

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-178962

(P2017-178962A)

(43) 公開日 平成29年10月5日(2017.10.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 235/82 (2006.01)</b>	C O 7 C 235/82 C S P	4 C O 2 2
<b>C07C 237/26 (2006.01)</b>	C O 7 C 237/26	4 C O 8 6
<b>C07C 311/06 (2006.01)</b>	C O 7 C 311/06	4 H O 0 6
<b>C07F 7/10 (2006.01)</b>	C O 7 F 7/10 D	4 H O 4 9
<b>C07C 275/34 (2006.01)</b>	C O 7 C 275/34	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-105346 (P2017-105346)	(71) 出願人	500127209
(22) 出願日	平成29年5月29日 (2017. 5. 29)		パラテック ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2014-260626 (P2014-260626)		インコーポレイテッド
	の分割		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
原出願日	平成15年1月6日 (2003. 1. 6)		2 1 1 1 ポストン ニーランド ストリ
(31) 優先権主張番号	60/346, 929	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成14年1月8日 (2002. 1. 8)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	60/346, 930		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成14年1月8日 (2002. 1. 8)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
(31) 優先権主張番号	60/346, 956	(74) 代理人	100119507
(32) 優先日	平成14年1月8日 (2002. 1. 8)		弁理士 刑部 俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

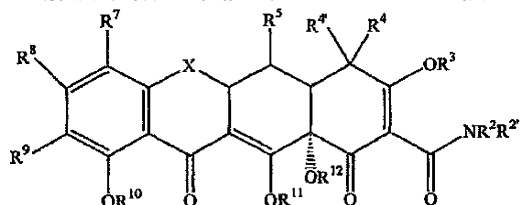
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物

(57) 【要約】

【課題】細菌感染および新生物などの数多くのテトラサイクリン化合物応答状態の処置に使用できる、新規な4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物を提供する。

【解決手段】下記式で表される置換テトラサイクリン化合物。



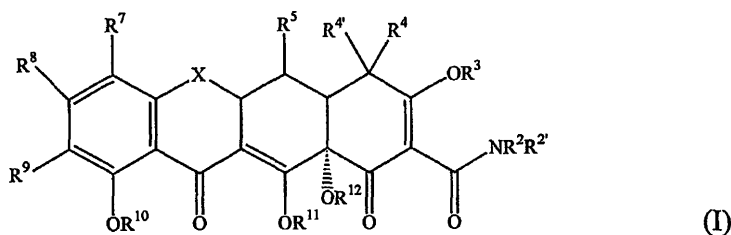
式中、XはCH<sub>2</sub>等、R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>10</sub>~R<sub>12</sub>は水素原子等、R<sub>7</sub>は2-メトキシ-5-ジメチルアミノメチルフェノキシ、ジメチルアミノ基等、R<sub>9</sub>は水素原子、t-ブチル基、4-カルボキシフェニル基等を表す。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I の置換テトラサイクリン化合物、および薬学的に許容されるその塩：



10

式中、

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

$\text{R}^2$ および $\text{R}^2\text{'}$ が、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^4\text{'}$ が、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

$\text{R}^2\text{'}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ が、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^5$ が、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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；

20

$\text{R}^6$ および $\text{R}^6\text{'}$ が、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^7$ が、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{7c}(\text{=W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

30

$\text{R}^9$ が、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、チオニトロソ（例えば $-\text{N}=\text{S}$ ）、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}(\text{=Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

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

Z'が、O、S、または $\text{NR}^{9f}$ であり；

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

W'が、O、 $\text{NR}^{7f}$ Sであり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9d}$ 、および $\text{R}^{9e}$ が、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

40

$\text{R}^8$ が、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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^{13}$ が、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、またはアリーールアルキルであり；ならびに

Y'およびYが、各々独立的に、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

50

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】

$R^4$  および  $R^{4'}$  が、水素、またはカルボニル基の酸素であり、 $X$  が  $CR^6R^{6'}$  であり； $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $R^{12}$  が各々水素であり；ならびに  $R^5$  が、ヒドロキシまたは水素である、請求項1記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 3】

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^5$  が各々水素である、請求項2記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 4】

$R^7$  がアリールである、請求項1～3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項 5】

$R^7$  が、置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項4記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 6】

フェニルが、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される置換基で置換されている、請求項5記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項 7】

置換基が、置換アルキルまたは非置換アルキルである、請求項6記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項 8】

アルキルが、ヘテロ環で置換されている、請求項5記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9】

ヘテロ環が、モルホリン、ピペリジン、またはピロリジンである、請求項8記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 10】

フェニルが、アミノ基で置換されている、請求項5記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 11】

アミノ基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボニル、アルコキシ、およびアリール基からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項10記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項 12】

アミノ基が、アルコキシ基で置換されている、請求項11記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 13】

アミノ基が、置換フェニルまたは非置換フェニル基で置換されている、請求項11記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 14】

置換フェニルが、ハロゲンで置換されている、請求項13記載のテトラサイクリン化合物。

50

## 【請求項 15】

置換フェニルアミノ基が、第二の置換アミノ基で置換されている、請求項13記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 16】

の第二の置換アミノ基が、置換アリールまたは非置換アリールである、請求項15記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 17】

の第二の置換アミノ基が、第二の置換フェニルである、請求項16記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 18】

フェニル基が、アルコキシで置換されている、請求項5記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 19】

フェニル基が、アルコシカルボニルアミノ基で置換されている、請求項5記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 20】

アリール基が、置換ナフチルまたは非置換ナフチルである、請求項4記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 21】

ナフチル基が、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコシカルボニルアミノ、アルコ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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項20記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 22】

置換基がアミノまたはホルミルである、請求項21記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 23】

$R^7$ がヘテロアリールである、請求項4記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 24】

ヘテロアリールが、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピラゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびデアザプリニルからなる群より選択される、請求項23記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 25】

ヘテロアリールが、チアゾリル、チオフェニル、またはフラニルである、請求項24記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 26】

$R^7$ が、置換アルキルまたは非置換アルキルである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 27】

10

20

30

40

50

アルキルが、直鎖または分岐鎖である、請求項26記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 28】

アルキルが、メチル、エチル、i - プロピル、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチル、またはヘキシルである、請求項27記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 29】

アルキルがシクロアルキルを含む、請求項26記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 30】

シクロアルキルが、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、請求項29記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 31】

アルキルが、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項26記載のテトラサイクリン化合物。

10

20

【請求項 32】

アルキルが、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボニル、またはアリール基で置換されている、請求項31記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 33】

アリール基がヘテロ芳香族である、請求項32記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 34】

ヘテロ芳香族基が、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびデアザプリニルである、請求項33記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項 35】

ヘテロ芳香族基がピリジニルである、請求項34記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 36】

アリール基が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項32記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項 37】

フェニル基が、スルホンアミドまたはアルキルで置換されている、請求項36記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 38】

カルボニル基がホルホルニルカルボニルである、請求項32記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 39】

R<sup>7</sup>が、置換アルケニルまたは非置換アルケニルである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 40】

50

アルケニル基が、アルキル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項39記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項41】

アルケニル基が、アミノカルボニルまたはアルコキシカルボニルで置換されている、請求項40記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項42】

アミノカルボニルがジアルキルアミノカルボニルである、請求項41記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項43】

アルケニル基が、1つまたは複数のハロゲンで置換されている、請求項40記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項44】

アルケニル基が、1つまたは複数のヒドロキシ基で置換されている、請求項40記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項45】

アルケニル基がヘテロアリールで置換されている、請求項40記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項46】

ヘテロアリールが、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびデアザプリニルからなる群より選択される、請求項45記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項47】

ヘテロアリールがチアゾリルである、請求項46記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項48】

アリール置換基が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項40記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項49】

置換フェニルが、1つまたは複数のハロゲン基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、またはアルキル基で置換されている、請求項48記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項50】

置換フェニルが、1つまたは複数のフッ素で置換されている、請求項49記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項51】

R<sup>7</sup>が、置換アルキニルまたは非置換アルキニルである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項52】

50

置換アルキニルが、アリールで置換されている、請求項51記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項53】

置換アルキニルが、置換フェニルまたは非置換フェニルで置換されている、請求項52記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項54】

置換フェニルが、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項53記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項55】

フェニルが、アルキルカルボニルアミノまたはスルホンアミドで置換されている、請求項54記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項56】

置換アルキニルが、テトラサイクリン部分で置換されている、請求項51記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項57】

$R^7$ がアルキルカルボニルアミノである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項58】

$R^7$ がカルボニルである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項59】

$R^7$ が置換アルキルまたは非置換アルキルカルボニルである、請求項58記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項60】

アルキルカルボニルが、アリールで置換されている、請求項59記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項61】

アリール置換基がヘテロアリールである、請求項60記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項62】

ヘテロアリール置換基がピリジニルである、請求項61記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項63】

$R^7$ が、置換イミノまたは非置換イミノである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項64】

置換イミノが、ヒドロキシ基またはアルコキシ基で置換されている、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項65】

$R^7$ が $NR^{7c}(C=W^1)WR^{7a}$ である、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項66】

50

$R^{7c}$ が水素であり、 $W'$ が酸素であり、 $W$ が酸素である、請求項55記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項67】

$R^{7a}$ が、置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項65または66記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項68】

置換フェニルが、アルキル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項67記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項69】

$R^{7a}$ がアルキルである、請求項65または66記載のテトラサイクリン化合物。

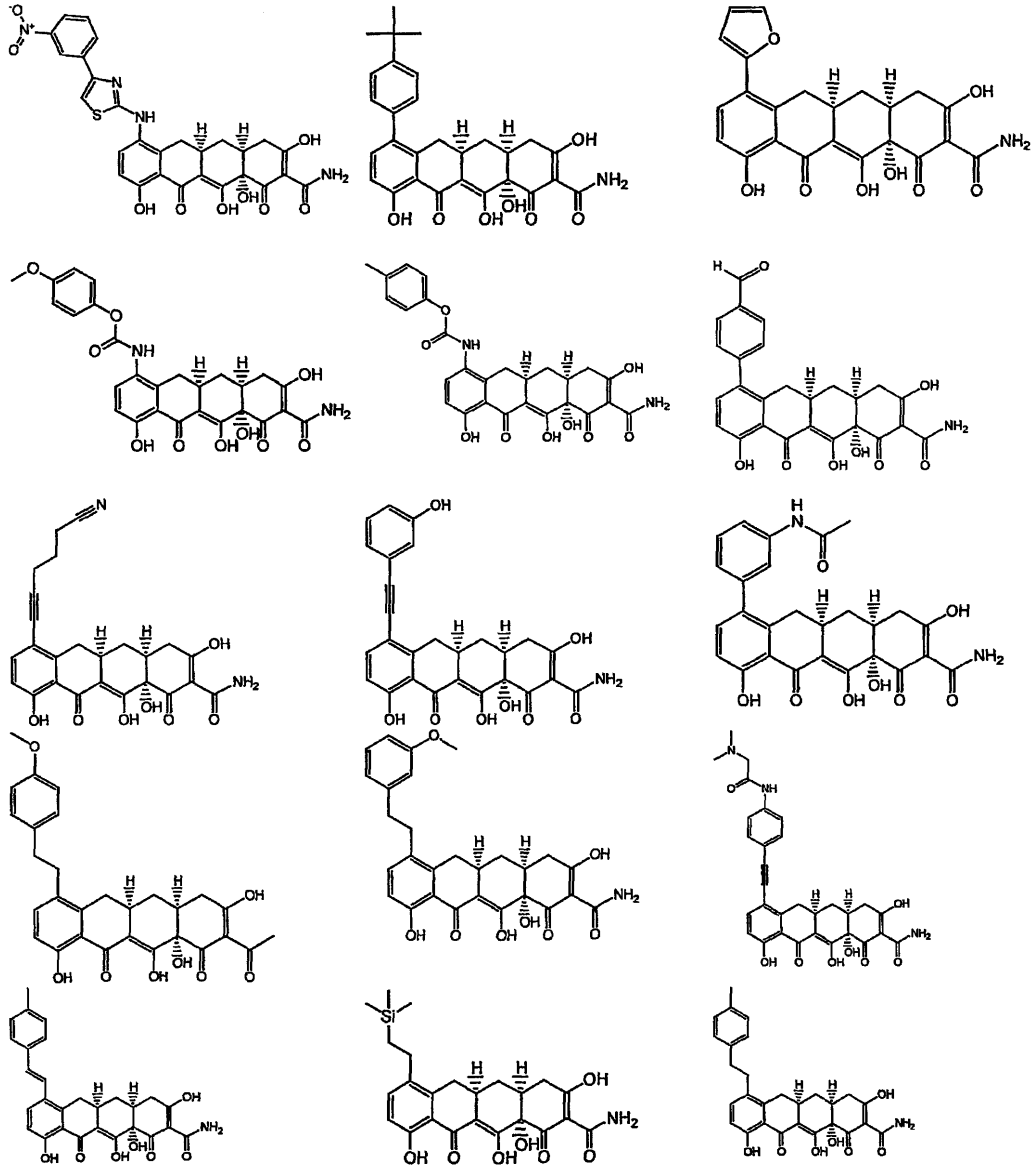
20

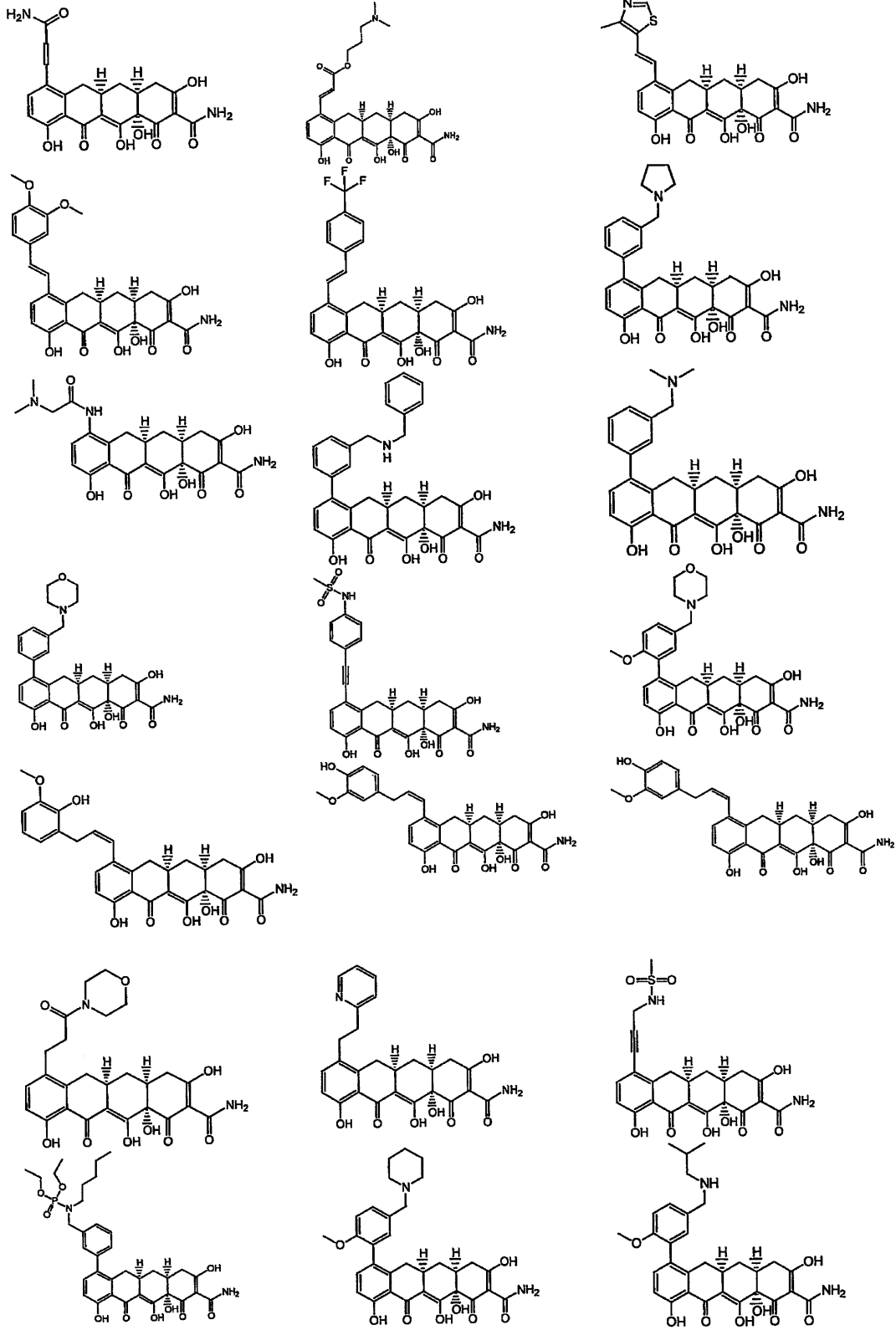
【請求項70】

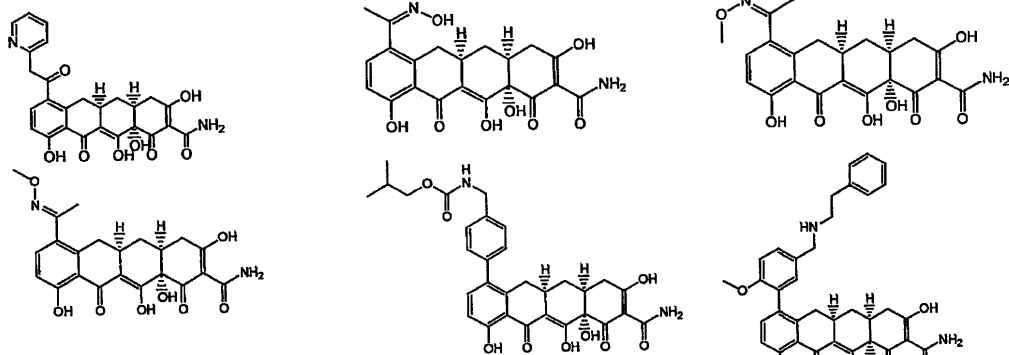
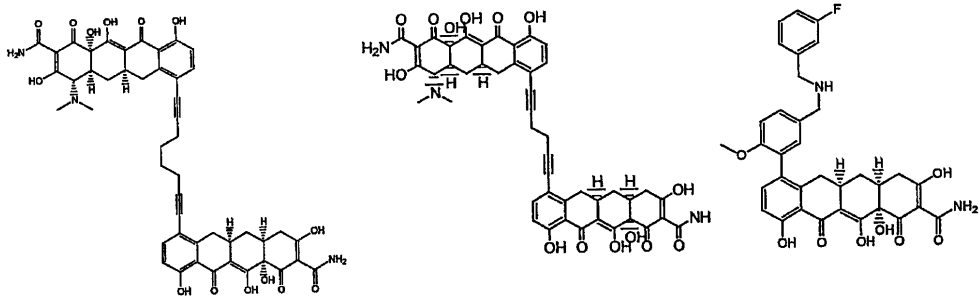
$R^7$ がスルホンアミドである、請求項1~3のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項71】

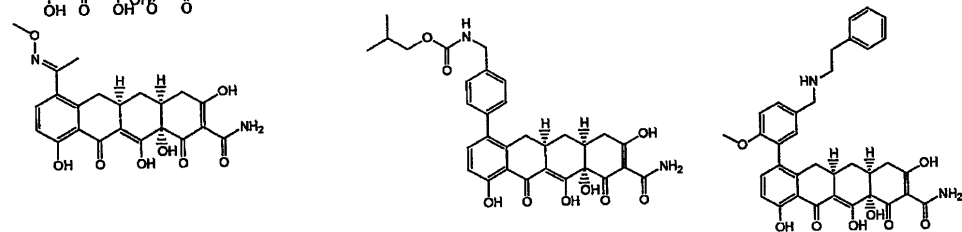




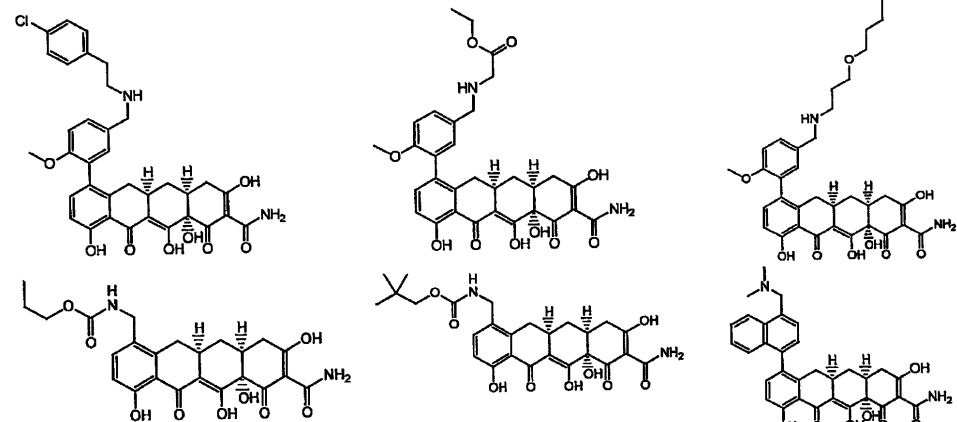




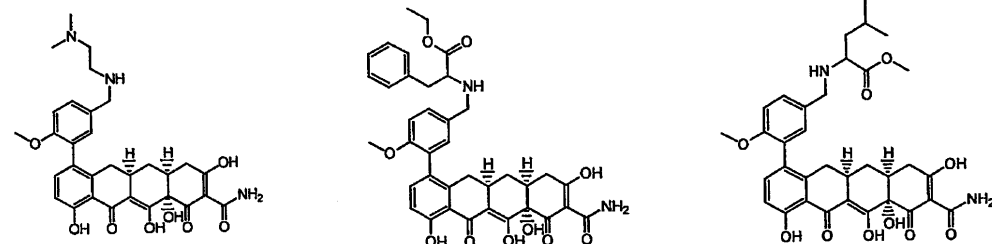
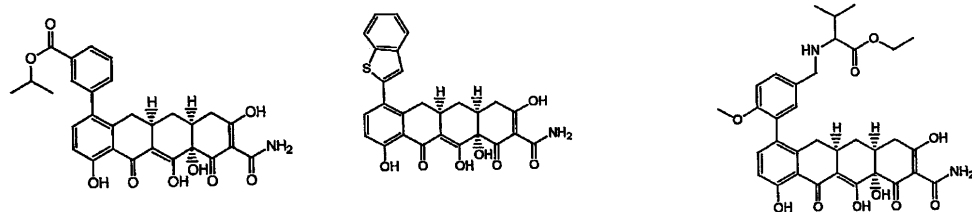
10



20



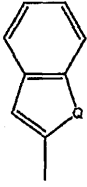
30



40



R<sup>7</sup>が、下記式



で示される縮合環部分（QがCまたはヘテロ原子である）；アシルフラニル基、トリ - 八口置換フェニル基、テトラ - 八口置換フェニル基、またはペンタ - 八口置換フェニル基；アミノメチルフェニル基；アシルアミノメチル基；アルキルエステルフェニル基；アシルフェニル基；アシルアルキニル基；アシルアルコキシフェニル基；メチルフェニル基；ジメチルフェニル基；カルボキシフェニル基；カルボキシアルキニル基；チオフェン基；八口チオフェン基；アルコキシカルボニルフェニル基；アルコキシフェニル基；アルコキシフェニルアルキニル基；アルコキシピリジル基；アルキレンピリジン基；シクロペンチルまたはシクロペンテニル基；シクロヘキシルアルキニル基；シクロヘキセニルアルキニル基；シクロヘキセニル八口アルケニル基；ヒドロキシシクロヘキシルアルキニル基；フェニルアルキニル基；フェニルアルケニル基；アミノアルキニル基；シクロブチルアルケニル基；ピリジルアルキニル基；ピリジルアルケニル基；ニトロフェニルアルキニル基；ニトロフェニルアルケニル基；シアノアルキニル基；アルキニル基；シアノアルケニル基；シアノフェニル基；ジアルキルアミドアルケニル基；ジアルキルアミドフェニル基；アミノフェニルエチル基；アミノフェニルエチニル基；八口エテニル基；八口フェニルアルキニル基；またはアルキルエステル置換ペンテニル基である。

10

20

【請求項 7 3】

7 - (2 - ベンゾフラン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - ホルミルフラニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2,3,4,5,6 - ペンタフルオロフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - アミノメチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - ホルミルアミノメチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - カルボキシフェニルメチルエステル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - カルボキシフェニルエチルエステル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - トリル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - ホルミルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - ホルミルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - ホルミル - 6 - メトキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - メチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3,5 - ジメチルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - カルボキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (カルボキシエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - チオフェン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - メチル - 2 - チオフェン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - メチル - 5 - チオフェン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - クロロ - 2 - チオフェン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - クロロ - 2 - チオフェン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - エトキシカルボニルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - エトキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - エトキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - メトキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2,5 - ジメトキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - メトキシフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - メトキシ - 5 - ピリジル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (シクロペンテニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (シクロヘキシルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (1 - エチニル - 1 - シクロヘキシル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (1 - クロロビニル - 1

30

40

50

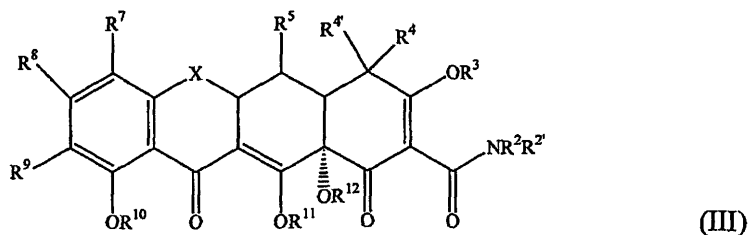
- シクロヘキシル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (1 - エチニル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (フェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (トリルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - メトキシフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - ビニルピリジル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (ビニルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (ジメチルアミノエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (シクロブチルメチル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - ピリジルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - ピリジルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - ピリジルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (シアノ - 1 - ペンチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (シアノヘキセニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - シアノフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - シアノフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - ヒドロキシフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (N,N - ジメチルアクリルアミド)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (ジメチルアミドエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - ニトロフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - ニトロスチリル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (エチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (N,N - ジメチルアクリルアミド)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (3 - ジメチルアミドフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - メトキシフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (4 - アミノフェニルエチル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - クロロエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (2 - フルオロフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (1 - ヨード - 1,3 - ジカルボエトキシ - 1,3 - ブタジエン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、または7 - (4 - アミノフェニルビニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンである、請求項72記載の化合物。

10

20

【請求項74】

下記式IIIの7,9 - 置換テトラサイクリン化合物、および、その薬学的に許容される塩：



30

40

50

式中、

Xが、CHC(R<sup>13</sup>Y<sup>1</sup>Y)、CR<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>、S、NR<sup>6</sup>、またはOであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>が、各々独立的に、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、アリーラルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>が、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>が、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>5</sup>が、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、アリーラルキル、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>が、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーラルキルであり；

R<sup>7</sup>が、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、または  $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}(=W^1)WR^{7a}$  であり；

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

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

Z<sup>1</sup>が、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

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

W<sup>1</sup>が、O、NR<sup>7f</sup>S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>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、およびR<sup>9e</sup>が、各々独立的に、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、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

R<sup>8</sup>が、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>13</sup>が、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；ならびに

Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>が、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり、ただし、R<sup>7</sup>およびR<sup>9</sup>が両方共が非置換フェニルではない。

【請求項 7 5】

XがCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり；R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>が、各々水素であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>が、各々水素であるか、または、カルボニル基の酸素であり；ならびにR<sup>5</sup>が、ヒドロキシまたは水素である、請求項74記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 7 6】

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>が各々水素であり、R<sup>5</sup>が水素であり、請求項75記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 7 7】

R<sup>7</sup>がアリールである、請求項74～76のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 7 8】

R<sup>7</sup>が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項77記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 7 9】

フェニルが、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項78記載の

10

20

30

40

50

テトラサイクリン化合物。

【請求項 8 0】

置換基が、置換アルキルまたは非置換アルキル、ニトロ、ハロゲン、アミノ、またはアルコキシである、請求項79記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 1】

ハロゲン置換基がフッ素である、請求項79記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 2】

アルコキシ置換基がメチレンジオキシまたはメトキシである、請求項79記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 3】

アミノ置換基がジアルキルアミノである、請求項78記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 4】

R<sup>7</sup>が非置換フェニルである、請求項78記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 5】

R<sup>7</sup>が置換アルキルまたは非置換アルキルである、請求項74~76のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 6】

アルキルが非置換アルキルである、請求項85記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 7】

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルである、請求項86記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 8】

アルキルが環を含む、請求項85記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 8 9】

環がシクロヘキシルである、請求項88記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9 0】

アルキルが、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項86記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9 1】

ヘテロ環置換基が、イソインドール - [1,3] - ジオンである、請求項90記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9 2】

置換基がアリールカルボニルアミノである、請求項90記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9 3】

アリールカルボニルアミノ基が、ヘテロアリールカルボニルアミノである、請求項92記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 9 4】

置換基がアミノまたはカルボキシレートである、請求項90記載のテトラサイクリン化合物。

10

20

30

40

50



## 【請求項 95】

R<sup>7</sup>がアシルである、請求項74～76のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 96】

アシルがアセチルである、請求項95記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 97】

R<sup>7</sup>が置換アルキニルまたは非置換アルキニルである、請求項74～76のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 98】

R<sup>7</sup>が、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項97記載のテトラサイクリン化合物。

10

20

## 【請求項 99】

アルキル置換基がメチルである、請求項98記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 100】

アリール置換基が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項98記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 101】

置換フェニルが、アルコキシで置換されている、請求項100記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 102】

R<sup>9</sup>が置換アリールまたは非置換アリールである、請求項74～101のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

30

## 【請求項 103】

R<sup>9</sup>が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項102記載のテトラサイクリン化合物。

## 【請求項 104】

フェニルが、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項103記載のテトラサイクリン化合物。

40

## 【請求項 105】

50

置換基が、置換アルキルまたは非置換アルキル、ニトロ、ハロゲン、アミノ、またはアルコキシである、請求項104記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項106】

アルコキシ置換基がメチレンジオキシである、請求項105記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項107】

R<sup>9</sup>が非置換フェニルである、請求項103記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項108】

R<sup>9</sup>が置換アルキルまたは非置換アルキルである、請求項74～101のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項109】

アルキルが非置換アルキルである、請求項108記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項110】

アルキルが、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、i-ブチル、t-ブチル、n-ブチル、ペンチル、またはヘキシルである、請求項109記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項111】

アルキルが、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項108記載のテトラサイクリン化合物。

20

30

【請求項112】

置換基が非置換アミノである、請求項111記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項113】

置換基が、アリールカルボニルアミノまたはアルキルカルボニルアミノである、請求項111記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項114】

アリールカルボニルアミノ基がヘテロアリールカルボニルアミノである、請求項113記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項115】

ヘテロ環置換基がイソインドール-[1,3]-ジオンである、請求項111記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項116】

R<sup>9</sup>がアシルである、請求項74～101のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項117】

アシルがアセチルである、請求項116記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項118】

R<sup>9</sup>が置換アルキニルまたは非置換アルキニルである、請求項74～101のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項119】

R<sup>9</sup>が、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボ

50

ニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項118記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項120】

アルキル置換基がメチルである、請求項119記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項121】

アリール置換基が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項119記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項122】

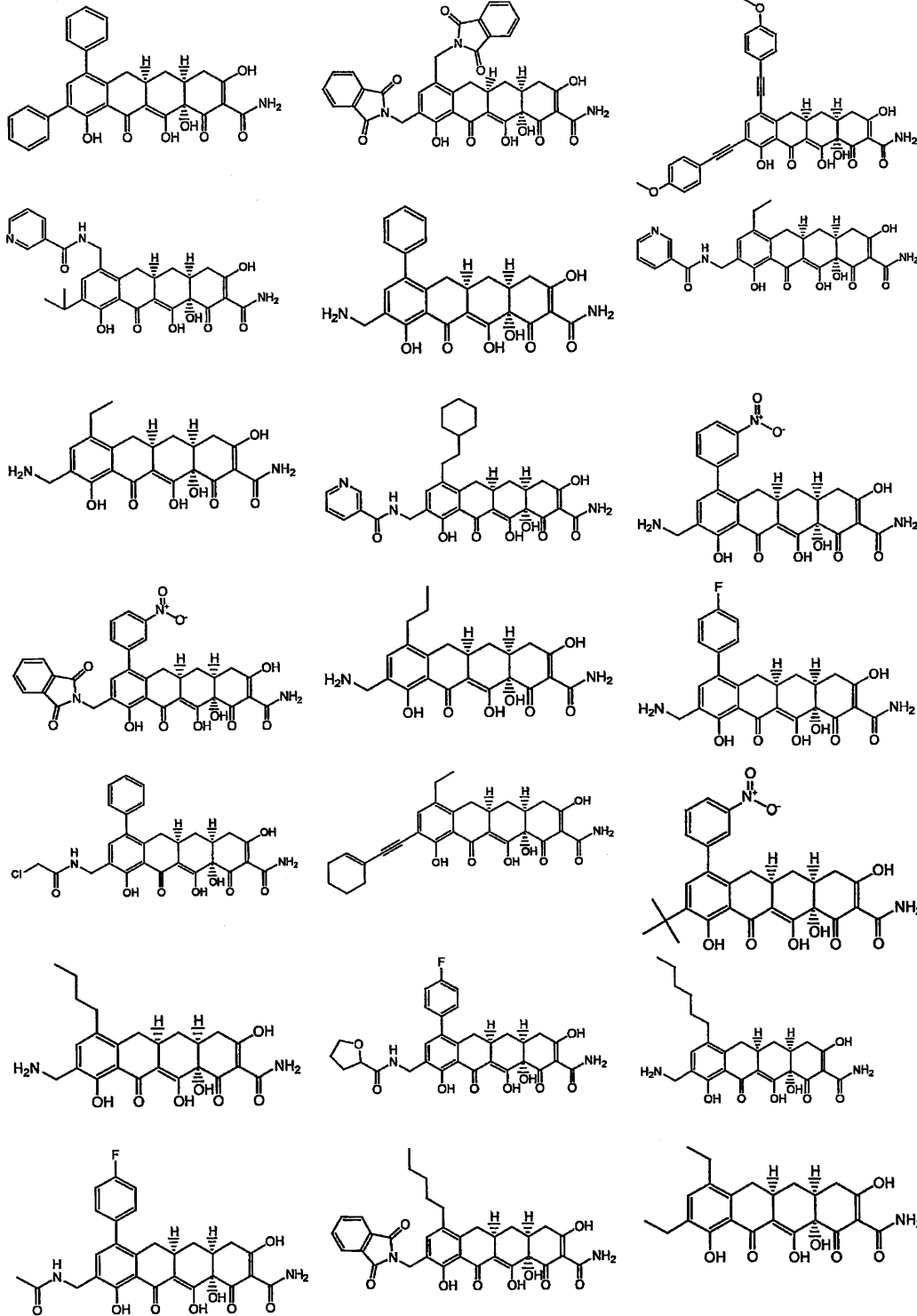
置換フェニルが、アルコキシで置換されている、請求項121記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項123】

置換基がアルケニルである、請求項119記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項124】

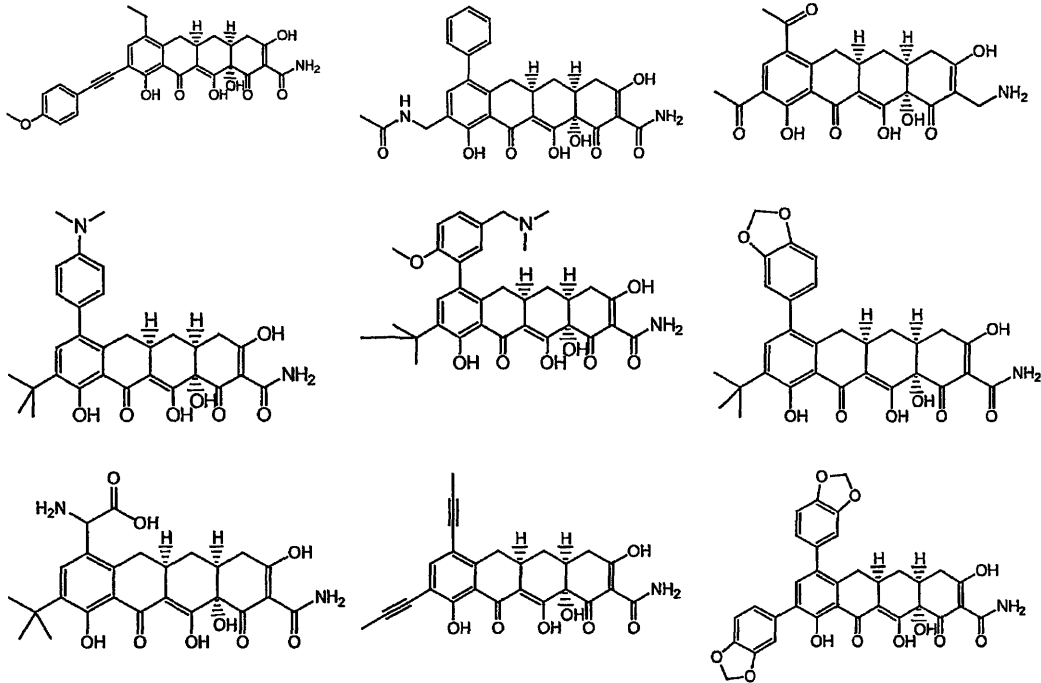


10

20

30

40



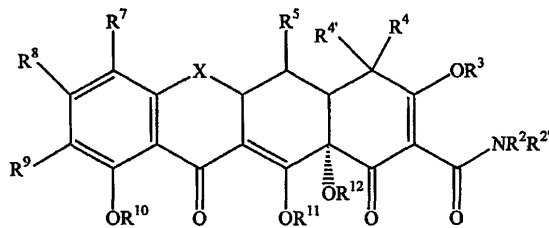
10

20

からなる群より選択されるテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容されるエステル、プロドラッグ、および塩。

【請求項125】

下記式Iのテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグ：



(IV)

30

式中、

Xが、 $CHC(R^{13}Y^1Y)$ 、 $CR^6$ 、 $R^6$ 、S、 $NR^6$ 、またはOであり；

$R^2$ 、 $R^7$ 、および $R^{7'}$ が、各々、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^4$ および $R^{4'}$ が、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、水素、または、一緒になって、カルボニルの酸素を形成し；

40

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$R^5$ が、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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；

$R^6$ および $R^{6'}$ が、独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；

$R^7$ が、 $NR^7$ 、 $R^{7'}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヒドロキシル、ハ

50

ロゲン、または水素であり；

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

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

Z'が、NR<sup>9f</sup>、O、またはSであり；

R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>が、各々独立的に、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、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

10

R<sup>8</sup>が、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>13</sup>が、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；

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

20

【請求項126】

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>が、各々、水素またはカルボニル基の酸素であり；XがCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり；R<sup>2</sup>、R<sup>2'</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>が、各々水素であり；ならびにR<sup>7</sup>およびR<sup>7'</sup>が各々低級アルキルである、請求項125記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項127】

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>が、各々水素である、請求項126記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項128】

R<sup>9</sup>が置換アリールまたは非置換アリールである、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項129】

R<sup>9</sup>が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項128記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項130】

R<sup>9</sup>が非置換フェニルである、請求項129記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項131】

R<sup>9</sup>が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、カルボキシ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項129記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項132】

R<sup>9</sup>が、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロ環、シアノ、アミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アルキルカル

50

ボニル、およびニトロからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項131記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項133】

R<sup>9</sup>が、置換ヘテロアリールまたは非置換ヘテロアリールである、請求項128記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項134】

ヘテロアリールが、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザプリニルからなる群より選択される、請求項133記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項135】

ヘテロアリールがチエニルまたはベンゾフラニルである、請求項134記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項136】

R<sup>9</sup>が、置換アルキニルまたは非置換アルキニルである、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項137】

置換アルキニル基が、置換アリールまたは非置換アリール基で置換されている、請求項136記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項138】

アリール基が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項137記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項139】

フェニル基が、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、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、アルキルアミノアルカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールより選択される基で置換されている、請求項138記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項140】

アリール基がヘテロアリールである、請求項137記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項141】

アルキニル基が、アルキル、アルケニル、カルボキシレート、シリル、アラルキル、またはアルキルオキシカルボニル基で置換されている、請求項136記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項142】

アルキル置換基がアミノアルキルである、請求項141記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項143】

アミノアルキルが、アルキルスルホンアミド基で置換されている、請求項142記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項144】

アルキニル基が、シクロアルケニル基で置換されている、請求項139記載のテトラサイ

50

クリン化合物。

【請求項 1 4 5】

シクロアルケニル基がシクロペンテニルである、請求項144記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 4 6】

R<sup>9</sup>がアルキルである、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 4 7】

アルキル基が、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、アルキルアミノアルカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アルケニル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項146記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項 1 4 8】

アルキル基が環を含む、請求項146記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項 1 4 9】

アルキル基が2-シクロペンチルエチルである、請求項148記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 0】

R<sup>9</sup>が  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{\text{9c}}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{\text{9a}}$  である、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 1】

R<sup>9</sup>が  $-\text{NR}^{\text{9c}}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{\text{9a}}$  である、請求項150記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 2】

R<sup>9</sup>が  $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{9c}}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{\text{9a}}$  である、請求項150記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項 1 5 3】

R<sup>9c</sup>が水素である、請求項151または152記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 4】

Z'がSである、請求項151～153のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 5】

Z'がOである、請求項151～153のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 6】

ZがNR<sup>9b</sup>である、請求項151～155のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 7】

ZがOである、請求項151～155のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

40

【請求項 1 5 8】

ZがSである、請求項151～155のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 5 9】

R<sup>9b</sup>が水素である、請求項156記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 6 0】

R<sup>9a</sup>がアリールである、請求項150～159のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 1 6 1】

R<sup>9a</sup>が置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項160記載のテトラサイクリン化

50



合物。

【請求項162】

フェニル基が、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、アルキルアミノアルカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アセチル、アルキル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項161記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項163】

置換基が、ニトロ、アルコキシ、アルキル、アシル、ハロゲン、またはアミノから選択される、請求項162記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項164】

アミノ基がジアルキルアミノである、請求項163記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項165】

アルコキシ基がメトキシである、請求項163記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項166】

アルコキシ基がメチレンジオキシである、請求項163記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項167】

アルコキシ基が過ハロゲン化されている、請求項163記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項168】

アルコキシ基がペルフルオロメトキシである、請求項167記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項169】

アルキル基が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである、請求項163記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項170】

ハロゲンが、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素である、請求項163記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項171】

フェニル基が、非置換フェニル、パラ-ニトロフェニル、パラ-メトキシフェニル、パラ-ペルフルオロメトキシフェニル、パラ-アセチルフェニル、3,5-メチレンジオキシフェニル、3,5-ジペルフルオロメチルフェニル、パラ-プロモフェニル、パラ-クロロフェニル、またはパラ-フルオロフェニルである、請求項161記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項172】

$R^{9a}$ がアリールカルボニルである、請求項160記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項173】

$R^{9a}$ がビアリールである、請求項160記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項174】

$R^{9a}$ がナフチルである、請求項173記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項175】

$R^{9a}$ が置換アルキルまたは非置換アルキルである、請求項150~159のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項176】

10

20

30

40

50

$R^{9a}$ が非置換アルキルである、請求項175記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項177】

$R^{9a}$ がメチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである、請求項176記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項178】

アルキルが、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、アルキルアミノアルカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、請求項176記載のテトラサイクリン化合物。

10

【請求項179】

$R^{9a}$ が置換アルケニルまたは非置換アルケニルである、請求項150～159のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

20

【請求項180】

$R^{9a}$ がペント-1-エニルである、請求項179記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項181】

Z'がNHであり、ZがNHであり、 $R^{9a}$ がアルキルである、請求項150記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項182】

$R^9$ が-N=Sである、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項183】

$R^9$ がアミノアルキルである、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

30

【請求項184】

アミノアルキルがアルキルアミノアルキルである、請求項183記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項185】

$R^9$ が置換アルキルまたは非置換アルキルアミノである、請求項125～127のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項186】

アルキルアミノが、アリール基で置換されている、請求項185記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項187】

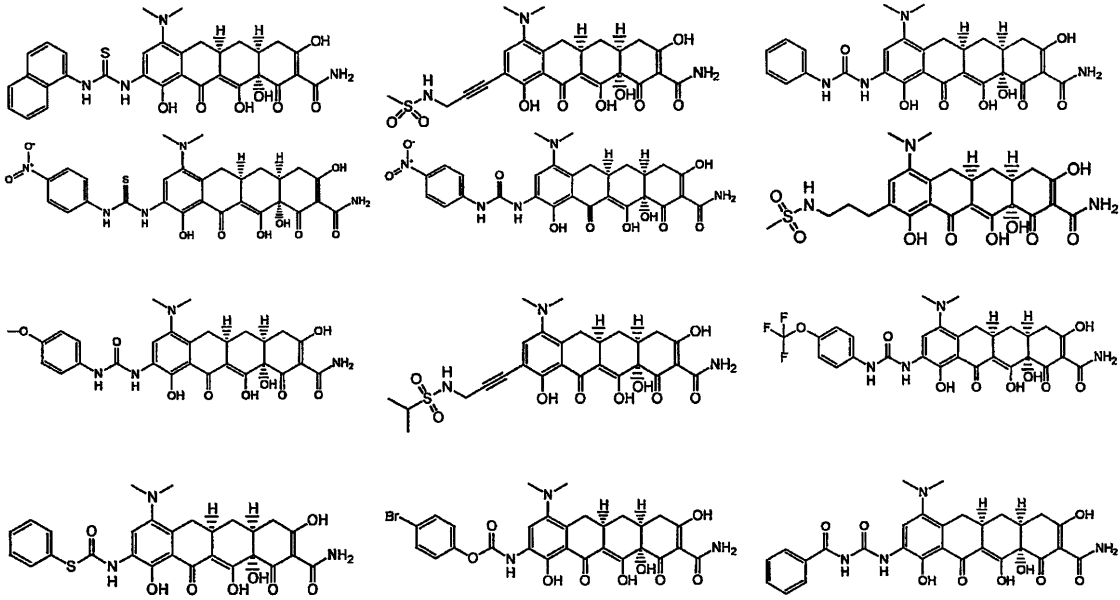
アリール基が、置換フェニルまたは非置換フェニルである、請求項186記載のテトラサイクリン化合物。

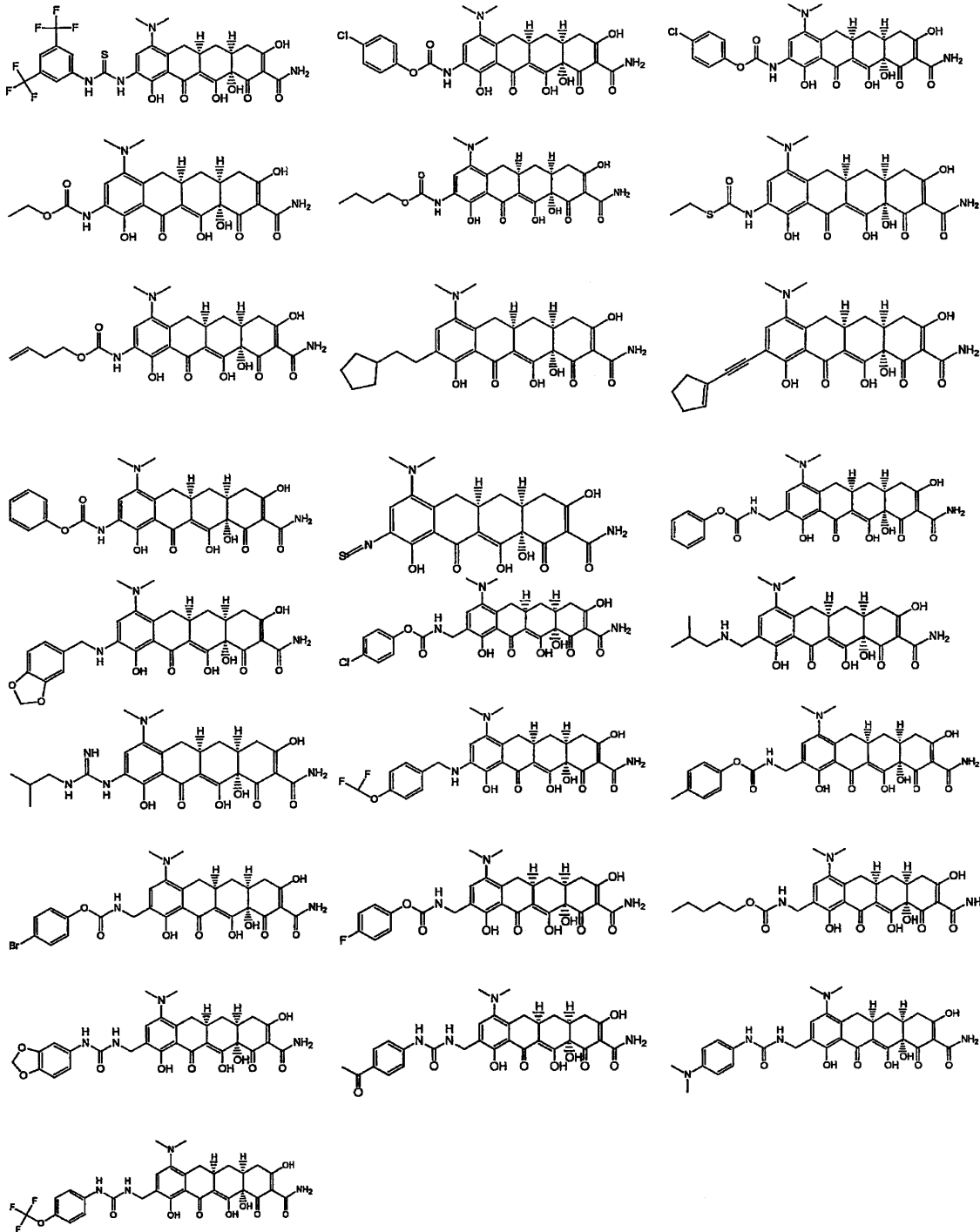
40

【請求項188】

置換フェニルが、メチレンジオキシフェニルまたはパラ-ペルフルオロメトキシフェニルである、請求項187記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項189】





10

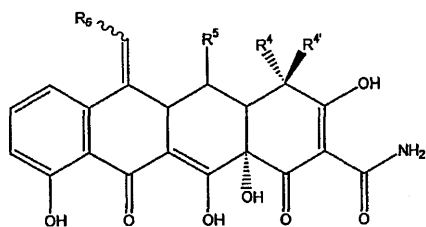
20

30

からなる群より選択されるテトラサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 190】

下記式の13 - 置換4 - ジメチルアミノメタサイクリン化合物およびその薬学的に許容される塩：



(VI)

式中、

50

R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>が、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合にはカルボニル基の酸素であり；

R<sup>5</sup>が、水素、ヒドロキシル、またはプロドラッグ部分であり；

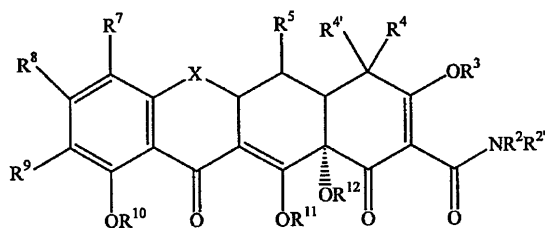
R<sup>6</sup>が、フェニル基、すなわちアルコキシフェニル基、ハロフェニル基、カルボキシフェニル基、アシルフェニル基、シアノフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、ジアルキルフェニル基、またはアルキルフェニル基；t-ブチル基；アミノアルカンチオ基である。

【請求項191】

13-(フェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-クロロフェニル-5-シクロヘキサノエート)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-メトキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(メチレンジオキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-エトキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(p-カルボメトキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3',4'-メチレンジオキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-フルオロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-クロロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3'-クロロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(メチレンジオキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3'-カルボキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3'-4'-ジクロロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-エトキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-クロロフェニル-5-シクロヘキサノエート)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3,5-ジフルオロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-プロモフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(2,4-ジフルオロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(2-クロロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(p-カルボメトキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(トリフルオロメチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3'-カルボキシフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、および13-(3'-ホルミル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(p-シアノフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(4'-ニトロフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(ナフチル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(3,5-ジメチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(p-t-ブチルフェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、13-(p-トリル)メタサイクリン、9,13-(ジ-t-ブチル)4-デジメチルアミノメタサイクリン、および13-(ジメチルアミノエタンチオ)4-デジメチルアミノメタサイクリンからなる群より選択される、請求項190記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項192】

下記式VIIの8-置換テトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびエステル：



(VII)

式中、

Xが、CHC(R<sup>13</sup>Y<sup>1</sup>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；

10

20

30

40

50

$R^2$ および $R^{2'}$ が、各々独立的に、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

ールアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；  
 $R^4$ および $R^{4'}$ が、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハ

ロゲン、水素、または一緒になっている場合にはカルボニル基の酸素であり；

$R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が、各々水素またはプロドラッグ部分であり；  
 $R^5$ が、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

10

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

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 $R^{6'}$ が、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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

20

ールアルキルであり；

$R^7$ が、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチ

オ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリー

ールアルケニル、アリールアルキニル、または $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}C(=W')WR^{7a}$ であり；

$R^9$ が、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

ールアルキル、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ（例えば $-N=S$ ）、または $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ であり；

30

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

$Z'$ が、 $O$ 、 $S$ 、または $NR^{9f}$ であり；

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

$W'$ が、 $O$ 、 $NR^{7f}S$ であり；

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、および $R^{9e}$ が、各々独立的に、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

ールアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；  
 $R^8$ が、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、

40

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

ールアルキルであり；ならびに  
 $R^{13}$ が、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

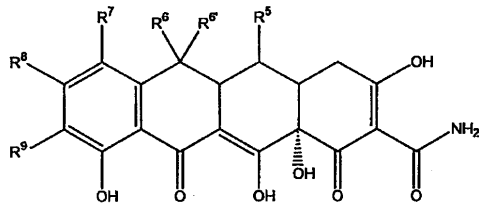
ールアルキルであり；ならびに  
 $Y'$ および $Y$ が、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリー

【請求項 193】

$R^4$ および $R^{4'}$ が、水素またはカルボニル基の酸素であり、 $X$ が $CR^6R^{6'}$ であり； $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ が、各々水素であり； $R^5$ がヒドロキシまたは水素であり；ならびに $R^7$ および $R^9$ が、各々独立的に、アミノ、ジアルキルアミノ、または水素である、請求項192記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項 194】

下記式の8-置換テトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびエステル；



(VIII)

式中、

R<sup>5</sup>が、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>が、各々独立的に、水素、メチル、またはヒドロキシルであり；

R<sup>7</sup>が水素であり；

R<sup>8</sup>が、フェニル、ニトロフェニル、ハロ、または低級アルキニルであり；ならびに

R<sup>9</sup>が、水素またはアミノである。

【請求項195】

8 - フェニル4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、8 - ブロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、8 - (p - ニトロフェニル)4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、8 - エチニル - 9 - アミノ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、または8 - フェニル - 9 - アミノ4 - デジメチルアミノドキシサイクリンである、請求項194記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項196】

表2に示した群より選択されるテトラサイクリン化合物。

【請求項197】

被験者に、被験者が処置されるように、請求項1～196のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物を投与することを含む、被験者におけるテトラサイクリン応答状態を処置する方法。

【請求項198】

テトラサイクリン応答状態が細菌感染ではない、請求項197記載の方法。

【請求項199】

テトラサイクリン応答状態が癌である、請求項198記載の方法。

【請求項200】

テトラサイクリン応答状態が肺損傷である、請求項198記載の方法。

【請求項201】

テトラサイクリン応答状態が卒中である、請求項198記載の方法。

【請求項202】

被験者がヒトである、請求項197～201のいずれか一項記載の方法。

【請求項203】

テトラサイクリン化合物が、薬学的に許容される担体と共に投与される、請求項197～202のいずれか一項記載の方法。

【請求項204】

治療有効量の請求項1～196記載のテトラサイクリン化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項205】

抗菌性ではない、請求項1～196のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物。

【請求項206】

有効量の請求項1～196のいずれか一項記載のテトラサイクリン化合物を、流出が阻害されるように投与することを含む、テトラサイクリン流出を遮断する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

10

20

30

40

50

本願は、2002年3月21日に出願された「8 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/367,049号；2002年1月8日に出願された「7 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/346,930号；2002年1月8日に出願された「7,9 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/346,929号；2002年1月8日に出願された「9 - 置換4 - デジメチルアミノミノサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/347,065号；および、2002年1月8日に出願された「13 - 置換4 - デジメチルアミノメタサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/346,956号の優先権を主張する。これらの出願の各々の全内容が参照として本明細書に組み入れられる。

【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、殺菌および/または静菌組成物を産生できる微生物の証拠のために、世界の沢山の地域から収集した土壌種の系統的スクリーニングの直接的な結果であった。これらの最初の新規化合物が、クロルテトラサイクリンの名称で1948年に導入された。2年後、オキシテトラサイクリンが入手できるようになった。これらの化合物の化学構造の解明によりその類似性が確認され、1952年にこの群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的基礎がもたらされた。初期のテトラサイクリンに存在する環に付着したメチル基が存在しない、新規ファミリーのテトラサイクリン化合物が1957年に調製され、1967年に一般に入手できるようになり、ミノサイクリンは1972年までに使用されるようになった。

【0003】

近年、研究努力は、種々の治療条件および投与経路の下で効果的である新規テトラサイクリン抗菌組成物の開発に焦点を当てている。最初に導入されたテトラサイクリン化合物と等価であるか、またはより効果的であることが判明し得る、新規テトラサイクリン類似体も調査されている。例には、米国特許第2,980,584号(特許文献1)；同第2,990,331号(特許文献2)；同第3,062,717号(特許文献3)；同第3,165,531号(特許文献4)；同第3,454,697号(特許文献5)；同第3,557,280号(特許文献6)；同第3,674,859号(特許文献7)；同第3,957,980号(特許文献8)；同第4,018,889号(特許文献9)；同第4,024,272号(特許文献10)；および同第4,126,680号(特許文献11)が含まれる。これらの特許は、一連の薬学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似体組成物の代表である。

【0004】

歴史的には、最初に開発および導入された直後に、テトラサイクリンは、リケッチア；多くのグラム陽性およびグラム陰性細菌；性病性そ径リンパ肉芽腫、封入体結膜炎、およびオウム病の原因となる因子に対して非常に薬理的に効果的であることが判明した。従って、テトラサイクリンは、「広域」抗生物質として知られるようになった。その後そのインビトロでの抗菌活性、実験感染における効力、および薬理学的特性が確立され、1クラスとしてのテトラサイクリンが、治療目的に広く使用されるようになった。しかし、大きなおよび小さな病気および疾病におけるテトラサイクリンの広範な使用により、共生および病原性(肺炎球菌およびサルモネラ)の両方の非常に感受性の高い細菌種の間でさえ、これらの抗生物質に対する耐性の出現が直接的にもたらされた。テトラサイクリン耐性生物の発生により、抗生物質選択肢としての、テトラサイクリンおよびテトラサイクリン類似体組成物の使用は総じて減少した。

【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

【特許文献2】米国特許第2,990,331号

【特許文献3】米国特許第3,062,717号

10

20

30

40

50



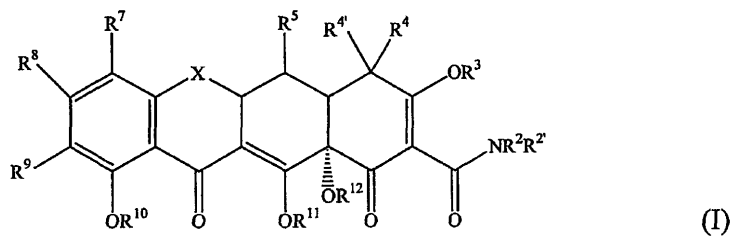
【特許文献4】米国特許第3,165,531号  
 【特許文献5】米国特許第3,454,697号  
 【特許文献6】米国特許第3,557,280号  
 【特許文献7】米国特許第3,674,859号  
 【特許文献8】米国特許第3,957,980号  
 【特許文献9】米国特許第4,018,889号  
 【特許文献10】米国特許第4,024,272号  
 【特許文献11】米国特許第4,126,680号  
 【発明の概要】

【0006】

10

#### 発明の要約

本発明は、少なくとも一部には、下記式Iの7-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物に関する：



20

式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^1\text{Y})$ 、 $\text{CR}^6$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{C}=\text{CR}^6$ 、 $\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

$\text{R}^2$ および $\text{R}^{2'}$ は、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^5$ 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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；

30

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロ環、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、アリーールアルキル、アミノ、アミド、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{7c}\text{C}(=\text{W})\text{WR}^{7a}$ であり；

40

$\text{R}^9$ 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、アリーールアルキル、アミノ、アミド、アリーールアルケニル、アリーールアルケニル、チオニトロソ（例えば $-\text{N}=\text{S}$ ）、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

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

Z'は、O、S、または $\text{NR}^{9f}$ であり；

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

W'は、O、 $\text{NR}^{7f}$ Sであり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9d}$ 、および $\text{R}^{9e}$ は、各々独立的に、水素、ア

50

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、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

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；

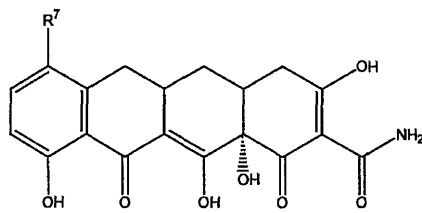
R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；ならびに

Y'およびYは、各々独立的に、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。

10

【0007】

本発明はまた、下記式の7 - 置換4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物にも関する：



(II)

20

R<sup>7</sup>は、下記式



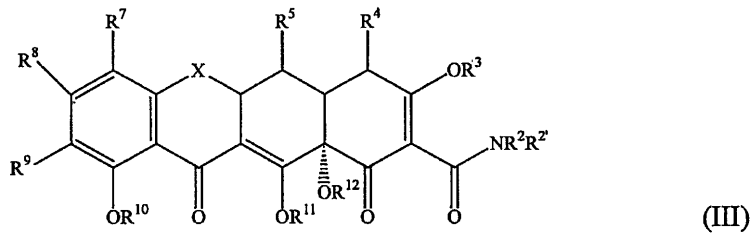
30

で示される縮合環部分（QはCまたはヘテロ原子である）；アシルフラニル基；トリ - 八口置換フェニル基、テトラ - 八口置換フェニル基、またはペンタ - 八口置換フェニル基；アミノメチルフェニル基；アシルアミノメチル基；アルキルエステルフェニル基；アシルフェニル基；アシルアルキニル基；アシルアルコキシフェニル基；メチルフェニル基；ジメチルフェニル基；カルボキシフェニル基；カルボキシアルキニル基；チオフエン基；八口チオフエン基；アルコキシカルボニルフェニル基；アルコキシフェニル基；アルコキシフェニルアルキニル基；アルコキシピリジル基；アルキレンピリジン基；シクロペンチルまたはシクロペンテニル基；シクロヘキシルアルキニル基；シクロヘキセニルアルキニル基；シクロヘキセニル八口アルケニル基；ヒドロキシシクロヘキシルアルキニル基；フェニルアルキニル基；フェニルアルケニル基；アミノアルキニル基；シクロブチルアルケニル基；ピリジルアルキニル基；ピリジルアルケニル基；ニトロフェニルアルキニル基；ニトロフェニルアルケニル基；シアノアルキニル基；アルキニル基；シアノアルケニル基；シアノフェニル基；ジアルキルアミドアルケニル基；ジアルキルアミドフェニル基；アミノフェニルエチル基；アミノフェニルエチニル基；八口エテニル基；八口フェニルアルキニル基；またはアルキルエステル置換ペンテニル基である。

40

【0008】

1つの態様において、本発明は、下記式IIIの7,9 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物に関する：



式中、

Xは、CHC(R<sup>13</sup>Y<sup>1</sup>Y)、CR<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>、S、NR<sup>6</sup>、またはOであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>は、各々独立的に、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

10

ールアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；  
R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハ

ロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

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

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；

20

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立的に、水素、メチレン、不在、ヒドロキシル、ハロゲン、チオ

ール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；  
R<sup>7</sup>は、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

30

オ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリール

アルケニル、アリールアルキニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>7c</sup>(=W')WR<sup>7a</sup>であり；

R<sup>9</sup>は、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチ

オ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリールアルケニル、アリールアルキニル、チオニトロソ、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>9c</sup>(=Z')ZR<sup>9a</sup>であり；  
Zは、CR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

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

W'は、O、NR<sup>7f</sup>S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>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、およびR<sup>9e</sup>は、各々独立的に、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

40

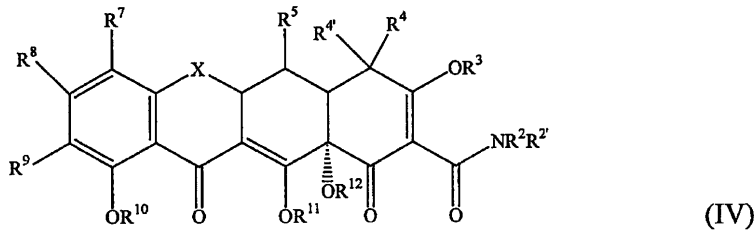
フィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

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

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>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

50

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；ならびに  
Y<sup>1</sup>およびYは、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、ア



式中、

Xは、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^1\text{Y})$ 、 $\text{CR}^6$ 、 $\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^7$ 、および $\text{R}^7$ は、各々、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^4$ は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、水素、または、一緒になって、カルボニルの酸素を形成し；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^5$ 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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^6$ は、独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、 $\text{NR}^7$ 、 $\text{R}^7$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヒドロキシル、ハロゲン、または水素であり；

$\text{R}^9$ は、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、チオニトロソ、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^9\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^9$ であり；

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

Z'は、 $\text{NR}^9$ 、O、またはSであり；

$\text{R}^9$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^9$ 、および $\text{R}^9$ は、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^8$ 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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^{13}$ は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ア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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{Y}^1$ および $\text{Y}$ は、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリーールアルキルである。

【0010】

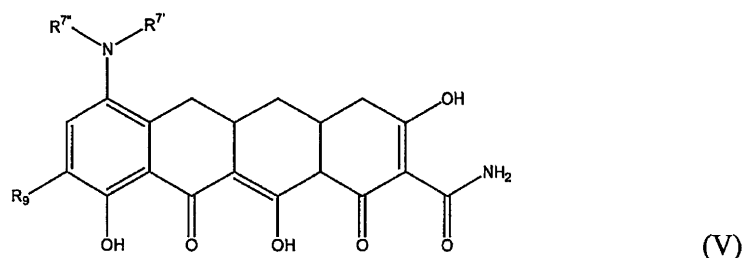
本発明はまた、少なくとも一部には、下記式(V)の9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグに関する；

10

20

30

40



式中、

$R^7$  および  $R^{7'}$  は、各々アルキルであり；

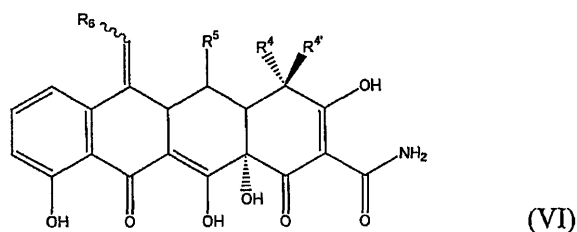
10

$R^9$  は、ピリジルエチニル基；アルケニルカルバメート基；ハロ基；アルキルアクリレート基；ナフチル基；ハロアセチル基；アルキルカルバメート基；シクロペンチルまたはシクロペンテニル基；ベンゾフラニル基；フェニルプロピオンアミノ基；トシルアミノ基；メトキシピリジル基；アルケンアミノ基；N-t-ブチル基；t-ブチルアミド基；ヒドロキシブチルアミノ基；ヒドロキシプロピルアミノ基；フェニル基；ニトロフェニル基；ニトロフェニルアルキニル基；アミノフェニル基；アルコキシフェニル基；ハロフェニル尿素基；シアノフェニル基；カルボキシフェニル基；アシルフェニル基；アルキルフェニル基；ハロフェニル基；アルコキシフェニル基；カルボキシアルキルフェニル基；フェニルアルキニル基；アルキニル基；アルキルグリシンエチルエステル基；スチレン基；チオフェン基；およびアルキルアミノホスホ基である。

20

【0011】

別の態様において、本発明は、下記式(VI)の13-置換テトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグに関する；



30

式中、

$R^4$  および  $R^{4'}$  は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または一緒になっている場合にはカルボニル基の酸素であり；

$R^5$  は、水素、ヒドロキシル、またはプロドラッグ部分であり；

$R^6$  は、アルキルまたはアリール基である。

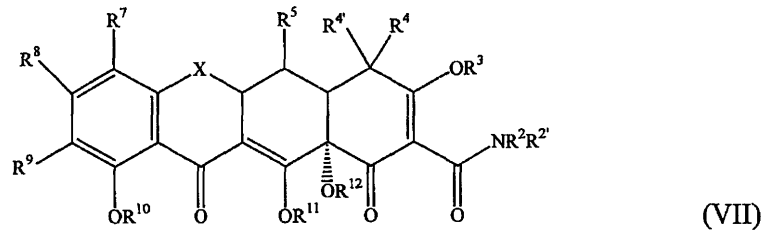
【0012】

さらなる態様において、 $R^6$  は、フェニル基、すなわちアルコキシフェニル基、ハロフェニル基、カルボキシフェニル基、アシルフェニル基、シアノフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、ジアルキルフェニル基、またはアルキルフェニル基；t-ブチル基；またはアミノアルカンチオ基である。

40

【0013】

別に態様において、本発明は、少なくとも一部には、下記式VIIの8-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびエステルに関する；



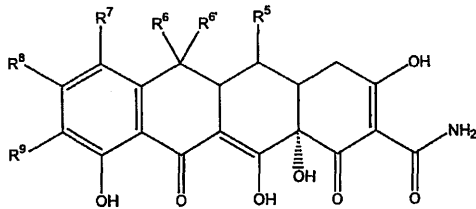
式中、

- Xは、CHC(R<sup>13</sup>Y<sup>1</sup>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；
- R<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>は、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；
- R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または一緒になっている場合にはカルボニル基の酸素であり；
- R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、各々水素またはプロドラッグ部分であり；
- 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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；
- R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；
- R<sup>7</sup>は、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>7c</sup>C(=W<sup>1</sup>)WR<sup>7a</sup>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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、チオニトロソ（例えば-N=S）、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z<sup>1</sup>)ZR<sup>9a</sup>であり；
- ZはCR<sup>9d</sup>R<sup>9e</sup>、S、NR<sup>9b</sup>、またはOであり；
- Z<sup>1</sup>は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；
- Wは、CR<sup>7d</sup>R<sup>7e</sup>、S、NR<sup>7b</sup>、またはOであり；
- W<sup>1</sup>は、O、NR<sup>7f</sup>S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>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、およびR<sup>9e</sup>は、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；
- 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、またはアリーールアルキルであり；
- 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、またはアリーールアルキルであり；ならびに
- Y<sup>1</sup>およびYは、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリーールアルキルである。

【0014】

別の態様において、本発明は、少なくとも一部には、下記式の8-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、お

よびエステルに関する：



(VIII)

式中、

R<sup>5</sup>は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立的に、水素、メチル、またはヒドロキシルであり；

R<sup>7</sup>は水素であり、

R<sup>8</sup>は、フェニル、ニトロフェニル、ハロ、または低級アルキニルであり；ならびに

R<sup>9</sup>は、水素またはアミノである。

【0015】

本発明はまた、テトラサイクリン応答状態が処置されるように、本発明の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物（例えば、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2）を被験者に投与することにより、被験者におけるテトラサイクリン応答状態を処置する方法に関する。1つの態様において、テトラサイクリン応答状態は細菌感染ではない。

【0016】

本発明はまた、有効量の本発明（例えば、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2）の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、および、選択的に、薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物を含む。

【発明を実施するための形態】

【0017】

発明の詳細な説明

本発明は、少なくとも一部には、新規4-デジメチルアミノ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、細菌感染および新生物などであるがこれに限定されない数多くのテトラサイクリン化合物応答状態、ならびに、テトラサイクリン流出の遮断および遺伝子発現の調節などの、一般的なミノサイクリン化合物およびテトラサイクリン化合物における他の既知の適用を処置するために使用できる。

【0018】

「テトラサイクリン化合物」という語は、テトラサイクリンに類似した環構造を有する多くの化合物を含む。テトラサイクリン化合物の例には、テトラサイクリン、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、ドキシサイクリン、およびミノサイクリンが含まれる。類似した4つの環構造を含む他の誘導体および類似体も含まれる。この語はまた、4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物も含む。表1は、テトラサイクリンおよびいくつかの既知のテトラサイクリン誘導体を示す。

【0019】

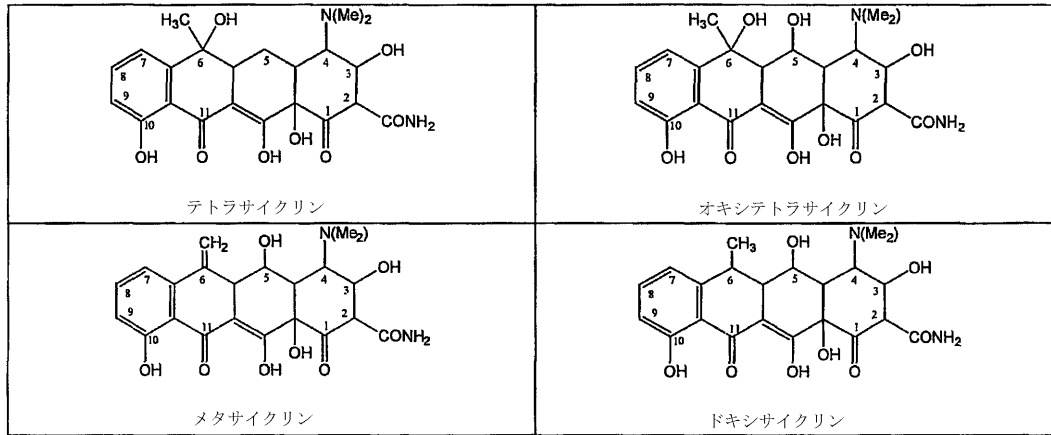
10

20

30

40

【表 1】



10

## 【0020】

## 1. 7-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物

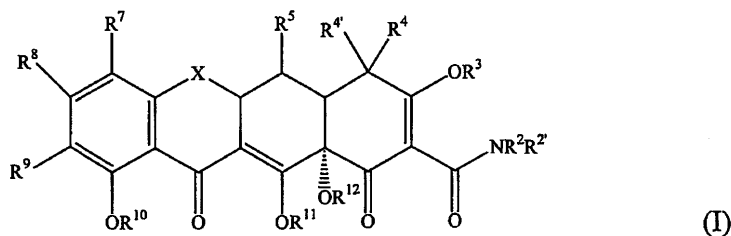
「7-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」という語は、7位が置換されているテトラサイクリン化合物を含む。1つの態様において、7位の置換は、テトラサイクリン化合物が、その目的の機能を実行する能力、例えばテトラサイクリン応答状態を処置する能力を増強する。1つの態様において、7-置換テトラサイクリン化合物は、7-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン（例えば、 $R^4$ および $R^4'$ は水素であり； $R^5$ は水素であり、 $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^6$ はメチルであり、 $R^6'$ はヒドロキシルである）；7-置換4-デジメチルアミノドキシサイクリン（例えば、 $R^4$ および $R^4'$ は水素であり； $R^5$ はヒドロキシルであり、 $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^6$ はメチルであり、 $R^6'$ は水素である）；7-置換デジメチルアミノテトラサイクリン化合物（ $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^4$ 、 $R^4'$ 、 $R^5$ 、 $R^6'$ 、および $R^6$ は水素である）；または、7-置換4-デジメチルアミノサンサイクリン（ $R^4$ および $R^4'$ は水素であり； $R^5$ は水素であり、 $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^6$ および $R^6'$ は水素原子である）である。

20

## 【0021】

本発明は、少なくとも一部には、下記式Iの7-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、およびその薬学的に許容される塩に関する：

30



式中、

$X$ は、 $CHC(R^{13}Y'Y)$ 、 $CR^6R^6'$ 、 $C=CR^6R^6'$ 、 $S$ 、 $NR^6$ 、または $O$ であり；  
 $R^2$ および $R^2'$ は、各々独立的に、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、アリーラルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；  
 $R^4$ および $R^4'$ は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；  
 $R^2'$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；  
 $R^5$ 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、アリーラルキル、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；

40

50



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

R<sup>7</sup>は、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロ環、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、アミド、アリールアルケニル、アリールアルキニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>7c</sup>C(=W')WR<sup>7a</sup>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、アミド、アリールアルケニル、アリールアルケニル、チオニトロソ（例えば-N=S）、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>であり；

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

Z'は、O、S、またはNR<sup>9f</sup>であり；

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

W'は、O、NR<sup>7f</sup>S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>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、およびR<sup>9e</sup>は、各々独立的に、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、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

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>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；ならびに

Y'およびYは、各々独立的に、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。

#### 【0022】

一部の態様において、R<sup>7</sup>はニトロまたはアミノではない。

#### 【0023】

1つの態様において、XはCR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>であり；R<sup>2</sup>、R<sup>2'</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>は各々水素であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ、または一緒になっている場合にはカルボニル基の酸素であり；ならびにR<sup>5</sup>はヒドロキシまたは水素である。

#### 【0024】

1つの態様において、R<sup>7</sup>はアリールである。アリールR<sup>7</sup>基の例は、置換フェニルまたは非置換フェニルを含む。フェニルR<sup>7</sup>基は、テトラサイクリン化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスル

10

20

30

40

50

ィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

【0025】

さらなる態様において、フェニル $R^7$ 基は、置換アルキルまたは非置換アルキルで置換されている。アルキルの置換基の例には、ホルホリン、ペペリジン、およびピロリジンなどのヘテロ環が含まれる。別のさらなる態様において、フェニル $R^7$ 基は、アミノ基で置換されている。アミノ基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボニル、アルコキシ、またはアリール（例えば、置換または非置換、ヘテロアリール、フェニルなど）基などでさらに置換されていてもよい。フェニルアミノ置換基は、その目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。このような置換基の例には、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アミノ（例えば、これは次いで、アルキル、カルボニル、アルケニル、アルキニル、またはアリール部分で置換することができる）、およびアリールアミノ（例えばフェニルアミノ）が含まれる。

10

【0026】

$R^7$ フェニル基はまた、アルコキシ基で置換されていてもよい。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシ、メチレンジオキシなどが含まれるがこれに限定されない。フェニル基はまた、カルバメート部分（例えばアルコキシカルボニルアミノ基）などのアミド基で置換されていてもよい。

20

【0027】

アリール基 $R^7$ 基はまた、置換ビアリールまたは非置換ビアリール、例えばナフチル、フルオレニルなどであり得る。ビアリール $R^7$ 基は、その目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

30

【0028】

1つの態様において、置換基はアミノまたはホルミルである。

【0029】

アリール $R^7$ 基はまた、ヘテロアリールであり得る。ヘテロアリール $R^7$ 部分の例には、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピラゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびデアザプリニルなどが含まれるがこれに限定されない。一部の態様において、ヘテロアリール $R^7$ 基はチアゾリル、チオフエニル、またはフラニルである。

40

【0030】

$R^7$ はまた、置換アルキルまたは非置換アルキルであり得る。アルキル基は、直鎖または

50

分岐鎖、例えば、メチル、エチル、i - プロピル、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチル、ヘキシルなどであり得る。アルキル基はまた、環、例えばシクロアルキル（例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、またはシクロブチル）を含み得る。アルキル $R^7$ 基は、その目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。置換基の例には、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

10

**【0031】**

一部の態様において、アルキル基は、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボニル（例えば置換カルボニル、例えばホルホルニルカルボニル）、ヘテロ環、またはアリール基で置換されている。例示的なヘテロ環基には、例えば、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびデアザプリニルが含まれる。さらなる態様において、アリール基はピリジニルである。

20

**【0032】**

さらなる態様において、アラルキル $R^7$ 基は、置換フェニルまたは非置換フェニルを含む。このフェニル基は、その目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、スルホンアミド、アルキル、および、アルキル $R^7$ 基で上記に列挙した他の置換基が含まれるがこれに限定されない。

30

**【0033】**

$R^7$ はまた、置換アルケニルまたは非置換アルケニルであり得る。置換基の例には、化合物がその目的の機能を実行することを可能とする置換基が含まれる。置換基の例には、アルキル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール部分が含まれるがこれに限定されない。

40

**【0034】**

さらなる態様において、アルケニル $R^7$ 基は、アミノカルボニル（例えば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、ジメチルアミノカルボニル）、またはアルコ

50

キシカルボニルで置換されている。アルケニル $R^7$ 基はまた、1つまたは複数のハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ基、ヘテロアリール基（例えばフラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、デアザプリニルなど）で置換されていてもよい。1つの態様において、ヘテロアリール置換基はチアゾリルである。

#### 【0035】

さらなる態様において、アルケニル $R^7$ 基は、置換フェニルまたは非置換フェニルで置換されている。フェニルは、その目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、他のフェニル部分で上記に列挙したものが含まれる。置換基の他の例には、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメチル、ペルクロロメチルなど）、ヒドロキシ、またはアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）基が含まれるがこれに限定されない。

10

#### 【0036】

$R^7$ の別の例には、置換および非置換アルキニルが含まれる。アルキニル部分は、本発明のテトラサイクリン化合物が、その目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール部分が含まれるがこれに限定されない。

20

30

#### 【0037】

1つの態様において、アルキニル $R^7$ は、アリール、例えば置換ヘテロアリールまたは非置換ヘテロアリール、フェニルなどで置換されている。このアリール部分は、アルキニル $R^7$ 部分で上記に列挙した任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。有利な置換基の例には、カルボニルアミノ（例えばアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノなど）およびスルホンアミド基が含まれるがこれに限定されない。

#### 【0038】

別の態様において、アルキニル $R^7$ 基は、テトラサイクリン部分で置換されている。「テトラサイクリン部分」という語は、前記した4環テトラサイクリン環系を含む。これは、1~20原子のリンカーを通してアルキニル $R^7$ 基に接続され得る。前記リンカーは、簡便であるか、または、化合物がその目的の機能を実行するのを可能とする環系上の任意の位置で、テトラサイクリン部分に付着し得る。一部の態様において、テトラサイクリン部分は、その7位でリンカーに付着している。

40

#### 【0039】

$R^7$ 部分の他の例には、置換および非置換アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、イミノ、およびカルボニル部分が含まれる。カルボニル部分は、置換アルキルまたは非置換アルキル基で置換されていてもよい。アルキル基の可能な置換基の例には、アリール部

50

分、例えばフェニルおよびヘテロアリール（例えばピリジニルなど）が含まれるがこれに限定されない。イミノ基の置換基の例には、ヒドロキシおよびアルコキシ基が含まれるがこれに限定されない。

【0040】

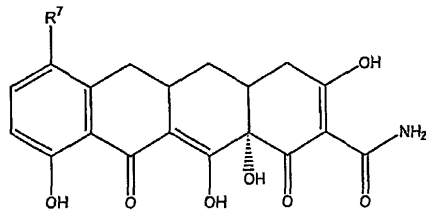
別の態様において、 $R^7$ は $NR^{7c}(C=W^1)WR^{7a}$ である。本発明のテトラサイクリン化合物の例には、 $R^{7c}$ が水素であり、 $W^1$ が酸素であり、 $W$ が酸素である、化合物が含まれる。一部の態様において、 $R^{7a}$ は、置換フェニルまたは非置換フェニルである。置換基の例には、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノアルカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。さらなる態様において、 $R^{7a}$ は置換アルキルまたは非置換アルキルである。

10

20

【0041】

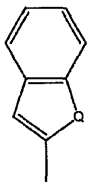
本発明はまた、下記式の7-置換4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物、および、その薬学的に許容される塩に関する：



(II)

30

式中、  
 $R^7$ は、下記式



で示される縮合環部分（ $Q$ は $C$ またはヘテロ原子である）；アシルフラニル基；トリ-八口置換フェニル基、テトラ-八口置換フェニル基、またはペンタ-八口置換フェニル基；アミノメチルフェニル基；アシルアミノメチル基；アルキルエステルフェニル基；アシルフェニル基；アシルアルキニル基；アシルアルコキシフェニル基；メチルフェニル基；ジメチルフェニル基；カルボキシフェニル基；カルボキシアルキニル基；チオフエン基；八口チオフエン基；アルコキシカルボニルフェニル基；アルコキシフェニル基；アルコキシフェニルアルキニル基；アルコキシピリジル基；アルキレンピリジン基；シクロペンチルまたはシクロペンテニル基；シクロヘキシルアルキニル基；シクロヘキセニルアルキニル基；シクロヘキセニル八口アルケニル基；ヒドロキシシクロヘキシルアルキニル基；フェニルアルキニル基；フェニルアルケニル基；アミノアルキニル基；シクロブチルアルケニル基；ピリジルアルキニル基；ピリジルアルケニル基；ニトロフェニルアルキニル基；ニトロフェニルアルケニル基；シアノアルキニル基；アルキニル基；シアノアルケニル基；シ

40

50

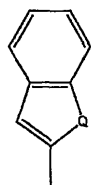
アノフェニル基；ジアルキルアミドアルケニル基；ジアルキルアミドフェニル基；アミノフェニルエチル基；アミノフェニルエチニル基；ハロエテニル基；ハロフェニルアルキニル基；またはアルキルエステル置換ペンテニル基である。

【0042】

「7-置換4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物」という語には、式Iに記載のように7位に置換基、および、4位にジメチルアミノ以外の置換基を有するサンサイクリン化合物が含まれる。

【0043】

さらなる態様において、R<sup>7</sup>は下記式



で示される縮合環部分(QはCまたはヘテロ原子である)である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(2'-ベンゾフラン)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0044】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>はアシルフラニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3'-ホルミルフラニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0045】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、トリ-ハロ置換フェニル基、テトラ-ハロ置換フェニル基、またはペンタ-ハロ置換フェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(2',3',4',5',6'-ペンタフルオロフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0046】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アミノメチルフェニル4-デジメチルアミノ基である。このR<sup>7</sup>置換基を有するサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-アミノメチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0047】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アシルアミノメチル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-ホルミルアミノメチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0048】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アルキルエステルフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-カルボキシフェニルメチルエステル)4-デジメチルアミノサンサイクリンおよび7-(2'-カルボキシフェニルエチルエステル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0049】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アルキルフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-トリル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0050】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アシルフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3'-ホルミルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(4'-ホルミルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(3'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(2'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(3'-アセチルフェニル)4-

10

20

30

40

50

- デジメチルアミノサンサイクリン、および7-(4'-アセチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0051】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アシルアルコキシフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3'-ホルミル-6'-メトキシフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0052】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、メチルフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有するサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-メチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

10

【0053】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、ジメチルフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有するサンサイクリン化合物の例には、7-(3',5'-ジメチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0054】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、カルボキシフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3'-カルボキシフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0055】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、カルボキシアルキニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(カルボキシエチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

20

【0056】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、チオフエン基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3-チオフエン)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(3'-メチル-2'-チオフエン)4-デジメチルアミノサンサイクリン、および7-(3-メチル-5-チオフエン)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0057】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、ハロチオフエン基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3'-クロロ-2'-チオフエン)4-デジメチルアミノサンサイクリンおよび7-(4'-クロロ-2'-チオフエン)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

30

【0058】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アルコキシカルボニルフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(2'-エトキシカルボニルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0059】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アルコキシフェニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(2'-エトキシフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(3'-エトキシフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、7-(4'-メトキシフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン、および7-(2',5'-ジメトキシフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

40

【0060】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アルコキシフェニルアルキニル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-メトキシフェニルエチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0061】

さらに別の態様において、R<sup>7</sup>は、アルコキシピリジル基である。このR<sup>7</sup>置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4'-メトキシ-5'-ピリジ

50

ル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0062】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シクロペンチルまたはシクロペンテニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (シクロペンテニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0063】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シクロヘキセニルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (シクロヘキシルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0064】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シクロヘキセニルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (1 - エチニル - 1 - シクロヘキシル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0065】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シクロヘキセニルハロアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (1 - クロロビニル - 1 - シクロヘキシル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0066】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ヒドロキシシクロヘキシルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (1 - エチニル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0067】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、フェニルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (フェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、7 - (トリルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン、および7 - (4 - メトキシフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0068】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、フェニルアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (2 - ビニルピリジル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンおよび7 - (ビニルフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0069】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、アミノアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (ジメチルアミノエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0070】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シクロブチルアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (シクロブチルメテニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0071】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ピリジルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (2 - ピリジルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンおよび7 - (3 - ピリジルエチニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0072】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ピリジルアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4 - デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7 - (4 - ピリジルエテニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0073】

10

20

30

40

50



さらに別の態様において、 $R^7$ は、ニトロフェニルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4-ニトロフェニルエチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0074】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ニトロフェニルアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4-ニトロスチリル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0075】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、アルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(エチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

10

【0076】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シアノアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(シアノ-1-ペンチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0077】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シアノアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(シクロヘキセニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

20

【0078】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、シアノフェニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3-シアノフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンおよび7-(4-シアノフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0079】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ヒドロキシフェニルエチニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3-ヒドロキシフェニルエチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0080】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ジアルキルアミドアルケニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(N,N-ジメチルアクリルアミド)4-デジメチルアミノサンサイクリンおよび7-(ジメチルアミドエテニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

30

【0081】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ジアルキルアミドフェニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(3-ジメチルアミドフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0082】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、アミノフェニルエチル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4-アミノフェニルエチル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

40

【0083】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、アミノフェニルエチニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4-アミノフェニルエチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0084】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ハロエテニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(2-クロロエテニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0085】

50

さらに別の態様において、 $R^7$ は、ハロフェニルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(2-フルオロフェニルエチニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

【0086】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、アルキルエステル置換ペンテニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(1-ヨード-1,3-ジカルボエトキシ-1,3-ブタジエン)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

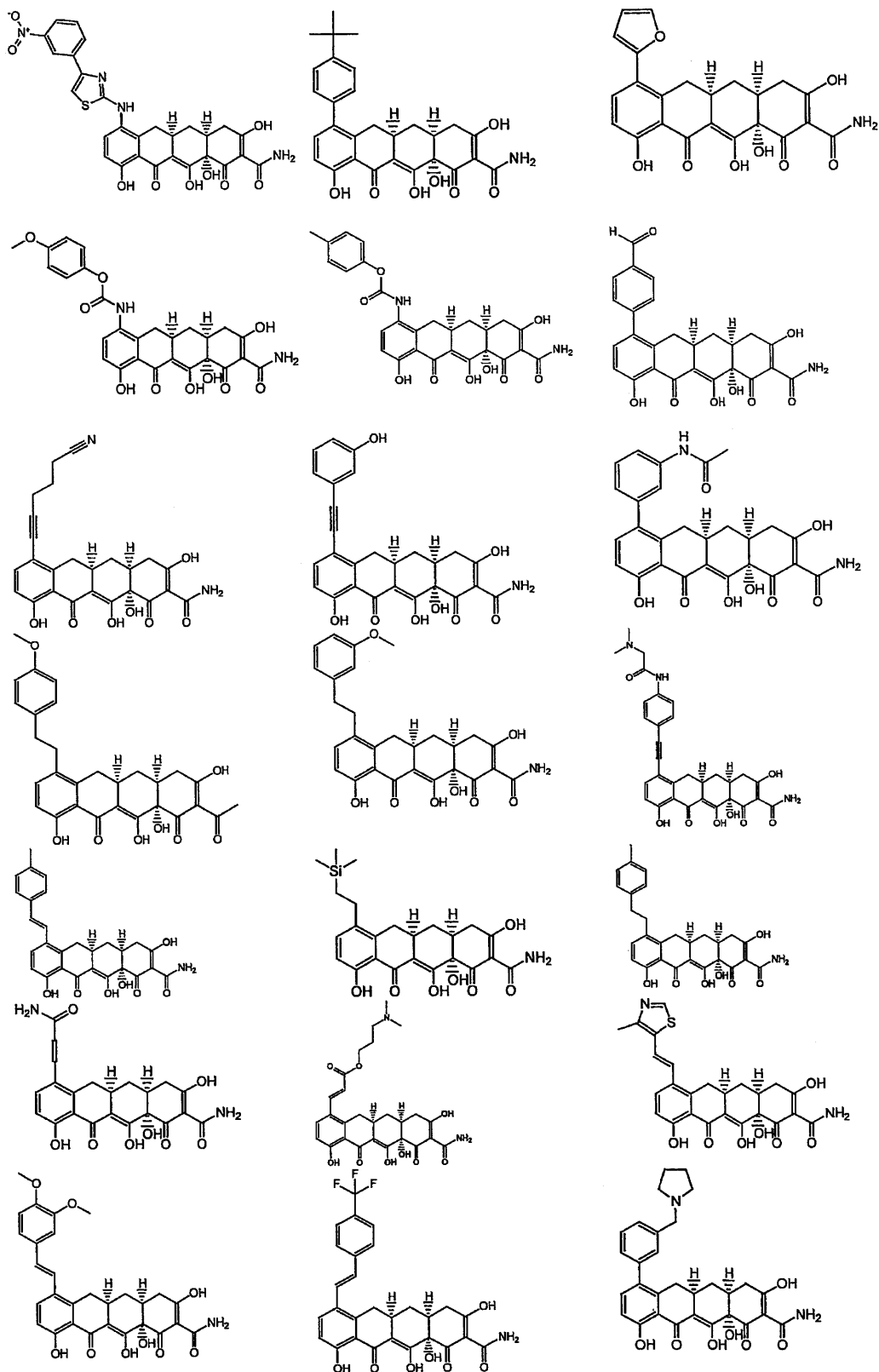
【0087】

さらに別の態様において、 $R^7$ は、アミノフェニルアルキニル基である。この $R^7$ 置換基を有する4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物の例には、7-(4-アミノフェニルビニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンが含まれる。

10

【0088】

本発明はまた、以下に示したテトラサイクリン化合物に関する：

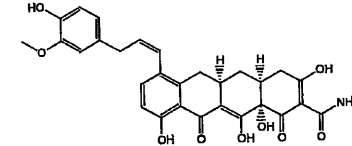
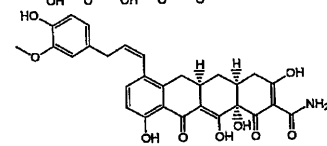
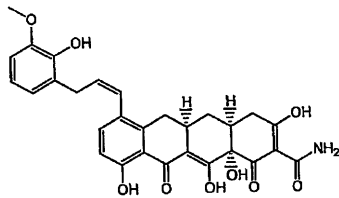
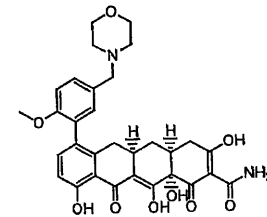
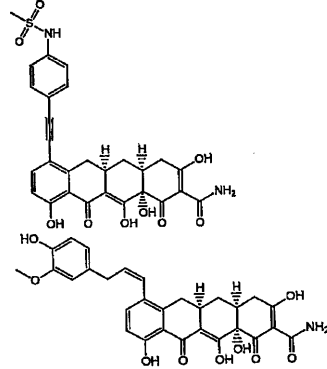
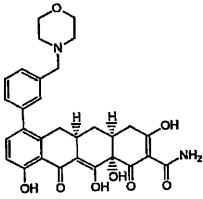
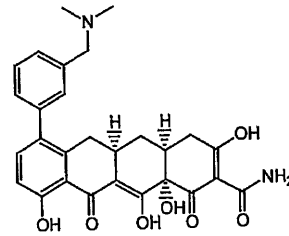
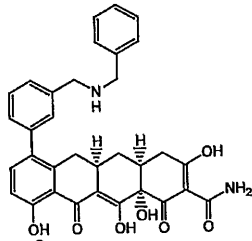
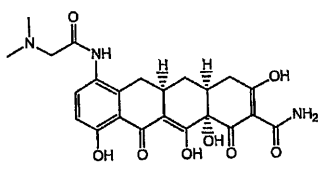


10

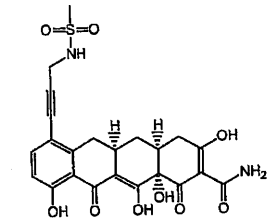
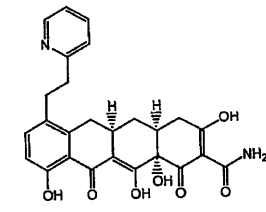
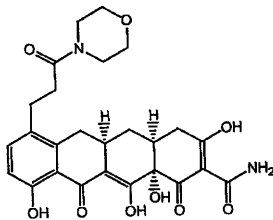
20

30

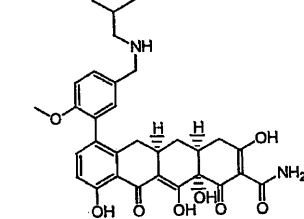
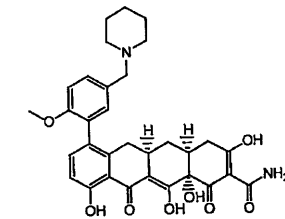
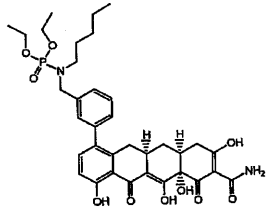
40



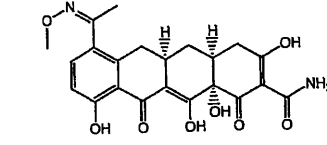
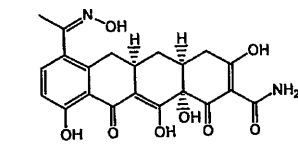
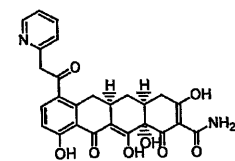
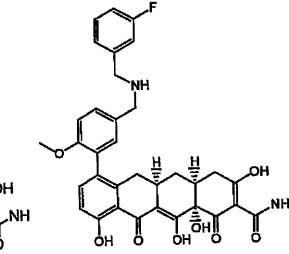
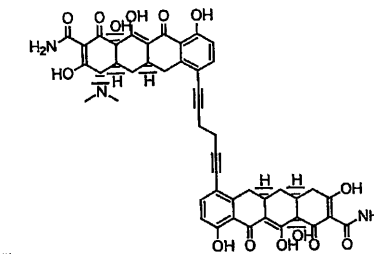
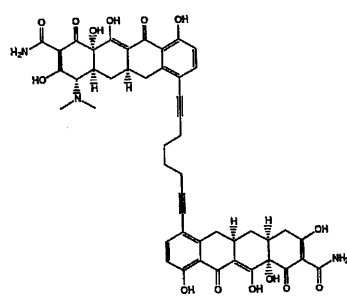
10



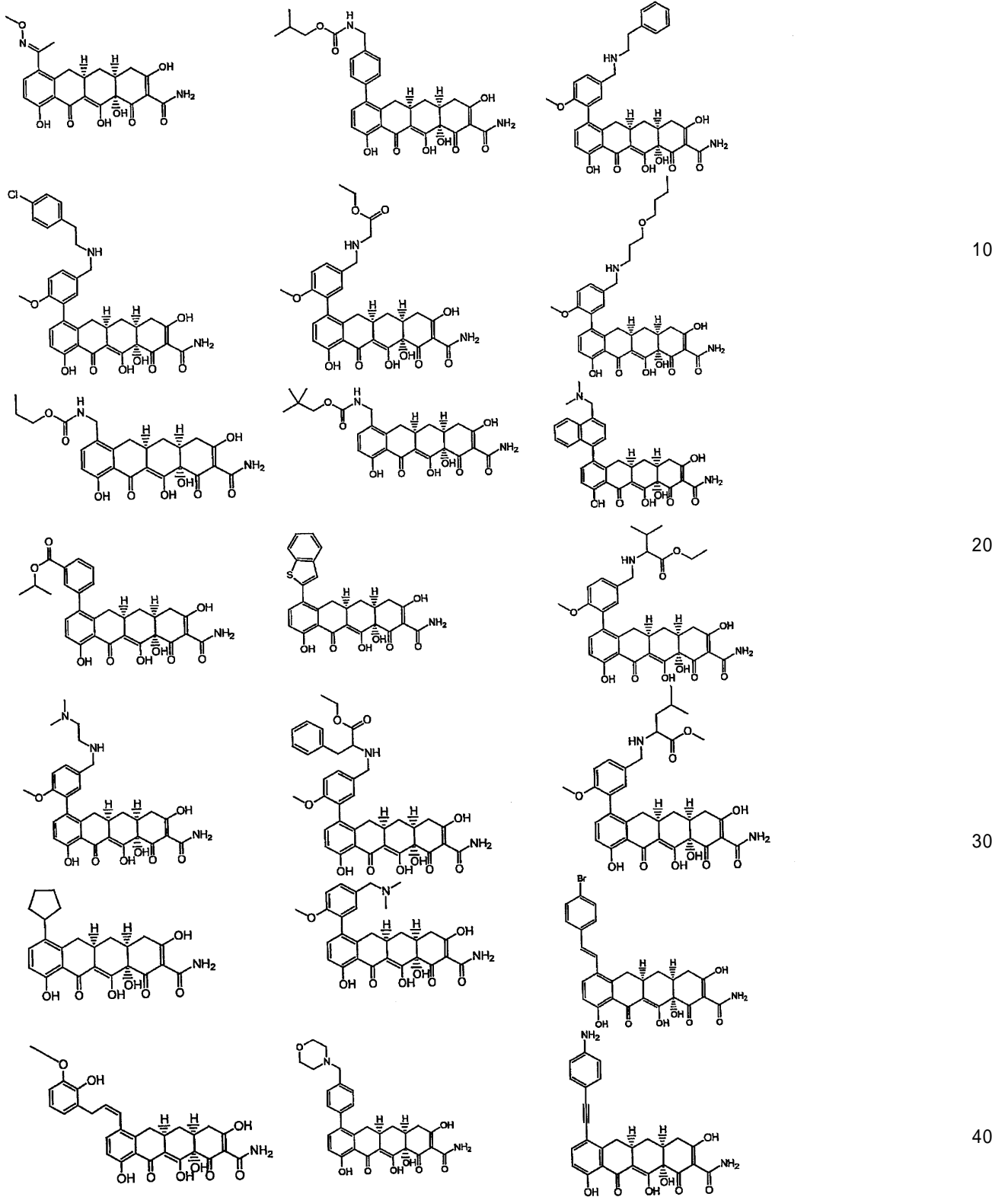
20

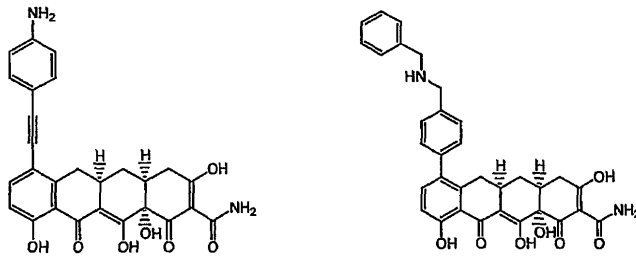


30



40





【 0 0 8 9 】

また、前記および表2に示した化合物の塩、エステル、およびプロドラッグも含まれる

10

【 0 0 9 0 】

#### 11. 7,9 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物

本発明は、少なくとも一部には、新規7,9 - 置換4 - デジメチルアミノ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、細菌感染および新生物などの数多くのテトラサイクリン化合物応答状態、ならびに、テトラサイクリン流出の遮断および遺伝子発現の調節などの、一般的なミノサイクリン化合物およびテトラサイクリン化合物における他の既知の適用を処置するために使用できる。

【 0 0 9 1 】

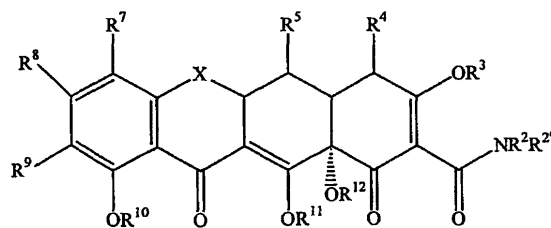
「7,9 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」という語は、7位および9位に置換基、および、4位にジメチルアミノ以外の置換基を有するテトラサイクリン化合物が含まれる。1つの態様において、7位および9位の置換は、テトラサイクリン化合物が、その目的の機能を実行する能力、例えば、テトラサイクリン応答状態を処置する能力を増強する。1つの態様において、7,9 - 置換テトラサイクリン化合物は、7,9 - 置換テトラサイクリン（例えば、 $R^4$ は $NR^4'$ 、 $R^4''$ であり； $R^4'$ および $R^4''$ はメチルであり、 $R^5$ は水素であり、 $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^6$ はメチルであり、 $R^6'$ はヒドロキシである）；7,9 - 置換ドキシサイクリン（例えば、 $R^4$ は $NR^4'$ 、 $R^4''$ であり； $R^4'$ および $R^4''$ はメチルであり、 $R^5$ はヒドロキシルであり、 $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^6$ はメチルであり、 $R^6'$ は水素である）；または、7,9 - 置換サンサイクリン（ $R^4$ は $NR^4'$ 、 $R^4''$ であり； $R^4'$ および $R^4''$ はメチルであり、 $R^5$ は水素であり、 $X$ は $CR^6R^6'$ であり、 $R^6$ および $R^6'$ は水素原子である）である。1つの態様において、7,9 - 置換テトラサイクリン化合物の7位の置換は塩素またはトリメチルアミノではない。1つの態様において、 $R^4$ および $R^4'$ は各々水素またはカルボニル基の酸素である。

20

30

【 0 0 9 2 】

本発明の7,9 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、下記式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩を含む：



(III)

40

式中、

$X$ は、 $CHC(R^{13}Y^1Y)$ 、 $CR^6R^6'$ 、 $S$ 、 $NR^6$ 、または $O$ であり；

$R^2$ および $R^2'$ は、各々独立的に、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、アリーラルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^4$ および $R^4'$ は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

50

$R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$R^5$ 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；

$R^6$ および $R^{6'}$ は、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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；

$R^7$ は、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アルキルチ  
オ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールアルキル、アミノ、アリール  
アルケニル、アリールアルキニル、または $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}(=W')WR^{7a}$ であり；

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

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

W'は、O、 $NR^{7f}S$ であり；

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、および $R^{9e}$ は、各々独立的に、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、ヘテロ環  
、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^8$ 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；

$R^{13}$ 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；ならびに

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

#### 【0093】

本発明のテトラサイクリン化合物には、例えば、Xが $CR^6R^{6'}$ であり； $R^4$ および $R^{4'}$ が水  
素またはカルボニル基の酸素であり； $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は  
各々水素であり； $R^{4'}$ および $R^{4''}$ は低級アルキルであり；ならびに $R^5$ がヒドロキシまた  
は水素である、化合物が含まれる。1つの態様において、 $R^4$ および $R^{4'}$ は各々水素であり  
、 $R^5$ は水素である。本発明のテトラサイクリン化合物は、以下に考察した $R^7$ および $R^9$ 置換  
基の各々の可能な組合せを含む。

#### 【0094】

1つの態様において、 $R^7$ はアリール（例えばヘテロアリールまたは置換もしくは非置換  
フェニルである）である。フェニル $R^7$ 基は、1つまたは複数の置換基で置換されていても  
よい。フェニル $R^7$ 基の置換基の例には、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボ  
ニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボ  
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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニ  
ルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボ

10

20

30

40

50

ニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれる。一部の態様において、置換基は、置換アルキルまたは非置換アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、ニトロ、ハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、アミノ（例えば非置換アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ（例えばジメチルアミノ）、またはアルコキシ（メチレンジオキシまたはメトキシ）である。

【0095】

$R^7$  はまた、置換アルキルまたは非置換アルキル（例えばメチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、ペンチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、またはヘキシル）であり得る。アルキルは、直鎖または分岐鎖であり得、環、例えば、シクロアルキル環、例えばシクロヘキシル環を含み得る。

【0096】

アルキル $R^7$ 基は、テトラサイクリン化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、アルケニル、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、ベルクロロメトキシ、ベルフルオロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

【0097】

ヘテロ環置換基の例には、*N*-イソインドール-[1,3]-ジオン（例えばフタルイミド）が含まれる。1つの態様において、置換基は、アリールカルボニルアミノ、例えばヘテロアリールカルボニルアミノである。ヘテロアリール基は、例えばピリジニルであり得る。他の置換基の例は、アミノまたはカルボキシレートを含む。

【0098】

別の態様において、 $R^7$  はアシル、例えばアセチルである。

【0099】

さらに別の態様において、 $R^7$  は置換アルキニルまたは非置換アルキニルである。置換基の例には、テトラサイクリン化合物がその目的の機能を実行することを可能とするものが含まれる。置換基の例には、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキ

10

20

30

40

50



シレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

【0100】

さらなる態様において、アリール置換基は、置換フェニルまたは非置換フェニルである。フェニルはまた、化合物がその目的の機能を実行することを可能とする1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。フェニル置換基の例には、アルコキシ（例えばメトキシ）が含まれるがこれに限定されない。

【0101】

本発明のテトラサイクリン化合物は、 $R^9$ が置換アリールまたは非置換アリール（例えば炭素環またはヘテロアリール）である化合物が含まれる。1つの態様において、 $R^9$ は置換フェニルまたは非置換フェニルである。置換フェニル基は、化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

10

20

【0102】

さらなる態様において、フェニル $R^9$ 置換基は、置換アルキルまたは非置換アルキル、ニトロ、ハロゲン、アミノ、またはアルコキシ（例えばメチレンジオキシ）である。

【0103】

本発明はまた、 $R^9$ が置換アルキルまたは非置換アルキル（例えばメチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）である化合物を含む。アルキル基は、化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

30

40

【0104】

1つの態様において、前記置換基は非置換アミノである。さらなる態様において、 $R^9$ 基はアミノメチルである。別では、アルキル $R^9$ 基は、アリールカルボニルアミノ（例えばヘテロアリールカルボニルアミノ、例えば、ピリジニルカルボニルアミノ）またはアルキルカルボニルアミノで置換されている。

50

## 【0105】

別のさらなる態様において、 $R^9$ アルキル基は、ヘテロ環置換基、例えばイソインドール-[1,3]-ジオン（例えばフタルイミド）で置換されている。

## 【0106】

1つの態様において、 $R^7$ はアシル、例えばアセチルである。

## 【0107】

さらに別の態様において、 $R^9$ は、置換アルキニルまたは非置換アルキニルである。アルキニル $R^9$ 基は、本発明のテトラサイクリン化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど）、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

10

20

## 【0108】

さらなる態様において、アリール置換アルキニル $R^9$ 部分は、例えば、置換フェニルまたは非置換フェニルである。フェニルは、例えば、アルコキシ、例えばメトキシで置換されていてもよい。アルケニル置換基の例には、シクロヘキセンなどのシクロアルケンが含まれる。

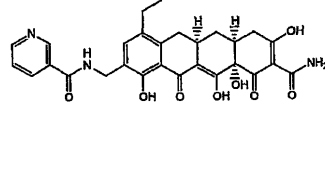
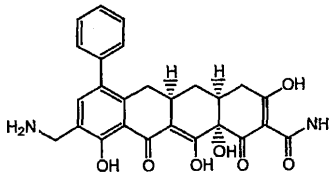
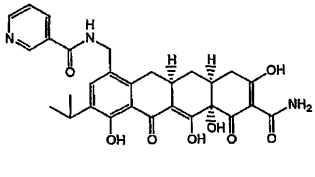
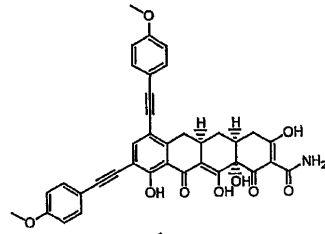
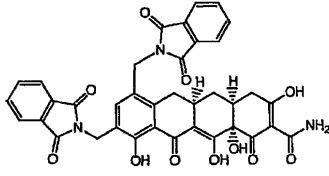
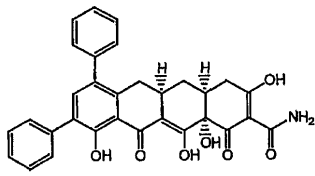
## 【0109】

1つの態様において、 $R^9$ は、 $R^7$ が非置換フェニルである場合には、非置換フェニルではない。

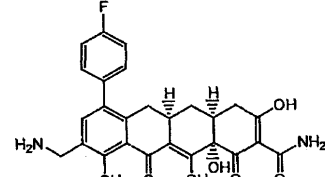
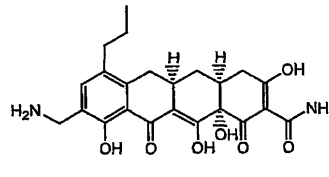
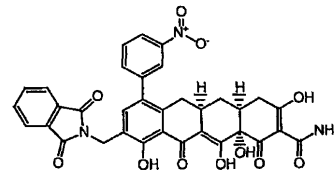
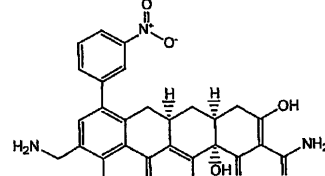
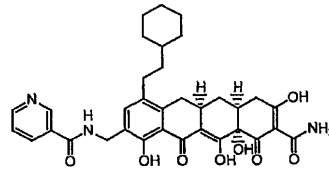
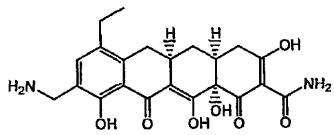
30

## 【0110】

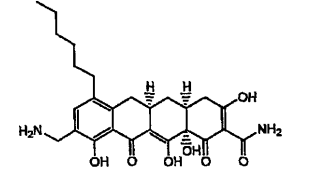
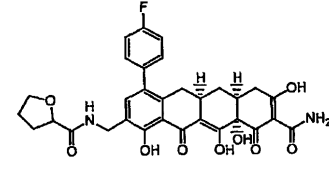
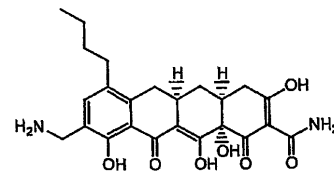
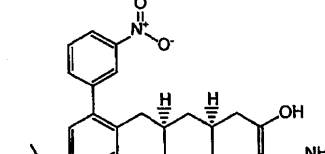
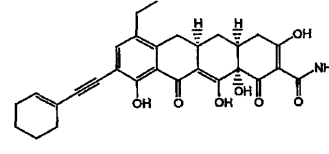
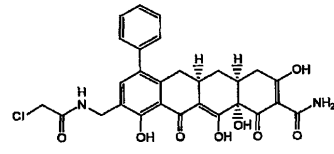
本発明の7,9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物の例には、以下および表2に列挙したものが含まれる：



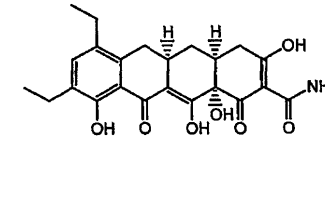
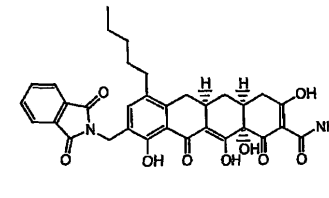
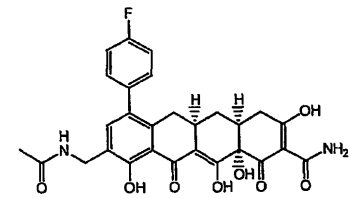
10



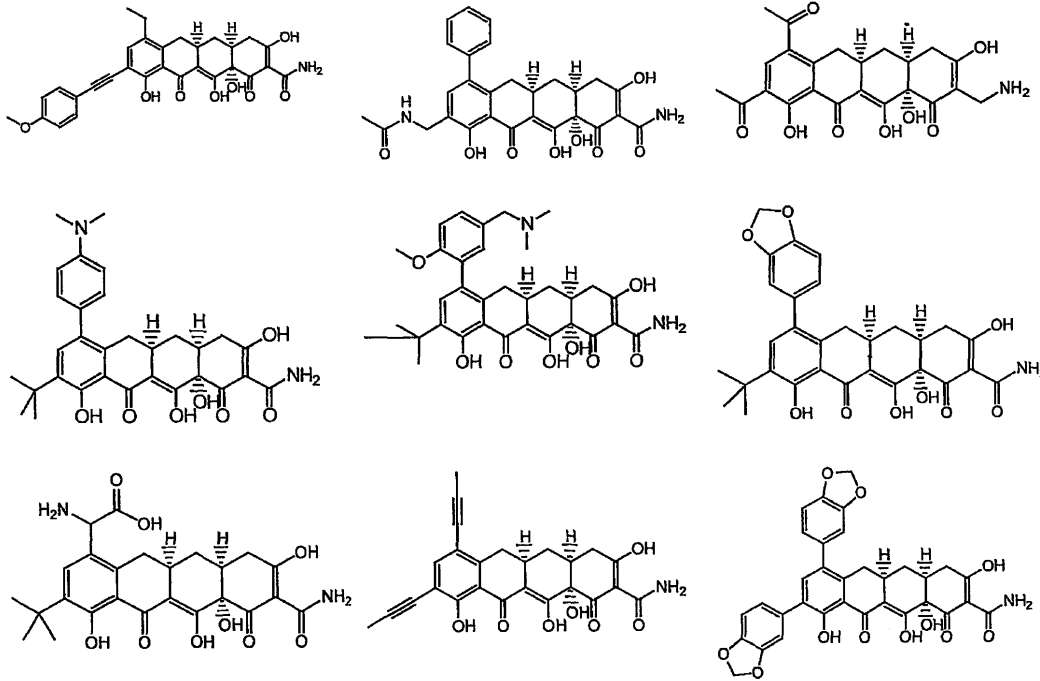
20



30



40



10

20

30

40

## 【0111】

本発明はまた、表2に示した各々の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグに関する。

## 【0112】

## III. 9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物

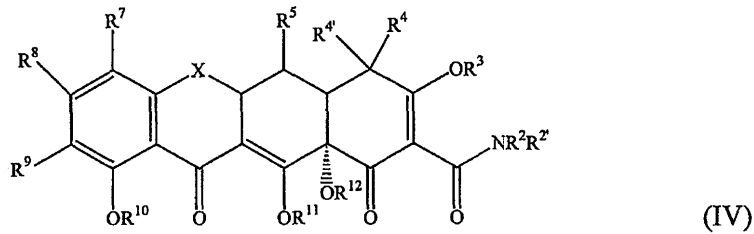
本発明は、少なくとも一部には、新規9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物に関する。これらのテトラサイクリン化合物は、細菌感染および新生物などの数多くのテトラサイクリン化合物応答状態、ならびに、テトラサイクリン流出の遮断および遺伝子発現の調節などの、テトラサイクリン化合物における他の既知の適用を処置するために使用できる。

## 【0113】

「9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」という語は、9位が置換されているテトラサイクリン化合物を含む。1つの態様において、9位の置換は、テトラサイクリン化合物が、その目的の機能を実行する能力、例えば、テトラサイクリン応答状態を処置する能力を増強する。1つの態様において、9-置換テトラサイクリン化合物は、9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン（例えば $R^4$ および $R^4'$ は水素であり、 $R^5$ は水素であり、 $X$ は $CR^6R^{6'}$ であり、 $R^6$ はメチルであり、 $R^{6'}$ はヒドロキシである）；9-置換4-デジメチルアミノドキシサイクリン（例えば、 $R^4$ および $R^4'$ は水素であり、 $R^5$ はヒドロキシルであり、 $X$ は $CR^6R^{6'}$ であり、 $R^6$ はメチルであり、 $R^{6'}$ は水素である）；9-置換デジメチルアミノマイクロサイクリン化合物（ $X$ は $CR^6R^{6'}$ であり、 $R^4$ 、 $R^4'$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^6$ は水素であり、 $R^7$ はジメチルアミノである）；または9-置換4-デジメチルアミノサンサイクリン（ $R^4$ および $R^4'$ は水素であり； $R^5$ および $R^7$ は水素であり、 $X$ は $CR^6R^{6'}$ であり、 $R^6$ および $R^{6'}$ は水素原子である）である。

## 【0114】

本発明は、少なくとも一部には、下記式IVのテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグに関する：



式中、

Xは、CHC(R<sup>13</sup>Y<sup>1</sup>Y)、CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、S、NR<sup>6</sup>、またはOであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>7</sup>は、各々、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

10

ールアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；  
R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、水素、または、一緒になって、カルボニルの酸素を形成し；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

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

20

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、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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

30

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

Z'は、NR<sup>9f</sup>、O、またはSであり；

R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、R<sup>9e</sup>、およびR<sup>9f</sup>は、各々独立的に、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、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

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

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；

40

R<sup>13</sup>は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり；  
Y'およびYは、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルである。

#### 【0115】

テトラサイクリン化合物という語は、前記の式(1)の化合物を意味する。1つの態様において、ミノサイクリン化合物という語は、XがCR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>であり；R<sup>2</sup>、R<sup>2</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>は各々水素であり；ならびにR<sup>7</sup>はNR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>は各々水素であるか、または、一緒になってカルボニル基の酸素を形成し；R<sup>7</sup>

50

および $R^7$ は各々低級アルキル、例えばメチルである、化合物を含む。

【0116】

$R^9$ の例には、置換および非置換アリール基が含まれる。アリール基には、置換および非置換ヘテロアリール（例えばフラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザプリニル）、置換フェニルまたは非置換フェニル、および、ナフチルなどの2つ以上の芳香族環を有する基が含まれる。

【0117】

$R^9$ の置換基の例には、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、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、アルキルアミノアカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

【0118】

さらなる態様において、アリール $R^9$ 基は、例えば、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロ環、シアノ、アミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アルキルカルボニル、またはニトロなどの1つまたは複数の置換基で置換されている。

【0119】

別の態様において、 $R^9$ は、置換アルキニルまたは非置換アルキニルである。アルキニル $R^9$ 基は、例えばフェニルなどの置換アリールまたは非置換アリール基で置換されていてもよい。置換フェニル基の可能な置換基には、例えば、アリール $R^9$ 基について上記に列挙したものが含まれる。さらに、置換アルキニル $R^9$ 基は、ヘテロアリール（例えばピリジニル）、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、アルケニル（例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなど）、カルボキシレート、シリル（例えばトリアルキルシリル、例えばトリメチルシリル）、アラルキル、またはアルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい。

【0120】

これらの基の各々は、さらに、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールなどの置換基で置換されていてもよい。

【0121】

10

20

30

40

50

さらなる態様において、アルキニルR<sup>9</sup>基は、アミノアルキル基で置換されている。アミノアルキル基は、次いで、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、カルボニル、またはアルキルスルホン基で置換されていてもよい。

【0122】

別のさらなる態様において、アルキニルR<sup>9</sup>基は、シクロアルケニル基、例えばシクロペンテンで置換されている。

【0123】

別の態様において、R<sup>9</sup>はアルキルである。アルキル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。アルキル基の例には、例えば、直鎖、分岐鎖、および環式のアルキル基が含まれる。例えば、アルキル基には、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが含まれる。環式アルキル基には、1つまたは複数の環を有する基、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが含まれる。1つの態様において、アルキルR<sup>9</sup>基は、2-シクロペンチルエチルである。

【0124】

アルキル基の置換基の例には、例えば、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリア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、アルキルアミノアルカルボニル、アリア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、カルボキシ、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、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、アルケニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アルケニル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、アリアル、およびヘテロアリアルが含まれる。

【0125】

別の態様において、本発明のミノサイクリン化合物は、R<sup>9</sup>が -NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>である化合物である。一部の態様において、R<sup>9</sup>は、-NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>または-CH<sub>2</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>である。R<sup>9c</sup>の例には水素が含まれる。Z'は、例えば、S、NH、またはOであり得る。Zの例にはNR<sup>9b</sup>（例えばR<sup>9b</sup>が水素、アルキルなどである場合）、O、またはSが含まれる。

【0126】

R<sup>9a</sup>基の例には、置換および非置換フェニルなどのアリアル基が含まれる。アリアルR<sup>9a</sup>基の可能な置換基の例には、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペルフルオロメチル、ペルクロロエチルなど）、アルケニル、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ペルフルオロメトキシ、ペルクロロメトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリア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、アルキルアミノアルカルボニル、アリア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、アリアルカルボニル、アリアルアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アセチル、アルキル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、アリアル、およびヘテロアリアル基が含まれるがこれに限定されない。

## 【0127】

一部の態様において、置換フェニルの置換基の少なくとも1つは、ニトロ、アルコキシ（例えばメトキシ、メチレンジオキシ、ペルフルオロメトキシ）アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチル）、アセチル、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、またはアミノ（例えばジアルキルアミノ）である。一部の態様において、アルコキシ基は過ハロゲン化され、例えばペルフルオロメトキシである。

## 【0128】

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

10

## 【0129】

アリーール $R^{9a}$ 基の他の例には、置換および非置換ヘテロ環（例えばフラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはデアザプリニル）、および置換および非置換ビアリーール基、例えばナフチルおよびフルオレンが含まれる。

20

## 【0130】

$R^{9a}$ はまた、置換アルキルまたは非置換アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなどであり得る。置換基の例には、ハロゲン（例えばフッ素、臭素、塩素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、アルキルカルボニルオキシ、アリー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、アルキルアミノアカルボニル、アリー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、アリーールカルボニル、アリーールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリーールチオ、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、アルケニル、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、アリーール、およびヘテロアリーールが含まれるがこれに限定されない。

30

## 【0131】

$R^{9a}$ はまた、置換アルケニルまたは非置換アルケニルであり得る。アルケニル $R^{9a}$ 基の置換基の例には、アルキル $R^{9a}$ 基で前記に列挙したものが含まれる。アルケニル $R^{9a}$ 基の例には、ペント - 1 - エニルが含まれる。

## 【0132】

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

40

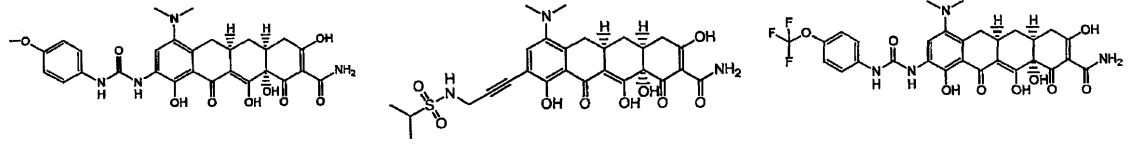
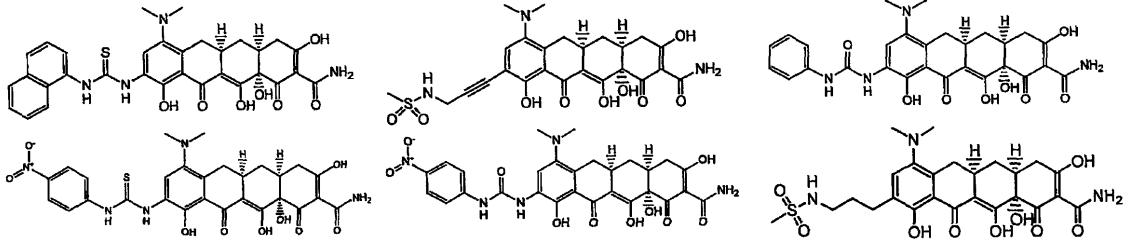
## 【0133】

本発明はまた、 $R^9$ がアミノアルキル（例えばアミノメチル）である化合物に関する。アミノアルキル $R^9$ 基は、さらに置換されていてもよい。置換基の例には、本発明の化合物がその目的の機能を実行することを可能とする、アリーール基、例えば、置換フェニルまたは非置換フェニル（例えばメチレンジオキシフェニルまたはパラ - ペルフルオロメトキシフェニル）、またはヘテロ芳香族基が含まれる。

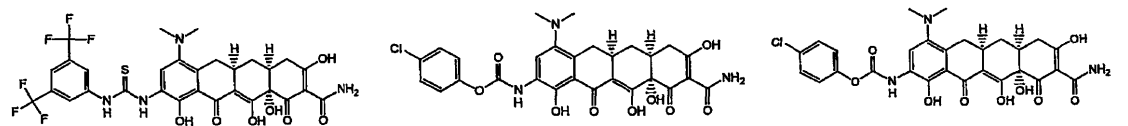
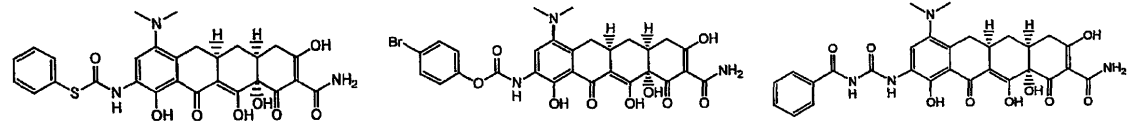
## 【0134】

本発明のテトラサイクリン化合物の例には、表2で列挙したもの、ならびに、以下に列挙したものが含まれる。

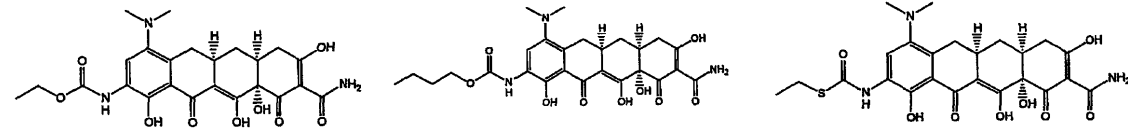


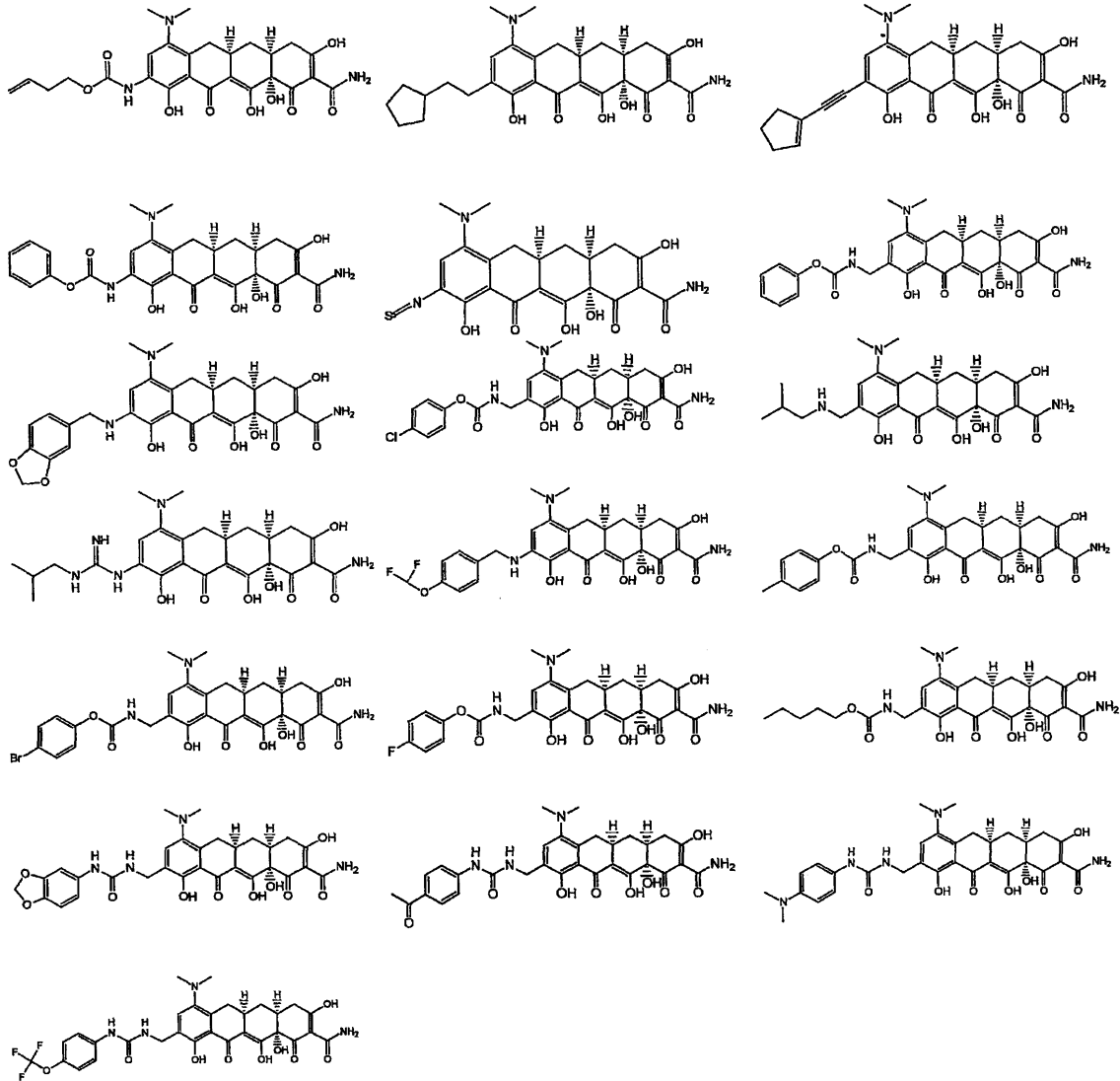


10



20





10

20

30

40

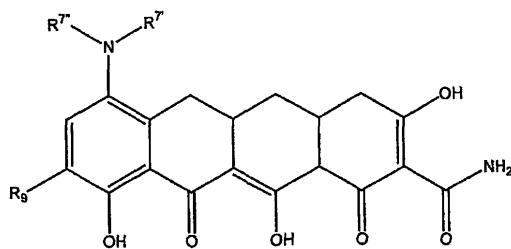
50

## 【 0 1 3 5 】

これらの化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。本発明の他の化合物は表2に列挙する。

## 【 0 1 3 6 】

本発明は、少なくとも一部には、下記式の9-置換4-デジメチルアミノミノサイクリン化合物およびその薬学的に許容される塩に関する：



(V)

式中、

$R^7$  および  $R^{7'}$  は各々アルキルであり；ならびに

$R^9$  は、ピリジルエチニル基；アルケニルカルバメート基；ハロ基；アルキルアクリレート基；ナフチル尿素基；ハロアセチル基；アルキルカルバメート基；シクロペンチルまたはシクロペンテニル基；ベンゾフラニル基；フェニルプロピオンアミノ基；トシルアミノ基；メトキシピリジル基；アルケンアミノ基；N-t-ブチル基；t-ブチルアミド基；ヒド

ロキシブチルアミノ基；ヒドロキシプロピルアミノ基；フェニル基；ニトロフェニル基；ニトロフェニルアルキニル基；アミノフェニル基；ハロフェニル尿素基；アルコキシフェニル基；シアノフェニル基；カルボキシフェニル基；アシルフェニル基；アルキルフェニル基；ハロフェニル基；アルコキシフェニル基；カルボキシアルキルフェニル基；フェニルアルキニル基；アルキニル基；アルキルグリシンエチルエステル基；スチレン基；チオフェン基；アルキルアミノホスホ基である。

【0137】

「9-置換4-デジメチルアミノミノサイクリン化合物」という語は、9位に置換基、および、4位にジメチルアミノ以外の置換基を有するミノサイクリン化合物が含まれる。別の態様において、化合物はミノサイクリンの誘導体である。

10

【0138】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルケニルカルバメート基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-イソプロペニルカルバメート4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0139】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はピリジルエチニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-(2-ピリジルエチニル)4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0140】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はハロ基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-ヨード4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

20

【0141】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルキルアクリレート基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-ブチルアクリレート4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0142】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はナフチル尿素基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-ナフチル4-デジメチルアミノミノサイクリン尿素が含まれる。

【0143】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はハロアセチル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-クロロアセチル4-デジメチルアミノミノサイクリン尿素が含まれる。

30

【0144】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルキルカルバメート基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-ネオペンチル4-デジメチルアミノミノサイクリンカルバメートが含まれる。

【0145】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はシクロペンチルまたはシクロペンテニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-シクロペンテン4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

40

【0146】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はベンゾフラニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-ベンゾフラニル4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0147】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はフェニルプロピオンアミノ基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-(フェニルプロピオンアミノ)4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0148】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はトシルアミノ基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリ

50

ン化合物の例には、9 - トシルアミノ4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0149】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はメトキシピリジル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0150】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルケンアミノ基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (N - 2' - ヒドロキシデシル - 9' - エン - アミノ) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0151】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はN - t - ブチル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、N - t - ブチル - 4 - デジメチルアミノミノサイクリンHClが含まれる。

【0152】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はt - ブチルアミド基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - BOC - NH 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0153】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はヒドロキシブチルアミノ基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (N - 2' - ヒドロキシブチルアミノ) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0154】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はヒドロキシプロピルアミノ基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (N - 3 - クロロ, 2 - ヒドロキシプロピルアミノ) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0155】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - フェニル4 - デジメチルアミノミノサイクリンHClおよび9 - p - トリル4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0156】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はニトロフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (3' - ニトロフェニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0157】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はニトロフェニルアルキニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (4' - ニトロフェニルエチニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0158】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアミノフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (3 - アミノフェニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0159】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はハロフェニル尿素基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (4 - クロロ, 2 - トリフルオロメチルフェニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリン尿素が含まれる。

【0160】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルコキシフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (pメトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (4' - メトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリン、および9 - (3,4 - メチレンジオキシフェニル) 4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0161】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はシアノフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイク

10

20

30

40

50

リン化合物の例には、9 - (4' - シアノフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0162】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はカルボキシアルキルフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (4' - カルボキシフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0163】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアシルフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (3 - ホルミルフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

10

【0164】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルキルフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (4' - t - ブチルフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0165】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はハロフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (3 - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (2',4' - ジフルオロフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (3,4 - ジフルオロフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (4' - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (3,4 - ジクロロフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、および9 - (4' - トリフルオロメチルフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

20

【0166】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルコキシフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (3 - エトキシフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0167】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はカルボキシアルキルフェニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (4 - カルボキシメチルフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

30

【0168】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はフェニルアルキニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - (フェニルエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (3 - ヒドロキシフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (p - トリルエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、および9 - (p - メトキシフェニルエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0169】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルキニル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - エチニル4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (p - フルオロエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (トリメチルシリルエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (プロピオニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、9 - (クロロヘキセニルエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン、および9 - (1 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシエチニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

40

【0170】

1つの態様において、R<sup>9</sup>はアルキルグリシンエチルエステル基である。このR<sup>9</sup>置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9 - プロピルグリシンエチルエステル4 - デジメチルアミノミノサイクリンHCl、および9 - メチルグリシンエチルエステル4 - デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0171】

50

1つの態様において、 $R^9$ はスチレン基である。この $R^9$ 置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-(スチレン)4-デジメチルアミノミノサイクリン、9-(4'-フルオロスチレン)4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0172】

1つの態様において、 $R^9$ はチオフェン基である。この $R^9$ 置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-(2-チオフェン)4-デジメチルアミノミノサイクリン、および9-(5'-クロロ-2'-チオフェン)4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

【0173】

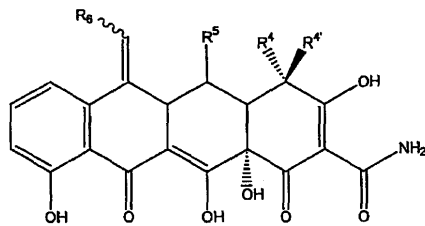
1つの態様において、 $R^9$ はアルキルアミノホスホ基である。この $R^9$ 置換基を有するミノサイクリン化合物の例には、9-(p-メトキシフェニルアミノホスホ)4-デジメチルアミノミノサイクリン、および9-(フェニルアミノホスホ)4-デジメチルアミノミノサイクリンが含まれる。

10

【0174】

#### IV. 13-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物

本発明は、下記式の13-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグに関する：



(VI)

20

式中、

$R^4$ および $R^{4'}$ は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

$R^5$ は、水素、ヒドロキシル、またはプロドラッグ部分であり；

$R^6$ は、アルキルまたはアリール基である。

【0175】

30

「13-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」という語は、13位に置換基を有する4-デジメチルアミノメタサイクリン化合物が含まれる（例えば、 $R^6$ 位に置換基を有する式Iの化合物）。1つの態様において、13-置換4-デジメチルアミノメタサイクリン化合物は、13-置換4-デジメチルアミノメタサイクリン（例えば、 $R^4$ および $R^{4'}$ は水素であり、 $R^5$ はヒドロキシルである）である。別の態様において、一緒になっている $R^4$ および $R^{4'}$ はカルボニル基の酸素である。

【0176】

さらなる態様において、 $R^6$ はフェニル基、すなわちアルコキシフェニル基、ハロフェニル基、カルボキシフェニル基、アシルフェニル基、シアノフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、ジアルキルフェニル基、またはアルキルフェニル基；t-ブチル基；またはアミノアルカンチオ基である。

40

【0177】

さらに別の態様において、 $R^6$ はフェニル基、すなわちアルコキシフェニル基、ハロフェニル基、カルボキシフェニル基、アシルフェニル基、シアノフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、またはアルキルフェニル基；t-ブチル基；アミノアルカンチオ基である。 $R^6$ がフェニル基である化合物の例には、13-(フェニル)4-デジメチルアミノメタサイクリンおよび13-(4'-クロロフェニル-5-シクロヘキサノエート)4-デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0178】

1つの態様において、 $R^6$ はアルコキシフェニル基である。このような化合物の例には、1

50

3 - (4' - メトキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (メチレンジオキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - エトキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - カルボメトキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、および13 - (3',4' - メチレンジオキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0179】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はハロフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (4' - フルオロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (メチレンジオキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - カルボキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - 4' - ジクロロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - エトキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - クロロフェニル - 5 - シクロヘキサノエート)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3,5 - ジフルオロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - プロモフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (2,4 - ジフルオロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (2 - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - カルボメトキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、および13 - (トリフルオロメチルフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

10

20

【0180】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はカルボキシフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (3' - カルボキシフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0181】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はアシルフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (3' - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - アセチルフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリン、および13 - (3' - ホルミル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0182】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はシアノフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (p - シアノフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

30

【0183】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はニトロフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (4' - ニトロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0184】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はナフチル基である。このような化合物の例には、13 - (ナフチル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0185】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はジアルキルフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (3,5 - ジメチルフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

40

【0186】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はアルキルフェニル基である。このような化合物の例には、13 - (p - t - ブチルフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンおよび13 - (p - トリル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0187】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はt - ブチル基である。このような化合物の例には、9,13 - ジ - t - ブチル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

【0188】

1つの態様において、R<sup>6</sup>はアミノアルカンチオ基である。このような化合物の例には、13 - (ジメチルアミノエタンチオ)4 - デジメチルアミノメタサイクリンが含まれる。

50

## 【 0 1 8 9 】

13 - 置換メタサイクリン化合物の例には、13 - (フェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - クロロフェニル - 5 - シクロヘキサノエート) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - メトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (メチレンジオキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - エトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - カルボメトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3', 4' - メチレンジオキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - フルオロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - クロロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - クロロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (メチレンジオキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - カルボキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - 4' - ジクロロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - アセチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - エトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - クロロフェニル - 5 - シクロヘキサノエート) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - アセチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - プロモフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (2 - クロロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - カルボメトキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (トリフルオロメチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - カルボキシフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - アセチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - アセチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (3' - ホルミル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - シアノフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (4' - ニトロフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (ナフチル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - t - ブチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - ((3, 5 - ジメチルフェニル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (p - トリル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、9, 13 - (ジ - t - ブチル) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、13 - (ジメチルアミノエタンチオ) 4 - デジメチルアミノメタサイクリン、およびその薬学的に許容されるエステル、プロドラッグ、および塩が含まれる。

10

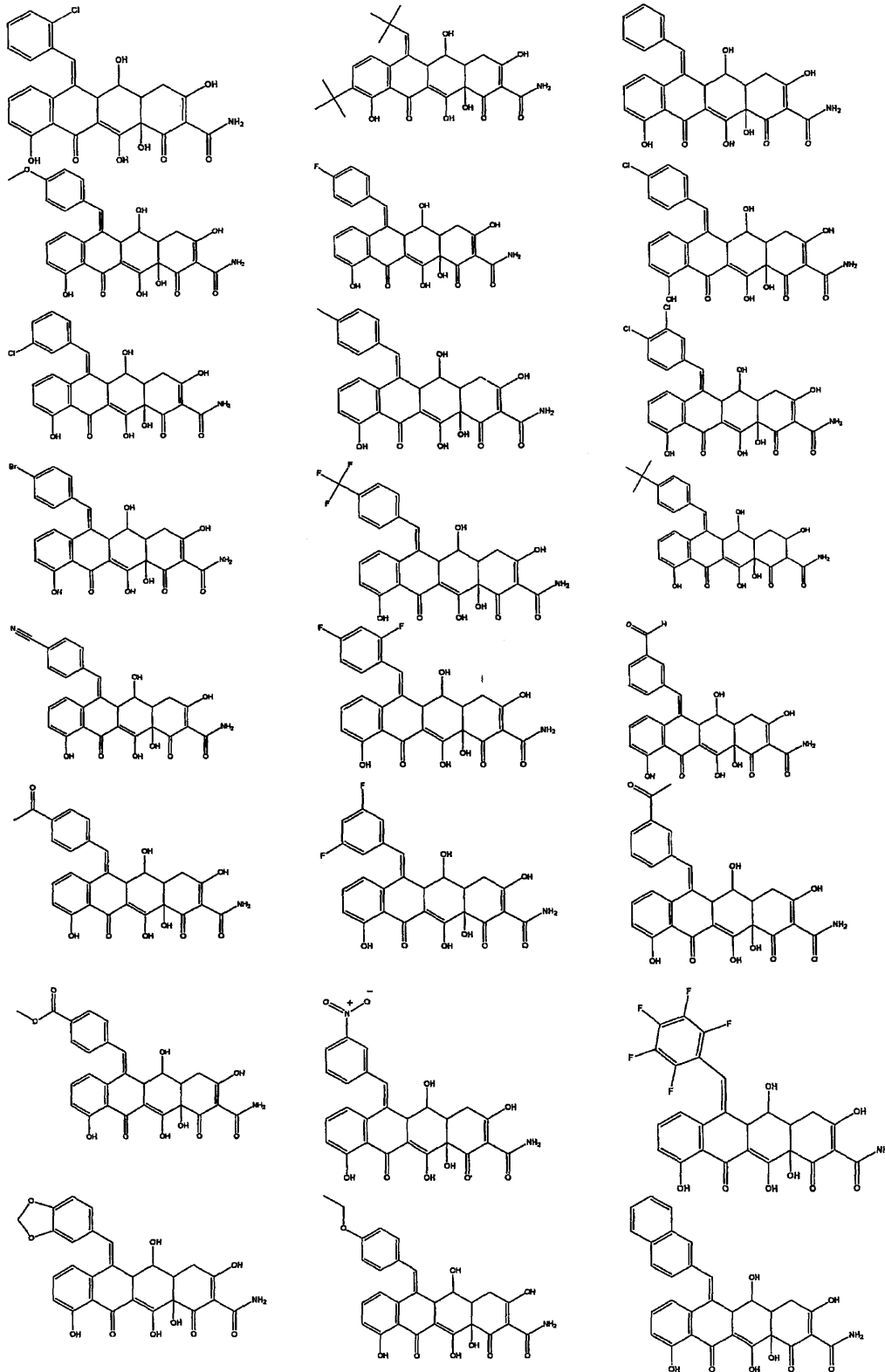
20

30

## 【 0 1 9 0 】

化合物の他の例には、下記、ならびに、その薬学的に許容されるエステル、塩、およびプロドラッグが含まれる：





10

20

30

40

【 0 1 9 1 】

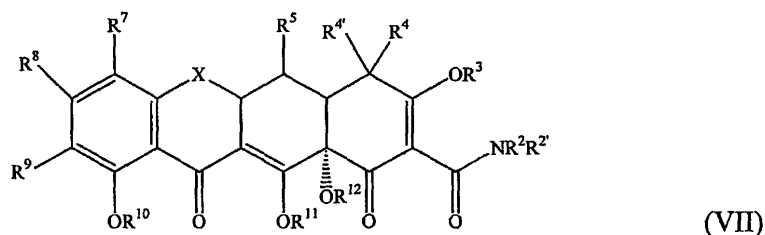
#### VI. 8 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物

「8 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物」という語は、式Iに記載のよ  
うに、8位に置換基、および、8位にジメチルアミノ以外の置換基を有するテトラサイクリ  
ン化合物を含む。1つの態様において、置換テトラサイクリン化合物は、置換4 - デジメチ  
ルアミノドキシサイクリン誘導体（例えばR<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は水素であり、R<sup>5</sup>はヒドロキシル  
であり、R<sup>6</sup>はメチルであり、R<sup>6</sup>'は水素である）である。

【 0 1 9 2 】

50

1つの態様において、本発明は、少なくとも一部には、下記式VIIの8-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびエステルに関する：



10

式中、

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

$\text{R}^2$ および $\text{R}^{2'}$ は、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ は、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^5$ 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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；

20

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^7$ は、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{7c}(\text{=W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

30

$\text{R}^9$ 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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、チオニトロソ（例えば $-\text{N}=\text{S}$ ）、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}(\text{=Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

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

Z'は、O、S、または $\text{NR}^{9f}$ であり；

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

W'は、O、 $\text{NR}^{7f}$ Sであり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9d}$ 、および $\text{R}^{9e}$ は、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

40

$\text{R}^8$ 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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^{13}$ は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ア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、またはアリーールアルキルであり；ならびに

Y'およびYは、各々独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、スルフヒドリル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルス

50

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。

【0193】

1つの態様において、Xは $CR^6R^6'$ であり； $R^2$ 、 $R^2'$ 、 $R^6$ 、 $R^6'$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{12}$ は、各々水素であり； $R^4$ および $R^4'$ は水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ、または一緒になっている場合にはカルボニル基の酸素であり； $R^5$ はヒドロキシまたは水素である。さらなる態様において、 $R^4$ 、 $R^4'$ 、および $R^5$ は各々水素であり； $R^7$ は水素であり； $R^9$ は水素またはアミノである。

【0194】

別の態様において、 $R^8$ は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはヘテロアリールである。 $R^8$ は、さらに置換されていても置換されていなくてもよい。

10

【0195】

さらなる態様において、 $R^8$ はアリールである。アリール $R^8$ 基の例には、置換フェニルまたは非置換フェニルが含まれる。フェニル $R^8$ 基は、テトラサイクリン化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

20

【0196】

アリール $R^8$ 基はまたヘテロアリールであり得る。ヘテロアリール $R^8$ 部分の例には、フラニル、イミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピラゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、インドリル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびデアザプリニルが含まれるがこれに限定されない。一部の態様において、ヘテロアリール $R^7$ 基はチアゾリル、チオフェニル、またはフラニルである。

30

【0197】

$R^8$ はまた置換アルキルまたは非置換アルキルであり得る。アルキル基は、直鎖または分岐鎖、例えばメチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどであり得る。アルキル基はまた、環、例えば、シクロアルキル（例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、またはシクロブチル）も含み得る。アルキル $R^8$ 基は、化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。置換基の例には、アルケニル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート

40

50

、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

【0198】

R<sup>8</sup>はまた、置換アルケニルまたは非置換アルケニルであり得る。置換基の例には、化合物がその目的の機能を実行することを可能とするものが含まれる。置換基の例には、アルキル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールが含まれるがこれに限定されない。

10

20

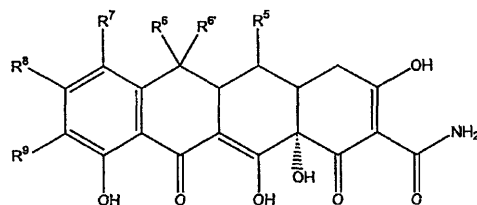
【0199】

R<sup>8</sup>の別の例には、置換および非置換アルキニルが含まれる。アルキニル部分は、本発明のテトラサイクリン化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の置換基または置換基の組合せで置換されていてもよい。置換基の例には、アルキル、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、アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、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、アルキルアミノアカルボニル、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、アミノアルキル、アリールアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、シリル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、アラルキル、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミド、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール部分が含まれるがこれに限定されない。

30

【0200】

本発明は、少なくとも一部には、下記式(VIII)の8-置換テトラサイクリン化合物、ならびに、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびエステルに関する：



(VIII)

40

式中、

R<sup>5</sup>は、水素またはヒドロキシルであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は、各々独立的に、水素、メチル、またはヒドロキシルであり；

R<sup>7</sup>は水素であり、

50

R<sup>8</sup>は、フェニル、ニトロフェニル、ハロ、または低級アルキニルであり；ならびに  
R<sup>9</sup>は、水素またはアミノである。

【0201】

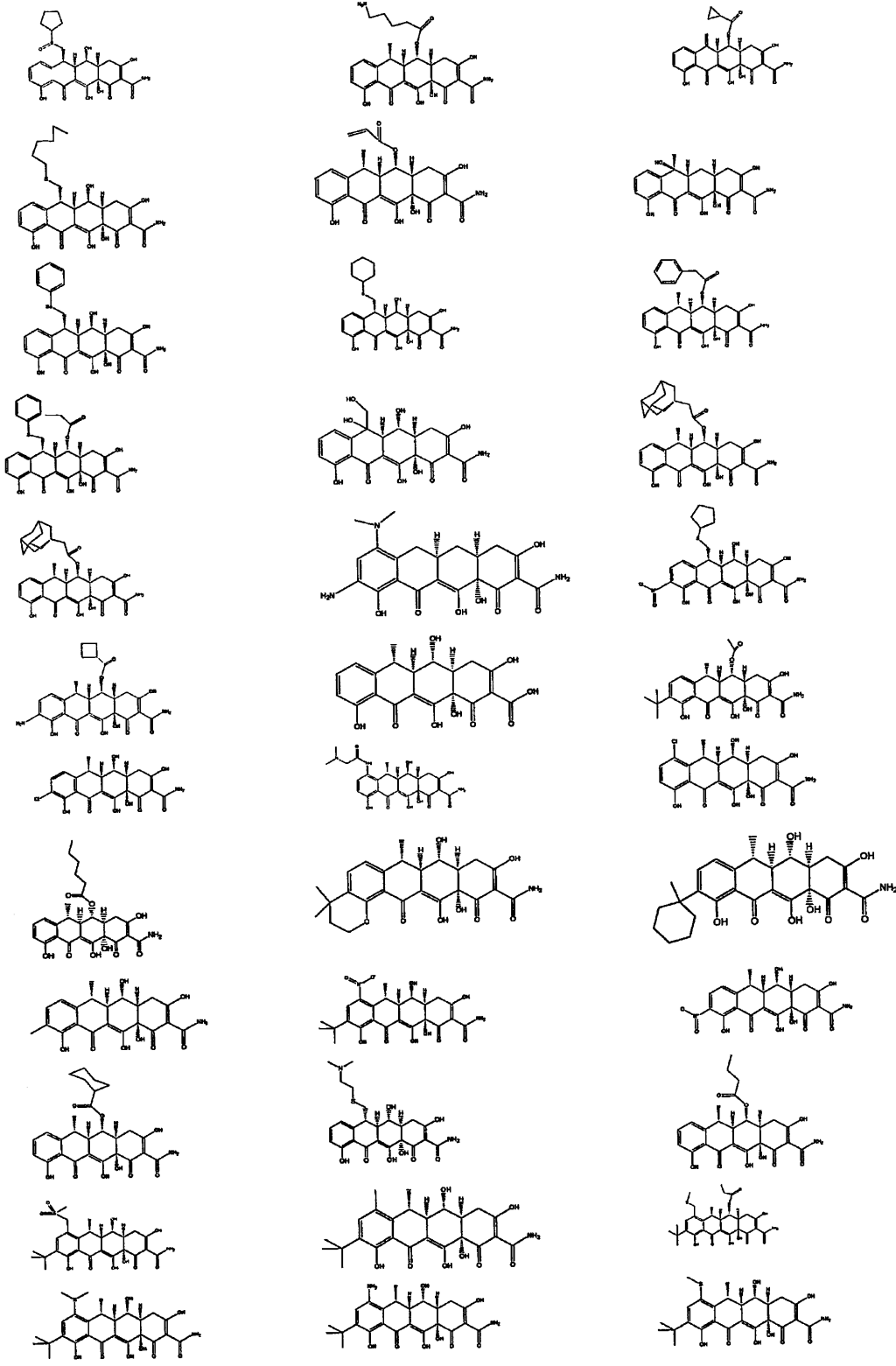
1つの態様において、本発明のテトラサイクリン化合物のドキシサイクリン誘導体には、R<sup>7</sup>が水素であり、R<sup>8</sup>がハロ、フェニル、またはニトロフェニルであり、R<sup>9</sup>が水素である、化合物が含まれる。代替的な態様において、R<sup>7</sup>は水素であり、R<sup>8</sup>はフェニルまたは低級アルキニル（例えばエチニル）であり、R<sup>9</sup>はアミノである。

【0202】

ドキシサイクリン誘導体であるこのようなテトラサイクリン化合物の例には、8 - フェニル4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、8 - ブロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、8 - (p - ニトロフェニル) 4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、8 - エチニル - 9 - アミノ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、および8 - フェニル - 9 - アミノ4 - デジメチルアミノドキシサイクリンが含まれる。

【0203】

本発明の他の化合物は、以下の表2に示す：

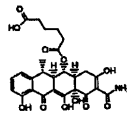
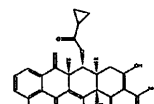
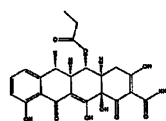
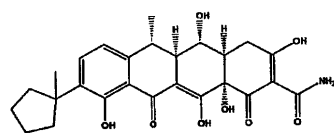
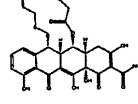
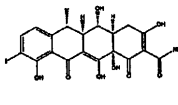
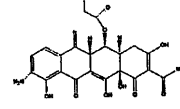
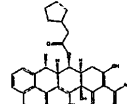
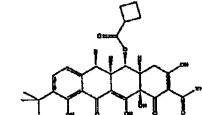
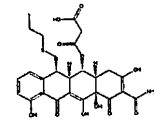
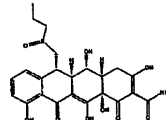
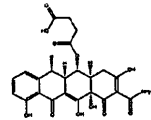
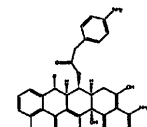
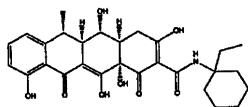
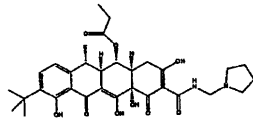
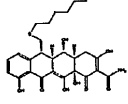
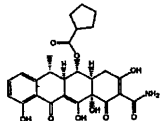
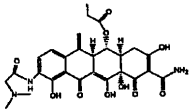
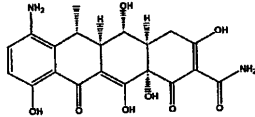
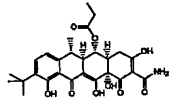
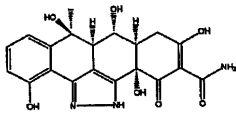
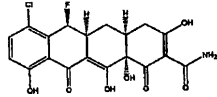
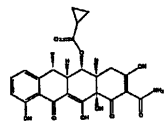
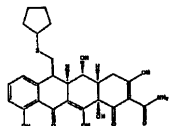
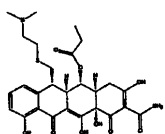
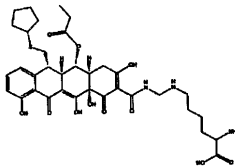
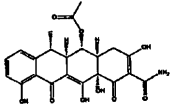
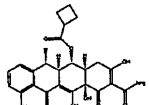
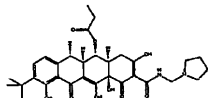
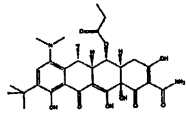
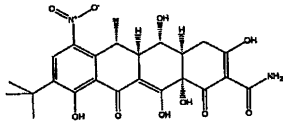
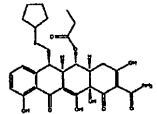
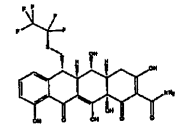


10

20

30

40

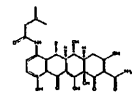
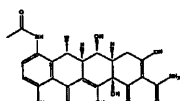
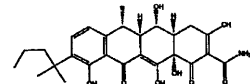
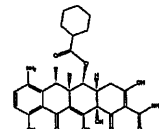
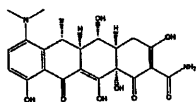
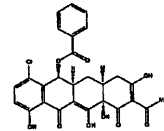
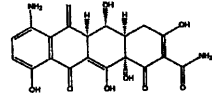
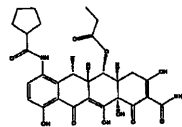
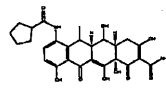
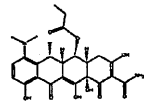
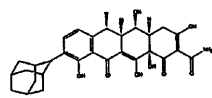
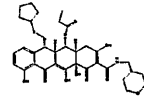
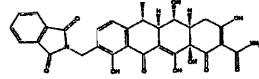
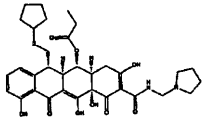
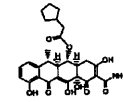
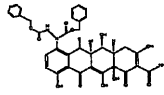
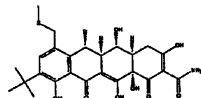
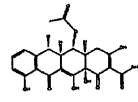
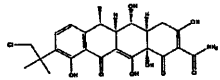
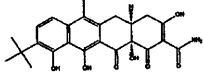
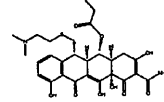
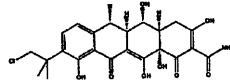
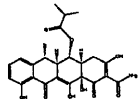
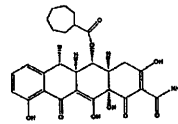
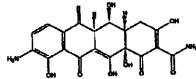
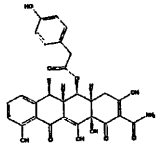
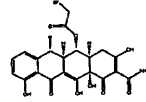
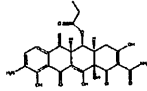
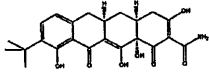
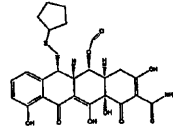
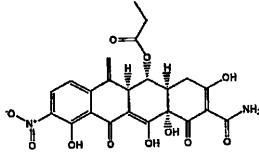
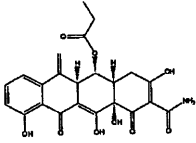
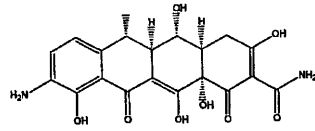
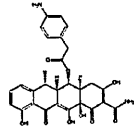
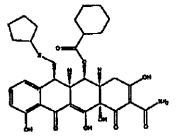


10

20

30

40



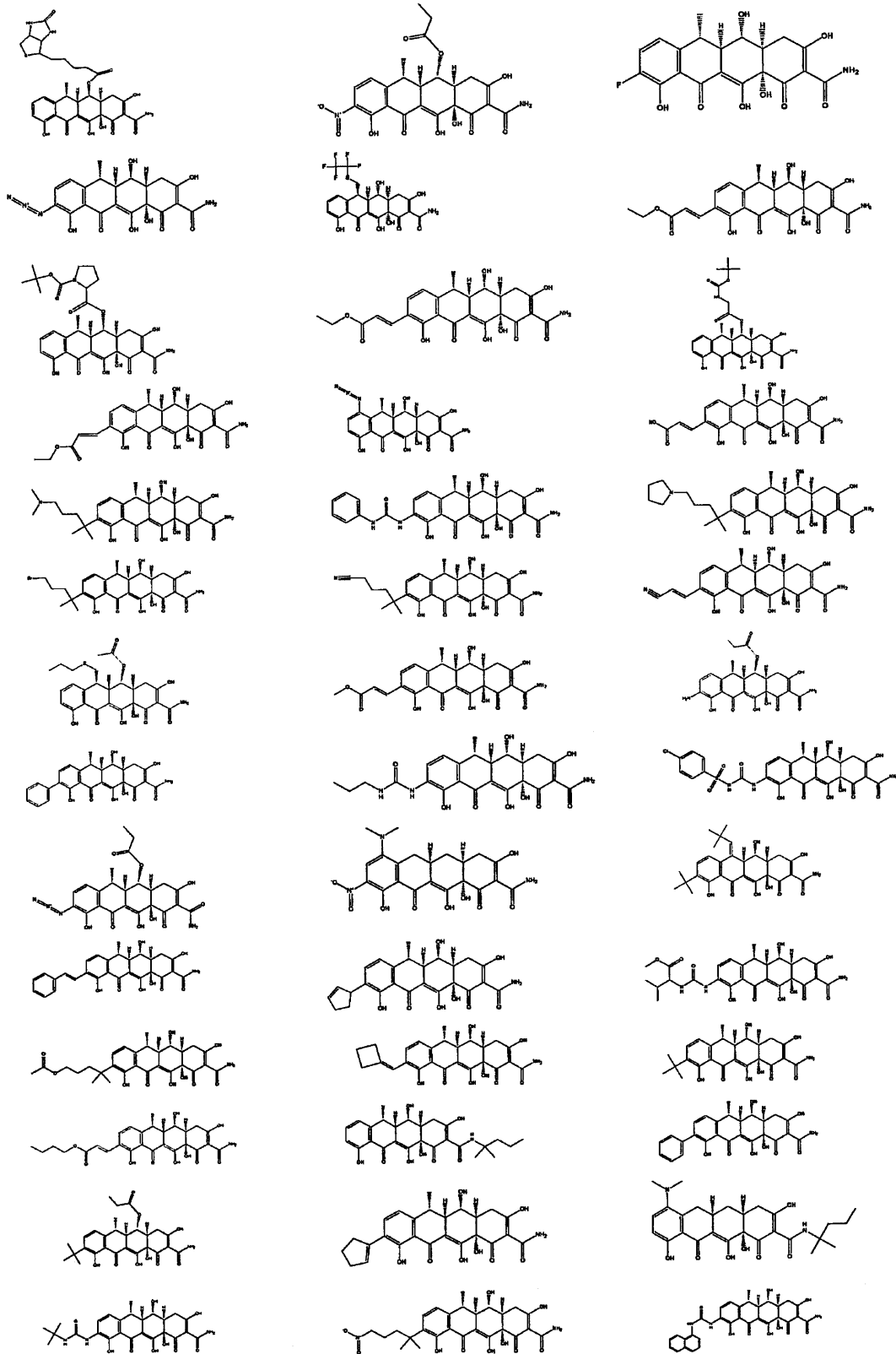
10

20

30

40



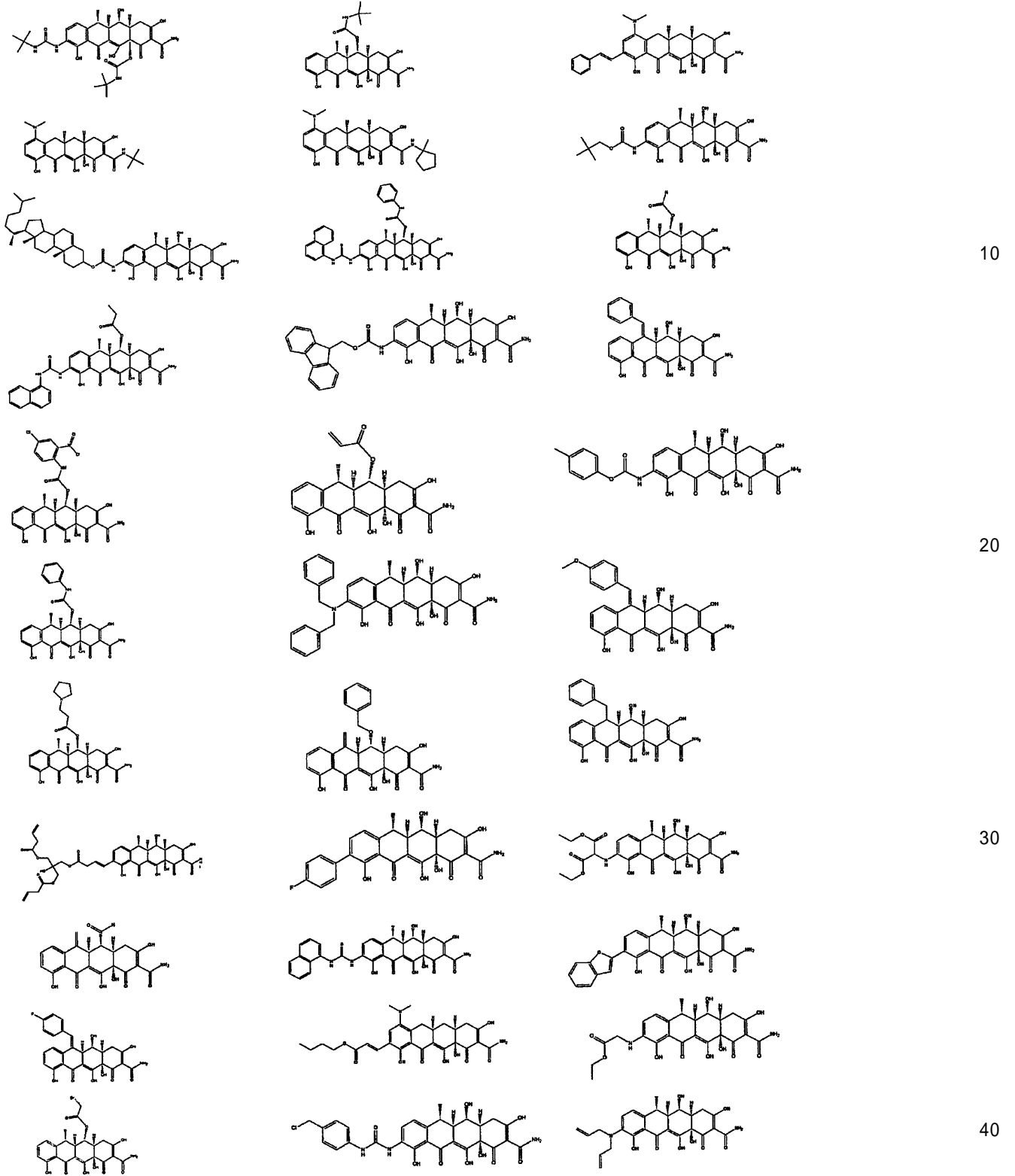


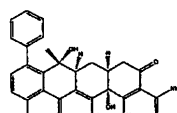
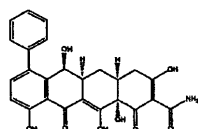
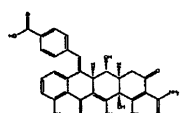
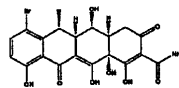
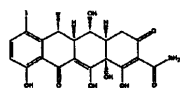
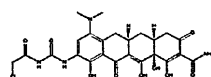
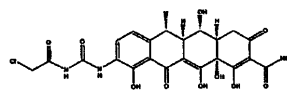
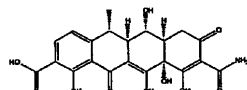
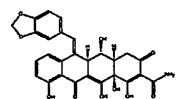
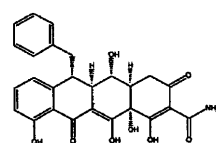
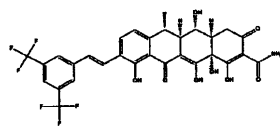
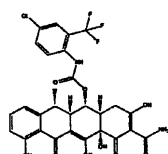
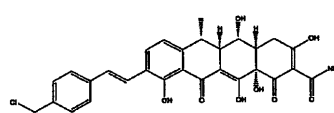
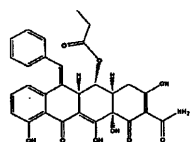
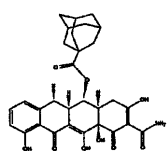
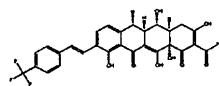
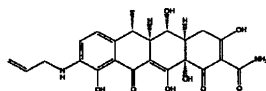
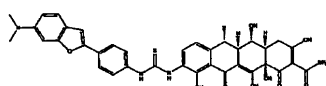
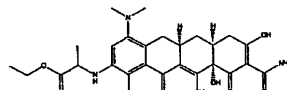
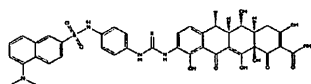
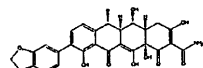
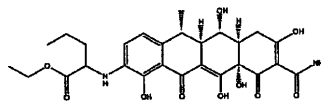
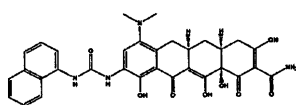
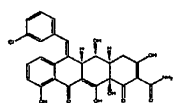
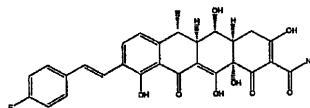
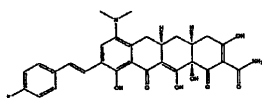
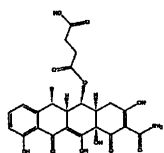
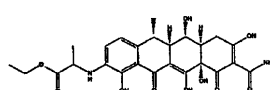
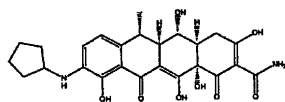
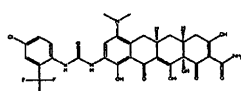
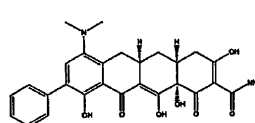
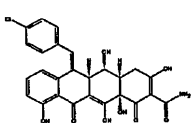
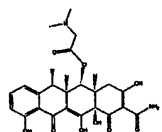
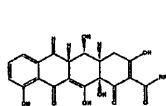
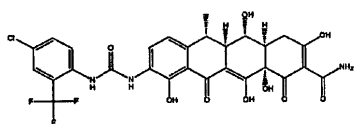
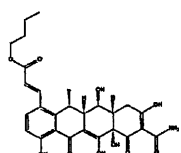
10

20

30

40



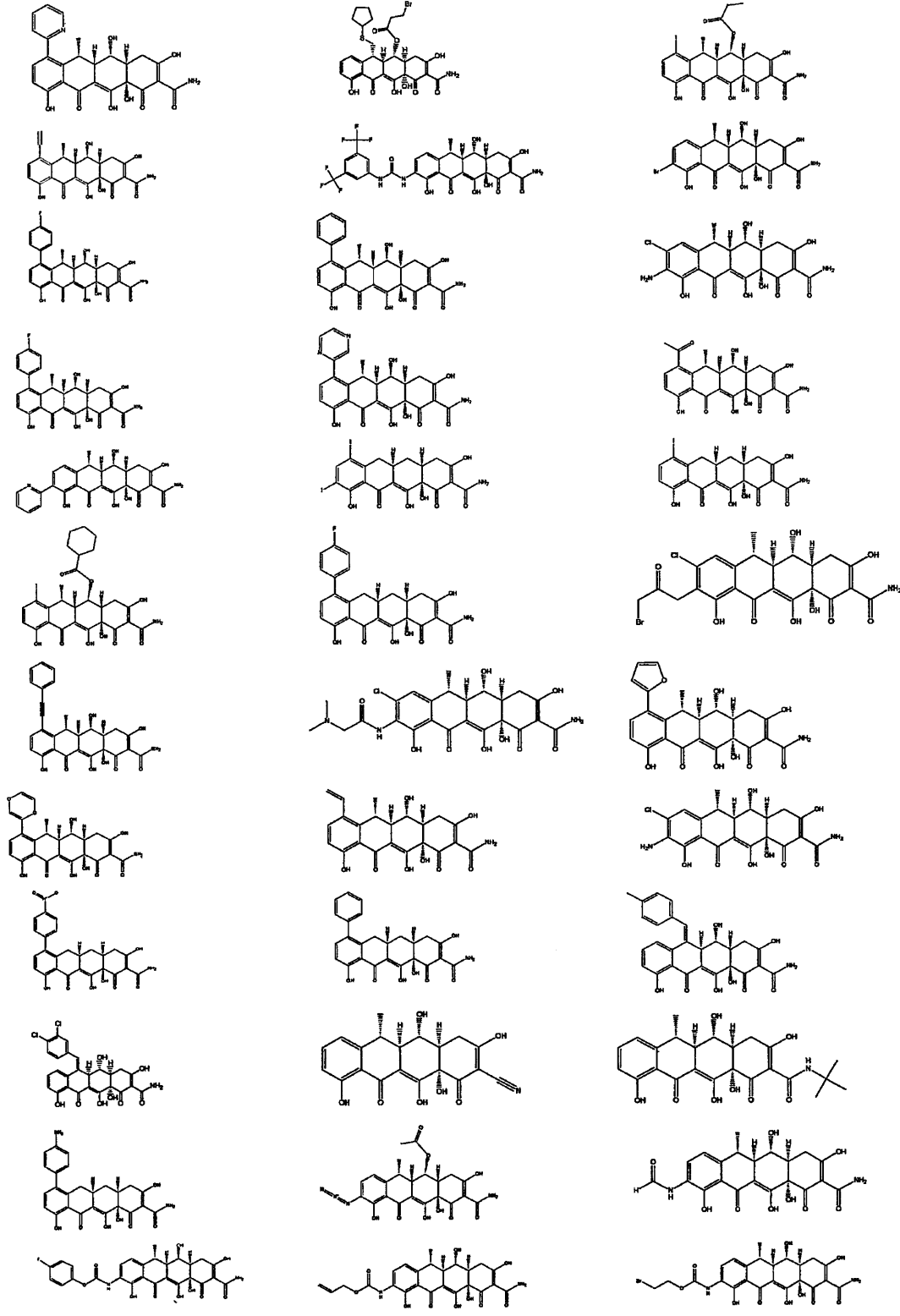


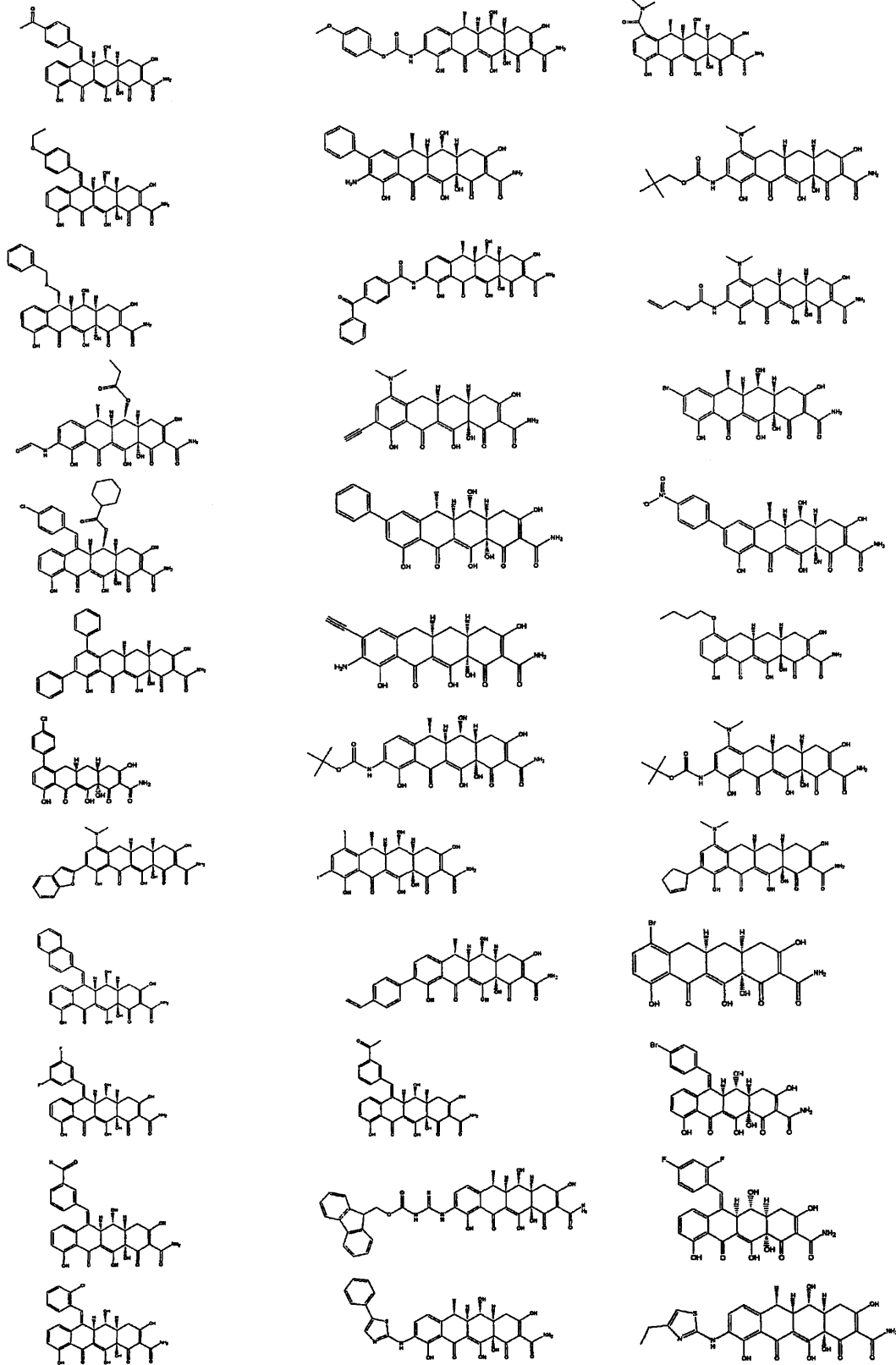
10

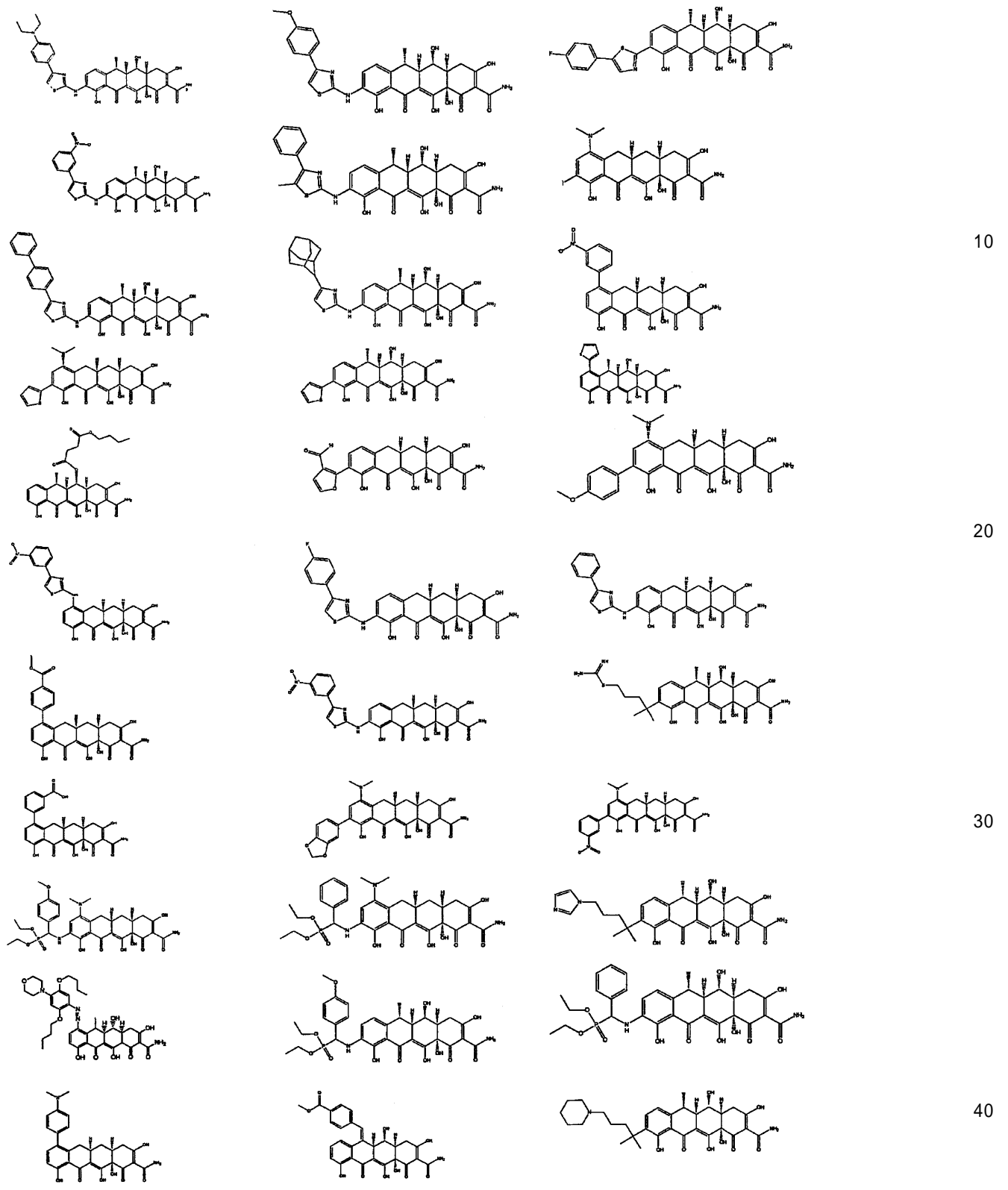
20

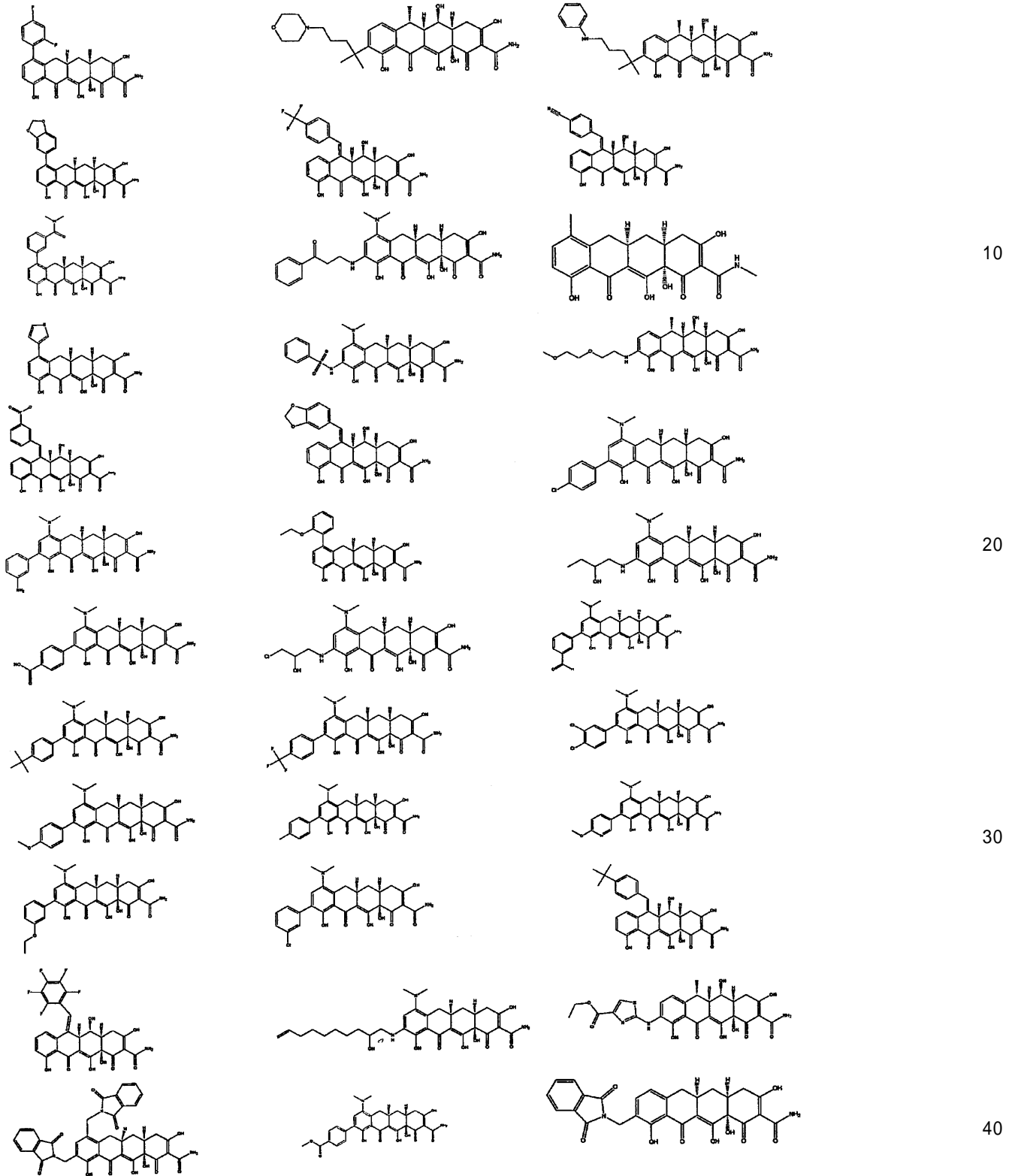
30

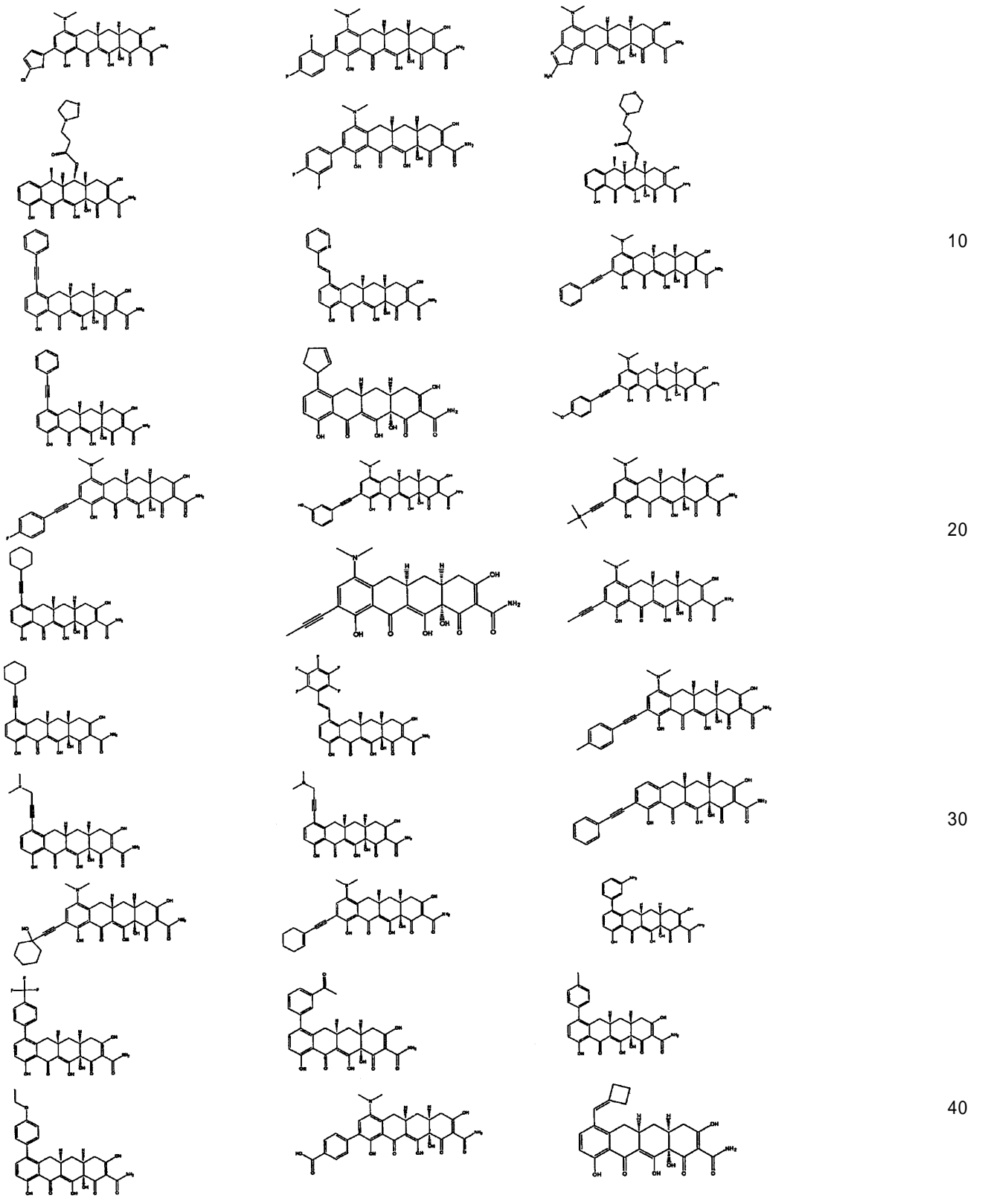
40



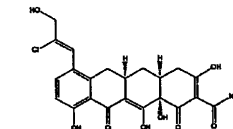
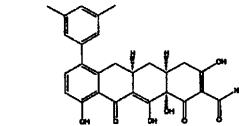
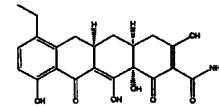
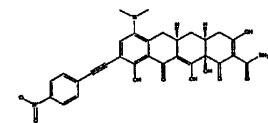
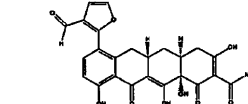
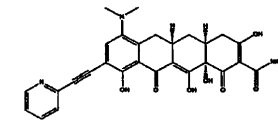
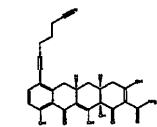
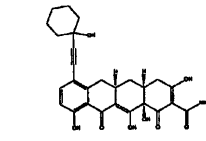
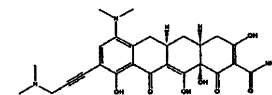
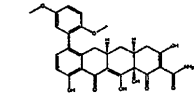
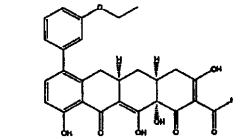
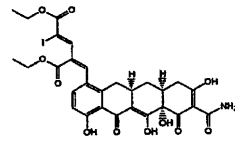
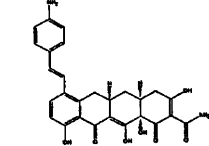
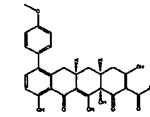
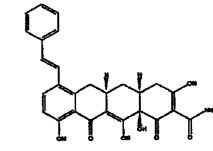
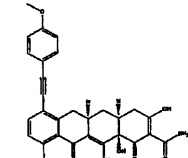
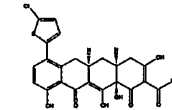
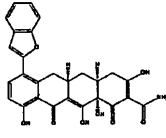
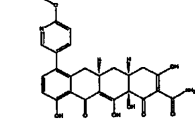
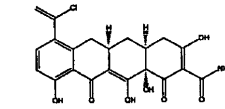
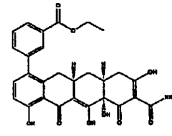
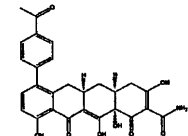
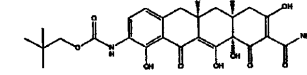
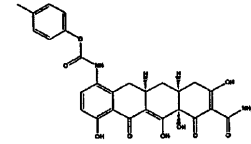
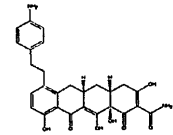
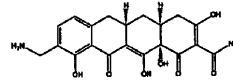
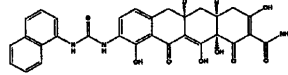
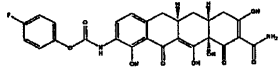
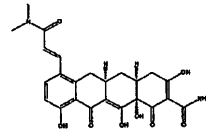
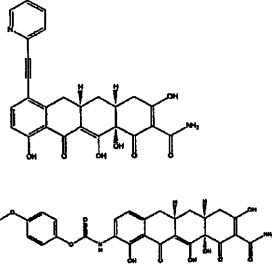
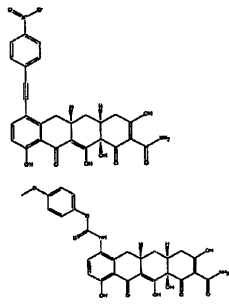










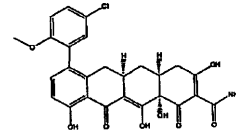
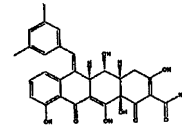
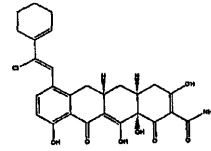
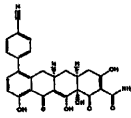
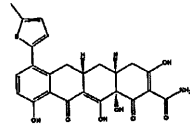
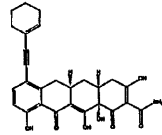
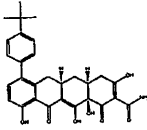
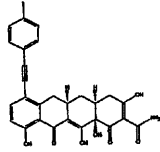
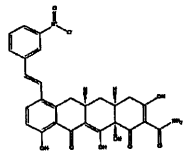


10

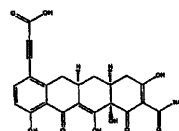
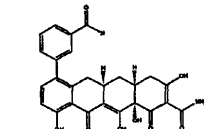
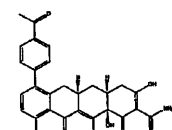
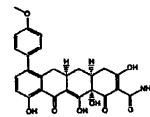
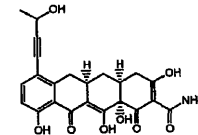
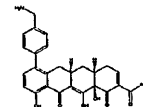
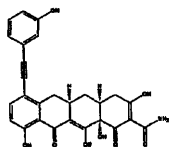
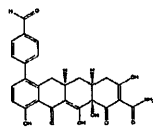
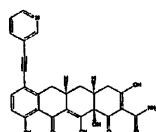
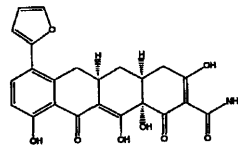
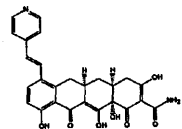
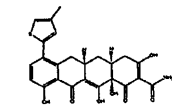
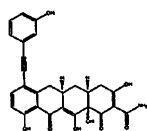
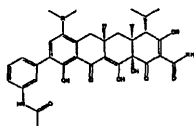
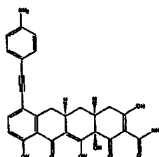
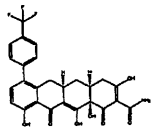
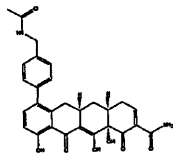
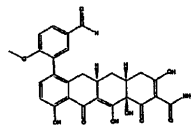
20

30

40



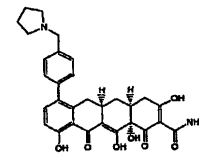
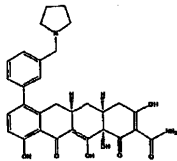
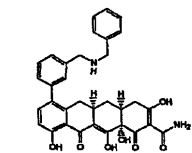
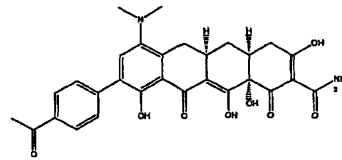
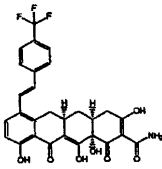
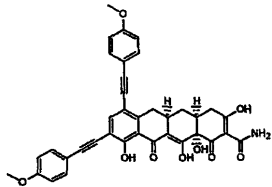
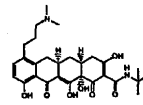
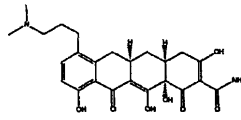
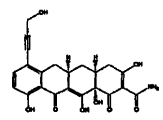
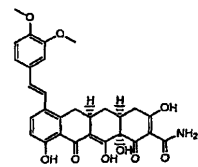
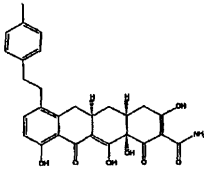
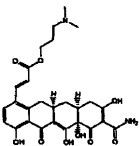
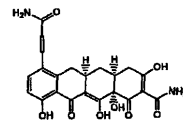
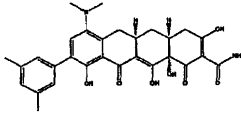
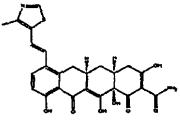
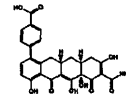
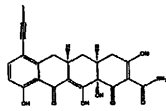
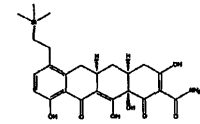
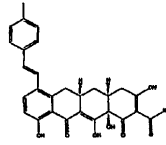
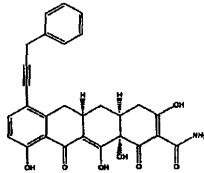
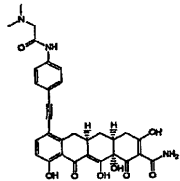
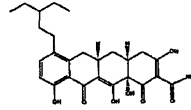
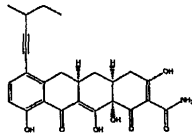
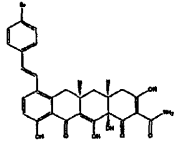
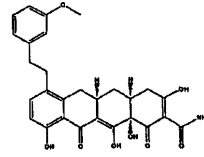
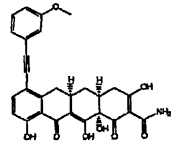
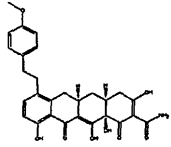
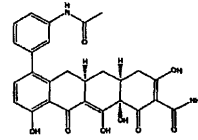
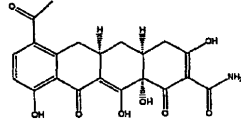
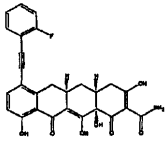
10



20

30

40

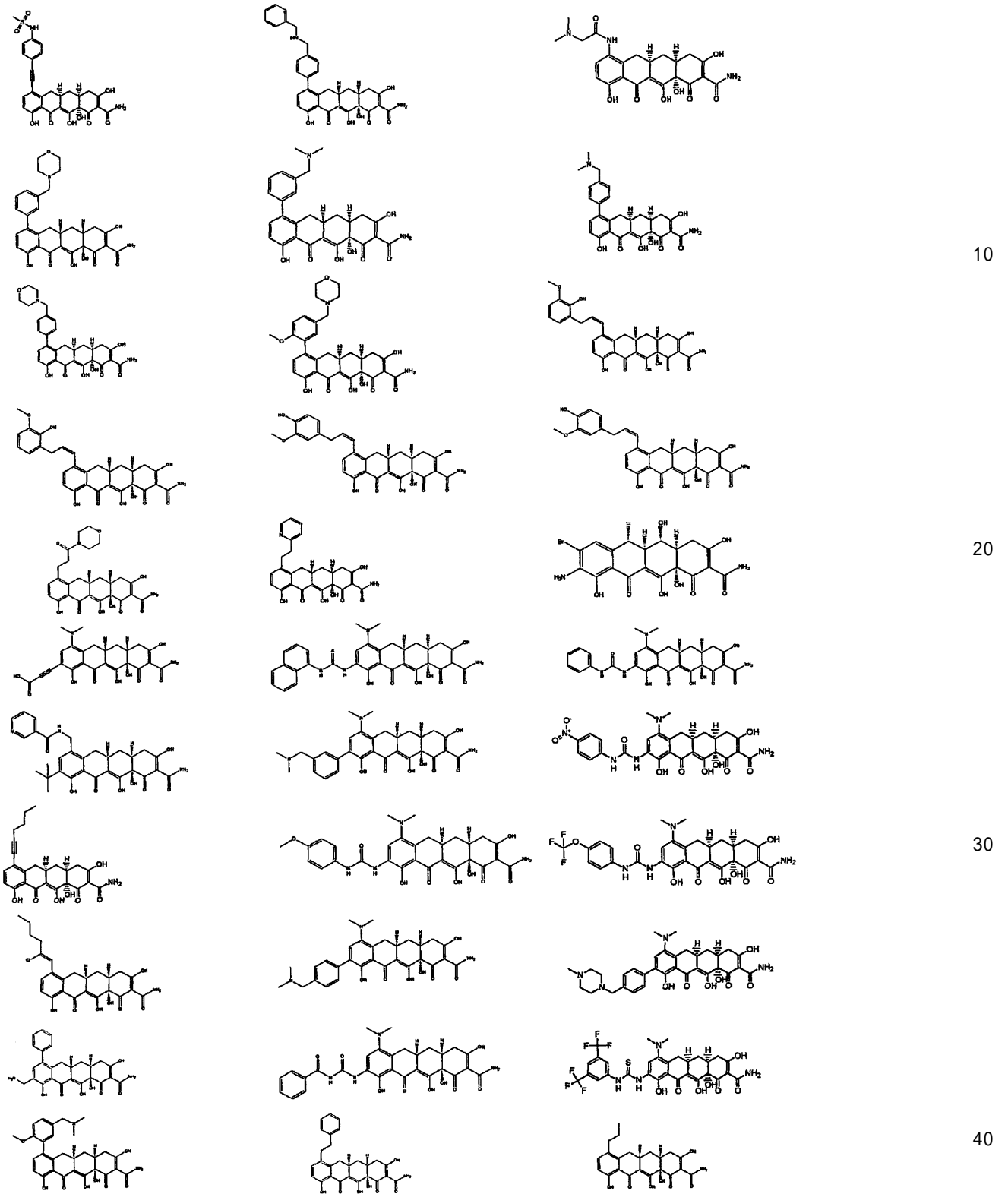


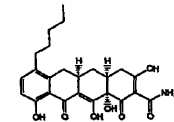
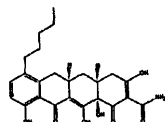
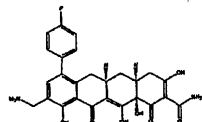
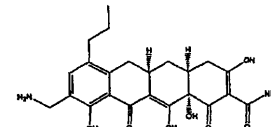
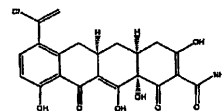
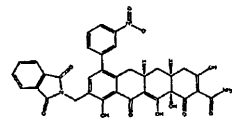
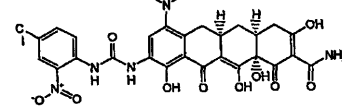
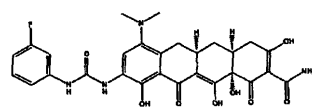
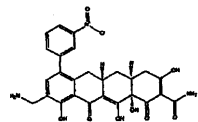
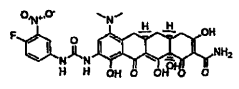
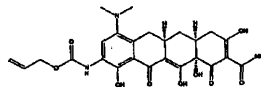
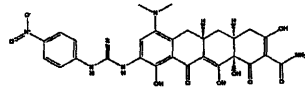
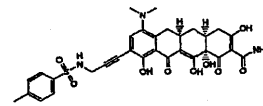
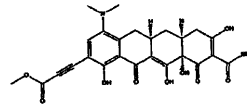
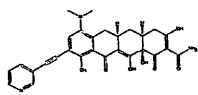
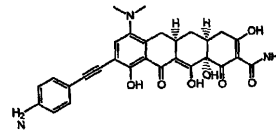
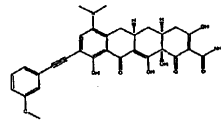
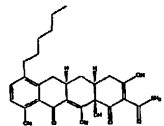
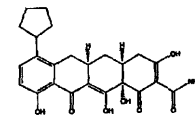
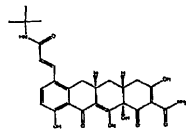
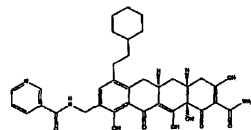
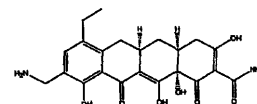
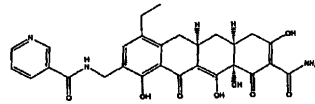
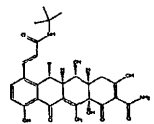
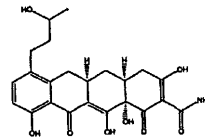
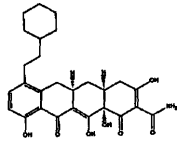
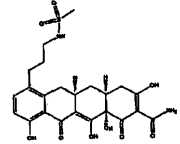
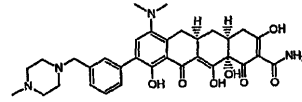
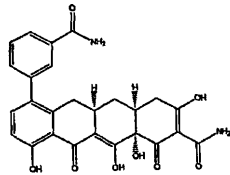
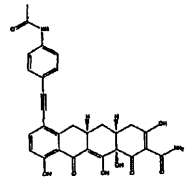
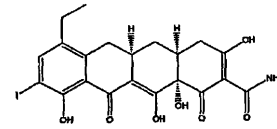
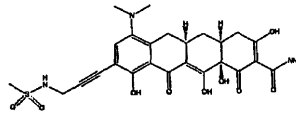
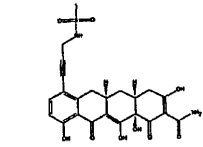
10

20

30

40



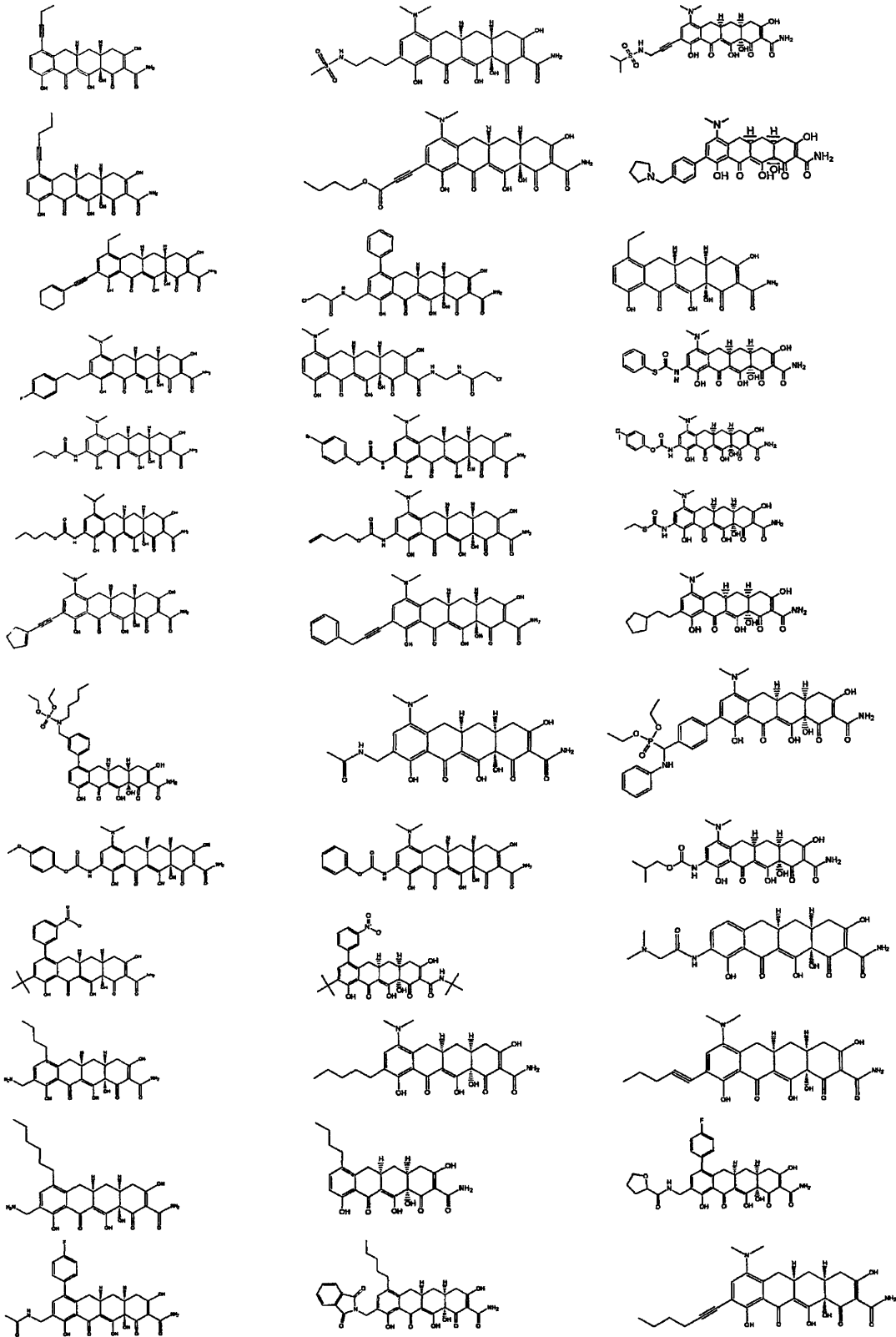


10

20

30

40

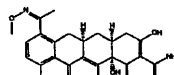
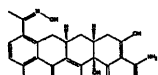
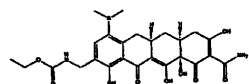
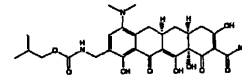
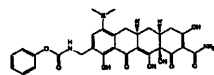
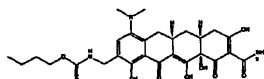
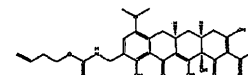
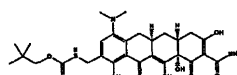
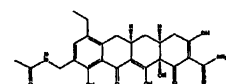
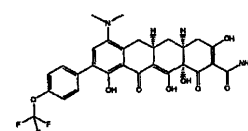
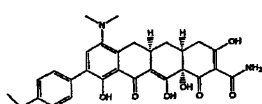
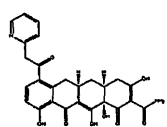
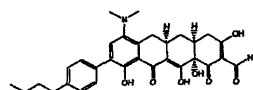
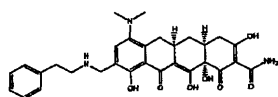
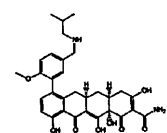
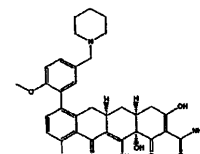
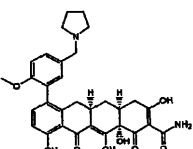
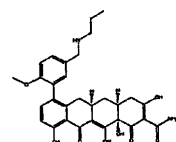
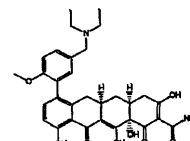
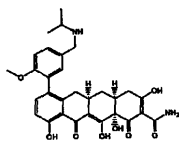
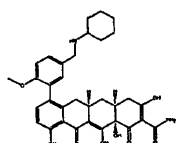
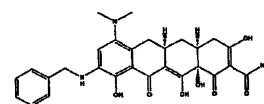
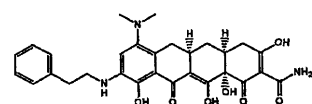
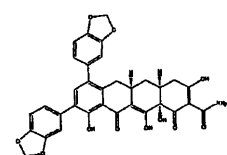
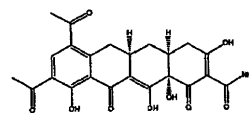
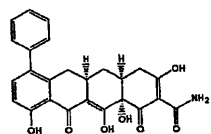
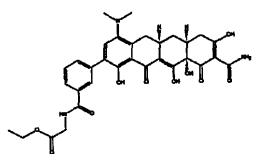
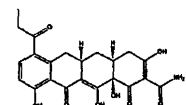
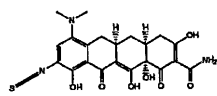
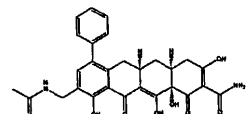
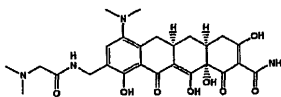
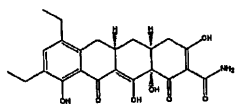
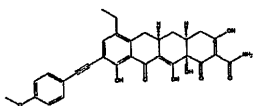
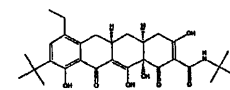
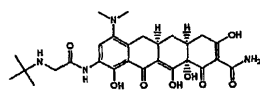
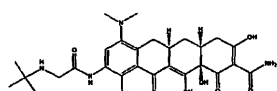


10

20

30

40

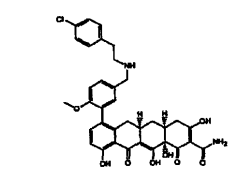
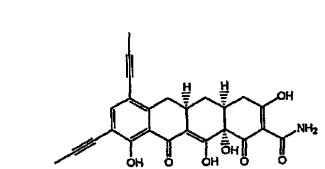
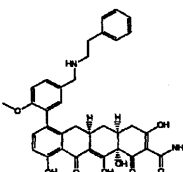
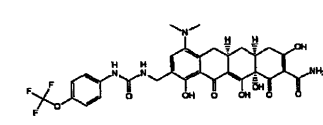
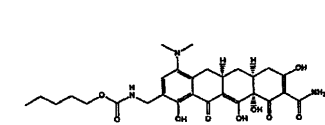
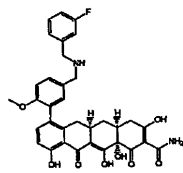
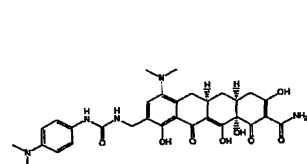
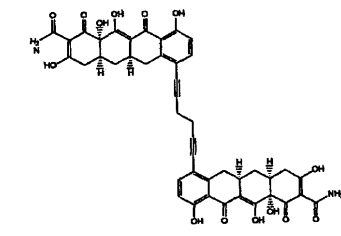
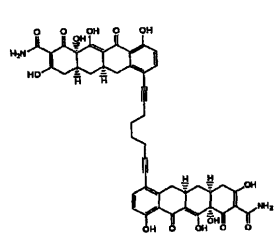
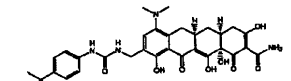
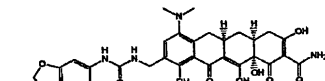
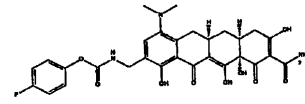
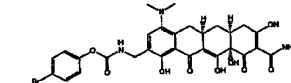
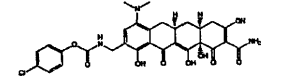
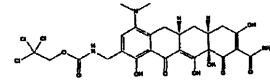
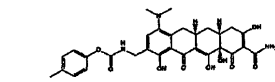
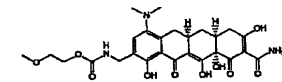
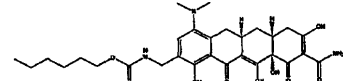
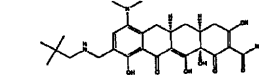
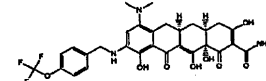
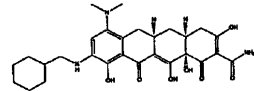
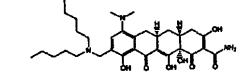
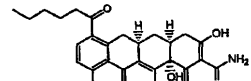
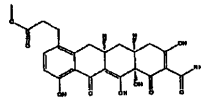
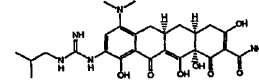
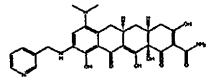
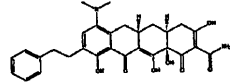
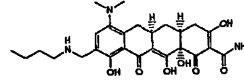
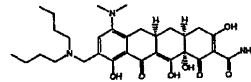
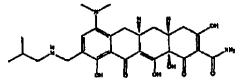
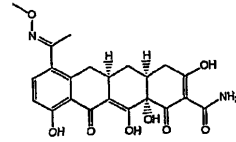
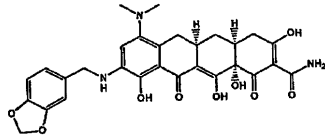
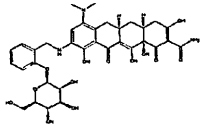


10

20

30

40



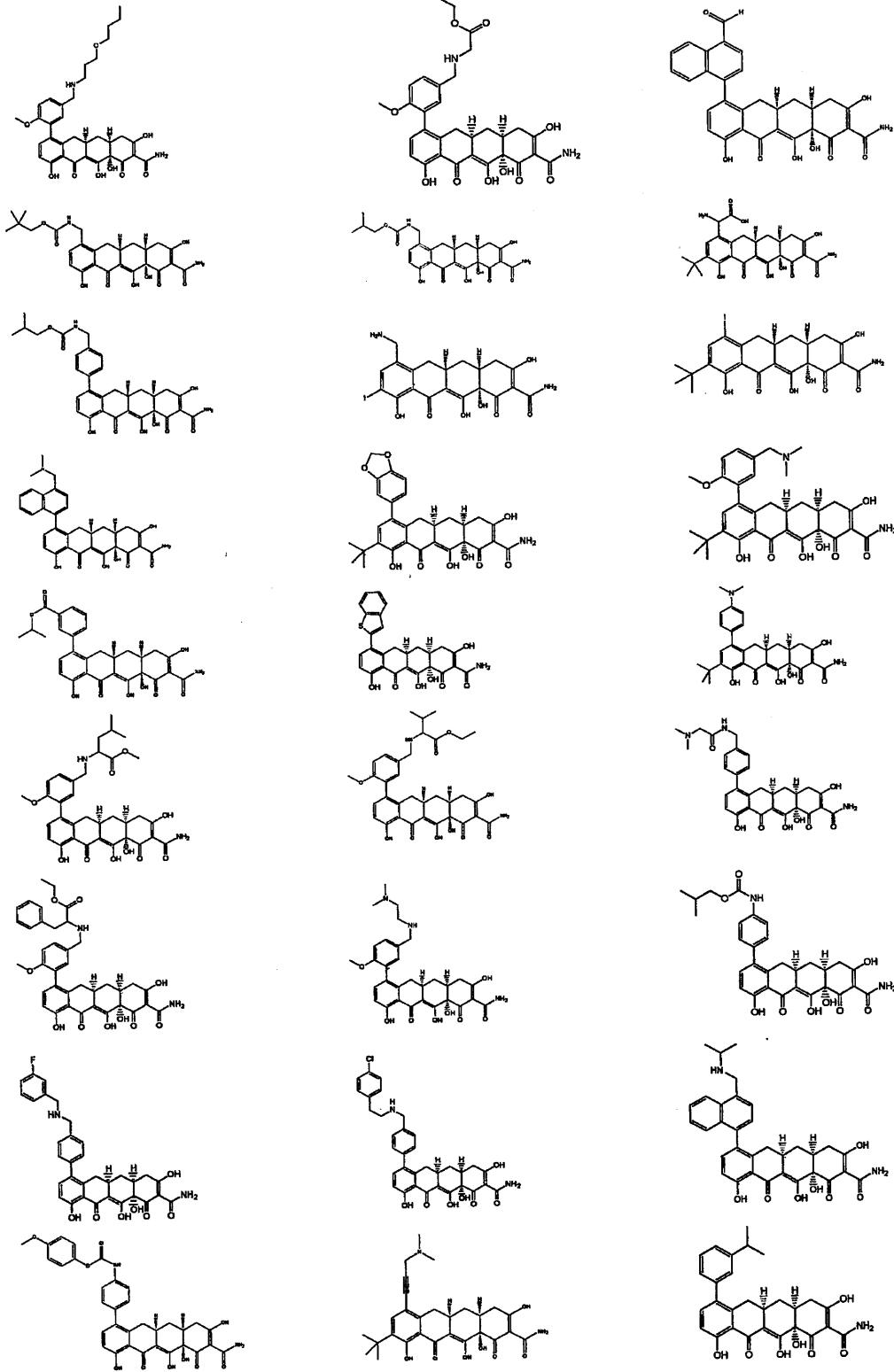
10

20

30

40



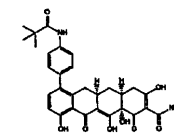
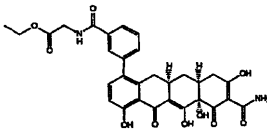
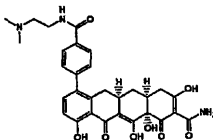
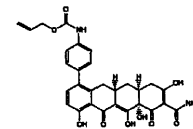
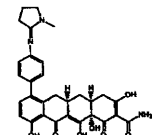
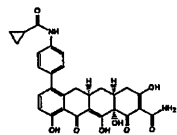
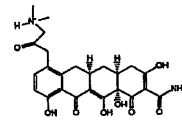
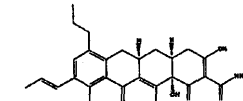
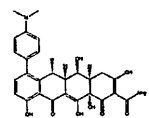
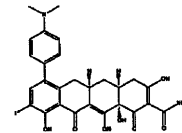
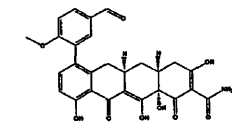
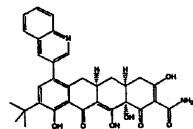
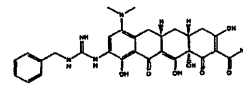
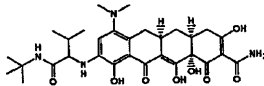
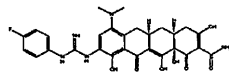
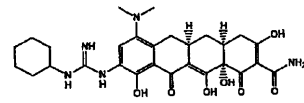
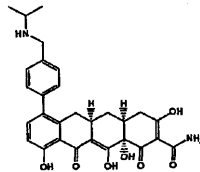
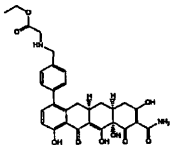
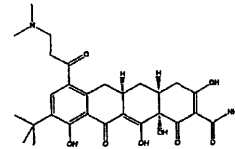
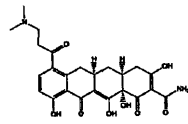
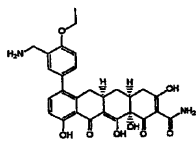
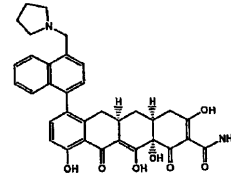
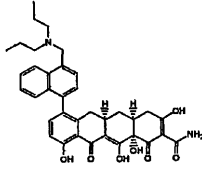
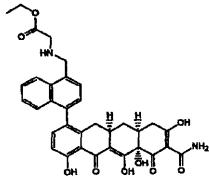
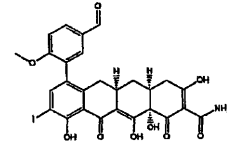
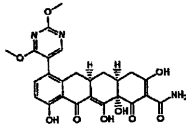
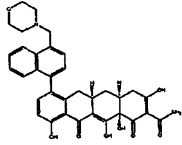
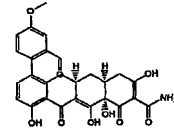
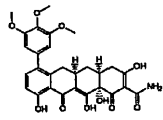
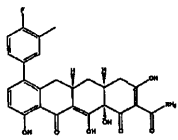


10

20

30

40

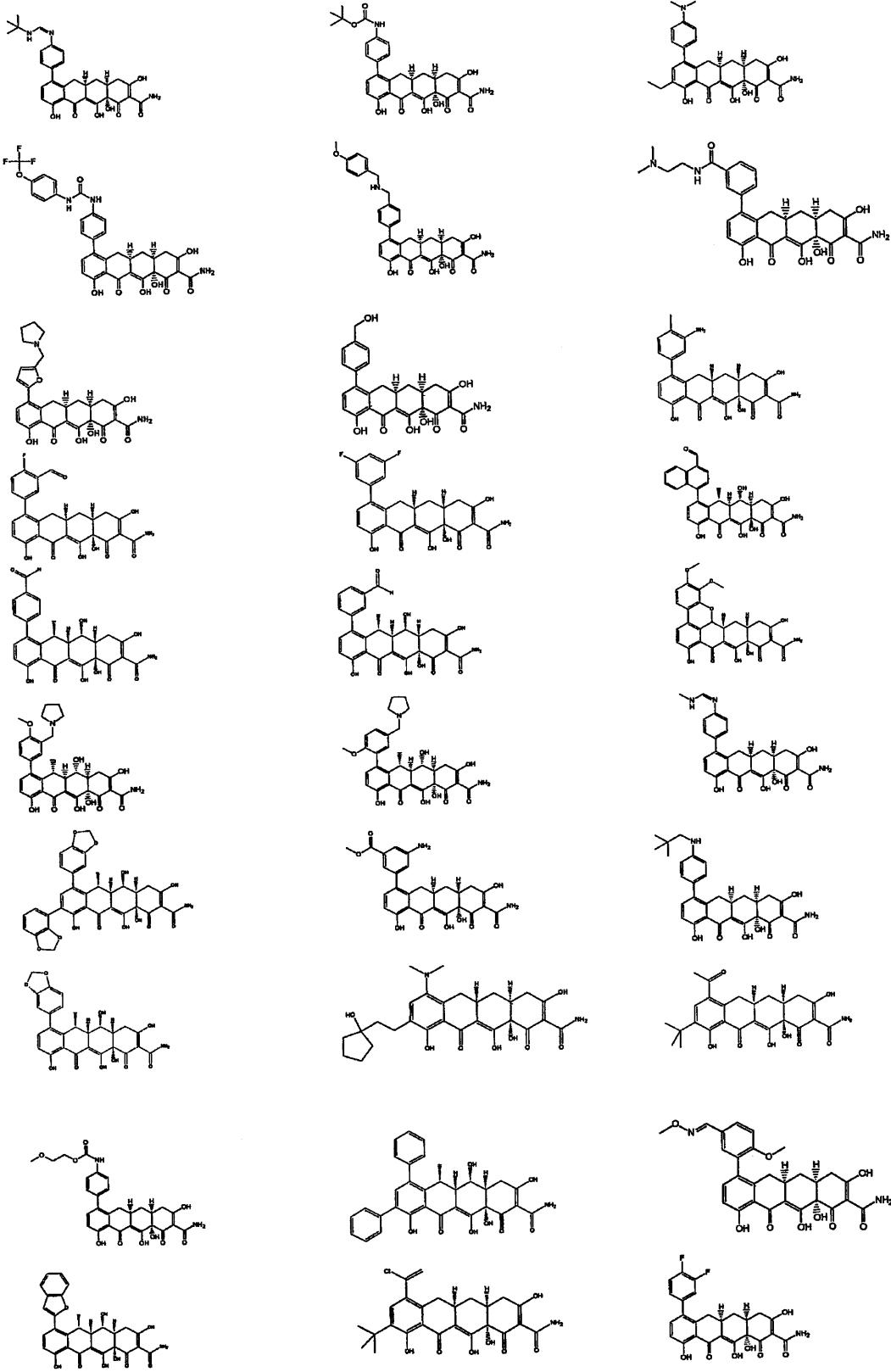


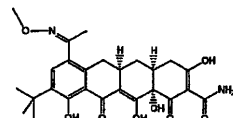
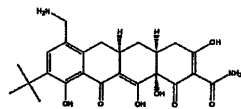
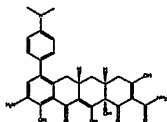
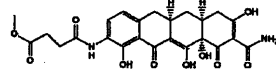
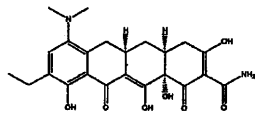
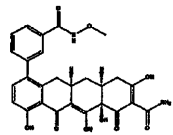
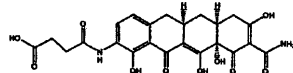
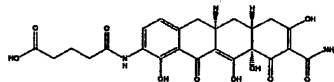
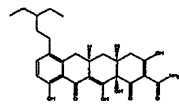
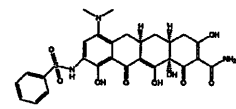
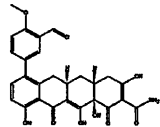
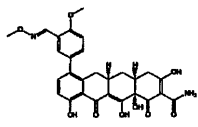
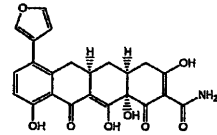
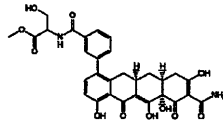
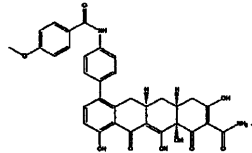
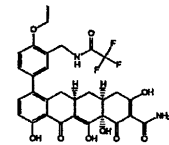
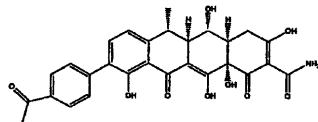
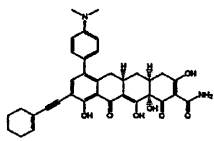
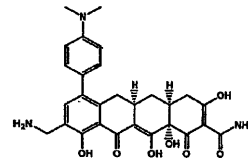
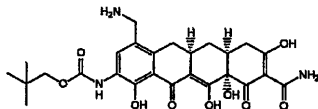
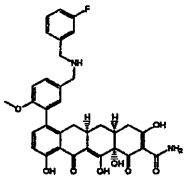
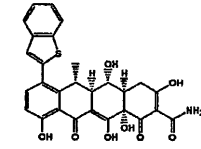
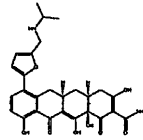
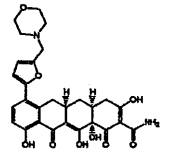
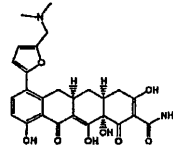
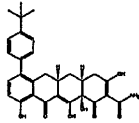
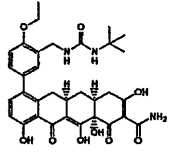
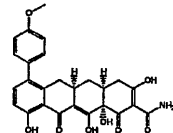
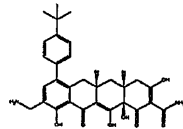
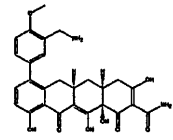
10

20

30

40



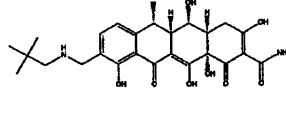
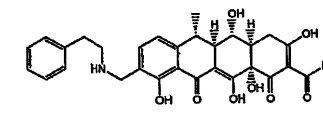
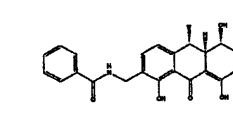
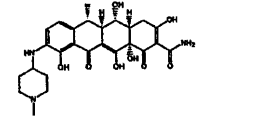
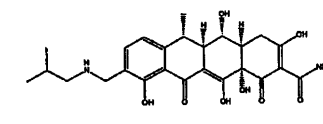
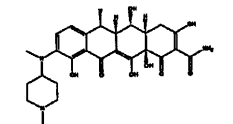
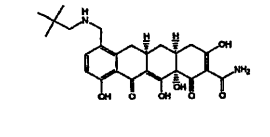
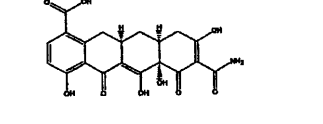
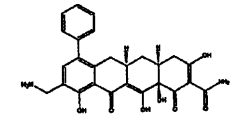
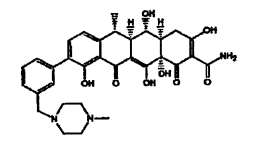
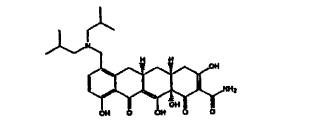
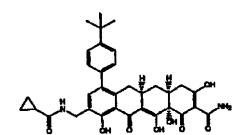
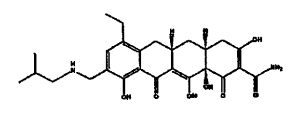
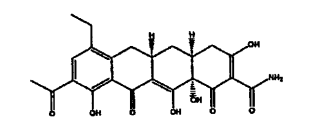
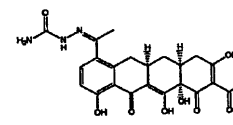
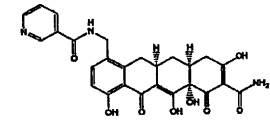
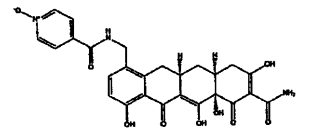
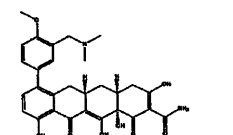
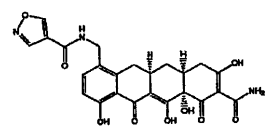
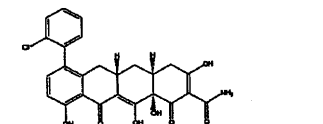
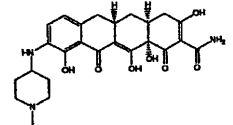
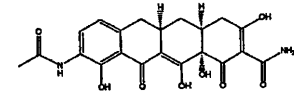
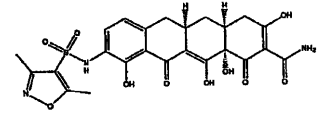
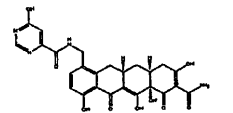
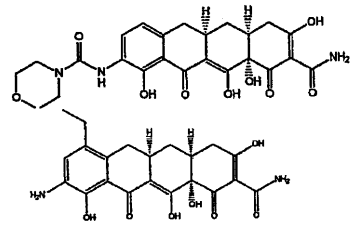
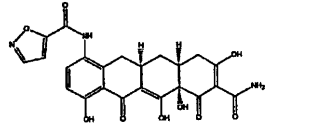
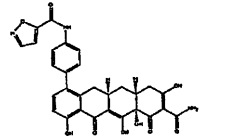
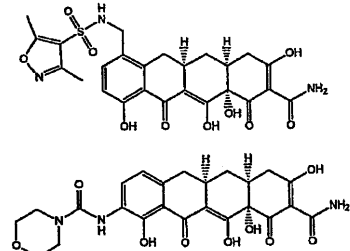
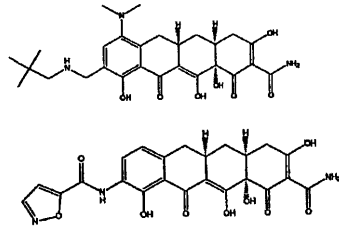
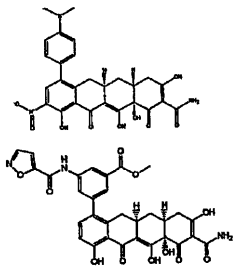


10

20

30

40

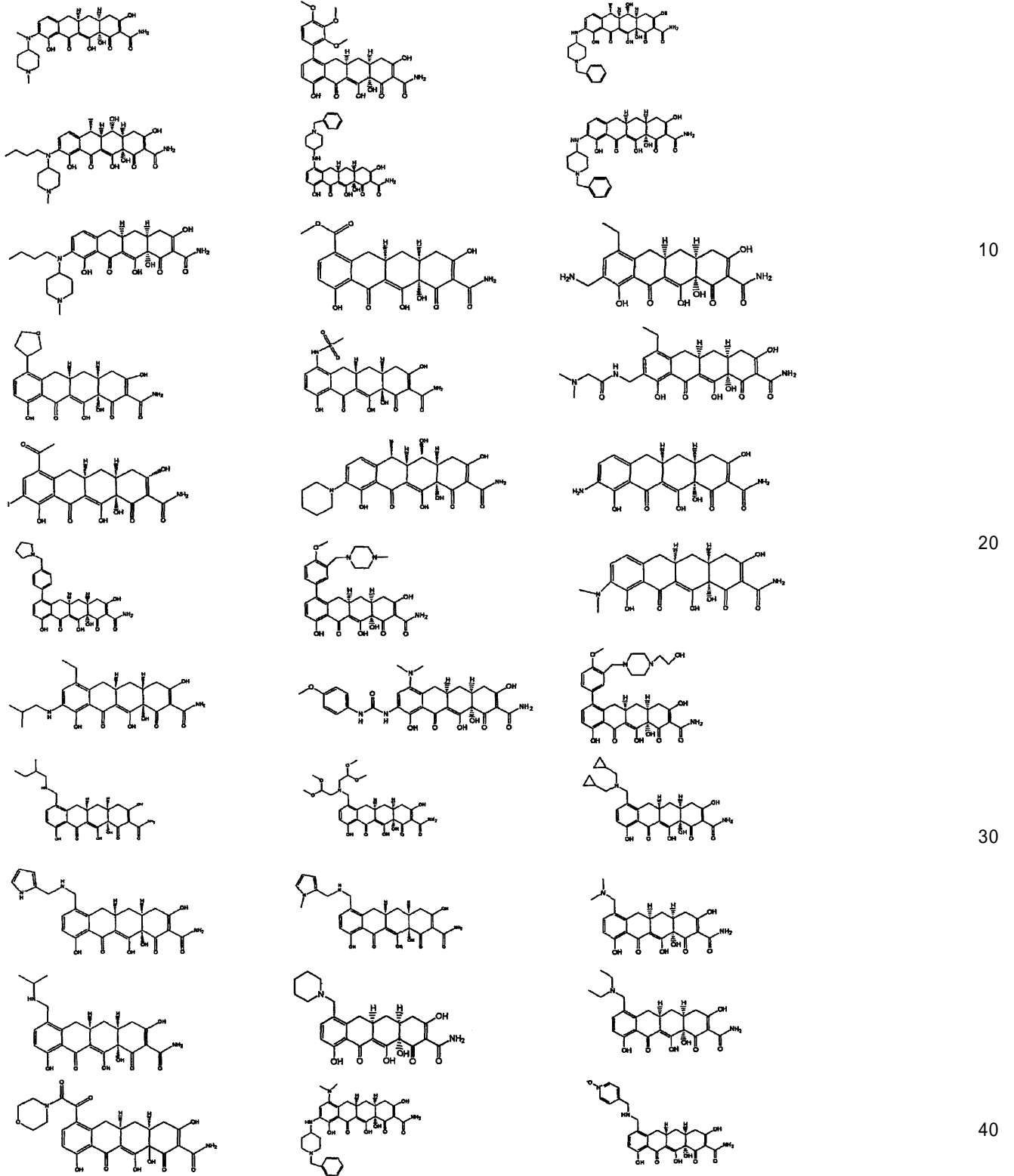


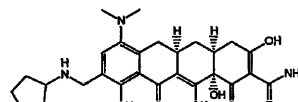
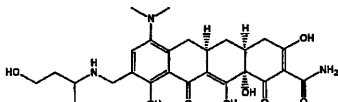
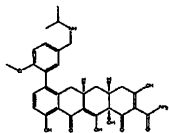
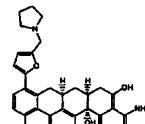
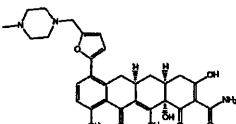
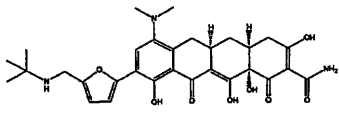
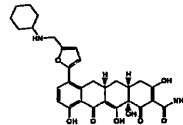
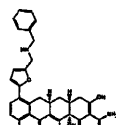
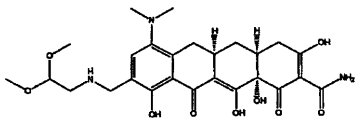
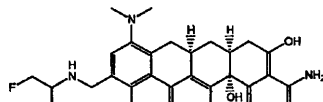
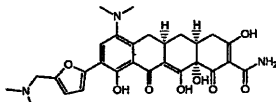
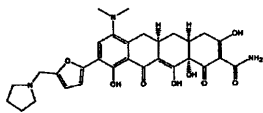
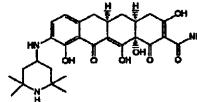
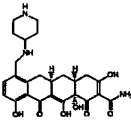
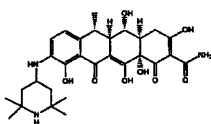
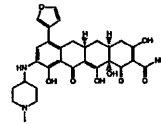
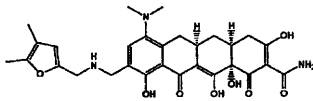
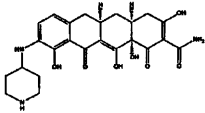
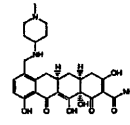
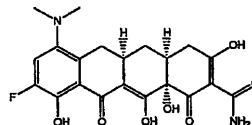
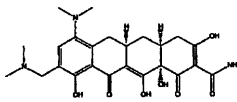
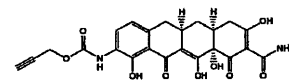
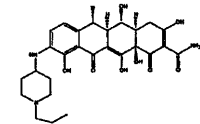
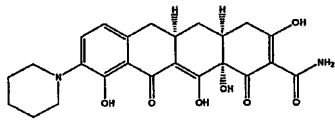
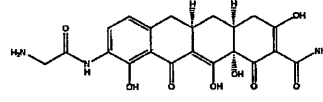
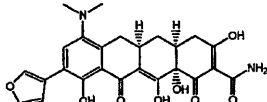
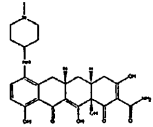
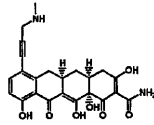
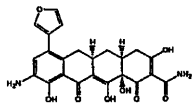
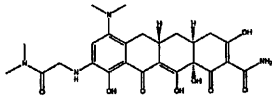
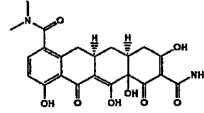
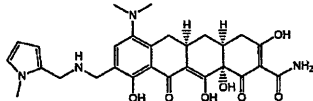
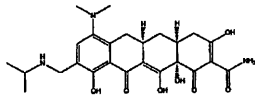
10

20

30

40



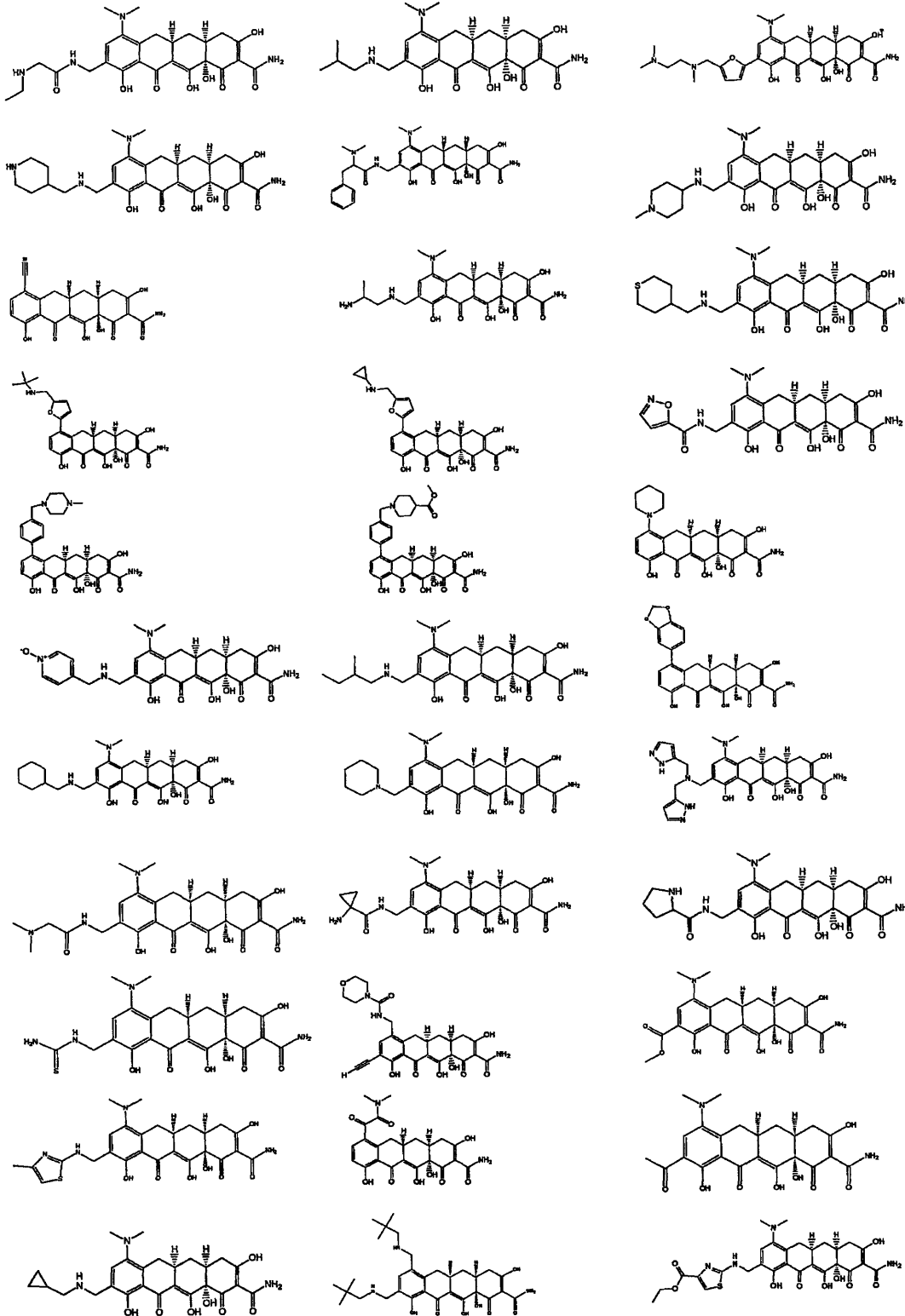


10

20

30

40



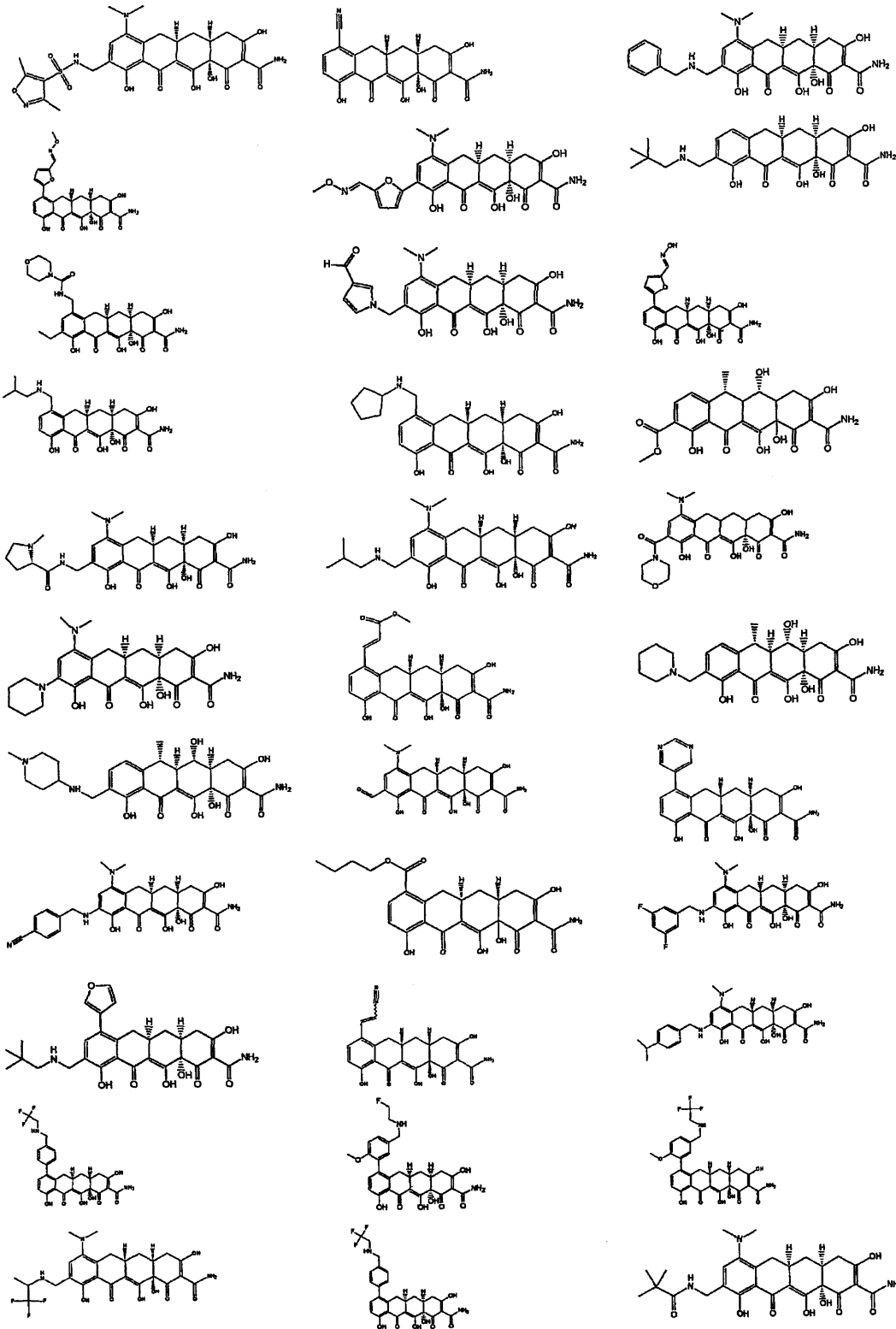
10

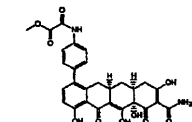
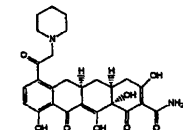
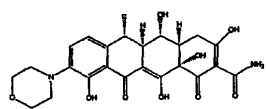
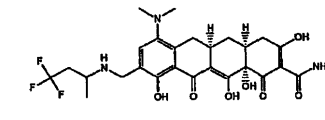
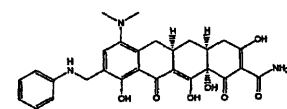
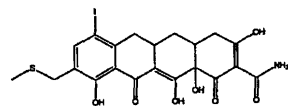
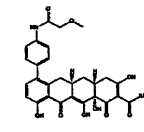
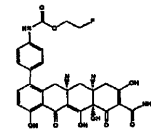
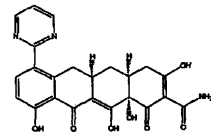
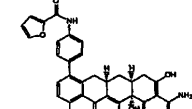
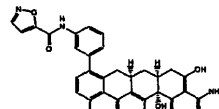
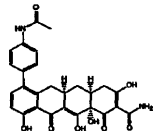
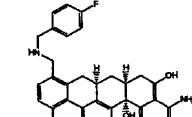
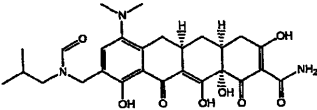
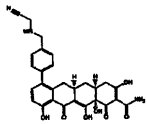
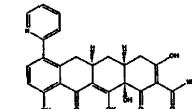
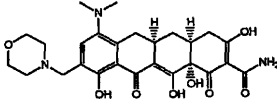
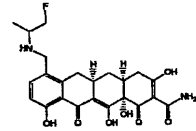
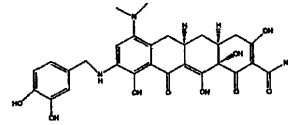
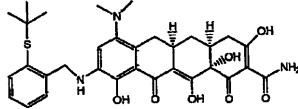
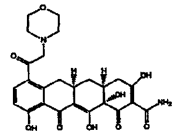
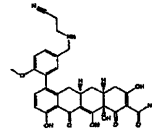
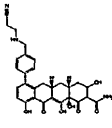
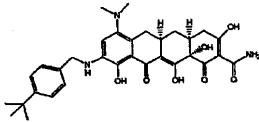
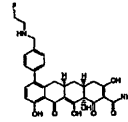
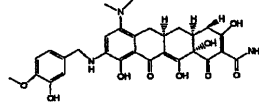
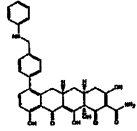
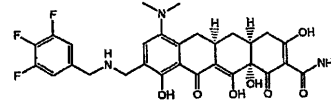
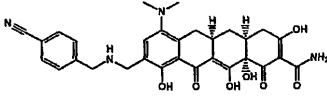
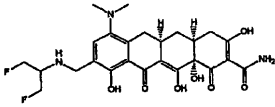
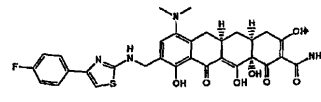
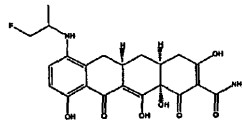
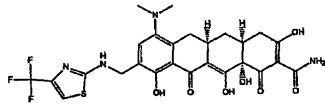
20

30

40





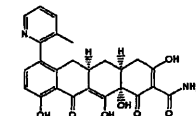
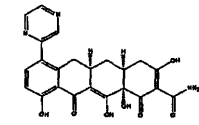
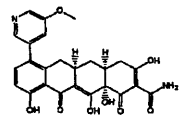
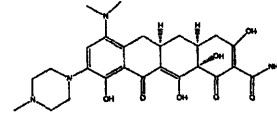
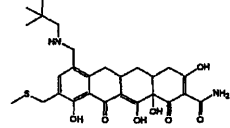
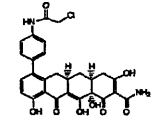
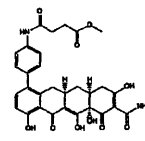
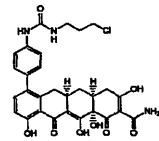
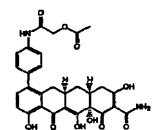
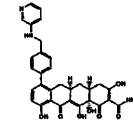
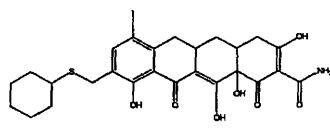
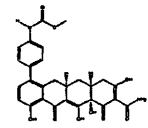
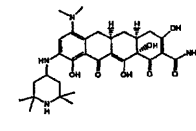
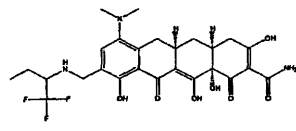
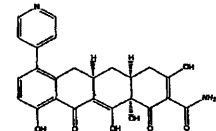
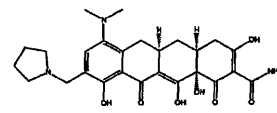
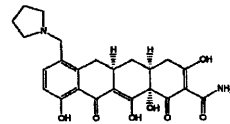
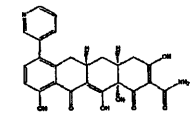
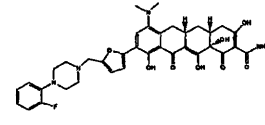
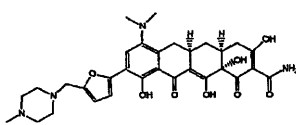
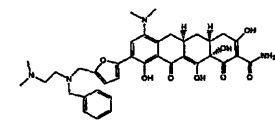
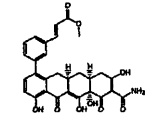
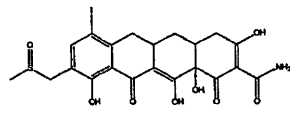
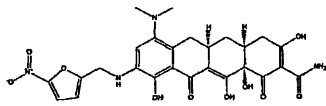
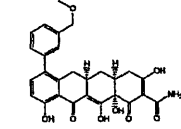
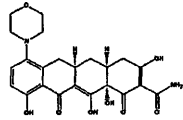
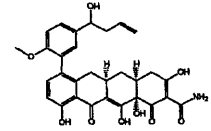
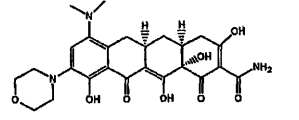
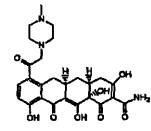
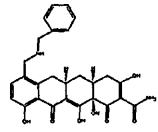
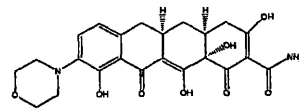
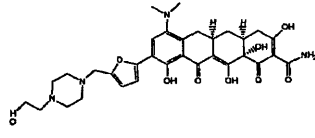
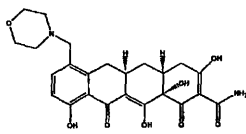


10

20

30

40

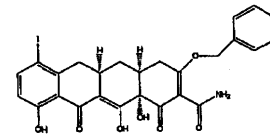
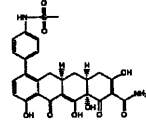
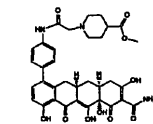
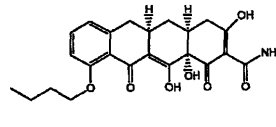
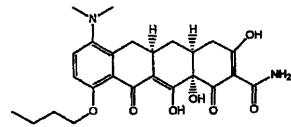
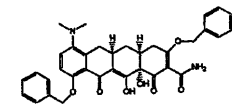
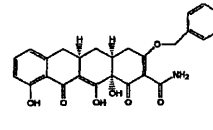
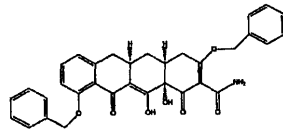
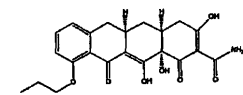
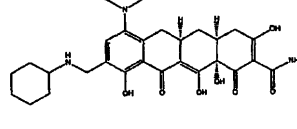
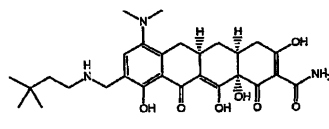
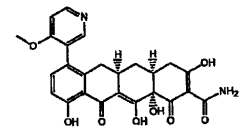
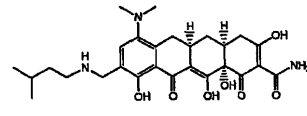
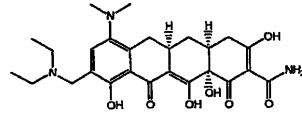
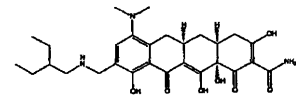
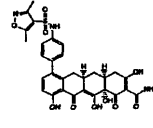
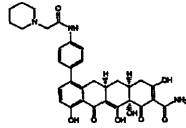
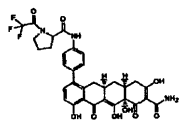
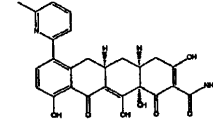
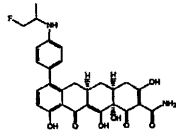
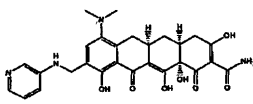
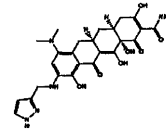
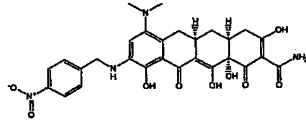
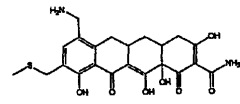
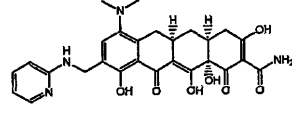
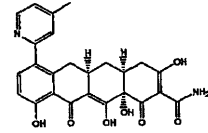
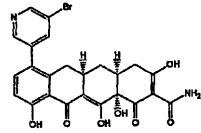
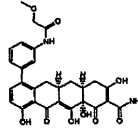
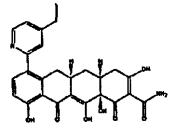
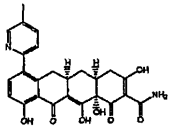
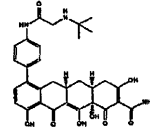
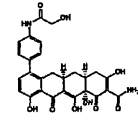
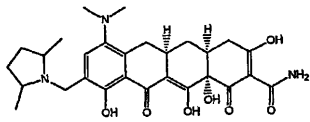


10

20

30

40

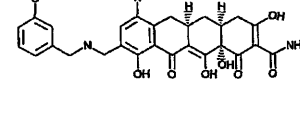
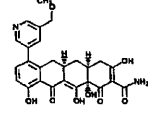
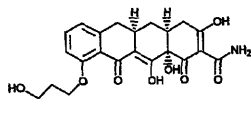
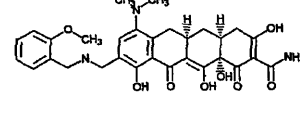
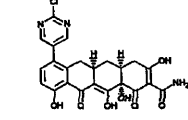
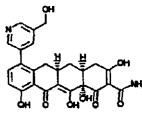
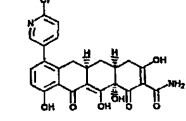
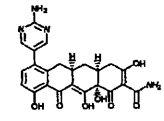
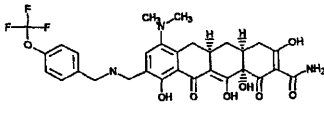
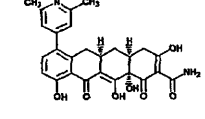
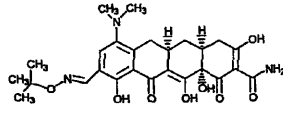
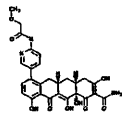
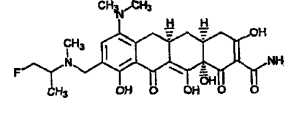
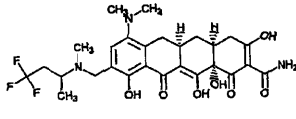
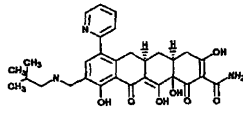
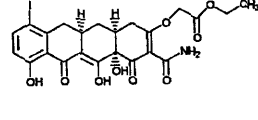
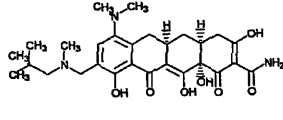
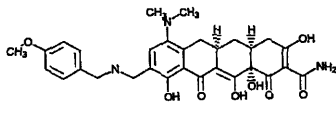
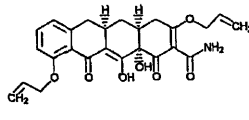
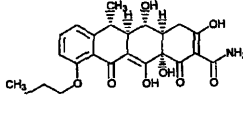
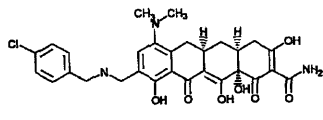
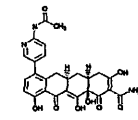
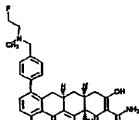
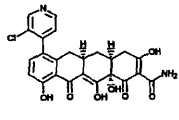
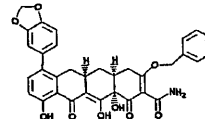
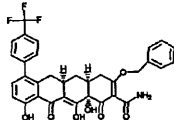
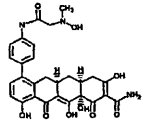
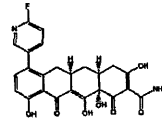
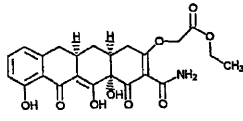
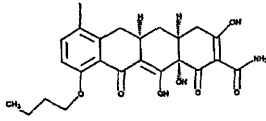
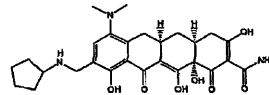
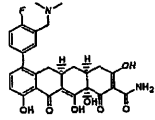
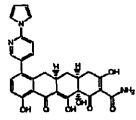


10

20

30

40

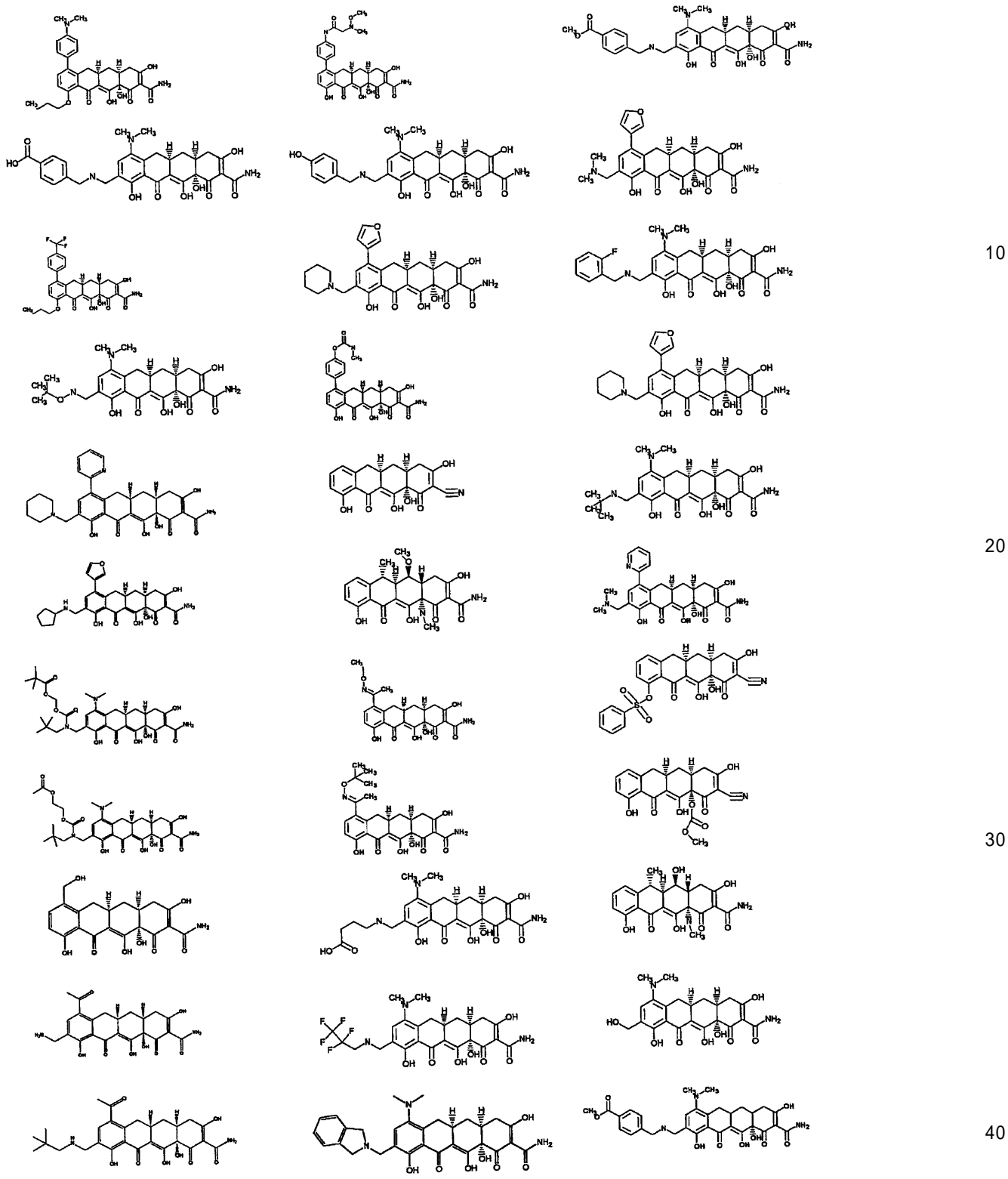


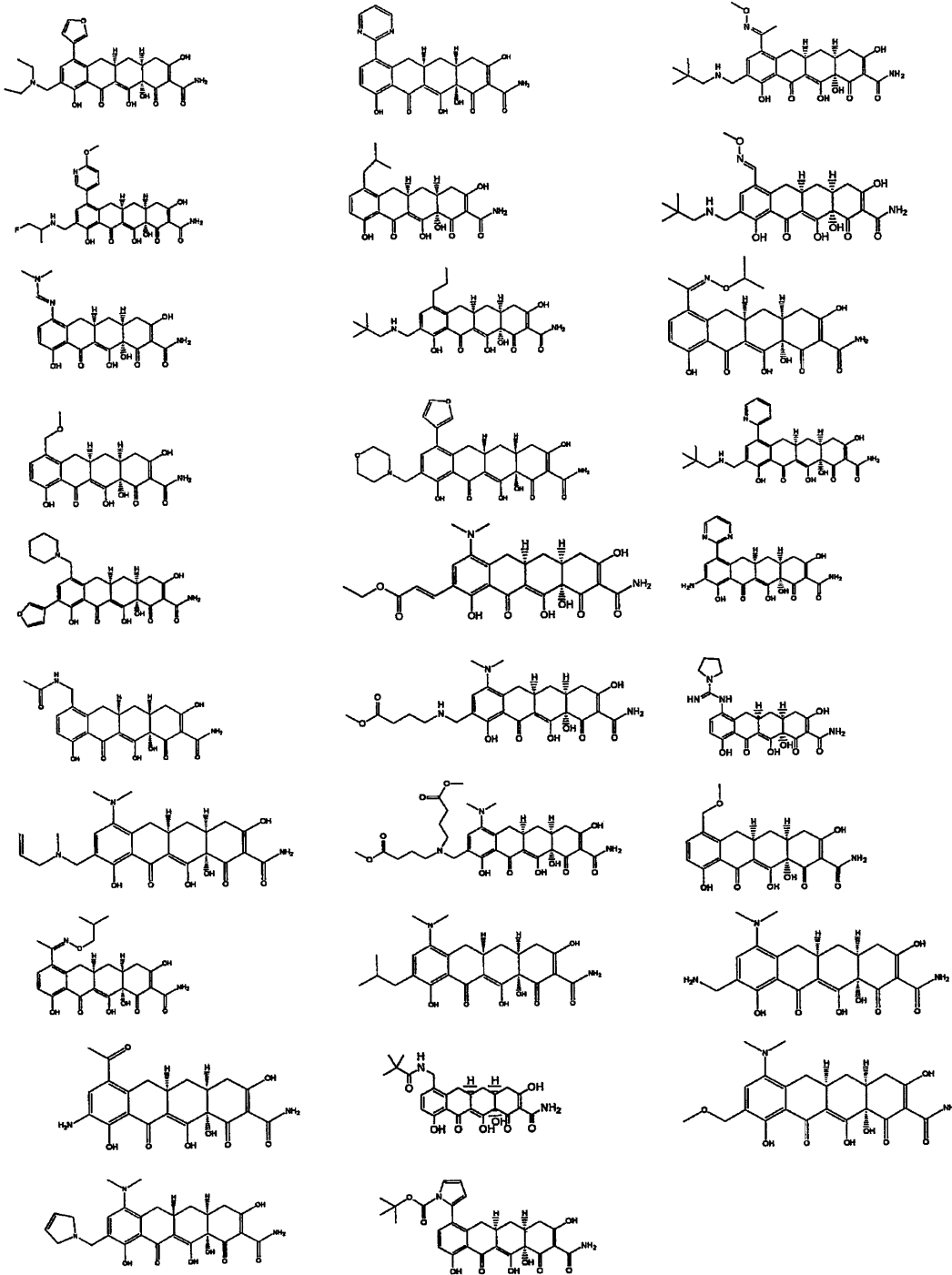
10

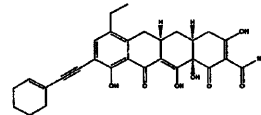
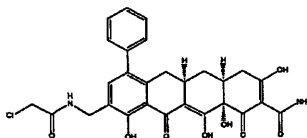
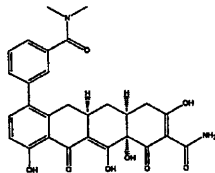
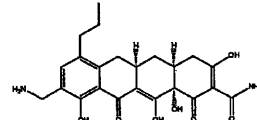
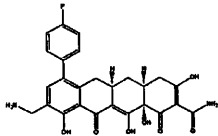
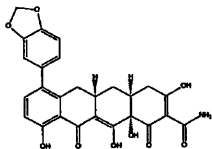
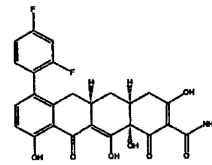
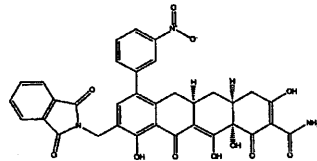
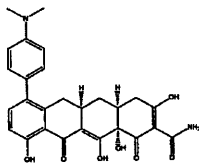
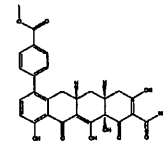
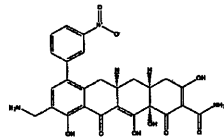
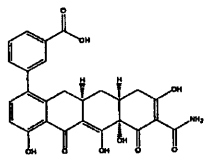
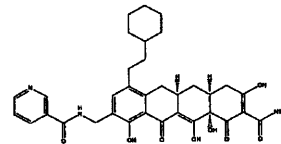
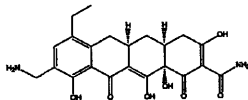
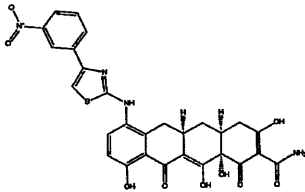
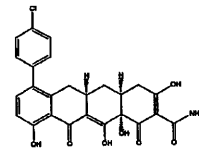
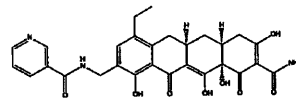
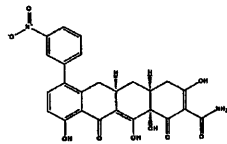
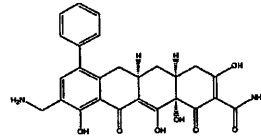
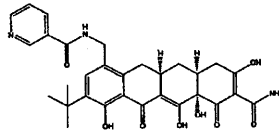
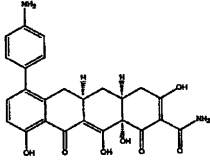
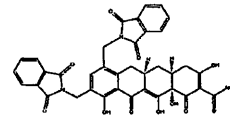
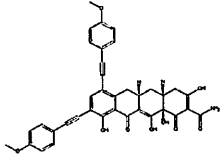
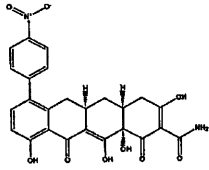
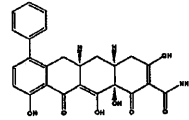
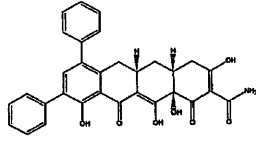
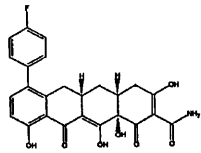
20

30

40







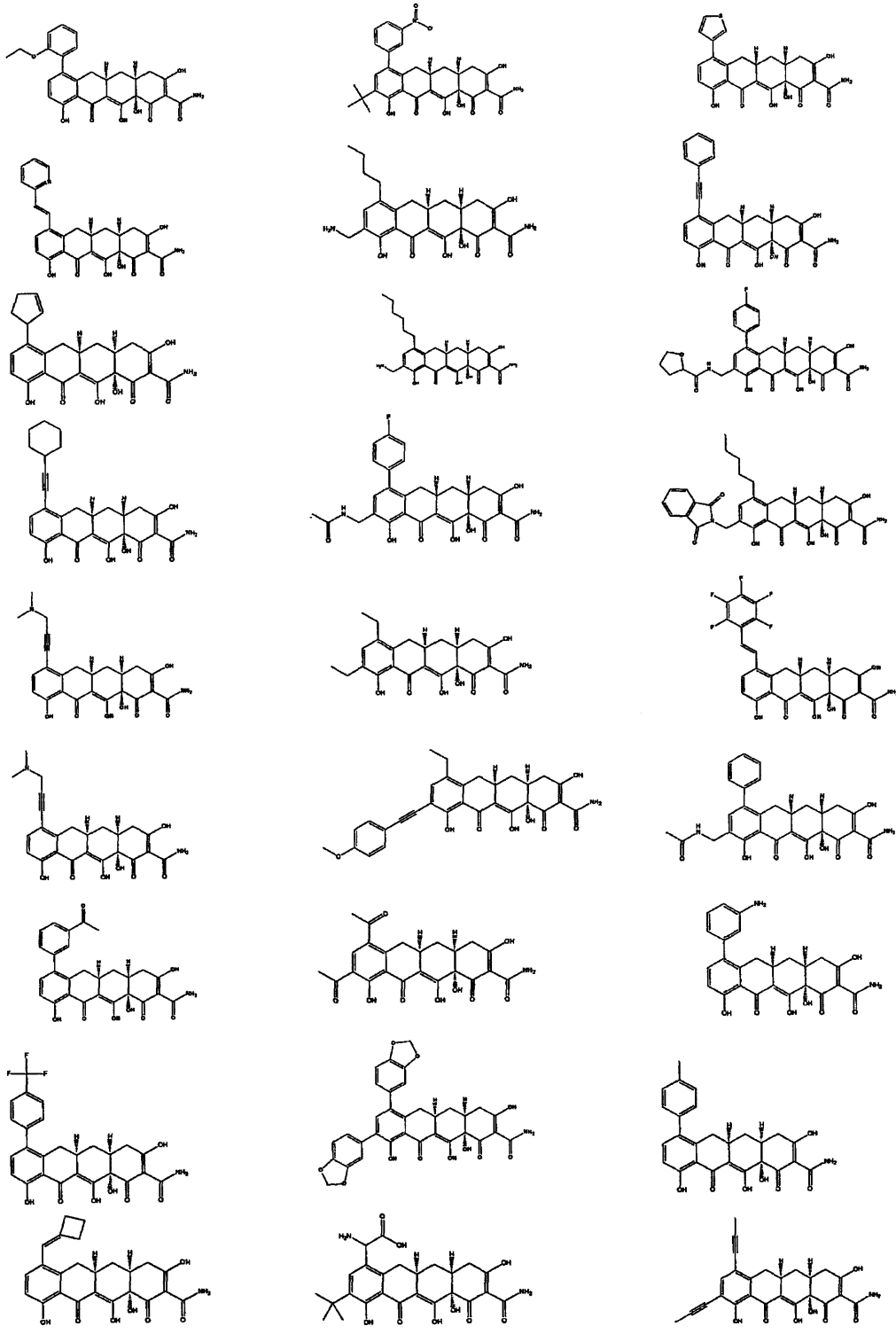
10

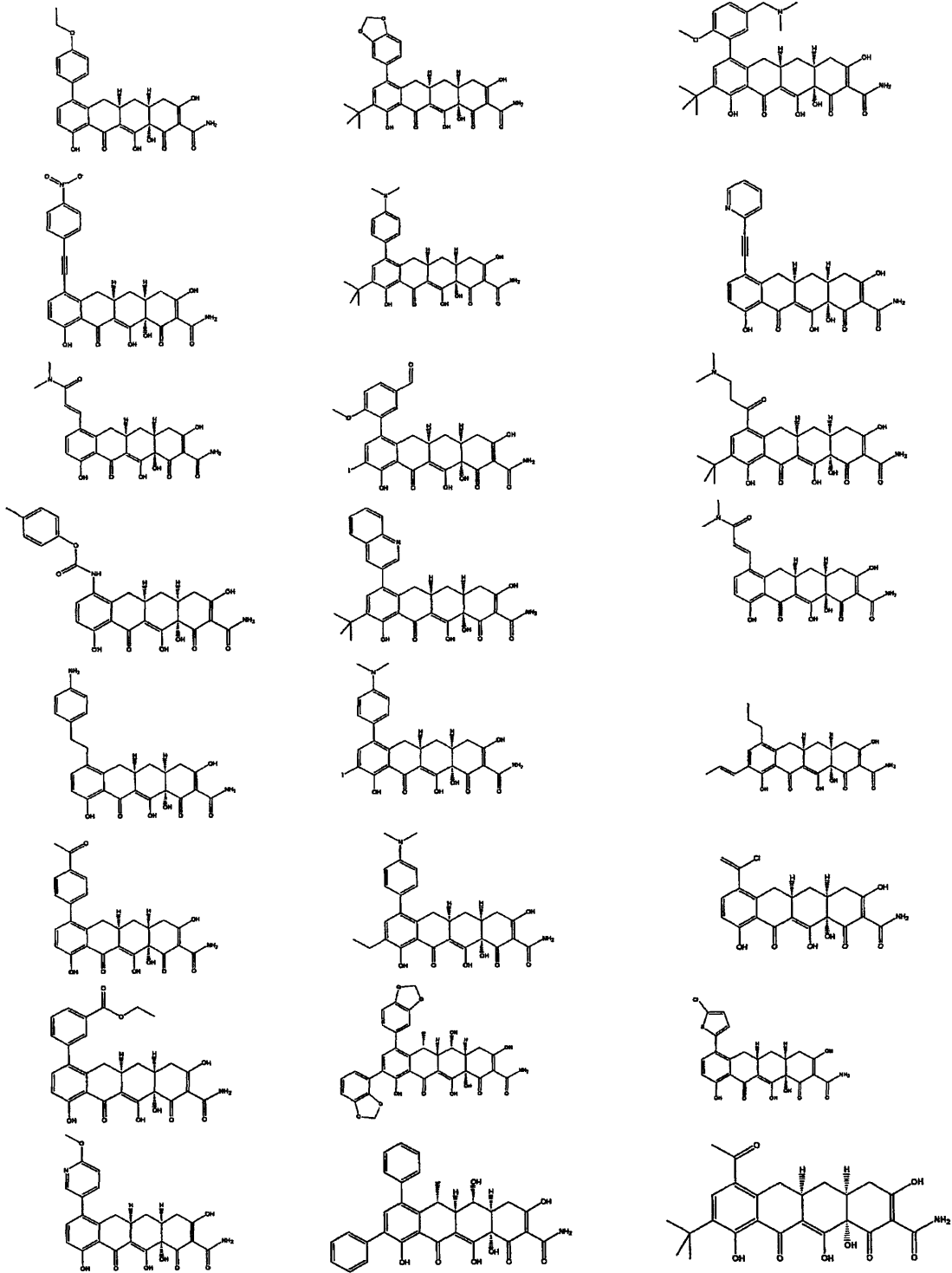
20

30

40





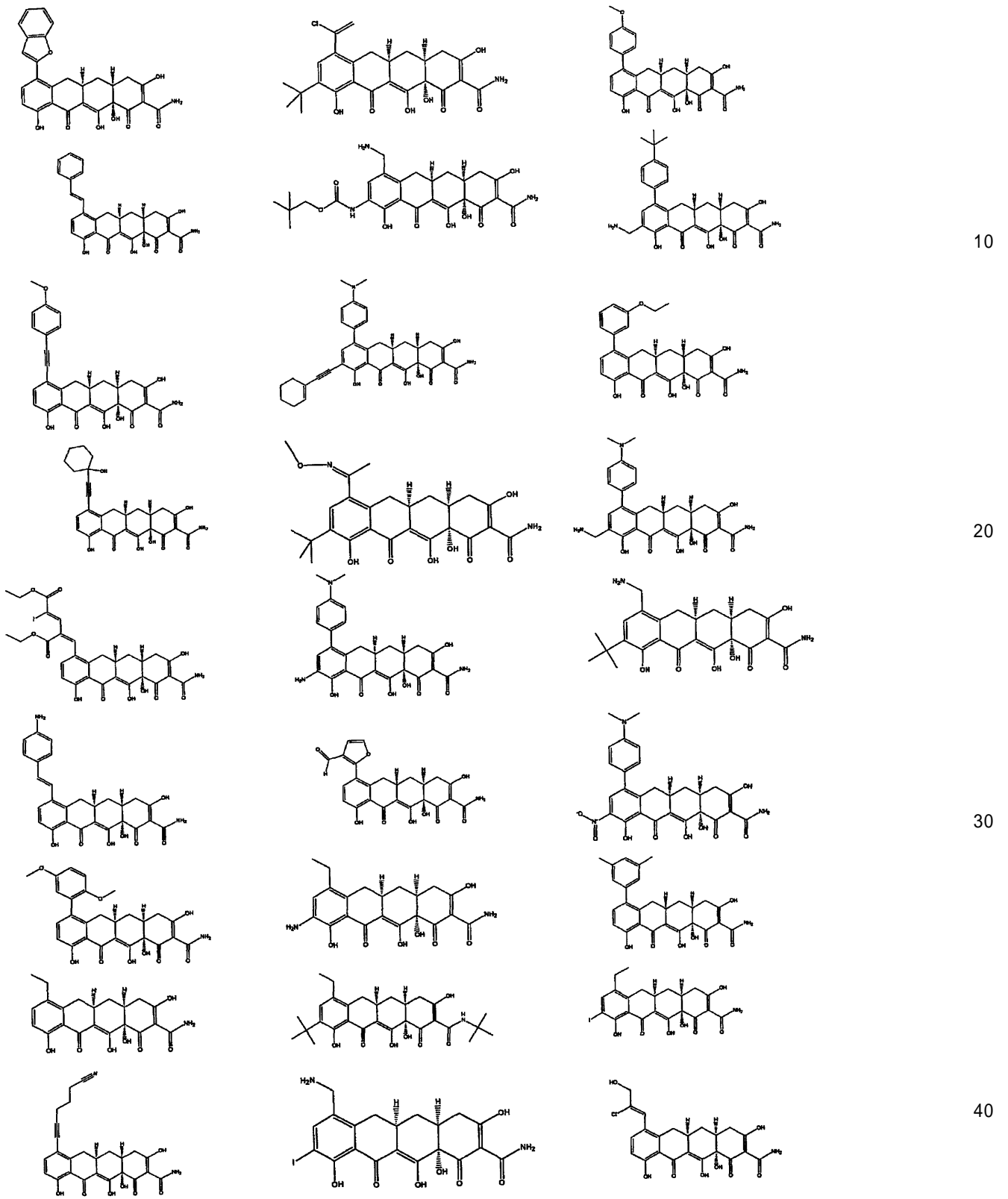


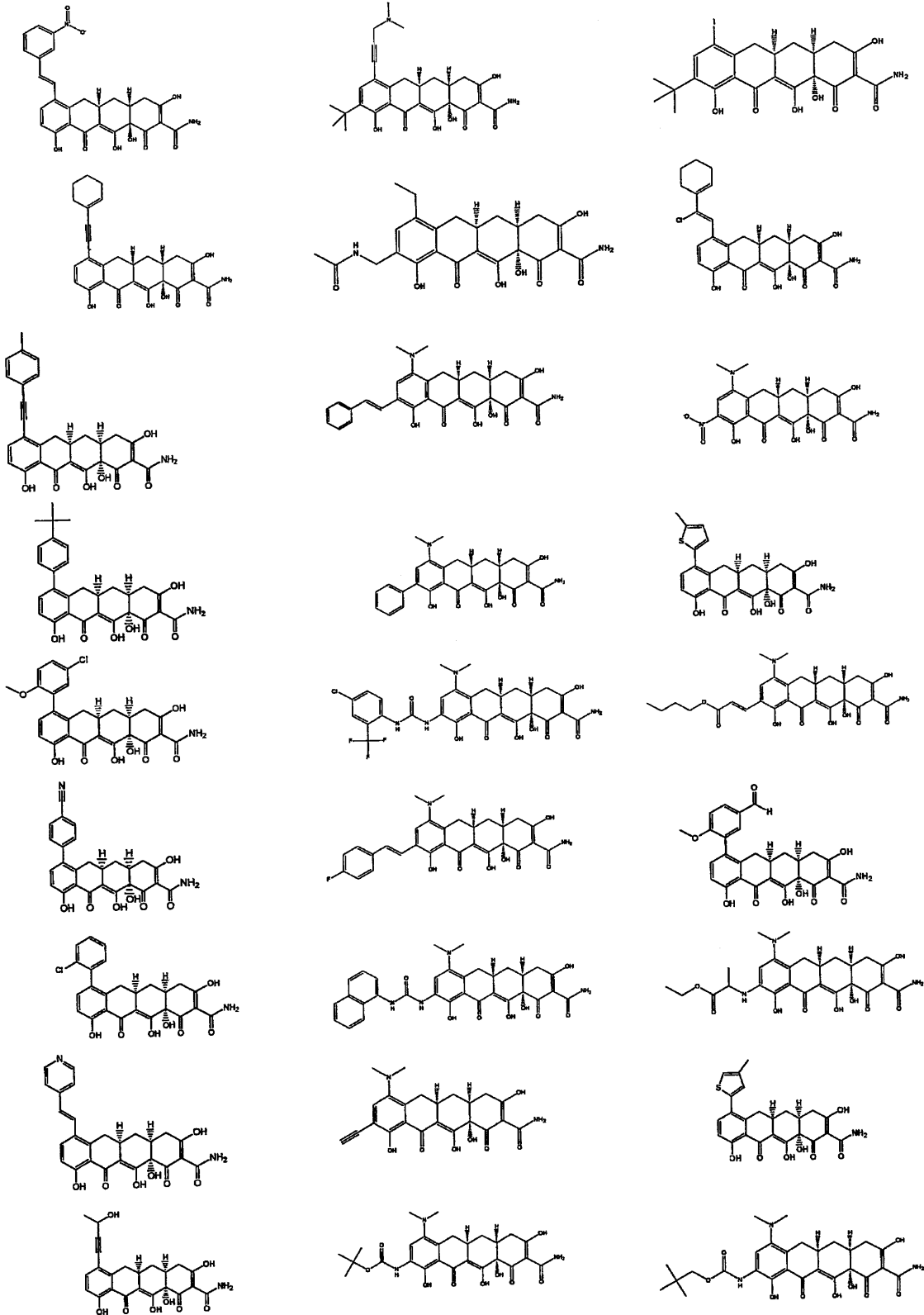
10

20

30

40



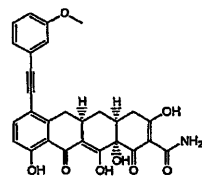
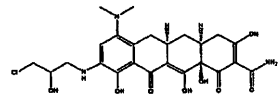
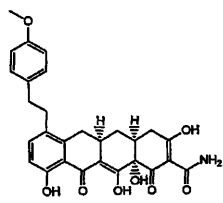
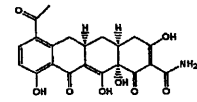
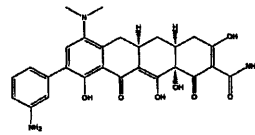
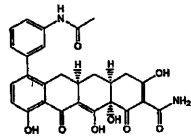
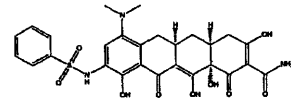
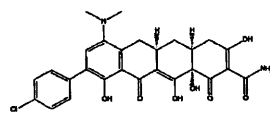
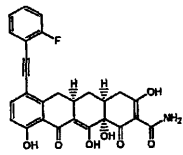
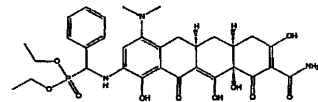
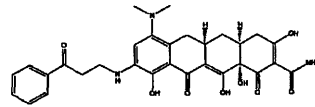
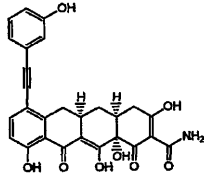
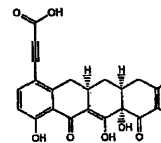
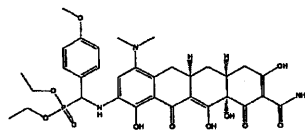
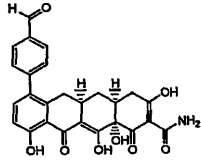
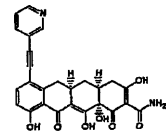
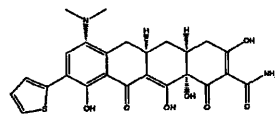
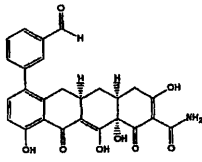
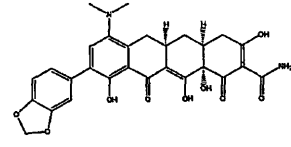
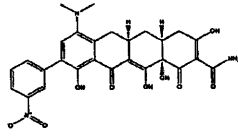
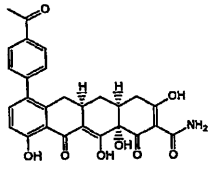
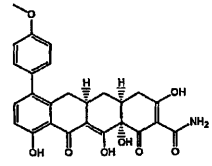
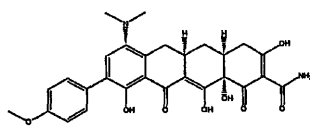
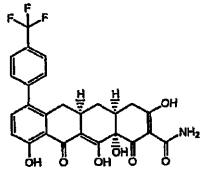
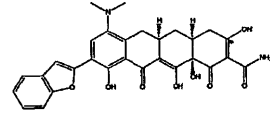
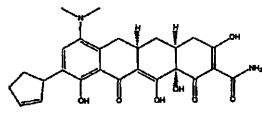
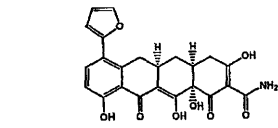


10

20

30

40

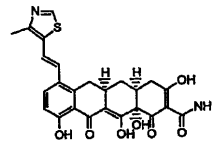
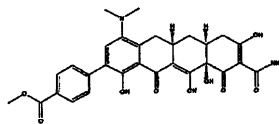
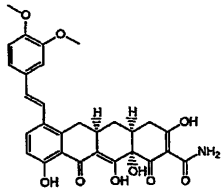
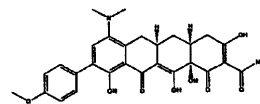
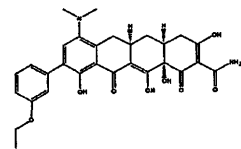
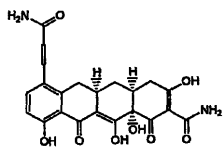
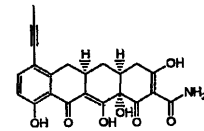
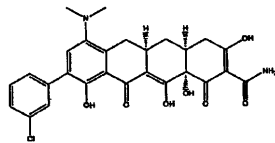
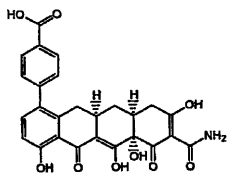
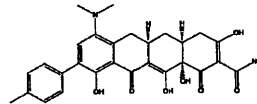
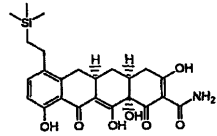
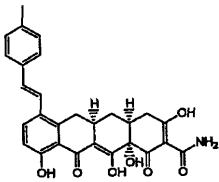
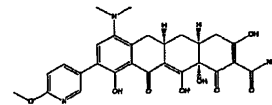
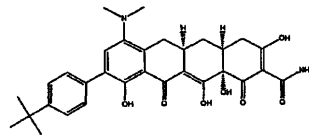
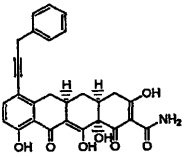
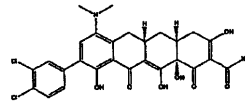
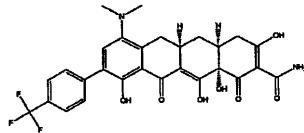
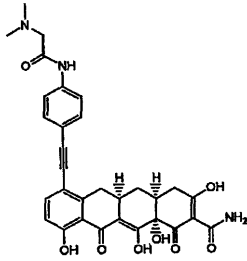
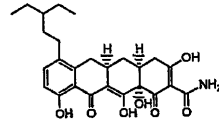
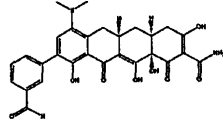
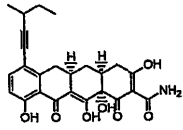
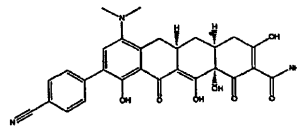
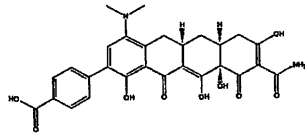
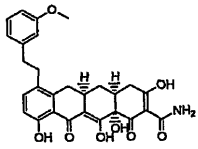


10

20

30

40

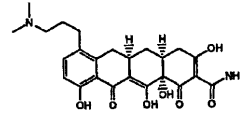
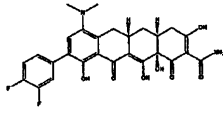
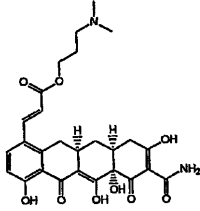
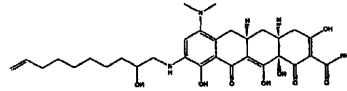
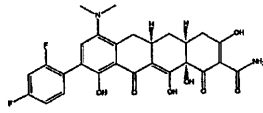
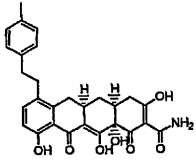


10

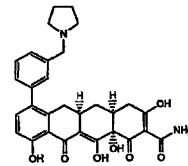
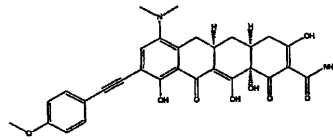
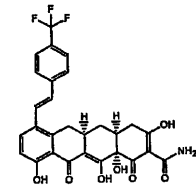
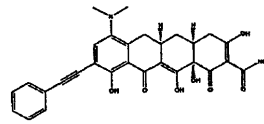
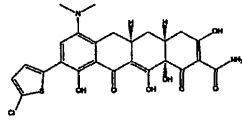
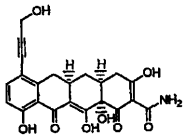
20

30

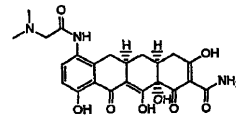
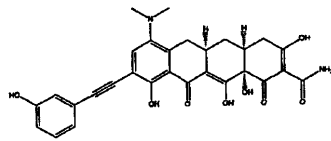
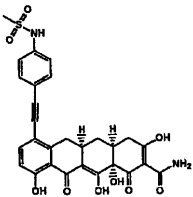
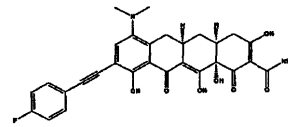
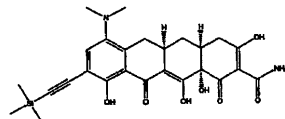
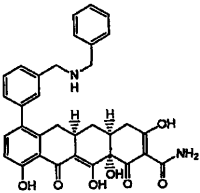
40



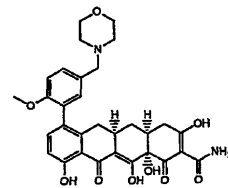
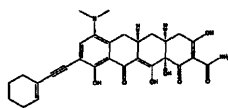
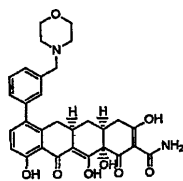
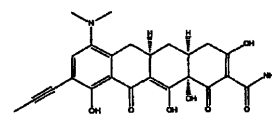
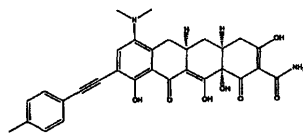
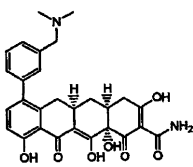
10



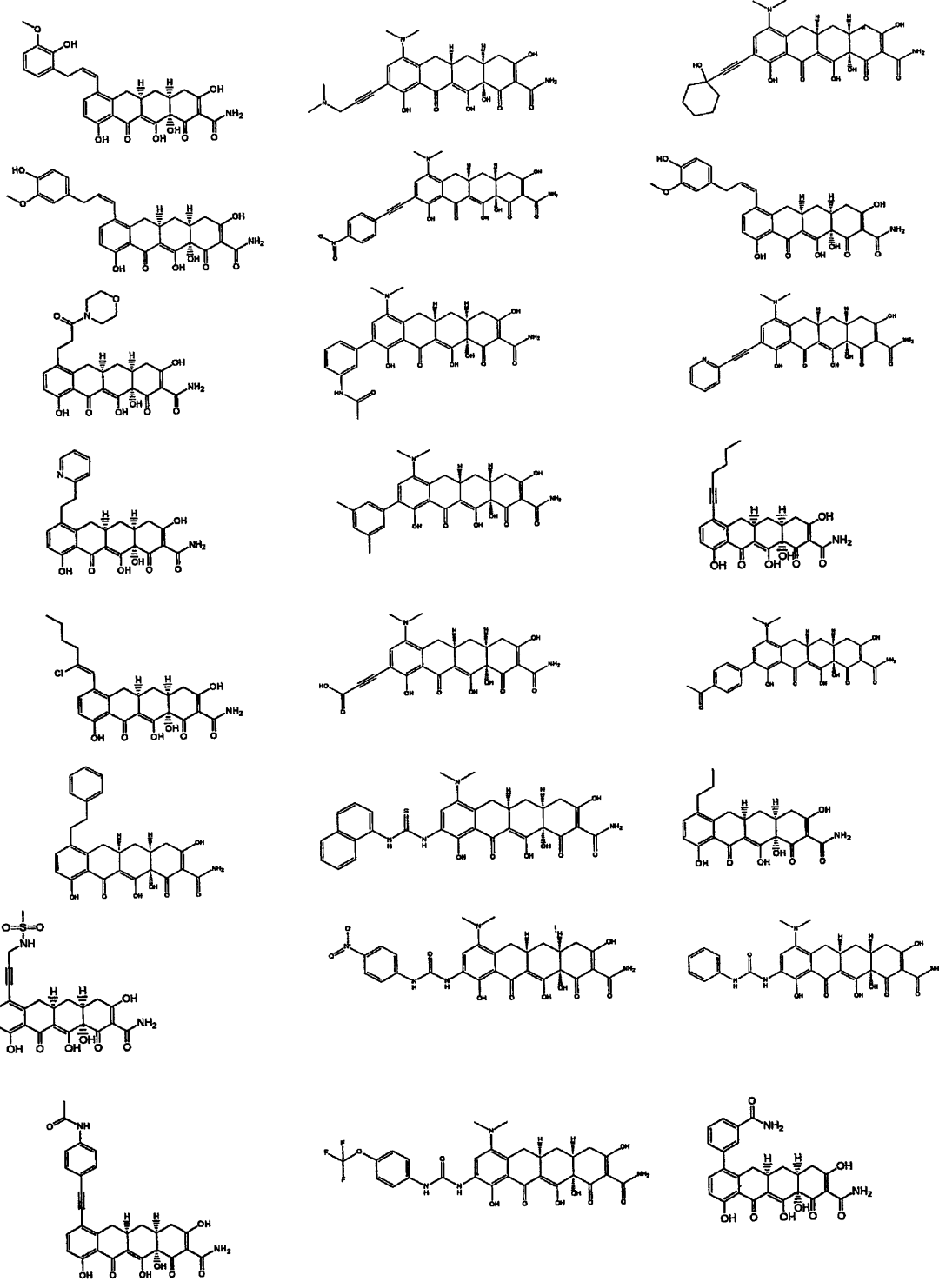
20



30



40



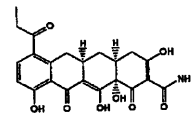
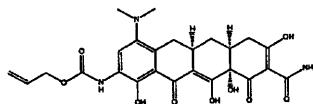
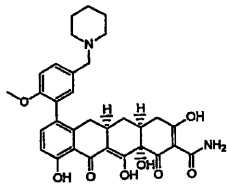
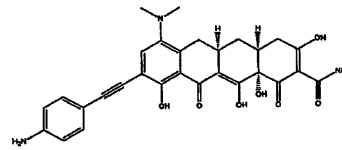
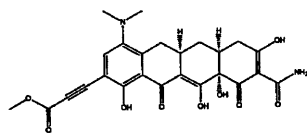
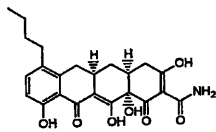
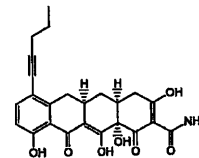
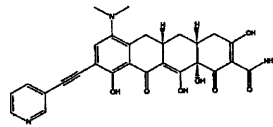
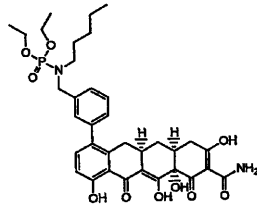
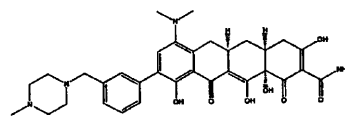
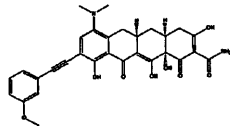
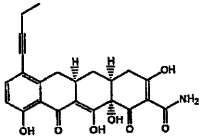
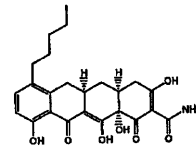
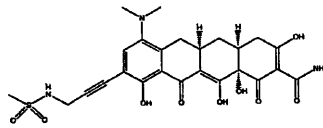
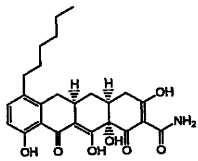
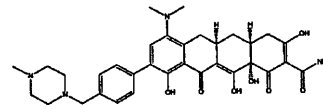
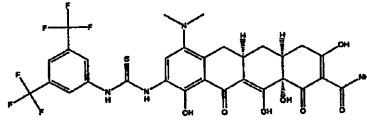
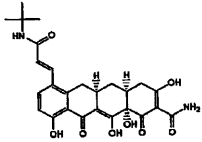
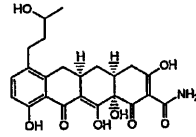
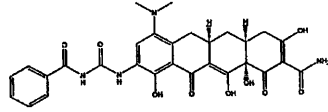
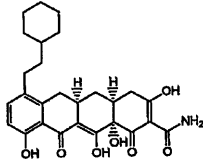
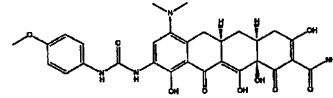
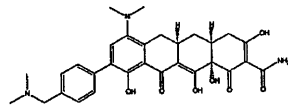
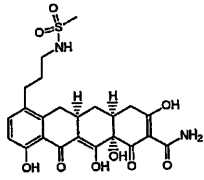
10

20

30

40



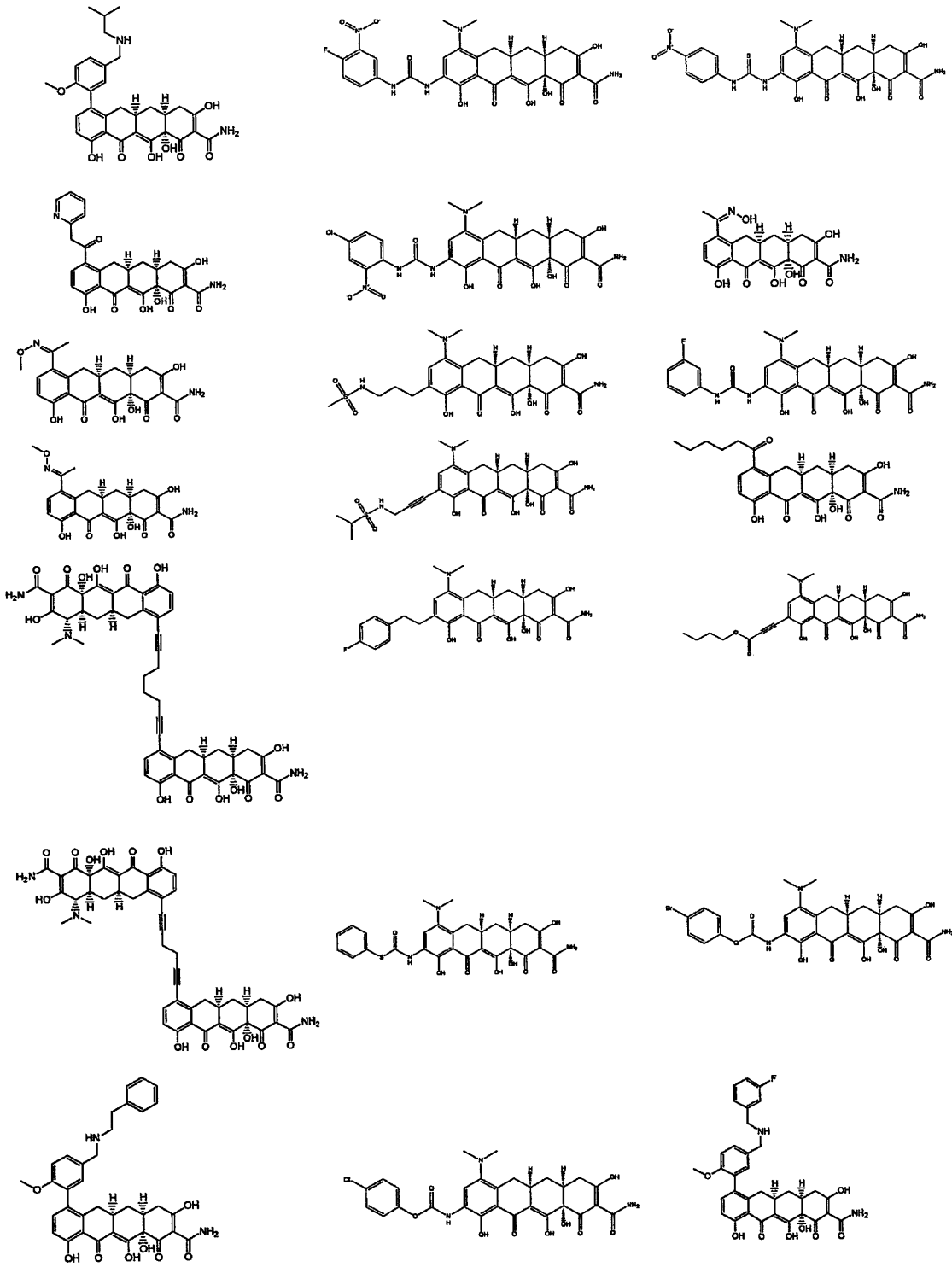


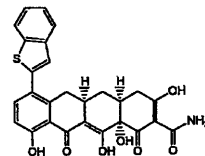
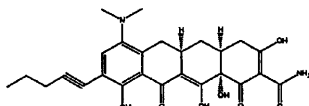
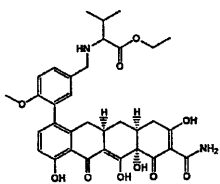
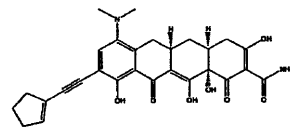
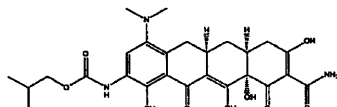
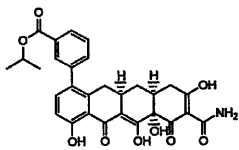
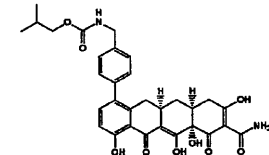
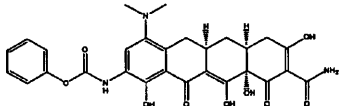
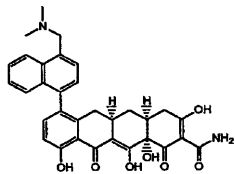
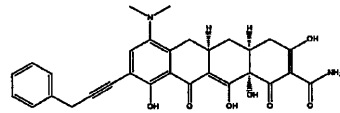
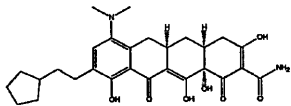
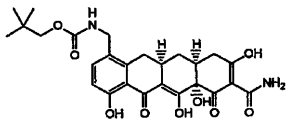
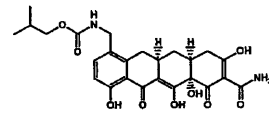
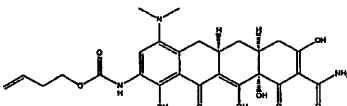
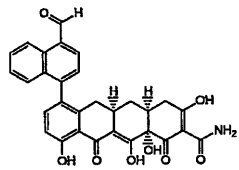
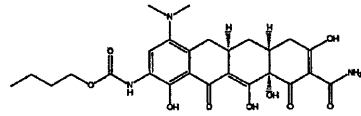
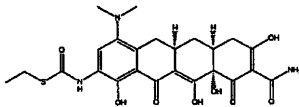
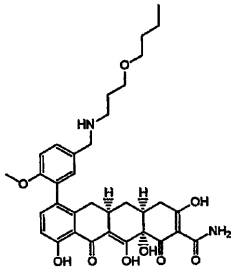
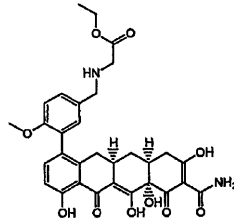
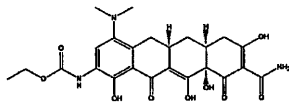
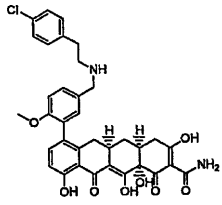
10

20

30

40

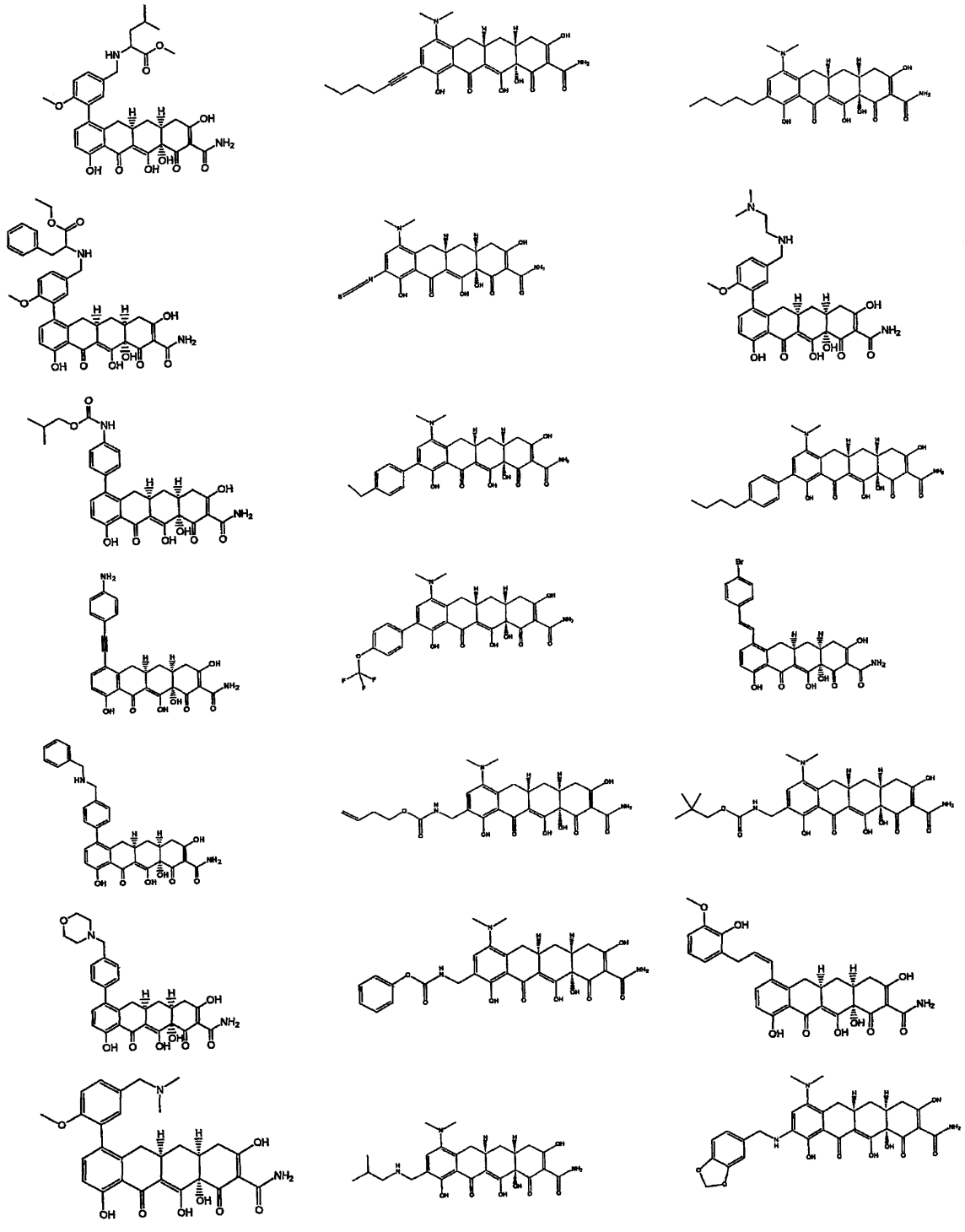


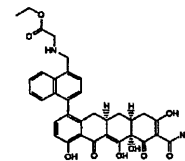
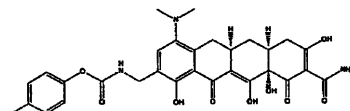
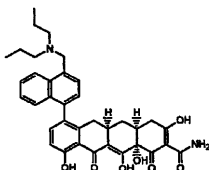
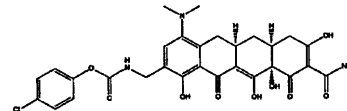
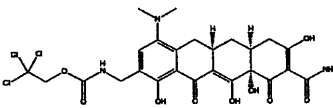
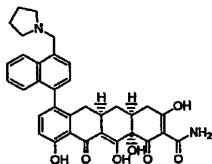
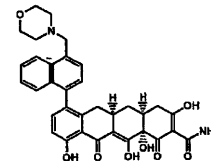
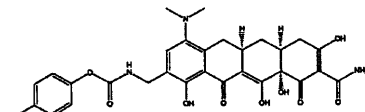
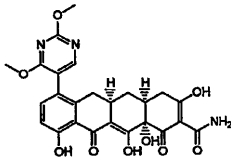
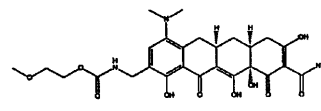
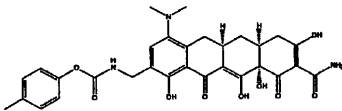
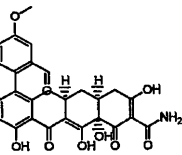
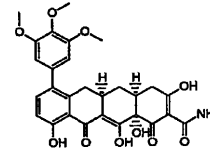
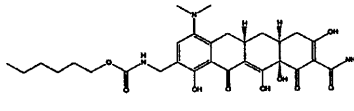
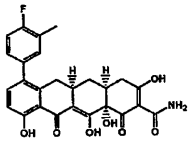
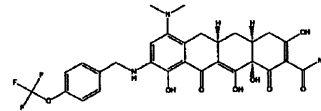
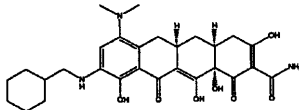
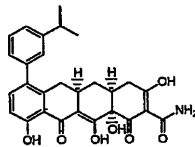
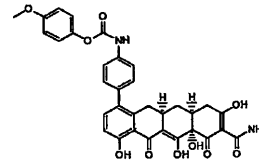
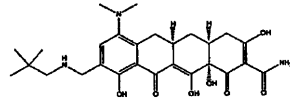
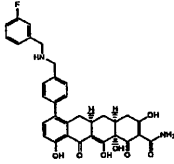
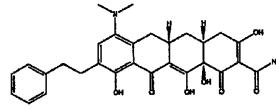
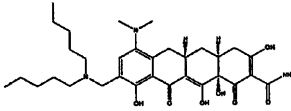
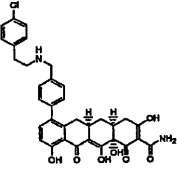
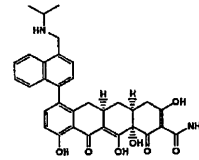
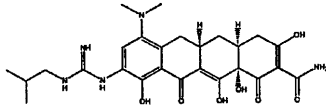
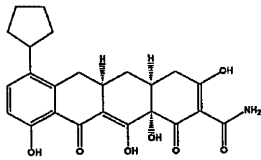


10

20

30



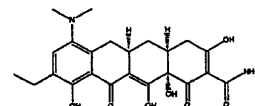
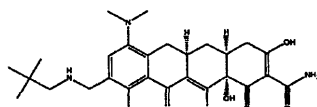
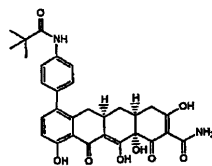
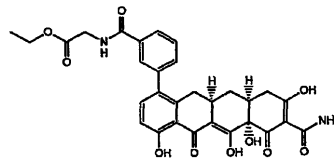
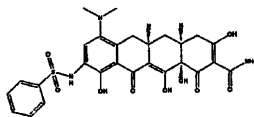
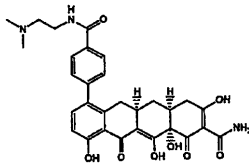
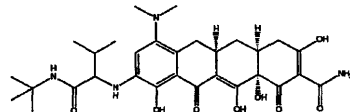
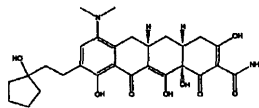
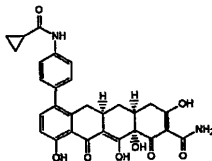
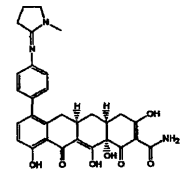
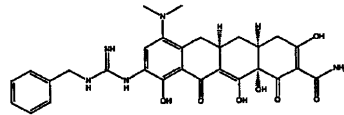
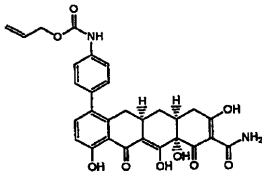
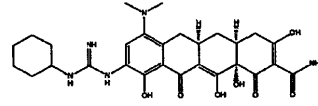
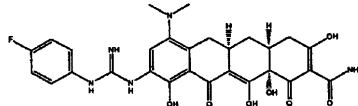
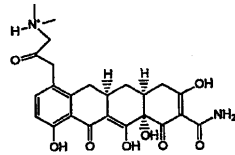
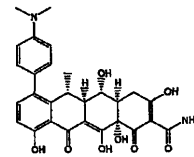
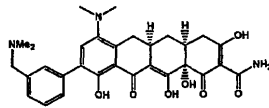
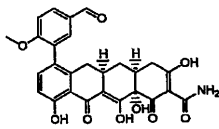
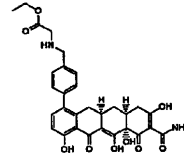
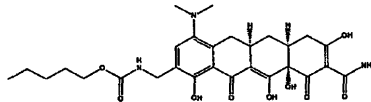
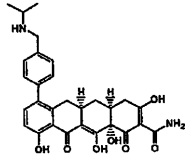
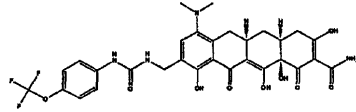
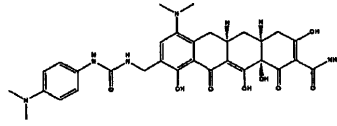
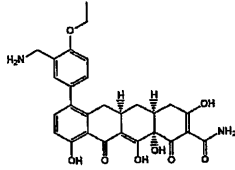
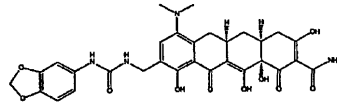
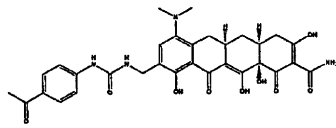
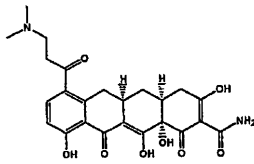


10

20

30

40

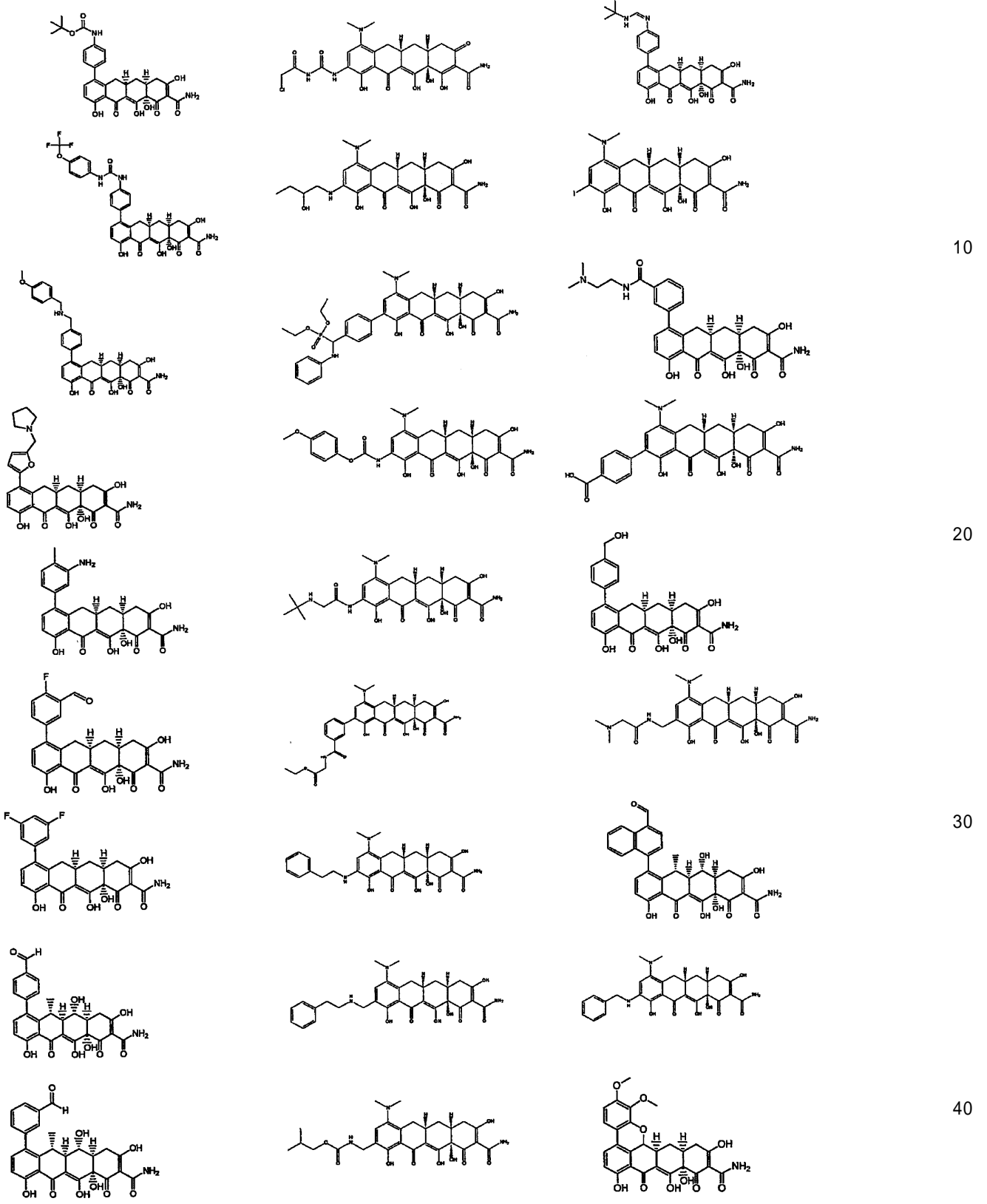


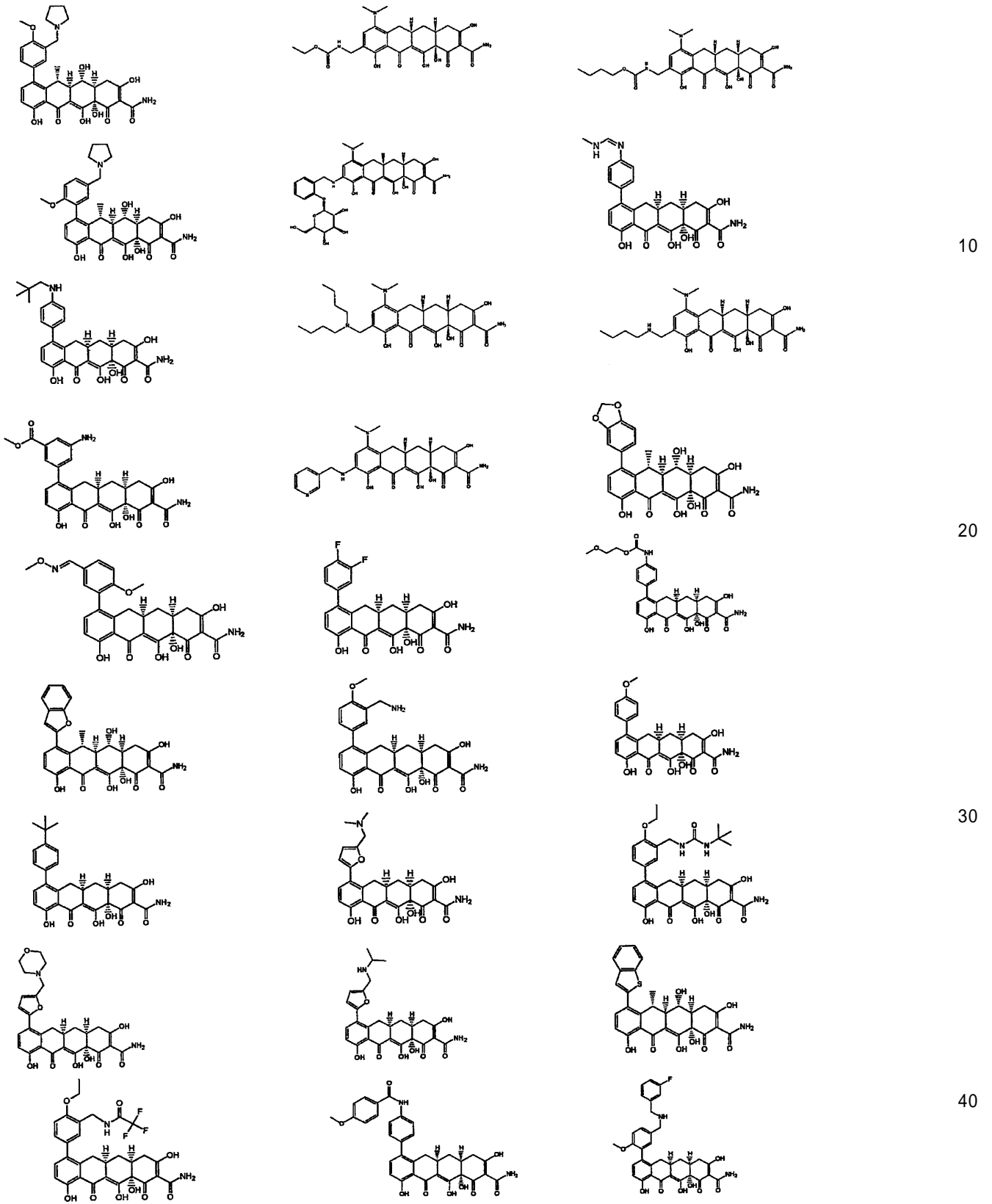
10

20

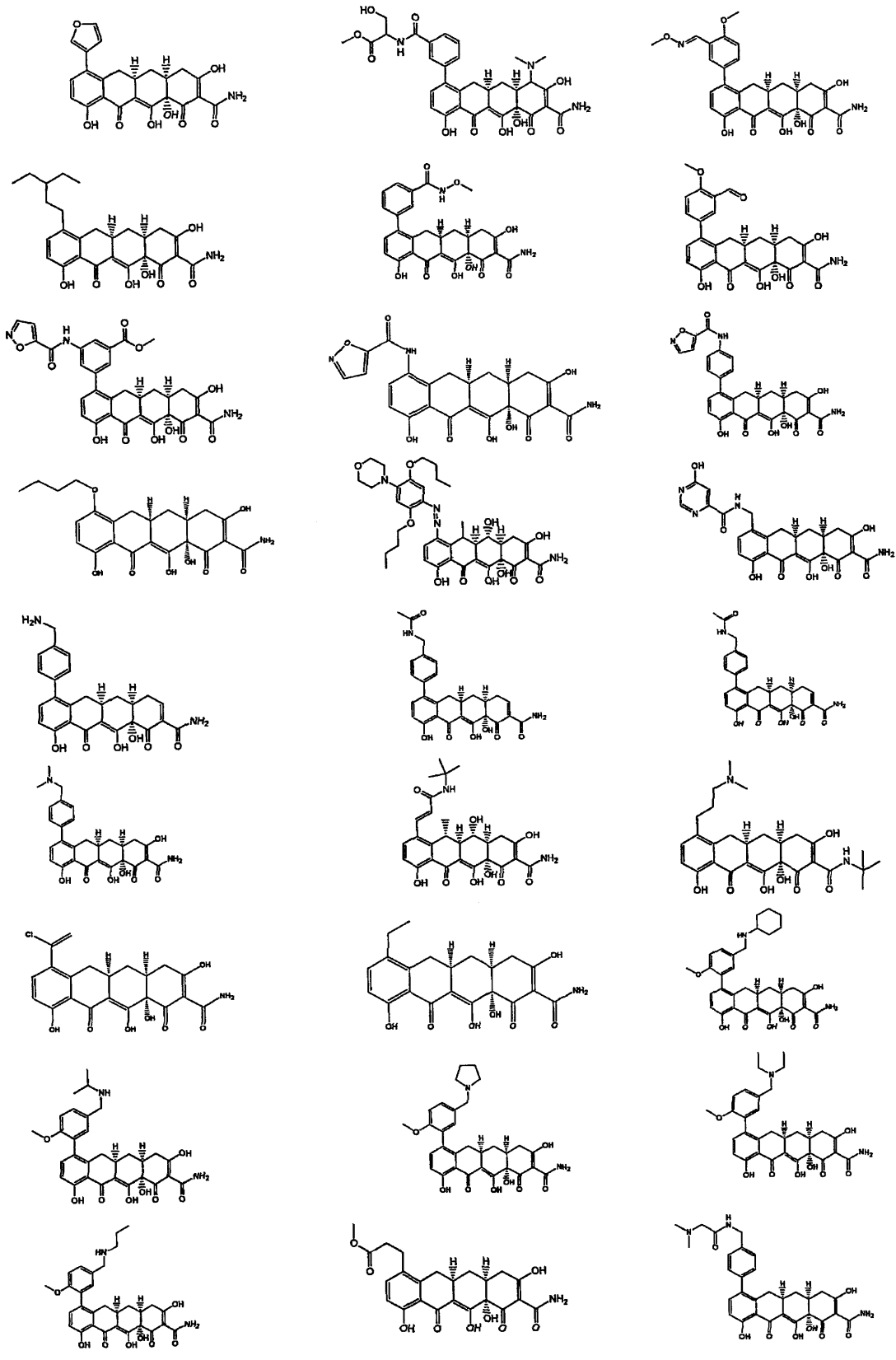
30

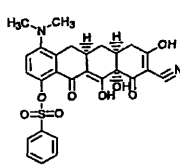
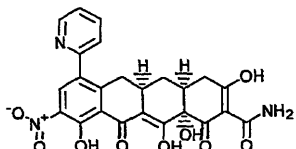
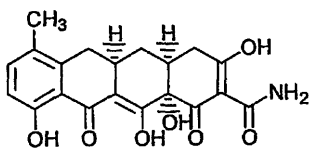
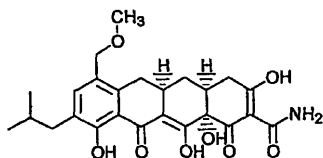
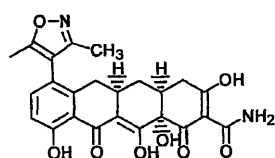
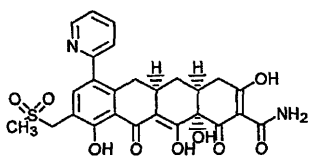
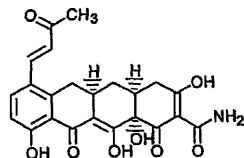
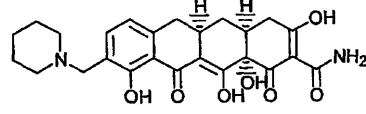
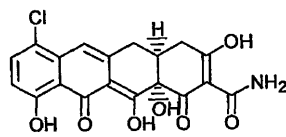
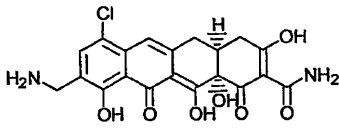
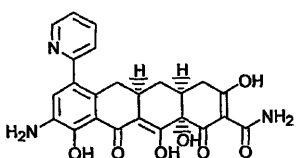
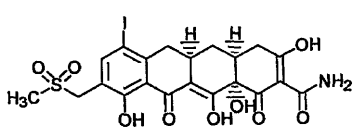
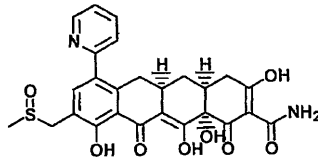
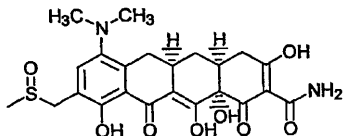
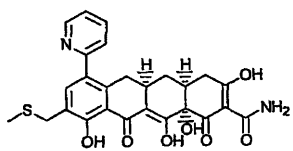
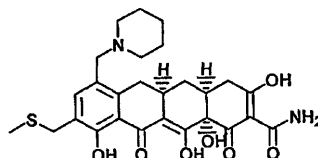
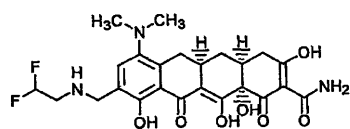
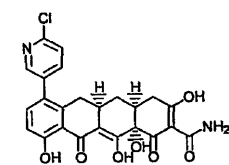
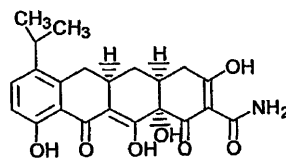
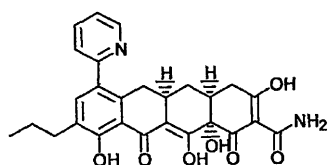
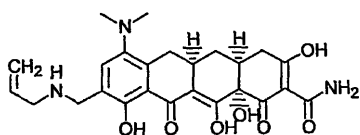
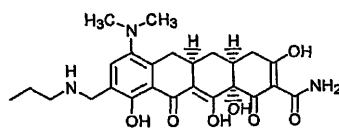
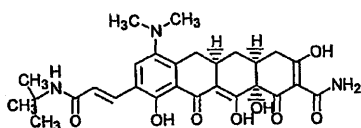
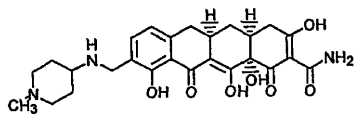
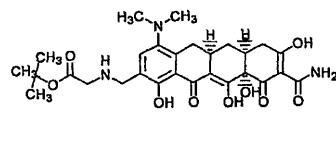
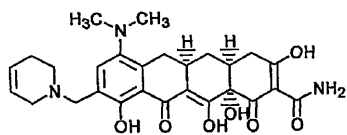
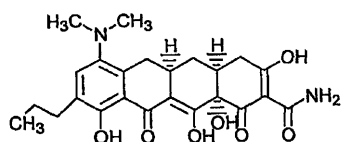
40









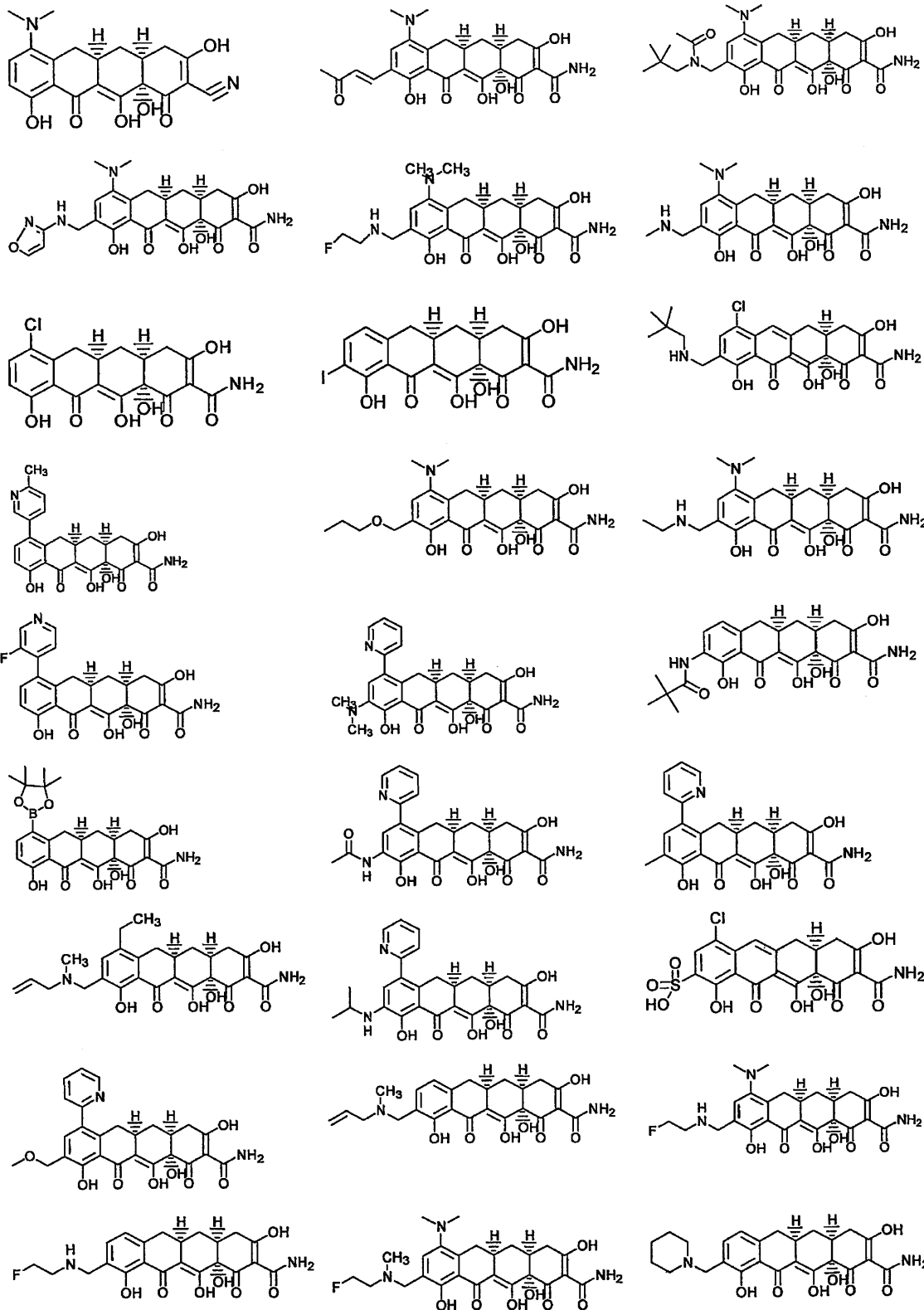


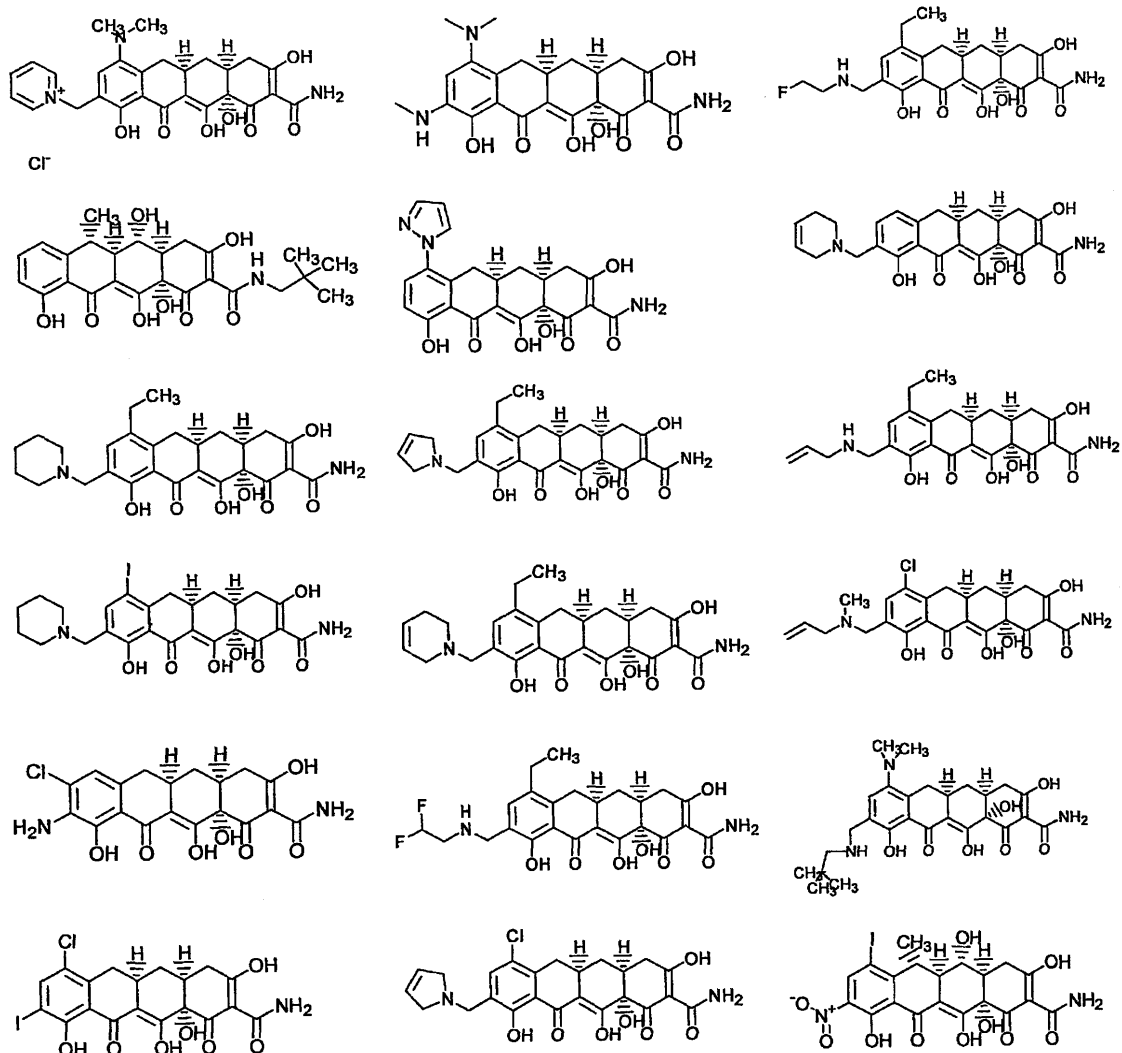
10

20

30

40





10

20

30

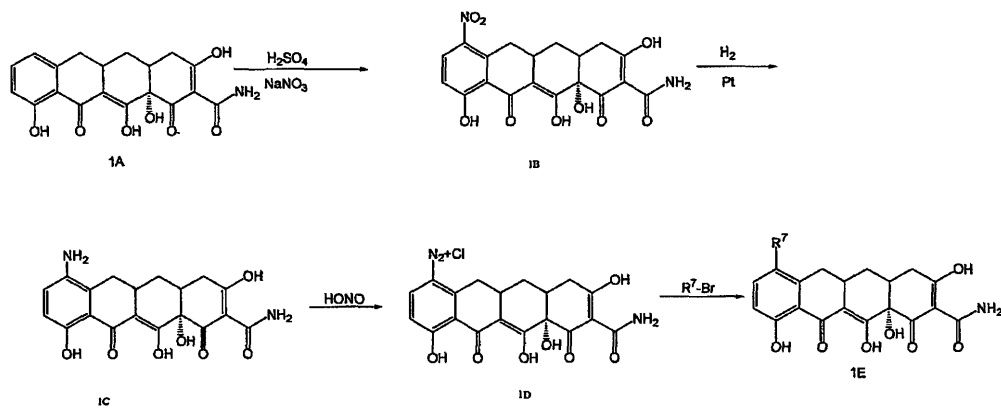
【0204】

#### VI. テトラサイクリン化合物の合成のための合成法

本発明のテトラサイクリン化合物は、以下のスキームおよび実施例に記載の方法を使用して合成できる。

【0205】

一部の置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、スキーム1に示した方法により合成できる。各スキームにおいてサンサイクリンはテトラサイクリン化合物として使用されているが、当業者は、この方法を、テトラサイクリンおよびドキシサイクリンなどの他のテトラサイクリン化合物にも適用できることを理解すると思われる。さらに、類似の方法を使用して、9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物を合成できる。



10

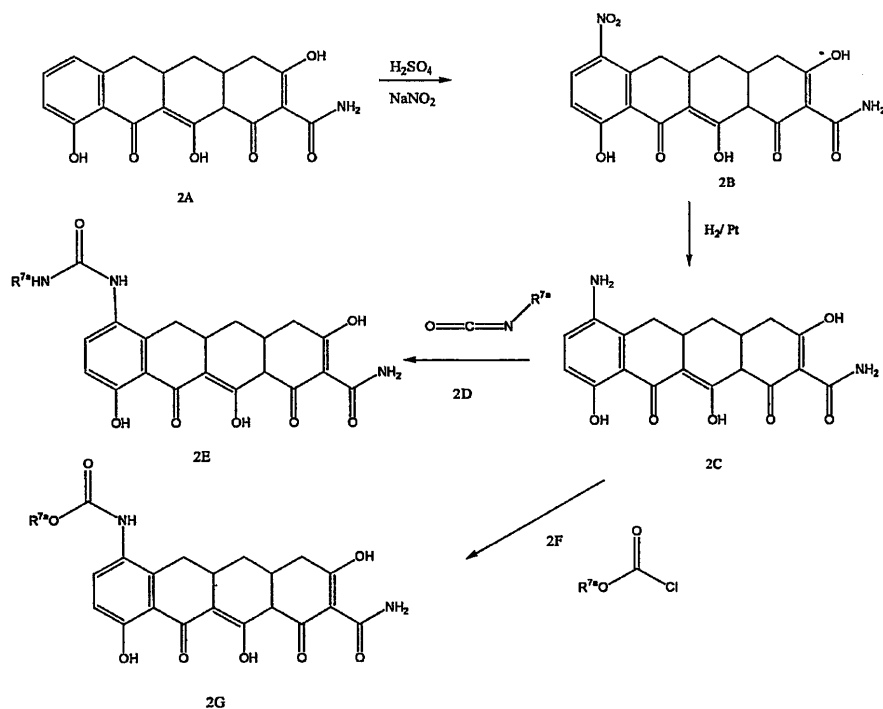
スキーム 1

## 【0206】

一般に、置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、4-デジメチルアミノサンサイクリンについてスキーム1で示したように合成できる。4-デジメチルアミノサンサイクリン(1A)を、硫酸および硝酸ナトリウムで処理する。得られた生成物は7-ニトロ(1B)4-デジメチルアミノサンサイクリン(9位の異性体との混合物)である。ニトロ4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物を、その後、水素ガスおよび白金触媒で処理すると、7-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物、1Cが得られる。7つの誘導体

合成するために、7-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物を、HONOで処理すると、ジアゾニウム塩(1D)が得られる。続いて、塩を、アルケン、アリール、およびアルキニル(例えば $\text{R}^7\text{Br}$ )などの、アルケンまたは結合官能基を有する数多くの化合物で処理すると、7-置換サンサイクリン化合物(1E)を得ることができる。

20



30

40

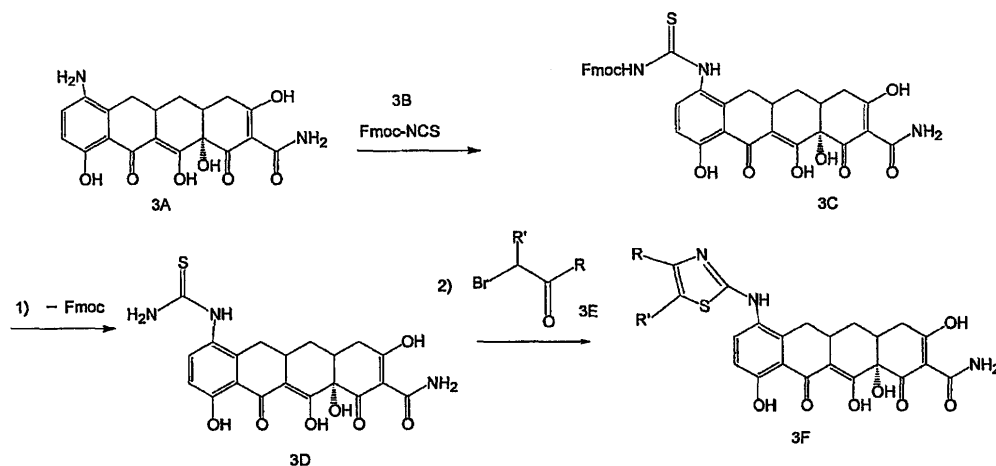
スキーム 2

## 【0207】

スキーム2に示したように、 $\text{R}^7$ がカルバメートまたは尿素誘導体である、本発明の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、以下のプロトコールを使用して合成できる。4-デジメチルアミノサンサイクリン(2A)を、酸性条件下で $\text{NaNO}_2$ で処理すると、位置異性体との混合物で7-ニトロ4-デジメチルアミノサンサイクリン(2B)が形成される。そ

50

の後、7-ニトロ4-デジメチルアミノサンサイクリン(2B)を、 $H_2$ ガスおよび白金触媒で処理すると、7-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン誘導体(2C)が形成される。尿素誘導体(2E)を形成するために、イソシアネート(2D)を、7-アミノサンサイクリン誘導体(2C)と反応させる。カルバメート(2G)を形成するために、適切な酸クロリドエステル(2F)を2Cと反応させる。



スキーム 3

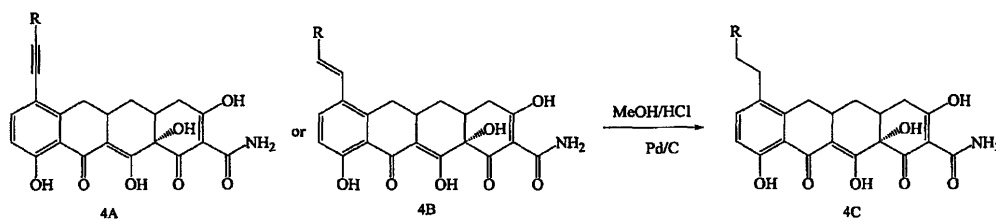
10

20

## 【0208】

スキーム3に示したように、 $R^7$ がヘテロ環(すなわちチアゾール)置換アミノ基である本発明の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、前記のプロトコールを使用して合成できる。7-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン(3A)をFmoc-イソチオシアネート(3B)と反応させると、保護チオ尿素(3C)が生成する。その後、保護チオ尿素(3C)を脱保護すると、活性4-デジメチルアミノサンサイクリンチオ尿素(3D)化合物が生成する。4-デジメチルアミノサンサイクリンチオ尿素(3D)を、 $\alpha$ -ハロケトン(3E)と反応させると、チアゾール置換7-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン(3F)が生成する。

30

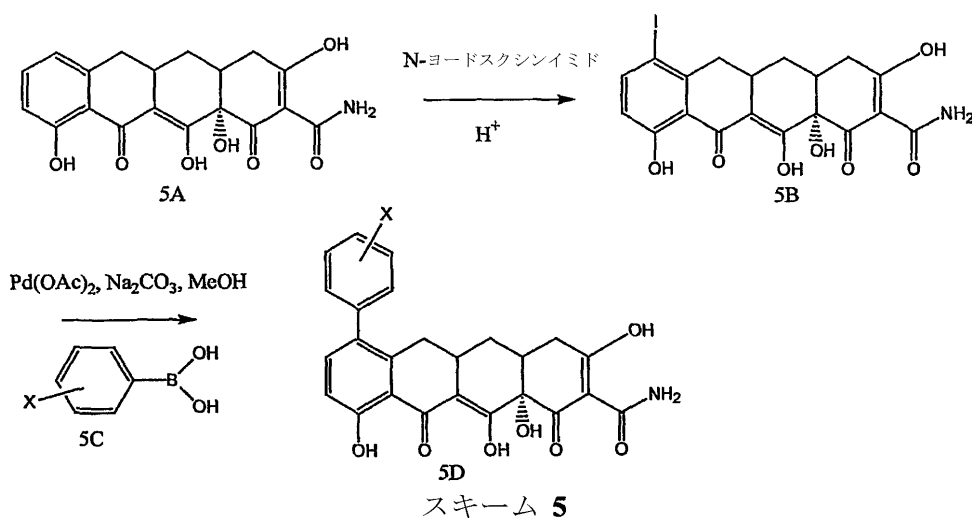


スキーム 4

## 【0209】

アルケニル置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物、例えば7-アルケニル4-デジメチルアミノサンサイクリン(4A)および7-アルケニル4-デジメチルアミノサンサイクリン(4B)を水素化して、アルキル置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物(例えば7-アルキル4-デジメチルアミノサンサイクリン、4C)を形成できる。スキーム4は、飽和メタノールおよび塩酸溶液中で、パラジウム/炭素触媒を用いて、加圧下で、7位二重または三重結合の選択的水素化による生成物の生成を示す。9位の二重または三重結合も同様に処理できる。

40



10

20

30

40

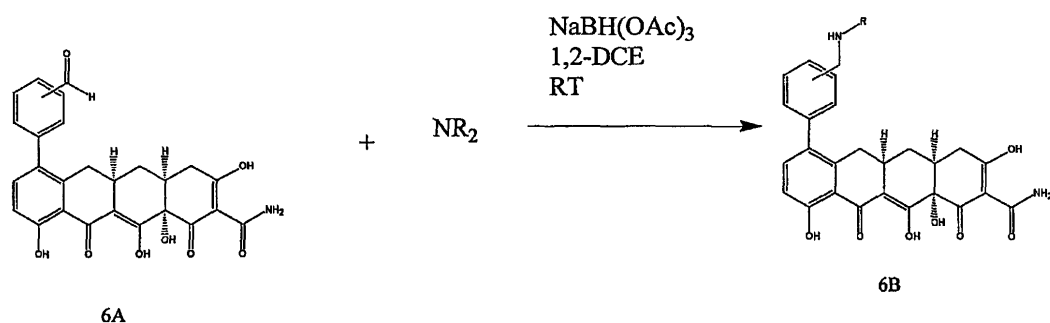
50

## 【0210】

スキーム5では、7位アリール誘導体を合成するための一般的な合成スキームを示す。類似の方法を使用して、9位アリール誘導体を合成できる。アリールボロン酸とヨードサンサイクリン化合物のスズカップリングを示す。ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物(5B)は、4-デジメチルアミノサンサイクリン(5A)を少なくとも1当量のN-ヨードスクシンイミド(NIS)で酸性条件下で処理することにより、4-デジメチルアミノサンサイクリンから合成できる。反応をクエンチングし、その後、得られた7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン(5B)を、当分野で既知の標準的な技術を使用して精製できる。アリール誘導体を形成するために、7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン(5B)を、水性塩基(例えば $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )および適切なボロン酸(5C)で、不活性雰囲気下で処理する。反応をパラジウム触媒(例えば $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )を用いて触媒する。生成物(5D)を、当分野で既知の方法により精製できる(例えばHPLC)。他の7-アリールおよびアルキニルトetraacyclin化合物も類似のプロトコールを使用して合成できる。

## 【0211】

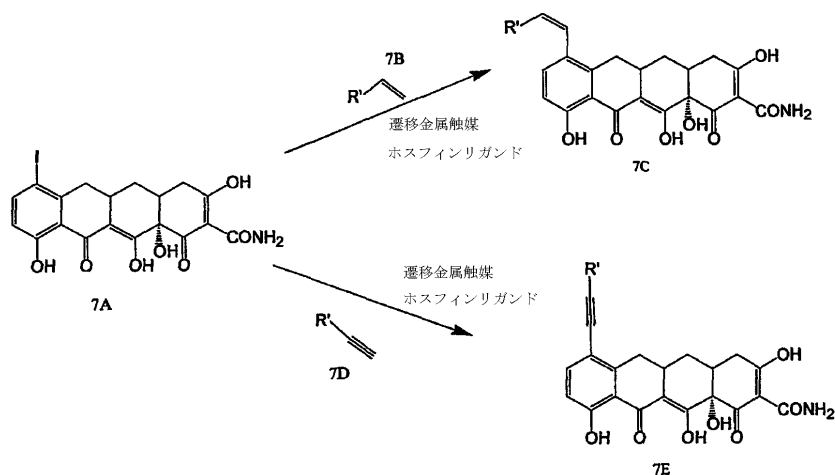
本発明の置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物はまた、Stilleクロスカップリングを使用して合成できる。Stilleクロスカップリングは、適切なスズ試薬(例えば $\text{R-SnBu}_3$ )およびハロゲン化4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物(例えば7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン)を使用して実施できる。スズ試薬およびヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物は、パラジウム触媒(例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{AsPh}_3)_2\text{Cl}_2$ )、および、選択的に、追加の銅塩、例えば $\text{CuI}$ で処理できる。その後、得られた化合物は、当分野で既知の技術を使用して精製できる。



## 【0212】

スズカップリングまたはStilleカップリングにより形成されたアリール誘導体はさらに誘導体化できる。例えばスキーム6では、ホルミルアリール4-デジメチルアミノサンサイクリン(6A)、アミン、および溶媒(例えば1,2ジクロロエタン)を反応フラスコ中で

合わせる。その後、還元剤を加え（例えば $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ）、反応を進行させて完了すると、生成物（6B）が得られる。生成物を精製し、標準的な方法を使用して特徴づける。

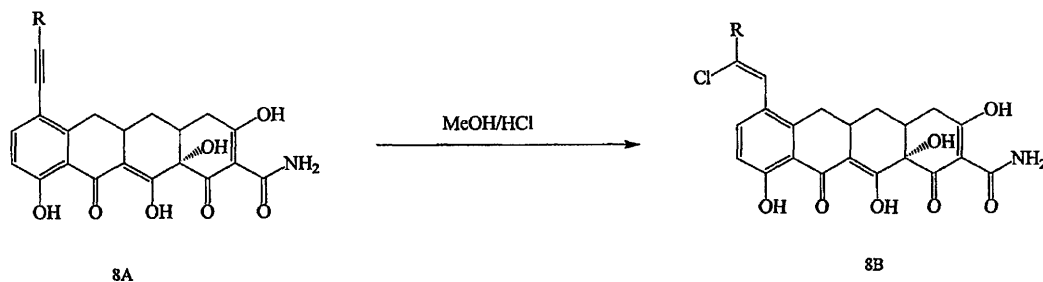


10

## 【0213】

本発明の化合物はまた、Heck型クロスカップリング反応を使用して合成できる。スキーム7に示したように、Heck型クロスカップリングは、ハロゲン化テトラサイクリン化合物（例えば7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン、7A）および適切なパラジウムまたは他の遷移金属触媒（例えば $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ および $\text{CuI}$ ）を適切な溶媒（例えば脱気したアセトニトリル）に懸濁することにより実施できる。その後、基質の反応性アルケン（7B）またはアルキン（7D）およびトリエチルアミンを加え、混合物を数時間加熱し、その後、室温まで冷却する。その後、得られた7-置換アルケニル（7C）または7-置換アルキニル（7E）4-デジメチルテトラサイクリン化合物を、当分野で既知の技術を使用して精製できる。

20



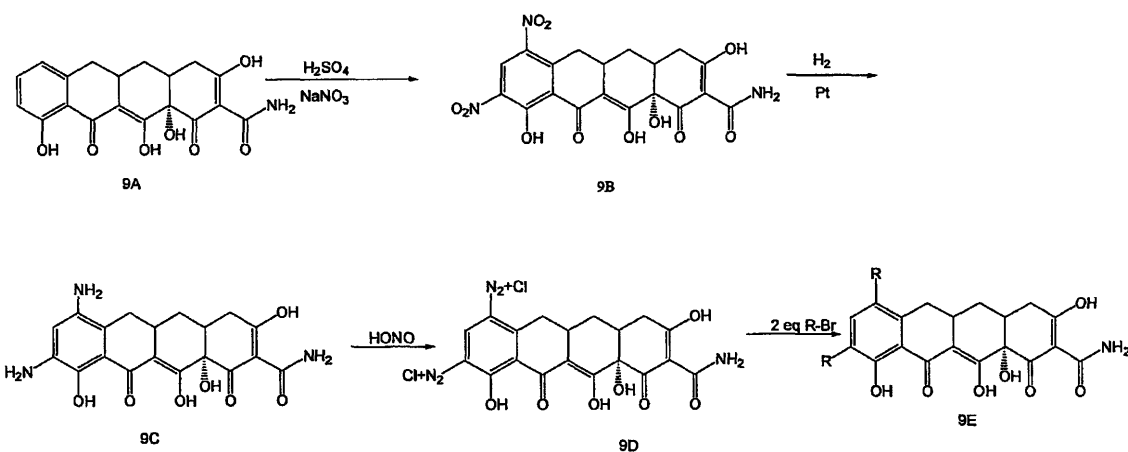
30

## 【0214】

一般に、7,9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、4-デジメチルアミノサンサイクリンについてスキーム9に示したように合成できる。4-デジメチルアミノサンサイクリン（9A）を硫酸および硝酸ナトリウムで処理する。得られた生成物は、7,9-ニトロ4-デジメチルアミノサンサイクリン（9B）である。その後、ニトロ4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物を水素ガスおよび白金触媒で処理すると、7,9-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物、9Cが生成する。誘導体を合成するために、7,9-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物を $\text{HONO}$ で処理すると、ジアゾニウム塩（9D）が生成する。続いて、塩を、アルケン、アリール、およびアルキニル（例えば $\text{R}^b\text{r}$ ）などのアルケンまたは結合官能基を有する数多くの化合物で処理すると、7,9-置換4-デジメチルアミノサンサイクリン化合物（9E）を生成できる。

40



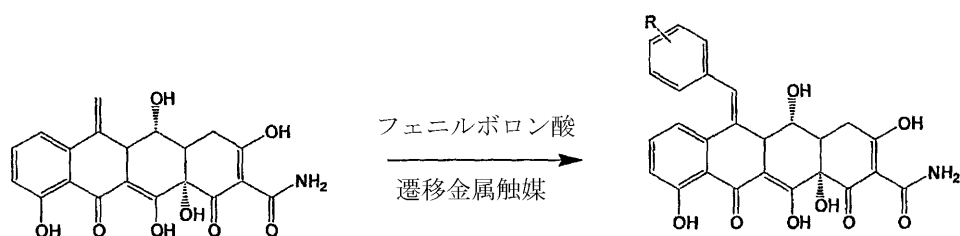


10

20

## 【0215】

本発明の13-置換4-デジメチルアミノメタサイクリン化合物は、当分野で既知および/または本明細書に記載したような方法により合成できる。スキーム10では、13-置換4-デジメチルアミノメタサイクリン化合物の合成のための一般的な合成スキームを示す。この反応では、4-デジメチルアミノメタサイクリンを、遷移金属触媒の存在下でボロン酸とカップリングする。さらに、当分野で既知の他のアリールカップリング反応も使用し得る。



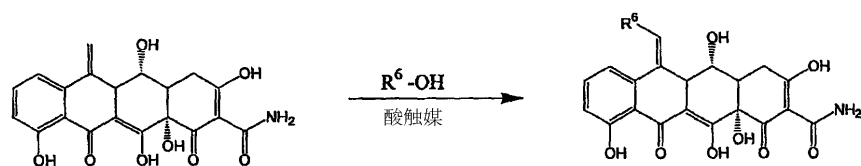
30

## 【0216】

スキーム10に示したように、4-デジメチルアミノメタサイクリンを、Pd(OAc)<sub>2</sub>などのパラジウム触媒の存在下でフェニルボロン酸と反応させる。その後、得られた化合物を、分取HPLCなどの当分野で既知の技術を使用して精製し、特徴づけることができる。本発明の化合物の合成は、実施例4により詳しく記載する。

## 【0217】

R<sup>6</sup>がアルキル基である13-置換4-デジメチルアミノメタサイクリン化合物を、3級アルコールおよび酸触媒を使用して、スキーム11に示したように合成できる。



40

## 【0218】

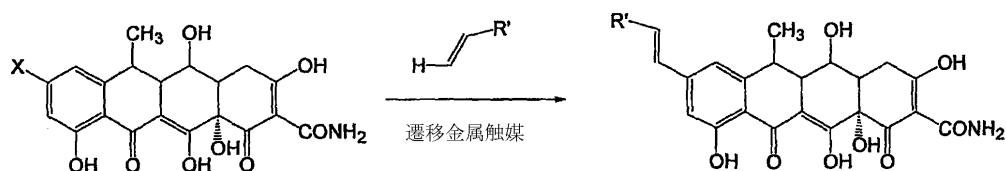
7-(2'-クロロ-アルケニル)4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物を調製するために、以下の手順を使用できる。7-(アルキニル)4-デジメチルアミノサンサイクリンを、飽和メタノールおよび塩酸に溶かし、攪拌する。その後、溶媒を除去すると生成物が得られる。

## 【0219】

50

本発明の8-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物を、8位でハロゲン化されたテトラサイクリンの遷移金属触媒カップリングにより合成できる。例えば、アリールハライドと種々の反応性種との多くの反応が、遷移金属触媒を使用して開発されている。アリールハライドまたはトリフラートと、主な基の有機金属との、オキシデート付加-金属交換-還元脱離反応によるカップリングが開発され、Pd(Pd<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(dba)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、およびPdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>などの多種多様な触媒を使用して起こる。PPh<sub>3</sub>またはAsPh<sub>3</sub>などのリガンドを加えて、Pd(dba)<sub>2</sub>またはPdCl<sub>2</sub>などのパラジウム種を用いてインサイチューで触媒を形成してもよい。さらに、CuCNまたはCuIなどの銅塩も加えて、反応をさらに増強してもよい。ハロゲン化テトラサイクリン化合物を使用したカップリングの例をスキーム12に示す。スキーム12では、Xは臭素または塩素である。

10

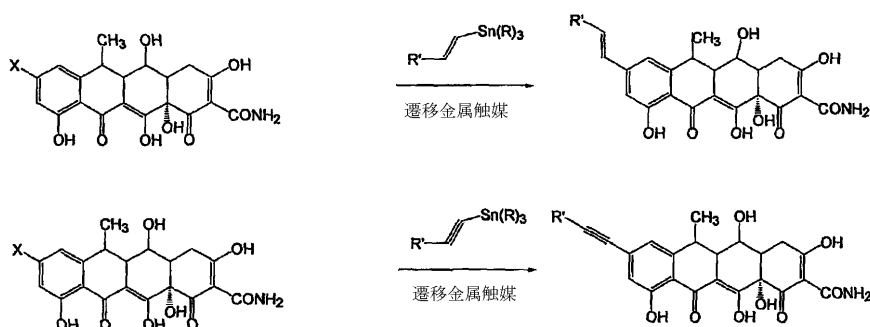


スキーム 12

## 【0220】

本発明の置換テトラサイクリン化合物は、有機スズ試薬、ハロゲン化またはトリフラートテトラサイクリン化合物、および適切な触媒（例えばパラジウム）を使用して合成できる。スズ試薬の例には、例えば、エチルトリブチルスズ、エチルトリブチルスズ、フェニルトリブチルスズ、エチルトリメチルスズ、エチルトリメチルスズなどが含まれる。これらのStille型カップリングは、遷移金属（例えばパラジウム）触媒をハロゲン化またはトリフラートテトラサイクリン化合物および有機スズ試薬の極性溶媒中の溶液に加えることにより行なう。アルキニルおよびアルケニルスズ試薬を用いてのStille型カップリングをスキーム13に示し、Xはハロゲンまたはトリフラート基である。

20



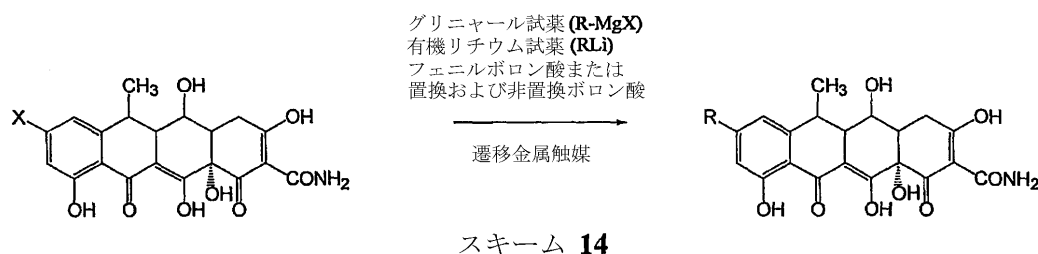
30

スキーム 13

## 【0221】

本発明の8-置換テトラサイクリン化合物を合成する他の方法には、スキーム14に示したように、スズキ型カップリングを使用する、ハロゲン化テトラサイクリン化合物のボロン酸へのカップリング (M.J.Sharpら、Tetrahedron Lett.28(1987)5093 ; W.Chengら、Tetrahedron Lett.28(1987)5097 ; Alves,A.B.ら、Tetrahedron Lett.29(1988)2135 ; D.Mullerら、Tetrahedron Lett.32(1991)2135、グリニャール試薬 (K.Tamaoら、Bull.Chem.Soc.Jpn.49(1976)1958) または有機リチウム試薬 (S.-I.Murahashiら、J.Org.Chem.44(1979)2408)、および遷移金属触媒が含まれる。

40



## 【 0 2 2 2 】

8 - ハロゲン化4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物は、アジドテトラサイクリンを通して合成できる。アリールアジドのプロトン分解により、8 - ハロ - 9 - アミノ4 - デジメチルアミノテトラサイクリンが良好な収率で得られる。

10

## 【 0 2 2 3 】

「アルキル」という語には、直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど）、分岐鎖アルキル基（イソプロピル、tert - ブチル、イソブチルなど）、シクロアルキル（脂環式）基（シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基が含まれる。アルキルという語はさらに、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素を置換している酸素、窒素、硫黄、またはリン原子をさらに含むことのできる、アルキル基が含まれる。一部の態様において、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格に6またはそれ以下の炭素原子を（例えば直鎖ではC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>、分岐鎖ではC<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>）、より好ましくは4またはそれ以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、その環構造に3 ~ 8の炭素原子を有し、より好ましくは環構造に5または6の炭素を有する。C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>という語は、1 ~ 6の炭素原子を含むアルキル基を含む。

20

## 【 0 2 2 4 】

さらに、アルキルという語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含み、その後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の水素を置換している置換基を有するアルキル部分を意味する。このような置換基には、例えば、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、ホスホネート、ホスフィネート、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が含まれる。シクロアルキルはさらに、例えば、前記した置換基で置換できる。「アルキルアリール」または「アリールアルキル」部分は、アリールで置換されたアルキルである（例えばフェニルメチル（ベンジル））。「アルキル」という語はまた、天然および非天然アミノ酸の側鎖も含む。

30

40

## 【 0 2 2 5 】

「アリール」という語は、0 ~ 4のヘテロ原子を含み得る5員単環芳香族基および6員単環芳香族基を含む基、例えば、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフエン、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、およびピリミジンなどを含む。さらに、「アリール」という語は、多環アリール基、例えば三環、二環、例え

50

ばナフタレン、ベンゾキサゾール、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、ベンゾチオフエン、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。環構造にヘテロ原子を有するこのようなアリアル基はまた、「アリアルヘテロ環」、「ヘテロ環」、「ヘテロアリアル」、または「ヘテロ芳香族」とも称され得る。芳香族環は、1つまたは複数の環位置において、前記したような置換基で、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリア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、アルキルアミノアルカルボニル、アリア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、アリアルカルボニル、アリア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、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリア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、アリアルチオ、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、スルホネート、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、アルキルアリアル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分で置換できる。アリアル基は、多環（例えばテトラリン）を形成するために、芳香族ではない脂環式またはヘテロ環と縮合または架橋できる。

10

20

## 【0226】

「アルケニル」という語は、アルキルに対する、長さおよび可能な置換における不飽和脂肪族基類似体を含むが、少なくとも1つの二重結合を含む。

## 【0227】

例えば、「アルケニル」という語は、直鎖アルケニル基（例えばエチレニル、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、デセニルなど）、直鎖アルケニル基、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もしくはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。アルケニルという語は、さらに、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素を置換している酸素、窒素、硫黄、またはリン原子を含むアルケニル基を含む。一部の態様において、直鎖または分岐鎖アルケニル基は、その骨格に6またはそれ以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖では $C_3 \sim C_6$ ）。同様に、シクロアルケニル基は、その環構造に3~8の炭素原子を有し得、より好ましくは環構造に5または6の炭素を有し得る。 $C_2 \sim C_6$ という語は、2~6の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

30

## 【0228】

さらに、アルケニルという語は、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含み、その後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の水素を置換している置換基を有するアルケニル部分を意味する。このような置換基には、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリア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、アリアルカルボニル、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、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリア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、アリアルチオ、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、スルホネート、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、アルキルアリアル、または芳香族もしくはヘテロ

40

50

芳香族部分を含むことができる。

【0229】

「アルキニル」という語は、アルキルに対する、長さおよび可能な置換における不飽和脂肪族基類似体を含むが、少なくとも1つの三重結合を含む。

【0230】

例えば、「アルキニル」という語は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど）、分岐鎖アルキニル基、およびシクロアルキルもしくはシクロアルケニル置換アルキニル基が含まれる。アルキニルという語は、さらに、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素を置換している酸素、窒素、硫黄、またはリン原子を含むアルキニル基を含む。一部の態様において、直鎖または分岐鎖アルキニル基は、その骨格に6またはそれ以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖では $C_3 \sim C_6$ ）。 $C_2 \sim C_6$ という語は、2~6の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

10

【0231】

さらに、アルキニルという語は、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含み、その後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の水素を置換している置換基を有するアルキニル部分を意味する。このような置換基には、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含むことができる。

20

【0232】

炭素数は特記しない限り、本明細書で使用したような「低級アルキル」は、前記に定義したような、しかし、その骨格構造に1~5の炭素原子を有するアルキル基を意味する。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、例えば、2~5の炭素原子の鎖長を有する。

30

【0233】

「アシル」という語は、アシル基（ $CH_3CO-$ ）またはカルボニル基を含む化合物および部分を含む。それは置換アシル部分を含む。「置換アシル」という語は、1つまたは複数の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分により置換されている、アシル基を含む。

40

50

## 【0234】

「アシルアミノ」という語は、アシル部分がアミノ基に結合している部分を含む。例えば、この語は、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。

## 【0235】

「アロイル」という語は、アリールまたはヘテロ芳香族部分がカルボニル基に結合している化合物および部分を含む。アロイル基の例には、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが含まれる。

## 【0236】

「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」という語は、炭素骨格の1つまたは複数の炭素を置換している酸素、窒素、または硫黄原子、例えば酸素、窒素、または硫黄原子をさらに含む、前記したようなアルキル基を含む。

10

## 【0237】

「アルコキシ」という語は、酸素原子に共有結合的に連結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。アルコキシ基の例には、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含まれる。置換アルコキシ基の例には、ハロゲン化アルコキシ基が含まれる。アルコキシ基は、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、ホスホネート、ホスフィネート、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分などの基で置換することができる。

20

30

## 【0238】

「アミン」または「アミノ」という語は、窒素原子が、少なくとも1つの炭素またはヘテロ原子に共有結合的に結合している化合物を含む。この語は、窒素が少なくとも1つの追加のアルキル基に結合している基および化合物を含む、「アルキルアミノ」を含む。「ジアルキルアミノ」という語は、窒素原子が少なくとも2つの追加のアルキル基に結合している基を含む。「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」という語は、窒素が少なくとも1つまたは2つのアリール基にそれぞれ結合している基を含む。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」、または「アリールアミノアルキル」という語は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリール基に結合しているアミノ基を意味する。「アルクアミノアルキル」という語は、アルキル基にも結合している窒素原子に結合しているアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を意味する。

40

## 【0239】

「アミド(amide)」、「アミド(amido)」、または「アミノカルボニル」という語は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含む、化合物または部分を含む。この語は、カルボニル基に結合したアミノ基に結合したアルキル、アルケニル、アリール、またはアルキニル基を含む、「アルクアミノカルボニル」または「アルキルアミノカルボニル」基を含む。それは、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合した、アミノ基に結合したアリールまたはヘテロアリール部分を含む、アリールアミノカルボニルおよびアリールカルボニルアミノ基を含む。「アルキルアミノカルボニル」、「アルケニルアミノカルボニル」、「アルキニルアミノカルボニル」、「アリールアミノカ

50

ルボニル」、「アルキルカルボニルアミノ」、「アルケニルカルボニルアミノ」、「アルキニルカルボニルアミノ」、および「アリールカルボニルアミノ」という語は、「アミド (amide)」という語に含まれる。アミド (amide) はまた、尿素基 (アミノカルボニルアミノ) およびカルバメート (オキシカルボニルアミノ) も含む。

【0240】

「カルボニル」または「カルボキシ」という語は、二重結合により酸素原子に接続された炭素を含む、化合物および部分を含む。カルボニルは、本発明の化合物がその目的の機能を実行することを可能とする任意の部分でさらに置換することができる。例えば、カルボニル部分は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、アミノなどで置換されていてもよい。カルボニルを含む部分の例には、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などが含まれる。

10

【0241】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という語は、二重結合により硫黄原子に接続された炭素を含む、化合物および部分を含む。

【0242】

「エーテル」という語は、2つの異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含む、化合物または部分を含む。例えば、この語は、別のアルキル基に共有結合的に結合した酸素原子に共有結合的に結合した、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を意味する「アルコシアルキル」を含む。

20

【0243】

「エステル」という語は、カルボニル基の炭素に結合した酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含む、化合物および部分を含む。「エステル」という語は、アルコシカルボキシ基、例えば、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などを含む。アルキル、アルケニル、またはアルキニル基は、前記に定義した通りである。

【0244】

「チオエーテル」という語は、2つの異なる炭素またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含む、化合物および部分を含む。チオエーテルの例には、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、およびアルクチオアルキニルが含まれるがこれに限定されない。「アルクチオアルキル」という語は、アルキル基に結合した硫黄原子に結合したアルキル、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、「アルクチオアルケニル」および「アルクチオアルキニル」という語は、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的に結合した硫黄原子に結合している、化合物または部分を意味する。

30

【0245】

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

【0246】

「ハロゲン」という語は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素などを含む。「過ハロゲン化」という語は、一般に、全ての水素がハロゲン原子により置換されている部分を意味する。

40

【0247】

「ポリシクリル」または「多環基」という語は、2つ以上の炭素が、2つの隣接する環に共通である、例えば環は「縮合環」である、2つ以上の環 (例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、および/またはヘテロシクリル) を意味する。非隣接原子を通じて連結している環は「架橋」環と称される。多環の環の各々は、前記したような置換基、例えば、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、アルコシカルボニル、アルキルアミノアルボニル、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

50

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、ホスホネート、ホスフィネート、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、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分で置換できる。

【0248】

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

【0249】

「プロドラッグ部分」という語は、インビボでヒドロキシル基へと代謝できる部分、および、インビボで有利にはエステル化されて留まり得る部分を含む。好ましくは、プロドラッグ部分は、インビボで、エステラーゼまたは他の機序により、ヒドロキシル基または他の有利な基に代謝される。プロドラッグの例およびその使用は、当分野で公知である（例えば、Bergeら（1977）「Pharmaceutical Salts」、J.Pharm.Sci.66:1-19）。プロドラッグは、インサイチューで、化合物の最終単離および精製中に、または、その遊離酸形の精製化合物またはヒドロキシルを適切なエステル化剤と別々に反応させることにより調製できる。ヒドロキシル基は、カルボン酸での処理によりエステルに変換できる。プロドラッグ部分の例には、置換および非置換の、分岐または非分岐の低級アルキルエステル部分（例えばプロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ - 低級アルキル - アミノ低級 - アルキルエステル（例えばジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えばアセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えばピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール - 低級アルキルエステル（例えばベンジルエステル）、置換（例えばメチル置換基、ハロ置換基、またはメトキシ置換基で）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含まれる。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。

【0250】

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を注記する。従って、このような不斉から生じた異性体（例えば全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー）が、特記しない限り、本発明の範囲内に含まれると理解される。このような異性体は、古典的な分離技術によりおよび立体科学的に制御された合成により、実質的に純粋な形で得ることができる。さらに、本願で考察した構造および他の化合物および部分はまた、全てのその互変異性体を含む。

【0251】

VI. テトラサイクリン応答状態を処置する方法

本発明はまた、テトラサイクリン応答状態が処置されるように、被験者に、有効量の本発明の4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物（例えば式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2）を投与することにより、被験者におけるテトラサイクリン応答状態を処置する方法に関する。

【0252】

「処置」という語は、状態、疾病、または疾患、例えばテトラサイクリン化合物応答状態の少なくとも1つの症状を治癒ならびに寛解することを含む。

【0253】

「テトラサイクリン化合物応答状態」または「テトラサイクリン応答状態」という語は、本発明のテトラサイクリン化合物、例えば、4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化

10

20

30

40

50



合物（例えば式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2）を投与することにより、処置、予防、または別様に寛解できる状態を含む。テトラサイクリン化合物応答状態には、細菌感染（他のテトラサイクリン化合物に耐性であるものを含む）、癌（例えば前立腺、乳房、大腸、肺メラノーマ、およびリンパ癌、および、米国特許第6,100,248号に記載のものを含むがこれに限定されない望ましくない細胞増殖により特徴づけられる他の疾患）、関節炎、骨粗鬆症、糖尿病、および、テトラサイクリン化合物が有効であると判明した他の状態（例えば、米国特許第5,789,395号；同第5,834,450号；同第6,277,061号および同第5,532,227号、その各々は明確に参照として本明細書に組み入れられる）が含まれる。本発明の化合物は、下痢、尿路感染、皮膚および皮膚構造の感染、耳、鼻、および喉の感染、創傷感染、乳腺炎などの重要な哺乳類および獣の疾病を予防または制御するのに使用できる。さらに、本発明のテトラサイクリン化合物を使用した新生物の処置法も含まれる（van der Bozertら、Cancer Res.48:6686-6690(1988)）。テトラサイクリン関連状態の他の例は、米国特許出願第10/196,010号および同第60/421,248号に記載されており、これは参照として本明細書に組み入れられる。

10

#### 【0254】

さらなる態様において、テトラサイクリン応答状態は、細菌感染ではない。別の態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、本質的に抗菌性ではない。例えば、本発明の非抗菌性テトラサイクリン化合物は、約4 µg/mlよりも大きなMIC値を有し得る（当分野で既知のアッセイ法および/または実施例6に示したアッセイ法により測定）。

20

#### 【0255】

テトラサイクリン化合物応答状態はまた、炎症過程関連状態（inflammatory process associated state）（IPAF）を含む。「炎症過程関連状態」という語は、炎症または炎症因子（例えばマトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）、一酸化窒素（NO）、TNF、インターロイキン、血漿タンパク質、細胞防御システム、サイトカイン、脂質代謝物、プロテアーゼ、毒性ラジカル、接着分子など）が、ある領域に、異常な量で、例えば、変化させるのに、例えば被験者に利点を与えるのに有益であり得る量で関与または存在する、状態を含む。炎症プロセスは、傷害に対する生存組織の応答である。炎症の原因は、物理的傷害、化学物質、微生物、組織壊死、癌または他の因子に起因し得る。急性炎症は、数日間しか持続しない作用時間の短いものである。しかし、より長く持続すれば、慢性炎症と称し得る。

30

#### 【0256】

IPAFは炎症疾患を含む。炎症疾患は、一般に、発熱、発赤、腫脹、疼痛、および機能の消失により特徴づけられる。炎症疾患の原因の例には、微生物感染（例えば細菌および真菌感染）、物理的因子（例えば火傷、放射線、および外傷）、化学的因子（例えば毒素および腐食物質）、組織壊死、および種々のタイプの免疫反応を含むがこれに限定されない。

#### 【0257】

炎症疾患の例には、骨関節炎、関節リウマチ、急性および慢性感染（細菌および真菌、ジフテリアおよび百日咳を含む）；急性および慢性気管支炎、副鼻腔炎、および上気道感染（感冒を含む）；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（心外膜炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎、および腱炎）；尿毒症性心膜炎；急性および慢性胆嚢炎；急性および慢性膈炎；急性および慢性ブドウ膜炎；薬物反応；昆虫のかみつき；火傷（熱、化学的、および電氣的）；および日焼けが含まれるがこれに限定されない。

40

#### 【0258】

テトラサイクリン化合物応答状態はまた、NO関連状態も含む。「NO関連状態」という語は、一酸化窒素（NO）または誘導性一酸化窒素シンターゼ（iNOS）に関与または関連した状態を含む。NO関連状態は、異常な量のNOおよび/またはiNOSにより特徴づけられる状態を含む。好ましくは、NO関連状態は、本発明のテトラサイクリン化合物（例えば式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2）を投与することにより処置できる。一部の態

50

様において、本発明は、7-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリンを含む。米国特許第6,231,894号；同第6,015,804号；同第5,919,774号；および同第5,789,395号に記載の疾患、疾病、および状態も、NO関連状態として含まれる。これらの特許の各々の全内容は、参照として本明細書に組み入れられる。

#### 【0259】

NO関連状態の他の例には、マラリア、老化、糖尿病、血管卒中、神経変性疾患（アルツハイマー病およびハンチントン病）、心疾患（梗塞後の再灌流関連損傷）、若年性糖尿病、炎症疾患、骨関節炎、関節リウマチ、急性および慢性感染（細菌および真菌、ジフテリアおよび百日咳を含む）；急性および慢性気管支炎、副鼻腔炎、および上気道感染（感冒を含む）；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（心外膜炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎、および腱炎）；尿毒症性心膜炎；急性および慢性胆嚢炎；急性および慢性膈炎；急性および慢性ブドウ膜炎；薬物反応；昆虫のかみつき；火傷（熱、化学的、および電氣的）；および日焼けが含まれるがこれに限定されない。

10

#### 【0260】

「炎症過程関連状態」という語はまた、1つの態様において、マトリックスメタロプロテイナーゼ関連状態（MMPAS）を含む。MMPASは、異常な量のMMPまたはMMP活性により特徴づけられる状態を含む。これらはまた、本発明の化合物、例えば本明細書に記載のような4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物（例えば式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2）を使用して処置し得るテトラサイクリン化合物応答状態として含まれる。

20

#### 【0261】

マトリックスメタロプロテイナーゼ関連状態（「MMPAS」）の例には、動脈硬化症、角膜潰瘍、肺気腫、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、慢性肺閉塞疾患、皮膚および眼の疾患、歯周病、骨粗鬆症、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、炎症疾患、腫瘍増殖、および浸潤（Stetler-Stevensonら、Annu.Rev.Cell Biol.1993、9:541-73；Tryggvasonら、Biochim.Biophys.Acta 1987、907:191-217；Liら、Mol.Carcinog.1998、22:84-89）、転移、急性肺損傷、卒中、虚血、糖尿病、大動脈および脈管の動脈瘤、皮膚組織損傷、眼球乾燥、骨および軟骨破壊（Greenwaldら、Bone 1998、22:33-38；Ryanら、Curr.Op.Rheumatol.1996、8:238-247）が含まれるがこれに限定されない。他のMMPASは、参照として本明細書に組み入れられた、米国特許第5,459,135号；同第5,321,017号；同第5,308,839号；同第5,258,371号；同第4,935,412号；同第4,704,383号；同第4,666,897号、および米国再発行特許（RE）第34,656号に記載のものを含む。

30

#### 【0262】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は癌である。本発明のテトラサイクリン化合物が処置するのに有用であり得る癌の例には、全ての固体腫瘍、例えば癌腫、例えば腺癌、および肉腫が含まれる。腺癌は腺性組織から派生した、または、腫瘍細胞が認識可能な腺性構造を形成している癌腫である。肉腫には広く、細胞が胚結合組織のような繊維状または均一な物質に包埋されている腫瘍が含まれる。本発明の方法を使用して処置し得る癌腫の例には、前立腺、乳房、卵巣、精巣、肺、大腸、および乳房の癌腫が含まれるがこれに限定されない。本発明の方法は、これらの腫瘍型の処置に限定されないが、任意の臓器系から派生した任意の固体腫瘍にまで及ぶ。処置可能な癌の例には、大腸癌、膀胱癌、乳癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、および同様に種々の他の癌が含まれるがこれに限定されない。本発明の方法はまた、例えば、前立腺、乳房、腎臓、卵巣、精巣、および大腸などの腺癌の癌増殖の阻害を引き起こす。

40

#### 【0263】

1つの態様において、本発明のテトラサイクリン応答状態は癌である。本発明は、癌細胞増殖阻害が起こるように、すなわち、細胞増殖、浸潤、転移、または腫瘍発生が減少、遅延、または停止するように、有効量の置換テトラサイクリン化合物を投与することによ

50

り、癌に罹患しているか、または癌に罹患するリスクのある被験者を処置する方法に関する。阻害は、炎症プロセスの阻害、炎症プロセスのダウンレギュレーション、いくつかの他の機序、または機序の組合せから生じ得る。または、テトラサイクリン化合物は、例えば、外科切除または放射線療法後の残留癌を処置するために、癌再発を予防するのに有用であり得る。本発明によると有用なテトラサイクリン化合物は、他の癌処置に比べて実質的に無毒性であることから特に有益である。さらなる態様において、本発明の化合物は、化学療法などであるがこれに限定されない標準的な癌療法と組み合わせて投与される。

【0264】

別の治療剤または処置との「組合せ」という語には、テトラサイクリン化合物（例えば阻害剤）と他の治療剤または処置との同時投与、最初にテトラサイクリン化合物を投与し、その後、他の治療剤または処置の投与、および、他の治療剤または処置を投与し、その後、テトラサイクリン化合物を投与することが含まれる。他の治療剤は、IPASの症状を処置、予防、または減少することが当分野で知られている任意の薬剤であり得る。さらに、他の治療剤は、テトラサイクリン化合物の投与と組み合わせて投与した場合に、患者に利点のある任意の薬剤であり得る。1つの態様において、本発明の方法により処置される癌には、参照として本明細書に組み入れられる米国特許第6,100,248号；同第5,843,925号；同第5,837,696号；または同第5,668,122号に記載のものが含まれる。

10

【0265】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は、糖尿病、例えば若年性糖尿病、糖尿病、1型糖尿病、またはII型糖尿病である。さらなる態様において、タンパク質グリコシル化は、本発明のテトラサイクリン化合物の投与により影響を受けない。別の態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、インスリン療法などであるがこれに限定されない標準的な糖尿病療法と組み合わせて投与される。さらなる態様において、IPASには、参照として本明細書に組み入れられた米国特許第5,929,055号；および同第5,532,227号に記載の疾患が含まれる。

20

【0266】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は、骨量疾患である。骨量疾患には、対象の骨が疾患である疾患、および、骨の形成、修復、または再形成が有利である状態が含まれる。例えば骨量疾患には、骨粗鬆症（例えば骨強度および密度の減少）、骨折、外科手術に関連した骨形成（例えば顔面再構築）、骨形成不全（脆弱骨疾患）、低ホスファターゼ症、パジェット病、繊維性骨異形性症、大理石骨病、ミエローマ骨病、および、初期副甲状腺機能亢進症に関連したような骨中のカルシウム欠乏が含まれる。骨量疾患には、骨の形成、修復、または再形成が被験者に有益である全ての状態、ならびに、本発明のテトラサイクリン化合物で処置できる被験者の骨または骨格系に関連した全ての他の疾患が含まれる。さらなる態様において、骨量疾患には、米国特許第5,459,135号；同第5,231,017号；同第5,998,390号；同第5,770,588号；米国再発行特許第34,656号；同第5,308,839号；同第4,925,833号；同第3,304,227号；および同第4,666,897号に記載されたものが含まれ、その各々の全体が参照として本明細書に組み入れられる。

30

【0267】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は急性肺損傷である。急性肺損傷には、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、ポンプ後症候群（post-pump syndrome）（PPS）、および外傷が含まれる。外傷には、外的因子または事象により引き起こされた生存組織に対する任意の損傷が含まれる。外傷の例には、挫滅損傷、硬い表面との接触、または肺への切り傷または他の傷害が含まれるがこれに限定されない。

40

【0268】

本発明はまた、本発明の置換テトラサイクリン化合物を投与することにより、急性肺損傷を処置する方法に関する。

【0269】

本発明のテトラサイクリン応答状態にはまた、慢性肺疾患が含まれる。本発明は、本明細書に記載したようなテトラサイクリン化合物を投与することによる、慢性肺疾患の処置

50

法に関する。この方法には、慢性肺疾患が処置されるように、有効量の置換テトラサイクリン化合物を被験者に投与することが含まれる。慢性肺疾患の例には、喘息、嚢胞性線維症、および肺気腫が含まれるがこれに限定されない。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、米国特許第5,977,091号；同第6,043,231号；同第5,523,297号；および同第5,773,430号（その各々の全体が参照として本明細書に組み入れられる）に記載のような急性および/または慢性肺疾患の処置に使用される。

#### 【0270】

さらに別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は、虚血、卒中、または虚血性卒中である。本発明はまた、有効量の本発明の置換テトラサイクリン化合物を投与することにより、虚血、卒中、または虚血性卒中を処置する方法に関する。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、参照として本明細書に組み入れられる米国特許第6,231,894号；同第5,773,430号；同第5,919,775号または同第5,789,395号に記載のような疾患を処置するのに使用される。

10

#### 【0271】

別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は皮膚創傷である。本発明はまた、少なくとも一部には、急性外的損傷（例えば切り傷、火傷、擦過など）に対する上皮化組織（例えば皮膚、粘膜）の治癒応答を向上する方法に関する。この方法には、上皮化組織が急性創傷を治癒する能力を向上するために、本発明のテトラサイクリン化合物（これは抗菌活性を有していても有していなくてもよい）を使用することが含まれ得る。この方法により、治癒組織のコラーゲン蓄積速度が増加し得る。この方法によりまた、MMPのコラーゲン分解および/またはゼラチン分解活性を減少することにより、上皮化組織のタンパク質分解活性は減少し得る。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は皮膚の表面に投与する（例えば局所的に）。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、皮膚創傷、および、例えば米国特許第5,827,840号；同第4,704,383号；同第4,935,412号；同第5,258,371号；同第5,308,839号；同第5,459,135号；同第5,532,227号；および同第6,015,804号（その各々の全体が参照として本明細書に組み入れられる）に記載のような他のこのような疾患の処置に使用される。

20

#### 【0272】

さらに別の態様において、テトラサイクリン化合物応答状態は、被験者（例えば、大動脈または脈管動脈瘤などに罹患または罹患するリスクのある被験者）の脈管組織における大動脈または脈管動脈瘤である。テトラサイクリン化合物は、脈管動脈瘤のサイズを減少するのに有効であり得るか、または、動脈瘤が予防されるように脈管動脈瘤の開始前に被験者に投与し得る。1つの態様において、脈管組織は動脈、例えば大動脈、例えば腹部大動脈である。さらなる態様において、本発明のテトラサイクリン化合物は、その全体を参照として本明細書に組み入れられた米国特許第6,043,225号および同第5,834,449号に記載の疾患を処置するために使用される。

30

#### 【0273】

細菌感染は、多種多様なグラム陽性およびグラム陰性細菌により引き起こされ得る。本発明の化合物は、他のテトラサイクリン化合物に耐性である生物に対する抗生物質として有用である。本発明のテトラサイクリン化合物の抗菌活性は、実施例2に考察した方法を使用して、または、Waitz, J.A., National Commission for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, Vol.10, no.8, p.13-20, 第2版、Villanova, PA(1990)に記載されたインピトロの標準的なブロス希釈法を使用することにより決定し得る。

40

#### 【0274】

テトラサイクリン化合物は、例えば、リケッチア；多くのグラム陽性およびグラム陰性細菌；および、性病性そ径リンパ肉芽腫、封入体結膜炎、およびオウム病の原因となる因子などの、テトラサイクリン化合物で伝統的に処置される感染の処置に使用し得る。テトラサイクリン化合物は、例えば、肺炎桿菌（*K.pneumoniae*）、サルモネラ（*Salmonella*）、*E.ヒラエ*（*E.hirae*）、*A.パウマニ*（*A.baumanii*）、カタル球菌（*B.catarrhalis*）、インフルエンザ菌（*H.influenzae*）、緑膿菌（*P.aeruginosa*）、*E.フェシウム*（*E.faecium*

50

)、大腸菌 (*E. coli*)、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*)、または *E. フェカーリス* (*E. faecalis*) の感染を処置するのに使用し得る。1つの態様において、テトラサイクリン化合物は、他のテトラサイクリン抗菌化合物に耐性である細菌感染の処置に使用される。本発明のテトラサイクリン化合物は、薬学的に許容される担体と共に投与し得る。

#### 【0275】

化合物の「有効量」という語は、テトラサイクリン化合物応答状態の処置または予防に必要なまたは十分な量である。有効量は、被験者の体格および体重、病気の種類、または具体的なテトラサイクリン化合物などのような因子に応じて変化し得る。例えば、テトラサイクリン化合物の選択は、「有効量」を構成するものに影響を及ぼし得る。当業者は、前記の因子を研究でき、過度の実験を行なうことなくテトラサイクリン化合物の有効量に関する決定を行なうことができる。

10

#### 【0276】

本発明はまた、微生物感染および関連疾病に対する処置法に関する。この方法には、有効量の1種以上のテトラサイクリン化合物の被験者への投与が含まれる。被験者は、植物、または有利には動物、例えば哺乳動物、例えばヒトであり得る。

#### 【0277】

本発明の治療法において、本発明の1種以上のテトラサイクリン化合物は、単独で被験者に投与し得るか、または典型的には、本発明の化合物は、慣用的な賦形剤、すなわち、非経口、経口、または他の所望の投与に適し、活性化化合物と有害に反応せず、そのレシピエントに有害ではない薬学的に許容される有機または無機担体物質と混合された、薬学的組成物の一部として投与される。

20

#### 【0278】

### VII. 薬学的組成物

本発明はまた、治療有効量の4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物(例えば式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2の化合物)および、選択的に、薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物に関する。

#### 【0279】

「薬学的に許容される担体」という語は、テトラサイクリン化合物(群)と同時投与でき、その目的の機能を実行する、例えば、テトラサイクリン応答状態を処置または予防することを可能とする物質を含む。適切な薬学的に許容される担体には、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、ペトロエトラル(petroethral)脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが含まれるがこれに限定されない。薬学的調剤物は滅菌でき、所望であれば、本発明の活性化化合物と有害に反応しない補助剤、例えば、潤滑剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、着色剤、香味剤および/または芳香物質などと混合できる。

30

#### 【0280】

塩基性である本発明のテトラサイクリン化合物は、種々の無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成できる。塩基性である本発明のテトラサイクリン化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用し得る酸は、無毒性酸付加塩、すなわち、薬学的に許容されるアニオンを含む塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテンサン塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシネート(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパルモエート[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)]塩を形成するものである。このような塩は、被験者、例えば哺乳動物への投与のために薬学的に許容されなければならないが、実際に、最初に本発明のテトラ

40

50

サイクリン化合物を反応混合物から薬学的に許容される塩として単離し、その後、アルカリ試薬での処理により後者を遊離塩基化合物に簡単に変換し、続いて、後者の遊離塩基を薬学的に許容される酸付加塩に変換することが望ましいことが多い。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、メタノールまたはエタノールなどの水性溶媒媒体または適切な有機溶媒中、実質的に等価量の選択した鉱酸または有機酸で、塩基化合物を処理することにより容易に調製される。溶媒を注意深く蒸発すると、望ましい固体塩が容易に得られる。前記の実験の章で特別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調製は、当業者には明らかな前記の反応の組合せを使用して達成できる。

#### 【0281】

前記の実験の章で特別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調製は、当業者には明らかな前記の反応の組合せを使用して達成できる。

10

#### 【0282】

酸性である本発明のテトラサイクリン化合物は、多種多様の塩基塩を形成できる。酸性である本発明のテトラサイクリン化合物の薬学的に許容される塩基塩を調製するために試薬として使用し得る化学的塩基は、このような化合物と無毒性塩基塩を形成するものである。このような無毒性塩基塩には、アルカリ金属カチオン（例えばカリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン（例えばカルシウムおよびマグネシウム）、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えばN-メチルグルカミン-(メグルミン)、および低級アルカノールアンモニウムおよび薬学的に許容される有機アミンの他の塩基塩から得られたものが含まれるがこれに限定されない。酸性である本発明のテトラサイクリン化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、慣用的な方法により、薬学的に許容されるカチオンを用いて形成され得る。従って、これらの塩は、本発明のテトラサイクリン化合物を、所望の薬学的に許容され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発乾固することにより容易に調製し得る。または、本発明のテトラサイクリン化合物の低級アルキルアルコール溶液は、所望の金属のアルコキシドと混合し、続いて、溶液を蒸発乾固し得る。

20

#### 【0283】

前記の実験の章で特別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調製は、当業者には明らかな前記の反応の組合せを使用して達成できる。

#### 【0284】

本発明のテトラサイクリン化合物およびその薬学的に許容される塩は、経口、非経口、または局所経路により投与できる。一般に、これらの化合物は、処置する被験者の体重および状態ならびに選択した具体的な投与経路に応じて、最も望ましくは有効量で投与する。処置する被験者の種および前記医薬に対するその個々の応答、ならびに、選択した薬学的製剤の種類ならびにこのような投与を行なう期間および間隔に応じて変更し得る。

30

#### 【0285】

本発明の薬学的組成物は、単独で、または、被験者、例えば哺乳動物におけるテトラサイクリン応答状態を処置するための他の既知の組成物と組み合わせて投与し得る。好ましい哺乳動物には、ペット（例えばネコ、イヌ、フェレットなど）、家畜動物（ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギなど）、実験動物（ラット、マウス、サルなど）、および霊長類（チンパンジー、ヒト、ゴリラ）が含まれる。既知の組成物「と組み合わせて」という語には、本発明の組成物および既知組成物の同時投与、本発明の組成物を最初に投与し、その後、既知の組成物を投与すること、および、既知の組成物を最初に投与し、その後、本発明の組成物を投与することが含まれる。テトラサイクリン応答状態を処置するための当分野で既知の治療組成物のいずれかを本発明の方法に使用できる。

40

#### 【0286】

本発明のテトラサイクリン化合物は、単独で、または、以前に記載したいずれかの経路により薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて投与し得、投与は単回または複数回用量で行ない得る。例えば、本発明の新規治療剤は有利には、多種多様な異なる剤形で投与し得、すなわち、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、トローチ、硬キャンディ、粉末

50

、スプレー、クリーム、軟膏 (salve)、坐剤、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション、外用薬 (ointment)、水性懸濁液、注射溶液、エリキシル、シロップなどの形態で種々の薬学的に許容される不活性担体と配合し得る。このような担体には、固体希釈剤または充填剤、滅菌水性媒体および種々の無毒性の有機溶媒などが含まれる。さらに、経口薬学的組成物は、適切に甘味化および/または芳香化できる。一般に、本発明の治療に有効な化合物は、約5.0重量%から約70重量%の範囲の濃度レベルでこのような剤形で存在する。

**【0287】**

経口投与のために、微結晶セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、およびグリシンなどの種々の賦形剤を含む錠剤を、デンプン (好ましくはコーン、ジャガイモ、またはタピオカデンプン)、アルギン酸、および一部の錯体ケイ酸塩などの種々の崩壊剤と、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン、およびアカシアのような造粒結合剤と共に使用し得る。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、およびタルクなどの潤滑剤も、錠剤化に非常に有用であることが多い。類似のタイプの固体組成物もゼラチンカプセル中の充填剤として使用し得；これに関連した好ましい材料にはまた、ラクトースまたはミルク糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液および/またはエリキシルが経口投与に望ましい場合には、活性成分は、種々の甘味剤または香味剤、着色物質またはダイ、および所望であれば、乳化剤および/または懸濁剤を、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、および種々のその組合せなどの希釈剤と共に配合し得る。

10

**【0288】**

非経口投与のために (腹腔内、皮下、静脈内、皮内、または筋肉内注射)、ゴマ油またはピーナツ油または水性プロピレングリコール中の本発明の治療化合物の溶液を使用し得る。水溶液は、必要であれば適切に緩衝化 (好ましくはpHは8を超える) すべきであり、液体希釈剤は最初に等張とすべきである。これらの水溶液は、静脈内注射目的に適している。油性溶液は、動脈内、筋肉内、および皮下注射目的に適している。無菌条件下での全てのこれらの溶液の調製は、当業者に公知の標準的な薬学的技術により容易に達成される。非経口適用では、適切な調製物の例には、溶液、好ましくは油性または水性溶液、ならびに、懸濁液、エマルジョン、またはインプラント (坐剤を含む) が含まれる。治療化合物は、無菌形態で、注射液に一般的に使用される無菌生理的食塩水または5%食塩水デキストロース溶液などの流動担体中に分散されたような、複数回または単回の用量形式で製剤化し得る。

20

30

**【0289】**

さらに、皮膚の炎症容態を処置する場合には本発明の化合物を局所投与することも可能である。局所投与法の例には、経皮、頬側、または舌下適用が含まれる。局所適用では、治療化合物は、ゲル、外用薬、ローション、またはクリームなどの薬理的に不活性な局所担体と適切に混合できる。このような局所担体には、水、グリセロール、アルコール、プロピレングリコール、脂肪アルコール、トリグリセリド、脂肪酸エステル、または鉱油が含まれる。他の可能な局所担体は、液体ワセリン、イソプロピルバルミテート、ポリエチレングリコール、エタノール95%、ポリオキシエチレンモノラウリエート5%水溶液、ラウリル硫酸ナトリウム5%水溶液などである。さらに、抗酸化剤、保湿剤、粘度安定剤などの材料も所望であれば加え得る。

40

**【0290】**

経腸適用のために、特に適切なのは、タルクおよび/または炭水化物担体結合剤またはその他を有する、錠剤、糖衣錠、またはカプセルであり、担体は好ましくはラクトースおよび/またはコーンスターチおよび/またはジャガイモデンプンである。シロップ、エリキシル、またはその他は、甘味ビヒクルを使用する場合には使用できる。活性成分が、差次的に分解されるコーティングで、例えばマイクロカプセル化、複数コーティングなどにより保護されているものが含まれる持続放出組成物を製剤化できる。

**【0291】**

ヒト被験者の処置の他に、本発明の治療法はまた、例えば、家畜、例えばブタ、ヒツジ

50

、ヤギ、ウシ、イノシシなど；家禽、例えばニワトリ、カモ、ガチョウ、シチメンチョウなど；ウマ；およびペット、例えばイヌおよびネコの処置のために、重要な獣適用を有する。また、本発明の化合物は、植物などの非動物被験者を処置するのに使用し得る。

#### 【0292】

特定の療法に使用される活性化合物の実際の好ましい量は、使用する具体的な化合物、製剤化する具体的な組成物、適用形態、具体的な投与部位などに応じて変化する。特定の投与プロトコールのために最適な投与経路は、前記のガイドラインに関して実施した慣用的な投与量決定試験を使用して、当業者により容易に確定できる。

#### 【0293】

一般に、処置のための本発明の化合物は、以前のテトラサイクリン療法で使用された用量で被験者に投与できる。例えば、医師用卓上参考書を参照されたい。例えば、本発明の1種以上の化合物の適切な有効量は、1日あたりレシピエントの体重1kgあたり0.01mgから100mgの範囲であり、好ましくは1日あたりレシピエントの体重1kgあたり0.1mgから50mg、より好ましくは1日あたりレシピエントの体重1kgあたり1mgから20mgの範囲である。所望の用量は、1日1回適切に投与されるか、または、数回の垂用量（sub-dose）、例えば2回から5回の垂用量を、1日を通じて適切な間隔で、または適切な計画で投与される。一般に通常の使用環境下でその効力を確実にするためのテトラサイクリンの投与に関する慣用的な既知の注意が払われる。特にインビボでヒトおよび動物の治療処置に使用する場合には、実施者は慣用的な既知の矛盾および毒性作用を回避するために全ての懸念な注意を払うべきである。従って、胃腸困難および炎症の慣的に認識される有害反応、腎毒性、過敏症反応、血中の変化、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通じた吸収障害が、慣的に妥当に考慮されるべきである。

#### 【0294】

さらに、本発明はまた、医薬の調製のための、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または表2のテトラサイクリン化合物の使用に関する。医薬は薬学的に許容される担体を含み得、テトラサイクリン化合物は、有効量であり、例えば、テトラサイクリン応答状態を処置する有効量である。

#### 【0295】

本発明の例示

本発明の化合物は、当業者の技術範囲内で以下の手順を改変して、下記したように行ない得る。

#### 【0296】

実施例1：7-置換4-デジメチルアミノサンサイクリンの合成

#### 7ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン

1gの4-デジメチルアミノサンサイクリンを、0（氷上で）に冷却した25mLのTFA（トリフルオロ酢酸）に溶かす。1.2当量のN-ヨードスクシンイミド（NIS）を反応混合物に加え、40分間反応させる。反応物を氷浴から取り出し、さらに5時間室温で反応させる。その後、混合物をHPLCおよびTLCにより分析し、NISの段階的添加により完了させる。反応完了後、TFAを真空で除去し、3mLのMeOHを加えて残渣を溶かす。メタノール性溶液を、ジエチルエーテル中の急速に攪拌している生成物の溶液にゆっくりと加えると、緑がかった褐色の沈降物が形成される。4-デジメチルアミノサンサイクリンの7-ヨード異性体を、7-ヨード4-デジメチルアミノ生成物を活性炭で処理し、セライトろ過し、続いて、真空で溶媒を除去することにより精製すると、精製固体として7-異性体化合物が生成する。

#### 【0297】

#### (7-フェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン)

7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン、150mg（0.28mM）、Pd(OAc)<sub>2</sub>、および10mLのMeOHを、攪拌棒を有するフラスコに加え、系をアルゴンを使用して3回脱気する。水に溶かしたNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（87mg、0.8mM）および脱気したアルゴンを、シリンジを通して加え、これも脱気したフェニルボロン酸（68mg、0.55mM）のMeOH溶液と共に加える。反応を2時間HPLCにより追跡し、その後、反応混合物を室温まで冷却する。溶液をろ過し、乾燥する



と、粗混合物が生成する。固体をジメチルホルムアミドに溶かし、C18逆層シリカを使用して分取HPLC系に注入する。生成物の画分を単離し、溶媒を真空で除去すると、生成物が得られる。

【0298】

7 - (4' - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン

7 - ヨード4 - デジメチルアミノサンサイクリン、500mg (0.91mM)、Pd(OAc)<sub>2</sub>21mg、および20mLのMeOHを攪拌棒を有するフラスコに加え、系をアルゴンを使用して3回脱気する。水に溶かしたNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293mg、2.8mM) および脱気したアルゴンを、シリンジを通して加え、これも脱気した4 - Cl - フェニルボロン酸(289mg、1.85mM)のMeOH溶液と共に加える。反応を45分間HPLCにより追跡し、反応混合物を室温まで冷却する。溶液をろ過し、乾燥すると、粗混合物が生成する。固体をジメチルホルムアミドに溶かし、C18逆層シリカを使用して分取HPLC系に注入する。39分目の画分を単離し、溶媒を真空で除去すると、生成物が得られる。

10

【0299】

7 - (4' - フルオロフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン

7 - ヨード4 - デジメチルアミノサンサイクリン、200mg (0.3mM)、Pd(OAc)<sub>2</sub>8.3mg、および10mgのMeOHを、攪拌棒を有するフラスコに加え、系をアルゴンを使用して3回脱気する。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104mg、1.1mM) (水に溶かした) およびアルゴン (脱気) をシリンジを通して、これも以前に脱気しておいた4 - F - フェニルボロン酸 (104mg、0.7mM) のMeOH溶液と共に加える。反応を20分間HPLCにより追跡し、混合物を室温まで冷却する。溶液をろ過し、乾燥すると、粗混合物が得られる。固体をジメチルホルムアミドに溶かし、C18逆層シリカを使用して分取HPLC系に注入する。生成物を含む画分を単離する。

20

【0300】

7 - (4' - ヨード - 1', 3' - カルボエトキシ - 1', 3' - ブタジエン)4 - デジメチルアミノサンサイクリン

7 - 1 - 4 - デジメチルアミノサンサイクリン (1.86mmol) を、以前に脱気し窒素でパージ (3回) しておいた25mLのアセトニトリルに溶かす。この懸濁液に、Pd(OAc)<sub>2</sub> (20mg、0.089mmol)、CuI (10mg、0.053mmol)、(o - トリル)<sub>3</sub>P (56mg、0.183mmol) を加え、窒素でパージする。プロピオレートエチル (1mL) およびトリエチルアミン (1mL) を懸濁液に加える。その後、反応混合物を2時間70 °Cまで加熱する。反応の進行をHPLCによりモニタリングする。その後、室温まで冷却し、セライトろ過する。溶媒の蒸発により生成物が得られ、これは分取HPLCで精製する。

30

【0301】

7 - (2' - クロロエテニル) - 4 - デジメチルアミノサンサイクリン

7 - ヨード4 - デジメチルアミノサンサイクリンの溶液/懸濁液 (1mmol) に、0.05gのテトラキストリフェニルホスフィネートパラデート、0.012gの酢酸パラジウム、0.05gのヨウ化銅 (I) の10mLアセトニトリル、2mLトリエチルアミン、および0.5gトリメチルシリルアセチレン溶液を室温に加える。反応を2時間進行させ、その後、セライトベッドでろ過し、濃縮する。粗生成物を分取HPLCにより精製する。冷却した画分を濃縮し、残渣を約1mLのメタノールおよび2mLのHCl飽和メタノールにとる。生成物をエーテルで沈降する。固体をろ別し、減圧下で乾燥する。

40

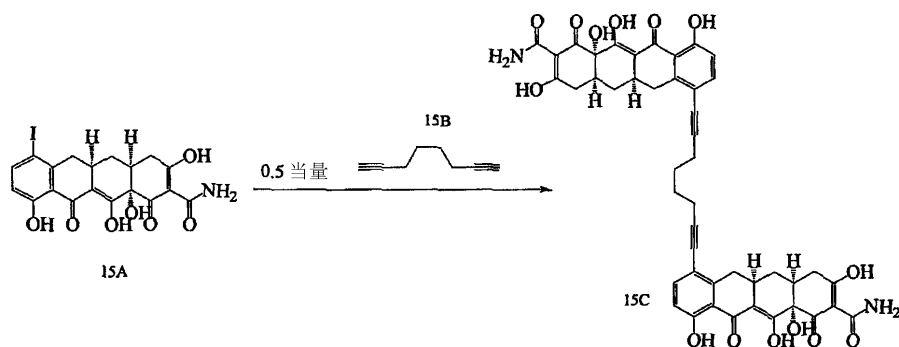
【0302】

7 - (4' - アミノフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリン

200mgの7 - (4 - ニトロフェニル)4 - デジメチルアミノサンサイクリンの50mLのメタノール溶液に、10mgの10%パラジウム炭素触媒を加える。反応混合物を2時間40psiの水素圧下で振とうし、その後、ろ過し、その後、濃縮する。残渣をさらに分取HPLCにより精製する。

【0303】

1,8 - ジ - 7,4 - デジメチルアミノサンサイクリン - 1,8 - ヘプチン



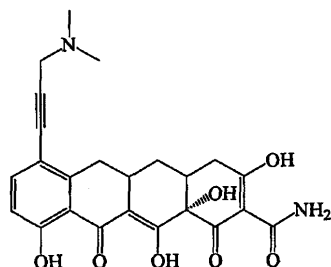
10

フラスコに、7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリン (3.0g、4.57mmol、15A)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.102g、0.46mmol)、CuI (0.044g、0.23mmol)、およびP(o-Tol)<sub>3</sub> (0.278g、0.91mmol)を装填し、内容物を無水アセトニトリルに懸濁する。この混合物を二窒素で60 (浴温度)でパージした後、1,7-オクタジイン (0.305mL、2.29mmol、15B)をそれに加え、その後、トリエチルアミンを加える。溶液を60 で3時間攪拌し、セライトベッドで過し、乾燥する。生成物 (15C) のメタノール : DMF : TFA (90:8:2) 溶液を、分取HPLCカラムで精製する。

【0304】

7-(NN-ジメチルプロピニル)-4-デジメチルアミノサンサイクリン

20

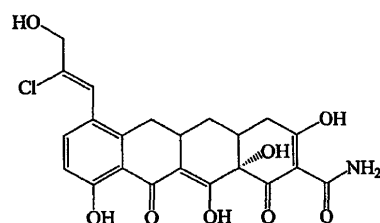


25mLのアセトニトリルにとった7-1-4-デジメチルアミノサンサイクリン (1g、1.86mmol)を脱気し、窒素でパージ (3回)する。この懸濁液に、Pd(OAc)<sub>2</sub> (20mg、0.089mmol)、CuI (10mg、0.053mmol)、(o-トリル)<sub>3</sub>P (56mg、0.183mmol)を加え、数分間窒素でパージする。NN-ジメチルプロピニル (308mg、3.72mmol)およびトリエチルアミン (1mL)を懸濁液に加える。その後、反応混合物を70 で3時間加熱する。反応の進行をHPLCによりモニタリングする。その後、室温まで冷却し、セライトを過す。溶媒の蒸発により生成物が得られ、これをその後、分取HPLCにより精製する。

30

【0305】

7-(2'-クロロ-3'-ヒドロキシプロピニル)-4-デジメチルアミノサンサイクリン



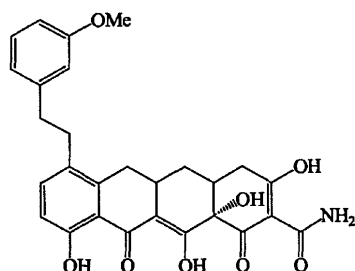
40

7-(アルキニル)-4-デジメチルアミノサンサイクリン (100mg)を、20mlの飽和MeOH/HClにとり、20分間攪拌する。その後、溶媒を蒸発すると生成物が得られる。

【0306】

7-(3'-メトキシフェニルエチル)-4-デジメチルアミノサンサイクリン

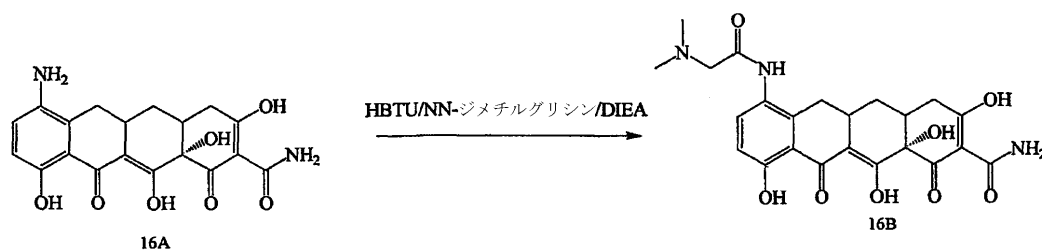
50



7-(3'-メトキシフェニルエチニル)-4-デジメチルアミノサンサイクリン (1mmol) を、MeOH/HClの飽和溶液にとる。この溶液に、10%Pd/Cを加え、50psiで12時間水素化にかけると、その後、セライトろ過する。溶媒を蒸発し、生成物をMeOH/ジエチルエーテルから沈降する。

【0307】

(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-4-デジメチルアミノサンサイクリン

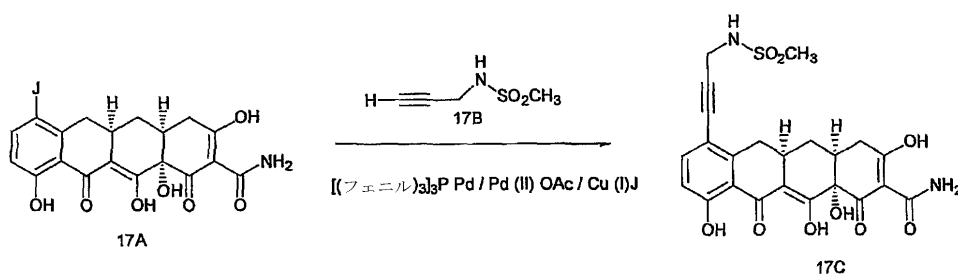


スキーム 16

NN-ジメチルグリシン (1.2mmol) を、DMF (5mL) およびO-ベンゾトリアゾール-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ホスフェート (HBTU、1.2mmol) を加えた。その後、溶液を5分間室温で攪拌する。この溶液に、7-アミノ4-デジメチルアミノサンサイクリン (1mmol、16A) を加え、その後、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、1.2mmol) を加えた。その後、反応を室温で2時間攪拌した。溶媒のDMFを真空で除去する。粗材料を5mLのMeOHに溶かし、オートバイアルを使用してろ過し、分取HPLCを使用して精製する。

【0308】

7-(N-メチルスルホンアミドプロパルギルアミン)4-デジメチルアミノサンサイクリン



スキーム 17

7-ヨード4-デジメチルアミノサンサイクリンモノトリフルオロ酢酸塩 (1g ; 1.53mmol、17A)、酢酸パラジウムII (17.2mg ; 0.076mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (176.8mg ; 0.153mmol)、およびヨウ化銅(I) (49mg ; 0.228mmol) の混合物に、清潔で乾燥した2口丸底フラスコ中で15mlの試薬等級のアセトニトリルを加える。反応物を、攪拌しながら、遅い気流のアルゴンガスで5分間パージし、その後、N-メチルスルホンアミドプロパルギルアミン (17B) を (固体として一度に) 加える。スルホンアミドは、当分野で既知の方法により調製する (J. Med. Chem. 31(3)1988;577-82)。この後に1mlのトリエチルアミン (1ml ; 0.726mg ; 7.175mmol) を加え、反応をアルゴン雰囲気下で、

10

20

30

40

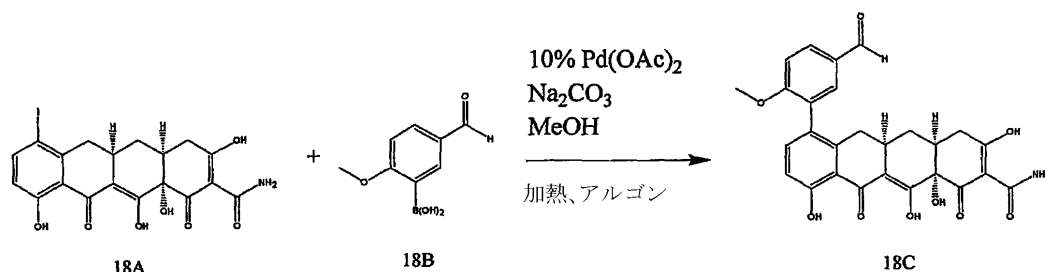
50

約1.0時間周囲温度で攪拌する。反応混合物を珪藻土のパッドを通して吸引ろ過し、アセトニトリルで洗浄する。ろ液を真空で減少して乾燥させ、残渣をアセトニトリル中のトリフルオロ酢酸の希釈溶液で処理して、pHを約2に調整する。残渣をアセトニトリル中のより希釈されたトリフルオロ酢酸で処理すると、沈降物が形成され、これを吸引ろ過により除去する。粗ろ液を、固層としてDVBを用いて、1:1メタノール/アセトニトリル1%トリフルオロ酢酸および1%トリフルオロ酢酸の水溶液の勾配で、逆層HPLCを使用して精製する。適切な画分を減圧下で減少して乾燥させ、固体を収集する。生成物を<sup>1</sup>H NMR、質量分析、およびLC逆層により特徴づける。

【0309】

7-(2'-メトキシ-5'-ホルミルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン

10



スキーム 18

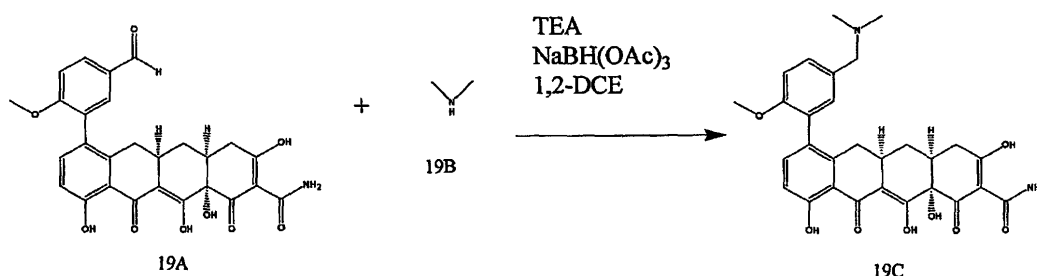
20

7-ヨード-4-デジメチルアミノサンサイクリン (18A、1g、1.53mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (34mg、0.153mmol)、およびMeOH (50mL)を、冷却器およびアルゴンラインを装備した250mLの2口丸底フラスコ中で合わせる。その後、溶液を、油浴中で約70℃で加熱しながら、アルゴンでパージ (15分間)する。炭酸ナトリウム (482mg、4.58mmol)を水 (3-5ml)に溶かし、反応フラスコに加える。その後、フラスコをアルゴンでさらに5分間パージする。2-メトキシ-5-ホルミルフェニルボロン酸 (18B、333mg、1.83mmol)をMeOH(5mL)に溶かし、反応フラスコに加える。その後、フラスコをアルゴンで10分間パージする。反応をモニタリングし、3時間以内に完了する。フラスコの内容物をろ紙を通してろ過し、残りの溶媒を排除する。塩酸塩を作成するために、残渣をMeOH (飽和HCl)に溶かす。その後、溶液をろ過し、溶媒を排除した。その後、生成物を<sup>1</sup>H NMR、LC-MSにより特徴づける。

30

【0310】

7-(2'-メトキシ-5'-N,N'-ジメチルアミノメチルフェニル)4-デジメチルアミノサンサイクリン



スキーム 19

40

アルデヒド (19A、1.82mmol)、ジメチルアミンHCl (19B、297mg、3.64mmol)、トリエチルアミン (506 μl、3.64mmol)、および1,2-DCE (7mL)を40mLバイアル中で合わせる。内容物を数分間の振とうまたは攪拌で溶かす。その後、トリアセトキシボロハイドライドナトリウム (772mg、3.64mmol)を固体として加える。反応をHPLCおよびLC-MSによりモニタリングし、3時間以内に完了する。反応をMeOH (20mL)でクエンチングし、続いて溶媒を排除する。残渣を3mLのDMFに再度溶かし、C-18カラムで分離する。分取カラムからの画分を真空で乾燥し、HCl塩を、メタノールに内容物を溶かすことにより作成する (飽和H

50

Cl)。溶媒を減少させ、生成物を得、<sup>1</sup>H NMR、LC-MS、HPLCにより特徴づける。

【0311】

実施例2：7,9 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物の合成

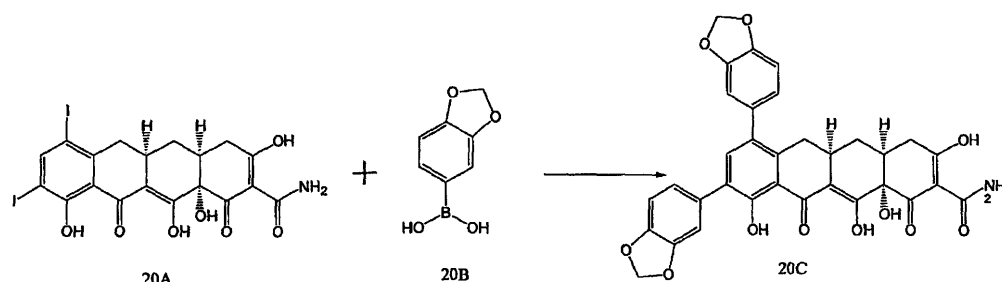
7,9 - ジヨード4 - デジメチルアミノサンサイクリン

30.0mLの濃硫酸を、1.00gの4 - デジメチルアミノサンサイクリンに攪拌しながら加え、その後、溶液を0℃まで冷却する。1.09gのN - ヨードスクシンイミドを1時間かけて溶液に少しずつ加え、反応混合物をHPLCおよびTLCによりモニタリングする。反応混合物を250mLの氷水に注ぎ、3回n - ブタノールで抽出し、溶媒を減圧下で除去する。粗残渣を分取HPLCにより精製すると、7 - ヨードサンサイクリンおよび7,9 - ジヨードサンサイクリンが得られる。

10

【0312】

7,9 - ビス(3,4 - メチレンジオキシフェニル) - サンサイクリン



スキーム 20

20

0.74mmolの7,9 - ジヨード4 - デジメチルアミノサンサイクリン (20C) および8.3mg (0.37mmol) の酢酸パラジウムを、窒素雰囲気下で、25mlのメタノールに溶かす。溶液を60℃まで加温する。10分間攪拌した後、234mg (2.22mmol) の炭酸ナトリウムを加え、その後、246mg (1.48mmol) の3,4 - メチレンジオキシフェニルボロン酸 (20B) を加える。反応の完了後、反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、減圧下で濃縮する。この粗生成物を、分取液体クロマトグラフィーにより、C<sub>18</sub> 静止相を、溶出液A: 水中0.1%TFA、および溶出液B: アセトニトリル中0.1%TFAと共に使用して精製する。

【0313】

30

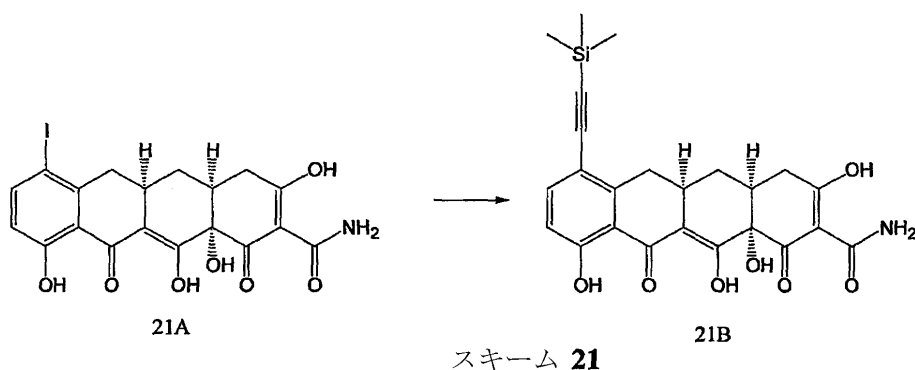
7ヨード4 - デジメチルアミノサンサイクリン

1gの4 - デジメチルアミノサンサイクリンを、0℃まで冷却 (氷上で) した25mLのTFA (トリフルオロ酢酸) に溶かす。1.2当量のN - ヨードスクシンイミド (NIS) を反応混合物に加え、40分間反応させる。反応物を氷浴から取り出し、その後、室温でさらに5時間反応させる。その後、混合物をHPLCおよびTLCにより分析し、NISの段階的添加により完了させる。反応完了後、TFAを真空で除去し、3mLのMeOHを加え、残渣を溶かす。その後、メタノール性溶液を、急速に攪拌しているジエチルエーテル溶液にゆっくりと加え、沈降物を形成する。サンサイクリンの7 - ヨード異性体は、7 - ヨード生成物を活性炭で処理し、セライトろ過し、続いて真空で溶媒を除去することにより精製すると、純粋な固体として7 - 異性体化合物が生成する。

40

【0314】

7 - テトラメチルシリルエチニル - 4 - デジメチルアミノサンサイクリン



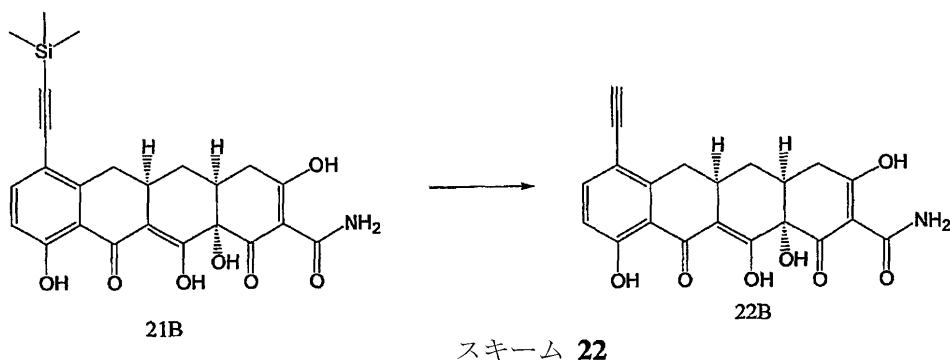
10

10mmolの7-ヨード-4-デジメチルアミノ-サンサイクリントリフルオロアセテート溶液、500mgのテトラキス-トリフェニルホスフィノ-パラデート、500mgのヨウ化銅(Ⅰ)、100mgの酢酸パラジウム、および30mlのトリエチルアミンの溶液に、3mlのトリメチルシリル-アセチレンを加える。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、セライトベッドでろ過し、濃縮する。乾燥材料をメタノールにとり、不溶性物質をろ別する。その後、溶液を濃縮して、生成物(21B)を回収する。

【0315】

#### 7-エチニル-4-デジメチルアミノサンサイクリン

20



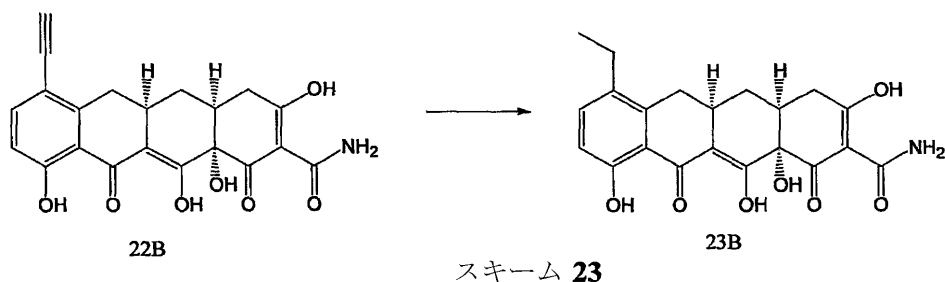
30

7-テトラメチルシリルエチニル-4-デジメチルアミノ-サンサイクリン(21B)を、300mlメタノールに溶かし、40℃で6.8gの炭酸カリウムと共に攪拌する。出発物質がHPLC(約3時間)により検出されなくなれば、反応混合物を氷/水浴中で冷却し、固体をろ過により除去する。アルキン(22B)の構造をLCMSにより確認する。その後、8Bを次のステップにさらに精製することなく使用する。

【0316】

#### 7-エチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン

40



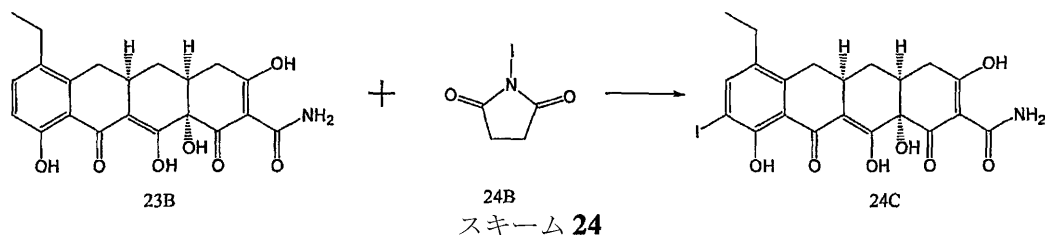
10%パラジウム炭素触媒(1g)を、飽和メタノール塩酸溶媒中の7-エチニル4-デジメチルアミノサンサイクリン(22B)に加える。混合物を、50psiの水素圧下で水素化器に入れる。反応が完了すると、触媒をろ別し、得られた溶液を濃縮する。粗生成物を、C<sub>18</sub>静止相と、溶出液A: 水中0.1%TFAおよび溶出液B: アセトニトリル中0.1%TFAを使用して分取

50

液体クロマトグラフィーにより精製する。合わせた清潔な画分を濃縮し、塩酸飽和イソプロパノールを加える。純粋な生成物をジエチルエーテルの添加により沈降させ、ろ別する。

【0317】

7-エチル-9-ヨード-4-デジメチルアミノサンサイクリン

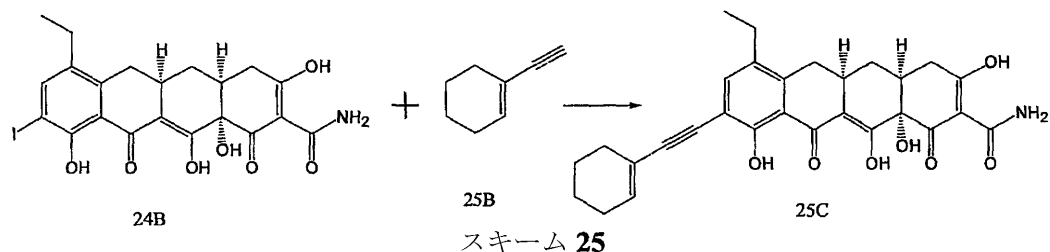


10

7-エチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン (23B、6.7mmol、3.2g) を、75mlのメタンスルホン酸に室温で溶かす。N-ヨードスクシンイミド (24B、13.5mmol、3.05g) を、2時間かけて6つの部分に分けて加える。2時間後、ジエチルエーテルを加え、沈降物をろ別し、乾燥する。粗生成物を、C<sub>18</sub> 静止相と、溶出液A: 水中0.1%TFAおよび溶出液B: アセトニトリル中0.1%TFAを使用して分取液体クロマトグラフィーにより精製する。

【0318】

7-エチル-9-シクロヘキセニルエチニル-4-デジメチルアミノサンサイクリン



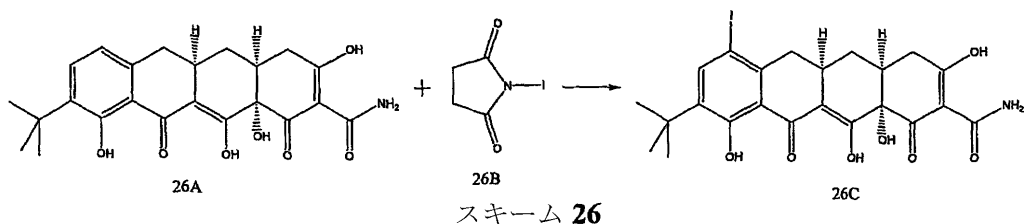
20

7-エチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン (1.13mmol)、50mgのテトラキス-トリフェニルホスフィノ-パラデート、50mgのヨウ化銅(I)、10mgの酢酸パラジウム、および3mlのトリエチルアミンの溶液に、0.1mlのシクロヘキセニル-アセチレンを加えた。反応混合物を60℃で1時間攪拌し、セライトベッドでろ過し、濃縮する。乾燥材料をメタノールに溶かし、ろ過する。その後、溶液を濃縮し、分取液体クロマトグラフィーを使用して精製する。分取液体クロマトグラフィーは、C<sub>18</sub> 静止相と、溶出液A: 水中0.1%TFAおよび溶出液B: アセトニトリル中0.1%TFAを使用した。

30

【0319】

7-ヨード-9-t-ブチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン



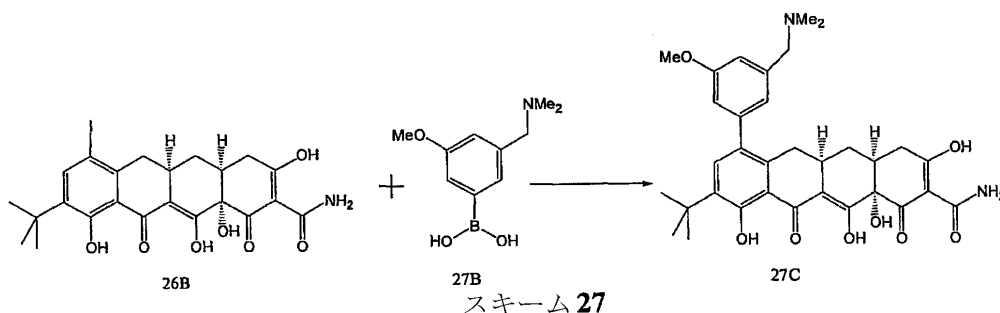
40

9-t-ブチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン (26A、1.13g、2mmol) を、5mlのメタンスルホン酸 (0.448、2mmol) に溶かす。N-ヨードスクシンイミド (26B) を室温で1時間かけて4つの部分に分けて加える。生成物 (26C) を、ジエチルエーテルで沈降させ、ろ別し、さらに精製することなく他の反応に使用する。

50

## 【0320】

## 7-(2-メトキシ-5-ジメチルアミノメチルフェニル)-9-t-ブチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン



10

7-ヨード-9-t-ブチル-4-デジメチルアミノサンサイクリン (26B、710mg、1.0mmol) および酢酸パラジウム (22.4mg、0.1mmol) を、窒素雰囲気下で25mlのメタノールに溶かす。炭酸セシウム (3.25g、10mmol) および2-メトキシ-5-ジメチルアミノメチルフェニル-ボロン酸 (27B、0.435g、0.15mmol) を加える。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、その後、セライトベッドを通してろ過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、C<sub>18</sub> 静止相と、溶出液A: 水中0.1%TFAおよび溶出液B: アセトニトリル中0.1%TFAを使用して精製する。

20

## 【0321】

## 実施例3: 9-置換4-デジメチルアミノテトラサイクリン化合物の調製

## 9-ヨード4-デジメチルアミノミノサイクリンの調製

200mlの97%のメタンスルホン酸に、周囲温度で、ゆっくりと少しずつ、[56.56mM]の4-デジメチルアミノミノサイクリン-塩酸塩を加える。その後、暗色溶液を、周囲温度で、[38g; 169.7mM]のN-ヨードスクシンイミドを6つの等しい部分に分けて3.0時間かけて加えながら攪拌する。反応を、出発物質の消失に注意しながら、定性LCによりモニタリングする。反応を、急速に攪拌しながら、[17.88g; 1134.1mM]のチオ硫酸ナトリウムを含む2Lの氷冷水にゆっくりとクエンチングする。このクエンチングしたものを、周囲温度で約30分間攪拌する。その後、水層を6×200mlの酢酸エチルで抽出し、その後、水を、300mlのn-ブタノールを含む[259.8g; 3.08M]の炭酸水素ナトリウムに注いだ。層が分かれ、水層を4×250mlのn-ブタノールで抽出する。有機画分を合わせ、3×250mlの水で、1回は250mlの飽和食塩水で洗浄する。得られた有機層を減圧下で減少させ乾燥させる。残渣をメタノール (約600ml) に懸濁し、無水HClガスを、溶液が生じるまでこの混合物中にあわ立てる。この溶液を減圧下で減少させ乾燥させる。ろ液を減圧下で減少させ乾燥させる。得られた材料を、300mlのメチルト-ブチルエーテルで粉碎し、ろ過により単離する。この材料を300mlのメタノールに再度溶かし、0.5gの木製炭素で処理し、ろ過し、ろ液を減圧下で減少させ乾燥させる。材料を再度、メチルト-ブチルエーテル下で粉碎し、吸引ろ過により単離し、より多くのエーテルで洗浄し、最後にヘキサンで洗浄する。材料を真空乾燥すると、生成物が得られる。

30

40

## 【0322】

## 9-アルキニル4-デジメチルアミノミノサイクリン化合物の調製の一般的手順

1mmolの9-ヨード4-デジメチルアミノミノサイクリン、50mgのテトラキストリフェニルホスフィネートパラデート、12mgの酢酸パラジウム、32mgのヨウ化銅(I)を、10mlのアセトニトリルに溶解/懸濁する。2~5mlのトリエチルアミンおよび3~5mmolのアルキニル4-デジメチルアミノミノサイクリン誘導体を加える。反応混合物を周囲温度から70℃の間で激しく攪拌する。反応時間は2~24時間である。反応が完了すると、暗色懸濁液をセライトベッドを通してろ過し、濃縮する。粗生成物を分取HPLCにより精製する。合わせた画分を濃縮し、約1mlのメタノールにとる。約3mlのHCl飽和メタノールを加え、生成物をエーテルで沈降する。

50



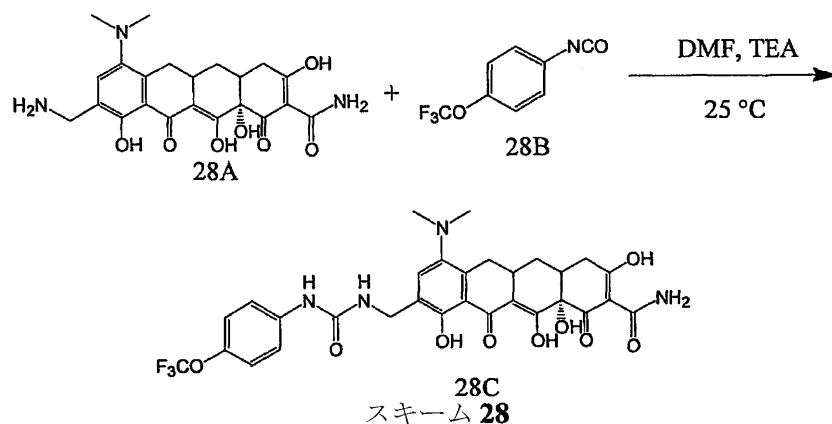
## 【 0 3 2 3 】

## 9 - アリール4 - デジメチルアミノミノサイクリン化合物の調製の一般的手順

0.15mmolの9 - ヨード4 - デジメチルアミノミノサイクリン、PdOAc (3.2mg)、229  $\mu$ lの2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、および2当量のフェニル硼酸を、10mlメタノールに溶解/懸濁する。反応フラスコをアルゴンでパージし、反応を最小4時間またはHPLCモニタリングにより出発物質の消費および/または生成物の出現が示されるまで行なう。懸濁液をセライトを通してろ過し、ジビニルベンゼンカラムでの分取HPLCによる精製にかける。

## 【 0 3 2 4 】

## 9 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルウレイド) - メチルミノサイクリン



10

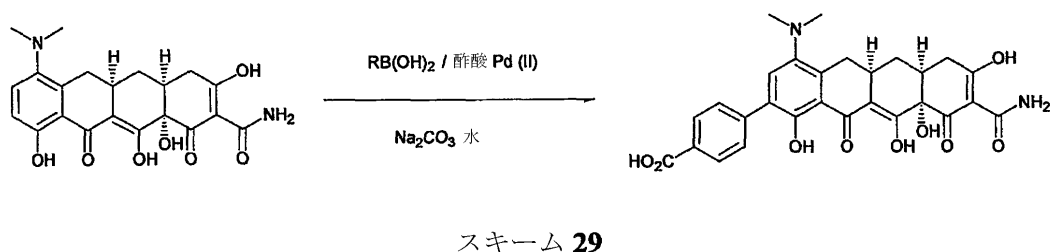
20

3mlのジメチルホルムアミドに、150mg (0.25mmol)の9 - メチルアミノ4 - デジメチルアミノミノサイクリン三塩酸塩および67ml (0.50mmol)のトリエチルアミンを25 で加える。攪拌しながら、75ml (0.50mmol)の4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートを加え、得られた反応混合物を25 で2時間攪拌する。反応を、定性HPLC (4.6 x 50mm逆層ルナ (Luna) C18カラム、5分間の線形勾配1-100%B緩衝液、A緩衝液は0.1%トリフルオロ酢酸を含む水であり、B緩衝液は0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルである)によりモニタリングする。完了時に、反応を1mlの水でクエンチングし、pHを濃HClで約2.0に調整する。溶液をろ過し、化合物を分取HPLCにより精製する。

30

## 【 0 3 2 5 】

## 9 - (4' - カルボキシフェニル)4 - デジメチルアミノミノサイクリン



40

清潔で乾燥した反応容器に、9 - ヨード4 - デジメチルアミノミノサイクリン [0.762mmol]ビスHCl塩、酢酸パラジウム (II) [17.2mg;0.076mmol]を、10mlの試薬等級メタノールと共に入れる。溶液を攪拌しながら直ちに、アルゴンガスの気流で約5分間パージする。反応容器を還流し、それに連続的にシリンジを介して2M炭酸カリウム溶液 [1.91ml;3.81mmol]、続いてp - カルボキシフェニル硼酸 [238.3mg;1.53mmol]の5mlの試薬DMF溶液を加える。これらの両方の溶液は、約5分間アルゴンガスで予め脱気する。反応を45分間加熱し、進行を逆層HPLCによりモニタリングする。反応を珪藻土パッドを通してろ過し、パッドをDMFで洗浄する。ろ液を真空下で減少させて油状物とし、残渣をt - ブチルメチルエーテルで処理する。粗材料を、1.0%トリフルオロ酢酸を含む水およびメタノール/アセトニトリルの勾配を使用して、DVBで逆層HPLCにより精製する。

50

## 【0326】

実施例4：13 - 置換4 - デジメチルアミノメタサイクリン化合物の合成

4 - デジメチルアミノメタサイクリンのフェニルボロン酸誘導体のための一般的手順

4 - デジメチルメタサイクリン (1当量)、PdCl<sub>2</sub> (0.14当量)、およびCuCl<sub>2</sub> (0.90当量) を、20mlのMeOHに溶かし、窒素雰囲気下で加熱する。1時間後、ボロン酸 (2当量) を加え、反応混合物をさらに6-10時間加熱する。反応をTLCまたは定性HPLCによりモニタリングする。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトベッドを通す。溶媒の蒸発により一般的に黄色 - 褐色の固体が得られ、これを分取HPLC (CH<sub>3</sub>CN:MeOH:H<sub>2</sub>O) を使用して精製する。その後、溶媒を生成物から蒸発すると、黄色の固体が得られ、これをその後MeOHに溶かし、HClガスでパージする。MeOHの蒸発後、黄色の材料を数時間真空下で乾燥する。

10

## 【0327】

5 - プロピオニル - 13 - (4' - クロロフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンの合成

500mgの13 - (4' - Clフェニル)4 - デジメチルアミノメタサイクリンを、20mlの無水HFに溶かす。3mlのプロピオン酸を加え、反応を2日間室温で放置する。HFを一定気流のN<sub>2</sub>下で除去し、残渣をEt<sub>2</sub>Oで粉砕すると、暗色の黄色の固体が得られる。固体をMeOHに溶かし、0.1%ギ酸の初期溶媒系を有する30%から100%のアセトニトリル勾配を使用してジニビルベンゼン樹脂でクロマトグラフィーにかける。対応する画分を収集し、真空で乾燥すると、生成物が得られる。黄色の固体をMeOHに溶かし、HClガスを泡立てると、生成物が黄色固体のHCl塩として生じる。

20

## 【0328】

9,13 - ジ - t - ブチル4 - デジメチルアミノメタサイクリンの合成

1.0gの4 - デジメチルアミノメタサイクリンを、15mlの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>に加える。5mlのイソブチレンまたはt - ブタノールを加え、反応物を6時間室温で攪拌する。反応物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8g) および40mlの水で中和し、水層を3回100mlのN - ブタノールで抽出する。抽出物を合わせ、乾燥すると、明るい黄色の固体として生成物の69%が生成する。分析試料は、初期溶媒の0.1%ギ酸に対して30分間30-100%のアセトニトリル勾配を使用してジニビルベンゼンでクロマトグラフィーにより得られる。

30

## 【0329】

実施例5：8 - 置換4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物の合成

9 - NO<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

1.0gの4 - デジメチルアミノドキシサイクリンHClを濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5ml) に溶かし、NaNO<sub>3</sub> (1.1当量) を1分間かけて加える。反応物を1時間攪拌し、続いて冷たく急速に攪拌しているエーテル (500ml) に滴下する。沈降物をエーテルで洗浄し、真空で乾燥すると、さらに精製することなく9 - NO<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリンが得られる。

## 【0330】

9 - NH<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

9 - NO<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリン (1g) をメタノール (50ml) に溶かし、100mgの10%Pd/Cと共にParr装置に注ぐ。反応物をH<sub>2</sub>で充填し、2時間振とうする。9 - アミノ4 - デジメチルアミノドキシサイクリンを分取アピック (apic) 精製により分離すると、9 - NH<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリンおよび7 - NH<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリンが得られる。

40

## 【0331】

9 - N<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

9 - NH<sub>2</sub>4 - デジメチルアミノドキシサイクリン (1.5g) を50mlの0.1NメタノールHClに溶かし、2.2mlの硝酸ブチルを続けて加える。反応物を1時間攪拌し、その後、生成物を400mLの乾燥エーテル中に沈降させると、4 - デジメチルアミノドキシサイクリンの9 - ジアゾニウム塩が得られる。

## 【0332】

50

9 - アジド4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

ナトリウムアジド (0.126g) を、9 - ジアゾニウム塩の加温0.1Nメタノール/HCl溶液 (1g) に加える。その後、混合物を室温で4時間攪拌し、ジエチルエーテルへの沈降により生成物を得る。

【0333】

9 - NH<sub>2</sub> - 8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

0.5gの9 - アジド4 - デジメチルアミノドキシサイクリンを、酢酸中の10mLのHBr (30重量%) に加え、反応物を室温で1時間攪拌する。生成物を分取C18HPLCにより得る。

【0334】

8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

100mgの9 - アミノ - 8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリンを、0.1N HCl中の1.1gの硝酸ブチルと反応させると、8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリンの9 - ジアゾニウム塩が得られる。反応物をリン酸で処理すると、粗固体として生成物が得られる。分取HPLCを使用して生成物を精製する。

【0335】

8 - フェニル - 4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、150mgのPd(OAc)<sub>2</sub>、および10mLのMeOHを、攪拌棒を有するフラスコに加え、系をアルゴンを使用して3回脱気する。水に溶かしたNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87mg、0.8mM) および脱気したアルゴンをシリンジを通して加え、これも脱気しておいたMeOH中のフェニルボロン酸 (68mg、0.55mM) と共に加える。反応物を2時間HPLCにより追跡し、その後、反応混合物を室温まで冷却する。溶液をろ過し、乾燥すると、粗混合物が得られる。固体をジメチルホルムアミドに溶かし、C18逆層シリカを使用して分取HPLC系に注入する。生成物画分を単離し、溶媒を真空で除去すると、生成物が得られる。

【0336】

8 - エチニル - 4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

1mmolの8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、50mgのテトラキストリフェニルホスフィノパラデート、12mgの酢酸パラジウム、32mgのヨウ化銅 (I) を、10mlのアセトニトリルに溶解/懸濁する。2mlから5mlのトリエチルアミンおよび3mmolから5mmolのエチンを加える。反応混合物を、周囲温度から70 °Cの間で激しく攪拌する。反応時間は2時間から24時間である。反応が完了すると、懸濁液をセライトベッドを通してろ過し、濃縮する。粗生成物を分取HPLCにより精製する。合わせた画分を濃縮し、約1mlのメタノールにとる。約3mlのHCl飽和メタノールを加え、生成物をエーテルで沈降する。

【0337】

8 - エテニル - 4 - デジメチルアミノドキシサイクリン

1mmolの8 - プロモ4 - デジメチルアミノドキシサイクリン、50mgのテトラキストリフェニルホスフィネートパラデート、12mgの酢酸パラジウム、32mgのヨウ化銅 (I) を、10mlのアセトニトリルに溶解/懸濁する。2mlから5mlのトリエチルアミンおよび3mmolから5mmolのエチンを加える。反応混合物を周囲温度から70 °Cの間で激しく攪拌する。反応時間は2時間から24時間である。反応が完了すると、懸濁液をセライトベッドを通してろ過し、濃縮する。粗生成物を分取HPLCにより精製する。合わせた画分を濃縮し、約1mlのメタノールにとる。約3mlのHCl飽和メタノールを加え、生成物をエーテルで沈降する。

【0338】

## 実施例6：インピトロでの最小阻害濃度 (MIC) アッセイ法

以下のアッセイ法を使用して、一般的な細菌に対するテトラサイクリン化合物の効力を決定する。2mgの各化合物を、100 μlのDMSOに溶かす。その後、溶液を、カチオン調整ミューラー・ヒントン (Mueller Hinton) プロス (CAMHB) に加え、これにより最終化合物濃度は200 μg/mlとなる。テトラサイクリン化合物溶液を、0.098 μg/mlの試験化合物濃度を用いて、50 μl容量まで希釈する。光学密度 (OD) 決定を、試験株の新鮮なlog相プロス培養液から作成する。希釈を行ない、最終細胞密度を1 × 10<sup>6</sup>CFU/mlとする。OD=1では、異

10

20

30

40

50

なる属における細胞密度はおよそ下記である：

大腸菌	$1 \times 10^9$ CFU/ml
黄色ブドウ球菌	$5 \times 10^8$ CFU/ml
腸球菌 (Enterococcus sp.)	$2.5 \times 10^9$ CFU/ml

【 0 3 3 9 】

50  $\mu$ lの細胞懸濁液を、マイクロタイタープレートの各ウェルに加える。最終細胞密度はおよそ $5 \times 10^5$ CFU/mlであるべきである。これらのプレートを、35℃で、周囲空気インキュベーター中で約18時間インキュベートする。プレートをマイクロプレートリーダーで解読し、必要であれば眼で調べる。MICは、増殖を阻害するテトラサイクリン化合物の最小濃度として定義される。

【 0 3 4 0 】

等価物

当業者は、単に日常的な実験を使用して、本明細書に記載した特定の手順に対する数多くの等価物を認識または確認できると思われる。このような等価物は本発明の範囲内であると考えられ、下記の特許請求の範囲により網羅される。本願全体を通じて引用した全ての参考文献、特許、および特許出願の内容が、参照として本明細書に組み入れられる。こうした特許、出願、および他の文書の適切な成分、プロセス、および方法が、本発明およびその態様のために選択され得る。

【 0 3 4 1 】

本願は、2001年6月29日に出願された「7 - 置換テトラサイクリン化合物 (7-Substituted Tetracycline Compounds)」と題した米国特許出願第09/895,812号；2001年3月13日に出願された「7 - 置換テトラサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/275,576号、および2000年7月7日に出願された「7 - 置換サンサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/216,760号に関連し、これらの出願の各々の全内容が、参照として本明細書に組み入れられる。

【 0 3 4 2 】

本願はまた、2001年6月29日に出願された「7,9 - 置換テトラサイクリン化合物」と題した米国特許出願第09/895,797号；および2001年3月13日に出願された「7,9 - 置換テトラサイクリン化合物 (7,9-Substituted Tetracycline Compounds)」と題した米国仮特許出願第60/275,620号に関連する。これらの出願の各々の全内容が、参照として本明細書に組み入れられる。

【 0 3 4 3 】

本願はまた、2001年6月29日に出願された「9 - 置換ミノサイクリン化合物 (9-Substituted Tetracycline Compounds)」と題した米国特許出願第09/895,857号；2001年3月13日に出願された「9 - 置換ミノサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/275,621号、および2000年7月7日に出願された「9 - 置換ミノサイクリン化合物」と題した米国仮特許出願第60/216,659号に関連し、その各々の全内容が、参照として本明細書に組み入れられる。

【 0 3 4 4 】

本願はまた、2001年6月29日に出願された米国特許出願第09/895,796号；2000年7月7日に出願された米国仮特許出願第60/216,580号；1999年9月14日に出願された米国仮特許出願第60/154,701号；2000年3月31日に出願された米国仮特許出願第60/193,972号；2000年3月31日に出願された米国仮特許出願第60/193,879号；2000年5月15日に出願された米国仮特許出願第60/204,158号；2000年6月16日に出願された米国仮特許出願第60/212,030号；および、2000年6月16日に出願された米国仮特許出願第60/212,471号に関連し、これらの出願の各々の全内容が、参照として本明細書に組み入れられる。

【 0 3 4 5 】

本願は、2001年6月29日に出願された「7,8,および9置換テトラサイクリン化合物」と題した米国特許出願第09/894,805号；2000年7月7日に出願された「7,8,および9置換テトラサイクリン化合物 (7,8, and 9-Substituted Tetracycline Compounds)」と題した米国

10

20

30

40

50

仮特許出願第60/216,656号；および、2000年8月4日に出願された「8-置換テトラサイクリン化合物」と題した国際特許出願番号PCT/US00/21366に関連する。本願はまた、2002年7月12日に出願された米国特許出願第60/395,696号に関連する。これらの出願の各々の全内容が、参照として本明細書に組み入れられる。

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月21日(2017.6.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

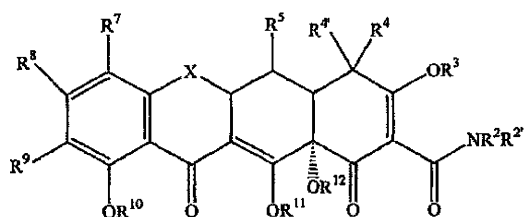
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式Iの置換テトラサイクリン化合物、および薬学的に許容されるその塩：



式中、

Xが、 $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^1\text{Y})$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^6$ 、 $\text{C}=\text{CR}^6\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$ 、またはOであり；

$\text{R}^2$ および $\text{R}^2'$ が、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^4$ および $\text{R}^4'$ が、各々独立的に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、水素、または、一緒になっている場合には、カルボニル基の酸素であり；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $\text{R}^{12}$ が、各々、水素またはプロドラッグ部分であり；

$\text{R}^5$ が、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、アリーールアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアリーールカルボニルオキシであり；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^6'$ が、各々独立的に、水素、メチレン、不在、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、またはアリーールアルキルであり；

$\text{R}^7$ が、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{7c}\text{C}(=\text{W}^1)\text{WR}^{7a}$ であり；

$\text{R}^9$ が、水素、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、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、アリーールアルキル、アミノ、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、チオニトロソ（例えば $-\text{N}=\text{S}$ ）、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}\text{C}(=\text{Z}^1)\text{ZR}^{9a}$ であり；

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

Z<sup>1</sup>が、O、S、または $\text{NR}^{9f}$ であり；

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

W<sup>1</sup>が、O、 $\text{NR}^{7f}$ 、Sであり；

$\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9d}$ 、および $\text{R}^{9e}$ が、各々独立的に、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、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロ環

、ヘテロ芳香族、またはプロドラッグ部分であり；

$R^8$ が、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；

$R^{13}$ が、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；ならびに

$Y'$ および $Y$ が、各々独立的に、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。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 245/20	(2006.01)	C 0 7 C 245/20	
C 0 7 C 247/18	(2006.01)	C 0 7 C 247/18	
A 6 1 K 31/65	(2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 D 317/60	(2006.01)	C 0 7 D 317/60	

- (31)優先権主張番号 60/347,065  
 (32)優先日 平成14年1月8日(2002.1.8)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/367,049  
 (32)優先日 平成14年3月21日(2002.3.21)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100142929  
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699  
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340  
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889  
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072  
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ネルソン マーク エル .  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウェルズリー ウースター ロード 735

(72)発明者 オーエメン クワシ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ノーウッド アpartment 101 エンガモア レー  
 ン 400

Fターム(参考) 4C022 DA06

4C086 AA01 AA02 AA03 DA29 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA59 ZB26  
 4H006 AA01 AB20 BJ30 BJ50 BM10 BM72 BN10 BN20 BN30 BP30  
 BR70 BS30 BU36 BU38 BU46 BV25 BV61  
 4H049 VN01 VP01 VQ37 VR24 VS37 VW01