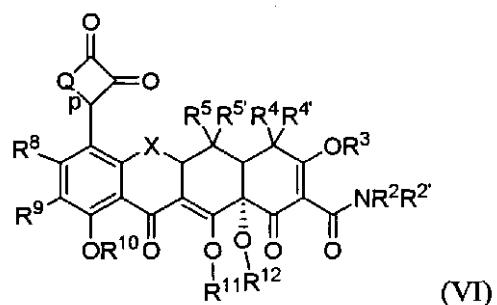


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項9の化合物。

## 【請求項11】

式(VI)：

## 【化224】



の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩：

(式中、

$X$ は、 $\text{C H C}(\text{R}^1\text{Y}, \text{Y})$ 、 $\text{C R}^6$ 、 $\text{C}=\text{C R}^6$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{N R}^6$ 、または $\text{O}$ であり；

$p$ は、単結合または二重結合であり；

$Q$ は、 $p$ が二重結合の場合、 $\text{C R}^7$ であり、あるいは $p$ が単結合の場合、 $Q$ は、 $\text{C R}^7$ 、 $\text{R}^7$ であり；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^4$ <sup>a</sup>および $\text{R}^4$ <sup>b</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は、それぞれ、水素またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^4$ は、 $\text{N R}^4$ <sup>a</sup>、 $\text{R}^4$ <sup>b</sup>、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

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

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

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^7$ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アシル、アリールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^8$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}^9$ は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ- $(\text{C H}_2)_0\text{-}_3(\text{N R}^9)^c_0\text{-}_1\text{C}(=\text{Z}')\text{Z R}^9$ <sup>a</sup>であり；

$Z$ は、 $\text{C R}^9$ <sup>d</sup>、 $\text{R}^9$ <sup>e</sup>、 $\text{S}$ 、 $\text{N R}^9$ <sup>b</sup>、または $\text{O}$ であり；

$Z'$ は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または $\text{N R}^9$ <sup>f</sup>であり；

$\text{R}^9$ <sup>a</sup>、 $\text{R}^9$ <sup>b</sup>、 $\text{R}^9$ <sup>c</sup>、 $\text{R}^9$ <sup>d</sup>、 $\text{R}^9$ <sup>e</sup>および $\text{R}^9$ <sup>f</sup>は、それぞれ独立して、水素、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、複素環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

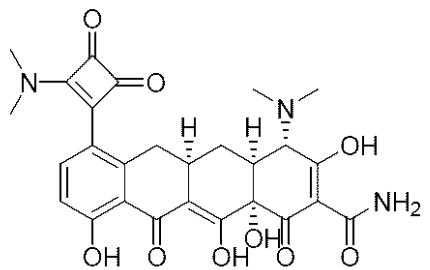
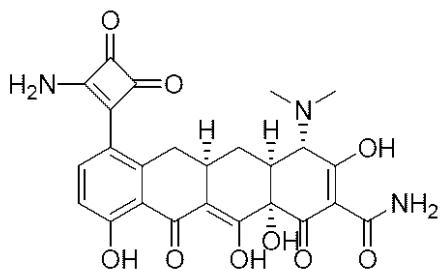
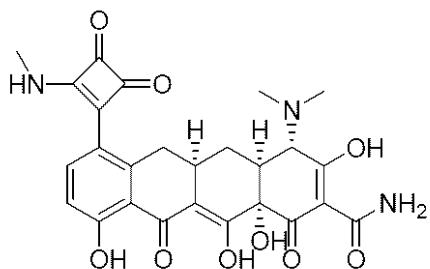
$\text{R}^1$ <sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；および

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

【請求項 1 2】

前記置換テトラサイクリン化合物は、

【化 2 2 5】

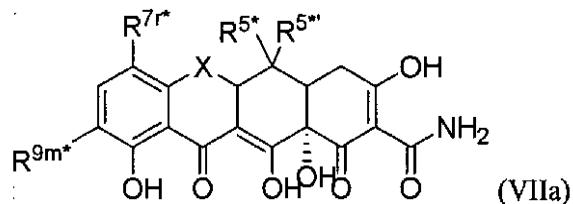


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項11の化合物。

### 【請求項 1 3】

式 ( V I I a ) :

【化 2 2 6】



の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩：

(式中、

$X$  は、 $C\mathbb{R}^6$ \*,  $\mathbb{R}^6$ \* であり；

$R^5$ \* は、水素であり；

$R^5$ \* は、水素、ヒドロキシルであり；

R<sup>6</sup>\* は、水素またはアルキルであり；

$R^6$ \* は、水素であり；

R<sup>7</sup>「\*」は、水素、アルキル、ヘテロアリール、アシル、またはアルキルアミノであり

R<sup>9</sup>m<sup>\*</sup>は、アミノアルキル、複素環部分、アリール、-CONR<sup>9</sup>m<sup>a</sup>R<sup>9</sup>m<sup>b</sup>、-

COR<sup>9m\*</sup>、-COOR<sup>9m\*</sup>、アルキル、シクロアルキル、または水素であり

$R^{9m*}$  は、アミノアルキル、アリール、またはアルキルであり；

R<sup>9</sup>m\* は、アルキル、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキルであり。

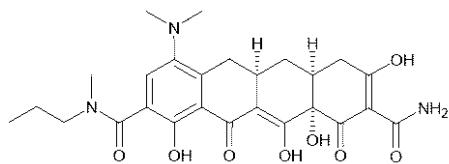
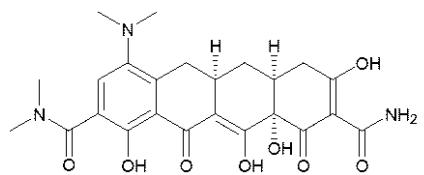
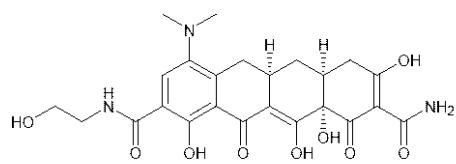
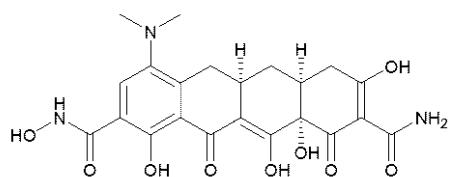
R<sup>9</sup>m<sup>a</sup> および R<sup>9</sup>m<sup>b</sup> は、それぞれ、水素、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシア

ルキル、アリール、またはアルコキシであり、あるいはこれらは結合して環を形成する)

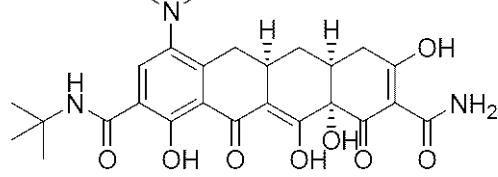
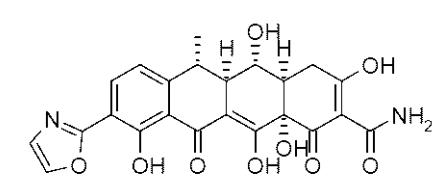
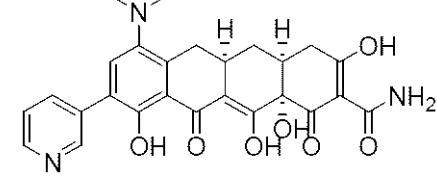
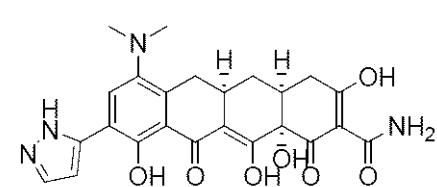
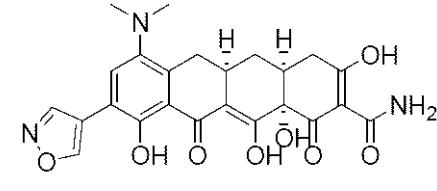
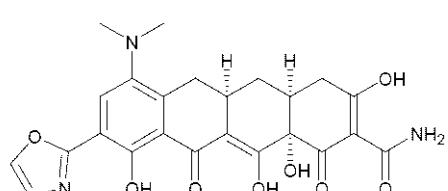
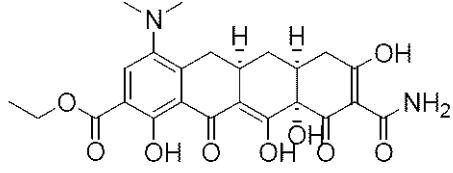
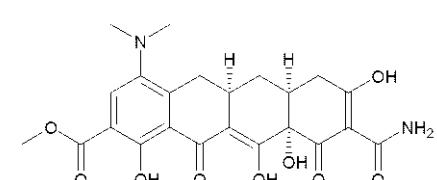
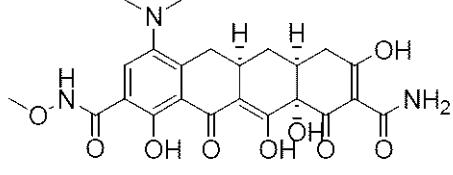
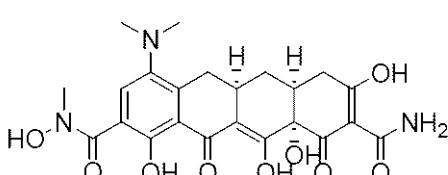
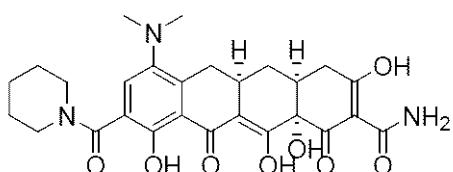
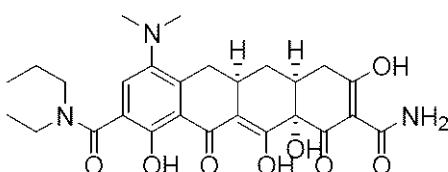
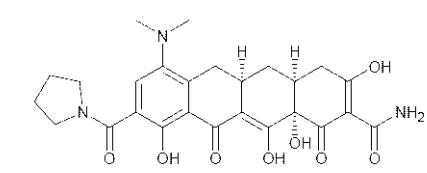
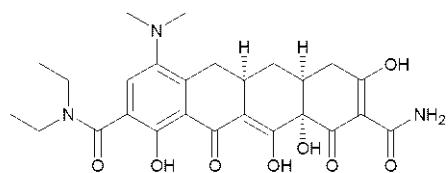
【請求項 14】

前記化合物は、

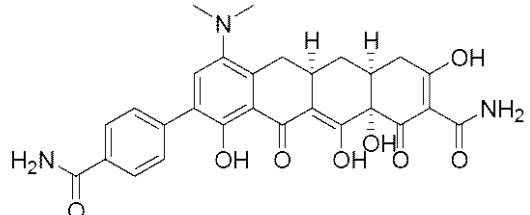
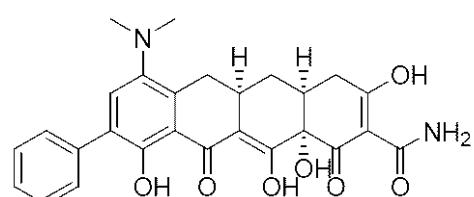
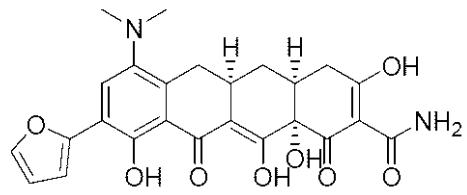
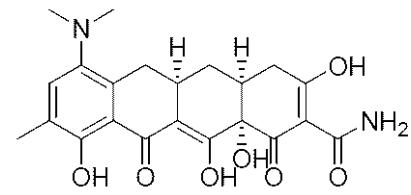
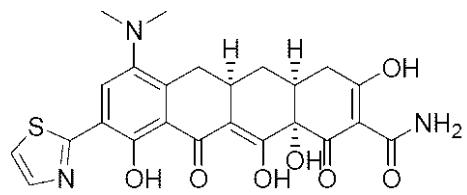
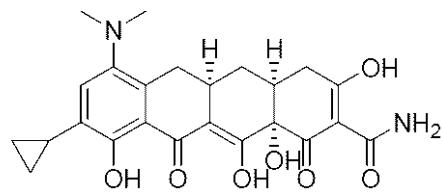
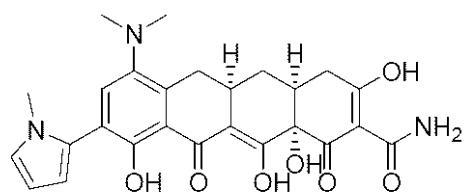
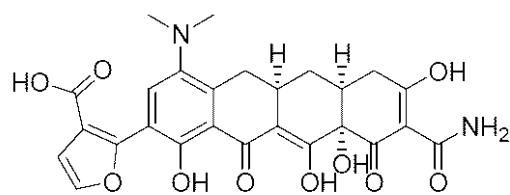
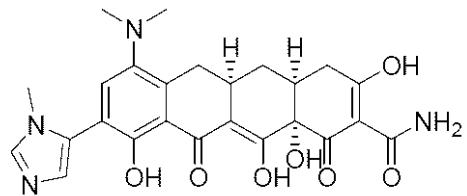
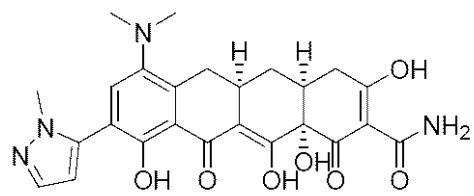
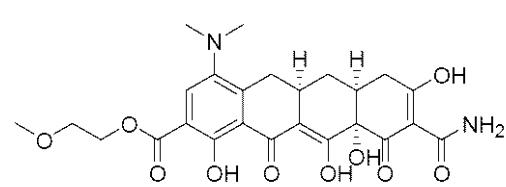
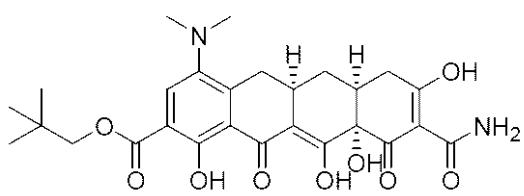
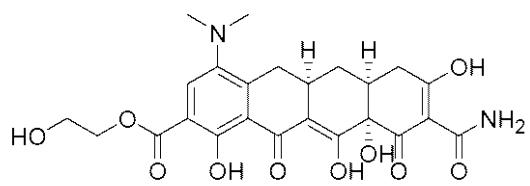
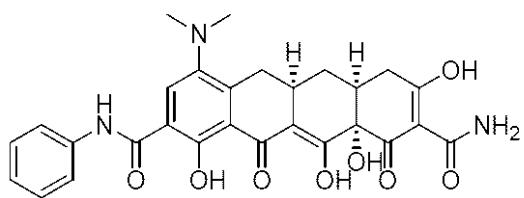
【化 2 2 7】



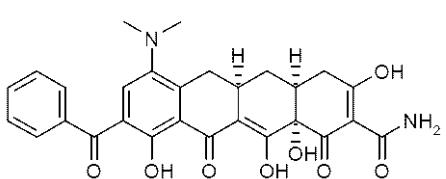
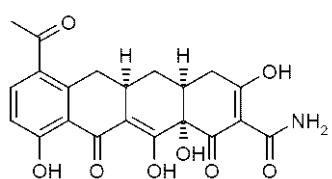
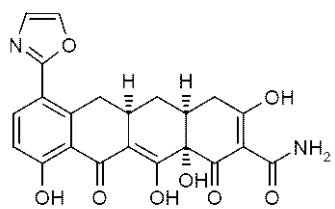
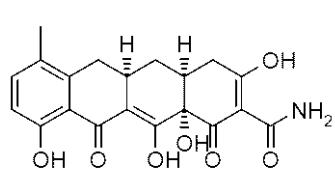
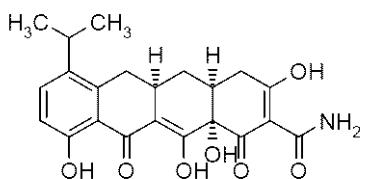
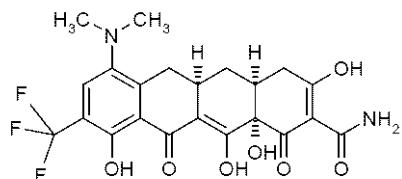
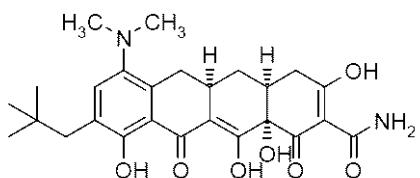
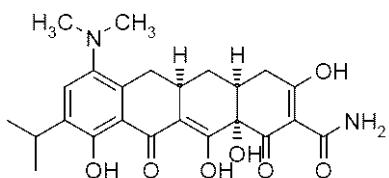
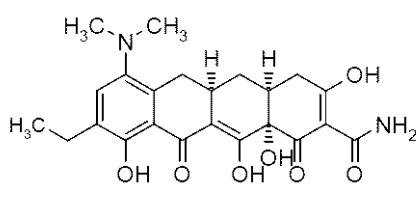
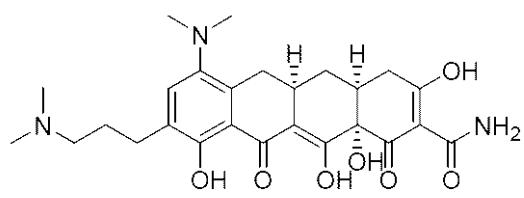
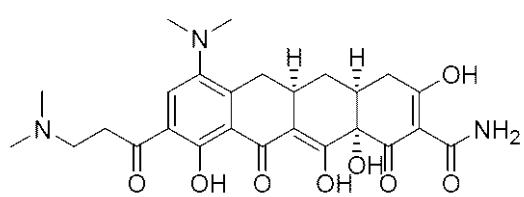
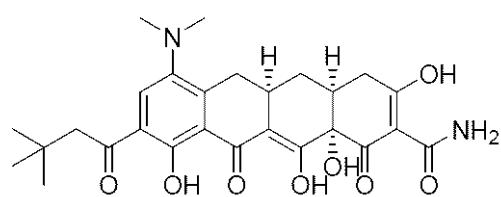
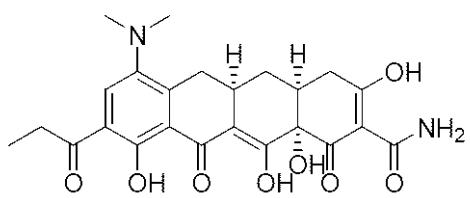
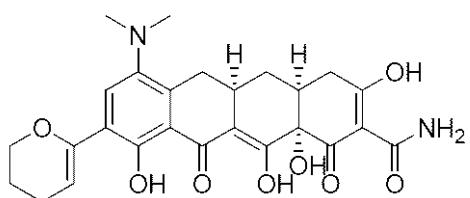
【化 2 2 8】



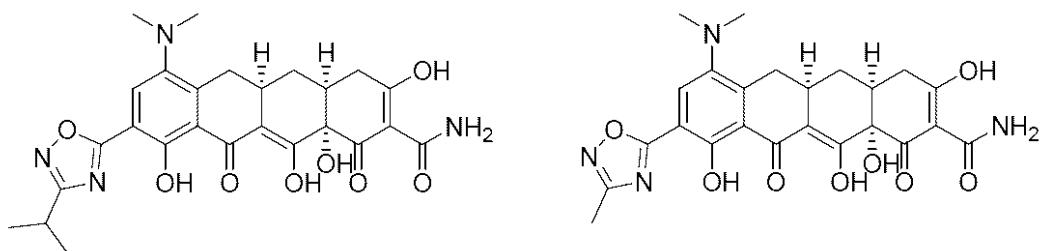
【化 2 2 9】



【化 2 3 0】



## 【化231】

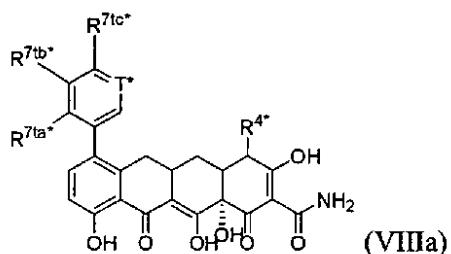


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項1\_3の化合物。

## 【請求項15】

式(VIIIa)：

## 【化232】



の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩：

(式中、

$T^*$ は、NまたはCHであり；

$R^{4*}$ は、水素またはアルキルアミノであり；

$R^{7ta*}$ は、水素またはハロゲンであり；

$R^{7tb*}$ は、水素、 $-CH=CHCN$ 、ヒドロキシアルキル、 $-CONR^{7tb^a}R^{7tb^b}$ 、 $-NHCOR^{7tb^d}$ であり；

$R^{7tb^a}$ および $R^{7tb^b}$ は、結合して環を形成し；あるいは $R^{7tb^a}$ は、水素またはアルキルであり、そして $R^{7tb^b}$ は、水素、アルコキシ、アルキル、または $-(CH_2)_xR^{7tb^c}$ であり；

$R^{7tb^c}$ は、アミノ、アルキル、アルコキカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシリル、アリール、複素環部分、またはアルコキカルボニルアミノであり；

$R^{7tb^d}$ は、 $-(CH_2)_yR^{7tb^e}$ （式中、 $R^{7tb^e}$ はアミノである）であり；

$R^{7tc*}$ は、水素、 $-O(CH_2)_zR^{7tc^a}$ 、 $-CONHR^{7tc^b}$ 、または $-NHCOR^{7td}$ （式中、 $R^{7tc^b}$ は、 $-(CH_2)_wR^{7cc}$ であり、 $R^{7tc^a}$ および $R^{7cc}$ は、それぞれ、アミノである）であり；

$R^{7td}$ は、アルコキシであり；あるいは

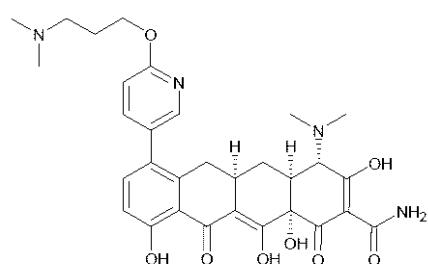
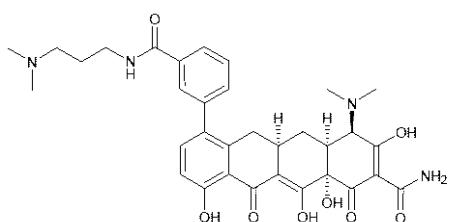
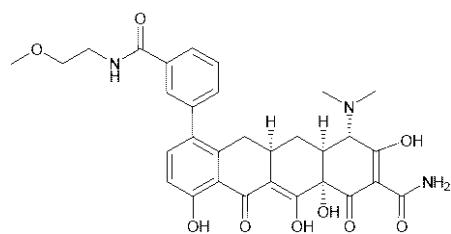
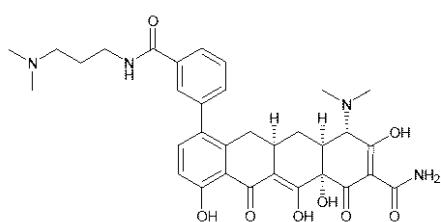
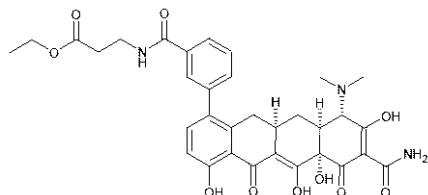
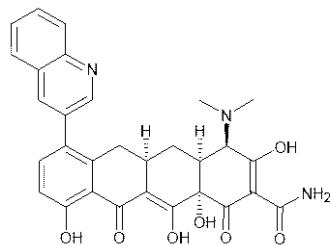
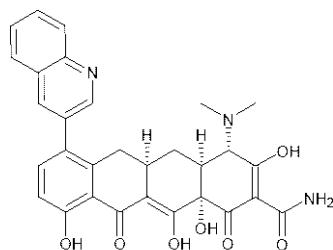
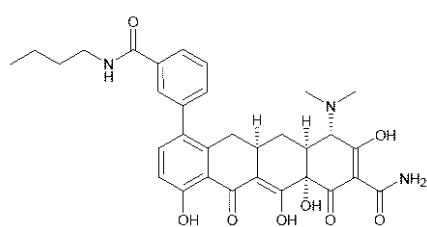
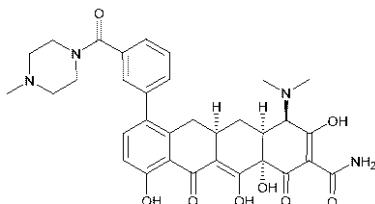
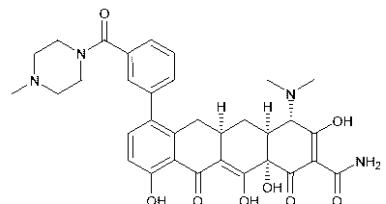
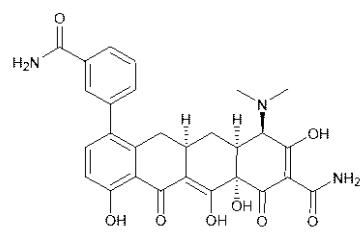
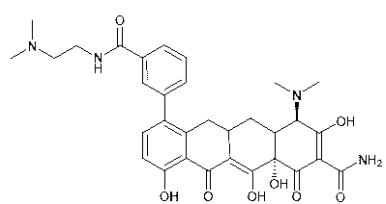
$R^{7tb*}$ および $R^{7tc*}$ は、結合して環を形成し；

w、x、yおよびzは、それぞれ独立して、0と5との間の整数である)。

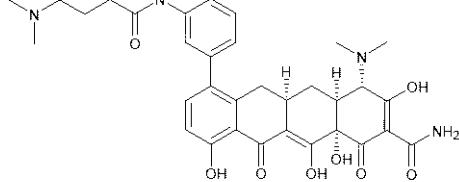
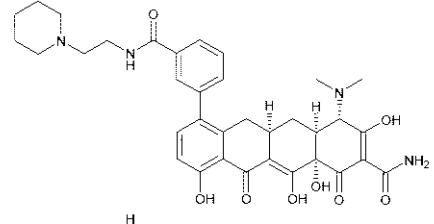
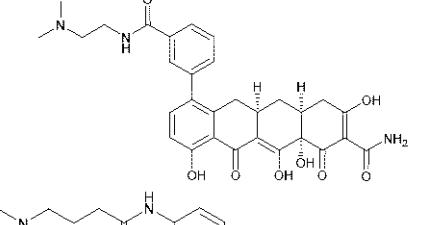
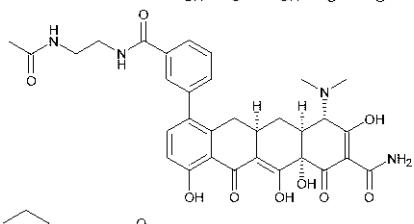
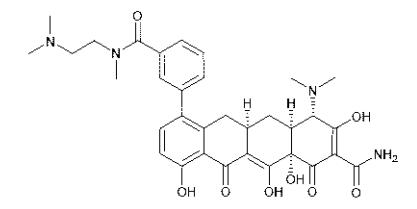
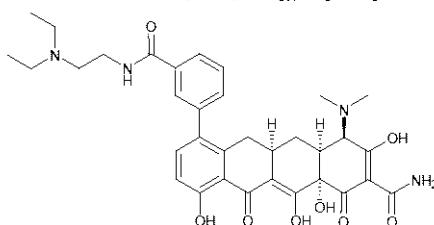
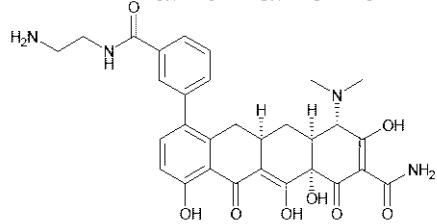
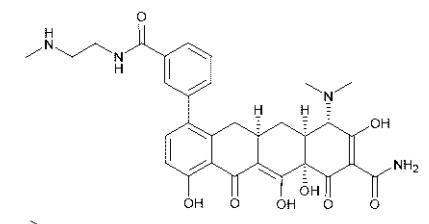
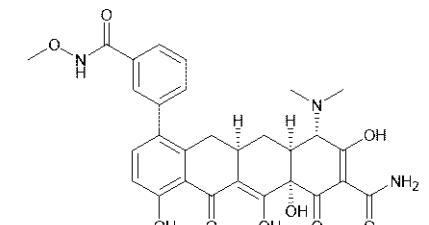
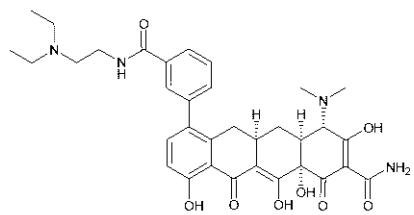
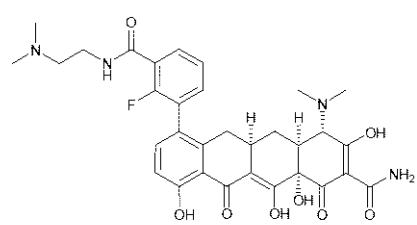
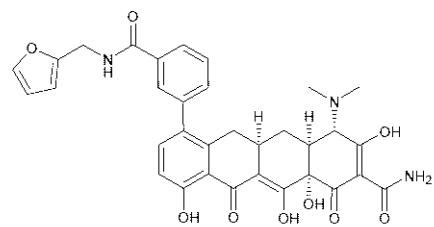
## 【請求項16】

前記化合物は、

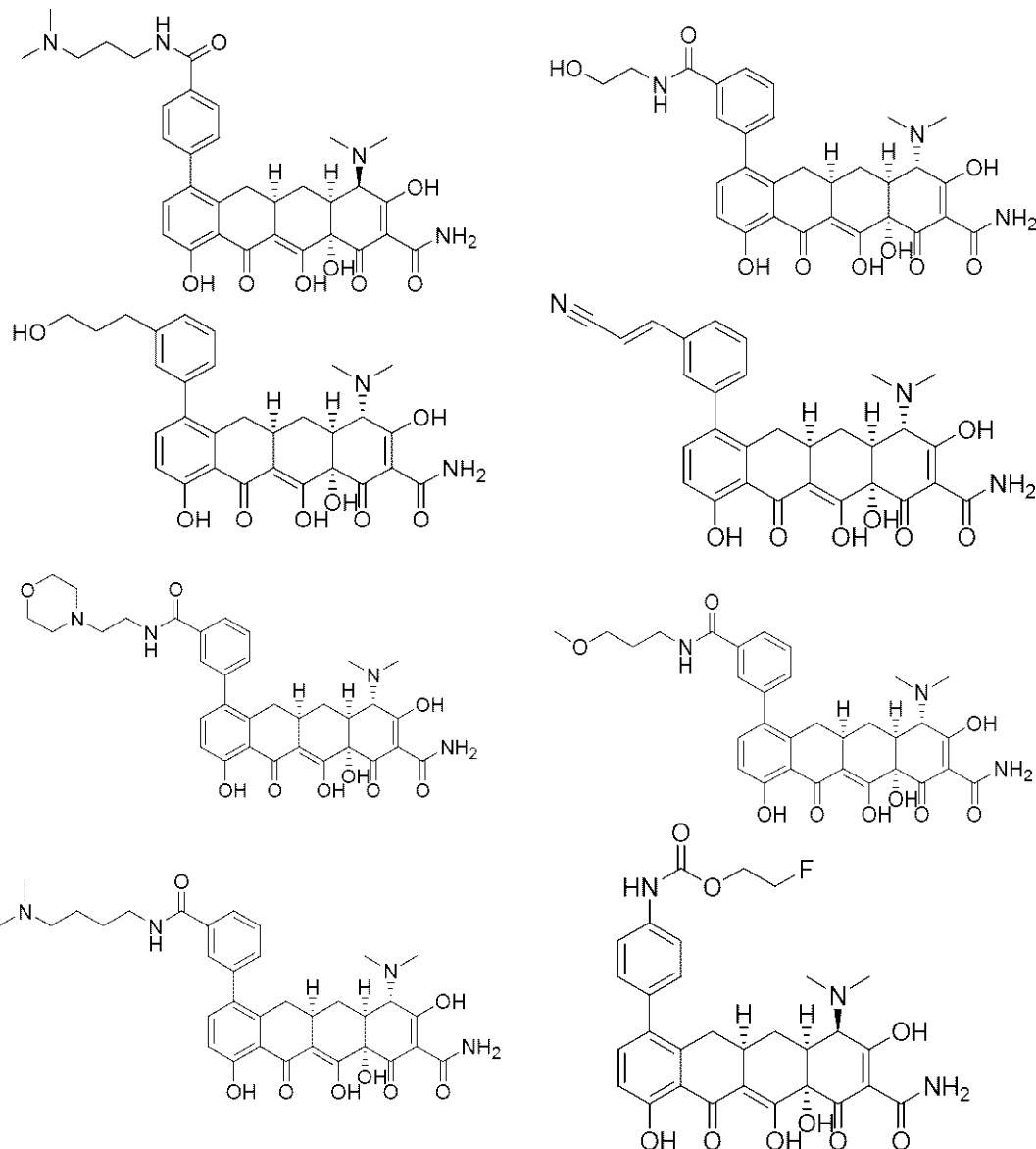
【化 2 3 4】



## 【化 2 3 5】



## 【化 2 3 6】

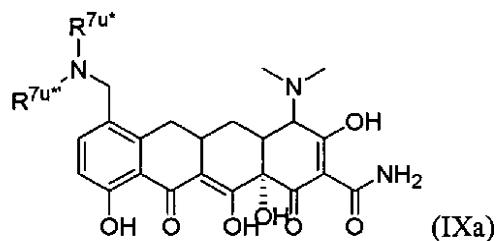


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項1 5の化合物。

## 【請求項 1 7】

式 (IXa) :

## 【化 2 3 8】



(式中、

$R^{7u*}$  は、水素であり；

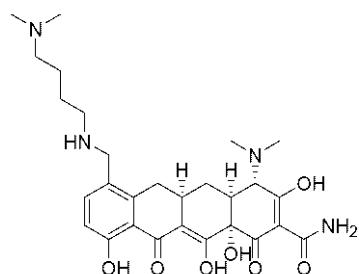
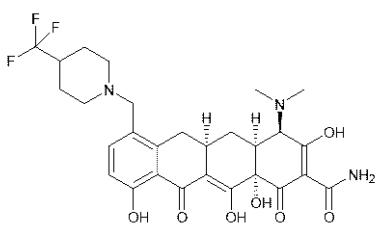
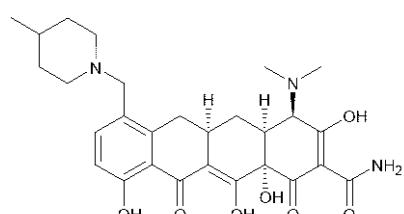
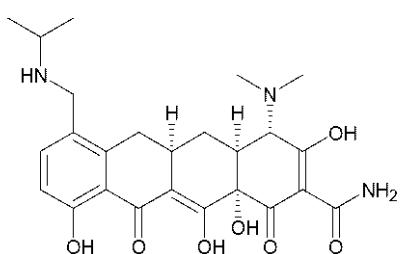
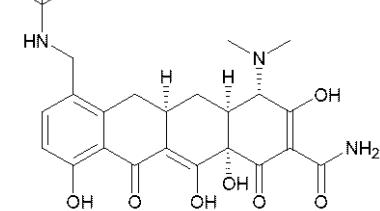
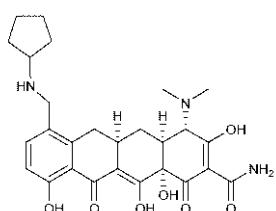
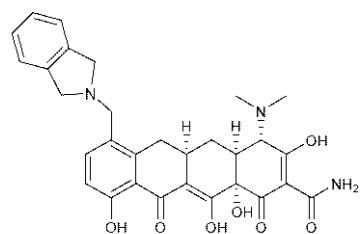
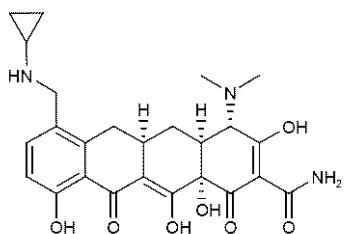
$R^{7u**}$  は、アルキルまたは $-(CH_2)_dR^{7u^a}$  (式中、 $d$ は、0と5との間の整数であり、そして $R^{7u^a}$ はアミノである)であり；あるいは

$R^{7u*}$  および $R^{7u**}$  は、結合して環を形成する)の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 1 8】

前記化合物は、

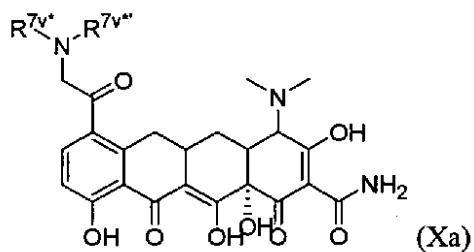
## 【化 2 4 0】

およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項1 7の化合物。

## 【請求項 1 9】

式(Xa)：

## 【化 2 4 2】



(式中、

 $R^{7v*}$  は、アルキル、水素、またはアリルであり； $R^{7v''}$  は、アリールアルキル、または  $-COO(CH_2)_fR^{7v^a}$  であり；あるいは $R^{7v*}$  および  $R^{7v''}$  は、結合して環を形成し；

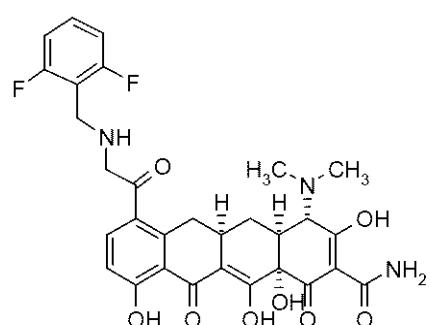
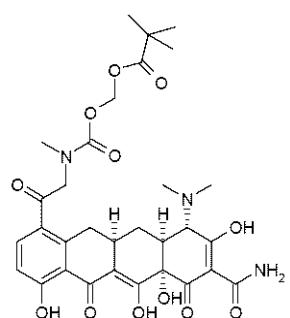
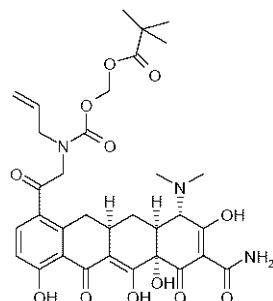
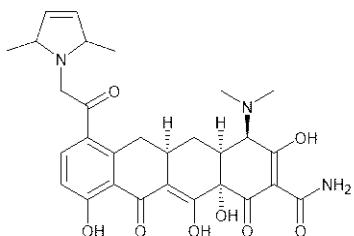
$f$  は、0 と 5 との間の整数であり；

$R^{7v^a}$  は、アルキルカルボニルオキシである) の 化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 20】

前記置換テトラサイクリン化合物は、

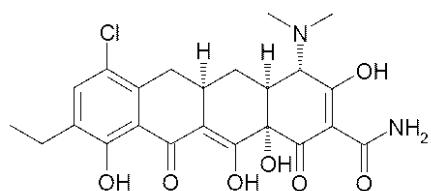
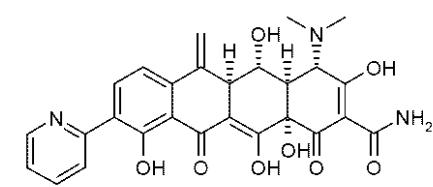
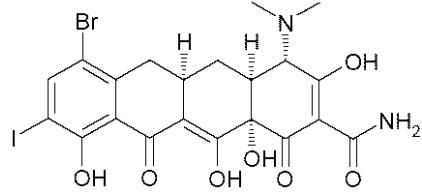
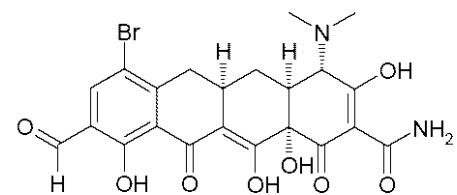
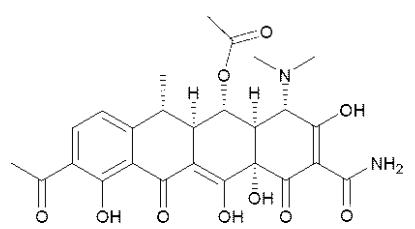
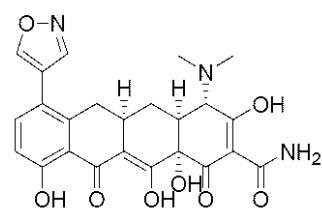
【化 244】



およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項 19 の化合物。

【請求項 21】

【化 245】

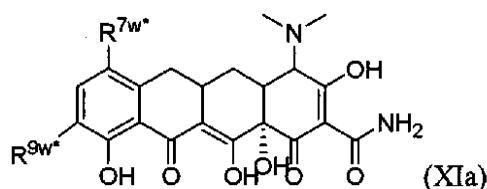


からなる群より選択される置換テトラサイクリン化合物、およびこれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項 22】

式 X I a :

## 【化247】



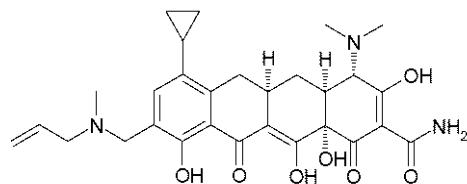
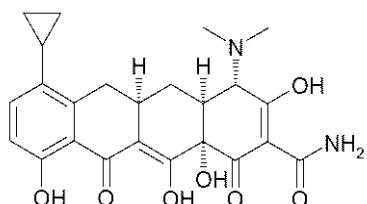
(式中、

R<sup>7 w \*</sup> は、シクロアルキルであり；R<sup>9 w \*</sup> は、水素または - C H<sub>2</sub> N R<sup>9 w a</sup> R<sup>9 w b</sup> であり；R<sup>9 w a</sup> は、アルキルであり、そして R<sup>9 w b</sup> はアリルである ) の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項23】

前記化合物は、

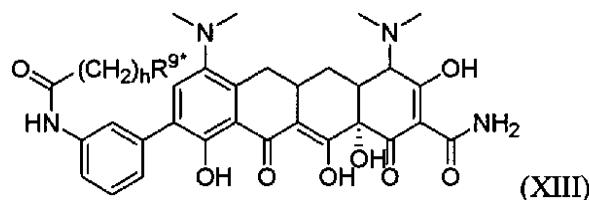
## 【化248】

およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項22の化合物。

## 【請求項24】

式(XIII)：

## 【化249】



(式中、

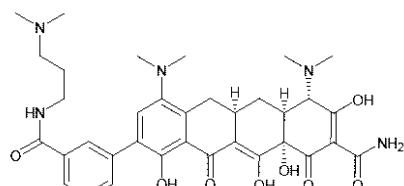
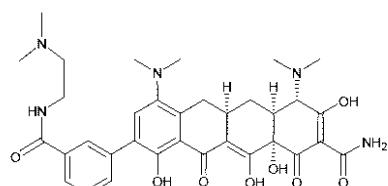
h は、0 と 5 との間の整数であり；

R<sup>9 \*</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキカルボニル、アリールオキカルボニル、またはアミノカルボニルである ) の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項25】

前記化合物は、

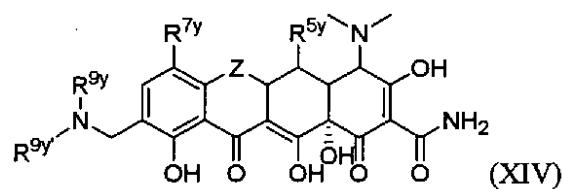
## 【化250】

およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項24の化合物。

## 【請求項26】

式 X I V :

【化 251】



(式中、

Z は、 - C = C H<sub>2</sub> または - C H<sub>2</sub> であり；

R<sup>5y</sup> は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>7y</sup> は、水素またはジメチルアミノであり；

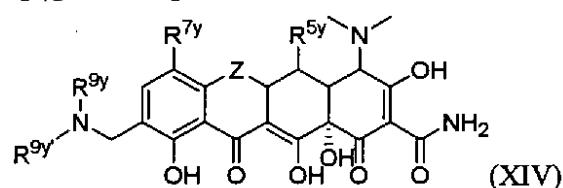
R<sup>9y</sup> は、水素であり；

R<sup>9y'</sup> は、 - C H<sub>2</sub> - シクロアルキル、または - C H<sub>2</sub> - 置換アリールである) の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 27】

式 X I V :

【化 251】



(式中、

Z は、 - C = C H<sub>2</sub> または - C H<sub>2</sub> であり；

R<sup>5y</sup> は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>7y</sup> は、水素であり；

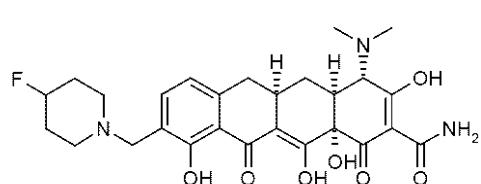
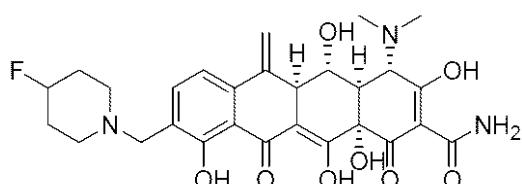
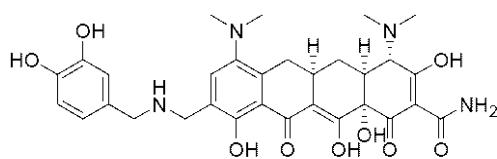
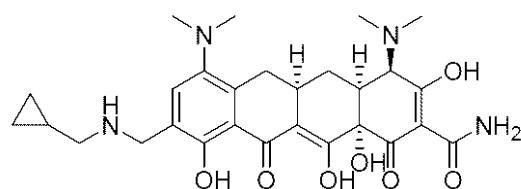
R<sup>9y</sup> は、水素であり；

R<sup>9y'</sup> は、 - C H<sub>2</sub> - シクロアルキル、または - C H<sub>2</sub> - 置換アリールであり；あるいは

R<sup>9y</sup> および R<sup>9y'</sup> は結合して、置換ピペリジニル環またはテトラシクロピリジニル環を形成する) の置換テトラサイクリン化合物、またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 28】

【化 256】

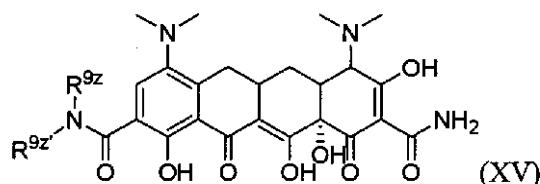


からなる群より選択される化合物、およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、化合物。

【請求項 29】

式 X V :

【化 258】



(式中、

$R^{9z}$  は、水素であり；

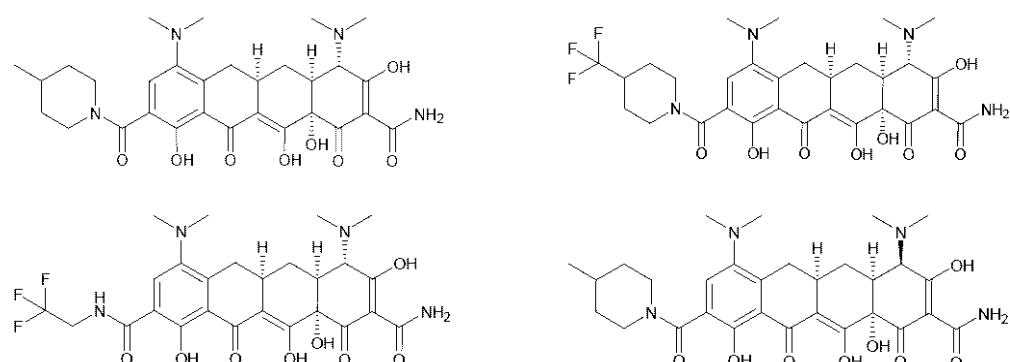
$R^{9z'}$  は、ハロゲン置換アルキルであり；あるいは

$R^{9z}$  および  $R^{9z'}$  は、結合して置換ピペリジニル環を形成する) の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 30】

前記化合物は、

【化 260】

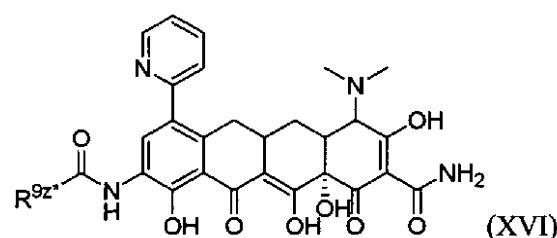


およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項 29 の化合物。

【請求項 31】

式 X V I :

【化 261】



(式中、

$R^{9z'*}$  は、 $- (CH_2)_t R^{9z'a}$  であり；

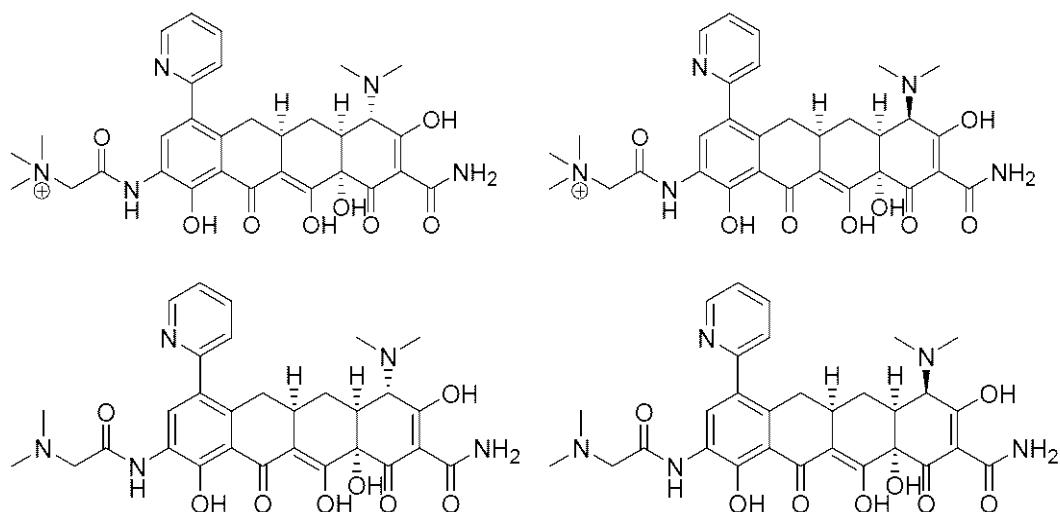
$t$  は、0 ~ 1 の整数であり；

$R^{9z'a}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシレート、アルコキカルボニル、アリールオキカルボニル、またはアミノカルボニルである) の化合物、およびその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 32】

前記化合物は

【化 2 6 2】



およびこれらの医薬的に許容しうる塩である、請求項3\_1の化合物。

【請求項 3\_3】

対象におけるテトラサイクリン応答性状態を治療するための医薬の調製における請求項1～3\_2のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3\_4】

治療有効量の請求項1～3\_2のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容しうる担体とを含む、医薬組成物。