



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.  
C07C 235/82 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년03월30일  
(11) 등록번호 10-0701635  
(24) 등록일자 2007년03월23일

(21) 출원번호	10-2001-7006216	(65) 공개번호	10-2001-0082303
(22) 출원일자	2001년05월17일	(43) 공개일자	2001년08월29일
심사청구일자	2004년10월29일		
번역문 제출일자	2001년05월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/027304	(87) 국제공개번호	WO 2000/28983
국제출원일자	1999년11월18일	국제공개일자	2000년05월25일

(81) 지정국  
국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 09/195,013 1998년11월18일 미국(US)  
60/108,948 1998년11월18일 미국(US)

(73) 특허권자 콜라제넥스 파마슈티칼스, 인크  
미합중국 펜실베이니아, 뉴타운, 유니버시티드라이브 41(우편번호:18940)

(72) 발명자 애쉬리로버트에이.  
미국18940펜실베이니아뉴타운우드힐로드63

라브카쥔제이.  
미국10987뉴욕텍시도파크타워힐로드

(74) 대리인 황의만

심사관 : 김용

전체 청구항 수 : 총 11 항

## (54) 신규한 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체

### (57) 요약

본 발명은 7, 8 및(또는) 9 위치가 치환될 수 있는 신규한 화학적으로 변형된 4-데디메틸아미노테트라시클린 화합물 및 이 4-데디메틸아미노 테트라시클린 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 다른 테트라시클린 화합물은 C4 위치에 옥심기, NH-알킬, 또는 N-NH-알킬기를 갖는 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체이다. 본 발명은 또한 이 신규한 화학적으로 변형된 4-데디메틸아미노테트라시클린 화합물 유효량을 포유 동물에게 투여하여 특정 증상 또는 질환으로 고통받는 포유 동물을 치료하는 방법을 제공한다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

삭제

#### 청구항 2.

삭제

#### 청구항 3.

삭제

#### 청구항 4.

삭제

#### 청구항 5.

삭제

#### 청구항 6.

삭제

#### 청구항 7.

삭제

#### 청구항 8.

삭제

#### 청구항 9.

삭제

#### 청구항 10.

삭제

#### 청구항 11.

삭제

## 청구항 12.

삭제

## 청구항 13.

삭제

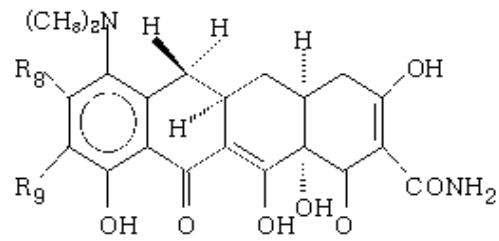
## 청구항 14.

삭제

## 청구항 15.

하기 화학식 P의 구조를 갖는 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물:

[화학식 P]

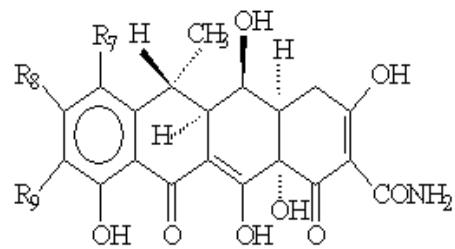


(상기 식에서, R<sub>8</sub> 은 수소이고, R<sub>9</sub> 는 니트로이다 (COL-1002)).

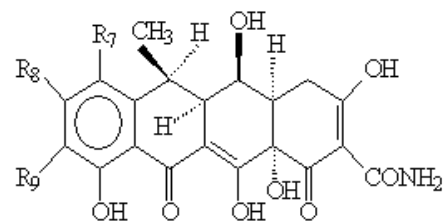
## 청구항 16.

하기 화학식 L, M, N 또는 O 의 구조를 갖는 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물:

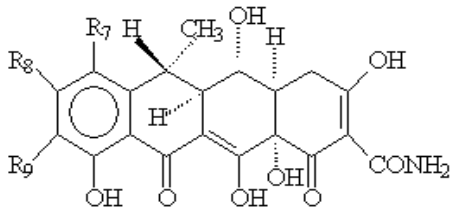
[화학식 L]



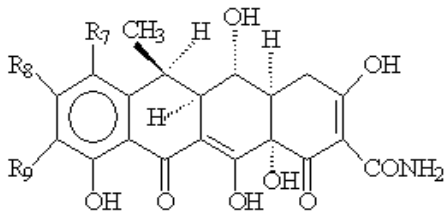
[화학식 M]



[화학식 N]



[화학식 O]



(상기 식들에서,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노 (COL-805)이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 니트로 (COL-804)이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아세트아미도 (COL-801)이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 디메틸아미노아세트아미도 (COL-802)이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노 (COL-803)이고,

상기 아실기의 알킬 부분은 지방족 알킬기이다).

## 청구항 17.

제16항에 있어서, R<sub>7</sub>이 수소이고, R<sub>8</sub>이 수소이고, R<sub>9</sub>가 아미노 (COL-805)인, 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 청구항 18.

제16항에 있어서, R<sub>7</sub>이 수소이고, R<sub>8</sub>이 수소이고, R<sub>9</sub>가 니트로 (COL-804)인, 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 청구항 19.

제16항에 있어서, R<sub>7</sub>이 수소이고, R<sub>8</sub>이 수소이고, R<sub>9</sub>가 아세트아미도 (COL-801)인, 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 청구항 20.

제16항에 있어서,  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 디메틸아미노아세트아미도 (COL-802)인, 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

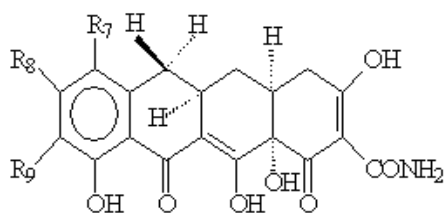
## 청구항 21.

제16항에 있어서,  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 팔미트아미드 (COL-803)인, 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 청구항 22.

하기 화학식 K의 구조를 갖는 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물:

[화학식 K]



(식 중,  $R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아미노 (COL-308)이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 팔미트아미드 (COL-311)이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 디메틸아미노 (COL-306)이다).

## 청구항 23.

제22항에 있어서,  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 아미노 (COL-308)인 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 청구항 24.

제22항에 있어서,  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 팔미트아미드 (COL-311)인 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 청구항 25.

제22항에 있어서,  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 디메틸아미노 (COL-306)인 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물.

## 명세서

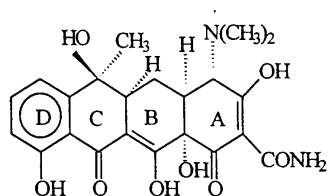
### 기술분야

본 발명은 신규한 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체, 상기한 신규 유도체를 제조하는 방법 및 상기 유도체를 이용하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

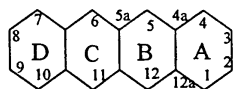
테트라시클린 화합물은 하기 일반 구조식 A로 나타내어진다.

[구조식 A]



고리 핵의 번호는 다음과 같이 매겨진다.

[구조식 B]



테트라시클린은 5-OH(테라마이신) 및 7-Cl(아우레오마이신) 유도체와 더불어 천연으로 존재하며, 항생제로 널리 알려져 있다. 천연 테트라시클린은 항생제 특성이 손상되지 않으면서 변형될 수 있다(구조 중의 특정 원소들은 유지되어야만 함). 기본 테트라시클린 구조에 대해 이루어질 수 있는 또는 이루어질 수 없는 변형에 대해 미츠셔(Mitscher)가 검토하여 그의 문헌[The Chemistry of Tetracyclines, Chapter 6, Marcel Dekker, Publishers, New York(1978)]에 보고하였다. 미츠셔에 따르면, 테트라시클린 고리 시스템의 5-9 위치에 있는 치환체들을 항생제 특성에 전혀 손상을 주지 않으면서 변형시킬 수 있다. 그러나, 기본 고리 시스템을 변화시키거나, 1-4 및 10-12 위치의 치환체들을 교체하는 것은 일반적으로 항균 활성을 실질적으로 손상시키거나 항균 효과를 없게 한다. 화학적으로 변형된 테트라시클린(이후 CMT로 부름)의 예로는 통상적으로 비항균성 테트라시클린으로 알려진 4-데디메틸아미노테트라시클린이 있다.

몇몇 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체가 미국 특허 제3,029,284호 및 제5,122,519호에 개시되어 있다. 개시된 유도체는 D 고리 상의 C7 및 C9 위치에 수소 및 다른 치환체를 갖는 6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 및 5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린이다. 치환체로는 아미노, 니트로, 디(저급 알킬)아미노, 및 모노(저급 알킬)아미노 또는 할로겐이 포함된다. 6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체 및 5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체는 항균제로 유용한 것으로 기재되어 있다.

다른 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체로서, A 고리의 C4 위치에 옥심기를 갖는 유도체가 미국 특허 제3,622,627호 및 제3,824,285호에 개시되어 있다. 이들 옥심 유도체들은 C7 위치의 치환체로 수소 및 할로젠을 가지며, 7-할로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린 및 7-할로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린이 여기에 포함된다.

알킬아미노(NH-알킬) 및 알킬히드라존(N-NH-알킬)기가 4-데디메틸아미노테트라시클린 상의 C4 위치의 A 고리 상에 치환된 바 있다. 이들 화합물은 항균 특성으로 알려져 있다(미국 특허 제3,345,370호, 제3,609,188호, 제3,622,627호, 제3,824,285호, 제3,622,627호, 제3,502,660호, 제3,509,184호, 제3,502,696호, 제3,515,731호, 제3,265,732호, 제5,122,519호, 제3,849,493호, 제3,772,363호 및 제3,829,453호 참조).

테트라시클린이 항생제 특성 이외에, 다른 여러 가지 용도를 갖고 있음이 공지되어 있다. 예를 들면, 테트라시클린은 콜라겐분해효소(MMP-1), 젤라틴 분해효소(MMP-2) 및 스트로멜리신(MMP-3)을 포함하는 기질 금속단백분해효소(MMP)와 같은 콜라겐 파괴 효소의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다(골롭(Golub) 등의 문헌 [J. Periodont. Res. 20:12-23 (1985)]; 골롭 등의 문헌 [Crit. Revs. Oral Biol. Med. 2:297-322(1991)]; 미국 특허 제4,666,897호; 제4,704,383호; 제4,935,411호; 및 제4,935,412호 참조). 또한, 테트라시클린은 포유 동물의 골격근의 소모성 단백질이 분해되는 것을 억제하고(미국 특허 제5,045,538호 참조), 포유 동물 세포에서 IL-10 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

그 밖에도, 테트라시클린은 골단백질 합성을 촉진하고(미국 특허 Re. 34,656호 참조), 장기 배양에서 골 재흡수를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(미국 특허 제4,704,383호 참조).

유사하게, 골롭 등은 미국 특허 제5,532,227호에서 테트라시클린이 단백질의 과도한 당화를 개선시킨다고 개시하였다. 특히, 테트라시클린은 당뇨병에서 콜라겐의 과도한 당화로 인해 초래되는 과도한 콜라겐 가교 결합을 억제한다.

미국 특허 제5,532,227호에 개시된 바와 같이, 테트라시클린은 또한 건선과 같이 염증성 상태와 관련있는 과도한 인지질 분해효소 A<sub>2</sub> 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 그 밖에도, 테트라시클린은 시클로옥시게나제-2(COX-2), 종양괴사인자(TNF), 산화질소 및 IL-1(인터루킨-1)을 억제하는 것으로 알려져 있다.

이러한 특성들은 테트라시클린을 많은 질환의 치료에 있어서 유용하게 하였다. 예를 들면, 테트라시클린(비항균성 테트라시클린을 포함)은 관절염 치료에 효과가 있는 것으로 여러 번 제안되었다(그린왈드(Greenwald) 등의 문헌 ["Tetracyclines Suppress Metalloproteinase Activity in Adjuvant Arthritis and, in Combination with Flurbiprofen, Ameliorate Bone Damage," Journal of Rheumatology 19:927-938(1992)]; 그린왈드 등의 문헌 ["Treatment of Destructive Arthritic Disorders with MMP Inhibitors: Potential Role of Tetracyclines in, Inhibition of Matrix Metalloproteinases: Therapeutic potential," Annals of the New York Academy of Sciences 732:181-198(1994)]; 클로펜버그(Kloppenburger) 등의 문헌 ["Minocycline in Active Rheumatoid Arthritis," Arthritis Rheum 37:629-636 (1994)]; 라이언(Ryan) 등의 문헌 ["Potential of tetracycline to Modify Cartilage Breakdown in Osteoarthritis," Current Opinion in Rheumatology 8: 238-247(1996)]; 오델(O'Dell) 등의 문헌 ["Treatment of Early Rheumatoid Arthritis with Minocycline or Placebo," Arthritis Rheum 40:842-848(1997)] 참조).

테트라시클린은 또한 피부 질환의 치료에 있어서의 용도에 대해 제안되었다. 예를 들면, 화이트(White) 등은 문헌 [Lancet, Apr. 29, p.966(1989)]에서 테트라시클린 미노시클린이 과도한 콜라겐 분해 효소와 관련 있는 것으로 믿어지는, 생명을 위협하는 피부 상태인 이영양성 수포성 표피박리증을 치료하는 데 효과가 있음을 보고하였다.

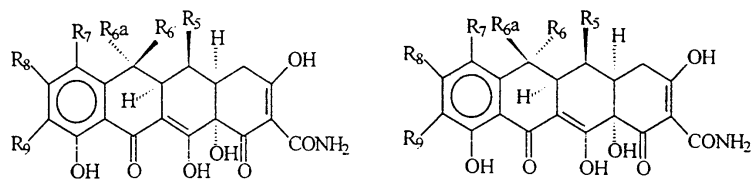
그 밖에도 몇몇 조사에서 테트라시클린과 금속단백분해효소의 억제제가 종양 진행(드클릭(DeClerck) 등의 문헌 [Annals N.Y. Acad. Sci., 732:222-232(1994)] 참조), 골 재흡수(리프킨(Rifkin) 등의 문헌 [Annals N.Y. Acad. Sci., 732:165-180(1994)] 참조), 혈관 형성(마라고우다키스(Maragoudakis) 등의 문헌 [Br.J. Pharmacol., 111:894-902(1994)] 참조)을 억제하고, 항염증성을 가질 수 있음이 제안되었다(라마무티(Ramamurthy) 등의 문헌 [Annals N.Y. Acad. Sci., 732:427-430(1994)] 참조).

상기에 근거하여, 테트라시클린은 여러가지 치료에 효과적임이 밝혀졌다. 그러나, 새로운 4-테디메틸아미노테트라시클린 유도체, 이 신규한 유도체의 생성 방법 및 이들 유도체를 여러 유형의 질환 또는 상태 치료를 위해 이용하는 방법에 대한 요구가 남아 있었다.

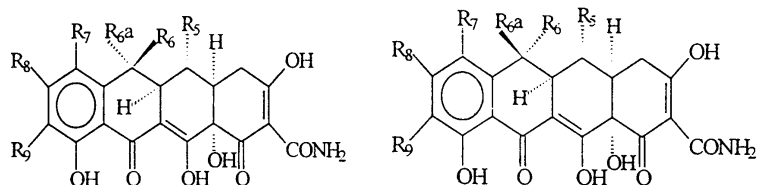
### 발명의 상세한 설명

이제 본 발명에 이르러 하기 화학식 C, D, E 및 F의 테트라시클린 화합물 및 제약학적으로 허용되거나 허용되지 않는 그의 염에 의해 상기 및 다른 목적들이 달성될 수 있음이 밝혀졌다.

[구조식 C] [구조식 D]



[구조식 E] [구조식 F]



(상기 식들에서,  $R_7$ 은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오키아르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_{6a}$ 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_6$  및  $R_5$ 는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_8$ 은 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_9$ 는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오키아르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디아조늄, 디(저급 알킬)아미노 및  $RCH(NH_2)CO$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R$ 은 수소 또는 저급 알킬이며,

단,  $R_7$  및  $R_9$ 가 수소일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_{6a}$ ,  $R_6$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소이고,  $R_7$ 이 수소, 아미노, 니트로, 할로젠, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$  및  $R_9$ 가 모두 수소이고,  $R_5$ 가 히드록실이고,  $R_7$ 이 수소, 아미노, 니트로, 할로젠 또는 디에틸아미노일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$ 이 히드록실이고,  $R_5$ ,  $R_7$  및  $R_9$ 가 모두 수소일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_{6a}$ ,  $R_6$  및  $R_5$ 가 모두 수소이고,  $R_9$ 가 메틸아미노이고,  $R_7$ 이 디메틸아미노일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

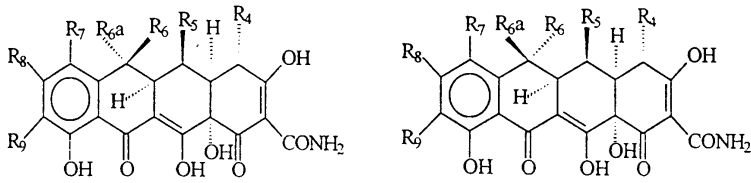
$R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$ 이 수소이고,  $R_5$ 가 히드록실이고,  $R_9$ 가 메틸아미노이고,  $R_7$ 이 디메틸아미노일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소이고,  $R_7$ 이 시아노일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 한다)

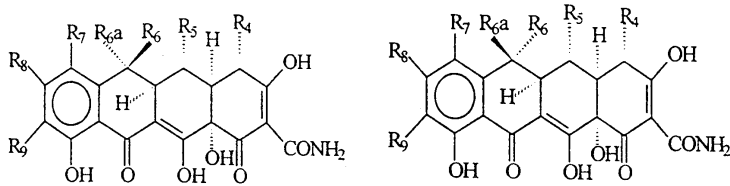
다른 실시 양태에서 본 발명은 하기 화학식 G, H, I 및 J의 테트라시클린 화합물 및 제약학적으로 허용되거나 허용되지 않는 그의 염을 제공한다.



[구조식 G] [구조식 H]



[구조식 I] [구조식 J]



(상기 식들에서,  $R_7$ 은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오키아르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_{6a}$ 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_6$  및  $R_5$ 는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_4$ 는 NOH, N-NH-A 및 NH-A(이 때, A는 저급 알킬기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_8$ 은 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_9$ 는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오키아르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노 및  $RCH(NH_2)CO$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 수소 또는 저급 알킬이며,

단,  $R_4$ 가 NOH, N-NH-알킬 또는 NH-알킬이고,  $R_7$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_6$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_4$ 가 NOH이고,  $R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$ 이 수소 또는 히드록실이고,  $R_7$ 이 할로젠이고,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_4$ 가 N-NH-알킬이고,  $R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$ 이 히드록실이고,  $R_7$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_4$ 가 NH-알킬이고,  $R_{6a}$ ,  $R_6$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소이고,  $R_7$ 이 수소, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노 또는 히드록실일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

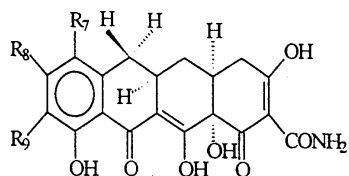
$R_4$ 가 NH-알킬이고,  $R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$  및  $R_9$ 가 모두 수소이고,  $R_5$ 가 히드록실이고,  $R_7$ 이 모노(저급 알킬)아미노 또는 디(저급 알킬)아미노일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 하고;

$R_4$ 가 NH-알킬이고,  $R_{6a}$ 가 메틸이고,  $R_6$ 이 히드록시 또는 수소이고,  $R_7$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 모두 수소일 때,  $R_8$ 은 반드시 할로젠이어야 한다)

다른 실시 양태에서 본 발명은 하기 일반 화학식 (I)~(IV)을 갖는 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물 및 제약학적으로 허용되거나 허용되지 않는 그의 염을 제공한다.

#### 일반 화학식 (I)

[구조식 K]



(상기 식에서,  $R_7$ 은 아지도이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 수소가거나,

$R_7$ 은 디메틸아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아지도이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아미노이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아지도이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 니트로이거나,

$R_7$ 은 디메틸아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아미노이거나,

$R_7$ 은 아실아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 수소가거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아실아미노이거나,

$R_7$ 은 아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 니트로이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 (N,N-디메틸)글리실아미노이거나,

$R_7$ 은 아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아미노이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 에톡시티오펜카르보닐티오이거나,

$R_7$ 은 디메틸아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아실아미노이거나,

$R_7$ 은 디메틸아미노이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 디아조늄이거나,

$R_7$ 은 디메틸아미노이고,  $R_8$ 은 클로로이고,  $R_9$ 는 아미노이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 클로로이고,  $R_9$ 는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 모노알킬아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 니트로이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,

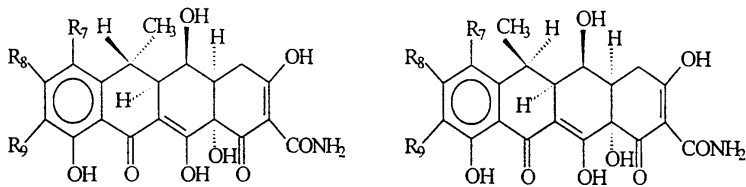
R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 디메틸아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

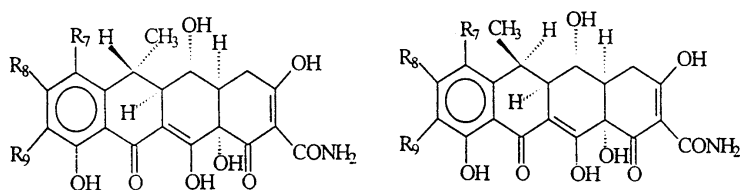
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 디메틸아미노이다)

## 일반 화학식 (II)

[구조식 L] [구조식 M]



[구조식 N] [구조식 O]



(상기 식들에서, R<sub>7</sub>은 아지도이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아지도이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

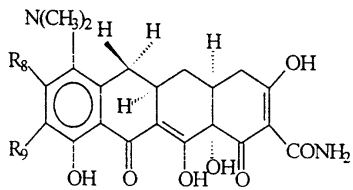
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아지도이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 니트로이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소가거나,  
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 니트로이거나,  
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 (N,N-디메틸)글리실아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 에톡시티오키아르보닐티오이거나,  
R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 디아조늄이거나,  
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 디메틸아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 디아조늄이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소가거나,  
R<sub>7</sub>은 에톡시티오키아르보닐티오이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소가거나,  
R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>이 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>이 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 수소가거나,  
R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 수소가거나,  
R<sub>7</sub>은 모노알킬아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,  
R<sub>7</sub>은 니트로이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이다)

#### 일반 화학식 (III)

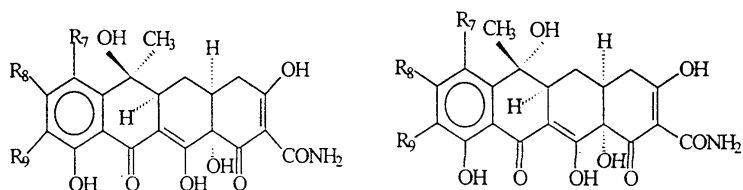
[구조식 P]



(상기 식에서, R<sub>8</sub>은 수소 또는 할로겐이고, R<sub>9</sub>는 니트로, (N,N-디메틸)글리실아미노 및 에톡시티오카르보닐티오로 이루어진 군으로부터 선택된다)

#### 일반 화학식 (IV)

[구조식 Q] [구조식 R]



(상기 식들에서, R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 니트로이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 아지도이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아지도이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아지도이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 니트로이거나,

R<sub>7</sub>은 브로모이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 니트로이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 (N,N-디메틸)글리실아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 디에틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 에톡시티오키아르보닐티오키이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 메틸아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 디메틸아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아실아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 수소이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

R<sub>7</sub>은 아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

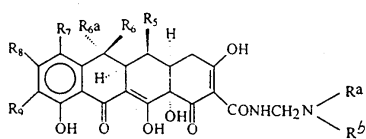
R<sub>7</sub>은 아실아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 수소이거나,

R<sub>7</sub>은 모노알킬아미노이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이거나,

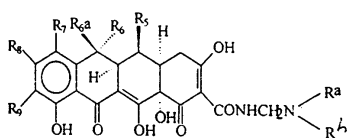
R<sub>7</sub>은 니트로이고, R<sub>8</sub>은 클로로이고, R<sub>9</sub>는 아미노이다)

또 다른 실시 양태에서 본 발명은 하기 화학식들중 하나의 테트라시클린 화합물 및 제약학적으로 허용되거나 허용되지 않는 그의 염을 제공한다.

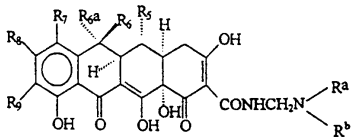
[구조식 S]



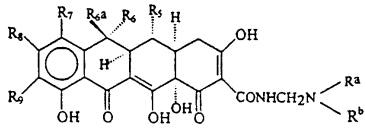
[구조식 T]



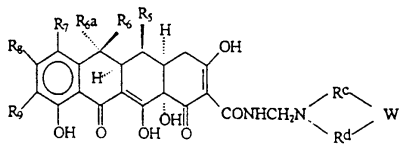
[구조식 U]



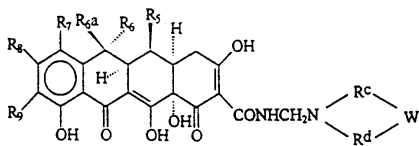
[구조식 V]



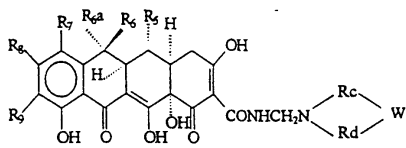
[구조식 W]



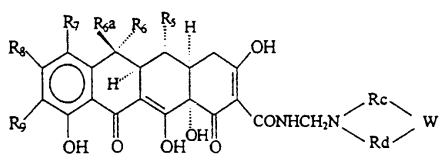
[구조식 X]



[구조식 Y]



[구조식 Z]



(상기 식들에서, R<sub>7</sub>은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_{6a}$ 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_6$  및  $R_5$ 는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_8$ 는 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_9$ 는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오펜카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디아조늄, 디(저급 알킬)아미노 및  $RCH(NH_2)CO$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 1-메틸에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단  $R^a$  및  $R^b$ 가 둘다 수소일 수는 없고;

$R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로  $(CH_2)_nCHR^e$ (이 때,  $n$ 은 0 또는 1이고,  $R^e$ 는 수소, 알킬, 히드록시, 저급 ( $C_1-C_3$ ) 알콕시, 아미노 또는 니트로로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

$W$ 는  $(CHR^e)_m$ (이 때,  $m$ 은 0 내지 3이고,  $R^e$ 는 상기와 같음),  $NH$ ,  $N(C_1-C_3)$  직쇄 또는 분지쇄 알킬,  $O$ ,  $S$  및  $N(C_1-C_4)$  직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다)

본 발명은 비항균량의 테트라시클린 화합물의 혜택을 받을 수 있는 상태로 고통받는 포유 동물을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 상태의 예로는 과다한 콜라겐 파괴, 과다한 MMP 효소 활성, 과다한 TNF 활성, 과다한 산화질소 활성, 과다한 IL-1 활성, 과다한 엘라스타제 활성, 과다한 골밀도 손실, 과다한 단백질 분해, 과다한 근육 소모, 콜라겐의 과다한 당화, 과다한 COX-2 활성, 불충분한 골 단백질 합성, 불충분한 인터루킨-10 생성 또는 과다한 인지질분해효소  $A_2$  활성을 특징으로 하는 것들이 포함된다. 치료 방법은 본 발명의 테트라시클린 화합물 유효량을 포유 동물에 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 상기 및 다른 잇점은 본원에 서술되는 상세한 설명으로부터 이해될 것이다. 하기 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

## 실시예

하기 실시예는 본 발명의 추가 이해를 위해 제공된 것이며, 어떤 방식으로든 본 발명의 유효 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

### [실시예 1]

4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-테메틸-6-테옥시-9-니트로테트라시클린 술페이트

진한 황산 25ml 중의 4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-테메틸-6-테옥시테트라시클린 용액에 질산칼륨 1.05 밀리몰을 첨가하였다. 얻어진 용액을 냉욕 온도에서 15 분 동안 교반하고, 차가운 에테르 1ℓ에 교반하며 부었다. 침전된 고체를 가라앉히고, 대부분의 용매를 기울여 따라내었다. 잔류 물질을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 고체를 수집하여 차가운 에테르로 충분히 헹구었다. 생성물을 진공 데시케이터 중에서 밤새 건조시켰다.

### [실시예 2]

9-아미노-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-테메틸-6-테옥시테트라시클린 술페이트



에탄올 30ml 중의 실시예 1의 9-니트로 화합물 300mg의 용액에  $\text{PtO}_2$  50mg을 첨가하였다. 혼합물을 이론상의 수소 양이 흡수될 때까지 대기압에서 수소화시켰다. 시스템을 질소로 플라싱하고, 촉매  $\text{PtO}_2$ 를 여과하고, 여액을 에테르 300mg에 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 3]

9-아세트아미도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 술페이트

1,3-디메틸-2-이미다졸리딘은 2.0ml 중의 실시예 2로부터 얻은 9-아미노-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 술페이트 500mg의 충분히 교반한 차가운 용액에 중탄산나트륨 500mg을 첨가한 후, 염화아세틸 0.21ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 에테르 500ml에 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 4]

4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-디아조늄테트라시클린 술페이트

빙욕 중에서 차갑게 한 메탄올 중의 0.1N 염산 중의 실시예 2로부터 얻은 9-아미노-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 술페이트 0.5 g의 용액에 n-부틸 니트라이트 0.5ml를 첨가하였다. 용액을 빙욕 온도에서 30 분 동안 교반하고, 에테르 250ml에 부었다. 분리된 생성물을 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 5]

9-아지도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 술페이트

0.1 N 메탄올성 염화수소 10ml 중의 실시예 4로부터 얻은 4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-디아조늄테트라시클린 술페이트 0.3 밀리몰의 용액에 나트륨 아지도 0.33 밀리몰을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르 200ml에 부었다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 6]

9-아미노-8-클로로-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 술페이트

실시예 4로부터 얻은 9-아지도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 히드로클로라이드 1 g을 0℃에서 HCl로 포화시킨 진한 황산 10ml에 용해하였다. 혼합물을 빙욕 온도에서 1.5 시간 동안 교반하고, 차가운 에테르 500ml에 서서히 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 7]

4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-에톡시티오카르보닐티오-테트라시클린 술페이트

물 15ml 중의 실시예 4로부터 얻은 4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-디아조늄테트라시클린 술페이트 1.0 밀리몰의 용액을 물 15ml 중의 칼륨 에틸 크산테이트 1.15 밀리몰의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성물을 분리하고, 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 8A]

일반적인 질화 절차

0℃의 진한 황산 25ml 중의 4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린 1 밀리몰에 질산칼륨 1 밀리몰을 교반하며 첨가하였다. 반응 용액을 15 분 동안 교반하고, 잘게 부순 얼음 100 g에 부었다. 이 수용액을 매번 부탄올 20ml로 5회 추출하였다. 부탄올 추출물을 매번 물 10ml로 3회 세척하고, 진공 중에 부피 25ml로 농축시켰다. 침전된 연한 황색의 결정성 고체를 여과하고, 부탄올 2ml로 세척하고, 60℃에서 진공 중에 2 시간 동안 건조시켰다. 이 고체는 두 모노니트로 이성질체의 혼합물이었다.

#### [실시예 8B]

##### 4-테디메틸아미노-6-테옥시-9-니트로테트라시클린

메탄올 25 ml 중의 4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린(두 이성질체의 혼합물)로부터 얻어지는 질화 생성물 980mg에 충분한 트리에틸아민을 첨가하여 고체를 용해시켰다. 여과된 용액(pH 9.0)을 진한 황산을 이용하여 pH 5.2로 조정하였다. 황색의 결정성 고체(236mg)를 얻었다(수율 29%). 이때 물질은 꽤 순수하며, 오직 소량의 7-이성질체를 함유하였다. 컬럼 내 채워진 규조토와 클로로포름:부탄올:0.5M 인산염 완충액(pH 2)(16:1:10)의 용매 시스템을 이용하는 액체 분배 크로마토그래피로 최종 정제를 실시하였다.

#### [실시예 9]

##### 4-테디메틸아미노-6-테옥시-7-니트로테트라시클린

실시에 8로부터 얻은 메탄올 여액을 진한 황산을 이용하여 pH 1.0으로 즉시 조정하였다. 연한 황색의 결정성 고체를 황산염으로 얻었다. 이 황산염의 수용액(25mg/ml)을 2N 탄산나트륨을 이용하여 pH 5.2로 조정하여 정제된 자유 염기를 얻었다.

#### [실시예 10]

##### 9-아미노-4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린

에탄올 30ml 중의 실시예 8에서 제조한 9-니트로 화합물 300mg의 용액에 PtO<sub>2</sub> 50mg을 첨가하였다. 혼합물을 이론상 수소 양이 흡수될 때까지 대기압에서 수소화시켰다. 시스템을 질소로 플러싱하고, 촉매 PtO<sub>2</sub>를 여과하고, 여액을 에테르 300ml에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

#### [실시예 11]

##### 9-아세트아미도-4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린 술페이트

1,3-디메틸-2-이미다졸리딘은 2.0ml 중의 실시예 10으로부터 얻은 9-아미노-4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린 술페이트 500mg의 충분히 교반한 차가운 용액에 중탄산나트륨 500mg을 첨가한 후, 염화아세트 0.21ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 에테르 500ml에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

#### [실시예 12]

##### 4-테디메틸아미노-6-테옥시-9-디아조늄테트라시클린 술페이트

빙욕 중에서 차갑게 한 메탄올 중의 0.1N 염산 중의 실시예 10으로부터 얻은 9-아미노-4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린 술페이트 0.5 g의 용액에 n-부틸 니트라이트 0.5ml를 첨가하였다. 용액을 빙욕 온도에서 30 분 동안 교반하고, 에테르 250ml에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

#### [실시예 13]

##### 9-아지도-4-테디메틸아미노-6-테옥시테트라시클린 술페이트

0.1 N 메탄올성 염화수소 10ml 중의 실시예 12로부터 얻은 4-테디메틸아미노-6-데옥시-9-디아조늄테트라시클린 술페이트 0.3 밀리몰의 용액에 나트륨 아지드 0.33 밀리몰을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르 200ml에 부었다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 데시케이트 중에서 건조시켰다.

[실시예 14]

9-아미노-8-클로로-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린 술페이트

실시예 13으로부터 얻은 9-아지도-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린 히드로클로라이드 1 g을 0℃에서 HCl로 포화시킨 진한 황산 10ml에 용해하였다. 혼합물을 빙옥 온도에서 1.5 시간 동안 교반하고, 차가운 에테르 500ml에 서서히 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이트 중에서 건조시켰다.

[실시예 15]

4-테디메틸아미노-6-데옥시-9-에톡시티오카르보닐티오테트라시클린 술페이트

물 15ml 중의 실시예 12로부터 얻은 4-테디메틸아미노-6-데옥시-9-디아조늄테트라시클린 술페이트 1.0 밀리몰의 용액을 물 15ml 중의 칼륨 에틸 크산테이트 1.15 밀리몰의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이트 중에서 건조시켰다.

[실시예 16]

9-디메틸아미노-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린 술페이트

에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 10ml 중의 실시예 10으로부터 얻은 9-아미노 화합물 100mg의 용액에 진한 황산 0.05ml, 40% 포름알데하이드 수용액 0.4ml 및 10% 탄소 상 팔라듐 촉매 100mg을 첨가하였다. 혼합물을 대기압 하의 실온에서 20 분 동안 수소화하였다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 5ml 중에 용해하고, 용액을 에테르 100ml에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조시켜 90mg을 얻었다.

[실시예 17]

7-아미노-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린

이 화합물은 절차 A 또는 B를 이용하여 제조할 수 있다.

절차 A: 에탄올 30ml 중의 실시예 1로부터 얻은 7-니트로 화합물 300mg의 용액에  $\text{PtO}_2$  50mg을 첨가하였다. 혼합물을 이론상의 수소 양이 흡수될 때까지 대기압에서 수소화시켰다. 시스템을 질소로 플러싱하고, 촉매  $\text{PtO}_2$ 를 여과하고, 여액을 에테르 300mg에 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 데시케이트 중에서 건조시켰다.

절차 B: 6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린 1 g을 -10℃에서 TFT 7.6ml 및 메탄술폰산 10.4ml에 용해하였다. 혼합물을 0℃로 가온한 후, 디벤질 아조디카르복실레이트 0.86 g의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 0℃에서 교반하여 7-[1,2-비스(카르보벤질옥시)히드라지노]-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린을 얻었다. 2-메톡시에탄올 70ml 및 10% Pd-C 300mg 중의 상기 물질 1 밀리몰의 용액을 실온에서 수소화하여 7-아미노-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린을 얻었다.

[실시예 18]

7-아미노-6-데옥시-5-히드록시-4-테디메틸아미노테트라시클린

6-데옥시-5-히드록시-4-테디메틸아미노테트라시클린 1 g을 -10℃에서 TFT 7.6ml 및 메탄술폰산 10.4ml에 용해하였다. 혼합물을 0℃로 가온한 후, 디벤질 아조디카르복실레이트 0.86 g의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 0℃에서

교반하여 7-[1,2-비스(카르보벤질옥시)히드라지노]-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린을 얻었다. 2-테옥시에탄올 70ml 및 10% Pd-C 300mg 중의 상기 물질 1 밀리몰의 용액을 실온에서 수소화하여 7-아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린을 얻었다.

[실시예 19]

7-아세트아미도-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트

1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 2.0ml 중의 실시예 18로부터 얻은 7-아미노-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트 500mg의 충분히 교반한 차가운 용액에 중탄산나트륨 500mg을 첨가한 후, 염화아세트 0.21ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 에테르 500ml에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 20]

4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시-7-디아조늄테트라시클린 염화수소

빙욕 중에서 차갑게 한 메탄올 중의 0.1N 염산 중의 실시예 20으로부터 얻은 7-아미노-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트 0.5 g의 용액에 n-부틸 니트라이트 0.5ml를 첨가하였다. 용액을 빙욕 온도에서 30 분 동안 교반하고, 에테르 250ml에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 21]

7-아지도-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린

0.1 N 메탄올성 염화수소 10ml 중의 실시예 20으로부터 얻은 4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시-7-디아조늄테트라시클린 염화수소 0.3 밀리몰의 용액에 나트륨 아지드 0.33 밀리몰을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르 200ml에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 22]

7-아미노-8-클로로-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트

실시예 21로부터 얻은 7-아지도-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트 1 g을 0℃에서 진한 황산(사전에 염산으로 포화시킴) 10ml에 용해하였다. 혼합물을 빙욕 온도에서 1.5 시간 동안 교반하고, 차가운 에테르 500ml에 서서히 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 23]

4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시-7-에톡시티오카르보닐티오테트라시클린

물 15ml 중의 실시예 20으로부터 얻은 4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시-7-디아조늄테트라시클린 염화수소 1.0 밀리몰의 용액을 물 15ml 중의 칼륨 에틸 크산테이트 1.15 밀리몰의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 24]

7-디메틸아미노-4-테디메틸아미노-6-테옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트

에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 10ml 중의 7-아미노 화합물 100mg의 용액에 진한 황산 0.05ml, 40% 포름알데하이드 수용액 0.4ml 및 10% 탄소 상 팔라듐 촉매 100mg을 첨가하였다. 혼합물을 대기압 하의 실온에서 20 분 동안 수소로 환원시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 5ml 중에 용해하고, 이 용액을 에테르 100ml에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조시켜 78mg을 얻었다.

[실시예 25]

7-디에틸아미노-4-테디메틸아미노-5-히드록시테트라시클린 술페이트

에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 10ml 중의 7-아미노 화합물 100mg의 용액에 진한 황산 0.05ml, 아세트알데하이드 0.4ml 및 10% 탄소 상 팔라듐 촉매 100mg을 첨가하였다. 혼합물을 대기압 하의 실온에서 20 분 동안 수소로 환원시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 5ml 중에 용해하고, 이 용액을 에테르 100ml에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조시켰다.

[실시예 26]

4-테디메틸아미노-6-데옥시-7-디아조늄테트라시클린 염화수소

빙욕 중에서 차갑게 한 메탄올 중의 0.1N 염산 10ml 중의 실시예 17로부터 얻은 7-아미노-4-테디메틸아미노-6-데옥시 테트라시클린 술페이트 0.5 g의 용액에 n-부틸 니트라이트 0.5ml를 첨가하였다. 용액을 빙욕 온도에서 30 분 동안 교반하고, 에테르 250ml에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 27]

7-아지도-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린

0.1 N 메탄올성 염화수소 10ml 중의 실시예 26으로부터 얻은 4-테디메틸아미노-6-데옥시-7-디아조늄테트라시클린 염화수소 0.3 밀리몰의 용액에 나트륨 아지드 0.33 밀리몰을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르 200ml에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 28]

7-아미노-8-클로로-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린 술페이트

7-아지도-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라시클린 술페이트 1 g을 0℃에서 진한 황산 (사전에 염산으로 포화시킴) 10ml에 용해하였다. 혼합물을 빙욕 온도에서 1.5 시간 동안 교반하고, 차가운 에테르 500ml 에 서서히 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 29]

4-테디메틸아미노-6-데옥시-7-에톡시티오카르보닐티오테트라시클린

물 15ml 중의 실시예 26으로부터 얻은 4-테디메틸아미노-6-데옥시-7-디아조늄테트라시클린 염화수소 1.0 밀리몰의 용액을 물 15ml 중의 칼륨 에틸 크산테이트 1.15 밀리몰의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 30]

7-디메틸아미노-4-테디메틸아미노-6-데옥시테트라시클린 술페이트

에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 10ml 중의 실시예 26으로부터 얻은 7-아미노 화합물 100mg의 용액에 진한 황산 0.05ml, 40% 포름알데하이드 수용액 0.4ml 및 10% 탄소 상 팔라듐 촉매 100mg을 첨가하였다. 혼합물을 대기압 하의 실온에서 20 분 동안 수소로 환원시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 5ml 중에 용해하고, 이 용액을 에테르 100ml에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조시켜 78mg을 얻었다.

[실시예 31]

9-아세트아미도-8-클로로-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-6-테메틸테트라시클린

1,3-디메틸-2-이미다졸리딘은 2.0ml 중의 실시예 6으로부터 얻은 9-아미노-8-클로로-4-테디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸-7-디메틸아미노테트라시클린 술페이트 500mg의 충분히 교반한 차가운 용액에 중탄산나트륨 500mg을 첨가한 후, 염화아세트 0.21ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 에테르 500ml에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 32]

8-클로로-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸-9-에톡시티오카르보닐티오테트라시클린

물 15ml 중의 칼륨 에틸 크산테이트 1.15 밀리몰의 용액에 물 15ml 중의 8-클로로-4-테디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸-7-디메틸아미노-9-디아조늄테트라시클린 염화수소 1.0 밀리몰의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 데시케이터 중에서 건조시켰다.

[실시예 33]

8-클로로-9-디메틸아미노-4-테디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸테트라시클린 술페이트

에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 10ml 중의 실시예 6으로부터 얻은 9-아미노 화합물 100mg의 용액에 진한 황산 0.05ml, 아세트알데하이드 0.4ml 및 10% 탄소 상 팔라듐 촉매 100mg을 첨가하였다. 혼합물을 대기압 하의 실온에서 20 분 동안 수소로 수소화하였다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 5ml 중에 용해하고, 용액을 에테르 100ml에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조시켰다.

[실시예 34]

N-(4-메틸피페라진-1-일)메틸-4-테디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린

포름알데하이드(37%) 58mg(0.2 밀리몰) 수용액을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 5.0ml 중의 4-테디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 203mg(0.49 밀리몰)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 1-메틸피페라진 56mg(0.56 밀리몰)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고, 20 분 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 고체 생성물을 용매로 세척하고, 진공여과하여 건조시켰다.

[실시예 35]

N-(4-메틸피페라진-1-일)메틸-4-테디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라시클린

37% 포름알데하이드 49mg(0.60 밀리몰) 수용액을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 5.0ml 중의 4-테디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라시클린 146mg(0.30 밀리몰)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 1-메틸피페라진 60mg(0.60 밀리몰)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고, 20 분 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 고체 생성물을 용매로 세척하고, 진공여과하여 건조시켰다.

[실시예 36]

4-테디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라시클린

헥산산 무수물 1.54 g(7.2 밀리몰) 및 10% Pd/C 촉매 150mg을 1,4-디옥산 6.0ml 및 메탄올 6.0ml 중의 4-테디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 300mg(0.72 밀리몰)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 7ml 중에 용해하고, 헥산 50ml로 적정하여 고체 생성물을 얻었다. 고체 생성물을 여과하고, 진공 여과하여 건조시켰다.

이로써, 현재 본 발명의 바람직한 실시 양태로 믿어지는 것들을 기재하였으나, 당업자라면, 본 발명의 사상으로부터 벗어남없이 다른 추가 실시 양태를 구성할 수 있으며, 이후 서술되는 청구 범위 내에 속하는 모든 추가 변형 및 수정이 본 발명에 포함됨을 인정할 것이다.

[실시예 37]

광독성 결정

BALB/c 3T3(CCL-163) 세포를 ATCC로부터 얻어 L-글루타민(4mM) 및 10% 신생아 송아지 혈청이 보충된 항균제 비 함유 돌베코 최소 필수 배지(4.5 g/l 글루코즈)(DMEM) 중에서 배양시켰다. 작업 세포 배양을 제조하고, 마이크로플라스마가 없음을 확인하였다. 세포들을 96-웰 플레이트 중에서 검사 품목으로 처리한 후, 스트렙토마이신 술페이트(100 µg/ml) 및 페니실린(100 IU/ml)을 배지에 첨가하였다.

DMSO 중의 일련의 테트라시클린 유도제 희석물을 최종 검사 농도에 대해 100x의 농도로 제조하였다. DMSO 중의 CMT 희석물을 세포에 적용하기 위해 항크스 균형 염용액(HBSS) 중에 희석하였다. 최종 DMSO 농도는 처리군 배양물과 대조군 배양물에서 1%이었다. 투여량 범위 확인 분석을 위해, 8개의 연속되는 희석물은 반로그 단계에서 100 내지 0.03mg/ml 범위를 포함하였으며, 최종 분석은 예상되는 50% 독성 점을 중심으로 하여 1/4 로그 단계에서 제조된 6 내지 8개 투여량을 사용하였다. 많은 경우 UV 광 치료없는 투여량 범위는 UV 광 치료와 함께 선택된 사용량 범위와 달랐다. 투여 용액에 의한 UV 흡광으로 인한 잘못된 음성 결과를 방지하기 위해 권장되는 최대 투여량은 100 µg/ml이다.

대조군: 각각의 분석은 음성(용매) 및 양성 대조군을 둘다 포함하였다. 매 96-웰 플레이트 마다 음성 대조군 배양물 12개 웰을 사용하였다. 클로르프로마진(시그마)를 양성 대조군으로 사용하였으며 CMT와 같이 제조하여 투여하였다.

일광 모의치료기: UVA H1 필터(320-400 nm)가 구비된 Dermalight SOL 3 일광 모의치료기를 적당한 높이로 조정하였다. 눈금이 매겨진 UV 복사계 UVA 센서를 이용하여 96-웰 미세적정판의 리드를 통한 에너지 측정을 수행하였다. 모의치료기 높이는  $1.7 \pm 0.1$  W/cm<sup>2</sup>의 UVA 에너지를 전달하도록 조정하였다(투여량은 1 J/cm<sup>2</sup>/분임).

광독성 분석: 처리하기 24 시간 전에 완전한 배지 1 µl의 웰 당 10<sup>4</sup> 개 3T3 세포를 시딩하여 각각의 검사물에 대한 복제 플레이트를 제조하였다. 처리 전, 배지를 제거하고, 세포를 미리 가온한 HBSS 125µl로 세척하였다. 검사물 희석물 50µl를 적당한 웰에 첨가하고, 플레이트를 다시 대략 1 시간 동안 인큐베이터에 넣었다. 1 시간 인큐베이션 후, 광독성 분석에 지정된 플레이트를 실온에서 50±2 분 동안  $1.7 \pm 0.1$  mW/cm<sup>2</sup> UVA 광에 노출시켜 5 J/cm<sup>2</sup>를 조사하였다. 세포독성 분석에 지정된 복제 플레이트를 50±2 분 동안 어두운 실온에 보관하였다. 50분 노광 기간 후 검사물 희석물을 플레이트로부터 기울여 따라내고, 세포를 HBSS 125 µl로 1회 세척하였다. 배지 100 µl를 모든 웰에 첨가하고, 세포를 24±1 시간 동안 상기와 같이 인큐베이션하였다.

24 시간 동안 인큐베이션한 후, 배지를 기울여 따라내고, 네츄럴 레드 함유 배지를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 다시 인큐베이터에 넣고 대략 3 시간 동안 인큐베이션하였다. 3 시간 후, 배지를 기울여 따라내고, 각 웰을 HBSS 250 µl로 1회 행구었다. 플레이트를 블롯팅하여 HBSS를 제거하고, 네츄럴 레드 용매 100 µl를 각각의 웰에 첨가하였다. 실온에서 최소 20 분 동안 인큐베이션(진탕하면서)한 후, 참조용으로 배크 외부 웰을 사용하여, 플레이트 판독기로 550 nm에서 흡광도를 측정하였다. 같은 플레이트 상에서 음성군에 의해 얻은 네츄럴 레드 양에 대해 검사물 및 양성 처리 대조군에 의해 얻은 네츄럴 레드 양을 비교하여 상대 생존율을 구하였다. UVA에 노광시킨 군과 노광시키지 않은 군 둘다의 IC<sub>50</sub> 값을 가능할 때마다 결정하였다. 각각의 CMT에 대해 1개 투여량 범위 확인 실험 및 2개 이상의 최종 단서 실험을 수행하였다.

광독성 결정: 테트라시클린 유도제의 광독성은 광역제 인자(PIF)로 측정할 수 있다. PIF는 UVA에 노광하지 않은 IC<sub>50</sub> [IC<sub>50</sub>(-UVA)]과 UVA에 노광한 IC<sub>50</sub> [IC<sub>50</sub>(+UVA)]를 비교하여 결정하였다.

$$PIF = \frac{IC_{50}(-UVA)}{IC_{50}(+UVA)}$$

만일 두 IC<sub>50</sub> 값을 모두 결정할 수 있다면, 광독성체와 비광독성체를 구별하는 인자 컷오프값은 5의 인자이다. 인자가 5 보다 큰 것은 검사물이 잠재적인 광독성을 갖고 있음을 나타낸다.

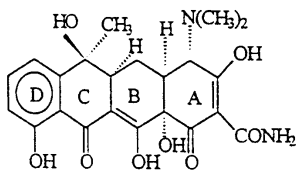
만일 화학물질이 +UVA에만 세포독성을 갖고, -UVA를 검사했을 때 세포독성이 없다면, 특정 수준의 잠재적 광독성을 나타내는 분명한 결과를 얻었다해도 인자를 계산할 수 없다. 이 경우, ">PIF"를 계산할 수 있고, 가장 큰 검사가능한 투여량 (-UVA)를 ">PIF"의 계산에 사용한다.

$$>PIF = \text{최대 투여량 (-UVA)} / IC_{50}(+UVA)$$

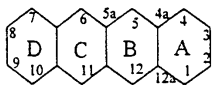
만일 화학물질이 검사된 최고 투여량까지 세포독성(생존률 50% 감소)을 보이지 않으면 잠재한 세포독성이 적음을 나타낸다.

### 구조식 색인

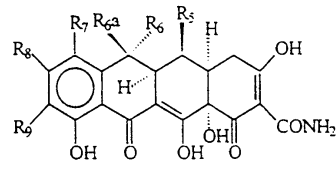
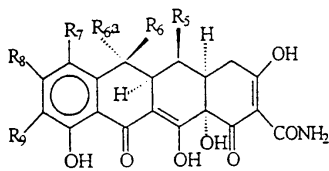
[구조식 A]



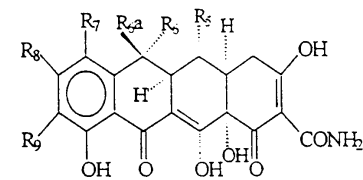
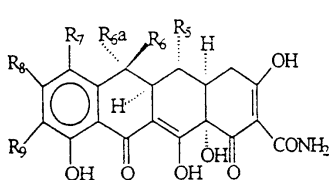
[구조식 B]



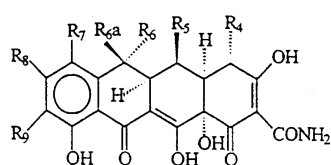
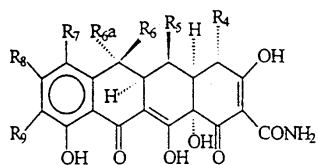
[구조식 C] [구조식 D]



[구조식 E] [구조식 F]

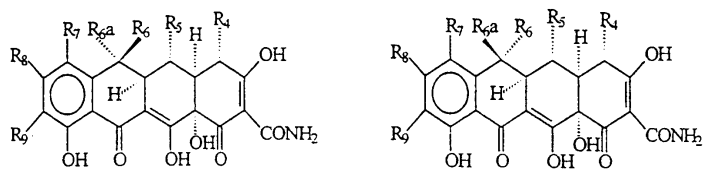


[구조식 G] [구조식 H]

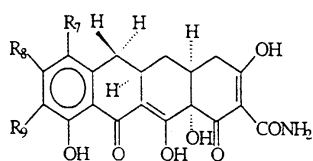




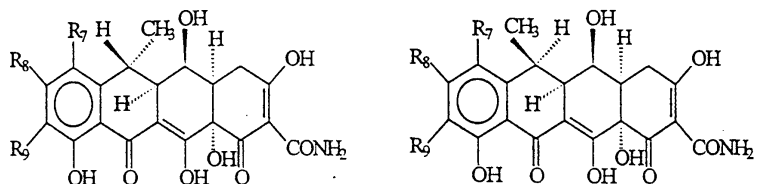
[구조식 I] [구조식 J]



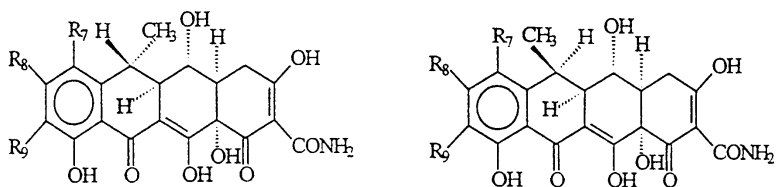
[구조식 K]



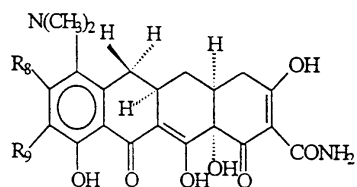
[구조식 L] [구조식 M]



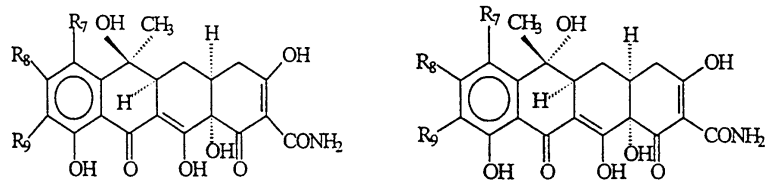
[구조식 N] [구조식 O]



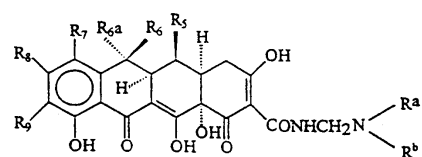
[구조식 P]



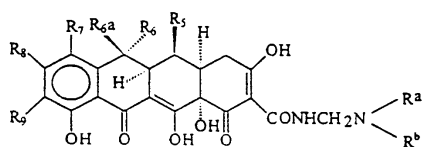
[구조식 Q] [구조식 R]



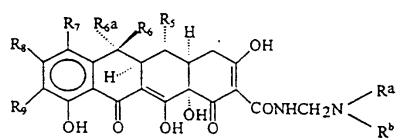
[구조식 S]



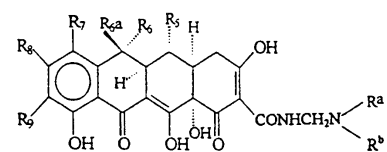
[구조식 T]



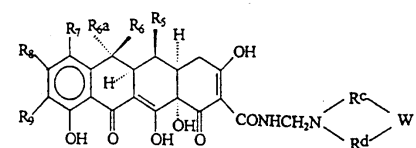
[구조식 U]



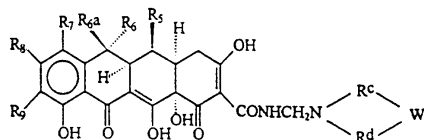
[구조식 V]



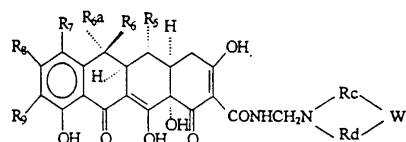
[구조식 W]



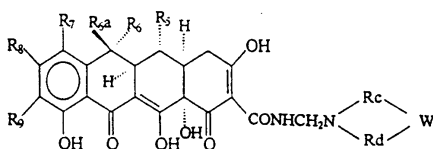
[구조식 X]



[구조식 Y]



[구조식 Z]



## 도면의 간단한 설명

도 1은 몇몇 테트라시클린 화합물에 대한 광역제 인자(광자극성 인자(PIF)로도 알려짐) 값을 도시한다. 도면의 화합물 COL 308은 상기 화학식 K에서  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 아미노이고, 화합물 COL 311은 상기 화학식 K에서  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 팔미트아미드이고, 화합물 COL 306은 상기 화학식 K에서  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 디메틸아미노인 화합물을 나타낸다. 화합물 COL 801은 상기 화학식 L, M, N 또는 O에서  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 아세트아미도이고, 화합물 COL 802는  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 디메틸아미노아세트아미도이고, 화합물 COL 804는  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 니트로이고, 화합물 COL 805는  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 아미노인 화합물을 나타낸다. 화학식 P에서는  $R_7$ 이 수소이고,  $R_8$ 이 수소이고,  $R_9$ 가 니트로이다.

## 발명의 상세한 설명

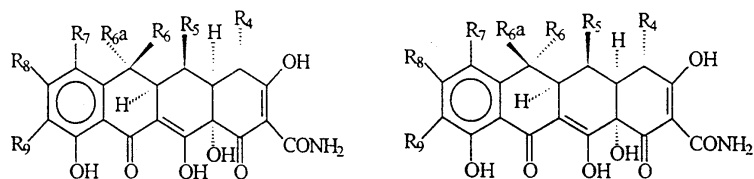
본 발명의 특히 바람직한 화합물은 4-데디메틸아미노테트라시클린 분자 상의 C7 및(또는) C9 위치에 D 고리 치환체를 갖는 것이다. 이러한 화합물에는 7-아지도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아지도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아지도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-니트로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-아미노-9-니트로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7,9-디아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-에톡시티오카르보닐티오-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아지도-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아지도-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-아지도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아지도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아지도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-니트로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아미노-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테

트라시클린, 9-아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-아미노-9-니트로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7,9-디아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-에톡시티오키아르보닐티오-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아지도-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아미노-8-클로로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-니트로-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아세트아미도-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 및 9-에톡시티오키아르보닐티오-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린이 포함된다.

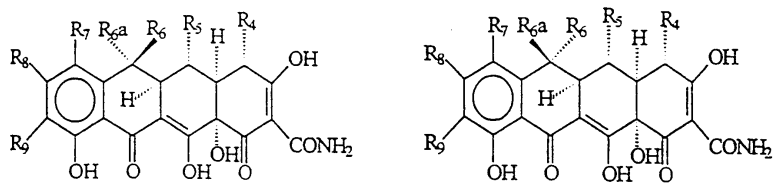
그 밖에, D 고리의 C8 위치를 할로젠화하여 8-할로-데디메틸아미노테트라시클린 유도체를 제공할 수도 있다. 본원에 사용된 할로젠은 염소, 불소, 브롬 및 요오드일 수 있다. 8-할로-데디메틸아미노테트라시클린 유도체의 예로는 9-아미노-8-클로로-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린, 9-아미노-8-클로로-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 및 9-아미노-8-클로로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린이 있다.

본 발명의 한 실시 양태는 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체의 C4를 옥심, NH-알킬 또는 N-NH-알킬기로 치환한 것이다. 하기 일반 화학식 G, H, I 또는 J의 화합물이 포함된다.

[구조식 G] [구조식 H]



[구조식 I] [구조식 J]



(상기 식들에서, R<sub>7</sub>은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오키아르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>6a</sub>는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>6</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 NOH, N-NH-A 및 NH-A(이 때, A는 저급 알킬기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>8</sub>은 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>9</sub>는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오키아르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH<sub>2</sub>)CO로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 수소 또는 저급 알킬이며,

단, R<sub>4</sub>가 NOH, N-NH-알킬 또는 NH-알킬이고, R<sub>7</sub>, R<sub>6a</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 모두 수소일 때, R<sub>8</sub>은 반드시 할로젠이어야 하고;

R<sub>4</sub>가 NOH이고, R<sub>6a</sub>가 메틸이고, R<sub>6</sub>이 수소 또는 히드록실이고, R<sub>7</sub>이 할로젠이고, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 모두 수소일 때, R<sub>8</sub>은 반드시 할로젠이어야 하고;

R<sub>4</sub>가 N-NH-알킬이고, R<sub>6a</sub>가 메틸이고, R<sub>6</sub>이 히드록실이고, R<sub>7</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 모두 수소일 때, R<sub>8</sub>은 반드시 할로젠이어야 하고;

R<sub>4</sub>가 NH-알킬이고, R<sub>6a</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 모두 수소이고, R<sub>7</sub>이 수소, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 할로젠, 디(저급 알킬)아미노 또는 히드록실일 때, R<sub>8</sub>은 반드시 할로젠이어야 하고;

R<sub>4</sub>가 NH-알킬이고, R<sub>6a</sub>가 메틸이고, R<sub>6</sub> 및 R<sub>9</sub>가 모두 수소이고, R<sub>5</sub>가 히드록실이고, R<sub>7</sub>이 모노(저급 알킬)아미노 또는 디(저급 알킬)아미노일 때, R<sub>8</sub>은 반드시 할로젠이어야 하고;

R<sub>4</sub>가 NH-알킬이고, R<sub>6a</sub>가 메틸이고, R<sub>6</sub>이 히드록시 또는 수소이고, R<sub>7</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 모두 수소일 때, R<sub>8</sub>은 반드시 할로젠이어야 한다)

신규한 4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체의 A-D 고리 상의 치환체의 입체 화학이 명시되지 않았다면, 모든 에피머를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

본원에서 사용된 NH-알킬, N-NH-알킬, 알콕시 및 알킬기는 1 내지 26개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화 알킬 탄소쇄를 포함한다. 예를 들면, 알킬기는 10 내지 26개 탄소 원자를 갖는 지방 알킬을 포함한다. 포화 지방 알킬기의 예로는 라우릴, 미리스틸, 팔미틸, 스테아틸 등이 있다. 불포화 지방 알킬기의 예로는 팔미톨레일, 올레일, 리놀레일, 리놀레닐 등이 있다.

알킬기는 또한 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화 탄소쇄를 포함하는 저급 알킬을 포함한다. 저급 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소부틸, n-부틸, 2급 부틸, 3급 부틸, n-펜틸 및 벤질이 있다. 아실기의 알킬 잔기는 상기 정의한 바와 같다. 아실기의 예로는 상기 기재한 것과 같은 지방산을 포함하는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 및 아실기를 포함한다.

바람직한 옥심 화합물에는 7-아지도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아지도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아지도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-니트로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-아미노-9-니트로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7,9-디아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-에톡시티오키아르보닐티오-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아지도-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-아지도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아지도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아지도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노

-4-옥시미노테트라시클린, 9-니트로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아미노-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-아미노-9-니트로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린(9-디메틸아미노아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린으로도 알려짐), 7,9-디아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-에톡시티오카르보닐티오-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 7-디메틸아미노-9-아세트아미도-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아지도-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아미노-8-클로로-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-니트로-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아세트아미도-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린 및 9-에톡시티오카르보닐티오-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린이 포함된다.

그 밖에, D 고리의 C8 위치가 할로젠화되어 8-할로-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린 유도체를 제공할 수도 있다. 예로는 9-아미노-8-클로로-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린, 9-아미노-8-클로로-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린 및 9-아미노-8-클로로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린이 있다.

[illegible]

시-4-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존, 9-(N,N-디메틸)글리실아미노-7-디메틸아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존 및 9-에톡시티오카르보닐티오-7-디메틸아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존이 포함된다.

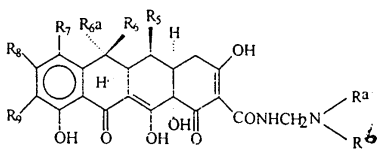
그 밖에, D 고리의 C8 위치가 할로젠화되어 8-할로-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존 유도체를 제공할 수도 있다. 예로는 9-아미노-8-클로로-7-디메틸아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존, 9-아미노-8-클로로-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존 및 9-아미노-8-클로로-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린-4-메틸 또는 에틸 히드라존이 있다.

본 발명의 신규한 4-테디메틸아미노테트라시클린 유도체는 또한 A 고리의 C4 위치에 NH-알킬(알킬아미노) 치환체를 갖는 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 상기한 바와 같이, C5, C6, C6a, C7, C8 및(또는) C9 위치에 치환체를 갖는다. 예로는 9-아지도-8-클로로-7-디메틸아미노-5-히드록시-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린이 있다.

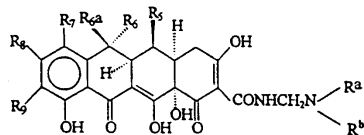
그 밖에, 헥사노일아미노기가 본 발명의 임의의 화합물의 D 고리상 C9 위치에 첨가될 수 있다. 예로는 4-테디메틸아미노-6-테메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라시클린이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 다른 실시 양태에서는 4-테디메틸아미노테트라시클린 유도체가 상기 화합물의 만니히 유도체이다. 이러한 유도체의 예로는 하기 일반 화학식 S, T, U, V, W, X, Y 또는 Z를 갖는 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되거나 허용되지 않는 염을 포함한다.

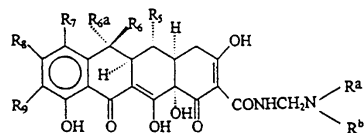
[구조식 S]



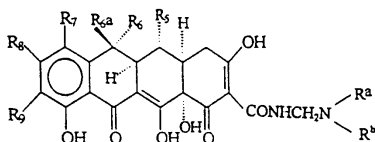
[구조식 T]



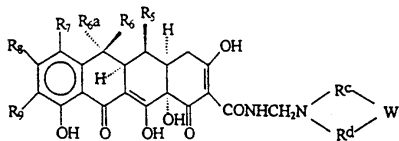
[구조식 U]



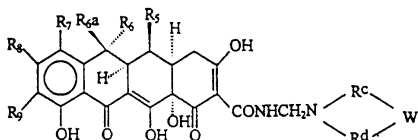
[구조식 V]



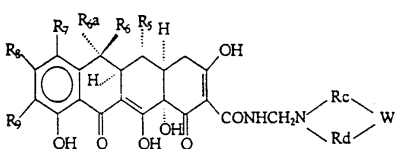
[구조식 W]



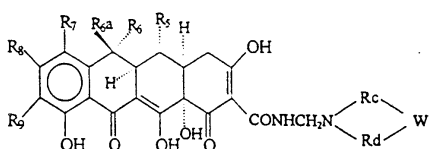
[구조식 X]



[구조식 Y]



[구조식 Z]



(상기 식들에서,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의한 바와 같고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 1-메틸에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단  $R^a$  및  $R^b$ 가 둘다 수소일 수는 없고;

$R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로  $(CH_2)_nCHR^e$ (이 때, n은 0 또는 1이고,  $R^e$ 는 수소, 알킬, 히드록시, 저급 ( $C_1$ - $C_3$ ) 알콕시, 아미노 또는 니트로로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

W는  $(CHR^e)_m$ (이 때, m은 0 내지 3이고,  $R^e$ 는 상기과 같음), NH,  $N(C_1-C_3)$  직쇄 또는 분지쇄 알킬, O, S 및  $N(C_1-C_4)$  직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다)

예를 들어, m이 0일 때,  $R^c$  및  $R^d$ 는 예를 들면, 피롤리디노 또는 치환된 피롤리디노 고리, 모르폴리노 또는 치환된 모르폴리노 고리, 또는 피페라지노 또는 치환된 피페라지노 고리와 같은 3-5 원 고리로 서로 결합되어 있다.

이러한 만니히 유도체로는 예를 들면, C2 위치에 피페라지-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 모르폴린-1-일 또는 피롤리딘-1-일 치환체를 갖는 화합물이 포함된다. 이들 화합물은 상기한 바와 같이, C4, C5, C6, C6a, C7, C8 및(또는) C9 위치에



치환체를 갖는다. 이러한 화합물의 예로는 N-모르폴린-1-일메틸-4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린, N-피롤리딘-1-일메틸-4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린, N-모르폴린-1-일메틸-4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라시클린, N-피롤리딘-1-일메틸-4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라시클린이 있지만 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 신규한 4-데디메틸아미노테트라시클린 화합물 또는 그의 염은 당업계에서 공지된 방법으로 쉽게 제조하거나 구입할 수 있는 출발 반응물들을 이용하여 C7, C8 및(또는) C9 위치에 대해 D 고리 치환 반응을 실행함으로써 제조할 수 있다(예를 들면, 미츠비시 화학의 문헌 [The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics, Marcel Dekker, New York(1978), Ch.6], 라브카(Hlavka, J) 및 부쓰(J.H. Boothe)의 문헌 [The Tetracyclines, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, page 18(1985) 및 미국 특허 제4,704,383호, 제3,226,436호, 제3,047,626호, 제3,518,306호 및 제5,532,227호 참조).

예를 들면, 7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 공지된 출발 반응물을 사용하고, 이들 화합물을 강산 및 질산 금속염으로 처리하여, D 고리 상 C9 위치의 질화를 성취할 수 있고, 신규한 9-니트로 화합물을 제조할 수 있다. 본 발명에 사용하기 적합한 강산의 예로는 황산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 또는 과염소산이 있다. 적합한 질산금속염에는 예를 들면, 칼슘, 칼륨 또는 나트륨 질산염이 있다. D 고리 상 C9 위치가 질화를 거치게 되면 대응하는 9-니트로-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-니트로-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 화합물을 형성한다.

D 고리 상 C9 위치의 아민화는 9-니트로-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-니트로-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-니트로-4-데디메틸아미노테트라시클린을 라니 니켈, 산화 백금 또는 탄소상 팔라듐과 같은 적합한 지지 촉매 존재 하에 수소로 처리하여 성취할 수 있다. 이어서, 이를 여과하고, 에테르와 같은 유기 용매로 세척한다. C9 치환체를 환원시켜 대응하는 9-아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-아미노-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 화합물을 형성한다.

D 고리 상 C9 위치의 아미노기는 아실아미노기, 바람직하게는 술폰아미노기로 변환시킬 수 있다. 예를 들어, 9-아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-아미노-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 화합물을 용매 중에 분산된 적합한 산 스캐빈저의 존재 하에 아실 클로라이드, 아실 무수물, 혼합 아실 무수물, 술폰 클로라이드 또는 술폰 무수물로 처리한다. 산 스캐빈저는 중탄산나트륨, 아세트산나트륨, 피리딘, 트리에틸아민, N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드, N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 또는 염기성 이온 교환 수지로부터 선택되는 것이 적합하다. 아실화 반응에 적합한 용매로는 물, 물-테트라히드로퓨란, N-메틸피롤리돈, 1,3-디메틸-2-이미다졸리돈, 헥사메틸포스포르아미드, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘 또는 1,2-디메톡시에탄이 있다. C9 아미노기를 아세트아미노기로 변환시키면, 예를 들어, 대응하는 9-아세트아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-아세트아미노-6-데옥시-4-데디메틸아미노 테트라시클린을 형성할 수 있다.

디아조늄기 또한 D 고리 상 C9 위치에 치환할 수 있다. 대개, 메탄올 중의 0.1 N HCl 중의 9-아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-아미노-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-아미노-4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체를 n-부틸 니트라이트로 처리하여 대응하는 9-디아조늄-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-디아조늄-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-디아조늄 유도체를 형성할 수 있다.

9-디아조늄-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-디아조늄-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-디아조늄 유도체를 메탄올성 염산과 나트륨 아지드와 같은 트리аз 화합물로 처리하면 9-아지도-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-아지도-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-아지도 유도체를 형성할 수 있다.

또는, 에톡시티오키아르보닐티오기를 D 고리 상 C9 위치에 치환할 수 있다. 예를 들면, 9-디아조늄-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-디아조늄-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-디아조늄-4-데디메틸아미노테트라시클린 유도체를 칼륨 에틸 크산테이트와 같은 산금속염으로 처리하여 대응하는 9-에톡시티오키아르보닐티오-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린 또는 9-에톡시티오키아르보닐티오-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라시클린과 같은 9-에톡시티오키아르보닐티오 유도체를 형성한다.

상기 반응들은 4-테디메틸아미노테트라시클린 분자 상 C9 위치의 치환 반응을 기재한 것이다. 몇몇 치환 반응은 사용된 출발 반응물 또는 조건에 따라 C7 위치에서 일어나 7-디아조늄-6-테메틸-6-테옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린 또는 7-아지도-6-테메틸-6-테옥시-4-테디메틸아미노테트라시클린과 같은 7-치환-4-테디메틸아미노테트라시클린 유도체를 발생시킬 수 있다. 7-치환 유도체는 이후 논의되는 바와 같이 9-치환 유도체로부터 분리하여 정제할 수 있다.

본 발명의 신규한 7 또는 9-아지도-4-테디메틸아미노테트라시클린은 수소 할라이드, 수소 할라이드로 포화된 황산 또는 수소 할라이드로 포화된 메탄술폰산으로 처리하여 C8 위치를 할로겐화할 수 있다. 수소 할라이드가 수소 클로라이드일 때 단리되는 생성물은 8-클로로 (7 또는 9) 아미노-4-테디메틸아미노테트라시클린 유도체이다. 특히 바람직한 할로겐화 화합물은 9-아세트아미도-8-클로로-7-디메틸아미노-6-테옥시-6-테메틸-4-테디메틸아미노 테트라시클린이다.

한 실시 양태에서, 본 발명의 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물은 A 고리 상 C4 위치에 옥심(NOH), 알킬아미노(NH-알킬) 또는 알킬히드라존(N-NH-알킬)기를 갖는다. 이들 화합물은 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 4-히드록시테트라시클로옥사이드를 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매 중에서 알칼리성 조건 하에 히드록시아민 또는 에틸히드라진으로 처리할 수 있다. C4 위치에서 치환 반응이 일어나 4-테디메틸아미노-4-옥시미노테트라시클린 및 4-테디메틸아미노테트라시클린-4-알킬히드라존 화합물이 알칼리 금속염으로 단리될 수 있다(미국 특허 제 3,622,627호, 동 제 3,159,675호 및 동 제 3,345,370호 참조). 앞서 기재한 방법을 이용하여 D 고리 상 C7, C8 및(또는) C9 위치에 치환 반응시키면 본 발명의 신규한 4-옥심, 4-히드라존 및 4-아미노알킬 화합물이 생성된다.

만니히 유도체는 당업계에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 상기 테트라시클린 유도체를 포름알데하이드 및 적당한 아민으로 처리할 수 있다.

상기에 테트라시클린의 유도체로서 구체적인 실시 양태 예를 기재하였다. 그러나, 본 발명의 화합물이 테트라시클린 유도체에만 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 앞서 언급한 테트라시클린 유도체로서 산시클린, 미노시클린 및 독시시클린의 동일한 4-테디메틸아미노 유도체 및 4-치환 4-테디메틸아미노를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

본 발명은 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물의 산부가염 및 금속염을 비롯한 염을 포함한다. 이러한 염은 제약학적으로 허용되는 산 및 금속 및 제약학적으로 허용되지 않는 산 및 금속을 사용하여 널리 공지된 방법으로 형성한다. "제약학적으로 허용되는"은 화합물의 독성을 실질적으로 증가시키지 않는 염형성 산 및 금속을 의미한다.

적합한 염의 예로는 염화수산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 광산의 염과, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 글론산, 숙신산, 아릴술폰산, 엘르 들면, p-톨루엔술폰산과 같은 유기 산의 염이 포함된다. 치료에는 유용하지 않지만, 제약학적으로 허용되지 않는 산부가염이 신규 물질의 단리 및 정제에는 유용할 수 있다. 또한 이들은 제약학적으로 허용되는 염의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 종류 중 보다 일반적인 염으로는 불화수소산 및 과염소산으로 형성된 것이 있다. 불화수소염은 염화수소산에 용해하고, 형성된 염화수소산염을 결정화함으로써 제약학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 염화수소염의 제조에 특히 유용하다. 과염소산염은 새로운 생성물의 정제 및 결정화에 유용하다.

일반적으로, 금속염은 제조할 수 있고 다양한 용도에 유용하지만, 제약학적으로 허용되는 금속염은 그들의 치료 유용성 때문에 특히 유용하다. 제약학적으로 허용되는 금속에는 보다 일반적으로 나트륨, 칼륨 및 원자 20 이하의 알칼리토 금속, 즉, 마그네슘 및 칼슘과 그밖에, 알루미늄, 아연, 철 및 망간이 포함된다. 물론, 금속염은 착염, 즉, 테트라시클린 분야에 널리 인정된 금속 킬레이트를 포함한다.

본 발명의 신규한 화합물은 제조 후 당업계에 공지된 표준 방법으로 편리하게 정제할 수 있다. 적합한 몇몇 예로는 적합한 용매로부터의 결정화 또는 분배 컬럼 크로마토그래피가 있다.

본 발명의 신규한 4-테디메틸아미노테트라시클린 화합물은 생체 내에서, 시험관 내에서 및 생체 외에서, 예를 들면, 살아 있는 포유 동물 내에서, 배양된 조직, 장기 또는 세포계 내에서 사용할 수 있다. 포유 동물에는 예를 들면, 개 및 고양이 같은 애완 동물, 들쥐 및 생쥐 같은 실험실 동물, 및 말 및 소와 같은 농장 동물 뿐만 아니라 사람을 포함한다. "조직"은 본원에서 특정 특수 기능을 함께 수행하는 유사하게 분화된 세포들의 집합체를 나타내는 것으로 사용된다. 배양 세포계는 상피, 내피, 적혈구 및 백혈구 세포와 같은 포유 동물 세포를 포함한다. 보다 구체적으로, 사람 말초혈 단핵세포, 활액 섬유아 세포 등이 포함된다.

본 발명은 비항균량의 테트라시클린 화합물로부터 혜택을 받을 수 있는 상태 또는 질환으로 고통받는 포유 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 상태의 예로는 과다한 콜라겐 파괴, 과다한 MMP 효소 활성화, 과다한 TNF 활성화, 과다한 산화질소 활성화, 과다한 IL-1 활성화, 과다한 엘라스타제 활성화, 과다한 골밀도 손실, 과다한 단백질 분해, 과다한 근육 소모, 콜라겐의 과다한 당화, 과다한 COX-2 활성화, 불충분한 골 단백질 합성, 불충분한 IL-10(인터루킨-10) 생성 또는 과다한 인지질분해효소 A<sub>2</sub> 활성을 특징으로 하는 것들이 포함된다. 치료 방법은 본 발명의 테트라시클린 화합물 유효량을 포유 동물에 투여하는 것을 포함한다.

용어 "과다한"은 본원에서 포유 동물 또는 포유 동물 세포에서 특정 병변성 문제를 초래하는 통상적인 활성화 보다 증가된 활성을 나타내는 것으로 사용된다.

본 발명의 생체내 실험에 의해, 의학적 및 수의학적 질환, 상태 및 증후군의 경감 또는 완화에 적용이 가능해졌다. 특히, 본 발명은 복부대동맥류, 각막궤양, 치주질환, 당뇨병, 당뇨병, 피부경화증, 조로증(早老症), 폐질환, 암, 이식편대숙주병, 기능저하성 골수질환, 혈소판감소증, 보철관절 이식물의 느슨해짐, 척추관절증, 골다공증, 파젯병(Paget's disease), 자가면역질환, 전신성 홍반성 루프스, 급성 또는 만성 염증 상태, 신질환 또는 연결 조직 질환을 포함하는 상태 또는 질환으로 고통받는 포유 동물에게 테트라시클린 화합물 유효량을 투여하여 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명의 테트라시클린 화합물로 치료가능한 암 상태에는 암종, 모세포종, 카포시 육종과 같은 육종, 교종 및 12개 주요 암, 전립선암, 유방암, 폐암, 결장직장암, 방광암, 비호지킨림프종, 자궁암, 흑색종, 신장암, 백혈병, 난소암 및 췌장암이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 테트라시클린 화합물로 치료가능한 급성 또는 만성 염증 상태에는 예를 들면, 염증성 장질환, 관절염, 골관절염, 류마티스관절염, 췌장염, 신장염, 사구체신염, 폐혈증, 폐혈성 속, 지질다당류 내독소 속, 다중계통 기관 부전 또는 건선이 있다.

본 발명을 이용하여 치료가능한 폐질환으로는 예를 들면, ARDS(Adult respiratory distress syndrome: 성인성 호흡곤란 증후군), 낭성섬유증, 기종 또는 독극물 흡입에 따른 급성 폐손상이 포함된다. 독극물의 예로는 산, 화학물질, 산업 및 군 유해물질, 매연 및 기타 독성 연소물이 있다.

본 발명의 신규한 테트라시클린 화합물은 또한 신질환을 치료하는데도 사용될 수 있다. 신질환의 예로는 만성 신부전, 급성 신부전, 신장염 또는 사구체신염이 있다.

본원에서 사용되는 테트라시클린 화합물의 유효량은 상기 질환 또는 상태를 치료하는 명시된 결과를 달성하는 데 효과가 있는 양을 나타낸다. 테트라시클린 화합물 또는 유도체는 항균 활성이 거의 또는 전혀 없는 양으로 제공하는 것이 바람직하다. 테트라시클린 화합물 또는 유도체는 미생물의 성장을 현저하게 방지하지 못하면 항균제로서 효과가 없다. 따라서, 본 발명의 방법은 항균 특성을 감소시키거나 제거하기 위해 화학적으로 변형된 테트라시클린 유도체를 사용하는 것이 유익할 수 있다. 이렇게 화학적으로 변형된 테트라시클린 (CMT)은 항균성 테트라시클린 보다 높은 농도로 사용할 수 있으며, 유익한 미생물의 무차별한 사멸, 및 이러한 화합물을 항균량 또는 항박테리아량으로 사용했을 때 종종 수반되는 내성 미생물의 출현과 같은 특정 불이익을 피할 수 있기 때문에 그의 사용이 본 발명에 바람직하다.

포유 동물에 대한 최대 투여량은 원치않는 부작용 또는 견뎌낼 수 없는 부작용을 초래하지 않는 최대 투여량이다. 최소 투여량은 처음으로 효과가 관찰되는 가장 적은 투여량이다. 예를 들면, 테트라시클린 화합물은 약 0.1mg/kg/일 내지 약 30mg/kg/일, 바람직하게는 약 1mg/kg/일 내지 약 18mg/kg/일의 양으로 투여할 수 있다. 어떠한 경우에도, 기술자는 당 분야의 기술 및 지식에 따라야 하며, 본 발명은 상기한 효과를 얻는데 효과가 있는 투여량을 제한 없이 포함한다.

본 발명의 방법은 포유 동물 세포 또는 포유 동물에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 데 효과가 있는 양의 테트라시클린 유도체를 투여하거나 제공하는 것을 포함한다.

테트라시클린 유도체의 투여는 다양한 방법으로 성취될 수 있다. 배양된 세포계(시험관 내)에서는 테트라시클린 유도체의 유효량과 세포들을 직접 접촉시켜 테트라시클린 유도체를 투여할 수 있다.

살아있는 포유 동물(생체 내)에서는, 본 발명의 테트라시클린 유도체를 방출 제어 전달 시스템을 비롯한, 비경구 및 장내 경로로 전신에 투여할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 테트라시클린 유도체를 바람직한 전달 경로인 정맥을 통해 (예, 정맥 주사) 쉽게 투여할 수 있다. 정맥 주사 투여는 당업자들이 인정하기에 적합한 제약학적 담체 (비히클) 또는 보형제 중에 테트라시클린 유도체를 혼합하여 성취할 수 있다.

경구 또는 장내 사용 또한 고려될 수 있으며, 정제, 캡슐, 필제, 트로체제, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등과 같은 제형을 테트라시클린 유도체를 제공하는 데 사용할 수 있다.

또 다른 테트라시클린 유도체 전달 방법으로 국부 도포 적용이 있다. 따라서, 담체는 국부 도포에 사용하기 적합한 것이 바람직하다. 이러한 국부 도포 용도에 적합할 것으로 보이는 조성물에는 젤, 고약, 로션, 크림, 연고 등이 포함된다. 테트라시클린 유도체는 또한 지지 주약 또는 매트릭스 등과 혼합되어 피부에 직접 적용될 수 있는 예비포장된 외과용 또는 화상 드레싱 또는 붕대로 제공될 수 있다. 따라서, 비히클 중에 약 25% (중량/중량) 이하의 양으로 테트라시클린 유도체를 국부 적용하는 것이 조처에 따라 적합하다. 보다 바람직한 것은 약 0.1% 내지 약 10%의 테트라시클린 유도체가 상기 질환 또는 상태를 치료하는 데 효과적인 것으로 여겨진다. 상기와 같은 양은 치료할 피험자에게 있어서 현저한 독성을 유발하지 않을 것으로 믿는다.

예를 들면, 특정 경우에는, 단지 제한된 생물 분포만을 갖는 테트라시클린 화합물이 국부적 활성화에 바람직할 수 있다. 이들 비흡수성 CMT의 국부 적용은 경구 손상에 바람직한데, 이는 삼켰을 경우에도 CMT가 심각한 수준으로 흡수되지 않기 때문이다.

테트라시클린 유도체를 배합하거나 조합하여 국부 및 전신 투여하는 것이 또한 본 발명에 포함된다. 예를 들면, 비흡수성 테트라시클린 화합물은 국부적으로 투여할 수 있고, 피험자에게서 실질적인 흡수 및 효과적인 전신 분포가 가능한 테트라시클린 화합물은 전신 투여할 수 있다.

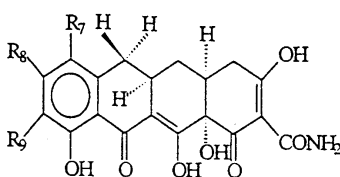
### 광독성

한 실시 양태에서, 본 발명은 광독성이 낮은 일군의 화합물에 관한 것이다. 잠재적인 광독성 테트라시클린 유도체를 확인하기 위해서, 3T3 네추럴 레드 광독성 분석법을 이용하였다. 이 분석법은 문헌 [In Vitro 12:305-327, 1998]에 기재되어 있다.

간단히 설명하면, 3T3 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 성장 배지를 제거하고, 일련의 CMT 희석물을 함유한 페놀-레드 비함유 향크스 균형 염용액 (화합물 당 플레이트 2개)으로 대체하였다. 최초 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, 플레이트 1개는 일광 모의치료기로 5J/cm<sup>2</sup>의 UVA/백색광에 노광시키고, 다른 1개는 어두운 곳에 보관하였다. 이어서, 플레이트들을 행구고, 다시 영양분을 공급하여 24시간 동안 인큐베이션하였다. 네추럴 레드 흡수로 세포 가시도를 측정하였다. 공개된 안내서를 따라 노광처리한 투여량과 노광처리하지 않은 투여량 간의 상대 독성으로 광독성을 측정한다(참조 화합물은 구입가능한 테트라시클린, 독시시클린 및 미노시클린을 포함한다). 상대독성을 광역제 인자 (Photoinhibition factor: PIF)로 부른다. 이 분석법에서 화합물의 광독성 반응은 생체내에서의 습성과 일치한다.

광독성이 낮은 테트라시클린 유도체 군의 광독성은 미노시클린의 75% 미만, 바람직하게는 60% 미만, 가장 바람직하게는 50% 미만인 것이다. 광독성이 낮은 테트라시클린 유도체의 PIF 값은 1인 것이 좋다. PIF 값이 1이면, 화합물은 측정가능한 광독성이 없는 것으로 본다. 이 군의 화합물로는 하기 화학식 K, L, M, N, O 및 P를 갖는 테트라시클린 화합물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[구조식 K]

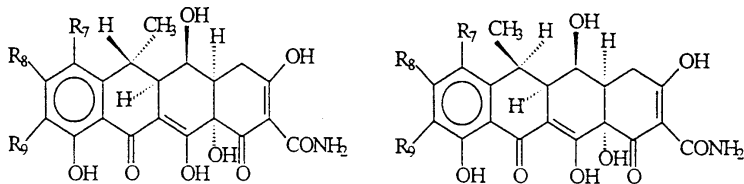


(상기 식에서,  $R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아미노이거나,

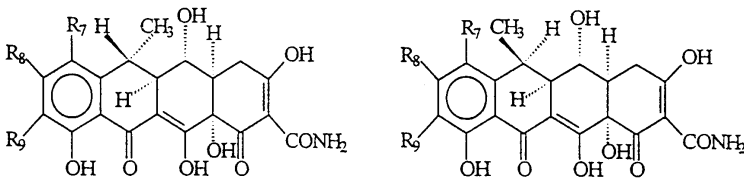
$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 팔미트아미드이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 디메틸아미노이다)

[구조식 L] [구조식 M]



[구조식 N] [구조식 O]



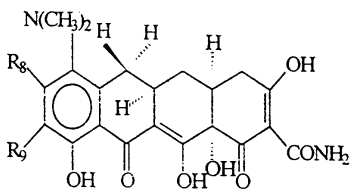
(상기 식들에서,  $R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아세트아미도이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 디메틸아미노아세트아미도이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 니트로이거나,

$R_7$ 은 수소이고,  $R_8$ 은 수소이고,  $R_9$ 는 아미노이다)

[구조식 P]



(상기 식에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 수소 및 니트로이다)

도면

도면1

